



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I774905 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 08 月 21 日

(21)申請案號：108100804

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 01 月 09 日

(51)Int. Cl.：

C07D487/04 (2006.01)**A61K31/519 (2006.01)**

(30)優先權：2018/01/10

世界智慧財產權組織

PCT/EP2018/050598

(71)申請人：瑞士商愛杜西亞製藥有限公司 (瑞士) IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD (CH)
瑞士(72)發明人：佛洛伊德菲克斯 喜兒薇 FROIDEVAUX, SYLVIE (FR)；胡布勒 法蘭西斯
HUBLER, FRANCIS (FR)；莫非 馬克 MURPHY, MARK (GB)；藍奈柏 多特
RENNEBERG, DORTE (DE)；斯坦 賽門 STAMM, SIMON (CH)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2006/042102A2

WO 2014/134426A1

審查人員：徐永任

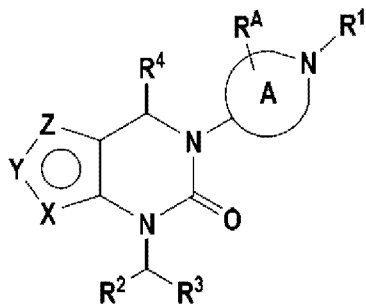
申請專利範圍項數：17 項 圖式數：0 共 333 頁

(54)名稱

C5a 受體調節劑

(57)摘要

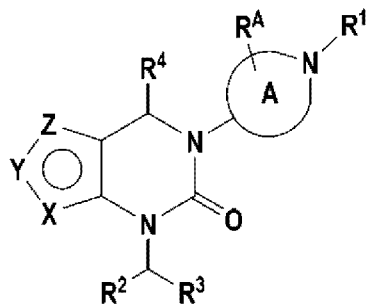
本發明係關於：式(I)之衍生物



式(I)

其中環 A、X、Y、Z、R^A、R¹、R²、R³ 及 R⁴ 如實施方式中所描述；其等製備；其等醫藥學上可接受之鹽及其等作為藥品之用途；含有一或多種式(I)化合物之醫藥組合物；以及尤其其等作為 C5a 受體調節劑之用途。

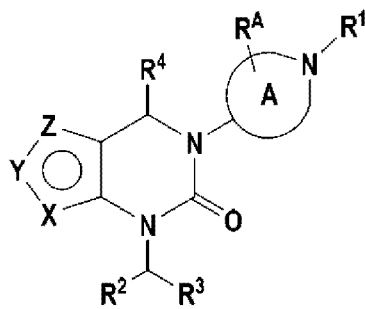
The present invention relates to derivatives of formula (I)



Formula (I)

wherein Ring A, X, Y, Z, R^A, R¹, R², R³ and R⁴ are as described in the description, to their preparation, to pharmaceutically acceptable salts thereof, and to their use as pharmaceuticals, to pharmaceutical compositions containing one or more compounds of formula (I), and especially to their use as C5a receptor modulators.

特徵化學式：



式(I)



I774905

【發明摘要】

【中文發明名稱】

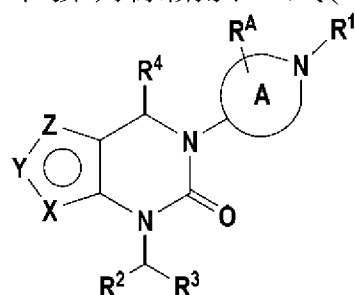
C5a受體調節劑

【英文發明名稱】

C5a RECEPTOR MODULATORS

【中文】

本發明係關於：式(I)之衍生物

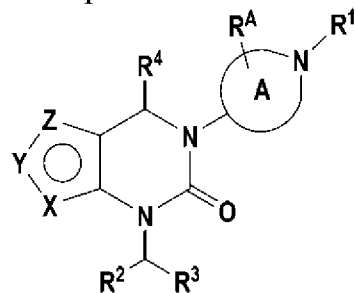


式(I)

其中環A、X、Y、Z、 R^A 、 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 如實施方式中所描述；其等製備；其等醫藥學上可接受之鹽及其等作為藥品之用途；含有一或多種式(I)化合物之醫藥組合物；以及尤其其等作為C5a受體調節劑之用途。

【英文】

The present invention relates to derivatives of formula (I)



Formula (I)

wherein Ring A, X, Y, Z, R^A , R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are as described in the description, to their preparation, to pharmaceutically acceptable salts

thereof, and to their use as pharmaceuticals, to pharmaceutical compositions containing one or more compounds of formula (I), and especially to their use as C5a receptor modulators.

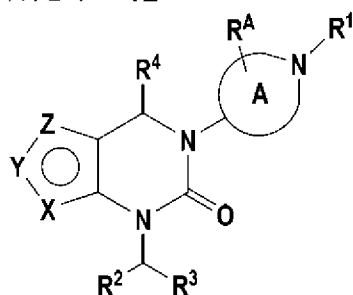
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



式(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

C5a受體調節劑

【英文發明名稱】

C5a RECEPTOR MODULATORS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於式(I)之新穎C5a受體調節劑及其作為藥品之用途。本發明亦係關於相關態樣，包括製備化合物之製程、含有一或多種式(I)化合物之醫藥組合物及其用作C5a受體調節劑之用途，尤其治療以下之用途：血管炎疾病或病症；涉及血管內微泡釋放之發炎性疾病或病症；免疫複合體(IC)疾病或病症；神經退化性疾病或病症；補體相關發炎性疾疾病或病症；水疱疾病或病症；與缺血及/或缺血性再灌注損傷相關之疾病或病症；發炎性腸疾病或病症；自體免疫疾病或病症；以及因接觸人造表面引起之接觸性過敏及發炎之有害後果；經增加白血球及血小板活化(及其對組織之浸潤)；與中毒或諸如外傷之損傷、出血、休克或包括移植之手術相關的病理性後遺症，此等後遺症包括多重器官衰竭(multiple organ failure；MOF)、敗血性休克、中毒所致之休克或急性肺發炎性損傷；與胰島素依賴型糖尿病相關之病理性後遺症；心肌梗塞或血栓；水腫或經升高毛細管滲透性；減少因心肺繞道及/或心臟麻痺誘發之冠狀內皮細胞功能障礙；或癌症。

【先前技術】

【0002】 C5aR1 (CD88)為屬於視紅紫質樣家族之七跨膜結合G蛋白偶聯受體(seven transmembrane bound G protein coupled receptor；

GPCR)，其基因位於染色體19上。其偶聯至百日咳毒素敏感Gialpha2、Gialpha3或百日咳毒素不敏感Galpha16且引發若干下游信號傳導路徑。C5aR1表現於包括單核球、嗜中性球、肥大細胞、嗜鹼性球及嗜酸性球之數種免疫細胞類型上。另外，其表現於包括肝細胞、肺細胞及內皮細胞、微神經膠質細胞、神經元及腎臟腎小球細胞之許多其他細胞類型上。有多種配體經報導會結合至C5aR，這些包括C5a、C5adesArg及C5a +1kDa。C5a為補體系統之中心效應分子，該補體系統自身係經進化以重要地補充抵抗入侵病原體之免疫系統的複雜酶級聯，然而，大量證據顯示，無意之補體活化會引起許多急性發炎性病徵及自體免疫疾病(Ricklin, D.等人(2010)「Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis.」 Nat Immunol 11(9): 785-797)，且尤其已在多種發炎性及自體免疫性病徵中顯示C5a提高。補體系統係經由四個路徑活化：經典路徑，及除識別病原體或抗體複合體之初始識別及活化步驟以外類似於經典路徑的甘露糖結合凝集素(mannose binding lectin；MBL)路徑。替代路徑係藉由自發活化之補體C3蛋白(C3b片段)與病原體表面之結合來活化。該等三個路徑皆引起C3轉化酶之最終形成，C3轉化酶為該等3個路徑會合之點(Guo, R. F.及P. A. Ward (2005) Annu Rev Immunol 23: 821-852)。隨後，C3轉化酶引起與產生攻膜複合體所需之其他補體蛋白質一起形成過敏毒素C3a及C5a。第四路徑(外來路徑)涉及血漿蛋白酶(例如彈性蛋白酶、凝血酶)，其直接對引起C3a及C5a之後續產生的C3或C5起作用。過敏毒素C5a部分地經由細胞黏附分子表現之增強、顆粒類酶(granule-based enzyme)之釋放、延遲或增強之細胞凋亡、噬菌作用、氧化爆發、組胺分泌及釋放以及趨化性引起內生及後天系統之發炎性細胞的募集及活

化。另外，其引起其他促發炎介體，諸如TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8、前列腺素及白三烯之釋放(N.S. Merle等人(2015)「Complement System Part II: Role in Immunity.」Front Immunol 6: 257)、內皮細胞之活化及血管滲透性，其會引起最終可能發生血栓性微血管病變之事件。因此，C5a表示在免疫反應期間產生之最強發炎性分子中的一者，且由於其基礎生物學，其潛在地與極廣泛範圍之病變有關(Janeway's Immunobiology, 第8版(2012), Kenneth Murphy, Garland Science, 第48-72頁)。

【0003】 C5a為免疫系統之中心且因而在發炎及組織損傷之關鍵態樣中十分重要。另外，文獻中相當多實驗證據暗示在多種疾病及病症、尤其自體免疫性及發炎性疾病及病症中，C5a之含量增加(Ricklin, D.等人(2010) Nat Immunol 11(9): 785-797)。

【0004】 大量關於C5a及其受體C5aR導致血管炎疾病之證據表明，C5a含量提高且引起白血球遷移及後續發炎，此情況隨後引起血管壁之最終損壞(Charles J.等人(2013) Semin Nephrol 33(6): 557-564；Vasculitis, 第2版(2008), Ball及Bridges編, Oxford University Press, 第47-53頁；Huang, Y. M.等人(2015) Arthritis Rheumatol 67(10): 2780-2790；Kallenberg, C. G.及P. Heeringa (2015) Mol Immunol 68(1): 53-56)。C5aR拮抗劑對C5aR之抑制有效改善表現人類C5a受體之小鼠中之抗髓過氧化酶(MPO)誘導NCGN (Xiao, H.等人(2014) J Am Soc Nephrol 25(2): 225-231)且在患有抗嗜中性球細胞質抗體(ANCA)相關脈管炎之患者的II期試驗中經證實有效(ClinicalTrials.gov識別碼NCT02222155)。因此，C5a拮抗劑可適用於治療血管炎疾病，諸如ANCA相關血管炎、白血球破碎性血管炎(leukoclastic vasculitis)、韋格納氏肉芽腫病(Wegener's

granulomatosis)、顯微多血管炎(microscopic polyangiitis)、查格-施特勞斯氏症候群(Churg-Strauss syndrome)、亨諾-絲奇恩賴氏紫癍(Henoch-Schönlein purpura)、結節性多動脈炎、急進性腎小球腎炎(rapidly progressive glomerulonephritis ; RPGN)、冷球蛋白血症(cryoglobulinaemia)、巨大細胞動脈炎(giant cell arteritis ; GCA)、白塞氏病(Behcet's disease)及高安氏動脈炎(Takayasu's arteritis ; TAK)。

【0005】 當人類血液諸如在心肺繞道及血液透析程序中接觸人造表面(例如在與諸如冠狀動脈旁路移植或心臟瓣膜置換之血管手術相關的心肺機之人造表面上，或在腎臟透析機之表面上(Howard, R. J.等人(1988) Arch Surg 123(12): 1496-1501 ; Kirklin, J. K.等人(1983) J Thorac Cardiovasc Surg 86(6): 845-857 ; Craddock, P. R.等人(1977) J Clin Invest 60(1): 260-264 ; Craddock, P. R.等人(1977) N Engl J Med 296(14): 769-774)或與接觸其他人造血管或容器表面相關(例如，心室輔助裝置、人造心臟機、輸注管、血液儲存袋、血漿清除術(plasmapheresis)、血小板清除術(plateletpheresis)及類似者))時產生C5a。因而可證明C5aR拮抗劑適用於防止因接觸人造表面引起之接觸性過敏及/或發炎之有害後果。另外，其可適用於治療涉及血管內微泡釋放之發炎性病症，諸如血栓性微血管病變及鐮形血球貧血症(sickle cell disease)(Zeher, D.等人(2014) Arterioscler Thromb Vasc Biol 34(2): 313-320)。亦可證明C5aR拮抗劑適用於與凝血及纖維蛋白溶解系統之活化相關之某些血液病、彌散性血管內凝血(disseminated intravascular coagulation ; DIC)、惡性貧血、溫型及冷型自體免疫溶血性貧血(AIHA)(warm and cold autoimmune hemolytic anemia)、抗磷脂症候群

及其相關併發症、動脈及靜脈血栓、妊娠併發症(諸如復發性流產及胎兒死亡、子癇前症(preeclampsia)、胎盤功能不全、胎兒生長受限、宮頸重塑及早產)、特發性血小板減少性紫癍(idiopathic thrombocytopenic purpura ; ITP)、非典型溶血性尿毒症候群(atypical hemolytic uremic syndrome ; aHUS)、陣發性夜間血紅素尿症(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria ; PNH)及過敏性輸注反應。C5特異性人類化抗體依庫珠單抗(eculizumab)經批准用於陣發性夜間血紅素尿症及非典型溶血性尿毒症候群(aHUS) (Wong EK, Kavanagh D, Transl Res. (2015) 165(2):306-20)且經顯示在諸如急性抗體介導腎臟同種異體移植排斥及冷凝集素病(cold agglutinin disease)之腎臟移植中對進一步支援C5aR拮抗劑在該等疾病中之潛在作用係有效的。

【0006】 已描述C5a在心肌缺血-再灌注損傷中具有重要功能。補體缺失減小了小鼠之心肌梗塞面積(Weisman, H. F., T.等人(1990) Science 249(4965): 146-151 ; De Hoog, V. C.等人(2014) Cardiovasc Res 103(4): 521-529)且用抗C5a抗體治療減少了後肢缺血-再灌注之大鼠模型之損傷(Bless, N. M.等人(1999) Am J Physiol 276(1 Pt 1): L57-63)。在用單株抗C5a IgG治療之豬中亦顯著減少心肌梗塞期間之再灌注損傷(Amsterdam, E. A.等人(1995) Am J Physiol 268(1 Pt 2): H448-457)。重組人類C5aR拮抗劑減小手術血管再形成之豬模型之梗塞面積(Riley, R. D.等人(2000) J Thorac Cardiovasc Surg 120(2): 350-358)，從而提供關於C5aR拮抗劑在該等疾病中之效用之證據。另外，與缺血/再灌注損傷相關之疾病(諸如由包括實體器官移植之移植引起的彼等疾病，已顯示C5a在其中起到重要作用(Farrar, C. A.及S. H. Sacks (2014) Curr Opin Organ

Transplant 19(1): 8-13))可得益於C5aR拮抗劑，如同相關症候群(諸如缺血性再灌注損傷、缺血性結腸炎及心肌缺血(Mueller, M.等人(2013) Immunobiology 218(9): 1131-1138))可得益於C5aR拮抗劑一般。

【0007】此外，補體在其中起作用之疾病(諸如冠狀動脈血栓(Distelmaier, K.等人(2009) Thromb Haemost 102(3): 564-572)、血管閉塞、手術後血管再閉塞、動脈粥樣硬化、創傷性中樞神經系統損傷、心律失常性心肌病變(Mavroidis, M.等人(2015) Basic Res Cardiol 110(3): 27)及高雪氏病(Pandey等人(2017) Nature 543: 108-112))亦可得益於C5aR拮抗劑。因此，C5aR調節劑可預防地用於處於心肌梗塞或血栓風險下之患者(亦即，具有心肌梗塞或血栓之一或多個經識別風險因子的患者，該等風險因子諸如(但不限於)肥胖、抽菸、高血壓、高膽固醇血症、心肌梗塞或血栓之先前史或遺傳史)以便降低心肌梗塞或血栓之風險。

【0008】C5a引起提高之毛細管滲透性及水腫、白血球及血小板活化、及組織浸潤以及支氣管收縮(Sarma, J. V.及P. A. Ward (2012) Cell Health Cytoskeleton 4: 73-82；Czermak, B. J.等人(1998) J Leukoc Biol 64(1): 40-48)。顯示抗C5a單株抗體之投與減少心肺繞道及心臟麻痺誘發之冠狀內皮細胞功能障礙(Tofukuji, M.等人(1998) J Thorac Cardiovasc Surg 116(6): 1060-1068)。

【0009】C5a及其受體亦參與急性呼吸窘迫症候群(acute respiratory distress syndrome；ARDS) (Hammerschmidt, D. E.等人(1980) Lancet 1(8175): 947-949)、慢性阻塞性肺病(Chronic Obstructive Pulmonary Disorder；COPD) (Marc, M. M.等人(2004) Am J Respir Cell Mol Biol 31(2): 216-219)及多重器官衰竭(MOF) (Huber-Lang, M.等人

(2001) 「Role of C5a in multiorgan failure during sepsis.」 J Immunol 166(2): 1193-1199 ; Heideman, M.及T. E. Hugli (1984) J Trauma 24(12): 1038-1043)之發病機制。C5a增加促成該等疾病中之病理學的兩種重要促炎性細胞介素TNF- α 及IL-1之單核球產生。亦顯示C5a在敗血性休克之動物模型中之組織損傷及尤其肺損傷之發展中起重要作用(Smedegard, G., 等人(1989) Am J Pathol 135(3): 489-497 ; Unnewehr, H.,等人(2013) J Immunol 190(8): 4215-4225)。在使用大鼠、豬及非人類靈長類動物之敗血症模型中，在用內毒素或大腸桿菌處理之前投與至動物之抗C5a抗體減少組織損傷且降低IL-6之產生(Hopken, U.等人(1996) Eur J Immunol 26(5): 1103-1109 ; Stevens, J. H.等人(1986) J Clin Invest 77(6): 1812-1816)。已顯示用抗C5a多株抗體抑制C5a顯著改良大鼠敗血症之盲腸接合/穿刺模型中之存活率(Czermak, B. J.等人(1999) Nat Med 5(7): 788-792)。在同一敗血症模型中，顯示抗C5a抗體抑制胸腺細胞之細胞凋亡(Guo, R. F.等人(2000) J Clin Invest 106(10): 1271-1280)。抗C5a抗體亦在大鼠肺損傷眼鏡蛇毒因子模型中且在免疫複合體誘發之肺損傷方面有保護作用(Mulligan, M. S.等人(1996) J Clin Invest 98(2): 503-512)。亦在小鼠中顯示C5a在免疫複合體介導之肺損傷方面的重要性(Bozic, C. R.等人(1996) Science 273(5282): 1722-1725)。因此，C5aR拮抗劑可在許多發炎性病變及相關病況方面具有益處，該等相關病況包括嗜中性球減少症(neutropenia)、敗血症、敗血性休克、中風、與重度燒傷相關之發炎(Hoesel, L. M.等人(2007) J Immunol 178(12): 7902-7910)、骨關節炎(Yuan, G.等人(2003) Chin Med J (Engl) 116(9): 1408-1412)以及急性(成人)呼吸窘迫症候群(ARDS)、慢性阻塞性肺病(COPD)、支氣管哮喘

(Pandey, M. K. (2013) Curr Allergy Asthma Rep 13(6): 596-606)、全身性發炎反應症候群(systemic inflammatory response syndrome ; SIRS)、組織移植排斥、超急性移植器官排斥(hyperacute rejection of transplanted organ)及類似者以及多器官功能障礙症候群(MODS)。另外，C5aR拮抗劑可有益於治療與胰島素依賴型糖尿病相關之病理性後遺症，諸如糖尿病性腎病(Li, L.等人(2015) Metabolism 64(5): 597-610)、糖尿病性視網膜病變(Cheng, L.等人(2013). Invest Ophthalmol Vis Sci 54(13): 8191-8198)、狼瘡性腎病(Bao, L.等人(2005) Eur J Immunol 35(8): 2496-2506)、海曼氏腎炎(Heyman nephritis)、膜性腎炎及諸如包括密度沈積病(dense deposit disease ; DDD)之C3腎小球病變的其他形式之腎小球腎炎(Zhang等人, Clin J Am Soc Nephrol (2014) 9: 1876-1882)。此外，已顯示化合物依庫珠單抗具有治療視神經脊髓炎之潛在效用。

【0010】 C5aR拮抗劑實質上減少了灌洗流體取樣中之卵白蛋白(OVA)誘發之總細胞入流量(60%)、嗜中性球入流量(66%)及嗜酸性球入流量(65%)，表明C5aR阻斷可表示減少哮喘後果之新穎治療劑(Staab, E. B.等人(2014) Int Immunopharmacol 21(2): 293-300)。

【0011】 補體系統及尤其C5a經由包括肥大細胞及嗜中性球之內生細胞之活化造成許多水疱疾病及其他疾病之發展(例如，水疱性類天疱瘡(bullous pemphigoid)、後天性水疱(bullous acquisita)、落葉型天疱瘡(pemphigus foliaceus)及尋常型天疱瘡(pemphigus vulgaris))。表皮基底角質細胞自下方基底膜之脫落被認為係由皮膚基底膜處導致水泡以及嗜中性球在上皮層及水泡腔體兩者內之高入流量的針對角質細胞之自體抗體引

起的。在實驗模型中，嗜中性球之減少或補體(全部或C5選擇性補體之缺失)可抑制表皮下水泡之形成(Heimbach, L.等人(2011) J Biol Chem 286(17): 15003-15009；Gammon, W. R. (1989) Immunol Ser 46: 509-525)。近期證據表明C5a之抑制可經證明有益於治療皮膚病症化膿性汗腺炎，其中顯示抗人類C5a抗體在開放標記II期臨床試驗中改良患者治療結果。因此，C5a受體拮抗劑可適用於水疱疾病。

【0012】 咸信補體在發炎性腸病(IBD)病理學中十分重要，且發現C5aR表現於結腸之上皮細胞中(Cao, Q.等人(2012) Am J Physiol Cell Physiol 302(12): C1731-1740)。另外，一種肽類C5aR拮抗劑PMX205對於C5a活性之藥理學抑制在預防DSS誘發之結腸炎方面有效，從而提供關於靶向患有IBD大腸急躁症、潰瘍性結腸炎、克隆氏病(Crohn's disease)、發炎性腸病(IBD)之患者之CD88 (Johswich, K.等人(2009) Inflamm Bowel Dis 15(12): 1812-1823)可具有治療益處的其他證據(Woodruff, T. M.等人(2003) J Immunol 171(10): 5514-5520；Jain, U.等人(2013) Br J Pharmacol 168(2): 488-501)。

【0013】 大量證據表明C5a及其受體在CNS病理學中之作用。C5aR表現在發炎之人類中樞神經系統中之反應性星形膠質細胞、微神經膠質細胞及內皮細胞上上調(O'Barr, S. A.等人(2001) J Immunol 166(6): 4154-4162；Gasque, P.等人(1997) Am J Pathol 150(1): 31-41)，且已報導C5a參與許多神經退化性疾病之發病機制，該等神經退化性疾病諸如肌肉萎縮性側索硬化(ALS) (Mantovani, S.等人(2014) J Neuroimmunol 276(1-2): 213-218；Humayun, S.等人(2009) J Neuroimmunol 210(1-2): 52-62；Woodruff, T. M.等人(2008) J Immunol 181(12): 8727-8734)、阿茲海默

症(Alzheimer disease)(Fonseca, M. I.等人(2013) J Neuroinflammation 10: 25 ; Ager, R. R.等人(2010) J Neurochem 113(2): 389-401)、帕金森氏症(Parkinson's disease) (Wang, X. J.等人(2007) Neurochem Int 50(1): 39-50)及亨廷頓氏病(Huntington's disease) (Singhrao等人(1999) Experimental Neurology 159, 362-376)。此外，發現格林-巴利症候群(Guillain-Barre syndrome)患者之CSF中的C5a升高(Hartung, H. P.等人(1987) Neurology 37(6): 1006-1009 ; Wakerley, B. R.及N. Yuki (2015) Expert Rev Neurother 15(8): 847-849)，且發現抗C5抗體在減少小鼠之神經病變方面有效(Halstead, S. K.等人(2008) Brain 131 (Pt 5): 1197-1208 ; Basta, M.及D. R. Branch (2014) Clin Exp Immunol 178增刊1: 87-88)。此外，C5a受體之抑制緩解實驗性CNS狼瘡(Zwirner, J.等人(1999) Mol Immunol 36(13-14): 877-884 ; Jacob, A., B. Hack等人(2010) J Neuroimmunol 221(1-2): 46-52)。因此，除諸如SLE、薛格連氏症候群(Sjögren's syndrome)及相關免疫學特徵之疾病中之中樞神經系統損害以外，本文所提供之C5aR拮抗劑可用以治療ALS、阿茲海默症、多發性硬化症、格-巴二氏症候群、帕金森氏症、亨廷頓氏病以及與心肺繞道手術及有關程序相關之認知功能下降。

【0014】 在許多自體免疫疾病中發現了含免疫球蛋白G之免疫複合體(IC)沈積。其造成時常顯現於身體不同器官(包括腎臟、心臟、肺、肝臟血管、神經系統及皮膚)中之疾病的病理生理學。存在眾多此等IC疾病，且實例為全身性紅斑狼瘡(SLE)、冷凝球蛋白血症(cryoglobulinemia)、類風濕性關節炎、薛格連氏症候群(Lawley, T. J.等人(1979) J Immunol 123(3): 1382-1387)、古巴斯德氏症候群

(Goodpasture syndrome) (抗腎小球基底膜抗體病(antiglomerular basement antibody disease))及超敏反應。已知免疫複合體誘導C5轉化酶引起C5a產生，C5a產生隨後造成該等疾病(Karsten, C. M.及J. Kohl (2012) Immunobiology 217(11): 1067-1079)。在再生補體之IC活化機制之動物模型中，已顯示C5aR起到重要作用。研究顯示C5aR缺乏之小鼠及肽類C5aR拮抗劑之使用形成保護以免受由IC誘發之組織損傷。(Strachan, A. J.等人(2000) J Immunol 164(12): 6560-6565；Kohl, J.及J. E. Gessner (1999) Mol Immunol 36(13-14): 893-903；Baumann, U.等人(2000) J Immunol 164(2): 1065-1070)。因此，C5aR之抑制劑可適用於治療IC疾病，包括自體免疫疾病類風濕性關節炎(Jose, P. J.等人(1990) Ann Rheum Dis 49(10): 747-752；Grant, E. P.等人(2002) J Exp Med 196(11): 1461-1471；Yuan, G.等人(2003) Chin Med J (Engl) 116(9): 1408-1412)、骨關節炎、全身性紅斑狼瘡(Porcel, J. M.等人(1995) Clin Immunol Immunopathol 74(3): 283-288；Pawaria, S.等人(2014) J Immunol 193(7): 3288-3295)、狼瘡性腎炎(Bao, L.等人(2005) Eur J Immunol 35(8): 2496-2506)、狼瘡性腎小球腎炎及IgA腎病(Liu, L.等人(2014) J Clin Immunol 34(2): 224-232)、海曼氏腎炎、膜性腎炎及其他形式之腎小球腎炎、血管炎、皮肌炎(Fiebiger, E.等人(1998) J Clin Invest 101(1): 243-251)、天疱瘡、全身性硬化症(硬皮病)(Spratt, H.等人(2000) J Rheumatol 27(2): 402-404)、支氣管哮喘、自體免疫溶血性及血小板減少性病狀、古巴斯德氏症候群(及相關腎小球腎炎及肺出血) (Ma, R.等人(2013) J Clin Immunol 33(1): 172-178)、免疫性血管炎及補體介導之血栓性微血管病變，包括非典型溶血性尿毒症候群(Song, D.等人(2015) Am

J Reprod Immunol 74(4): 345-356 ; Davin, J. C., N. C. van de Kar (2015) Ther Adv Hematol 6(4): 171-185)、混合型冷凝球蛋白血症、異位性皮膚炎(Neuber, K., R.等人(1991) Immunology 73(1): 83-87 ; Dang, L.等人(2015) Mol Med Rep 11(6): 4183-4189)及慢性蕁麻疹(Kaplan, A. P. (2004) J Allergy Clin Immunol 114(3): 465-474 ; Yan, S.等人(2014) J Dermatol Sci 76(3): 240-245)。此外，已顯示化合物依庫珠單抗具有治療重症肌無力及抗磷脂症候群之潛在效用。

【0015】 C5a存在於牛皮癬斑塊中，且亦已報導牛皮癬中之C5aR表現，在牛皮癬中，T細胞、嗜中性球肥大細胞及樹突狀細胞參與疾病之發病機制且為C5a趨化性的(Diani, M., G. Altomare及E. Reali (2015) Autoimmun Rev 14(4): 286-292)。在牛皮癬斑塊之重度發炎區域中觀測到嗜中性球積聚於角質層下，且牛皮癬病灶(鱗)提取物含有極高含量之C5a且展現對於嗜中性球之強趨化性活性，亦即可藉由添加C5a抗體抑制之效應。此外，T細胞及嗜中性球在某些條件下被C5a化學吸引(Nataf, S.等人(1999) J Immunol 162(7): 4018-4023 ; Tsuji, R. F.等人(2000) J Immunol 165(3): 1588-1598 ; Werfel, T.等人(1997) Arch Dermatol Res 289(2): 83-86 ; Mrowietz, U.等人(2001) Exp Dermatol 10(4): 238-245)，意謂C5aR拮抗劑在治療牛皮癬方面可具有益處。此外，補體與青光眼之發病機制有關(Howell等人(2011), J. Clin. Invest. 121(4): 1429-1444)。另外，實驗證據表明C5aR拮抗劑在藉助檢查點阻斷劑治療癌症方面的有益作用。舉例而言，已報導針對C5aR受體之抗體(IPH5401)在癌症之鼠類模型中有效(網頁Innate Pharma - IPH5401, 2018 ; <https://www.innate-pharma.com/en/pipeline/iph5401-first-class-anti->

c5ar-mab ; Zah H.等人(2017) Oncoimmunology 6(10): e1349587 ; Wang Y.等人(2016) Cancer Discovery 6(9) 1022-1035)。

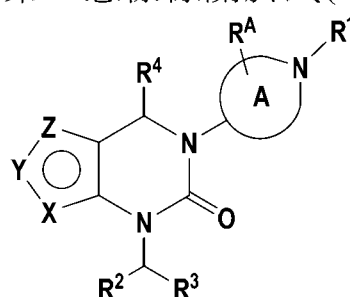
【0016】 因此，咸信C5a及C5aR在臨床上與以下有關：血管炎疾病或病症、涉及血管內微泡釋放之發炎性疾病或病症、免疫複合體(IC)疾病或病症、神經退化性疾病或病症、補體相關發炎性疾病或病症、水疱疾病或病症、與缺血及/或缺血性再灌注損傷相關之疾病或病症、發炎性腸疾病或病症及自體免疫疾病或病症；以及因接觸人造表面引起之接觸性過敏及發炎；經增加白血球及血小板活化(及其對組織之浸潤)；與中毒或諸如外傷之損傷、出血、休克或包含移植之手術相關的病理性後遺症，包括多重器官衰竭(MOF)、敗血性休克、因中毒所致之休克或急性肺發炎性損傷；與胰島素依賴型糖尿病相關之病理性後遺症；心肌梗塞或血栓；水腫或提高之毛細管滲透性；減少因心肺繞道及/或心臟麻痺誘發之冠狀內皮細胞功能障礙；或癌症。

【0017】 因此，需要可適用於抑制與較高C5a含量及/或C5aR活化相關之病原性事件的C5a受體(C5aR)之新穎較小有機分子調節劑，尤其C5aR之拮抗劑。

【發明內容】

【0018】 本發明提供式(I)之環狀脲衍生物，其為C5a受體之調節劑且因此可適用於預防或治療C5a受體引起之疾病。

【0019】 1)本發明之第一態樣係關於式(I)化合物



第 13 頁(發明說明書)

式(I)

其中

● **Y**表示 NR^5 ；且**X**及**Z**獨立地表示N或CH (特別地，**Y**表示 NR^5 ；**X**及**Z**中之一者表示N，且**X**及**Z**中之另一者表示N或CH)；

● **Y**表示 CR^6 ；**X**及**Z**中之一者表示 NR^7 、O或S，且**X**及**Z**中之另一者表示N；或

● **Y**表示N；**X**及**Z**中之一者表示 NR^8 ，且**X**及**Z**中之另一者表示N或CH；

環A表示含有與 R^1 連接之環氮原子的飽和4員至7員單環碳環，其中該**環A**視情況經 R^A 單取代；其中 R^A 表示 (C_{1-4}) 烷基(尤其甲基)[較佳地，**環A**經 R^1 取代且不攜帶其他取代基(亦即， R^A 不存在)]；

R^1 表示苯基、5員雜芳基或6員雜芳基，其中該苯基、5員雜芳基或6員雜芳基獨立地經單取代、二取代或三取代，其中該等取代基獨立地選自 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基、 (C_{1-3}) 氟烷基、 (C_{1-3}) 氟烷氧基、鹵素、氰基或 (C_{3-6}) 環烷基；

R^2 表示苯基、5員雜芳基或6員雜芳基；其中該苯基、5員雜芳基或6員雜芳基獨立地經單取代、二取代或三取代，其中該等取代基獨立地選自：

- (C_{1-4}) 烷基；
- (C_{1-4}) 烷氧基；
- (C_{1-3}) 氟烷基；
- (C_{1-3}) 氟烷氧基；
- 鹵素；

- (C₃₋₆)環烷基-**X**²¹-，其中**X**²¹表示直接鍵、-O-或-(C₁₋₃)伸烷基-O-，且其中該(C₃₋₆)環烷基視情況含有一個環氧原子；或
- **R**^{21a}**R**^{21b}**N**-，其中**R**^{21a}及**R**^{21b}獨立地表示氫或(C₁₋₄)烷基；
R³表示氫或(C₁₋₃)烷基(尤其氫)；
R⁴表示氫或(C₁₋₄)烷基(尤其氫)；
R⁵表示：
 - 氫；
 - (C₁₋₄)烷基；
 - 經羥基、(C₁₋₄)烷氧基、氰基或**R**^{N1}**R**^{N2}**N**-單取代之(C₁₋₄)烷基，其中
- **R**^{N1}及**R**^{N2}與該氮原子一起形成視情況含有另一選自O及N之環雜原子的4員至6員飽和環；其中該環視情況經(C₁₋₄)烷基或(C₁₋₄)烷氧基單取代；
- **R**^{N1}及**R**^{N2}獨立地選自氫、(C₁₋₄)烷基、(C₃₋₆)環烷基-(C₀₋₄)伸烷基-或(C₁₋₄)烷氧基-(C₂₋₄)伸烷基；
- **R**^{N1}表示(C₁₋₄)烷基-C(O)-；且**R**^{N2}表示氫或(C₁₋₄)烷基；或
- **R**^{N1}表示苯磺醯基-，其中該苯基視情況經一至三個獨立地選自以下之取代基取代：(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₄)烷氧基、鹵素、氰基或硝基；且**R**^{N2}表示氫或(C₁₋₄)烷基；
- 經二取代或三取代之(C₂₋₄)烷基，其中該等取代基獨立地選自羥基、(C₁₋₄)烷氧基或**R**^{N1}**R**^{N2}**N**-，其中
- **R**^{N1}及**R**^{N2}與該氮原子一起形成4員至6員飽和環；或
- **R**^{N1}及**R**^{N2}獨立地選自氫或(C₁₋₄)烷基；

- (C₂₋₄)氟烷基；
 - (CH₃)₃Si-(CH₂)₂-O-(C₁₋₄)伸烷基-；
 - (C₂₋₅)炔基；
 - (C₂₋₅)烯基；
 - R^{N3}R^{N4}N-C(O)-(C₀₋₄)伸烷基-，其中R^{N3}及R^{N4}獨立地為氫或(C₁₋₄)烷基；
 - (C₁₋₄)烷氧基-C(O)-(C₀₋₄)伸烷基-；
 - (C₁₋₄)烷氧基-C(O)-(C₂₋₄)伸烷基-，其中該(C₂₋₄)伸烷基經R^{N5}R^{N6}N-單取代，其中R^{N5}及R^{N6}獨立地為氫或(C₁₋₄)烷基；
 - (C₁₋₄)烷氧基-C(O)-(C₂₋₄)伸烷基-，其中該(C₂₋₄)伸烷基經一至三個鹵素取代；
 - (C₁₋₄)烷氧基-C(O)-NH-(C₂₋₄)伸烷基-，其中該(C₂₋₄)伸烷基-視情況經一至三個鹵素取代；
 - (C₃₋₆)環烷基-(C₀₋₄)伸烷基-，其中該環烷基視情況經一或兩個獨立地選自以下之取代基取代：氟、(C₁₋₄)烷基、硝基或(C₁₋₄)烷氧基-C(O)-NH-；或
 - 環^B-X^B-，其中X^B為直接鍵或(C₁₋₄)伸烷基-；且其中環^B為含有一或兩個獨立地選自O、S及NR^B之環雜原子的4員至6員飽和雜環基，其中該環^B在環碳原子處連接至X^B；
- 其中該環^B視情況經一或兩個獨立地選自以下之取代基取代：側氧基、經基、氟、(C₁₋₄)烷基或(C₁₋₄)烷氧基；且其中
- R^B獨立地表示：
- 氫；

- (C₁₋₄)烷基；
- (C₂₋₄)氟烷基；
- (C₁₋₄)烷基-C(O)-；
- (C₁₋₄)烷氧基-C(O)-；
- (C₁₋₄)烷基-SO₂-；
- R^{N7}R^{N8}N-SO₂-，其中R^{N7}及R^{N8}獨立地為氫或(C₁₋₄)烷基；
- R^{N9}R^{N10}N-C(O)-，其中R^{N9}及R^{N10}獨立地為氫或(C₁₋₄)烷基；
- 環^C-O-C(O)-，且其中環^C為視情況含有一個環氧原子之(C₃₋₆)環烷基，其中環^C視情況經一個R^C取代，其中R^C為(C₁₋₄)烷基或(C₁₋₄)氟烷基；

或

- 環^D，其中環^D為含有1至3個獨立地選自O、N或S之雜原子的5員至6員雜芳基，其中環^D未經取代或經R^D單取代，其中R^D為(C₁₋₄)烷基或(C₁₋₄)氟烷基；

R⁶表示：

- 氫；
- (C₁₋₄)烷基；
- (C₁₋₄)氟烷基；或
- (C₃₋₆)環烷基-(C₀₋₄)伸烷基-，其中該環烷基視情況經一至三個獨立地選自鹵素或(C₁₋₄)烷基之取代基取代；

R⁷表示：

- 氫；
- (C₁₋₄)烷基；或
- (CH₃)₃Si-(CH₂)₂-O-(C₁₋₄)伸烷基-；及

R⁸表示：

➤ 氫；

➤ (C₁₋₄)烷基；

➤ (C₂₋₄)氟烷基；

➤ (C₃₋₆)環烷基-(C₀₋₄)伸烷基-，其中該環烷基視情況經一至三個獨立地選自鹵素或(C₁₋₄)烷基之取代基取代；

➤ (C₁₋₄)烷氧基-C(O)-(C₁₋₄)伸烷基-；或

➤ (CH₃)₃Si-(CH₂)₂-O-(C₁₋₄)伸烷基-。

【0020】 式(I)化合物可含有一或多個其他立體對稱或不對稱中心，諸如一或多個另外不對稱碳原子。因此式(I)化合物可以立體異構體混合物形式存在，或較佳以純立體異構體形式存在。立體異構體之混合物可以熟習此項技術者所已知之方式來分離。

【0021】 倘若特定化合物(或通用結構)經命名為(R)-或(S)-對映異構體/具有絕對(R)-或(S)-組態，則此類命名應被理解為指代呈富集、尤其基本上純淨之對映異構形式的相應化合物(或通用結構)。同樣，倘若化合物中的特定不對稱中心經命名為呈(R)-或(S)-組態或呈某一相對組態，則此類命名應理解為指代關於該不對稱中心之相應組態呈富集、尤其基本上純淨形式之化合物。類似地，順-或反-命名(或(R*,R*)命名)應被理解為指代呈富集形式、尤其呈基本上純淨形式之具有相應相對組態之相應立體異構體。

【0022】 在本發明之上下文中，應理解當在立體異構體之情形下使用時，術語「富集」意謂相對於相應其他立體異構體/全部相應之其他立體異構體，該相應立體異構體以至少70:30、尤其至少90:10 (亦即純度為

至少70重量%，尤其至少90重量%)之比率存在。

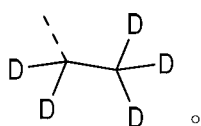
【0023】 在本發明之上下文中，應理解當在立體異構體之情形下使用時，術語「基本上純淨」意謂相對於相應之其他立體異構體/全部相應之其他立體異構體，該相應立體異構體以至少95重量%、尤其至少99重量%之純度存在。

【0024】 在一些情況下，式(I)化合物可含有互變異構形式。此類互變異構形式涵蓋於本發明之範疇中。舉例而言，倘若本發明化合物可含有含具有游離價數之未經取代環氮原子的雜環芳族環，諸如三唑基或吡唑基，此類環可以互變異構形式存在。舉例而言，基團吡唑-3-基表示互變異構形式1*H*-吡唑-3-基及2*H*-吡唑-3-基。同樣，倘若 $\mathbf{R}^5$ 、 $\mathbf{R}^7$ 或 $\mathbf{R}^8$ 中之任一者表示氫，則相應式(I)化合物可以互變異構體形式存在，例如與以下實例化合物之情況一樣：6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-[1,2,3]三唑并[4,5-*d*]嘧啶-5-酮；6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-*d*]嘧啶-5-酮；6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-*d*]嘧啶-5-酮；5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-酮；6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2*H*-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-*d*]嘧啶-5-酮；5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2*H*-[1,3']聯吡啶基-4-基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-酮；6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-*d*]嘧啶-5-酮；5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-

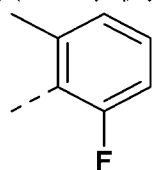
2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；4-(2-環丙基-苯甲基)-6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-7-甲基-2,4,6,7-四氫-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；4-(2-環丙基-苯甲基)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-2,4,6,7-四氫-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-7-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；5-[1-(2-二氟甲基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；5-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；5-(4'-二氟甲基-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；7-(2-環丙基-苯甲基)-5-(4'-二氟甲基-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-甲基-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；5-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-環丙基-苯甲基)-4-甲基-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮。因此，舉例而言，化合物6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮為6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-1,4,6,7-四氫-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮之互變異構形式，兩個名稱皆表示同一化學實體。同樣，化合物5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮為5-(1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基)-7-(2-(三氟甲基)苯甲基)-1,4,5,7-四氫-6H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮之互變異構形式，兩個名稱皆表示同一化學實體。

【0025】 本發明亦包括同位素標記、尤其 ^2H (氘)標記之式(I)化合物，除了一或多個原子各自己由具有相同原子序數但原子質量與自然界中通常所見之原子質量不同的原子置換以外，該等化合物與式(I)化合物相同。同位素標記、尤其 ^2H (氘)標記之式(I)化合物及其鹽在本發明之範疇內。用較重同位素 ^2H (氘)取代氫可產生較大代謝穩定性，使得例如活體內半衰期增加或劑量需求降低，或可產生經修改之代謝路徑，產生例如改良之安全型態。在本發明之一個實施例中，式(I)化合物未經同位素標記或其僅用一或多個氘原子標記。在一子實施例中，式(I)化合物完全未經同位素標記。經同位素標記之式(I)化合物可類似於下文所描述之方法來製備，但使用適合試劑或起始物質之適當同位素變體。

【0026】 氘化基團如下命名：例如基團(1,1,2,2,2- $^2\text{H}_5$ -乙基)命名殘基



【0027】 在本專利申請案中，標繪為點線之鍵展示所標繪之基團之連接點。舉例而言，下文標繪之基團



為2-氟-6-甲基-苯基。

【0028】 在化合物、鹽、醫藥組合物、疾病及類似者使用複數形式的情況下，此複數形式亦意指單一化合物、鹽或類似者。

【0029】 式I化合物之任何提及應理解為亦提及(適當及適宜地)此等化合物之鹽(且尤其醫藥學上可接受之鹽)。

【0030】 術語「醫藥學上可接受之鹽」係指保持本發明化合物之所

需生物活性且展現極小非所需毒理學效應之鹽。視本發明化合物中鹼性及/或酸性基團之存在而定，此類鹽包括無機酸或有機酸加成鹽及/或無機鹼或有機鹼加成鹽。參見例如「Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.」, P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (編), Wiley-VCH, 2008；及「Pharmaceutical Salts and Co-crystals」, Johan Wouters及Luc Quéré (編), RSC Publishing, 2012以供參考。

【實施方式】

【0031】 本文所提供之定義意欲統一應用於如實施例1)至44)中之任一者所定義之式(I)化合物，且細節上做必要修改後，在整個說明書及申請專利範圍中除非另外明確地陳述，否則定義提供較寬或較窄定義。應充分理解，一術語之定義或較佳定義獨立於如本文所定義之任何或所有其他術語之任何定義或較佳定義(及與其結合)而定義且可替換相應術語。若相應實施例或請求項中未另外明確地定義，則本文所定義之基團未經取代。每當飽和非環狀或環狀基團含有雜原子及/或連接至為分子之其餘部分之部分的雜原子及/或經藉由雜原子連接之取代基取代時，此類雜原子較佳地彼此相距至少兩個碳原子。

【0032】 在本申請案中，倘若某一化學殘基經定義為視情況經某一數目個取代基取代，則此意謂該殘基未經取代或經如明確定義之該數目個取代基取代。

【0033】 術語「鹵素」意謂氟、氯、溴或碘，較佳為氟或氯。

【0034】 單獨或組合使用之術語「烷基」係指含有一至四個碳原子之飽和直鏈或分支鏈烴基。術語「(C_{x-y})烷基」(x及y各自為整數)係指含有x至y個碳原子之如先前所定義之烷基。舉例而言，(C₁₋₄)烷基含有一至

四個碳原子。(C₁₋₄)烷基之實例為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基。為避免任何疑義，倘若基團被稱為例如丙基或丁基，則其分別意謂正丙基、正丁基。此外，倘若基團被稱為(C_{0-y})烷基，則此類基團不存在且任何游離價數之連接點填充有氫，或其如之前陳述含有1至y個碳原子。用於R¹之取代基的(C₁₋₄)烷基之實例為甲基及異丙基，以及乙基。用於R²之取代基的(C₁₋₄)烷基之實例為甲基及異丙基。用於R³之(C₁₋₄)烷基之實例為甲基。用於R⁴之(C₁₋₄)烷基之實例為甲基。用於R⁵及R⁶之(C₁₋₄)烷基之實例獨立地為甲基、乙基、異丙基、異丁基及第三丁基；尤其為甲基。用於R⁷及R⁸之(C₁₋₄)烷基之實例為甲基。用於R^B之(C₁₋₄)烷基之實例為甲基、乙基、異丙基及異丁基。

【0035】 單獨或組合使用之術語「-(C_{x-y})伸烷基-」係指含有x至y個碳原子之如先前所定義之二價結合烷基。較佳地，-(C_{1-y})伸烷基之連接點呈1,1-二基、1,2-二基或1,3-二基配置。較佳地，-(C_{2-y})伸烷基之連接點呈1,2-二基或1,3-二基配置。-(C₀)伸烷基-不存在且係指直接鍵，因此，術語-(C₀₋₄)伸烷基係指直接鍵或-(C₁₋₄)伸烷基。用於連接基團X^B (分別用於連接基團X^{B1}及X^{B2})之-(C₁₋₄)伸烷基之實例為亞甲基。

【0036】 用於取代基(C₃₋₆)環烷基-X²¹-中之實例的伸烷基-氧基連接基團-(C₁₋₃)伸烷基-O-應自左至右讀出，亦即其指代相應(C₃₋₆)環烷基-(C₁₋₃)伸烷基-O-基團。其中X²¹為-(C₁₋₃)伸烷基-O-的(C₃₋₆)環烷基-X²¹-之實例為環丙基-甲氧基。R^{21a}R^{21b}N-(C₂₋₃)伸烷基-O-之實例為二甲胺基-乙氧基。

【0037】 單獨或組合使用之術語「炔基」係指含有二至五個碳原子及一個碳-碳參鍵之直鏈或分支鏈烴鏈。術語「(C_{x-y})炔基」(x及y各自為

整數)係指如先前所定義之含有x至y個碳原子之炔基。舉例而言，(C₂₋₅)炔基含有二至五個碳原子。炔基之實例為1,1-二甲基-丙-2-炔基。

【0038】 單獨或組合使用之術語「烷氧基」係指烷基-O-基團，其中烷基如先前所定義。術語「(C_{x-y})烷氧基」(x及y各自為整數)係指如先前所定義之含有x至y個碳原子之烷氧基。舉例而言，(C₁₋₄)烷氧基意謂式(C₁₋₄)烷基-O-之基團，其中術語「(C₁₋₄)烷基」具有先前給出的意義。烷氧基之實例為甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基及第三丁氧基。較佳為異丙氧基、乙氧基及甲氧基。用於R¹之取代基的(C₁₋₄)烷氧基之實例為甲氧基。用於R²之取代基的(C₁₋₄)烷氧基之實例為甲氧基、乙氧基、異丙氧基。用於R⁵的連接至(C₁₋₄)烷基的(C₁₋₄)烷氧基之實例為甲氧基及乙氧基。

【0039】 單獨或組合使用之術語「氟烷基」係指如先前所定義之含有一至四個碳原子之烷基，其中一或多個(及可能所有)氫原子已由氟置換。術語「(C_{x-y})氟烷基」(x及y各自為整數)係指如先前所定義之含有x至y個碳原子之氟烷基。舉例而言，(C₁₋₃)氟烷基含有一至三個碳原子，其中一至七個氫原子已由氟置換。氟烷基之代表性實例包括三氟甲基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、2,2-二氟丙基、2,2-二氟-1-甲基-乙基、2-氟丙基、2-氟-2-甲基-丙基。較佳為(C₁)氟烷基，諸如三氟甲基。用於R¹之取代基的(C₁₋₄)氟烷基之實例為三氟甲基及另外之二氟甲基。用於R²之取代基的(C₁₋₄)氟烷基之實例為三氟甲基。用於R⁵之(C₂₋₄)氟烷基之實例為2,2-二氟-乙基、2,2-二氟-丙基、2,2-二氟-1-甲基-乙基、2-氟丙基及2-氟-2-甲基-丙基。用於R⁷之(C₂₋₄)氟烷基之實例為2-氟-2-甲基-丙基及2,2-二氟-丙基。用於R^B之(C₂₋₄)氟烷基之實例為2-氟乙基及2,2-二氟乙

基。

【0040】 單獨或組合使用之術語「氟烷氧基」係指如先前所定義之含有一至三個碳原子之烷氧基，其中一或多個(及可能所有)氫原子已由氟置換。術語「(C_{x-y})氟烷氧基」(x及y各自為整數)係指如先前所定義之含有x至y個碳原子之氟烷氧基。舉例而言，(C₁₋₃)氟烷氧基含有一至三個碳原子，其中一至七個氫原子已由氟置換。氟烷氧基之代表性實例包括三氟甲氧基、二氟甲氧基、2-氟乙氧基、2,2-二氟乙氧基及2,2,2-三氟乙氧基。較佳為(C₁)氟烷氧基，諸如三氟甲氧基。用於R¹之取代基的(C₁₋₄)氟烷氧基之實例為三氟甲氧基。用於R²之取代基的(C₁₋₄)氟烷氧基之實例為三氟甲氧基。

【0041】 術語「氰基」係指基團-CN。

【0042】 術語「氰基-(C₁₋₂)烷氧基」應自左至右讀出，亦即其係指相應氰基-(C₁₋₂)伸烷基-O-基團。氰基-(C₁₋₂)烷氧基之實例為氰基-甲氧基。

【0043】 單獨或組合使用之術語「環烷基」係指含有三至六個碳原子之飽和單環烴環。術語「(C_{x-y})環烷基」(x及y各自為整數)係指如先前所定義之含有x至y個碳原子之環烷基。舉例而言，(C₃₋₆)環烷基含有三至六個碳原子。環烷基之實例為環丙基、環丁基、環戊基及環己基。較佳為環丙基及環丁基；尤其為環丙基。用於R¹之取代基的(C₃₋₆)環烷基之實例為環丙基。用於R²之取代基的(C₃₋₆)環烷基之實例為環丙基。用於R⁵的連接至(C₀₋₄)伸烷基-的(C₃₋₆)環烷基之實例為環丙基、環戊基及環己基。用於R⁸之(C₃₋₆)環烷基之實例為環丙基。

【0044】 用於取代基(C₃₋₆)環烷基-X²¹- (其中X²¹為-O-)中之實例的

術語「(C₃₋₆)環烷基-O-」係指如上文所定義經由-O-連接基團連接的(C₃₋₆)環烷基。用於R²之取代基的(C₃₋₆)環烷基-O-之實例為環丙基-氧基及環丁基-氧基。

【0045】 單獨或組合使用之術語「視情況含有一個環氧原子之環烷基」係指如先前所定義之環烷基。另外，該環烷基之一個環碳原子可由一個氧原子置換。此類基團之實例尤其為環烷基，諸如環丙基、環丁基、環戊基及環己基；以及含氧基團，諸如氧雜環丁基、四氫呋喃基及四氫-2H-呋喃基。用於R²之取代基的(C₃₋₆)環烷基-X²¹- (其中「(C₃₋₆)環烷基」視情況含有一個環氧原子)之實例為環丙基、環丙基-氧基、環丁基-氧基、氧雜環丁-3-基-氧基、環丙基-甲氧基、四氫呋喃-4-基-氧基、尤其氧雜環丁-3-基-氧基。用於環^C之此類基團之實例為氧雜環丁-3-基，尤其為氧雜環丁-3-基、3-甲基-氧雜環丁-3-基、3-三氟甲基-氧雜環丁-3-基。

【0046】 單獨或組合且若未明確定義則以一較窄方式使用之術語「雜環基」係指含有一至三個(尤其一個)獨立地選自氮、硫及氧之環雜原子的飽和單環烴環。術語「(C_{x-y})雜環基」係指含有x至y個環原子之此類雜環基。雜環基未經取代或如明確定義般經取代，其中倘若存在具有游離價數之環氮原子，則除此類雜環之其他(可選)取代基以外，此類環氮原子可如明確定義般經取代。含氧取代基(若存在)尤其連接至環氮之 α 位置中之環碳原子(因此與氮一起形成醯胺基，或倘若環氧另外相鄰，則形成胺基甲酸酯基，或倘若第二環氮另外相鄰，則形成脲基團)；或兩個含氧取代基為環硫環原子之取代基(因此形成-SO₂-基團)。用於基團環^B之雜環基在環碳原子處連接至分子之其餘部分(亦即，連接至X^B)，包含一個經取代環氮原子NR^B (其中R^B如所明確定義)且除R^B以外視情況如明確定義般經

取代。用於基團環^B之雜環基之實例為氧雜環丁基、四氫呋喃基、四氫-2H-呋喃基、氮雜環丁基、吡咯啉基、哌啉基及嗎啉基；尤其為氧雜環丁-3-基、氮雜環丁-2-基、氮雜環丁-3-基、吡咯啉-2-基、吡咯啉-3-基及哌啉-4-基。

【0047】 基團 $R^{N1}R^{N2}N-$ (其中 R^{N1} 及 R^{N2} 與氮原子一起形成視情況含有另一選自O及N之環雜原子的4員至6員飽和環)之實例為氮雜環丁-1-基、吡咯啉-1-基、哌啉-1-基、哌嗪-1-基及嗎啉-4-基；尤其為3-甲氧基-氮雜環丁-1-基、吡咯啉-1-基、哌啉-1-基、4-甲基-哌嗪-1-基及嗎啉-4-基。

【0048】 表示「含有與 R^1 連接之環氮原子的飽和4員至7員單環碳環」的環A之實例為氮雜環丁-1,3-二基、吡咯啉-1,3-二基、哌啉-1,4-二基、哌啉-1,3-基及氮雜環庚烷-1,4-二基；以及經取代之基團3-甲基-吡咯啉-1,3-二基及4-甲基-哌啉-1,4-二基。

【0049】 用於 R^1 之取代基苯基獨立地經單取代、二取代或三取代，特別經單取代或二取代，尤其經單取代或二取代使得其中至少一個取代基連接於相對於分子之其餘部分之連接點的鄰位中。實例為經單取代之苯基，諸如2-甲氧基-苯基；及經二取代之苯基，諸如2-氯-6-甲基-苯基、2-氟-6-甲基-苯基、2,6-二甲基-苯基、2-甲氧基-6-甲基-苯基、2-氟-6-氟基-苯基、2-氟-6-三氟甲基-苯基、2-氟-6-三氟甲氧基-苯基；以及另外之2,6-二氟苯基、2-氯-6-氟-苯基、2-溴-6-氟-苯基、2-氟-6-乙基-苯基、2-氟-6-二氟甲基-苯基及2-氟-6-環丙基-苯基。

【0050】 用於 R^2 之取代基苯基經單取代、二取代或三取代，特別經單取代或二取代，尤其經單取代或二取代使得其中至少一個取代基連接於

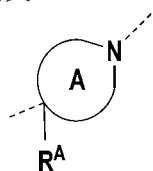
相對於分子之其餘部分之連接點的鄰位中。實例為經單取代之苯基，諸如2-氯-苯基、2-環丙基-苯基、2-異丙基-苯基、2-乙氧基-苯基、2-三氟甲基-苯基、2-異丙氧基-苯基、2-環丙氧基-苯基、2-(氧雜環丁-3-基氧基)-苯基、2-環丙基甲氧基-苯基、2-三氟甲氧基-苯基；經二經取代之苯基，諸如2-氟-6-三氟甲基-苯基及2-溴-6-三氟甲基-苯基；及經三取代之苯基，諸如2,4-二氟-6-異丙氧基-苯基。

【0051】單獨或組合使用之術語「雜芳基」意謂含有一個至最多三個各獨立地選自氧、氮及硫之雜原子的5員至6員單環芳環。此類雜芳基之實例為5員雜芳基，諸如呋喃基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻吩基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基；以及6員雜芳基，諸如吡啶基、嘧啶基、噻嗪基及吡嗪基。上文所提及之雜芳基未經取代或如明確定義般經取代。倘若5員或6員雜芳基相對於分子之其餘部分之連接點於鄰位經取代，則應理解此類取代基連接於相對於分子之其餘部分之連接點的直接鄰域中，亦即呈相對1,2-配置。用於取代基 R^1 之雜芳基之實例特別為含有一或兩個氮原子之6員雜芳基或含有一或兩個環氮原子及視情況存在之另一選自氮、氧或硫之雜原子的5員雜芳基；尤其為4-氯-2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基、2,5-二甲基-4-氰基-吡唑-3-基、3-氟-吡啶-2-基、3-甲氧基-吡啶-2-基、2-甲氧基-4-甲基-吡啶-3-基、2-氟-4-甲基-吡啶-3-基、2-甲基-4-氟-吡啶-3-基、2-氰基-4-甲基-吡啶-3-基、2,4-二甲氧基-吡啶-3-基、4-甲氧基-6-甲基-嘧啶-5-基、4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基，以及另外之2-甲氧基-4-氯-吡啶-3-基、2-甲氧基-4-二氟甲基-吡啶-3-基及2-甲氧基-4-三氟甲基-吡啶-3-基。用於取代基 R^2 之雜芳基之實例尤其為含有一或兩個氮原子之6員雜芳基；或含有一或兩個環氮原子及

另一獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5員雜芳基；尤其為4-異丙基-嘧啶-5-基、3-三氟甲基-吡嗪-2-基、3-三氟甲基-吡啶-2-基、6-甲基-3-三氟甲基-吡啶-2-基、6-氘代-3-三氟甲基-吡啶-2-基、6-氯-3-三氟甲基-吡啶-2-基、6-氟-3-三氟甲基-吡啶-2-基、6-甲基胺基-3-三氟甲基-吡啶-2-基、6-甲氧基-3-三氟甲基-吡啶-2-基、6-二甲基胺基-3-三氟甲基-吡啶-2-基、4-三氟甲基-吡啶-3-基及4-三氟甲基-噻唑-5-基。用於取代基環^D之雜芳基之實例特別為含有一或兩個氮原子及視情況存在之另一獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5員雜芳基，尤其諸如噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、噻二唑基；尤其5-甲基-[1,3,4]-噁二唑-2-基、5-異丙基-[1,3,4]-噁二唑-2-基及5-三氟甲基-[1,3,4]-噁二唑-2-基。

【0052】 本發明之其他實施例呈現於下文：

【0053】 2)第二實施例係關於根據實施例1)之化合物，其中環A表示片段

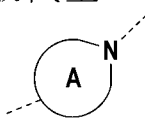


其中該環A係選自氮雜環丁-1,3-二基、吡咯啉-1,3-二基、哌啶-1,4-二基、哌啶-1,3-基及氮雜環庚烷-1,4-二基(特別地，環A為吡咯啉-1,3-二基、哌啶-1,4-二基或氮雜環庚烷-1,4-二基；尤其為哌啶-1,4-二基)；且其中該環A於環氮原子上(亦即，在相應位置1)經 R^1 取代及視情況於連接至分子之其餘部分之環碳原子上(亦即，在氮雜環丁-1,3-二基、吡咯啉-1,3-二基及哌啶-1,3-基分別之位置3，在哌啶-1,4-二基及氮雜環庚烷-1,4-二基之位置4)經 R^A 取代，其中 R^A 為(C₁₋₄)烷基(尤其為甲基)。

【0054】 在一子實施例中，環A (其中尤其環A為哌啶-1,4-二基)經

R^1 取代且不攜帶其他取代基(亦即，上文片段中之 R^A 不存在且游離價數之相應環碳原子為氫飽和)。

【0055】 3)另一實施例係關於根據實施例1)或2)之化合物，其中環A經 R^1 取代且不攜帶其他取代基

[亦即環A表示片段：]。

【0056】 4)另一實施例係關於根據實施例1)至3)中任一項之化合物，其中Y表示 NR^5 ；X及Z中之一者表示N，且X及Z中之另一者表示N或CH。

【0057】 詳言之，此實施例涵蓋環基團，其中

- Y表示 NR^5 ，X表示N且Z表示CH；
- Y表示 NR^5 ，X表示CH且Z表示N；或
- Y表示 NR^5 ，X表示N且Z表示N。

【0058】 5)另一實施例係關於根據實施例1)至3)中任一項之化合物，其中

- Y表示 NR^5 ，X表示N且Z表示CH。

【0059】 6)另一實施例係關於根據實施例1)至3)中任一項之化合物，其中

- Y表示 CR^6 ；X及Z中之一者表示 NR^7 、O或S，且X及Z中之另一者表示N。

【0060】 詳言之，此實施例涵蓋環基團，其中

- Y表示 CR^6 ；X表示O且Z表示N；
- Y表示 CR^6 ；X表示S且Z表示N；或
- Y表示 CR^6 ；X表示 NR^7 且Z表示N；或

- **Y**表示 CR^6 ；**X**表示N且**Z**表示 NR^7 。

【0061】 7)另一實施例係關於根據實施例1)至3)中任一項之化合物，其中

- **Y**表示CH；**X**表示 NR^7 且**Z**表示N；
- **Y**表示CH；**X**表示N且**Z**表示 NR^7 ；
- **Y**表示N；**X**表示 NR^8 且**Z**表示CH；
- **Y**表示N；**X**表示CH且**Z**表示 NR^8 ；
- **Y**表示N；**X**表示 NR^8 且**Z**表示N；或
- **Y**表示N；**X**表示N且**Z**表示 NR^8 。

【0062】 8)另一實施例係關於根據實施例1)至3)中任一項之化合物，其中

- **Y**表示CH；**X**表示N，且**Z**表示 NR^7 ；
- **Y**表示N；**X**表示CH，且**Z**表示 NR^8 ；或
- **Y**表示N；**X**表示N且**Z**表示 NR^8 。

【0063】 9) 另一實施例係關於根據實施例1)至8)中任一項之化合物，其中 R^1 表示：

➤ 苯基，其經單取代、二取代或三取代(特別經單取代或二取代，尤其經單取代或二取代使得其中至少一個取代基連接於相對於分子之其餘部分之連接點的鄰位中)，其中該等取代基獨立地選自 (C_{1-4}) 烷基(尤其甲基、異丙基)； (C_{1-4}) 烷氧基(尤其甲氧基)； (C_{1-3}) 氟烷基(尤其三氟甲基或二氟甲基)； (C_{1-3}) 氟烷氧基(尤其三氟甲氧基)；鹵素(尤其氟或氯)；氰基；及 (C_{3-6}) 環烷基(尤其環丙基)；

➤ 含有一或兩個環氮原子且視情況存在之另一選自氮、氧或硫之雜

原子的5員雜芳基(特別為吡唑基；尤其2*H*-吡唑-3-基)，其經單取代或二取代或三取代(特別經二取代或三取代)，其中該等取代基獨立地選自(C₁₋₄)烷基(尤其甲基)；鹵素(尤其氯)；氰基；及(C₃₋₆)環烷基(尤其環丙基)；或

➤ 含有一或兩個氮原子之6員雜芳基(特別為吡啶基、嘧啶基；尤其吡啶-2-基、吡啶-3-基、嘧啶-5-基)，其經單取代或二取代(其中特別地，至少一個取代基連接於相對於分子之其餘部分之連接點的鄰位中；此類6員雜芳基尤其在兩個鄰位經二取代)，其中該等取代基獨立地選自(C₁₋₄)烷基(尤其甲基、異丙基)；(C₁₋₄)烷氧基(尤其甲氧基)；鹵素(尤其氟)；氰基；(C₃₋₆)環烷基(尤其環丙基)及另外之(C₁₋₃)氟烷基(尤其三氟甲基、二氟甲基)。

【0064】 10)另一實施例係關於根據實施例1)至8)中任一項之化合物，其中R¹表示：

➤ 苯基，其經單取代、二取代或三取代(特別經單取代或二取代，尤其經單取代或二取代使得其中至少一個取代基連接於相對於分子之其餘部分之連接點的鄰位中)，其中該等取代基獨立地選自(C₁₋₄)烷基(尤其甲基、異丙基)；(C₁₋₄)烷氧基(尤其甲氧基)；(C₁₋₃)氟烷基(尤其三氟甲基或二氟甲基)；(C₁₋₃)氟烷氧基(尤其三氟甲氧基)；鹵素(尤其氟或氯)；氰基；及(C₃₋₆)環烷基(尤其環丙基)；

➤ 吡唑基(尤其2*H*-吡唑-3-基)，其經單取代或二取代或三取代(特別經三取代)，其中該等取代基獨立地選自(C₁₋₄)烷基(尤其甲基)；鹵素(尤其氯)；氰基；及(C₃₋₆)環烷基(尤其環丙基)；或

➤ 吡啶基，尤其吡啶-2-基及吡啶-3-基(尤其吡啶-3-基)，其經單取代

或二取代(其中特別地，至少一個取代基連接於相對於分子之其餘部分之連接點的鄰位中；此類吡啶基尤其在兩個鄰位經二取代)，其中該等取代基獨立地選自(C₁₋₄)烷基(尤其甲基、異丙基)；(C₁₋₄)烷氧基(尤其甲氧基)；鹵素(尤其氟)；氰基；(C₃₋₆)環烷基(尤其環丙基)；及另外之(C₁₋₃)氟烷基(尤其三氟甲基、二氟甲基)；

➤ 嘧啶基，尤其嘧啶-5-基，其中其經單取代或二取代(其中特別地，至少一個取代基連接於相對於分子之其餘部分之連接點的鄰位中；此類嘧啶基尤其在兩個鄰位經二取代)，其中該等取代基獨立地選自(C₁₋₄)烷基(尤其甲基、異丙基)；及(C₁₋₄)烷氧基(尤其甲氧基)。

【0065】 11)另一實施例係關於根據實施例1)至8)中任一項之化合物，其中R¹表示：

➤ 苯基，其經單取代、二取代或三取代(特別經單取代或二取代，尤其經單取代或二取代使得其中至少一個取代基連接於相對於分子之其餘部分之連接點的鄰位中)，其中該等取代基獨立地選自(C₁₋₄)烷基(尤其甲基、異丙基)；(C₁₋₄)烷氧基(尤其甲氧基)；(C₁₋₃)氟烷基(尤其三氟甲基或二氟甲基)；(C₁₋₃)氟烷氧基(尤其三氟甲氧基)；鹵素(尤其氟或氯)；及氰基；

➤ 吡啶基(尤其2*H*-吡啶-3-基)，其經單取代或二取代或三取代(特別經三取代)，其中該等取代基獨立地選自(C₁₋₄)烷基(尤其甲基)；及鹵素(尤其氯)；

➤ 吡啶基，尤其吡啶-2-基及吡啶-3-基(尤其吡啶-3-基)，其經單取代或二取代(其中特別地，至少一個取代基連接於相對於分子之其餘部分之連接點的鄰位中；此類吡啶基尤其在兩個鄰位經二取代)，其中該等取代

基獨立地選自(C₁₋₄)烷基(尤其甲基、異丙基)；(C₁₋₄)烷氧基(尤其甲氧基)；鹵素(尤其氟)；及另外之(C₁₋₃)氟烷基(尤其三氟甲基、二氟甲基)。

【0066】 12)另一實施例係關於根據實施例1)至8)中任一項之化合物，其中R¹表示：

➤ 苯基，其經單取代、二取代或三取代(特別經單取代或二取代，尤其經單取代或二取代使得其中至少一個取代基連接於相對於分子之其餘部分之連接點的鄰位中)，其中該等取代基獨立地選自(C₁₋₄)烷基(尤其甲基)；(C₁₋₄)烷氧基(尤其甲氧基)；(C₁₋₃)氟烷基(尤其三氟甲基或二氟甲基)；(C₁₋₃)氟烷氧基(尤其三氟甲氧基)；鹵素(尤其氟或氯)；氰基；及另外之環丙基；

➤ 吡啶基(特別為吡啶-2-基或吡啶-3-基；尤其吡啶-3-基)，其經單取代或二取代(其中特別地，至少一個取代基連接於相對於分子之其餘部分之連接點的鄰位中；此類吡啶基尤其在兩個鄰位經二取代)，其中該等取代基獨立地選自(C₁₋₄)烷基(尤其甲基)；(C₁₋₄)烷氧基(尤其甲氧基)；鹵素(尤其氟)；及另外之(C₁₋₃)氟烷基(尤其三氟甲基、二氟甲基)及環丙基。

【0067】 13)另一實施例係關於根據實施例1)至8)中任一項之化合物，其中R¹表示：

➤ 苯基，其經單取代或二取代，其中至少一個取代基連接於相對於分子之其餘部分之連接點的鄰位中(尤其在兩個鄰位經二取代)，其中該等取代基獨立地選自(C₁₋₄)烷基(尤其甲基、異丙基)；(C₁₋₄)烷氧基(尤其甲氧基)；鹵素(尤其氟或氯)；氰基；及另外之(C₁₋₃)氟烷基(尤其三氟甲基、二氟甲基)及環丙基；或

➤ 吡啶基，其經二取代，其中至少一個取代基連接於相對於分子之

其餘部分之連接點的鄰位中(尤其在兩個鄰位經二取代)，其中該等取代基獨立地選自(C₁₋₄)烷基(尤其甲基、異丙基)；及(C₁₋₄)烷氧基(尤其甲氧基)；鹵素(尤其氟)；及另外之(C₁₋₃)氟烷基(尤其三氟甲基、二氟甲基)。

【0068】 14)另一實施例係關於根據實施例1)至8)中任一項之化合物，其中R¹表示苯基，其經單取代或二取代；其中至少一個取代基連接於相對於分子之其餘部分之連接點的鄰位中；

➤ 其中該鄰位取代基為(C₁₋₄)烷基(尤其甲基)；(C₁₋₄)烷氧基(尤其甲氧基)；鹵素(尤其氟)；或(C₁₋₃)氟烷基(尤其二氟甲基)；[此類取代基尤其為甲基、甲氧基、氟或二氟甲基；尤其為甲基、氟或二氟甲基]；

➤ 及若存在，其餘取代基獨立地為甲基；甲氧基；鹵素；或氰基；[尤其，此其餘取代基為甲基、甲氧基或氟；尤其為甲基或氟]；

其中此其餘取代基尤其連接於相對於分子之其餘部分之連接點的另一鄰位中。

【0069】 15)另一實施例係關於根據實施例1)至8)中任一項之化合物，其中R¹為2-氯-6-甲基-苯基、2-氟-6-甲基-苯基、2,6-二甲基-苯基、2-甲氧基-6-甲基-苯基、2-氟-6-氰基-苯基、2-氟-6-三氟甲基-苯基、2-氟-6-三氟甲氧基-苯基、4-氯-2,5-二甲基-2H-吡啶-3-基、2,5-二甲基-4-氰基-吡啶-3-基、3-氟-吡啶-2-基、3-甲氧基-吡啶-2-基、2-甲氧基-4-甲基-吡啶-3-基、2-氟-4-甲基-吡啶-3-基、2-甲基-4-氟-、2-氰基-4-甲基-吡啶-3-基、2,4-二甲氧基-吡啶-3-基、4-甲氧基-6-甲基-嘧啶-5-基或4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基，以及另外之2,6-二氟苯基、2-氯-6-氟-苯基、2-溴-6-氟-苯基、2-氟-6-二氟甲基-苯基、2-氟-6-環丙基-苯基、2-甲氧基-4-氯-吡啶-3-基、2-甲氧基-4-二氟甲基-吡啶-3-基或2-甲氧基-4-三氟甲基-吡啶-3-基[尤

其 R^1 為2-氯-6-甲基-苯基、2-氟-6-甲基-苯基、2,6-二甲基-苯基、2-甲氧基-6-甲基-苯基、2-氟-6-氟基-苯基、2-氟-6-三氟甲基-苯基、2-氟-6-三氟甲氧基-苯基、2-甲氧基-4-甲基-吡啶-3-基或2-氟基-4-甲基-吡啶-3-基；或 R^1 為2,6-二氟苯基、2-氯-6-氟-苯基、2-溴-6-氟-苯基、2-氟-6-二氟甲基-苯基、2-氟-6-環丙基-苯基、2-甲氧基-4-氯-吡啶-3-基、2-甲氧基-4-二氟甲基-吡啶-3-基或2-甲氧基-4-三氟甲基-吡啶-3-基]。

【0070】 16) 另一實施例係關於如實施例1)至15)中任一項之化合物，其中

R^2 表示苯基、5員雜芳基(特別為含有一或兩個環氮原子及另一獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5員雜芳基；尤其噻唑基)或6員雜芳基(特別含有一或兩個氮原子之6員雜芳基；尤其吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基)；其中該苯基、5員雜芳基或6員雜芳基獨立地經單取代或二取代或三取代(特別經單取代或二取代，尤其經單取代或二取代使得其中至少一個取代基連接於相對於分子之其餘部分之連接點的鄰位中)，其中該等取代基獨立地選自：

- (C₁₋₄)烷基(尤其甲基、異丙基)；
- (C₁₋₄)烷氧基(尤其甲氧基、乙氧基、異丙氧基)；
- (C₁₋₃)氟烷基(尤其三氟甲基)；
- (C₁₋₃)氟烷氧基(尤其三氟甲氧基)；
- 鹵素(尤其溴、氯、氟)；
- (C₃₋₆)環烷基- X^{21} ，其中 X^{21} 表示直接鍵、-O-或-(C₁₋₃)伸烷基-O-，且其中(C₃₋₆)環烷基含有一個視情況存在之環氧原子；[此基團(C₃₋₆)環烷基- X^{21} -尤其為環丙基、環丙基-氧基、氧雜環丁-3-基-氧基、環丙基-甲

氧基]；及

➤ $R^{21a}R^{21b}N-$ ，其中 R^{21a} 及 R^{21b} 獨立地表示氫或(C₁₋₄)烷基；[此基團 $R^{21a}R^{21b}N-$ 尤其為二甲胺基、甲胺基]；

其中較佳地，鄰位中之該取代基若存在則為(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₄)烷氧基、(C₁₋₃)氟烷基、(C₁₋₃)氟烷氧基或(C₃₋₆)環烷基- X^{21} - (此鄰位取代基尤其為三氟甲基)；及其他取代基若存在則獨立地選自(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₄)烷氧基、鹵素及 $R^{21a}R^{21b}N-$ 。

【0071】 17)另一實施例係關於根據實施例1)至15)中任一項之化合物，其中 R^2 表示：

● 苯基，其中該苯基經單取代或二取代或三取代(特別經單取代或二取代，尤其經單取代或二取代使得其中至少一個取代基連接於相對於分子之其餘部分之連接點的鄰位中)，其中該等取代基獨立地選自：

➤ (C₁₋₄)烷基(尤其甲基、異丙基)；

➤ (C₁₋₄)烷氧基(尤其甲氧基、乙氧基、異丙氧基)；

➤ (C₁₋₃)氟烷基(尤其三氟甲基)；

➤ (C₁₋₃)氟烷氧基(尤其三氟甲氧基)；

➤ 鹵素(尤其溴、氯、氟)；及

➤ (C₃₋₆)環烷基- X^{21} -，其中 X^{21} 表示直接鍵、-O-或-(C₁₋₃)伸烷基-O-，且其中(C₃₋₆)環烷基含有一個視情況存在之環氧原子；[此基團(C₃₋₆)環烷基- X^{21} -尤其為環丙基、環丙基-氧基、氧雜環丁-3-基-氧基、環丙基-甲氧基]；

其中較佳地，鄰位中之該取代基若存在則為(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₄)烷氧基、(C₁₋₃)氟烷基、(C₁₋₃)氟烷氧基或(C₃₋₆)環烷基- X^{21} - (此鄰位取代基尤

其為三氟甲基)；及其他取代基若存在則獨立地選自(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₄)烷氧基及鹵素；或

- 含有一或兩個環氮原子及另一獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5員雜芳基(特別為噻唑基；尤其噻唑-5-基)；其中該5員雜芳基經單取代或二取代(尤其經二取代)，其中該等取代基獨立地選自：

- (C₁₋₄)烷基(尤其甲基、異丙基)；

- (C₁₋₃)氟烷基(尤其三氟甲基)；及

- (C₃₋₆)環烷基(尤其環丙基)；或

- 含有一或兩個氮原子之6員雜芳基(特別為吡啶基、嘧啶基或吡嗪基；尤其吡啶-2-基、吡啶-3-基、嘧啶-5-基或吡嗪-2-基)；其中該6員雜芳基獨立地經單取代或二取代(特別經單取代或二取代，尤其經單取代或二取代使得其中至少一個取代基連接於相對於分子之其餘部分之連接點的鄰位中)，其中該等取代基獨立地選自：

- (C₁₋₄)烷基(尤其甲基、異丙基)；

- (C₁₋₄)烷氧基(尤其甲氧基、乙氧基、異丙氧基)；

- (C₁₋₃)氟烷基(尤其三氟甲基)；

- 鹵素(尤其氯、氟)；及

- (C₃₋₆)環烷基-**X**²¹，其中**X**²¹表示直接鍵、-O-或-(C₁₋₃)伸烷基-O-，且其中(C₃₋₆)環烷基含有一個視情況存在之環氧原子；[此基團(C₃₋₆)環烷基-**X**²¹-尤其為環丙氧基、氧雜環丁-3-基-氧基、環丙基-甲氧基]；

- **R**^{21a}**R**^{21b}**N**-，其中**R**^{21a}及**R**^{21b}獨立地表示氫或(C₁₋₄)烷基；[此基團**R**^{21a}**R**^{21b}**N**-尤其為二甲胺基、甲胺基]；

其中較佳地，鄰位中之該取代基若存在則為(C₁₋₃)氟烷基(尤其三氟甲

基)，且其他取代基若存在則係選自(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₄)烷氧基、鹵素及 $R^{21a}R^{21b}N^-$ 。

【0072】 18)另一實施例係關於根據實施例1)至15)中任一項之化合物，其中 R^2 表示：

- 苯基，其中該苯基經單取代或二取代(特別經單取代，尤其在相對於分子之其餘部分之連接點的鄰位經單取代)，其中該等取代基獨立地選自：

- (C₁₋₄)烷基(尤其異丙基)；
- (C₁₋₄)烷氧基(尤其乙氧基、異丙氧基)；
- (C₁₋₃)氟烷基(尤其三氟甲基)；
- (C₁₋₃)氟烷氧基(尤其三氟甲氧基)；
- 鹵素(尤其氯、氟)；及
- (C₃₋₆)環烷基- X^{21} ，其中 X^{21} 表示直接鍵、-O-或-(C₁₋₃)伸烷基-O-，且其中(C₃₋₆)環烷基含有一個視情況存在之環氧原子；[此基團(C₃₋₆)環烷基- X^{21} -尤其為環丙氧基、氧雜環丁-3-基-氧基、環丙基-甲氧基]；

其中較佳地，鄰位中之該取代基若存在則為(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₄)烷氧基、(C₁₋₃)氟烷基、(C₁₋₃)氟烷氧基或(C₃₋₆)環烷基- X^{21} -(此鄰位取代基尤其為三氟甲基)；或

- 含有一或兩個氮原子之6員雜芳基(特別為吡啶基；尤其吡啶-2-基)；其中該6員雜芳基獨立地經單取代或二取代(特別經單取代或二取代，尤其經單取代或二取代使得其中至少一個取代基連接於相對於分子之其餘部分之連接點的鄰位中)，其中該等取代基獨立地選自：

- (C₁₋₄)烷氧基(尤其甲氧基)；

➤ (C₁₋₃)氟烷基(尤其三氟甲基)；

➤ 鹵素(尤其氯、氟)；及

➤ (C₃₋₆)環烷基-**X**²¹，其中**X**²¹表示直接鍵、-O-或-(C₁₋₃)伸烷基-O-，且其中(C₃₋₆)環烷基含有一個視情況存在之環氧原子；[此基團(C₃₋₆)環烷基-**X**²¹-尤其為環丙氧基、氧雜環丁-3-基-氧基、環丙基-甲氧基]；

其中較佳地，鄰位中之該取代基若存在則為(C₁₋₃)氟烷基(尤其三氟甲基)，且另一取代基若存在則係選自(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₄)烷氧基及鹵素。

【0073】 19) 另一實施例係關於根據實施例1)至15)中任一項之化合物，其中**R**²為2-氯-苯基、2-環丙基-苯基、2-異丙基-苯基、2-乙氧基-苯基、2-三氟甲基-苯基、2-異丙氧基-苯基、2-環丙氧基-苯基、2-(氧雜環丁-3-基氧基)-苯基、2-環丙基甲氧基-苯基、2-氟-6-三氟甲基-苯基、2-溴-6-三氟甲基-苯基、2-三氟甲氧基-苯基、2,4-二氟-6-異丙氧基-苯基、4-異丙基-嘧啶-5-基、3-三氟甲基-吡嗪-2-基、3-三氟甲基-吡啶-2-基、6-甲基-3-三氟甲基-吡啶-2-基、6-氯-3-三氟甲基-吡啶-2-基、6-氟-3-三氟甲基-吡啶-2-基、6-甲基胺基-3-三氟甲基-吡啶-2-基、6-甲氧基-3-三氟甲基-吡啶-2-基、6-二甲基胺基-3-三氟甲基-吡啶-2-基、4-三氟甲基-吡啶-3-基或2-甲基-4-三氟甲基-噻唑-5-基[尤其2-氯-苯基、2-環丙基-苯基、2-異丙基-苯基、2-乙氧基-苯基、2-三氟甲基-苯基、2-異丙氧基-苯基、2-環丙氧基-苯基、2-(氧雜環丁-3-基氧基)-苯基、2-環丙基甲氧基-苯基、2-氟-6-三氟甲基-苯基、2-三氟甲氧基-苯基、3-三氟甲基-吡啶-2-基、6-氯-3-三氟甲基-吡啶-2-基、6-氟-3-三氟甲基-吡啶-2-基或6-甲氧基-3-三氟甲基-吡啶-2-基；尤其為2-三氟甲基-苯基、3-三氟甲基-吡啶-2-基、6-氯-3-三氟甲基-吡啶-2-基、6-氟-3-三氟甲基-吡啶-2-基]。

【0074】 20)另一實施例係關於根據實施例1)至19)中任一項之化合物，其中 R^3 表示氫或甲基(尤其氫)。

【0075】 21) 另一實施例係關於根據實施例1)至20)中任一項之化合物，其中 R^4 表示氫或甲基(尤其氫)。

【0076】 22) 另一實施例係關於根據實施例1)至21)中任一項之化合物，其中 R^5 表示：

- 氫；
- (C_{1-4}) 烷基(尤其甲基)；
- 經 (C_{1-4}) 烷氧基(尤其甲氧基、乙氧基)或氰基單取代之 (C_{1-4}) 烷基；
- 經羥基或 $R^{N1}R^{N2}N$ -單取代之 (C_{2-4}) 烷基，其中
 - R^{N1} 及 R^{N2} 與氮原子一起形成視情況含有另一選自O及N之環雜原子的4員至6員飽和環；其中該環視情況經 (C_{1-4}) 烷基或 (C_{1-4}) 烷氧基單取代；
 - R^{N1} 及 R^{N2} 獨立地選自氫、 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{3-6}) 環烷基- (C_{0-4}) 伸烷基-或 (C_{1-4}) 烷氧基- (C_{2-4}) 伸烷基；
 - R^{N1} 表示 (C_{1-4}) 烷基- $C(O)-$ ；且 R^{N2} 表示氫或 (C_{1-4}) 烷基；或
 - R^{N1} 表示苯磺醯基-，其中該苯基視情況經一至三個獨立地選自以下之取代基取代： (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基、鹵素、氰基或硝基；且 R^{N2} 表示氫或 (C_{1-4}) 烷基；
- 經二取代之 (C_{3-4}) 烷基，其中該等取代基獨立地選自羥基、 (C_{1-4}) 烷氧基或 $R^{N11}R^{N12}N$ -，其中 R^{N11} 及 R^{N12} 獨立地選自氫或 (C_{1-4}) 烷基；
- (C_{2-4}) 氟烷基；
- (C_{2-5}) 炔基；
- (C_{2-5}) 烯基；

➤ $R^{N3}R^{N4}N-C(O)-(C_{1-4})$ 伸烷基-，其中 R^{N3} 及 R^{N4} 獨立地為氫或 (C_{1-4}) 烷基；

➤ (C_{1-4}) 烷氧基- $C(O)-(C_{1-4})$ 伸烷基-；

➤ (C_{1-4}) 烷氧基- $C(O)-(C_{2-4})$ 伸烷基-，其中該 (C_{2-4}) 伸烷基經 $R^{N5}R^{N6}N$ -單取代，其中 R^{N5} 及 R^{N6} 獨立地為氫或 (C_{1-4}) 烷基；

➤ (C_{1-4}) 烷氧基- $C(O)-(C_{2-4})$ 伸烷基-，其中該 (C_{2-4}) 伸烷基經一至三個鹵素取代；

➤ (C_{1-4}) 烷氧基- $C(O)-NH-(C_{2-4})$ 伸烷基-，其中該 (C_{2-4}) 伸烷基-視情況經一至三個鹵素取代；

➤ (C_{3-6}) 環烷基- (C_{0-4}) 伸烷基-，其中該環烷基視情況經一或兩個獨立地選自以下之取代基取代：氟、甲基、硝基或 (C_{1-4}) 烷氧基- $C(O)-NH$ -；或

➤ 環 $^B-X^B$ -，其中 X^B 為直接鍵或 (C_{1-4}) 伸烷基-（尤其亞甲基）；且其中環 ^{B} 為含有一個為O或 NR^B 之環雜原子的4員至6員飽和雜環基，其中該環 ^{B} 在環碳原子處連接至 X^B ；

其中該環 ^{B} 視情況經一或兩個獨立地選自以下之取代基取代：側氧基、羥基、氟、 (C_{1-4}) 烷基（尤其甲基）或 (C_{1-4}) 烷氧基（尤其甲氧基）；且其中

R^B 獨立地表示：

- 氫；
- (C_{1-4}) 烷基；
- (C_{2-4}) 氟烷基；
- (C_{1-4}) 烷基- $C(O)-$ ；

- (C₁₋₄)烷氧基-C(O)-；
- (C₁₋₄)烷基-SO₂-；
- R^{N7}R^{N8}N-SO₂-，其中R^{N7}及R^{N8}獨立地為氫或(C₁₋₄)烷基；
- R^{N9}R^{N10}N-C(O)-，其中R^{N9}及R^{N10}獨立地為氫或(C₁₋₄)烷基；
- 環^C-O-C(O)-，且其中環^C為視情況含有一個環氧原子之(C₃₋₆)環烷基，其中環^C視情況經一個R^C取代，其中R^C為(C₁₋₄)烷基或(C₁₋₄)氟烷基；或
- 環^D，其中環^D為含有1至3個獨立地選自O、N或S之雜原子的5員至6員雜芳基(尤其含有一或兩個氮原子及視情況存在之另一獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5員雜芳基)，其中環^D未經取代或經R^D單取代，其中R^D為(C₁₋₄)烷基或(C₁₋₄)氟烷基。

【0077】 23)另一實施例係關於根據實施例1)至21)中任一項之化合物，其中R⁵表示：

- 氫；
- (C₁₋₄)烷基；
- 經(C₁₋₄)烷氧基(尤其甲氧基、乙氧基)或氰基單取代之(C₁₋₄)烷基；
- 經經基或R^{N1}R^{N2}N-單取代之(C₂₋₄)烷基，其中
 - R^{N1}及R^{N2}與氮原子一起形成視情況含有另一選自O及N之環雜原子的4員至6員飽和環；其中該環視情況經(C₁₋₄)烷基或(C₁₋₄)烷氧基單取代；
 - R^{N1}及R^{N2}獨立地選自氫、(C₁₋₄)烷基、(C₃₋₆)環烷基-(C₀₋₄)伸烷基-或(C₁₋₄)烷氧基-(C₂₋₄)伸烷基；
 - R^{N1}表示(C₁₋₄)烷基-C(O)-；且R^{N2}表示氫或(C₁₋₄)烷基；或
 - R^{N1}表示苯磺醯基-，其中該苯基視情況經一至三個獨立地選自以

下之取代基取代：(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₄)烷氧基、鹵素、氰基或硝基；且R^{N2}表示氫或(C₁₋₄)烷基；

➤ 經二取代之(C₃₋₄)烷基，其中該等取代基獨立地選自羥基、(C₁₋₄)烷氧基或R^{N11}R^{N12}N-，其中R^{N11}及R^{N12}獨立地選自氫或(C₁₋₄)烷基；

➤ (C₂₋₄)氟烷基；

➤ (C₂₋₅)烯基；

➤ (C₁₋₄)烷氧基-C(O)-(C₁₋₄)伸烷基-；

➤ (C₃₋₆)環烷基-(C₀₋₄)伸烷基-，其中該環烷基視情況經一或兩個獨立地選自以下之取代基取代：氟、甲基、硝基或(C₁₋₄)烷氧基-C(O)-NH-；

➤ 環^{B1}-X^{B1}-，其中X^{B1}為直接鍵或(C₁₋₄)伸烷基- (尤其亞甲基)；且其中環^{B1}為含有一個O之環雜原子的4員至6員飽和雜環基(尤其氧雜環丁基)，其中該環^{B1}在環碳原子處連接至X^{B1}；其中該環^{B1}視情況經一個選自以下之取代基取代：羥基、氟、(C₁₋₄)烷基(尤其甲基)或(C₁₋₄)烷氧基(尤其甲氧基)；或

➤ 環^{B2}-X^{B2}-，其中X^{B2}為直接鍵或(C₁₋₄)伸烷基- (尤其亞甲基)；且其中環^{B2}為含有一個為NR^B之環雜原子的4員至6員飽和雜環基(尤其氮雜環丁基或吡咯啉基)，其中該環^{B2}在環碳原子處連接至X^{B2}；其中該環^{B2}視情況經一個側氧基取代基取代或經一或兩個氟取代基取代；且其中

R^B獨立地表示：

- 氫；
- (C₁₋₄)烷基；
- (C₂₋₄)氟烷基；
- (C₁₋₄)烷基-C(O)-；

- (C₁₋₄)烷氧基-C(O)-；
- (C₁₋₄)烷基-SO₂-；
- R^{N7}R^{N8}N-SO₂-，其中R^{N7}及R^{N8}獨立地為氫或(C₁₋₄)烷基；
- R^{N9}R^{N10}N-C(O)-，其中R^{N9}及R^{N10}獨立地為氫或(C₁₋₄)烷基；
- 環^C-O-C(O)-，且其中環^C為視情況含有一個環氧原子之(C₃₋₆)環烷基，其中環^C視情況經一個R^C取代，其中R^C為(C₁₋₄)烷基或(C₁₋₄)氟烷基；
或
- 環^D，其中環^D為含有1至3個獨立地選自O、N或S之雜原子的5員至6員雜芳基(尤其含有一或兩個氮原子及視情況存在之另一獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5員雜芳基)，其中環^D未經取代或經R^D單取代，其中R^D為(C₁₋₄)烷基或(C₁₋₄)氟烷基。

【0078】 24)另一實施例係關於根據實施例1)至21)中任一項之化合物，其中R⁵表示：

- 氫；
- (C₁₋₄)烷基(尤其甲基)；
- 經(C₁₋₄)烷氧基(尤其甲氧基、乙氧基)或氰基單取代之(C₁₋₄)烷基；
- 經經基單取代之(C₂₋₄)烷基；
- (C₂₋₄)氟烷基(尤其2,2-二氟-丙基)；
- (C₂₋₅)烯基；
- (C₁₋₄)烷氧基-C(O)-(C₁₋₄)伸烷基-；
- (C₃₋₆)環烷基-(C₀₋₄)伸烷基-，其中環烷基視情況經一或兩個獨立地選自氟及甲基之取代基取代；[此(C₃₋₆)環烷基-(C₀₋₄)伸烷基-尤其為環丙基]；

➤ 環^{B1}-**X^{B1}**-，其中**X^{B1}**為直接鍵或亞甲基；且其中環^{B1}為含有一個為O之環雜原子的4員至6員飽和雜環基(尤其氧雜環丁基)，其中該環^{B1}在環碳原子處連接至**X^{B1}**；其中該環^{B1}視情況經一個選自以下之取代基取代：經基、氟或(C₁₋₄)烷基(尤其甲基)；

➤ 環^{B2}-**X^{B2}**-，其中**X^{B2}**為直接鍵或亞甲基；且其中環^{B2}為含有一個為NR^B之環雜原子的4員至6員飽和雜環基(尤其氮雜環丁基或吡咯啉基)，其中該環^B在環碳原子處連接至**X^{B2}**；其中該環^{B2}視情況經一個側氧基取代基取代或經兩個氟取代基取代；且其中

R^B獨立地表示：

- 氫；
- (C₂₋₄)氟烷基；
- (C₁₋₄)烷氧基-C(O)-；
- 環^C-O-C(O)-，且其中環^C為視情況含有一個環氧原子之(C₃₋₆)環烷基，其中環^C視情況經一個甲基取代；或
- 環^D，其中環^D為含有1至3個獨立地選自O、N或S之雜原子的5員至6員雜芳基(尤其噁二唑基)，其中環^D未經取代或經R^D單取代，其中R^D為(C₁₋₄)烷基或(C₁₋₄)氟烷基。

[**R⁵**尤其表示：(C₁₋₄)烷基(尤其甲基)；(C₂₋₄)氟烷基(尤其2,2-二氟-丙基)；或(C₃₋₆)環烷基-(C₀₋₄)伸烷基-，其中該環烷基視情況經一或兩個獨立地選自氟及甲基之取代基取代；[尤其環丙基]；此類取代基**R⁵**之實例尤其為甲基、環丙基及2,2-二氟-丙基]。

【0079】 25) 另一實施例係關於根據實施例1)至21)中任一項之化合物，其中**R⁵**表示：

- (C₁₋₄)烷基(尤其甲基)；
- 經(C₁₋₄)烷氧基(尤其甲氧基、乙氧基)或氰基單取代之(C₁₋₄)烷基；
- 經羥基或R^{N1}R^{N2}N-單取代之(C₂₋₄)烷基，其中
 - R^{N1}及R^{N2}與氮原子一起形成視情況含有另一選自O及N之環雜原子的4員至6員飽和環；其中該環視情況經(C₁₋₄)烷基或(C₁₋₄)烷氧基單取代；
 - R^{N1}及R^{N2}獨立地選自氫、(C₁₋₄)烷基、(C₃₋₆)環烷基-(C₀₋₄)伸烷基-或(C₁₋₄)烷氧基-(C₂₋₄)伸烷基；
 - R^{N1}表示(C₁₋₄)烷基-C(O)-；且R^{N2}表示氫或(C₁₋₄)烷基；或
 - R^{N1}表示苯磺醯基-，其中該苯基視情況經一至三個獨立地選自以下之取代基取代：(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₄)烷氧基、鹵素、氰基或硝基；且R^{N2}表示氫或(C₁₋₄)烷基；
- 經二取代之(C₃₋₄)烷基，其中該等取代基獨立地選自羥基、(C₁₋₄)烷氧基或R^{N11}R^{N12}N-，其中R^{N11}及R^{N12}獨立地選自氫或(C₁₋₄)烷基；或
- (C₃₋₆)環烷基-(C₀₋₄)伸烷基-，其中該環烷基視情況經一或兩個獨立地選自氟及甲基之取代基取代[此(C₃₋₆)環烷基-(C₀₋₄)伸烷基-尤其為環丙基]。

[此類取代基之實例為甲基、乙基、異丙基、異丁基、第三丁基、氰基甲基、1-氰基乙基、2-氰基丙基、1-氰基-1-甲基-乙基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、2-羥乙基、2-羥基丙基、3-羥基-2-甲基-丙基、2-羥基-1,1-二甲基-乙基、2-羥基-2-甲基-丙基、2-(3-甲氧基-氮雜環丁-1-基)-乙基、2-吡咯啉-1-基-乙基-、2-哌啉-1-基-乙基-、2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙基-、2-嗎啉-4-基-乙基、2-胺乙基、2-胺基-丙基、2-胺基-1-甲基-乙基、2-甲基胺基-乙基、3-胺基-2-甲基-丙基、2-胺基-1,1-二甲基-乙基、2-胺基-2-

甲基-丙基、2-環丙基胺基-乙基、環丙基甲基胺基-乙基、2-(異丙基-甲基-胺基)乙基、2-[(甲氧基-乙基)-甲基-胺基]-乙基、 $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、2-(4-氯-苯基-磺醯基胺基)-2-甲基-丙-1-基、2-(2-硝基-苯基-磺醯基胺基)-2-甲基-丙-1-基、2,3-二羥基-丙基、2-二甲基胺基-3-羥基-丙基、2-羥基-3-甲氧基-丙基、3-甲氧基-2-羥基-丙基及另外之環丙基。較佳為甲基、乙基、異丙基、異丁基、第三丁基、氰基甲基、1-氰基乙基、2-氰基丙基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、2-羥乙基、2-羥基丙基、3-羥基-2-甲基-丙基、2-羥基-1,1-二甲基-乙基、2-羥基-2-甲基-丙基、2,3-二羥基-丙基、3-甲氧基-2-羥基-丙基、3-甲氧基-2-羥基-丙基、2-(3-甲氧基-氮雜環丁-1-基)-乙基、2-吡咯啉-1-基-乙基、2-哌啶-1-基-乙基、2-嗎啉-4-基-乙基、2-環丙基甲基胺基-乙基、2-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-胺基]-乙基、2-(4-氯-苯基-磺醯基胺基)-2-甲基-丙-1-基及另外之環丙基]。

【0080】 26)另一實施例係關於根據實施例1)至21)中任一項之化合物，其中 R^5 表示 (C_{2-4}) 氟烷基(尤其2,2-二氟-乙基、2,2-二氟-丙基、2,2-二氟-1-甲基-乙基、2-氟丙基、2-氟-2-甲基-丙基；尤其2,2-二氟-丙基)。

【0081】 27)另一實施例係關於根據實施例1)至21)中任一項之化合物，其中 R^5 表示 (C_{2-5}) 炔基(尤其1,1-二甲基-丙-2-炔基)。

【0082】 28)另一實施例係關於根據實施例1)至21)中任一項之化合物，其中 R^5 表示 (C_{2-4}) 烯基(尤其異丙烯基、2-甲基-丙烯基或2-甲基-烯丙基)。

【0083】 29)另一實施例係關於根據實施例1)至21)中任一項之化合物，其中 R^5 表示 $\text{R}^{\text{N}^3}\text{R}^{\text{N}^4}\text{N}-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_{0-4})$ 伸烷基-，其中 R^{N^3} 及 R^{N^4} 獨立地為氫或 (C_{1-4}) 烷基(尤其 $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}(\text{O})-$ 、(異丁基)(甲基) $\text{N}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $\text{H}_2\text{N}-$

C(O)CH₂-、H₂N-C(O)-CH(CH₃)-、(CH₃)₂N-C(O)-CH₂-或H₂N-C(O)-C(CH₃)₂-。

【0084】 30)另一實施例係關於根據實施例1)至21)中任一項之化合物，其中R⁵表示(C₁₋₄)烷氧基-C(O)-(C₀₋₄)伸烷基-；(C₁₋₄)烷氧基-C(O)-(C₂₋₄)伸烷基-，其中(C₂₋₄)伸烷基經R^{N5}R^{N6}N-單取代，其中R^{N5}及R^{N6}獨立地為氫或(C₁₋₄)烷基(尤其(CH₃)₂CH-O-C(O)-、(CH₃)₂CHCH₂-O-C(O)-、CH₃O-C(O)-CH₂-、H₃CO-C(O)-C(CH₃)₂-、H₃CO-C(O)-CH(CH₃)CH₂-及CH₃O-C(O)-CH[N(CH₃)₂]-CH₂-)。

【0085】 31)另一實施例係關於根據實施例1)至21)中任一項之化合物，其中R⁵表示(C₁₋₄)烷氧基-C(O)-NH-(C₂₋₄)伸烷基-，其中(C₂₋₄)伸烷基-視情況經一至三個鹵素(尤其氟)取代。[此取代基之實例為2-(第三丁氧基羰基胺基)-乙基及2,2,2-三氟-(1-(第三丁氧基羰基-胺基)-1-(甲基)-乙-1-基)。

【0086】 32)另一實施例係關於根據實施例1)至21)中任一項之化合物，其中R⁵表示(C₃₋₆)環烷基-(C₀₋₄)伸烷基-，其中該環烷基視情況經一或兩個獨立地選自以下之取代基取代：氟、(C₁₋₄)烷基、硝基或(C₁₋₄)烷氧基-C(O)-NH- (尤其氟、甲基)[(C₃₋₆)環烷基-(C₀₋₄)伸烷基-之實例尤其為環丙基、環丙基甲基、1-氟-環丙基-甲基、1-甲基-環丙基-甲基、2,2-二氟-環丙基甲基；尤其為環丙基]。

【0087】 33)另一實施例係關於根據實施例1)至21)中任一項之化合物，其中R⁵表示：

環^B-X^B-，其中X^B為直接鍵或(C₁₋₄)伸烷基- (尤其亞甲基)；且其中環^B為含有一或兩個獨立地選自O、S及NR^B之環雜原子的4員至6員飽和雜環

基，其中該環^B在環碳原子處連接至 $\mathbf{X}^B$ (尤其氧雜環丁-3-基、氮雜環丁-2-基、氮雜環丁-3-基、吡咯啉-2-基、吡咯啉-3-基、哌啉-4-基)；

其中該環^B視情況經一或兩個選自以下之取代基取代：側氧基、羥基、氟、(C₁₋₄)烷基(尤其甲基、乙基)或(C₁₋₄)烷氧基(尤其甲氧基)；(使得環^B尤其為氧雜環丁-3-基、3-氟-氧雜環丁-3-基、3-甲基-氧雜環丁-3-基、3-甲氧基-氧雜環丁-3-基、3-羥基-氧雜環丁-3-基、氮雜環丁-2-基、氮雜環丁-3-基、2-側氧基-氮雜環丁-3-基、吡咯啉-2-基、吡咯啉-3-基、2-側氧基-吡咯啉-3-基、4,4-二氟-吡咯啉-2-基、哌啉-4-基)；且其中

$\mathbf{R}^B$ 獨立地表示：

- 氫；
- (C₁₋₄)烷基(尤其甲基、乙基、異丙基、異丁基)；
- (C₂₋₄)氟烷基(尤其2-氟乙基、2,2-二氟乙基)；
- (C₁₋₄)烷基-C(O)- (尤其甲基羰基-、異丙基羰基-)；
- (C₁₋₄)烷氧基-C(O)- (尤其甲氧基羰基-、乙氧基羰基-、異丙氧基羰基-、異丁氧基羰基-、第三丁氧基羰基)；
- (C₁₋₄)烷基-SO₂- (尤其甲磺醯基)；
- $\mathbf{R}^{N7}\mathbf{R}^{N8}\mathbf{N-SO_2-}$ ，其中 $\mathbf{R}^{N7}$ 及 $\mathbf{R}^{N8}$ 獨立地為氫或(C₁₋₄)烷基(尤其甲基)；
- $\mathbf{R}^{N9}\mathbf{R}^{N10}\mathbf{N-C(O)-}$ ，其中 $\mathbf{R}^{N9}$ 及 $\mathbf{R}^{N10}$ 獨立地為氫或(C₁₋₄)烷基(尤其甲基)；
- 環^C-O-C(O)-，且其中環^C為視情況含有一個環氧原子之(C₃₋₆)環烷基(尤其氧雜環丁-3-基)，其中環^C視情況經一個 $\mathbf{R}^C$ 取代，其中 $\mathbf{R}^C$ 為(C₁₋₄)烷基或(C₁₋₄)氟烷基(尤其甲基或三氟甲基)；或

▪ 環^D，其中環^D為含有1至3個獨立地選自O、N或S之雜原子的5員至6員雜芳基(尤其[1,3,4]噁二唑-2-基)，其中環^D未經取代或經R^D單取代，其中R^D為(C₁₋₄)烷基或(C₁₋₄)氟烷基(尤其甲基、異丙基或三氟甲基)。

[根據實施例33)之此類基團環^B-X^B-之實例為3-羥基-氧雜環丁-3-基、3-氟-氧雜環丁-3-基、3-甲基-氧雜環丁-3-基、2-側氧基-氮雜環丁-3-基、1-乙基-氮雜環丁-3-基、1-(2-氟-乙基)-氮雜環丁-3-基、1-(2,2-二氟-乙基)-氮雜環丁-3-基、1-異丙基-氮雜環丁-3-基、1-甲基羰基-氮雜環丁-3-基、1-甲胺基羰基-氮雜環丁-3-基、1-異丁基-氮雜環丁-3-基、1-甲磺醯基-氮雜環丁-3-基、甲氧基羰基-氮雜環丁-3-基、1-二甲胺基羰基-氮雜環丁-3-基、1-1-乙氧基羰基-氮雜環丁-3-基、1-異丙氧基羰基-氮雜環丁-3-基、1-異丁氧基羰基-氮雜環丁-3-基、1-異丙基羰基-氮雜環丁-3-基、1-第三丁氧基羰基-氮雜環丁-3-基、1-二甲基胺基磺醯基-氮雜環丁-3-基、1-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-氮雜環丁-3-基、1-(5-異丙基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-氮雜環丁-3-基、1-(5-三氟甲基-[1,3,4]-噁二唑-2-基)-氮雜環丁-3-基、1-(氧雜環丁-3-基-氧基羰基)-氮雜環丁-3-基、1-(3-甲基-氧雜環丁-3-氧基羰基)-氮雜環丁-3-基、1-(3-三氟甲基-氧雜環丁-3-基-氧基羰基)-氮雜環丁-3-基、氮雜環丁-2-基-甲基-、1-甲基羰基-氮雜環丁-2-基甲基、1-甲氧基羰基-氮雜環丁-2-基甲基、1-乙氧基羰基-氮雜環丁-3-基甲基、1-異丙氧基羰基-氮雜環丁-3-基甲基-、1-第三丁氧基羰基-氮雜環丁-2-基甲基、1-甲基-2-側氧基-吡咯啉-3-基、1-甲基羰基-吡咯啉-3-基、1-異丙基-2-側氧基-吡咯啉-3-基、1-第三丁氧基羰基-吡咯啉-3-基、吡咯啉-2-基-甲基-、4,4-二氟-吡咯啉-2-基-甲基-、1-甲基羰基-吡咯啉-2-基-甲基-、1-第三丁氧基羰基-吡咯啉-2-基甲基-及1-第三丁氧基羰基-4,4-二-氟-吡咯啉-2-

基-甲基-。較佳實例為1-(2,2-二氟-乙基)氮雜環丁-3-基、4,4-二氟-氮雜環丁-2-基-甲基、1-甲氧基羰基-氮雜環丁-2-基甲基、1-異丁氧基羰基-氮雜環丁-3-基、1-第三丁氧基羰基-氮雜環丁-3-基、1-異丙氧基羰基-氮雜環丁-2-基-甲基、1-第三丁氧基羰基-氮雜環丁-2-基甲基、1-第三丁氧基羰基-4,4-二氟-氮雜環丁-2-基甲基、1-異丙氧基羰基-氮雜環丁-3-基、1-乙氧基羰基-氮雜環丁-2-基-甲基、1-乙氧基羰基-氮雜環丁-3-基、2-側氧基-氮雜環丁-3-基、氧雜環丁-3-基、3-甲基-氧雜環丁-3-基-甲基、3-羥基-氧雜環丁-3-基甲基、3-氟-氧雜環丁-3-基-甲基、3-三氟甲基-氧雜環丁-3-基-甲基、1-第三丁氧基羰基-吡咯啉-3-基、4,4-二氟-吡咯啉-2-基甲基、1-(5-三氟甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-氮雜環丁-3-基、1-(5-異丙基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-氮雜環丁-3-基、1-(3-三氟甲基-氧雜環丁-3-基-氧基羰基)-氮雜環丁-3-基、1-(3-甲基-氧雜環丁-3-氧基羰基)-氮雜環丁-3-基及1-(氧雜環丁-3-基-氧基羰基)-氮雜環丁-3-基。]

【0088】 34)另一實施例係關於根據實施例1)至21)中任一項之化合物，其中 R^5 表示氫。

【0089】 35)另一實施例係關於根據實施例1)至21)中任一項之化合物，其中 R^5 表示(C_{1-4})烷基(尤其甲基)。

【0090】 36)另一實施例係關於根據實施例1)至35)中任一項之化合物，其中 R^6 表示氫、(C_{1-4})烷基或(C_{1-4})氟烷基(尤其 R^6 表示氫或甲基)。

【0091】 37)另一實施例係關於根據實施例1)至36)中任一項之化合物，其中 R^7 表示氫、(C_{1-4})烷基(尤其甲基)或 $(CH_3)_3Si-CH_2CH_2OCH_2-$ 。

【0092】 38)另一實施例係關於根據實施例1)至37)中任一項之化合物，其中 R^8 表示：

- 氫；
- (C₁₋₄)烷基(尤其甲基)；
- (C₂₋₄)氟烷基(尤其2-氟-2-甲基-丙基、2,2-二氟-丙基)；
- (C₃₋₆)環烷基或(C₃₋₆)環烷基-甲基-，其中該環烷基未經取代或經甲基單取代(尤其環丙基、環丙基甲基、1-甲基-環丙基-甲基-)；
- (C₁₋₄)烷氧基-C(O)-亞甲基- (尤其甲氧基羰基甲基-)；或
- CH₃)₃Si-CH₂CH₂OCH₂-。

【0093】 39) 因此，本發明尤其係關於如實施例1)中所定義之式(I)化合物，且係關於由如實施例2)至38)中任一項(考慮其相應依賴關係)之特性進一步限制之此類化合物；係關於其醫藥學上可接受之鹽；且係關於此等化合物作為藥物尤其用於預防/防治或治療涉及與較高C5a含量及/或C5aR活化相關之病原性事件的疾病及病症中之用途。

【0094】 為避免任何疑義，尤其，與式(I)化合物相關之以下實施例因此為可能的，並且意欲且因此特別以個別化形式揭示：

1、2+1、4+1、4+2+1、5+1、5+2+1、9+1、9+2+1、9+4+1、
9+4+2+1、9+5+1、9+5+2+1、13+1、13+2+1、13+4+1、13+4+2+1、
13+5+1、13+5+2+1、14+1、14+2+1、14+4+1、14+4+2+1、14+5+1、
14+5+2+1、15+1、15+2+1、15+4+1、15+4+2+1、15+5+1、
15+5+2+1、16+1、16+2+1、16+4+1、16+4+2+1、16+5+1、
16+5+2+1、16+9+1、16+9+2+1、16+9+4+1、16+9+4+2+1、
16+9+5+1、16+9+5+2+1、16+13+1、16+13+2+1、16+13+4+1、
16+13+4+2+1、16+13+5+1、16+13+5+2+1、16+14+1、16+14+2+1、
16+14+4+1、16+14+4+2+1、16+14+5+1、16+14+5+2+1、16+15+1、

16+15+2+1、16+15+4+1、16+15+4+2+1、16+15+5+1、
16+15+5+2+1、18+1、18+2+1、18+4+1、18+4+2+1、18+5+1、
18+5+2+1、18+9+1、18+9+2+1、18+9+4+1、18+9+4+2+1、
18+9+5+1、18+9+5+2+1、18+13+1、18+13+2+1、18+13+4+1、
18+13+4+2+1、18+13+5+1、18+13+5+2+1、18+14+1、18+14+2+1、
18+14+4+1、18+14+4+2+1、18+14+5+1、18+14+5+2+1、18+15+1、
18+15+2+1、18+15+4+1、18+15+4+2+1、18+15+5+1、
18+15+5+2+1、19+1、19+2+1、19+4+1、19+4+2+1、19+5+1、
19+5+2+1、19+9+1、19+9+2+1、19+9+4+1、19+9+4+2+1、
19+9+5+1、19+9+5+2+1、19+13+1、19+13+2+1、19+13+4+1、
19+13+4+2+1、19+13+5+1、19+13+5+2+1、19+14+1、19+14+2+1、
19+14+4+1、19+14+4+2+1、19+14+5+1、19+14+5+2+1、19+15+1、
19+15+2+1、19+15+4+1、19+15+4+2+1、19+15+5+1、
19+15+5+2+1、23+1、23+2+1、23+4+1、23+4+2+1、23+5+1、
23+5+2+1、23+9+1、23+9+2+1、23+9+4+1、23+9+4+2+1、
23+9+5+1、23+9+5+2+1、23+13+1、23+13+2+1、23+13+4+1、
23+13+4+2+1、23+13+5+1、23+13+5+2+1、23+14+1、23+14+2+1、
23+14+4+1、23+14+4+2+1、23+14+5+1、23+14+5+2+1、23+15+1、
23+15+2+1、23+15+4+1、23+15+4+2+1、23+15+5+1、
23+15+5+2+1、23+16+1、23+16+2+1、23+16+4+1、23+16+4+2+1、
23+16+5+1、23+16+5+2+1、23+16+9+1、23+16+9+2+1、
23+16+9+4+1、23+16+9+4+2+1、23+16+9+5+1、23+16+9+5+2+1、
23+16+13+1、23+16+13+2+1、23+16+13+4+1、23+16+13+4+2+1、

23+16+13+5+1、23+16+13+5+2+1、23+16+14+1、23+16+14+2+1、
23+16+14+4+1、23+16+14+4+2+1、23+16+14+5+1、
23+16+14+5+2+1、23+16+15+1、23+16+15+2+1、23+16+15+4+1、
23+16+15+4+2+1、23+16+15+5+1、23+16+15+5+2+1、23+18+1、
23+18+2+1、23+18+4+1、23+18+4+2+1、23+18+5+1、
23+18+5+2+1、23+18+9+1、23+18+9+2+1、23+18+9+4+1、
23+18+9+4+2+1、23+18+9+5+1、23+18+9+5+2+1、23+18+13+1、
23+18+13+2+1、23+18+13+4+1、23+18+13+4+2+1、23+18+13+5+1、
23+18+13+5+2+1、23+18+14+1、23+18+14+2+1、23+18+14+4+1、
23+18+14+4+2+1、23+18+14+5+1、23+18+14+5+2+1、23+18+15+1、
23+18+15+2+1、23+18+15+4+1、23+18+15+4+2+1、23+18+15+5+1、
23+18+15+5+2+1、23+19+1、23+19+2+1、23+19+4+1、
23+19+4+2+1、23+19+5+1、23+19+5+2+1、23+19+9+1、
23+19+9+2+1、23+19+9+4+1、23+19+9+4+2+1、23+19+9+5+1、
23+19+9+5+2+1、23+19+13+1、23+19+13+2+1、23+19+13+4+1、
23+19+13+4+2+1、23+19+13+5+1、23+19+13+5+2+1、23+19+14+1、
23+19+14+2+1、23+19+14+4+1、23+19+14+4+2+1、23+19+14+5+1、
23+19+14+5+2+1、23+19+15+1、23+19+15+2+1、23+19+15+4+1、
23+19+15+4+2+1、23+19+15+5+1、23+19+15+5+2+1、24+1、
24+2+1、24+4+1、24+4+2+1、24+5+1、24+5+2+1、24+9+1、
24+9+2+1、24+9+4+1、24+9+4+2+1、24+9+5+1、24+9+5+2+1、
24+13+1、24+13+2+1、24+13+4+1、24+13+4+2+1、24+13+5+1、
24+13+5+2+1、24+14+1、24+14+2+1、24+14+4+1、24+14+4+2+1、

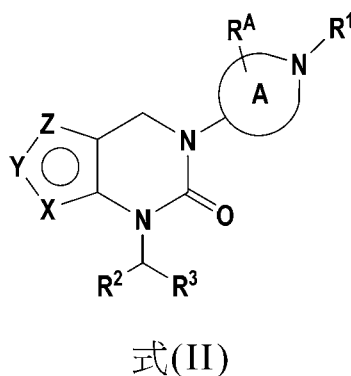
24+14+5+1、24+14+5+2+1、24+15+1、24+15+2+1、24+15+4+1、
24+15+4+2+1、24+15+5+1、24+15+5+2+1、24+16+1、24+16+2+1、
24+16+4+1、24+16+4+2+1、24+16+5+1、24+16+5+2+1、
24+16+9+1、24+16+9+2+1、24+16+9+4+1、24+16+9+4+2+1、
24+16+9+5+1、24+16+9+5+2+1、24+16+13+1、24+16+13+2+1、
24+16+13+4+1、24+16+13+4+2+1、24+16+13+5+1、
24+16+13+5+2+1、24+16+14+1、24+16+14+2+1、24+16+14+4+1、
24+16+14+4+2+1、24+16+14+5+1、24+16+14+5+2+1、24+16+15+1、
24+16+15+2+1、24+16+15+4+1、24+16+15+4+2+1、24+16+15+5+1、
24+16+15+5+2+1、24+18+1、24+18+2+1、24+18+4+1、
24+18+4+2+1、24+18+5+1、24+18+5+2+1、24+18+9+1、
24+18+9+2+1、24+18+9+4+1、24+18+9+4+2+1、24+18+9+5+1、
24+18+9+5+2+1、24+18+13+1、24+18+13+2+1、24+18+13+4+1、
24+18+13+4+2+1、24+18+13+5+1、24+18+13+5+2+1、24+18+14+1、
24+18+14+2+1、24+18+14+4+1、24+18+14+4+2+1、24+18+14+5+1、
24+18+14+5+2+1、24+18+15+1、24+18+15+2+1、24+18+15+4+1、
24+18+15+4+2+1、24+18+15+5+1、24+18+15+5+2+1、24+19+1、
24+19+2+1、24+19+4+1、24+19+4+2+1、24+19+5+1、
24+19+5+2+1、24+19+9+1、24+19+9+2+1、24+19+9+4+1、
24+19+9+4+2+1、24+19+9+5+1、24+19+9+5+2+1、24+19+13+1、
24+19+13+2+1、24+19+13+4+1、24+19+13+4+2+1、24+19+13+5+1、
24+19+13+5+2+1、24+19+14+1、24+19+14+2+1、24+19+14+4+1、
24+19+14+4+2+1、24+19+14+5+1、24+19+14+5+2+1、24+19+15+1、

24+19+15+2+1、24+19+15+4+1、24+19+15+4+2+1、24+19+15+5+1、
24+19+15+5+2+1、26+1、26+2+1、26+4+1、26+4+2+1、26+5+1、
26+5+2+1、26+9+1、26+9+2+1、26+9+4+1、26+9+4+2+1、
26+9+5+1、26+9+5+2+1、26+13+1、26+13+2+1、26+13+4+1、
26+13+4+2+1、26+13+5+1、26+13+5+2+1、26+14+1、26+14+2+1、
26+14+4+1、26+14+4+2+1、26+14+5+1、26+14+5+2+1、26+15+1、
26+15+2+1、26+15+4+1、26+15+4+2+1、26+15+5+1、
26+15+5+2+1、26+16+1、26+16+2+1、26+16+4+1、26+16+4+2+1、
26+16+5+1、26+16+5+2+1、26+16+9+1、26+16+9+2+1、
26+16+9+4+1、26+16+9+4+2+1、26+16+9+5+1、26+16+9+5+2+1、
26+16+13+1、26+16+13+2+1、26+16+13+4+1、26+16+13+4+2+1、
26+16+13+5+1、26+16+13+5+2+1、26+16+14+1、26+16+14+2+1、
26+16+14+4+1、26+16+14+4+2+1、26+16+14+5+1、
26+16+14+5+2+1、26+16+15+1、26+16+15+2+1、26+16+15+4+1、
26+16+15+4+2+1、26+16+15+5+1、26+16+15+5+2+1、26+18+1、
26+18+2+1、26+18+4+1、26+18+4+2+1、26+18+5+1、
26+18+5+2+1、26+18+9+1、26+18+9+2+1、26+18+9+4+1、
26+18+9+4+2+1、26+18+9+5+1、26+18+9+5+2+1、26+18+13+1、
26+18+13+2+1、26+18+13+4+1、26+18+13+4+2+1、26+18+13+5+1、
26+18+13+5+2+1、26+18+14+1、26+18+14+2+1、26+18+14+4+1、
26+18+14+4+2+1、26+18+14+5+1、26+18+14+5+2+1、26+18+15+1、
26+18+15+2+1、26+18+15+4+1、26+18+15+4+2+1、26+18+15+5+1、
26+18+15+5+2+1、26+19+1、26+19+2+1、26+19+4+1、

26+19+4+2+1、26+19+5+1、26+19+5+2+1、26+19+9+1、
 26+19+9+2+1、26+19+9+4+1、26+19+9+4+2+1、26+19+9+5+1、
 26+19+9+5+2+1、26+19+13+1、26+19+13+2+1、26+19+13+4+1、
 26+19+13+4+2+1、26+19+13+5+1、26+19+13+5+2+1、26+19+14+1、
 26+19+14+2+1、26+19+14+4+1、26+19+14+4+2+1、26+19+14+5+1、
 26+19+14+5+2+1、26+19+15+1、26+19+15+2+1、26+19+15+4+1、
 26+19+15+4+2+1、26+19+15+5+1、26+19+15+5+2+1。

【0095】 在以上清單中，數字係指根據上文所提供之編號的實施例，而「+」指示與另一實施例之依賴關係。不同個別化實施例藉由逗號隔開。換言之，例如「26+18+14+1」係指實施例26)依據實施例18)，實施例18)依據實施例14)，實施例14)依據實施例1)，亦即實施例「26+18+14+1」對應於由實施例14)、18)及26)之所有特徵進一步限制的根據實施例1)之式(I)化合物。

【0096】 40)本發明之第二態樣係關於根據實施例1)之式(I)化合物，其亦為式(II)化合物



其中

- Y表示NR⁵；且X及Z獨立地表示N或CH (特別地，Y表示NR⁵；X及Z中之一者表示N，且X及Z中之另一者表示N或CH)；

- Y表示CR⁶；X及Z中之一者表示NR⁷、O或S，且X及Z中之另一者

表示N；或

● Y表示N；X及Z中之一者表示NR⁸，且X及Z中之另一者表示N或CH；

環A表示含有與R¹連接之環氮原子的飽和4員至7員單環碳環，其中該環A視情況經R^A單取代；其中R^A表示(C₁₋₄)烷基(尤其甲基)[較佳地環A經R¹取代且不攜帶其他取代基(亦即，R^A不存在)]；

R¹表示苯基、5員雜芳基或6員雜芳基，其中該苯基、5員雜芳基或6員雜芳基獨立地經單取代、二取代或三取代，其中該等取代基獨立地選自(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₄)烷氧基、(C₁₋₃)氟烷基、(C₁₋₃)氟烷氧基、鹵素、氰基或(C₃₋₆)環烷基；

R²表示苯基、5員雜芳基或6員雜芳基；其中該苯基、5員雜芳基或6員雜芳基獨立地經單取代、二取代或三取代，其中該等取代基獨立地選自：

➤ (C₁₋₄)烷基；

➤ (C₁₋₄)烷氧基；

➤ (C₁₋₃)氟烷基；

➤ (C₁₋₃)氟烷氧基；

➤ 鹵素；

➤ (C₃₋₆)環烷基-X²¹-，其中X²¹表示直接鍵、-O-或-(C₁₋₃)伸烷基-O-，且其中該(C₃₋₆)環烷基視情況含有一個環氧原子；或

➤ R^{21a}R^{21b}N-，其中R^{21a}及R^{21b}獨立地表示氫或(C₁₋₄)烷基；

R³表示氫或(C₁₋₃)烷基(尤其氫)；

R⁵表示：

➤ 氫；

➤ (C₁₋₄)烷基；

➤ 經羥基、(C₁₋₄)烷氧基、氰基或R^{N1}R^{N2}N-單取代之(C₁₋₄)烷基，其中

▪ R^{N1}及R^{N2}與氮原子一起形成視情況含有另一選自O及N之環雜原子的4員至6員飽和環；其中該環視情況經(C₁₋₄)烷基或(C₁₋₄)烷氧基單取代；

▪ R^{N1}及R^{N2}獨立地選自氫、(C₁₋₄)烷基、(C₃₋₆)環烷基-(C₀₋₄)伸烷基-或(C₁₋₄)烷氧基-(C₂₋₄)伸烷基；

▪ R^{N1}表示(C₁₋₄)烷基-C(O)-；且R^{N2}表示氫或(C₁₋₄)烷基；或

▪ R^{N1}表示苯磺醯基-，其中該苯基視情況經一至三個獨立地選自以下之取代基取代：(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₄)烷氧基、鹵素、氰基或硝基；且R^{N2}表示氫或(C₁₋₄)烷基；

➤ 經二取代或三取代之(C₂₋₄)烷基，其中該等取代基獨立地選自羥基、(C₁₋₄)烷氧基或R^{N1}R^{N2}N-，其中

▪ R^{N1}及R^{N2}與該氮原子一起形成4員至6員飽和環；或

▪ R^{N1}及R^{N2}獨立地選自氫或(C₁₋₄)烷基；

➤ (C₂₋₄)氟烷基；

➤ (CH₃)₃Si-(CH₂)₂-O-(C₁₋₄)伸烷基-；

➤ (C₂₋₅)炔基；

➤ (C₂₋₅)烯基；

➤ R^{N3}R^{N4}N-C(O)-(C₀₋₄)伸烷基-，其中R^{N3}及R^{N4}獨立地為氫或(C₁₋₄)烷基；

➤ (C₁₋₄)烷氧基-C(O)-(C₀₋₄)伸烷基-；

➤ (C₁₋₄)烷氧基-C(O)-(C₂₋₄)伸烷基-，其中該(C₂₋₄)伸烷基經R^{N5}R^{N6}N-單取代，其中R^{N5}及R^{N6}獨立地為氫或(C₁₋₄)烷基；

➤ (C₁₋₄)烷氧基-C(O)-(C₂₋₄)伸烷基-，其中該(C₂₋₄)伸烷基經一至三個鹵素取代；

➤ (C₁₋₄)烷氧基-C(O)-NH-(C₂₋₄)伸烷基-，其中該(C₂₋₄)伸烷基-視情況經一至三個鹵素取代；

➤ (C₃₋₆)環烷基-(C₀₋₄)伸烷基-，其中該環烷基視情況經一或兩個獨立地選自以下之取代基取代：氟、(C₁₋₄)烷基、硝基或(C₁₋₄)烷氧基-C(O)-NH-；或

➤ 環^B-X^B-，其中X^B為直接鍵或(C₁₋₄)伸烷基-；且其中環^B為含有一或兩個獨立地選自O、S及NR^B之環雜原子的4員至6員飽和雜環基，其中該環^B在環碳原子處連接至X^B；

其中該環^B視情況經一或兩個獨立地選自以下之取代基取代：側氧基、經基、氟、(C₁₋₄)烷基或(C₁₋₄)烷氧基；且其中

R^B獨立地表示：

- 氫；
- (C₁₋₄)烷基；
- (C₂₋₄)氟烷基；
- (C₁₋₄)烷基-C(O)-；
- (C₁₋₄)烷氧基-C(O)-；
- (C₁₋₄)烷基-SO₂-；
- R^{N7}R^{N8}N-SO₂-，其中R^{N7}及R^{N8}獨立地為氫或(C₁₋₄)烷基；
- R^{N9}R^{N10}N-C(O)-，其中R^{N9}及R^{N10}獨立地為氫或(C₁₋₄)烷基；

▪ 環^C-O-C(O)-，且其中環^C為視情況含有一個環氧原子之(C₃₋₆)環烷基，其中環^C視情況經一個R^C取代，其中R^C為(C₁₋₄)烷基或(C₁₋₄)氟烷基；
或

▪ 環^D，其中環^D為含有1至3個獨立地選自O、N或S之雜原子的5員至6員雜芳基，其中環^D未經取代或經R^D單取代，其中R^D為(C₁₋₄)烷基或(C₁₋₄)氟烷基；

R⁶表示：

- 氫；
- (C₁₋₄)烷基；
- (C₁₋₄)氟烷基；或
- (C₃₋₆)環烷基-(C₀₋₄)伸烷基-，其中該環烷基視情況經一至三個獨立地選自鹵素或(C₁₋₄)烷基之取代基取代；

R⁷表示

- 氫；
- (C₁₋₄)烷基；或
- (CH₃)₃Si-(CH₂)₂-O-(C₁₋₄)伸烷基-；且

R⁸表示

- 氫；
- (C₁₋₄)烷基；
- (C₂₋₄)氟烷基；
- (C₃₋₆)環烷基-(C₀₋₄)伸烷基-，其中該環烷基視情況經一至三個獨立地選自鹵素或(C₁₋₄)烷基之取代基取代；
- (C₁₋₄)烷氧基-C(O)-(C₁₋₄)伸烷基-；或

➤ $(\text{CH}_3)_3\text{Si}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{C}_{1-4})$ 伸烷基-；

其中揭示於實施例2)至38)中，尤其如實施例39)中特別列舉之該等特性意欲在細節上作必要修改後亦應用於根據實施例40)之式(II)化合物。

【0097】 41)另一實施例係關於根據實施例40)之式(II)化合物，其中Y表示 NR^5 ；且X及Z獨立地表示N或CH (特別地，Y表示 NR^5 ；X及Z中之一者表示N，且X及Z中之另一者表示N或CH)；

環A表示含有與 R^1 連接之環氮原子的未經取代之飽和4員至7員單環碳環[為避免疑義，該環A經 R^1 取代且不攜帶其他取代基(亦即， R^A 不存在)][特別地，環A表示吡咯啉-1-3-二基或哌啶-1,4-二基；尤其哌啶-1,4-二基]；

R^1 表示苯基或6員雜芳基，其中該苯基或6員雜芳基獨立地經單取代、二取代或三取代，其中該等取代基獨立地選自 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基、 (C_{1-3}) 氟烷基、 (C_{1-3}) 氟烷氧基、鹵素、氰基或 (C_{3-6}) 環烷基；[特別地， R^1 表示苯基或吡啶基，該苯基或吡啶基獨立地經單取代或二取代，其中該等取代基獨立地選自 (C_{1-4}) 烷基(尤其甲基)、 (C_{1-4}) 烷氧基(尤其甲氧基)、 (C_{1-3}) 氟烷基(尤其三氟甲基或二氟甲基)、 (C_{1-3}) 氟烷氧基(尤其三氟甲氧基)、鹵素(尤其氟或氯)、氰基或 (C_{3-6}) 環烷基(尤其環丙基)]；

R^2 表示苯基或吡啶基，其中該苯基或吡啶基獨立地經單取代、二取代或三取代，其中該等取代基獨立地選自：

➤ (C_{1-4}) 烷基；

➤ (C_{1-4}) 烷氧基；

➤ (C_{1-3}) 氟烷基；

➤ (C_{1-3}) 氟烷氧基；

➤ 鹵素；或

➤ (C₃₋₆)環烷基-**X**²¹-，其中**X**²¹表示直接鍵、-O-或-(C₁₋₃)伸烷基-O-，且其中該(C₃₋₆)環烷基視情況含有一個環氧原子；

[特別地，**R**²表示苯基或吡啶基，其中該苯基或吡啶基獨立地經單取代或二取代，其中該等取代基獨立地選自(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₄)烷氧基、(C₁₋₃)氟烷基(尤其三氟甲基)、(C₁₋₃)氟烷氧基、鹵素、(C₃₋₆)環烷基、(C₃₋₆)環烷基-O-及(C₃₋₆)環烷基-CH₂-O-；詳言之，**R**²表示苯基，其經三氟甲基單取代]；

R³表示氫；

R⁵表示：

➤ 氫；

➤ (C₁₋₄)烷基；

➤ 經羥基、(C₁₋₄)烷氧基、氰基單取代之(C₁₋₄)烷基；

➤ (C₂₋₄)氟烷基；

➤ (CH₃)₃Si-(CH₂)₂-O-(C₁₋₄)伸烷基-；

➤ (C₂₋₅)烯基；

➤ (C₁₋₄)烷氧基-C(O)-(C₀₋₄)伸烷基-；

➤ (C₃₋₆)環烷基-(C₀₋₄)伸烷基-，其中該環烷基視情況經一或兩個獨立地選自以下之取代基取代：氟、(C₁₋₄)烷基、硝基或(C₁₋₄)烷氧基-C(O)-NH-。

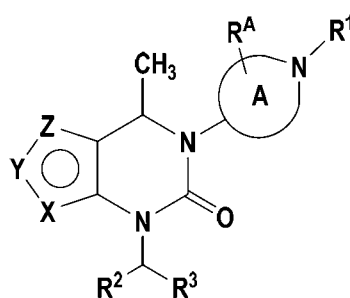
➤ 環^B-**X**^B-，其中**X**^B為直接鍵或(C₁₋₄)伸烷基-；且其中環^B為含有一個選自O及NR^B之環雜原子的4員飽和雜環基，其中該環^B在環碳原子處連接至**X**^B；

其中該環^B視情況經一個選自氟、(C₁₋₄)烷基之取代基取代；且其中R^B獨立地表示：

- (C₁₋₄)烷氧基-C(O)-；
- 環^D，其中環^D為含有1至3個獨立地選自O、N或S之雜原子的5員至6員雜芳基，其中環^D未經取代或經R^D單取代，其中R^D為(C₁₋₄)烷基或(C₁₋₄)氟烷基；

[特別地，R⁵表示(C₁₋₄)烷基(尤其甲基)、(C₂₋₄)氟烷基(尤其2,2-二氟-丙基)或(C₃₋₆)環烷基(尤其環丙基)]。

【0098】 42)本發明之第三態樣係關於根據實施例1)之式(I)化合物，其亦為式(III)化合物



式(III)

其中

- Y表示NR⁵；且X及Z獨立地表示N或CH (特別地，Y表示NR⁵；X及Z中之一者表示N，且X及Z中之另一者表示N或CH)；
- Y表示CR⁶；X及Z中之一者表示NR⁷、O或S，且X及Z中之另一者表示N；或
- Y表示N；X及Z中之一者表示NR⁸，且X及Z中之另一者表示N或CH；

環A表示含有與R¹連接之環氮原子的飽和4員至7員單環碳環，其中該環A視情況經R^A單取代；其中R^A表示(C₁₋₄)烷基(尤其甲基)[較佳地，環

A經 R^1 取代且不攜帶其他取代基(亦即， R^A 不存在)]；

R^1 表示苯基、5員雜芳基或6員雜芳基，其中該苯基、5員雜芳基或6員雜芳基獨立地經單取代、二取代或三取代，其中該等取代基獨立地選自(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₄)烷氧基、(C₁₋₃)氟烷基、(C₁₋₃)氟烷氧基、鹵素、氰基或(C₃₋₆)環烷基；

R^2 表示苯基、5員雜芳基或6員雜芳基；其中該苯基、5員雜芳基或6員雜芳基獨立地經單取代、二取代或三取代，其中該等取代基獨立地選自：

➤ (C₁₋₄)烷基；

➤ (C₁₋₄)烷氧基；

➤ (C₁₋₃)氟烷基；

➤ (C₁₋₃)氟烷氧基；

➤ 鹵素；

➤ (C₃₋₆)環烷基- X^{21} -，其中 X^{21} 表示直接鍵、-O-或-(C₁₋₃)伸烷基-O-，且其中該(C₃₋₆)環烷基視情況含有一個環氧原子；或

➤ $R^{21a}R^{21b}N$ -，其中 R^{21a} 及 R^{21b} 獨立地表示氫或(C₁₋₄)烷基；

R^3 表示氫或(C₁₋₃)烷基(尤其氫)；

R^5 表示：

➤ 氫；

➤ (C₁₋₄)烷基；

➤ 經經基、(C₁₋₄)烷氧基、氰基或 $R^{N1}R^{N2}N$ -單取代之(C₁₋₄)烷基，其中

▪ R^{N1} 及 R^{N2} 與氮原子一起形成視情況含有另一選自O及N之環雜原子

的4員至6員飽和環；其中該環視情況經(C₁₋₄)烷基或(C₁₋₄)烷氧基單取代；

- R^{N1}及R^{N2}獨立地選自氫、(C₁₋₄)烷基、(C₃₋₆)環烷基-(C₀₋₄)伸烷基-或(C₁₋₄)烷氧基-(C₂₋₄)伸烷基；

- R^{N1}表示(C₁₋₄)烷基-C(O)-；且R^{N2}表示氫或(C₁₋₄)烷基；或

- R^{N1}表示苯磺醯基-，其中該苯基視情況經一至三個獨立地選自以下之取代基取代：(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₄)烷氧基、鹵素、氰基或硝基；且R^{N2}表示氫或(C₁₋₄)烷基；

- 經二取代或三取代之(C₂₋₄)烷基，其中該等取代基獨立地選自經基、(C₁₋₄)烷氧基或R^{N1}R^{N2}N-，其中

- R^{N1}及R^{N2}與該氮原子一起形成4員至6員飽和環；或

- R^{N1}及R^{N2}獨立地選自氫或(C₁₋₄)烷基；

- (C₂₋₄)氟烷基；

- (CH₃)₃Si-(CH₂)₂-O-(C₁₋₄)伸烷基-；

- (C₂₋₅)炔基；

- (C₂₋₅)烯基；

- R^{N3}R^{N4}N-C(O)-(C₀₋₄)伸烷基-，其中R^{N3}及R^{N4}獨立地為氫或(C₁₋₄)烷基；

- (C₁₋₄)烷氧基-C(O)-(C₀₋₄)伸烷基-；

- (C₁₋₄)烷氧基-C(O)-(C₂₋₄)伸烷基-，其中該(C₂₋₄)伸烷基經R^{N5}R^{N6}N-單取代，其中R^{N5}及R^{N6}獨立地為氫或(C₁₋₄)烷基；

- (C₁₋₄)烷氧基-C(O)-(C₂₋₄)伸烷基-，其中該(C₂₋₄)伸烷基經一至三個鹵素取代；

- (C₁₋₄)烷氧基-C(O)-NH-(C₂₋₄)伸烷基-，其中該(C₂₋₄)伸烷基-視情況

經一至三個鹵素取代；

➤ (C₃₋₆)環烷基-(C₀₋₄)伸烷基-，其中該環烷基視情況經一或兩個獨立地選自以下之取代基取代：氟、(C₁₋₄)烷基、硝基或(C₁₋₄)烷氧基-C(O)-NH-；或

➤ 環^B-X^B-，其中X^B為直接鍵或(C₁₋₄)伸烷基-；且其中環^B為含有一或兩個獨立地選自O、S及NR^B之環雜原子的4員至6員飽和雜環基，其中該環^B在環碳原子處連接至X^B；

其中該環^B視情況經一或兩個獨立地選自以下之取代基取代：側氧基、羥基、氟、(C₁₋₄)烷基或(C₁₋₄)烷氧基；且其中

R^B獨立地表示：

- 氫；
 - (C₁₋₄)烷基；
 - (C₂₋₄)氟烷基；
 - (C₁₋₄)烷基-C(O)-；
 - (C₁₋₄)烷氧基-C(O)-；
 - (C₁₋₄)烷基-SO₂-；
 - R^{N7}R^{N8}N-SO₂-，其中R^{N7}及R^{N8}獨立地為氫或(C₁₋₄)烷基；
 - R^{N9}R^{N10}N-C(O)-，其中R^{N9}及R^{N10}獨立地為氫或(C₁₋₄)烷基；
 - 環^C-O-C(O)-，且其中環^C為視情況含有一個環氧原子之(C₃₋₆)環烷基，其中環^C視情況經一個R^C取代，其中R^C為(C₁₋₄)烷基或(C₁₋₄)氟烷基；
- 或

- 環^D，其中環^D為含有1至3個獨立地選自O、N或S之雜原子的5員至6員雜芳基，其中環^D未經取代或經R^D單取代，其中R^D為(C₁₋₄)烷基或(C₁₋

4) 氟烷基；

R^6 表示：

➤ 氫；

➤ (C₁₋₄)烷基；

➤ (C₁₋₄)氟烷基；或

➤ (C₃₋₆)環烷基-(C₀₋₄)伸烷基-，其中該環烷基視情況經一至三個獨立地選自鹵素或(C₁₋₄)烷基之取代基取代；

R^7 表示：

➤ 氫；

➤ (C₁₋₄)烷基；或

➤ (CH₃)₃Si-(CH₂)₂-O-(C₁₋₄)伸烷基-；且

R^8 表示：

➤ 氫；

➤ (C₁₋₄)烷基；

➤ (C₂₋₄)氟烷基；

➤ (C₃₋₆)環烷基-(C₀₋₄)伸烷基-，其中該環烷基視情況經一至三個獨立地選自鹵素或(C₁₋₄)烷基之取代基取代；

➤ (C₁₋₄)烷氧基-C(O)-(C₁₋₄)伸烷基-；或

➤ (CH₃)₃Si-(CH₂)₂-O-(C₁₋₄)伸烷基-；

其中上文揭示於實施例2)至38)中之該等特性意欲在細節上作必要修改後亦應用於根據實施例42)之式(III)化合物；其中尤其，以下實施例因此為可能的，並且意欲且因此特別以個別化形式揭示：

42+2、42+4+2、42+4、42+5+2、42+5、42+9+2、42+9+4+2、

42+9+4、42+9+5+2、42+9+5、42+9、42+12+2、42+12+4+2、
42+12+4、42+12+5+2、42+12+5、42+12、42+13+2、42+13+4+2、
42+13+4、42+13+5+2、42+13+5、42+13、42+15+2、42+15+4+2、
42+15+4、42+15+5+2、42+15+5、42+15、42+16+2、42+16+4+2、
42+16+4、42+16+5+2、42+16+5、42+16、42+19+2、42+19+4+2、
42+19+4、42+19+5+2、42+19+5、42+19、42+24+2、42+24+4+2、
42+24+4、42+24+5+2、42+24+5、42+24+9+2、42+24+9+4+2、
42+24+9+4、42+24+9+5+2、42+24+9+5、42+24+9、42+24+12+2、
42+24+12+4+2、42+24+12+4、42+24+12+5+2、42+24+12+5、
42+24+12、42+24+13+2、42+24+13+4+2、42+24+13+4、
42+24+13+5+2、42+24+13+5、42+24+13、42+24+15+2、
42+24+15+4+2、42+24+15+4、42+24+15+5+2、42+24+15+5、
42+24+15、42+24+16+2、42+24+16+4+2、42+24+16+4、
42+24+16+5+2、42+24+16+5、42+24+16、42+24+19+2、
42+24+19+4+2、42+24+19+4、42+24+19+5+2、42+24+19+5、
42+24+19、42+24。

【0099】在以上清單中，數字係指根據上文所提供之編號的實施例，而「+」指示與另一實施例之依賴關係。不同個別化實施例藉由逗號隔開。換言之，例如「42+24+5」係指實施例42)依據實施例24)，實施例24)依據實施例5)，亦即實施例「42+24+5」對應於由實施例5)及24)之特徵進一步限制的如實施例42)之化合物。

【0100】43)另一實施例係關於根據實施例42)之式(III)化合物，其中

Y表示 NR^5 ；且**X**及**Z**獨立地表示N或CH (特別地，**Y**表示 NR^5 ；**X**及**Z**中之一者表示N，且**X**及**Z**中之另一者表示N或CH)；

環A表示含有與 R^1 連接之環氮原子的未經取代之飽和4員至7員單環碳環[為避免疑義，該**環A**經 R^1 取代且不攜帶其他取代基(亦即， R^A 不存在)][特別地，**環A**表示吡咯啉-1-3-二基或哌啉-1,4-二基；尤其，哌啉-1,4-二基]；

R^1 表示苯基或6員雜芳基，其中該苯基或6員雜芳基獨立地經單取代、二取代或三取代，其中該等取代基獨立地選自 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基、 (C_{1-3}) 氟烷基、 (C_{1-3}) 氟烷氧基、鹵素、氰基或 (C_{3-6}) 環烷基；[特別地， R^1 表示苯基或吡啶基，該苯基或吡啶基獨立地經單取代或二取代，其中該等取代基獨立地選自 (C_{1-4}) 烷基(尤其甲基)、 (C_{1-4}) 烷氧基(尤其甲氧基)、 (C_{1-3}) 氟烷基(尤其三氟甲基或二氟甲基)、 (C_{1-3}) 氟烷氧基(尤其三氟甲氧基)、鹵素(尤其氟或氯)、氰基或 (C_{3-6}) 環烷基(尤其環丙基)]；

R^2 表示苯基或吡啶基，其中該苯基或吡啶基獨立地經單取代、二取代或三取代，其中該等取代基獨立地選自：

- (C_{1-4}) 烷基；
- (C_{1-4}) 烷氧基；
- (C_{1-3}) 氟烷基；
- (C_{1-3}) 氟烷氧基；
- 鹵素；或
- (C_{3-6}) 環烷基- X^{21} ，其中 X^{21} 表示直接鍵、-O-或 (C_{1-3}) 伸烷基-O-，且其中該 (C_{3-6}) 環烷基視情況含有一個環氧原子；

[特別地， R^2 表示苯基或吡啶基，其中該苯基或吡啶基獨立地經單取

代或二取代，其中該等取代基獨立地選自(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₄)烷氧基、(C₁₋₃)氟烷基(尤其三氟甲基)、(C₁₋₃)氟烷氧基、鹵素、(C₃₋₆)環烷基、(C₃₋₆)環烷基-O-及(C₃₋₆)環烷基-CH₂-O-；詳言之，**R**²表示苯基，其經三氟甲基單取代]；

R³表示氫；

R⁵表示：

➤ 氫；

➤ (C₁₋₄)烷基；

➤ 經羥基、(C₁₋₄)烷氧基、氰基單取代之(C₁₋₄)烷基；

➤ (C₂₋₄)氟烷基；

➤ (CH₃)₃Si-(CH₂)₂-O-(C₁₋₄)伸烷基-；

➤ (C₂₋₅)烯基；

➤ (C₁₋₄)烷氧基-C(O)-(C₀₋₄)伸烷基-；

➤ (C₃₋₆)環烷基-(C₀₋₄)伸烷基-，其中該環烷基視情況經一或兩個獨立地選自以下之取代基取代：氟、(C₁₋₄)烷基、硝基或(C₁₋₄)烷氧基-C(O)-NH-。

➤ 環^B-**X**^B-，其中**X**^B為直接鍵或(C₁₋₄)伸烷基-；且其中環^B為含有一個選自O及NR^B之環雜原子的4員飽和雜環基，其中該環^B在環碳原子處連接至**X**^B；

其中該環^B視情況經一個選自氟、(C₁₋₄)烷基之取代基取代；且其中**R**^B獨立地表示：

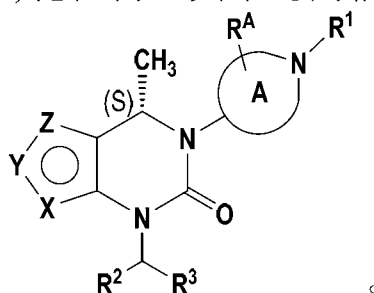
▪ (C₁₋₄)烷氧基-C(O)-；

▪ 環^D，其中環^D為含有1至3個獨立地選自O、N或S之雜原子的5員至

6員雜芳基，其中環^D未經取代或經 R^D 單取代，其中 R^D 為(C₁₋₄)烷基或(C₁₋₄)氟烷基；

[特別地， R^5 表示(C₁₋₄)烷基(尤其甲基)、(C₂₋₄)氟烷基(尤其2,2-二氟-丙基)或(C₃₋₆)環烷基(尤其環丙基)]。

【0101】 44) 本發明之另一態樣係關於根據實施例42)或43)之式(III)化合物，其亦為式(IV)化合物；其中絕對構形如式(IV)中所描繪：



式(IV)

【0102】 實施例44)進一步係關於根據實施例1)至39)中任一項之式(I)化合物，其中倘若 R^4 與氫不同，則絕對構形在細節上作必要修改後如式(IV)中所描繪。

【0103】 45)另一實施例係關於根據實施例1)之化合物，其係選自以下化合物：

6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-4-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-4-(4-三氟甲基-吡啶-3-基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

[6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-5-側氧基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-2-基]-乙酸甲酯；

2-環丙基-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

2-環丙基甲基-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(1-甲基-環丙基甲基)-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

2-乙基-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

2-第三丁基-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

2-(1-氟-環丙基甲基)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-異丙基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-異丙烯基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

2-(2,2-二氟-丙基)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(2-三氟甲

基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

2-(2,2-二氟-丙基)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

2-(1-氟-環丙基甲基)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

2-環丙基-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

2-(2,2-二氟-丙基)-6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

2-(1-氟-環丙基甲基)-6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

2-環丙基-6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

4-(2-環丙基-苯甲基)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(2-異丙基-苯甲基)-2-甲基-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-乙氧基甲基-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-[²H₃]甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基]-乙酸甲酯；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(2-羥基-乙基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

7-(2-環丙氧基-苯甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-(1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基)-2-甲基-7-(3-三氟甲基-[6-²H]吡啶

-2-基-甲基)-2,4,5,7-四氫-6H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-乙腈；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-(2-胺基-乙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-丙酸甲酯；

2-(2,2-二乙氧基-乙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-乙腈；

2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-N,N-二甲基-乙腈；

3-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-丙酸甲酯；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(2-羥基-丙基)-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-[2-(3-甲氧基-氮雜環丁-1-基)-乙基]-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

7-(6-氯-3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(6-氯-3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-(6-甲基-3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(6-甲氧基-3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(3-羥基-2-甲基-丙基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-(2,3-二羥基-丙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-((R)-2-羥基-3-甲氧基-丙基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-氯-3-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基]-丙酸甲酯；

3-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-丙腈；

2-(3-胺基-2-甲基-丙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-((S)-2-羥基-3-甲氧基-丙基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2,6-二甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-

2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-甲氧基-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

3-氟-2-{4-[2-甲基-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-5-基]-哌啶-1-基}-苯甲腈；

7-(6-二甲基胺基-3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-(6-甲基胺基-3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-(2'-氟-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-二甲基胺基-3-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基]-丙酸甲酯；

5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-(2-二甲基胺基-3-羥基-丙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(2-甲基胺基-乙基)-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-(2-二甲基胺基-乙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-氟-6-三氟甲基-苯基)-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(2-哌啶-1-基-乙基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(2-嗎啉-4-基-乙基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

N-{2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基]-乙基}-乙腈；

{2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基]-乙基}-胺基甲酸第三丁酯；

2-甲基-5-(3'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶基-4-基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-(2-環丙基胺基-乙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-[2-(異丙基-甲基-胺基)-乙基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-[2-(環丙基-甲基-胺基)-乙基]-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-{2-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-胺基]-乙基}-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯

甲基)-4,5,6,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-丙腈；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-氧雜環丁-3-基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-丙腈；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(2-硝基-環己基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

{2,2,2-三氟-1-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-1-甲基-乙基}-胺基甲酸第三丁酯；

2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-異丁醯胺；

4'-甲基-4-[2-甲基-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-5-基]-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-2'-甲腈；

5-(4'-氟-2'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-丙腈；

2-(2-胺基-1,1-二甲基-乙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

3-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯；

3-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯；

5-(2',4'-二甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基甲基]-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯；

{2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-環戊基}-胺基甲酸第三丁酯；

4-氯-N-{2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-1,1-二甲基-乙基}-苯磺醯胺；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(1-異丁基-氮雜環丁-3-基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-[1-(2,2-二氟-乙基)-氮雜環丁-3-基]-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-[1-(2-氟-乙基)-氮雜環丁-3-基]-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-4,4-二氟-2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基甲基]-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯；

(S)-4,4-二氟-2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-

三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基甲基]-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯；

N-{2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基]-1,1-二甲基-乙基}-2-硝基-苯磺醯胺；

2-((R)-4,4-二氟-吡咯啉-2-基甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-((S)-4,4-二氟-吡咯啉-2-基甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-(1-乙醯基-吡咯啉-3-基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-(1-乙醯基-氮雜環丁-2-基甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-(1-乙醯基-吡咯啉-2-基甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

3-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基]-氮雜環丁烷-1-甲酸甲酯；

(S)-2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基甲基]-氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯；

(S)-2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基甲基]-氮雜環丁烷-1-甲酸甲酯；

(S)-2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基甲基]-氮雜環丁烷-1-甲酸乙酯；

(S)-2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基甲基]-氮雜環丁烷-1-甲酸異丙酯；

3-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基]-氮雜環丁烷-1-甲酸乙酯；

3-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基]-氮雜環丁烷-1-甲酸異丙酯；

(R)-2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基甲基]-氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(1-異丁醯基-氮雜環丁-3-基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

3-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基]-氮雜環丁烷-1-甲酸異丁酯；

(R)-2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基甲基]-氮雜環丁烷-1-甲酸甲酯；

(R)-2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基甲基]-氮雜環丁烷-1-甲酸乙酯；

(R)-2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基甲基]-氮雜環丁烷-1-甲酸異丙酯；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(1-甲磺醯基-氮雜環丁-3-基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

3-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基]-氮雜環丁烷-1-磺酸二甲醯胺；

5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2-甲基-7-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

3-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基]-氮雜環丁烷-1-甲酸氧雜環丁-3-基酯；

3-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基]-氮雜環丁烷-1-甲酸3-三氟甲基-氧雜環丁-3-基酯；

3-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基]-氮雜環丁烷-1-甲酸3-甲基-氧雜環丁-3-基酯；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-[1-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-氮雜環丁-3-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-[1-(5-異丙基-[1,3,4]噁二唑-

2-基)-氮雜環丁-3-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2-[1-(5-三氟甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-氮雜環丁-3-基]-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-甲酸異丙酯；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-甲酸二甲醯胺；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(2-甲基-丙烯基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(2-甲基-烯丙基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-異丁基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-[2-([²H₃]甲基)[1,1,2,3,3,3-²H₆]丙基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(2-側氧基-氮雜環丁-3-基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(1-甲基-環丙基甲基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-(2,2-二氟-乙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-(1,1-二甲基-丙-2-炔基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-異丙基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-([1,1,1,2,3,3,3- $^2\text{H}_7$]丙-2-基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-([1,1,1,3,3,3- $^2\text{H}_6$]丙-2-基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(3-氟-氧雜環丁-3-基甲基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-環丙基甲基-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(3-甲基-氧雜環丁-3-基甲基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-(1-氟-環丙基甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-乙基-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-[1,1,2,2,2- $^2\text{H}_5$]乙基-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(3-羥基-氧雜環丁-3-基甲基)-

7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-(2,2-二氟-丙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-第三丁基-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-環丙基-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-((S)-2-氟-丙基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-((R)-2-氟-丙基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-((S)-2,2-二氟-1-甲基-乙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-((R)-2,2-二氟-1-甲基-乙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-((R)-2,2-二氟-環丙基甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-((S)-2,2-二氟-環丙基甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-(2,2-二氟-丙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-(1-氟-環丙基甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-(1-氟-環丙基甲基)-5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-(2,2-二氟-丙基)-5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-環丙基-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-環丙基-5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

7-(2-溴-6-三氟甲基-苯甲基)-2-環丙基-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

7-(2-溴-6-三氟甲基-苯甲基)-2-(2,2-二氟-丙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-4-甲基-哌啶-4-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[(S)-1-(2-氟-6-甲基-苯基)-氮雜環庚烷-4-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[(R)-1-(2-氟-6-甲基-苯基)-氮雜環庚烷-4-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-甲氧基甲基-5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

7-(2-環丙基-苯甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-異丙基-苯甲基)-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲氧基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

7-(2-氯-苯甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(4-氯-2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-三氟甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-三氟甲氧基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氯-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-[(R)-1-(2-三氟甲基-

苯基)-乙基]-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-[(S)-1-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

7-(2-環丙基甲氧基-苯甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(4-異丙基-嘧啶-5-基甲基)-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-[2-(氧雜環丁-3-基氧基)-苯甲基]-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-異丙氧基-苯甲基)-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

7-(2-乙氧基-苯甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-異丙基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-環丙基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(4-異丙氧基-噻嗪-3-基甲基)-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-吡咯啶-3-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[(R)-1-(2-氟-6-甲基-苯基)-吡咯啶-3-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[(R)-1-(2,6-二甲基-苯基)-吡咯啉-3-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[(S)-1-(2,6-二甲基-苯基)-吡咯啉-3-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[(R)-1-(2-氟-6-甲基-苯基)-3-甲基-吡咯啉-3-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[(S)-1-(2-氟-6-甲基-苯基)-3-甲基-吡咯啉-3-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[(R)-1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-3-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-氮雜環丁-3-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-酮；

6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-酮；

6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2,4,6,7-四氫-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-酮；

6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-酮；及

6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2-甲基-4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2,4,6,7-四氫-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-酮。

【0104】 46)除實施例45)中列舉之化合物以外，根據實施例1)之其他化合物係選自以下化合物：

(S)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2,7-二甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

(R)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2,4-二甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2,4-二甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-2-(2,2-二氟-丙基)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

(S)-2-(2,2-二氟-丙基)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

(S)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

(R)-2-環丙基-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

(S)-2-環丙基-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮。

【0105】 47)除實施例45)及46)中列舉之化合物以外，根據實施例1)之其他化合物係選自以下化合物：

1-環丙基甲基-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-1,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

1-環丙基-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(3-三氟甲基-吡啶-

2-基甲基)-1,4,6,7-四氫-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

1-環丙基甲基-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(2-三氟甲基-苯基)-1,4,6,7-四氫-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-1-(1-甲基-環丙基甲基)-4-(2-三氟甲基-苯基)-1,4,6,7-四氫-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-1-(2-氟-2-甲基-丙基)-4-(2-三氟甲基-苯基)-1,4,6,7-四氫-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

1-(2,2-二氟-丙基)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-1,4,6,7-四氫-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

(S)-1-(2,2-二氟-丙基)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-4-(2-三氟甲基-苯基)-1,4,6,7-四氫-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(2-三氟甲基-苯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1,4,6,7-四氫-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-(2-三氟甲基-苯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1,4,6,7-四氫-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1,4,6,7-四氫-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；
及

6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-4-(2-三氟甲基-苯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1,4,6,7-四氫-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮。

【0106】 48)除實施例45)至47)中列舉之化合物以外，根據實施例1)之其他化合物係選自以下化合物：

1-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-3-(2-三氟甲基-苯甲基)-1,3,6,7-四氫-嘌呤-2-酮；

1-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-3-(2-三氟甲基-苯甲基)-7-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1,3,6,7-四氫-嘌呤-2-酮；

6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-6,7-二氫-4H-噁唑并[5,4-d]嘧啶-5-酮；及

6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-6,7-二氫-4H-噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-酮。

【0107】 49)除實施例45)至48)中列舉之化合物以外，根據實施例1)之其他化合物係選自以下化合物：

6-[1-(2-氟-6-三氟甲氧基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

6-[1-(2-氟-6-三氟甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

5-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2,6-二氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

7-(2-環丙基-苯甲基)-5-[1-(2-氟-6-三氟甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

7-(2-環丙基-苯甲基)-5-[1-(2-氟-6-三氟甲氧基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-{4-[7-(2-環丙基-苯甲基)-2-甲基-6-側氧基-2,4,6,7-四氫-吡唑并

[3,4-d]嘧啶-5-基}-哌啶-1-基}-3-氟-苯甲腈；

7-(2-環丙基-苯甲基)-5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-環丙基-苯甲基)-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

7-(2-環丙基-苯甲基)-5-[1-(2,6-二氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2-甲基-7-[(R)-1-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2-甲基-7-[(S)-1-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

3-氟-2-(4-{2-甲基-6-側氧基-7-[(R)-1-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-2,4,6,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-5-基}-哌啶-1-基)-苯甲腈；

3-氟-2-(4-{2-甲基-6-側氧基-7-[(S)-1-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-2,4,6,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-5-基}-哌啶-1-基)-苯甲腈；

5-[1-(2,6-二氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-[(S)-1-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-二氟甲基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

6-[1-(2-二氟甲基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-4-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,6,7-四氫-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

6-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

5-[1-(2-環丙基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

6-[1-(2-環丙基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

7-(2-環丙基-苯甲基)-5-[1-(2-環丙基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

7-(2-環丙基-苯甲基)-5-[1-(2-二氟甲基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮。

【0108】 50)除實施例45)至49)中列舉之化合物以外，根據實施例1)之其他化合物係選自以下化合物：

4-(2-環丙基-苯甲基)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-2-(四氫-哌喃-2-基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

4-(2-環丙基-苯甲基)-6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-7-甲基-2-(四氫-哌喃-2-基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

(S)-4-(2-環丙基-苯甲基)-6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-7-甲基-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

(S)-4-(2-環丙基-苯甲基)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

(R)-4-(2-環丙基-苯甲基)-2-(2,2-二氟-丙基)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

(S)-4-(2-環丙基-苯甲基)-2-(2,2-二氟-丙基)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

(R)-2-環丙基-4-(2-環丙基-苯甲基)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

(S)-2-環丙基-4-(2-環丙基-苯甲基)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

(S)-2-環丙基-4-(2-環丙基-苯甲基)-6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-7-甲基-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

(R)-2-環丙基-4-(2-環丙基-苯甲基)-6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-7-甲基-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-2-(四氫-哌喃-2-基)-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

(R)-6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-7-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

(R)-2-環丙基-6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-7-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

(S)-2-環丙基-6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-7-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

(R)-6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2,7-

二甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

(R)-2-(2,2-二氟-丙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-2-(2,2-二氟-丙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-2-環丙基-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-2-環丙基-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-2-環丙基-5-[1-(2-二氟甲基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-2-環丙基-5-[1-(2-二氟甲基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-2-(四氫-哌喃-2-基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-5-[1-(2-二氟甲基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2,4-二甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-5-[1-(2-二氟甲基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2,4-二甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-7-(2-環丙基-苯甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2,4-二甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-7-(2-環丙基-苯甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2,4-二甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-5-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2,4-二甲基-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-5-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2,4-二甲基-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-5-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-環丙基-苯甲基)-2,4-二甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-5-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-環丙基-苯甲基)-2,4-二甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-7-(2-環丙基-苯甲基)-5-[1-(2-二氟甲基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2,4-二甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-7-(2-環丙基-苯甲基)-5-[1-(2-二氟甲基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2,4-二甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-7-(2-環丙基-苯甲基)-5-[1-(2-環丙基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2,4-二甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-7-(2-環丙基-苯甲基)-5-[1-(2-環丙基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2,4-二甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-6-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-環丙基-7-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

(S)-6-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-環丙基-7-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

(R)-2-環丙基-6-[1-(2-二氟甲基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-4-(2-

三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

(S)-2-環丙基-6-[1-(2-二氟甲基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

(R)-5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2,4-二甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2,4-二甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-5-[1-(2-環丙基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2,4-二甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-5-[1-(2-環丙基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2,4-二甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-5-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-環丙基-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-5-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-環丙基-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-5-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-環丙基-7-(2-環丙基-苯甲基)-4-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-5-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-環丙基-7-(2-環丙基-苯甲基)-4-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-2-環丙基-7-(2-環丙基-苯甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-2-環丙基-7-(2-環丙基-苯甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-二氟甲基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-2-(四氫-哌喃-2-基)-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-2-(四氫-哌喃-2-基)-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-(4'-二氟甲基-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-甲基-2-(四氫-哌喃-2-基)-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-2-環丙基-5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-2-環丙基-5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-5-(4'-二氟甲基-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2,4-二甲基-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-5-(4'-二氟甲基-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2,4-二甲基-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-5-[1-(2-二氟甲基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-5-[1-(2-二氟甲基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-5-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-5-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-5-(4'-二氟甲基-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-5-(4'-二氟甲基-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2,4-二甲基-7-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2,4-二甲基-7-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2,4-二甲基-7-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2,4-二甲基-7-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-2-環丙基-5-(4'-二氟甲基-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-2-環丙基-5-(4'-二氟甲基-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-5-[1-(2-溴-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-環丙基-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-5-[1-(2-溴-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-環丙基-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-5-(2'-甲氧基-4'-三氟甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2,4-二甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-5-(2'-甲氧基-4'-三氟甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2,4-二甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

7-(2-環丙基-苯甲基)-5-(4'-二氟甲基-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-甲基-2-(四氫-哌喃-2-基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-環丙基-苯甲基)-4-甲基-2-(四氫-哌喃-2-基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-7-(2-環丙基-苯甲基)-5-(4'-二氟甲基-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2,4-二甲基-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-7-(2-環丙基-苯甲基)-5-(4'-二氟甲基-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2,4-二甲基-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-7-(2-環丙基-苯甲基)-5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2,4-二甲基-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-7-(2-環丙基-苯甲基)-5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2,4-二甲基-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-7-(2-環丙基-苯甲基)-5-(4'-二氟甲基-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-甲基-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-7-(2-環丙基-苯甲基)-5-(4'-二氟甲基-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-甲基-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-5-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-環丙基-苯甲基)-4-甲基-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-5-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-環丙基-苯甲基)-4-甲基-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-7-(2-環丙基-苯甲基)-5-(2'-甲氧基-4'-三氟甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2,4-二甲基-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-7-(2-環丙基-苯甲基)-5-(2'-甲氧基-4'-三氟甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2,4-二甲基-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-5-(4'-氯-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2,4-二甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-5-(4'-氯-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2,4-二甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-5-(4'-氯-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-7-(2-環丙基-苯甲基)-2,4-二甲基-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-5-(4'-氯-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-7-(2-環丙基-苯甲基)-2,4-二甲基-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-2-環丙基-7-(2-環丙基-苯甲基)-5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-甲基-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-2-環丙基-7-(2-環丙基-苯甲基)-5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-甲基-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-2-環丙基-7-(2-環丙基-苯甲基)-5-(4'-二氟甲基-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-甲基-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-2-環丙基-7-(2-環丙基-苯甲基)-5-(4'-二氟甲基-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-甲基-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-5-[1-(2-溴-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-環丙基-苯甲基)-2,4-二甲基-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-5-[1-(2-溴-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-環丙基-苯甲基)-2,4-二甲基-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮。

【0109】 根據實施例1)至50)之式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽可用作例如呈用於腸內投與(尤其經口投與)或非經腸投與(包括局部施用或吸入)之醫藥組合物形式的藥物。

【0110】 藉由使所描述之式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽(視情況與其他治療學上有價值之物質組合)與適合的無毒性、惰性、治

療學上相容的固體或液體載劑材料及(若需要)常用醫藥學佐劑共同形成蓋倫投與劑型(galenical administration form)，可以任何熟習此項技術者將熟悉的方式實現醫藥組合物之製備(參見例如Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 第21版(2005), 第5部分, 「Pharmaceutical Manufacturing」[由Lippincott Williams & Wilkins出版])。

【0111】 本發明亦係關於一種預防或治療本文中提及之疾病或病症之方法，其包含向個體投與醫藥活性量之如實施例1)至50)中任一項所定義之式(I)化合物。

【0112】 在本發明之一較佳實施例中，投與量包含於每天1 mg與1000 mg之間，特定言之每天5 mg與500 mg之間，更特定言之每天25 mg與400 mg之間，尤其為每天50 mg與200 mg之間。

【0113】 當使用詞語「在...之間」描述數值範圍時，應理解，所指示範圍之端點明確包括於該範圍中。舉例而言：若溫度範圍描述為在40°C與80°C之間，則此意謂端點40°C及80°C包括在範圍內，或若一變數定義為1與4之間的整數，則此意謂該變數為整數1、2、3或4。

【0114】 除非關於溫度使用，否則位於數值「X」之前的術語「約」在本申請案中係指自X減10% X延伸至X加10% X的區間且較佳指自X減5% X延伸至X加5% X的區間。在溫度之特定情況下，位於溫度「Y」之前的術語「約」係指在本申請案中自溫度Y減10°C延伸至Y加10°C的區間，且較佳指自Y減5°C延伸至Y加5°C的區間。

【0115】 為避免任何疑義，若化合物經描述為適用於預防或治療某些疾病，則此等化合物同樣適用於製備用於預防或治療該等疾病之藥物。

【0116】 如實施例1)至50)中之任一者中所定義之式(I)化合物適用

於預防/防治或治療涉及與較高C5a含量及/或C5aR活化相關之病原性事件的疾病及病症。

【0117】 涉及與較高C5a含量及/或C5aR活化相關之病原性事件的此類疾病及病症尤其為：

- 血管炎疾病或病症，
- 涉及血管內微泡釋放之發炎性疾病或病症，
- 免疫複合體(IC)疾病或病症，
- 神經退化性疾病或病症，
- 補體相關發炎性疾病或病症，
- 水疱疾病或病症，
- 與缺血及/或缺血性再灌注損傷相關之疾病或病症，
- 發炎性腸疾病或病症，
- 自體免疫疾病或病症，或除以上所列以外，
- 癌症。

【0118】 除以上所列疾病及病症以外，涉及與較高C5a含量及/或C5aR活化相關之病原性事件的其他疾病及病症為：

- 與較高C5a含量及/或C5aR活化相關之其他發炎性疾病或病症，尤其諸如嗜中性球減少症、敗血症、敗血性休克、中風、與重度燒傷相關之發炎、骨關節炎、急性(成人)呼吸窘迫症候群(ARDS)、慢性阻塞性肺病(COPD)、哮喘(尤其支氣管哮喘)、全身性發炎反應症候群(SIRS)、組織移植排斥、超急性移植器官排斥、多器官功能障礙症候群(MODS)、糖尿病性視網膜病變、視神經脊髓炎以及腎小球腎炎，腎小球腎炎包括海曼氏腎炎/膜性腎小球腎炎、柏格氏病(Berger's disease)(IgA腎病)及諸如C3腎

小球病變(包括密度沈積病)之其他形式的腎小球腎炎；

以及

- 與凝血及纖維蛋白溶解系統之活化相關之血液病、彌散性血管內凝血(DIC)、惡性貧血、溫型及冷型自體免疫溶血性貧血(AIHA)、抗磷脂症候群及其相關併發症、動脈及靜脈血栓、妊娠併發症(諸如復發性流產及胎兒死亡、子癇前症、胎盤功能不全、胎兒生長受限、宮頸重塑及早產)、特發性血小板減少性紫癜(ITP)、非典型溶血性尿毒症候群(aHUS)、陣發性夜間血紅素尿症(PNH)、過敏性輸注反應、急性抗體介導腎臟同種異體移植排斥、冷凝集素病及青光眼。

【0119】 本發明化合物可另外適用於：

- 預防或治療因接觸人造表面所引起之接觸性過敏及發炎之有害後果；
- 預防或治療經增加白血球及血小板活化(及其對組織之浸潤)；
- 預防或治療與中毒或諸如外傷之損傷、出血、休克或包括移植之手術相關的病理性後遺症(尤其諸如預防或治療組織損傷、尤其肺組織損傷之發展)，包括多重器官衰竭(MOF)、敗血性休克、中毒所致之休克(諸如因蛇毒所致之休克)或急性肺發炎性損傷；
- 預防或治療與胰島素依賴型糖尿病相關之病理性後遺症；
- 預防/降低心肌梗塞或血栓之風險；預防或治療水腫或提高之毛細管滲透性；
- 預防/降低因心肺繞道及/或心臟麻痺誘發之冠狀內皮細胞功能障礙。

【0120】 血管炎疾病或病症尤其包括血管炎、ANCA相關血管炎及

與ANCA相關血管炎相關之腎小球腎炎(GN，尤其急進性GN)、白血球破碎性血管炎、肉芽腫併多發性血管炎(*granulomatosis with polyangiitis*；GPA，亦稱作韋格納氏肉芽腫病)、顯微多血管炎、查格-施特勞斯氏症候群、亨諾-絲奇恩賴氏紫癍、結節性多動脈炎、冷球蛋白血症、巨大細胞動脈炎(GCA)、白塞氏病及高安氏動脈炎(TAK)。

【0121】 涉及血管內微泡釋放之發炎性疾病或病症尤其包括血栓性微血管病變及鐮形血球貧血症。

【0122】 免疫複合體(IC)疾病或病症尤其包括冷凝球蛋白血症、薛格連氏症候群(及相關免疫學特徵)、古巴斯德氏症候群(抗腎小球基底膜抗體病)及腎小球腎炎(GN，尤其急進性GN)或與古巴斯德氏症候群相關之肺出血及超敏反應。

【0123】 神經退化性疾病及病症尤其包括肌肉萎縮性側索硬化(ALS)、阿茲海默症、帕金森氏症、亨廷頓氏病、格林-巴利症候群、神經病變及與心肺繞道手術及有關程序相關之認知功能下降。

【0124】 補體相關發炎性疾病或病症尤其包括冠狀血管閉塞、手術後血管再閉塞、動脈粥樣硬化、創傷性中樞神經系統損傷、心律失常性心肌病變、支氣管收縮、急性呼吸窘迫症候群(ARDS)、慢性阻塞性肺病(COPD)、包括非典型溶血性尿毒症候群之補體介導之血栓性微血管病變及高雪氏病。

【0125】 水疱疾病或病症尤其包括水疱性類天疱瘡、後天性水疱、落葉型天疱瘡、尋常型天疱瘡、表皮下水疱及化膿性汗腺炎。

【0126】 與缺血及/或缺血性再灌注損傷相關之疾病或病症尤其包括缺血性再灌注損傷(包括心肌缺血-再灌注損傷及由包括實體器官移植之移

植引起之缺血性/再灌注損傷)、缺血性結腸炎及心肌缺血。

【0127】發炎性腸疾病或病症尤其包括大腸急躁症、潰瘍性結腸炎、克隆氏病及發炎性腸病(IBD)。

【0128】自體免疫疾病或病症尤其包括類風濕性關節炎、骨關節炎、全身性紅斑狼瘡(SLE)及與紅斑狼瘡相關之腎小球腎炎(GN，尤其急進性GN)(狼瘡性腎炎)、中樞神經系統(CNS)狼瘡、皮肌炎、天疱瘡、全身性硬化症(硬皮病)、自體免疫溶血性及血小板減少性病狀、免疫性血管炎、混合型冷凝球蛋白血症、異位性皮膚炎、慢性蕁麻疹、牛皮癬、重症肌無力及抗磷脂症候群。

【0129】與較高C5a含量及/或C5aR活化相關之其他發炎性疾病或病症尤其包括嗜中性球減少症、敗血症、敗血性休克、中風、與重度燒傷相關之發炎、骨關節炎、急性(成人)呼吸窘迫症候群(ARDS)、慢性阻塞性肺病(COPD)、哮喘(尤其支氣管哮喘)、全身性發炎反應症候群(SIRS)、組織移植排斥、超急性移植器官排斥、多器官功能障礙症候群(MODS)、糖尿病性視網膜病變、視神經脊髓炎以及腎小球腎炎，腎小球腎炎包括海曼氏腎炎/膜性腎小球腎炎、柏格氏病(IgA腎病)及諸如C3腎小球病變(包括密度沈積病)之其他形式的腎小球腎炎。

【0130】術語「癌症」特別地指代皮膚癌，包括黑素瘤(melanoma)，包括轉移性黑素瘤；肺癌，包括非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer)；膀胱癌(bladder cancer)，包括泌尿性膀胱癌(urinary bladder cancer)、泌尿上皮細胞癌(urothelial cell carcinoma)；腎癌，包括腎細胞癌(renal cell carcinoma)、轉移性腎細胞癌、轉移性腎臟透明細胞癌(metastatic renal clear cell carcinoma)；胃腸癌，包括結腸直腸癌

(colorectal cancer)、轉移性結直腸癌、家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis ; FAP)、食道癌(oesophageal cancer)、胃癌(gastric cancer)、膽囊癌(gallbladder cancer)、膽管癌(cholangiocarcinoma)、肝細胞癌(hepatocellular carcinoma)及胰臟癌(pancreatic cancer)，諸如胰腺癌(pancreatic adenocarcinoma)或胰臟管腺癌(pancreatic ductal carcinoma)；子宮內膜癌(endometrial cancer)；卵巢癌(ovarian cancer)；宮頸癌(cervical cancer)；神經母細胞瘤(neuroblastoma)；前列腺癌，包括去勢抵抗性前列腺癌(castrate-resistant prostate cancer)；腦瘤，包括轉移性腦瘤(brain metastasis)、惡性膠質瘤(malignant gliomas)、多形性神經膠母細胞瘤(glioblastoma multiforme)、神經管胚細胞瘤(medulloblastoma)、腦膜瘤(meningiomas)；乳癌，包括三陰性乳癌(triple negative breast carcinoma)；口腔瘤；鼻咽瘤；胸腺癌；頭頸癌；白血病，包括急性骨髓性白血病(acute myeloid leukemia)、成人T細胞白血病(adult T-cell leukemia)；癌瘤；腺癌；甲狀腺癌，包括甲狀腺乳頭狀癌(papillary thyroid carcinoma)；絨毛膜癌(choriocarcinoma)；尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)；骨肉瘤(osteosarcoma)；橫紋肌肉瘤(rhabdomyosarcoma)；卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)；淋巴瘤，包括伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、MALT淋巴瘤；多發性骨髓瘤；或病毒誘發之腫瘤。

【0131】 當用於預防/防治或治療癌症時，此使用包括本發明化合物作為單獨治療劑之使用及其與一或多種化學治療劑及/或放射線療法及/或靶向療法組合(尤其與靶向療法組合)之使用。

【0132】術語「放射線療法(radiotherapy)」或「放射療法(radiation therapy)」或「放射腫瘤學(radiation oncology)」係指電離放射線預防/防治(輔助療法)及/或治療癌症之醫療用途；包括外部及內部放射線療法。

【0133】術語「靶向療法」係指用一或多種抗腫瘤劑，諸如對特定類型之癌細胞或基質細胞起作用之小分子或抗體，預防/防治(輔助療法)及/或治療癌症。一些靶向療法阻斷某些酶、蛋白質或與癌細胞之生長及擴散有關之其他分子的活動。其他類型之靶向療法幫助免疫系統殺死癌細胞(免疫療法)；或抑制腫瘤中新血管之血管生成、生長及形成；或將有毒物質直接傳遞至癌細胞且將其殺死。尤其適合與本發明化合物組合之靶向療法之一實例為免疫療法，尤其靶向程式化細胞死亡受體1 (PD-1受體)或其配體PD-L1之免疫療法。

【0134】當與本發明化合物組合使用時，術語「靶向療法」尤其係指諸如以下之藥劑：

a)表皮生長因子受體(EGFR)抑制劑或阻斷抗體(例如吉非替尼(Gefitinib)、埃羅替尼(Erlotinib)、阿法替尼(Afatinib)、埃克替尼(Icotinib)、拉帕替尼(Lapatinib)、帕尼單抗(Panitumumab)、紫魯姆單抗(Zalutumumab)、尼妥珠單抗(Nimotuzumab)、馬妥珠單抗(Matuzumab)及西妥昔單抗(Cetuximab))；

b)RAS/RAF/MEK路徑抑制劑(例如維羅非尼(Vemurafenib)、索拉非尼(Sorafenib)、達拉菲尼(Dabrafenib)、GDC-0879、PLX-4720、LGX818、RG7304、曲美替尼(Trametinib) (GSK1120212)、考比替尼(Cobimetinib) (GDC-0973/XL518)、畢尼替尼(Binimetinib) (MEK162、

ARRY-162)、司美替尼(Selumetinib) (AZD6244))；

c) 芳香酶抑制劑(例如依西美坦(Exemestane)、來曲唑(Letrozole)、阿那曲唑(Anastrozole)、伏羅唑(Vorozole)、福美司坦(Formestane)、法屈唑(Fadrozole))；

d) 血管生成抑制劑，尤其VEGF信號傳導抑制劑，諸如貝伐單抗(Bevacuzimab)(阿瓦斯汀(Avastin))、雷莫蘆單抗(Ramucirumab)、索拉非尼(Sorafenib)或阿西替尼(Axitinib)；

e) 免疫檢查點抑制劑(例如：抗PD1抗體，諸如派立珠單抗(Pembrolizumab)(拉立珠單抗(Lambrolizumab)、MK-3475)、納武單抗(Nivolumab)、皮立珠單抗(Pidilizumab) (CT-011)、AMP-514/MED10680、PDR001、SHR-1210；REGN2810、BGBA317；靶向PD-1之融合蛋白，諸如AMP-224；小分子抗PD1劑，諸如WO2015/033299、WO2015/044900及WO2015/034820中揭示之化合物；抗PD1L抗體，諸如BMS-936559、阿特珠單抗(atezolizumab)(MPDL3280A、RG7446)、MEDI4736、阿維魯單抗(avelumab)(MSB0010718C)、德瓦魯單抗(durvalumab) (MEDI4736)；抗PDL2抗體，諸如AMP224；抗CTLA-4抗體，諸如伊派利單抗(ipilimumab)、曲米木單抗(tremilmumab)；抗淋巴細胞活化基因3 (LAG-3)抗體，諸如BMS-986016、IMP701、MK-4280、ImmuFact IMP321；抗T細胞免疫球蛋白黏蛋白-3 (TIM-3)抗體，諸如MBG453；抗CD137/4-1BB抗體，諸如BMS-663513/烏瑞魯單抗(urelumab)、PF-05082566；抗具有Ig及ITIM域之T細胞免疫受體(TIGIT)之抗體，諸如RG6058 (抗TIGIT、MTIG7192A)；

f) 疫苗接種方法(例如樹突狀細胞疫苗接種、肽或蛋白質疫苗接種(例如用gp100肽或MAGE-A3肽)；

g)再次引入經遺傳修飾以分泌免疫調節因子，諸如顆粒球單核細胞群落刺激因子(GMCSF)基因轉染之腫瘤細胞疫苗(GVAX)或Fms相關之酪胺酸激酶3 (Flt-3)配體基因轉染之腫瘤細胞疫苗(FVAX)或基於Toll樣受體增強之GM-CSF腫瘤之疫苗(TEGVAX)的患者來源或同種異體(非自身)癌細胞；

h)基於T細胞之過繼性免疫療法，包括嵌合抗原受體(CAR)工程改造之T細胞(例如CTL019)；

i) 基於細胞介素或免疫細胞介素之療法(例如干擾素 α 、干擾素 β 、干擾素 γ 、介白素2、介白素15)；

j) Toll樣受體(TLR)促效劑(例如雷西莫特(resiquimod)、咪喹莫特(imiquimod)、葡萄哌喃糖基脂質A、CpG寡脫氧核苷酸)；

k)沙力度胺(Thalidomide)類似物(例如來那度胺(Lenalidomide)、泊利度胺(Pomalidomide))；

l) 吡啶胺-2,3-雙加氧酶(IDO)及/或色胺酸-2,3-雙加氧酶(TDO)抑制劑(例如RG6078/NLG919/GDC-0919；因多莫得(Indoximod)/1MT (1-甲基色胺酸)、INCB024360/艾帕斯塔(Epacadostat)、PF-06840003 (EOS200271)、F001287)；

m) T細胞共刺激受體之活化劑(例如抗OX40/CD134 (腫瘤壞死因子受體超家族成員4，諸如RG7888 (MOXR0916)、9B12；MEDI6469、GSK3174998、MEDI0562)、抗OX40-配體/CD252；抗糖皮質激素誘發之TNFR家族相關基因(GITR) (諸如TRX518、MEDI1873、MK-4166、

BMS-986156)、抗-CD40 (TNF受體超家族成員5)抗體(諸如達西珠單抗(Dacetuzumab) (SGN-40)、HCD122、CP-870、CP-893、RG7876、ADC-1013、APX005M、SEA-CD40); 抗CD40-配體抗體(諸如BG9588); 抗CD27抗體, 諸如瓦里木單抗(Varlilumab));

n)結合腫瘤特異性抗原以及T細胞表面標記物之分子, 諸如雙特異性抗體(例如靶向CEA及CD3之RG7802)或抗體片段、抗體模擬蛋白(諸如經設計之錨蛋白重複蛋白(DARPINS))、雙特異性T細胞接合分子(BITE, 例如AMG103、AMG330);

o)靶向群落刺激因子-1受體(CSF-1R)之抗體或小分子量抑制劑(例如艾瑪圖單抗(Emactuzumab) (RG7155)、卡比拉單抗(Cabiralizumab) (FPA-008)、PLX3397);

p)靶向自然殺手細胞上免疫細胞檢查點之藥劑, 諸如針對殺手細胞免疫球蛋白樣受體(KIR)之抗體, 例如利瑞路單抗(Lirilumab) (IPH2102/BMS-986015);

q)靶向腺苷受體或將ATP轉變成腺苷之核酸外切酶CD39及CD73之藥劑, 諸如MEDI9447 (抗CD73抗體)、PBF-509; CPI-444 (腺苷A2a受體拮抗劑)。

【0135】 當與本發明化合物組合使用時, 免疫檢查點抑制劑及尤其靶向PD-1受體或其配體PD-L1之彼等免疫檢查點抑制劑係較佳的。

【0136】 本發明進一步係關於一種調節(尤其下調)有需要之個體[尤其患有涉及與較高C5a含量及/或C5aR活化相關之病原性事件的疾病或病症的個體; 詳言之患有血管炎疾病或病症、涉及血管內微泡釋放之發炎性疾病或病症、免疫複合體(IC)疾病或病症、神經退化性疾病或病症、補體

相關發炎性疾病或病症、水疱疾病或病症、與缺血及/或缺血性再灌注損傷相關之疾病或病症、發炎性腸疾病或病症或自體免疫疾病或病症的個體；或患有因接觸人造表面引起之接觸性過敏或發炎、經增加白血球及血小板活化(及其對組織之浸潤)、與中毒或諸如外傷之損傷、出血、休克或包括移植之手術相關的病理性後遺症(包括多重器官衰竭(MOF)、敗血性休克、因中毒所致之休克(諸如因蛇毒所致之休克)或急性肺發炎性損傷)、與胰島素依賴型糖尿病相關之病理性後遺症、心肌梗塞或血栓、水腫或提高之毛細管滲透性或者減少因心肺繞道及/或心臟麻痺誘發之冠狀內皮細胞功能障礙的個體]的補體活化(尤其藉由活化內生細胞)之後果的方法，包含向該個體投與醫藥活性量之如實施例1)至50)中之任一者中所定義之式(I)化合物。為避免疑義，術語「調節補體活化」應理解為尤其藉由活化內生細胞來下調/減少免疫反應之擴大以及下調/減少殺死細胞攻膜複合體之活化。

【0137】

式(I)化合物之製備

本發明之另一態樣為一種製備如實施例1)至50)中之任一者中所定義之式(I)化合物的製程。式(I)化合物可根據實驗部分中所描述之方法藉由類似方法或根據下文概述之一般反應順序而由市售或熟知的起始物質製備，其中 R^1 、 R^A 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、X、Y及Z如對於式(I)所定義。本文所用之其他縮寫經明確定義，或如實驗部分中所定義。在一些情況下，通用基團 R^1 、 R^A 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、X、Y及Z可能不與以下流程中所說明之組合體相容且因此將需要使用保護基(PG)。保護基之使用為所屬領域中熟知(參見例如「Protective Groups in Organic Synthesis」, T.W. Greene、

P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999)。出於此論述之目的，將假定此類保護基視需要存在於適當位置上。所得化合物亦可以本身已知之方式轉化成鹽、尤其是其醫藥學上可接受之鹽。

【0138】結構Ia之化合物(其為其中 R^4 表示氫的式(I)化合物)可根據以下流程A1中所給定之合成途徑製備(其中環A可另外視情況經明確定義之 R^A 取代)。

【0139】結構A-1之化合物可藉由以下來製備：使用標準條件，諸如於大約RT之溫度在視情況存在AcOH及諸如DCM、MeOH、THF或其混合物之適合溶劑的情況下用 $NaBH(OAc)_3$ 處理來用結構BB-7之適合胺使結構BB-4之適合醛還原胺化。或者， $NaBH_4$ 可根據Synthesis, 2011, 3, 490-496在存在TFE作為溶劑之情況下用作還原劑。視情況，可應用二步驟程序：(i)在約60°C之溫度在適合溶劑(諸如MeOH)存在下使結構BB-4之適合醛與結構BB-7之胺縮合，及(ii)接著在0°C與RT之間的溫度藉由用 $NaBH_4$ 處理來還原中間物亞胺(流程A1，步驟a)。

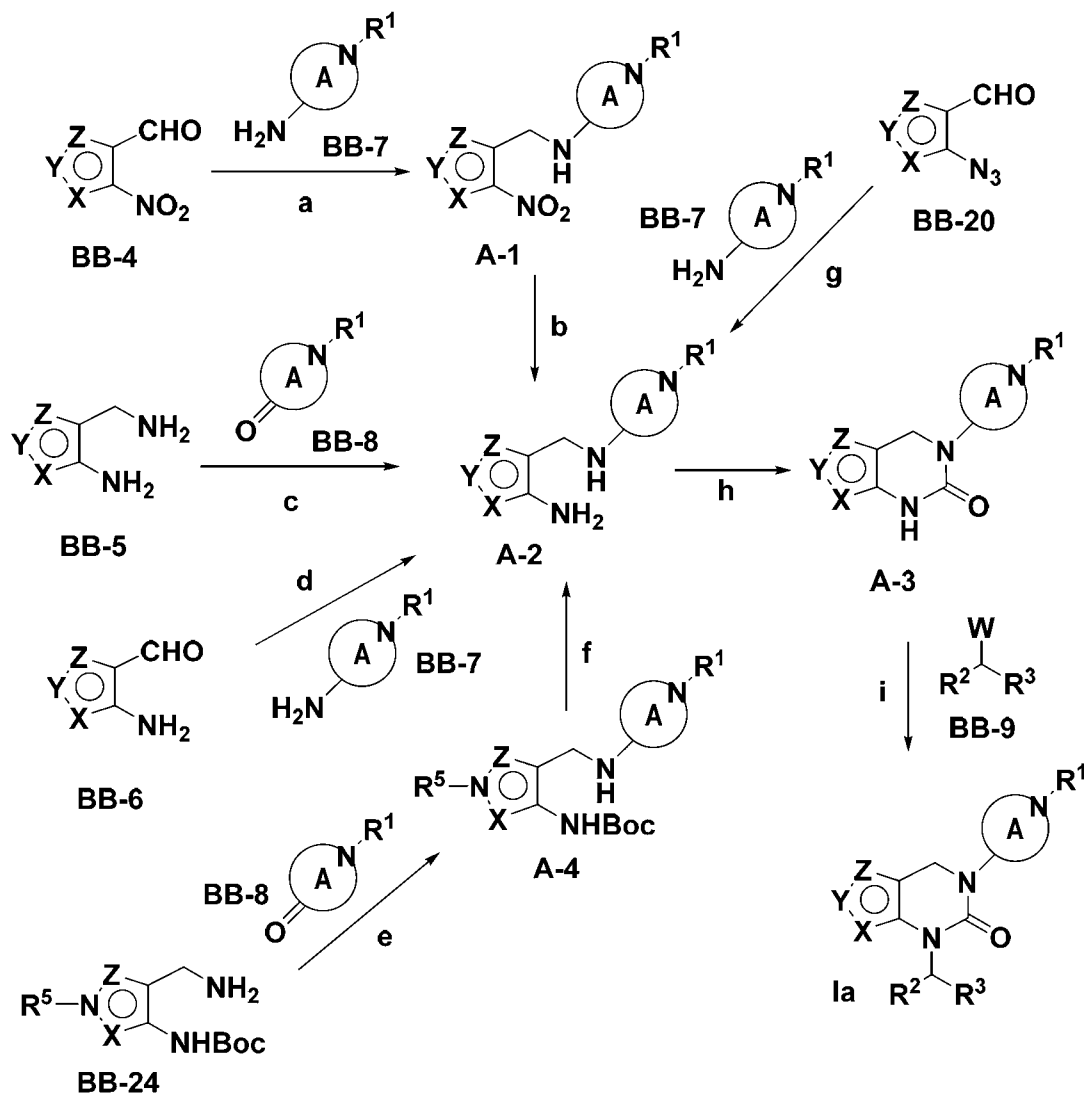
【0140】結構A-2之二胺基化合物可藉由以下來製備：使用標準條件，諸如用適合催化劑(諸如Pd/C)於適合溶劑(諸如EtOAc或EtOH或其混合物)中催化氫化來還原結構A-1之化合物中之硝基(流程A1，步驟b)。

【0141】或者，結構A-2之二胺基化合物可藉由以下製備：使用標準條件，諸如於大約RT之溫度在視情況存在AcOH及諸如DCM、MeOH、THF或其混合物之適合溶劑的情況下用 $NaBH(OAc)_3$ 處理來用結構BB-8之酮使結構BB-5之適合胺還原烷基化。在大約110°C之溫度在微波照射下、在諸如MeCN之適合溶劑存在下用結構BB-33之甲苯磺酸酯處理結構BB-5之適合胺可為提供結構A-2之二胺基化合物的替代程序(流程

A1，步驟c)。

【0142】 結構A-2之化合物之替代製備可為使用標準條件，諸如於大約RT (或相應地，大約35°C)之溫度在視情況存在AcOH之情況下及在存在諸如DCM、MeOH、THF或其混合物之適合溶劑(或相應地，TFE)的情況下用NaBH(OAc)₃ (或相應地，用NaBH₄)處理來用結構BB-7之胺來使結構BB-6 (或相應地，BB-20)之適合醛還原胺化(流程A1，步驟d (或相應地，步驟g))。

流程A1



【0143】 結構A-2之化合物可替代地藉由以下來製備：在大約RT之溫度使用適合酸(諸如HCl或TFA)在存在適合溶劑(諸如二噁烷、MeOH或

DCM)之情況下於結構A-4 (例如，其中 R^5 表示 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{2-3}) 氟烷基或 (C_{3-6}) 環烷基- (C_{0-4}) 伸烷基或類似者)之適合化合物中裂解Boc保護基(流程A1，步驟f)。

【0144】 使用標準條件用結構BB-8之酮來還原烷基化結構BB-24之胺，諸如於大約RT之溫度在視情況存在AcOH及適合溶劑(諸如DCM、MeOH、THF或其混合物)之情況下用 $NaBH(OAc)_3$ 處理可提供結構A-4之化合物(流程A1，步驟e)。

【0145】 結構A-3之環狀脲可藉由以下來製備：藉由於RT與 $80^\circ C$ 之間的溫度在存在適合非質子性溶劑(諸如MeCN或THF)之情況下用適合羰基轉移劑(諸如CDI)處理來使結構A-2之二胺環化(流程A1，步驟h)。

【0146】 於 $0^\circ C$ 與 $50^\circ C$ 之間的溫度在存在適合鹼(諸如NaH或 K_2CO_3)之情況下且在諸如THF、DMF或兩者之混合物之溶劑中用結構BB-9 (其中W表示氯或溴)之適合鹵化物使結構A-3之化合物中具有游離價數之氮原子烷基化可得到結構Ia之化合物。

【0147】 或者，可使用光延條件藉由於大約 $110^\circ C$ 之溫度在存在適合溶劑(諸如甲苯)之情況下用結構BB-9 (其中W表示羥基)之適合醇及例如(氰基亞甲基)三烷基磷烷試劑處理來達成結構A-3之化合物中具有游離價數之氮原子的烷基化(流程A1，步驟i)。

【0148】 結構Ib、Ic、Id、Ie、If及Ig之化合物可根據以下流程A2中給定之合成途徑由結構Ia之適合前驅體來製備，其中結構Ia之該等化合物可攜帶如所指示之適合保護基或官能基。

【0149】 結構Ib (其中X、Y或Z中之至少兩者表示N)之化合物可藉由以下而由結構Ia之化合物之對應N-SEM衍生物製備：於大約RT之溫度

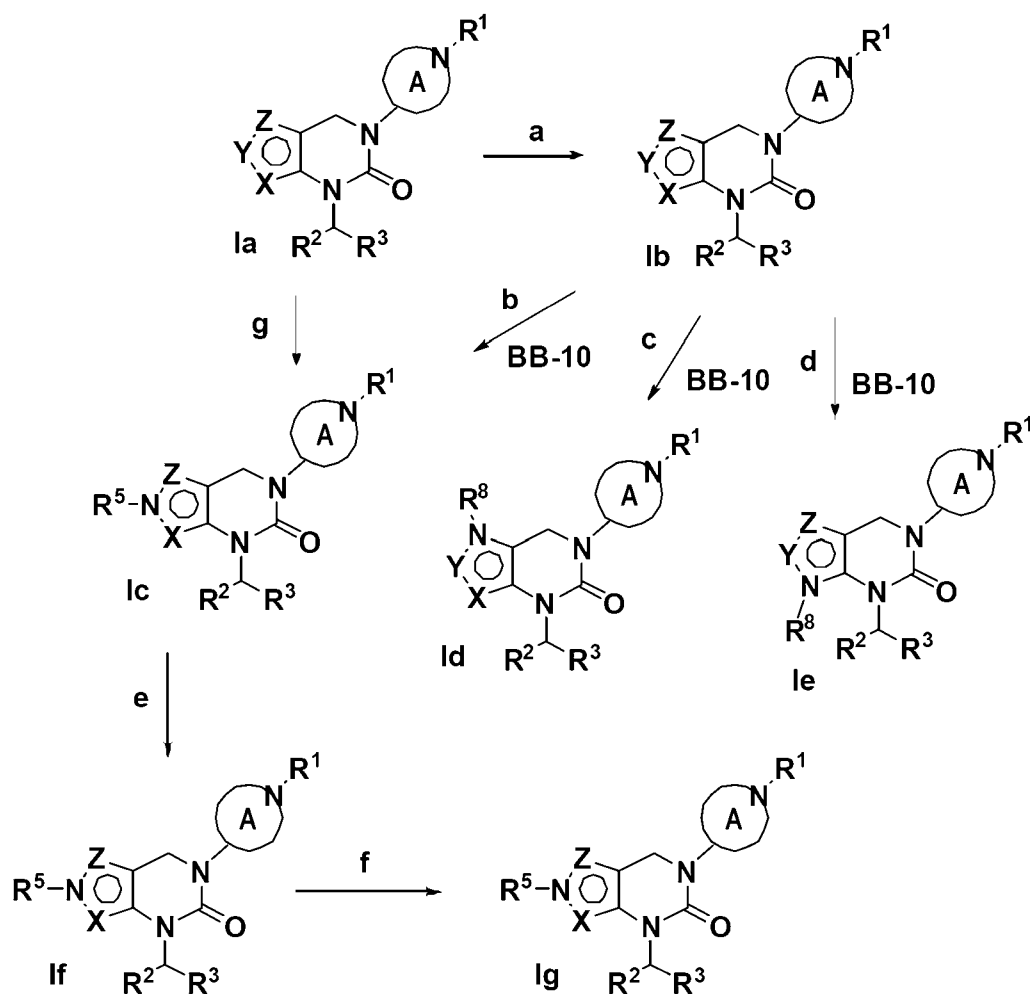
使用例如適合酸(諸如TFA)在存在適合溶劑(諸如DCM)之情況下使SEM保護基裂解。於大約60°C之溫度在存在THF作為溶劑之情況下用乙二胺另外處理可為達成SEM保護基之完整裂解所必需(流程A2，步驟a)。在TFA程序之後，於大約70°C之溫度在存在適合醇(諸如MeOH或EtOH)之情況下用酸(諸如HCl)另外處理可得到結構Ic之相應烷氧基甲基衍生物(流程A2，步驟g)。

【0150】 或者，結構Ib (其中X、Y或Z中之至少兩者表示N)之化合物可藉由以下而由對應經Bn保護之衍生物製備：藉由於大約RT之溫度在存在適合溶劑(諸如EtOH或MeOH)之情況下及在氫氣氛圍下使用適合催化劑(諸如Pd/C)催化氫化來裂解結構Ia之化合物中之Bn保護基。使用例如甲酸銨之催化轉移氫化條件可為一替代程序(流程A2，步驟a)。

【0151】 或者，結構Ib (其中X、Y或Z中之至少兩者表示N)之化合物可藉由以下而由對應經THP保護衍生物製備：藉由於大約RT之溫度在存在適合溶劑(諸如DCM)之情況下用適合酸(諸如TFA)處理來裂解結構Ia之化合物中之THP保護基(流程A2，步驟a)。

【0152】 結構Ic (或相應地，Id或Ie)(其中R⁵ (或相應地，R⁸)表示甲基)之化合物可藉由以下來來製備：於大約RT之溫度在存在適合鹼(諸如DBU)及適合溶劑(諸如DMF)之情況下用甲基化試劑(諸如MeI)處理。在存在Ag₂CO₃作為鹼之情況下用MeI處理及於大約85°C之溫度在適合溶劑(諸如甲苯)中加熱可為一替代程序(流程A2，步驟b、c或d)。

流程A2



【0153】 在結構**Ib**之化合物中，對應於**X**、**Y**或**Z**之游離NH基團可藉由在可能之微波輻射下於0℃與150℃之間的溫度在存在適合鹼(諸如NaH、K₂CO₃或Cs₂CO₃)之情況下及於溶劑(諸如THF、DMF或DMA或其混合物)中用結構**BB-10**之適合鹵化物、氮丙啶、環氧化物或甲苯磺酸酯處理來烷基化，從而可得到結構**Ic**之對應化合物(流程A2，步驟b、c或d)。

【0154】 或者，於大約110℃之溫度在存在適合溶劑(諸如甲苯)之情況下用結構**BB-10**之適合醇及例如用(氰基亞甲基)三烷基磷烷試劑處理可使用光延條件(流程A2，步驟b、c或d)。

【0155】 於0℃與60℃之間的溫度在存在適合鹼(諸如CsF、TEA或K₂CO₃)及適合溶劑(諸如THF或DMF)之情況下用結構**BB-10**之適合2-烯酸

乙酯或2-烯酸甲酯或2-硝基烯處理可替代地應用用於1,4-親核加成之條件(流程A2，步驟b、c或d)。

【0156】 或者，可藉由於 0°C 與RT之間的溫度在存在適合鹼(諸如TEA或DIPEA)及適合溶劑(諸如DCM或DMF)之情況下用結構BB-10之適合氯甲酸烷基酯(或相應地，烷基異氰酸酯)處理來進行烷氧羰基化(alkoxycarbonylation)(或相應地，烷基胺甲醯化(alkylcarbamylation))。可藉由於大約RT之溫度在存在適合鹼(諸如TEA或DIPEA)及適合溶劑(諸如THF或DCM)之情況下用適合羰基轉移試劑(諸如CDI)及結構BB-10之適合胺處理來達成二烷基胺甲醯化(流程A2，步驟b、c或d)。

【0157】 或者，於存在適合銅催化劑(諸如 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 及適合配位基(諸如2,2'-二吡啶基)之情況下且在存在適合鹼(諸如 Na_2CO_3)之情況下用結構BB-10之適合硼酸或硼酸酯處理及於 70°C 與 90°C 之間的溫度在適合溶劑(諸如甲苯或三氟甲基苯)中加熱可應用Chan-Lam條件(流程A2，步驟b、c或d)。

【0158】 在適用於分子中其餘取代基或官能基的情況下，結構If之化合物可藉由如下文所描述之例如於取代基 R^5 內之習知官能基轉化而由結構Ic之化合物(及隨後源自結構If之化合物的結構Ig之化合物)(流程A2，步驟e；隨後的步驟f)來製備：

➤ 羧酸酯官能基可藉由於 -10°C 與RT之間的溫度在存在適合溶劑(諸如EtOH)之情況下用適合還原劑(諸如 CaBH_4) (自 NaBH_4 及 CaCl_2 原位形成)處理來還原，得到對應一級醇。

➤ 腓官能基可藉由於 0°C 與RT之間的溫度在存在適合溶劑(諸如MeOH)之情況下用適合還原劑(諸如 CoBH_4) (自 NaBH_4 及 CoCl_2 原位形成)

處理或藉由於 0°C 與RT之間的溫度在存在適合鹼(諸如氨)及適合溶劑(諸如MeOH)之情況下使用適合催化劑(諸如雷氏鎳)來還原，得到對應一級胺。

➤ 羧酸酯官能基可藉由於RT與 50°C 之間的溫度在存在水及適合溶劑(諸如THF、MeOH或EtOH，或其混合物)之情況下用適合鹼(諸如LiOH、NaOH或KOH)處理來水解。所得甲酸隨後可藉由在存在適合鹼(諸如DIPEA)之情況下用適合活化試劑(諸如EDC·HCl及HOBt之組合)處理及於大約RT之溫度在適合溶劑(諸如DCM或DMF，或其混合物)中攪拌而與適合胺偶合。

➤ 經縮醛保護之醛可藉由於RT與 70°C 之間的溫度在存在適合溶劑(諸如THF)之情況下用HCl水溶液進行酸性處理來去保護。所得醛隨後可於 0°C 與RT之間的溫度在存在適合溶劑(諸如THF)之情況下與適合格林納試劑(Grignard reagent) (諸如溴化烷基鎂)反應。或者，使用諸如於RT與 40°C 之間的溫度在存在AcOH (或相應地， NaBH_4)之情況下及在存在適合溶劑(諸如DCM、MeOH、THF或其混合物)(或相應地，TFE)之情況下用 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 處理的條件來用適合胺進行還原胺化可得到對應二級胺或三級胺。

➤ 氯取代基可於大約 70°C 之溫度在存在適合溶劑(諸如DMF)之情況下經適合胺取代。

➤ 一級醯胺可藉由於大約RT之溫度在存在適合溶劑(諸如DCM)之情況下用適合脫水劑(諸如伯吉斯試劑(Burgess reagent))處理來脫水，得到對應腓。

➤ 三級醇可藉由在存在適合溶劑(諸如吡啶)之情況下用適合脫水劑(諸如 POCl_3)處理及於大約 50°C 之溫度加熱來脫水，得到對應烯烴。

➤ 經Boc保護之胺可藉由於大約RT之溫度在存在適合溶劑(諸如二噁烷、MeOH或DCM)之情況下用適合酸諸如HCl或TFA)處理來去保護以釋放對應游離胺。

➤ 經三苯甲基保護之內醯胺可藉由於大約0°C之溫度在存在適合溶劑(諸如H₂O)之情況下用適合酸(諸如TFA)處理來去保護以釋放對應游離內醯胺。

➤ 經2-硝基苯磺醯基保護之胺可藉由在存在適合鹼(諸如Cs₂CO₃)之情況下用適合固載硫醇(諸如QuadraPure[®] MPA)處理及於大約130°C之溫度在微波輻射下於適合溶劑(諸如THF)中加熱來去保護，得到對應游離胺。

➤ 碳碳雙鍵可藉由於大約RT之溫度在存在適合溶劑(諸如EtOAc、MeOH或其混合物)之情況下使用適合催化劑(諸如Pd/C)催化氫化來還原，得到對應飽和鍵。

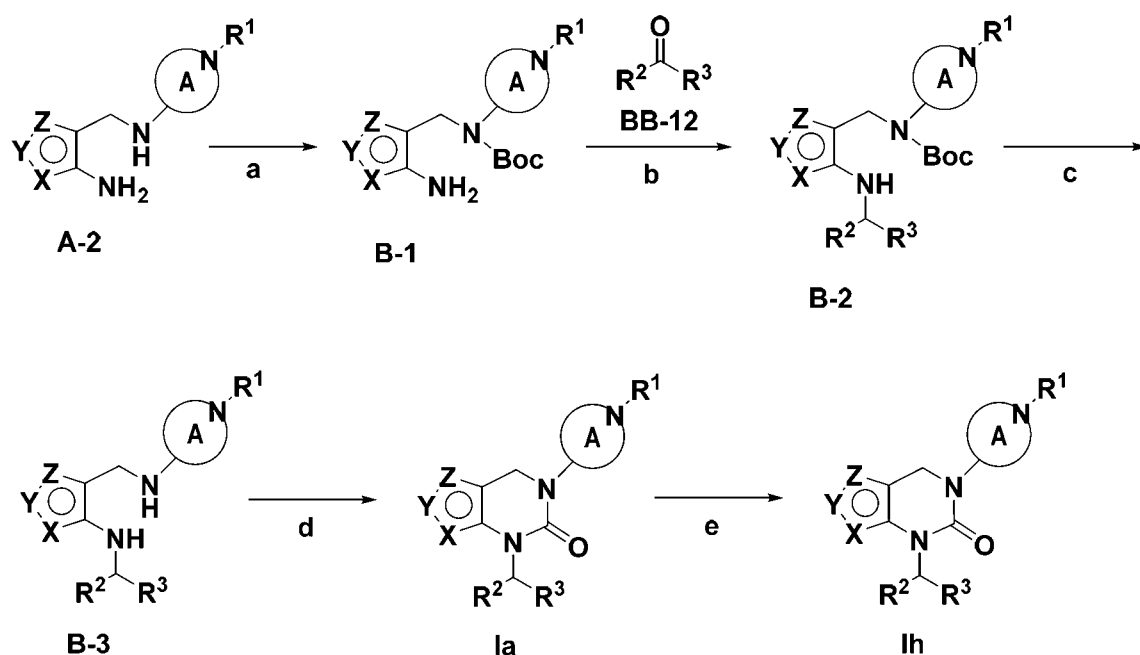
➤ 一級胺或二級胺可藉由於0°C與RT之間的溫度在存在適合鹼(諸如TEA或DIPEA)及適合溶劑(諸如DCM或DMF)之情況下用適合醯基氯化物(或相應地，烷基磺醯氯或二烷基胺磺醯氯)處理來醯基化(或相應地，烷基磺醯化(alkylsulfonylate)或二烷基胺磺醯化(dialkylsulfamylate))。或者，其可藉由於0°C與RT之間(或相應地，RT與110°C之間)的溫度在存在適合鹼(諸如TEA或DIPEA)及適合溶劑(諸如DCM)(或相應地，DMF)之情況下用適合氯甲酸酯或二烷基二碳酸酯試劑(或相應地，五氟苯基碳酸酯試劑)處理來烷氧基羰基化。或者，其可藉由於大約RT之溫度在存在適合鹼(諸如TEA或DIPEA)及適合溶劑(諸如THF或DCM)之情況下用適合羰基轉移試劑(諸如CDI)及適合胺處理來二烷基胺甲醯基化

(dialkylcarbamate)。或者，其可使用標準條件用醛還原烷基化，諸如藉由RT與40°C之間的溫度在存在AcOH之情況下及在存在適合溶劑(諸如DCM、MeOH、THF或其混合物)之情況下用NaBH(OAc)₃處理來烷基化。或者，烷基化可藉由在存在適合鹼(諸如DIPEA)、催化量之KI之情況下用適合鹵化物處理及於110°C與150°C之間的溫度在可能之微波輻射下於適合溶劑(諸如DMF)中加熱來達成。或者，一級胺或二級胺可在存在適合鹼(諸如DIPEA或K₂CO₃)之情況下及於RT與110°C之間的溫度於適合溶劑(諸如DMSO)中攪拌時參與使用適合(雜)芳族鹵化物之芳族親核取代。或者，芳族親核取代可藉由於大約RT之溫度在存在適合鹼(諸如DIPEA)之情況下於溶劑(諸如DMF)中用PyBOP活化某一結構之適合(雜)芳族醇來達成。

➤ 醇可依循二步驟程序轉化成一級胺：(i)藉由用鄰苯二甲醯亞胺及例如(氰基亞甲基)三烷基磷烷試劑處理及於大約110°C之溫度於適合溶劑(諸如甲苯)中加熱來處於光延條件下，以形成鄰苯二甲醯亞胺中間物；及(ii)藉由於大約80°C之溫度在存在適合溶劑(諸如EtOH)之情況下用水合肼處理來裂解鄰苯二甲醯亞胺，以釋放對應一級胺。

【0159】 結構Ia及Ih之化合物可進一步根據以下流程B中給定之合成途徑來製備。

流程B



【0160】結構B-1 (其中X、Y及Z均不表示NH且R¹表示Boc)之化合物可藉由以下來製備：於0℃與RT之間的溫度在存在適合鹼(諸如TEA或DIPEA)之情況下於適合溶劑(諸如DCM或THF)中用Boc-酸酐處理結構A-2 (其中X、Y及Z均不表示NH且R¹不表示Boc)之胺(流程B，步驟a)。

【0161】使用標準條件，諸如於RT與40℃之間的溫度在存在AcOH (或相應地，NaBH₄)之情況下及在存在適合溶劑(諸如DCM、MeOH、THF或其混合物) (或相應地，TFE)之情況下用NaBH(OAc)₃處理來用結構BB-12之醛或酮使結構B-1之胺還原烷基化可得到結構B-2之化合物(流程B，步驟b)。

【0162】結構B-2 (其中R¹不表示Boc)之化合物中的Boc保護基之裂解可藉由於大約RT之溫度在存在適合溶劑(諸如二噁烷、MeOH或DCM)之情況下用適合酸(諸如HCl或TFA)處理來進行，得到結構B-3之二胺(流程B，步驟c)。

【0163】結構Ia之環狀脲可藉由以下來製備：藉由於大約80℃之溫度在存在適合非質子性溶劑(諸如MeCN)之情況下用適合羰基轉移劑(諸如

CDI、DSC或光氣)處理來使結構B-3之化合物環化(流程B，步驟d)。

【0164】 於大約RT之溫度在存在適合溶劑(諸如EtOAc、CD₃OD或其混合物)之情況下於氬氛圍下用適合催化劑(諸如Pd/C)催化氬化經一個溴或氯原子取代之(雜)芳基可得到對應經單氬化(雜)芳基(流程B，步驟e)。

【0165】 在環氮原子之鄰位經一個氟原子取代之雜芳基可藉由以下來製備：於大約100°C之溫度在存在適合溶劑(諸如DMSO)之情況下於可能之微波輻射下於對應氯雜芳基上進行CsF之芳族親核取代(流程B，步驟e)。

【0166】 烷基化(雜)芳基係藉由以下來製備：在存在適合鈀催化劑(諸如Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂或PEPPSI-IPr)之情況下、在存在適合鹼(諸如K₂CO₃)之情況下用(C₁-C₄)烷基硼酸或硼氧雜環己烷使適合芳族氯化物鈴木交叉偶合(Suzuki cross coupling)，及於大約100°C之溫度於適合溶劑(諸如二噁烷)中加熱(流程B，步驟e)。

【0167】 於大約80°C之溫度(或相應的，於80°C與150°C之間的溫度在微波輻射下)在存在對應醇作為溶劑之情況下(或相應地，在存在諸如MeOH之適合溶劑之情況下)於適合(雜)芳基(例如在氮之鄰位經一個氯原子取代的雜芳基)上進行醇鈉(或適合胺)之芳族親核取代可得到例如結構Ih(其中R²表示經一個(C₁₋₄)烷氧基取代基(或R^{21a}R^{21b}N-)取代的經單取代、二取代或三取代5員或6員雜芳基)之化合物(流程B，步驟e)。

【0168】 於0°C與150°C之間的溫度且在可能之微波輻射下、在存在適合鹼(諸如NaH或K₂CO₃)之情況下且於諸如THF、DMF或其混合物之溶劑中用適合烷基鹵化物、環烷基鹵化物、(C₃₋₆)環烷基-(C₀₋₃)烷基鹵化物

(其中(C₃₋₆)環烷基視情況含有一個環氧)使例如結構Ia (其中R²表示經一個經基取代之苯基或5員或6員雜芳基)之化合物中的游離芳族經基烷基化可替代地得到結構Ih之對應化合物。或者，於大約110°C之溫度在存在適合溶劑(諸如甲苯)之情況下例如用(氰基亞甲基)三烷基磷烷試劑處理可使用光延條件(流程B，步驟e)。

【0169】 結構Ia及Ii以及Ij之化合物可根據以下流程C中給定之合成途徑製備。

【0170】 結構C-1之化合物可藉由使用如前所述之標準條件用結構BB-15之適合胺(或相應地，結構BB-5之二胺)使結構BB-14之適合醛(或相應地，結構BB-13之酮)還原胺化來製備。或者，NaBH₄可根據Synthesis, 2011, 3, 490-496於大約40°C之溫度在存在TFE作為溶劑之情況下用作還原劑(流程C，步驟b (或相應地，步驟a))。

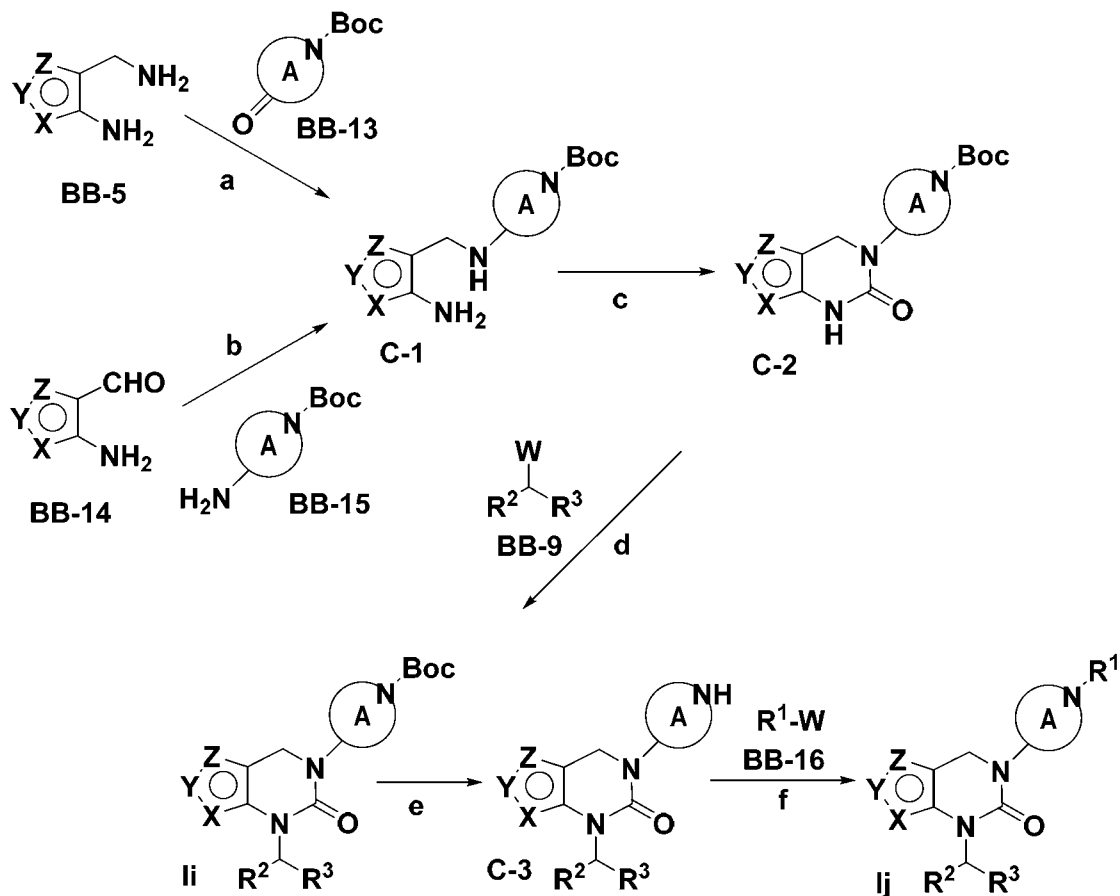
【0171】 或者，結構C-1之化合物可藉由二步驟程序來製備：(i)使用如前所述之標準條件用結構BB-15之適合胺使結構BB-4之適合醛還原胺化，及(ii)隨後使用標準條件還原結構C-4之中間物中的硝基，諸如於適合溶劑(諸如EtOAc或EtOH，或其混合物)中用適合催化劑(諸如Pd/C)催化氫化(流程C，步驟g及h)。

【0172】 結構C-2之環狀脲可藉由以下來製備：藉由於大約RT之溫度在存在適合非質子性溶劑(諸如MeCN)之情況下用適合羰基轉移劑(諸如CDI)處理來使結構C-1之化合物環化(流程C，步驟c)。

【0173】 用結構BB-9 (其中W表示氯或溴)之適合鹵化物使結構C-2之化合物中具有游離價數之氮原子烷基化；或使用如前所述之光延條件(流程C，步驟d)。

【0174】 使結構Ii之化合物中之Boc保護基裂解可如前所述，得到結構C-3之胺(流程C，步驟e)。

流程C



【0175】 結構Ij之化合物可藉由以下來製備：在存在適合鈀催化劑(諸如 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$)及適合配體(諸如BINAP)之情況下、在存在適合鹼(諸如第三丁醇鈉)之情況下用結構C-3之胺使結構BB-16 (其中W表示碘、溴或氯化物)之鹵化物布赫瓦爾德-哈特維希交叉偶合(Buchwald-Hartwig cross coupling)，及於 100°C 與 110°C 之間的溫度於適合溶劑(諸如甲苯)中加熱(流程C，步驟f)。

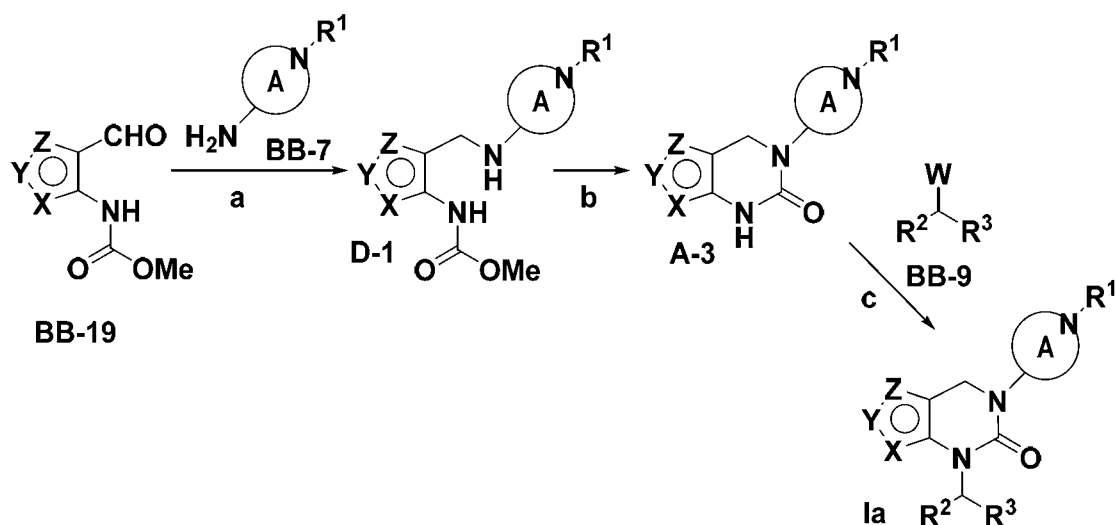
【0176】 在存在適合鹼(諸如 K_2CO_3 或 CsF)之情況下於結構BB-16 (其中W表示氯或氟)之適合活化鹵化物上進行結構C-3之胺之芳族親核取代及於 100°C 與 130°C 之間的溫度在可能之微波輻射下於適合溶劑(諸如

DMSO)中加熱可替代地得到結構Ij之化合物(流程C，步驟f)。

【0177】 結構Ij之化合物可替代地依循三步驟程序製備：(i)在存在適合鹼(諸如CsF或K₂CO₃)之情況下於結構BB-16 (其中W表示氟或氯)之在鹵素原子W之鄰位經例如一個甲醯基取代的活化鹵化物上進行結構C-3之胺之芳族親核取代及於60°C與150°C之間的溫度在微波輻射下於適合溶劑(諸如DMSO)中加熱；及(ii)隨後藉由於大約120°C之溫度在可能之微波輻射下用適合酸(諸如甲苯-4-磺酸)且在存在適合溶劑(諸如MeOH)之情況下進行處理來脫羰基；以及(iii)隨後藉由於大約RT之溫度在存在適合溶劑(諸如THF)之情況下用氯化試劑(諸如NCS)處理來氯化(流程C，步驟f)。

【0178】 或者，結構Ia之化合物可根據以下流程D製備。

流程D



【0179】 D-1結構之化合物可藉由使用如前所述之標準條件用結構BB-7之適合胺使結構BB-19之適合醛還原胺化(流程D，步驟a)來製備。

【0180】 於大約120°C之溫度在微波輻射下於適合溶劑(諸如DMF)中加熱結構D-1之化合物可替代地得到結構A-3之化合物 (流程D，步驟b)。

【0181】 結構A-3之化合物中具有游離價數之氮原子之烷基化(流程

D，步驟c)描述於流程A1 (步驟i)中。

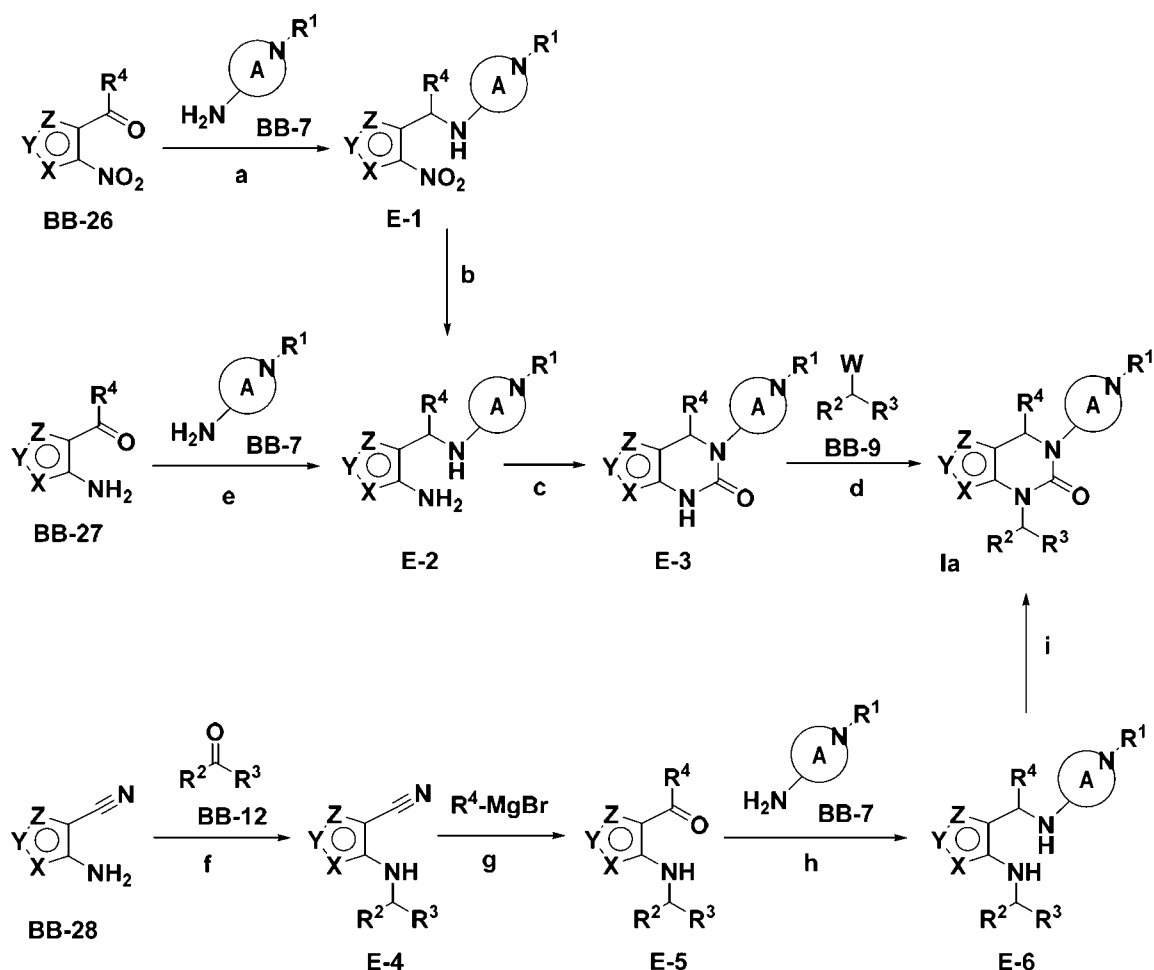
【0182】 或者，結構Ia之化合物(其為其中 R^4 表示 C_{1-4} 烷基之式(I)化合物)可根據以下流程E製備。

【0183】 結構E-1 (或相應地，E-2)之化合物可藉由使用如前所述之標準條件用結構BB-7之適合胺使結構BB-26 (或相應地，BB-27)之適合酮進行還原胺化來製備。或者，二步驟程序可適用：(i)於大約RT之溫度在存在異丙醇鈦(IV)之情況下使結構BB-26 (其中 R^4 表示 $((C_{1-4})$ 烷基)之適合酮與結構BB-7之胺縮合；及(ii)隨後藉由於 -15°C 與RT之間的溫度在存在適合溶劑(諸如EtOH、THF或其混合物)之情況下用 NaBH_4 處理來還原中間物(流程E，步驟a (或相應地，步驟e))。

【0184】 用以提供結構Ia化合物之以下反應順序(流程E，步驟b、c及d)類似於流程A1(步驟b、h及i)中已描述之順序。

【0185】 結構E-4 (或相應地，E-7)之化合物可依循二步驟程序製備：(i)於RT與 60°C 之間的溫度在存在AcOH及適合溶劑(諸如THF或MeOH)之情況下使結構BB-12之適合醛或酮與結構BB-28 (或相應地，BB-34)之胺縮合；及(ii)隨後藉由於 0°C 與RT之間的溫度用 NaBH_4 處理來還原中間物亞胺(流程E，步驟f (或相應地，步驟j))。

流程E



【0186】 於0℃ 與RT之間的溫度在存在適合非質子性溶劑(諸如THF)之情況下於結構E-4之腈上加成結構R⁴-MgBr (例如其中R⁴表示(C₁₋₄)烷基)之適合格林納試劑(Grignard reagent)，之後酸性水解可得到結構E-5之對應酮(流程E，步驟g)。

【0187】 或者，結構E-5之化合物可藉由以下製備：在存在適合鈀催化劑(諸如Pd(OAc)₂與1,3-雙(二苯基膦基)丙烷或作為配位基之2-(二-第三丁基膦基)聯苯基的組合之情況下、在存在適合鹼(諸如K₂CO₃)之情況下使結構E-7 (或相應地，E-8)之鹵化物與丁基乙烯醚或乙基1-丙烯醚赫克交叉偶合(Heck cross coupling)，及於大約100℃之溫度於適合溶劑(諸如DMF及H₂O之混合物或MeCN)中加熱。連續用諸如HCl之酸處理可釋放酮(流程E，步驟m (或相應地，步驟n))。

【0188】 結構E-6之化合物可依循二步驟程序製備：(i)於大約RT之溫度在存在異丙醇鈦(IV)之情況下使結構E-5 (或相應地，E-10) (例如其中 R^4 表示(C₁₋₄)烷基)之適合酮與結構BB-7之胺縮合；及(ii)隨後藉由用如前所述之NaBH₄處理來還原中間物(流程E，步驟h (或相應地，步驟q))。

【0189】 藉由於RT與80℃之間的溫度在可能存在適合鹼(諸如TEA)之情況下且於適合非質子性溶劑(諸如DCM或MeCN)中用適合羰基轉移劑(諸如DSC或CDT)處理來使結構E-6之化合物環化可替代地得到結構Ia之化合物(流程E，步驟i)。

【0190】 結構E-8 (其中Y表示N-THP)之化合物可藉由於大約40℃之溫度在存在催化量之TsOH及適合溶劑(諸如DCM)之情況下用3,4-二氫-2H-哌喃處理結構E-7 (其中Y表示NH)之化合物(流程E，步驟k)來製備。

【0191】 結構E-5 (其中Y表示N-THP)之化合物中的THP保護基可藉由於大約RT之溫度在存在適合溶劑(諸如DCM)之情況下用適合酸(諸如TFA)處理來裂解，以釋放結構E-9 (其中Y表示NH)之化合物(流程E，步驟o)。

【0192】 Chan-Lam條件可藉由在存在適合銅催化劑(諸如Cu(OAc)₂)及適合配位基(諸如2,2'-二吡啶基)之情況下、在存在適合鹼(諸如Na₂CO₃)之情況下用結構BB-10之適合硼酸或硼酸酯處理且於70℃與90℃之間的溫度於適合溶劑(諸如甲苯)中加熱而適用於結構E-9 (其中Y表示NH)之化合物(流程E，步驟p)。

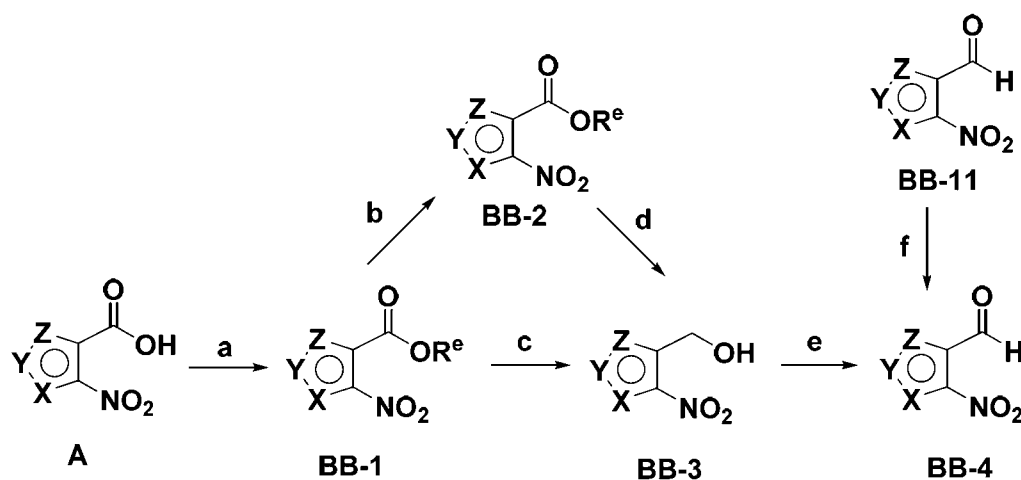
【0193】 若結構BB-4之醛並非市售，則可根據以下流程F製備。

【0194】 結構BB-1 (其中 R^e 表示甲基(或相應地，乙基))之酯可藉由以下來製備：藉由用強酸(諸如H₂SO₄或HCl) (其可自AcCl及MeOH (或相

應地，EtOH)原位形成)處理及於大約80°C之溫度在適合醇(諸如MeOH(或對應地，EtOH)中加熱來使結構A之羧酸酯化(流程F，步驟a)。

【0195】 例如藉由於0°C與及之間的溫度在存在適合鹼(諸如TEA或DIPEA)之情況下及在存在適合溶劑(諸如DCM)之情況下用SEM-Cl處理來保護結構BB-1之構築嵌段可得到結構BB-2 (其中X、Y或Z中之一者表示N-SEM)之對應化合物(流程F，步驟b)。

流程F



【0196】 使結構BB-1或BB-2之甲酸酯還原可例如藉由以下達成以得到結構BB-3之醇：於0°C與RT之間的溫度在存在適合溶劑(諸如MeOH、EtOH或THF，或其混合物)之情況下用適合還原劑(諸如NaBH₄或CaBH₄) (自NaBH₄及CaCl₂原位形成)處理(流程F，步驟c及d)。

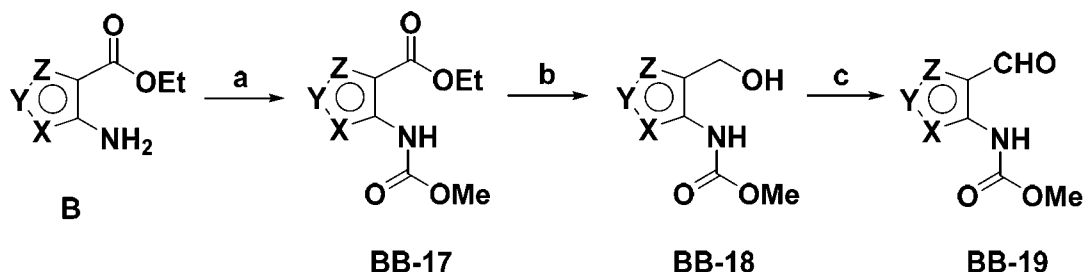
【0197】 藉由於RT與45°C之間的溫度在存在適合溶劑(諸如DCM)之情況下用適合氧化試劑(諸如MnO₂)處理使結構BB-3之一級醇氧化可得到結構BB-4之醛(流程F，步驟e)。

【0198】 或者，結構BB-4之醛可藉由用適合保護基保護結構BB-11 (其中X、Y或Z中之一者表示NH)之構築嵌段來製備。在標準條件下例如用SEM-Cl處理提供結構BB-4 (其中X、Y或Z中之一者表示N-SEM)之構

築嵌段(流程F，步驟f)。

【0199】 若結構BB-19之醛並非市售，則可根據以下流程G製備。

流程G



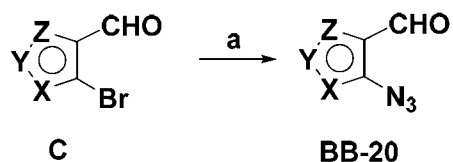
【0200】 結構BB-17之胺基甲酸酯可藉由以下來製備：於0℃與RT之間的溫度在存在適合鹼(諸如TEA或DIPEA)、催化量之DMAP之情況下且在適合溶劑(諸如MeCN、DCM或DMF)中用氯甲酸甲酯處理結構B (在X、Y及Z均不表示NH之情況下)之適合胺(流程G，步驟a)。

【0201】 使結構BB-17之構築嵌段中之酯官能基還原可例如藉由用如前所述之適合還原劑處理來達成，得到結構BB-18之醇(流程G，步驟b)。

【0202】 藉由用如前所述之適合氧化試劑(諸如MnO₂)處理使結構BB-18之一級醇氧化可得到結構BB-19之醛(流程G，步驟c)。

【0203】 若結構BB-20之醛並非市售，則可根據以下流程H製備。

流程H

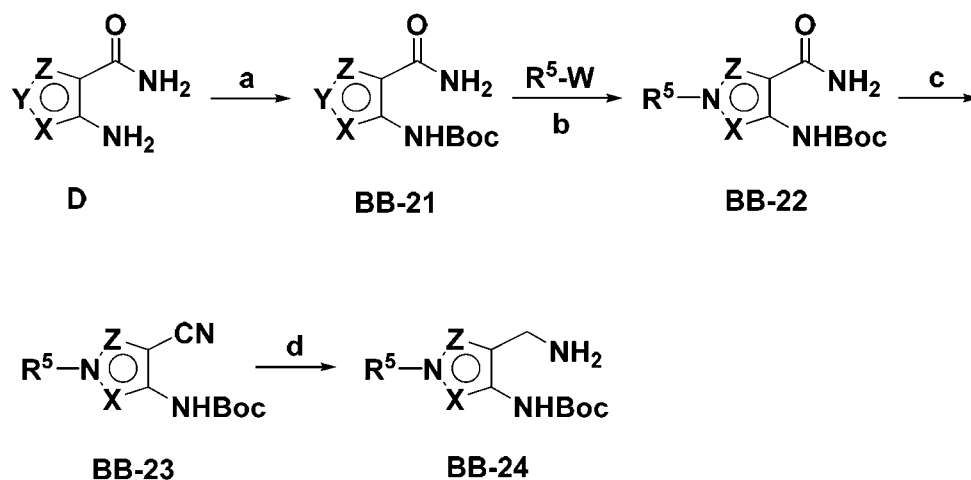


【0204】 於大約RT之溫度在存在適合溶劑(諸如DMSO)之情況下於結構C之適合活化溴化物上進行疊氮化鈉之芳族親核取代可提供結構BB-20之醛(流程H，步驟a)。

【0205】 若結構BB-24之胺並非市售，則可根據以下流程I製備。

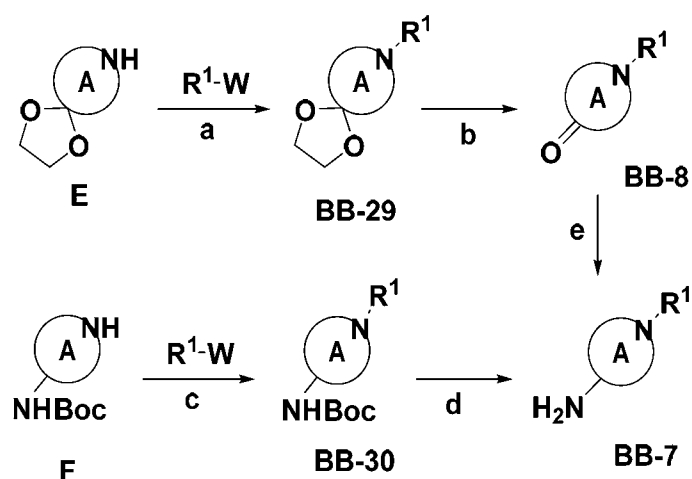
【0206】 結構BB-21之構築嵌段可藉由以下來製備：於0°C 與RT之間的溫度在存在適合鹼(諸如TEA或DIPEA)之情況下於適合溶劑(諸如THF或DCM)中用Boc₂O處理結構D (其中X、Y或Z中之一者表示NH且另兩者表示N)之胺(流程I，步驟a)。使用如前所述之條件用結構R⁵-W (其中W表示氯、溴或碘)之適合鹵化物使結構BB-21 (其中X、Y或Z中之一者表示NH且另兩者表示N)之構築嵌段烷基化可得到結構BB-22之構築嵌段(流程I，步驟b)。藉由於大約RT之溫度於適合溶劑(諸如DCM)中例如用伯吉斯試劑處理來使結構BB-22之一級醯胺脫水可提供結構BB-23之腈(流程I，步驟c)。使用標準雷氏鎳條件使結構BB-23之腈還原可得到結構BB-24之胺(流程I，步驟d)。

流程I



【0207】 若結構BB-7之胺及結構BB-8之酮並非市售，則可根據以下流程J中給定之合成途徑製備。

流程J



【0208】結構BB-29之構築嵌段可藉由結構 R^1-W (其中W表示碘、溴或氯化物)之鹵化物與結構E之胺的標準布赫瓦爾德-哈特維希交叉偶合來製備(流程J，步驟a)。或者，結構BB-29 (其中)之構築嵌段可藉由於結構 R^1-W (其中W表示氟或氯)之活化鹵化物上進行結構E之胺之標準芳族親核取代來製備(流程J，步驟a)。藉由在存在適合酸(諸如HCl水溶液)之情況下酸性水解及於大約70°C之溫度於適合溶劑諸如THF中加熱來使結構BB-29之構築嵌段中之縮酮保護基裂解可得到結構BB-8之酮(流程J，步驟b)。結構BB-30之構築嵌段可藉由於結構 R^1-W (其中W表示氟或氯)之活化鹵化物上進行結構F之胺之標準芳族親核取代來製備(流程J，步驟c)。

【0209】或者，結構BB-30 (其中 R^1 表示在連接氮之鄰位經一個甲基取代的經單取代、二取代或三取代苯基)之構築嵌段可依循四步驟程序製備：(i)在存在適合鹼(諸如 K_2CO_3)之情況下於結構 R^1-W (其中W表示氟或氯，且 R^1 表示在鹵素原子W之鄰位經一個甲醯基取代的適合經單取代或二取代苯基)之鹵化物上進行結構F之胺之芳族親核取代，及於100°C與120°C之間的溫度於適合溶劑(諸如DMSO)中加熱；及(ii)隨後藉由於0°C與RT之間的溫度在存在適合溶劑(諸如MeOH)之情況下用適合還原劑(諸如 $NaBH_4$)處理來使苯甲醛衍生物還原；及(iii)隨後藉由於0°C與RT之間的

溫度在存在適合鹼(諸如TEA)之情況下且於適合溶劑(諸如DCM)中用乙醯氯處理來使所得苯甲醇乙醯化；以及(iv)最後於大約RT之溫度在存在適合溶劑(諸如EtOAc、MeOH或其混合物)之情況下用適合催化劑(諸如Pd/C)使所得苯甲酯催化氫化(流程J，步驟c)。

【0210】 或者，結構BB-30 (其中 R^1 表示在連接氮之鄰位經一個二氟甲基取代的經單取代或二取代苯基或吡啶)之構築嵌段可依循二步驟程序製備：(i)如前所述於結構 R^1-W (其中W表示氟或氯，且 R^1 表示在鹵素原子W之鄰位經一個甲醯基取代的適合經單取代或二取代苯基或吡啶)之鹵化物上進行結構F之胺之芳族親核取代；及(ii)隨後藉由於大約RT之溫度在存在適合溶劑(諸如DCM)之情況下用適合氟化試劑(諸如三氟化雙(2-甲氧基乙基)胺基硫)處理來使苯甲醛衍生物二氟化(流程J，步驟c)。反應之替代順序可提供結構BB-30 (其中 R^1 表示在連接氮之鄰位經一個鹵素原子取代的經單取代或二取代苯基)之化合物。遵循三步驟程序：(i)如前所述於結構 R^1-W (其中W表示氟或氯，且 R^1 表示在鹵素原子W之鄰位經一個硝基取代的適合經單取代或二取代苯基)之鹵化物上進行結構F之胺之芳族親核取代；及(ii)隨後如前所述使硝基還原成胺基；以及(iii)隨後使用標準條件進行山德邁耳反應(Sandmeyer rxn)以引入鹵素原子。另外之鈴木或熊田(Kumada)交叉偶合反應可用於在鹵素原子之位置引入(C₁₋₄)烷基或(C₃₋₆)環烷基(流程J，步驟c)。

【0211】 可進行結構BB-30之構築嵌段中之Boc保護基之裂解，得到結構BB-7之胺(流程J，步驟d)。

【0212】 結構BB-8之酮至結構BB-7之胺的轉化可藉由於大約RT之溫度在存在適合溶劑(諸如二噁烷)之情況下使用適合催化劑(諸如Pd/C)在

催化氫化條件下用例如氨水溶液還原胺化來達成(流程J，步驟e)。

【0213】 每當以對映異構體之混合物形式獲得式I化合物時，可使用熟習此項技術者已知的方法分離對映異構體：例如藉由非對映異構鹽之形成及分離或藉由在對掌性固定相(諸如Regis Whelk-O1 (R,R)(10 μ m)管柱、Daicel ChiralCel OD-H (5-10 μ m)管柱或Daicel ChiralPak IA (10 μ m)、IC (5 μ m)或AD-H (5 μ m)管柱)上進行HPLC。對掌性HPLC之典型條件如以下實驗部分所揭示。

【0214】 提供以下實例以說明本發明。此等實例僅為說明性的且不應視為以任何方式限制本發明。

【0215】

實驗部分

I、化學性質

所有溫度係以 $^{\circ}\text{C}$ 進行陳述。市售起始物質未經進一步純化即按原樣使用。

【0216】

化合物之表徵

本發明中所描述之化合物係使用下文描述之條件藉由LC-MS資料(滯留時間 t_R 以min給定)及/或NMR表徵。

【0217】

分析性LC-MS：

LC-MS (方法I)：Waters Acquity UPLC I類系統，具有Waters I類BSM二元泵、熱MSQ加MS偵測器(Thermo MSQ Plus MS detector)及Waters Acquity PDA偵測器。

溶離劑(酸性條件)：A：H₂O + 0.04% TFA；B：MeCN；梯度：5% B→95% B；運行時間：1.2 min；流量：0.8 mL/min；偵測：UV/Vis + MS

管柱：Agilent Zorbax RRHD SB-aq，2.1×50 mm，1.8 μm

【0218】

LC-MS (方法II)：Dionex Ultimate 3000系統，具有Dionex HPG-3200RS二元泵、Thermo MSQ Plus MS偵測器及Dionex DAD-3000RS PDA偵測器。

溶離劑(酸性條件)：A：H₂O + 0.04% TFA；B：MeCN；梯度：5% B→95% B；運行時間：1.5 min；流量：4.5 mL/min；偵測：UV/Vis + MS

管柱：Agilent Zorbax SB-aq，4.6×50 mm，3.5 μm

【0219】

LC-MS (方法III)：Dionex Ultimate 3000系統，具有Dionex HPG-3200SD二元泵、Thermo MSQ Plus MS偵測器及Dionex DAD-3000RS PDA偵測器。

溶離劑(鹼性條件)：A：H₂O + 13 mmol/L NH₄OH；B：MeCN；梯度：5% B → 95% B；運行時間：1.9 min；流量：1.6 mL/min；偵測：UV/Vis + MS

管柱：Waters BEH C₁₈，3.0×50 mm，2.5 μm

【0220】

LC-MS (方法IV)：Waters Acquity UPLC I類系統，具有Waters I類BSM二元泵、Thermo MSQ Plus MS偵測器及Waters Acquity PDA偵測

器。

溶離劑(鹼性條件)：A：H₂O + 13 mmol/L NH₄OH；B：MeCN；梯度：5% B → 95% B；運行時間：1.9 min；流量：0.8 mL/min；偵測：UV/Vis + MS

管柱：Waters BEH C₁₈，2.1×50 mm，2.5 μm

【0221】

NMR光譜分析：

裝備有500 MHz Ultrashield™磁體及5 mm DCH低溫探針之Bruker Avance HD光譜儀或裝備有400 MHz Ultrashield™磁體及BBO 5 mm探頭之Bruker Avance II光譜儀。由NMR溶劑之不完全氘化引起的相對於質子共振之化學位移(δ)係以百萬分率(ppm)報導，例如對於二甲基甲醯胺， δ (H)為2.49 ppm，對於氯仿， δ (H)為7.24 ppm。縮寫*s*、*d*、*t*、*q*及*m*分別指代單重峰、雙重峰、三重峰、四重峰、多重峰，且*br*指代寬峰。偶合常數*J*係以Hz報導。

【0222】

化合物之純化

化合物係藉由矽膠管柱層析及/或製備型管柱層析純化。LC-MS使用下文描述之條件。

【0223】

管柱層析

使用來自Biotage之預填充濾筒(SNAP Ultra™、SNAP KP-SIL™、SNAP KP-NH™、Isolute™ Silica II或Isolute™ NH₂)執行管柱層析(CC)。

【0224】

製備型LC-MS：

Gilson 333/334製備級HPLC泵(Gilson 333/334 Prep-Scale HPLC pump)裝備有Gilson LH215自動取樣器、Dionex SRD-3200脫氣器、Dionex ISO-3100A補充泵、Dionex DAD-3000 DAD偵測器及熱MSQ加單個四級桿MS偵測器(Thermo MSQ Plus Single Quadrupole MS detector)。流量：75 mL/min。偵測：UV/Vis及/或MS。

【0225】關於純化之額外資訊藉由以下定義彙總於下表中：

XBridge：管柱Waters XBridge C18，10 μm，30×75 mm

Zorbax：管柱Agilent Zorbax SB-aq，5 μm，30×75 mm

Atlantis：管柱Waters Atlantis T3，10 μm，30×75 mm

酸性：溶離劑：A =含0.5% HCOOH之H₂O，B = MeCN

鹼性：溶離劑：A =含0.125% NH₄OH之H₂O，B = MeCN

極親脂性梯度：50% B → 95% B，歷時4 min；隨後95% B，歷時2 min

親脂性梯度：30% B → 95% B，歷時4 min；隨後95% B，歷時2 min

普通梯度：20% B → 95% B，歷時4 min；隨後95% B，歷時2 min

極性梯度：10% B → 95% B，歷時4 min；隨後95% B，歷時2 min

極具極性之梯度：5% B → 50% B，歷時3 min；隨後50% B → 95% B，歷時1 min；及最後95% B，歷時2 min

	XBridge		Zorbax	Atlantis
	酸性	鹼性	酸性	鹼性
極親脂性梯度	方法10	方法8	方法9	方法6
親脂性梯度	方法4	方法5	方法2	
普通梯度	方法3	方法1	方法11	
極性梯度		方法7		
極具極性之梯度		方法12		

縮寫(如上文或下文中所使用)：

Ac	乙醯基
AcOH	乙酸
AIBN	偶氮雙異丁腈
aq.	水溶液
BINAP	外消旋2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘
Bn	苯甲基
Boc	第三丁氧基羰基
Cbz	苯甲氧基羰基
CC	管柱層析
CDI	羰基二咪唑
CDT	1,1'-羰基-二-(1,2,4-三唑)
CPhos	2-二環己基膦基-2',6'-雙(<i>N,N</i> -二甲胺基)聯苯
DBU	1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯
DCM	二氯甲烷
dioxane	1,4-二噁烷
DIPEA	二異丙基乙胺
DMA	二甲基乙醯胺
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
Dppf	1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵
DSC	碳酸 <i>N,N'</i> -二丁二醯亞胺酯
EDC.HCl	<i>N</i> -(3-二甲胺基丙基)- <i>N'</i> -乙基碳化二亞胺鹽酸鹽

eq	當量
Et	乙基
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
Et ₂ O	二乙醚
g	公克
h	小時
Hept	庚烷
HOBt	1-羥基苯并三唑
HPLC	高效液相層析
io	電離
LC-MS	液相層析-質譜分析
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
mg	毫克
min	分鐘
mL	毫升
mmol	毫莫耳
MS	質譜分析
NaBH(OAc) ₃	三乙醯氧基硼氫化鈉
NBS	<i>N</i> -溴丁二醯亞胺
NCS	<i>N</i> -氯丁二醯亞胺
NMR	核磁共振光譜分析

OAc	乙酸酯
org.	有機
ON	隔夜
PEPPSI-IPr	二氯化[1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)咪唑-2-亞基](3-氯吡啶基)鈀(II)
Pd ₂ (dba) ₃	三(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)
prep.	製備型
QuadraPure [®] MPA	巰苯基胺基官能化聚苯乙烯珠粒
rac	外消旋
RT	室溫
rxn	反應
sat.	飽和
SEM	2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基
soln.	溶液
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
TFE	三氟乙醇
THF	四氫呋喃
THP	四氫-2H-吡喃基
Ts	對甲苯磺醯基
t _R	滯留時間

當構築嵌段並非市售時，根據下文描述之程序進行製備。

【0226】

構築嵌段BB-1之合成

向甲酸A (1當量)於無水MeOH (4 mL/mmol)中之溶液中添加AcCl (3當量)，且將反應混合物在80℃攪拌2.5 h (參見表1)。蒸發掉MeOH，且將殘餘物分配於NaHCO₃飽和水溶液與EtOAc之間。將有機相用10% Na₂CO₃水溶液及鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。

表1

BB-1	名稱	酸反應物A	t _R [min] (LC/MS 方法)	MS-資 料m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ:
BB-1-1	4-硝基-2H-吡唑-3- 甲酸甲酯	市售			
BB-1-2	5-硝基-1H-吡唑-4- 甲酸甲酯 或 3-硝基-1H-吡唑-4- 甲酸甲酯	3-硝基-1H-吡唑- 4-甲酸	0.55 (I)	無電離	14.34 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 3.79 (s, 3 H)
BB-1-3	1-甲基-4-硝基-1H- 吡唑-3-甲酸甲酯	市售			

【0227】

構築嵌段BB-2之合成

在0℃向BB-1 (1當量)及SEM-Cl (1.3當量)於DCM (3.5 mL/mmol)中之懸浮液中逐滴添加DIPEA (1.5當量)。將反應混合物在0℃攪拌給定時間 (參見表2)且用NaHCO₃飽和水溶液淬滅。將混合物用DCM萃取，將有機相用NaHCO₃飽和水溶液洗滌、經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

表2

BB-2	名稱	反應物 BB-1	時間 [h]	t _R [min] (LC/MS 方法)	MS-資料 m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ:
BB-2-1A	4-硝基-2-(2-三甲基矽烷基-乙氧基 甲基)-2H-吡唑-3- 甲酸甲酯	BB-1-1	0.25	1.06 (I)	無電離	8.48 (s, 1 H), 5.61 (s, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.56 (m, 2 H), 0.84 (m, 2 H), - 0.04 (m, 9 H)
BB-2-1B	4-硝基-1-(2-三甲基 矽烷基-乙氧基 甲基)-1H-吡唑-3- 甲酸甲酯			1.02 (I)	302.27	9.19 (s, 1 H), 5.52 (s, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 3.61 (m, 2 H), 0.87 (m, 2 H), - 0.03 (s, 9 H)
BB-2-2A	5-硝基-1-(2-三甲基 矽烷基-乙氧基 甲基)-1H-吡唑-4- 甲酸甲酯	BB-1-2	0.5	1.03 (I)	無電離	8.19 (s, 1 H), 5.69 (s, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.57 (m, 2 H), 0.82 (m, 2 H), - 0.06 (m, 9 H)
BB-2-2B	3-硝基-1-(2-三甲基 矽烷基-乙氧基 甲基)-1H-吡唑-4- 甲酸甲酯			1.00 (I)	302.15	8.80 (s, 1 H), 5.54 (s, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.61 (m, 2 H), 0.87 (m, 2 H), - 0.03 (s, 9 H)

【0228】

構築嵌段BB-3之合成

在0℃向甲酯BB-1或BB-2 (1當量)於THF (6.3 mL/mmol)及MeOH (0.8 mL/mmol)之混合物中之溶液中逐份添加NaBH₄ (4至8當量)。將反應混合物在0℃攪拌給定時間(參見表3)，倒入NH₄Cl飽和水溶液中且用EtOAc萃取。將有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

表3

BB-3	名稱	反應物 BB-1或 BB-2	時間[h]	t _R [min] (LC/MS 方法)	MS-資 料 m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ:
BB-3-1A	[4-硝基-2-(2-三 甲基矽烷基-乙 氧基甲基)-2H- 吡唑-3-基]-甲醇	BB-2-1A	2.5	0.92 (I)	273.91	
BB-3-1B	[4-硝基-1-(2-三 甲基矽烷基-乙 氧基甲基)-1H- 吡唑-3-基]-甲醇	BB-2-1B	2.5	0.87 (I)	273.97	
BB-3-2	[3-硝基-1-(2-三 甲基矽烷基-乙 氧基甲基)-1H- 吡唑-4-基]-甲醇	BB-2-2B	3.5	0.89 (I)	無電離	8.06 (s, 1 H), 5.51 (s, 2 H), 5.39 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1 H), 4.66 (dd, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2 H), 3.59 (m, 2 H), 0.87 (m, 2 H), -0.03--0.01 (m, 9 H)
BB-3-3	(1-甲基-4-硝基- 1H-吡唑-3-基)- 甲醇	BB-1-3	0.5	0.37 (II)	無電離	8.80 (s, 1 H), 5.22 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1 H), 4.66 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2 H), 3.88 (s, 3 H)

【0229】

構築嵌段BB-4之合成

方法A (氧化)

在RT向醇BB-3 (1當量)於無水DCM (10 mL/mmol)中之溶液中逐份添加MnO₂ (9至10當量)，且將反應混合物在給定溫度攪拌給定時間(參見表4)。經矽藻土墊過濾混合物且真空濃縮濾液。

方法B (SEM保護)

在0℃向BB-11 (1當量)於無水DMF (9 mL/mmol)中之溶液中組份添加NaH (1.1當量，以60%於礦物油中之分散液的形式)。將反應混合物在0℃攪拌10 min，且逐滴添加SEM-Cl (1.4當量)。使混合物達到RT，在RT

攪拌給定時間(參見表4)且分配於EtOAc與水之間。將有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

表4

BB-4	名稱	反應物 BB-3或 BB-11	方法 T [°C] 時間[h]	t _R [min] (LC/MS 方法)	MS-資 料m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ:
BB-4-1A	4-硝基-2-(2-三甲基矽烷基-乙氧基 甲基)-2H-吡唑- 3-甲醛	BB-3-1A	A 45 18	1.04 (I)	無電離	10.28 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 5.74 (s, 2 H), 3.60 (m, 2 H), 0.85 (m, 2 H), - 0.05 (s, 9 H)
BB-4-1B	4-硝基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基 甲基)-1H-吡唑- 3-甲醛	BB-3-1B	A RT 24	0.79/0.99 (I)	無電離	10.25 (s, 1 H), 9.20 (s, 1 H), 5.57 (s, 2 H), 3.62 (m, 2 H), 0.88 (m, 2 H), - 0.02 (m, 9 H)
BB-4-2	3-硝基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基 甲基)-1H-吡唑- 4-甲醛	BB-3-2	A RT 18	1.00 (I)	無電離	10.14 (s, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 5.58 (s, 2 H), 3.62 (m, 2 H), 0.88 (m, 2 H), - 0.02 (m, 9 H)
BB-4-3	1-甲基-4-硝基- 1H-吡唑-3-甲醛	BB-3-3	A 45 3.5	0.35 (III)	無電離	10.23 (s, 1 H), 8.98 (s, 1 H), 4.00 (s, 3 H)
BB-4-4	5-硝基-3-(2-三甲基矽烷基-乙氧基 甲基)-3H-咪唑- 4-甲醛	BB-11-1	B RT 0.5	0.89	289.99 (水合物)	10.28 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 5.70 (s, 2 H), 3.58 (m, 2 H), 0.88 (m, 2 H), - 0.03-0.02 (m, 9 H)
BB-4-5	1-甲基-3-硝基- 1H-吡唑-4-甲醛	市售				

【0230】

構築嵌段BB-5之合成

5-胺甲基-3-苯甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基胺(BB-5-2)之合成

步驟A：環化縮合(參見表5)

在室溫攪拌疊氮甲苯(1當量)、丙二腈(1.4當量)及K₂CO₃ (4當量)於

DMSO (1.4 mL/mmol)中之懸浮液18 h。將反應混合物分配於EtOAc與H₂O之間。將有機相用H₂O及鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

表5

BB-5A	名稱	t _R [min] (LC/MS方法)	MS-資料m/z [M+H] ⁺
BB-5-2A	5-胺基-1-苯甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-甲腈	0.67 (II)	200.19

【0231】

步驟B：腈還原(參見表6)

將腈BB-5A (1當量)溶解於7M NH₃於MeOH中之溶液(7 mL/mmol)中。抽真空燒瓶三次且用氫氣再填充。在0℃添加雷氏鎳(0.1當量)且使溫度達到RT。抽真空燒瓶且用氫氣再填充三次。在氫氣氛圍下攪拌懸浮液11 h且經矽藻土墊過濾。用EtOAc及MeOH洗滌濾餅且真空濃縮濾液。

表6

BB-5	名稱	反應物 BB-5A	t _R [min] (LC/MS方法)	MS-資料 m/z [M+H] ⁺
BB-5-1	4-胺基甲基-1-甲基-1H-吡唑-3-胺	市售		
BB-5-2	5-胺基甲基-3-苯甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基胺	BB-5-2A	0.41 (II)	204.20

【0232】

構築嵌段BB-6

表7

BB-6	名稱	
BB-6-1	3-胺基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛	市售

【0233】

構築嵌段BB-7之合成

方法A：自BB-30之Boc裂解

向中間物BB-30 (1當量)於DCM (4 mL/mmol)中之溶液中逐滴添加

TFA (1 mL/mmol)，且將反應混合物在RT攪拌1 h至18 h (參見表8)。用1 M NaOH水溶液鹼化混合物直至pH為12至13且用DCM萃取。使合併之有機相經MgSO₄乾燥且真空濃縮。

【0234】

方法B：自BB-8還原胺化

向酮中間物BB-8 (1當量)於二噁烷(9.1 mL/mmol)中之溶液中添加25% NH₄OH水溶液(36至38當量)及H₂O (0.35 mL/mmol)。抽真空燒瓶三次且用氮氣再填充。添加濕Pd/C (0.03至0.06當量)，且將燒瓶抽真空並用氮氣再填充三次。將懸浮液在氮氣氛圍下攪拌24至48 h(參見表8)且經矽藻土墊過濾。用二噁烷及MeOH洗滌濾餅且真空濃縮濾液。使用DCM/MeOH或Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

【0235】

方法B2：自BB-8還原胺化

向酮中間物BB-8 (1當量)及乙酸銨(10當量)於MeOH (5 mL/mmol)中之溶液中添加AcOH (2當量)。將反應混合物在RT攪拌2 h，添加NaBH(OAc)₃ (2當量)且將混合物在RT攪拌2 h。蒸發MeOH，且將殘餘物分配於1 M NaOH水溶液與DCM之間。使有機相經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc/MeOH藉由CC純化粗產物。

表8

BB-7	名稱	反應物BB-30或BB-8	方法	t _R [min] (LC/MS方法)	MS-資料 m/z [M+H] ⁺
BB-7-1	1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基胺	BB-30-1	A	0.62 (I)	209.21
BB-7-2	2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基胺	BB-8-2	B	0.51 (I)	222.27

BB-7-3	1-(2-氟-6-甲基-苯基)-4-甲基-哌啶-4-基胺	BB-30-2	A	0.65 (I)	223.19
BB-7-4	1-(2-氟-6-甲基-苯基)-3-甲基-吡咯啶-3-基胺	BB-30-3	A	0.65 (I)	209.28
BB-7-5	(R)-1-(2-氟-6-甲基-苯基)-吡咯啶-3-基胺	BB-30-4	A	0.60 (I)	195.22
BB-7-7	1-(2-二氟甲基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基胺	BB-30-6	A	0.65 (I)	245.39
BB-7-8	1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基胺	BB-30-7	A	0.61 (I)	229.11
BB-7-9	1-(2-環丙基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基胺	BB-30-8	A	0.70 (I)	235.18
BB-7-10	4'-二氟甲基-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基胺	BB-30-9	A	0.61 (I)	258.01
BB-7-11	1-(2-溴-6-氟-苯基)-哌啶-4-基胺	BB-30-6C	A	0.65 (I)	273.20
BB-7-12	2'-甲氧基-4'-三氟甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基胺	BB-8-6	B1	0.65 (I)	276.21
BB-7-13	4'-氯-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基胺	BB-8-7	B2	0.58 (I)	241.92

【0236】

構築嵌段BB-8之合成

在RT向縮酮中間物BB-29 (1當量)於無水THF (3 mL/mmol)中之溶液中添加1 M HCl水溶液(2至2.5 mL/mmol)(參見表9)。將反應混合物加熱至70℃且攪拌3至24 h。將混合物用NaHCO₃飽和水溶液或1 M NaOH水溶液淬滅且用EtOAc或DCM萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。需要時，使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

表9

BB-8	名稱	反應物 BB-29	t _R [min] (LC/MS 方法)	MS-資料 m/z [M+H] ⁺
BB-8-1	1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-酮	BB-29-1	0.94 (I)	208.19
BB-8-2	2'-甲氧基-4'-甲基-2,3,5,6-四氫-[1,3']聯吡啶基-4-酮	BB-29-2	0.78 (I)	221.24
BB-8-3	1-(2-氟-6-甲基-苯基)-氮雜環庚烷-4-酮	BB-29-3	0.96 (I)	222.25
BB-8-4	1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-3-酮	BB-29-4	0.95 (I)	208.26

BB-8-6	2'-甲氧基-4'-三氟甲基-2,3,5,6-四氫-[1,3']聯吡啶基-4-酮	BB-29-5	0.96 (I)	275.15
BB-8-7	4'-氯-2'-甲氧基-2,3,5,6-四氫-[1,3']聯吡啶基-4-酮	BB-29-6	0.87 (I)	241.11

【0237】

構築嵌段BB-9之合成

方法A：苯甲基溴化

將甲基-雜芳烴(1當量)於氯苯(4 mL/mmol)中之懸浮液加熱至50℃，且在50℃逐份添加NBS (1.3當量)(參見表13)。用氬氣吹掃燒瓶且一次性添加AIBN (0.1當量)。將反應混合物加熱至80℃且攪拌6 h。冷卻至RT後，將混合物用Et₂O稀釋且用1 M HCl水溶液洗滌。將有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

【0238】

方法B：多步驟

步驟B1：經由光延進行O-烷基化(參見表10)

在氬氣下向甲酯(1當量)及2-丙醇(1.5當量)於甲苯(1.5 mL/mmol)中之溶液中添加1 M (三丁基亞磷烷基)乙腈於甲苯中之溶液(2當量)。將反應混合物加熱至110℃且攪拌2 h。將混合物用水淬滅且用DCM萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

表10

BB-9A	名稱	甲酸反應物	方法/步驟	tr [min] (LC/MS 方法)	MS-資料 m/z [M+H] ⁺
BB-9-13A	2,4-二氟-6-異丙氧基-苯甲酸甲酯	2,4-二氟-6-羥基-苯甲酸甲酯	B1	0.89 (II)	231.10

【0239】

步驟B2：使用CaCl₂/NaBH₄進行甲酯/乙酯還原(參見表13)

向甲酯或乙酯(1當量)於無水EtOH (15 mL/mmol)中之溶液中添加CaCl₂ (0.3當量)且將反應混合物冷卻至-10℃。逐份添加NaBH₄ (2.5當量)且將混合物在-10℃攪拌30 min且在70℃攪拌1.5 h。在0℃用水淬滅混合物，且蒸發掉EtOH。將殘餘物分配於EtOAc與水之間且用EtOAc進一步萃取水相。將合併之有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。需要時，使用DCM/MeOH藉由CC純化粗產物。

【0240】

步驟B3：使用LiAlH₄進行甲酯/乙酯還原(參見表13)

在0℃向甲酯或乙酯(1當量)於無水THF(4.5至7 mL/mmol)中之溶液中逐滴添加2.4 M LiAlH₄於THF (1當量)中之溶液。將反應混合物在0℃攪拌1.5 h，用NH₄Cl飽和水溶液淬滅且用EtOAc萃取。使合併之有機相經MgSO₄乾燥且真空濃縮。需要時，使用EtOAc藉由CC純化粗產物。

【0241】

方法C：多步驟

步驟C1：親核芳族取代(參見表11)

在0℃向鹵基-雜芳烴(1當量)於無水THF (5 mL/mmol)中之溶液中逐滴添加2M異丙醇鋰於THF中之溶液(1.05當量)。將反應混合物在0℃攪拌1 h且倒入1 M HCl水溶液中。將該水溶液用NaHCO₃飽和水溶液中和且用EtOAc萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

表11

BB-9A	名稱	鹵基-雜芳烴 反應物	方法/ 步驟	t _R [min] (LC/MS方法)	MS-資料 m/z [M+H] ⁺
BB-9-19A	6-氯-4-異丙氧基-噻 嗪-3-甲酸異丙酯	4,6-二氯噻嗪-3-甲 酸甲酯	C1	0.88 (I)	259.17

【0242】

步驟C2：氫化(參見表12)

向中間物BB-9A (1當量)於EtOH (4 mL/mmol)中之溶液中添加甲酸鉍(2當量)且將反應混合物用氮氣沖洗。添加濕Pd/C (0.05當量)，且在用氮氣惰性化後，將反應混合物加熱至60℃且攪拌1 h。使混合物經矽藻土墊過濾，用MeOH洗滌濾餅且真空濃縮濾液。使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

表12

BB-9B	名稱	鹵基-雜芳烴 反應物	方法/ 步驟	t _R [min] (LC/MS方法)	MS-資料 m/z [M+H] ⁺
BB-9-19B	4-異丙氧基-噁嗪-3- 甲酸異丙酯	BB-9-19A	C2	0.74 (I)	225.05

【0243】

最終步驟C3：酯還原(參見表13)

向酯中間物BB-9B (1當量)於無水EtOH (15.8 mL/mmol)中之溶液中添加CaCl₂ (0.3當量)，且將反應混合物冷卻至-10℃。逐份添加NaBH₄ (2.5當量)且將混合物在-10℃攪拌30 min且在RT攪拌3.5 h。在0℃用水淬滅混合物，且蒸發掉EtOH。將殘餘物分配於EtOAc與水之間且用EtOAc進一步萃取水相。將合併之有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。

表13

BB-9	名稱	反應物	方法/ 步驟	t _R [min] (LC/MS 方法)	MS-資料 m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ:
BB-9-1	2-(三氟甲基)溴甲苯	市售				
BB-9-2	2-溴甲基-3-三氟甲基-吡 嗪	2-甲基-3- 三氟甲基 吡嗪	A	0.76 (II)	無電離	9.03 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1 H), 8.84 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1 H), 4.84 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 2 H)
BB-9-3	(4-三氟甲基-吡啶-3-基)- 甲醇	市售				
BB-9-4	[3-(三氟甲基)吡啶-2-基] 甲醇					
BB-9-5	1-(溴甲基)-2-環丙氧基苯					
BB-9-6	2-(三氟甲基)苯甲醇					
BB-9-7	2-(氯甲基)-3-(三氟甲基) 吡啶					
BB-9-8	2-溴-6-(三氟甲基)溴甲苯					
BB-9-9	(2-環丙基苯基)甲醇					
BB-9-10	1-(溴甲基)-2-異丙基苯					
BB-9-11	2-(三氟甲氧基)溴甲苯					
BB-9-12	2-氯苯甲基溴					
BB-9-13	(2,4-二氟-6-異丙氧基-苯 基)-甲醇	BB-9-13A	B3	0.78 (II)	無電離	6.41-6.47 (m, 2 H), 4.70 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 2 H), 4.58 (m, 1 H), 1.40- 1.45 (m, 6 H)
BB-9-14	[2-甲基-4-(三氟甲基)- 1,3-噻唑-5-基]甲醇鹽酸 鹽	市售				
BB-9-15	1-(2-三氟甲基-苯基)-乙 醇					
BB-9-16	乙酸2-(溴甲基)苯酯					
BB-9-17	(4-異丙基-嘧啶-5-基)-甲 醇	4-異丙基嘧 啶-5-甲酸 乙酯	B2	0.47 (II)	153.46	
BB-9-18	(2-乙氧基苯基)甲醇	市售				
BB-9-19	(4-異丙氧基-噻嗪-3-基)- 甲醇	BB-9-19B	C3	0.34 (I)	169.08	

【0244】

構築嵌段BB-10之合成

方法A

步驟A：甲酸還原(參見表14)

在-10°C向甲酸(1當量)於無水THF (10 mL/mmol)中之溶液添加4-甲基嗎啉(2當量)及氯甲酸乙酯(2當量)。將混合物在-10°C攪拌1 h且一次性添加NaBH₄ (3當量)。使混合物經1 h升溫至0°C，用水淬滅且用DCM萃取。將有機相用H₂O及鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用DCM/MeOH藉由CC純化粗產物。

【0245】

步驟B：Appel反應(參見表15)

在0°C向中間物BB-10A (1當量)於DCM (5.2 mL/mmol)中之溶液中添加CBr₄ (1.5當量)及二苯基-2-吡啶基磷(1.5當量)。將反應混合物在0°C攪拌10 min且在RT攪拌1 h。將混合物分配於DCM與5%檸檬酸水溶液之間，且將有機相用鹽水洗滌、經MgSO₄乾燥並真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

【0246】

方法B

步驟A：磺醯化(參見表14)

將胺基醇(1當量)及TEA (3當量)於DCM (5 mL/mmol)中之溶液冷卻至0°C，且在0°C逐滴添加2-硝基苯磺醯氯(1.2當量)。使反應混合物緩慢達到RT且攪拌1 h。將混合物用DCM稀釋且用NaHCO₃飽和水溶液及鹽水洗滌。使有機相經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗

產物。

【0247】

步驟B：氮丙啶形成(參見表15)

在0℃向胺基醇衍生物(1當量)及TEA (2當量)於DCM (3 mL/mmol)中之經攪拌溶液中逐滴添加甲磺醯氯(1.05當量)。使反應混合物升溫至RT且攪拌45 min。將混合物分配於DCM與H₂O之間，且使有機相經MgSO₄乾燥並真空濃縮。使粗產物溶解於THF (4.2 mL/mmol)中且添加TEA (2當量)。將反應混合物在RT攪拌18 h且在50℃攪拌30 min，且分配於DCM與H₂O之間。使有機相經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

表14

BB-10A	名稱	方法 反應物	t _R [min] (LC/MS 方法)	MS-資 料m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ:
BB-10-1A	(2,2,2-三氟-1- 羥基甲基-乙 基)-胺基甲酸 第三丁酯	A (步驟A) 2-[(第三丁氧 基)羰基]胺基}- 3,3,3-三氟丙酸			7.43 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1 H), 5.07 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1 H), 4.11-4.19 (m, 1 H), 3.64 (m, 1 H), 3.51 (m, 1 H), 1.41 (s, 9 H)
BB-10-2A	4-氯-N-(2-羥基 -1,1-二甲基乙 基)苯磺醯胺	市售			
BB-10-3A	N-(2-羥基-1,1- 二甲基-乙基)- 2-硝基-苯磺醯 胺	B (步驟A) 2-胺基-2-甲基- 1-丙醇	0.68 (II)	275.04	8.11-8.13 (m, 1 H), 7.92-7.95 (m, 1 H), 7.81-7.87 (m, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 4.94 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1 H), 3.24 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2 H), 1.06 (s, 6 H)

表15

BB-10	名稱	方法 反應物 BB- 10A	t _R [min] (LC/MS 方法)	MS-資料 m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ:
BB-10-1	(3-溴-1,1,1-三氟 丙-2-基)-胺基甲 酸第三丁酯	A (步驟B) BB-10-1A			7.79 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1 H), 4.41-4.48 (m, 1 H), 3.78 (dd, <i>J</i> ₁ = 10.6 Hz, <i>J</i> ₂ = 3.5 Hz, 1 H), 3.46 (dd, <i>J</i> ₁ = <i>J</i> ₂ = 10.6 Hz, 1 H), 1.42 (s, 9 H)
BB-10-2	1-(4-氯-苯磺醯 基)-2,2-二甲基- 氮丙啶	B (步驟B) BB-10-2A	0.84 (II)	246.11	7.90 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2 H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2 H), 2.53 (s, 2 H), 1.47 (s, 6 H)
BB-10-3	2,2-二甲基-1-(2- 硝基-苯磺醯基)- 氮丙啶	B (步驟B) BB-10-3A	0.87 (I)	257.07	
BB-10-4	(R)-3-氯-1-三苯 甲基-氮雜環丁- 2-酮	根據J. Heterocyclic Chem., 2006, 43, 11- 19製備。	1.09 (I)	348.06	7.12-7.40 (m, 15 H), 5.13 (dd, <i>J</i> ₁ = 5.1 Hz, <i>J</i> ₂ = 2.0 Hz, 1 H), 3.78 (dd, <i>J</i> ₁ = 6.4 Hz, <i>J</i> ₂ = 5.1 Hz, 1 H), 3.32 (m, 1 H)

【0248】

構築嵌段BB-11、BB-12、BB-13、BB-14、BB-15及BB-16

表16

		名稱	
BB-11	BB-11-1	5-硝基-1H-咪唑-4-甲醛	市售
BB-12	BB-12-1	3-三氟甲基-2-甲醯基吡啶	
	BB-12-2	6-氯-3-(三氟甲基)吡啶甲醛	
	BB-12-3	2-氟-6-(三氟甲基)苯甲醛	
	BB-12-4	2-(三氟甲基)苯甲醛	
	BB-12-5	2-環丙基苯甲醛	
BB-13	BB-13-1	N-Boc-3-吡咯啶酮	
	BB-13-2	N-Boc-4-哌啶酮	
BB-14	BB-14-1	3-胺基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛	
BB-15	BB-15-1	第三丁基-4-胺基氮雜環庚烷-1-甲酸酯	
	BB-15-2	4-胺基哌啶-1-甲酸第三丁酯	
BB-16	BB-16-1	2-溴-3-氟甲苯	
	BB-16-2	2-溴-1,3-二甲基苯	
	BB-16-3	2-溴-1-甲氧基-3-甲基苯	
	BB-16-4	氯甲酸異丙酯	
	BB-16-5	2,3-二氟苯甲腈	

BB-16-6	3-溴-2-氟-4-甲基吡啶
BB-16-7	3-溴-2-甲氧基-4-甲基吡啶
BB-16-8	2-溴-3-氟吡啶
BB-16-9	2-溴-3-甲基吡啶
BB-16-10	2-溴-3-甲氧基吡啶
BB-16-11	3-溴-4-甲氧基氨基吡啶
BB-16-12	3-溴-4-氟-2-甲基吡啶
BB-16-13	3-溴-2,4-二甲氧基吡啶
BB-16-14	5-溴-4-甲氧基-6-甲基嘧啶
BB-16-15	5-溴-4,6-二甲氧基嘧啶
BB-16-16	5-氯-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲腈
BB-16-17	5-氯-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲醛
BB-16-18	氯甲酸環丙酯
BB-16-19	2-溴-3-氟三氟甲苯
BB-16-20	2-溴-1-氟-3-(三氟甲氧基)苯
BB-16-21	2-溴-3-氯甲苯
BB-16-22	1-溴-2-異丙基苯
BB-16-23	1-溴-2-環丙基苯
BB-16-24	2-溴-1-氯-3-氟苯
BB-16-25	1-溴-2,6-二氟苯
BB-16-26	2-溴-1-乙基-3-氟苯
BB-16-27	2-溴-1-(二氟甲基)-3-氟苯
BB-16-28	2-溴-1-環丙基-3-氟苯

【0249】

構築嵌段BB-17之合成

在0℃ 向胺B (1當量，參見表17)及DIPEA (2.5當量)於MeCN (5 mL/mmol)中之溶液中添加DMAP (0.2當量)及氯甲酸甲酯(2.5當量)。將反應混合物在0℃攪拌5 min且在RT攪拌3 h。添加MeOH (3 mL/mmol)，之後添加1 M NaOH水溶液(1.7當量)。將反應混合物在RT攪拌1.5 h且蒸發揮發物。將殘餘物用EtOAc稀釋且順次地用10%檸檬酸水溶液、NaHCO₃飽和水溶液及鹽水洗滌。使有機相經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

表17

BB-17	名稱	胺基-(雜)芳烴 反應物B	t _R [min] (LC/MS方法)	MS-資料 m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ:
BB-17-1	5-甲氧基羰基胺 基-2-甲基-噁唑-4- 甲酸乙酯	5-胺基-2-甲基- 1,3-噁唑-4-甲酸 乙酯	0.56 (II)	229.13	10.12 (s, 1 H), 4.20 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 1.24 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3 H)

【0250】

構築嵌段BB-20之合成

在RT向溴化物C (1當量)於DMSO (2.5 mL/mmol)中之溶液添加NaN₃ (1.5當量)。將反應混合物在RT攪拌5 h (參見表18)且用H₂O淬滅。用EtOAc萃取混合物，且使合併之有機相經MgSO₄乾燥並真空濃縮。

表18

BB-20	名稱	溴-(雜)芳烴反應物C	t _R [min] (LC/MS方法)	MS-資料 m/z [M+H] ⁺
BB-20-1	5-疊氮基-2-甲基-噁 唑-4-甲醛	5-溴-2-甲基噁唑-4-甲醛	0.56 (II)	169.04

【0251】

構築嵌段BB-18之合成

將2.4 M LiAlH₄於THF (1當量)中之溶液用無水THF (2 mL/mmol)稀釋且冷卻至-10°C。在-10°C逐滴添加乙酯BB-17 (1當量，參見表19)於無水THF (2 mL/mmol)中之溶液。使反應混合物經1 h自-10°C升溫至5°C，且在0°C順次地用冰水、2 M NaOH水溶液及冰水淬滅。將懸浮液用THF稀釋，在RT攪拌30 min，經矽藻土墊過濾且真空濃縮濾液。使用DCM/MeOH藉由CC純化粗產物。

表19

BB-18	名稱	反應物 BB-17	t _R [min] (LC/MS 方法)	MS-資料 m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ:
BB-18-1	(4-羥基甲基-2-甲 基-噁唑-5-基)-胺基 甲酸甲酯	BB-17-1	0.37 (II)	187.14	9.47 (s, 1 H), 4.92 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1 H), 4.16 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H)

【0252】

構築嵌段BB-19之合成

在RT向醇BB-18 (1當量，參見表20)於無水DCM (10 mL/mmol)中之溶液中逐份添加MnO₂ (9當量)，且將反應混合物在45℃攪拌4 h。使混合物經矽藻土墊過濾，且將濾液用NaHCO₃飽和水溶液及鹽水洗滌、經MgSO₄乾燥且真空濃縮。

表20

BB-19	名稱	反應物 BB-18	t _R [min] (LC/MS方法)	MS-資料 m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ:
BB-19-1	(4-甲醯基-2-甲基- 噁唑-5-基)-胺基甲 酸甲酯	BB-18-1	0.44 (II)	185.17	11.10 (s, 1 H), 9.81 (s, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H)

【0253】

構築嵌段BB-21之合成

在0℃向胺D (1當量，參見表21)及TEA (3當量)於THF (10 mL/mmol)中之溶液中添加Boc₂O (1.1當量)。將反應混合物在0℃攪拌10 min且在RT攪拌18 h。使混合物分配於DCM與H₂O之間，且用DCM萃取水相。將合併之有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。

表21

BB-21	名稱	胺基-(雜)芳烴 反應物D	t _R [min] (LC/MS 方法)	MS-資 料m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ:
BB-21-1	(5-胺甲醯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)- 胺基甲酸第三丁 酯	4-胺基-1H- 1,2,3-三唑-5- 甲醯胺	0.59 (II)	無	14.70 (s br, 1 H), 9.03 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 1.48 (s, 9 H)

【0254】

構築嵌段BB-22之合成

在0℃將NaH (3當量，以60%於礦物油中之分散液的形式)逐份添加至中間物BB-21 (1當量)於THF (10 mL/mmol)中之溶液或懸浮液中。將懸浮液在RT攪拌20 min且在0℃添加MeI (1.1當量)。將反應混合物在0℃攪拌10 min且在RT攪拌48 h (參見表22)。在需要達到完全反應時，需要額外量之NaH (1當量)及/或 (0.3當量)。在0℃將反應混合物用NaHCO₃半飽和水溶液淬滅且用EtOAc萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。藉由使雜質自粗產物於DCM/MeOH中之溶液沈澱及添加Et₂O來純化粗產物。

表22

BB-22	名稱	反應物 BB-21	t _R [min] (LC/MS 方法)	MS-資 料m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ:
BB-22-1	(5-胺甲醯基-2-甲基- 2H-[1,2,3]三唑-4-基)- 胺基甲酸第三丁酯	BB-21-1	0.61 (II)	242.19	8.89 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 4.10 (s, 3 H), 1.44 (s, 9 H)

【0255】

構築嵌段BB-23之合成

在氫氣下向醯胺中間物BB-22 (1當量)於DCM (10 mL/mmol)中之經攪拌溶液逐份添加伯吉斯試劑(3當量)。將反應混合物在RT攪拌18 h (參

見表23)且分配於DCM與H₂O之間。將有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

表23

BB-23	名稱	反應物BB-22	t _R [min] (LC/MS 方法)	MS-資料 m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ:
BB-23-1	(5-氰基-2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)- 胺基甲酸第三丁酯	BB-22-1	0.74 (II)	224.12	10.38 (s, 1 H), 4.16 (s, 3 H), 1.48 (s, 9 H)

【0256】

構築嵌段BB-24之合成

將腈BB-23 (1當量)溶解於7M NH₃於MeOH中之溶液(7 mL/mmol)中。抽真空燒瓶且用氫氣再填充。在0℃添加雷氏鎳(0.1當量)且使溫度達到RT。抽真空燒瓶且用氫氣再填充。在氫氣氛圍下將懸浮液在RT攪拌4 h (參見表24)且經矽藻土墊過濾。用MeOH洗滌濾餅且真空濃縮濾液。

表24

BB-24	名稱	反應物 BB-23	t _R [min] (LC/MS 方法)	MS-資料 m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ:
BB-24-1	(5-胺基甲基-2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-胺基 甲酸第三丁酯	BB-23-1	0.45 (II)	228.17	9.07 (s br, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.58 (s, 2 H), 1.43 (s, 9 H)

【0257】

構築嵌段BB-25之合成

方法A (五氟苯基酯)

將適當醇(1當量)及雙(五氟苯基)碳酸酯(1.2當量)於MeCN (0.55 mL/mmol)中之溶液冷卻至0℃，且逐滴添加Et₃N (3.2當量)。使反應混合物達到RT且攪拌18 h(參見表25)。真空濃縮混合物，且使用DCM/MeOH藉由CC純化及/或使用方法3藉由製備型LC-MS純化殘餘物。

【0258】

方法B (環化)

將適當醯肼(1當量)及CDI (1.5當量)於無水二噁烷(4.2 mL/mmol)中之溶液加熱至85℃且攪拌18 h。減壓蒸發溶劑，且將殘餘物分配於EtOAc與H₂O之間。將有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

表25

BB-25	名稱	方法 反應物醇/醯肼	t _R [min] (LC/MS 方法)	MS-資 料m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ:
BB-25-1	碳酸氧雜環丁-3-基酯五氟苯基酯	A 3-羥基氧雜環丁烷	0.86 (II)	無電離	5.65 (m, 1 H), 4.87 (m, 2 H), 4.65 (ddd, J ₁ = 0.9 Hz, J ₂ = 4.7 Hz, J ₃ = 8.1 Hz, 2 H)
BB-25-2	碳酸五氟苯基酯 3-三氟甲基-氧雜 環丁-3-基酯	根據Med. Chem. Commun., 2013, 4, 95-100製備	0.95 (II)	無電離	5.18 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 4.87 (d, J = 9.6 Hz, 2 H)
BB-25-3	碳酸3-甲基-氧雜 環丁-3-基酯五氟 苯基酯	A 3-甲基氧雜環丁- 3-醇	0.90 (II)	無電離	4.77 (d, J = 7.7 Hz, 2 H), 4.54 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 1.76 (s, 3 H)
BB-25-4	5-異丙基-3H- [1,3,4]噁二唑-2- 酮	B 異丁酸醯肼	0.49 (II)	130.49	12.05 (s br, 1 H), 2.81-2.91 (m, 1 H), 1.19 (d, J = 6.9 Hz, 6 H)

【0259】

構築嵌段BB-26之合成

方法A (SEM保護)

在0℃向適當酮(1當量)及SEM-Cl (1.3當量)於DCM (3.5 mL/mmol)中之懸浮液中逐滴添加DIPEA (1.5當量)。將反應混合物在0℃攪拌1.5 h且用NaHCO₃飽和水溶液淬滅。將混合物用DCM萃取，將有機相用NaHCO₃飽和水溶液洗滌、經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc

藉由CC純化粗產物。

【0260】

方法B (THP保護)

向適當酮(1當量)於DCM (1.6 mL/mmol)中之懸浮液中添加TsOH (0.1當量)及3,4-二氫-2H-哌喃(1.3當量)。將反應混合物在RT攪拌1.5 h且用NaHCO₃飽和水溶液淬滅。將混合物用DCM萃取，將有機相用NaHCO₃飽和水溶液及鹽水洗滌、經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

表26

BB-26	名稱	方法 反應物酮	t _R [min] (LC/MS 方法)	MS-資 料m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ:
BB-26-1	1-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-3-基)-乙酮	市售			
BB-26-2	1-[4-硝基-2-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-2H-吡唑-3-基]-乙酮	A 1-(4-硝基-1H-吡唑-5-基)乙酮	1.05 (I)	無電離	8.41 (s, 1 H), 5.48 (s, 2 H), 3.55 (m, 2 H), 2.65 (s, 3 H), 0.85 (m, 2 H), -0.03 (m, 9 H)
BB-26-3	1-[4-硝基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-吡唑-3-基]-乙酮		1.01 (I)	286.25	
BB-26-4	1-[4-硝基-1-(四氫-哌喃-2-基)-1H-吡唑-3-基]-乙酮	B 1-(4-硝基-1H-吡唑-5-基)乙酮	0.80 (I)	240.22	

【0261】

構築嵌段BB-28

表27

BB-28	名稱	
BB-28-1	3-胺基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲腈	市售

【0262】

構築嵌段BB-29之合成

於N₂下向適當胺E (1當量)、適當鹵化物(1.05至1.2當量)及第三丁醇鈉(2當量)於甲苯(3 mL/mmol)中之混合物中添加BINAP (0.2當量)及Pd₂(dba)₃ (0.1當量)。將反應混合物用N₂沖洗，在密封小瓶中加熱至給定溫度且攪拌給定時間(參見表28)。將混合物分配於水與EtOAc之間，且將有機相用鹽水洗滌、經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

表28

BB-29	名稱	反應物胺E	反應物鹵化物	T[°C] 時間[h]	t _R [min] (LC/MS方法)	MS-資料m/z [M+H] ⁺
BB-29-1	8-(2-氟-6-甲基-苯基)-1,4-二氧雜-8-氮雜-螺[4.5]癸烷	1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷	2-溴-3-氟甲苯	100 18	1.01 (I)	252.19
BB-29-2	8-(2-甲氧基-4-甲基-吡啶-3-基)-1,4-二氧雜-8-氮雜-螺[4.5]癸烷	1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷	3-溴-2-甲氧基-4-甲基吡啶	100 20	0.81 (I)	265.19
BB-29-3	8-(2-氟-6-甲基-苯基)-1,4-二氧雜-8-氮雜-螺[4.6]十一烷	1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.6]十一烷	2-溴-3-氟甲苯	100 2.5	1.03 (I)	266.30
BB-29-4	7-(2-氟-6-甲基-苯基)-1,4-二氧雜-7-氮雜-螺[4.5]癸烷	1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.5]癸烷	2-溴-3-氟甲苯	100 6	1.00 (I)	252.29
BB-29-5	8-(2-甲氧基-4-三氟甲基-吡啶-3-基)-1,4-二氧雜-8-氮雜-螺[4.5]癸烷	1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷	3-溴-2-甲氧基-4-三氟甲基-吡啶	100 18	1.03 (I)	319.16
BB-29-6	8-(4-氯-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1,4-二氧雜-8-氮雜-螺[4.5]癸烷	1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷	3-溴-4-氯-2-甲氧基吡啶	80 6	0.96 (I)	285.12

【0263】

構築嵌段BB-30之合成

步驟A：芳族親核取代

向適當胺F (1當量)及適當鹵化物(1.1當量)於給定溶劑(0.9至1.5 mL/mmol)中之溶液中添加K₂CO₃ (2當量)，且將混合物加熱至給定溫度且攪拌18 h (參見表29)。將混合物用水淬滅且用DCM或EtOAc萃取。將有機相用水及鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc或DCM/MeOH藉由CC純化粗產物。

表29

BB-30A	名稱	反應物 胺F	反應物 鹵化物	溶劑 T[°C]	t _R [min] (LC/MS 方法)	MS-資 料m/z [M+H] ⁺
BB-30-1A	[1-(2-氟-6-甲醯基-苯基)-哌啶-4-基]-胺基甲酸第三丁酯	4-(Boc-胺基)哌啶	2,3-二氟 苯甲醛	DMSO 100	0.93 (II)	323.20
BB-30-2A	[1-(2-氟-6-甲醯基-苯基)-4-甲基-哌啶-4-基]-胺基甲酸第三丁酯	4-(Boc-胺基)-4-甲基哌啶	2,3-二氟 苯甲醛	DMA 120	1.05 (I)	337.15
BB-30-3A	[1-(2-氟-6-甲醯基-苯基)-3-甲基-吡咯啶-3-基]-胺基甲酸第三丁酯	3-(Boc-胺基)-3-甲基吡咯啶	2,3-二氟 苯甲醛	DMA 120	1.03 (I)	323.17
BB-30-4A	[(R)-1-(2-氟-6-甲醯基-苯基)-吡咯啶-3-基]-胺基甲酸第三丁酯	(R)-3-(Boc-胺基)吡咯啶	2,3-二氟 苯甲醛	DMSO 100	0.98 (I)	309.19
BB-30-6A	[1-(2-氟-6-硝基-苯基)-哌啶-4-基]-胺基甲酸第三丁酯	4-(Boc-胺基)哌啶	2,3-二氟 硝基苯	DMA 80	1.05 (I)	340.22
BB-30-7A	(4'-甲醯基-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-胺基甲酸第三丁酯	4-(Boc-胺基)哌啶	3-氟-2-甲氧基 吡啶-4- 甲醛	DMA 120	0.95 (I)	336.21

【0264】

步驟B：

方法A：還原

將中間物BB-30A (1當量)於無水MeOH (2 mL/mmol)中之懸浮液冷卻至0℃，且在0℃逐份添加NaBH₄ (1.2至1.3當量) (參見表30)。將反應混合物在0℃攪拌1 h以達到反應完全。藉由在0℃逐滴添加水小心淬滅混合物且用EtOAc萃取。將有機相用水及鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。

【0265】

方法B：氫化

將中間物BB-30A (1當量)溶解於EtOH (5 mL/mmol)中。抽真空燒瓶三次且用氫氣再填充。添加濕Pd/C (0.05當量)，且將燒瓶抽真空三次並用氫氣再填充。將懸浮液在一個大氣壓之氫氣下攪拌3 h且經矽藻土墊過濾。用EtOAc及MeOH洗滌濾餅且真空濃縮濾液。

表30

BB-30B	名稱	方法 反應物 BB-32A	t _R [min] (LC/MS 方法)	MS-資料m/z [M+H] ⁺
BB-30-1B	[1-(2-氟-6-羥基甲基-苯基)-哌啶-4-基]-胺基甲酸第三丁酯	A BB-30-1A	0.82 (II)	325.24
BB-30-2B	[1-(2-氟-6-羥基甲基-苯基)-4-甲基-哌啶-4-基]-胺基甲酸第三丁酯	A BB-30-2A	0.86 (I)	339.23
BB-30-3B	[1-(2-氟-6-羥基甲基-苯基)-3-甲基-吡咯啶-3-基]-胺基甲酸第三丁酯	A BB-30-3A	0.82 (I)	325.22
BB-30-4B	[(R)-1-(2-氟-6-羥基甲基-苯基)-吡咯啶-3-基]-胺基甲酸第三丁酯	A BB-30-4A	0.82 (I)	311.23
BB-30-6B	[1-(2-胺基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-胺基甲酸第三丁酯	B BB-30-6A	0.88 (I)	310.28

【0266】

步驟C：

方法A：乙醯化

將中間物BB-30B (1當量)及TEA (1.5當量)於DCM (0.5至5

mL/mmol)中之溶液冷卻至0℃，且在0℃逐滴添加AcCl (1.5當量) (參見表31)。將反應混合物在0℃攪拌1 h以達到反應完全。將混合物用DCM稀釋且用10%檸檬酸水溶液、用NaHCO₃飽和水溶液及用鹽水洗滌。使有機相經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

【0267】

方法B：山德邁耳反應(溴化)

在0℃向中間物BB-30B (1當量)於MeCN (5 mL/mmol)中之溶液中逐滴添加呈二乙醚複合物形式之四氟硼酸(1.2當量)。將溶液在0℃攪拌5 min且逐滴添加亞硝酸第三丁酯(1.2當量)。在0℃將反應混合物逐滴添加至溴化銅(I) (1.5當量)及溴化銅(II) (3當量)於H₂O (3.1 mL/mmol)中之懸浮液中。將所得溶液攪拌18 h，使溫度達到RT。將溶液分配於EtOAc與NH₄Cl飽和溶液之間。將有機相用NH₄Cl飽和溶液及鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

表31

BB-30C	名稱	方法 反應物 BB-30B	t _R [min] (LC/MS 方法)	MS-資料 m/z [M+H] ⁺
BB-30-1C	乙酸2-(4-第三丁氧基羰基胺基-哌啶-1-基)-3-氟-苯甲酯	A BB-30-1B	0.97 (II)	367.25
BB-30-2C	乙酸2-(4-第三丁氧基羰基胺基-4-甲基-哌啶-1-基)-3-氟-苯甲酯	A BB-30-2B	1.09 (I)	381.22
BB-30-3C	乙酸2-(3-第三丁氧基羰基胺基-3-甲基-吡咯啶-1-基)-3-氟-苯甲酯	A BB-30-3B	1.06 (I)	367.22
BB-30-4C	乙酸2-((R)-3-第三丁氧基羰基胺基-吡咯啶-1-基)-3-氟-苯甲酯	A BB-30-4B	1.02 (I)	353.14
BB-30-6C	[1-(2-溴-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-胺基甲酸第三丁酯	B BB-30-6B	1.13 (I)	373.15

【0268】

最終步驟：

方法A：氫化(使用BB-30C) 將中間物BB-30C (1當量)溶解於MeOH
第 171 頁(發明說明書)

(6 mL/mmol)及EtOAc (2 mL/mmol)之混合物中，且抽真空燒瓶三次並用氬氣再填充(參見表32)。添加濕Pd/C (0.08當量)，且將燒瓶抽真空三次並用氬氣再填充。將懸浮液在大氣壓下氬化3 h且經矽藻土墊過濾。用EtOAc及MeOH洗滌濾餅且真空濃縮濾液。使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

【0269】

方法B：氟化(使用BB-30A)

向中間物BB-30A (1當量)於DCM (6至58 mL/mmol)中之溶液中逐滴添加50%三氟化雙(2-甲氧基乙基)胺基硫溶液(2至2.75當量)。將溶液在RT攪拌4至18 h (參見表32)，在0°C用NaHCO₃飽和水溶液淬滅且用DCM萃取。使有機相經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

【0270】

方法C：山德邁耳反應(使用BB-30B 氟化)

在0°C向中間物BB-30B (1當量)於MeCN (5 mL/mmol)中之溶液中逐滴添加呈二乙醚複合物形式之四氟硼酸(1.2當量)。將溶液在0°C攪拌5 min且逐滴添加亞硝酸第三丁酯(1.2當量)。在0°C將反應混合物逐滴添加至氯化銅(I) (1.5當量)及氯化銅(II) (3當量)於H₂O (3.1 mL/mmol)中之懸浮液中。將所得溶液攪拌18 h，使溫度達到RT。將溶液分配於EtOAc與NH₄Cl飽和溶液之間。將有機相用NH₄Cl飽和溶液及鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

【0271】

方法D：熊田反應(使用BB-30C)

在氬氣下向中間物BB-30C (1當量)及二μ-碘雙(三第三丁基膦)二鉀(I)於甲苯(3.8 mL/mmol)中之混合物中逐滴添加1 M溴化環丙基鎂於2-甲基四氫呋喃中之溶液(4當量)。將反應混合物在RT攪拌給定時間(參見表32)。需要時，添加額外量之1 M溴化環丙基鎂於2-甲基四氫呋喃中之溶液(2當量)。將反應混合物用H₂O淬滅且用EtOAc萃取。將有機相用H₂O及鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物，且需要時，使用方法1藉由製備型LC-MS進行另外之純化。

表32

BB-30	名稱	方法 反應物 BB-30C、BB-30-B 或BB-30A	t _R [min] (LC/MS 方法)	MS-資料 m/z [M+H] ⁺
BB-30-1	[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-胺基甲酸第三丁酯	A BB-30-1C	1.00 (II)	309.16
BB-30-2	[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-4-甲基-哌啶-4-基]-胺基甲酸第三丁酯	A BB-30-2C	1.12 (I)	323.24
BB-30-3	[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-3-甲基-吡咯啶-3-基]-胺基甲酸第三丁酯	A BB-30-3C	1.02 (I)	309.24
BB-30-4	[(R)-1-(2-氟-6-甲基-苯基)-吡咯啶-3-基]-胺基甲酸第三丁酯	A BB-30-4C	0.99 (I)	295.29
BB-30-6	[1-(2-二氟甲基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-胺基甲酸第三丁酯	B BB-30-1A	1.09 (I)	345.43
BB-30-7	[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-胺基甲酸第三丁酯	C BB-30-6B	1.10 (I)	329.16
BB-30-8	[1-(2-環丙基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-胺基甲酸第三丁酯	D BB-30-6C	1.14 (I)	335.26
BB-30-9	(4'-二氟甲基-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-胺基甲酸第三丁酯	B BB-30-7A	1.09 (I)	358.21

【0272】

構築嵌段BB-31之合成

於N₂下向適當胺G (1當量)、適當鹵化物(1.5當量)及第三丁醇鈉(2當量)於甲苯(3.5 mL/mmol)中之混合物中添加BINAP (0.2當量)及Pd₂(dba)₃

(0.1當量) (參見表33)。將反應混合物用N₂沖洗，在密封小瓶中加熱至110℃且攪拌1 h。將混合物分配於水與DCM之間，且將有機相用鹽水洗滌、經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

表33

BB-31	名稱	反應物 胺G	反應物 鹵化物	t _R [min] (LC/MS 方法)	MS-資料 m/z [M+H] ⁺
BB-31-1	3-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基)-1-(2-氟-6-甲基-苯基)-氮雜環丁烷	3-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]氮雜環丁烷	2-溴-3-氟 甲苯	1.21 (I)	296.28

【0273】

構築嵌段BB-32之合成

在0℃向中間物BB-31 (1當量)於THF (3 mL/mmol)中之溶液中逐滴添加1M TBAF (2當量)於THF中之溶液。將反應混合物在0℃攪拌30 min (參見表34)且分配於DCM與水之間。將有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用DCM/MeOH藉由CC純化粗產物。

表34

BB-32	名稱	反應物BB-31	t _R [min] (LC/MS 方法)	MS-資料 m/z [M+H] ⁺
BB-32-1	1-(2-氟-6-甲基-苯基)-氮雜環丁-3-醇	BB-31-1	0.60 (I)	182.35

【0274】

構築嵌段BB-33之合成

在0℃向中間物BB-32 (1當量)、TEA (2當量)及催化量之DMAP (0.25當量)於DCM (5 mL/mmol)中之溶液中添加對甲苯磺醯氯(1.3當量)。使反應混合物升溫至RT且攪拌2 h (參見表35)。在需要達到完全反應時，添加額外量之對甲苯磺醯氯(0.3當量)。將混合物分配於水與DCM之間，且將有機相用鹽水洗滌、經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用DCM藉

由CC純化粗產物。

表35

BB-33	名稱	反應物 BB-32	t _R [min] (LC/MS方法)	MS-資料 m/z [M+H] ⁺
BB-33-1	甲苯-4-磺酸1-(2-氟-6-甲基-苯基)- 氮雜環丁-3-基酯	BB-32-2	1.08 (I)	336.15

【0275】

構築嵌段BB-34

BB-34	名稱	
BB-34-1	3-胺基-4-溴吡唑	市售
BB-34-2	4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-基胺	

【0276】

式A-1之中間物之合成

方法A (NaBH(OAc)₃/THF)

向醛BB-4 (1當量)及胺BB-7 (1至1.15當量)於THF (4至8 mL/mmol)中之溶液中添加AcOH (1.5當量)，且將反應混合物在RT攪拌20 min。逐份添加NaBH(OAc)₃ (1.5當量)且將反應混合物在RT攪拌給定時間(參見表36)。在需要達到完全反應時，在RT添加額外份之NaBH(OAc)₃ (1當量)。將混合物分配於EtOAc與NaHCO₃飽和水溶液之間。將有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc/MeOH藉由CC純化粗產物。

【0277】

方法B (NaBH₄/TFE)

將醛BB-4 (1當量)及胺BB-7 (1至1.1當量)於TFE (2 mL/mmol)中之溶液在40℃攪拌10 min且冷卻至0℃。逐份添加NaBH₄ (1.2當量)且將反應混合物在40℃攪拌給定時間(參見表36)。將混合物用NaHCO₃飽和水溶液

淬滅且用EtOAc萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

表36

A-1	名稱	反應物 BB-4	反應物 BB-7	方法 時間[h]	t _R [min] (LC/MS 方法)	MS-資 料m/z [M+H] ⁺
A-1-1A	[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-[4-硝基-2-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-2H-吡唑-3-基甲基]-胺	BB-4-1A	BB-7-1	A 18	0.95 (I)	464.26
A-1-1B	[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-[4-硝基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-吡唑-3-基甲基]-胺	BB-4-1B	BB-7-1	A 18	0.93 (I)	464.29
A-1-2	[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-[3-硝基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-吡唑-4-基甲基]-胺	BB-4-2	BB-7-1	A 2	0.94 (I)	464.25
A-1-3	[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-3-基甲基)-胺	BB-4-3	BB-7-1	A 1	0.69 (II)	348.21
A-1-4	[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-[5-硝基-3-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑-4-基甲基]-胺	BB-4-4	BB-7-1	B 1	0.85 (II)	464.22
A-1-5	(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-[3-硝基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-吡唑-4-基甲基]-胺	BB-4-2	BB-7-2	A 24	0.93 (I)	477.23
A-1-6	(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-[4-硝基-2-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-2H-吡唑-3-基甲基]-胺	BB-4-1A	BB-7-2	A 24	0.93 (I)	477.25
A-1-7	[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-4-甲基-哌啶-4-基]-(1-甲基-3-硝基-1H-吡唑-4-基甲基)-胺	BB-4-5	BB-7-3	A 18	0.76 (I)	362.21
A-1-8	[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-3-甲基-吡咯啶-3-基]-(1-甲基-3-硝基-1H-吡唑-4-基甲基)-胺	BB-4-5	BB-7-4	A 18	0.77 (I)	348.21

【0278】**式A-2之中間物之合成****方法A (自A-1硝基還原)**

向中間物A-1 (1當量)於EtOH (3.5至7.4 mL/mmol)中之溶液中添加用約50%水濕潤之10% Pd/C (0.02當量)，且在大氣壓下將反應混合物氫化給定時間(參見表37)。經矽藻土墊過濾混合物且真空濃縮濾液。需要時，使用Hept/EtOAc或DCM/MeOH藉由CC純化粗產物。

【0279】**方法B1 (使用 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 自BB-5及BB-8還原胺化)**

向胺BB-5 (1當量)及酮BB-8 (1.05至1.2當量)於THF (4 mL/mmol)中之溶液中添加AcOH (1.5當量)，且將反應混合物在RT攪拌5 min。逐份添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.5當量)且將反應混合物在RT攪拌給定時間(參見表37)。將混合物用1 M HCl水溶液酸化直至pH為約3至4且用DCM萃取。將水相用 NaHCO_3 飽和水溶液鹼化且用DCM萃取。使合併之有機相經 MgSO_4 乾燥且真空濃縮。需要時，使用Hept/EtOAc/MeOH藉由CC純化粗產物。

【0280】**方法B2 (使用 NaBH_4 自BB-5及BB-8還原胺化)**

將胺BB-5 (1當量)及酮BB-8 (1.05當量)於MeOH (4 mL/mmol)中之溶液在RT攪拌18 h。在0°C逐份添加 NaBH_4 (1.6當量)且將反應混合物在RT攪拌給定時間(參見表37)。將混合物在0°C用 H_2O 淬滅，用1 M NaOH水溶液鹼化且用DCM萃取。使合併之有機相經 MgSO_4 乾燥且真空濃縮。需要時，使用EtOAc/MeOH藉由CC純化粗產物。

【0281】

方法C (自BB-6及BB-7還原胺化)

向醛BB-6 (1當量)及胺BB-7 (1.1當量)於THF (4 mL/mmol)中之溶液中添加AcOH (1.5當量)，且將反應混合物在RT攪拌5 min。逐份添加NaBH(OAc)₃ (1.5當量)且將反應混合物在RT攪拌給定時間(參見表37)。將混合物用10%檸檬酸水溶液酸化且用DCM萃取。將水相用1 M NaOH水溶液鹼化且用DCM萃取。使合併之有機相經MgSO₄乾燥且真空濃縮。需要時，使用方法7藉由製備型LC-MS純化粗產物。

【0282】

方法D (自BB-7及BB-20還原胺化)

將醛BB-20 (1當量)於TFE (2 mL/mmol)中之溶液在35°C攪拌5 min。添加胺BB-7 (1當量)且將反應混合物在35°C攪拌5 min。逐份添加NaBH₄ (1.2當量)且將反應混合物在35°C攪拌給定時間(參見表37)。將混合物用H₂O淬滅，用1 M NaOH水溶液鹼化且用DCM萃取。使合併之有機相經MgSO₄乾燥且真空濃縮。

【0283】

方法E (自A-4 Boc裂解)

在0°C向中間物A-4 (1當量)於DCM (5 mL/mmol)中之溶液中添加TFA (1.5至2 mL/mmol)，且將反應混合物在RT攪拌給定時間(參見表37)。將混合物冷卻至0°C，用1 M NaOH水溶液淬滅直至pH達到12至13且用DCM萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。

【0284】

方法F (於BB-33上進行BB-5之親核取代)

在微波輻射下將中間物BB-33 (1當量)及胺BB-5 (3當量)於MeCN (5.7 mL/mmol)中之溶液在110℃加熱給定時間(參見表37)且過濾。使用方法12藉由製備型LC-MS純化濾液。

表37

A-2	名稱	反應物 A-1、 BB-5、 BB-6、 BB-20或 A-4	反應物 BB-8、 BB-7或 BB-33	方法 T [°C] 時間 [h]	t _R [min] (LC/MS 方法)	MS-資 料m/z [M+H] ⁺
A-2-1A	[4-胺基-2-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-2H-吡唑-3-基甲基]-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-胺	A-1-1A	-	A RT 3	0.85 (I)	433.86
A-2-1B	[4-胺基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-吡唑-3-基甲基]-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-胺	A-1-1B	-	A RT 2	0.81 (I)	433.80
A-2-2	[3-胺基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-吡唑-4-基甲基]-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-胺	A-1-2	-	A RT 18	0.85 (I)	434.10
A-2-3	(4-胺基-1-甲基-1H-吡唑-3-基甲基)-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-胺	A-1-3	-	A RT 2	0.56 (II)	318.13
A-2-4	[5-胺基-3-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑-4-基甲基]-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-胺	A-1-4	-	A (EtOAc 替代 EtOH) RT 1.5	0.72 (II)	434.23
A-2-5	(3-胺基-1-甲基-1H-吡唑-4-基甲基)-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-胺	BB-5-1	BB-8-1	B RT 0.5	0.61 (II)	318.13
A-2-6	4-{[(R)-1-(2-氟-6-甲基-苯基)-吡咯啶-3-基胺基]-甲基}-1-甲基-1H-吡唑-3-基胺	BB-6-1	BB-7-5	C RT 2.5	0.60 (II)	304.12
A-2-7	(5-胺基-1-苯甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基甲基)-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-胺	BB-5-2	BB-8-1	B RT 18	0.71 (II)	395.21
A-2-8	(5-胺基-2-甲基-噻唑-4-基甲基)-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-	BB-20-1	BB-7-1	D 35	0.67 (II)	335.11

	哌啶-4-基]-胺			18		
A-2-9	(5-胺基-2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基甲基)-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-胺	A-4-1	-	E RT 3	0.65 (II)	319.17
A-2-10	(3-胺基-1-甲基-1H-吡唑-4-基甲基)-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-胺	BB-5-1	BB-8-2	B RT 1	0.53 (I)	331.24
A-2-11	(5-胺基-2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基甲基)-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-胺	A-4-2	-	E RT 4	0.57 (I)	332.17
A-2-12	[3-胺基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-吡唑-4-基甲基]-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-胺	A-1-5	-	A RT 5	0.79 (I)	447.31
A-2-13	[4-胺基-2-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-2H-吡唑-3-基甲基]-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-胺	A-1-6	-	A RT 2.5	0.80 (I)	447.30
A-2-14	(3-胺基-1-甲基-1H-吡唑-4-基甲基)-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-4-甲基-哌啶-4-基]-胺	A-1-7	-	A RT 4	0.67 (I)	332.27
A-2-15	(3-胺基-1-甲基-1H-吡唑-4-基甲基)-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-氮雜環庚烷-4-基]-胺	BB-5-1	BB-8-3	B RT 18	0.69 (I)	332.25
A-2-16	4-{[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-3-甲基-吡咯啶-3-基胺基]-甲基}-1-甲基-1H-吡唑-3-基胺	A-1-8	-	A RT 2	0.66 (I)	318.22
A-2-17	(3-胺基-1-甲基-1H-吡唑-4-基甲基)-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-3-基]-胺	BB-5-1	BB-8-4	B RT 20	0.64 (I)	318.22
A-2-18	4-{[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-氮雜環丁-3-基胺基]-甲基}-1-甲基-1H-吡唑-3-基胺	BB-5-	BB-33-1	F 110 1	0.57 (I)	290.04

【0285】

式A-3之中間物之合成

方法A1 (或相應地，A2) (自A-2環化)

向中間物A-2 (1當量)於MeCN (或相應地，DCM) (3.7至10

mL/mmol)中之溶液中添加CDI (或相應地，DSC) (1.2至2當量)，且將反應混合物在給定溫度攪拌給定時間(參見表38)。在需要達到完全反應時，添加額外量之CDI (0.5至1當量)。蒸發掉溶劑，且將殘餘物分配於EtOAc或DCM與水之間。將有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。需要時，使用Hept/EtOAc或DCM/MeOH藉由CC、藉由自DCM/MeOH/Et₂O或MeCN沈澱或使用方法12藉由製備型LC-MS純化粗產物。

【0286】

方法B (自D-1環化)

在微波輻射下將中間物D-1 (1當量)於DMF (8 mL/mmol)中之溶液在120°C加熱給定時間(參見表38)且分配於EtOAc與H₂O之間。將有機相用H₂O及鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

表38

A-3	名稱	反應物 A-2或D-1	方法 T [°C] 時間[h]	t _R [min] (LC/M S方法)	MS-資料 m/z [M+H] ⁺
A-3-1A	6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮	A-2-1A	A1 RT 0.5	1.15 (I)	460.16
A-3-1B	6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮	A-2-1B	A1 RT 0.8	1.13 (I)	460.28
A-3-2	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	A-2-2	A1 RT 1.5	1.16 (I)	460.26
A-3-3	6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮	A-2-3	A1 RT 18	0.85 (II)	344.10

A-3-4	1-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1,3,6,7-四氫-嘌呤-2-酮	A-2-4	A1 RT 18	1.07 (II)	460.24
A-3-5	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	A-2-5	A1 RT 1.5	0.93 (II)	344.18
A-3-6	5-[(R)-1-(2-氟-6-甲基-苯基)-吡咯啶-3-基]-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	A-2-6	A1 RT 2	0.70 (II)	330.09
A-3-7	3-苯甲基-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-3,4,6,7-四氫-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-酮	A-2-7	A1 (THF替代MeCN) 80 24	0.93 (II)	421.13
A-3-8	6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-6,7-二氫-4H-噁唑并[5,4-d]嘧啶-5-酮	D-1-1	B 120 0.13	0.89 (II)	345.19
A-3-9	6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-6,7-二氫-4H-噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-酮	A-2-8	A1 RT 24	0.90 (II)	361.07
A-3-10	6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-2,4,6,7-四氫-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-酮	A-2-9	A1 RT 3.5	0.89 (II)	345.20
A-3-11	5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	A-2-10	A1 RT 0.25	0.83 (I)	357.21
A-3-12	6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2-甲基-2,4,6,7-四氫-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-酮	A-2-11	A1 RT 18	0.81 (I)	358.21
A-3-13	5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	A-2-12	A1 RT 2	1.06 (I)	473.29
A-3-14	6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮	A-2-13	A1 RT 1	1.06 (I)	473.27
A-3-15	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-4-甲基-哌啶-4-基]-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	A-2-14	A1 RT 18	1.02 (I)	358.22
A-3-16	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-氮雜環庚烷-4-基]-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	A-2-15	A1 RT 2	1.03 (I)	358.21

A-3-17	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-3-甲基-吡咯啉-3-基]-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	A-2-16	A1 RT 0.5	0.94 (I)	344.18
A-3-18	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-3-基]-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	A-2-17	A1 RT 1	0.99 (I)	344.16
A-3-19	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-氮雜環丁-3-基]-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	A-2-18	A2 45 18	0.61 (I)	316.17

【0287】

式A-4之中間物之合成

向胺BB-24 (1當量)及酮BB-8 (1.1至1.2當量)於THF (10 mL/mmol)中之溶液中添加AcOH (1.5當量)，且將反應混合物在RT攪拌5 min。逐份添加NaBH(OAc)₃ (1.5當量)且將反應混合物在RT攪拌給定時間(參見表39)。將混合物用NaHCO₃飽和水溶液淬滅且用DCM萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc/MeOH藉由CC純化粗產物。

表39

A-4	名稱	反應物 BB-24	反應物 BB-8	時間 [h]	t _R [min] (LC/MS 方法)	MS-資料 m/z [M+H] ⁺
A-4-1	(5-{[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基胺基]-甲基}-2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-胺基甲酸第三丁酯	BB-24-1	BB-8-1	2	0.80 (II)	419.19
A-4-2	{5-[(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基胺基)-甲基]-2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基}-胺基甲酸第三丁酯	BB-24-1	BB-8-2	1.5	0.78 (I)	432.29

【0288】

式B-1之中間物之合成

向中間物A-2 (1當量)於無水THF (3 mL/mmol)中之懸浮液中添加

TEA (3當量)。將反應混合物冷卻至0℃且添加Boc₂O (1.1當量)。將混合物在0℃攪拌10 min且在RT攪拌給定時間(參見表40)並分配於EtOAc與水之間。將有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。需要時，使用DCM/MeOH或Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

表40

B-1	名稱	反應物 A-2	T [°C] 時間[h]	t _R [min] (LC/MS 方法)	MS-資 料m/z [M+H] ⁺
B-1-1	(3-胺基-1-甲基-1H-吡唑-4-基甲基)-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-胺基甲酸第三丁酯	A-2-5	RT 18	0.91 (II)	418.08

【0289】

式B-2之中間物之合成

方法A (NaBH(OAc)₄/AcOH/THF)

向胺B-1 (1當量)及醛BB-12 (1.2當量)於THF (4至5 mL/mmol)中之溶液中添加AcOH (1.5當量)，且將反應混合物在RT攪拌5 min。逐份添加NaBH(OAc)₃ (1.5至2當量)且將反應混合物在RT攪拌給定時間(參見表41)。在需要達到完全反應時，添加額外量之NaBH(OAc)₃ (0.2至1當量)。將反應混合物用NaHCO₃飽和水溶液淬滅且用DCM萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。需要時，使用Hept/EtOAc/MeOH藉由CC純化粗產物。

【0290】

方法B (NaBH₄/TFE)

將胺B-1 (1當量)及醛BB-12 (1當量)於TFE (2 mL/mmol)中之溶液在35℃攪拌10 min且冷卻至0℃。逐份添加NaBH₄ (1.2當量)且將反應混合物在給定溫度攪拌給定時間(參見表41)。在需要達到完全反應時，添加額外

量之醛BB-12 (1當量)。將混合物用NaHCO₃飽和水溶液淬滅且用DCM萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

表41

B-2	名稱	反應物 B-1	反應物 BB-12	方法 T [°C] 時間[h]	t _R [min] (LC/MS 方法)	MS-資 料m/z [M+H] ⁺
B-2-1	[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-{1-甲基-3-[(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-胺基]-1H-吡唑-4-基甲基}-胺基甲酸第三丁酯	B-1-1	BB-12-1	A RT 48	1.03 (II)	577.03
B-2-2	{3-[(6-氯-3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-胺基]-1-甲基-1H-吡唑-4-基甲基}-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-胺基甲酸第三丁酯	B-1-1	BB-12-2	A RT 48	1.08 (II)	611.06
B-2-3	[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-[3-(2-氟-6-三氟甲基-苯基胺基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-胺基甲酸第三丁酯	B-1-1	BB-12-3	B 35 4	1.09 (II)	594.02

【0291】

式B-3之中間物之合成

向中間物B-2 (1當量)於DCM (4至16.5 mL/mmol)中之溶液中添加TFA (1至3.2 mL/mmol)，且將反應混合物在RT攪拌給定時間(參見表42)。將混合物用2M NaOH水溶液淬滅直至pH為12至13且用DCM萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。需要時，使用DCM/MeOH藉由CC純化粗產物。

表42

B-3	名稱	反應物 B-2	T [°C] 時間[h]	t _R [min] (LC/MS 方法)	MS-資 料m/z [M+H] ⁺
B-3-1	[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-{1-甲基-3-[(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-胺基]-1H-吡唑-4-基甲基}-胺	B-2-1	RT 4	0.77 (II)	477.10
B-3-2	{3-[(6-氯-3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-胺基]-1-甲基-1H-吡唑-4-基甲基}-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-胺	B-2-2	RT 3.5	0.82 (II)	511.08
B-3-3	[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-[3-(2-氟-6-三氟甲基-苯甲基胺基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-胺	B-2-3	RT 1	0.82 (II)	494.10

【0292】

式C-1之中間物之合成

方法A (NaBH(OAc)₄/AcOH/THF)

向胺BB-5 (1當量)及酮BB-13 (1.1至1.2當量)於THF (4 mL/mmol)中之溶液中添加AcOH (1.5當量)，且將反應混合物在RT攪拌5 min。逐份添加NaBH(OAc)₃ (1.5當量)且將反應混合物在RT攪拌給定時間(參見表43)。將混合物用1 M NaOH水溶液淬滅直至pH為10且用DCM萃取。使合併之有機相經MgSO₄乾燥且真空濃縮。需要時，使用EtOAc/MeOH藉由CC純化粗產物。

【0293】

方法B (NaBH₄/TFE)

將醛BB-14 (1當量)及胺BB-15 (1.1當量)於TFE (2 mL/mmol)中之溶液在40°C攪拌5 min且冷卻至0°C。逐份添加NaBH₄ (1.2當量)且將反應混合物在給定溫度攪拌給定時間(參見表43)。將混合物用NaHCO₃飽和水溶液淬滅且用DCM萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。需要時，使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

【0294】

方法C (自C-4硝基還原)

向中間物C-4 (1當量)於EtOH (4.5 mL/mmol)中之溶液中添加用約50%水濕潤之10% Pd/C (0.02當量)，且在大氣壓下將反應混合物氫化給定時間(參見表43)。經矽藻土墊過濾混合物且真空濃縮濾液。

表43

C-1	名稱	反應物 BB-5或 BB-14	反應物 BB-13或 BB-15	方法 T [°C] 時間[h]	t _R [min] (LC/MS 方法)	MS-資 料m/z [M+H] ⁺
C-1-1	3-[(3-胺基-1-甲基-1H-吡 啶-4-基甲基)-胺基]-吡咯 啉-1-甲酸第三丁酯	BB-5-1	BB-13-1	A RT 18	0.49 (II)	296.16
C-1-2	4-[(3-胺基-1-甲基-1H-吡 啶-4-基甲基)-胺基]-哌啶- 1-甲酸第三丁酯	BB-5-1	BB-13-2	A RT 1	0.51 (II)	310.13
C-1-3	4-[(3-胺基-1-甲基-1H-吡 啶-4-基甲基)-胺基]-氮雜 環庚烷-1-甲酸第三丁酯	BB-14-1	BB-15-1	B 40 1	0.53 (II)	324.19
C-1-4	4-[(4-胺基-1-甲基-1H-吡 啶-3-基甲基)-胺基]-哌啶- 1-甲酸第三丁酯	C-4-1		C RT 4.5	0.48 (I)	310.28

【0295】

式C-2之中間物之合成

向中間物C-1 (1當量)於MeCN (3.7 mL/mmol)中之溶液中添加CDI (1.2至2當量)，且將反應混合物在給定溫度攪拌給定時間(參見表44)。蒸發掉溶劑，且將殘餘物分配於DCM與水之間。將有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。需要時，使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物或於MeCN中濕磨粗產物，且過濾固體。

表44

C-2	名稱	反應物 C-1	T [°C] 時間 [h]	t _R [min] (LC/MS 方法)	MS-資 料m/z [M+H] ⁺
C-2-1	3-(2-甲基-6-側氧基-2,4,6,7-四氫-吡唑并 [3,4-d]嘧啶-5-基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯	C-1-1	RT 0.5	0.73 (II)	321.98
C-2-2	4-(2-甲基-6-側氧基-2,4,6,7-四氫-吡唑并 [3,4-d]嘧啶-5-基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯	C-1-2	RT 0.7	0.75 (II)	336.14
C-2-3	4-(2-甲基-6-側氧基-2,4,6,7-四氫-吡唑并 [3,4-d]嘧啶-5-基)-氮雜環庚烷-1-甲酸第三 丁酯	C-1-3	RT 18	0.77 (II)	350.24
C-2-4	4-(2-甲基-5-側氧基-2,4,5,7-四氫-吡唑并 [4,3-d]嘧啶-6-基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯	C-1-4	RT 0.5	0.75 (I)	336.38

【0296】

式C-3之中間物之合成

在0℃向中間物Ii (1當量)於DCM (4至10 mL/mmol)中之溶液中添加TFA (1至1.6 mL/mmol)，且將反應混合物在RT攪拌給定時間(參見表45)。將混合物冷卻至0℃，用32% NaOH水溶液淬滅直至pH達到12至13且用DCM萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。

表45

C-3	名稱	反應 物 Ii	T [°C] 時間[h]	t _R [min] (LC/MS 方法)	MS-資 料m/z [M+H] ⁺
C-3-1	2-甲基-5-吡咯啉-3-基-7-(2-三氟甲基-苯甲 基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	Ii-1	RT 18	0.64 (II)	380.17
C-3-2	2-甲基-5-哌啶-4-基-7-(2-三氟甲基-苯甲 基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	Ii-2	RT 0.75	0.62 (II)	394.08
C-3-3	5-氮雜環庚烷-4-基-2-甲基-7-(2-三氟甲基- 苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6- 酮	Ii-3	RT 0.5	0.64 (II)	408.22
C-3-4	2-甲基-6-哌啶-4-基-4-(2-三氟甲基-苯甲 基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮	Ii-4	RT 1.5	0.67 (I)	394.22
C-3-5	2-甲基-5-哌啶-4-基-7-[1-(2-三氟甲基-苯 基)-乙基]-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶- 6-酮	Ii-5	RT 1	0.69 (I)	408.29
C-3-6	7-(2-環丙基-苯甲基)-2-甲基-5-哌啶-4-基- 2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	Ii-6	RT 1	0.67 (I)	366.28

【0297】

式C-4之中間物之合成

將醛BB-4 (1當量)及胺BB-15 (1.1當量)於MeOH (4 mL/mmol)中之溶液在RT攪拌1.5 h且冷卻至0℃。逐份添加NaBH₄ (1.6當量)且將反應混合物在RT攪拌給定時間(參見表46)。將混合物用1 M NaOH水溶液淬滅且用EtOAc萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

表46

C-4	名稱	反應物 BB-4	反應物 BB-15	時間[h]	t _R [min] (LC/MS 方法)	MS-資料 m/z [M+H] ⁺
C-4-1	4-[(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-3-基甲基)-胺基]-哌啶-1-甲酸第三丁酯	BB-4-3	BB-15-2	0.5	0.61 (I)	340.39

【0298】

式D-1之中間物之合成

向醛BB-19 (1當量)及胺BB-7 (1.4當量)於THF (10 mL/mmol)中之溶液中添加AcOH (1.5當量)，之後添加NaBH(OAc)₃ (1.5當量)。將反應混合物在RT攪拌給定時間(參見表47)。將混合物用NaHCO₃飽和水溶液淬滅且用DCM萃取。使合併之有機相經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用DCM/MeOH藉由CC純化粗產物。

表47

D-1	名稱	醛BB-19	胺BB-7	時間[h]	t _R [min] (LC/MS 方法)	MS-資料 m/z [M+H] ⁺
D-1-1	(4-{[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基胺基]-甲基}-2-甲基-噁唑-5-基)-胺基甲酸甲酯	BB-19-1	BB-7-1	18	0.70 (II)	377.27

【0299】

式E-1之中間物之合成

方法A ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3/\text{THF}$)

向酮BB-26 (1當量)及胺BB-7 (1當量)於THF (8 mL/mmol)中之溶液中添加AcOH (1.5當量)，且將反應混合物在RT攪拌20 min。逐份添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.5當量)且將反應混合物在RT攪拌給定時間(參見表48)。在需要達到完全反應時，在RT添加額外量之 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1當量)。將混合物分配於EtOAc與 NaHCO_3 飽和水溶液之間。將有機相用鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

【0300】

方法B ($\text{Ti}(\text{OiPr})_4/\text{NaBH}_4$)

將酮BB-26 (1當量)及胺BB-7 (1.05當量)於異丙醇鈦(IV)(3當量)中之懸浮液在RT攪拌18 h。將反應混合物冷卻至 -10°C ，且依序添加EtOH (1 mL/mmol)、THF (1 mL/mmol)及 NaBH_4 (3當量)。使混合物達到RT，維持1 h，且進一步在RT攪拌給定時間(參見表48)。將混合物在 0°C 用水淬滅且過濾。將濾液用EtOAc萃取，且將合併之有機相用鹽水洗滌、經 MgSO_4 乾燥且真空濃縮。

【0301】

方法C (NaBH_4/TFE)

將酮BB-26 (1當量)及胺BB-7 (1.1當量)於TFE (2 mL/mmol)中之溶液在RT攪拌1至2.5 h且冷卻至 0°C 。逐份添加 NaBH_4 (1.5至2當量)且將反應混合物在 0°C 攪拌20 min並在RT攪拌給定時間(參見表48)。將混合物用 NaHCO_3 飽和水溶液在 0°C 淬滅且用DCM萃取。將合併之有機相用鹽水洗

滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

表48

E-1	名稱	反應物 BB-26	反應物 BB-7	方法 時間[h]	t _R [min] (LC/MS 方法)	MS-資 料m/z [M+H] ⁺
E-1-1	[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-[1-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-3-基)-乙基]-胺	BB-26-1	BB-7-1	A 144	0.77 (I)	362.23
E-1-2	[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-{1-[4-硝基-2-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-2H-吡唑-3-基]-乙基}-胺	BB-26-2	BB-7-1	B 2	1.01 (I)	478.18
E-1-3	[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-{1-[4-硝基-1-(四氫-哌喃-2-基)-1H-吡唑-3-基]-乙基}-胺	BB-26-4	BB-7-1	C 0.5	0.87 (I)	432.24
E-1-4	(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-{1-[4-硝基-1-(四氫-哌喃-2-基)-1H-吡唑-3-基]-乙基}-胺	BB-26-4	BB-7-2	C 2.5	0.80 (I)	445.23
E-1-5	[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-{1-[4-硝基-1-(四氫-哌喃-2-基)-1H-吡唑-3-基]-乙基}-胺	BB-26-4	BB-7-8	C 0	0.85 (I)	452.22
E-1-6	[1-(2-二氟甲基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-{1-[4-硝基-1-(四氫-哌喃-2-基)-1H-吡唑-3-基]-乙基}-胺	BB-26-4	BB-7-7	C 0	0.86 (I)	468.25

【0302】

式E-2之中間物之合成

方法A：氫化

向中間物E-1 (1當量)於EtOH (7至7.5 mL/mmol)中之溶液中添加用約50%水濕潤之10% Pd/C (0.02當量)，且在大氣壓下將反應混合物氫化給定時間(參見表49)。經矽藻土墊過濾混合物且真空濃縮濾液。需要時，使用方法5藉由製備型LC-MS純化粗產物。

【0303】

方法B：還原

向中間物E-1 (1當量)於MeOH (9 mL/mmol)中之溶液中添加CoCl₂ (1.5當量)，且將反應混合物在RT攪拌5 min並冷卻至0℃。逐份添加NaBH₄ (5當量)且將混合物在0℃攪拌15 min (參見表49)。在0℃用水淬滅混合物，且蒸發掉MeOH。將殘餘物分配於EtOAc與水之間且用EtOAc進一步萃取水相。將合併之有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。

表49

E-2	名稱	反應物 E-1	時間 [h]	t _R [min] (LC/MS 方法)	MS-資料 m/z [M+H] ⁺
E-2-1	[1-(4-胺基-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-乙基]-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-胺	E-1-1	4	0.59 (I)	332.28
E-2-2	{1-[4-胺基-2-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-2H-吡唑-3-基]-乙基}-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-胺	E-1-2	24	0.92 (I)	448.25
E-2-3	{1-[4-胺基-1-(四氫-哌喃-2-基)-1H-吡唑-3-基]-乙基}-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-胺	E-1-3	A 2	0.71 (I)	402.09
E-2-4	{1-[4-胺基-1-(四氫-哌喃-2-基)-1H-吡唑-3-基]-乙基}-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-胺	E-1-4	A 2	0.62 (I)	415.32
E-2-5	{1-[4-胺基-1-(四氫-哌喃-2-基)-1H-吡唑-3-基]-乙基}-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-胺	E-1-5	B 0.25	0.68 (I)	422.24
E-2-6	{1-[4-胺基-1-(四氫-哌喃-2-基)-1H-吡唑-3-基]-乙基}-[1-(2-二氟甲基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-胺	E-1-6	A 2	0.70 (I)	438.30

【0304】

式E-3之中間物之合成

向中間物E-2 (1當量)於MeCN (8.5至14.3 mL/mmol)中之溶液中添加CDI (1.2至1.5當量)，且將反應混合物在給定溫度攪拌給定時間(參見表50)。蒸發掉溶劑，且將殘餘物分配於DCM與水或NaHCO₃飽和水溶液之

間。將有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。需要時，使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

表50

E-3	名稱	反應物 E-2	T [°C] 時間[h]	t _R [min] (LC/MS 方法)	MS-資料 m/z [M+H] ⁺
E-3-1	6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2,7-二甲基-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮	E-2-1	RT 18	0.94 (I)	358.44
E-3-2	6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮	E-2-2	RT 1.5	1.17 (I)	474.19
E-3-3	6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-2-(四氫-哌喃-2-基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮	E-2-3	RT 0.5	1.00 (I)	428.25
E-3-4	6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-7-甲基-2-(四氫-哌喃-2-基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮	E-2-4	RT 0.5	0.84 (I)	441.23
E-3-5	6-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-2-(四氫-哌喃-2-基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮	E-2-5	RT 1.5	1.02 (I)	448.22
E-3-6	6-[1-(2-二氟甲基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-2-(四氫-哌喃-2-基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮	E-2-6	RT 1.5	1.02 (I)	464.27

【0305】

式E-4之中間物之合成

向胺BB-28 (1當量)及醛或酮BB-12 (2當量)於THF (2.6 mL/mmol)中之溶液中添加AcOH (1.5當量)，且將反應混合物在RT攪拌18 h。逐份添加NaBH₄ (1.5當量)且將反應混合物在RT攪拌給定時間(參見表51)。將混合物分配於EtOAc與NaHCO₃飽和水溶液之間。將有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

表51

E-4	名稱	反應物 BB-28	反應物 BB-12	時間 [h]	t _R [min] (LC/MS 方法)	MS-資料 m/z [M+H] ⁺
E-4-1	1-甲基-3-(2-三氟甲基-苯基氨基)-1H-吡唑-4-甲腈	BB-28-1	BB-12-4	2	0.90 (I)	281.20

【0306】

式E-5之中間物之合成

方法A (使用腓E-4進行格林納加成)

在0℃向腓E-4 (1當量)於無水THF (6 mL/mmol)中之經攪拌溶液中逐滴添加3 M R⁴MgBr於Et₂O中之溶液(6當量)。使反應混合物達到RT且在給定溫度攪拌給定時間(參見表52)。在需要達到完全反應時，添加額外量之3 M R⁴MgBr於Et₂O中之溶液(2當量)。將混合物冷卻至0℃，用NH₄Cl飽和水溶液淬滅且用DCM萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

【0307】

方法B (使用溴化物E-7或E-8進行赫克反應)

用Ar沖洗溴化物E-7或E-8 (1當量)、K₂CO₃ (1.2當量)、Pd(OAc)₂ (0.03當量)及1,3-雙(二苯基膦基)丙烷(0.06當量)於DMF (2.5 mL/mmol)及H₂O (0.6 mL/mmol)之混合物中之混合物，且在RT逐滴添加丁基乙烯醚(5當量)。將反應混合物在給定溫度加熱給定時間(參見表52)。冷卻至RT後，添加1 M HCl水溶液(2 mL/mmol)且將混合物在RT攪拌1 h。將混合物用NaHCO₃飽和水溶液中和且用EtOAc萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

表52

E-5	名稱	反應物 E-4、E-7或E-8	反應物 R ⁴ MgBr或乙 烯醚	方法 T [°C] 時間[h]	t _R [min] (LC/MS 方法)	MS-資 料m/z [M+H] ⁺
E-5-1	1-[1-甲基-3-(2-三氟甲 基-苯甲基胺基)-1H-吡 唑-4-基]-乙酮	E-4-1	MeMgBr，以 3 M於Et ₂ O中 之溶液的形式	A 80 3	0.91 (I)	298.22
E-5-2	1-[1-(四氫-哌喃-2-基)- 3-(2-三氟甲基-苯甲基 胺基)-1H-吡唑-4-基]-乙	E-8-1	丁基乙烯醚	B 105 18	1.01 (I)	368.24

	酮					
E-5-3	1-[3-(2-環丙基-苯甲基胺基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]-乙酮	E-7-2	丁基乙烯醚	B 100 3	0.89 (I)	270.35
E-5-4	1-[3-(2-環丙基-苯甲基胺基)-1-(四氫-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-基]-乙酮	E-8-2	丁基乙烯醚	B 100 2	1.00 (I)	340.24
E-5-5	1-{1-甲基-3-[(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-胺基]-1H-吡唑-4-基}-乙酮	E-7-4	丁基乙烯醚	B 100 18	0.76 (I)	299.22

【0308】

式E-6之中間物之合成

方法A

將酮E-5或E-10 (1當量)及胺BB-7 (1.1至1.2當量)於異丙醇鈦(IV) (3至5當量)中之懸浮液在RT攪拌18 h。將反應混合物冷卻至0℃，且依序添加EtOH (1至2.5 mL/mmol)、THF (1 mL/mmol)及NaBH₄ (3當量)。將混合物在RT攪拌給定時間(參見表53)，用水在0℃淬滅且需要時經矽藻土墊過濾。將濾液用EtOAc萃取，且將合併之有機相用鹽水洗滌、經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

【0309】

方法B

向 酮E-5或E-10 (1當量)及 胺BB-7 (1.1至1.2當量)於THF (3 mL/mmol)中之混合物中添加異丙醇鈦(IV) (3至4.4當量)，且將溶液在RT攪拌18 h。將溶液冷卻至0℃且依序添加MeOH (6 mL/mmol)及NaBH₄ (1.3至2當量)。在RT攪拌給定時間(參見表53)後，將溶液用水及1 M NaOH溶液淬滅且用EtOAc萃取。需要時，經矽藻土墊進行過濾。將合併之有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC或使用方法5或8藉由製備型LC-MS純化粗產物。

表53

E-6	名稱	反應物 E-5或E-10	反應物 BB-7	方法 時間 [h]	t _R [min] (LC/MS 方法)	MS-資 料m/z [M+H] ⁺
E-6-1	[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-{1-[1-甲基-3-(2-三氟甲基-苯甲基胺基)-1H-吡唑-4-基]-乙基}-胺	E-5-1	BB-7-1	1	0.89 (I)	490.28
E-6-2	[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-{1-[1-(四氫-哌喃-2-基)-3-(2-三氟甲基-苯甲基胺基)-1H-吡唑-4-基]-乙基}-胺	E-5-2	BB-7-1	A 18	0.96 (I)	560.38
E-6-3	{1-[1-環丙基-3-(2-三氟甲基-苯甲基胺基)-1H-吡唑-4-基]-乙基}-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-胺	E-10-1	BB-7-1	A 1	0.98 (I)	516.39
E-6-4	{1-[1-環丙基-3-(2-三氟甲基-苯甲基胺基)-1H-吡唑-4-基]-乙基}-[1-(2-二氟甲基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-胺	E-10-1	BB-7-7	A 0.5	0.93 (I)	552.33
E-6-5	[1-(2-二氟甲基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-{1-[1-甲基-3-(2-三氟甲基-苯甲基胺基)-1H-吡唑-4-基]-乙基}-胺	E-5-1	BB-7-7	A 0.5	0.92 (I)	526.38
E-6-6	{1-[3-(2-環丙基-苯甲基胺基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]-乙基}-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-胺	E-5-3	BB-7-1	B 1	0.91 (I)	462.36
E-6-7	[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-{1-[1-甲基-3-(2-三氟甲基-苯甲基胺基)-1H-吡唑-4-基]-乙基}-胺	E-5-1	BB-7-8	A 0.5	0.89 (I)	510.26
E-6-8	[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-{1-[3-(2-環丙基-苯甲基胺基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]-乙基}-胺	E-5-3	BB-7-8	B 18	0.91 (I)	482.08
E-6-9	{1-[3-(2-環丙基-苯甲基胺基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]-乙基}-[1-(2-二氟甲基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-胺	E-5-3	BB-7-7	B 0.5	0.92 (I)	498.15
E-6-10	{1-[3-(2-環丙基-苯甲基胺基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]-乙基}-[1-(2-環丙基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-胺	E-5-3	BB-7-9	B 0.5	0.92 (I)	488.37

E-6-11	(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-{1-[1-甲基-3-(2-三氟甲基-苯甲基胺基)-1H-吡唑-4-基]-乙基}-胺	E-5-1	BB-7-2	B ₂	0.86 (I)	503.33
E-6-12	[1-(2-環丙基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-{1-[1-甲基-3-(2-三氟甲基-苯甲基胺基)-1H-吡唑-4-基]-乙基}-胺	E-5-1	BB-7-9	B _{0.5}	0.93 (I)	516.24
E-6-13	[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-{1-[1-環丙基-3-(2-三氟甲基-苯甲基胺基)-1H-吡唑-4-基]-乙基}-胺	E-10-1	BB-7-8	A _{0.5}	0.93 (I)	536.22
E-6-14	{1-[1-環丙基-3-(2-環丙基-苯甲基胺基)-1H-吡唑-4-基]-乙基}-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-胺	E-10-2	BB-7-1	B ₃	0.95 (I)	488.34
E-6-15	[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-{1-[1-環丙基-3-(2-環丙基-苯甲基胺基)-1H-吡唑-4-基]-乙基}-胺	E-10-2	BB-7-8	B ₃	0.94 (I)	508.32
E-6-16	{1-[1-環丙基-3-(2-三氟甲基-苯甲基胺基)-1H-吡唑-4-基]-乙基}-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-胺	E-10-1	BB-7-2	A _{0.5}	0.91 (I)	529.18
E-6-17	(4'-二氟甲基-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-{1-[1-甲基-3-(2-三氟甲基-苯甲基胺基)-1H-吡唑-4-基]-乙基}-胺	E-5-1	BB-7-10	A ₁	0.88 (I)	539.26
E-6-18	[1-(2-二氟甲基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-{1-[1-(四氫-哌喃-2-基)-3-(2-三氟甲基-苯甲基胺基)-1H-吡唑-4-基]-乙基}-胺	E-5-2	BB-7-7	A _{0.5}	0.97 (I)	596.33
E-6-19	[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-{1-[1-(四氫-哌喃-2-基)-3-(2-三氟甲基-苯甲基胺基)-1H-吡唑-4-基]-乙基}-胺	E-5-2	BB-7-8	A ₁	0.98 (I)	580.31
E-6-20	(4'-二氟甲基-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-{1-[1-(四氫-哌喃-2-基)-3-(2-三氟甲基-苯甲基胺基)-1H-吡唑-4-基]-乙基}-胺	E-5-2	BB-7-10	A _{0.5}	0.98 (I)	609.09
E-6-21	[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-	E-5-5	BB-7-1	B	0.83 (I)	491.26

	基]-{1-[1-甲基-3-[(3-三氟甲 基-吡啶-2-基甲基)-胺基]-1H- 吡唑-4-基}-乙基)-胺			0.5		
E-6-22	(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四 氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)- (1-[1-甲基-3-[(3-三氟甲 基-吡啶-2-基甲基)-胺基]-1H-吡 唑-4-基}-乙基)-胺	E-5-5	BB-7-2	B 0.5	0.77 (I)	504.26
E-6-23	{1-[1-環丙基-3-(2-三氟甲 基-苯基胺基)-1H-吡唑-4-基]- 乙基}-(4'-二氟甲基-2'-甲氧基 -3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡 啶基-4-基)-胺	E-10-1	BB-7-10	B 1	0.92 (I)	565.27
E-6-24	[1-(2-溴-6-氟-苯基)-哌啶-4- 基]-{1-[1-環丙基-3-(2-三氟甲 基-苯基胺基)-1H-吡唑-4- 基]-乙基}-胺	E-10-1	BB-7-11	B 1.5	0.93 (I)	580.20
E-6-25	(2'-甲氧基-4'-三氟甲 基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡 啶基-4-基)-{1-[1-甲基-3-(2-三 氟甲 基-苯基胺基)-1H-吡 唑-4-基]-乙基}-胺	E-5-1	BB-7-12	A 1.5	0.93 (I)	557.32
E-6-26	{1-[3-(2-環丙基-苯基胺基)- 1-甲基-1H-吡唑-4-基]-乙基}- (2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四 氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)- 胺	E-5-3	BB-7-2	B 1.5	0.86 (I)	475.31
E-6-27	{1-[3-(2-環丙基-苯基胺基)- 1-甲基-1H-吡唑-4-基]-乙基}- (4'-二氟甲基-2'-甲氧基- 3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡 啶基-4-基)-胺	E-5-3	BB-7-10	B 1.5	0.91 (I)	511.31
E-6-28	{1-[3-(2-環丙基-苯基胺基)- 1-(四氫-哌喃-2-基)-1H-吡 唑-4-基]-乙基}-(4'-二氟甲 基-2'-甲 氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3'] 聯吡啶基-4-基)-胺	E-5-4	BB-7-10	B 1	0.98 (I)	581.38
E-6-29	[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4- 基]-{1-[3-(2-環丙基-苯基胺 基)-1-(四氫-哌喃-2-基)-1H-吡 唑-4-基]-乙基}-胺	E-5-4	BB-7-8	B 1	0.98 (I)	552.36
E-6-30	{1-[3-(2-環丙基-苯基胺基)- 1-甲基-1H-吡唑-4-基]-乙基}- (2'-甲氧基-4'-三氟甲 基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡 啶	E-5-3	BB-7-12	A 1	0.91 (I)	529.14

	基-4-基)-胺					
E-6-31	(4'-氯-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-{1-[1-甲基-3-(2-三氟甲基-苯甲基胺基)-1H-吡啶-4-基]-乙基}-胺	E-5-1	BB-7-13	A 0.5	0.87 (I)	523.21
E-6-32	(4'-氯-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-{1-[3-(2-環丙基-苯甲基胺基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基]-乙基}-胺	E-5-3	BB-7-13	A 0.5	0.87 (I)	495.26
E-6-33	{1-[1-環丙基-3-(2-環丙基-苯甲基胺基)-1H-吡啶-4-基]-乙基}-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-胺	E-10-2	BB-7-2	B 0.5	0.90 (I)	501.37
E-6-34	{1-[1-環丙基-3-(2-環丙基-苯甲基胺基)-1H-吡啶-4-基]-乙基}-(4'-二氟甲基-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-胺	E-10-2	BB-7-10	B 0.5	0.95 (I)	537.38
E-6-35	[1-(2-溴-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-{1-[3-(2-環丙基-苯甲基胺基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基]-乙基}-胺	E-5-3	BB-7-11	B 1	0.93 (I)	526.28

【0310】

式E-7之中間物之合成

方法A

將胺BB-34 (1當量)及醛或酮BB-12 (1.05至1.1當量)於MeOH (2至4 mL/mmol)中之溶液在RT攪拌1 h。在0℃逐份添加NaBH₄ (1.6至2當量)且將反應混合物在給定溫度攪拌給定時間(參見表54)。將混合物在0℃用H₂O淬滅且用EtOAc萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。需要時，使用EtOAc/MeOH藉由CC純化粗產物。

【0311】

方法B

在Ar下將胺BB-34 (1當量)、醛或酮BB-12 (1.1當量)及AcOH (1.1當

量)於MeOH (1.5 mL/mmol)中之溶液在RT攪拌1 h。在RT添加二氯二氧化鉬(VI) (0.05當量)於MeOH (1.5 mL/mmol)中，之後添加苯基矽烷(1.5當量)。將反應混合物在給定溫度攪拌給定時間(參見表54)且用NaHCO₃飽和溶液淬滅。用DCM萃取混合物，且使合併之有機相經MgSO₄乾燥並真空濃縮。使用EtOAc/MeOH藉由CC純化粗產物。

表54

E-7	名稱	反應物 BB-34	反應物 BB-12	方法 T [°C] 時間[h]	t _R [min] (LC/MS 方法)	MS-資 料m/z [M+H] ⁺
E-7-1	(4-溴-1H-吡唑-3-基)-(2-三 氟甲基-苯甲基)-胺	BB-34-1	BB-12-4	A 0 1.5	0.91 (I)	320.02
E-7-2	(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3- 基)-(2-環丙基-苯甲基)-胺	BB-34-2	BB-12-5	A RT 2.5	0.97 (I)	305.85
E-7-3	(4-溴-1H-吡唑-3-基)-(2-環 丙基-苯甲基)-胺	BB-34-1	BB-12-5	A RT 1	0.89 (I)	292.18
E-7-4	(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3- 基)-(3-三氟甲基-吡啶-2- 基甲基)-胺	BB-34-2	BB-12-1	B RT 18	0.87 (I)	335.08

【0312】

式E-8之中間物之合成

向中間物E-7 (1當量)於DCM (2至4 mL/mmol)中之懸浮液或溶液中添加TsOH (0.1當量)及3,4-二氫-2H-哌喃(1.3當量)。將反應混合物在給定溫度攪拌給定時間(參見表55)且用NaHCO₃飽和水溶液淬滅。將混合物用DCM萃取，將有機相用NaHCO₃飽和水溶液及鹽水洗滌、經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

表55

E-8	名稱	反應物 E-7	T [°C] 時間[h]	t _R [min] (LC/MS 方法)	MS-資料 m/z [M+H] ⁺
E-8-1	[4-溴-1-(四氫-哌喃-2-基)-1H-吡唑-3-基]-(2-三氟甲基-苯甲基)-胺	E-7-1	50 20	1.08 (I)	404.09
E-8-2	[4-溴-1-(四氫-哌喃-2-基)-1H-吡唑-3-基]-(2-環丙基-苯甲基)-胺	E-7-3	45 18	1.06 (I)	376.17

【0313】

式E-9之中間物之合成

向經THP保護之中間物E-5 (1當量)於DCM (2 mL/mmol)中之溶液中逐滴添加TFA (1.5 mL/mmol)。將溶液在RT攪拌給定時間(參見表56)，用1 M NaOH水溶液在0℃淬滅直至pH為10至11且用DCM萃取。使合併之有機相經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

表56

E-9	名稱	反應物 E-5	T [°C] 時間[h]	t _R [min] (LC/MS方 法)	MS-資 料m/z [M+H] ⁺
E-9-1	1-[3-(2-三氟甲基-苯甲基胺基)-1H-吡唑-4-基]-乙酮	E-5-2	RT 1	0.82 (I)	284.16
E-9-2	1-[3-(2-環丙基-苯甲基胺基)-1H-吡唑-4-基]-乙酮	E-5-4	RT 72	0.82 (I)	256.33

【0314】

式E-10之中間物之合成

將中間物E-9 (1當量)、硼物種BB-10 (2當量)、Na₂CO₃ (2當量)、2,2'-二吡啶基 (1當量)及Cu(OAc)₂ (1當量)於甲苯(10至12 mL/mmol)中之混合物用N₂沖洗且在給定溫度加熱給定時間(參見表57)。將混合物分配於EtOAc或DCM與NaHCO₃飽和水溶液之間，且將有機相用鹽水洗滌、經MgSO₄乾燥並真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

表57

E-10	名稱	反應物 E-9	反應物 BB-10	T [°C] 時間[h]	t _R [min] (LC/MS 方法)	MS-資料 m/z [M+H] ⁺
E-10-1	1-[1-環丙基-3-(2-三氟甲 基-苯甲基胺基)-1H-吡唑- 4-基]-乙酮	E-9-1	環丙基 硼酸	70 2.5	0.97 (I)	324.22
E-10-2	1-[1-環丙基-3-(2-環丙基- 苯甲基胺基)-1H-吡唑-4- 基]-乙酮	E-9-2	環丙基 硼酸	80 2	0.95 (I)	296.33

【0315】

式IA化合物之合成

方法A1 (A-3或E-3之烷基化：NaH/THF)

在0℃向中間物A-3或E-3 (1當量)於無水THF (3至7.3 mL/mmol)及無水DMF (0至0.7 mL/mmol)之混合物中之溶液中添加NaH (1.5至10當量，以60%於礦物油中之分散液的形式)。將懸浮液攪拌10 min且在0℃添加鹵化物BB-9 (1.1至1.5當量)。在可能之微波輻射下將反應混合物在給定溫度攪拌給定時間(參見表58)。在需要達到完全反應時，添加額外量之NaH (0.5當量，以60%於礦物油中之分散液的形式)及/或鹵化物BB-9 (0.5當量)。將混合物用水或NaHCO₃飽和水溶液淬滅且用EtOAc萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC或使用方法1、2或5藉由製備型LC-MS純化粗產物。

【0316】

方法A2 (使用NaH/THF進行A-3或E-3之烷基化，之後皂化)

除將反應混合物用2 M NaOH水溶液淬滅且在RT攪拌隔夜、之後用EtOAc萃取以外，類似於方法A1。

【0317】

方法B (用A-3或E-3進行光延)

在氬氣下向中間物A-3或E-3 (1當量)及醇BB-9 (1.1至6當量)於甲苯 (3.4至24 mL/mmol)中之溶液或懸浮液中添加1 M(三丁基亞磷烷基)乙腈於甲苯中之溶液(1.1至2當量)。將反應混合物加熱至給定溫度且攪拌給定時間(參見表58)。在需要達到完全反應時，在氬氣下依序添加額外量之1 M (三丁基亞磷烷基)乙腈於甲苯中之溶液(0.2當量)。將混合物用水或NaHCO₃飽和水溶液淬滅且用EtOAc或DCM萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc或DCM/MeOH藉由CC純化粗產物。需要時，使用方法2、3、4或5藉由製備型LC-MS進行另外之純化。

【0318】**方法C (自B-3環化)**

向中間物B-3 (1當量)於MeCN (5.1至11.2 mL/mmol)中之懸浮液中添加CDI (5至7當量)，且將反應混合物在給定溫度攪拌給定時間(參見表58)。蒸發掉溶劑，且將殘餘物分配於EtOAc與水之間。將有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。需要時，使用Hept/EtOAc/MeOH藉由CC純化粗產物。

【0319】**方法D (A-3之烷基化： K_2CO_3 /DMF)**

向中間物A-3 (1當量)於DMF (3.9至4.7 mL/mmol)中之經攪拌溶液中添加K₂CO₃ (1.5至3當量)，之後添加適當鹵化物BB-9 (1.3至1.5當量)。將反應混合物在給定溫度攪拌給定時間(參見表58)。在需要達到完全反應時，在RT添加額外量之鹵化物BB-9 (1當量)。將混合物分配於EtOAc與

H₂O之間。將有機相用水及鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc及/或DCM/MeOH藉由CC純化粗產物。

【0320】

方法E (自E-6環化)

在RT向二胺E-6 (1當量)於MeCN (或相應地，DCM) (8至12.7 mL/mmol)中之懸浮液中添加DSC (或相應地，CDT) (1.2至1.3當量)及視情況存在之Et₃N (3當量)。將反應混合物在給定溫度攪拌給定時間(參見表58)且分配於EtOAc或DCM與1 M NaOH溶液或NaHCO₃飽和溶液之間。將有機相用水及鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC或使用方法4、5、8或10藉由製備型LC-MS純化粗產物。

表58

Ia	名稱	反應物 A-3、B-3、E-3 或E-6	反應物 BB-9	方法 T [°C] 時間 [h]	t _R [min] (LC/MS 方法)	MS-資料 m/z [M+H] ⁺
Ia-1A	6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮 (實例1)	A-3-1A	BB-9-1	A1 RT 66	1.30 (I)	618.26
Ia-1B	6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮 (實例195)	A-3-1B	BB-9-1	A1 RT 2	1.29 (I)	618.28
Ia-2	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮 (實例5)	A-3-2	BB-9-1	A1 RT 24	1.31 (I)	618.38
Ia-3	6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-4-(3-三氟甲	A-3-3	BB-9-2	A1 RT	1.00 (II)	504.17

	基-吡嗪-2-基甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(實例11)			18		
Ia-4	6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-4-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(實例12)	A-3-3	BB-9-3	B 110 3	1.04 (II)	503.19
Ia-5	1-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-3-(2-三氟甲基-苯甲基)-7-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1,3,6,7-四氫-嘌呤-2-酮(實例13)	A-3-4	BB-9-1	A1 RT 18	1.12 (II)	618.17
Ia-6	6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(實例15)	A-3-3	BB-9-4	B 110 18	1.01 (II)	503.16
Ia-7	7-(2-環丙氧基-苯甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例21)	A-3-5	BB-9-5	A1 RT 18	1.06 (II)	490.15
Ia-8	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例22)	B-3-1	-	C 80 2	1.00 (II)	503.09
Ia-9	7-(6-氯-3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例35)	B-3-2	-	C 80 2	1.05 (II)	537.07
Ia-10	5-[(R)-1-(2-氟-6-甲基-苯基)-吡咯啶-3-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例55)	A-3-6	BB-9-1	A1 RT 18	0.91 (II)	488.09
Ia-11	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-氟-6-三氟甲基-苯甲基)-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例61)	B-3-3	-	C 80 72	1.06 (II)	520.07

Ia-12	3-苯甲基-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-3,4,6,7-四氫-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-酮	A-3-7	BB-9-1	D 45及 80 18及5	1.10 (II)	579.16
Ia-13	6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-6,7-二氫-4H-噁唑并[5,4-d]嘧啶-5-酮(實例89)	A-3-8	BB-9-6	B 110 0.25	1.12 (II)	503.15
Ia-14	6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-6,7-二氫-4H-噁唑并[5,4-d]嘧啶-5-酮(實例90)	A-3-9	BB-9-6	B 110 0.5	1.12 (II)	519.04
Ia-15	6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2,4,6,7-四氫-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-酮(實例128)	A-3-10	BB-9-4	B 110 2	1.17 (I)	504.17
Ia-16	5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2-甲基-7-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例138)	A-3-11	BB-9-7	A1 微波 100 0.75	1.01 (I)	516.14
Ia-17	6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-酮(實例145)	A-3-12	BB-9-6	B 110 1	1.17 (I)	516.02
Ia-18	6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2-甲基-4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2,4,6,7-四氫-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-酮(實例146)	A-3-12	BB-9-4	B 110 18	1.07 (I)	517.11
Ia-19	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	A-3-2	BB-9-7	D 140 4 微波	1.26 (I)	619.39
Ia-20	5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-	A-3-13	BB-9-1	A1	1.27 (I)	631.22

	四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例196)			RT 18		
Ia-21	6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(實例199)	A-3-1B	BB-9-7	A1 RT 18	1.24 (I)	619.25
Ia-22	6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2,7-二甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮	E-3-1	BB-9-1	A1 RT 3	1.22 (I)	516.07
Ia-23	7-(2-溴-6-三氟甲基-苯甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	A-3-2	BB-9-8	A1 RT 18	1.35 (I)	696.27
Ia-24	6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(實例216)	A-3-14	BB-9-1	A1 RT 18	1.25 (I)	631.40
Ia-25	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-4-甲基-哌啶-4-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例217)	A-3-15	BB-9-1	A1 RT 24	1.20 (I)	516.26
Ia-26	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2,4-二甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	E-6-1	-	E 40 3.5	1.21 (I)	516.22
Ia-27	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-氮雜環庚烷-4-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	A-3-16	BB-9-1	A1 RT 5	1.22 (I)	516.17
Ia-28	7-(2-環丙基-苯甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例228)	A-3-5	BB-9-9	B 110 1	1.19 (I)	474.23

Ia-29	6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮 (實例230)	A-3-1A	BB-9-7	A1 RT 48	1.24 (I)	619.22
Ia-30	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-異丙基-苯甲基)-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例231)	A-3-5	BB-9-10	A1 RT 18	1.22 (I)	476.21
Ia-31	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲氧基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例232)	A-3-5	BB-9-11	A1 RT 18	1.20 (I)	518.19
Ia-32	7-(2-氯-苯甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮 (實例233)	A-3-5	BB-9-12	A1 RT 18	1.17 (I)	468.13
Ia-33	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-3-甲基-吡咯啶-3-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	A-3-17	BB-9-1	A1 RT 18	1.15 (I)	502.16
Ia-34	7-(2,4-二氟-6-異丙氧基-苯甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例236)	A-3-5	BB-9-13	B 110 2	1.18 (I)	528.23
Ia-35	6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮 (實例237)	E-3-2	BB-9-1	A1 RT 18	1.31 (I)	632.19
Ia-36	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-(2-甲基-4-三氟甲基-噻唑-5-基甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例240)	A-3-5	BB-9-14	B 110 18	1.16 (I)	523.16
Ia-37	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-3-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡	A-3-18	BB-9-1	A1 RT 18	1.17 (I)	502.18

	唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮					
Ia-38	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-[1-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-2,4,5,7-四氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	A-3-5	BB-9-15	B 110 1	1.21 (I)	516.21
Ia-39	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-羟基-苯甲基)-2-甲基-2,4,5,7-四氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	A-3-5	BB-9-16	A2 RT 5	1.15 (I)	449.95
Ia-40	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(4-异丙基-嘧啶-5-基甲基)-2-甲基-2,4,5,7-四氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮 (實例249)	A-3-5	BB-9-17	B 110 5.5	1.19 (I)	478.22
Ia-41	7-(2-乙氧基-苯甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-2,4,5,7-四氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮 (實例252)	A-3-5	BB-9-18	B 110 1	1.16 (I)	478.19
Ia-42	4-(2-環丙基-苯甲基)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-2,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮 (實例259)	A-3-3	BB-9-9	B 110 1	1.20 (I)	474.20
Ia-43	6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(2-异丙基-苯甲基)-2-甲基-2,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(實例260)	A-3-3	BB-9-10	A1 RT 18	1.22 (I)	476.20
Ia-44	6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-4-[1-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-2,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮	A-3-3	BB-9-15	B 110 2	1.18 (I)	516.21
Ia-45	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-氮雜環丁-3-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例264)	A-3-19	BB-9-6	B 100 1	1.17 (IV)	474.01
Ia-46	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(4-异丙氧基-噻嗪-3-基甲基)-2-甲基-2,4,5,7-四氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	A-3-5	BB-9-19	B 100 18	0.89 (I)	494.21

	(實例267)					
Ia-47	4-(2-環丙基-苯甲基)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-2-(四氫-哌喃-2-基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮 (非對映異構體之混合物) (實例268)	E-3-3	BB-9-9	B 110 3.5	1.22 (I)	558.34
Ia-48	4-(2-環丙基-苯甲基)-6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-7-甲基-2-(四氫-哌喃-2-基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(非對映異構體之混合物) (實例269)	E-3-4	BB-9-9	B 110 18	1.14 (I)	571.34
Ia-51	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-2-(四氫-哌喃-2-基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(非對映異構體之混合物) (實例313)	E-6-2	-	E RT 1.5 + 50 0.25	1.25 (I)	586.40
Ia-53	6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-7-甲基-2-(四氫-哌喃-2-基)-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(非對映異構體之混合物)	E-3-4	BB-9-6	B 110 18	1.14 (I)	599.35
Ia-54	6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-2-(四氫-哌喃-2-基)-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(非對映異構體之混合物) (實例294)	E-3-3	BB-9-1	A1 RT 18	1.21 (I)	586.35
Ia-55	2-環丙基-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	E-6-3	-	E RT 72	1.24 (I)	542.28
Ia-56	2-環丙基-5-[1-(2-二氟甲基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	E-6-4	-	E RT 5	1.24 (I)	578.15
Ia-57	5-[1-(2-二氟甲基-6-氟-苯	E-6-5	-	E	1.22 (I)	552.30

	基)-哌啶-4-基]-2,4-二甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮			RT 18		
Ia-58	7-(2-環丙基-苯甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2,4-二甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	E-6-6	-	E RT 20	1.22 (I)	488.34
Ia-59	5-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2,4-二甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	E-6-7	-	E RT 20	1.23 (I)	536.23
Ia-60	5-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-環丙基-苯甲基)-2,4-二甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	E-6-8	-	E RT 5	1.20 (I)	508.32
Ia-61	7-(2-環丙基-苯甲基)-5-[1-(2-二氟甲基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2,4-二甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	E-6-9	-	E RT 4	1.18 (I)	524.31
Ia-62	7-(2-環丙基-苯甲基)-5-[1-(2-環丙基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2,4-二甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	E-6-10	-	E RT 3	1.22 (I)	514.05
Ia-63	6-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-2-(四氫-哌喃-2-基)-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(非對映異構體之混合物)	E-3-5	BB-9-1	A1 RT 18	1.25 (I)	606.32
Ia-64	6-[1-(2-二氟甲基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-2-(四氫-哌喃-2-基)-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(非對映異構體之混合物)	E-3-6	BB-9-1	A1 RT 18	1.24 (I)	622.34
Ia-65	5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2,4-二甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	E-6-11	-	E RT 18	1.13 (I)	529.13
Ia-66	5-[1-(2-環丙基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2,4-二甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四	E-6-12	-	E RT 2	1.22 (I)	542.33

	氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮					
Ia-67	5-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-環丙基-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	E-6-13	-	E RT 18	1.26 (I)	562.05
Ia-68	2-環丙基-7-(2-環丙基-苯甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	E-6-14	-	E RT 18	1.23 (I)	514.16
Ia-69	5-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-環丙基-7-(2-環丙基-苯甲基)-4-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	E-6-15	-	E RT 18	1.24 (I)	534.32
Ia-70	2-環丙基-5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	E-6-16	-	E RT 18	1.16 (I)	555.35
Ia-71	5-(4'-二氟甲基-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2,4-二甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	E-6-17	-	E RT 16	1.21 (I)	565.26
Ia-72	5-[1-(2-二氟甲基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-2-(四氫-哌喃-2-基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(非對映異構體之混合物)(實例341)	E-6-18	-	E RT 18	1.25 (I)	622.35
Ia-73	5-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-2-(四氫-哌喃-2-基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(非對映異構體之混合物)(實例342)	E-6-19	-	E RT 72	1.27 (I)	606.26
Ia-74	5-(4'-二氟甲基-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-甲基-2-(四氫-哌喃-2-基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(非對映異構體之混合物)(實例343)	E-6-20	-	E RT 72	1.26 (I)	635.34
Ia-75	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌	E-6-21	-	E	1.12 (I)	517.27

	啖-4-基]-2,4-二甲基-7-(3-三 氟甲基-吡啶-2-基甲基)- 2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d] 嘧啶-6-酮			RT 18		
Ia-76	5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6- 四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4- 基)-2,4-二甲基-7-(3-三氟甲 基-吡啶-2-基甲基)-2,4,5,7- 四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6- 酮	E-6-22	-	E RT 18	1.01 (I)	530.12
Ia-77	2-環丙基-5-(4'-二氟甲基-2'- 甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H- [1,3']聯吡啶基-4-基)-4-甲基 -7-(2-三氟甲基-苯甲基)- 2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d] 嘧啶-6-酮	E-6-23	-	E RT 18	1.23 (I)	591.28
Ia-78	5-[1-(2-溴-6-氟-苯基)-哌啶- 4-基]-2-環丙基-4-甲基-7-(2- 三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四 氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	E-6-24	-	E RT 18	1.26 (I)	606.19
Ia-79	5-(2'-甲氧基-4'-三氟甲基- 3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶 基-4-基)-2,4-二甲基-7-(2-三 氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫 -吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	E-6-25	-	E RT 18	1.24 (I)	583.25
Ia-80	7-(2-環丙基-苯甲基)-5-(2'- 甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫 -2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)- 2,4-二甲基-2,4,5,7-四氫-吡 唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	E-6-26	-	E RT 18	1.11 (I)	501.29
Ia-81	7-(2-環丙基-苯甲基)-5-(4'- 二氟甲基-2'-甲氧基-3,4,5,6- 四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4- 基)-2,4-二甲基-2,4,5,7-四氫- 吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	E-6-27	-	E RT 72	1.19 (I)	537.25
Ia-82	7-(2-環丙基-苯甲基)-5-(4'- 二氟甲基-2'-甲氧基-3,4,5,6- 四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4- 基)-4-甲基-2-(四氫-哌喃-2- 基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4- d]嘧啶-6-酮(非對映異構體 之混合物) (實例364)	E-6-28	-	E RT 18	1.24 (I)	607.35
Ia-83	5-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶- 4-基]-7-(2-環丙基-苯甲基)-	E-6-29	-	E RT	1.25 (I)	578.16

	4-甲基-2-(四氫-哌喃-2-基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(非對映異構體之混合物) (實例365)			18		
Ia-84	7-(2-環丙基-苯甲基)-5-(2'-甲氧基-4'-三氟甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2,4-二甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	E-6-30	-	E RT 18	1.23 (I)	555.33
Ia-85	5-(4'-氯-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2,4-二甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	E-6-31	-	E RT 18	1.19 (I)	549.26
Ia-86	5-(4'-氯-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-7-(2-環丙基-苯甲基)-2,4-二甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	E-6-32	-	E RT 18	1.19 (I)	521.29
Ia-87	2-環丙基-7-(2-環丙基-苯甲基)-5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	E-6-33	-	E RT 18	1.15 (I)	527.37
Ia-88	2-環丙基-7-(2-環丙基-苯甲基)-5-(4'-二氟甲基-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	E-6-34	-	E RT 18	1.22 (I)	563.37
Ia-89	5-[1-(2-溴-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-環丙基-苯甲基)-2,4-二甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	E-6-35	-	E RT 1.5	1.22 (I)	552.28

【0321】

式Ib及Ic之化合物之合成

方法A (完全SEM裂解)

步驟A (TFA處理)：

向經SEM保護之中間物Ia (1當量)於DCM (2至4 mL/mmol)中之溶液中逐滴添加TFA (4至6 mL/mmol)。將溶液在RT攪拌給定時間(參見表第 214 頁(發明說明書))

C218257BX20201113C.docx

59)，用32%或1 M NaOH水溶液在0°C 淬滅直至pH為7至8且用DCM萃取。使合併之有機相經MgSO₄乾燥且真空濃縮。

【0322】

步驟B (另外之處理)：

將粗產物溶解於THF (5至10 mL/mmol)中且用乙二胺(3當量)在60°C處理30 min至1 h。將反應混合物分配於DCM與水之間，且將有機相用鹽水洗滌、經MgSO₄乾燥且真空濃縮。需要時，使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

【0323】

方法B (藉由O-烷基化進行部分SEM裂解)

步驟A (TFA處理)：

向經SEM保護之中間物Ia (1當量)於DCM (2 mL/mmol)中之溶液中逐滴添加TFA (4 mL/mmol)。將溶液在RT攪拌給定時間(參見表59)，用32% NaOH水溶液在0°C 淬滅直至pH為7至8且用DCM萃取。使合併之有機相經MgSO₄乾燥且真空濃縮。

【0324】

步驟B (用醇處理)：

將粗產物溶解於EtOH或MeOH(5 mL/mmol)中且用4 M HCl於二噁烷中之溶液(5 mL/mmol)在70°C處理30 min。將反應混合物用1 M NaOH水溶液鹼化直至pH為8至9且用DCM萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

【0325】

方法C (Bn裂解)

向經Bn保護之中間物Ia (1當量)於EtOH (9.8 mL/mmol)中之溶液中添加甲酸銨(4當量)。抽真空燒瓶三次且用氫氣再填充。10% 添加用約50%水濕潤之Pd/C (0.1當量)，且將燒瓶抽真空並用氫氣再填充。將反應混合物在大氣壓下在給定溫度氫化給定時間(參見表59)。在需要達到完全反應時，添加額外量之甲酸銨(4當量)及/或用約50%水濕潤之10% Pd/C (0.1當量)。使反應混合物經矽藻土墊過濾且真空濃縮濾液。使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

【0326】

方法D (THP裂解)

向經THP保護之中間物Ia (1當量)於DCM (4至5 mL/mmol)中之溶液中逐滴添加TFA (2至4 mL/mmol)。將溶液在RT攪拌給定時間(參見表59)，用1 M NaOH水溶液在0℃淬滅直至pH為10至11且用DCM萃取。使合併之有機相經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC或使用方法2、5或11藉由製備型LC-MS純化粗產物。

表59

Ib或Ic	名稱	反應物Ia	方法 T [°C] 時間[h]	t _R [min] (LC/MS 方法)	MS-資料 m/z [M+H] ⁺
Ib-1	6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-1,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮 或 6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮 (實例2)	Ia-1A 或 Ia-1B	A RT 2	1.15 (I)	488.22
Ib-2	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮 (實例6)	Ia-2	A RT 2.5	1.14 (I)	488.24
Ic-1	2-乙氧基甲基-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌	Ia-2	B (EtOH)	1.08 (II)	546.02

	啖-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例7)		RT 1		
Ib-3	1-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-3-(2-三氟甲基-苯甲基)-1,3,6,9-四氫-嘌呤-2-酮(實例14)	Ia-5	A (僅 步驟A) RT 4.5	0.91 (II)	488.11
Ib-4	6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-3,4,6,7-四氫-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-酮 或 6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-酮(實例76)	Ia-12	C 60 48	1.02 (II)	489.10
Ib-5	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例193)	Ia-19	A RT 0.7	1.04 (I)	489.22
Ib-6	5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例197)	Ia-20	A RT 1	1.03 (I)	501.24
Ib-7	6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(實例204)	Ia-21	A RT 2	1.04 (I)	489.22
Ib-8	7-(2-溴-6-三氟甲基-苯甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例211)	Ia-23	A RT 0.5	1.16 (I)	566.11
Ib-9	6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(實例218)	Ia-24	A RT 2	1.03 (I)	501.22
Ic-92	2-甲氧基甲基-5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例227)	Ia-20	B (MeOH) RT 1	1.21 (IV)	544.80
Ib-10	6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮	Ia-35	A RT 1	1.16 (I)	502.18
Ib-11	4-(2-環丙基-苯甲基)-6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-7-甲基-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮	Ia-48	D RT 20	1.02 (I)	487.25
Ib-12	4-(2-環丙基-苯甲基)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮	Ia-47	D RT 20	1.13 (I)	474.29

Ib-13	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	Ia-51	D RT 20	1.14 (I)	502.33
Ib-14	6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-7-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮	Ia-53	D RT 2	1.03 (I)	515.31
Ib-15	6-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮	Ia-63	D RT 1.5	1.17 (I)	522.19
Ib-16	6-[1-(2-二氟甲基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮	Ia-64	D RT 1.5	1.16 (I)	538.21
Ib-17	5-[1-(2-二氟甲基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	Ia-72	D RT 18	1.15 (I)	538.19
Ib-18	5-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	Ia-73	D RT 18	1.16 (I)	522.17
Ib-19	5-(4'-二氟甲基-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	Ia-74	D RT 18	1.14 (I)	551.23
Ib-20	7-(2-環丙基-苯甲基)-5-(4'-二氟甲基-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	Ia-82	D RT 3	1.12 (I)	523.30
Ib-21	5-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-環丙基-苯甲基)-4-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	Ia-83	D RT 6	1.15 (I)	494.22

【0327】

式Ic、Id及Ie之化合物之合成

方法A (使用碳酸銀甲基化)

向中間物Ib (1當量)及碳酸銀(1.2當量)於甲苯(6 mL/mmol)中之懸浮液中添加MeI (5當量)，且將反應混合物在85℃攪拌給定時間(參見表60)。過濾混合物且真空濃縮濾液。使用DCM/MeOH藉由CC純化粗產物。需要時，使用方法1、3或4藉由製備型LC-MS進行另外之純化。

【0328】

方法B (使用NaH及鹵化物或氮丙啶烷基化)

方法B1：在0°C將中間物Ib (1當量)於無水THF (6至10 mL/mmol)中之溶液或懸浮液逐滴添加至NaH (2.2至4當量，以60%於礦物油中之分散液的形式)於無水THF (4至6 mL/mmol)中之懸浮液中。

【0329】 方法B2：在0°C將NaH (4當量，以60%於礦物油中之分散液的形式)逐份添加至中間物Ib (1當量)於THF (10至13 mL/mmol)中之溶液或懸浮液中。

【0330】 共同之後續程序：將懸浮液在RT攪拌10至30 min，冷卻至0°C且添加鹵化物或氮丙啶BB-10 (1.2至3當量) 將反應混合物在給定溫度攪拌給定時間(參見表60)。在需要達到完全反應時，添加額外量之NaH (1至2當量)及/或鹵化物或氮丙啶BB-10 (1當量)。將反應混合物用H₂O在0°C淬滅且用EtOAc或DCM萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc及/或DCM/MeOH藉由CC純化粗產物。

【0331】

方法C (使用光延條件烷基化)

在氬氣下向中間物Ib (1當量)及醇BB-10 (1.5至2當量)於甲苯(6至12 mL/mmol)中之溶液或懸浮液中添加1 M (三丁基亞磷烷基)乙腈於甲苯中之溶液(2當量)。將反應混合物加熱至給定溫度且攪拌給定時間(參見表60)。將混合物用水淬滅且用EtOAc或DCM萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc或DCM/MeOH藉由CC純化粗產物。需要時，使用方法2、4、5、8或10藉由製備型LC-MS進行另外之純化。

【0332】

方法D (使用DBU 甲基化)

向中間物Ib (1當量)及DBU (1.2當量)於無水DMF (4 mL/mmol)中之溶液中添加MeI (1.3當量)。將反應混合物在RT攪拌給定時間(參見表60)且減壓蒸發。使用方法2、4及/或5藉由製備型LC-MS純化殘餘物。

【0333】**方法E (使用K₂CO₃及鹵化物或環氧化物烷基化)**

將化合物Ib (1當量)、K₂CO₃ (1.5至5當量)及環氧化物或鹵化物BB-10 (2至5當量)於DMF (5至8.5 mL/mmol)中之混合物加熱至給定溫度且攪拌給定時間(參見表60)。在需要達到完全反應時，添加額外量之環氧化物或鹵化物BB-10 (1當量)且將反應混合物進一步在120°C攪拌2 h。將混合物分配於EtOAc與H₂O之間，且將有機相用H₂O及鹽水洗滌、經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

【0334】**方法F (使用K₂CO₃進行1,4-親核加成)**

將化合物Ib (1當量)、 α,β -不飽和羰基試劑BB-10 (2當量)、K₂CO₃ (1.5當量)及TEA (3當量)於THF (10 mL/mmol)中之混合物加熱至60°C且攪拌給定時間(參見表60)。將混合物分配於DCM與H₂O之間，且將有機相用鹽水洗滌、經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

【0335】**方法G (使用CsF進行1,4-親核加成)**

在0°C向化合物Ib (1當量)於DMF (10 mL/mmol)中之溶液中添加硝基烯BB-10 (1當量)及CsF (1.2當量)。將反應混合物在0°C攪拌30 min且在

RT攪拌給定時間(參見表60)。在0℃連續添加BB-10 (1當量)及CsF (1當量)為使反應繼續所必需。將混合物分配於EtOAc與H₂O之間，且將有機相用H₂O及鹽水洗滌、經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用方法4藉由製備型LC-MS純化粗產物。

【0336】

方法H (烷氧羰基化/烷基胺甲醯化)

將化合物Ib (1當量)及TEA (3當量)於DCM (8.1 mL/mmol)中之溶液冷卻至0℃且在0℃逐滴添加氯甲酸酯或異氰酸酯BB-10 (2當量)。使反應混合物緩慢達到RT且攪拌給定時間(參見表60)。將混合物用DCM稀釋且用NaHCO₃飽和水溶液及鹽水洗滌。使有機相經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

【0337】

方法I (脲形成)

將化合物Ib (1當量)及TEA (3當量)於THF (10 mL/mmol)中之溶液用CDI (1.2當量)處理，且將反應混合物在RT攪拌15 min。在RT添加胺BB-10 (3至5當量)，且將混合物在給定溫度攪拌給定時間(參見表60)。將反應混合物分配於DCM與NaHCO₃半飽和水溶液之間，且將有機相用鹽水洗滌、經MgSO₄乾燥並真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

【0338】

方法J1 (Chan-Lam反應1)

將化合物Ib (1當量)、硼物種BB-10 (2當量)、Na₂CO₃ (2當量)、2,2'-二吡啶基 (1當量)及Cu(OAc)₂ (1當量)於甲苯(10至12 mL/mmol)中之混合物用N₂沖洗且在給定溫度加熱給定時間(參見表60)。在需要達到完全反應

時，添加額外量之硼物種BB-10 (2當量)。將混合物分配於EtOAc或DCM與NaHCO₃飽和水溶液之間，且將有機相用鹽水洗滌、經MgSO₄乾燥並真空濃縮。使用Hept/EtOAc或DCM/MeOH藉由CC或使用方法3或5藉由製備型HPLC純化粗產物。

【0339】

方法J2 (Chan-Lam反應2)

將2,2'-二吡啶基(1當量)及Cu(OAc)₂ (1當量)於三氟苯(3 mL/mmol)中之懸浮液加熱至70°C且攪拌30 min。在RT將懸浮液添加至化合物Ib (1當量)、硼物種BB-10 (2當量)及Na₂CO₃ (2當量)於三氟甲基苯(1.5 mL/mmol)中之混合物中。將反應混合物加熱至110°C且攪拌給定時間(參見表60)。用EtOAc稀釋混合物且用10%檸檬酸溶液洗滌。將有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用方法4藉由製備型LC-MS純化粗產物。

【0340】

方法K (使用Cs₂CO₃及甲苯磺酸酯烷基化)

將化合物Ib (1當量)、甲苯磺酸酯BB-10 (1.05至1.5當量)及Cs₂CO₃ (2至2.3當量)於DMA (5至7 mL/mmol)中之混合物在給定溫度加熱給定時間(參見表60)。將混合物分配於EtOAc與水之間，且將有機相用鹽水洗滌、經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC或/及使用方法4或5藉由製備型LC-MS純化粗產物。

表60

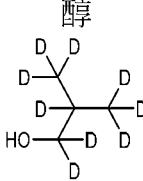
Ic/Id /Ie	名稱	反應 物 Ib	反應物 BB-10	方法 T [℃] 時間[h]	t _R [min] (LC/MS 方法)	MS-資 料m/z [M+H] ⁺
Ic-2	6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌 啶-4-基]-2-甲基-4-(2-三氟 甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫- 吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(實 例3)	Ib-1	MeI	A 85 0.25	1.08 (II)	502.27
Id-1	6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌 啶-4-基]-1-甲基-4-(2-三氟 甲基-苯甲基)-1,4,6,7-四氫- 吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(實 例4)				1.07 (II)	502.70
Ic-3	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌 啶-4-基]-2-甲基-7-(2-三氟 甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫- 吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實 例8)	Ib-2	MeI	B1 RT 1.5	1.22 (I)	502.16
Ic-4	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌 啶-4-基]-2-[² H ₃]甲基-7-(2- 三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7- 四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6- 酮(實例9)	Ib-2	CD ₃ OD	C 110 1	1.20 (I)	505.27
Ie-1	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌 啶-4-基]-1-甲基-7-(2-三氟 甲基-苯甲基)-1,4,5,7-四氫- 吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實 例10)	Ib-2	MeI	A 85 3	1.11 (II)	502.10
Id-2	1-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌 啶-4-基]-7-甲基-3-(2-三氟 甲基-苯甲基)-1,3,6,7-四氫- 嘌呤-2-酮(實例16)	Ib-3	MeI	D RT 18	0.99 (II)	502.11
Ic-5	[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)- 哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2- 三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7- 四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2- 基]-乙酸甲酯(實例17)	Ib-2	溴乙酸甲酯	B1 RT 1.5	1.05 (II)	560.09
Ic-6	[6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)- 哌啶-4-基]-5-側氧基-4-(2- 三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7- 四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-2- 基]-乙酸甲酯(實例18)	Ib-1	溴乙酸甲酯	B1 RT 4	1.04 (II)	560.19
Id-3	[6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-				1.04 (II)	560.19

	哌啶-4-基]-5-側氧基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-1-基]-乙酸甲酯(實例19)					
Ic-8	[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基]-乙腈(實例24)	Ib-2	溴乙腈	B1 RT 0.25	1.04 (II)	527.12
Ic-9	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例25)	Ib-2	2,2-二甲基環氧乙烷	E 100 18	1.18 (I)	560.16
Ic-10	2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-丙酸甲酯(實例27)	Ib-2	2-溴-2-甲基丙酸甲酯	B1 60 18	1.10 (II)	588.08
Ic-11	3-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-丙酸甲酯(實例31)				1.09 (II)	588.12
Ic-12	2-(2,2-二乙氧基-乙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例28)	Ib-2	溴代乙醛縮二乙醇	B1 70 192	1.11 (II)	604.06
Ic-13	2-(2,3-二羥基-丙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例40)	Ib-2	環氧乙烷-2-基甲醇	E 100 1	0.95 (II)	561.98
Ic-14	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-((R)-2-羥基-3-甲氧基-丙基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例41)	Ib-2	(S)-2-(甲氧基甲基)環氧乙烷	E 100 5	1.02 (II)	576.10
Ic-15	2-氯-3-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-	Ib-2	2-氯丙烯酸甲酯	F 60 24	1.09 (II)	608.01

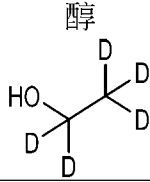
	4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基]-丙酸甲酯(實例42)					
Ic-16	3-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-丙腈(實例43)	Ib-2	2-氯-2-甲基丙腈	E 100 18	1.07 (II)	555.12
Ic-17	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-((S)-2-羥基-3-甲氧基-丙基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例46)	Ib-2	(R)-2-(甲氧基甲基)環氧乙烷	E 100 4	1.02 (II)	576.11
Ic-18	2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基]-丙醯胺(實例75)	Ib-2	2-溴丙醯胺	B1 RT 2	1.01 (II)	559.19
Ic-19	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-氧雜環丁-3-基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例77)	Ib-2	氧雜環丁-3-醇	C 110 1.5	1.08 (II)	544.18
Ic-20	6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-酮(實例81)	Ib-4	MeI	B2 RT 2	1.10 (II)	503.15
Ic-21	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(2-硝基-環己基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例82)	Ib-2	1-硝基-1-環己烯	G RT 72	1.12 (II)	615.13
Ic-22	{2,2,2-三氟-1-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基]-1-甲基-乙基}-胺基甲酸第三丁酯(實例83)	Ib-2	BB-10-1	E 80 24	1.14 (II)	699.20
Ic-23	2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯	Ib-2	2-溴-2-甲基丙醯胺	B2	1.04 (II)	573.09

	基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基]-異丁醯胺(實例84)			RT 168		
Ic-24	3-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基]-氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(實例91)	Ib-2	3-羥基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯	C 110 18	1.12 (II)	643.17
Ic-25	3-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基]-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(實例93)	Ib-2	3-羥基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯	C 110 1	1.13 (II)	657.20
Ic-26	2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基甲基]-氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯	Ib-2	2-羥基甲基-氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯	C 110 0.5	1.13 (II)	657.18
Ic-27	2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基甲基]-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(實例97)	Ib-2	2-羥基甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯	C 110 1	1.14 (II)	671.17
Ic-28	{2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基]-環戊基}-胺基甲酸第三丁酯(實例98)	Ib-2	(2-羥基-環戊基)-胺基甲酸第三丁酯	C 110 18	1.14 (II)	671.21
Ic-29	4-氯-N-{2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基]-1,1-二甲基-乙基}-苯磺醯胺(實例101)	Ib-2	BB-10-2	B2 70 3.5	1.13 (II)	733.18
Ic-30	(R)-4,4-二氟-2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-	Ib-2	(R)-4,4-二氟-2-羥基甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯	C 110 1	1.30 (I)	707.14

	苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基甲基]-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(實例108)					
Ic-31	(S)-4,4-二氟-2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基甲基]-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(實例109)	Ib-2	(S)-4,4-二氟-2-羥基甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯	C 110 1	1.30 (I)	707.16
Ic-32	N-{2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基]-1,1-二甲基-乙基}-2-硝基-苯磺醯胺(實例110)	Ib-2	BB-10-3	B2 RT 24	1.26 (I)	744.23
Ic-33	(S)-2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基甲基]-氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(實例121)	Ib-2	(S)-2-羥基甲基-氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯	C 110 1.25	1.28 (I)	657.21
Ic-34	(R)-2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基甲基]-氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(實例129)	Ib-2	(R)-2-羥基甲基-氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯	C 110 1.5	1.30 (I)	657.22
Ic-35	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-甲酸異丙酯(實例147)	Ib-2	氯甲酸異丙酯(1M於甲苯中之溶液)	H RT 1	1.27 (I)	574.10
Ic-36	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-甲酸異丁酯(實例148)	Ib-2	氯甲酸異丁酯	H RT 1.5	1.30 (I)	588.12
Ic-37	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四	Ib-2	二甲醯胺(2 M於THF中之溶液)	I RT 18	1.25 (I)	559.11

	氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-甲酸二甲醯胺(實例149)					
Ic-38	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-甲酸異丁基-甲基-醯胺(實例150)	Ib-2	異丁基-甲基-胺	I RT 18	1.32 (I)	601.11
Ic-39	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(1-甲基-2-側氧基-吡咯啶-3-基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例151)	Ib-2	3-溴-1-甲基吡咯啶-2-酮	B2 RT 0.5	1.17 (I)	585.20
Ic-40	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(1-異丙基-2-側氧基-吡咯啶-3-基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例152)	Ib-2	3-溴-1-(并-2-基)吡咯啶-2-酮	B2 RT 0.5	1.22 (I)	613.24
Ic-41	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-[2-([² H ₃]甲基)[1,1,2,3,3,3- ² H ₆]丙基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例156)	Ib-2	2-([² H ₃]甲基) [1,1,2,3,3,3- ² H ₆]丙-1-醇 	C 110 2.5	1.27 (I)	553.24
Ic-42	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(2-側氧基-1-三苯甲基-氮雜環丁-3-基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	Ib-2	BB-10-4	E 150 1.5 (微波)	1.35 (I)	799.16
Ic-43	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(1-甲基-環丙基甲基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例158)	Ib-2	(1-甲基-環丙基)-甲醇	C 110 1	1.28 (I)	556.14
Ic-44	2-(2,2-二氟-乙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例159)	Ib-2	2,2-二氟乙醇	C 110 18	1.21 (I)	552.07
Ic-45	2-(1,1-二甲基-丙-2-炔基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯	Ib-2	2-甲基-3-丁炔-2-醇	C 110 18	1.28 (I)	554.13

	甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例160)					
Ic-46	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-異丙基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例161)	Ib-2	2-丙醇	C 110 1	1.26 (I)	530.12
Ic-47	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-([1,1,1,2,3,3,3- ² H ₇)丙-2-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例162)	Ib-2	2-[1,1,1,2,3,3,3- ² H ₇]并[² H]醇	C 110 1.5	1.26 (I)	537.31
Ic-48	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-([1,1,1,3,3,3- ² H ₆)丙-2-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例163)	Ib-2	2-[1,1,1,3,3,3- ² H ₆]丙醇	C 110 1.5	1.26 (I)	536.30
Ic-49	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(3-氟-氧雜環丁-3-基甲基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例164)	Ib-2	(3-氟-氧雜環丁-3-基)-甲醇	C 110 1.5	1.20 (I)	576.12
Ic-50	2-環丙基甲基-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例165)	Ib-2	環丙基-甲醇	C 110 1	1.26 (I)	542.09
Ic-2	1-環丙基甲基-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-1,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例210)				1.24 (I)	542.30
Ic-52	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(3-甲基-氧雜環丁-3-基甲基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例166)	Ib-2	(3-甲基-氧雜環丁-3-基)-甲醇	C 110 1	1.23 (I)	572.12
Ic-53	2-(1-氟-環丙基甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并	Ib-2	(1-氟-環丙基)-甲醇	C 110 2	1.25 (I)	560.22

	[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例167)					
Ic-54	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例168)	Ib-2	2-氟-2-甲基丙-1-醇	C 110 2	1.27 (I)	562.23
Ic-55	2-乙基-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例169)	Ib-2	乙醇	C 110 1	1.23 (I)	516.03
Ic-56	2-[1,1,2,2,2- ² H ₅]乙基-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例170)	Ib-2	[1,1,2,2,2- ² H ₅]乙- ^{[2} H] 醇 	C 110 2	1.24 (I)	521.27
Ic-57	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(3-羥基-氧雜環丁-3-基甲基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例171)	Ib-2	3-羥基甲基-氧雜環丁-3-醇	C 110 1	1.12 (I)	574.22
Ic-58	2-(2,2-二氟-丙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例172)	Ib-2	2,2-二氟丙醇	C 110 5	1.24 (I)	566.14
Ic-59	2-第三丁基-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例173)	Ib-2	第三丁醇	C 110 18	1.30 (I)	544.29
Ic-60	2-環丙基-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例174)	Ib-2	環丙基硼酸	J 70 18	1.22 (I)	528.26
Ic-61	2-環丙基-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(實例175)	Ib-1	環丙基硼酸	J 90 18	1.22 (I)	528.17
Ic-62	6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-4-(2-三氟甲基-苯甲	Ib-1	2-氟-2-甲基丙-1-醇	C 100 2	1.22 (I)	562.14

	基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(實例176)					
Id-4	6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-1-(2-氟-2-甲基-丙基)-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-1,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(實例177)				1.22 (I)	562.13
Ic-64	2-環丙基甲基-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(實例178)	Ib-1	環丙基甲醇	C 100 1	1.24 (I)	542.28
Id-5	1-環丙基甲基-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-1,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(實例179)				1.23 (I)	542.27
Ic-66	6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(1-甲基-環丙基甲基)-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(實例180)	Ib-1	(1-甲基-環丙基)-甲醇	C 100 1	1.25 (I)	556.20
Id-6	6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-1-(1-甲基-環丙基甲基)-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-1,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(實例181)				1.24 (I)	556.20
Ic-68	2-乙基-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(實例182)	Ib-1	乙醇	C 100 1	1.22 (I)	516.26
Ic-69	2-第三丁基-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(實例183)	Ib-1	第三丁醇	C 100 48	1.26 (I)	544.30
Ic-70	2-(1-氟-環丙基甲基)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(實例184)	Ib-1	(1-氟-環丙基)-甲醇	C 100 1	1.21 (I)	560.26
Ic-71	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(2-氟-丙基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-	Ib-2	2-氟丙-1-醇	C 100 2.5	1.22 (I)	548.15

	2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮					
Ic-72	2-(2,2-二氟-1-甲基-乙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	Ib-2	1,1-二氟丙-2-醇	C 100 18	1.23 (I)	566.13
Ic-73	2-(2,2-二氟-環丙基甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	Ib-2	(2,2-二氟-環丙基)-甲醇	C 100 2.5	1.24 (I)	578.23
Ic-74	6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-異丙烯基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(實例192)	Ib-1	2-異丙烯基-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼唞	J 70 18	1.26 (I)	528.23
Ic-75	2-(2,2-二氟-丙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例194)	Ib-5	2,2-二氟丙醇	C 110 4	1.17 (I)	567.25
Ic-76	2-(2,2-二氟-丙基)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(實例198)	Ib-1	2,2-二氟丙醇	C 110 20	1.20 (I)	566.02
Ic-77	2-(1-氟-環丙基甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例200)	Ib-5	(1-氟-環丙基)-甲醇	C 110 2	1.16 (I)	561.12
Ic-78	2-(1-氟-環丙基甲基)-5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例201)	Ib-6	(1-氟-環丙基)-甲醇	C 110 2.5	1.16 (I)	573.27
Ic-79	2-(2,2-二氟-丙基)-5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]	Ib-6	2,2-二氟丙醇	C 110 18	1.17 (I)	579.29

	嘧啶-6-酮(實例205)					
Ic-80	2-環丙基-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例206)	Ib-5	環丙基硼酸	J 70 18	1.17 (I)	529.17
Ic-81	2-(2,2-二氟-丙基)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(實例207)	Ib-7	2,2-二氟丙醇	C 100 18	1.13 (I)	567.23
Ic-82	2-(1-氟-環丙基甲基)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(實例208)	Ib-7	(1-氟-環丙基)-甲醇	C 100 1	1.14 (I)	561.21
Ic-83	2-環丙基-5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例209)	Ib-6	環丙基硼酸	J 70 18	1.17 (I)	541.22
Ic-84	2-環丙基-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(實例212)	Ib-7	環丙基硼酸	J 70 3.5	1.13 (I)	529.13
Id-7	1-環丙基-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-1,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(實例215)				1.13 (I)	529.08
Ic-86	7-(2-溴-6-三氟甲基-苯甲基)-2-環丙基-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例213)	Ib-8	環丙基硼酸	J 70 2	1.24 (I)	606.10
Ic-87	7-(2-溴-6-三氟甲基-苯甲基)-2-(2,2-二氟-丙基)-5-[1-	Ib-8	2,2-二氟丙醇	C 100 3	1.23 (I)	643.87

	(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例214)					
Ic-88	2-(2,2-二氟-丙基)-6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(實例219)	Ib-9	2,2-二氟丙醇	C 100 48	1.13 (I)	579.24
Ic-89	2-(1-氟-環丙基甲基)-6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(實例222)	Ib-9	(1-氟-環丙基)-甲醇	C 110 2.5	1.13 (I)	573.27
Ic-90	2-環丙基-6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(實例223)	Ib-9	環丙基硼酸	J 70 4	1.14 (I)	541.28
Ic-91	6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(實例224)	Ib-9	4-甲苯磺酸甲酯	K 100 3	1.11 (I)	515.26
Id-8	2-(2,2-二氟-丙基)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(實例239)	Ib-7	4-甲基苯磺酸2,2-二氟丙酯	K 60 18	1.14 (I)	567.20
Ic-93	2-(2,2-二氟-丙基)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮	Ib-10	4-甲基苯磺酸2,2-二氟丙酯	K 100 2	1.21 (I)	580.23
Id-9	1-(2,2-二氟-丙基)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-1,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮				1.20 (I)	580.22
Ic-94	2-環丙基-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲	Ib-10	環丙基硼酸	J 70	1.22 (I)	542.26

	基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮			72		
Ic-95	4-(2-環丙基-苯甲基)-2-(2,2-二氟-丙基)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮	Ib-12	4-甲基苯磺酸2,2-二氟丙酯	K 100 72	1.20 (I)	552.31
Id-10	4-(2-環丙基-苯甲基)-1-(2,2-二氟-丙基)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-1,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮				1.19 (I)	552.34
Ic-96	2-環丙基-4-(2-環丙基-苯甲基)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮	Ib-12	環丙基硼酸	J1 70 48	1.21 (I)	514.09
Id-11	1-環丙基-4-(2-環丙基-苯甲基)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-1,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮				1.21 (I)	514.12
Ic-97	2-環丙基-4-(2-環丙基-苯甲基)-6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-7-甲基-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮	Ib-11	環丙基硼酸	J1 100 5	1.11 (I)	527.40
Id-12	1-環丙基-4-(2-環丙基-苯甲基)-6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-7-甲基-1,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮				1.13 (I)	527.40
Ic-98	2-環丙基-6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-7-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮	Ib-14	環丙基硼酸	J1 100 18	1.15 (I)	555.37
Id-13	1-環丙基-6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-7-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-				1.16 (I)	555.36

	1,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d] 嘧啶-5-酮					
Ic-99	6-(2'-甲氧基-4'-甲基- 3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡 啶基-4-基)-2,7-二甲基-4- (2-三氟甲基-苯甲基)- 2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d] 嘧啶-5-酮	Ib-14	4-甲基苯磺酸甲酯	K 100 1	1.13 (I)	529.22
Id- 14	6-(2'-甲氧基-4'-甲基- 3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡 啶基-4-基)-1,7-二甲基-4- (2-三氟甲基-苯甲基)- 1,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d] 嘧啶-5-酮				1.14 (I)	529.19
Ic- 100	2-(2,2-二氟-丙基)-5-[1-(2- 氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4- 基]-4-甲基-7-(2-三氟甲基- 苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑 并[3,4-d]嘧啶-6-酮	Ib-13	4-甲基苯磺酸2,2-二 氟丙酯	K 80 18	1.24 (I)	580.34
Ic- 101	6-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶 -4-基]-2-環丙基-7-甲基-4- (2-三氟甲基-苯甲基)- 2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d] 嘧啶-5-酮	Ib-15	三氟環丙硼酸鉀	J2 110 18	1.36 (I)	562.06
Ic- 102	2-環丙基-6-[1-(2-二氟甲基 -6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-7- 甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲 基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并 [4,3-d]嘧啶-5-酮	Ib-16	三氟環丙硼酸鉀	J2 110 18	1.23 (I)	578.15

【0341】

式If化合物之合成

方法A (羧酸酯還原)

向甲酯Ic (1當量)於無水EtOH (12至22 mL/mmol)中之溶液中添加CaCl₂ (0.3當量)且將反應混合物冷卻至-10℃。逐份添加NaBH₄ (2.5當量)且將混合物在-10℃攪拌30 min並在給定溫度攪拌給定時間(參見表61)。在0℃用水淬滅混合物，且蒸發掉EtOH。將殘餘物分配於EtOAc (或相應地，DCM)與水之間，且將水相用EtOAc (或相應地，DCM)進一步萃取。

將合併之有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。需要時，使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

【0342】

方法B (臍還原)

向臍Ic (1當量)於無水MeOH (28 mL/mmol)中之懸浮液中添加CoCl₂ (1.5當量)。將反應混合物在RT攪拌5 min，冷卻至0°C，且逐份添加NaBH₄ (5當量)。將反應混合物在0°C攪拌5 min且在RT攪拌給定時間(參見表61)。將混合物用10%檸檬酸水溶液淬滅，在RT攪拌30 min且用DCM萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用DCM/MeOH或EtOAc/MeOH藉由CC純化粗產物。

【0343】

方法C (皂化/醯胺偶合)

步驟A：皂化

向羧酸酯Ic (1當量)於THF (8 mL/mmol)中之溶液中添加2 M NaOH水溶液(7當量)，且將反應混合物在RT攪拌1 h。將混合物用1 M HCl水溶液酸化直至pH為約3至4且用EtOAc萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。

【0344】

步驟B：醯胺偶合

向粗產物羧酸(1當量)於DCM (10至23 mL/mmol)中之溶液中依序添加DIPEA (3當量)、HOBt (1.5當量)及EDC•HCl (1.5當量)。將反應混合物在RT攪拌5 min且添加純淨或溶液形式之適當胺(1.2至1.5當量)。將反應混合物在給定溫度進一步攪拌給定時間且分配於DCM與NaHCO₃飽和水

溶液之間。將有機相用水及鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc/MeOH藉由CC純化粗產物。

【0345】

方法D (格林納加成)

步驟A：縮醛裂解

向縮醛Ic (1當量)於THF (7.2 mL/mmol)中之溶液中添加1 M HCl水溶液(2當量)，且將反應混合物在70℃攪拌3 h。將混合物用 NaHCO_3 飽和水溶液淬滅且用EtOAc萃取。將有機相用鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥且真空濃縮。

【0346】

步驟B：格林納加成

在0℃向粗產物醛(1當量)於無水THF (10.6 mL/mmol)中之溶液中逐滴添加3 M甲基溴化鎂於 Et_2O (2當量)中之溶液。將反應混合物在給定溫度攪拌給定時間(參見表61)，用 NH_4Cl 飽和水溶液在0℃淬滅且用EtOAc萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc/MeOH藉由CC純化粗產物。

【0347】

方法E (還原胺化)

步驟A：縮醛裂解

向縮醛Ic (1當量)於THF (7.2 mL/mmol)中之溶液中添加1 M HCl水溶液(2當量)，且將反應混合物在70℃攪拌3 h。將混合物用 NaHCO_3 飽和水溶液淬滅且用EtOAc萃取。將有機相用鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥且真空濃縮。

【0348】**步驟B：還原胺化**

向醛Ic (1當量)及適當胺(1.2至2當量) (當胺用作HCl鹽時，另外添加TEA (1.2當量))於THF (12至16 mL/mmol)中之混合物中添加AcOH (1.5當量)，且將反應混合物在RT攪拌5 min。逐份添加NaBH(OAc)₃ (1.5當量)且將反應混合物在RT攪拌給定時間(參見表61)。將混合物用NaHCO₃飽和水溶液淬滅且用DCM萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用DCM/MeOH或Hept/EtOAc藉由CC及/或使用方法3藉由製備型LC-MS純化粗產物。

【0349】**方法F (親核取代)**

向Ic (1當量)於DMF (10 mL/mmol)中之溶液中添加適當胺(10當量，純淨或溶液形式)。將反應混合物加熱至給定溫度且攪拌給定時間(參見表61)。將混合物分配於DCM與H₂O之間，且將有機相用鹽水洗滌、經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

【0350】**方法G (一級醯胺之脫水)**

在氬氣下向醯胺中間物Ic (1當量)於DCM (11 mL/mmol)中之經攪拌溶液逐份添加伯吉斯試劑(3當量)。將反應混合物在RT攪拌給定時間(參見表61)且分配於DCM與H₂O之間。將有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

【0351】**方法H (Boc裂解)**

在0°C向中間物Ic (1當量)於DCM (10 mL/mmol)中之溶液中添加TFA (2 mL/mmol)，且將反應混合物在RT攪拌給定時間(參見表61)。將混合物冷卻至0°C，用32%或1 M NaOH水溶液淬滅直至pH達到12至13且用DCM萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc/MeOH或DCM/MeOH藉由CC純化粗產物。

【0352】

方法I (磺醯胺裂解)

將中間物Ic (1當量)於THF (37 mL/mmol)中之溶液用Cs₂CO₃ (3.25當量)及QuadraPure[®] MPA (3當量)處理。在微波輻射下將反應混合物在130°C加熱給定時間(參見表61)。將混合物用EtOAc稀釋且過濾。將濾液用0.5 M NaOH水溶液及鹽水洗滌，且使有機相經MgSO₄乾燥並真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC及/或使用方法5藉由製備型LC-MS純化粗產物。

【0353】

方法J (三級醇之脫水)

在0°C將POCl₃ (2當量)逐滴添加至化合物Ic (1當量)於吡啶(8 mL/mmol)中之溶液中。將反應混合物加熱至50°C且攪拌給定時間(參見表61)。將反應混合物用N用EtOAc稀釋且用1 M HCl水溶液及鹽水洗滌。使有機相經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用DCM/MeOH藉由CC純化粗產物。

【0354】

方法K (三苯甲基裂解)

將化合物Ic (1當量)在0°C用TFA (9 mL/mmol)及H₂O (1 mL/mmol)處理。將反應混合物在0°C攪拌給定時間(參見表61)，倒入1 M NaOH水溶液

中且用DCM萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用方法9藉由製備型LC-MS純化粗產物。

【0355】

方法L (氫化)

將式Ic化合物 (1當量)溶解於EtOAc (27 mL/mmol)中。抽真空燒瓶三次且用氫氣再填充。添加濕Pd/C (0.05當量)，且將燒瓶抽真空三次並用氫氣再填充。將懸浮液在一個大氣壓之氫氣下攪拌給定時間(參見表61)且經矽藻土墊過濾。用MeOH洗滌濾餅且真空濃縮濾液。使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

表61

If	名稱	反應物 Ic	胺	方法 T [°C] 時間[h]	t _R [min] (LC/MS 方法)	MS-資 料m/z [M+H] ⁺
If-1	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(2-羥基-乙基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例20)	Ic-5	-	A 0 1	1.01 (II)	532.26
If-2	2-(2-胺基-乙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例26)	Ic-8	-	B RT 2	0.83 (II)	531.12
If-3	2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基]-乙醯胺(實例29)	Ic-5	25% NH ₄ OH 水溶液	C 40 24	0.97 (II)	545.15
If-4	2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基]-N,N-二甲基-乙醯胺(實例30)	Ic-5	2M二甲 基胺於 THF中 之溶液	C 40 5	1.02 (II)	573.24
If-5	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例32)	Ic-10	-	A RT 3	1.07 (II)	560.05
If-6	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-	Ic-12	-	D	1.02 (II)	546.18

	基]-2-(2-羥基-丙基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例33)			RT 3		
If-7	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-[2-(3-甲氧基-氮雜環丁-1-基)-乙基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例34)	Ic-12	3-甲氧基氮雜環丁烷鹽酸鹽	E RT 4.5	0.85 (II)	601.11
If-8	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(3-羥基-2-甲基-丙基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例39)	Ic-11	-	A RT 1.5	1.04 (II)	560.13
If-9	2-(3-胺基-2-甲基-丙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例45)	Ic-16	-	B RT 0.25	0.84 (II)	559.15
If-10	2-二甲基胺基-3-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基]-丙酸甲酯(實例53)	Ic-15	2M二甲基胺於THF中之溶液	F 70 3	0.88 (II)	617.09
If-11	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(2-甲基胺基-乙基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例59)	Ic-12	2M二甲基胺於THF中之溶液	E RT 18	0.85 (II)	545.08
If-12	2-(2-二甲基胺基-乙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例60)	Ic-12	2M二甲基胺於THF中之溶液	E RT 18	0.86 (II)	559.17
If-13	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(2-吡咯啶-1-基-乙基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例62)	Ic-12	吡咯啶	E RT 18	0.88 (II)	585.14
If-14	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(2-哌啶-1-基-乙基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例63)	Ic-12	哌啶	E RT 18	0.90 (II)	599.14
If-15	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(2-嗎啉-4-基-乙基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例64)	Ic-12	嗎啉	E RT 18	0.86 (II)	601.14
If-16	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-	Ic-12	1-甲基哌嗪	E RT 18	0.84 (II)	614.15

	6-酮(實例65)					
If-17	2-(2-環丙基胺基-乙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例71)	Ic-12	環丙胺	E RT 18	0.86 (II)	571.20
If-18	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-[2-(異丙基-甲基-胺基)-乙基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例72)	Ic-12	N-異丙基甲基胺	E RT 18	0.88 (II)	587.21
If-19	2-[2-(環丙基-甲基-胺基)-乙基]-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例73)	Ic-12	N-甲基環丙胺	E RT 18	0.87 (II)	585.20
If-20	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-{2-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-胺基]-乙基}-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例74)	Ic-12	N-(2-甲氧基乙基)甲基胺	E RT 18	0.87 (II)	603.19
If-21	2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基]-丙腈(實例78)	Ic-18	-	G RT 18	1.07 (II)	541.10
If-22	2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-丙腈(實例87)	Ic-23	-	G RT 18	1.09 (II)	555.07
If-23	2-氮雜環丁-3-基-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例92)	Ic-24	-	H RT 0.4	0.89 (I)	543.16
If-24	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-吡咯啶-3-基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例94)	Ic-25	-	H RT 1	0.86 (II)	557.20
If-25	2-氮雜環丁-2-基甲基-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	Ic-26	-	H RT 18	0.86 (II)	557.21
If-26	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-吡咯啶-2-基甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例89)	Ic-27	-	H RT 1.5	0.87 (II)	571.21
If-	2-((R)-4,4-二氟-吡咯啶-2-基甲	Ic-30	-	H	0.94 (I)	607.19

27	基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例111)			RT 1.5		
If-28	2-((S)-4,4-二氟-吡咯啶-2-基甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例112)	Ic-31	-	H RT 1.5	0.94 (I)	607.16
If-29	2-(2-胺基-2-甲基-丙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例118)	Ic-32	-	I 130 0.5	0.93 (I)	559.29
If-30	(S)-2-(氮雜環丁-2-基甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例122)	Ic-33	-	H RT 5	0.91 (I)	557.19
If-31	(R)-2-(氮雜環丁-2-基甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例130)	Ic-34	-	H RT 4	0.91 (I)	557.14
If-32	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(2-甲基-丙烯基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例153)	Ic-9	-	J 50 0.5	1.32 (I)	542.18
If-33	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(2-甲基-烯丙基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例154)				1.28 (I)	542.17
If-34	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(2-側氧基-氮雜環丁-3-基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例157)	Ic-42	-	K 0 72	1.11 (I)	557.13
If-35	6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-異丙基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(實例191)	Ic-74	-	L RT 18	1.22 (I)	530.05

【0356】

式Ig化合物之合成

方法A (羧酸酯還原)

向甲酯If (1當量)於無水EtOH (23 mL/mmol)中之溶液中添加CaCl₂ (0.3當量)，且將反應混合物冷卻至-10℃。逐份添加NaBH₄ (4當量)且將混合物在-10℃攪拌15 min並在給定溫度攪拌給定時間(參見表62)。在需要達到完全反應時，添加另一量之NaBH₄ (4當量)。在0℃用水淬滅混合物，且蒸發掉EtOH。將殘餘物分配於DCM與水之間且用DCM進一步萃取水相。將合併之有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

【0357】**方法B (醯化/烷氧羰基化/二烷基胺甲醯化/烷基磺醯化/二烷基胺磺醯化)**

將胺If (1當量)及TEA (1.5至6當量)於DCM (0.5至36 mL/mmol)(或相應地，DMF)中之溶液冷卻至0℃，且在0℃ (或相應地，在RT)逐滴添加鹵化物BB-25 (1.1至2當量) (或相應地，五氟苯基碳酸酯BB-25)。使反應混合物緩慢達到RT且攪拌給定時間(或相應地，在給定溫度攪拌給定時間)(參見表62)。將混合物用DCM稀釋且在適合時用10%檸檬酸水溶液、用NaHCO₃飽和水溶液及用鹽水洗滌。使有機相經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc或DCM/MeOH藉由CC或使用方法3或8藉由製備型LC-MS純化粗產物。

【0358】**方法C (Boc保護)**

向胺If (1當量)於無水THF (2 mL/mmol)中之溶液中添加TEA (3當量)。將反應混合物冷卻至0℃且添加Boc₂O (1.5當量)。將混合物在0℃攪拌5 min且在RT攪拌給定時間(參見表62)並分配於DCM與水之間。將有機

相用鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥且真空濃縮。需要時，使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

【0359】

方法D (腓還原)

將腓If (1當量)懸浮於7 M NH_3 於MeOH中之溶液(40 mL/mmol)中。抽真空燒瓶且用氬氣再填充。在 0°C 添加雷氏鎳(0.1當量)且使溫度達到RT。抽真空燒瓶且用氬氣再填充。在氬氣氛圍下將懸浮液在RT攪拌給定時間(參見表62)且經矽藻土墊過濾。用MeOH洗滌濾餅且真空濃縮濾液。

【0360】

方法E

步驟A：光延

在氬氣下向醇If (1當量)及鄰苯二甲醯亞胺(1.5當量)於甲苯(16 mL/mmol)中之懸浮液中添加1 M(三丁基亞磷烷基)乙腈於甲苯中之溶液(2當量)。將反應混合物加熱至 110°C 且攪拌18 h。將混合物用水淬滅且用DCM萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc及/或DCM/MeOH藉由CC純化粗產物。

【0361】

步驟B：鄰苯二甲醯亞胺裂解

將來自前一步驟之粗產物之溶液(1當量)溶解於EtOH (35 mL/mmol)中且用水合肼(20當量)處理。將反應混合物加熱至 80°C 且攪拌給定時間(參見表62)。用1 M NaOH水溶液鹼化混合物且分配於DCM與 H_2O 之間。使有機相經 MgSO_4 乾燥且真空濃縮。使用DCM/MeOH藉由CC純化粗產物。

【0362】**方法F (還原胺化)**

向胺If (1當量)於DCM (10 mL/mmol)及MeOH (15 mL/mmol)之混合物或於THF (7至8.5 mL/mmol)中之經攪拌溶液中順次地添加AcOH (1.2至1.5當量)、適當醛BB-25 (1.3至2當量)及NaBH(OAc)₃ (1.5至2當量)。將反應混合物在RT攪拌給定時間(參見表62)且真空蒸發揮發物。將殘餘物分配於DCM與NaHCO₃飽和水溶液之間。使有機相經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

【0363】**方法G (烷基化)**

向胺If (1當量)於DMF (10 mL/mmol)中之溶液中添加適當鹵化物BB-25 (3當量)、DIPEA (2當量)及KI (0.05當量)。在微波輻射下將反應混合物在150°C加熱給定時間(參見表62)且分配於EtOAc與H₂O之間。將有機相用H₂O及鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

【0364】**方法H (脲形成)**

將胺If (1當量)及TEA (4當量)於THF (12 mL/mmol)中之溶液用CDI (1.5當量)處理，且將反應混合物在RT攪拌15 min。在RT添加胺BB-25 (1.5當量)，且將混合物在給定溫度攪拌給定時間(參見表62)。在需要達到完全反應時，添加額外量之胺(1至10當量)。將反應混合物分配於DCM與H₂O之間，且將有機相用鹽水洗滌、經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用DCM/MeOH藉由CC及/或使用方法4藉由製備型LC-MS純化粗產物。

【0365】

方法I (經PyBOP活化之S_NAr)

將化合物If (1當量)、雜芳烴BB-25 (1.5當量)及DIPEA (2當量)溶解於無水DMF (5 mL/mmol)中且將混合物在RT攪拌5 min。逐份添加PyBOP (1.6當量)且將反應混合物在RT進一步攪拌給定時間(參見表62)。將混合物分配於EtOAc與5% KHSO₄水溶液之間，且將有機相用NaHCO₃飽和水溶液及鹽水洗滌、經MgSO₄乾燥並真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

【0366】

方法J (S_NAr)

向化合物If (1當量)於DMSO (5 mL/mmol)中之溶液中添加DIPEA (3當量)及鹵基-雜芳烴BB-25 (1.2當量)。將反應混合物在RT攪拌給定時間(參見表62)且分配於EtOAc與5% KHSO₄水溶液之間。將有機相用5% KHSO₄水溶液及鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

【0367】

方法K (氫化)

將式If化合物(1當量)溶解於EtOH (10 mL/mmol)中。抽真空燒瓶三次且用氫氣再填充。添加濕Pd/C (0.02當量)，且將燒瓶抽真空三次並用氫氣再填充。將懸浮液在一個大氣壓之氫氣下攪拌給定時間(參見表62)且經矽藻土墊過濾。用MeOH洗滌濾餅且真空濃縮濾液。

表62

Ig	名稱	反應物 If	反應物 BB-25	方法 T [°C] 時間[h]	t _R [min] (LC/MS 方法)	MS-資 料m/z [M+H] ⁺
Ig-1	2-(2-二甲基胺基-3-羥基-丙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例56)	If-10	-	A RT 18	0.85 (II)	589.12
Ig-2	N-{2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基]-乙基}-乙醯胺 (實例66)	If-2	乙醯氯	B RT 2	1.02 (II)	573.15
Ig-3	{2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基]-乙基}-胺基甲酸第三丁酯 (實例67)	If-2	-	C RT 18	1.09 (II)	631.15
Ig-4	2-(2-胺基-1-甲基-乙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例79)	If-21	-	D RT 2	0.86 (II)	545.23
Ig-5	2-(2-胺基-丙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例80)	If-6	-	E 80 2	0.81 (II)	545.13
Ig-6	2-(2-胺基-1,1-二甲基-乙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例88)	If-22	-	D RT 3.5	0.88 (II)	559.25
Ig-7	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(1-甲基-氮雜環丁-3-基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例102)	If-23	甲醛(以37%於H ₂ O中之溶液的形式)	F RT 1.5	0.91 (I)	557.16
Ig-8	2-(1-乙基-氮雜環丁-3-基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧	If-23	乙醛	F RT 1.5	0.93 (I)	571.19

	啖-6-酮(實例103)					
Ig-9	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(1-異丁基-氮雜環丁-3-基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例104)	If-23	異丁醛	F RT 1.5	0.98 (I)	599.23
Ig-10	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(1-異丙基-氮雜環丁-3-基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例105)	If-23	丙酮	F RT 0.5	0.95 (I)	585.18
Ig-11	2-[1-(2,2-二氟-乙基)-氮雜環丁-3-基]-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例106)	If-23	2-溴-1,1-二氟乙烷	G 150 0.25	0.95 (I)	607.18
Ig-12	2-[1-(2-氟-乙基)-氮雜環丁-3-基]-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例107)	If-23	1-氯-2-氟乙烷	G 150 0.25	0.93 (I)	589.20
Ig-13	2-(1-乙醯基-吡咯啶-3-基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例113)	If-24	乙醯氯	B RT 0.5	1.24 (I)	599.21
Ig-14	2-(1-乙醯基-氮雜環丁-2-基甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例114)	If-25	乙醯氯	B RT 0.5	1.20 (I)	599.26
Ig-15	2-(1-乙醯基-吡咯啶-2-基甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例115)	If-26	乙醯氯	B RT 0.5	1.21 (I)	613.25
Ig-16	2-(1-乙醯基-氮雜環丁-3-基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例116)	If-23	乙醯氯	B RT 1	1.22 (I)	585.21
Ig-17	3-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基]-氮雜環	If-23	氯甲酸甲酯	B RT 1	1.21 (I)	601.18

	丁烷-1-甲酸甲酯(實例117)					
Ig-18	3-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基]-氮雜環丁烷-1-甲酸二甲醯胺(實例119)	If-23	二甲胺 (以2 M於THF中之溶液的形式)	H 45 18	1.24 (I)	614.25
Ig-19	3-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基]-氮雜環丁烷-1-甲酸甲醯胺(實例120)	If-23	甲胺(以2 M於THF中之溶液的形式)	H 45 18	1.17 (I)	600.19
Ig-20	(S)-2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基甲基]-氮雜環丁烷-1-甲酸甲酯(實例123)	If-30	氯甲酸甲酯	B RT 0.25	1.21 (I)	615.16
Ig-21	(S)-2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基甲基]-氮雜環丁烷-1-甲酸乙酯(實例124)	If-30	氯甲酸乙酯	B RT 0.25	1.23 (I)	629.18
Ig-22	(S)-2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基甲基]-氮雜環丁烷-1-甲酸異丙酯(實例125)	If-30	氯甲酸異丙酯	B RT 0.25	1.26 (I)	643.11
Ig-23	3-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基]-氮雜環丁烷-1-甲酸乙酯(實例126)	If-23	氯甲酸乙酯	B RT 2	1.25 (I)	615.21
Ig-24	3-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基]-氮雜環丁烷-1-甲酸異丙酯(實例127)	If-23	氯甲酸異丙酯	B RT 2	1.27 (I)	629.21
Ig-25	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(1-異丁醯基-氮雜環丁-3-基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例131)	If-23	異丁醯氯	B RT 1.5	1.24 (I)	613.29

Ig-26	3-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基]-氮雜環丁烷-1-甲酸異丁酯(實例132)	If-23	氯甲酸異丁酯	B RT 1.5	1.29 (I)	643.23
Ig-27	(R)-2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基甲基]-氮雜環丁烷-1-甲酸甲酯(實例133)	If-31	氯甲酸甲酯	B RT 0.5	1.22 (I)	615.15
Ig-28	(R)-2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基甲基]-氮雜環丁烷-1-甲酸乙酯(實例134)	If-31	氯甲酸乙酯	B RT 0.5	1.24 (I)	629.16
Ig-29	(R)-2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基甲基]-氮雜環丁烷-1-甲酸異丙酯(實例135)	If-31	氯甲酸異丙酯	B RT 0.5	1.26 (I)	643.11
Ig-30	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(1-甲磺醯基-氮雜環丁-3-基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例136)	If-23	甲磺醯氯	B RT 3	1.20 (I)	621.21
Ig-31	3-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基]-氮雜環丁烷-1-磺酸二甲醯胺(實例137)	If-23	N,N-二甲基胺磺醯氯	B RT 3	1.23 (I)	650.14
Ig-32	3-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基]-氮雜環丁烷-1-甲酸氧雜環丁-3-基酯(實例139)	If-23	BB-25-1	B 110 1	1.19 (I)	643.12
Ig-33	3-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基]-氮雜環丁烷-1-甲酸3-三氟甲基-氧雜	If-23	BB-25-2	B 110 1	1.27 (I)	711.15

	環丁-3-基酯(實例140)					
Ig-34	3-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基]-氮雜環丁烷-1-甲酸3-甲基-氧雜環丁-3-基酯(實例141)	If-23	BB-25-3	B 110 1	1.24 (I)	657.11
Ig-35	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-[1-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-氮雜環丁-3-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例142)	If-23	5-甲基-3H-[1,3,4]噁二唑-2-酮	I RT 1.5	1.24 (I)	625.04
Ig-36	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-[1-(5-異丙基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-氮雜環丁-3-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例143)	If-23	BB-25-4	I RT 1.5	1.28 (I)	653.15
Ig-37	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2-[1-(5-三氟甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-氮雜環丁-3-基]-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例144)	If-23	2-碘-5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑	J RT 1	1.26 (I)	679.11
Ig-38	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-異丁基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例155)	If-33	-	K RT 5	1.28 (I)	544.11

【0368】

式Ih化合物之合成

方法A (氬化)

將式Ia化合物(1當量)溶解於CD₃OD (12 mL/mmol)及EtOAc (4 mL/mmol)之混合物中。抽真空燒瓶三次且用氮氣再填充。添加濕Pd/C (0.1當量)，且將燒瓶抽真空三次並用氬再填充。將懸浮液在一個大氣壓之氬下攪拌給定時間(參見表63)且經矽藻土墊過濾。用EtOAc洗滌濾餅且真空濃縮濾液。使用方法4藉由製備型LC-MS純化粗產物。

【0369】

方法B (經F取代)

在氬氣下將化合物Ia (1當量)及乾燥CsF (6當量)於無水DMSO (5.4 mL/mmol)中之懸浮液加熱至給定溫度且攪拌給定時間(參見表63)。將反應混合物分配於EtOAc與H₂O之間，且將有機相用鹽水洗滌、經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

【0370】

方法C (鈴木偶合)

將化合物Ia (1當量)、硼物種(1.1當量)、Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (0.03當量)及K₂CO₃ (2當量)於二噁烷(13.6 mL/mmol)中之混合物用N₂沖洗且在給定溫度加熱給定時間(參見表63)。將混合物分配於EtOAc與NaHCO₃飽和水溶液之間，且將有機相用鹽水洗滌、經MgSO₄乾燥並真空濃縮。使用Hept/EtOAc/MeOH藉由CC純化粗產物。

【0371】

方法D (經OMe取代)

將化合物Ia (1當量)於MeOH (6 mL)中之懸浮液用25% NaOMe於MeOH中之溶液(6當量)處理。將反應混合物加熱至給定溫度，持續給定時間(參見表63)且分配於DCM與水之間。將有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

【0372】

方法E (經胺取代)

將化合物Ia (1當量)於MeOH (9 mL/mmol)中之溶液用適當胺(21當量，純淨或溶液形式)處理。在微波輻射下將反應混合物在150°C加熱給定

時間(參見表63)且分配於DCM與H₂O之間。將有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

【0373】

方法F (使用NaH作為鹼進行酚烷基化)

在0℃向化合物Ia (1當量)於無水THF (9.7 mL/mmol)中之溶液中添加NaH (5當量，以60%於礦物油中之分散液的形式)。將懸浮液攪拌10 min且在0℃添加適當鹵化物(1.1至1.5當量)。將反應混合物在給定溫度攪拌給定時間(參見表63)。在需要達到完全反應時，添加額外量之NaH (5當量，以60%於礦物油中之分散液的形式)及/或鹵化物BB-9 (3當量)。將混合物用水在0℃淬滅且用EtOAc萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC或使用方法11藉由製備型LC-MS純化粗產物。

【0374】

方法G (使用K₂CO₃作為鹼進行酚烷基化)

向化合物Ia (1當量)於DMF (8.5 mL/mmol)中之經攪拌懸浮液中添加K₂CO₃ (3當量)，之後添加適當鹵化物(5當量)。在微波輻射下將反應混合物在給定溫度攪拌給定時間(參見表63)。將混合物分配於EtOAc與H₂O之間，且將有機相用水及鹽水洗滌、經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

【0375】

方法H (使用光延條件進行酚烷基化)

在氬氣下向化合物Ia(1當量)及醇(3當量)於甲苯(8 mL/mmol)中之溶液中添加1 M(三丁基亞磷烷基)乙腈於甲苯中之溶液(1.5當量)。將反應混

合物加熱至110℃且攪拌給定時間(參見表63)。將混合物用水淬滅且用DCM萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC及/或使用方法11藉由製備型LC-MS純化粗產物。

表63

Ih	名稱	反應物 Ia	胺/鹵化物/醇/硼試劑	方法T [°C] 時間[h]	t _R [min] (LC/MS 方法)	MS-資料m/z [M+H] ⁺
Ih-1	5-(1-(2-氟-6-甲基苯基)哌啶-4-基)-2-甲基-7-(3-三氟甲基-[6- ² H]吡啶-2-基-甲基)-2,4,5,7-四氫-6H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例23)	Ia-9	-	A RT 48	1.00 (II)	504.12
Ih-2	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(6-氟-3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例36)	Ia-9	-	B 100 3	1.03	521.11
Ih-3	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-(6-甲基-3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例37)	Ia-9	三甲基硼氧雜環己烷	C 100 2	1.03 (II)	517.13
Ih-4	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(6-甲氧基-3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例38)	Ia-9	25% NaOMe 於MeOH 中之溶液	D 70 2	1.05 (II)	533.13
Ih-5	7-(6-二甲基胺基-3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例50)	Ia-9	2 M二甲胺於THF中之溶液	E 150 1	1.05 (II)	546.06
Ih-6	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-(6-甲基胺基-3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例51)	Ia-9	2 M甲胺於THF中之溶液	E 150 4	0.99 (II)	532.13
Ih-7	7-(2-環丙基甲氧基-苯甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例	Ia-39	(溴甲基)環丙烷	F RT to 70 120	1.20 (I)	504.25

	248)					
lh-8	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-[2-(氧雜環丁-3-基氧基)-苯甲基]-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例250)	la-39	3-溴氧雜環丁烷	G 150 7	1.10 (I)	506.20
lh-9	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-異丙氧基-苯甲基)-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例251)	la-39	2-丙醇	H 110 18	1.19 (I)	492.20

【0376】

式II化合物之合成

方法A (使用NaH烷基化)

在0℃向中間物C-2 (1當量)於無水THF (3至3.6 mL/mmol)及無水DMF (0.1至0.25 mL/mmol)之混合物中之懸浮液或溶液中添加NaH (2當量，以60%於礦物油中之分散液的形式)。將懸浮液在0℃攪拌10 min且在0℃添加BB-9 (1.2至1.5當量)。將反應混合物在給定溫度攪拌給定時間(參見表64)，用NaHCO₃飽和水溶液在0℃淬滅且用EtOAc或DCM萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

【0377】

方法B (光延)

在氬氣下向中間物C-2 (1當量)及醇BB-9 (1.1至1.3當量)於甲苯(7 mL/mmol)中之溶液或懸浮液中添加1 M (三丁基亞磷烷基)乙腈於甲苯中之溶液(2當量)。將反應混合物加熱至給定溫度且攪拌給定時間(參見表64)。在需要達到完全反應時，在氬氣下依序添加額外量之1 M (三丁基亞磷烷基)乙腈於甲苯中之溶液(0.2當量)。將混合物用水或NaHCO₃飽和水溶液淬滅且用EtOAc或DCM萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經

MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc或DCM/MeOH藉由CC純化粗產物。需要時，使用方法2、3、4或5藉由製備型LC-MS進行另外之純化。

表64

li	名稱	反應物 C-2	反應物 BB-9	方法T [°C] 時間[h]	t _R [min] (LC/MS 方法)	MS-資料 m/z [M+H] ⁺
li-1	3-[2-甲基-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-5-基]-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯	C-2-1	BB-9-1	A RT 18	0.94 (II)	480.08
li-2	4-[2-甲基-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-5-基]-哌啶-1-甲酸第三丁酯	C-2-2	BB-9-1	A RT 18	0.97 (II)	494.09
li-3	4-[2-甲基-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-5-基]-氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯	C-2-3	BB-9-1	A RT 18	0.98 (II)	508.19
li-4	4-[2-甲基-5-側氧基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-6-基]-哌啶-1-甲酸第三丁酯	C-2-4	BB-9-1	A RT 2	1.07 (I)	494.21
li-5	4-{2-甲基-6-側氧基-7-[1-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-2,4,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-5-基}-哌啶-1-甲酸第三丁酯	C-2-2	BB-9-15	B 110 24	1.07 (I)	508.26
li-6	4-[7-(2-環丙基-苯甲基)-2-甲基-6-側氧基-2,4,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-5-基]-哌啶-1-甲酸第三丁酯	C-2-2	BB-9-9	B 110 1.5	1.05 (I)	466.03

【0378】

式Ij化合物之合成

方法A (布赫瓦爾德偶合)

於N₂下向中間物C-3 (1當量)、鹵基-(雜)芳烴BB-16 (1.1至2當量)及第三丁醇鈉(2至2.3當量)於甲苯(3至7.8 mL/mmol)中之混合物中添加

BINAP (0.2至0.3當量)及Pd₂(dba)₃ (0.1至0.15當量)。將反應混合物用N₂沖洗，在於給定溫度攪拌下加熱給定時間(參見表65)。將混合物分配於水與EtOAc或DCM之間，且將有機相用鹽水洗滌、經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc或DCM/MeOH藉由CC純化粗產物。需要時，使用方法1、3、4、5、6或10藉由製備型LC-MS進行另外之純化。

【0379】

方法B (芳族親核取代)

向中間物C-3 (1當量)及鹵基-(雜)芳烴BB-16 (1.2至2當量)於DMSO (1.5至4.5 mL/mmol)中之溶液中添加K₂CO₃或CsF (2當量)，且在可能之微波輻射下將混合物加熱至給定溫度並攪拌給定時間(參見表65)。將混合物分配於EtOAc與H₂O之間。將有機相用H₂O及鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。需要時，使用方法1藉由製備型LC-MS進行另外之純化。

表65

Ij	名稱	反應物 C-3	反應物 BB-16	方法 T [°C] 時間[h]	t _R [min] (LC/MS 方法)	MS-資 料m/z [M+H] ⁺
Ij-1	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-吡咯啉-3-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例44)	C-3-1	BB-16-1	A 110 2.5	0.92 (II)	488.06
Ij-2	5-[1-(2,6-二甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例47)	C-3-2	BB-16-2	A 110 18	1.08 (II)	498.01
Ij-3	5-[1-(2-甲氧基-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例48)	C-3-2	BB-16-3	A 110 18	0.91 (II)	514.01
Ij-4	3-氟-2-{4-[2-甲基-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-5-基]-哌	C-3-2	BB-16-5	B 100 3.5	1.02 (II)	513.00

	啉-1-基}-苯甲腈(實例49)					
Ij-5	5-[1-(2,6-二甲基-苯基)-吡咯啉-3-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	C-3-1	BB-16-2	A 110 18	0.95 (II)	484.10
Ij-6	5-(2'-氟-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例52)	C-3-2	BB-16-6	A 110 18	1.01 (II)	503.10
Ij-7	5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例54)	C-3-2	BB-16-7	A 110 18	1.01 (II)	515.11
Ij-8	5-(3'-氟-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶基-4-基)-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例68)	C-3-2	BB-16-8	A 110 18	0.90 (II)	489.12
Ij-9	2-甲基-5-(3'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶基-4-基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例69)	C-3-2	BB-16-9	A 110 18	0.73 (II)	485.12
Ij-10	5-(3'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶基-4-基)-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例70)	C-3-2	BB-16-10	A 110 18	0.74 (II)	501.11
Ij-11	4'-甲基-4-[2-甲基-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-5-基]-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-2'-甲腈(實例85)	C-3-2	BB-16-11	A 110 18	0.98 (II)	510.11
Ij-12	5-(4'-氟-2'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例86)	C-3-2	BB-16-12	A 110 18	0.74 (II)	503.10
Ij-13	5-(2',4'-二甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	C-3-2	BB-16-13	A 110 18	0.76 (II)	531.09

	(實例95)					
Ij-14	5-[1-(4-甲氧基-6-甲基-嘧啶-5-基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例96)	C-3-2	BB-16-14	A 110 18	0.84 (II)	516.11
Ij-15	5-[1-(4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例100)	C-3-2	BB-16-15	A 110 18	0.93 (II)	532.09
Ij-16	1,3-二甲基-5-{4-[2-甲基-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-5-基]-哌啶-1-基}-1H-吡唑-4-甲腈 (實例229)	C-3-2	BB-16-16	B 130 2.5 微波	1.04 (I)	513.01
Ij-18	5-[1-(2-氟-6-三氟甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例243)	C-3-2	BB-16-19	A 110 2.5	1.22 (I)	556.19
Ij-19	5-[1-(2-氟-6-三氟甲氧基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例244)	C-3-2	BB-16-20	A 110 2.5	1.22 (I)	572.17
Ij-20	5-[1-(2-氯-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例245)	C-3-2	BB-16-21	A 110 2.5	1.22 (I)	518.17
Ij-21	5-[1-(2-異丙基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例257)	C-3-2	BB-16-22	A 110 2	1.06 (I)	512.24
Ij-22	5-[1-(2-環丙基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例258)	C-3-2	BB-16-23	A 110 2	1.02 (I)	510.24
Ij-23	6-[1-(2-氟-6-三氟甲氧基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-4-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(實例270)	C-3-4	BB-16-20	A 110 18	1.25 (I)	572.23
Ij-24	6-[1-(2-氟-6-三氟甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-4-(2-三氟甲	C-3-4	BB-16-19	A 100	1.24 (I)	556.23

	基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮 (實例271)			18		
Ij-25	5-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮 (實例272)	C-3-2	BB-16-24	A 100 2.5	1.19 (I)	522.18
Ij-26	5-[1-(2,6-二氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮 (實例273)	C-3-2	BB-16-25	A 100 2.5	1.15 (I)	506.18
Ij-27	5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2-甲基-7-[1-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	C-3-5	BB-16-7	A 100 2	1.11 (I)	529.16
Ij-28	3-氟-2-(4-{2-甲基-6-側氧基-7-[1-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-2,4,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-5-基}-哌啶-1-基)-苯甲脒	C-3-5	BB-16-5	B 100 5	1.13 (I)	527.27
Ij-29	5-[1-(2,6-二氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-[1-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	C-3-5	BB-16-25	A 100 2	1.16 (I)	520.27
Ij-30	7-(2-環丙基-苯甲基)-5-[1-(2-氟-6-三氟甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例280)	C-3-6	BB-16-19	A 100 4	1.22 (I)	528.31
Ij-31	7-(2-環丙基-苯甲基)-5-[1-(2-氟-6-三氟甲氧基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例281)	C-3-6	BB-16-20	A 100 1.5	1.22 (I)	544.31
Ij-32	2-{4-[7-(2-環丙基-苯甲基)-2-甲基-6-側氧基-2,4,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-5-基]-哌啶-1-基}-3-氟-苯甲脒 (實例282)	C-3-6	BB-16-5	B 100 4	1.13 (I)	485.25
Ij-33	7-(2-環丙基-苯甲基)-5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮 (實例283)	C-3-6	BB-16-7	A 100 2	1.10 (I)	487.28
Ij-34	5-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-	C-3-6	BB-16-24	A	1.19 (I)	494.27

	基]-7-(2-環丙基-苯甲基)-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮 (實例284)			100 2		
Ij-35	7-(2-環丙基-苯甲基)-5-[1-(2,6-二氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮 (實例285)	C-3-6	BB-16-25	A 100 5	1.14 (I)	478.31
Ij-36	5-[1-(2-乙基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮 (實例299)	C-3-2	BB-16-26	A 100 1	1.12 (I)	516.35
Ij-37	5-[1-(2-二氟甲基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例300)	C-3-2	BB-16-27	A 100 1	1.18 (I)	538.35
Ij-38	6-[1-(2-二氟甲基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(實例301)	C-3-4	BB-16-27	A 100 4	1.18 (I)	538.29
Ij-40	6-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮 (實例302)	C-3-4	BB-16-24	A 100 4	1.21 (I)	522.27
Ij-41	5-[1-(2-環丙基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例303)	C-3-2	BB-16-28	A 100 4	1.21 (I)	528.35
Ij-42	6-[1-(2-環丙基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(實例304)	C-3-4	BB-16-28	A 100 2.5	1.22 (I)	528.32
Ij-43	7-(2-環丙基-苯甲基)-5-[1-(2-環丙基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮 (實例307)	C-3-6	BB-16-28	A 100 3	1.21 (I)	500.36
Ij-44	7-(2-環丙基-苯甲基)-5-[1-(2-二氟甲基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例308)	C-3-6	BB-16-27	A 100 3	1.17 (I)	510.36

【0380】

方法D (多步驟)

步驟A：芳族親核取代

向胺C-3 (1當量)及鹵化物BB-16 (2當量)於DMSO (3.4 mL/mmol)中之溶液中添加CsF (2當量)。在可能之微波輻射下將反應混合物在給定溫度加熱給定時間(參見表66)且分配於EtOAc與水之間。將有機相用水及鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。

表66

Ij-A	名稱	反應物 C-3	反應物 BB-16	T [°C] 時間[h]	t _R [min] (LC/MS 方法)	MS-資 料m/z [M+H] ⁺
Ij-17A	1,3-二甲基-5-{4-[2-甲基-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-5-基]-吡啶-1-基}-1H-吡唑-4-甲醛	C-3-2	BB-16-17	150 3 微波	1.01 (I)	516.21

【0381】

步驟B：去羥基化

向Ij-A (1當量)於MeOH (8 mL/mmol)中之溶液中添加甲苯-4-磺酸單水合物(0.25當量)，且將反應混合物在微波條件下在120°C加熱給定時間(參見表67)。將混合物真空濃縮且分配於EtOAc與NaHCO₃飽和水溶液之間。將有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc/MeOH藉由CC純化粗產物。

表67

Ij-B	名稱	反應物 Ij-A	時間 [h]	t _R [min] (LC/MS 方法)	MS-資 料m/z [M+H] ⁺
Ij-17B	5-[1-(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基)-吡啶-4-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	Ij-17A	9	0.86 (I)	488.21

【0382】

步驟C：氯化

向Ij-B (1當量)於THF (5 mL/mmol)中之溶液中添加NCS (1.4當量)，且將反應混合物在RT攪拌給定時間(參見表68)。將混合物分配於EtOAc與水之間，且將有機相用鹽水洗滌、經MgSO₄乾燥且真空濃縮。使用Hept/EtOAc藉由CC純化粗產物。需要時，使用方法5藉由製備型LC-MS進行另外之純化。

表68

Ij	名稱	反應物 Ij-B	時間 [h]	t _R [min] (LC/MS 方法)	MS-資 料m/z [M+H] ⁺
Ij-17	5-[1-(4-氯-2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(實例238)	Ij-17B	0.5	1.11 (I)	522.17

【0383】

式Ia、Ic或Ij化合物之對掌性分離

式Ia、Ic或Ij之外消旋體係使用製備型對掌性HPLC或SFC (裝備有給定管柱且用給定參數溶離(參見表69)，偵測：UV 210 nm)經分離為相對映異構體。

【0384】 兩種對映異構體係藉由分析型對掌性HPLC或SFC (裝備有給定Daicel管柱且用給定參數溶離(參見表69)，偵測：UV 210至280 nm)表徵。

【0385】 分子Ik-70 (實例324，對映異構體B)之絕對構形係藉由單晶X射線繞射(獲自iPrOH之適合晶體)評定且經證明呈絕對(R)-構形。因此，分子Ik-69 (實例323，對映異構體A)之絕對構形經指定(S)。類似地，對於以下表69中列舉的其中R⁴表示甲基的所有實例化合物，可假定在以

下揭示之活體外生物分析中顯示較高活性的對映異構體具有絕對(S)-構形。

表69

Ik	名稱	外消旋體 Ia、Ic或 Ij	管柱 溶離劑 流量 (製備型)	管柱 溶離劑 流量 (分析型)	t _R [min] 對掌性 HPLC
Ik-1	5-[(R)-或(S)-1-(2,6-二甲基-苯基)-吡咯啉-3-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體A)(實例57)	Ij-5	ChiralCel OD-H 20x250 mm, 5 μm Hept/(EtOH+0.1 % DEA) 70/30 16 mL/min	ChiralCel OD-H 4.6x250 mm, 5 μm (Hept+0.05% DEA)/(EtOH+0.0 5% DEA) 70/30 0.8 mL/min	5.97
Ik-2	5-[(S)-或(R)-1-(2,6-二甲基-苯基)-吡咯啉-3-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體B)(實例58)				8.36
Ik-3	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-((S)-或(R)-2-氟-丙基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體B)(實例185)	Ic-71	ChiralPak ID 20x250 mm, 5 μm Hept/(EtOH+0.1 % DEA) 90/10 16 mL/min	ChiralPak ID 4.6x250 mm, 5 μm (Hept+0.02% DEA)/(EtOH+0.0 2% DEA) 90/10 0.8 mL/min	12.8
Ik-4	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-((R)-或(S)-2-氟-丙基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體A)(實例186)				10.0
Ik-5	2-((S)-或(R)-2,2-二氟-1-甲基-乙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體B)(實例187)	Ic-72	ChiralPak IC 30x250 mm, 5 μm Hept/(EtOH+0.1 % DEA) 90/10 34 mL/min	ChiralPak IC 4.6x250 mm, 5 μm (Hept+0.02% DEA)/(EtOH+0.0 2% DEA) 90/10 0.8 mL/min	10.29
Ik-6	2-((R)-或(S)-2,2-二氟-1-甲基-乙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-				8.49

	2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體A) (實例188)				
Ik-7	2-((R)-或(S)-2,2-二氟-環丙基甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體A) (實例189)	Ic-73	ChiralPak IG 20x250 mm, 5 μm Hept/(EtOH+0.1 % DEA) 70/30 16 mL/min	ChiralPak IG 4.6x250 mm, 5 μm (Hept+0.02% DEA)/(EtOH+0.0 2% DEA) 70/30 0.8 mL/min	8.12
Ik-8	2-((S)-或(R)-2,2-二氟-環丙基甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體B) (實例190)				9.87
Ik-9	(R)-或(S)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2,7-二甲基-4-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(對映異構體A) (實例202)	Ia-22	Chiralpak IA 30x250 mm, 5 μm CO ₂ /(2-丙醇 +0.1%DEA) 90/10 160 mL/min 100巴, 40℃	Chiralpak IA 4.6x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 85/15 4 mL/min 150巴, 40℃	1.73
Ik-10	(S)-或(R)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2,7-二甲基-4-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(對映異構體B) (實例203)				2.02
Ik-11	(R)-或(S)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2,4-二甲基-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體A) (實例220)	Ia-26	Chiralpak IC 30x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 80/20 160 mL/min 100巴, 40℃	Chiralpak IC 4.6x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 80/20 4 mL/min 150巴, 40℃	1.81
Ik-12	(S)-或(R)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2,4-二甲基-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體B) (實例221)				2.82
Ik-13	5-[(S)-或(R)-1-(2-氟-6-甲基-苯基)-氮雜環庚烷-4-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡	Ia-27	Chiralpak AD-H 30x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH	Chiralpak AD-H 4.6x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 85/15	3.69

	唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體A) (實例225)		85/15 160 mL/min 100巴, 40℃	4 mL/min 150巴, 40℃	
Ik-14	5-[(R)-或(S)-1-(2-氟-6-甲基-苯基)-氮雜環庚烷-4-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體B) (實例226)				2.77
Ik-15	5-[(R)-或(S)-1-(2-氟-6-甲基-苯基)-3-甲基-吡咯啶-3-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體A) (實例234)	Ia-33	Chiralpak AD-H 30x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 80/20 160 mL/min 100巴, 40℃	Chiralpak AD-H 4.6x250 mm, 5 μm CO ₂ /(EtOH+1% DEA) 85/15 4 mL/min 150巴, 40℃	1.40
Ik-16	5-[(S)-或(R)-1-(2-氟-6-甲基-苯基)-3-甲基-吡咯啶-3-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體B) (實例235)				1.82
Ik-17	5-[(R)-或(S)-1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-3-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體A) (實例241)	Ia-37	Chiralpak IF 30x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 75/25 160 mL/min 100巴, 40℃	Chiralpak IF 4.6x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 75/25 4 mL/min 150巴, 40℃	2.07
Ik-18	5-[(S)-或(R)-1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-3-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體B) (實例242)				2.70
Ik-19	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-[(R)-或(S)-1-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體A) (實例246)	Ia-38	Chiralpak AZ-H 30x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 75/25 160 mL/min 100巴, 40℃	Chiralpak AZ-H 4.6x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 75/25 4 mL/min 150巴, 40℃	1.88
Ik-20	5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-[(S)-或(R)-1-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體B) (實例247)				2.63
Ik-21	(R)-或(S)-2-(2,2-二氟-丙	Ic-93	Regis (R,R)	Regis (R,R)	1.57

	基)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-4-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(對映異構體A) (實例253)		Whelk-O1 30x250 mm, 5 μm CO ₂ /(MeCN/ EtOH 1/1) 70/30 160 mL/min 100巴, 40℃	Whelk-O1 4.6x250 mm, 5 μm CO ₂ /(MeCN/ EtOH 1/1) 70/30 4 mL/min 150巴, 40℃	
Ik-22	(S)-或(R)-2-(2,2-二氟-丙基)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-4-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(對映異構體B) (實例254)				2.09
Ik-23	(R)-或(S)-1-(2,2-二氟-丙基)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-4-(2-三氟甲基-苯基)-1,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(對映異構體A) (實例255)	Id-9	Regis (R,R) Whelk-O1 30x250 mm, 5 μm CO ₂ /(MeCN/ EtOH 1/1) 70/30 160 mL/min 100巴, 40℃	Regis (R,R) Whelk-O1 4.6x250 mm, 5 μm CO ₂ /(MeCN/ EtOH 1/1) 70/30 4 mL/min 150巴, 40℃	1.69
Ik-24	(S)-或(R)-1-(2,2-二氟-丙基)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-4-(2-三氟甲基-苯基)-1,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(對映異構體B) (實例256)				2.21
Ik-25	6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-4-[(R)-或(S)-1-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(對映異構體A) (實例261)	Ia-44	Chiralpak IG 30x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 70/30 160 mL/min 100巴, 40℃	Chiralpak IG 4.6x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 70/30 4 mL/min 150巴, 40℃	1.88
Ik-26	6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-4-[(S)-或(R)-1-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(對映異構體B) (實例262)				2.42
Ik-27	(R)-或(S)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-4-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(對映異構體A) (實例263)	Ib-10	Regis (R,R) Whelk-O1 30x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 60/40	Regis (R,R) Whelk-O1 4.6x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 60/40 4 mL/min	1.74

Ik-28	(S)-或(R)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-4-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(對映異構體B)		160 mL/min 100巴, 40℃	150巴, 40℃	2.30
Ik-29	(R)-或(S)-2-環丙基-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-4-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(對映異構體A) (實例265)	Ic-94	Regis (R,R) Whelk-O1 30x250 mm, 5 μm CO ₂ /(MeCN/ EtOH 1/1) 70/30 160 mL/min 100巴, 40℃	Regis (R,R) Whelk-O1 4.6x250 mm, 5 μm CO ₂ /(MeCN/ EtOH 1/1) 70/30 4 mL/min 150巴, 40℃	1.90
Ik-30	(S)-或(R)-2-環丙基-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-4-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(對映異構體B) (實例266)				2.48
Ik-31	(R)-或(S)-4-(2-環丙基-苯甲基)-6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-7-甲基-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(對映異構體A)	Ib-11	Chiralpak IB 30x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 75/25 160 mL/min 100巴, 40℃	Chiralpak IB 4.6x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 75/25 4 mL/min 150巴, 40℃	2.16
Ik-32	(S)-或(R)-4-(2-環丙基-苯甲基)-6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-7-甲基-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(對映異構體B) (實例274)				2.80
Ik-33	(R)-或(S)-4-(2-環丙基-苯甲基)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(對映異構體A)	Ib-12	Chiralpak IB 30x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 70/30 160 mL/min 100巴, 40℃	Chiralpak IB 4.6x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 75/25 4 mL/min 150巴, 40℃	2.16
Ik-34	(S)-或(R)-4-(2-環丙基-苯甲基)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(對映異構體B) (實例275)				3.06

Ik-35	(R)-或(S)-4-(2-環丙基-苯甲基)-2-(2,2-二氟-丙基)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(對映異構體A) (實例276)	Ic-95	Chiralpak IB 30x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 80/20 160 mL/min 100巴, 40℃	Chiralpak IB 4.6x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 80/20 4 mL/min 150巴, 40℃	1.56
Ik-36	(S)-或(R)-4-(2-環丙基-苯甲基)-2-(2,2-二氟-丙基)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(對映異構體B) (實例277)				2.32
Ik-37	(R)-或(S)-2-環丙基-4-(2-環丙基-苯甲基)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(對映異構體A) (實例278)	Ic-96	Chiralpak IB 30x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 75/25 160 mL/min 100巴, 40℃	Chiralpak IB 4.6x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 75/25 4 mL/min 150巴, 40℃	1.74
Ik-38	(S)-或(R)-2-環丙基-4-(2-環丙基-苯甲基)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(對映異構體B) (實例279)				2.42
Ik-39	5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2-甲基-7-[(R)-或(S)-1-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體A) (實例286)	Ij-27	Regis (R,R) WheIk-O1 30x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 70/30 160 mL/min 100巴, 40℃	Regis (R,R) WheIk-O1 4.6x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 70/30 4 mL/min 150巴, 40℃	2.12
Ik-40	5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2-甲基-7-[(S)-或(R)-1-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體B) (實例287)				2.66
Ik-41	3-氟-2-(4-{2-甲基-6-側氧基-7-[(R)-或(S)-1-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-2,4,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-5-基}-哌啶-1-基)-苯甲腈	Ij-28	Regis (R,R) WheIk-O1 30x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH	Regis (R,R) WheIk-O1 4.6x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 75/25	2.81

	(對映異構體A) (實例288)		75/25 160 mL/min 100巴, 40℃	4 mL/min 150巴, 40℃	
Ik-42	3-氟-2-(4-{2-甲基-6-側氧基-7-[(S)-或(R)-1-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-2,4,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-5-基}-哌啶-1-基)-苯甲腈(對映異構體B) (實例289)				3.32
Ik-43	5-[1-(2,6-二氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-[(R)-或(S)-1-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體A) (實例290)	Ij-29	Regis (R,R) Whelk-O1 30x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 80/20 160 mL/min 100巴, 40℃	Regis (R,R) Whelk-O1 4.6x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 80/20 4 mL/min 150巴, 40℃	2.61
Ik-44	5-[1-(2,6-二氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-[(S)-或(R)-1-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體B) (實例291)				3.11
Ik-45	(R)-或(S)-2-環丙基-4-(2-環丙基-苯甲基)-6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-7-甲基-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(對映異構體A) (實例293)	Ic-97	Chiralpak AD-H 30x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 70/30 160 mL/min 100巴, 40℃	Chiralpak AD-H 4.6x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 70/30 4 mL/min 150巴, 40℃	1.42
Ik-46	(S)-或(R)-2-環丙基-4-(2-環丙基-苯甲基)-6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-7-甲基-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(對映異構體B) (實例292)				1.97
Ik-47	(R)-或(S)-6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-7-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(對映異構體A) (實例295)	Ib-14	Regis (R,R) Whelk-O1 30x250 mm, 5 μm CO ₂ /(MeCN/ EtOH 1/1) 65/35 160 mL/min 100巴, 40℃	Regis (R,R) Whelk-O1 4.6x250 mm, 5 μm CO ₂ /(MeCN/ EtOH 1/1) 65/35 4 mL/min 150巴, 40℃	1.80
Ik-48	(S)-或(R)-6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-7-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并				2.50

	[4,3-d]嘧啶-5-酮(對映異構體B)				
Ik-49	(R)-或(S)-2-環丙基-6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-7-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(對映異構體A) (實例296)	Ic-98	Chiralpak IE 30x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 65/35 160 mL/min 100巴, 40°C	Chiralpak IE 4.6x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 65/35 4 mL/min 150巴, 40°C	1.89
Ik-50	(S)-或(R)-2-環丙基-6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-7-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(對映異構體B) (實例297)				2.39
Ik-51	(R)-或(S)-6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2,7-二甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(對映異構體A) (實例298)	Ic-99	Chiralpak IE 30x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 75/25 160 mL/min 100巴, 40°C	Chiralpak IE 4.6x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 75/25 4 mL/min 150巴, 40°C	2.56
Ik-52	(S)-或(R)-6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2,7-二甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(對映異構體B)				3.19
Ik-53	(R)-或(S)-2-(2,2-二氟-丙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體A) (實例305)	Ic-100	Regis (R,R) Whelk-O1 30x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 70/30 160 mL/min 100巴, 40°C	Regis (R,R) Whelk-O1 4.6x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 70/30 4 mL/min 150巴, 40°C	2.24
Ik-54	(S)-或(R)-2-(2,2-二氟-丙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體B) (實例306)				2.76
Ik-55	(R)-或(S)-2-環丙基-5-[1-	Ia-55	Chiralpak IC	Chiralpak IC	1.19

	(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體A) (實例309)		30x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 65/35 160 mL/min 100巴, 40℃	4.6x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 65/35 4 mL/min 150巴, 40℃	
Ik-56	(S)-或(R)-2-環丙基-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體B) (實例310)				1.59
Ik-57	(R)-或(S)-2-環丙基-5-[1-(2-二氟甲基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體A) (實例311)	Ia-56	Chiralpak IC 30x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 75/25 160 mL/min 100巴, 40℃	Chiralpak IC 4.6x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 75/25 4 mL/min 150巴, 40℃	1.22
Ik-58	(S)-或(R)-2-環丙基-5-[1-(2-二氟甲基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體B) (實例312)				1.62
Ik-59	(R)-或(S)-5-[1-(2-二氟甲基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2,4-二甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體A) (實例314)	Ia-57	Chiralpak IC 30x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 80/20 160 mL/min 100巴, 40℃	Chiralpak IC 4.6x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 80/20 4 mL/min 150巴, 40℃	1.33
Ik-60	(S)-或(R)-5-[1-(2-二氟甲基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2,4-二甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體B) (實例315)				1.80
Ik-61	(R)-或(S)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體A)	Ib-13	Chiralpak AD-H 30x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 55/45 160 mL/min	Chiralpak AD-H 4.6x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 55/45 4 mL/min 150巴, 40℃	0.86

Ik-62	(S)-或(R)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體B) (實例316)		100巴, 40℃		1.20
Ik-63	(R)-或(S)-7-(2-環丙基-苯甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2,4-二甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體A) (實例317)	Ia-58	Chiralpak AD-H 30x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 70/30 160 mL/min 100巴, 40℃	Chiralpak AD-H 4.6x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 70/30 4 mL/min 150巴, 40℃	1.75
Ik-64	(S)-或(R)-7-(2-環丙基-苯甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2,4-二甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體B) (實例318)				2.32
Ik-65	(R)-或(S)-5-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2,4-二甲基-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體A) (實例319)	Ia-59	Chiralpak IC 30x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 70/30 160 mL/min 100巴, 40℃	Chiralpak IC 4.6x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 70/30 4 mL/min 150巴, 40℃	1.32
Ik-66	(S)-或(R)-5-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2,4-二甲基-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體B) (實例320)				1.78
Ik-67	(R)-或(S)-5-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-環丙基-苯甲基)-2,4-二甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體A) (實例321)	Ia-60	Chiralpak IB 30x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 70/30 160 mL/min 100巴, 40℃	Chiralpak IB 4.6x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 70/30 4 mL/min 150巴, 40℃	1.97
Ik-68	(S)-或(R)-5-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-環丙基-苯甲基)-2,4-二甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體B) (實例322)				2.46
Ik-69	(S)-7-(2-環丙基-苯甲基)-5-[1-(2-二氟甲基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2,4-二甲	Ia-61	Chiralpak AD-H 30x250 mm, 5 μm	Chiralpak AD-H 4.6x250 mm, 5 μm	1.34

	基-2,4,5,7-四氫-吡唑并 [3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異 構體A) (實例323)		CO ₂ /EtOH 75/25 160 mL/min 100巴, 40℃	CO ₂ /EtOH 70/30 4 mL/min 150巴, 40℃	
Ik-70	(R)-7-(2-環丙基-苯甲基)- 5-[1-(2-二氟甲基-6-氟-苯 基)-哌啶-4-基]-2,4-二甲 基-2,4,5,7-四氫-吡唑并 [3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異 構體B) (實例324)				1.70
Ik-71	(R)-或(S)-7-(2-環丙基-苯 甲基)-5-[1-(2-環丙基-6- 氟-苯基)-哌啶-4-基]-2,4- 二甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑 并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映 異構體A) (實例325)	Ia-62	Chiralpak AD-H 30x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 70/30 160 mL/min 100巴, 40℃	Chiralpak AD-H 4.6x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 70/30 4 mL/min 150巴, 40℃	1.59
Ik-72	(S)-或(R)-7-(2-環丙基-苯 甲基)-5-[1-(2-環丙基-6- 氟-苯基)-哌啶-4-基]-2,4- 二甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑 并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映 異構體B) (實例326)				2.16
Ik-73	(R)-或(S)-6-[1-(2-氯-6-氟- 苯基)-哌啶-4-基]-2-環丙 基-7-甲基-4-(2-三氟甲基- 苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡 唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(對 映異構體A) (實例327)	Ic-101	Chiralpak AD-H 30x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 85/15 160 mL/min 100巴, 40℃	Chiralpak AD-H 4.6x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 85/15 4 mL/min 150巴, 40℃	1.93
Ik-74	(S)-或(R)-6-[1-(2-氯-6-氟- 苯基)-哌啶-4-基]-2-環丙 基-7-甲基-4-(2-三氟甲基- 苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡 唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮(對 映異構體B) (實例328)				2.51
Ik-75	(R)-或(S)-2-環丙基-6-[1- (2-二氟甲基-6-氟-苯基)- 哌啶-4-基]-7-甲基-4-(2- 三氟甲基-苯甲基)- 2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3- d]嘧啶-5-酮(對映異構體 A) (實例329)	Ic-102	Regis (R,R) Whelk-O1 30x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 65/35 160 mL/min 100巴, 40℃	Regis (R,R) Whelk-O1 4.6x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 65/35 4 mL/min 150巴, 40℃	1.82
Ik-76	(S)-或(R)-2-環丙基-6-[1- (2-二氟甲基-6-氟-苯基)- 哌啶-4-基]-7-甲基-4-(2- 三氟甲基-苯甲基)- 2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-				2.47

	d]嘧啶-5-酮(對映異構體B) (實例330)				
Ik-77	(R)-或(S)-5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2,4-二甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體A) (實例331)	Ia-65	Chiralpak IC 30x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 60/40 160 mL/min 100巴, 40℃	Chiralpak IC 4.6x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 60/40 4 mL/min 150巴, 40℃	1.22
Ik-78	(S)-或(R)-5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2,4-二甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體B) (實例332)				1.78
Ik-79	(R)-或(S)-5-[1-(2-環丙基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2,4-二甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體A) (實例333)	Ia-66	Chiralpak IC 30x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 75/25 160 mL/min 100巴, 40℃	Chiralpak IC 4.6x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 75/25 4 mL/min 150巴, 40℃	1.55
Ik-80	(S)-或(R)-5-[1-(2-環丙基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2,4-二甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體B) (實例334)				2.18
Ik-81	(R)-或(S)-5-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-環丙基-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體A) (實例335)	Ia-67	Chiralpak IC 30x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 70/30 160 mL/min 100巴, 40℃	Chiralpak IC 4.6x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 70/30 4 mL/min 150巴, 40℃	1.41
Ik-82	(S)-或(R)-5-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-環丙基-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體B) (實例336)				2.01
Ik-83	(R)-或(S)-5-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-環丙基-7-(2-環丙基-苯甲基)-4-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映	Ia-69	Chiralpak AD-H 30x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 50/50	Chiralpak AD-H 4.6x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 50/50 4 mL/min	1.24

	異構體A) (實例337)		160 mL/min 100巴, 40℃	150巴, 40℃	
Ik-84	(S)-或(R)-5-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-環丙基-7-(2-環丙基-苯甲基)-4-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體B) (實例338)				1.81
Ik-85	(R)-或(S)-2-環丙基-7-(2-環丙基-苯甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體A) (實例339)	Ia-68	Chiralpak AD-H 30x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 50/50 160 mL/min 100巴, 40℃	Chiralpak AD-H 4.6x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 50/50 4 mL/min 150巴, 40℃	1.07
Ik-86	(S)-或(R)-2-環丙基-7-(2-環丙基-苯甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體B) (實例340)				1.55
Ik-87	(R)-或(S)-2-環丙基-5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體A) (實例344)	Ia-70	Chiralpak IC 30x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 65/35 160 mL/min 100巴, 40℃	Chiralpak IC 4.6x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 65/35 4 mL/min 150巴, 40℃	1.47
Ik-88	(S)-或(R)-2-環丙基-5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體B) (實例345)				2.42
Ik-89	(R)-或(S)-5-(4'-二氟甲基-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2,4-二甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體A) (實例346)	Ia-71	Chiralpak IC 30x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 80/20 160 mL/min 100巴, 40℃	Chiralpak IC 4.6x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 80/20 4 mL/min 150巴, 40℃	1.45
Ik-90	(S)-或(R)-5-(4'-二氟甲基-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2,4-二甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡				2.28

	唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體B) (實例347)				
Ik-91	(R)-或(S)-5-[1-(2-二氟甲基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體A) (實例348)	Ib-17	ChiralCel OZ-H 30x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 60/40 160 mL/min 100巴, 40℃	ChiralCel OZ-H 4.6x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 60/40 4 mL/min 150巴, 40℃	0.91
Ik-92	(S)-或(R)-5-[1-(2-二氟甲基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體B) (實例349)				1.37
Ik-93	(R)-或(S)-5-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體A) (實例350)	Ib-18	ChiralCel OZ-H 30x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 50/50 160 mL/min 100巴, 40℃	ChiralCel OZ-H 4.6x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 50/50 4 mL/min 150巴, 40℃	0.93
Ik-94	(S)-或(R)-5-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體B) (實例351)				1.53
Ik-95	(R)-或(S)-5-(4'-二氟甲基-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體A) (實例352)	Ib-19	ChiralCel OZ-H 30x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 60/40 160 mL/min 100巴, 40℃	ChiralCel OZ-H 4.6x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 60/40 4 mL/min 150巴, 40℃	0.93
Ik-96	(S)-或(R)-5-(4'-二氟甲基-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體B) (實例353)				1.42
Ik-97	(R)-或(S)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2,4-二甲基-7-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	Ia-75	Chiralpak IC 30x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 50/50	Chiralpak IC 4.6x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 50/50 4 mL/min	0.98

	(對映異構體A) (實例354)		160 mL/min 100巴, 40℃	150巴, 40℃	
Ik-98	(S)-或(R)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2,4-二甲基-7-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體B) (實例355)				1.37
Ik-99	(R)-或(S)-5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2,4-二甲基-7-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體A) (實例356)	Ia-76	Chiralpak IC 30x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 50/50 160 mL/min 100巴, 40℃	Chiralpak IC 4.6x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 50/50 4 mL/min 150巴, 40℃	1.11
Ik-100	(S)-或(R)-5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2,4-二甲基-7-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體B) (實例357)				2.02
Ik-101	(R)-或(S)-2-環丙基-5-(4'-二氟甲基-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體A) (實例358)	Ia-77	Chiralpak IC 30x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 70/30 160 mL/min 100巴, 40℃	Chiralpak IC 4.6x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 70/30 4 mL/min 150巴, 40℃	1.19
Ik-102	(S)-或(R)-2-環丙基-5-(4'-二氟甲基-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體B) (實例359)				1.66
Ik-103	(R)-或(S)-5-[1-(2-溴-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-環丙基-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體A) (實例360)	Ia-78	Chiralpak IC 30x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 65/35 160 mL/min 100巴, 40℃	Chiralpak IC 4.6x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 65/35 4 mL/min 150巴, 40℃	1.34
Ik-104	(S)-或(R)-5-[1-(2-溴-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-環丙				1.86

	基-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體B) (實例361)				
Ik-105	(R)-或(S)-5-(2'-甲氧基-4'-三氟甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2,4-二甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體A) (實例362)	Ia-79	Chiralpak IC 30x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 70/30 160 mL/min 100巴, 40℃	Chiralpak IC 4.6x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 70/30 4 mL/min 150巴, 40℃	1.03
Ik-106	(S)-或(R)-5-(2'-甲氧基-4'-三氟甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2,4-二甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體B) (實例363)				1.37
Ik-107	(R)-或(S)-7-(2-環丙基-苯甲基)-5-(4'-二氟甲基-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2,4-二甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體A) (實例366)	Ia-81	Chiralpak AD-H 30x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 60/40 160 mL/min 100巴, 40℃	Chiralpak AD-H 4.6x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 60/40 4 mL/min 150巴, 40℃	0.99
Ik-108	(S)-或(R)-7-(2-環丙基-苯甲基)-5-(4'-二氟甲基-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2,4-二甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體B) (實例367)				1.33
Ik-109	(R)-或(S)-7-(2-環丙基-苯甲基)-5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2,4-二甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體A) (實例368)	Ia-80	Chiralpak AD-H 30x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 50/50 160 mL/min 100巴, 40℃	Chiralpak AD-H 4.6x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 50/50 4 mL/min 150巴, 40℃	0.99
Ik-110	(S)-或(R)-7-(2-環丙基-苯甲基)-5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2,4-二甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并				1.39

	[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體B) (實例369)				
Ik-111	(R)-或(S)-7-(2-環丙基-苯甲基)-5-(4'-二氟甲基-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體A) (實例370)	Ib-20	Chiralpak IF 30x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 65/35 160 mL/min 100巴, 40°C	Chiralpak IF 4.6x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 65/35 4 mL/min 150巴, 40°C	1.52
Ik-112	(S)-或(R)-7-(2-環丙基-苯甲基)-5-(4'-二氟甲基-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體B) (實例371)				1.94
Ik-113	(R)-或(S)-5-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-環丙基-苯甲基)-4-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體A) (實例372)	Ib-21	Chiralpak IF 30x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 55/45 160 mL/min 100巴, 40°C	Chiralpak IF 4.6x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 55/45 4 mL/min 150巴, 40°C	1.54
Ik-114	(S)-或(R)-5-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-環丙基-苯甲基)-4-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體B) (實例373)				2.05
Ik-115	(R)-或(S)-7-(2-環丙基-苯甲基)-5-(2'-甲氧基-4'-三氟甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2,4-二甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體A) (實例374)	Ia-84	Chiralpak AD-H 30x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 60/40 160 mL/min 100巴, 40°C	Chiralpak AD-H 4.6x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 60/40 4 mL/min 150巴, 40°C	0.90
Ik-116	(S)-或(R)-7-(2-環丙基-苯甲基)-5-(2'-甲氧基-4'-三氟甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2,4-二甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體B) (實例375)				1.26
Ik-117	(R)-或(S)-5-(4'-氯-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2,4-二甲	Ia-85	Chiralpak IC 30x250 mm, 5 μm	Chiralpak IC 4.6x250 mm, 5 μm	1.10

	基-7-(2-三氟甲基-苯甲 基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并 [3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異 構體A) (實例376)		CO ₂ /EtOH 55/45 160 mL/min 100巴, 40°C	CO ₂ /EtOH 55/45 4 mL/min 150巴, 40°C	
Ik- 118	(S)-或(R)-5-(4'-氯-2'-甲氧 基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3'] 聯吡啶基-4-基)-2,4-二甲 基-7-(2-三氟甲基-苯甲 基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并 [3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異 構體B) (實例377)				1.48
Ik- 119	(R)-或(S)-5-(4'-氯-2'-甲氧 基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3'] 聯吡啶基-4-基)-7-(2-環丙 基-苯甲基)-2,4-二甲基- 2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4- d]嘧啶-6-酮(對映異構體 A) (實例378)	Ia-86	Chiralpak AD-H 30x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 55/45 150 mL/min 100巴, 40°C	Chiralpak AD-H 4.6x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 55/45 4 mL/min 150巴, 40°C	1.23
Ik- 120	(S)-或(R)-5-(4'-氯-2'-甲氧 基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3'] 聯吡啶基-4-基)-7-(2-環丙 基-苯甲基)-2,4-二甲基- 2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4- d]嘧啶-6-酮(對映異構體 B) (實例379)				1.71
Ik- 121	(R)-或(S)-2-環丙基-7-(2- 環丙基-苯甲基)-5-(2'-甲 氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫 -2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)- 4-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑 并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映 異構體A) (實例380)	Ia-87	Chiralpak AD-H 30x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 50/50 160 mL/min 100巴, 40°C	Chiralpak AD-H 4.6x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 50/50 4 mL/min 150巴, 40°C	1.00
Ik- 122	(S)-或(R)-2-環丙基-7-(2- 環丙基-苯甲基)-5-(2'-甲 氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫 -2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)- 4-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑 并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映 異構體B) (實例381)				1.57
Ik- 123	(R)-或(S)-2-環丙基-7-(2- 環丙基-苯甲基)-5-(4'-二 氟甲基-2'-甲氧基-3,4,5,6- 四氫-2H-[1,3']聯吡啶基- 4-基)-4-甲基-2,4,5,7-四氫 -吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮	Ia-88	Chiralpak AD-H 30x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 55/45 160 mL/min	Chiralpak AD-H 4.6x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 55/45 4 mL/min 150巴, 40°C	0.94

	(對映異構體A) (實例382)		100巴, 40°C		
Ik-124	(S)-或(R)-2-環丙基-7-(2-環丙基-苯甲基)-5-(4'-二氟甲基-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體B) (實例383)				1.33
Ik-125	(R)-或(S)-5-[1-(2-溴-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-環丙基-苯甲基)-2,4-二甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體A) (實例384)	Ia-89	Chiralpak IF 30x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 50/50 160 mL/min 100巴, 40°C	Chiralpak IF 4.6x250 mm, 5 μm CO ₂ /EtOH 55/45 4 mL/min 150巴, 40°C	1.96
Ik-126	(S)-或(R)-5-[1-(2-溴-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-環丙基-苯甲基)-2,4-二甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(對映異構體B) (實例385)				2.77

【0386】

II.生物分析

活體外分析

將黏附細胞(CHO-K1 C5AR1 β-抑制蛋白細胞株，DiscoverX，CA USA)用PBS洗滌，藉由與解離緩衝劑(Gibco目錄號13151-014，2 mL/165 cm²培養皿)一起培育3分鐘來進行剝離，隨後用10 mL PBS (無Mg⁺⁺及Ca⁺⁺)洗滌且計數。7'500細胞/384孔經接種在384孔盤(細胞培養盤MTP384白色聚苯乙烯，Corning，目錄號3570)中於20微升/孔之細胞平板培養基(F12 HAMs/10% FCS/1% P/S)中並在37°C 培育/在5% CO₂下培育/培育24 h。

【0387】 將5 μl 6倍最終濃度之拮抗劑或DMSO對照物添加至分析培養基，且隨後添加5 μl 1至10 nM 6倍最終濃度之C5a促效劑。將細胞在1000 rpm下離心1 min並在37°C 培育1.5小時。在室溫使盤平衡若干分鐘，

之後添加12微升/孔偵測試劑(PathHunter偵測套組，DiscoverX，目錄號93-0001)。將盤在1000 rpm下離心1 min並在RT培育45分鐘，之後於Fluostar Optima, BMG Labtech上量測。使用內部軟體自某一連續稀釋範圍之拮抗劑計算IC₅₀值且以nmol/l給出。

【0388】 所計算之IC₅₀值可視日常細胞分析效能而波動。此類波動為熟習此項技術者已知。來自若干量測之平均IC₅₀值給定為幾何平均值。

【0389】 例示化合物之拮抗活性顯示於表70中。

表70：實例及其拮抗活性之清單

實例編號	化合物 N°	C5aR IC ₅₀ (nM)	實例編號	化合物 N°	C5aR IC ₅₀ (nM)	實例編號	化合物 N°	C5aR IC ₅₀ (nM)
1	Ia-1A	85	130	If-31	390	259	Ia-42	49
2	Ib-1	10	131	Ig-25	100	260	Ia-43	40
3	Ic-2	36	132	Ig-26	8	261	Ik-25	580
4	Id-1	293	133	Ig-27	22	262	Ik-26	472
5	Ia-2	16	134	Ig-28	13	263	Ik-27	21
6	Ib-2	9	135	Ig-29	17	264	Ia-45	216
7	Ic-1	16	136	Ig-30	163	265	Ik-29	12
8	Ic-3	14	137	Ig-31	81	266	Ik-30	356
9	Ic-4	8	138	Ia-16	11	267	Ia-46	201
10	Ie-1	341	139	Ig-32	18	268	Ia-47	72
11	Ia-3	603	140	Ig-33	18	269	Ia-48	193
12	Ia-4	226	141	Ig-34	21	270	Ij-23	54
13	Ia-5	28	142	Ig-35	32	271	Ij-24	51
14	Ib-3	466	143	Ig-36	17	272	Ij-25	18
15	Ia-6	45	144	Ig-37	14	273	Ij-26	13
16	Id-2	74	145	Ia-17	13	274	Ik-32	37
17	Ic-5	13	146	Ia-18	32	275	Ik-34	20
18	Ic-6	132	147	Ic-35	152	276	Ik-35	491
19	Ic-7	637	148	Ic-36	341	277	Ik-36	56
20	If-1	12	149	Ic-37	70	278	Ik-37	492
21	Ia-7	13	150	Ic-38	767	279	Ik-38	28
22	Ia-8	10	151	Ic-39	517	280	Ij-30	12
23	Ih-1	16	152	Ic-40	322	281	Ij-31	17
24	Ic-8	15	153	If-32	40	282	Ij-32	18
25	Ic-9	18	154	If-33	26	283	Ij-33	8
26	If-2	173	155	Ig-38	25	284	Ij-34	9
27	Ic-10	17	156	Ic-41	10	285	Ij-35	9
28	Ic-12	83	157	If-34	17	286	Ik-39	33
29	If-3	103	158	Ic-43	11	287	Ik-40	37
30	If-4	95	159	Ic-44	8	288	Ik-41	75

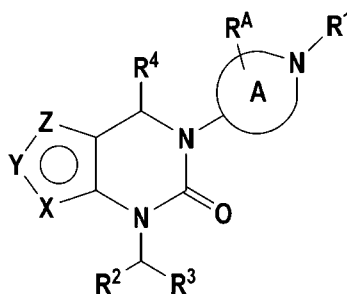
31	Ic-11	13	160	Ic-45	147	289	Ik-42	55
32	If-5	14	161	Ic-46	7	290	Ik-43	351
33	If-6	12	162	Ic-47	9	291	Ik-44	116
34	If-7	22	163	Ic-48	10	292	Ik-46	515
35	Ia-9	9	164	Ic-49	13	293	Ik-45	20
36	Ih-2	7	165	Ic-50	8	294	Ia-54	56
37	Ih-3	53	166	Ic-52	12	295	Ik-47	25
38	Ih-4	12	167	Ic-53	10	296	Ik-49	15
39	If-8	16	168	Ic-54	6	297	Ik-50	326
40	Ic-13	27	169	Ic-55	8	298	Ik-51	29
41	Ic-14	17	170	Ic-56	6	299	Ij-36	402
42	Ic-15	24	171	Ic-57	17	300	Ij-37	29
43	Ic-16	18	172	Ic-58	11	301	Ij-38	69
44	Ij-1	35	173	Ic-59	15	302	Ij-40	48
45	If-9	203	174	Ic-60	7	303	Ij-41	10
46	Ic-17	21	175	Ic-61	14	304	Ij-42	35
47	Ij-2	19	176	Ic-62	16	305	Ik-53	16
48	Ij-3	18	177	Id-4	48	306	Ik-54	285
49	Ij-4	12	178	Ic-64	16	307	Ij-43	30
50	Ih-5	85	179	Id-5	152	308	Ij-44	22
51	Ih-6	46	180	Ic-66	11	309	Ik-55	11
52	Ij-6	72	181	Id-6	50	310	Ik-56	30
53	If-10	46	182	Ic-68	30	311	Ik-57	13
54	Ij-7	14	183	Ic-69	22	312	Ik-58	72
55	Ia-10	11	184	Ic-70	9	313	Ia-51	13
56	Ig-1	91	185	Ik-3	10	314	Ik-59	8
57	Ik-1	19	186	Ik-4	8	315	Ik-60	362
58	Ik-2	238	187	Ik-5	13	316	Ik-62	9
59	If-11	196	188	Ik-6	10	317	Ik-63	11
60	If-12	56	189	Ik-7	10	318	Ik-64	131
61	Ia-11	16	190	Ik-8	11	319	Ik-65	2
62	If-13	105	191	If-35	4	320	Ik-66	325
63	If-14	91	192	Ic-74	4	321	Ik-67	196
64	If-15	21	193	Ib-5	14	322	Ik-68	3
65	If-16	120	194	Ic-75	5	323	Ik-69	9
66	Ig-2	152	195	Ia-1B	45	324	Ik-70	182
67	Ig-3	15	196	Ia-20	11	325	Ik-71	14
68	Ij-8	318	197	Ib-6	17	326	Ik-72	355
69	Ij-9	38	198	Ic-76	13	327	Ik-73	520
70	Ij-10	512	199	Ia-21	32	328	Ik-74	10
71	If-17	24	200	Ic-77	4	329	Ik-75	18
72	If-18	43	201	Ic-78	6	330	Ik-76	1424
73	If-19	17	202	Ik-9	919	331	Ik-77	6
74	If-20	26	203	Ik-10	74	332	Ik-78	184
75	Ic-18	171	204	Ib-7	23	333	Ik-79	14
76	Ib-4	20	205	Ic-79	8	334	Ik-80	210
77	Ic-19	10	206	Ic-80	3	335	Ik-81	12
78	If-21	14	207	Ic-81	15	336	Ik-82	89
79	Ig-4	676	208	Ic-82	3	337	Ik-83	15
80	Ig-5	350	209	Ic-83	5	338	Ik-84	110

81	Ic-20	21	210	Ie-2	46	339	Ik-85	12
82	Ic-21	119	211	Ib-8	275	340	Ik-86	67
83	Ic-22	75	212	Ic-84	10	341	Ia-72	31
84	Ic-23	74	213	Ic-86	53	342	Ia-73	24
85	Ij-11	34	214	Ic-87	87	343	Ia-74	57
86	Ij-12	230	215	Id-7	146	344	Ik-87	8
87	If-22	12	216	Ia-24	41	345	Ik-88	35
88	Ig-6	156	217	Ia-25	11	346	Ik-89	7
89	Ia-13	54	218	Ib-9	12	347	Ik-90	201
90	Ia-14	153	219	Ic-88	38	348	Ik-91	11
91	Ic-24	26	220	Ik-11	8	349	Ik-92	918
92	If-23	428	221	Ik-12	77	350	Ik-93	4
93	Ic-25	17	222	Ic-89	19	351	Ik-94	784
94	If-24	727	223	Ic-90	32	352	Ik-95	11
95	Ij-13	125	224	Ic-91	76	353	Ik-96	997
96	Ij-14	492	225	Ik-13	34	354	Ik-97	5
97	Ic-27	30	226	Ik-14	24	355	Ik-98	298
98	Ic-28	24	227	Ic-92	10	356	Ik-99	5
99	If-26	354	228	Ia-28	10	357	Ik-100	572
100	Ij-15	339	229	Ij-16	550	358	Ik-101	12
101	Ic-29	22	230	Ia-29	37	359	Ik-102	185
102	Ig-7	278	231	Ia-30	17	360	Ik-103	3
103	Ig-8	351	232	Ia-31	16	361	Ik-104	13
104	Ig-9	146	233	Ia-32	10	362	Ik-105	9
105	Ig-10	330	234	Ik-15	109	363	Ik-106	97
106	Ig-11	24	235	Ik-16	169	364	Ia-82	84
107	Ig-12	52	236	Ia-34	312	365	Ia-83	45
108	Ic-30	21	237	Ia-35	80	366	Ik-107	10
109	Ic-31	27	238	Ij-17	166	367	Ik-108	286
110	Ic-32	28	239	Id-8	59	368	Ik-109	8
111	If-27	29	240	Ia-36	630	369	Ik-110	256
112	If-28	18	241	Ik-17	112	370	Ik-111	19
113	Ig-13	110	242	Ik-18	628	371	Ik-112	1332
114	Ig-14	107	243	Ij-18	28	372	Ik-113	11
115	Ig-15	137	244	Ij-19	16	373	Ik-114	1006
116	Ig-16	844	245	Ij-20	16	374	Ik-115	8
117	Ig-17	33	246	Ik-19	21	375	Ik-116	146
118	If-29	578	247	Ik-20	21	376	Ik-117	5
119	Ig-18	296	248	Ih-7	16	377	Ik-118	552
120	Ig-19	1354	249	Ia-40	69	378	Ik-119	6
121	Ic-33	17	250	Ih-8	10	379	Ik-120	412
122	If-30	342	251	Ih-9	9	380	Ik-121	21
123	Ig-20	19	252	Ia-41	9	381	Ik-122	190
124	Ig-21	13	253	Ik-21	16	382	Ik-123	21
125	Ig-22	14	254	Ik-22	192	383	Ik-124	204
126	Ig-23	15	255	Ik-23	87	384	Ik-125	12
127	Ig-24	14	256	Ik-24	570	385	Ik-126	491
128	Ia-15	15	257	Ij-21	9			
129	Ic-34	20	258	Ij-22	14			

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



式(I)

其中

Y表示NR⁵；且**X**及**Z**獨立地表示N或CH；

Y表示CR⁶；**X**及**Z**中之一者表示NR⁷、O或S，且**X**及**Z**中之另一者表示N；或

Y表示N；**X**及**Z**中之一者表示NR⁸，且**X**及**Z**中之另一者表示N或CH；

環A表示含有與**R¹**連接之環氮原子的飽和4員至7員單環碳環，其中該**環A**視情況經**R^A**單取代；其中**R^A**表示(C₁₋₄)烷基；

R¹表示苯基、5員雜芳基或6員雜芳基，其中該苯基、5員雜芳基或6員雜芳基獨立地經單取代、二取代或三取代，其中該等取代基獨立地選自(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₄)烷氧基、(C₁₋₃)氟烷基、(C₁₋₃)氟烷氧基、鹵素、氰基或(C₃₋₆)環烷基；

R²表示苯基、5員雜芳基或6員雜芳基；其中該苯基、5員雜芳基或6員雜芳基獨立地經單取代、二取代或三取代，其中該等取代基獨立地選自：

(C₁₋₄)烷基；

(C₁₋₄)烷基；

(C₁₋₃)氟烷基；

(C₁₋₃)氟烷氧基；

鹵素；

(C₃₋₆)環烷基-**X**²¹-，其中**X**²¹表示直接鍵、-O-或-(C₁₋₃)伸烷基-O-，且其中該(C₃₋₆)環烷基視情況含有一個環氧原子；或

R^{21a}**R**^{21b}N-，其中**R**^{21a}及**R**^{21b}獨立地表示氫或(C₁₋₄)烷基；

R³表示氫或(C₁₋₃)烷基；

R⁴表示氫或(C₁₋₄)烷基；

R⁵表示

氫；

(C₁₋₄)烷基；

經羰基、(C₁₋₄)烷氧基、氰基或**R**^{N1}**R**^{N2}N-單取代之(C₁₋₄)烷基，其中

R^{N1}及**R**^{N2}與該氮原子一起形成視情況含有另一選自O及N之環雜原子的4員至6員飽和環；其中該環視情況經(C₁₋₄)烷基或(C₁₋₄)烷氧基單取代；

R^{N1}及**R**^{N2}獨立地選自氫、(C₁₋₄)烷基、(C₃₋₆)環烷基-(C₀₋₄)伸烷基-或(C₁₋₄)烷氧基-(C₂₋₄)伸烷基；

R^{N1}表示(C₁₋₄)烷基-C(O)-；且**R**^{N2}表示氫或(C₁₋₄)烷基；或

R^{N1}表示苯磺醯基-，其中該苯基視情況經一至三個獨立地選自以下之取代基取代：(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₄)烷氧基、鹵素、氰基或硝基；且**R**^{N2}表示氫或(C₁₋₄)烷基；

經二取代或三取代之(C₂₋₄)烷基，其中該等取代基獨立地選自羥基、(C₁₋₄)烷氧基或R^{N1}R^{N2}N-，其中

R^{N1}及R^{N2}與該氮原子一起形成4員至6員飽和環；或

R^{N1}及R^{N2}獨立地選自氫或(C₁₋₄)烷基；

(C₂₋₄)氟烷基；

(CH₃)₃Si-(CH₂)₂-O-(C₁₋₄)伸烷基-；

(C₂₋₅)炔基；

(C₂₋₅)烯基；

R^{N3}R^{N4}N-C(O)-(C₀₋₄)伸烷基-，其中R^{N3}及R^{N4}獨立地為氫或(C₁₋₄)烷基；

(C₁₋₄)烷氧基-C(O)-(C₀₋₄)伸烷基-；

(C₁₋₄)烷氧基-C(O)-(C₂₋₄)伸烷基-，其中該(C₂₋₄)伸烷基經R^{N5}R^{N6}N-單取代，其中R^{N5}及R^{N6}獨立地為氫或(C₁₋₄)烷基；

(C₁₋₄)烷氧基-C(O)-(C₂₋₄)伸烷基-，其中該(C₂₋₄)伸烷基經一至三個鹵素取代；

(C₁₋₄)烷氧基-C(O)-NH-(C₂₋₄)伸烷基-，其中該(C₂₋₄)伸烷基-視情況經一至三個鹵素取代；

(C₃₋₆)環烷基-(C₀₋₄)伸烷基-，其中該環烷基視情況經一或兩個獨立地選自以下之取代基取代：氟、(C₁₋₄)烷基、硝基或(C₁₋₄)烷氧基-C(O)-NH-；或

環^B-X^B-，其中X^B為直接鍵或(C₁₋₄)伸烷基-；且其中環^B為含有一或兩個獨立地選自O、S及NR^B之環雜原子的4員至6員飽和雜環基，其中該環^B在環碳原子處連接至X^B；

其中該環^B視情況經一或兩個獨立地選自以下之取代基取代：側氧基、羥基、氟、(C₁₋₄)烷基或(C₁₋₄)烷氧基；且其中

R^B獨立地表示：

氫；

(C₁₋₄)烷基；

(C₂₋₄)氟烷基；

(C₁₋₄)烷基-C(O)-；

(C₁₋₄)烷氧基-C(O)-；

(C₁₋₄)烷基-SO₂-；

R^{N7}R^{N8}N-SO₂-，其中R^{N7}及R^{N8}獨立地為氫或(C₁₋₄)烷基；

R^{N9}R^{N10}N-C(O)-，其中R^{N9}及R^{N10}獨立地為氫或(C₁₋₄)烷基；

環^C-O-C(O)-，且其中環^C為視情況含有一個環氧原子之(C₃₋₆)環烷基，其中環^C視情況經一個R^C取代，其中R^C為(C₁₋₄)烷基或(C₁₋₄)氟烷基；或

環^D，其中環^D為含有1至3個獨立地選自O、N或S之雜原子的5員至6員雜芳基，其中環^D未經取代或經R^D單取代，其中R^D為(C₁₋₄)烷基或(C₁₋₄)氟烷基；

R⁶表示：

氫；

(C₁₋₄)烷基；

(C₁₋₄)氟烷基；或

(C₃₋₆)環烷基-(C₀₋₄)伸烷基-，其中該環烷基視情況經一至三個獨立地選自鹵素或(C₁₋₄)烷基之取代基取代；

R⁷表示

氫；

(C₁₋₄)烷基；或

(CH₃)₃Si-(CH₂)₂-O-(C₁₋₄)伸烷基-；且

R⁸表示

氫；

(C₁₋₄)烷基；

(C₂₋₄)氟烷基；

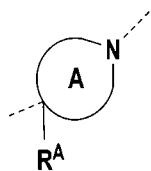
(C₃₋₆)環烷基-(C₀₋₄)伸烷基-，其中該環烷基視情況經一至三個獨立地選自鹵素或(C₁₋₄)烷基之取代基取代；

(C₁₋₄)烷氧基-C(O)-(C₁₋₄)伸烷基-；或

(CH₃)₃Si-(CH₂)₂-O-(C₁₋₄)伸烷基-。

【請求項2】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環**A**表示片段



其中該環**A**係選自氮雜環丁-1,3-二基、吡咯啉-1,3-二基、哌啶-1,4-二基、哌啶-1,3-基及氮雜環庚-1,4-二基；且其中該環**A**在該環氮原子上經**R¹**取代及視情況在與該分子之其餘部分連接之該環碳原子上經**R^A**取代，其中**R^A**為(C₁₋₄)烷基。

【請求項3】

如請求項2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

Y表示NR⁵；**X**及**Z**中之一者表示N且**X**及**Z**中之另一者表示N或CH。

【請求項4】

如請求項3之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 表示經單取代或經二取代之苯基；其中至少一個取代基係連接於相對於該分子其餘部分之該連接點的鄰位；

其中該鄰位取代基為 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基、鹵素或 (C_{1-3}) 氟烷基；

且，若存在，該其餘取代基獨立地為甲基、甲氧基、鹵素或氰基。

【請求項5】

如請求項3之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為2-氯-6-甲基-苯基、2-氟-6-甲基-苯基、2,6-二甲基-苯基、2-甲氧基-6-甲基-苯基、2-氟-6-氰基-苯基、2-氟-6-三氟甲基-苯基、2-氟-6-三氟甲氧基-苯基、4-氯-2,5-二甲基-2H-吡啶-3-基、2,5-二甲基-4-氰基-吡啶-3-基、3-氟-吡啶-2-基、3-甲氧基-吡啶-2-基、2-甲氧基-4-甲基-吡啶-3-基、2-氟-4-甲基-吡啶-3-基、2-甲基-4-氟-吡啶-3-基、2-氰基-4-甲基-吡啶-3-基、2,4-二甲氧基-吡啶-3-基、4-甲氧基-6-甲基-嘧啶-5-基、4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基、2,6-二氟苯基、2-氯-6-氟-苯基、2-溴-6-氟-苯基、2-氟-6-二氟甲基-苯基、2-氟-6-環丙基-苯基、2-甲氧基-4-氯-吡啶-3-基、2-甲氧基-4-二氟甲基-吡啶-3-基或2-甲氧基-4-三氟甲基-吡啶-3-基。

【請求項6】

如請求項4之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 表示：

苯基，其中該苯基經單取代或二取代，其中該等取代基獨立地選自 (C_{1-4}) 烷基； (C_{1-4}) 烷氧基； (C_{1-3}) 氟烷基； (C_{1-3}) 氟烷氧基；鹵素；以及 (C_{3-6}) 環烷基- X^{21} -，其中 X^{21} 表示直接鍵、-O-或 $-(C_{1-3})$ 伸烷基-O-，且其中

該(C₃₋₆)環烷基含有一個可選環氧原子；或

含有一或兩個氮原子之6員雜芳基，其中該6員雜芳基獨立地經單取代或二取代，其中該等取代基獨立地選自(C₁₋₄)烷氧基；(C₁₋₃)氟烷基；鹵素；以及(C₃₋₆)環烷基-**X**²¹，其中**X**²¹表示直接鍵、-O-或-(C₁₋₃)伸烷基-O-，且其中該(C₃₋₆)環烷基含有一個可選環氧原子。

【請求項7】

如請求項5之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中**R**²表示2-氯-苯基、2-環丙基-苯基、2-異丙基-苯基、2-乙氧基-苯基、2-三氟甲基苯基、2-異丙氧基-苯基、2-環丙氧基-苯基、2-(氧雜環丁-3-基氧基)-苯基、2-環丙基甲氧基-苯基、2-氟-6-三氟甲基-苯基、2-溴-6-三氟甲基-苯基、2-三氟甲氧基-苯基、2,4-二氟-6-異丙氧基-苯基、4-異丙基-嘧啶-5-基、3-三氟甲基-吡嗪-2-基、3-三氟甲基-吡啶-2-基、6-甲基-3-三氟甲基-吡啶-2-基、6-氯-3-三氟甲基-吡啶-2-基、6-氟-3-三氟甲基-吡啶-2-基、6-甲胺基-3-三氟甲基-吡啶-2-基、6-甲氧基-3-三氟甲基-吡啶-2-基、6-二甲胺基-3-三氟甲基-吡啶-2-基、4-三氟甲基-吡啶-3-基或2-甲基-4-三氟甲基-噻唑-5-基。

【請求項8】

如請求項1至7中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中**R**⁵表示

氫；

(C₁₋₄)烷基；

經(C₁₋₄)烷氧基或氰基單取代之(C₁₋₄)烷基；

經羥基或R^{N1}R^{N2}N-單取代之(C₂₋₄)烷基，其中

R^{N1} 及 R^{N2} 與該氮原子一起形成視情況含有另一選自O及N之環雜原子的4員至6員飽和環；其中該環視情況經(C₁₋₄)烷基或(C₁₋₄)烷氧基單取代；

R^{N1} 及 R^{N2} 獨立地選自氫、(C₁₋₄)烷基、(C₃₋₆)環烷基-(C₀₋₄)伸烷基-或(C₁₋₄)烷氧基-(C₂₋₄)伸烷基；

R^{N1} 表示(C₁₋₄)烷基-C(O)-；且 R^{N2} 表示氫或(C₁₋₄)烷基；或

R^{N1} 表示苯磺醯基-，其中該苯基視情況經一至三個獨立地選自以下之取代基取代：(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₄)烷氧基、鹵素、氰基或硝基；且 R^{N2} 表示氫或(C₁₋₄)烷基；

經二取代之(C₃₋₄)烷基，其中該等取代基獨立地選自羥基、(C₁₋₄)烷氧基或 $R^{N11}R^{N12}N-$ ，其中 R^{N11} 及 R^{N12} 獨立地選自氫或(C₁₋₄)烷基；

(C₂₋₄)氟烷基；

(C₂₋₅)烯基；

(C₁₋₄)烷氧基-C(O)-(C₁₋₄)伸烷基-；

(C₃₋₆)環烷基-(C₀₋₄)伸烷基-，其中該環烷基視情況經一或兩個獨立地選自以下之取代基取代：氟、甲基、硝基或(C₁₋₄)烷氧基-C(O)-NH-；

環^{B1}-**X^{B1}**-，其中**X^{B1}**為直接鍵或(C₁₋₄)伸烷基-；且其中環^{B1}為含有一個為O之環雜原子的4員至6員飽和雜環基，其中該環^{B1}在環碳原子處連接至**X^{B1}**；其中該環^{B1}視情況經一個選自以下之取代基取代：羥基、氟、(C₁₋₄)烷基或(C₁₋₄)烷氧基；或

環^{B2}-**X^{B2}**-，其中**X^{B2}**為直接鍵或(C₁₋₄)伸烷基-；且其中環^{B2}為含有為NR^B之一個環雜原子的4員至6員飽和雜環基，其中該環^{B2}在環碳原子處連接至**X^{B2}**；其中該環^{B2}視情況經一個側氧基取代基或經一或兩個氟取代基

取代；且其中

R^B 獨立地表示：

氫；

(C₁₋₄)烷基；

(C₂₋₄)氟烷基；

(C₁₋₄)烷基-C(O)-；

(C₁₋₄)烷氧基-C(O)-；

(C₁₋₄)烷基-SO₂-；

$R^{N7}R^{N8}N-SO_2-$ ，其中 R^{N7} 及 R^{N8} 獨立地為氫或(C₁₋₄)烷基；

$R^{N9}R^{N10}N-C(O)-$ ，其中 R^{N9} 及 R^{N10} 獨立地為氫或(C₁₋₄)烷基；

環^C-O-C(O)-，且其中環^C為視情況含有一個環氧原子之(C₃₋₆)環烷基，其中環^C視情況經一個 R^C 取代，其中 R^C 為(C₁₋₄)烷基或(C₁₋₄)氟烷基；或

環^D，其中環^D為含有1至3個獨立地選自O、N或S之雜原子的5員至6員雜芳基，其中環^D未經取代或經 R^D 單取代，其中 R^D 為(C₁₋₄)烷基或(C₁₋₄)氟烷基。

【請求項9】

如請求項6之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^5 表示

氫；

(C₁₋₄)烷基；

經(C₁₋₄)烷氧基或氰基單取代之(C₁₋₄)烷基；

經羥基單取代之(C₂₋₄)烷基；

(C₂₋₄)氟烷基；

(C₂₋₅)烯基；

(C₁₋₄)烷氧基-C(O)-(C₁₋₄)伸烷基-；

(C₃₋₆)環烷基-(C₀₋₄)伸烷基-，其中該環烷基視情況經一或兩個獨立地選自氟及甲基之取代基取代；

環^{B1}-**X^{B1}**-，其中**X^{B1}**為直接鍵或亞甲基；且其中環^{B1}為含有一個為O之環雜原子的4員至6員飽和雜環基，其中該環^{B1}在環碳原子處連接至**X^{B1}**；其中該環^{B1}視情況經一個選自以下之取代基取代：羥基、氟或(C₁₋₄)烷基；

環^{B2}-**X^{B2}**-，其中**X^{B2}**為直接鍵或亞甲基；且其中環^{B2}為含有為NR^B之一個環雜原子的4員至6員飽和雜環基，其中該環^{B2}在環碳原子處連接至**X^{B2}**；其中該環^{B2}視情況經一個側氧基取代基或經兩個氟取代基取代；且其中

R^B獨立地表示：

氫；

(C₂₋₄)氟烷基；

(C₁₋₄)烷氧基-C(O)-；

環^C-O-C(O)-，且其中環^C為視情況含有一個環氧原子之(C₃₋₆)環烷基，其中環^C視情況經一個甲基取代；或

環^D，其中環^D為含有1至3個獨立地選自O、N或S之雜原子的5員至6員雜芳基，其中環^D未經取代或經R^D單取代，其中R^D為(C₁₋₄)烷基或(C₁₋₄)氟烷基。

【請求項10】

如請求項9之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中**R⁴**表示氫或甲

基。

【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：

6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-4-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

[6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-5-側氧基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-2-基]-乙酸甲酯；

2-環丙基-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

2-環丙基甲基-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(1-甲基-環丙基甲基)-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

2-乙基-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

2-第三丁基-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

2-(1-氟-環丙基甲基)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-異丙基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-異丙烯基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

2-(2,2-二氟-丙基)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

(S)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2,7-二甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

2-(2,2-二氟-丙基)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

2-(1-氟-環丙基甲基)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

2-環丙基-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(3-三氟甲基-吡啶-

2-基甲基)-2,4,6,7-四氫-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

2-(2,2-二氟-丙基)-6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

2-(1-氟-環丙基甲基)-6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

2-環丙基-6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

(R)-2-(2,2-二氟-丙基)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

(S)-2-(2,2-二氟-丙基)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

4-(2-環丙基-苯甲基)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-2,4,6,7-四氫-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(2-異丙基-苯甲基)-2-甲基-2,4,6,7-四氫-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

(R)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

(R)-2-環丙基-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

(S)-2-環丙基-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-乙氧基甲基-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-[²H₃]甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基]-乙酸甲酯；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(2-羥基-乙基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

7-(2-環丙氧基-苯甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-(1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基)-2-甲基-7-(3-三氟甲基-[6-²H]吡啶

-2-基-甲基)-2,4,5,7-四氫-6H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-乙腈；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-(2-胺基-乙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-丙酸甲酯；

2-(2,2-二乙氧基-乙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-乙醯胺；

2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-N,N-二甲基-乙醯胺；

3-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-丙酸甲酯；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(2-羥基-丙基)-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-[2-(3-甲氧基-氮雜環丁-1-基)-乙基]-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

7-(6-氯-3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(6-氯-3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-(6-甲基-3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(6-甲氧基-3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(3-羥基-2-甲基-丙基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-(2,3-二羥基-丙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-((R)-2-羥基-3-甲氧基-丙基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-氯-3-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基]-丙酸甲酯；

3-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-丙腈；

2-(3-胺基-2-甲基-丙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-((S)-2-羥基-3-甲氧基-丙基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2,6-二甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-

2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-甲氧基-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

3-氟-2-{4-[2-甲基-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-5-基]-哌啶-1-基}-苯甲腈；

7-(6-二甲基胺基-3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-(6-甲基胺基-3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-(2'-氟-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-二甲基胺基-3-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基]-丙酸甲酯；

5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-(2-二甲基胺基-3-羥基-丙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(2-甲基胺基-乙基)-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-(2-二甲基胺基-乙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-氟-6-三氟甲基-苯基)-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(2-吡咯啶-1-基-乙基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(2-哌啶-1-基-乙基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(2-嗎啉-4-基-乙基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

N-{2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基]-乙基}-乙醯胺；

{2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基]-乙基}-胺基甲酸第三丁酯；

2-甲基-5-(3'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶基-4-基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-(2-環丙基胺基-乙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-[2-(異丙基-甲基-胺基)-乙基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-[2-(環丙基-甲基-胺基)-乙基]-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-{2-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-胺基]-乙基}-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯

甲基)-4,5,6,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-丙醯胺；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-氧雜環丁-3-基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-丙腈；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(2-硝基-環己基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

{2,2,2-三氟-1-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-1-甲基-乙基}-胺基甲酸第三丁酯；

2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-異丁醯胺；

4'-甲基-4-[2-甲基-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-5-基]-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-2'-甲腈；

5-(4'-氟-2'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-丙腈；

2-(2-胺基-1,1-二甲基-乙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

3-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯；

3-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯；

5-(2',4'-二甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基甲基]-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯；

{2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-環戊基}-胺基甲酸第三丁酯；

4-氯-N-{2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-1,1-二甲基-乙基}-苯磺醯胺；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(1-異丁基-氮雜環丁-3-基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-[1-(2,2-二氟-乙基)-氮雜環丁-3-基]-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-[1-(2-氟-乙基)-氮雜環丁-3-基]-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-4,4-二氟-2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基甲基]-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯；

(S)-4,4-二氟-2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-

三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基甲基]-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯;

N-{2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基]-1,1-二甲基-乙基}-2-硝基-苯磺醯胺;

2-((R)-4,4-二氟-吡咯啉-2-基甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮;

2-((S)-4,4-二氟-吡咯啉-2-基甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮;

2-(1-乙醯基-吡咯啉-3-基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮;

2-(1-乙醯基-氮雜環丁-2-基甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮;

2-(1-乙醯基-吡咯啉-2-基甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮;

3-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基]-氮雜環丁烷-1-甲酸甲酯;

(S)-2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基甲基]-氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯;

(S)-2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基甲基]-氮雜環丁烷-1-甲酸甲酯;

(S)-2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基甲基]-氮雜環丁烷-1-甲酸乙酯；

(S)-2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基甲基]-氮雜環丁烷-1-甲酸異丙酯；

3-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-氮雜環丁烷-1-甲酸乙酯；

3-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-氮雜環丁烷-1-甲酸異丙酯；

(R)-2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基甲基]-氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(1-異丁醯基-氮雜環丁-3-基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

3-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-氮雜環丁烷-1-甲酸異丁酯；

(R)-2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基甲基]-氮雜環丁烷-1-甲酸甲酯；

(R)-2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基甲基]-氮雜環丁烷-1-甲酸乙酯；

(R)-2-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基甲基]-氮雜環丁烷-1-甲酸異丙酯；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(1-甲磺醯基-氮雜環丁-3-基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

3-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基]-氮雜環丁烷-1-磺酸二甲醯胺；

5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2-甲基-7-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

3-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基]-氮雜環丁烷-1-甲酸氧雜環丁-3-基酯；

3-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基]-氮雜環丁烷-1-甲酸3-三氟甲基-氧雜環丁-3-基酯；

3-[5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基]-氮雜環丁烷-1-甲酸3-甲基-氧雜環丁-3-基酯；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-[1-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-氮雜環丁-3-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-[1-(5-異丙基-[1,3,4]噁二唑-

2-基)-氮雜環丁-3-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2-[1-(5-三氟甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-氮雜環丁-3-基]-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-甲酸異丙酯；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-6-側氧基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-甲酸二甲醯胺；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(2-甲基-丙烯基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(2-甲基-烯丙基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-異丁基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-[2-([²H₃]甲基)[1,1,2,3,3,3-²H₆]丙基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(2-側氧基-氮雜環丁-3-基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(1-甲基-環丙基甲基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-(2,2-二氟-乙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-(1,1-二甲基-丙-2-炔基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-異丙基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-([1,1,1,2,3,3,3- $^2\text{H}_7$]丙-2-基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-([1,1,1,3,3,3- $^2\text{H}_6$]丙-2-基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(3-氟-氧雜環丁-3-基甲基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-環丙基甲基-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(3-甲基-氧雜環丁-3-基甲基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-(1-氟-環丙基甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-乙基-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-[1,1,2,2,2- $^2\text{H}_5$]乙基-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(3-羥基-氧雜環丁-3-基甲基)-

7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-(2,2-二氟-丙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-第三丁基-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-環丙基-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-((S)-2-氟-丙基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-((R)-2-氟-丙基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-((S)-2,2-二氟-1-甲基-乙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-((R)-2,2-二氟-1-甲基-乙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-((R)-2,2-二氟-環丙基甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-((S)-2,2-二氟-環丙基甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-(2,2-二氟-丙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-(1-氟-環丙基甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-(1-氟-環丙基甲基)-5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-(2,2-二氟-丙基)-5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-環丙基-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-環丙基-5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

7-(2-溴-6-三氟甲基-苯甲基)-2-環丙基-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

7-(2-溴-6-三氟甲基-苯甲基)-2-(2,2-二氟-丙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-4-甲基-哌啶-4-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2,4-二甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2,4-二甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[(S)-1-(2-氟-6-甲基-苯基)-氮雜環庚烷-4-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[(R)-1-(2-氟-6-甲基-苯基)-氮雜環庚烷-4-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-甲氧基甲基-5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

7-(2-環丙基-苯甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-異丙基-苯甲基)-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲氧基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

7-(2-氯-苯甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(4-氯-2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-三氟甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-三氟甲氧基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯

甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-[(R)-1-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-[(S)-1-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

7-(2-環丙基甲氧基-苯基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(4-異丙基-嘧啶-5-基甲基)-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-[2-(氧雜環丁-3-基氧基)-苯基]-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-異丙氧基-苯基)-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

7-(2-乙氧基-苯基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-異丙基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-環丙基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(4-異丙氧基-噻嗪-3-基甲基)-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-吡咯啉-3-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[(R)-1-(2-氟-6-甲基-苯基)-吡咯啉-3-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[(R)-1-(2,6-二甲基-苯基)-吡咯啉-3-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[(S)-1-(2,6-二甲基-苯基)-吡咯啉-3-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[(R)-1-(2-氟-6-甲基-苯基)-3-甲基-吡咯啉-3-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[(S)-1-(2-氟-6-甲基-苯基)-3-甲基-吡咯啉-3-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[(R)-1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-3-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-氮雜環丁-3-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,6,7-四氫-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-酮；

6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-4-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,6,7-四氫-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-酮；

6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-2,4,6,7-四氫-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-酮；

6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2-甲基-

4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-酮；

6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2-甲基-4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2,4,6,7-四氫-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-酮；

1-環丙基甲基-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-1,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

1-環丙基-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-1,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

1-環丙基甲基-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-1,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-1-(1-甲基-環丙基甲基)-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-1,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-1-(2-氟-2-甲基-丙基)-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-1,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

1-(2,2-二氟-丙基)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-1,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

(R)-1-(2,2-二氟-丙基)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-1,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1,4,6,7-四氫-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1,4,6,7-四氫-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

1-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-3-(2-三氟甲基-苯甲基)-1,3,6,7-四氫-嘌呤-2-酮；

1-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-3-(2-三氟甲基-苯甲基)-7-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1,3,6,7-四氫-嘌呤-2-酮；

6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-6,7-二氫-4H-噁唑并[5,4-d]嘧啶-5-酮；或

6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-6,7-二氫-4H-噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-酮。

【請求項12】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為：

6-[1-(2-氟-6-三氟甲氧基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

6-[1-(2-氟-6-三氟甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

5-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2,6-二氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

7-(2-環丙基-苯甲基)-5-[1-(2-氟-6-三氟甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲

基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

7-(2-環丙基-苯甲基)-5-[1-(2-氟-6-三氟甲氧基-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

2-{4-[7-(2-環丙基-苯甲基)-2-甲基-6-側氧基-2,4,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-5-基]-哌啶-1-基}-3-氟-苯甲脒；

7-(2-環丙基-苯甲基)-5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-環丙基-苯甲基)-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

7-(2-環丙基-苯甲基)-5-[1-(2,6-二氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2-甲基-7-[(R)-1-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2-甲基-7-[(S)-1-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

3-氟-2-(4-{2-甲基-6-側氧基-7-[(R)-1-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-2,4,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-5-基}-哌啶-1-基)-苯甲脒；

3-氟-2-(4-{2-甲基-6-側氧基-7-[(S)-1-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-2,4,6,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-5-基}-哌啶-1-基)-苯甲脒；

5-[1-(2,6-二氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-[(S)-1-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-二氟甲基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

6-[1-(2-二氟甲基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

6-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

5-[1-(2-環丙基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

6-[1-(2-環丙基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

7-(2-環丙基-苯甲基)-5-[1-(2-環丙基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

7-(2-環丙基-苯甲基)-5-[1-(2-二氟甲基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

4-(2-環丙基-苯甲基)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-2-(四氫-哌喃-2-基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

4-(2-環丙基-苯甲基)-6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-7-甲基-2-(四氫-哌喃-2-基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

(S)-4-(2-環丙基-苯甲基)-6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-7-甲基-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

(S)-4-(2-環丙基-苯甲基)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

(R)-4-(2-環丙基-苯甲基)-2-(2,2-二氟-丙基)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

(S)-4-(2-環丙基-苯甲基)-2-(2,2-二氟-丙基)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

(R)-2-環丙基-4-(2-環丙基-苯甲基)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

(S)-2-環丙基-4-(2-環丙基-苯甲基)-6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

(S)-2-環丙基-4-(2-環丙基-苯甲基)-6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-7-甲基-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

(R)-2-環丙基-4-(2-環丙基-苯甲基)-6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-7-甲基-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

6-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-2-(四氫-哌喃-2-基)-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

(R)-6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-7-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

(R)-2-環丙基-6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-7-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

(S)-2-環丙基-6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-7-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-

酮；

(R)-6-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2,7-二甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

(R)-2-(2,2-二氟-丙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-2-(2,2-二氟-丙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-2-環丙基-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-2-環丙基-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-2-環丙基-5-[1-(2-二氟甲基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-2-環丙基-5-[1-(2-二氟甲基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-2-(四氫-哌喃-2-基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-5-[1-(2-二氟甲基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2,4-二甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-5-[1-(2-二氟甲基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2,4-二甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-7-(2-環丙基-苯甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2,4-二甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-7-(2-環丙基-苯甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2,4-二甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-5-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2,4-二甲基-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-5-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2,4-二甲基-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-5-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-環丙基-苯甲基)-2,4-二甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-5-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-環丙基-苯甲基)-2,4-二甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-7-(2-環丙基-苯甲基)-5-[1-(2-二氟甲基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2,4-二甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-7-(2-環丙基-苯甲基)-5-[1-(2-二氟甲基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2,4-二甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-7-(2-環丙基-苯甲基)-5-[1-(2-環丙基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2,4-二甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-7-(2-環丙基-苯甲基)-5-[1-(2-環丙基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2,4-二甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-6-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-環丙基-7-甲基-4-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

(S)-6-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-環丙基-7-甲基-4-(2-三氟甲

基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

(R)-2-環丙基-6-[1-(2-二氟甲基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

(S)-2-環丙基-6-[1-(2-二氟甲基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-7-甲基-4-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

(R)-5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2,4-二甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2,4-二甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-5-[1-(2-環丙基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2,4-二甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-5-[1-(2-環丙基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2,4-二甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-5-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-環丙基-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-5-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-環丙基-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-5-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-環丙基-7-(2-環丙基-苯甲基)-4-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-5-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-環丙基-7-(2-環丙基-苯甲基)-4-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-2-環丙基-7-(2-環丙基-苯甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-2-環丙基-7-(2-環丙基-苯甲基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-二氟甲基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-2-(四氫-哌喃-2-基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-2-(四氫-哌喃-2-基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-(4'-二氟甲基-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-甲基-2-(四氫-哌喃-2-基)-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-2-環丙基-5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-2-環丙基-5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-5-(4'-二氟甲基-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2,4-二甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-5-(4'-二氟甲基-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2,4-二甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-5-[1-(2-二氟甲基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-5-[1-(2-二氟甲基-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-5-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-5-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-5-(4'-二氟甲基-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-5-(4'-二氟甲基-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2,4-二甲基-7-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2,4-二甲基-7-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2,4-二甲基-7-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2,4-二甲基-7-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-2-環丙基-5-(4'-二氟甲基-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡

啖基-4-基)-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-2-環丙基-5-(4'-二氟甲基-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-5-[1-(2-溴-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-環丙基-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-5-[1-(2-溴-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-2-環丙基-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-5-(2'-甲氧基-4'-三氟甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2,4-二甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-5-(2'-甲氧基-4'-三氟甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2,4-二甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

7-(2-環丙基-苯甲基)-5-(4'-二氟甲基-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-甲基-2-(四氫-哌喃-2-基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

5-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-環丙基-苯甲基)-4-甲基-2-(四氫-哌喃-2-基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-7-(2-環丙基-苯甲基)-5-(4'-二氟甲基-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2,4-二甲基-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-7-(2-環丙基-苯甲基)-5-(4'-二氟甲基-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2,4-二甲基-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-7-(2-環丙基-苯甲基)-5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2,4-二甲基-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-7-(2-環丙基-苯甲基)-5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2,4-二甲基-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-7-(2-環丙基-苯甲基)-5-(4'-二氟甲基-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-甲基-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-7-(2-環丙基-苯甲基)-5-(4'-二氟甲基-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-甲基-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-5-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-環丙基-苯甲基)-4-甲基-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-5-[1-(2-氯-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-環丙基-苯甲基)-4-甲基-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-7-(2-環丙基-苯甲基)-5-(2'-甲氧基-4'-三氟甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2,4-二甲基-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-7-(2-環丙基-苯甲基)-5-(2'-甲氧基-4'-三氟甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2,4-二甲基-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-5-(4'-氯-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2,4-二甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-5-(4'-氯-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-2,4-二甲基-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-5-(4'-氯-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-7-(2-環丙基-苯甲基)-2,4-二甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-5-(4'-氯-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-7-(2-環丙基-苯甲基)-2,4-二甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-2-環丙基-7-(2-環丙基-苯甲基)-5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-2-環丙基-7-(2-環丙基-苯甲基)-5-(2'-甲氧基-4'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-2-環丙基-7-(2-環丙基-苯甲基)-5-(4'-二氟甲基-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(S)-2-環丙基-7-(2-環丙基-苯甲基)-5-(4'-二氟甲基-2'-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,3']聯吡啶基-4-基)-4-甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；

(R)-5-[1-(2-溴-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-環丙基-苯甲基)-2,4-二甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；或

(S)-5-[1-(2-溴-6-氟-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-環丙基-苯甲基)-2,4-二甲基-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮。

【請求項13】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為2-(2,2-二氟-丙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲

基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮。

【請求項14】

如請求項1至7及9至13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用作藥物。

【請求項15】

如請求項1至7及9至13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於預防或治療血管炎疾病或病症、涉及血管內微泡釋放之發炎性疾病或病症、免疫複合體(IC)疾病或病症、神經退化性疾病或病症、補體相關發炎性疾病或病症、水疱疾病或病症、與缺血及/或缺血性再灌注損傷相關之疾病或病症、發炎性腸疾病或病症、自體免疫疾病或病症或癌症。

【請求項16】

如請求項1至7及9至13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，用於預防或治療因接觸人造表面引起之接觸性過敏及發炎之有害後果；預防或治療經增加白血球及血小板活化(及其對組織之浸潤)；預防或治療與中毒或損傷、出血、休克或手術相關的病理性後遺症；預防或治療與胰島素依賴型糖尿病相關之病理性後遺症；預防/降低心肌梗塞或血栓之風險；預防或治療水腫或經升高毛細管滲透性；或預防/減少因心肺繞道及/或心臟麻痺誘發之冠狀內皮細胞功能障礙。

【請求項17】

如請求項16之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該損傷為外傷且該手術為移植。