

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[ 51 ] Int. Cl<sup>7</sup>

C07C317/46



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02811152.4

A61K 31/16 A61P 19/02  
A61P 33/06 C07C233/31  
C07C255/29 C07C255/44  
C07C255/46 C07C271/12  
C07C271/24 C07C317/44  
C07D205/04 C07D207/08

[43] 公开日 2004 年 7 月 14 日

[11] 公开号 CN 1512983A

[22] 申请日 2002.6.3 [21] 申请号 02811152.4

[30] 优先权

[32] 2001. 6. 1 [33] US [31] 60/295,301

[86] 国际申请 PCT/US2002/017411 2002.6.3

[87] 国际公布 WO2002/098850 英 2002.12.12

[85] 进入国家阶段日期 2003.12.1

[71] 申请人 AXYS 药物公司

地址 美国加利福尼亚

共同申请人 安万特药物公司

[72] 发明人 M·格劳佩 J·李 J·O·林克

S·齐普费尔 A·P·蒂姆

D·J·奥尔德斯 S·图赖拉特南

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 林柏楠

C07D211/66 C07D239/08

C07D263/56 C07D271/10

C07C271/16 C07D223/08

C07D277/28 C07D277/64

C07D277/82 C07D295/18

C07D295/20 C07D333/24

C07D307/14 C07D309/14

C07D413/12 C07D413/14

C07D417/12 C07D498/04

C07F 7/18

权利要求书 51 页 说明书 176 页

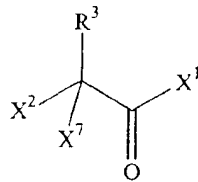
[54] 发明名称 作为组织蛋白酶 S 抑制剂的化合物和组合物

[57] 摘要

本发明涉及新的选择性的组织蛋白酶 S 抑制剂，其可药用盐和 N-氧化物，它们作为治疗剂的用途及其制备方法。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1、式 I 化合物及其 N-氧化物衍生物、前药衍生物、保护的衍生物、单独的异构体和异构体的混合物；所述化合物及其 N-氧化物衍生物、前药衍生物、保护的衍生物、单独的异构体和异构体的混合物的可药用盐和溶剂化物：



I

其中：

$X^1$  是  $-NHC(R^1)(R^2)X^3$  或  $-NHX^4$ ；

$X^2$  是氢、氟、 $-OH$ 、 $-OR^4$ 、 $-NHR^{15}$  或  $-NR^{17}R^{18}$  且  $X^7$  是氢，或者  $X^2$  和  $X^7$  均代表氟；

$X^3$  是氰基、 $-C(R^7)(R^8)R^{16}$ 、 $-C(R^6)(OR^6)_2$ 、 $-CH_2C(O)R^{16}$ 、 $-CH=CHS(O)_2R^5$ 、 $-C(O)CF_2C(O)NR^5R^5$ 、 $-C(O)C(O)NR^5R^6$ 、 $-C(O)C(O)OR^5$ 、 $-C(O)CH_2OR^5$ 、 $-C(O)CH_2N(R^6)SO_2R^5$  或  $-C(O)C(O)R^5$ ；

其中  $R^5$  是氢、 $(C_{1-4})$  烷基、 $(C_{3-10})$  环烷基、 $(C_{0-6})$  烷基、杂  $(C_{3-10})$  环烷基、 $(C_{0-3})$  烷基、 $(C_{6-10})$  芳基、 $(C_{0-6})$  烷基、杂  $(C_{5-10})$  芳基、 $(C_{0-6})$  烷基、 $(C_{9-10})$  二环芳基、 $(C_{0-6})$  烷基或杂  $(C_{8-10})$  二环芳基、 $(C_{0-6})$  烷基； $R^6$  是氢、羟基或  $(C_{1-6})$  烷基；或其中  $X^3$  含有  $-NR^5R^6$  基团， $R^5$  和  $R^6$  与它们所同时连接的氮原子一起形成杂  $(C_{3-10})$  环烷基、杂  $(C_{5-10})$  芳基或杂  $(C_{8-10})$  二环芳基； $R^7$  是氢或  $(C_{1-4})$  烷基且  $R^8$  是羟基，或者  $R^7$  和  $R^8$  一起形成氧代基团； $R^{16}$  是氢、 $-X^4$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2CF_2R^9$  或  $-N(R^6)OR^6$ ； $R^9$  是氢、卤素、 $(C_{1-4})$  烷基、 $(C_{5-10})$  芳基、 $(C_{0-6})$  烷基或  $(C_{5-10})$  杂芳基、 $(C_{0-6})$  烷基，条件是当  $X^3$  是氰基时，则  $X^2$  是氢、氟、 $-OH$ 、 $-OR^4$  或  $-NR^{17}R^{18}$  且  $X^7$  是氢，或者  $X^2$  和  $X^7$  均代表氟；

$X^4$  包括含有 4 至 7 个环原子的单环杂环或含有 8 至 14 个环原子的稠

合的二环杂环环系及其任何的碳环的酮、亚氨基酮或硫酮衍生物，条件是当 $-X^4$ 不是含有5个环原子并且其中构成环的环原子中至多有两个是杂原子的单环杂环时，则 $X^2$ 是氟、 $-OH$ 、 $-OR^4$ 、 $-NHR^{15}$ 或 $-NR^{17}R^{18}$ 且 $X^7$ 是氢或 $X^2$ 和 $X^7$ 均代表氟；

其中，在 $R^5$ 、 $X^3$ 或 $X^4$ 中，任何脂环族或芳香族环系均是未取代的或进一步被1至5个彼此独立地选自 $(C_{1-6})$ 烷基、 $(C_{1-6})$ 亚烷基、氰基、卤素、卤素取代的 $(C_{1-4})$ 烷基、硝基、 $-X^5NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5OR^{12}$ 、 $-X^5SR^{12}$ 、 $-X^5C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)R^{12}$ 、 $-X^5OC(O)R^{12}$ 、 $-X^5C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{12}$ 、 $-X^5P(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^5S(O)R^{13}$ 和 $-X^5S(O)_2R^{13}$ 的基团和/或1个选自 $-R^{14}$ 、 $-X^5OR^{14}$ 、 $-X^5SR^{14}$ 、 $-X^5S(O)R^{14}$ 、 $-X^5S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^5C(O)R^{14}$ 、 $-X^5C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5O(O)R^{14}$ 、 $-X^5NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{14}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5S(O)_2NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)NR^{14}R^{12}$ 和 $-X^5NR^{12}C(NR^{12})NR^{14}R^{12}$ 的基团取代，其中 $X^5$ 是键或 $(C_{1-6})$ 亚烷基； $R^{12}$ 在每次出现时彼此独立地是氢、 $(C_{1-6})$ 烷基或卤素取代的 $(C_{1-6})$ 烷基； $R^{13}$ 是 $(C_{1-6})$ 烷基或卤素取代的 $(C_{1-6})$ 烷基；并且 $R^{14}$ 是 $(C_{3-10})$ 环烷基 $(C_{0-6})$ 烷基、杂 $(C_{3-10})$ 环烷基 $(C_{0-3})$ 烷基、 $(C_{6-10})$ 芳基 $(C_{0-6})$ 烷基、杂 $(C_{5-10})$ 芳基 $(C_{0-6})$ 烷基、 $(C_{9-10})$ 二环芳基 $(C_{0-6})$ 烷基或杂 $(C_{8-10})$ 二环芳基 $(C_{0-6})$ 烷基；

$R^1$ 是氢或 $(C_{1-6})$ 烷基且 $R^2$ 选自氢、氰基、 $-X^5NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5OR^{12}$ 、 $-X^5SR^{12}$ 、 $-X^5C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)R^{12}$ 、 $-X^5OC(O)R^{12}$ 、 $-X^5C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{12}$ 、 $-X^5P(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^5S(O)R^{13}$ 、 $-X^5S(O)_2R^{13}$ 、 $-R^{14}$ 、 $-X^5OR^{14}$ 、 $-X^5SR^{14}$ 、 $-X^5S(O)R^{14}$ 、 $-X^5S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^5C(O)R^{14}$ 、 $-X^5C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5OC(O)R^{14}$ 、 $-X^5NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{14}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5S(O)_2NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)NR^{14}R^{12}$ 和 $-X^5NR^{12}C(NR^{12})NR^{14}R^{12}$ ，其中 $X^5$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 和 $R^{14}$

如上所定义; 或  $R^1$  和  $R^2$  与  $R^1$  和  $R^2$  同时连接的碳原子一起形成  $(C_{3-8})$  亚环烷基或  $(C_{3-8})$  亚杂环烷基; 其中在所述  $R^2$  中的任何的杂芳基、芳基、环烷基、杂环烷基、亚环烷基或亚杂环烷基均是未取代的或被 1 至 3 个彼此独立地选自  $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{1-6})$  亚烷基、氰基、卤素、卤素取代的  $(C_{1-4})$  烷基、硝基、 $-X^5NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5OR^{12}$ 、 $-X^5SR^{12}$ 、 $-X^5C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)R^{12}$ 、 $-X^5OC(O)R^{12}$ 、 $-X^5C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{12}$ 、 $-X^5P(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^5S(O)R^{13}$ 、 $-X^5S(O)_2R^{13}$  和  $-X^5C(O)R^{13}$  的基团取代, 其中  $X^5$ 、 $R^{12}$  和  $R^{13}$  如上所定义;

$R^3$  是  $(C_{1-6})$  烷基或  $-C(R^6)(R^6)X^6$ , 其中  $R^6$  是氢或  $(C_{1-6})$  烷基且  $X^6$  选自  $-X^5NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5OR^{12}$ 、 $-X^5SR^{12}$ 、 $-X^5C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)R^{12}$ 、 $-X^5OC(O)R^{12}$ 、 $-X^5C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{12}$ 、 $-X^5P(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)R^{13}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^5S(O)R^{13}$ 、 $-X^5S(O)_2R^{13}$ 、 $-R^{14}$ 、 $-X^5OR^{14}$ 、 $-X^5SR^{14}$ 、 $-X^5S(O)R^{14}$ 、 $-X^5S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^5C(O)R^{14}$ 、 $-X^5C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5OC(O)R^{14}$ 、 $-X^5NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{14}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5C(O)NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5S(O)_2NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)NR^{14}R^{12}$  和  $-X^5NR^{12}C(NR^{12})NR^{14}R^{12}$ , 其中  $X^5$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$  和  $R^{14}$  如上所定义;

$R^4$  选自  $-X^8NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^8NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $-X^8NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-X^8NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^8NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^8OR^{12}$ 、 $-X^8SR^{12}$ 、 $-X^5C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)R^{12}$ 、 $-X^8OC(O)R^{12}$ 、 $-X^5C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^8S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^8NR^{12}S(O)_2R^{12}$ 、 $-X^8P(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^8OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)R^{13}$ 、 $-X^8NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^8S(O)R^{13}$ 、 $-X^8S(O)_2R^{13}$ 、 $-R^{14}$ 、 $-X^8OR^{14}$ 、 $-X^8SR^{14}$ 、 $-X^8S(O)R^{14}$ 、 $-X^8S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^5C(O)R^{14}$ 、 $-X^5C(O)OR^{14}$ 、 $-X^8OC(O)R^{14}$ 、 $-X^8NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^8NR^{12}C(O)R^{14}$ 、 $-X^8NR^{12}C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5C(O)NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^8S(O)_2NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^8NR^{12}S(O)_2R^{14}$ 、

$-X^8NR^{12}C(O)NR^{14}R^{12}$  和  $-X^8NR^{12}C(NR^{12})NR^{14}R^{12}$ , 其中  $X^8$  是  $(C_{1-6})$  亚烷基且  $X^5$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$  和  $R^{14}$  如上所定义, 条件是当  $X^3$  是氰基且  $X^2$  是  $-OR^4$  (其中  $R^4$  如  $-R^{14}$  所定义) 时, 则  $R^{14}$  是  $(C_{3-10})$  环烷基  $(C_{1-6})$  烷基、杂  $(C_{3-10})$  环烷基  $(C_{1-3})$  烷基、 $(C_{6-10})$  芳基  $(C_{1-6})$  烷基、杂  $(C_{5-10})$  芳基  $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{9-10})$  二环芳基  $(C_{1-6})$  烷基或杂  $(C_{8-10})$  二环芳基  $(C_{1-6})$  烷基;

$R^{15}$  是  $(C_{6-10})$  芳基、杂  $(C_{5-10})$  芳基、 $(C_{9-10})$  二环芳基或杂  $(C_{8-10})$  二环芳基;

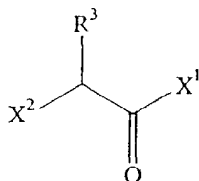
$R^{17}$  是  $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{3-10})$  环烷基  $(C_{0-6})$  烷基、杂  $(C_{3-10})$  环烷基  $(C_{0-3})$  烷基、 $(C_{6-10})$  芳基  $(C_{0-6})$  烷基、杂  $(C_{5-10})$  芳基  $(C_{0-6})$  烷基、 $(C_{9-10})$  二环芳基  $(C_{0-6})$  烷基或杂  $(C_{8-10})$  二环芳基  $(C_{0-6})$  烷基, 条件是当  $X^3$  是氰基时, 则  $R^{17}$  是  $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{3-10})$  环烷基  $(C_{1-6})$  烷基、杂  $(C_{3-10})$  环烷基  $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{6-10})$  芳基  $(C_{1-6})$  烷基、杂  $(C_{5-10})$  芳基  $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{9-10})$  二环芳基  $(C_{1-6})$  烷基或杂  $(C_{8-10})$  二环芳基  $(C_{1-6})$  烷基;

$R^{18}$  是氢、 $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{3-10})$  环烷基  $(C_{0-6})$  烷基、杂  $(C_{3-10})$  环烷基  $(C_{0-6})$  烷基、 $(C_{6-10})$  芳基  $(C_{0-6})$  烷基、杂  $(C_{5-10})$  芳基  $(C_{0-6})$  烷基、 $(C_{9-10})$  二环芳基  $(C_{0-6})$  烷基或杂  $(C_{8-10})$  二环芳基  $(C_{0-6})$  烷基, 条件是当  $X^3$  是氰基时, 则  $R^{18}$  是  $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{3-10})$  环烷基  $(C_{1-6})$  烷基、杂  $(C_{3-10})$  环烷基  $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{6-10})$  芳基  $(C_{1-6})$  烷基、杂  $(C_{5-10})$  芳基  $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{9-10})$  二环芳基  $(C_{1-6})$  烷基或杂  $(C_{8-10})$  二环芳基  $(C_{1-6})$  烷基; 并且,

其中在  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{17}$  和  $R^{18}$  中, 任何脂环族或芳香族环系均是未取代的或进一步被 1 至 5 个彼此独立地选自  $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{1-6})$  亚烷基、氰基、卤素、卤素取代的  $(C_{1-4})$  烷基、硝基、 $-X^5NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5OR^{12}$ 、 $-X^5SR^{12}$ 、 $-X^5C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)R^{12}$ 、 $-X^5OC(O)R^{12}$ 、 $-X^5C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{12}$ 、 $-X^5P(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^5S(O)R^{13}$ 、 $-X^5C(O)R^{13}$  和  $-X^5S(O)_2R^{13}$  的基团和/或 1 个选自  $-R^{14}$ 、 $-X^5OR^{14}$ 、 $-X^5SR^{14}$ 、 $-X^5S(O)R^{14}$ 、 $-X^5S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^5C(O)R^{14}$ 、 $-X^5C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5OC(O)R^{14}$ 、 $-X^5NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{14}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5C(O)NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5S(O)_2NR^{14}R^{12}$ 、

-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)NR<sup>14</sup>R<sup>12</sup>和-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(NR<sup>12</sup>)NR<sup>14</sup>R<sup>12</sup>的基团取代；并且，在 R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 内，任何脂肪族部分均是未取代的或进一步被 1 至 5 个彼此独立地选自氰基、卤素、硝基、-NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>C(O)OR<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>C(NR<sup>12</sup>)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-OR<sup>12</sup>、-SR<sup>12</sup>、-C(O)OR<sup>12</sup>、-C(O)R<sup>12</sup>、-OC(O)R<sup>12</sup>、-C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-P(O)(OR<sup>12</sup>)OR<sup>12</sup>、-OP(O)(OR<sup>12</sup>)OR<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>13</sup>、-S(O)R<sup>13</sup>和-S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>的基团取代；其中 X<sup>5</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>和 R<sup>14</sup>如上所定义，条件是当 X<sup>3</sup> 是氰基且 X<sup>2</sup> 是-OR<sup>4</sup>(其中 R<sup>4</sup>如-R<sup>14</sup>所定义)或-NHR<sup>18</sup>时，则 R<sup>14</sup>或 R<sup>18</sup>中存在的任何芳香族环系不再进一步被卤素、(C<sub>3-10</sub>)环烷基、杂(C<sub>3-10</sub>)环烷基、(C<sub>6-10</sub>)芳基、杂(C<sub>5-10</sub>)芳基、(C<sub>9-10</sub>)二环芳基或杂(C<sub>8-10</sub>)二环芳基所取代；条件是只有一个二环结构存在于 R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>或 R<sup>15</sup>中。

2、权利要求 1 所述的化合物，其具有如下结构式：



其中 X<sup>2</sup> 是氢、氟、-OH、-OR<sup>4</sup>、-NHR<sup>15</sup>；

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>15</sup>和 X<sup>1</sup>与权利要求 1 中的定义相同。

3、权利要求 1 或权利要求 2 所述的化合物及其 N-氧化物衍生物、前药衍生物、保护的衍生物、单独的异构体和异构体的混合物；所述化合物及其 N-氧化物衍生物、前药衍生物、保护的衍生物、单独的异构体和异构体的混合物的可药用盐和溶剂化物：

其中：

X<sup>1</sup> 是-NHC(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)X<sup>3</sup>或-NHCH(R<sup>19</sup>)C(O)R<sup>20</sup>；

X<sup>2</sup> 是氢、氟、-OH、-OR<sup>4</sup>、-NHR<sup>15</sup>或-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>且 X<sup>7</sup> 是氢，或者 X<sup>2</sup>

和  $X^7$  均代表氟;

$X^3$  是氰基、 $-C(R^7)(R^8)R^{16}$ 、 $-C(R^6)(OR^6)_2$ 、 $-CH_2C(O)R^{16}$ 、 $-CH=CHS(O)_2R^5$ 、 $-C(O)CF_2C(O)NR^5R^5$ 、 $-C(O)C(O)NR^5R^6$ 、 $-C(O)C(O)OR^5$ 、 $-C(O)CH_2OR^5$ 、 $-C(O)CH_2N(R^6)SO_2R^5$  或  $-C(O)C(O)R^5$ ; 其中  $R^5$  是氢、 $(C_{1-4})$  烷基、 $(C_{3-10})$  环烷基、 $(C_{0-6})$  烷基、杂  $(C_{3-10})$  环烷基、 $(C_{0-3})$  烷基、 $(C_{6-10})$  芳基、 $(C_{0-6})$  烷基、杂  $(C_{5-10})$  芳基、 $(C_{0-6})$  烷基、 $(C_{9-10})$  二环芳基、 $(C_{0-6})$  烷基或杂  $(C_{8-10})$  二环芳基、 $(C_{0-6})$  烷基;  $R^6$  是氢、羟基或  $(C_{1-6})$  烷基; 或者其中  $X^3$  含有  $-NR^5R^6$  基团,  $R^5$  和  $R^6$  与它们所同时连接的氮原子一起形成杂  $(C_{3-10})$  环烷基、杂  $(C_{5-10})$  芳基或杂  $(C_{8-10})$  二环芳基;  $R^7$  是氢或  $(C_{1-4})$  烷基且  $R^8$  是羟基, 或者  $R^7$  和  $R^8$  一起形成氧代基团;  $R^{16}$  是氢、 $-X^4$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2CF_2R^9$  或  $-N(R^6)OR^6$ ;  $R^9$  是氢、卤素、 $(C_{1-4})$  烷基、 $(C_{5-10})$  芳基、 $(C_{0-6})$  烷基或  $(C_{5-10})$  杂芳基、 $(C_{0-6})$  烷基, 条件是当  $X^3$  是氰基时, 则  $X^2$  是氢、氟、 $-OH$ 、 $-OR^4$  或  $-NR^{17}R^{18}$  且  $X^7$  是氢, 或者  $X^2$  和  $X^7$  均代表氟;

$X^4$  包括含有 4 至 7 个环原子的单环杂环或含有 8 至 14 个环原子的稠合的二环杂环环系及其任何的碳环的酮、亚氨基酮或硫酮衍生物, 条件是当  $-X^4$  不是含有 5 个环原子并且其中构成环的环原子中至多有两个是杂原子的单环杂环时, 则  $X^2$  是氟、 $-OH$ 、 $-OR^4$ 、 $-NHR^{15}$  或  $-NR^{17}R^{18}$  且  $X^7$  是氢, 或者  $X^2$  和  $X^7$  均代表氟;

其中在  $R^5$ 、 $X^3$  或  $X^4$  中, 任何脂环族或芳香族环系均是未取代的或进一步被 1 至 5 个彼此独立地选自  $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{1-6})$  亚烷基、氰基、卤素、卤素取代的  $(C_{1-4})$  烷基、硝基、 $-X^5NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5OR^{12}$ 、 $-X^5SR^{12}$ 、 $-X^5C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)R^{12}$ 、 $-X^5OC(O)R^{12}$ 、 $-X^5C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{12}$ 、 $-X^5P(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^5S(O)R^{13}$  和  $-X^5S(O)_2R^{13}$  的基团和/或 1 个选自  $-R^{14}$ 、 $-X^5OR^{14}$ 、 $-X^5SR^{14}$ 、 $-X^5S(O)R^{14}$ 、 $-X^5S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^5C(O)R^{14}$ 、 $-X^5C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5OC(O)R^{14}$ 、 $-X^5NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{14}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5S(O)_2NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{14}$ 、

$-X^5NR^{12}C(O)NR^{14}R^{12}$  和  $-X^5NR^{12}C(NR^{12})NR^{14}R^{12}$  的基团所取代, 其中  $X^5$  是键或  $(C_{1-6})$  亚烷基;  $R^{12}$  在每次出现时彼此独立地是氢、 $(C_{1-6})$  烷基或卤素取代的  $(C_{1-6})$  烷基;  $R^{13}$  是  $(C_{1-6})$  烷基或卤素取代的  $(C_{1-6})$  烷基; 并且  $R^{14}$  是  $(C_{3-10})$  环烷基  $(C_{0-6})$  烷基、杂  $(C_{3-10})$  环烷基  $(C_{0-3})$  烷基、 $(C_{6-10})$  芳基  $(C_{0-6})$  烷基、杂  $(C_{5-10})$  芳基  $(C_{0-6})$  烷基、 $(C_{9-10})$  二环芳基  $(C_{0-6})$  烷基或杂  $(C_{8-10})$  二环芳基  $(C_{0-6})$  烷基;

$R^1$  是氢或  $(C_{1-6})$  烷基且  $R^2$  选自氢、氰基、 $-X^5NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5OR^{12}$ 、 $-X^5SR^{12}$ 、 $-X^5C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)R^{12}$ 、 $-X^5OC(O)R^{12}$ 、 $-X^5C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{12}$ 、 $-X^5P(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^5S(O)R^{13}$ 、 $-X^5S(O)_2R^{13}$ 、 $-R^{14}$ 、 $-X^5OR^{14}$ 、 $-X^5SR^{14}$ 、 $-X^5S(O)R^{14}$ 、 $-X^5S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^5C(O)R^{14}$ 、 $-X^5C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5OC(O)R^{14}$ 、 $-X^5NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{14}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5S(O)_2NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)NR^{14}R^{12}$  和  $-X^5NR^{12}C(NR^{12})NR^{14}R^{12}$ , 其中  $X^5$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$  和  $R^{14}$  如上所定义; 或  $R^1$  和  $R^2$  与  $R^1$  和  $R^2$  所同时连接的碳原子一起形成  $(C_{3-8})$  亚环烷基或  $(C_{3-8})$  亚杂环烷基; 其中, 在所述  $R^2$  中的任何杂芳基、芳基、环烷基、杂环烷基、亚环烷基或亚杂环烷基均是未取代的或被 1 至 3 个彼此独立地选自  $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{1-6})$  亚烷基、氰基、卤素、卤素取代的  $(C_{1-4})$  烷基、硝基、 $-X^5NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5OR^{12}$ 、 $-X^5SR^{12}$ 、 $-X^5C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)R^{12}$ 、 $-X^5OC(O)R^{12}$ 、 $-X^5C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{12}$ 、 $-X^5P(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^5S(O)R^{13}$ 、 $-X^5S(O)_2R^{13}$  和  $-X^5C(O)R^{13}$  的基团所取代, 其中  $X^5$ 、 $R^{12}$  和  $R^{13}$  如上所定义;

$R^3$  是  $(C_{1-6})$  烷基或  $-C(R^6)(R^6)X^6$ , 其中  $R^6$  是氢或  $(C_{1-6})$  烷基且  $X^6$  选自  $-X^5NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5OR^{12}$ 、 $-X^5SR^{12}$ 、 $-X^5C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)R^{12}$ 、

$-X^5OC(O)R^{12}$ 、 $-X^5C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{12}$ 、  
 $-X^5P(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)R^{13}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{13}$ 、  
 $-X^5S(O)R^{13}$ 、 $-X^5S(O)_2R^{13}$ 、 $-R^{14}$ 、 $-X^5OR^{14}$ 、 $-X^5SR^{14}$ 、 $-X^5S(O)R^{14}$ 、 $-X^5S(O)_2R^{14}$ 、  
 $-X^5C(O)R^{14}$ 、 $-X^5C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5OC(O)R^{14}$ 、 $-X^5NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{14}$ 、  
 $-X^5NR^{12}C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5C(O)NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5S(O)_2NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{14}$ 、  
 $-X^5NR^{12}C(O)NR^{14}R^{12}$  和  $-X^5NR^{12}C(NR^{12})NR^{14}R^{12}$ ，其中  $X^5$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$  和  $R^{14}$   
如上所定义；

$R^4$  选自  $-X^8NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^8NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $-X^8NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、  
 $-X^8NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^8NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^8OR^{12}$ 、 $-X^8SR^{12}$ 、  
 $-X^5C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)R^{12}$ 、 $-X^8OC(O)R^{12}$ 、 $-X^5C(O)NR^{12}R^{12}$ 、  
 $-X^8S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^8NR^{12}S(O)_2R^{12}$ 、 $-X^8P(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、  
 $-X^8OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)R^{13}$ 、 $-X^8NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^8S(O)R^{13}$ 、  
 $-X^8S(O)_2R^{13}$ 、 $-R^{14}$ 、 $-X^8OR^{14}$ 、 $-X^8SR^{14}$ 、 $-X^8S(O)R^{14}$ 、 $-X^8S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^5C(O)R^{14}$ 、  
 $-X^5C(O)OR^{14}$ 、 $-X^8OC(O)R^{14}$ 、 $-X^8NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^8NR^{12}C(O)R^{14}$ 、  
 $-X^8NR^{12}C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5C(O)NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^8S(O)_2NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^8NR^{12}S(O)_2R^{14}$ 、  
 $-X^8NR^{12}C(O)NR^{14}R^{12}$  和  $-X^8NR^{12}C(NR^{12})NR^{14}R^{12}$ ，其中  $X^8$  是  $(C_{1-6})$  亚烷基且  
 $X^5$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$  和  $R^{14}$  如上所定义，条件是当  $X^3$  是氰基且  $X^2$  是  $-OR^4$  (其中  $R^4$   
如  $-R^{14}$  所定义) 时，则  $R^{14}$  是  $(C_{3-10})$  环烷基  $(C_{1-6})$  烷基、杂  $(C_{3-10})$  环烷基  $(C_{1-3})$   
烷基、 $(C_{6-10})$  芳基  $(C_{1-6})$  烷基、杂  $(C_{5-10})$  芳基  $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{9-10})$  二环芳基  $(C_{1-6})$   
烷基或杂  $(C_{8-10})$  二环芳基  $(C_{1-6})$  烷基；

$R^{15}$  是  $(C_{6-10})$  芳基、杂  $(C_{5-10})$  芳基、 $(C_{9-10})$  二环芳基或杂  $(C_{8-10})$  二环芳基；

$R^{17}$  是  $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{3-10})$  环烷基  $(C_{0-6})$  烷基、杂  $(C_{3-10})$  环烷基  $(C_{0-3})$  烷基、  
 $(C_{6-10})$  芳基  $(C_{0-6})$  烷基、杂  $(C_{5-10})$  芳基  $(C_{0-6})$  烷基、 $(C_{9-10})$  二环芳基  $(C_{0-6})$  烷基  
或杂  $(C_{8-10})$  二环芳基  $(C_{0-6})$  烷基，条件是当  $X^3$  是氰基时，则  $R^{17}$  是  $(C_{1-6})$  烷基、  
 $(C_{3-10})$  环烷基  $(C_{1-6})$  烷基、杂  $(C_{3-10})$  环烷基  $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{6-10})$  芳基  $(C_{1-6})$  烷基、  
杂  $(C_{5-10})$  芳基  $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{9-10})$  二环芳基  $(C_{1-6})$  烷基或杂  $(C_{8-10})$  二环芳基  $(C_{1-6})$   
烷基；

$R^{18}$  是氢、 $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{3-10})$  环烷基  $(C_{0-6})$  烷基、杂  $(C_{3-10})$  环烷基  $(C_{0-6})$

烃基、(C<sub>6-10</sub>)芳基(C<sub>0-6</sub>)烃基、杂(C<sub>5-10</sub>)芳基(C<sub>0-6</sub>)烃基、(C<sub>9-10</sub>)二环芳基(C<sub>0-6</sub>)烃基或杂(C<sub>8-10</sub>)二环芳基(C<sub>0-6</sub>)烃基,条件是当X<sup>3</sup>是氰基时,则R<sup>18</sup>是(C<sub>1-6</sub>)烃基、(C<sub>3-10</sub>)环烃基(C<sub>1-6</sub>)烃基、杂(C<sub>3-10</sub>)环烃基(C<sub>1-6</sub>)烃基、(C<sub>6-10</sub>)芳基(C<sub>1-6</sub>)烃基、杂(C<sub>5-10</sub>)芳基(C<sub>1-6</sub>)烃基、(C<sub>9-10</sub>)二环芳基(C<sub>1-6</sub>)烃基或杂(C<sub>8-10</sub>)二环芳基(C<sub>1-6</sub>)烃基;并且

R<sup>19</sup>和R<sup>20</sup>与R<sup>19</sup>和R<sup>20</sup>所连接的原子一起形成(C<sub>4-8</sub>)亚杂环烃基,其中构成环的环原子中至多有一个是选自-NR<sup>21</sup>-或-O-的杂原子,其中所述的环是未取代的或被R<sup>2</sup>取代,其中R<sup>2</sup>如上所定义,并且R<sup>21</sup>是氢、-C(O)OR<sup>12</sup>、-C(O)R<sup>12</sup>、-C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-S(O)R<sup>13</sup>和-S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>、-S(O)R<sup>14</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>14</sup>、-C(O)R<sup>14</sup>、-C(O)OR<sup>14</sup>、-C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>和-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>12</sup>,其中R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>和R<sup>14</sup>如上所定义;

其中,在R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>17</sup>和R<sup>18</sup>中,任何脂环族或芳香族环系均是未取代的或进一步被1至5个彼此独立地选自(C<sub>1-6</sub>)烃基、(C<sub>1-6</sub>)亚烃基、氰基、卤素、卤素取代的(C<sub>1-4</sub>)烃基、硝基、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)NR<sup>2</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(NR<sup>12</sup>)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>SR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>OC(O)R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>P(O)(OR<sup>12</sup>)OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>OP(O)(OR<sup>12</sup>)OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>13</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)R<sup>13</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)R<sup>13</sup>和-X<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>的基团和/或1个选自-R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>OR<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>SR<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)OR<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>OC(O)R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>14</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)OR<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)NR<sup>14</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)NR<sup>14</sup>R<sup>12</sup>和-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(NR<sup>12</sup>)NR<sup>14</sup>R<sup>12</sup>的基团所取代,并且,在R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>中,任何脂肪族部分均是未取代的或进一步被1至5个彼此独立地选自氰基、卤素、硝基、-NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>C(O)OR<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>C(NR<sup>12</sup>)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-OR<sup>12</sup>、-SR<sup>12</sup>、-C(O)OR<sup>12</sup>、-C(O)R<sup>12</sup>、-OC(O)R<sup>12</sup>、-C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-P(O)(OR<sup>12</sup>)OR<sup>12</sup>、-OP(O)(OR<sup>12</sup>)OR<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>13</sup>、-S(O)R<sup>13</sup>和-S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>的基团所取代;其中X<sup>5</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>和R<sup>14</sup>如上所述,

条件是当  $X^3$  是氰基且  $X^2$  是  $-OR^4$  (其中  $R^4$  如  $-R^{14}$  所定义) 或  $-NHR^{18}$  时, 则  $R^{14}$  或  $R^{18}$  中存在的任何芳香族环系不再进一步被卤素、 $(C_{3-10})$  环烷基、杂  $(C_{3-10})$  环烷基、 $(C_{6-10})$  芳基、杂  $(C_{5-10})$  芳基、 $(C_{9-10})$  二环芳基或杂  $(C_{8-10})$  二环芳基所取代; 条件是只有一个二环结构存在于  $R^3$ 、 $R^4$  或  $R^{15}$  中。

4、权利要求 1 或权利要求 2 所述的化合物及其 N-氧化物衍生物、前药衍生物、保护的衍生物、单独的异构体和异构体的混合物; 所述化合物及其 N-氧化物衍生物、前药衍生物、保护的衍生物、单独的异构体和异构体的混合物的可药用盐和溶剂化物, 其中:

$X^1$  是  $-NHC(R^1)(R^2)X^3$  或  $-NHCH(R^{19})C(O)R^{20}$ ;

$X^2$  是氢、氟、 $-OH$ 、 $-OR^4$ 、 $-NHR^{15}$  或  $-NR^{17}R^{18}$  且  $X^7$  是氢, 或者  $X^2$  和  $X^7$  均代表氟;

$X^3$  是  $-C(R^7)(R^8)R^{16}$ 、 $-C(R^6)(OR^6)_2$ 、 $-CH_2C(O)R^{16}$ 、 $-CH=CHS(O)_2R^5$ 、 $-C(O)CF_2C(O)NR^5R^5$ 、 $-C(O)C(O)NR^5R^6$ 、 $-C(O)C(O)OR^5$ 、 $-C(O)CH_2OR^5$ 、 $-C(O)CH_2N(R^6)SO_2R^5$  或  $-C(O)C(O)R^5$ ; 其中  $R^5$  是氢、 $(C_{1-4})$  烷基、 $(C_{3-10})$  环烷基、 $(C_{0-6})$  烷基、杂  $(C_{3-10})$  环烷基、 $(C_{0-3})$  烷基、 $(C_{6-10})$  芳基、 $(C_{0-6})$  烷基、杂  $(C_{5-10})$  芳基、 $(C_{0-6})$  烷基、 $(C_{9-10})$  二环芳基、 $(C_{0-6})$  烷基或杂  $(C_{8-10})$  二环芳基、 $(C_{0-6})$  烷基;  $R^6$  是氢、羟基或  $(C_{1-6})$  烷基; 或其中  $X^3$  含有  $-NR^5R^6$  基团,  $R^5$  和  $R^6$  与它们所同时连接的氮原子一起形成杂  $(C_{3-10})$  环烷基、杂  $(C_{5-10})$  芳基或杂  $(C_{8-10})$  二环芳基;  $R^7$  是氢或  $(C_{1-4})$  烷基且  $R^8$  是羟基, 或者  $R^7$  和  $R^8$  一起形成氧代基团;  $R^{16}$  是氢、 $-X^4$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2CF_2R^9$  或  $-N(R^6)OR^6$ ;  $R^9$  是氢、卤素、 $(C_{1-4})$  烷基、 $(C_{5-10})$  芳基、 $(C_{0-6})$  烷基或  $(C_{5-10})$  杂芳基、 $(C_{0-6})$  烷基;

$X^4$  包括含有 4 至 7 个环原子的单环杂环或含有 8 至 14 个环原子的稠合的二环杂环环系及其任何的碳环的酮、亚氨基酮或硫酮衍生物, 条件是当  $-X^4$  不是含有 5 个环原子并且其中构成环的环原子中至多有两个是杂原子的单环杂环时, 则  $X^2$  是氟、 $-OH$ 、 $-OR^4$ 、 $-NHR^{15}$  或  $-NR^{17}R^{18}$  且  $X^7$  是氢, 或者  $X^2$  和  $X^7$  均代表氟;

其中, 在  $R^5$ 、 $X^3$  或  $X^4$  中, 任何脂环族或芳香族环系均是未取代的或

进一步被 1 至 5 个彼此独立地选自(C<sub>1-6</sub>)烷基、(C<sub>1-6</sub>)亚烷基、氰基、卤素、卤素取代的(C<sub>1-4</sub>)烷基、硝基、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(NR<sup>12</sup>)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>SR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>OC(O)R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>P(O)(OR<sup>12</sup>)OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>OP(O)(OR<sup>12</sup>)OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>13</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)R<sup>13</sup>和-X<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>的基团和/或 1 个选自-R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>OR<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>SR<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)OR<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>OC(O)R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>14</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)OR<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)NR<sup>14</sup>R<sup>12</sup>和-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(NR<sup>12</sup>)NR<sup>14</sup>R<sup>12</sup>的基团所取代, 其中 X<sup>5</sup>是键或(C<sub>1-6</sub>)亚烷基; R<sup>12</sup>在每次出现时彼此独立地是氢、(C<sub>1-6</sub>)烷基或卤素取代的(C<sub>1-6</sub>)烷基; R<sup>13</sup>是(C<sub>1-6</sub>)烷基或卤素取代的(C<sub>1-6</sub>)烷基; 并且, R<sup>14</sup>是(C<sub>3-10</sub>)环烷基(C<sub>0-6</sub>)烷基、杂(C<sub>3-10</sub>)环烷基(C<sub>0-3</sub>)烷基、(C<sub>6-10</sub>)芳基(C<sub>0-6</sub>)烷基、杂(C<sub>5-10</sub>)芳基(C<sub>0-6</sub>)烷基、(C<sub>9-10</sub>)二环芳基(C<sub>0-6</sub>)烷基或杂(C<sub>8-10</sub>)二环芳基(C<sub>0-6</sub>)烷基;

R<sup>1</sup>是氢或(C<sub>1-6</sub>)烷基且 R<sup>2</sup>选自氢、氰基、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)OR<sup>12</sup>、-R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(NR<sup>12</sup>)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>SR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>OC(O)R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>(SO)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>P(O)(OR<sup>12</sup>)OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>OP(O)(OR<sup>12</sup>)OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>13</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)R<sup>13</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>、-R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>OR<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>SR<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)OR<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>OC(O)R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>14</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)OR<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>和-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(NR<sup>12</sup>)NR<sup>14</sup>R<sup>12</sup>, 其中 X<sup>5</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>和 R<sup>14</sup>如上所定义; 或 R<sup>1</sup>和 R<sup>2</sup>与 R<sup>1</sup>和 R<sup>2</sup>所同时连接的碳原子一起形成(C<sub>3-8</sub>)亚环烷基或(C<sub>3-8</sub>)亚杂环烷基; 其中在所述的 R<sup>2</sup>中, 任何杂芳基、芳基、环烷基、杂环烷基、亚环烷基或亚杂环烷基均是未取代的或被 1 至 3 个彼此独立地选自(C<sub>1-6</sub>)烷基、(C<sub>1-6</sub>)亚烷基、氰基、卤素、卤素取代的(C<sub>1-4</sub>)烷基、

硝基、 $-X^5NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5OR^{12}$ 、 $-X^5SR^{12}$ 、 $-X^5C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)R^{12}$ 、 $-X^5OC(O)R^{12}$ 、 $-X^5C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{12}$ 、 $-X^5P(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^5S(O)R^{13}$ 、 $-X^5S(O)_2R^{13}$ 和 $-X^5C(O)R^{13}$ 的基团所取代，其中 $X^5$ 、 $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 如上所定义；

$R^3$ 是 $(C_{1-6})$ 烷基或 $-C(R^6)(R^6)X^6$ ，其中 $R^6$ 是氢或 $(C_{1-6})$ 烷基且 $X^6$ 选自 $-X^5NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5OR^{12}$ 、 $-X^5SR^{12}$ 、 $-X^5C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)R^{12}$ 、 $-X^5OC(O)R^{12}$ 、 $-X^5C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{12}$ 、 $-X^5P(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)R^{13}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^5S(O)R^{13}$ 、 $-X^5S(O)_2R^{13}$ 、 $-R^{14}$ 、 $-X^5OR^{14}$ 、 $-X^5SR^{14}$ 、 $-X^5S(O)R^{14}$ 、 $-X^5S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^5C(O)R^{14}$ 、 $-X^5C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5OC(O)R^{14}$ 、 $-X^5NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{14}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5C(O)NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5S(O)_2NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)NR^{14}R^{12}$ 和 $-X^5NR^{12}C(NR^{12})NR^{14}R^{12}$ ，其中 $X^5$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 和 $R^{14}$ 如上所定义；

$R^4$ 选自 $-X^8NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^8NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $-X^8NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-X^8NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^8NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^8OR^{12}$ 、 $-X^8SR^{12}$ 、 $-X^5C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)R^{12}$ 、 $-X^8OC(O)R^{12}$ 、 $-X^5C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^8S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^8NR^{12}S(O)_2R^{12}$ 、 $-X^8P(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^8OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)R^{13}$ 、 $-X^8NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^8S(O)R^{13}$ 、 $-X^8S(O)_2R^{13}$ 、 $-R^{14}$ 、 $-X^8OR^{14}$ 、 $-X^8SR^{14}$ 、 $-X^8S(O)R^{14}$ 、 $-X^8S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^5C(O)R^{14}$ 、 $-X^5C(O)OR^{14}$ 、 $-X^8OC(O)R^{14}$ 、 $-X^8NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^8NR^{12}C(O)R^{14}$ 、 $-X^8NR^{12}C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5C(O)NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^8S(O)_2NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^8NR^{12}S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^8NR^{12}C(O)NR^{14}R^{12}$ 和 $-X^8NR^{12}C(NR^{12})NR^{14}R^{12}$ ，其中 $X^8$ 是 $(C_{1-6})$ 亚烷基且 $X^5$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 和 $R^{14}$ 如上所定义；

$R^{15}$ 是 $(C_{6-10})$ 芳基、杂 $(C_{5-10})$ 芳基、 $(C_{9-10})$ 二环芳基或杂 $(C_{8-10})$ 二环芳基；  
 $R^{17}$ 是氢、 $(C_{1-6})$ 烷基、 $(C_{3-10})$ 环烷基、 $(C_{0-6})$ 烷基、杂 $(C_{3-10})$ 环烷基、 $(C_{0-6})$

烃基、(C<sub>6-10</sub>)芳基(C<sub>0-6</sub>)烃基、杂(C<sub>5-10</sub>)芳基(C<sub>0-6</sub>)烃基、(C<sub>9-10</sub>)二环芳基(C<sub>0-6</sub>)烃基或杂(C<sub>8-10</sub>)二环芳基(C<sub>0-6</sub>)烃基；

R<sup>18</sup>是(C<sub>1-6</sub>)烃基、(C<sub>3-10</sub>)环烃基(C<sub>0-6</sub>)烃基、杂(C<sub>3-10</sub>)环烃基(C<sub>0-6</sub>)烃基、(C<sub>6-10</sub>)芳基(C<sub>0-6</sub>)烃基、杂(C<sub>5-10</sub>)芳基(C<sub>0-6</sub>)烃基、(C<sub>9-10</sub>)二环芳基(C<sub>0-6</sub>)烃基或杂(C<sub>8-10</sub>)二环芳基(C<sub>0-6</sub>)烃基；并且，

R<sup>19</sup>和R<sup>20</sup>与R<sup>19</sup>和R<sup>20</sup>所连接的原子一起形成(C<sub>4-8</sub>)亚杂环烃基，其中构成环的环原子中至多有一个是选自-NR<sup>21</sup>-或-O-的杂原子，其中所述的环是未取代的或被R<sup>2</sup>取代，其中R<sup>2</sup>如上所定义，并且，R<sup>21</sup>是氢、-C(O)OR<sup>12</sup>、-C(O)R<sup>12</sup>、-C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-S(O)R<sup>13</sup>和-S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>、-S(O)R<sup>14</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>14</sup>、-C(O)R<sup>14</sup>、-C(O)OR<sup>14</sup>、-C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>和-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>12</sup>，其中R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>和R<sup>14</sup>如上所定义；

其中，在R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>17</sup>和R<sup>18</sup>中，任何脂环族或芳香族环系均是未取代的或进一步被1至5个彼此独立地选自(C<sub>1-6</sub>)烃基、(C<sub>1-6</sub>)亚烃基、氰基、卤素、卤素取代的(C<sub>1-4</sub>)烃基、硝基、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(NR<sup>12</sup>)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>SR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>OC(O)R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>P(O)(OR<sup>12</sup>)OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>OP(O)(OR<sup>12</sup>)OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>13</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)R<sup>13</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)R<sup>13</sup>和-X<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>的基团和/或1个选自-R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>OR<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>SR<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)OR<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>OC(O)R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>14</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)OR<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)NR<sup>14</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)NR<sup>14</sup>R<sup>12</sup>和-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(NR<sup>12</sup>)NR<sup>14</sup>R<sup>12</sup>的基团所取代，并且，在R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>中，任何脂肪族部分均是未取代的或进一步被1至5个彼此独立地选自氰基、卤素、硝基、-NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>C(O)OR<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>C(NR<sup>12</sup>)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-OR<sup>12</sup>、-SR<sup>12</sup>、-C(O)OR<sup>12</sup>、-C(O)R<sup>12</sup>、-OC(O)R<sup>12</sup>、-C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-P(O)(OR<sup>12</sup>)OR<sup>12</sup>、-OP(O)(OR<sup>12</sup>)OR<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>13</sup>、-S(O)R<sup>13</sup>和-S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>的基团所取代；其中X<sup>5</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>和R<sup>14</sup>如上所述；条件是只有一个二环结构存在于R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>或R<sup>15</sup>中。

5、权利要求 1 或权利要求 2 所述的化合物及其 N-氧化物衍生物、前药衍生物、保护的衍生物、单独的异构体和异构体的混合物；所述化合物及其 N-氧化物衍生物、前药衍生物、保护的衍生物、单独的异构体和异构体的混合物的可药用盐和溶剂化物，其中

$X^1$  是  $-NHC(R^1)(R^2)X^3$  或  $-NHCH(R^{19})C(O)R^{20}$ ;

$X^2$  是氢、氟、 $-OH$ 、 $-OR^4$  或  $-NR^{17}R^{18}$  且  $X^7$  是氢，或者  $X^2$  和  $X^7$  均代表氟；

$X^3$  是氰基；

其中，在  $X^3$  中，任何脂环族或芳香族环系均是未取代的或进一步被 1 至 5 个彼此独立地选自  $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{1-6})$  亚烷基、氰基、卤素、卤素取代的  $(C_{1-4})$  烷基、硝基、 $-X^5NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5OR^{12}$ 、 $-X^5SR^{12}$ 、 $-X^5C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)R^{12}$ 、 $-X^5OC(O)R^{12}$ 、 $-X^5C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{12}$ 、 $-X^5P(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^5S(O)R^{13}$  和  $-X^5S(O)_2R^{13}$  的基团和/或 1 个选自  $-R^{14}$ 、 $-X^5OR^{14}$ 、 $-X^5SR^{14}$ 、 $-X^5S(O)R^{14}$ 、 $-X^5S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^5C(O)R^{14}$ 、 $-X^5C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5OC(O)R^{14}$ 、 $-X^5NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{14}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5S(O)_2NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)NR^{14}R^{12}$  和  $-X^5NR^{12}C(NR^{12})NR^{14}R^{12}$  的基团所取代，其中  $X^5$  是键或  $(C_{1-6})$  亚烷基； $R^{12}$  在每次出现时彼此独立地是氢、 $(C_{1-6})$  烷基或卤素取代的  $(C_{1-6})$  烷基； $R^{13}$  是  $(C_{1-6})$  烷基或卤素取代的  $(C_{1-6})$  烷基；并且， $R^{14}$  是  $(C_{3-10})$  环烷基  $(C_{0-6})$  烷基、杂  $(C_{3-10})$  环烷基  $(C_{0-3})$  烷基、 $(C_{6-10})$  芳基  $(C_{0-6})$  烷基、杂  $(C_{5-10})$  芳基  $(C_{0-6})$  烷基、 $(C_{9-10})$  二环芳基  $(C_{0-6})$  烷基或杂  $(C_{8-10})$  二环芳基  $(C_{0-6})$  烷基；

$R^1$  是氢或  $(C_{1-6})$  烷基且  $R^2$  选自氢、氰基、 $-X^5NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5OR^{12}$ 、 $-X^5SR^{12}$ 、 $-X^5C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)R^{12}$ 、 $-X^5OC(O)R^{12}$ 、 $-X^5C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{12}$ 、 $-X^5P(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、

$-X^5OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^5S(O)R^{13}$ 、 $-X^5S(O)_2R^{13}$ 、 $-R^{14}$ 、  
 $-X^5OR^{14}$ 、 $-X^5SR^{14}$ 、 $-X^5S(O)R^{14}$ 、 $-X^5S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^5C(O)R^{14}$ 、 $-X^5C(O)OR^{14}$ 、  
 $-X^5OC(O)R^{14}$ 、 $-X^5NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{14}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)OR^{14}$ 、  
 $-X^5C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5S(O)_2NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{14}$ 、  
 $-X^5NR^{12}C(O)NR^{14}R^{12}$ 和 $-X^5NR^{12}C(NR^{12})NR^{14}R^{12}$ ，其中  $X^5$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 和 $R^{14}$   
 如上所定义；或者  $R^1$ 和 $R^2$ 与 $R^1$ 和 $R^2$ 所同时连接的碳原子一起形成 $(C_{3-8})$   
 亚环烷基或 $(C_{3-8})$ 亚杂环烷基；其中，在所述的  $R^2$ 中，任何杂芳基、芳基、  
 环烷基、杂环烷基、亚环烷基或亚杂环烷基均是未取代的或被1至3个彼  
 此独立地选自 $(C_{1-6})$ 烷基、 $(C_{1-6})$ 亚烷基、氰基、卤素、卤素取代的 $(C_{1-4})$ 烷  
 基、硝基、 $-X^5NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、  
 $-X^5NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5OR^{12}$ 、 $-X^5SR^{12}$ 、  
 $-X^5C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)R^{12}$ 、 $-X^5OC(O)R^{12}$ 、 $-X^5C(O)NR^{12}R^{12}$ 、  
 $-X^5S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{12}$ 、 $-X^5P(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、  
 $-X^5OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^5S(O)R^{13}$ 、 $-X^5S(O)_2R^{13}$ 和  
 $-X^5C(O)R^{13}$ 的基团所取代，其中  $X^5$ 、 $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 如上所定义；

$R^3$ 是 $(C_{1-6})$ 烷基或 $-C(R^6)(R^6)X^6$ ，其中  $R^6$ 是氢或 $(C_{1-6})$ 烷基且  $X^6$ 选自  
 $-X^5NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、  
 $-X^5NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5OR^{12}$ 、 $-X^5SR^{12}$ 、 $-X^5C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)R^{12}$ 、  
 $-X^5OC(O)R^{12}$ 、 $-X^5C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{12}$ 、  
 $-X^5P(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)R^{13}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{13}$ 、  
 $-X^5S(O)R^{13}$ 、 $-X^5S(O)_2R^{13}$ 、 $-R^{14}$ 、 $-X^5OR^{14}$ 、 $-X^5SR^{14}$ 、 $-X^5S(O)R^{14}$ 、 $-X^5S(O)_2R^{14}$ 、  
 $-X^5C(O)R^{14}$ 、 $-X^5C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5OC(O)R^{14}$ 、 $-X^5NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{14}$ 、  
 $-X^5NR^{12}C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5C(O)NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5S(O)_2NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{14}$ 、  
 $-X^5NR^{12}C(O)NR^{14}R^{12}$ 和 $-X^5NR^{12}C(NR^{12})NR^{14}R^{12}$ ，其中  $X^5$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 和 $R^{14}$   
 如上所定义；

$R^4$ 选自  $-X^8NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^8NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $-X^8NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、  
 $-X^8NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^8NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^8OR^{12}$ 、 $-X^8SR^{12}$ 、  
 $-X^5C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)R^{12}$ 、 $-X^8OC(O)R^{12}$ 、 $-X^5C(O)NR^{12}R^{12}$ 、

$-X^8S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^8NR^{12}S(O)_2R^{12}$ 、 $-X^8P(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、  
 $-X^8OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)R^{13}$ 、 $-X^8NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^8S(O)R^{13}$ 、  
 $-X^8S(O)_2R^{13}$ 、 $-R^{14}$ 、 $-X^8OR^{14}$ 、 $-X^8SR^{14}$ 、 $-X^8S(O)R^{14}$ 、 $-X^8S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^5C(O)R^{14}$ 、  
 $-X^5C(O)OR^{14}$ 、 $-X^8OC(O)R^{14}$ 、 $-X^8NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^8NR^{12}C(O)R^{14}$ 、  
 $-X^8NR^{12}C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5C(O)NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^8S(O)_2NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^8NR^{12}S(O)_2R^{14}$ 、  
 $-X^8NR^{12}C(O)NR^{14}R^{12}$ 和 $-X^8NR^{12}C(NR^{12})NR^{14}R^{12}$ ,其中 $X^8$ 是 $(C_{1-6})$ 亚烷基且  
 $X^5$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 和 $R^{14}$ 如上所定义,条件是当 $X^3$ 是氰基且 $X^2$ 是 $-OR^4$ (其中  
 $R^4$ 如 $-R^{14}$ 所定义)时,则 $R^{14}$ 是 $(C_{3-10})$ 环烷基 $(C_{1-6})$ 烷基、杂 $(C_{3-10})$ 环烷基 $(C_{1-3})$   
 烷基、 $(C_{6-10})$ 芳基 $(C_{1-6})$ 烷基、杂 $(C_{5-10})$ 芳基 $(C_{1-6})$ 烷基、 $(C_{9-10})$ 二环芳基 $(C_{1-6})$   
 烷基或杂 $(C_{8-10})$ 二环芳基 $(C_{1-6})$ 烷基;

$R^{15}$ 是 $(C_{6-10})$ 芳基、杂 $(C_{5-10})$ 芳基、 $(C_{9-10})$ 二环芳基或杂 $(C_{8-10})$ 二环芳基;

$R^{17}$ 是 $(C_{1-6})$ 烷基、 $(C_{3-10})$ 环烷基 $(C_{1-6})$ 烷基、杂 $(C_{3-10})$ 环烷基 $(C_{1-6})$ 烷基、  
 $(C_{6-10})$ 芳基 $(C_{1-6})$ 烷基、杂 $(C_{5-10})$ 芳基 $(C_{1-6})$ 烷基、 $(C_{9-10})$ 二环芳基 $(C_{1-6})$ 烷基  
 或杂 $(C_{8-10})$ 二环芳基 $(C_{1-6})$ 烷基;

$R^{18}$ 是 $(C_{1-6})$ 烷基、 $(C_{3-10})$ 环烷基 $(C_{1-6})$ 烷基、杂 $(C_{3-10})$ 环烷基 $(C_{1-6})$ 烷基、  
 $(C_{6-10})$ 芳基 $(C_{1-6})$ 烷基、杂 $(C_{5-10})$ 芳基 $(C_{1-6})$ 烷基、 $(C_{9-10})$ 二环芳基 $(C_{1-6})$ 烷基  
 或杂 $(C_{8-10})$ 二环芳基 $(C_{1-6})$ 烷基;并且,

$R^{19}$ 和 $R^{20}$ 与 $R^{19}$ 和 $R^{20}$ 所连接的原子一起形成 $(C_{4-8})$ 亚杂环烷基,其中  
 构成环的环原子中至多有一个是选自 $-NR^{21}$ -或 $-O$ -的杂原子,其中所述的环  
 是未取代的或被 $R^2$ 取代,其中 $R^2$ 如上所定义,并且, $R^{21}$ 是氢、 $-C(O)OR^{12}$ 、  
 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 和 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)R^{14}$ 、  
 $-S(O)_2R^{14}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{12}$ 和 $-S(O)_2NR^{14}R^{12}$ ,其中  
 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 和 $R^{14}$ 如上所定义;

其中,在 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{17}$ 和 $R^{18}$ 中,任何脂环族或芳香族环系均是  
 未取代的或进一步被1至5个彼此独立地选自 $(C_{1-6})$ 烷基、 $(C_{1-6})$ 亚烷基、氰  
 基、卤素、卤素取代的 $(C_{1-4})$ 烷基、硝基、 $-X^5NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{12}$ 、  
 $-X^5NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、  
 $-X^5OR^{12}$ 、 $-X^5SR^{12}$ 、 $-X^5C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)R^{12}$ 、 $-X^5OC(O)R^{12}$ 、

-X<sup>5</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>P(O)(OR<sup>12</sup>)OR<sup>12</sup>、  
 -X<sup>5</sup>OP(O)(OR<sup>12</sup>)OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>13</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)R<sup>13</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)R<sup>13</sup>和  
 -X<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>的基团和/或1个选自-R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>OR<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>SR<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)R<sup>14</sup>、  
 -X<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)OR<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>OC(O)R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>14</sup>R<sup>12</sup>、  
 -X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)OR<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)NR<sup>14</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>12</sup>、  
 -X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)NR<sup>14</sup>R<sup>12</sup>和-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(NR<sup>12</sup>)NR<sup>14</sup>R<sup>12</sup>的基团  
 所取代,并且,在R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>中,任何脂肪族部分均是未取代的或进一步被  
 1至5个彼此独立地选自氰基、卤素、硝基、-NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>12</sup>、  
 -NR<sup>12</sup>C(O)OR<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>C(NR<sup>12</sup>)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-OR<sup>12</sup>、-SR<sup>12</sup>、  
 -C(O)OR<sup>12</sup>、-C(O)R<sup>12</sup>、-OC(O)R<sup>12</sup>、-C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、  
 -NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-P(O)(OR<sup>12</sup>)OR<sup>12</sup>、-OP(O)(OR<sup>12</sup>)OR<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>13</sup>、  
 -S(O)R<sup>13</sup>和-S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>的基团所取代,其中X<sup>5</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>和R<sup>14</sup>如上所述,  
 条件是当X<sup>2</sup>是-OR<sup>4</sup>(其中R<sup>4</sup>如-R<sup>14</sup>所定义)或-NHR<sup>18</sup>时,则R<sup>14</sup>或R<sup>18</sup>中  
 存在的任何芳香族环系不再进一步被卤素、(C<sub>3-10</sub>)环烷基、杂(C<sub>3-10</sub>)环烷基、  
 (C<sub>6-10</sub>)芳基、杂(C<sub>5-10</sub>)芳基、(C<sub>9-10</sub>)二环芳基或杂(C<sub>8-10</sub>)二环芳基所取代;条  
 件是只有一个二环结构存在于R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>或R<sup>15</sup>中。

6、权利要求1或2所述的化合物及其N-氧化物衍生物、前药衍生物、保护的衍生物、单独的异构体和异构体的混合物;所述化合物及其N-氧化物衍生物、前药衍生物、保护的衍生物、单独的异构体和异构体的混合物的可药用盐和溶剂化物,其中:

X<sup>1</sup>是-NHC(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)X<sup>3</sup>或-NHCH(R<sup>19</sup>)C(O)R<sup>20</sup>;

X<sup>2</sup>是-OH、-OC(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>或-OC(O)R<sup>14</sup>,其中R<sup>12</sup>和R<sup>14</sup>如下所定义;

X<sup>3</sup>是氰基、-C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)R<sup>16</sup>、-C(R<sup>6</sup>)(OR<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)R<sup>16</sup>、  
 -CH=CHS(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-C(O)CF<sub>2</sub>C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>、-C(O)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-C  
 (O)C(O)OR<sup>5</sup>、-C(O)CH<sub>2</sub>OR<sup>5</sup>、-C(O)CH<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>或-C(O)C(O)R<sup>5</sup>;其  
 中R<sup>5</sup>是氢、(C<sub>1-4</sub>)烷基、(C<sub>3-10</sub>)环烷基(C<sub>0-6</sub>)烷基、杂(C<sub>3-10</sub>)环烷基(C<sub>0-3</sub>)烷基、  
 (C<sub>6-10</sub>)芳基(C<sub>0-6</sub>)烷基、杂(C<sub>5-10</sub>)芳基(C<sub>0-6</sub>)烷基、(C<sub>9-10</sub>)二环芳基(C<sub>0-6</sub>)烷基

或杂(C<sub>8-10</sub>)二环芳基(C<sub>0-6</sub>)烃基; R<sup>6</sup>是氢、羟基或(C<sub>1-6</sub>)烃基; 或其中 X<sup>3</sup>含有-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>基团, R<sup>5</sup>和 R<sup>6</sup>与它们所同时连接的氮原子一起形成杂(C<sub>3-10</sub>)环烃基、杂(C<sub>5-10</sub>)芳基或杂(C<sub>8-10</sub>)二环芳基; R<sup>7</sup>是氢或(C<sub>1-4</sub>)烃基且 R<sup>8</sup>是羟基, 或者 R<sup>7</sup>和 R<sup>8</sup>一起形成氧代基团; R<sup>16</sup>是氢、-X<sup>4</sup>、-CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>R<sup>9</sup>或-N(R<sup>6</sup>)OR<sup>6</sup>; R<sup>9</sup>是氢、卤素、(C<sub>1-4</sub>)烃基、(C<sub>5-10</sub>)芳基(C<sub>0-6</sub>)烃基或(C<sub>5-10</sub>)杂芳基(C<sub>0-6</sub>)烃基;

X<sup>4</sup>包括含有4至7个环原子的单环杂环或含有8至14个环原子的稠合的二环杂环环系及其任何的碳环的酮、亚氨基酮或硫酮衍生物,

其中, 在 R<sup>5</sup>、X<sup>3</sup>或 X<sup>4</sup>中, 任何脂环族或芳香族环系均是未取代的或进一步被1至5个彼此独立地选自(C<sub>1-6</sub>)烃基、(C<sub>1-6</sub>)亚烃基、氰基、卤素、卤素取代的(C<sub>1-4</sub>)烃基、硝基、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(NR<sup>12</sup>)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>SR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>OC(O)R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>P(O)(OR<sup>12</sup>)OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>OP(O)(OR<sup>12</sup>)OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>13</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)R<sup>13</sup>和-X<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>的基团和/或1个选自-R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>OR<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>SR<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)OR<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>OC(O)R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>14</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)OR<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)NR<sup>14</sup>R<sup>12</sup>和-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(NR<sup>12</sup>)NR<sup>14</sup>R<sup>12</sup>的基团所取代, 其中 X<sup>5</sup>是键或(C<sub>1-6</sub>)亚烃基; R<sup>12</sup>在每次出现时彼此独立地是氢、(C<sub>1-6</sub>)烃基或卤素取代的(C<sub>1-6</sub>)烃基; R<sup>13</sup>是(C<sub>1-6</sub>)烃基或卤素取代的(C<sub>1-6</sub>)烃基; 并且, R<sup>14</sup>是(C<sub>3-10</sub>)环烃基(C<sub>0-6</sub>)烃基、杂(C<sub>3-10</sub>)环烃基(C<sub>0-3</sub>)烃基、(C<sub>6-10</sub>)芳基(C<sub>0-6</sub>)烃基、杂(C<sub>5-10</sub>)芳基(C<sub>0-6</sub>)烃基、(C<sub>9-10</sub>)二环芳基(C<sub>0-6</sub>)烃基或杂(C<sub>8-10</sub>)二环芳基(C<sub>0-6</sub>)烃基;

R<sup>1</sup>是氢或(C<sub>1-6</sub>)烃基且 R<sup>2</sup>选自氢、氰基、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)OR<sup>12</sup>、-R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(NR<sup>12</sup>)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>SR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>OC(O)R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>P(O)(OR<sup>12</sup>)OR<sup>12</sup>、

$-X^5OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^5S(O)R^{13}$ 、 $-X^5S(O)_2R^{13}$ 、 $-R^{14}$ 、 $-X^5OR^{14}$ 、 $-X^5SR^{14}$ 、 $-X^5S(O)R^{14}$ 、 $-X^5S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^5C(O)R^{14}$ 、 $-X^5C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5OC(O)R^{14}$ 、 $-X^5NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{14}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5S(O)_2NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)NR^{14}R^{12}$ 和 $-X^5NR^{12}C(NR^{12})NR^{14}R^{12}$ ，其中 $X^5$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 和 $R^{14}$ 如上所定义；或者 $R^1$ 和 $R^2$ 与 $R^1$ 和 $R^2$ 所同时连接的碳原子一起形成 $(C_{3-8})$ 亚环烷基或 $(C_{3-8})$ 亚杂环烷基；其中在所述的 $R^2$ 中，任何的杂芳基、芳基、环烷基、杂环烷基、亚环烷基或亚杂环烷基均是未取代的或被1至3个彼此独立地选自 $(C_{1-6})$ 烷基、 $(C_{1-6})$ 亚烷基、氰基、卤素、卤素取代的 $(C_{1-4})$ 烷基、硝基、 $-X^5NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5OR^{12}$ 、 $-X^5SR^{12}$ 、 $-X^5C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)R^{12}$ 、 $-X^5OC(O)R^{12}$ 、 $-X^5C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{12}$ 、 $-X^5P(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^5S(O)R^{13}$ 、 $-X^5S(O)_2R^{13}$ 和 $-X^5C(O)R^{13}$ 的基团所取代，其中 $X^5$ 、 $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 如上所定义；

$R^3$ 是 $(C_{1-6})$ 烷基或 $-C(R^6)(R^6)X^6$ ，其中 $R^6$ 是氢或 $(C_{1-6})$ 烷基且 $X^6$ 选自 $-X^5NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5OR^{12}$ 、 $-X^5SR^{12}$ 、 $-X^5C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)R^{12}$ 、 $-X^5OC(O)R^{12}$ 、 $-X^5C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{12}$ 、 $-X^5P(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)R^{13}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^5S(O)R^{13}$ 、 $-X^5S(O)_2R^{13}$ 、 $-R^{14}$ 、 $-X^5OR^{14}$ 、 $-X^5SR^{14}$ 、 $-X^5S(O)R^{14}$ 、 $-X^5S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^5C(O)R^{14}$ 、 $-X^5C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5OC(O)R^{14}$ 、 $-X^5NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{14}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5C(O)NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5S(O)_2NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)NR^{14}R^{12}$ 和 $-X^5NR^{12}C(NR^{12})NR^{14}R^{12}$ ，其中 $X^5$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 和 $R^{14}$ 如上所定义；并且

$R^{19}$ 和 $R^{20}$ 与 $R^{19}$ 和 $R^{20}$ 所连接的原子一起形成 $(C_{4-8})$ 亚杂环烷基，其中构成环的环原子中至多有一个是选自 $-NR^{21}$ -或 $-O-$ 的杂原子，其中所述的环是未取代的或被 $R^2$ 取代，其中 $R^2$ 如上所定义，并且， $R^{21}$ 是氢、 $-C(O)OR^{12}$ 、

$-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{14}\text{R}^{12}$ ，其中 $\text{R}^{12}$ 、 $\text{R}^{13}$ 和 $\text{R}^{14}$ 如上所定义；

其中，在 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^{15}$ 、 $\text{R}^{17}$ 和 $\text{R}^{18}$ 中，任何脂环族或芳香族环系均是未取代的或进一步被1至5个彼此独立地选自 $(\text{C}_{1-6})$ 烷基、 $(\text{C}_{1-6})$ 亚烷基、氰基、卤素、卤素取代的 $(\text{C}_{1-4})$ 烷基、硝基、 $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{C}(\text{NR}^{12})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{SR}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{12})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{12})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{X}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{X}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 和 $-\text{X}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$ 的基团和/或1个选自 $-\text{R}^{14}$ 、 $-\text{X}^5\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{X}^5\text{SR}^{14}$ 、 $-\text{X}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{X}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{X}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{X}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{X}^5\text{OC}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{14}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{X}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{14}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{12}$ 和 $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{C}(\text{NR}^{12})\text{NR}^{14}\text{R}^{12}$ 的基团所取代，并且，在 $\text{R}^3$ 和 $\text{R}^4$ 中，任何脂肪族部分均是未取代的或进一步被1至5个彼此独立地选自氰基、卤素、硝基、 $-\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{NR}^{12})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{SR}^{12}$ 、 $-(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{12})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{12})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$ 的基团所取代，其中 $\text{X}^5$ 、 $\text{R}^{12}$ 、 $\text{R}^{13}$ 和 $\text{R}^{14}$ 如上所述；条件是只有一个二环结构存在于 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 或 $\text{R}^{15}$ 中。

7、权利要求1或2所述的化合物及其N-氧化物衍生物、前药衍生物、保护的衍生物、单独的异构体和异构体的混合物；所述化合物及其N-氧化物衍生物、前药衍生物、保护的衍生物、单独的异构体和异构体的混合物的可药用盐和溶剂化物，其中：

$\text{X}^1$ 是 $-\text{NHC}(\text{R}^1)(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ ，其中 $\text{R}^5$ 是氢、 $(\text{C}_{1-4})$ 烷基、 $(\text{C}_{3-10})$ 环烷基、 $(\text{C}_{0-6})$ 烷基、杂 $(\text{C}_{3-10})$ 环烷基、 $(\text{C}_{0-3})$ 烷基、 $(\text{C}_{6-10})$ 芳基、 $(\text{C}_{0-6})$ 烷基、杂 $(\text{C}_{5-10})$

芳基(C<sub>0-6</sub>)烷基、(C<sub>9-10</sub>)二环芳基(C<sub>0-6</sub>)烷基或杂(C<sub>8-10</sub>)二环芳基(C<sub>0-6</sub>)烷基且 R<sup>6</sup> 是氢、羟基或(C<sub>1-6</sub>)烷基, 或者 R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 与它们所同时连接的氮原子一起形成杂(C<sub>3-10</sub>)环烷基、杂(C<sub>5-10</sub>)芳基或杂(C<sub>8-10</sub>)二环芳基;

X<sup>2</sup> 是氢;

其中, 在 X<sup>1</sup> 中, 任何脂环族或芳香族环系均是未取代的或进一步被 1 至 5 个彼此独立地选自(C<sub>1-6</sub>)烷基、(C<sub>1-6</sub>)亚烷基、氰基、卤素、卤素取代的(C<sub>1-4</sub>)烷基、硝基、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(NR<sup>12</sup>)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>SR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>OC(O)R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>P(O)(OR<sup>12</sup>)OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>OP(O)(OR<sup>12</sup>)OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>13</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)R<sup>13</sup>和-X<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>的基团和/或 1 个选自-R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>OR<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>SR<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)OR<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>OC(O)R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>14</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)OR<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)NR<sup>14</sup>R<sup>12</sup>和-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(NR<sup>12</sup>)NR<sup>14</sup>R<sup>12</sup>的基团所取代, 其中 X<sup>5</sup> 是键或(C<sub>1-6</sub>)亚烷基; R<sup>12</sup> 在每次出现时彼此独立地是氢、(C<sub>1-6</sub>)烷基或卤素取代的(C<sub>1-6</sub>)烷基; R<sup>13</sup> 是(C<sub>1-6</sub>)烷基或卤素取代的(C<sub>1-6</sub>)烷基; 并且, R<sup>14</sup> 是(C<sub>3-10</sub>)环烷基(C<sub>0-6</sub>)烷基、杂(C<sub>3-10</sub>)环烷基(C<sub>0-3</sub>)烷基、(C<sub>6-10</sub>)芳基(C<sub>0-6</sub>)烷基、杂(C<sub>5-10</sub>)芳基(C<sub>0-6</sub>)烷基、(C<sub>9-10</sub>)二环芳基(C<sub>0-6</sub>)烷基或杂(C<sub>8-10</sub>)二环芳基(C<sub>0-6</sub>)烷基;

R<sup>1</sup> 是氢且 R<sup>2</sup> 是(C<sub>1-6</sub>)烷基; 并且

R<sup>3</sup> 是-CH<sub>2</sub>X<sup>6</sup>, 其中 X<sup>6</sup> 是-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>或-X<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, 其中 X<sup>5</sup>、R<sup>12</sup>和 R<sup>14</sup>如上所定义;

其中, 在 R<sup>3</sup> 中, 任何脂环族或芳香族环系均是未取代的或进一步被 1 至 5 个彼此独立地选自(C<sub>1-6</sub>)烷基、(C<sub>1-6</sub>)亚烷基、氰基、卤素、卤素取代的(C<sub>1-4</sub>)烷基、硝基、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(NR<sup>12</sup>)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>SR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>OC(O)R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、

-X<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>P(O)(OR<sup>12</sup>)OR<sup>12</sup>、  
-X<sup>5</sup>OP(O)(OR<sup>12</sup>)OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>13</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)R<sup>13</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)R<sup>13</sup>和  
-X<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>的基团所取代,并且,在R<sup>3</sup>中,任何脂肪族部分均是未取代  
的或进一步被1至5个彼此独立地选自氰基、卤素、硝基、-NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、  
-NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>C(O)OR<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、  
-NR<sup>12</sup>C(NR<sup>12</sup>)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-OR<sup>12</sup>、-SR<sup>12</sup>、-C(O)OR<sup>12</sup>、-C(O)R<sup>12</sup>、-OC(O)R<sup>12</sup>、  
-C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-P(O)(OR<sup>12</sup>)OR<sup>12</sup>、  
-OP(O)(OR<sup>12</sup>)OR<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>13</sup>、-S(O)R<sup>13</sup>和-S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>的基团所取代;  
其中X<sup>5</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>和R<sup>14</sup>如上所述;条件是只有一个二环结构存在于R<sup>3</sup>  
中。

8、权利要求3所述的化合物及其N-氧化物衍生物、前药衍生物、保护的衍生物、单独的异构体和异构体的混合物;所述化合物及其N-氧化物衍生物、前药衍生物、保护的衍生物、单独的异构体和异构体的混合物的可药用盐和溶剂化物,其中:

X<sup>1</sup>是-NHC(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)X<sup>3</sup>或-NHCH(R<sup>19</sup>)C(O)R<sup>20</sup>,其中R<sup>1</sup>是氢或(C<sub>1-6</sub>)烷基且R<sup>2</sup>是氢、(C<sub>1-6</sub>)烷基、-X<sup>5</sup>OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)R<sup>13</sup>、-X<sup>5</sup>OR<sup>14</sup>、(C<sub>6-10</sub>)芳基(C<sub>0-6</sub>)烷基或杂(C<sub>5-10</sub>)芳基(C<sub>0-6</sub>)烷基或R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>与R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>所同时连接的碳原子一起形成(C<sub>3-6</sub>)亚环烷基或(C<sub>3-6</sub>)亚杂环烷基,其中,在所述的R<sup>2</sup>中,任何的杂芳基、芳基、亚环烷基或亚杂环烷基均是未取代的或被(C<sub>1-6</sub>)烷基或羟基所取代,其中X<sup>3</sup>是氰基、-C(O)R<sup>16</sup>、-C(R<sup>6</sup>)(OR<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-CH=CHS(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-CH<sub>2</sub>C(O)R<sup>16</sup>、-C(O)CF<sub>2</sub>C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>、-C(O)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-C(O)C(O)OR<sup>5</sup>、-C(O)CH<sub>2</sub>OR<sup>5</sup>、-C(O)CH<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>或-C(O)C(O)R<sup>5</sup>,并且,R<sup>19</sup>和R<sup>20</sup>与R<sup>19</sup>和R<sup>20</sup>所连接的原子一起形成(C<sub>4-8</sub>)亚杂环烷基,其中构成环的环原子中至多有一个是选自-NR<sup>21</sup>-或-O-的杂原子,其中所述的环是未取代的或被(C<sub>1-6</sub>)烷基或-X<sup>5</sup>C(O)OR<sup>12</sup>所取代,并且R<sup>21</sup>是氢、(C<sub>1-6</sub>)烷基、-X<sup>5</sup>C(O)R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)OR<sup>12</sup>、-R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)R<sup>14</sup>或-C(O)OR<sup>14</sup>;

X<sup>2</sup>是-OH或-OC(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>,其中各R<sup>12</sup>彼此独立地代表氢或(C<sub>1-6</sub>)烷基

基，其中所述的烃基是未取代的或被羟基或甲氧基所取代，或者  $X^2$  是  $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}^{14}$ ，其中  $R^{14}$  是  $(\text{C}_{3-10})$ 环烷基  $(\text{C}_{0-6})$ 烃基或杂  $(\text{C}_{3-10})$ 环烷基  $(\text{C}_{1-3})$ 烃基，或者  $X^2$  是  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{14}$ ，其中  $R^{14}$  是  $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$ ，并且， $R^{22}$  和  $R^{23}$  与  $R^{22}$  和  $R^{23}$  所同时连接的氮原子一起形成杂  $(\text{C}_{4-6})$ 环烷基环，所述的环可以是未取代的或被羟基所取代；并且

$R^3$  是  $-\text{CH}_2\text{X}^6$ ；其中  $X^6$  选自  $-\text{X}^5\text{SR}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{X}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{X}^5\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{SR}^{14}$ 、 $-\text{X}^5\text{R}^{14}$ 、 $-\text{X}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{X}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{X}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{12}$ 。

9、权利要求 8 所述的化合物及其 N-氧化物衍生物、前药衍生物、保护的衍生物、单独的异构体和异构体的混合物；所述化合物及其 N-氧化物衍生物、前药衍生物、保护的衍生物、单独的异构体和异构体的混合物的可药用盐和溶剂化物，其中

$X^3$  是氨基、 $-\text{C}(\text{O})\text{X}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、(E)-2-苯磺酰基-乙烯基、2-二甲基氨基甲酰基-2,2-二氟-乙酰基、2-氧代-2-吡咯烷-1-基-乙酰基、2-吗啉-4-基-2-氧代-乙酰基、2-氧代-2-哌嗪-1-基-乙酰基、2-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基)-2-氧代-乙酰基、2-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -硫代吗啉-4-基)-2-氧代-乙酰基、二甲基氨基乙二酰基、四氢吡喃-4-基氨基乙二酰基、2-吗啉-4-基-乙基氨基乙二酰基、环戊基-乙基-氨基乙二酰基、吡啶-3-基氨基乙二酰基、苯基氨基乙二酰基、1-苯甲酰基-哌啶-4-基氨基乙二酰基、1-苄基氨基甲酰基-甲酰基、1-苄氧基(乙二酰基)、2-苄氧基-乙酰基、2-苯磺酰基氨基-乙酰基、2-氧代-2-苯基-乙酰基、3H-咪唑-2-羰基、5-三氟甲基-咪唑-2-羰基、3-三氟甲基-[1,2,4]咪唑-5-羰基、2,2,3,3,3-五氟-丙酰基、羟基氨基乙二酰基、乙二酰基、2-(1,3-二氢-异吲哚-2-基)-2-氧代-乙酰基、苯并噻唑-2-基氨基乙二酰基、2-氧代-乙基、2-咪唑-2-基-2-氧代-乙基或 2-苯并咪唑-2-基-2-氧代-乙基，

$X^2$  选自  $-\text{OH}$ 、二甲基氨基甲酰基氧基、吗啉-4-基羰基氧基、哌啶-1-基-羰基氧基、吡咯烷-1-基-羰基氧基、嘧啶-2-基氨基、四氢吡喃-4-基氨基、

1-甲基-哌啶-4-基氨基、N-(2-甲氧基乙基)-N-(四氢吡喃-4-基)氨基、异丙基氨基和环己基氨基；4-叔丁氧基羰基哌嗪-1-基羰基氧基、N-苄基-氨基甲酰基氧基、吡咯烷-1-基-羰基氧基、N,N-二甲基-氨基甲酰基氧基、哌啶-1-基-羰基氧基、4-甲磺酰基-哌嗪-1-基-羰基氧基、4-乙氧基羰基哌嗪-1-基羰基氧基、N-环己基-氨基甲酰基氧基、N-苄基-氨基甲酰基氧基、N-(5,6,7,8-四氢-萘-1-基)-氨基甲酰基氧基、N-丁基-N-甲基-氨基甲酰基氧基、N-吡啶-3-基-氨基甲酰基氧基、N-异丙基-氨基甲酰基氧基、N-吡啶-4-基-氨基甲酰基氧基、N-氟基甲基-N-甲基-氨基甲酰基氧基、N,N-二-(2-甲氧基-乙基)-氨基甲酰基氧基、N-苄乙基-氨基甲酰基氧基、哌嗪-羰基氧基、N-萘-2-基-氨基甲酰基氧基、4-苄基-哌嗪-1-氨基甲酰基氧基、4-(1-呋喃-2-基-羰基)-哌嗪-1-氨基甲酰基氧基、硫代吗啉-4-基-羰基氧基、1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -硫代吗啉-4-基)-羰基氧基、二-(2-甲氧基-乙基)-氨基甲酰基氧基、吗啉-4-基羰基氧基、2-甲氧基乙基氨基甲酰基氧基、二乙基氨基甲酰基氧基、吡咯烷-1-基羰基氧基、2-羟基乙基氨基甲酰基氧基、四氢呋喃-2-基甲基氨基甲酰基氧基、环丙基氨基甲酰基氧基、叔丁基氨基甲酰基氧基、3-羟基-吡咯烷-1-基-羰基氧基和氨基甲酰基氧基；并且

R<sup>3</sup> 是噻吩-2-磺酰基-甲基、3-氟-2-氟-苄基-甲磺酰基-甲基、苯磺酰基-甲基、苄基-甲磺酰基-甲基、2-(1,1-二氟-甲氧基)-苄基-甲磺酰基-甲基、2-苯磺酰基-乙基、2-(吡啶-2-磺酰基)-乙基、2-(吡啶-4-磺酰基)-乙基、2-苄基-甲磺酰基-乙基、氧基-吡啶-2-基-甲磺酰基-甲基、丙-2-烯-1-磺酰基-甲基、4-甲氧基-苄基-甲磺酰基-甲基、对甲苯基-甲磺酰基-甲基、4-氟-苄基-甲磺酰基-甲基、邻甲苯基-甲磺酰基-甲基、3,5-二甲基-苄基-甲磺酰基-甲基、4-三氟甲基-苄基-甲磺酰基-甲基、4-三氟甲氧基-苄基-甲磺酰基-甲基、2-溴-苄基-甲磺酰基-甲基、吡啶-2-基-甲磺酰基-甲基、吡啶-3-基-甲磺酰基-甲基、吡啶-4-基-甲磺酰基-甲基、萘-2-基-甲磺酰基-甲基、3-甲基-苄基-甲磺酰基-甲基、3-三氟甲基-苄基-甲磺酰基-甲基、3-三氟甲氧基-苄基-甲磺酰基-甲基、4-氟-2-三氟甲氧基-苄基-甲磺酰基-甲基、2-氟-6-三氟甲基-苄基-甲磺酰基-甲基、3-氟-苄基-甲磺酰基-甲基、2-氟-苄基-甲磺酰基-甲基、2-三氟-苄基-甲

磺酰基甲基、2-氟基-苯基甲磺酰基甲基、4-叔丁基-苯基甲磺酰基甲基、2-氟-3-甲基-苯基-甲磺酰基-甲基、3-氟-苯基甲磺酰基甲基、4-氟-苯基甲磺酰基甲基、2-氟-苯基甲磺酰基甲基、2,5-二氟-苯基甲磺酰基甲基、2,6-二氟-苯基甲磺酰基甲基、2,5-二氟-苯基甲磺酰基甲基、3,4-二氟-苯基甲磺酰基甲基、2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基-甲磺酰基甲基、2-氟基-苯基-甲磺酰基-甲基、3-氟基-苯基甲磺酰基甲基、2-三氟甲氧基-苯基甲磺酰基甲基、2,3-二氟-苯基甲磺酰基甲基、2,5-二氟-苯基-甲磺酰基甲基、联苯-2-基甲磺酰基甲基、环己基甲基、3-氟-苯基-甲磺酰基甲基、3,4-二氟-苯基-甲磺酰基甲基、2,4-二氟-苯基甲磺酰基甲基、2,4,6-三氟-苯基甲磺酰基甲基、2,4,5-三氟-苯基甲磺酰基甲基、2,3,4-三氟-苯基甲磺酰基甲基、2,3,5-三氟-苯基-甲磺酰基甲基、2,5,6-三氟-苯基甲磺酰基甲基、2-氟-5-三氟甲基苯基甲磺酰基甲基、2-甲基-丙烷-1-磺酰基、2-氟-3-三氟甲基苯基甲磺酰基甲基、2-氟-4-三氟甲基苯基甲磺酰基甲基、2-氟-5-三氟甲基-苯基-甲磺酰基-甲基、4-氟-3-三氟甲基苯基甲磺酰基甲基、2-甲氧基-苯基-甲磺酰基甲基、3,5-二-三氟甲基-苯基甲磺酰基甲基、4-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基甲基、2-二氟-甲氧基-苯基-甲磺酰基甲基、3-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基甲基、2,6-二氟-苯基甲磺酰基甲基、联苯-4-基甲磺酰基甲基、3,5-二甲基-异噁唑-4-基甲磺酰基甲基、5-氟-噁吩-2-基-甲磺酰基甲基、2-[4-(1,1-二氟-甲氧基)-苯磺酰基]-乙基、2-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯磺酰基]-乙基、2-[3-(1,1-二氟-甲氧基)-苯磺酰基]-乙基、2-(4-三氟甲氧基-苯磺酰基)-乙基、2-(3-三氟甲氧基-苯磺酰基)-乙基、2-(2-三氟甲氧基-苯磺酰基)-乙基、(氟基甲基-甲基-氨基甲酰基)-甲基、联苯-3-基甲基、2-氧代-2-吡咯烷-1-基-乙基、2-苯磺酰基-乙基、异丁硫基甲基、2-苯硫基-乙基、环己基甲磺酰基甲基、2-环己基-乙磺酰基、苄基、萘-2-基、苄硫基甲基、2-三氟甲基-苄硫基甲基、苯硫基-乙基、环丙基-甲磺酰基甲基、5-溴-噁吩-2-基甲基、3-苯基-丙基、2,2-二氟-3-苯基-丙基、3,4,5-三甲氧基-苯基甲磺酰基甲基、2,2-二氟-3-噁吩-2-基-丙基、环己基乙基、环己基甲基、叔丁基甲基、1-甲基环己基甲基、1-甲基环戊基甲基、2,2-二氟-3-苯基丙基、2,2-二甲基-3-苯基丙基、1-苄基环丙基甲基、

$-X^5S(O)_2R^{13}$  和  $-X^5S(O)_2R^{14}$ , 其中  $R^{13}$  是烃基且  $R^{14}$  是苯基, 所述的苯基是未取代的或取代的。

10、权利要求 9 所述的化合物以及所述化合物及其 N-氧化物衍生物、前药衍生物、保护的衍生物、单独的异构体和异构体的混合物的可药用盐和溶剂化物, 其中:

$X^3$  是 1H-苯并咪唑-2-基羰基、嘧啶-2-基羰基、苯并噁唑-2-基羰基、苯并噻唑-2-基羰基、哒嗪-3-基羰基、3-苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基羰基或 3-乙基-[1,2,4]噁二唑-5-基羰基、2-氧代-2-吡咯烷-1-基-乙酰基、2-吗啉-4-基-2-氧代-乙酰基、2-氧代-2-哌嗪-1-基乙酰基、2-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基)-2-氧代-乙酰基、2-(1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -硫代吗啉-4-基)-2-氧代-乙酰基、二甲基氨基乙二酰基、四氢吡喃-4-基氨基乙二酰基、2-吗啉-4-基-乙基氨基乙二酰基、环戊基-乙基氨基乙二酰基、吡啶-3-基氨基乙二酰基、苯基氨基乙二酰基或 1-苯甲酰基-哌啶-4-基氨基乙二酰基;

$X^2$  选自 -OH、二甲基氨基甲酰基氧基、吗啉-4-基羰基氧基、哌啶-1-基-羰基氧基、吡咯烷-1-基-羰基氧基、嘧啶-2-基氨基、四氢吡喃-4-基氨基、1-甲基-哌啶-4-基氨基、N-(2-甲氧基乙基)-N-(四氢吡喃-4-基)氨基、异丙基氨基和环己基氨基;

$R^3$  是环己基乙基、环己基甲基、叔丁基甲基、1-甲基环己基甲基、1-甲基环戊基甲基、2,2-二氟-3-苯基丙基、2,2-二甲基-3-苯基丙基、1-苄基环丙基甲基、 $-X^5S(O)_2R^{13}$  或  $-X^5S(O)_2R^{14}$ , 其中  $R^{13}$  是烃基且  $R^{14}$  是苯基, 所述的苯基是未取代的或取代的。

11、权利要求 3 所述的化合物及其 N-氧化物衍生物、前药衍生物、保护的衍生物、单独的异构体和异构体的混合物; 所述化合物及其 N-氧化物衍生物、前药衍生物、保护的衍生物、单独的异构体和异构体的混合物的可药用盐和溶剂化物, 其中:

$X^1$  是  $-NHC(R^1)(R^2)X^3$  或  $-NHCH(R^{19})C(O)R^{20}$ , 其中  $R^1$  是氢或  $(C_{1-6})$  烃

基且  $R^2$  是氢、 $(C_{1-6})$  烷基、 $-X^5OR^{12}$ 、 $-X^5S(O)R^{13}$ 、 $-X^5OR^{14}$ 、 $(C_{6-10})$  芳基 $(C_{0-6})$  烷基或杂 $(C_{5-10})$  芳基 $(C_{0-6})$  烷基，或者  $R^1$  和  $R^2$  与  $R^1$  和  $R^2$  所同时连接的碳原子一起形成 $(C_{3-6})$  亚环烷基或 $(C_{3-6})$  亚杂环烷基，其中，在所述的  $R^2$  中，任何杂芳基、芳基、亚环烷基或亚杂环烷基均是未取代的或被 $(C_{1-6})$  烷基或羟基取代，其中  $X^3$  是氰基、 $-C(O)R^{16}$ 、 $-C(R^6)(OR^6)_2$ 、 $-CH=CHS(O)_2R^5$ 、 $-CH_2C(O)R^{16}$ 、 $-C(O)CF_2C(O)NR^5R^5$ 、 $-C(O)C(O)NR^5R^6$ 、 $-C(O)C(O)OR^5$ 、 $-C(O)CH_2OR^5$ 、 $-C(O)CH_2N(R^6)SO_2R^5$  或 $-C(O)C(O)R^5$ ，并且  $R^9$  和  $R^{20}$  与  $R^{19}$  和  $R^{20}$  所连接的原子一起形成 $(C_{4-8})$  亚杂环烷基，其中构成环的环原子中至多有一个是选自 $-NR^{21}$ -或 $-O-$ 的杂原子，其中所述的环是未取代的或被 $(C_{1-6})$  烷基或 $-X^5C(O)OR^{12}$  取代，并且  $R^{21}$  是氢、 $(C_{1-6})$  烷基、 $-X^5C(O)R^{12}$ 、 $-X^5C(O)OR^{12}$ 、 $-R^{14}$ 、 $-X^5C(O)R^{14}$  或 $-C(O)OR^{14}$ ；

$X^2$  是 $-NHR^{15}$ ，其中  $R^{15}$  是 $(C_{6-10})$  芳基、杂 $(C_{5-10})$  芳基、 $(C_{9-10})$  二环芳基或杂 $(C_{8-10})$  二环芳基或 $-NR^{17}R^{18}$ ，其中  $R^{17}$  是杂 $(C_{3-10})$  环烷基且  $R^{18}$  是氢或  $R^{17}$  和  $R^{18}$  彼此独立地是 $(C_{6-10})$  芳基 $(C_{1-6})$  烷基或杂 $(C_{5-10})$  芳基 $(C_{1-6})$  烷基，其中，在  $R^{15}$ 、 $R^{17}$  和  $R^{18}$  中，任何脂环族或芳香族环系均是未取代的或进一步被 1 至 5 个彼此独立地选自 $(C_{1-6})$  烷基、氰基、卤素、硝基、卤素取代的 $(C_{1-4})$  烷基、 $-X^5OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)R^{13}$ 、 $-X^5C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{12}$  的基团和/或 1 个选自 $-R^{14}$ 、 $-X^5OR^{14}$  和 $-X^5C(O)NR^{14}R^{12}$  的基团所取代；并且，

$R^3$  是 $-CH_2X^6$ ；其中  $X^6$  选自 $-X^5SR^{12}$ 、 $-X^5C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5S(O)_2R^{13}$ 、 $-X^5C(O)R^{13}$ 、 $-X^5OR^{12}$ 、 $-X^5SR^{14}$ 、 $-X^5R^{14}$ 、 $-X^5S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^5C(O)R^{14}$ 、 $-X^5C(O)NR^{14}R^{12}$ 。

12、权利要求 11 所述的化合物及其 N-氧化物衍生物、前药衍生物、保护的衍生物、单独的异构体和异构体的混合物；所述化合物及其 N-氧化物衍生物、前药衍生物、保护的衍生物、单独的异构体和异构体的混合物的可药用盐和溶剂化物，其中：

$X^3$  是氰基、 $-C(O)X^4$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)N(CH_3)OCH_3$ 、 $-CH(OCH_3)_2$ 、

-C(O)CF<sub>3</sub>、-C(O)CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)R<sup>16</sup>、(E)-2-苯磺酰基-乙烯基、2-二甲基氨基甲酰基-2,2-二氟-乙酰基、2-氧代-2-吡咯烷-1-基-乙酰基、2-吗啉-4-基-2-氧代-乙酰基、2-氧代-2-哌嗪-1-基-乙酰基、2-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基)-2-氧代-乙酰基、2-(1,1-二氧化-1λ<sup>6</sup>-硫代吗啉-4-基)-2-氧代-乙酰基、二甲基氨基乙二酰基、四氢吡喃-4-基氨基乙二酰基、2-吗啉-4-基-乙基氨基乙二酰基、环戊基-乙基-氨基乙二酰基、吡啶-3-基氨基乙二酰基、苯基氨基乙二酰基、1-苯甲酰基-哌啶-4-基氨基乙二酰基、1-苄基氨基甲酰基-甲酰基、1-苄氧基(乙二酰基)、2-苄氧基-乙酰基、2-苯磺酰基氨基-乙酰基、2-氧代-2-苯基-乙酰基、3H-噁唑-2-羰基、5-三氟甲基-噁唑-2-羰基、3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-羰基、2,2,3,3,3-五氟-丙酰基、羟基氨基乙二酰基、乙二酰基、2-(1,3-二氢-异吲哚-2-基)-2-氧代-乙酰基、苯并噁唑-2-基氨基乙二酰基、2-氧代-乙基、2-噁唑-2-基-2-氧代-乙基或2-苯并噁唑-2-基-2-氧代-乙基；

X<sup>2</sup>选自5-硝基噁唑-2-基氨基、2-硝基苯基氨基、噁唑-2-基氨基、四氢吡喃-4-基氨基、N-(2-甲氧基乙基)-N-(四氢吡喃-4-基)氨基、1-甲基-哌啶-4-基氨基、异丙基氨基、二(噁吩-2-基甲基)氨基或二(苄基)氨基；并且

R<sup>3</sup>是噁吩-2-磺酰基-甲基、3-氯-2-氟-苯基-甲磺酰基甲基、苯-磺酰基-甲基、苯基-甲磺酰基-甲基、2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基-甲磺酰基-甲基、2-苯-磺酰基-乙基、2-(吡啶-2-磺酰基)-乙基、2-(吡啶-4-磺酰基)-乙基、2-苯基-甲磺酰基-乙基、氧基-吡啶-2-基-甲磺酰基-甲基、丙-2-烯-1-磺酰基-甲基、4-甲氧基-苯基-甲磺酰基-甲基、对甲苯基-甲磺酰基-甲基、4-氯-苯基-甲磺酰基-甲基、邻甲苯基-甲磺酰基-甲基、3,5-二甲基-苯基-甲磺酰基-甲基、4-三氟甲基-苯基-甲磺酰基-甲基、4-三氟甲氧基-苯基-甲磺酰基-甲基、2-溴-苯基-甲磺酰基-甲基、吡啶-2-基-甲磺酰基-甲基、吡啶-3-基-甲磺酰基-甲基、吡啶-4-基-甲磺酰基-甲基、萘-2-基-甲磺酰基-甲基、3-甲基-苯基-甲磺酰基-甲基、3-三氟甲基-苯基-甲磺酰基-甲基、3-三氟甲氧基-苯基-甲磺酰基-甲基、4-氟-2-三氟甲氧基-苯基-甲磺酰基-甲基、2-氟-6-三氟甲基-苯基-甲磺酰基-甲基、3-氯-苯基-甲磺酰基-甲基、2-氟-苯基-甲磺酰基-甲基、2-三氟-苯基-甲磺酰基-甲基、2-氟基-苯基-甲磺酰基-甲基、4-叔丁基-苯基-甲磺酰基-甲基、2-氟-3-甲基-苯基-甲磺酰基-甲基、3-氟-苯基-甲磺酰基-甲基、4-氟-苯基-甲磺酰基-甲基、

基甲基、2-氟-苯基甲磺酰基甲基、2,5-二氟-苯基甲磺酰基甲基、2,6-二氟-苯基甲磺酰基甲基、2,5-二氟-苯基甲磺酰基甲基、3,4-二氟-苯基甲磺酰基甲基、2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基-甲磺酰基甲基、2-氟基-苯基-甲磺酰基-甲基、3-氟基-苯基甲磺酰基甲基、2-三氟甲氧基-苯基-甲磺酰基甲基、2,3-二氟-苯基甲磺酰基甲基、2,5-二氟-苯基-甲磺酰基甲基、联苯-2-基甲磺酰基甲基、环己基甲基、3-氟-苯基-甲磺酰基甲基、3,4-二氟-苯基甲磺酰基甲基、2,4-二氟-苯基甲磺酰基甲基、2,4,6-三氟-苯基甲磺酰基甲基、2,4,5-三氟-苯基甲磺酰基甲基、2,3,4-三氟-苯基甲磺酰基甲基、2,3,5-三氟-苯基-甲磺酰基甲基、2,5,6-三氟-苯基甲磺酰基甲基、2-氟-5-三氟甲基苯基甲磺酰基甲基、2-甲基-丙烷-1-磺酰基、2-氟-3-三氟甲基苯基甲磺酰基甲基、2-氟-4-三氟甲基苯基甲磺酰基甲基、2-氟-5-三氟甲基-苯基-甲磺酰基-甲基、4-氟-3-三氟甲基苯基甲磺酰基甲基、2-甲氧基-苯基-甲磺酰基甲基、3,5-二-三氟甲基-苯基甲磺酰基甲基、4-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基甲基、2-二氟-甲氧基-苯基-甲磺酰基甲基、3-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基甲基、2,6-二氟-苯基甲磺酰基甲基、联苯-4-基甲磺酰基甲基、3,5-二甲基-异噁唑-4-基甲磺酰基甲基、5-氟-噁吩-2-基-甲磺酰基甲基、2-[4-(1,1-二氟-甲氧基)-苯磺酰基]-乙基、2-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯磺酰基]-乙基、2-[3-(1,1-二氟-甲氧基)-苯磺酰基]-乙基、2-(4-三氟甲氧基-苯磺酰基)-乙基、2-(3-三氟甲氧基-苯磺酰基)-乙基、2-(2-三氟甲氧基-苯磺酰基)-乙基、(氟基甲基-甲基-氨基甲酰基)-甲基、联苯-3-基甲基、2-氧代-2-吡咯烷-1-基-乙基、2-苯磺酰基-乙基、异丁硫基甲基、2-苯硫基-乙基、环己基甲磺酰基甲基、2-环己基-乙磺酰基、苄基、萘-2-基、苄硫基甲基、2-三氟甲基-苄硫基甲基、苯硫基-乙基、环丙基-甲磺酰基甲基、5-溴-噁吩-2-基甲基、3-苯基-丙基、2,2-二氟-3-苯基-丙基、3,4,5-三甲氧基-苯基甲磺酰基甲基、2,2-二氟-3-噁吩-2-基-丙基、环己基乙基、环己基甲基、叔丁基甲基、1-甲基环己基甲基、1-甲基环戊基甲基、2,2-二氟-3-苯基丙基、2,2-二甲基-3-苯基丙基、1-苄基环丙基甲基、 $-X^5S(O)_2R^{13}$  和  $-X^5S(O)_2R^{14}$ ，其中  $R^{13}$  是烷基且  $R^{14}$  是苯基，所述的苯基是未取代的或取代的。

13、权利要求 12 所述的化合物以及所述化合物及其 N-氧化物衍生物、前药衍生物、保护的衍生物、单独的异构体和异构体的混合物的可药用盐和溶剂化物，其中：

$X^3$  是 1H-苯并咪唑-2-基羰基、咪唑-2-基羰基、苯并噁唑-2-基羰基、苯并噻唑-2-基羰基、哒嗪-3-基羰基、3-苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基羰基或 3-乙基-[1,2,4]噁二唑-5-基羰基、2-氧代-2-吡咯烷-1-基-乙酰基、2-吗啉-4-基-2-氧代-乙酰基、2-氧代-2-哌嗪-1-基-乙酰基、2-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基)-2-氧代-乙酰基、2-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -硫代吗啉-4-基)-2-氧代-乙酰基、二甲基氨基乙二酰基、四氢吡喃-4-基氨基乙二酰基、2-吗啉-4-基-乙基氨基乙二酰基、环戊基-乙基-氨基乙二酰基、吡啶-3-基氨基乙二酰基、苯基氨基乙二酰基或 1-苯甲酰基-哌啶-4-基氨基乙二酰基；

$X^2$  选自-OH、二甲基氨基甲酰基氧基、吗啉-4-基羰基氧基、哌啶-1-基-羰基氧基、吡咯烷-1-基-羰基氧基、咪唑-2-基氨基、四氢吡喃-4-基氨基、1-甲基-哌啶-4-基氨基、N-(2-甲氧基乙基)-N-(四氢吡喃-4-基)氨基、异丙基氨基和环己基氨基；

$R^3$  是环己基乙基、环己基甲基、叔丁基甲基、1-甲基环己基甲基、1-甲基环戊基甲基、2,2-二氟-3-苯基丙基、2,2-二甲基-3-苯基丙基、1-苄基环丙基甲基、 $-X^5S(O)_2R^{13}$  或  $-X^5S(O)_2R^{14}$ ，其中  $R^{13}$  是烷基且  $R^{14}$  是苯基，所述的苯基是未取代的或取代的。

14、权利要求 1 所述的化合物，所述化合物选自：

(R)-N-氰基甲基-2-羟基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺；

(R)-N-(1-氰基-1-噁吩-2-基-甲基)-2-羟基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺；

(R)-N-(1-氰基-1-噁吩-2-基-甲基)-3-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-2-羟基-丙酰胺；

(R)-N-氰基甲基-3-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-2-羟基-丙酰胺；

吗啉-4-甲酸(R)-1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-苯基甲磺酰基-乙酯；

吗啉-4-甲酸(R)-1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺

酰基]-乙酯;

(R)-(2-甲氧基-乙基)-氨基甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-苯基甲磺酰基-乙酯;

(S)-二乙基-氨基甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯;

(S)-吡咯烷-1-甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯;

(S)-吗啉-4-甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯;

(S)-4-乙基-哌嗪-1-甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯;

(S)-2-羟基甲基-吡咯烷-1-甲酸(S)-1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯;

(S)-(2,2,2-三氟-乙基)-氨基甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯;

(S)-(2-羟基乙基)-氨基甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯;

(四氢呋喃-2-基甲基)-氨基甲酸(S)-1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯;

(S)-氮杂环丁烷-1-甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯;

(S)-环丙基-氨基甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯;

(S)-哌啶-1-甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯;

(S)-(2-甲氧基-乙基)-氨基甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯;

(R)-3-羟基-吡咯烷-1-甲酸(S)-1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯;

(S)-3-羟基-吡咯烷-1-甲酸(S)-1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯;

(S)-吗啉-4-甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-3-环己基-丙酯;

吗啉-4-甲酸(R)-1-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙酯;

吗啉-4-甲酸(R)-1-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基氨基甲酰基]-2-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-乙酯;

吗啉-4-甲酸(R)-1-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基氨基甲酰基]-2-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-乙酯;

吡咯烷-1-甲酸(R)-1-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙酯;

二甲基-氨基甲酸(R)-1-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙酯;

吗啉-4-甲酸(R)-1-[(S)-1-(1-苄基氨基甲酰基-甲酰基)-丙基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙酯;

吗啉-4-甲酸(S)-1-[(S)-1-(噁唑并[4,5-b]吡啶-2-羧基)-丙基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙酯;

吗啉-4-甲酸(S)-1-[(S)-1-(5-乙基-[1,3,4]噁二唑-2-羧基)-丙基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙酯;

(S)-2-[(R)-3-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-2-羟基-丙酰基氨基]-N-甲氧基-N-甲基-丁酰胺;

(R)-3-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-N-[(S)-1-甲酰基-丙基]-2-羟基-丙酰胺;

(R)-N-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基]-2-羟基-3-苯基-甲磺酰基-丙酰胺;

(S)-3-[3-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-丙酰基氨基]-2-氧代-戊酸苄基酰胺;

N-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基]-3-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-丙酰胺;

N-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-3-苯基-丙基]-3-对甲苯基甲磺酰基-丙酰胺;

3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-N-(1-乙基-2,3-二氧代-3-吡咯烷-1-基-丙基)-丙酰胺;

3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-N-(1-乙基-3-吗啉-4-基-2,3-二氧代-丙基)-丙酰胺;

3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-N-(1-乙基-2,3-二氧代-3-哌嗪-1-基-丙基)-丙酰胺;

3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-N-[3-(1,1-二氧代-1 $\lambda$ <sup>6</sup>-硫代吗啉-4-基)-1-乙基-2,3-二氧代-丙基]-丙酰胺;

- 3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-N-[1-乙基-3-(4-甲基-磺酰基-哌嗪-1-基)-2,3-二氧代-丙基]-丙酰胺;
- 3-[3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-丙酰基氨基]-2-氧代-戊酸二甲基酰胺;
- 3-[3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-丙酰基氨基]-2-氧代-戊酸环戊基乙基-酰胺;
- 3-[3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-丙酰基氨基]-2-氧代-戊酸苯基酰胺;
- 3-[3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-丙酰基氨基]-2-氧代-戊酸吡啶-3-基酰胺;
- 3-[3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-丙酰基氨基]-2-氧代-戊酸(四氢吡喃-4-基)-酰胺;
- 3-[3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-丙酰基氨基]-2-氧代-戊酸(1-苯甲酰基哌啶-4-基)-酰胺;
- 3-[3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-丙酰基氨基]-2-氧代-戊酸(2-吗啉-4-基-乙基)-酰胺;
- (R)-N-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基]-2-(2-硝基-苯基氨基)-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;
- N-[1-(苯并噁唑-2-羧基)-丙基]-3-苯基甲磺酰基-2-(嘧啶-2-基氨基)-丙酰胺;
- (R)-N-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丁基]-2-(5-硝基-噁唑-2-基氨基)-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;
- (2S) (4,4-二氟-2-羟基-5-苯基-戊酸 (1(S)-氟基-3-苯基-丙基)-酰胺;
- N-(1(S)-氟基-3-苯基-丙基)-2-(S)-(2-吗啉-4-基-2-氧代-乙氧基)-4-苯基-丁酰胺;
- N-(1(S)-氟基-3-苯基-丙基)-2-(S)-氟-4-苯基-丁酰胺;
- N-(1(S)-氟基-3-苯基-丙基)-2,2-二氟-4-苯基-丁酰胺;
- N-(1(S)-氟基-3-苯基-丙基)-2-(S)-羟基-4-苯基-丁酰胺;
- N-(1(S)-氟基-3-苯基-丙基)-2-(R)-羟基-4-苯基-丁酰胺;
- N-(1(S)-氟基-3-苯基-丙基)-2-(R)-甲氧基-4-苯基-丁酰胺;
- 2,2-二氟-5-苯基-戊酸(1-氟基-环丙基)-酰胺;

- N-(1-(S)-氟基-3-苯基-丙基)-4-苯基-丁酰胺;
- 2,2-二氟-5-苯基-戊酸((S)-1-氟基-3-苯基-丙基)-酰胺;
- N-(4-氟基-1-乙基-哌啶-4-基)-3-环己基-丙酰胺;
- N-(4-氟基-1-乙基-哌啶-4-基)-3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-丙酰胺;
- (S)-叔丁基-氨基甲酸 1-(氟基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯;
- (R)-氨基甲酸 1-(氟基甲基-氨基甲酰基)-2-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-乙酯;
- (S)-氨基甲酸 1-(氟基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯;
- (R)-吗啉-4-甲酸 1-(1-氟基-环丙基氨基甲酰基)-2-苯基甲磺酰基-乙酯;
- (R)-吗啉-4-甲酸 1-(4-氟基-四氢吡喃-4-基氨基甲酰基)-2-苯基甲磺酰基-乙酯;
- 3-环己基-2-羟基-N-[1-(噁唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基)-丙基]-丙酰胺;
- (R)-N-[1-(苯并噁唑-2-羰基)-丁基]-2-异丙基氨基-3-苯基甲磺酰基丙酰胺;
- (R)-N-[1-(苯并噁唑-2-羰基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺;
- (R)-N-[1-(苯并噁唑-2-羰基)-丁基]-2-二苄基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;
- (R)-N-[1-(苯并噁唑-2-羰基)-丁基]-2-二甲基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;
- (R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羰基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺;
- (R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羰基)-丁基]-2-(1-甲基-哌啶-4-基氨基)-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;
- (R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羰基)-丁基]-2-(二-噁吩-2-基甲基-氨基)-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;
- (R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羰基)-丁基]-2-二苄基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;
- (S)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羰基)-丁基]-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-3-噁吩-2-基-丙酰胺;
- (S)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羰基)-丁基]-2-异丙基氨基-3-噁吩-2-基-丙酰胺;

- (R)-N-[1-(苯并噁唑-2-羰基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺;
- (R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羰基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺;
- (R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羰基)-丁基]-2-异丙基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;
- (R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羰基)-丁基]-2-[(2-甲氧基-乙基)-(四氢吡喃-4-基)-氨基]-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;
- (R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羰基)-丁基]-2-环己基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;
- (R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羰基)-丁基]-2-二甲基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;
- (1S)-N-[1-(苯并噁唑-2-羰基)-丁基]-2-(S)-氟-4-苯基-丁酰胺;
- 2,2-二氟-5-苯基-戊酸[(S)-1-(苯并噁唑-2-羰基)-丁基]-酰胺;
- 吗啉-4-甲酸(S)-1-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羰基)-丙基氨基甲酰基]-2-环己基-乙酯;
- 吗啉-4-甲酸(S)-2-环己基-1-[(S)-1-(噁唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基)-丙基氨基甲酰基]-乙酯;
- 吗啉-4-甲酸(S)-2-环己基-1-[(S)-1-(5-乙基-[1,3,4]噁二唑-2-羰基)-丙基氨基甲酰基]-乙酯;
- 吗啉-4-甲酸(S)-2-环己基-1-[(S)-1-(5-苯基-[1,3,4]噁二唑-2-羰基)-丙基氨基甲酰基]-乙酯;
- 吗啉-4-甲酸(S)-1-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羰基)-丙基氨基甲酰基]-3-环己基-丙酯;
- 4-[4,4-二甲基-2-(吗啉-4-羰基氧基)-戊酰基氨基]-3-氧代-氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯;
- (R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羰基)-丁基]-3-环丙基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺;

(R)-N-[1-(苯并噁唑-2-羰基)-丁基]-2-环己基氨基-3-环丙基甲磺酰基-丙酰胺;

(R)-N-[1-(苯并噁唑-2-羰基)-丁基]-2-环庚基氨基-3-环丙基甲磺酰基-丙酰胺;

(R)-3-苯基甲磺酰基-N-[(S)-3-苯基-1-(噁唑-2-羰基)-丙基]-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺;

(R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羰基)-3-苯基-丙基]-3-环丙基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺;

(R)-3-环丙基甲磺酰基-N-[1-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-羰基)-丙基]-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺;

(R)-3-苯基甲磺酰基-N-[1-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-羰基)-丙基]-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺;

(R)-N-[1-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-羰基)-丙基]-3-苯基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺;

{(R)-1-[1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯;

{(R)-1-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯;

{(S)-1-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基氨基甲酰基]-2-噁吩-2-基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯;

{(R)-1-[1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯;

{(R)-1-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯;

{(R)-1-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基氨基甲酰基]-2-环丙基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯;

(R)-1-{1-[羟基-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)-甲基]-丙基氨基甲酰基}-2-苯基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯;

- ((R)-2-环丙基甲磺酰基-1-{(S)-1-[(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-羟基-甲基]-丙基氨基甲酰基}-乙基)-氨基甲酸叔丁酯;
- {(R)-1-[1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯;
- {(R)-1-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-3-苯基-丙基氨基甲酰基]-2-环丙基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯;
- {(R)-1-[(S)-1-(羟基-噁唑-2-基-甲基)-3-苯基-丙基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯;
- {(R)-1-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基氨基甲酰基]-2-环丙基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯;
- (R)-1-{1-[羟基-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)-甲基]-丙基氨基甲酰基}-2-苯基甲磺酰基-乙基)-氨基甲酸叔丁酯;
- ((R)-2-环丙基甲磺酰基-1-{(S)-1-[(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-羟基-甲基]-丙基氨基甲酰基}-乙基)-氨基甲酸叔丁酯;
- {(R)-1-[1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯;
- {(R)-1-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-3-苯基-丙基氨基甲酰基]-2-环丙基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯;
- {(R)-1-[(S)-1-(羟基-噁唑-2-基-甲基)-3-苯基-丙基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯;
- (R)-2-苯基甲磺酰基-1-{(S)-1-[(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-羟基-甲基]-丙基氨基甲酰基}-乙基)-氨基甲酸叔丁酯;
- (R)-N-[1-(苯并噁唑-2-羰基)-丁基]-2-[环丙基甲基-(四氢吡喃-4-基甲基)-氨基]-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;
- (R)-N-[1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-二苄基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;
- (R)-N-[1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺;

- (R)-N-[1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-异丙基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;
- (R)-N-[1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-二甲基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;
- (R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺;
- (R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-(1-甲基-哌啶-4-基氨基)-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;
- (R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-(二-噁吩-2-基甲基-氨基)-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;
- (R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-二苄基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;
- (S)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-3-噁吩-2-基-丙酰胺;
- (S)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-异丙基氨基-3-噁吩-2-基-丙酰胺;
- (R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-异丙基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;
- (R)-N-[1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺;
- (R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺;
- (R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺;
- (R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-[(2-甲氧基-乙基)-(四氢吡喃-4-基)-氨基]-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;
- (R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-环己基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;

- (R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-二甲基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;
- N-氰基甲基-3-环己基-丙酰胺;
- N-氰基甲基-3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-丙酰胺;
- 3-(3-环己基-丙酰基氨基)-2-氧代-5-苯基-戊酸噁唑-2-基酰胺;
- 3-环己基-N-(1-甲酰基-3-苯基-丙基)-丙酰胺;
- 3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-N-[(S)-1-(5-乙基-[1,3,4]噁二唑-2-羰基)-丙基]-丙酰胺;
- N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羰基)-丙基]-2-(2-氰基-苯基氨基)-3-环己基-丙酰胺;
- N-氰基甲基-3-环己基-2-(4-甲氧基-苯氧基)-丙酰胺;
- 2-苄氧基-N-氰基甲基-3-环己基-丙酰胺;
- (R)-N-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丁基]-2-苄氧基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;
- (R)-N-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基]-2-甲氧基甲氧基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;
- (S)-N-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丁基]-2-羟基-3-苯基-丙酰胺;
- (R)-N-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基]-3-苯基甲磺酰基-2-三异丙基甲硅烷基氧基-丙酰胺;
- (R)-N-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基]-2-羟基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;
- (R)-2-羟基-3-苯基甲磺酰基-N-[(S)-1-(1-哒嗪-3-基-甲酰基)-丁基]-丙酰胺;
- (S)-3-((R)-2-羟基-3-苯基甲磺酰基-丙酰基氨基)-2-氧代-戊酸苄基酰胺;
- (R)-N-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基]-3-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-2-羟基-丙酰胺;
- (R)-N-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基]-3-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-2-羟基-丙酰胺;
- (2R,5S)-2-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基甲基]-6-乙氧基-5-乙基-吗啉-3-酮;

及其相应的 N-氧化物、前药、保护的衍生物、单独的异构体和异构体的混合物；所述化合物及其 N-氧化物、前药、保护的衍生物、单独的异构体和异构体的混合物的可药用盐和溶剂化物。

15、权利要求 14 所述的化合物，该化合物选自：

(R)-N-氰基甲基-2-羟基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺；

(R)-N-(1-氰基-1-噻吩-2-基-甲基)-2-羟基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺；

(R)-N-(1-氰基-1-噻吩-2-基-甲基)-3-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-2-羟基-丙酰胺；

(R)-N-氰基甲基-3-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-2-羟基-丙酰胺；

吗啉-4-甲酸(R)-1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-苯基甲磺酰基-乙酯；

吗啉-4-甲酸(R)-1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-乙酯；

(R)-(2-甲氧基-乙基)-氨基甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-苯基甲磺酰基-乙酯；

(S)-二乙基-氨基甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯；

(S)-吡咯烷-1-甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯；

(S)-吗啉-4-甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯；

(S)-4-乙基-哌嗪-1-甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯；

(S)-2-羟基甲基-吡咯烷-1-甲酸(S)-1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯；

(S)-(2,2,2-三氟-乙基)-氨基甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯；

(S)-(2-羟基乙基)-氨基甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯；

(四氢呋喃-2-基甲基)-氨基甲酸(S)-1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯；

(S)-氮杂环丁烷-1-甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯；

(S)-环丙基-氨基甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯；

(S)-哌啶-1-甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯；

(S)-(2-甲氧基-乙基)-氨基甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯;  
(R)-3-羟基-吡咯烷-1-甲酸(S)-1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯;  
(S)-3-羟基-吡咯烷-1-甲酸(S)-1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯;  
(S)-吗啉-4-甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-3-环己基-丙酯;  
吗啉-4-甲酸(R)-1-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙酯;  
吗啉-4-甲酸(R)-1-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基氨基甲酰基]-2-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-乙酯;  
吗啉-4-甲酸(R)-1-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基氨基甲酰基]-2-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-乙酯;  
吡咯烷-1-甲酸(R)-1-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙酯;  
二甲基-氨基甲酸(R)-1-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙酯;  
吗啉-4-甲酸(R)-1-[(S)-1-(1-苄基氨基甲酰基-甲酰基)-丙基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙酯;  
吗啉-4-甲酸(S)-1-[(S)-1-(噁唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基)-丙基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙酯;  
吗啉-4-甲酸(S)-1-[(S)-1-(5-乙基-[1,3,4]噁二唑-2-羰基)-丙基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙酯;  
(S)-2-[(R)-3-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-2-羟基-丙酰基氨基]-N-甲氧基-N-甲基-丁酰胺;  
(R)-3-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-N-((S)-1-甲酰基-丙基)-2-羟基-丙酰胺;  
(R)-N-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基]-2-羟基-3-苯基-甲磺酰基-丙酰胺;  
(S)-3-[3-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-丙酰基氨基]-2-氧代-戊酸苄基酰胺;

- N-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基]-3-[2-(1,1-二氟-甲氧基)苯基甲磺酰基]-丙酰胺;
- N-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-3-苯基-丙基]-3-对甲苯基甲磺酰基-丙酰胺;
- 3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-N-(1-乙基-2,3-二氧代-3-吡咯烷-1-基-丙基)-丙酰胺;
- 3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-N-(1-乙基-3-吗啉-4-基-2,3-二氧代-丙基)-丙酰胺;
- 3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-N-(1-乙基-2,3-二氧代-3-哌嗪-1-基-丙基)-丙酰胺;
- 3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-N-[3-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -硫代吗啉-4-基)-1-乙基-2,3-二氧代-丙基]-丙酰胺;
- 3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-N-[1-乙基-3-(4-甲基-磺酰基-哌嗪-1-基)-2,3-二氧代-丙基]-丙酰胺;
- 3-[3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-丙酰基氨基]-2-氧代-戊酸二甲基酰胺;
- 3-[3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-丙酰基氨基]-2-氧代-戊酸环戊基-乙基-酰胺;
- 3-[3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-丙酰基氨基]-2-氧代-戊酸苯基酰胺;
- 3-[3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-丙酰基氨基]-2-氧代-戊酸吡啶-3-基酰胺;
- 3-[3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-丙酰基氨基]-2-氧代-戊酸(四氢吡喃-4-基)-酰胺;
- 3-[3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-丙酰基氨基]-2-氧代-戊酸(1-苯甲酰基-哌啶-4-基)-酰胺;
- 3-[3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-丙酰基氨基]-2-氧代-戊酸(2-吗啉-4-基-乙基)-酰胺;
- (R)-N-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基]-2-(2-硝基-苯基氨基)-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;

N-[1-(苯并噁唑-2-羰基)-丙基]-3-苯基甲磺酰基-2-(嘧啶-2-基氨基)-丙酰胺;  
(R)-N-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丁基]-2-(5-硝基-噁唑-2-基氨基)-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;  
(2S)(4,4-二氟-2-羟基-5-苯基-戊酸(1(S)-氰基-3-苯基-丙基)-酰胺);  
N-(1-(S)-氰基-3-苯基-丙基)-2-(S)-(2-吗啉-4-基-2-氧代-乙氧基)-4-苯基-丁酰胺;  
N-(1-(S)-氰基-3-苯基-丙基)-2-(S)-氟-4-苯基-丁酰胺;  
N-(1-(S)-氰基-3-苯基-丙基)-2,2-二氟-4-苯基-丁酰胺;  
N-(1-(S)-氰基-3-苯基-丙基)-2-(S)-羟基-4-苯基-丁酰胺;  
N-(1-(S)-氰基-3-苯基-丙基)-2-(R)-羟基-4-苯基-丁酰胺;  
N-(1-(S)-氰基-3-苯基-丙基)-2-(R)-甲氧基-4-苯基-丁酰胺;  
2,2-二氟-5-苯基-戊酸(1-氰基-环丙基)-酰胺;  
N-(1-(S)-氰基-3-苯基-丙基)-4-苯基-丁酰胺;  
2,2-二氟-5-苯基-戊酸((S)-1-氰基-3-苯基-丙基)-酰胺;  
N-(4-氰基-1-乙基-哌啶-4-基)-3-环己基-丙酰胺;  
N-(4-氰基-1-乙基-哌啶-4-基)-3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-丙酰胺;  
(S)-叔丁基-氨基甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯;  
(R)-氨基甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-乙酯;  
(S)-氨基甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯;  
(R)-吗啉-4-甲酸 1-(1-氰基-环丙基氨基甲酰基)-2-苯基甲磺酰基-乙酯;  
(R)-吗啉-4-甲酸 1-(4-氰基-四氢吡喃-4-基氨基甲酰基)-2-苯基甲磺酰基-乙酯;  
3-环己基-2-羟基-N-[1-(噁唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基)-丙基]-丙酰胺;  
(R)-N-[1-(苯并噁唑-2-羰基)-丁基]-2-异丙基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;  
(R)-N-[1-(苯并噁唑-2-羰基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺;  
(R)-N-[1-(苯并噁唑-2-羰基)-丁基]-2-二苄基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;

- (R)-N-[1-(苯并噁唑-2-羧基)-丁基]-2-二甲基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;
- (R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羧基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺;
- (R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羧基)-丁基]-2-(1-甲基-哌啶-4-基氨基)-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;
- (R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羧基)-丁基]-2-(二-噁吩-2-基甲基-氨基)-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;
- (R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羧基)-丁基]-2-二苄基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;
- (S)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羧基)-丁基]-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-3-噁吩-2-基-丙酰胺;
- (S)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羧基)-丁基]-2-异丙基氨基-3-噁吩-2-基-丙酰胺;
- (R)-N-[1-(苯并噁唑-2-羧基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺;
- (R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羧基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺;
- (R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羧基)-丁基]-2-异丙基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;
- (R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羧基)-丁基]-2-[(2-甲氧基-乙基)-(四氢吡喃-4-基)-氨基]-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;
- (R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羧基)-丁基]-2-环己基氨基-3-苯基甲磺酰基丙酰胺;
- (R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羧基)-丁基]-2-二甲基氨基-3-苯基甲磺酰基丙酰胺;
- (1S)-N-[1-(苯并噁唑-2-羧基)-丁基]-2-(S)-氟-4-苯基-丁酰胺;
- 2,2-二氟-5-苯基-戊酸[(S)-1-(苯并噁唑-2-羧基)-丁基]-酰胺;
- 吗啉-4-甲酸(S)-1-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羧基)-丙基氨基甲酰基]-2-环己基-乙酯;

吗啉-4-甲酸(S)-2-环己基-1-[(S)-1-(噁唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基)-丙基氨基甲酰基]-乙酯;

吗啉-4-甲酸(S)-2-环己基-1-[(S)-1-(5-乙基-[1,3,4]噁二唑-2-羰基)-丙基氨基甲酰基]-乙酯;

吗啉-4-甲酸(S)-2-环己基-1-[(S)-1-(5-苯基-[1,3,4]噁二唑-2-羰基)-丙基氨基甲酰基]-乙酯,

吗啉-4-甲酸(S)-1-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羰基)-丙基氨基甲酰基]-3-环己基-丙酯;

4-[4,4-二甲基-2-(吗啉-4-羰基氧基)-戊酰基氨基]-3-氧代-氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯;

(R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羰基)-丁基]-3-环丙基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺;

(R)-N-[1-(苯并噁唑-2-羰基)-丁基]-2-环己基氨基-3-环丙基甲磺酰基-丙酰胺;

(R)-N-[1-(苯并噁唑-2-羰基)-丁基]-2-环庚基氨基-3-环丙基甲磺酰基-丙酰胺;

(R)-3-苯基甲磺酰基-N-[(S)-3-苯基-1-(噁唑-2-羰基)-丙基]-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺;

(R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羰基)-3-苯基-丙基]-3-环丙基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺;

(R)-3-环丙基甲磺酰基-N-[1-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-羰基)-丙基]-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺;

(R)-3-苯基甲磺酰基-N-[1-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-羰基)-丙基]-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺;

(R)-N-[1-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-羰基)-丙基]-3-苯基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺;

{(R)-1-[1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯;

- {(R)-1-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯;
- {(S)-1-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基氨基甲酰基]-2-噻吩-2-基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯;
- {(R)-1-[1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯;
- {(R)-1-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯;
- {(R)-1-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基氨基甲酰基]-2-环丙基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯;
- (R)-1-{1-[羟基-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)-甲基]-丙基氨基甲酰基}-2-苯基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯;
- ((R)-2-环丙基甲磺酰基-1-[(S)-1-[(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-羟基-甲基]-丙基氨基甲酰基]-乙基)-氨基甲酸叔丁酯;
- {(R)-1-[1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯;
- {(R)-1-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-3-苯基-丙基氨基甲酰基]-2-环丙基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯;
- {(R)-1-[(S)-1-(羟基-噁唑-2-基-甲基)-3-苯基-丙基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯;
- {(R)-1-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基氨基甲酰基]-2-环丙基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯;
- (R)-1-{1-[羟基-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)-甲基]-丙基氨基甲酰基}-2-苯基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯;
- ((R)-2-环丙基甲磺酰基-1-[(S)-1-[(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-羟基-甲基]-丙基氨基甲酰基]-乙基)-氨基甲酸叔丁酯;
- {(R)-1-[1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯;

{(R)-1-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-3-苯基-丙基氨基甲酰基]-2-环丙基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯;

{(R)-1-[(S)-1-(羟基-噁唑-2-基-甲基)-3-苯基-丙基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯;

(R)-2-苯基甲磺酰基-1-[(S)-1-[(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-羟基-甲基]-丙基氨基甲酰基]-乙基}-氨基甲酸叔丁酯;

(R)-N-[1-(苯并噁唑-2-羰基)-丁基]-2-[环丙基甲基-(四氢吡喃-4-基甲基)-氨基]-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;

(R)-N-[1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-二苄基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;

(R)-N-[1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺;

(R)-N-[1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-异丙基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;

(R)-N-[1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-二甲基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;

(R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺;

(R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-(1-甲基-哌啶-4-基氨基)-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;

(R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-(二-噁吩-2-基甲基-氨基)-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;

(R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-二苄基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;

(S)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-3-噁吩-2-基-丙酰胺;

(S)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-异丙基氨基-3-噁吩-2-基-丙酰胺;

(R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-异丙基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;

(R)-N-[1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基]-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺;

(R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺;

(R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺;

(R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-[(2-甲氧基-乙基)-(四氢吡喃-4-基)-氨基]-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;

(R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-环己基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;

(R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-二甲基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;

N-氰基甲基-3-环己基-丙酰胺;

N-氰基甲基-3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-丙酰胺;

3-(3-环己基-丙酰基氨基)-2-氧代-5-苯基-戊酸噁唑-2-基酰胺;

3-环己基-N-(1-甲酰基-3-苯基-丙基)-丙酰胺;

3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-N-[(S)-1-(5-乙基-[1,3,4]噁二唑-2-羰基)-丙基]-丙酰胺;

N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羰基)-丙基]-2-(2-氰基-苯基氨基)-3-环己基-丙酰胺;

N-氰基甲基-3-环己基-2-(4-甲氧基-苯氧基)-丙酰胺;

2-苄氧基-N-氰基甲基-3-环己基-丙酰胺;

(R)-N-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丁基]-2-苄氧基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;

(R)-N-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基]-2-甲氧基甲氧基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;

(S)-N-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丁基]-2-羟基-3-苯基-丙酰胺;

(R)-N-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基]-3-苯基甲磺酰基-2-三异丙基甲硅烷基氧基-丙酰胺;

(R)-N-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基]-2-羟基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;

(R)-2-羟基-3-苯基甲磺酰基-N-[(S)-1-(1-吡嗪-3-基-甲酰基)-丁基]-丙酰胺;

(S)-3-((R)-2-羟基-3-苯基甲磺酰基-丙酰基氨基)-2-氧代-戊酸苄基酰胺;

(R)-N-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基]-3-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-2-羟基-丙酰胺;

(R)-N-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基]-3-[2-(1,1-二氟-甲氧基)苯基甲磺酰基]-2-羟基-丙酰胺;

(2R,5S)-2-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基甲基]-6-乙氧基-5-乙基-吗啉-3-酮。

16、权利要求 15 所述的化合物，所述化合物选自：

吗啉-4-甲酸(R)-1-(氟基甲基-氨基甲酰基)-2-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-乙酯, (化合物 31);

吗啉-4-甲酸(R)-1-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙酯, (化合物 11);

吗啉-4-甲酸(R)-1-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基氨基甲酰基]-2-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-乙酯, (化合物 14);

吗啉-4-甲酸(R)-1-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基氨基甲酰基]-2-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-乙酯, (化合物 15);

吡咯烷-1-甲酸(R)-1-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙酯, (化合物 19);

二甲基-氨基甲酸(R)-1-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙酯, (化合物 20);

吗啉-4-甲酸(R)-1-[(S)-1-(1-苄基氨基甲酰基-甲酰基)-丙基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙酯, (化合物 25);

- 吗啉-4-甲酸(S)-1-[(S)-1-(咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基)-丙基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙酯;
- 吗啉-4-甲酸(S)-1-[(S)-1-(5-乙基-[1,3,4]咪唑-2-羰基)-丙基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙酯;
- (R)-3-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-N-((S)-1-甲酰基-丙基)-2-羟基-丙酰胺;
- (R)-N-[(S)-1-(1-苯并咪唑-2-基-甲酰基)-丙基]-2-羟基-3-苯基-甲磺酰基-丙酰胺;
- (S)-3-{3-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-丙酰基氨基}-2-氧代-戊酸苄基酰胺;
- (R)-N-[(S)-1-(1-苯并咪唑-2-基-甲酰基)-丙基]-2-(2-硝基-苯基氨基)-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;
- (R)-N-[(S)-1-(1-苯并咪唑-2-基-甲酰基)-丁基]-2-(5-硝基-噁唑-2-基氨基)-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;
- (R)-N-[(S)-1-(苯并咪唑-2-羰基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺;
- (R)-N-[(S)-1-(苯并咪唑-2-羰基)-丁基]-2-异丙基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;
- (R)-N-[(S)-1-(苯并咪唑-2-羰基)-丁基]-2-[(2-甲氧基-乙基)-(四氢吡喃-4-基)-氨基]-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;
- (R)-N-[(S)-1-(苯并咪唑-2-羰基)-丁基]-2-环己基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;
- 吗啉-4-甲酸(S)-2-环己基-1-[(S)-1-(咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基)丙基氨基甲酰基]-乙酯;
- (S)-3-((R)-2-羟基-3-苯基甲磺酰基-丙酰基氨基)-2-氧代-戊酸苄基酰胺;
- (R)-N-[(S)-1-(1-苯并咪唑-2-基-甲酰基)-丙基]-3-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-2-羟基-丙酰胺。

17、一种药物组合物，其含有与可药用赋形剂相混合的治疗有效量的权利要求 1 所述的化合物。

18、一种药物组合物，其含有与可药用赋形剂相混合的治疗有效量的权利要求 2 所述的化合物。

19、在动物中治疗抑制组织蛋白酶 S 可以预防、抑制或改善疾病的病理学和/或症状学的疾病的方法，该方法包括向动物施用治疗有效量的权利要求 1 或权利要求 2 所述的化合物。

20、权利要求 1 或 2 所述的化合物在生产用于在动物中治疗组织蛋白酶 S 的活性与疾病的病理学和/或症状学有关的疾病的药物中的用途。

## 作为组织蛋白酶 S 抑制剂的化合物和组合物

本申请基于并要求 2001 年 6 月 1 日申请的美国临时申请序列号 60/295,301 的优先权, 在本文中将其引入作为参考。

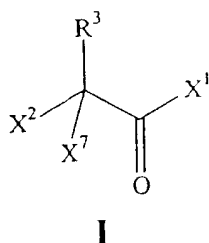
本申请涉及用于治疗与半胱氨酸蛋白酶的活性有关的疾病、特别是与组织蛋白酶 S 的活性有关的疾病的化合物以及组合物。

## 发明领域

半胱氨酸蛋白酶代表一类肽酶, 其特点是在酶的催化位点存在一个半胱氨酸残基。半胱氨酸蛋白酶与蛋白质正常的降解和加工过程有关。但是, 半胱氨酸蛋白酶活性的异常(例如由表达的增加或活化的增强所引起的)可能会产生病理学后果。就此而言, 某些半胱氨酸蛋白酶与一系列疾病状态有关, 包括关节炎、肌营养不良、炎症、肿瘤侵入、肾小球肾炎、疟疾、牙周疾病、异染性脑白质营养不良等。组织蛋白酶 S 活性的增加与许多疾病的病理学和/或症状学有关。因此, 可以抑制组织蛋白酶 S 活性的分子可用作治疗所述疾病的治疗剂。

## 发明概述

本申请涉及式 I 化合物及其 N-氧化物衍生物、前药衍生物、保护的衍生物、单独的异构体和异构体的混合物; 所述化合物及其 N-氧化物衍生物、前药衍生物、保护的衍生物、单独的异构体和异构体的混合物的可药用盐和溶剂化物:



其中:

$X^1$  是  $-\text{NHC}(\text{R}^1)(\text{R}^2)\text{X}^3$  或  $-\text{NHX}^4$ ;

$X^2$  是氢、氟、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^4$ 、 $-\text{NHR}^{15}$  或  $-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$  且  $X^7$  是氢, 或者  $X^2$  和  $X^7$  均代表氟;

$X^3$  是氰基、 $-\text{C}(\text{R}^7)(\text{R}^8)\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)(\text{OR}^6)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{CH}=\text{CHS}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{R}^5$  或  $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ;  
其中  $\text{R}^5$  是氢、 $(\text{C}_{1-4})$  烷基、 $(\text{C}_{3-10})$  环烷基、 $(\text{C}_{0-6})$  烷基、杂 $(\text{C}_{3-10})$  环烷基、 $(\text{C}_{0-3})$  烷基、 $(\text{C}_{6-10})$  芳基、 $(\text{C}_{0-6})$  烷基、杂 $(\text{C}_{5-10})$  芳基、 $(\text{C}_{0-6})$  烷基、 $(\text{C}_{9-10})$  二环芳基、 $(\text{C}_{0-6})$  烷基或杂 $(\text{C}_{8-10})$  二环芳基、 $(\text{C}_{0-6})$  烷基;  $\text{R}^6$  是氢、羟基或 $(\text{C}_{1-6})$  烷基; 或其中  $X^3$  含有  $-\text{NR}^5\text{R}^6$  基团,  $\text{R}^5$  和  $\text{R}^6$  与它们所同时连接的氮原子一起形成杂 $(\text{C}_{3-10})$  环烷基、杂 $(\text{C}_{5-10})$  芳基或杂 $(\text{C}_{8-10})$  二环芳基;  $\text{R}^7$  是氢或 $(\text{C}_{1-4})$  烷基且  $\text{R}^8$  是羟基, 或者  $\text{R}^7$  和  $\text{R}^8$  一起形成氧代基团;  $\text{R}^{16}$  是氢、 $-\text{X}^4$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{R}^9$  或  $-\text{N}(\text{R}^6)\text{OR}^6$ ;  $\text{R}^9$  是氢、卤素、 $(\text{C}_{1-4})$  烷基、 $(\text{C}_{5-10})$  芳基、 $(\text{C}_{0-6})$  烷基或 $(\text{C}_{5-10})$  杂芳基、 $(\text{C}_{0-6})$  烷基, 条件是当  $X^3$  是氰基时, 则  $X^2$  是氢、氟、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^4$  或  $-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$  且  $X^7$  是氢, 或者  $X^2$  和  $X^7$  均代表氟;

$X^4$  包括含有 4 至 7 个环原子的单环杂环或含有 8 至 14 个环原子的稠合的二环杂环体系及其任何的碳环的酮、亚氨基酮或硫酮衍生物, 条件是当  $-\text{X}^4$  不是含有 5 个环原子并且其中构成环的环原子中至多有两个是杂原子的单环杂环时, 则  $X^2$  是氟、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^4$ 、 $-\text{NHR}^{15}$  或  $-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$  且  $X^7$  是氢或  $X^2$  和  $X^7$  均代表氟;

其中, 在  $\text{R}^5$ 、 $X^3$  或  $X^4$  中, 任何脂肪族或芳香族环系均是未取代的或进一步被 1 至 5 个彼此独立地选自 $(\text{C}_{1-6})$  烷基、 $(\text{C}_{1-6})$  亚烷基、氰基、卤素、卤素取代的 $(\text{C}_{1-4})$  烷基、硝基、 $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{C}(\text{NR}^{12})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{SR}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{12})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{12})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{X}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$  和  $-\text{X}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$  的基团

和/或 1 个选自  $-R^{14}$ 、 $-X^5OR^{14}$ 、 $-X^5SR^{14}$ 、 $-X^5S(O)R^{14}$ 、 $-X^5S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^5C(O)R^{14}$ 、 $-X^5C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5O(O)R^{14}$ 、 $-X^5NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{14}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5S(O)_2NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)NR^{14}R^{12}$  和  $-X^5NR^{12}C(NR^{12})NR^{14}R^{12}$  的基团取代, 其中  $X^5$  是键或  $(C_{1-6})$  亚烷基;  $R^{12}$  在每次出现时彼此独立地是氢、 $(C_{1-6})$  烷基或卤素取代的  $(C_{1-6})$  烷基;  $R^{13}$  是  $(C_{1-6})$  烷基或卤素取代的  $(C_{1-6})$  烷基; 并且  $R^{14}$  是  $(C_{3-10})$  环烷基  $(C_{0-6})$  烷基、杂  $(C_{3-10})$  环烷基  $(C_{0-3})$  烷基、 $(C_{6-10})$  芳基  $(C_{0-6})$  烷基、杂  $(C_{5-10})$  芳基  $(C_{0-6})$  烷基、 $(C_{9-10})$  二环芳基  $(C_{0-6})$  烷基或杂  $(C_{8-10})$  二环芳基  $(C_{0-6})$  烷基;

$R^1$  是氢或  $(C_{1-6})$  烷基且  $R^2$  选自氢、氨基、 $-X^5NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5OR^{12}$ 、 $-X^5SR^{12}$ 、 $-X^5C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)R^{12}$ 、 $-X^5OC(O)R^{12}$ 、 $-X^5C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{12}$ 、 $-X^5P(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^5S(O)R^{13}$ 、 $-X^5S(O)_2R^{13}$ 、 $-R^{14}$ 、 $-X^5OR^{14}$ 、 $-X^5SR^{14}$ 、 $-X^5S(O)R^{14}$ 、 $-X^5S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^5C(O)R^{14}$ 、 $-X^5C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5OC(O)R^{14}$ 、 $-X^5NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{14}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5S(O)_2NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)NR^{14}R^{12}$  和  $-X^5NR^{12}C(NR^{12})NR^{14}R^{12}$ , 其中  $X^5$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$  和  $R^{14}$  如上所定义; 或  $R^1$  和  $R^2$  与  $R^1$  和  $R^2$  同时连接的碳原子一起形成  $(C_{3-8})$  亚环烷基或  $(C_{3-8})$  亚杂环烷基; 其中在所述  $R^2$  中的任何的杂芳基、芳基、环烷基、杂环烷基、亚环烷基或亚杂环烷基均是未取代的或被 1 至 3 个彼此独立地选自  $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{1-6})$  亚烷基、氨基、卤素、卤素取代的  $(C_{1-4})$  烷基、硝基、 $-X^5NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5OR^{12}$ 、 $-X^5SR^{12}$ 、 $-X^5C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)R^{12}$ 、 $-X^5OC(O)R^{12}$ 、 $-X^5C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{12}$ 、 $-X^5P(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^5S(O)R^{13}$ 、 $-X^5S(O)_2R^{13}$  和  $-X^5C(O)R^{13}$  的基团取代, 其中  $X^5$ 、 $R^{12}$  和  $R^{13}$  如上所定义;

$R^3$  是 $(C_{1-6})$ 烷基或 $-C(R^6)(R^6)X^6$ , 其中  $R^6$  是氢或 $(C_{1-6})$ 烷基且  $X^6$  选自  $-X^5NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5OR^{12}$ 、 $-X^5SR^{12}$ 、 $-X^5C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)R^{12}$ 、 $-X^5OC(O)R^{12}$ 、 $-X^5C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{12}$ 、 $-X^5P(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)R^{13}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^5S(O)R^{13}$ 、 $-X^5S(O)_2R^{13}$ 、 $-R^{14}$ 、 $-X^5OR^{14}$ 、 $-X^5SR^{14}$ 、 $-X^5S(O)R^{14}$ 、 $-X^5S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^5C(O)R^{14}$ 、 $-X^5C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5OC(O)R^{14}$ 、 $-X^5NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{14}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5C(O)NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5S(O)_2NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)NR^{14}R^{12}$  和  $-X^5NR^{12}C(NR^{12})NR^{14}R^{12}$ , 其中  $X^5$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$  和  $R^{14}$  如上所定义;

$R^4$  选自  $-X^8NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^8NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $-X^8NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-X^8NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^8NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^8OR^{12}$ 、 $-X^8SR^{12}$ 、 $-X^5C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)R^{12}$ 、 $-X^8OC(O)R^{12}$ 、 $-X^5C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^8S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^8NR^{12}S(O)_2R^{12}$ 、 $-X^8P(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^8OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)R^{13}$ 、 $-X^8NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^8S(O)R^{13}$ 、 $-X^8S(O)_2R^{13}$ 、 $-R^{14}$ 、 $-X^8OR^{14}$ 、 $-X^8SR^{14}$ 、 $-X^8S(O)R^{14}$ 、 $-X^8S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^5C(O)R^{14}$ 、 $-X^5C(O)OR^{14}$ 、 $-X^8OC(O)R^{14}$ 、 $-X^8NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^8NR^{12}C(O)R^{14}$ 、 $-X^8NR^{12}C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5C(O)NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^8S(O)_2NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^8NR^{12}S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^8NR^{12}C(O)NR^{14}R^{12}$  和  $-X^8NR^{12}C(NR^{12})NR^{14}R^{12}$ , 其中  $X^8$  是 $(C_{1-6})$ 亚烷基且  $X^5$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$  和  $R^{14}$  如上所定义, 条件是当  $X^3$  是氰基且  $X^2$  是 $-OR^4$ , 其中  $R^4$  如 $-R^{14}$  所定义, 则  $R^{14}$  是 $(C_{3-10})$ 环烷基 $(C_{1-6})$ 烷基、杂 $(C_{3-10})$ 环烷基 $(C_{1-3})$ 烷基、 $(C_{6-10})$ 芳基 $(C_{1-6})$ 烷基、杂 $(C_{5-10})$ 芳基 $(C_{1-6})$ 烷基、 $(C_{9-10})$ 二环芳基 $(C_{1-6})$ 烷基或杂 $(C_{8-10})$ 二环芳基 $(C_{1-6})$ 烷基;

$R^{15}$  是 $(C_{6-10})$ 芳基、杂 $(C_{5-10})$ 芳基、 $(C_{9-10})$ 二环芳基或杂 $(C_{8-10})$ 二环芳基;

$R^{17}$  是 $(C_{1-6})$ 烷基、 $(C_{3-10})$ 环烷基 $(C_{0-6})$ 烷基、杂 $(C_{3-10})$ 环烷基 $(C_{0-3})$ 烷基、 $(C_{6-10})$ 芳基 $(C_{0-6})$ 烷基、杂 $(C_{5-10})$ 芳基 $(C_{0-6})$ 烷基、 $(C_{9-10})$ 二环芳基 $(C_{0-6})$ 烷基或杂 $(C_{8-10})$ 二环芳基 $(C_{0-6})$ 烷基, 条件是当  $X^3$  是氰基时, 则  $R^{17}$  是 $(C_{1-6})$ 烷基、 $(C_{3-10})$ 环烷基 $(C_{1-6})$ 烷基、杂 $(C_{3-10})$ 环烷基 $(C_{1-6})$ 烷基、 $(C_{6-10})$ 芳基 $(C_{1-6})$ 烷基、

杂(C<sub>5-10</sub>)芳基(C<sub>1-6</sub>)烷基、(C<sub>9-10</sub>)二环芳基(C<sub>1-6</sub>)烷基或杂(C<sub>8-10</sub>)二环芳基(C<sub>1-6</sub>)烷基;

R<sup>18</sup> 是氢、(C<sub>1-6</sub>)烷基、(C<sub>3-10</sub>)环烷基(C<sub>0-6</sub>)烷基、杂(C<sub>3-10</sub>)环烷基(C<sub>0-6</sub>)烷基、(C<sub>6-10</sub>)芳基(C<sub>0-6</sub>)烷基、杂(C<sub>5-10</sub>)芳基(C<sub>0-6</sub>)烷基、(C<sub>9-10</sub>)二环芳基(C<sub>0-6</sub>)烷基或杂(C<sub>8-10</sub>)二环芳基(C<sub>0-6</sub>)烷基,条件是当 X<sup>3</sup> 是氰基时,则 R<sup>18</sup> 是(C<sub>1-6</sub>)烷基、(C<sub>3-10</sub>)环烷基(C<sub>1-6</sub>)烷基、杂(C<sub>3-10</sub>)环烷基(C<sub>1-6</sub>)烷基、(C<sub>6-10</sub>)芳基(C<sub>1-6</sub>)烷基、杂(C<sub>5-10</sub>)芳基(C<sub>1-6</sub>)烷基、(C<sub>9-10</sub>)二环芳基(C<sub>1-6</sub>)烷基或杂(C<sub>8-10</sub>)二环芳基(C<sub>1-6</sub>)烷基;并且,

其中在 R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>17</sup> 和 R<sup>18</sup> 中,任何脂环族或芳香族环系均是未取代的或进一步被 1 至 5 个彼此独立地选自(C<sub>1-6</sub>)烷基、(C<sub>1-6</sub>)亚烷基、氰基、卤素、卤素取代的(C<sub>1-4</sub>)烷基、硝基、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(NR<sup>12</sup>)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>SR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>OC(O)R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>P(O)(OR<sup>12</sup>)OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>OP(O)(OR<sup>12</sup>)OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>13</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)R<sup>13</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)R<sup>13</sup> 和 -X<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> 的基团和/或 1 个选自-R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>OR<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>SR<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)OR<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>OC(O)R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>14</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)OR<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)NR<sup>14</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)NR<sup>14</sup>R<sup>12</sup> 和 -X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(NR<sup>12</sup>)NR<sup>14</sup>R<sup>12</sup> 的基团取代;并且,在 R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 内,任何脂肪族部分均是未取代的或进一步被 1 至 5 个彼此独立地选自氰基、卤素、硝基、-NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>C(O)OR<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>C(NR<sup>12</sup>)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-OR<sup>12</sup>、-SR<sup>12</sup>、-C(O)OR<sup>12</sup>、-C(O)R<sup>12</sup>、-OC(O)R<sup>12</sup>、-C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-P(O)(OR<sup>12</sup>)OR<sup>12</sup>、-OP(O)(OR<sup>12</sup>)OR<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>13</sup>、-S(O)R<sup>13</sup> 和 -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> 的基团取代;其中 X<sup>5</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup> 和 R<sup>14</sup> 如上所定义,条件是当 X<sup>3</sup> 是氰基且 X<sup>2</sup> 是-OR<sup>4</sup>(其中 R<sup>4</sup> 如-R<sup>14</sup> 所定义)或-NHR<sup>18</sup> 时,则 R<sup>14</sup> 或 R<sup>18</sup> 中存在的任何芳香族环系不再进一步被卤素、(C<sub>3-10</sub>)环烷基、杂(C<sub>3-10</sub>)环烷基、(C<sub>6-10</sub>)芳基、杂(C<sub>5-10</sub>)芳基、(C<sub>9-10</sub>)二环芳基或杂(C<sub>8-10</sub>)二环芳基所取代;条件是只有一个二环结构存在于 R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 或 R<sup>15</sup> 中。

本发明的第二方面是含有与一种或多种适宜的赋形剂相混合的式 I 化合物或其 N-氧化物衍生物、单独的异构体或异构体的混合物或其可药用盐的药物组合物。

本发明的第三方面是在动物中治疗抑制组织蛋白酶 S 可以预防、抑制或改善疾病的病理学和/或症状学的疾病的方法，该方法包括向所述动物施用治疗有效量的式 I 化合物或其 N-氧化物衍生物、单独的异构体或异构体的混合物或其可药用盐。

本发明的第四方面是制备式 I 化合物及其 N-氧化物衍生物、前药衍生物、保护的衍生物、单独的异构体和异构体的混合物及其可药用盐的方法。

### 发明详述

定义：

除非另有说明，为了本发明的目的而将本说明书和权利要求中使用的如下术语进行定义并且这些术语具有如下含义。

“脂环族”是指特征在于碳原子排列成闭合的非芳香族环结构的部分，其具有与脂肪族类似的性质，并且可以是饱和的或是含有两个或多个双键或三键的部分不饱和的。

“脂肪族”是指特征在于组成碳原子的排列呈直链或支链排列的部分，并且可以是饱和的或是含有两个或多个双键或三键的部分不饱和的。

“烃基”本身是指含有所示碳原子数的直链或支链、饱和或不饱和的脂肪族基团(例如(C<sub>1-6</sub>)烃基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、异丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基烯丙基、乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基等)。与另一个基团在一起的烃基(例如在芳基烃基中)是指含有所示原子数的直链或支链、饱和或不饱和的脂肪族二价基团，或当没有原子时指的是键(例如(C<sub>6-10</sub>)芳基(C<sub>0-3</sub>)烃基包括苯基、苄基、苯乙基、1-苯基乙基、3-苯基丙基等)。

除非另有说明，“亚烃基”是指含有所示碳原子数的直链或支链、饱和或不饱和的脂肪族二价基团(例如(C<sub>1-6</sub>)亚烃基包括亚甲基(-CH<sub>2</sub>-)、亚乙基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、三亚甲基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、四亚甲基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、

2-亚丁烯基(-CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>-)、2-甲基四亚甲基(-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、五亚甲基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)等)。

“1,1-亚烷基”是指含有所示碳原子数的直链或支链、饱和或不饱和的脂肪族二价基团(例如 1,1-(C<sub>1-6</sub>)亚烷基包括亚甲基(=CH<sub>2</sub>)、1,1-亚乙基(=CHCH<sub>3</sub>)、1,1-亚异丙基(=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、1,1-亚丙基(=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、1,1-亚-2-丙烯基(=CH-CH=CH<sub>2</sub>)等)。

“氨基”是指基团-NH<sub>2</sub>。除非另有说明,含有氨基部分的本发明化合物包括其保护的衍生物。对于氨基部分,适宜的保护基包括乙酰基、叔丁氧基羰基、苄氧基羰基等。

“动物”包括人类、非人类的哺乳动物(例如狗、猫、兔子、牛、马、绵羊、山羊、猪、鹿等)和非哺乳动物(例如鸟类等)。

“芳香族”是指其中的组成原子构成不饱和环系、环系中的所有原子均是 sp<sup>2</sup> 杂化的并且π电子的总数等于 4n+2 的部分。

“芳基”是指含有指定的环碳原子总数的单环或稠合的二环单元,其中每个环均含有 6 个环碳原子并且是芳香性的,或者当与第二个环稠合时,形成芳环单元。例如,在本申请中使用的取代或未取代的(C<sub>6-10</sub>)芳基包括但不限于联苯-2-基、2-溴苯基、2-溴羰基苯基、2-溴-5-氟苯基、4-叔丁基苯基、4-氨基甲酰基苯基、4-羧基-2-硝基苯基、2-氯苯基、4-氯苯基、3-氯羰基苯基、4-氯羰基苯基、2-氯-4-氟苯基、2-氯-6-氟苯基、4-氯-2-硝基苯基、6-氯-2-硝基苯基、2,6-二溴苯基、2,3-二氯苯基、2,5-二氯苯基、3,4-二氯苯基、2-二氟甲氧基苯基、3,5-二甲基苯基、2-乙氧基羰基苯基、2-氟苯基、2-碘苯基、4-异丙基苯基、2-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、5-甲基-2-硝基苯基、4-甲基磺酰基苯基、萘-2-基、2-硝基苯基、3-硝基苯基、4-硝基苯基、2,3,4,5,6-五氟苯基、苯基、2-三氟甲氧基苯基、3-三氟甲氧基苯基、4-三氟甲氧基苯基、2-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、2-三氟甲硫基苯基、4-三氟甲硫基苯基等。在本申请中所用的取代或未取代的(C<sub>6-10</sub>)芳基包括 3-乙酰基苯基、3-叔丁氧基羰基氨基甲基苯基、联苯-4-基、3-羟基苯基、4-羟基苯基、3-甲氧基苯基、萘-2-基、3-苯氧基苯基、苯基等。

“二环芳基”是指含有所示的环碳原子数的二环单元及其任何的碳环的酮、硫酮或亚氨基酮衍生物，其中所述的环通过单键连接或者是稠合的，并且构成所述单元的环中至少有一个是芳香性的(例如(C<sub>9-10</sub>)二环芳基包括环己基苯基、1,2-二氢萘基、2,4-氧代-1,2,3,4-四氢萘基、2,3-二氢茚基、茚基、1,2,3,4-四氢萘基等)。

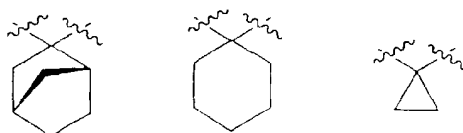
“氨基甲酰基”是指基团-C(O)NH<sub>2</sub>。除非另有说明，含有氨基甲酰基部分的本发明化合物包括其保护的衍生物。对于氨基甲酰基部分，适宜的保护基包括乙酰基、叔丁氧基羰基、苄氧基羰基等，并且未保护的和保护衍生物均在本发明的范围内。

“碳环的酮衍生物”是指含有-C(O)-部分的衍生物。

“羧基”是指基团-C(O)OH。除非另有说明，含有羧基部分的本发明的化合物包括其保护的衍生物。对于羧基部分，适宜的保护基包括苄基、叔丁基等。

“环烷基”是指含有所示碳原子数的饱和或部分不饱和的、单环、稠合的二环或桥接的多环单元及其任何的碳环酮、硫酮或亚氨基酮衍生物(例如，(C<sub>3-10</sub>)环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环己烯基、2,5-环己二烯基、二环[2.2.2]辛基、金刚烷基-1-基、十氢萘基、氧代环己基、二氧代环己基、硫代环己基、2-氧代二环[2.2.1]庚-1-基等)。

“亚环烷基”是指含有所示碳原子数的二价的饱和或部分不饱和的、单环或桥接的多环单元及其任何的碳环酮、硫酮或亚氨基酮衍生物。例如，其中的“R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>与R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>同时连接的碳原子一起形成(C<sub>3-8</sub>)亚环烷基”的例子包括但不限于如下基团：



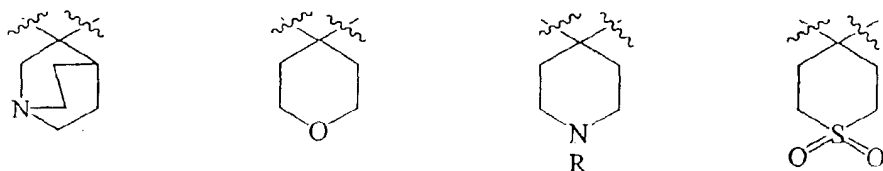
“疾病”具体包括动物或其身体一部分的任何不健康的状况，包括可能由对动物所进行的医学或兽医治疗所引起的或偶然发生的不健康的状况，即，所述治疗的“副作用”。

“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

“卤素取代的烃基”，作为独立的基团或大基团的一部分，是指被一个或多个“卤素”原子所取代的“烃基”，各术语如本申请中所定义。卤素取代的烃基包括卤代烃基、二卤代烃基、三卤代烃基、全卤代烃基等(例如卤素取代的(C<sub>1-3</sub>)烃基包括氯甲基、二氯甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、全氟乙基、2,2,2-三氟-1,1-二氯乙基等)。

“杂原子部分”包括-N=、-NR-、-O-、-S-或-S(O)<sub>2</sub>-，其中R是氢、(C<sub>1-6</sub>)烃基或保护基。

“亚杂环烃基”是指在本申请中所定义的亚环烃基，其条件是其中的一个或多个所示的环碳原子被选自-N=、-NR-、-O-、-S-或-S(O)<sub>2</sub>-的杂原子部分所取代，其中R是氢或(C<sub>1-6</sub>)烃基。例如，其中的“R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>与R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>同时连接的碳原子一起形成杂(C<sub>3-8</sub>)环烃基”的例子包括但不限于如下基团：



其中R是氢、(C<sub>1-6</sub>)烃基或保护基。

“杂芳基”是指在本申请中定义的芳基，其条件是所示的环碳原子中的一个或多个被选自-N=、-NR-、-O-或-S-的杂原子部分所取代，其中R是氢、(C<sub>1-6</sub>)烃基、保护基或是代表一个游离的价键，该价键可作为与环氮原子连接的位点，并且每个环均由5或6个环原子组成。例如，在本申请中使用的取代或未取代的杂(C<sub>5-10</sub>)芳基包括但不限于，4-氨基-2-羟基嘧啶-5-基、苯并噻唑-2-基、1H-苯并咪唑-2-基、2-溴吡啶-5-基、5-溴吡啶-2-基、

4-氨基甲酰基噻唑-2-基、3-羧基吡啶-4-基、5-羧基-2,6-二甲基吡啶-3-基、3,5-二甲基异噁唑-4-基、5-乙氧基-2,6-二甲基吡啶-3-基、5-氟-6-羟基嘧啶-4-基、呋喃-2-基、呋喃-3-基、5-羟基-4,6-二甲基吡啶-3-基、8-羟基-5,7-二甲基喹啉-2-基、5-羟基甲基异噁唑-3-基、3-羟基-6-甲基吡啶-2-基、3-羟基吡啶-2-基、1H-咪唑-2-基、1H-咪唑-4-基、1H-吡啶-3-基、异噻唑-4-基、异噁唑-4-基、2-甲基呋喃-3-基、5-甲基呋喃-2-基、1-甲基-1H-咪唑-2-基、5-甲基-3H-咪唑-4-基、5-甲基异噁唑-3-基、5-甲基-2H-吡啶-3-基、3-甲基吡啶-2-基、4-甲基吡啶-2-基、5-甲基吡啶-2-基、6-甲基吡啶-2-基、2-甲基吡啶-3-基、2-甲基噻唑-4-基、5-硝基吡啶-2-基、2H-吡啶-3-基、3H-吡啶-4-基、吡嗪-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、5-吡啶-3-基-2H-[1,2,4]三唑-3-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、1H-吡咯-3-基、喹啉-2-基、1H-四唑-5-基、噻唑-2-基、噻唑-5-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、2H-[1,2,4]三唑-3-基、3H-[1,2,3]三唑-4-基、5-三氟甲基吡啶-2-基等。适宜的保护基包括叔丁氧基羰基、苄氧基羰基、苄基、4-甲氧基苄基、2-硝基苄基等。在本申请中所用的用于定义  $R^4$  的取代或未取代的杂( $C_{5-10}$ )芳基包括苯并呋喃-2-基、呋喃-2-基、呋喃-3-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、喹啉-2-基、喹啉-3-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基等。

“二环杂芳基”是指本申请中所定义的二环芳基以及它的任何碳环的酮、硫酮或亚氨基酮衍生物，其条件是其中的一个或多个所示的环碳原子被选自-N=、-NR-、-O-或-S-的杂原子部分所代替，其中 R 是氢、( $C_{1-6}$ )烷基、保护基或是代表一个游离的价键，该价键可作为与环氮原子连接的位点。例如，在本申请中所用的取代或未取代的杂( $C_{8-10}$ )二环芳基包括但不限于 2-氨基-4-氧代-3,4-二氢蝶啶-6-基等。一般地，在本申请中所用的术语杂二环芳基包括例如苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基、3,4-二氢-2H-[1,8]萘啶基、3,4-二氢-2H-喹啉基、2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-喹唑啉基、1,2,3,4,5,6-六氢[2,2']联吡啶基、3-氧代-2,3-二氢苯并[1,4]噁嗪基、5,6,7,8-四氢喹啉基等。

“杂环烃基”是指本申请中所定义的环烃基以及它的任何碳环的酮、硫酮或亚氨基酮衍生物，其条件是其中的一个或多个所示的环碳原子被选自-N=、-NR-、-O-或-S-的杂原子部分所代替，其中 R 是氢、(C<sub>1-6</sub>)烃基、保护基或是代表一个游离的价键，该价键可作为与环氮原子连接的位点(例如，术语杂(C<sub>5-10</sub>)环烃基包括咪唑啉基、吗啉基、哌嗪基、哌啶基、吡咯烃基、吡咯啉基、奎宁环基等)。适宜的保护基包括叔丁氧基羰基、苄氧基羰基、苄基、4-甲氧基苄基、2-硝基苄基等。未保护的和保护衍生物均在本发明的范围内。

“单环杂环”是指本申请中所定义的含有所示碳原子数的饱和或部分不饱和的单环单元，其条件是其中的一个或多个所示的环碳原子被一个或多个选自-N=、-NY<sup>3</sup>-、-O-或-S-的杂原子所取代，其中 Y<sup>3</sup> 是氢、烃基、芳基、芳基烃基、-C(=O)-R<sup>14</sup>、-C(=O)-OR<sup>14</sup> 或-SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>。

“二环杂环”是指本申请中所定义的含有所示碳原子数的饱和或部分不饱和的稠合二环或桥接的多环单元，其条件是其中的一个或多个所示的环碳原子被一个或多个选自-N=、-NY<sup>3</sup>-、-O-或-S-的杂原子所取代，其中 Y<sup>3</sup> 是氢、烃基、芳基、芳基烃基、-C(=O)-R<sup>14</sup>、-C(=O)-OR<sup>14</sup> 或-SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>。

“羟基”是指基团-OH。除非另有说明，含有羟基的本发明的化合物包括其保护的衍生物。对于羟基部分，适宜的保护基包括苄基等。

“亚氨基酮衍生物”是指含有-C(NR)-部分的衍生物，其中 R 是氢或(C<sub>1-6</sub>)烃基。

“异构体”是指具有相同的分子式、但其原子的成键性质或顺序不同或其原子在空间的排列不同的式 I 化合物。将其原子在空间的排列不同的异构体称作“立体异构体”。将彼此不成镜像的立体异构体称作“非对映体”，并且将互为不可重叠的镜像的立体异构体称作“对映体”或有时称作“旋光异构体”。将与四个不同的取代基结合的碳原子称作“手性中心”。将一个手性中心具有两种相反手性的对映体形式的化合物称作“外消旋混合物”。具有一个以上手性中心的化合物具有 2<sup>n-1</sup> 个对映体对，其中 n 是手性中心的数目。具有一个以上手性中心的化合物可以以单独的非对映体或以非对映体的混合物形式存在，称为“非对映体混合物”。当存在一个

手性中心时，立体异构体可用这个手性中心的绝对构型表征。绝对构型是指连接到手性中心上的取代基在空间的排列。旋光对映体用其手性中心的绝对构型表征并且通过 Cahn, Ingold 和 Prelog 的 R-和 S-顺序规则进行描述。立体化学命名法的惯例、立体化学的判定方法及立体异构体的分离方法在本领域是已知的(例如，参见"Advanced organic Chemistry", 第4版, March, Jerry, John Wiley & Sons, New York, 1992)。应当理解，在本申请中为描述式 I 化合物所用的名称和插图旨在包括所有可能的立体异构体。因此，例如名称 N-[1-(1-苯并噻唑-2-基-甲酰基)-丙基]-2-羟基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺意味着包括(S)-N-[1-(1-苯并噻唑-2-基-甲酰基)-丙基]-2-羟基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺、(R)-N-[1-(1-苯并噻唑-2-基-甲酰基)-丙基]-2-羟基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺、(R)-N-[(S)-1-(1-苯并噻唑-2-基-甲酰基)-丙基]-2-羟基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺、(S)-N-[(R)-1-(1-苯并噻唑-2-基-甲酰基)-丙基]-2-羟基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺、(R)-N-[(R)-1-(1-苯并噻唑-2-基-甲酰基)-丙基]-2-羟基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺、N-[(S)-1-(1-苯并噻唑-2-基-甲酰基)-丙基]-2-羟基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺、N-[(R)-1-(1-苯并噻唑-2-基-甲酰基)-丙基]-2-羟基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺、(S)-N-[(S)-1-(1-苯并噻唑-2-基-甲酰基)-丙基]-2-羟基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺及其任何的混合物、外消旋体等。

“酮衍生物”是指含有-C(O)-部分的衍生物。例如，在本申请中，X<sup>3</sup>可以是 2-乙酰氧基-氮杂环丁烷-3-基。X<sup>3</sup>的例子“碳环的酮衍生物”是指 2-乙酰氧基-4-氧代-氮杂环丁烷-3-基(参见表 3, C32)。

“硝基”是指基团-NO<sub>2</sub>。

“任选的”或“任选地”是指随后所述的事件或情况有可能发生也有可能不发生，所述的描述包括事件或情况发生的例子以及未发生的例子。例如，短语“其中在 R<sup>3</sup>和 R<sup>4</sup>内，任何脂环族或芳香族环系均可进一步被 1-5 个基团...取代”是指为了落在本发明的范围内，R<sup>3</sup>和 R<sup>4</sup>可以被取代也可以不被取代。

“氧代烃基”是指以上所述的烃基，其中所示的碳原子数中的一个被氧基团(-O-)所代替，例如氧代(C<sub>2-6</sub>)烃基包括甲氧基甲基等。

“N-氧化物衍生物”是指其中的氮是氧化态(即 O-N)并且具有所需的药理学活性的式 I 化合物。

疾病的“病理学”是指疾病的基本性质、病因和发展以及由于疾病的进展所引起的结构和功能的改变。

“可药用的”是指可用于制备通常是安全、无毒、在生物学和其它方面均没有不利影响的药物组合物，并且包括可兽药用的以及可人药用的。

“可药用盐”是指如上所定义的可药用的、并且具有所需的药理学活性的式 I 化合物的盐类。这样的盐类包括与无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等或与有机酸诸如乙酸、丙酸、己酸、庚酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、邻-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、对氯苯磺酸、2-萘磺酸、对甲苯磺酸、樟脑磺酸、4-甲基二环[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸、葡庚糖酸、4,4'-亚甲基二(3-羟基-2-烯-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟基苯甲酸、水杨酸、硬脂酸、己二烯二酸等所形成的酸加成盐。

可药用盐还包括当存在的酸性质子能够与无机或有机碱发生反应时所形成的碱加成盐。可接受的无机碱包括氢氧化钠、碳酸钠、氢氧化钾、氢氧化铝和氢氧化钙。可接受的有机碱包括乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇、N-甲基葡萄糖胺等。

“前药”是指在体内通过新陈代谢的方式(例如通过水解)可转化成式 I 化合物的化合物。例如，含有羟基的式 I 化合物的酯可以通过在体内水解转化成母体分子。或者，含有羧基的式 I 化合物的酯也可以通过在体内水解转化成母体分子。含有羟基的式 I 化合物的适宜酯类是例如乙酸酯、柠檬酸酯、乳酸酯、酒石酸酯、丙二酸酯、草酸酯、水杨酸酯、丙酸酯、琥珀酸酯、延胡索酸酯、马来酸酯、亚甲基-二-β-羟基萘甲酸酯、龙胆酸酯、羟乙基磺酸酯、二-对甲苯甲酰基酒石酸酯、甲磺酸酯、乙磺酸酯、苯磺酸酯、对甲苯磺酸酯、环己基氨基磺酸酯和奎尼酸酯。含有羧基的式 I 化合

物的适宜酯类是例如记载于 F. J. Leinweber, *Drug Metab. Res.*, 1987, 18, 第 379 页中的那些。含有羟基的式 I 化合物的酯类中的特别有用的一类可以由选自 Bundgaard 等, *J. Med. Chem.*, 1989, 32, 第 2503-2507 页所述的酸部分形成, 并且包括取代的(氨基甲基)-苯甲酸酯, 例如, 二烷基氨基-甲基苯甲酸酯, 其中的两个烷基可连接在一起和/或被氧原子或取代或未取代的氮原子例如烷基化的氮原子中断, 更优选(吗啉代-甲基)苯甲酸酯, 例如 3-或 4-(吗啉代甲基)-苯甲酸酯和(4-烷基哌嗪-1-基)苯甲酸酯, 例如 3-或 4-(4-烷基哌嗪-1-基)苯甲酸酯。

“保护的衍生物”是指将其中的一个或多个反应性位点用保护基封闭的式 I 化合物的衍生物。式 I 化合物的保护的衍生物可用于式 I 化合物的制备, 或者它们本身就是有效的组织蛋白酶 S 的抑制剂。适宜保护基的综合列表可参见 T. W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第 3 版, John Wiley & Sons, Inc. 1999。

“治疗有效量”是指当施用给动物用于治疗疾病时, 足以实现对该疾病的治疗的量。

“硫酮衍生物”是指含有-C(S)-部分的衍生物。

“治疗”是指施用本发明的化合物进行的任何治疗, 并且包括:

(1) 在很可能会患病但尚未经历或显示出疾病的病理学或症状学的动物中预防疾病的发生,

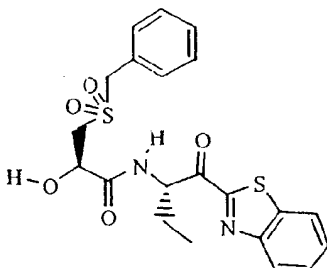
(2) 在正在经历或显示出疾病的病理学或症状学的动物中抑制疾病(即, 阻止病理学和/或症状学的进一步发展), 或者

(3) 在正在经历或显示出疾病的病理学或症状学的动物中改善疾病(即, 逆转病理学和/或症状学)。

命名法:

按照 IUPAC 的命名规则对式 I 化合物及其制备中所用的中间体和原料进行命名, 其中的特征性基团具有如下递减的作为主要基团而引述的优先顺序: 酸类、酯类、酰胺类等。或者, 通过 AutoNom 4.0 (Beilstein

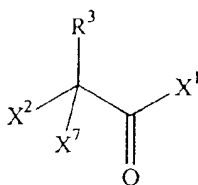
Information Systems, Inc.)命名化合物。例如, 将其中的  $X^2$  是羟基、 $R^3$  是苯基甲磺酰基甲基且  $X^1$  是  $-\text{NHC}(R^1)(R^2)X^3$  (其中  $R^1$  是氢、 $R^2$  是乙基且  $X^3$  是 1-苯并噻唑-2-基-甲酰基)的式 I 化合物; 也就是具有如下结构的化合物:



命名为(R)-N-[(S)-1-(1-苯并噻唑-2-基-甲酰基)-丙基]-2-羟基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;

目前优选的实施方案:

虽然在发明概述中列出了本发明的范围, 但本发明的某些方面是优选的。例如, 优选的是式 I 化合物及其 N-氧化物衍生物、前药衍生物、保护的衍生物、单独的异构体和异构体的混合物; 所述化合物及其 N-氧化物衍生物、前药衍生物、保护的衍生物、单独的异构体和异构体的混合物的可药用盐和溶剂化物:



I

其中:

$X^1$  是  $-\text{NHC}(R^1)(R^2)X^3$  或  $-\text{NHCH}(R^{19})\text{C}(O)R^{20}$ ;

$X^2$  是氢、氟、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^4$ 、 $-\text{NHR}^{15}$  或  $-\text{NR}^{17}R^{18}$  且  $X^7$  是氢, 或者  $X^2$  和  $X^7$  均代表氟;

$X^3$  是氰基、 $-\text{C}(R^7)(R^8)R^{16}$ 、 $-\text{C}(R^6)(\text{OR}^6)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(O)R^{16}$ 、 $-\text{CH}=\text{CHS}(O)_2R^5$ 、 $-\text{C}(O)\text{CF}_2\text{C}(O)\text{NR}^5R^5$ 、 $-\text{C}(O)\text{C}(O)\text{NR}^5R^6$ 、

$-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{R}^5$  或  $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ；其中  $\text{R}^5$  是氢、 $(\text{C}_{1-4})$  烷基、 $(\text{C}_{3-10})$  环烷基、 $(\text{C}_{0-6})$  炔基、杂 $(\text{C}_{3-10})$  环烷基、 $(\text{C}_{0-3})$  炔基、 $(\text{C}_{6-10})$  芳基、 $(\text{C}_{0-6})$  炔基、杂 $(\text{C}_{5-10})$  芳基、 $(\text{C}_{0-6})$  炔基、 $(\text{C}_{9-10})$  二环芳基、 $(\text{C}_{0-6})$  炔基或杂 $(\text{C}_{8-10})$  二环芳基、 $(\text{C}_{0-6})$  炔基； $\text{R}^6$  是氢、羟基或 $(\text{C}_{1-6})$  烷基；或者其中  $\text{X}^3$  含有  $-\text{NR}^5\text{R}^6$  基团， $\text{R}^5$  和  $\text{R}^6$  与它们所同时连接的氮原子一起形成杂 $(\text{C}_{3-10})$  环烷基、杂 $(\text{C}_{5-10})$  芳基或杂 $(\text{C}_{8-10})$  二环芳基； $\text{R}^7$  是氢或 $(\text{C}_{1-4})$  烷基且  $\text{R}^8$  是羟基，或者  $\text{R}^7$  和  $\text{R}^8$  一起形成氧代基团； $\text{R}^{16}$  是氢、 $-\text{X}^4$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{R}^9$  或  $-\text{N}(\text{R}^6)\text{OR}^6$ ； $\text{R}^9$  是氢、卤素、 $(\text{C}_{1-4})$  烷基、 $(\text{C}_{5-10})$  芳基、 $(\text{C}_{0-6})$  炔基或 $(\text{C}_{5-10})$  杂芳基、 $(\text{C}_{0-6})$  炔基，条件是当  $\text{X}^3$  是氰基时，则  $\text{X}^2$  是氢、氟、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^4$  或  $-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$  且  $\text{X}^7$  是氢，或者  $\text{X}^2$  和  $\text{X}^7$  均代表氟；

$\text{X}^4$  包括含有 4 至 7 个环原子的单环杂环或含有 8 至 14 个环原子的稠合的二环杂环体系及其任何的碳环的酮、亚氨基酮或硫酮衍生物，条件是当  $-\text{X}^4$  不是含有 5 个环原子并且其中构成环的环原子中至多有两个是杂原子的单环杂环时，则  $\text{X}^2$  是氟、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^4$ 、 $-\text{NHR}^{15}$  或  $-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$  且  $\text{X}^7$  是氢，或者  $\text{X}^2$  和  $\text{X}^7$  均代表氟；

其中在  $\text{R}^5$ 、 $\text{X}^3$  或  $\text{X}^4$  中，任何脂环族或芳香族环系均是未取代的或进一步被 1 至 5 个彼此独立地选自 $(\text{C}_{1-6})$  烷基、 $(\text{C}_{1-6})$  亚烷基、氰基、卤素、卤素取代的 $(\text{C}_{1-4})$  烷基、硝基、 $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{C}(\text{NR}^{12})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{SR}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{12})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{12})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{X}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$  和  $-\text{X}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$  的基团和/或 1 个选自  $-\text{R}^{14}$ 、 $-\text{X}^5\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{X}^5\text{SR}^{14}$ 、 $-\text{X}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{X}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{X}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{X}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{X}^5\text{OC}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{14}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{X}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{14}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{12}$  和  $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{C}(\text{NR}^{12})\text{NR}^{14}\text{R}^{12}$  的基团所取代，其中  $\text{X}^5$  是键或 $(\text{C}_{1-6})$  亚烷基； $\text{R}^{12}$  在每次出现时彼此独立地是氢、 $(\text{C}_{1-6})$  烷基或卤素取代的 $(\text{C}_{1-6})$  烷基； $\text{R}^{13}$  是 $(\text{C}_{1-6})$  烷基或卤素取代的 $(\text{C}_{1-6})$  烷基；并且  $\text{R}^{14}$  是

(C<sub>3-10</sub>)环烷基(C<sub>0-6</sub>)烷基、杂(C<sub>3-10</sub>)环烷基(C<sub>0-3</sub>)烷基、(C<sub>6-10</sub>)芳基(C<sub>0-6</sub>)烷基、杂(C<sub>5-10</sub>)芳基(C<sub>0-6</sub>)烷基、(C<sub>9-10</sub>)二环芳基(C<sub>0-6</sub>)烷基或杂(C<sub>8-10</sub>)二环芳基(C<sub>0-6</sub>)烷基;

R<sup>1</sup> 是氢或(C<sub>1-6</sub>)烷基且 R<sup>2</sup> 选自氢、氰基、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)OR<sup>12</sup>、-R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(NR<sup>12</sup>)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>SR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>OC(O)R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>P(O)(OR<sup>12</sup>)OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>OP(O)(OR<sup>12</sup>)OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>13</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)R<sup>13</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>、-R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>OR<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>SR<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)OR<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>OC(O)R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>14</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)OR<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)NR<sup>14</sup>R<sup>12</sup>和-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(NR<sup>12</sup>)NR<sup>14</sup>R<sup>12</sup>，其中 X<sup>5</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>和 R<sup>14</sup>如上所定义；或 R<sup>1</sup>和 R<sup>2</sup>与 R<sup>1</sup>和 R<sup>2</sup>所同时连接的碳原子一起形成(C<sub>3-8</sub>)亚环烷基或(C<sub>3-8</sub>)亚杂环烷基；其中，在所述 R<sup>2</sup>中的任何杂芳基、芳基、环烷基、杂环烷基、亚环烷基或亚杂环烷基均是未取代的或被 1 至 3 个彼此独立地选自(C<sub>1-6</sub>)烷基、(C<sub>1-6</sub>)亚烷基、氰基、卤素、卤素取代的(C<sub>1-4</sub>)烷基、硝基、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(NR<sup>12</sup>)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>SR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>OC(O)R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>P(O)(OR<sup>12</sup>)OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>OP(O)(OR<sup>12</sup>)OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>13</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)R<sup>13</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>和-X<sup>5</sup>C(O)R<sup>13</sup>的基团所取代，其中 X<sup>5</sup>、R<sup>12</sup>和 R<sup>13</sup>如上所定义；

R<sup>3</sup> 是(C<sub>1-6</sub>)烷基或-C(R<sup>6</sup>)(R<sup>6</sup>)X<sup>6</sup>，其中 R<sup>6</sup> 是氢或(C<sub>1-6</sub>)烷基且 X<sup>6</sup> 选自-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(NR<sup>12</sup>)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>SR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>OC(O)R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>P(O)(OR<sup>12</sup>)OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>OP(O)(OR<sup>12</sup>)OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)R<sup>13</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>13</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)R<sup>13</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>、-R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>OR<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>SR<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>14</sup>、

$-X^5C(O)R^{14}$ 、 $-X^5C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5OC(O)R^{14}$ 、 $-X^5NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{14}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5C(O)NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5S(O)_2NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)NR^{14}R^{12}$ 和 $-X^5NR^{12}C(NR^{12})NR^{14}R^{12}$ ，其中  $X^5$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$  和  $R^{14}$  如上所定义；

$R^4$  选自  $-X^8NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^8NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $-X^8NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-X^8NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^8NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^8OR^{12}$ 、 $-X^8SR^{12}$ 、 $-X^5C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)R^{12}$ 、 $-X^8OC(O)R^{12}$ 、 $-X^5C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^8S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^8NR^{12}S(O)_2R^{12}$ 、 $-X^8P(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^8OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)R^{13}$ 、 $-X^8NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^8S(O)R^{13}$ 、 $-X^8S(O)_2R^{13}$ 、 $-R^{14}$ 、 $-X^8OR^{14}$ 、 $-X^8SR^{14}$ 、 $-X^8S(O)R^{14}$ 、 $-X^8S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^5C(O)R^{14}$ 、 $-X^5C(O)OR^{14}$ 、 $-X^8OC(O)R^{14}$ 、 $-X^8NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^8NR^{12}C(O)R^{14}$ 、 $-X^8NR^{12}C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5C(O)NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^8S(O)_2NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^8NR^{12}S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^8NR^{12}C(O)NR^{14}R^{12}$ 和 $-X^8NR^{12}C(NR^{12})NR^{14}R^{12}$ ，其中  $X^8$  是  $(C_{1-6})$  亚烷基且  $X^5$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$  和  $R^{14}$  如上所定义，条件是当  $X^3$  是氰基且  $X^2$  是  $-OR^4$  (其中  $R^4$  如  $-R^{14}$  所定义) 时，则  $R^{14}$  是  $(C_{3-10})$  环烷基  $(C_{1-6})$  烷基、杂  $(C_{3-10})$  环烷基  $(C_{1-3})$  烷基、 $(C_{6-10})$  芳基  $(C_{1-6})$  烷基、杂  $(C_{5-10})$  芳基  $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{9-10})$  二环芳基  $(C_{1-6})$  烷基或杂  $(C_{8-10})$  二环芳基  $(C_{1-6})$  烷基；

$R^{15}$  是  $(C_{6-10})$  芳基、杂  $(C_{5-10})$  芳基、 $(C_{9-10})$  二环芳基或杂  $(C_{8-10})$  二环芳基；

$R^{17}$  是  $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{3-10})$  环烷基  $(C_{0-6})$  烷基、杂  $(C_{3-10})$  环烷基  $(C_{0-3})$  烷基、 $(C_{6-10})$  芳基  $(C_{0-6})$  烷基、杂  $(C_{5-10})$  芳基  $(C_{0-6})$  烷基、 $(C_{9-10})$  二环芳基  $(C_{0-6})$  烷基或杂  $(C_{8-10})$  二环芳基  $(C_{0-6})$  烷基，条件是当  $X^3$  是氰基时，则  $R^{17}$  是  $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{3-10})$  环烷基  $(C_{1-6})$  烷基、杂  $(C_{3-10})$  环烷基  $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{6-10})$  芳基  $(C_{1-6})$  烷基、杂  $(C_{5-10})$  芳基  $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{9-10})$  二环芳基  $(C_{1-6})$  烷基或杂  $(C_{8-10})$  二环芳基  $(C_{1-6})$  烷基；

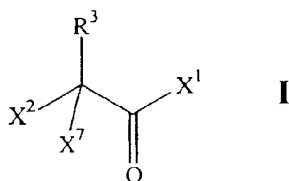
$R^{18}$  是氢、 $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{3-10})$  环烷基  $(C_{0-6})$  烷基、杂  $(C_{3-10})$  环烷基  $(C_{0-6})$  烷基、 $(C_{6-10})$  芳基  $(C_{0-6})$  烷基、杂  $(C_{5-10})$  芳基  $(C_{0-6})$  烷基、 $(C_{9-10})$  二环芳基  $(C_{0-6})$  烷基或杂  $(C_{8-10})$  二环芳基  $(C_{0-6})$  烷基，条件是当  $X^3$  是氰基时，则  $R^{18}$  是  $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{3-10})$  环烷基  $(C_{1-6})$  烷基、杂  $(C_{3-10})$  环烷基  $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{6-10})$  芳基  $(C_{1-6})$

烃基、杂(C<sub>5-10</sub>)芳基(C<sub>1-6</sub>)烃基、(C<sub>9-10</sub>)二环芳基(C<sub>1-6</sub>)烃基或杂(C<sub>8-10</sub>)二环芳基(C<sub>1-6</sub>)烃基；并且

R<sup>19</sup>和R<sup>20</sup>与R<sup>19</sup>和R<sup>20</sup>所连接的原子一起形成(C<sub>4-8</sub>)亚杂环烃基，其中构成环的环原子中至多有一个是选自-NR<sup>21</sup>-或-O-的杂原子，其中所述的环是未取代的或被R<sup>2</sup>取代，其中R<sup>2</sup>如上所定义，并且R<sup>21</sup>是氢、-C(O)OR<sup>12</sup>、-C(O)R<sup>12</sup>、-C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-S(O)R<sup>13</sup>和-S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>、-S(O)R<sup>14</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>14</sup>、-C(O)R<sup>14</sup>、-C(O)OR<sup>14</sup>、-C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>和-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>12</sup>，其中R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>和R<sup>14</sup>如上所定义；

其中，在R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>17</sup>和R<sup>18</sup>中，任何脂环族或芳香族环系均是未取代的或进一步被1至5个彼此独立地选自(C<sub>1-6</sub>)烃基、(C<sub>1-6</sub>)亚烃基、氰基、卤素、卤素取代的(C<sub>1-4</sub>)烃基、硝基、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)NR<sup>2</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(NR<sup>12</sup>)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>SR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>OC(O)R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>P(O)(OR<sup>12</sup>)OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>OP(O)(OR<sup>12</sup>)OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>13</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)R<sup>13</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)R<sup>13</sup>和-X<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>的基团和/或1个选自-R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>OR<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>SR<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)OR<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>OC(O)R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>14</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)OR<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)NR<sup>14</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)NR<sup>14</sup>R<sup>12</sup>和-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(NR<sup>12</sup>)NR<sup>14</sup>R<sup>12</sup>的基团所取代，并且，在R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>中，任何脂肪族部分均是未取代的或进一步被1至5个彼此独立地选自氰基、卤素、硝基、-NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>C(O)OR<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>C(NR<sup>12</sup>)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-OR<sup>12</sup>、-SR<sup>12</sup>、-C(O)OR<sup>12</sup>、-C(O)R<sup>12</sup>、-OC(O)R<sup>12</sup>、-C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-P(O)(OR<sup>12</sup>)OR<sup>12</sup>、-OP(O)(OR<sup>12</sup>)OR<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>13</sup>、-S(O)R<sup>13</sup>和-S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>的基团所取代；其中X<sup>5</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>和R<sup>14</sup>如上所述，条件是当X<sup>3</sup>是氰基且X<sup>2</sup>是-OR<sup>4</sup>(其中R<sup>4</sup>如-R<sup>14</sup>所定义)或-NHR<sup>18</sup>时，则R<sup>14</sup>或R<sup>18</sup>中存在的任何芳香族环系不再进一步被卤素、(C<sub>3-10</sub>)环烃基、杂(C<sub>3-10</sub>)环烃基、(C<sub>6-10</sub>)芳基、杂(C<sub>5-10</sub>)芳基、(C<sub>9-10</sub>)二环芳基或杂(C<sub>8-10</sub>)二环芳基所取代；条件是只有一个二环结构存在于R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>或R<sup>15</sup>中。

优选的是如下式 I 化合物及其 N-氧化物衍生物、前药衍生物、保护的衍生物、单独的异构体和异构体的混合物；所述化合物及其 N-氧化物衍生物、前药衍生物、保护的衍生物、单独的异构体和异构体的混合物的可药用盐和溶剂化物：



其中：

$\text{X}^1$  是  $-\text{NHC}(\text{R}^1)(\text{R}^2)\text{X}^3$  或  $-\text{NHCH}(\text{R}^{19})\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ ；

$\text{X}^2$  是氢、氟、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^4$ 、 $-\text{NHR}^{15}$  或  $-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$  且  $\text{X}^7$  是氢，或者  $\text{X}^2$  和  $\text{X}^7$  均代表氟；

$\text{X}^3$  是  $-\text{C}(\text{R}^7)(\text{R}^8)\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)(\text{OR}^6)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{CH}=\text{CHS}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{R}^5$  或  $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ；其中  $\text{R}^5$  是氢、 $(\text{C}_{1-4})$  烷基、 $(\text{C}_{3-10})$  环烷基、 $(\text{C}_{0-6})$  烷基、杂 $(\text{C}_{3-10})$  环烷基、 $(\text{C}_{0-3})$  烷基、 $(\text{C}_{6-10})$  芳基、 $(\text{C}_{0-6})$  烷基、杂 $(\text{C}_{5-10})$  芳基、 $(\text{C}_{0-6})$  烷基、 $(\text{C}_{9-10})$  二环芳基、 $(\text{C}_{0-6})$  烷基或杂 $(\text{C}_{8-10})$  二环芳基、 $(\text{C}_{0-6})$  烷基； $\text{R}^6$  是氢、羟基或 $(\text{C}_{1-6})$  烷基；或其中  $\text{X}^3$  含有  $-\text{NR}^5\text{R}^6$  基团， $\text{R}^5$  和  $\text{R}^6$  与它们所同时连接的氮原子一起形成杂 $(\text{C}_{3-10})$  环烷基、杂 $(\text{C}_{5-10})$  芳基或杂 $(\text{C}_{8-10})$  二环芳基； $\text{R}^7$  是氢或 $(\text{C}_{1-4})$  烷基且  $\text{R}^8$  是羟基，或者  $\text{R}^7$  和  $\text{R}^8$  一起形成氧代基团； $\text{R}^{16}$  是氢、 $-\text{X}^4$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{R}^9$  或  $-\text{N}(\text{R}^6)\text{OR}^6$ ； $\text{R}^9$  是氢、卤素、 $(\text{C}_{1-4})$  烷基、 $(\text{C}_{5-10})$  芳基、 $(\text{C}_{0-6})$  烷基或 $(\text{C}_{5-10})$  杂芳基、 $(\text{C}_{0-6})$  烷基；

$\text{X}^4$  包括含有 4 至 7 个环原子的单环杂环或含有 8 至 14 个环原子的稠合的二环杂环环系及其任何的碳环的酮、亚氨基酮或硫酮衍生物，条件是当  $-\text{X}^4$  不是含有 5 个环原子并且其中构成环的环原子中至多有两个是杂原子的单环杂环时，则  $\text{X}^2$  是氟、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^4$ 、 $-\text{NHR}^{15}$  或  $-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$  且  $\text{X}^7$  是氢，或者  $\text{X}^2$  和  $\text{X}^7$  均代表氟；

其中, 在  $R^5$ 、 $X^3$  或  $X^4$  中, 任何脂环族或芳香族环系均是未取代的或进一步被 1 至 5 个彼此独立地选自  $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{1-6})$  亚烷基、氰基、卤素、卤素取代的  $(C_{1-4})$  烷基、硝基、 $-X^5NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5OR^{12}$ 、 $-X^5SR^{12}$ 、 $-X^5C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)R^{12}$ 、 $-X^5OC(O)R^{12}$ 、 $-X^5C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{12}$ 、 $-X^5P(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^5S(O)R^{13}$  和  $-X^5S(O)_2R^{13}$  的基团和/或 1 个选自  $-R^{14}$ 、 $-X^5OR^{14}$ 、 $-X^5SR^{14}$ 、 $-X^5S(O)R^{14}$ 、 $-X^5S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^5C(O)R^{14}$ 、 $-X^5C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5OC(O)R^{14}$ 、 $-X^5NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{14}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5S(O)_2NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)NR^{14}R^{12}$  和  $-X^5NR^{12}C(NR^{12})NR^{14}R^{12}$  的基团所取代, 其中  $X^5$  是键或  $(C_{1-6})$  亚烷基;  $R^{12}$  在每次出现时彼此独立地是氢、 $(C_{1-6})$  烷基或卤素取代的  $(C_{1-6})$  烷基;  $R^{13}$  是  $(C_{1-6})$  烷基或卤素取代的  $(C_{1-6})$  烷基; 并且,  $R^{14}$  是  $(C_{3-10})$  环烷基  $(C_{0-6})$  烷基、杂  $(C_{3-10})$  环烷基  $(C_{0-3})$  烷基、 $(C_{6-10})$  芳基  $(C_{0-6})$  烷基、杂  $(C_{5-10})$  芳基  $(C_{0-6})$  烷基、 $(C_{9-10})$  二环芳基  $(C_{0-6})$  烷基或杂  $(C_{8-10})$  二环芳基  $(C_{0-6})$  烷基;

$R^1$  是氢或  $(C_{1-6})$  烷基且  $R^2$  选自氢、氰基、 $-X^5NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5OR^{12}$ 、 $-X^5SR^{12}$ 、 $-X^5C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)R^{12}$ 、 $-X^5OC(O)R^{12}$ 、 $-X^5C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{12}$ 、 $-X^5P(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^5S(O)R^{13}$ 、 $-X^5S(O)_2R^{13}$ 、 $-R^{14}$ 、 $-X^5OR^{14}$ 、 $-X^5SR^{14}$ 、 $-X^5S(O)R^{14}$ 、 $-X^5S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^5C(O)R^{14}$ 、 $-X^5C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5OC(O)R^{14}$ 、 $-X^5NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{14}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5S(O)_2NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$  和  $-X^5NR^{12}C(NR^{12})NR^{14}R^{12}$ , 其中  $X^5$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$  和  $R^{14}$  如上所定义; 或  $R^1$  和  $R^2$  与  $R^1$  和  $R^2$  所同时连接的碳原子一起形成  $(C_{3-8})$  亚环烷基或  $(C_{3-8})$  亚杂环烷基; 其中在所述的  $R^2$  中, 任何杂芳基、芳基、环烷基、杂环烷基、亚环烷基或亚杂环烷基均是未取代的或被 1 至 3 个彼此

独立地选自(C<sub>1-6</sub>)烷基、(C<sub>1-6</sub>)亚烷基、氰基、卤素、卤素取代的(C<sub>1-4</sub>)烷基、硝基、 $-X^5NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5OR^{12}$ 、 $-X^5SR^{12}$ 、 $-X^5C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)R^{12}$ 、 $-X^5OC(O)R^{12}$ 、 $-X^5C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{12}$ 、 $-X^5P(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^5S(O)R^{13}$ 、 $-X^5S(O)_2R^{13}$ 和 $-X^5C(O)R^{13}$ 的基团所取代，其中X<sup>5</sup>、R<sup>12</sup>和R<sup>13</sup>如上所定义；

R<sup>3</sup>是-C(R<sup>6</sup>)(R<sup>6</sup>)X<sup>6</sup>，其中R<sup>6</sup>是氢或(C<sub>1-6</sub>)烷基且X<sup>6</sup>选自 $-X^5NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5OR^{12}$ 、 $-X^5SR^{12}$ 、 $-X^5C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)R^{12}$ 、 $-X^5OC(O)R^{12}$ 、 $-X^5C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{12}$ 、 $-X^5P(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)R^{13}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^5S(O)R^{13}$ 、 $-X^5S(O)_2R^{13}$ 、 $-R^{14}$ 、 $-X^5OR^{14}$ 、 $-X^5SR^{14}$ 、 $-X^5S(O)R^{14}$ 、 $-X^5S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^5C(O)R^{14}$ 、 $-X^5C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5OC(O)R^{14}$ 、 $-X^5NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{14}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5C(O)NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5S(O)_2NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)NR^{14}R^{12}$ 和 $-X^5NR^{12}C(NR^{12})NR^{14}R^{12}$ ，其中X<sup>5</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>和R<sup>14</sup>如上所定义；

R<sup>4</sup>选自 $-X^8NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^8NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $-X^8NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-X^8NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^8NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^8OR^{12}$ 、 $-X^8SR^{12}$ 、 $-X^5C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)R^{12}$ 、 $-X^8OC(O)R^{12}$ 、 $-X^5C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^8S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^8NR^{12}S(O)_2R^{12}$ 、 $-X^8P(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^8OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)R^{13}$ 、 $-X^8NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^8S(O)R^{13}$ 、 $-X^8S(O)_2R^{13}$ 、 $-R^{14}$ 、 $-X^8OR^{14}$ 、 $-X^8SR^{14}$ 、 $-X^8S(O)R^{14}$ 、 $-X^8S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^5C(O)R^{14}$ 、 $-X^5C(O)OR^{14}$ 、 $-X^8OC(O)R^{14}$ 、 $-X^8NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^8NR^{12}C(O)R^{14}$ 、 $-X^8NR^{12}C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5C(O)NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^8S(O)_2NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^8NR^{12}S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^8NR^{12}C(O)NR^{14}R^{12}$ 和 $-X^8NR^{12}C(NR^{12})NR^{14}R^{12}$ ，其中X<sup>8</sup>是(C<sub>1-6</sub>)亚烷基且X<sup>5</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>和R<sup>14</sup>如上所定义；

R<sup>15</sup>是(C<sub>6-10</sub>)芳基、杂(C<sub>5-10</sub>)芳基、(C<sub>9-10</sub>)二环芳基或杂(C<sub>8-10</sub>)二环芳基；

$R^{17}$  是氢、 $(C_{1-6})$ 烷基、 $(C_{3-10})$ 环烷基 $(C_{0-6})$ 烷基、杂 $(C_{3-10})$ 环烷基 $(C_{0-3})$ 烷基、 $(C_{6-10})$ 芳基 $(C_{0-6})$ 烷基、杂 $(C_{5-10})$ 芳基 $(C_{0-6})$ 烷基、 $(C_{9-10})$ 二环芳基 $(C_{0-6})$ 烷基或杂 $(C_{8-10})$ 二环芳基 $(C_{0-6})$ 烷基;

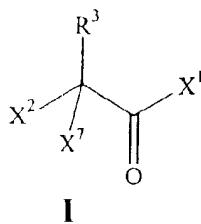
$R^{18}$  是 $(C_{1-6})$ 烷基、 $(C_{3-10})$ 环烷基 $(C_{0-6})$ 烷基、杂 $(C_{3-10})$ 环烷基 $(C_{0-6})$ 烷基、 $(C_{6-10})$ 芳基 $(C_{0-6})$ 烷基、杂 $(C_{5-10})$ 芳基 $(C_{0-6})$ 烷基、 $(C_{9-10})$ 二环芳基 $(C_{0-6})$ 烷基或杂 $(C_{8-10})$ 二环芳基 $(C_{0-6})$ 烷基; 并且,

$R^{19}$  和  $R^{20}$  与  $R^{19}$  和  $R^{20}$  所连接的原子一起形成 $(C_{4-8})$ 亚杂环烷基, 其中构成环的环原子中至多有一个是选自 $-NR^{21}$ -或 $-O$ -的杂原子, 其中所述的环是未取代的或被  $R^1$  取代, 其中  $R^1$  如上所定义, 并且,  $R^{21}$  是氢、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-S(O)R^{13}$  和  $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)R^{14}$ 、 $-S(O)_2R^{14}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{12}$  和  $-S(O)_2NR^{14}R^{12}$ , 其中  $R^{12}$ 、 $R^{13}$  和  $R^{14}$  如上所定义;

其中, 在  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{17}$  和  $R^{18}$  中, 任何脂环族或芳香族环系均是未取代的或进一步被 1 至 5 个彼此独立地选自 $(C_{1-6})$ 烷基、 $(C_{1-6})$ 亚烷基、氨基、卤素、卤素取代的 $(C_{1-4})$ 烷基、硝基、 $-X^5NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5OR^{12}$ 、 $-X^5SR^{12}$ 、 $-X^5C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)R^{12}$ 、 $-X^5OC(O)R^{12}$ 、 $-X^5C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{12}$ 、 $-X^5P(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^5S(O)R^{13}$ 、 $-X^5C(O)R^{13}$  和  $-X^5S(O)_2R^{13}$  的基团和/或 1 个选自 $-R^{14}$ 、 $-X^5OR^{14}$ 、 $-X^5SR^{14}$ 、 $-X^5S(O)R^{14}$ 、 $-X^5S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^5C(O)R^{14}$ 、 $-X^5C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5OC(O)R^{14}$ 、 $-X^5NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{14}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5C(O)NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5S(O)_2NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)NR^{14}R^{12}$  和  $-X^5NR^{12}C(NR^{12})NR^{14}R^{12}$  的基团所取代, 并且, 在  $R^3$  和  $R^4$  中, 任何脂肪族部分均是未取代的或进一步被 1 至 5 个彼此独立地选自氨基、卤素、硝基、 $-NR^{12}R^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-NR^{12}S(O)_2R^{12}$ 、 $-P(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{13}$ 、

$-\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$  和  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$  的基团所取代；其中  $\text{X}^5$ 、 $\text{R}^{12}$ 、 $\text{R}^{13}$  和  $\text{R}^{14}$  如上所述；条件是只有一个二环结构存在于  $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$  或  $\text{R}^{15}$  中。

优选如下式 I 化合物及其 N-氧化物衍生物、前药衍生物、保护的衍生物、单独的异构体和异构体的混合物；所述化合物及其 N-氧化物衍生物、前药衍生物、保护的衍生物、单独的异构体和异构体的混合物的可药用盐和溶剂化物：



其中：

$\text{X}^1$  是  $-\text{NHC}(\text{R}^1)(\text{R}^2)\text{X}^3$  或  $-\text{NHCH}(\text{R}^{19})\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ ；

$\text{X}^2$  是氢、氟、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^4$  或  $-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$  且  $\text{X}^7$  是氢，或者  $\text{X}^2$  和  $\text{X}^7$  均代表氟；

$\text{X}^3$  是氰基；

其中，在  $\text{X}^3$  中，任何脂环族或芳香族环系均是未取代的或进一步被 1 至 5 个彼此独立地选自  $(\text{C}_{1-6})$  烷基、 $(\text{C}_{1-6})$  亚烷基、氰基、卤素、卤素取代的  $(\text{C}_{1-4})$  烷基、硝基、 $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{C}(\text{NR}^{12})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{SR}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{12})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{12})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{X}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$  和  $-\text{X}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$  的基团和/或 1 个选自  $-\text{R}^{14}$ 、 $-\text{X}^5\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{X}^5\text{SR}^{14}$ 、 $-\text{X}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{X}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{X}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{X}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{X}^5\text{OC}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{14}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{X}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{14}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{12}$  和  $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{C}(\text{NR}^{12})\text{NR}^{14}\text{R}^{12}$  的基团所取代，其中  $\text{X}^5$  是键或  $(\text{C}_{1-6})$  亚烷基； $\text{R}^{12}$  在每次出现时彼此独立地是氢、 $(\text{C}_{1-6})$  烷基或卤素

取代的(C<sub>1-6</sub>)烷基；R<sup>13</sup>是(C<sub>1-6</sub>)烷基或卤素取代的(C<sub>1-6</sub>)烷基；并且，R<sup>14</sup>是(C<sub>3-10</sub>)环烷基(C<sub>0-6</sub>)烷基、杂(C<sub>3-10</sub>)环烷基(C<sub>0-3</sub>)烷基、(C<sub>6-10</sub>)芳基(C<sub>0-6</sub>)烷基、杂(C<sub>5-10</sub>)芳基(C<sub>0-6</sub>)烷基、(C<sub>9-10</sub>)二环芳基(C<sub>0-6</sub>)烷基或杂(C<sub>8-10</sub>)二环芳基(C<sub>0-6</sub>)烷基；

R<sup>1</sup>是氢或(C<sub>1-6</sub>)烷基且R<sup>2</sup>选自氢、氰基、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(NR<sup>12</sup>)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>SR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>OC(O)R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>P(O)(OR<sup>12</sup>)OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>OP(O)(OR<sup>12</sup>)OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>13</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)R<sup>13</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>、-R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>OR<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>SR<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)OR<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>OC(O)R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>14</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)OR<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>14</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)NR<sup>14</sup>R<sup>12</sup>和-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(NR<sup>12</sup>)NR<sup>14</sup>R<sup>12</sup>，其中X<sup>5</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>和R<sup>14</sup>如上所定义；或者R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>与R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>所同时连接的碳原子一起形成(C<sub>3-8</sub>)亚环烷基或(C<sub>3-8</sub>)亚杂环烷基；其中，在所述的R<sup>2</sup>中，任何杂芳基、芳基、环烷基、杂环烷基、亚环烷基或亚杂环烷基均是未取代的或被1至3个彼此独立地选自(C<sub>1-6</sub>)烷基、(C<sub>1-6</sub>)亚烷基、氰基、卤素、卤素取代的(C<sub>1-4</sub>)烷基、硝基、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(NR<sup>12</sup>)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>SR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>OC(O)R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>P(O)(OR<sup>12</sup>)OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>OP(O)(OR<sup>12</sup>)OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>13</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)R<sup>13</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>和-X<sup>5</sup>C(O)R<sup>13</sup>的基团所取代，其中X<sup>5</sup>、R<sup>12</sup>和R<sup>13</sup>如上所定义；

R<sup>3</sup>是-C(R<sup>6</sup>)(R<sup>6</sup>)X<sup>6</sup>，其中R<sup>6</sup>是氢或(C<sub>1-6</sub>)烷基且X<sup>6</sup>选自-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(NR<sup>12</sup>)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>SR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>OC(O)R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>P(O)(OR<sup>12</sup>)OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>OP(O)(OR<sup>12</sup>)OR<sup>12</sup>、-X<sup>5</sup>C(O)R<sup>13</sup>、-X<sup>5</sup>NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>13</sup>、

$-X^5S(O)R^{13}$ 、 $-X^5S(O)_2R^{13}$ 、 $-R^{14}$ 、 $-X^5OR^{14}$ 、 $-X^5SR^{14}$ 、 $-X^5S(O)R^{14}$ 、 $-X^5S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^5C(O)R^{14}$ 、 $-X^5C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5OC(O)R^{14}$ 、 $-X^5NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{14}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5C(O)NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5S(O)_2NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)NR^{14}R^{12}$ 和 $-X^5NR^{12}C(NR^{12})NR^{14}R^{12}$ ，其中 $X^5$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 和 $R^{14}$ 如上所定义；

$R^4$ 选自 $-X^8NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^8NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $-X^8NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-X^8NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^8NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^8OR^{12}$ 、 $-X^8SR^{12}$ 、 $-X^5C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)R^{12}$ 、 $-X^8OC(O)R^{12}$ 、 $-X^5C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^8S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^8NR^{12}S(O)_2R^{12}$ 、 $-X^8P(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^8OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)R^{13}$ 、 $-X^8NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^8S(O)R^{13}$ 、 $-X^8S(O)_2R^{13}$ 、 $-R^{14}$ 、 $-X^8OR^{14}$ 、 $-X^8SR^{14}$ 、 $-X^8S(O)R^{14}$ 、 $-X^8S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^5C(O)R^{14}$ 、 $-X^5C(O)OR^{14}$ 、 $-X^8OC(O)R^{14}$ 、 $-X^8NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^8NR^{12}C(O)R^{14}$ 、 $-X^8NR^{12}C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5C(O)NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^8S(O)_2NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^8NR^{12}S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^8NR^{12}C(O)NR^{14}R^{12}$ 和 $-X^8NR^{12}C(NR^{12})NR^{14}R^{12}$ ，其中 $X^8$ 是 $(C_{1-6})$ 亚烷基且 $X^5$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 和 $R^{14}$ 如上所定义，条件是当 $X^3$ 是氰基且 $X^2$ 是 $-OR^4$ （其中 $R^4$ 如 $-R^{14}$ 所定义）时，则 $R^{14}$ 是 $(C_{3-10})$ 环烷基 $(C_{1-6})$ 烷基、杂 $(C_{3-10})$ 环烷基 $(C_{1-3})$ 烷基、 $(C_{6-10})$ 芳基 $(C_{1-6})$ 烷基、杂 $(C_{5-10})$ 芳基 $(C_{1-6})$ 烷基、 $(C_{9-10})$ 二环芳基 $(C_{1-6})$ 烷基或杂 $(C_{8-10})$ 二环芳基 $(C_{1-6})$ 烷基；

$R^{15}$ 是 $(C_{6-10})$ 芳基、杂 $(C_{5-10})$ 芳基、 $(C_{9-10})$ 二环芳基或杂 $(C_{8-10})$ 二环芳基；

$R^{17}$ 是 $(C_{1-6})$ 烷基、 $(C_{3-10})$ 环烷基 $(C_{1-6})$ 烷基、杂 $(C_{3-10})$ 环烷基 $(C_{1-6})$ 烷基、 $(C_{6-10})$ 芳基 $(C_{1-6})$ 烷基、杂 $(C_{5-10})$ 芳基 $(C_{1-6})$ 烷基、 $(C_{9-10})$ 二环芳基 $(C_{1-6})$ 烷基或杂 $(C_{8-10})$ 二环芳基 $(C_{1-6})$ 烷基；

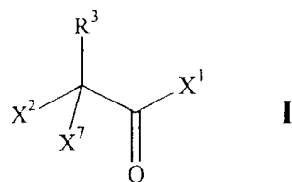
$R^{18}$ 是 $(C_{1-6})$ 烷基、 $(C_{3-10})$ 环烷基 $(C_{1-6})$ 烷基、杂 $(C_{3-10})$ 环烷基 $(C_{1-6})$ 烷基、 $(C_{6-10})$ 芳基 $(C_{1-6})$ 烷基、杂 $(C_{5-10})$ 芳基 $(C_{1-6})$ 烷基、 $(C_{9-10})$ 二环芳基 $(C_{1-6})$ 烷基或杂 $(C_{8-10})$ 二环芳基 $(C_{1-6})$ 烷基；并且，

$R^{19}$ 和 $R^{20}$ 与 $R^{19}$ 和 $R^{20}$ 所连接的原子一起形成 $(C_{4-8})$ 亚杂环烷基，其中构成环的环原子中至多有一个是选自 $-NR^{21}$ -或 $-O-$ 的杂原子，其中所述的环是未取代的或被 $R^1$ 取代，其中 $R^1$ 如上所定义，并且， $R^{21}$ 是氢、 $-C(O)OR^{12}$ 、

$-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$  和  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$  和  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{14}\text{R}^{12}$ ，其中  $\text{R}^{12}$ 、 $\text{R}^{13}$  和  $\text{R}^{14}$  如上所定义；

其中，在  $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^{15}$ 、 $\text{R}^{17}$  和  $\text{R}^{18}$  中，任何脂环族或芳香族环系均是未取代的或进一步被 1 至 5 个彼此独立地选自  $(\text{C}_{1-6})$  烷基、 $(\text{C}_{1-6})$  亚烷基、氰基、卤素、卤素取代的  $(\text{C}_{1-4})$  烷基、硝基、 $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{C}(\text{NR}^{12})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{SR}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{12})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{12})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{X}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{X}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$  和  $-\text{X}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$  的基团和/或 1 个选自  $-\text{R}^{14}$ 、 $-\text{X}^5\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{X}^5\text{SR}^{14}$ 、 $-\text{X}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{X}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{X}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{X}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{X}^5\text{OC}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{14}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{X}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{14}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{12}$  和  $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{C}(\text{NR}^{12})\text{NR}^{14}\text{R}^{12}$  的基团所取代，并且，在  $\text{R}^3$  和  $\text{R}^4$  中，任何脂肪族部分均是未取代的或进一步被 1 至 5 个彼此独立地选自氰基、卤素、硝基、 $-\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{NR}^{12})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{SR}^{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{12})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{12})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$  和  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$  的基团所取代，其中  $\text{X}^5$ 、 $\text{R}^{12}$ 、 $\text{R}^{13}$  和  $\text{R}^{14}$  如上所述，条件是当  $\text{X}^2$  是  $-\text{OR}^4$  (其中  $\text{R}^4$  如  $-\text{R}^{14}$  所定义) 或  $-\text{NHR}^{18}$  时，则  $\text{R}^{14}$  或  $\text{R}^{18}$  中存在的任何芳香族环系不再进一步被卤素、 $(\text{C}_{3-10})$  环烷基、杂  $(\text{C}_{3-10})$  环烷基、 $(\text{C}_{6-10})$  芳基、杂  $(\text{C}_{5-10})$  芳基、 $(\text{C}_{9-10})$  二环芳基或杂  $(\text{C}_{8-10})$  二环芳基所取代；条件是只有一个二环结构存在于  $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$  或  $\text{R}^{15}$  中。

优选如下式 I 化合物及其 N-氧化物衍生物、前药衍生物、保护的衍生物、单独的异构体和异构体的混合物；所述化合物及其 N-氧化物衍生物、前药衍生物、保护的衍生物、单独的异构体和异构体的混合物的可药用盐和溶剂化物：



其中:

$X^1$  是  $-NHC(R^1)(R^2)X^3$  或  $-NHCH(R^{19})C(O)R^{20}$ ;

$X^2$  是  $-OH$ 、 $-OC(O)NR^{12}R^{12}$  或  $-OC(O)R^{14}$ , 其中  $R^{12}$  和  $R^{14}$  如下所定义;

$X^3$  是 氰基、 $-C(R^7)(R^8)R^{16}$ 、 $-C(R^6)(OR^6)_2$ 、 $-CH_2C(O)R^{16}$ 、 $-CH=CHS(O)_2R^5$ 、 $-C(O)CF_2C(O)NR^5R^5$ 、 $-C(O)C(O)NR^5R^6$ 、 $-C(O)C(O)OR^5$ 、 $-C(O)CH_2OR^5$ 、 $-C(O)CH_2N(R^6)SO_2R^5$  或  $-C(O)C(O)R^5$ ; 其中  $R^5$  是氢、 $(C_{1-4})$  烷基、 $(C_{3-10})$  环烷基、 $(C_{0-6})$  烷基、杂 $(C_{3-10})$  环烷基、 $(C_{0-3})$  烷基、 $(C_{6-10})$  芳基、 $(C_{0-6})$  烷基、杂 $(C_{5-10})$  芳基、 $(C_{0-6})$  烷基、 $(C_{9-10})$  二环芳基、 $(C_{0-6})$  烷基或杂 $(C_{8-10})$  二环芳基、 $(C_{0-6})$  烷基;  $R^6$  是氢、羟基或 $(C_{1-6})$  烷基; 或其中  $X^3$  含有  $-NR^5R^6$  基团,  $R^5$  和  $R^6$  与它们所同时连接的氮原子一起形成杂 $(C_{3-10})$  环烷基、杂 $(C_{5-10})$  芳基或杂 $(C_{8-10})$  二环芳基;  $R^7$  是氢或 $(C_{1-4})$  烷基且  $R^8$  是羟基, 或者  $R^7$  和  $R^8$  一起形成氧代基团;  $R^{16}$  是氢、 $-X^4$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2CF_2R^9$  或  $-N(R^6)OR^6$ ;  $R^9$  是氢、卤素、 $(C_{1-4})$  烷基、 $(C_{5-10})$  芳基、 $(C_{0-6})$  烷基或 $(C_{5-10})$  杂芳基、 $(C_{0-6})$  烷基;

$X^4$  包括含有 4 至 7 个环原子的单环杂环或含有 8 至 14 个环原子的稠合的二环杂环体系及其任何的碳环的酮、亚氨基酮或硫酮衍生物,

其中, 在  $R^5$ 、 $X^3$  或  $X^4$  中, 任何脂环族或芳香族环系均是未取代的或进一步被 1 至 5 个彼此独立地选自 $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{1-6})$  亚烷基、氰基、卤素、卤素取代的 $(C_{1-4})$  烷基、硝基、 $-X^5NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5OR^{12}$ 、 $-X^5SR^{12}$ 、 $-X^5C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)R^{12}$ 、 $-X^5OC(O)R^{12}$ 、 $-X^5C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{12}$ 、 $-X^5P(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^5S(O)R^{13}$  和  $-X^5S(O)_2R^{13}$  的基团

和/或 1 个选自  $-R^{14}$ 、 $-X^5OR^{14}$ 、 $-X^5SR^{14}$ 、 $-X^5S(O)R^{14}$ 、 $-X^5S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^5C(O)R^{14}$ 、 $-X^5C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5OC(O)R^{14}$ 、 $-X^5NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{14}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5S(O)_2NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)NR^{14}R^{12}$  和  $-X^5NR^{12}C(NR^{12})NR^{14}R^{12}$  的基团所取代, 其中  $X^5$  是键或  $(C_{1-6})$  亚烷基;  $R^{12}$  在每次出现时彼此独立地是氢、 $(C_{1-6})$  烷基或卤素取代的  $(C_{1-6})$  烷基;  $R^{13}$  是  $(C_{1-6})$  烷基或卤素取代的  $(C_{1-6})$  烷基; 并且,  $R^{14}$  是  $(C_{3-10})$  环烷基  $(C_{0-6})$  烷基、杂  $(C_{3-10})$  环烷基  $(C_{0-3})$  烷基、 $(C_{6-10})$  芳基  $(C_{0-6})$  烷基、杂  $(C_{5-10})$  芳基  $(C_{0-6})$  烷基、 $(C_{9-10})$  二环芳基  $(C_{0-6})$  烷基或杂  $(C_{8-10})$  二环芳基  $(C_{0-6})$  烷基;

$R^1$  是氢或  $(C_{1-6})$  烷基且  $R^2$  选自氢、氨基、 $-X^5NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5OR^{12}$ 、 $-X^5SR^{12}$ 、 $-X^5C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)R^{12}$ 、 $-X^5OC(O)R^{12}$ 、 $-X^5C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{12}$ 、 $-X^5P(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^5S(O)R^{13}$ 、 $-X^5S(O)_2R^{13}$ 、 $-R^{14}$ 、 $-X^5OR^{14}$ 、 $-X^5SR^{14}$ 、 $-X^5S(O)R^{14}$ 、 $-X^5S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^5C(O)R^{14}$ 、 $-X^5C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5OC(O)R^{14}$ 、 $-X^5NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{14}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5S(O)_2NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)NR^{14}R^{12}$  和  $-X^5NR^{12}C(NR^{12})NR^{14}R^{12}$ , 其中  $X^5$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$  和  $R^{14}$  如上所定义; 或者  $R^1$  和  $R^2$  与  $R^1$  和  $R^2$  所同时连接的碳原子一起形成  $(C_{3-8})$  亚环烷基或  $(C_{3-8})$  亚杂环烷基; 其中在所述的  $R^2$  中, 任何的杂芳基、芳基、环烷基、杂环烷基、亚环烷基或亚杂环烷基均是未取代的或被 1 至 3 个彼此独立地选自  $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{1-6})$  亚烷基、氨基、卤素、卤素取代的  $(C_{1-4})$  烷基、硝基、 $-X^5NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5OR^{12}$ 、 $-X^5SR^{12}$ 、 $-X^5C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)R^{12}$ 、 $-X^5OC(O)R^{12}$ 、 $-X^5C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{12}$ 、 $-X^5P(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^5S(O)R^{13}$ 、 $-X^5S(O)_2R^{13}$  和  $-X^5C(O)R^{13}$  的基团所取代, 其中  $X^5$ 、 $R^{12}$  和  $R^{13}$  如上所定义;

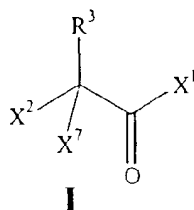
$R^3$  是  $-C(R^6)(R^6)X^6$ , 其中  $R^6$  是氢或  $(C_{1-6})$  烷基且  $X^6$  选自  $-X^5NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5OR^{12}$ 、 $-X^5SR^{12}$ 、 $-X^5C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)R^{12}$ 、 $-X^5OC(O)R^{12}$ 、 $-X^5C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{12}$ 、 $-X^5P(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)R^{13}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^5S(O)R^{13}$ 、 $-X^5S(O)_2R^{13}$ 、 $-R^{14}$ 、 $-X^5OR^{14}$ 、 $-X^5SR^{14}$ 、 $-X^5S(O)R^{14}$ 、 $-X^5S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^5C(O)R^{14}$ 、 $-X^5C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5OC(O)R^{14}$ 、 $-X^5NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{14}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5C(O)NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5S(O)_2NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)NR^{14}R^{12}$  和  $-X^5NR^{12}C(NR^{12})NR^{14}R^{12}$ , 其中  $X^5$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$  和  $R^{14}$  如上所定义; 并且

$R^{19}$  和  $R^{20}$  与  $R^{19}$  和  $R^{20}$  所连接的原子一起形成  $(C_{4-8})$  亚杂环烷基, 其中构成环的环原子中至多有一个是选自  $-NR^{21}$ -或  $-O-$  的杂原子, 其中所述的环是未取代的或被  $R^1$  取代, 其中  $R^1$  如上所定义, 并且,  $R^{21}$  是氢、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-S(O)R^{13}$  和  $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)R^{14}$ 、 $-S(O)_2R^{14}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{12}$  和  $-S(O)_2NR^{14}R^{12}$ , 其中  $R^{12}$ 、 $R^{13}$  和  $R^{14}$  如上所定义;

其中, 在  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{17}$  和  $R^{18}$  中, 任何脂环族或芳香族环系均是未取代的或进一步被 1 至 5 个彼此独立地选自  $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{1-6})$  亚烷基、氰基、卤素、卤素取代的  $(C_{1-4})$  烷基、硝基、 $-X^5NR^{12}R^2$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5OR^{12}$ 、 $-X^5SR^{12}$ 、 $-X^5C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)R^{12}$ 、 $-X^5OC(O)R^{12}$ 、 $-X^5C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{12}$ 、 $-X^5P(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^5S(O)R^{13}$ 、 $-X^5C(O)R^{13}$  和  $-X^5S(O)_2R^{13}$  的基团和/或 1 个选自  $-R^{14}$ 、 $-X^5OR^{14}$ 、 $-X^5SR^{14}$ 、 $-X^5S(O)R^{14}$ 、 $-X^5S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^5C(O)R^{14}$ 、 $-X^5C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5OC(O)R^{14}$ 、 $-X^5NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{14}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5C(O)NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5S(O)_2NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)NR^{14}R^{12}$  和  $-X^5NR^{12}C(NR^{12})NR^{14}R^{12}$  的基团所取代, 并且, 在  $R^3$  和  $R^4$  中, 任何脂肪族部分均是未取代的或进一步被

1 至 5 个彼此独立地选自氰基、卤素、硝基、 $-\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{NR}^{12})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{SR}^{12}$ 、 $-(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{12})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{12})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$  和  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$  的基团所取代, 其中  $\text{X}^5$ 、 $\text{R}^{12}$ 、 $\text{R}^{13}$  和  $\text{R}^{14}$  如上所述; 条件是只有一个二环结构存在于  $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$  或  $\text{R}^{15}$  中。

优选如下式 I 化合物及其 N-氧化物衍生物、前药衍生物、保护的衍生物、单独的异构体和异构体的混合物; 所述化合物及其 N-氧化物衍生物、前药衍生物、保护的衍生物、单独的异构体和异构体的混合物的可药用盐和溶剂化物:



其中:

$\text{X}^1$  是  $-\text{NHC}(\text{R}^1)(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ , 其中  $\text{R}^5$  是氢、 $(\text{C}_{1-4})$  烷基、 $(\text{C}_{3-10})$  环烷基、 $(\text{C}_{0-6})$  烷基、杂  $(\text{C}_{3-10})$  环烷基、 $(\text{C}_{0-3})$  烷基、 $(\text{C}_{6-10})$  芳基、 $(\text{C}_{0-6})$  烷基、杂  $(\text{C}_{5-10})$  芳基、 $(\text{C}_{0-6})$  烷基、 $(\text{C}_{9-10})$  二环芳基、 $(\text{C}_{0-6})$  烷基或杂  $(\text{C}_{8-10})$  二环芳基、 $(\text{C}_{0-6})$  烷基且  $\text{R}^6$  是氢、羟基或  $(\text{C}_{1-6})$  烷基或  $\text{R}^5$  和  $\text{R}^6$  与它们所同时连接的氮原子一起形成杂  $(\text{C}_{3-10})$  环烷基、杂  $(\text{C}_{5-10})$  芳基或杂  $(\text{C}_{8-10})$  二环芳基;

$\text{X}^2$  是氢;

其中, 在  $\text{X}^1$  中, 任何脂环族或芳香族环系均是未取代的或进一步被 1 至 5 个彼此独立地选自  $(\text{C}_{1-6})$  烷基、 $(\text{C}_{1-6})$  亚烷基、氰基、卤素、卤素取代的  $(\text{C}_{1-4})$  烷基、硝基、 $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{C}(\text{NR}^{12})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{SR}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^5\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{12})\text{OR}^{12}$ 、

$-X^5OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^5S(O)R^{13}$  和  $-X^5S(O)_2R^{13}$  的基团和/或 1 个选自  $-R^{14}$ 、 $-X^5OR^{14}$ 、 $-X^5SR^{14}$ 、 $-X^5S(O)R^{14}$ 、 $-X^5S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^5C(O)R^{14}$ 、 $-X^5C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5OC(O)R^{14}$ 、 $-X^5NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{14}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)OR^{14}$ 、 $-X^5C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5S(O)_2NR^{14}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)NR^{14}R^{12}$  和  $-X^5NR^{12}C(NR^{12})NR^{14}R^{12}$  的基团所取代, 其中  $X^5$  是键或  $(C_{1-6})$  亚烷基;  $R^{12}$  在每次出现时彼此独立地是氢、 $(C_{1-6})$  烷基或卤素取代的  $(C_{1-6})$  烷基;  $R^{13}$  是  $(C_{1-6})$  烷基或卤素取代的  $(C_{1-6})$  烷基; 并且,  $R^{14}$  是  $(C_{3-10})$  环烷基  $(C_{0-6})$  烷基、杂  $(C_{3-10})$  环烷基  $(C_{0-3})$  烷基、 $(C_{6-10})$  芳基  $(C_{0-6})$  烷基、杂  $(C_{5-10})$  芳基  $(C_{0-6})$  烷基、 $(C_{9-10})$  二环芳基  $(C_{0-6})$  烷基或杂  $(C_{8-10})$  二环芳基  $(C_{0-6})$  烷基;

$R^1$  是氢且  $R^2$  是  $(C_{1-6})$  烷基; 并且

$R^3$  是  $-CH_2X^6$ , 其中  $X^6$  是  $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{12}$  或  $-X^5S(O)_2R^{14}$ , 其中  $X^5$ 、 $R^{12}$  和  $R^{14}$  如上所定义;

其中, 在  $R^3$  中, 任何脂环族或芳香族环系均是未取代的或进一步被 1 至 5 个彼此独立地选自  $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{1-6})$  亚烷基、氰基、卤素、卤素取代的  $(C_{1-4})$  烷基、硝基、 $-X^5NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5OR^{12}$ 、 $-X^5SR^{12}$ 、 $-X^5C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)R^{12}$ 、 $-X^5OC(O)R^{12}$ 、 $-X^5C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{12}$ 、 $-X^5P(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^5S(O)R^{13}$ 、 $-X^5C(O)R^{13}$  和  $-X^5S(O)_2R^{13}$  的基团所取代, 并且, 在  $R^3$  中, 任何脂肪族部分均是未取代的或进一步被 1 至 5 个彼此独立地选自氰基、卤素、硝基、 $-NR^{12}R^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-NR^{12}S(O)_2R^{12}$ 、 $-P(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$  和  $-S(O)_2R^{13}$  的基团所取代; 其中  $X^5$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$  和  $R^{14}$  如上所述; 条件是只有一个二环结构存在于  $R^3$  中。

优选的是本发明的以下化合物：其中  $X^1$  是  $-NHC(R^1)(R^2)X^3$  或  $-NHCH(R^{19})C(O)R^{20}$ ，其中  $R^1$  是氢或  $(C_{1-6})$  烷基且  $R^2$  是氢、 $(C_{1-6})$  烷基、 $-X^5OR^{12}$ 、 $-X^5S(O)R^{13}$ 、 $-X^5OR^{14}$ 、 $(C_{6-10})$  芳基  $(C_{0-6})$  烷基或杂  $(C_{5-10})$  芳基  $(C_{0-6})$  烷基或  $R^1$  和  $R^2$  与  $R^1$  和  $R^2$  所同时连接的碳原子一起形成  $(C_{3-6})$  亚环烷基或  $(C_{3-6})$  亚杂环烷基，其中，在所述的  $R^2$  中，任何的杂芳基、芳基、亚环烷基或亚杂环烷基均是未取代的或被  $(C_{1-6})$  烷基或羟基所取代，特别是其中  $X^3$  是氰基、 $-C(O)R^{16}$ 、 $-C(R^6)(OR^6)_2$ 、 $-CH=CHS(O)_2R^5$ 、 $-CH_2C(O)R^{16}$ 、 $-C(O)CF_2C(O)NR^5R^5$ 、 $-C(O)C(O)NR^5R^6$ 、 $-C(O)C(O)OR^5$ 、 $-C(O)CH_2OR^5$ 、 $-C(O)CH_2N(R^6)SO_2R^5$  或  $-C(O)C(O)R^5$ ，其中  $R^5$ 、 $R^6$  和  $R^{16}$  如上所述，并且， $R^{19}$  和  $R^{20}$  与  $R^{19}$  和  $R^{20}$  所连接的原子一起形成  $(C_{4-8})$  亚杂环烷基，其中构成环的环原子中至多有一个是选自  $-NR^{21}$ -或  $-O-$  的杂原子，特别是，其中所述的环是未取代的或被  $(C_{1-6})$  烷基或  $-X^5C(O)OR^{12}$  所取代，并且  $R^{21}$  是氢、 $(C_{1-6})$  烷基、 $-X^5C(O)R^{12}$ 、 $-X^5C(O)OR^{12}$ 、 $-R^{14}$ 、 $-X^5C(O)R^{14}$  或  $-C(O)OR^{14}$ 。

特别优选的是本发明的以下化合物：其中  $X^3$  是氰基、 $-C(O)X^4$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)N(CH_3)OCH_3$ 、 $-CH(OCH_3)_2$ 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(O)CF_2CF_3$ 、 $-CH_2C(O)R^{16}$ 、(E)-2-苯磺酰基-乙烯基、2-二甲基氨基甲酰基-2,2-二氟-乙酰基、2-氧代-2-吡咯烷-1-基-乙酰基、2-吗啉-4-基-2-氧代-乙酰基、2-氧代-2-哌嗪-1-基-乙酰基、2-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基)-2-氧代-乙酰基、2-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -硫代吗啉-4-基)-2-氧代-乙酰基、二甲基氨基乙二酰基、四氢吡喃-4-基氨基乙二酰基、2-吗啉-4-基-乙基氨基乙二酰基、环戊基-乙基-氨基乙二酰基、吡啶-3-基氨基乙二酰基、苯基氨基乙二酰基、1-苯甲酰基-哌啶-4-基氨基乙二酰基、1-苄基氨基甲酰基-甲酰基、1-苄氧基(乙二酰基)、2-苄氧基-乙酰基、2-苯磺酰基氨基-乙酰基、2-氧代-2-苯基-乙酰基、3H-咪唑-2-羰基、5-三氟甲基-咪唑-2-羰基、3-三氟甲基-[1,2,4]咪唑-5-羰基、2,2,3,3,3-五氟-丙酰基、羟基氨基乙二酰基、乙二酰基、2-(1,3-二氢-异吲哚-2-基)-2-氧代-乙酰基、苯并噻唑-2-基氨基乙二酰基、2-氧代-乙基、2-咪唑-2-基-2-氧代-乙基或 2-苯并咪唑-2-基-2-氧代-乙基，特别是其中  $X^4$  是 1H-苯并咪唑-2-基、咪啶-2-基、苯并咪唑-2-基、苯并噻唑-2-基、吡嗪-3-基、3-苯基-[1,2,4]咪唑-5-基、5-乙

基-[1,3,4]-噁二唑-2-基、5-乙基-[1,2,4]-噁二唑-3-基或3-乙基-[1,2,4]-噁二唑-5-基; 并且  $R^{19}$  和  $R^{20}$  与  $R^{19}$  和  $R^{20}$  所连接的原子一起形成 1-苯甲酰基-3-氧代-哌啶-4-基、1-苯甲酰基-3-氧代-氮杂环庚烷-4-基、2-甲基-4-氧代-四氢呋喃-3-基、2-乙基-4-氧代-四氢呋喃-3-基、4-氧代-1-(1-苯基-甲酰基)-吡咯烷-3-基或(S)-2-乙酰氧基-4-氧代-氮杂环丁烷-3-基。

最优选的是本发明的以下化合物: 其中  $X^3$  是  $-C(O)X^4$ , 尤其是 1H-苯并咪唑-2-基羰基、嘧啶-2-基羰基、苯并噁唑-2-基羰基、苯并噻唑-2-基羰基、哒嗪-3-基羰基、3-苯基-[1,2,4]-噁二唑-5-基羰基、5-乙基-[1,2,4]-噁二唑-3-基羰基、5-乙基[1,3,4]-噁二唑-2-基羰基或 3-乙基-[1,2,4]-噁二唑-5-基羰基, 或者  $-C(O)C(O)NR^5R^6$ , 尤其是 2-氧代-2-吡咯烷-1-基-乙酰基、2-吗啉-4-基-2-氧代-乙酰基、2-氧代-2-哌嗪-1-基-乙酰基、2-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基)-2-氧代-乙酰基、2-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -硫代吗啉-4-基)-2-氧代-乙酰基、二甲基氨基乙二酰基、四氢吡喃-4-基氨基乙二酰基、2-吗啉-4-基-乙基氨基乙二酰基、环戊基-乙基-氨基乙二酰基、吡啶-3-基氨基乙二酰基、苯基氨基乙二酰基或 1-苯甲酰基-哌啶-4-基氨基乙二酰基。

优选的是本发明的以下化合物: 其中  $X^2$  是  $-OH$  或  $-OC(O)NR^{12}R^{12}$ , 特别是其中的每个  $R^{12}$  彼此独立地代表氢或  $(C_{1-6})$  烷基, 其中所述的烷基是未取代的或被羟基或甲氧基取代, 或者  $X^2$  是  $-OC(O)NHR^{14}$ , 其中  $R^{14}$  是  $(C_{3-10})$  环烷基  $(C_{0-6})$  烷基或杂  $(C_{3-10})$  环烷基  $(C_{1-3})$  烷基, 或者  $X^2$  是  $-OC(O)R^{14}$ , 其中  $R^{14}$  是  $-NR^{22}R^{23}$ , 并且  $R^{22}$  和  $R^{23}$  与  $R^{22}$  和  $R^{23}$  所同时连接的氮原子一起形成杂  $(C_{4-6})$  环烷基环, 所述的环可以是未取代的或被羟基取代, 特别是其中的  $X^2$  选自  $-OH$ 、二甲基氨基甲酰基氧基、吗啉-4-基羰基氧基、哌啶-1-基-羰基氧基、吡咯烷-1-基-羰基氧基、嘧啶-2-基氨基、四氢吡喃-4-基氨基、1-甲基-哌啶-4-基氨基、N-(2-甲氧基乙基)-N-(四氢吡喃-4-基)氨基、异丙基氨基和环己基氨基、4-叔丁氧基羰基哌嗪-1-基羰基氧基、N-苄基-氨基甲酰基氧基、吡咯烷-1-基-羰基氧基、N,N-二甲基-氨基甲酰基氧基、哌啶-1-基-羰基氧基、4-甲磺酰基-哌嗪-1-基-羰基氧基、4-乙氧基羰基哌嗪-1-基羰基氧基、N-环己基-氨基甲酰基氧基、N-苯基-氨基甲酰基氧基、N-(5,6,7,8-四

氢-萘-1-基)-氨基甲酰基氧基、N-丁基-N-甲基-氨基甲酰基氧基、N-吡啶-3-基-氨基甲酰基氧基、N-异丙基-氨基甲酰基氧基、N-吡啶-4-基-氨基甲酰基氧基、N-氰基甲基-N-甲基-氨基甲酰基氧基、N,N-二-(2-甲氧基-乙基)-氨基甲酰基氧基、N-苄乙基-氨基甲酰基氧基、哌嗪-羰基氧基、N-萘-2-基-氨基甲酰基氧基、4-苄基-哌嗪-1-氨基甲酰基氧基、4-(1-咪喃-2-基-羰基)-哌嗪-1-氨基甲酰基氧基、硫代吗啉-4-基-羰基氧基、1,1-二氧化-1 $\lambda^6$ -硫代吗啉-4-基)-羰基氧基、二-(2-甲氧基-乙基)-氨基甲酰基氧基、吗啉-4-基羰基氧基、2-甲氧基乙基氨基甲酰基氧基、二乙基氨基甲酰基氧基、吡咯烷-1-基羰基氧基、2-羟基乙基氨基甲酰基氧基、四氢咪喃-2-基甲基氨基甲酰基氧基、环丙基氨基甲酰基氧基、叔丁基氨基甲酰基氧基、3-羟基-吡咯烷-1-基-羰基氧基和氨基甲酰基氧基，更优选吗啉-4-基羰基氧基、2-甲氧基乙基氨基甲酰基氧基、二乙基氨基甲酰基氧基、吡咯烷-1-基羰基氧基、2-羟基乙基氨基甲酰基氧基、四氢咪喃-2-基甲基氨基甲酰基氧基、环丙基氨基甲酰基氧基、叔丁基氨基甲酰基氧基、3-羟基-吡咯烷-1-基-羰基氧基和氨基甲酰基氧基。

优选的是本发明的以下化合物：其中  $X^2$  是  $-NHR^{15}$ ，其中  $R^{15}$  是  $(C_{6-10})$  芳基、杂  $(C_{5-10})$  芳基、 $(C_{9-10})$  二环芳基或杂  $(C_{8-10})$  二环芳基，或者是  $-NR^{17}R^{18}$ ，其中  $R^{17}$  是杂  $(C_{3-10})$  环烷基且  $R^{18}$  是氢或  $R^{17}$  和  $R^{18}$  彼此独立地是  $(C_{6-10})$  芳基  $(C_{1-6})$  烷基或杂  $(C_{5-10})$  芳基  $(C_{1-6})$  烷基，其中在  $R^{15}$ 、 $R^{17}$  和  $R^{18}$  中，任何脂环族或芳香族环系均是未取代的或进一步被 1 至 5 个彼此独立地选自  $(C_{1-6})$  烷基、氰基、卤素、硝基、卤素取代的  $(C_{1-4})$  烷基、 $-X^5OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)OR^{12}$ 、 $-X^5C(O)R^{13}$ 、 $-X^5C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5NR^{12}S(O)_2R^{12}$  的基团和/或 1 个选自  $-R^{14}$ 、 $-X^5OR^{14}$  和  $-X^5C(O)NR^{14}R^{12}$  的基团所取代，特别是其中的  $X^2$  选自 5-硝基噻唑-2-基氨基、2-硝基苯基氨基、嘧啶-2-基氨基、四氢吡喃-4-基氨基、N-(2-甲氧基乙基)-N-(四氢吡喃-4-基)氨基、1-甲基-哌啶-4-基氨基、异丙基氨基、二(噻吩-2-基甲基)氨基或二(苄基)氨基。

优选的是本发明的以下化合物：其中  $X^2$  是  $-OR^4$ ，其中  $R^4$  是 4-甲氧基-苄基、4'-羟基甲基-苄基、甲氧基甲基、苄基-甲酰基、1-(4-苄氧基-苄基)-

甲酰基、3-联苯、4-联苯、1-联苯-4-基-甲酰基、萘-2-基-甲酰基、苯并[1,3]二氧代-5-基-甲酰基、(4-甲磺酰基氨基-苯基)-甲酰基、苯并[b]噻吩-2-基-甲酰基、4'-氯-4-联苯、4-羟基-苯基-甲酰基、3-氯-苯并[b]噻吩-2-基-甲酰基、噻吩-2-基-甲酰基、噻吩-3-基-甲酰基、3-氯-噻吩-2-基-甲酰基、5-甲基-噻吩-2-基-甲酰基、4-甲氧基-苯基-甲酰基、4-三氟甲氧基-苯基-甲酰基、4-氯-苯基-甲酰基、3-溴苯基、环己基甲基、3,4-二甲氧基-苯基-甲酰基、3,4-二氟苯基-甲酰基、3-氟-4-甲氧基-苯基-甲酰基、4-氟苯基-甲酰基、4-三氟甲基-苯基-甲酰基、4-甲酰基-苯基-甲酰基、3-甲酰基-苯基-甲酰基、4-甲基-戊酰基、四氢吡喃-4-基甲基、2-吗啉-4-基-2-氧代-乙基。

最优选的是本发明的以下化合物：其中  $X^2$  选自-OH、二甲基氨基甲酰基氧基、吗啉-4-基羰基氧基、哌啶-1-基-羰基氧基、吡咯烷-1-基-羰基氧基、嘧啶-2-基氨基、四氢吡喃-4-基氨基、1-甲基-哌啶-4-基氨基、N-(2-甲氧基乙基)-N-(四氢吡喃-4-基)氨基、异丙基氨基和环己基氨基。

优选的是本发明的以下化合物：其中  $R^1$  是氢或  $(C_{1-6})$  烷基且  $R^2$  是氢、 $-X^5OR^{12}$ 、 $-X^5R^{12}$ 、 $(C_{5-10})$  杂芳基  $(C_{0-6})$  烷基、 $(C_{5-10})$  芳基  $(C_{0-6})$  烷基、 $(C_{5-10})$  环烷基  $(C_{0-6})$  烷基、 $(C_{5-10})$  杂环烷基  $(C_{0-6})$  烷基或  $(C_{1-6})$  烷基；或  $R^1$  和  $R^2$  与  $R^1$  和  $R^2$  所同时连接的碳原子一起形成  $(C_{3-8})$  亚环烷基或  $(C_{3-8})$  亚杂环烷基；其中，在所述的  $R^2$  中，任何的杂芳基、芳基、环烷基、杂环烷基、亚环烷基或亚杂环烷基均是未取代的或被 1 至 3 个彼此独立地选自  $(C_{1-6})$  烷基和羟基的基团所取代，尤其是其中的  $R^1$  是氢或甲基且  $R^2$  是氢、甲氧基甲基、 $(C_{1-6})$  烷基、苯乙基、噻吩-2-基或 5-甲基-咪唑-2-基或  $R^1$  和  $R^2$  与  $R^1$  和  $R^2$  所同时连接的碳原子一起形成亚环丙基、四氢吡喃-4-亚基或甲基-哌啶-4-亚基。

优选的是本发明的以下化合物：其中  $R^3$  是  $-CH_2X^6$ ；其中  $X^6$  选自  $-X^5SR^{12}$ 、 $-X^5C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^5S(O)_2R^{13}$ 、 $-X^5C(O)R^{13}$ 、 $-X^5OR^{12}$ 、 $-X^5SR^{14}$ 、 $-X^5R^{14}$ 、 $-X^5S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^5C(O)R^{14}$ 、 $-X^5C(O)NR^{14}R^{12}$ ，其中  $X^5$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$  和  $R^{14}$  如上所定义；尤其是其中的  $R^3$  是噻吩-2-磺酰基-甲基、3-氯-2-氟-苯基-甲磺酰基-甲基、苯-磺酰基-甲基、苯基-甲磺酰基-甲基、2-(1,1-二氟-甲

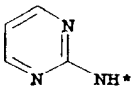
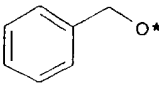

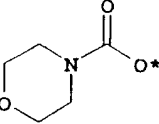
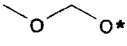
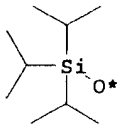
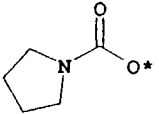
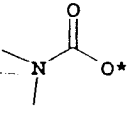
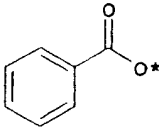
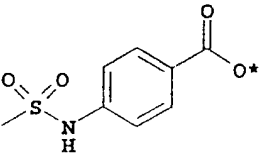
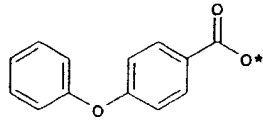
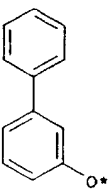
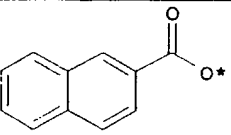
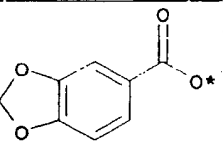
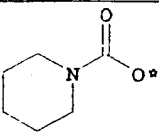
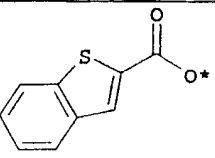
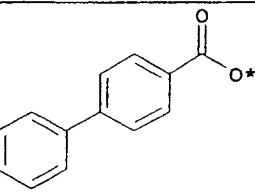
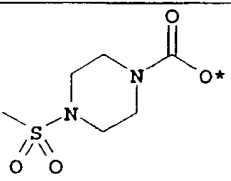
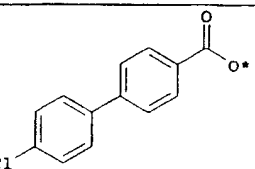
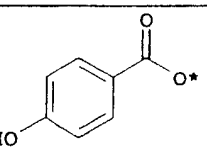
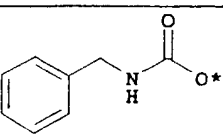
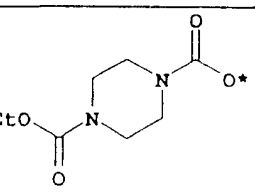
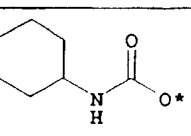
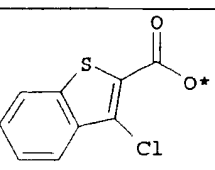
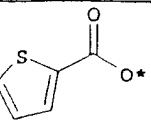
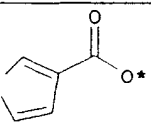
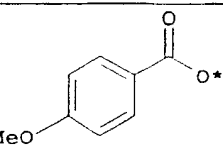
氧基)-苯基-甲磺酰基-甲基、2-苯磺酰基-乙基、2-(吡啶-2-磺酰基)-乙基、2-(吡啶-4-磺酰基)-乙基、2-苯基-甲磺酰基-乙基、氧基-吡啶-2-基-甲磺酰基-甲基、丙-2-烯-1-磺酰基-甲基、4-甲氧基-苯基-甲磺酰基-甲基、对甲苯基-甲磺酰基-甲基、4-氯-苯基-甲磺酰基-甲基、邻甲苯基-甲磺酰基-甲基、3,5-二甲基-苯基-甲磺酰基-甲基、4-三氟甲基-苯基-甲磺酰基-甲基、4-三氟甲氧基-苯基-甲磺酰基-甲基、2-溴-苯基-甲磺酰基-甲基、吡啶-2-基-甲磺酰基-甲基、吡啶-3-基-甲磺酰基-甲基、吡啶-4-基-甲磺酰基-甲基、萘-2-基-甲磺酰基-甲基、3-甲基-苯基-甲磺酰基-甲基、3-三氟甲基-苯基-甲磺酰基-甲基、3-三氟甲氧基-苯基-甲磺酰基-甲基、4-氟-2-三氟甲氧基-苯基-甲磺酰基-甲基、2-氟-6-三氟甲基-苯基-甲磺酰基-甲基、3-氟-苯基-甲磺酰基-甲基、2-氟-苯基-甲磺酰基-甲基、2-三氟-苯基-甲磺酰基-甲基、2-氟基-苯基-甲磺酰基-甲基、4-叔丁基-苯基-甲磺酰基-甲基、2-氟-3-甲基-苯基-甲磺酰基-甲基、3-氟-苯基-甲磺酰基-甲基、4-氟-苯基-甲磺酰基-甲基、2-氟-苯基-甲磺酰基-甲基、2,5-二氟-苯基-甲磺酰基-甲基、2,6-二氟-苯基-甲磺酰基-甲基、2,5-二氟-苯基-甲磺酰基-甲基、3,4-二氟-苯基-甲磺酰基-甲基、2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基-甲磺酰基-甲基、2-氟基-苯基-甲磺酰基-甲基、3-氟基-苯基-甲磺酰基-甲基、2-三氟甲氧基-苯基-甲磺酰基-甲基、2,3-二氟-苯基-甲磺酰基-甲基、2,5-二氟-苯基-甲磺酰基-甲基、联苯-2-基-甲磺酰基-甲基、环己基-甲基、3-氟-苯基-甲磺酰基-甲基、3,4-二氟-苯基-甲磺酰基-甲基、2,4-二氟-苯基-甲磺酰基-甲基、2,4,6-三氟-苯基-甲磺酰基-甲基、2,4,5-三氟-苯基-甲磺酰基-甲基、2,3,4-三氟-苯基-甲磺酰基-甲基、2,3,5-三氟-苯基-甲磺酰基-甲基、2,5,6-三氟-苯基-甲磺酰基-甲基、2-氟-5-三氟甲基-苯基-甲磺酰基-甲基、2-甲基-丙烷-1-磺酰基、2-氟-3-三氟甲基-苯基-甲磺酰基-甲基、2-氟-4-三氟甲基-苯基-甲磺酰基-甲基、2-氟-5-三氟甲基-苯基-甲磺酰基-甲基、4-氟-3-三氟甲基-苯基-甲磺酰基-甲基、2-甲氧基-苯基-甲磺酰基-甲基、3,5-二-三氟甲基-苯基-甲磺酰基-甲基、4-二氟甲氧基-苯基-甲磺酰基-甲基、2-二氟-甲氧基-苯基-甲磺酰基-甲基、3-二氟甲氧基-苯基-甲磺酰基-甲基、2,6-二氟-苯基-甲磺酰基-甲基、联苯-4-基-甲磺酰基-甲基、3,5-二甲基-异噁唑-4-基-甲磺酰基-甲基、5-氯-噁吩-2-基-甲磺酰基-甲基、

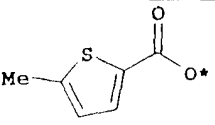
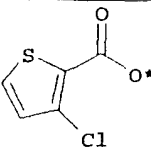
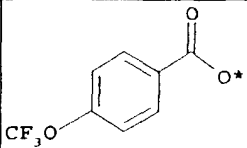
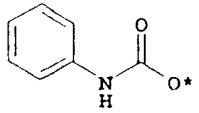
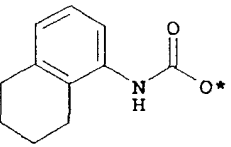
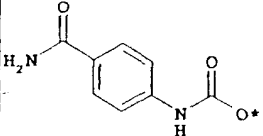
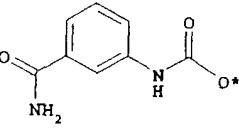
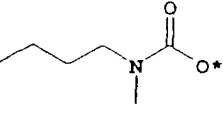
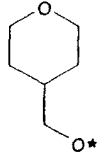
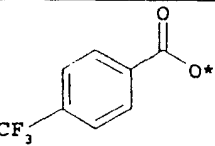
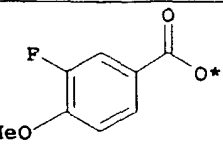
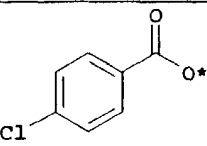
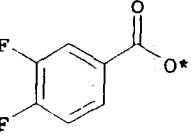
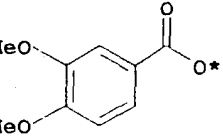
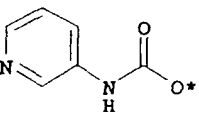
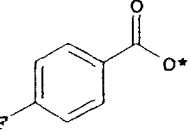
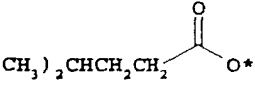
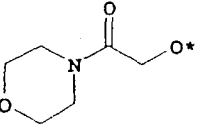
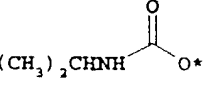
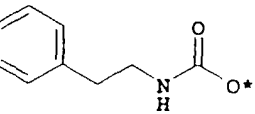
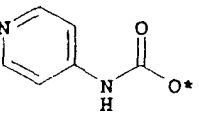
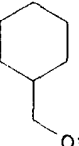
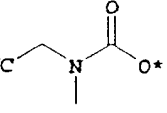
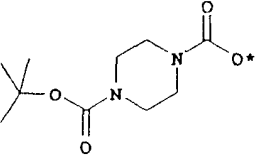
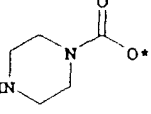
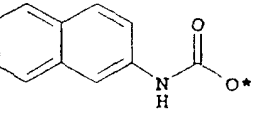
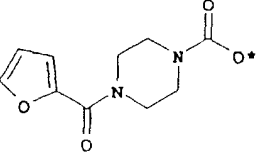
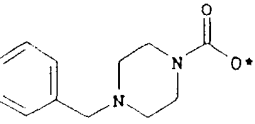
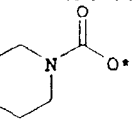
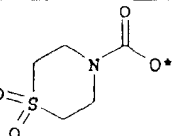
2-[4-(1,1-二氟-甲氧基)-苯磺酰基]-乙基、2-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯磺酰基]-乙基、2-[3-(1,1-二氟-甲氧基)-苯磺酰基]-乙基、2-(4-三氟甲氧基-苯磺酰基)-乙基、2-(3-三氟甲氧基-苯磺酰基)-乙基、2-(2-三氟甲氧基-苯-磺酰基)-乙基、(氰基甲基-甲基-氨基甲酰基)-甲基、联苯-3-基甲基、2-氧代-2-吡咯烷-1-基-乙基、2-苯磺酰基-乙基、异丁硫基甲基、2-苯硫基-乙基、环己基甲磺酰基甲基、2-环己基-乙磺酰基、苄基、萘-2-基、苄硫基甲基、2-三氟甲基-苄硫基甲基、苯硫基-乙基、环丙基-甲磺酰基甲基、5-溴-噻吩-2-基甲基、3-苯基-丙基、2,2-二氟-3-苯基-丙基、3,4,5-三甲氧基-苯基甲磺酰基甲基、2,2-二氟-3-噻吩-2-基-丙基、环己基乙基、环己基甲基、叔丁基甲基、1-甲基环己基甲基、1-甲基环戊基甲基、2,2-二氟-3-苯基丙基、2,2-二甲基-3-苯基丙基、1-苄基环丙基甲基、 $-X^5S(O)_2R^{13}$  和  $-X^5S(O)_2R^{14}$ ，其中  $R^{13}$  是烃基且  $R^{14}$  是苯基，所述的苯基是未取代的或取代的。

优选的是本发明的以下化合物：其中  $R^3$  是环己基乙基、环己基甲基、叔丁基甲基、1-甲基环己基甲基、1-甲基环戊基甲基、2,2-二氟-3-苯基丙基、2,2-二甲基-3-苯基丙基、1-苄基环丙基甲基、 $-X^5S(O)_2R^{13}$  或  $-X^5S(O)_2R^{14}$ ，其中  $R^{13}$  是烃基且  $R^{14}$  是苯基，所述的苯基是未取代的或取代的。

以下列表的目的在于为更好地实施本发明而提供指导。然而，它们并不限定本发明的范围。普通技术人员可通过将表 1 所示的片段(A1 至 A62)之一中的  $O^*$ 、 $HN^*$  或  $H^*$  连接到表 2 所示的片段(B1 至 B93)之一中的次甲基碳原子( $*CH^*$ )上、并且将表 2 所示的片段(B1 至 B93)之一中的次甲基碳原子( $*CH^*$  或  $*CF^*$ )连接到表 3 所述的片段(C1 至 C91)之一中的酰基碳原子( $C^*$ )上来选择性地制备特定化合物。

表 1

A1		A2		A3	
A4		A5		A6	
A7		A8		A9	
A10		A11		A12	
A13		A14		A15	
A16		A17		A18	
A19		A20		A21	
A22		A23		A24	
A25		A26		A27	

A28		A29		A30	
A31		A32		A33	
A34		A35		A36	
A37		A38		A39	
A40		A41		A42	
A43		A44		A45	
A46		A47		A48	
A49		A50		A51	
A52		A53		A54	
A55		A56		A57	

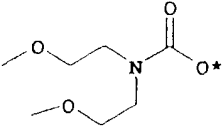
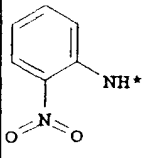
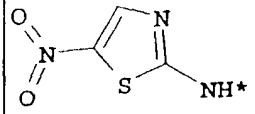
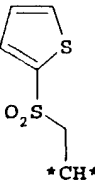
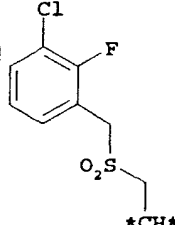
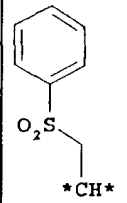
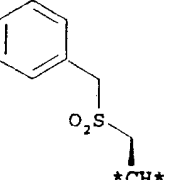
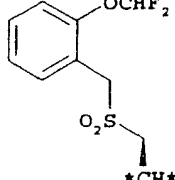
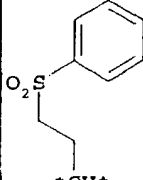
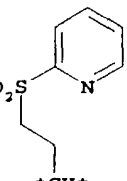
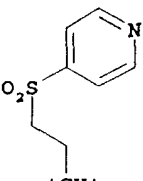
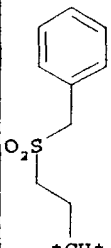
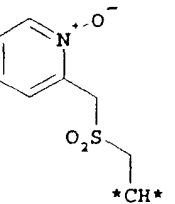
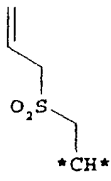
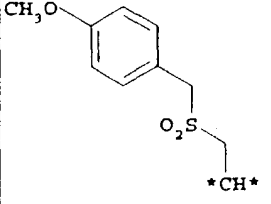
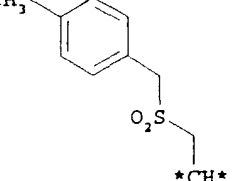
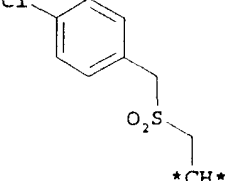
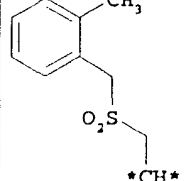
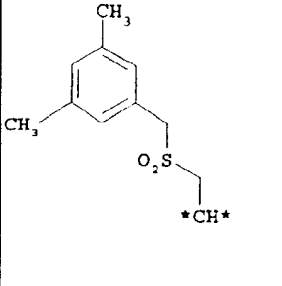
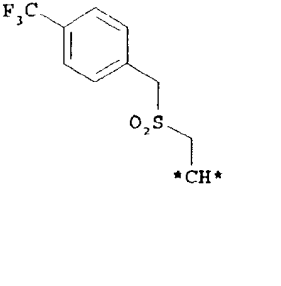
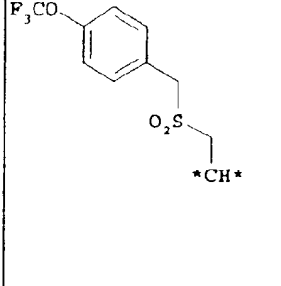
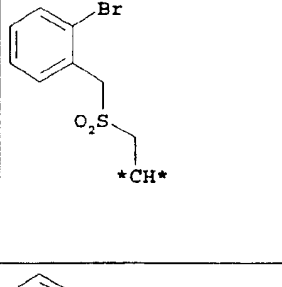
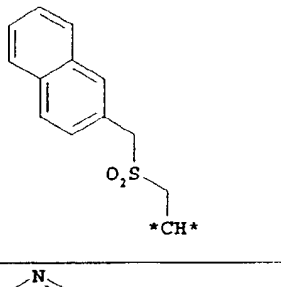
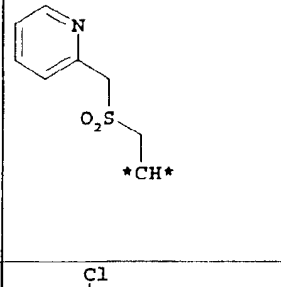
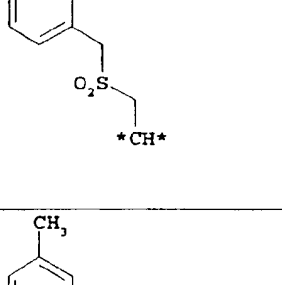
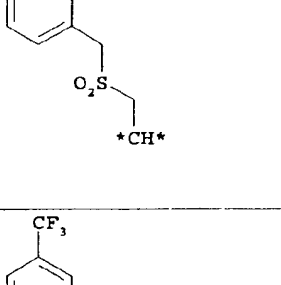
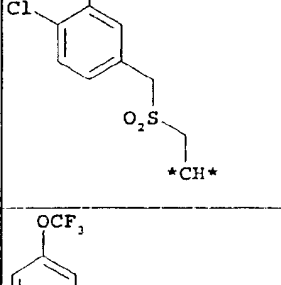
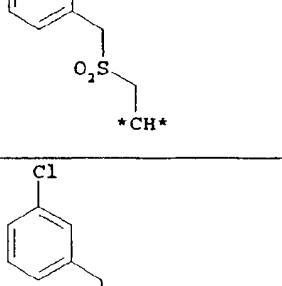
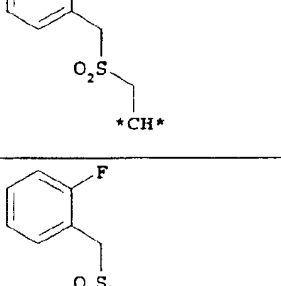
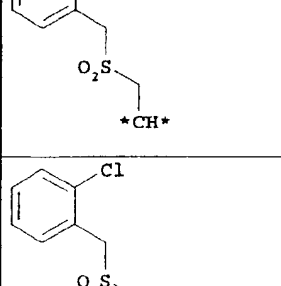
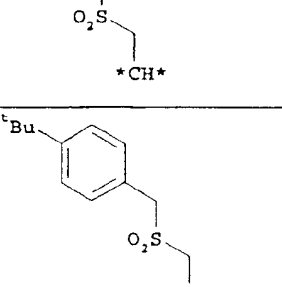
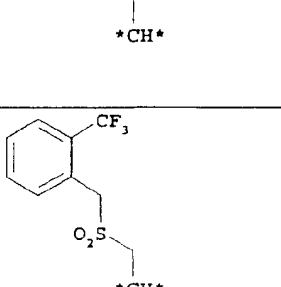
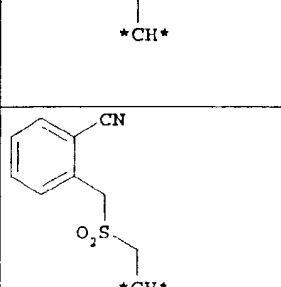
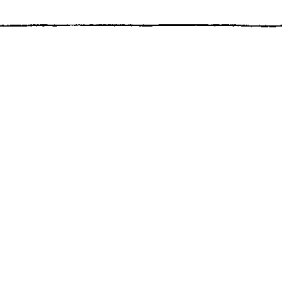
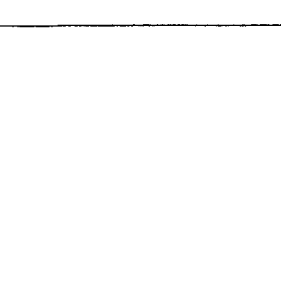
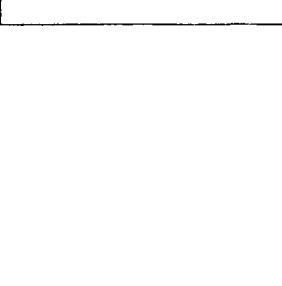
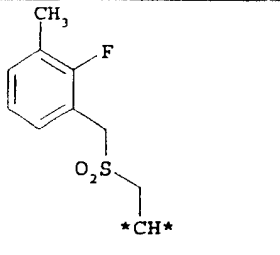
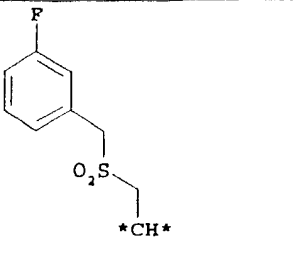
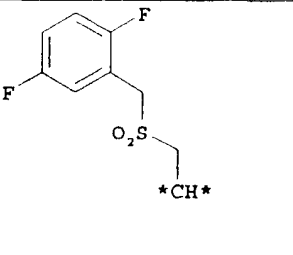
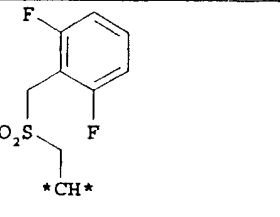
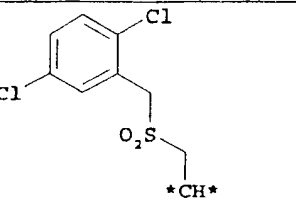
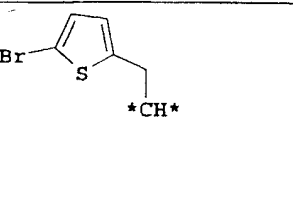
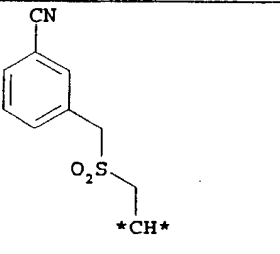
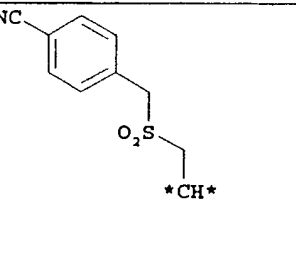
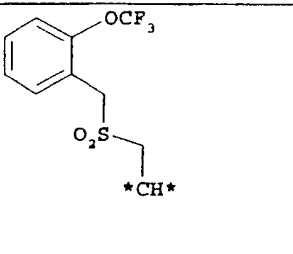
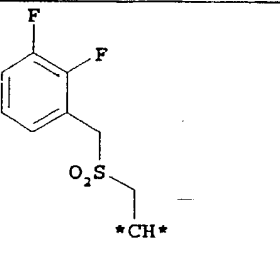
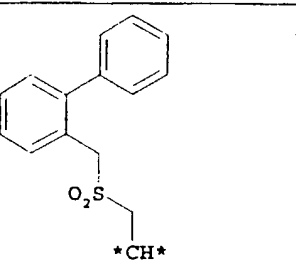
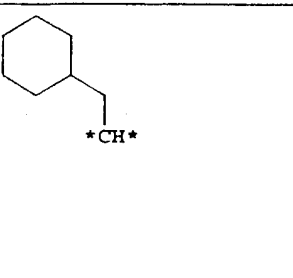
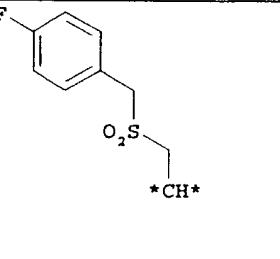
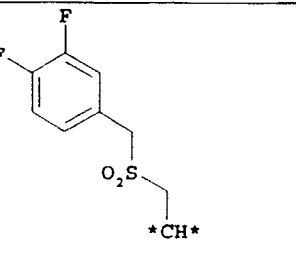
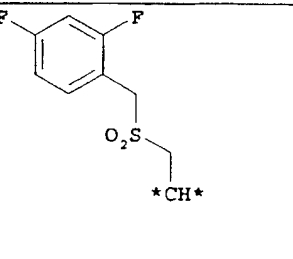
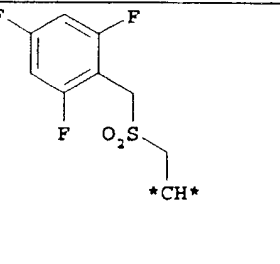
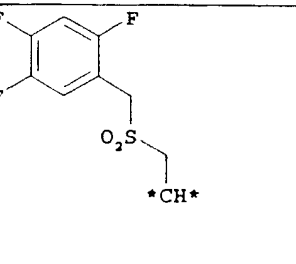
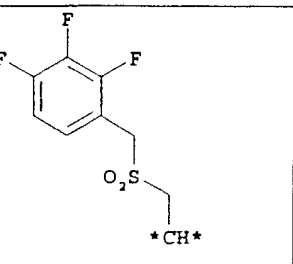
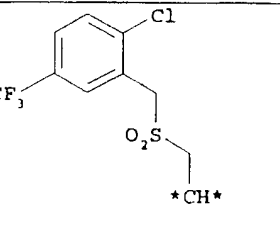
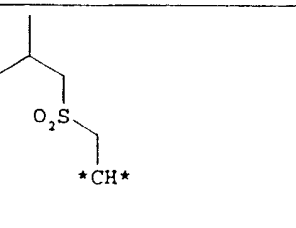
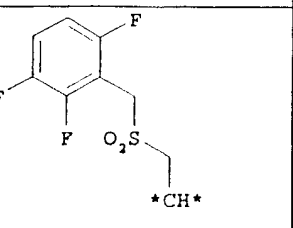
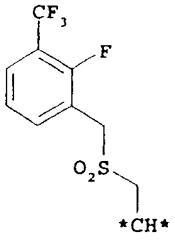
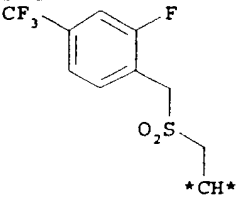
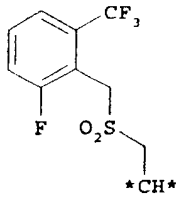
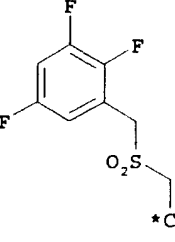
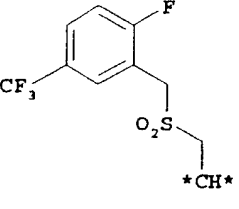
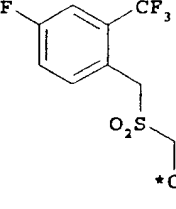
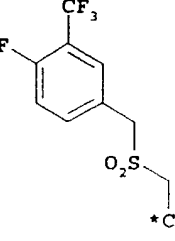
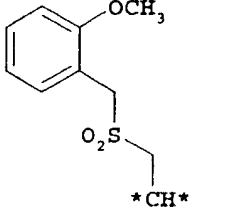
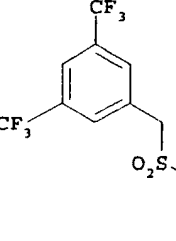
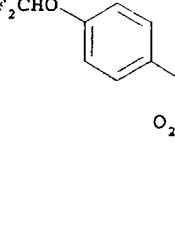
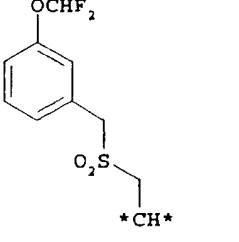
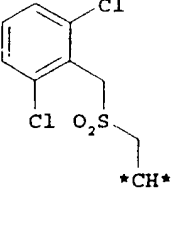
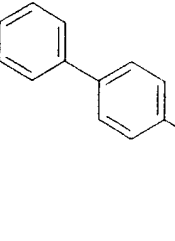
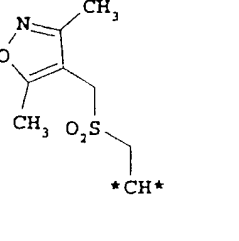
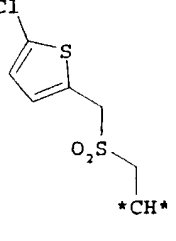
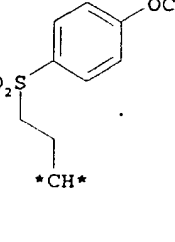
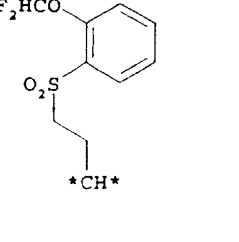
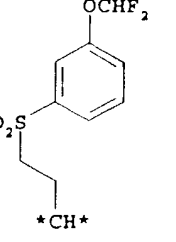
A58		A59		A60	
A61	H*	A62	F*		

表 2

B1		B2		B3	
B4		B5		B6	
B7		B8		B9	
B10		B11		B12	
B13		B14		B15	

B16		B17		B18	
B19		B20		B21	
B22		B23		B24	
B25		B26		B27	
B28		B29		B30	
B31		B32		B33	

B34		B35		B36	
B37		B38		B39	
B40		B41		B42	
B43		B44		B45	
B46		B47		B48	
B49		B50		B51	
B52		B53		B54	

B55		B56		B57	
B58		B59		B60	
B61		B62		B63	
B64		B65		B66	
B67		B68		B69	
B70		B71		B72	

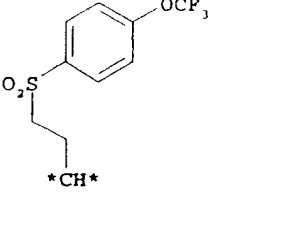
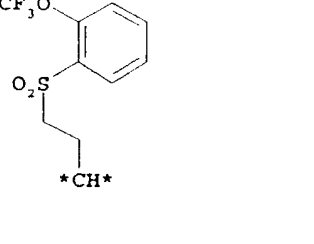
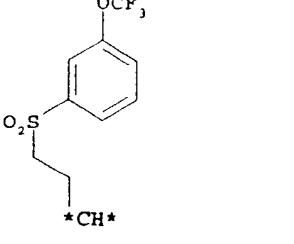
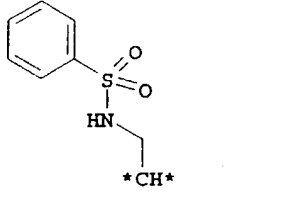
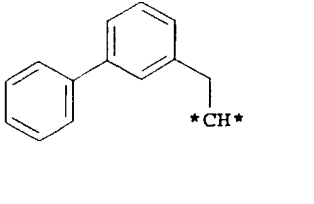
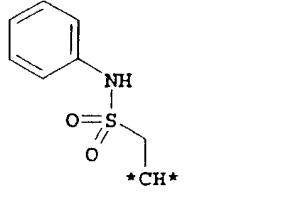
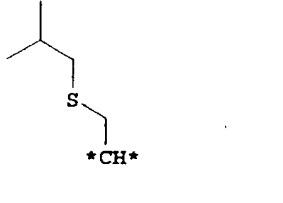
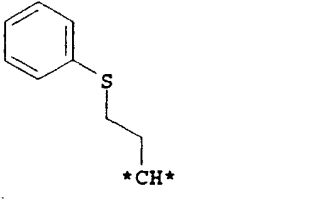
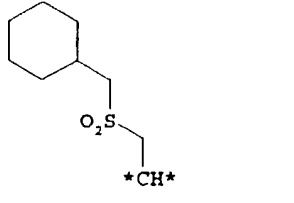
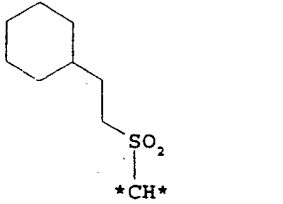
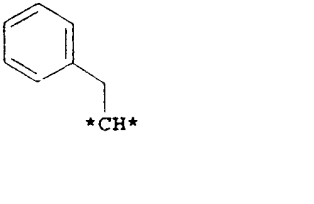
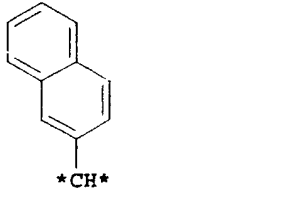
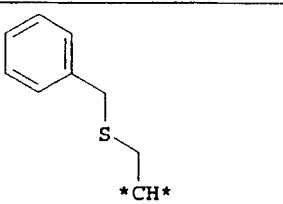
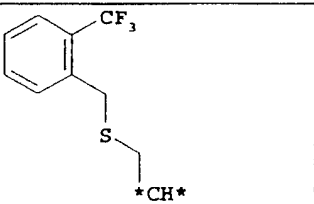
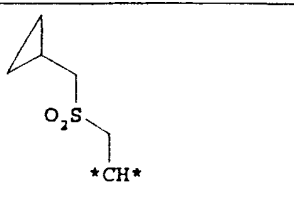
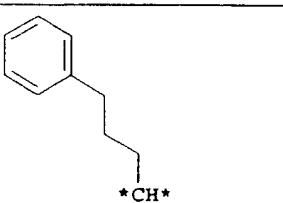
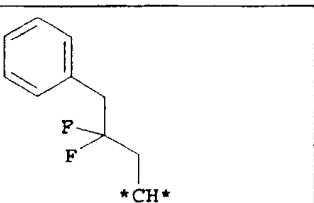
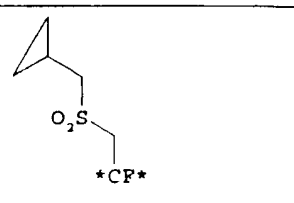
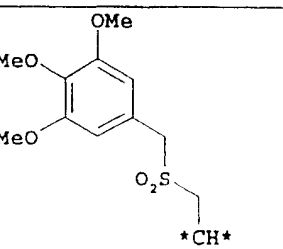
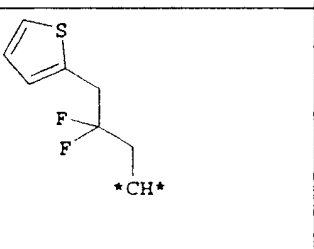
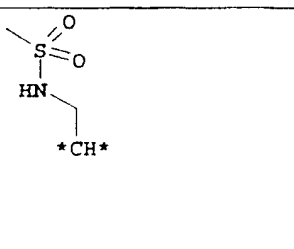
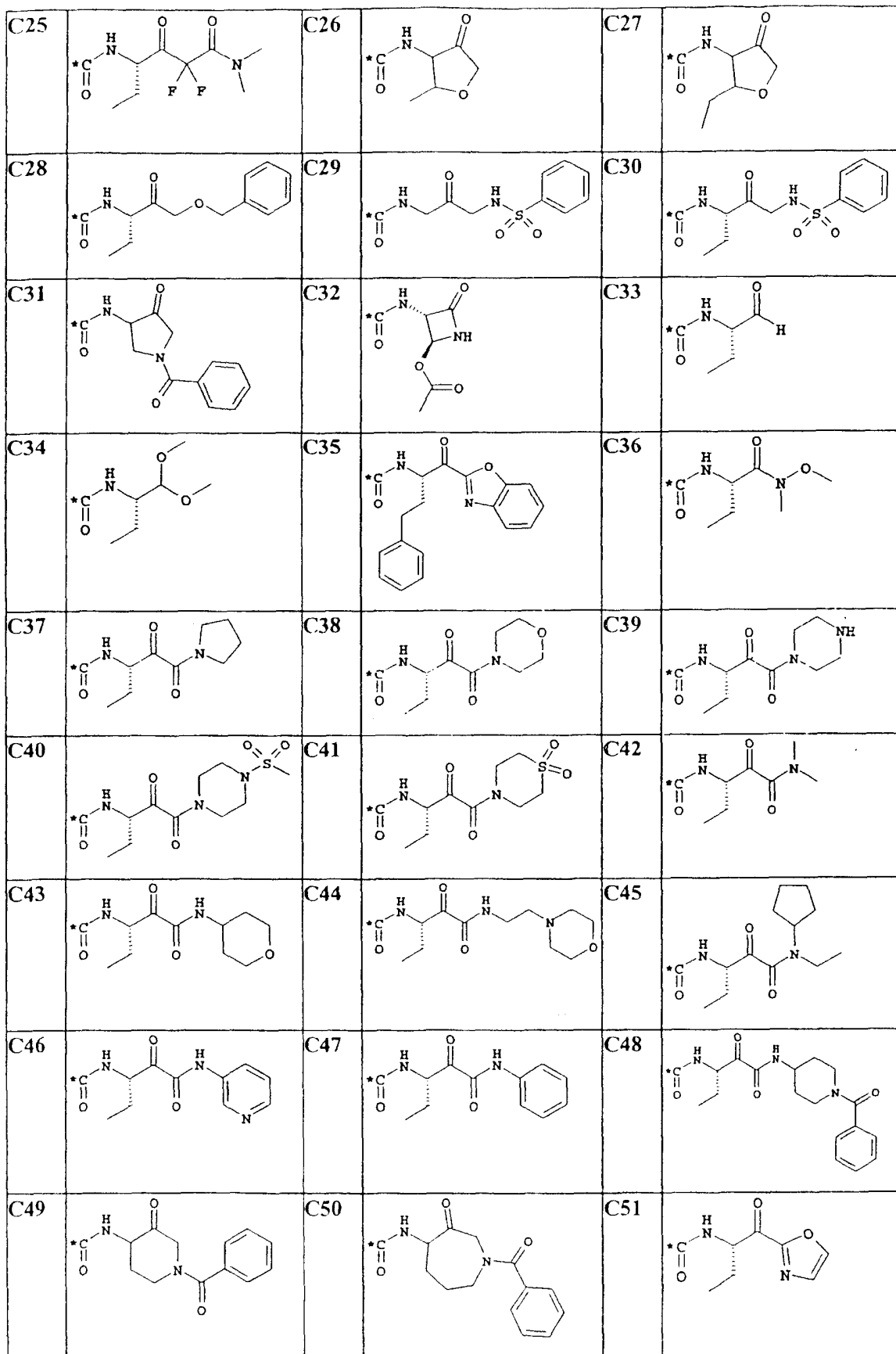
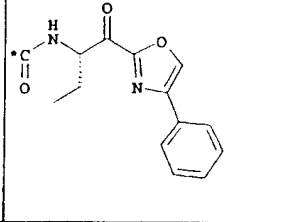
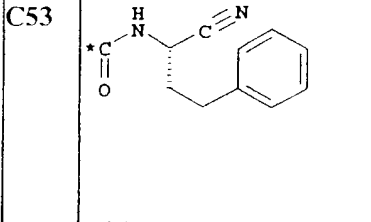
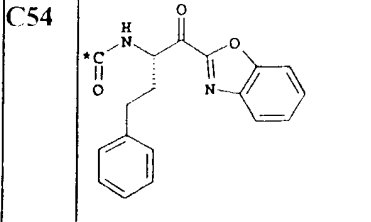
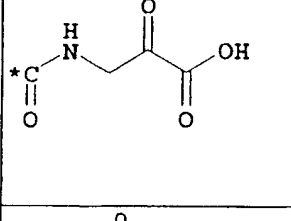
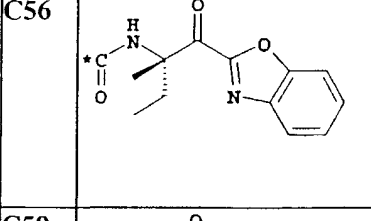
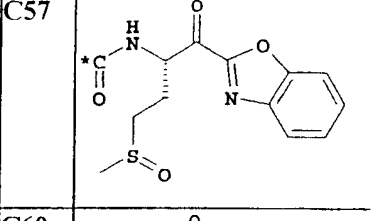
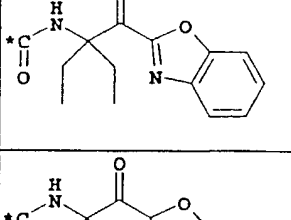
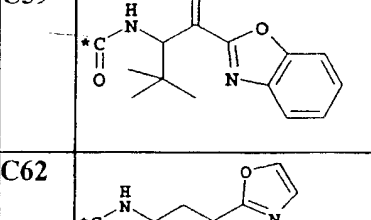
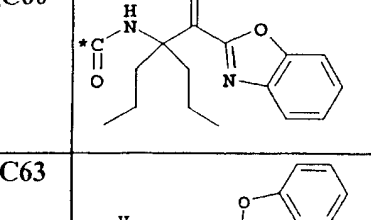
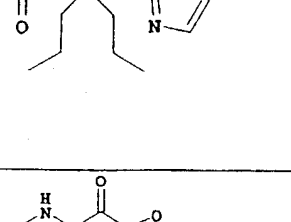
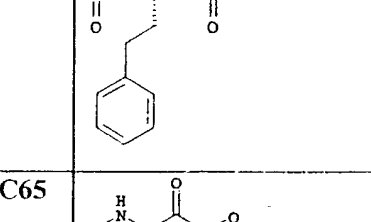
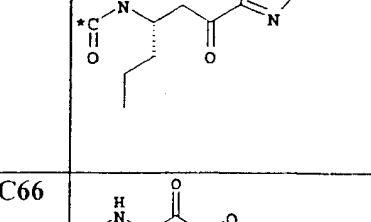
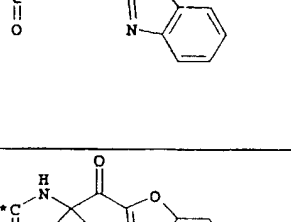
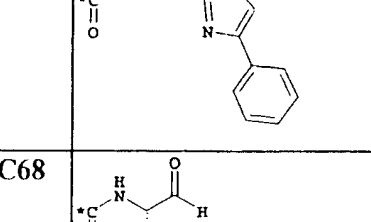
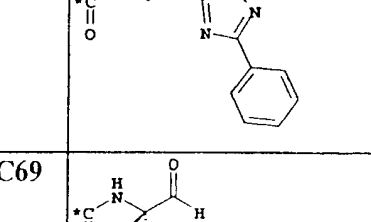
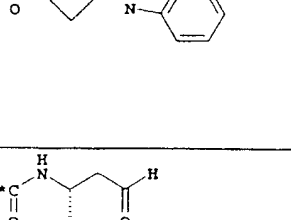
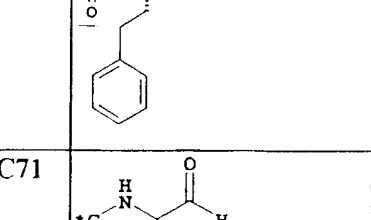
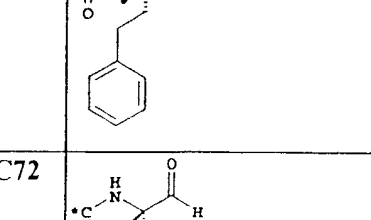
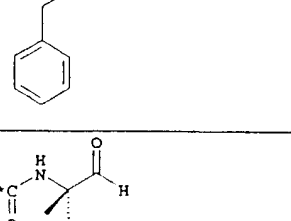
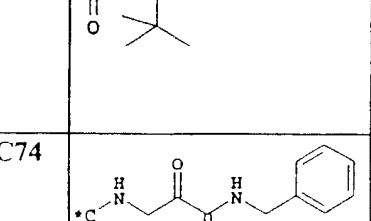
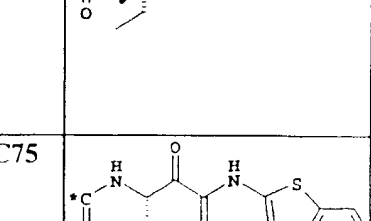

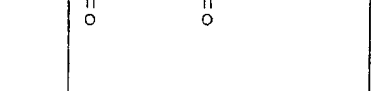
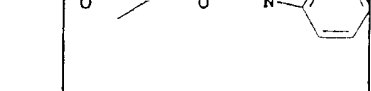
B73		B74		B75	
B76		B77		B78	
B79		B80		B81	
B82		B83		B84	
B85		B86		B87	
B88		B89		B90	
B91		B92		B93	

表 3

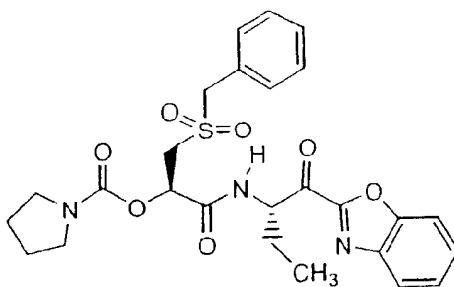
C1		C2		C3	
C4		C5		C6	
C7		C8		C9	
C10		C11		C12	
C13		C14		C15	
C16		C17		C18	
C19		C20		C21	
C22		C23		C24	



C52		C53		C54	
C55		C56		C57	
C58		C59		C60	
C61		C62		C63	
C64		C65		C66	
C67		C68		C69	
C70		C71		C72	
C73		C74		C75	

C76		C77		C78	
C79		C80		C81	
C82		C83		C84	
C85		C86		C87	
C88		C89		C90	
C91					

为了方便,可以将本发明的化合物用它们的"A"、"B"和"C"片段组合来表示。因此,例如,称为A7-B4-C13的化合物是表1中的A7、表2中的B4以及表3中的C13基团的组合产物,即,吡咯烷-1-甲酸(R)-1-[(S)-1-(1-苯并咪唑-2-基-甲酰基)-丙基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙酯:



进一步优选的式 I 化合物如下：

- (R)-N-氰基甲基-2-羟基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺；  
 (R)-N-(1-氰基-1-噁吩-2-基-甲基)-2-羟基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺；  
 (R)-N-(1-氰基-1-噁吩-2-基-甲基)-3-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-2-羟基-丙酰胺；  
 (R)-N-氰基甲基-3-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-2-羟基-丙酰胺；  
 吗啉-4-甲酸(R)-1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-苯基甲磺酰基-乙酯；  
 吗啉-4-甲酸(R)-1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-乙酯；  
 (R)-(2-甲氧基-乙基)-氨基甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-苯基甲磺酰基-乙酯；  
 (S)-二乙基-氨基甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯；  
 (S)-吡咯烷-1-甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯；  
 (S)-吗啉-4-甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯；  
 (S)-4-乙基-哌嗪-1-甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯；  
 (S)-2-羟基甲基-吡咯烷-1-甲酸(S)-1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯；  
 (S)-(2,2,2-三氟-乙基)-氨基甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯；  
 (S)-(2-羟基乙基)-氨基甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯；  
 (四氢呋喃-2-基甲基)-氨基甲酸(S)-1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯；  
 (S)-氮杂环丁烷-1-甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯；

(S)-环丙基-氨基甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯;

(S)-哌啶-1-甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯;

(S)-(2-甲氧基-乙基)-氨基甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯;

(R)-3-羟基-吡咯烷-1-甲酸(S)-1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯;

(S)-3-羟基-吡咯烷-1-甲酸(S)-1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯;

(S)-吗啉-4-甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-3-环己基-丙酯;

吗啉-4-甲酸(R)-1-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙酯;

吗啉-4-甲酸(R)-1-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基氨基甲酰基]-2-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-乙酯;

吗啉-4-甲酸(R)-1-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基氨基甲酰基]-2-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-乙酯;

吡咯烷-1-甲酸(R)-1-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙酯;

二甲基-氨基甲酸(R)-1-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙酯;

吗啉-4-甲酸(R)-1-[(S)-1-(1-苄基氨基甲酰基-甲酰基)-丙基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙酯;

吗啉-4-甲酸(S)-1-[(S)-1-(噁唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基)-丙基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙酯;

吗啉-4-甲酸(S)-1-[(S)-1-(5-乙基-[1,3,4]噁二唑-2-羰基)-丙基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙酯;

(S)-2-[(R)-3-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-2-羟基-丙酰基氨基]-N-甲氧基-N-甲基-丁酰胺;

(R)-3-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-N-[(S)-1-甲酰基-丙基]-2-羟基-丙酰胺;

(R)-N-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基]-2-羟基-3-苯基-甲磺酰基-丙酰胺;

(S)-3-{3-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-丙酰基氨基}-2-氧代-戊酸苄基酰胺;

N-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基]-3-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-丙酰胺;

N-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-3-苯基-丙基]-3-对甲苯基甲磺酰基-丙酰胺;

3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-N-(1-乙基-2,3-二氧代-3-吡咯烷-1-基-丙基)-丙酰胺;

3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-N-(1-乙基-3-吗啉-4-基-2,3-二氧代-丙基)-丙酰胺;

3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-N-(1-乙基-2,3-二氧代-3-哌嗪-1-基-丙基)-丙酰胺;

3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-N-[3-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -硫代吗啉-4-基)-1-乙基-2,3-二氧代-丙基]-丙酰胺;

3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-N-[1-乙基-3-(4-甲基-磺酰基-哌嗪-1-基)-2,3-二氧代-丙基]-丙酰胺;

3-[3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-丙酰基氨基]-2-氧代-戊酸二甲基酰胺;

3-[3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-丙酰基氨基]-2-氧代-戊酸环戊基乙基-酰胺;

3-[3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-丙酰基氨基]-2-氧代-戊酸苯基酰胺;

3-[3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-丙酰基氨基]-2-氧代-戊酸吡啶-3-基酰胺;

3-[3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-丙酰基氨基]-2-氧代-戊酸(四氢吡喃-4-基)-酰胺;

3-[3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-丙酰基氨基]-2-氧代-戊酸(1-苯甲酰基哌啶-4-基)-酰胺;

3-[3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-丙酰基氨基]-2-氧代-戊酸(2-吗啉-4-基-乙基)-酰胺;

(R)-N-[1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基]-2-(2-硝基-苯基氨基)-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;

N-[1-(1-苯并噁唑-2-羰基)-丙基]-3-苯基甲磺酰基-2-(咪啉-2-基氨基)-丙酰胺;

(R)-N-[1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丁基]-2-(5-硝基-噁唑-2-基氨基)-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;

(2S) (4,4-二氟-2-羟基-5-苯基-戊酸 (1(S)-氰基-3-苯基-丙基)-酰胺);

N-(1(S)-氰基-3-苯基-丙基)-2-(S)-(2-吗啉-4-基-2-氧代-乙氧基)-4-苯基-丁酰胺;

N-(1(S)-氰基-3-苯基-丙基)-2-(S)-氟-4-苯基-丁酰胺;

N-(1(S)-氰基-3-苯基-丙基)-2,2-二氟-4-苯基-丁酰胺;

N-(1(S)-氰基-3-苯基-丙基)-2-(S)-羟基-4-苯基-丁酰胺;

N-(1(S)-氰基-3-苯基-丙基)-2-(R)-羟基-4-苯基-丁酰胺;

N-(1(S)-氰基-3-苯基-丙基)-2-(R)-甲氧基-4-苯基-丁酰胺;

2,2-二氟-5-苯基-戊酸(1-氰基-环丙基)-酰胺;

N-(1(S)-氰基-3-苯基-丙基)-4-苯基-丁酰胺;

2,2-二氟-5-苯基-戊酸((S)-1-氰基-3-苯基-丙基)-酰胺;

N-(4-氰基-1-乙基-哌啶-4-基)-3-环己基-丙酰胺;

N-(4-氰基-1-乙基-哌啶-4-基)-3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-丙酰胺;

(S)-叔丁基-氨基甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯;

(R)-氨基甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-乙酯;

(S)-氨基甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯;

(R)-吗啉-4-甲酸 1-(1-氰基-环丙基氨基甲酰基)-2-苯基甲磺酰基-乙酯;

(R)-吗啉-4-甲酸 1-(4-氰基-四氢吡喃-4-基氨基甲酰基)-2-苯基甲磺酰基-乙酯;

3-环己基-2-羟基-N-[1-(噁唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基)-丙基]-丙酰胺;

(R)-N-[1-(1-苯并噁唑-2-羰基)-丁基]-2-异丙基氨基-3-苯基甲磺酰基丙酰胺;

(R)-N-[1-(1-苯并噁唑-2-羰基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺;

(R)-N-[1-(苯并噁唑-2-羧基)-丁基]-2-二苄基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;

(R)-N-[1-(苯并噁唑-2-羧基)-丁基]-2-二甲基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;

(R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羧基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺;

(R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羧基)-丁基]-2-(1-甲基-哌啶-4-基氨基)-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;

(R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羧基)-丁基]-2-(二噁吩-2-基甲基-氨基)-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;

(R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羧基)-丁基]-2-二苄基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;

(S)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羧基)-丁基]-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-3-噁吩-2-基-丙酰胺;

(S)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羧基)-丁基]-2-异丙基氨基-3-噁吩-2-基-丙酰胺;

(R)-N-[1-(苯并噁唑-2-羧基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺;

(R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羧基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺;

(R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羧基)-丁基]-2-异丙基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;

(R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羧基)-丁基]-2-[(2-甲氧基-乙基)-(四氢吡喃-4-基)-氨基]-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;

(R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羧基)-丁基]-2-环己基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;

(R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羧基)-丁基]-2-二甲基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;

(1S)-N-[1-(苯并噁唑-2-羧基)-丁基]-2-(S)-氟-4-苯基-丁酰胺;

2,2-二氟-5-苯基-戊酸[(S)-1-(苯并噁唑-2-羧基)-丁基]-酰胺;

吗啉-4-甲酸(S)-1-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羧基)-丙基氨基甲酰基]-2-环己基-乙酯;

吗啉-4-甲酸(S)-2-环己基-1-[(S)-1-(噁唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基)-丙基氨基甲酰基]-乙酯;

吗啉-4-甲酸(S)-2-环己基-1-[(S)-1-(5-乙基-[1,3,4]噁二唑-2-羰基)-丙基氨基甲酰基]-乙酯;

吗啉-4-甲酸(S)-2-环己基-1-[(S)-1-(5-苯基-[1,3,4]噁二唑-2-羰基)-丙基氨基甲酰基]-乙酯;

吗啉-4-甲酸(S)-1-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羰基)-丙基氨基甲酰基]-3-环己基-丙酯;

4-[4,4-二甲基-2-(吗啉-4-羰基氧基)-戊酰基氨基]-3-氧代-氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯;

(R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羰基)-丁基]-3-环丙基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺;

(R)-N-[1-(苯并噁唑-2-羰基)-丁基]-2-环己基氨基-3-环丙基甲磺酰基-丙酰胺;

(R)-N-[1-(苯并噁唑-2-羰基)-丁基]-2-环庚基氨基-3-环丙基甲磺酰基-丙酰胺;

(R)-3-苯基甲磺酰基-N-[(S)-3-苯基-1-(噁唑-2-羰基)-丙基]-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺;

(R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羰基)-3-苯基-丙基]-3-环丙基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺;

(R)-3-环丙基甲磺酰基-N-[1-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-羰基)-丙基]-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺;

(R)-3-苯基甲磺酰基-N-[1-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-羰基)-丙基]-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺;

(R)-N-[1-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-羰基)-丙基]-3-苯基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺;

{(R)-1-[1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯;

{(R)-1-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯;

{(S)-1-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基氨基甲酰基]-2-噻吩-2-基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯;

{(R)-1-[1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯;

{(R)-1-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯;

{(R)-1-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基氨基甲酰基]-2-环丙基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯;

(R)-1-{1-[羟基-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)-甲基]-丙基氨基甲酰基}-2-苯基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯;

((R)-2-环丙基甲磺酰基-1-[(S)-1-[(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-羟基-甲基]-丙基氨基甲酰基]-乙基)-氨基甲酸叔丁酯;

{(R)-1-[1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯;

{(R)-1-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-3-苯基-丙基氨基甲酰基]-2-环丙基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯;

{(R)-1-[(S)-1-(羟基-噁唑-2-基-甲基)-3-苯基-丙基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯;

{(R)-1-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基氨基甲酰基]-2-环丙基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯;

(R)-1-{1-[羟基-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)-甲基]-丙基氨基甲酰基}-2-苯基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯;

((R)-2-环丙基甲磺酰基-1-[(S)-1-[(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-羟基-甲基]-丙基氨基甲酰基]-乙基)-氨基甲酸叔丁酯;

{(R)-1-[1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯;

- {(R)-1-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-3-苯基-丙基氨基甲酰基]-2-环丙基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯;
- {(R)-1-[(S)-1-(羟基-噁唑-2-基-甲基)-3-苯基-丙基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯;
- (R)-2-苯基甲磺酰基-1-[(S)-1-[(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-羟基-甲基]-丙基氨基甲酰基]-乙基}-氨基甲酸叔丁酯;
- (R)-N-[1-(苯并噁唑-2-羰基)-丁基]-2-[环丙基甲基-(四氢吡喃-4-基甲基)-氨基]-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;
- (R)-N-[1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-二苄基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;
- (R)-N-[1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺;
- (R)-N-[1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-异丙基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;
- (R)-N-[1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-二甲基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;
- (R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺;
- (R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-(1-甲基-哌啶-4-基氨基)-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;
- (R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-(二-噁吩-2-基甲基-氨基)-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;
- (R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-二苄基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;
- (S)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-3-噁吩-2-基-丙酰胺;
- (S)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-异丙基氨基-3-噁吩-2-基-丙酰胺;

(R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-异丙基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;

(R)-N-[1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺;

(R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺;

(R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺;

(R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-[(2-甲氧基-乙基)-(四氢吡喃-4-基)-氨基]-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;

(R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-环己基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;

(R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-二甲基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;

N-氰基甲基-3-环己基-丙酰胺;

N-氰基甲基-3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-丙酰胺;

3-(3-环己基-丙酰基氨基)-2-氧代-5-苯基-戊酸噁唑-2-基酰胺;

3-环己基-N-(1-甲酰基-3-苯基-丙基)-丙酰胺;

3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-N-[(S)-1-(5-乙基-[1,3,4]噁二唑-2-羰基)-丙基]-丙酰胺;

N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羰基)-丙基]-2-(2-氰基-苯基氨基)-3-环己基-丙酰胺;

N-氰基甲基-3-环己基-2-(4-甲氧基-苯氧基)-丙酰胺;

2-苄氧基-N-氰基甲基-3-环己基-丙酰胺;

(R)-N-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丁基]-2-苄氧基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;

(R)-N-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基]-2-甲氧基甲氧基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;

(S)-N-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丁基]-2-羟基-3-苯基-丙酰胺;

(R)-N-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基]-3-苯基甲磺酰基-2-三异丙基甲硅烷基氧基-丙酰胺;

(R)-N-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基]-2-羟基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;

(R)-2-羟基-3-苯基甲磺酰基-N-[(S)-1-(1-哒嗪-3-基-甲酰基)-丁基]-丙酰胺;

(S)-3-((R)-2-羟基-3-苯基甲磺酰基-丙酰基氨基)-2-氧代-戊酸苄基酰胺;

(R)-N-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基]-3-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-2-羟基-丙酰胺;

(R)-N-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基]-3-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-2-羟基-丙酰胺;

(2R,5S)-2-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基甲基]-6-乙氧基-5-乙基-吗啉-3-酮;

及其相应的 N-氧化物、前药、保护的衍生物、单独的异构体和异构体的混合物; 所述化合物及其 N-氧化物、前药、保护的衍生物、单独的异构体和异构体的混合物的可药用盐和溶剂化物(例如水合物)。

#### 药理学和用途:

本发明的化合物是组织蛋白酶 S 的选择性抑制剂, 因此, 可用于治疗组织蛋白酶 S 的活性与疾病的病理学和/或症状学有关的疾病。例如, 本发明的化合物可用于治疗自身免疫疾病, 包括但不限于, 幼年型糖尿病、多发性硬化、寻常性天疱疮、格雷夫斯病、重症肌无力、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎和桥本甲状腺炎; 过敏性疾病, 包括但不限于, 哮喘; 和同种异基因的免疫应答, 包括但不限于器官移植和组织移植。

组织蛋白酶 S 还与涉及过度弹性组织解离的疾病例如慢性阻塞性肺疾病(例如肺气肿)、细支气管炎、哮喘和支气管炎中的过度呼吸道弹性组织解离、肺炎和心血管疾病如斑块破裂和动脉粥样化有关。组织蛋白酶 S 与原纤维的形成有关, 因此, 组织蛋白酶 S 的抑制剂可用于治疗系统性淀粉样变性。

本发明化合物的半胱氨酸蛋白酶抑制活性可以通过本领域普通技术人员已知的方法证实。用于测定蛋白酶活性以及待测化合物对其抑制作用的适宜的体外试验是已知的。通常，该试验测定由蛋白酶诱导的肽底物的水解。用于测定蛋白酶抑制活性的试验的详细描述参见下文的“酶试验实施例”。

#### 给药和药物组合物：

通常，可将式 I 化合物通过本领域已知的任何常规的和可接受的方式以治疗有效量给药，可单独给药或与一种或多种其它治疗剂联合给药。治疗有效量可以在宽范围内变化，这取决于疾病的严重程度、个体的年龄和相对健康情况、所用化合物的效能以及其它因素。例如，式 I 化合物的治疗有效量可以是约 1 微克/千克体重( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )/天至约 60 毫克/千克体重( $\text{mg}/\text{kg}$ )/天，通常是约  $1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$  至约  $20\text{mg}/\text{kg}/\text{天}$ 。因此，对于 80kg 的人类患者，治疗有效量可以是约  $80\mu\text{g}/\text{天}$  至约  $4.8\text{g}/\text{天}$ ，通常是约  $80\mu\text{g}/\text{天}$  至约  $1.6\text{g}/\text{天}$ 。一般地，本领域的普通技术人员根据自己的知识以及本申请公开的内容能够确定用于治疗特定疾病的式 I 化合物的治疗有效量。

可将式 I 化合物以药物组合物的形式通过如下途径之一进行给药：口服给药、全身性给药(例如经皮、鼻内或通过栓剂给药)或胃肠外给药(例如肌肉内、静脉内或皮下给药)。组合物可以是片剂、丸剂、胶囊、半固体、散剂、缓释制剂、溶液、混悬液、酏剂、气溶胶或任何其它适当的组合物的形式，并且通常包含与至少一种可药用赋形剂相混合的式 I 化合物。可接受的赋形剂是无毒、有助于给药的，并且不会不利地影响活性成分的治疗效果。这样的赋形剂可以是本领域技术人员常用的任何固体、液体、半固体或，在气溶胶组合物的情况下，气态的赋形剂。

固体的药用赋形剂包括淀粉、纤维素、滑石、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、大米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸镁、硬脂酸钠、甘油单硬脂酸酯、氯化钠、脱脂乳粉等。液体和半固体的赋形剂可选自水、乙醇、甘油、丙二醇和各种油类，包括来自石油、动物、植物或合成的油类(例如

花生油、豆油、矿物油、芝麻油等)。优选的液体载体、特别是用于可注射溶液的载体包括水、盐水、葡萄糖水溶液和乙二醇。

组合物中式 I 化合物的量可以在宽范围内变化,这取决于制剂的类型、单位剂量的大小、赋形剂的种类以及药学领域的技术人员已知的其它因素。通常,用于治疗特定疾病的式 I 化合物的组合物含有 0.01%wt 至 10%wt、优选 0.3%wt 至 1%wt 的活性成分,其余的物质是赋形剂。优选将药物组合物以单个的单位剂量形式给药以进行连续治疗,或者,当特别需要缓解症状时,以单个的单位剂量形式随意给药。含有式 I 化合物的代表性的药物制剂记载于以下实施例 15 中。

化学过程:

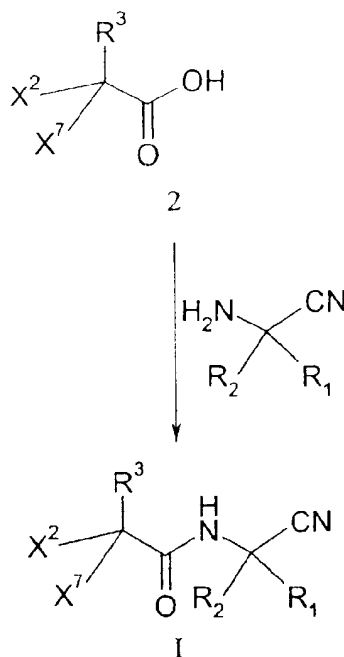
制备式 I 化合物的方法:

本发明的化合物可通过采用或改进已知的方法,即以前用过的方法或文献中所描述的方法、例如 R. C. Larock 在 *Comprehensive Organic Transformations*, VCH 出版商, 1989 中所述的方法来制备。

在下文所述的反应中,可能有必要保护终产物中所需的反应性官能团例如羟基、氨基、亚氨基、巯基或羧基,以避免其参与不希望的反应。可以根据标准实践使用常规保护基,例如参见 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts 的“*Protective Groups in Organic Chemistry*” John Wiley and Sons, 1991。

其中  $X^1$  是  $-NHC(R^1)(R^2)X^3$  的式 I 化合物可按照如下反应方案 1 所述的方式进行制备:

## 反应方案 1



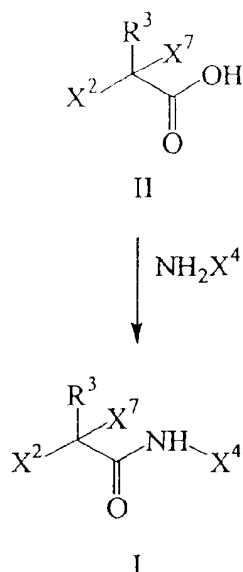
其中各 X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>7</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 如本发明概述中的式 I 所定义。

式 I 化合物可通过将式 II 的酸与式 NH<sub>2</sub>CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>X<sup>3</sup> 的氨基化合物缩合来制备。缩合反应可用适当的偶联剂(例如苯并三唑-1-基氧基三吡咯烷基磷六氟磷酸盐(PyBOP®)、四甲基脲六氟磷酸盐(HATU)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDCI)、O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(HBTU)、1,3-二环己基碳二亚胺(DCC)、N-环己基碳二亚胺、N'-甲基聚苯乙烯等)以及任选的适宜催化剂(例如 1-羟基苯并三唑(HOBT)、1-羟基-7-氮杂苯并三唑(HOAt)、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3,等)以及非亲核性的碱(例如三乙胺、N-甲基吗啉等或其任何的适宜组合)在室温下进行,并且需要 5 至 10 小时来完成。

氧化步骤,如果需要的话,可以用氧化剂(例如 OXone®、间氯过苯甲酸等)在适当的溶剂(例如甲醇、水等或其任何的适宜组合)中在室温下进行,并且需要 16 至 24 小时来完成。关于通过反应方案 1 的方法合成式 I 化合物的详细描述列于以下实施例 1 至 10 中。

其中的 X<sup>1</sup> 是 -NHX<sup>4</sup> 的式 I 化合物可按照如下反应方案 2 所述的方式进行制备:

## 反应方案 2



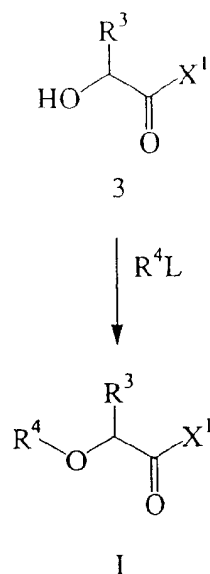
其中的各  $\text{X}^2$ 、 $\text{X}^4$ 、 $\text{X}^7$  和  $\text{R}^3$  如本发明概述中的式 I 所定义。

式 I 化合物可通过将式 II 的酸与式  $\text{NH}_2\text{X}^4$  的氨基化合物缩合来制备。缩合反应可用适当的偶联剂(例如苯并三唑-1-基氧基三吡咯烷基磷六氟磷酸盐(PyBOP®)、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐(HATU)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDCI)、O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(HBTU)、1,3-二环己基碳二亚胺(DCC)、N-环己基碳二亚胺、N'-甲基聚苯乙烯等)以及任选的适宜催化剂(例如 1-羟基苯并三唑(HOBT)、1-羟基-7-氮杂苯并三唑(HOAT)等)以及非亲核性的碱(例如三乙胺、N-甲基吗啉等或其任何的适宜组合)在室温下进行,并且需要 5 至 10 小时来完成。

氧化步骤,如果需要的话,可以用氧化剂(例如 OXone®、间氯过苯甲酸等)在适当的溶剂(例如甲醇、水等或其任何的适宜组合)中在室温下进行,并且需要 16 至 24 小时来完成。

其中的  $\text{X}^2$  是  $-\text{OR}^4$  的式 I 化合物可通过将式 3 化合物与式  $\text{R}^4\text{L}$  的化合物按照以下反应方案反应来制备:

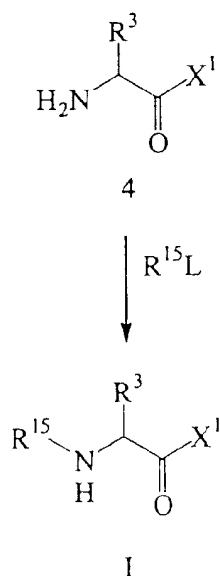
## 反应方案 3



其中 L 是离去基团且  $\text{X}^1$ 、 $\text{R}^3$  和  $\text{R}^4$  如本发明概述中所定义。关于通过上述方法合成式 I 化合物的详细描述列于以下实施例 4 中。

其中的  $\text{X}^2$  是  $-\text{NHR}^{15}$  的式 I 化合物可通过将式 4 化合物与式  $\text{R}^{15}\text{L}$  的化合物按照以下反应方案反应来制备：

## 反应方案 4



其中 L 是离去基团且  $\text{X}^1$ 、 $\text{R}^3$  和  $\text{R}^{15}$  如本发明概述中所定义。关于通过以上所述的方法合成式 I 化合物的详细描述在下文中给出。

制备式 I 化合物的其它方法:

式 I 化合物的可药用酸加成盐可通过将化合物的游离碱形式与可药用的无机或有机酸反应来制备。另外,式 I 化合物的可药用碱加成盐可通过将化合物的游离酸形式与可药用的无机或有机碱反应来制备。适于制备式 I 化合物的可药用盐的无机和有机酸和碱如本申请的定义部分所述。或者,式 I 化合物的盐形式可以用原料或中间体的盐来制备。

式 I 化合物的游离酸或游离碱形式可以用相应的碱加成盐或酸加成盐形式来制备。例如,通过用适宜的碱(例如氢氧化铵溶液、氢氧化钠等)处理可以将酸加成盐形式的式 I 化合物转化成相应的游离碱。通过用适宜的酸(例如盐酸等)处理可以将碱加成盐形式的式 I 化合物转化成相应的游离酸。

式 I 化合物的 N-氧化物可通过本领域普通技术人员已知的方法制备。例如,N-氧化物可通过用氧化剂(例如过三氟乙酸、过马来酸、过苯甲酸、过乙酸、间-氯过氧苯甲酸等)在适宜的惰性有机溶剂(例如卤代烃诸如二氯甲烷)中大约在 0°C 下处理式 I 化合物的非氧化形式来制备。或者,式 I 化合物的 N-氧化物可以用适当原料的 N-氧化物制备。

非氧化形式的式 I 化合物可以从式 I 化合物的 N-氧化物通过用还原剂(例如硫、二氧化硫、三苯基膦、硼氢化锂、硼氢化钠、三氯化磷、三溴化磷等)在适宜的惰性有机溶剂(例如乙腈、乙醇、含水二噁烷等)中在 0 至 80°C 下进行处理来制备。

式 I 化合物的前药衍生物可通过本领域普通技术人员已知的方法制备(例如,更详细的描述可以参见 Saulnier 等(1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 4, p. 1985)。例如,适当的前药可通过将未衍生化的式 I 化合物与适宜的氨基甲酰化试剂(例如 1,1-酰氧基烷基氯甲酸酯、对-硝基苯基碳酸酯等)反应来制备。

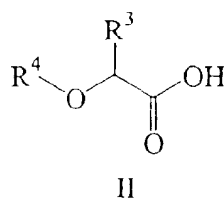
式 I 化合物的保护的衍生物可通过本领域普通技术人员已知的方法制备。对可用于产生保护基及其除去的技术的详细描述可参见 T. W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第 3 版, John Wiley & Sons, Inc. 1999。

本发明的化合物可以以溶剂化物(例如水合物)的形式在本发明的方法中适宜地制备或形成。本发明化合物的水合物可使用有机溶剂诸如二氧芑、四氢呋喃或甲醇通过用水/有机溶剂混合物进行重结晶方便地制得。

式 I 化合物可以通过如下描述以其单独的立体异构体的形式制得：将化合物的外消旋混合物与旋光性拆分试剂反应以形成一对非对映体化合物，然后分离非对映体并回收光学纯的异构体。虽然对映体的拆分可用式 I 化合物的共价非对映体衍生物进行，但是优选可解离的配合物(例如结晶状的非对映体盐)。非对映体具有不同的物理性质(例如熔点、沸点、溶解度、反应率等)，并且可利用这些不同点方便地进行分离。非对映体可通过色谱或优选通过基于溶解度差异的分离/拆分技术进行分离。然后通过不会导致外消旋的任何实用方法回收光学纯的对映体以及拆分试剂。关于适于从外消旋混合物中拆分化合物的立体异构体的技术的更详细描述可参见 Jean Jacques Andre Collet, Samuel H. Wilen, *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, John Wiley & Sons, Inc. (1981)。

总之，式 I 化合物可通过包括如下步骤的方法制备：

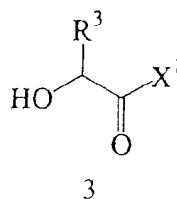
(A) 将式 II 化合物：



与式  $\text{NH}_2\text{CR}^1\text{R}^2\text{X}^3$  的化合物反应，其中  $\text{X}^3$ 、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$  和  $\text{R}^4$  如本发明概述中关于式 I 的定义；或者

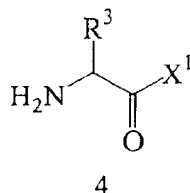
(B) 将式 II 化合物与式  $\text{NH}_2\text{X}^4$  的化合物反应，其中  $\text{X}^4$ 、 $\text{R}^3$  和  $\text{R}^4$  如本发明概述中关于式 I 的定义；或者

(C) 将式 3 化合物：



与式 R<sup>4</sup>L 的化合物反应，其中 X<sup>1</sup>、R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 如本发明概述中的定义并且 L 是离去基团；或者

(D) 将式 4 化合物：



与式 R<sup>15</sup>L 的化合物反应，其中 X<sup>1</sup>、R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 如本发明概述中所定义并且 L 是离去基团；然后

(E) 任选地将式 I 化合物转化成可药用盐；

(F) 任选地将式 I 化合物的盐形式转化成非盐形式；

(G) 任选地将式 I 化合物的非氧化形式转化成可药用的 N-氧化物；

(H) 任选地将式 I 化合物的 N-氧化物形式转化成其非氧化形式；

(I) 任选地从异构体的混合物中拆分式 I 化合物的单独的异构体；

(J) 任选地将非衍生化的式 I 化合物转化成可药用的前药衍生物；并

且

(K) 任选地将式 I 化合物的前药衍生物转化成其非衍生化的形式。

实施例：

通过以下实施例进一步举例说明本发明，这些实施例描述了本发明的式 I 和式 II 化合物(实施例)和中间体(参考实施例)的制备，但本发明不限于此。

#### LC/MS-方法：

LC/MS (方法 A)：

质谱(MS)-LCT 飞行时间(Micromass UK Ltd) 系列号 KA014

离子化方式：电雾化(正离子)

扫描：Tof MS (全扫描 m/z 100-1200, 共 0.4s @ 50us/扫描)中心模式

液相色谱(LC): 惠普 HP1100 系列高压梯度泵(序列号 US80301343)和脱气装置(序列号 JP73008973)

流动相:

A = 水+ 0.05% TFA (三氟乙酸)缓冲液

B = 乙腈+ 0.05% TFA 缓冲液

梯度: 在 5 分钟内 5% B 至 100% B

柱: Hypersil BDS C-18, 3 $\mu$ , 4.6mm  $\times$  50mm 反相

注射体积: 5 $\mu$ L

流速: 以 1ml/分钟的流速流过柱子和 UV 监测器, 在经过 UV 检测器之后分流, 使得流向 ELS 检测器的流速为 0.75ml/分钟而流向质谱的流速为 0.25ml/分钟。

辅助检测器: (i) 惠普 HP1100 型系列 UV 检测器(序列号 JP73704703) 波长 = 220nm

(ii) Sedere (法国) SEDEX 75 型蒸发光散射(ELS)检测器(序列号 9970002A)

温度=46 $^{\circ}$ C, 氮气压力= 4 巴

自动进样器/注射器: Gilson 215 型 Liquid Handler + 819 型注射阀(序列号 259E8280)

LC/MS (方法 B):

与方法 A 相同, 但梯度不同: 在 3 分钟内从 5% B 至 90% B, 在 2 分钟内从 90% B 至 100% B

LC/MS (方法 C):

质谱(MS)-LCT 飞行时间(Micromass UK Ltd)序列号 KA014

离子化方式: 电雾化(正离子)

扫描: Tof MS (全扫描 m/z 100-1200, 共 0.4s @ 50 $\mu$ s/扫描)中心模式

液相色谱(LC): 惠普 HP1100 系列高压梯度泵(序列号 US80301343)和脱气装置(序列号 JP73008973)

流动相:

A = 水 + 0.1% 甲酸缓冲液

B = 乙腈 + 0.1% 甲酸缓冲液

梯度: 在 3 分钟内从 5% B 至 90% B, 在 2 分钟内从 90% B 至 100% B

柱: Phenomenex Synergi C-18, 2 $\mu$ , 4.mm  $\times$  20mm 反相

注射体积: 5 $\mu$ L

流速: 以 1ml/分钟的流速流过柱子和 UV 监测器, 在经过 UV 检测器之后分流, 使得流向 ELS 检测器的流速为 0.75ml/分钟而流向质谱的流速为 0.25ml/分钟。

辅助检测器: (i) 惠普 HP1100 型系列 UV 检测器(序列号 JP73704703) 波长 = 220nm

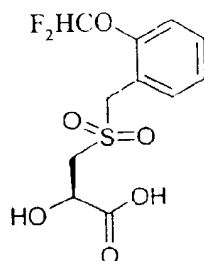
(ii) Sedere (法国) SEDEX 75 型蒸发光散射(ELS)检测器(序列号 9970002A)

温度=46 $^{\circ}$ C, 氮气压力=4 巴

自动进样器/注射器: Gilson 215 型 Liquid Handler + 819 型注射阀(序列号 259E8280)

### 参考实施例 1

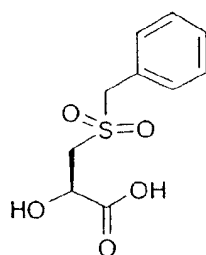
(a) (R)-3-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-2-羟基-丙酸



将(R)-2-叔丁氧基羧基氨基-3-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]丙酸(5.19g)的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20mL)溶液用三氟乙酸(20mL)在室温下处理。2 小时后, 将反应混合物减压浓缩。将得到的白色固体溶于 1M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (100mL)

和二噁烷(30mL)。将溶液冷却至 0℃，加入 NaNO<sub>2</sub> (1.95g 在 50mL 水中的溶液)并搅拌 1 小时。将反应混合物在室温下搅拌过夜。然后将产物浓缩并用乙酸乙酯萃取，用无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥，过滤，浓缩然后用乙酸乙酯重结晶得到(R)-3-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-2-羟基-丙酸(2.36g)。

(b) (R)-2-羟基-3-苯基甲磺酰基-丙酸



按照与以上参考实施例 1 (a)类似的方式进行反应，但使用(R)-2-叔丁氧基羰基氨基-3-[苯基甲磺酰基]-丙酸制得(R)-2-羟基-3-苯基甲磺酰基-丙酸。

### 参考实施例 2

(R)-2-氨基-N-甲氧基-N-甲基-丁酰胺

向[(R)-1-(甲氧基-甲基-氨基甲酰基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯(4.92g, 20mmol)的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20ml)溶液中在室温下加入 TFA (10mL)。搅拌 2 小时后，将反应混合物在减压下浓缩至干得到(R)-2-氨基-N-甲氧基-N-甲基-丁酰胺 TFA 盐(5.4g)。

### 参考实施例 3

(R)-3-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-2-三异丙基甲硅烷基氧基-丙酸

将(R)-3-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-2-羟基-丙酸(7.0g, 22.58mmol)的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50mL)溶液与 2,6-二甲基吡啶(12.09g, 112.9mmol)和三异丙基甲硅烷基-三氟甲磺酸酯(20.75g, 67.74mmol)在-78℃下反应 1 小时。将反应混合物升温至室温，然后通过加入饱和氯化铵溶液终止反应。

将产物用乙酸乙酯萃取，减压除去溶剂，然后将油状残余物溶于 EtOH:THF:H<sub>2</sub>O (3:1:1, 60mL)。在室温下加入固体 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (24g)并将混合物搅拌 1 小时，过滤，用乙酸乙酯萃取，用无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥，过滤然后浓缩得到(R)-3-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-2-三异丙基甲硅烷基氧基-丙酸(8.58g)。

按照参考实施例 3 的方法制得如下中间体：

(R)-3-苯基甲磺酰基-2-三异丙基甲硅烷基氧基-丙酸

#### 参考实施例 4

3-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-丙酸

将[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基]-甲硫醇(190mg, 1.0mmol)、丙烯酸(69 $\mu$ L, 1.0mmol)、二异丙基乙基胺(440 $\mu$ L, 1.1mmol)和 0.5mL 二甲基甲酰胺的混合物在 45 $^{\circ}$ C 下搅拌 4 小时。加入乙醚(5mL)和 1N HCl (2mL)。分层，将有机层用 1N HCl (2mL)洗涤，用 MgSO<sub>4</sub> 干燥然后浓缩。将形成的油状物溶于甲醇(5mL)，用 Oxone<sup>®</sup> (921mg, 1.5mmol)的水溶液(5mL)处理，然后搅拌 1 小时。减压除去甲醇并加入 20mL 水。将混合物用两份 60mL 的乙酸乙酯萃取，用 MgSO<sub>4</sub> 干燥，然后浓缩得到 3-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-丙酸(160mg; 0.54mmol, 收率：54%)。

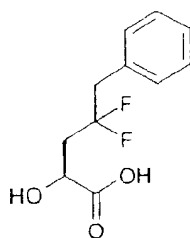
#### 参考实施例 5

3-苄硫基-2-(2-硝基-苯基氨基)-丙酸

将 S-苄基半胱氨酸(1.06g, 5.0mmol)、2-氟硝基苯(1.05mL, 10.0mmol)、碳酸钾(1.38g, 10.0mmol)和二甲基甲酰胺(3mL)混合并在 100 $^{\circ}$ C 下搅拌 4 小时。将混合物用 40mL 水稀释并用两份 15mL 的乙醚洗涤。将水层用 6N HCl 酸化至 pH 4 并用两份 30mL 的乙酸乙酯萃取。将乙酸乙酯层用 MgSO<sub>4</sub> 干燥然后浓缩。加入乙醚然后倾析得到 3-苄硫基-2-(2-硝基-苯基氨基)-丙酸(541mg, 1.63mmol, 收率：33%)。

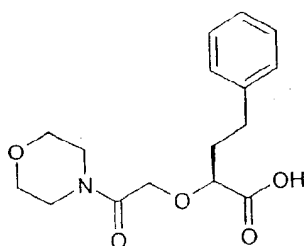
参考实施例 6**(R)-3-苄硫基-2-(5-硝基-噻唑-2-基氨基)-丙酸**

将 S-苄基半胱氨酸(0.845g, 4mmol)和二(三甲基甲硅烷基)乙酰胺(3mL, 16mmol)在 75℃ 下搅拌 1 小时。加入 2-溴-5-硝基噻唑(837mg, 4mmol)和甲苯(8mL)并将混合物在 100℃ 下搅拌 1 天。减压除去甲苯。将残余物在 5mL 二噁烷和 5mL 1N HCl 中搅拌 30 分钟。减压除去二噁烷, 然后将混合物用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 碱化并用 50mL 乙酸乙酯洗涤。将水层用 6N HCl 酸化并用两份 25mL 的乙酸乙酯萃取, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 浓缩并用 5-10% 甲醇/二氯甲烷的梯度进行色谱分离得到(R)-3-苄硫基-2-(5-硝基-噻唑-2-基氨基)-丙酸(42.7mg, 0.123mmol, 收率: 3%)。

参考实施例 7**(2S)-4,4-二氟-2-羟基-5-苯基-戊酸**

向(S)-2-氨基-4,4-二氟-5-苯基-戊酸(1.0mmol, 230mg)在水(3mL)中的悬浮液中滴加 2M 硫酸直至固体溶解(约 3mL)。然后滴加亚硝酸钠(1.5 当量, 1.5mmol, 104mg)的 1ml 水溶液。将混合物在室温下搅拌 21 小时, 然后用乙醚(30ml)萃取两次。将有机层用 MgSO<sub>4</sub> 干燥。然后真空浓缩得到白色固体状的(2S)-4,4-二氟-2-羟基-5-苯基-戊酸(90mg, 39%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.3 (m, 5H), 5.6 (b, 1H), 4.61 (dd, J=8.5, 2.9Hz, 1H), 3.3 (t, J=16.8Hz, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.2 (m, 2H)。

参考实施例 8**2-(S)-(2-吗啉-4-基-2-氧代-乙氧基)-4-苯基-丁酸**



步骤(i): 向冷却(0℃)的(2R)-2-羟基-4-苯基丁酸乙酯(1.81g, 8.71mmol)、4-硝基-苯甲酸(1.1 当量, 9.56mmol, 1.598g)和三苯基膦(1.1 当量, 9.5mmol, 2.50g)的干燥 THF (80mL)溶液中在氮气气氛下缓慢加入偶氮二甲酸二乙酯(1.1 当量, 9.56 mmol, 1.67g)。将混合物在 0℃下搅拌 2.5 小时, 然后真空浓缩。将残余物用乙酸乙酯和庚烷的混合物(1:3, 150mL)研制, 然后滤出形成的固体。将滤液真空浓缩并用 110g 硅胶纯化, 用乙酸乙酯和庚烷的混合物(1:4, v/v)洗脱得到 4-硝基-苯甲酸(S)-1-乙氧基羰基-3-苯基-丙酯(3.4g, 98%)。

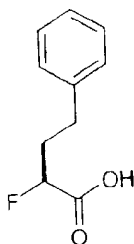
步骤(ii): 向冷却(0℃)的 4-硝基-苯甲酸(S)-1-乙氧基羰基-3-苯基-丙酯(2.04g, 5.83mmol)的 MeOH (30mL)溶液中加入碳酸钾(1.5 当量, 8.75mmol, 1.21g)。将混合物在 0℃下搅拌 5 分钟, 然后在室温下搅拌 1.5 小时并真空浓缩。将残余物在水(40mL)和乙酸乙酯(40mL)之间进行分配。将有机层用  $MgSO_4$  干燥然后真空浓缩。将残余物用 35g 硅胶纯化, 用二氯甲烷洗脱得到无色油状的(2S)-2-羟基-4-苯基-丁酸甲酯(933mg, 82%)。

步骤(iii): 向(2S)-2-羟基-4-苯基-丁酸甲酯(300mg, 1.54mmol)的干燥 DMF (3mL)溶液中于氮气气氛下加入氢氧化钠(60%, 1.5 当量, 2.32mmol, 92.7mg)。5 分钟后, 加入 4-(2-氯乙酰基)吗啉(1.1 当量, 1.69mmol, 277mg)并将混合物在室温下搅拌 24 小时, 然后用水(60mL)稀释并用 1N HCl 中和。将水溶液用乙酸乙酯(40mL)萃取两次。将有机层用水(50mL)洗涤, 用  $MgSO_4$  干燥然后真空浓缩。将残余物用 35g 硅胶纯化, 用乙酸乙酯洗脱, 然后用 5% MeOH 的乙酸乙酯溶液洗脱得到(S)-2-(2-吗啉-4-基-2-氧代-乙氧基)-4-苯基-丁酸甲酯(117mg, 24%)。

步骤(iv): 向(S)-2-(2-吗啉-4-基-2-氧代-乙氧基)-4-苯基-丁酸甲酯(117mg, 0.36mmol)的 MeOH : H<sub>2</sub>O (2:1 v/v, 3mL)溶液中加入水合氢氧化锂(2.0 当量, 0.73mmol, 30.5mg)。将混合物在室温下搅拌 5 小时, 然后用水(30mL)稀释并用乙醚(30mL)萃取。将水层用 1N HCl 酸化并用乙醚(30mL)萃取两次。将酸性萃取液用 MgSO<sub>4</sub> 干燥然后真空浓缩得到无色油状的(S)-2-(2-吗啉-4-基-2-氧代-乙氧基)-4-苯基-丁酸(85.5mg, 77%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 10.5 (b, 1H), 7.2 (m, 5H), 4.55 (d, J=15.2 Hz, 1H), 4.14 (d, J=15.2 Hz, 1H), 3.9 (dd, J=7.6, 4.2 Hz, 1H), 4.6 (m, 6H), 3.4 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 2.15 (m, 1H)。LC/MS 96% (M+1) 308。

### 参考实施例 9

#### (2S)-2-氟-4-苯基-丁酸



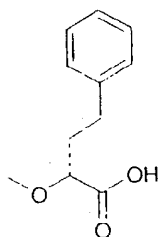
步骤(i): 向冷却(0℃)的(2R)-2-羟基-4-苯基-丁酸甲酯(1.00g, 4.80mmol)的干燥二氯甲烷(3mL)溶液中加入 DAST (3.0 当量, 14.4mmol, 2.32g)。将混合物在室温下搅拌 18 小时, 然后用二氯甲烷(20mL)稀释并用饱和碳酸氢钠(150mL)小心地终止反应。将水层用二氯甲烷(30mL)萃取, 将有机层用 MgSO<sub>4</sub> 干燥然后真空浓缩。将残余物用 90g 硅胶纯化, 用二氯甲烷和庚烷的混合物(1:2 然后是 1:1, v/v)洗脱得到浅黄色油状的 2S-氟-4-苯基-丁酸甲酯(578mg, 57%)。

步骤(ii): 向 2S-氟-4-苯基-丁酸酯(577mg, 2.74mmol)在 MeOH: H<sub>2</sub>O 的混合物(2:1 v/v, 6mL)中的溶液中加入一水合氢氧化锂(1.5 当量, 4.11mmol, 173mg)。将混合物在室温下搅拌 5 小时然后真空浓缩。将残余物用水(30mL)

稀释然后用乙醚(20mL)萃取。将水层用 HCl 酸化并用乙醚(30mL)萃取。将酸性萃取液用 MgSO<sub>4</sub> 干燥然后真空浓缩得到黄色油状的 2(S)-氟-4-苯基-丁酸(486mg, 97%)。 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.5 (b, 1H), 7.3 (m, 5H), 4.95 (ddd, J=48.9, 6.9, 5.4 Hz, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.25 (m, 2H)。 MS (CI) M+1 183。

### 参考实施例 10

#### 2(R)-甲氧基-4-苯基-丁酸



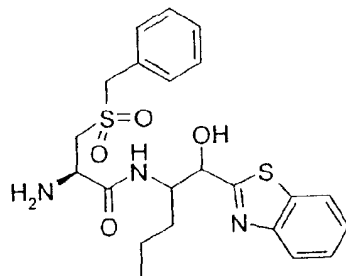
步骤 1: 向(2R)-2-羟基-4-苯基-丁酸乙酯(500mg, 2.40mmol)的干燥 DMF (4mL)溶液中于氮气氛下加入氢氧化钠(60%, 2.0 当量, 4.80mmol, 192mg), 然后加入碘甲烷(3.0 当量, 7.20mmol, 1.02g)。将混合物在室温下搅拌 22 小时, 然后用 NH<sub>4</sub>Cl (100mL)稀释并用乙酸乙酯(50mL)萃取。将有机层用 MgSO<sub>4</sub> 干燥然后真空浓缩。将残余物用 35g 硅胶纯化, 用乙酸乙酯/庚烷(1:3, v/v)洗脱得到(R)-2-甲氧基-4-苯基-丁酸乙酯(480mg, 90%)。

步骤 2: 向(R)-2-甲氧基-4-苯基-丁酸乙酯(480mg, 2.8mmol)的 MeOH: H<sub>2</sub>O (2:1 v/v, 9mL)溶液中加入水合氢氧化锂(2.0 当量, 4.32mmol, 181mg)。将混合物在室温下搅拌 2.5 小时, 然后用水(20mL)稀释并用乙醚(20mL)萃取。将水层用 1N HCl 酸化然后用乙醚(30mL)萃取两次。将合并的萃取液用 MgSO<sub>4</sub> 干燥然后真空浓缩得到无色固体状的 2(R)-甲氧基-4-苯基-丁酸(426mg, 定量)。 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.25 (m, 5H), 3.8 (dd, J=6.8, 5.2 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.78 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.1 (m, 2H)。 MS (CI) M 194。

按照参考实施例 10 的方式进行反应, 但在步骤 2 中使用苜基溴制得如下中间体: 2(R)-苜氧基-4-苯基-丁酸。

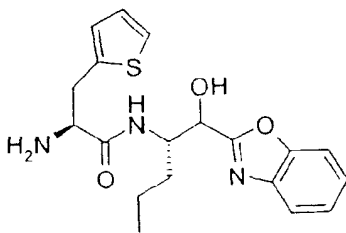
### 参考实施例 11

(a) (R)-2-氨基-N-[1-(苯并噻唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺



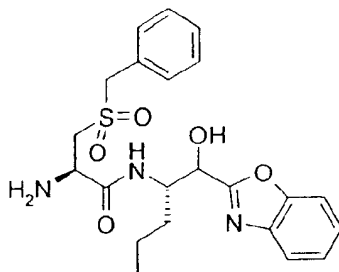
将{(R)-1-[1-(苯并噻唑-2-基-羟基-甲基)-丁基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯{888mg, 1.58mmol, 实施例 27(a)}的二氯甲烷(5mL)溶液用三氟乙酸(5mL)处理。将混合物在室温下搅拌1小时然后蒸发。将残余物溶于二氯甲烷(20mL),然后将该溶液用 Silicycle Triamine (4.3g, 16mmol)处理。将混合物在室温下搅拌2小时然后过滤。将滤液蒸发得到标题化合物(692mg, 94%)。LC/MS  $m/z=562$  (M+H)。

(b) (S)-2-氨基-N-[(S)-1-(苯并噻唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-3-噻吩-2-基-丙酰胺



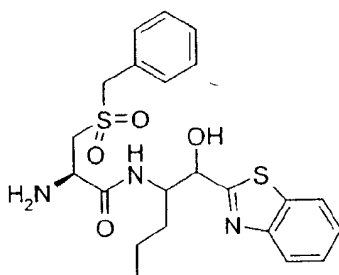
按照与以上参考实施例 11(a)类似的方式进行反应,但使用{(S)-1-[(S)-1-(苯并噻唑-2-基-羟基-甲基)-丁基氨基甲酰基]-2-噻吩-2-基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯{790mg, 1.67mmol, 实施例 27(c)}并将反应产物进行快速硅胶色谱,用乙酸乙酯和甲醇的混合物(9:1, v/v)洗脱制得(S)-2-氨基-N-[(S)-1-(苯并噻唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-3-噻吩-2-基-丙酰胺(415mg, 66%)。LC/MS  $m/z=374$  (M+H)。

(c) (R)-2-氨基-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺



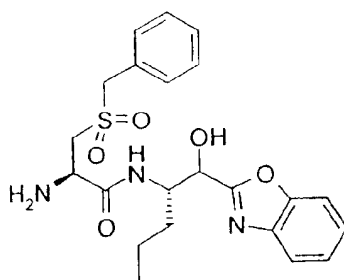
按照与以上参考实施例 11(a)类似的方式进行反应，但使用{(R)-1-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯{908mg, 1.66mmol, 实施例 27(b)}制得(R)-2-氨基-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺(726mg, 98%)。LC/MS  $m/z=446$  (M+H)。

(d) (R)-2-氨基-N-[1-(苯并噻唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基丙酰胺



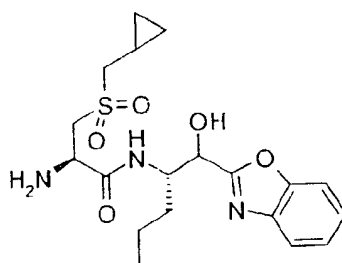
按照与以上参考实施例 11(a)类似的方式进行反应，但使用{(R)-1-[1-(苯并噻唑-2-基-羟基-甲基)-丁基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯{0.63mmol, 实施例 27(d)}制得(R)-2-氨基-N-[1-(苯并噻唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺(212mg, 73%)。LC/MS  $m/z=462$  (M+H)。

(e) (R)-2-氨基-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基丙酰胺



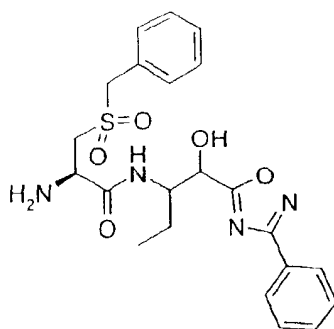
按照与以上参考实施例 11(a)类似的方式进行反应，但使用{(R)-1-[(S)-1-(苯并咪唑-2-基-羟基-甲基)-丁基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯{1.7mmol, 实施例 27(e)}制得(R)-2-氨基-N-[(S)-1-(苯并咪唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺(726mg, 98%)。LC/MS  $m/z=446$  (M+H)。

(f) (R)-2-氨基-N-[(S)-1-(苯并咪唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-3-环丙基甲磺酰基-丙酰胺



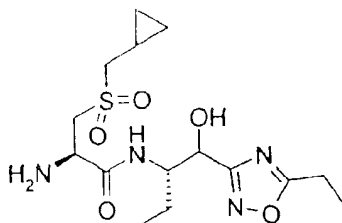
按照与以上参考实施例 11(a)类似的方式进行反应，但使用{(R)-1-[(S)-1-(苯并咪唑-2-基-羟基-甲基)-丁基氨基甲酰基]-2-环丙基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯{450mg, 0.88mmol, 实施例 27(f)}制得(R)-2-氨基-N-[(S)-1-(苯并咪唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-3-环丙基甲磺酰基-丙酰胺(360mg, 0.879mmol, 100%)。LC/MS  $m/z=410$  (M+H)。

(g) (R)-2-氨基-N-{1-[羟基-(3-苯基-1,2,4-咪唑-5-基)-甲基]-丙基}-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺



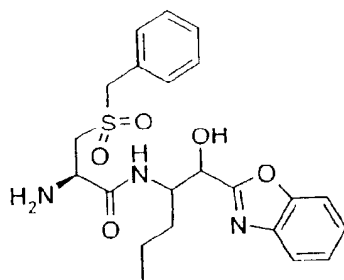
按照与以上参考实施例 11(a)类似的方式进行反应,但使用(R)-1-[1-(羟基-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)-甲基)-丙基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙基)-氨基甲酸叔丁酯{实施例 27(g)}制得(R)-2-氨基-N-[1-(羟基-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)-甲基)-丙基]-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺。LC/MS  $m/z=481$  (M+Na), 459 (M+H)。

(h) (R)-2-氨基-3-环丙基甲磺酰基-N-[(S)-1-[(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-羟基-甲基]-丙基]-丙酰胺



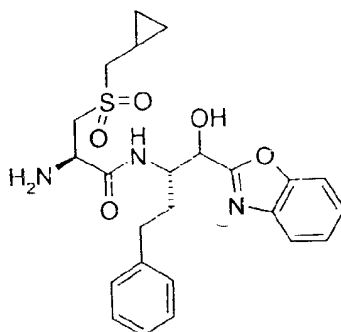
按照与以上参考实施例 11(a)类似的方式进行反应,但使用((R)-2-环丙基甲磺酰基-1-[(S)-1-[(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-羟基-甲基]-丙基氨基甲酰基]-乙基)-氨基甲酸叔丁酯{实施例 27(i)}制得(R)-2-氨基-3-环丙基甲磺酰基-N-[(S)-1-[(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-羟基-甲基]-丙基]-丙酰胺。LC/MS  $m/z=375$  (M+H)。

(i) (R)-2-氨基-N-[1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺



按照与以上参考实施例 11(a)类似的方式进行反应，但使用{(R)-1-[1-(苯并咪唑-2-基-羟基-甲基)-丁基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯{实施例 27(j)}制得(R)-2-氨基-N-[1-(苯并咪唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺。LC/MS  $m/z=446$  (M+H)。

(j) (R)-2-氨基-N-[(S)-1-(苯并咪唑-2-基-羟基-甲基)-3-苯基-丙基]-3-环丙基甲磺酰基-丙酰胺



按照与以上参考实施例 11(a)类似的方式进行反应，但使用{(R)-1-[(S)-1-(苯并咪唑-2-基-羟基-甲基)-3-苯基-丙基氨基甲酰基]-2-环丙基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯{实施例 27(k)}制得(R)-2-氨基-N-[(S)-1-(苯并咪唑-2-基-羟基-甲基)-3-苯基-丙基]-3-环丙基甲磺酰基-丙酰胺。LC/MS  $m/z=472$  (M+H)。

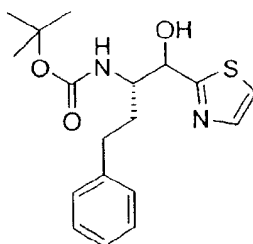
(k) (R)-2-氨基-N-[(S)-1-(羟基-噻唑-2-基-甲基)-3-苯基-丙基]-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺



按照与以上参考实施例 11(a)类似的方式进行反应，但使用{1-[5-乙基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-羟基-甲基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯(参考实施例 16)制得 2-氨基-1-(5-乙基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-丁-1-醇。

### 参考实施例 12

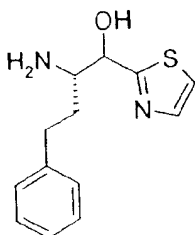
[(S)-1-(羟基-噻唑-2-基-甲基)-3-苯基-丙基]-氨基甲酸叔丁酯



将正丁基锂(4.2ml, 10.5mmol, 2.5M 的己烷溶液)与 16ml 乙醚混合，然后将形成的溶液冷却至 $-78^{\circ}\text{C}$ 。将 2-溴噻唑(1.64g, 10mmol)溶于 2ml 乙醚和 1ml THF 的混合物。将该溶液滴加到正丁基锂溶液中。将形成的混合物搅拌 15 分钟。将[(S)-1-(甲氧基-甲基-氨基甲酰基)-3-苯基-丙基]-氨基甲酸叔丁酯(1.4g, 4.3mmol)的 20ml THF 溶液滴加到反应混合物中。继续搅拌 1 小时，然后通过加入 50ml 水终止反应。升温至室温后，分离各相，将水相用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用盐水洗涤并用硫酸镁干燥。真空蒸除溶剂得到 1.4g 棕色固体状的[(S)-3-苯基-1-(噻唑-2-羰基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯。将[(S)-3-苯基-1-(噻唑-2-羰基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯(1.41g, 4.1mmol)溶于 50ml 乙醇并将溶液冷却至  $0^{\circ}\text{C}$ 。加入硼氢化钠(155mg, 4.1mmol)并将反应混合物搅拌 90 分钟。加入水，然后通过加入 1M 盐酸将水相酸化。将水相用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用盐水洗涤，然后用硫酸镁干燥。减压蒸除溶剂。(1.32, 3.8mmol, 88%)。LC/MS  $m/z=271$  (M+H-异丁烯), 249 (M+H-boc)。

### 参考实施例 13

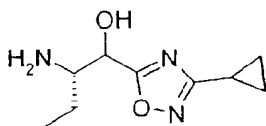
(S)-2-氨基-4-苯基-1-噻唑-2-基-丁-1-醇



将[(S)-1-(羟基-噻唑-2-基-甲基)-3-苯基-丙基]-氨基甲酸叔丁酯(1.32g, 3.8mmol, 参考实施例 12)溶于 10ml 二氯甲烷。加入三氟乙酸并将形成的反应混合物搅拌 2 小时。减压蒸除溶剂, 然后加入饱和碳酸氢钠溶液。将溶液用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用盐水洗涤然后用硫酸镁干燥。蒸除溶剂并将粗产物通过快速色谱纯化(用乙酸乙酯洗脱, 然后用 10% 甲醇的乙酸乙酯溶液洗脱)得到(S)-2-氨基-4-苯基-1-噻唑-2-基-丁-1-醇(466mg, 1.87mmol, 49%)。LC/MS  $m/z=249$  (M+H)。

#### 参考实施例 14

(S)-2-氨基-1-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-丁-1-醇



将 boc-3S-氨基-2-羟基戊酸(2.00g, 8.57mmol)和 1.20 当量环丙烷甲胺肟(1.03g, 10.29mmol)的 20mL 二氯甲烷溶液在 0℃ 下搅拌, 分批加入 1.25 当量 N-环己基碳二亚胺-N'-甲基聚苯乙烯(1.70mmol/g, 6.30g, 10.72mmol)并将反应混合物在氮气氛下搅拌 3 小时并升温至 15℃。将反应混合物过滤, 将树脂用二氯甲烷洗涤。真空蒸发至干。[LC/MS  $m/z=338$  (M+H+Na)]。将残余物溶于 20mL 四氢呋喃并在微波反应器中在 160℃ 下加热 3 分钟。真空蒸发至干。[LC/MS  $m/z=320$  (M+H+Na)]。将残余物溶于 50mL 二氯甲烷并在室温下搅拌, 同时滴加 50mL 50%三氟乙酸的二氯甲烷溶液。3 小时后, 将反应液真空蒸发至干并再次溶于 50mL 二氯甲烷。加入 3 当量

Silicycle Triamine-3 并将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物过滤并用二氯甲烷洗涤。真空蒸发得到(S)-2-氨基-1-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-丁-1-醇 1.04g (61%的总收率)。[LC/MS  $m/z=198$  (M+H)]。

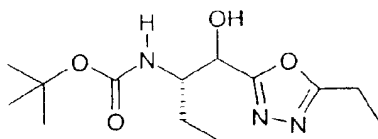
### 参考实施例 15

乙基-1,3,4-噁二唑:

将甲酰肼(60g, 1 摩尔)、原丙酸三乙酯(176.26g, 1 摩尔)和对甲苯磺酸(250mg)的混合物在 120℃ 下加热 12 小时。真空除去乙醇, 将残余物真空蒸馏得到 24g 乙基-1,3,4-噁二唑。<sup>1</sup>H NMR (DMSO- $\delta$ ): 9.34 (1H, s), 2.86 (2H, q), 1.25 (3H, t)。

### 参考实施例 16

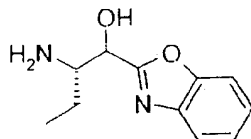
{1-[(5-乙基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-羟基-甲基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯



向搅拌中的乙基-1,3,4-噁二唑(4.66g, 48mmol, 参考实施例 15)的 THF (50ml)溶液中在  $N_2$  及 -78℃ 下加入 n-BuLi (在 30ml 己烷中的 1.6M 溶液)。1 小时后, 加入  $MgBr \cdot Et_2O$  (12.38g, 48mmol) 并将反应混合物在 -45℃ 下加热 1 小时, 然后用 2-Boc-Nlu-醛(3.2g, 24mmol)的 THF (20ml)溶液处理。将反应混合物搅拌 1 小时, 用饱和  $NH_4Cl$  终止反应并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤, 用  $MgSO_4$  干燥然后浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化得到 {1-[(5-乙基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-羟基-甲基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 (2.13g)。<sup>1</sup> NMR (DMSO- $\delta$ ): 6.65, 6.52 (1H, d, d,  $J=9.2$ Hz,  $J=9.2$ Hz, NH, 非对映体), 6.14, 5.95 (1H, d, d,  $J=5.6$ Hz,  $J=5.6$ Hz, OH, 非对映体), 4.758, 4.467 (1H, m, 非对映体), 3.7-3.55 (1H, m), 2.8 (2H, q), 1.33 (12H, t), 1.25-1.21 (2H, m), 0.82 (3H, m)。MS: 284.1 (M-1), 286 (M+1), 308 (M+Na)。

### 参考实施例 17

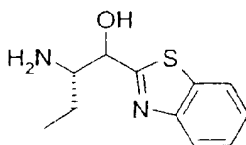
#### (a) (S)-2-氨基-1-苯并噁唑-2-基-丁-1-醇



步骤 1: 将苯并噁唑(600mg, 5mmol)的 20ml THF 溶液冷却至 $-5^{\circ}\text{C}$ 并加入异丙基氯化镁(2M 的 THF 溶液, 2.5ml, 5mmol)。在 $-5^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 1 小时后, 加入(S)-(1-甲酰基丙基)-氨基甲酸叔丁酯{561mg, 3mmol, 参考实施例 18 (a)} (按照参考实施例 15 制备)的 10ml THF 溶液。将反应液升温至室温并搅拌 2 小时。用饱和氯化铵溶液终止反应并除去过量的 THF 溶剂。将残余物用 EtOAc 萃取, 用盐水洗涤, 用无水  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤并浓缩。将粗残余物通过色谱纯化得到 688mg 产物(75%); LC-MS: 305.2 (M-1), 307.0 (M+1)。

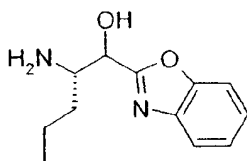
步骤 2: 将(S)-[1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯(275mg, 0.89mmol)和  $\text{MeCl}_2$  (5ml)混合并在室温下加入 TFA (1ml)。搅拌 1 小时后, 真空蒸除溶剂和过量的 TFA 得到 260mg (S)-2-氨基-1-苯并噁唑-2-基-丁-1-醇 TFA 盐。

#### (b) (S)-2-氨基-1-苯并噻唑-2-基-丁-1-醇



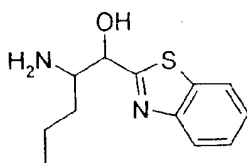
按照与实施例 17(a)类似的方式进行反应, 但在步骤 1 至使用苯并噻唑制得(S)-2-氨基-1-苯并噻唑-2-基-丁-1-醇 TFA 盐。

#### (c) (S)-2-氨基-1-苯并噁唑-2-基-戊-1-醇



按照与实施例 17(a)类似的方式进行反应，但在步骤 1 中使用(S)-(1-甲酰基-丁基)-氨基甲酸叔丁酯{561mg, 3mmol, 参考实施例 18 (b)}制得(S)-2-氨基-1-苯并噁唑-2-基-戊-1-醇。

#### (d) 2-氨基-1-苯并噻唑-2-基-戊-1-醇



按照与实施例 17(a)类似的方式进行反应，但在步骤 1 中使用苯并噻唑和(S)-(1-甲酰基-丁基)-氨基甲酸叔丁酯{561mg, 3mmol, 参考实施例 18 (b)}制得 2-氨基-1-苯并噻唑-2-基-戊-1-醇。

### 参考实施例 18

#### (a) (S)-(1-甲酰基-丙基)-氨基甲酸叔丁酯

将(S)-(+)-2-氨基-1-丁醇(50g, 561mmol)在 200ml 水和 200ml 二噁烷中的溶液冷却至 0℃ 并与 NaOH (26.9g, 673mmol)和二碳酸二叔丁酯(146.96g, 673mmol)混合。加入后，将反应液升温至室温。将反应混合物搅拌 2 小时。除去二噁烷后，将残余物用 EtOAc 萃取，然后用盐水洗涤，用无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥，过滤并浓缩。粗产物(120g)不经进一步的纯化直接用于下一步反应。

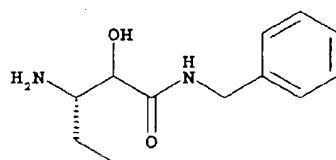
将草酰氯(40.39g, 265mmol)的 700ml MeCl<sub>2</sub> 溶液搅拌并冷却至 -60℃。滴加二甲基亚砷(51.7g, 663mmol)的 100ml MeCl<sub>2</sub> 溶液。10 分钟后，在 -70℃ 下滴加(S)-2-boc-氨基-1-丁醇(50g, 265mmol)的 100ml MeCl<sub>2</sub> 溶液。将反应混合物在 -40℃ 下加热 10 分钟，然后再次冷却至 -70℃。加入三乙基胺(74.9g,

742mmol)的 100ml MeCl<sub>2</sub> 溶液。在 2 小时内将反应混合物升温至室温。加入 100ml 饱和磷酸二氢钠溶液,然后将有机层用盐水洗涤并用 MgSO<sub>4</sub> 干燥。蒸除溶剂得到 45g (S)-(1-甲酰基-丙基)-氨基甲酸叔丁酯: <sup>1</sup>H NMR (DMSO- $\delta$ ): 9.4 (1H, s), 7.29 (1H, br.), 3.72 (1H, m), 1.69 (2H, m), 1.4-1.2 (9H, s), 0.86 (3H, t)。

(b) 按照与参考实施例 18 (a)类似的方式进行反应,但使用(S)-(+)-2-氨基-1-戊醇制得(S)-(1-甲酰基-丁基)-氨基甲酸叔丁酯。

### 参考实施例 19

(S)-3-氨基-2-羟基-戊酸苄基酰胺



步骤 1: 将(1S)-(2-氨基-1-乙基-2-羟基乙基)氨基甲酸叔丁酯(10g, 46.7mmol)溶于 1,4-二噁烷(100mL)。加入苯甲醚(5mL),然后加入浓 HCl (100mL)。将混合物加热回流 24 小时。将混合物真空蒸发至干然后重新溶于 100mL 水中。将溶液用乙醚洗涤,然后用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液中和。加入二碳酸二叔丁酯(10g, 46mmol)和 1,4-二噁烷(200mL),然后将混合物在室温下搅拌 24 小时。真空除去二噁烷,将剩余的水溶液用乙醚洗涤。将溶液用 1N HCl 酸化并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,然后用硫酸镁干燥并蒸发得到浅黄色油状的 3-叔丁氧基羧基氨基-2-羟基-戊酸(4.5g)。

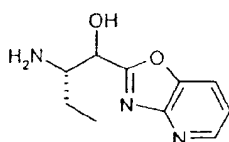
步骤 2: 将 3-叔丁氧基羧基氨基-2-羟基-戊酸(300mg, 1.29mmol)与 EDC (400mg, 2.1mmol)和 HOBt (400mg, 2.6mmol)混合。一次性加入苄基胺 (0.22mL)和 4-甲基吗啉(0.5mL)的二氯甲烷(4mL)溶液。将混合物在室温下搅拌 2 小时。用乙酸乙酯(150mL)稀释后,将溶液用 1N HCl 溶液、水、饱

和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液和盐水洗涤。将形成的混合物用硫酸镁干燥并真空蒸发得到白色固体状(S)-3-氨基-2-羟基-戊酸苄基酰胺(380mg)。

步骤 3: 将(S)-3-氨基-2-羟基-戊酸苄基酰胺溶于 TFA/二氯甲烷的混合物(1:1; 6mL), 搅拌 1 小时然后蒸发至干。得到 TFA 盐形式的(3S)-3-氨基-2-羟基-戊酸苄基酰胺, 不经进一步的纯化即可直接使用。

### 参考实施例 20

(S)-2-氨基-1-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基-丁-1-醇



步骤 1: 将 2-氨基-3-羟基吡啶(25g, 227mmol)、原甲酸三乙酯(75ml)和对甲苯磺酸(61mg)的混合物在  $140^\circ\text{C}$  下加热 8 小时。真空除去过量的原甲酸三乙酯。将产物用乙酸乙酯结晶得到 22.5g 吡啶基咪唑;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $\delta$ ): 9.26 (1H, s), 8.78 (1H, d), 8.45 (1H, d), 7.7 (1H, dd); MS: 120.8 (M+1)。

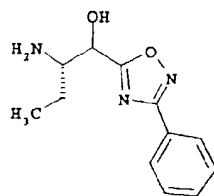
步骤 2: 将吡啶基咪唑(600mg, 5mmol)的 30ml THF 溶液冷却至  $0^\circ\text{C}$ , 然后加入异丙基氯化镁(2M 的 THF 溶液, 2.5ml, 5mmol)。在  $0^\circ\text{C}$  下搅拌 1 小时后, 加入(S)-(1-甲酰基-丙基)-氨基甲酸叔丁酯(573mg, 3mmol, 参考实施例 18)的 20ml THF 溶液。除去冰浴, 将反应液升温至室温。将反应混合物搅拌 2 小时并用饱和氯化铵溶液终止反应。除去过量的 THF, 然后将残余物用 EtOAc 萃取, 用盐水洗涤, 用无水  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤并浓缩。将粗品残余物通过色谱纯化得到[1-(羟基-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基-甲基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯(383mg)。  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $\delta$ ): 8.42 (1H, m), 8.18 (1H, m), 7.3 (1H, m), 6.8, 6.6 (1H, dd, d, OH, 非对映体的), 6.3, 6.02 (1H, d, d, NH, 非对映体的), 4.82, 4.5 (1H, m, m, 非对映体的), 1.8-1.3 (2H, m), 1.2, 1.05 (9H, s, s, 非对映体的), 0.89 (3H, m); MS: 306.2 (M-1), 308.6 (M+1)。

步骤 3: 向搅拌中的[1-(羟基-噁唑并[4,5-b]吡啶-2-基-甲基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯(12g, 100mmol)的 THF (300ml)溶液中在  $N_2$  及  $-78^\circ C$  下滴加 n-BuLi (1.6M 的 62.5ml 己烷的溶液)。1 小时后, 加入  $MgBr \cdot Et_2O$  (25.8g, 100mmol) 并将反应混合物在  $-45^\circ C$  下加热 1 小时, 然后用 2-boc-氨基丁基-醛(11.46g, 60mmol)的 THF (50ml)溶液处理。将反应混合物搅拌 1 小时, 用饱和  $NH_4Cl$  终止反应, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤, 用  $MgSO_4$  干燥并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化得到 2-boc-氨基-1-(5-吡啶基噁唑-2-基)-1-丁醇(14.1g)。

步骤 4: 将 2-Boc-氨基-1-(5-吡啶基噁唑-2-基)-1-丁醇(311mg, 1mmol)和  $MeCl_2$  (5ml)混合并在室温下加入 TFA (1ml)。搅拌 1 小时后, 真空除去溶剂和过量的 TFA 得到 355mg 2-氨基-1-噁唑并[4,5-b]吡啶-2-基-丁-1-醇 TFA 盐。

### 参考实施例 21

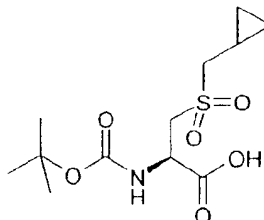
(S)-2-氨基-1-(3-苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-丁-1-醇



将 3-叔丁氧基羰基氨基-2-羟基-戊酸(500mg, 2.14mmol)与 EDC (600mg, 3.14mmol)、HOBt (600mg, 3.92mmol)和 N-羟基-苄脒(292mg, 2.14mmol)混合。加入二氯甲烷(10mL), 然后加入 4-甲基吗啉(1mL)。将混合物在室温下搅拌 1 小时。用乙酸乙酯(200mL)稀释后, 将溶液用水(30mL)、饱和  $NaHCO_3$  水溶液和盐水洗涤, 用  $MgSO_4$  干燥并真空蒸发。将粗产物溶于吡啶(10mL)并在  $80^\circ C$  加热 15 小时。真空蒸除吡啶, 将残余物通过快速硅胶色谱纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯)得到 290mg (0.83mmol)。将噁二唑 (145mg, 0.41mmol)溶于  $CH_2Cl_2$  (4mL)并加入 TFA (4mL)。搅拌 1 小时后, 将混合物蒸发至干得到(S)-2-氨基-1-(3-苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-丁-1-醇。

### 参考实施例 22

#### (R)-2-叔丁氧基羰基氨基-3-环丙基甲磺酰基-丙酸

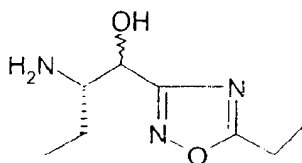


步骤 1: 将氢氧化钠(2.16g, 54mmol)溶于 27ml 水并将该溶液加入到(R)-2-叔丁氧基羰基氨基-3-巯基-丙酸(8.2g, 37mmol)的 54ml 甲醇悬浮液中。形成澄清溶液后加入溴甲基-环丙烷(5g, 37mmol), 然后将形成的反应混合物搅拌 3 天。减压除去甲醇。将残余物用 200ml 1M 盐酸处理, 然后用 200ml 二氯甲烷萃取 3 次。将合并的有机相用盐水洗涤, 然后用硫酸镁干燥。减压蒸除溶剂得到 2-叔丁氧基羰基氨基-3-环丙基甲磺基-丙酸(7.94g)。

步骤 2: 将氢氧化钠(2.32g, 58mmol)溶于 75ml 水。加入 2-叔丁氧基羰基氨基-3-环丙基甲磺基-丙酸(7.94g, 29mmol)。缓慢加入 Oxone™ 的 100ml 水溶液。通过加入碳酸氢钠将 pH 调节至 3, 然后将反应混合物搅拌 30 分钟。将其用 200ml 乙酸乙酯萃取 3 次。将合并的有机相用 100ml 盐水洗涤, 然后用硫酸镁干燥。除去溶剂得到(R)-2-叔丁氧基羰基氨基-3-环丙基甲磺酰基-丙酸(4.64g, 15mmol, 31%)。

### 参考实施例 23

#### (S)-2-氨基-1-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-丁-1-醇三氟乙酸盐



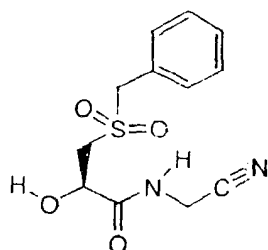
步骤 1: 将(2-氰基-1-乙基-2-羟基-乙基)-氨基甲酸叔丁酯(1, 9.53g, 44mmol)的甲醇(80ml)溶液冷却至 0°C, 随后用羟基胺盐酸盐(3.05, 44mmol)的甲醇(80ml)溶液和 25% 甲醇钠的甲醇溶液(10.2ml)处理。在 0°C 下搅拌 5 分钟, 除去冷却浴并将反应混合物在室温下搅拌 5 小时。减压蒸除甲醇, 将粗品在乙酸乙酯和水之间进行分配。分离出有机层, 干燥(MgSO<sub>4</sub>)并减压蒸发得到黄色油状物, 通过 mplc 纯化, 用乙酸乙酯-庚烷的混合物洗脱得到白色固体状{(S)-1-[羟基-(N'-羟基亚氨基氨基甲酰基)-甲基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯(3.5g)。MS: M (H<sup>+</sup>) 248。

步骤 2: 将{(S)-1-[羟基-(N'-羟基亚氨基氨基甲酰基)-甲基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯(525mg, 2.16mmol)、丙酸酐(0.3ml, 2.37mmol)在二噁烷(5ml)中的混合物在 150°C 下在微波(Smith Creator, S00219)中加热 35 分钟。减压蒸发粗品并通过快速柱色谱纯化得到黄色固体状{(S)-1-[(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-羟基-甲基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯(0.8g, 67%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 4.88-4.80 (2H, m), 4.01-3.84 (1H, 2 个宽的 m), 3.64-3.45 (1H, 2 bs), 2.95-2.86 (2H, dq, J=4.2Hz, 7.6Hz), 1.73-1.62 (1H, m), 1.6-1.32 (13H, m), 1.02-0.94 (3H, q, J=7.5Hz)。MS: 304 (M+1)。

步骤 3: 将{(S)-1-[(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-羟基-甲基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯(214mg, 0.75mmol)的二氯甲烷(3ml)溶液用三氟乙酸在室温下处理 3 小时。减压蒸除溶剂得到棕色油状的(S)-2-氨基-1-[(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-丁-1-醇三氟乙酸盐(0.3g)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.9-7.4 (3H, 2bs), 5.07 & 5.24 (1H, 2 x d, J=3.5Hz & 5.5Hz), 3.8-3.6 (1H, 2 bs), 2.96-2.87 (2H, dq, J=2.4Hz, 7.5Hz), 1.8-1.4 (2H, m), 1.40-1.34 (3H, dt, J=1.4Hz, 7.5Hz), 1.06-0.98 (3H, dt, J=7.5Hz, 10.5Hz)。MS: 186 (M+1)。

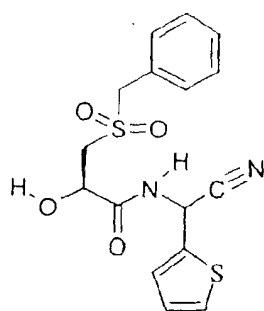
### 实施例 1

(a) (R)-N-氰基甲基-2-羟基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺, (化合物 4)



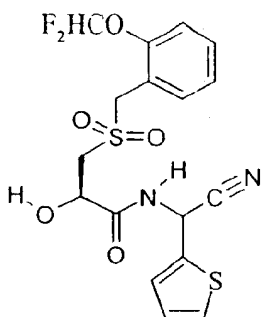
将 DMF (5mL) 加入到 2-羟基-3-苯基甲磺酰基-丙酸[200mg, 0.82mmol, 参考实施例 1(b)]、EDC (300mg, 1.57mmol)、HOBt (300mg, 1.96mmol) 和氨基乙腈盐酸盐(200mg, 2.1mmol)的混合物中。加入 4-甲基吗啉(0.5mL) 并将混合物在室温下搅拌 2 小时。将混合物用乙酸乙酯(200mL)稀释, 用 1N HCl、盐水、饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液和盐水洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥然后真空蒸发。用乙酸乙酯/己烷结晶得到 154mg (0.55mmol) (R)-N-氰基甲基-2-羟基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺;  $^1\text{H NMR}$ : (DMSO) 8.89-8.77 (m, 1H), 7.46-7.37 (m, 5H), 6.71-6.62 (m, 1H), 4.60-4.45 (m, 3H), 4.17-4.08 (m, 2H), 3.39-3.28 (m, 2H)。MS: ( $\text{M}^+ + 1$ ) 283。

(b) (R)-N-(1-氰基-1-噻吩-2-基-甲基)-2-羟基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺, (化合物 7);



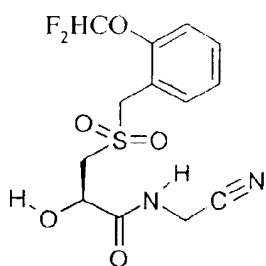
按照与以上实施例 1(a)类似的方式进行反应, 但使用(R)-2-羟基-3-苯基甲磺酰基-丙酸[参考实施例 1 (b)]和 DL- $\alpha$ -氨基-2-噻吩乙酸制得(R)-N-(1-氰基-1-噻吩-2-基-甲基)-2-羟基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺。 $^1\text{H NMR}$  (DMSO): 9.55 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.58 (d,  $J=5.21\text{Hz}$ , 1H), 7.42-7.39 (m, 5H), 7.23 (m, 1H), 7.05 (dd,  $J=3.51\text{Hz}$ ,  $J=5.21\text{Hz}$ , 1H), 6.58 (dd,  $J=3.45\text{Hz}$ ,  $J=6.66\text{Hz}$ , 1H), 6.41 (s, 1H), 4.59-4.50 (m, 3H), 3.29 (s, 2H); MS: 362.6 ( $\text{M}^-$ ), 365 ( $\text{M}^+$ )。

(c) (R)-N-(1-氰基-1-噻吩-2-基-甲基)-3-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-2-羟基-丙酰胺, (化合物 8)



按照与以上实施例 1(a)类似的方式进行反应,但使用(R)-3-[2-(1,1-二氟甲氧基)-苯基甲磺酰基]-2-羟基-丙酸[参考实施例 1(a)]和 DL- $\alpha$ -氨基-2-噻吩乙酸制得(R)-N-(1-氰基-1-噻吩-2-基-甲基)-3-[2-(1,1-二氟甲氧基)-苯基甲磺酰基]-2-羟基-丙酰胺。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>Cl):  $\delta$  7.6-7.2 (m, 7H), 7.01 (t, J=73.6Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.21 (d, J=8.15, 1H), 4.71-4.67 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.22-3.18 (m, 1H); MS: 428.6 (M-1), 453 (M+23)。

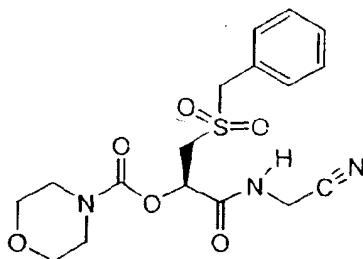
(d) (R)-N-氰基甲基-3-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-2-羟基-丙酰胺, (化合物 17)



按照与以上实施例 1(a)类似的方式进行反应,但使用(R)-3-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-2-羟基-丙酸[参考实施例 1(a)]制得(R)-N-氰基甲基-3-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-2-羟基-丙酰胺。<sup>1</sup>H NMR (DMSO): 8.81 (t, J=5.67 Hz, 1H), 7.55-7.4 (m, 2H), 7.35-7.2 (m, 2H), 7.13 (t, J=73.68 Hz, 1H), 6.62 (d, J=6.67 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.52-4.45 (m, 1H), 4.12 (d, J=5.94 Hz, 2H), 3.45-3.4 (m, 2H)。MS: 347.4 (M-1), 371 (M+23)。

### 实施例 2

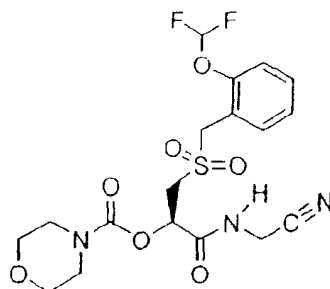
吗啉-4-甲酸(R)-1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-苯基甲磺酰基-乙酯, (化合物 6);



将光气溶液(0.77mL, 1.93M 的甲苯溶液)加入到  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5mL)中并在氮气氛下冷却至  $0^\circ\text{C}$ 。加入喹啉(0.12mL, 1.0mmol), 然后加入(R)-N-氰基甲基-2-羟基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺[100mg, 0.354mmol, 实施例 1(a)]。将混合物在室温下搅拌 3 小时。加入吗啉(1mmol)并继续搅拌 3 小时。将混合物用乙酸乙酯(200mL)稀释, 依次用 1N HCl、盐水、饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液和盐水洗涤。将产物用  $\text{MgSO}_4$  干燥并真空蒸发, 然后用乙酸乙酯/己烷溶液结晶得到吗啉-4-甲酸(R)-1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-苯基甲磺酰基-乙酯(85mg; 0.215mmol);  $^1\text{H NMR}$ : (DMSO) 8.99-8.88 (m, 1H), 7.46-7.37 (m, 5H), 5.42-5.32 (m, 1H), 4.60-4.45 (m, 2H), 4.20-4.13 (m, 2H), 3.70-3.28 (m, 10H)。MS: ( $\text{M}^+ + 1$ ) 396。

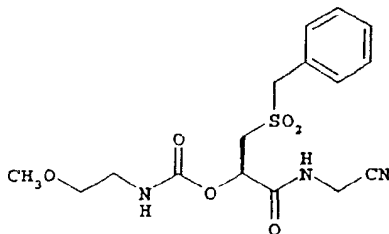
### 实施例 3

(a) 吗啉-4-甲酸(R)-1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-乙酯, (化合物 31)



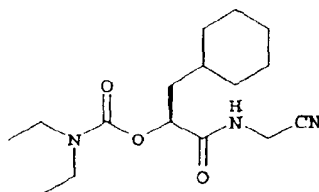
将(R)-N-氰基甲基-3-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-2-羟基丙酰胺[100mg, 0.287mmol, 实施例 1(d)]溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2mL)。加入吡啶(32.4 $\mu\text{L}$ , 0.4mmol), 然后加入氯甲酸三氯甲酯(36.2 $\mu\text{L}$ , 0.3mmol)。将混合物在室温下搅拌 3 小时。加入吗啉(0.5mL)并继续搅拌 3 小时。将混合物用乙酸乙酯(200mL)稀释, 用 1N HCl、盐水、饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液和盐水洗涤。将产物用  $\text{MgSO}_4$  干燥并真空蒸发, 然后用乙酸乙酯/己烷溶液结晶得到吗啉-4-甲酸(R)-1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-乙酯(60mg; 0.130mmol);  $^1\text{H NMR}$ : (DMSO)  $\delta$  8.95 (t,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.32-7.22 (m, 2H), 7.14 (t,  $J_{\text{H,F}}=73\text{Hz}$ , 1H), 5.39-5.35 (m, 1H), 4.67-4.53 (m, 2H), 4.19-4.15 (m, 2H), 3.83-3.28 (m, 10H); MS: ( $\text{M}^++1$ ) 462。

(b) (R)-(2-甲氧基-乙基)-氨基甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-苯基甲磺酰基-乙酯



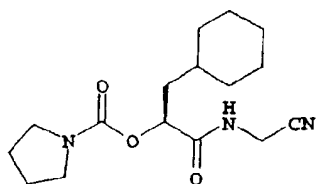
按照与以上实施例 3(a)类似的方式进行反应, 但使用(R)-N-氰基甲基-2-羟基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺[实施例 1(a)]和 2-甲氧基乙基胺制得(R)-(2-甲氧基-乙基)-氨基甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-苯基甲磺酰基-乙酯。 $^1\text{H NMR}$ : (DMSO) 8.91 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.64 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.40-7.32 (m, 5H), 5.30-5.25 (m, 1H), 4.59-4.50 (m, 2H), 4.17-4.13 (m, 2H), 3.58 (dd,  $J=9.2\text{Hz}$ ,  $J=14.8\text{Hz}$ , 1H), 3.43 (d, 14.8Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.38-3.12 (m, 4H)。MS: ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  384。

(c) (S)-二乙基-氨基甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯



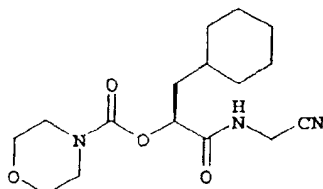
按照与以上实施例 3(a)类似的方式进行反应,但使用(R)-N-氰基甲基-3-环己基-2-羟基-丙酰胺和二乙基胺制得(S)-二乙基-氨基甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO) 8.62 (t, J=5.6Hz, 1H), 4.87-4.82 (m, 1H), 4.12 (d, J=5.6,2H), 3.42-3.10 (m, 4H), 1.72-0.82 (m, 19H)。MS: (M+H)<sup>+</sup> 310。

(d) (S)-吡咯烷-1-甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯



按照与以上实施例 3(a)类似的方式进行反应,但使用(R)-N-氰基甲基-3-环己基-2-羟基-丙酰胺和吡咯烷制得(S)-吡咯烷-1-甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO) 8.59 (t, J=4.8Hz, 1H), 4.86-4.81 (m, 1H), 4.11 (d, J=4.8,2H), 3.48-3.19 (m, 4H), 1.87-0.82 (m, 17H)。MS: (M+H)<sup>+</sup> 308。

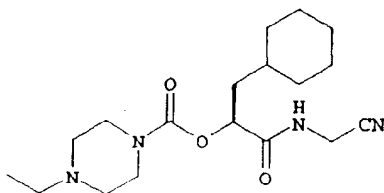
(e) (S)-吗啉-4-甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯



按照与以上实施例 3(a)类似的方式进行反应,但使用(R)-N-氰基甲基-3-环己基-2-羟基-丙酰胺和吗啉制得(S)-吗啉-4-甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯。

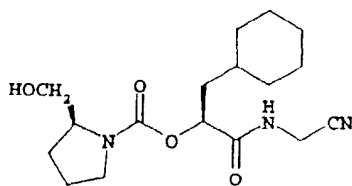
基)-2-环己基-乙酯。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO) 8.66 (t, J=5.2Hz, 1H), 4.88-4.83 (m, 1H), 4.13 (d, J=4.8,2H), 3.60-3.26 (m, 8H), 1.71-0.82 (m, 13H)。MS: (M+H)<sup>+</sup> 324。

(f) (S)-4-乙基-哌嗪-1-甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯



按照与以上实施例 3(a)类似的方式进行反应，但使用(R)-N-氰基甲基-3-环己基-2-羟基-丙酰胺和 4-乙基哌嗪制得(S)-4-乙基-哌嗪-1-甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯。LC-MS: 洗脱时间= 2.08 分钟。349.2 (M-1), 351.3 (M+1)。 (MS: API 150EX。 LC: HP Agilent 1100 系列。柱: Phenomenex, 5u ODS3 100A 100X3mm.; 流速: 2ml/分钟。两种溶剂的梯度: 溶剂 A, 99%水, 1%乙腈, 0.1% AcOH。溶剂 B, 99%乙腈, 1%水, 0.1% AcOH。从 t = 0 到 t = 6 分钟, 梯度从 100% A, 0% B 到 0% A, 100% B。然后从 t = 7 到 t = 15 分钟, 梯度返回到 100% A, 0% B。 )。

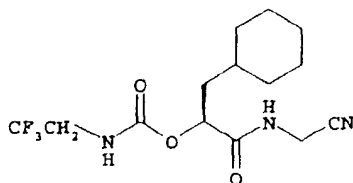
(g) (S)-2-羟基甲基-吡咯烷-1-甲酸(S)-1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯



按照与以上实施例 3(a)类似的方式进行反应，但使用(R)-N-氰基甲基-3-环己基-2-羟基-丙酰胺和(S)-2-羟基甲基-吡咯烷制得(S)-2-羟基甲基-吡咯烷-1-甲酸(S)-1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯: LC-MS: 洗脱时间= 3.73 分钟。336.5 (M-1), 338.2 (M+1)。 (MS : API 150EX。 LC: HP Agilent

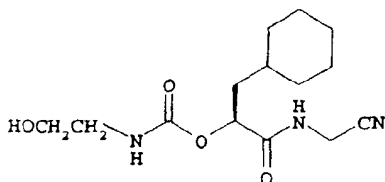
1100 系列。柱: Phenomenex, 5u ODS3 100A 100X3mm.; 流速: 2ml/分钟。两种溶剂梯度: 溶剂 A, 99%水, 1%乙腈, 0.1% AcOH。溶剂 B, 99%乙腈, 1%水, 0.1% AcOH。从 t=0 到 t=6 分钟, 梯度从 100% A, 0% B 到 0% A, 100% B。然后从 t=7 到 t=15 分钟, 梯度返回到 100% A, 0% B。)

(h) (S)-(2,2,2-三氟-乙基)-氨基甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯



按照与以上实施例 3(a)类似的方式进行反应, 但使用(R)-N-氰基甲基-3-环己基-2-羟基-丙酰胺和 2,2,2-三氟乙基胺制得(S)-(2,2,2-三氟-乙基)-氨基甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯。LC-MS: 洗脱时间= 4.07 分钟。334.1 (M-1), 336.2 (M+1)。 (MS: API 150EX。LC: HP Agilent 1100 系列。柱: Phenomenex, 5u ODS3 100A 100X3mm.; 流速: 2ml/分钟。两种溶剂梯度: 溶剂 A, 99%水, 1%乙腈, 0.1% AcOH。溶剂 B, 99%乙腈, 1%水, 0.1% AcOH。从 t=0 到 t=6 分钟, 梯度从 100% A, 0% B 到 0% A, 100% B。然后从 t=7 到 t=15 分钟, 梯度返回到 100% A, 0% B。)

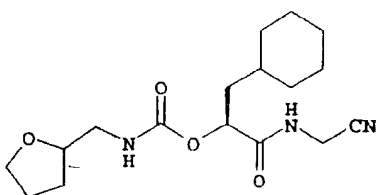
(i) (S)-(2-羟基乙基)-氨基甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯



按照与以上实施例 3(a)类似的方式进行反应, 但使用(R)-N-氰基甲基-3-环己基-2-羟基-丙酰胺和 2-羟基乙基胺制得(S)-(2-羟基乙基)-氨基甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO) 8.65 (t,

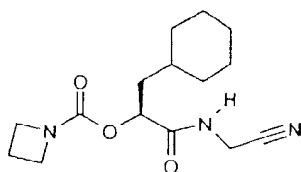
$J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.16 (t,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 4.85-4.80 (m, 1H), 4.62 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 4.12 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H), 3.45-3.33 (m, 2H), 3.12-2.96 (m, 2H), 1.74-0.80 (m, 13H)。MS:  $(M+H)^+$  298。

(j) (四氢呋喃-2-基甲基)-氨基甲酸(S)-1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯



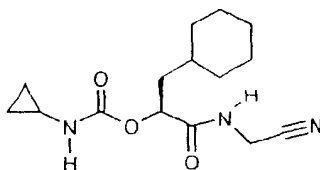
按照与以上实施例 3(a)类似的方式进行反应，但使用(R)-N-氰基甲基-3-环己基-2-羟基-丙酰胺和四氢呋喃甲基胺制得(四氢呋喃-2-基甲基)-氨基甲酸(S)-1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯，为非对映体的 1:1 混合物。 $^1\text{H NMR}$ : (DMSO) 8.66 (t,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.28 (t,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 4.86-4.81 (m, 1H), 4.12 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 2H), 3.83-3.54 (m, 3H), 3.09-2.92 (m, 2H), 1.89-0.80 (m, 17H)。MS:  $(M+H)^+$  338。

(k) (S)-氮杂环丁烷-1-甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯



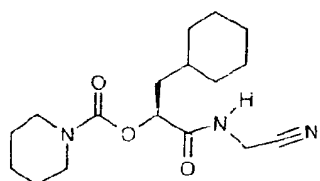
按照与以上实施例 3(a)类似的方式进行反应，但使用(R)-N-氰基甲基-3-环己基-2-羟基-丙酰胺和氮杂环丁烷制得(S)-氮杂环丁烷-1-甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯。 $^1\text{H NMR}$ : (DMSO) 8.59 (t,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 4.82-4.77 (m, 1H), 4.11 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 2H), 4.13-3.81 (m, 4H), 2.18 (五重峰,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 1.71-0.80 (m, 13H)。MS:  $(M+H)^+$  294。

## (l) (S)-环丙基-氨基甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯



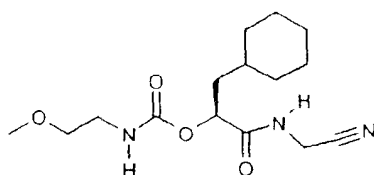
按照与以上实施例 3(a)类似的方式进行反应，但使用(R)-N-氰基甲基-3-环己基-2-羟基-丙酰胺和环丙基胺制得(S)-环丙基-氨基甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO) 8.64 (t, J=5.2Hz, 1H), 7.44 (br, 1H), 4.83-4.78 (m, 1H), 4.11 (d, J=5.2Hz, 2H), 2.50-2.40 (m, 1H), 1.72-0.78 (m, 13H), 0.58-0.30 (m, 4H)。MS: (M+H)<sup>+</sup> 294。

## (m) (S)-哌啶-1-甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯



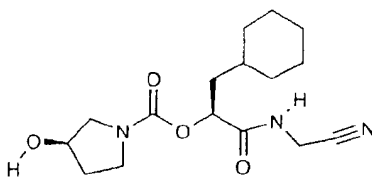
按照与以上实施例 3(a)类似的方式进行反应，但使用(R)-N-氰基甲基-3-环己基-2-羟基-丙酰胺和哌啶制得(S)-哌啶-1-甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO) 8.63 (t, J=5.2Hz, 1H), 4.86-4.81 (m, 1H), 4.11 (d, J=5.6Hz, 2H), 3.48-3.20 (m, 4H), 1.70-0.82 (m, 19H)。MS: (M+H)<sup>+</sup> 322。

## (n) (S)-(2-甲氧基-乙基)-氨基甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯



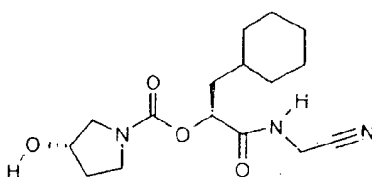
按照与以上实施例 3(a)类似的方式进行反应, 但使用(R)-N-氰基甲基-3-环己基-2-羟基-丙酰胺和 2-甲氧基乙基胺制得(S)-(2-甲氧基-乙基)-氨基甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO) 8.66 (t, J=5.6Hz, 1H), 7.27 (t, J=5.6Hz, 1H), 4.85-4.80 (m, 1H), 4.12 (d, J=5.6Hz, 2H), 3.40-3.03 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 1.74-0.80 (m, 13H)。MS: (M+H)<sup>+</sup> 312。

(o) (R)-3-羟基-吡咯烷-1-甲酸(S)-1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯



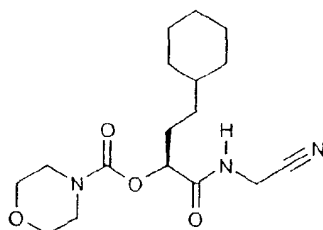
按照与以上实施例 3(a)类似的方式进行反应, 但使用(R)-N-氰基甲基-3-环己基-2-羟基-丙酰胺和(R)-3-羟基-吡咯烷制得(R)-3-羟基-吡咯烷-1-甲酸(S)-1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO) 8.64-8.56 (m, 1H), 4.98-4.80 (m, 2H), 4.29-4.20 (m, 1H), 4.11 (d, J=5.2Hz, 2H), 3.57-3.12 (m, 4H), 1.91-0.82 (m, 15H)。MS: (M+H)<sup>+</sup> 324。

(p) (S)-3-羟基-吡咯烷-1-甲酸(S)-1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯



按照与以上实施例 3(a)类似的方式进行反应, 但使用(R)-N-氰基甲基-3-环己基-2-羟基-丙酰胺和(S)-3-羟基-吡咯烷制得(S)-3-羟基-吡咯烷-1-甲酸(S)-1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO) 8.63-8.55 (m, 1H), 4.98-4.90 (m, 1H), 4.85-4.80 (m, 1H), 4.28-4.19 (m, 1H), 4.13-4.09 (m, 2H), 3.54-3.09 (m, 4H), 1.93-0.81 (m, 15H)。MS: (M+H)<sup>+</sup> 324。

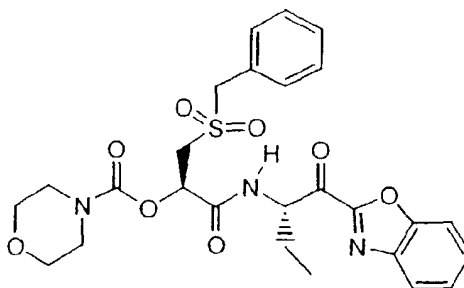
## (q) (S)-吗啉-4-甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-3-环己基-丙酯



按照与以上实施例 3(a)类似的方式进行反应，但使用(R)-N-氰基甲基-3-环己基-2-羟基-丙酰胺和吗啉制得(S)-吗啉-4-甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-3-环己基-丙酯。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO) 8.61 (t, J=5.6Hz, 1H), 4.79 (t, J=5.6Hz, 1H), 4.13 (d, J=5.2Hz, 2H), 3.59-3.26 (m, 8H), 1.73-1.55 (m, 7H), 1.23-1.06 (m, 6H), 0.88-0.76 (m, 2H)。MS: (M+H)<sup>+</sup> 338。

#### 实施例 4

(a) 吗啉-4-甲酸(R)-1-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙酯, (化合物 11)

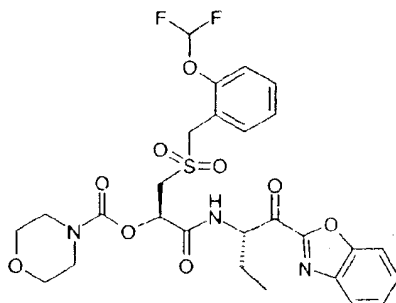


步骤 1: 将(R)-2-羟基-3-苯基甲磺酰基-丙酸{2g, 8.19mmol, 参考实施例 1 (b)}溶于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20mL)。加入 4-甲基吗啉(3.8mL), 然后加入氯甲基甲基醚(1.52mL, 20mmol)。在室温下搅拌 30 分钟后, 用水(50mL)终止反应, 然后用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液和盐水洗涤。将产物用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 真空蒸发然后用乙酸乙酯/己烷结晶得到 2-羟基-3-苯基甲磺酰基-丙酸甲氧基甲酯(1.2g; 4.16mmol)。

步骤 2: 将光气溶液(2.07mL, 1.93M 的甲苯溶液)加入到  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10mL)中并在氮气氛下冷却至  $0^\circ\text{C}$ 。加入喹啉(0.95mL), 然后加入 2-羟基-3-苯基甲磺酰基-丙酸甲氧基甲酯(250mg, 0.87mmol)。将混合物在室温下搅拌 3 小时。加入吗啉(0.35mL, 4mmol)并继续搅拌 3 小时。将混合物用乙酸乙酯(200mL)稀释, 依次用 1N HCl、盐水、饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液和盐水洗涤。将粗产物用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 真空蒸发然后溶于 1,4-二噁烷(20mL)。加入 1N HCl (10mL)并将混合物在室温下搅拌 3 小时。真空蒸发二噁烷并将产物用乙酸乙酯萃取。将合并的乙酸乙酯层用饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液( $3 \times 20\text{mL}$ )洗涤。将  $\text{NaHCO}_3$  溶液用 6N HCl 酸化并用乙酸乙酯萃取。将合并的乙酸乙酯层用盐水洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥然后真空蒸发得到(R)-吗啉-4-甲酸 1-羧基-2-苯基甲磺酰基-乙酯。

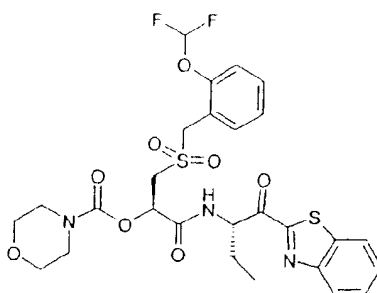
步骤 3: 将(R)-吗啉-4-甲酸 1-羧基-2-苯基甲磺酰基-乙酯与 EDC (250mg, 1.3mmol)、HOBt (250mg, 1.6mmol)和(2S)-2-氨基-1-苯并噁唑-2-基-丁-1-醇 {250mg, 1.2mmol, 参考实施例 17(a)}混合。加入二氯甲烷(4mL), 然后加入 4-甲基吗啉(0.5mL)。将混合物在室温下搅拌 2 小时。用乙酸乙酯(150mL)稀释后, 将溶液用 1N HCl 溶液、水、饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液和盐水洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥然后真空蒸发。将粗产物溶于干燥二氯甲烷(10mL)并加入 Dess Martin Periodinane (500mg, 1.2mmol)。在室温下搅拌 1 小时后, 将混合物用乙酸乙酯(150mL)稀释并用 0.26M  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  在饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液中的溶液处理。将有机相用饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液和盐水洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥然后蒸发。将产物用乙酸乙酯/己烷结晶得到吗啉-4-甲酸 (R)-1-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙酯(190mg; 0.35mmol);  $^1\text{H NMR}$ : (DMSO) 8.95 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 1H), 8.01 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.90 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.65 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.55 (t,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.40-7.34 (m, 5H), 5.44-5.35 (m 1H), 5.26-5.16 (m, 1H), 4.60 (d,  $J=13.6\text{Hz}$ , 1H), 4.47 (d,  $J=13.6\text{Hz}$ , 1H), 3.71-3.28 (m, 10H), 2.10-1.94 (m, 1H), 1.81-1.65 (m, 1H), 0.98 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H); MS: ( $\text{M}^++1$ ) 544.

(b) 吗啉-4-甲酸(R)-1-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基氨基甲酰基]-2-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-乙酯, (化合物 14)



按照与以上实施例 4(a)类似的方式进行反应,但在步骤 1 中使用 (R)-3-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-2-羟基-丙酸{参考实施例 1(a)}制得吗啉-4-甲酸(R)-1-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)丙基氨基甲酰基]-2-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-乙酯。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO) 8.95 (d, J=6.4Hz, 1H), 8.01 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.65 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.54 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.52-7.43 (m, 2H), 7.31-7.21 (m, 2H), 7.11 (t, J<sub>H,F</sub>=73Hz, 1H), 5.43-5.37 (m 1H), 5.27-5.17 (m, 1H), 4.63 (d, J=13.5Hz, 1H), 4.54 (d, J=13.5Hz, 1H), 3.88-3.28 (m, 10H), 2.10-1.94 (m, 1H), 1.81-1.65 (m, 1H), 0.98 (t, J=7.6Hz, 3H); MS: (M<sup>+</sup>+1) 610.

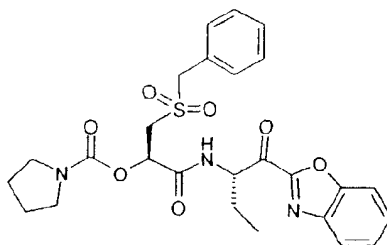
(c) 吗啉-4-甲酸(R)-1-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基氨基甲酰基]-2-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-乙酯, (化合物 15)



按照与以上实施例 4(a)类似的方式进行反应,但在步骤 1 中使用 (R)-3-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-2-羟基-丙酸{参考实施例 1(a)}并且在步骤 3 中使用(2S)-2 氨基-1-苯并噁唑-2-基-丁-1-醇{参考实施例 17 (b)}

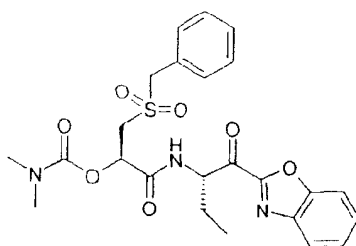
制得吗啉-4-甲酸(R)-1-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基氨基甲酰基]-2-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-乙酯。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO) 8.93 (d, J=6.4Hz, 1H), 8.30-8.24 (m, 2H), 7.72-7.62 (m, 2H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.32-7.22 (m, 2H), 7.12 (t, J<sub>H,F</sub>=73Hz, 1H), 5.49-5.35 (m, 2H), 4.64 (d, J=13.5Hz, 1H), 4.55 (d, J=13.5Hz, 1H), 3.91-3.28 (m, 10H), 2.08-1.94 (m, 1H), 1.84-1.68 (m, 1H), 0.99 (t, J=7.6Hz, 3H)。MS: (M<sup>+</sup>+1) 626。

(d) 吡咯烷-1-甲酸(R)-1-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙酯, (化合物 19)



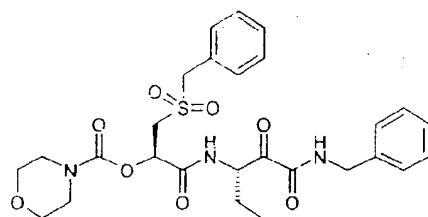
按照与以上实施例 4(a)类似的方式进行反应,但在步骤 2 中使用吡咯烷制得吡咯烷-1-甲酸(R)-1-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙酯。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO) 8.90 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.99 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.65 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.54 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.40-7.33 (m, 5H), 5.41-5.33 (m, 1H), 5.26-5.15 (m, 1H), 4.59 (d, J=13.5Hz, 1H), 4.47 (d, J=13.5Hz, 1H), 3.66-3.17 (m, 6H), 2.10-1.64 (m, 6H), 0.97 (t, J=7.2Hz, 3H); MS: (M<sup>+</sup>+1) 528。

(e) 二甲基-氨基甲酸(R)-1-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙酯, (化合物 20)



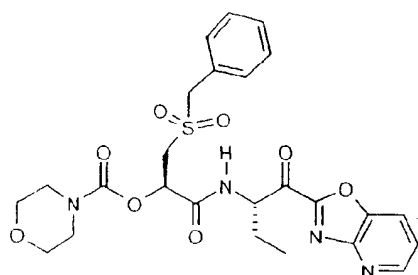
按照与以上实施例 4(a)类似的方式进行反应,但在步骤 2 中使用二甲基胺制得二甲基-氨基甲酸(R)-1-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙酯。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO) 8.91 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.99 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.65 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.54 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.40-7.33 (m, 5H), 5.39-5.33 (m, 1H), 5.26-5.15 (m, 1H), 4.59 (d, J=13.5Hz, 1H), 4.47 (d, J=13.5Hz, 1H), 3.63 (dd, J=14.8Hz, J=10.6Hz, 1H), 3.42 (dd, J=14.8Hz, J=2.5Hz, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.10-1.94 (m, 1H), 1.81-1.64 (m, 1H), 0.97 (t, J=7.2Hz, 3H); MS: (M<sup>+</sup>+1) 502。

(f) 吗啉-4-甲酸(R)-1-[(S)-1-(1-苄基氨基甲酰基-甲酰基)-丙基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙酯, (化合物 25)



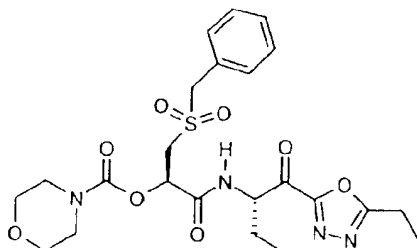
按照与以上实施例 4(a)类似的方式进行反应,但在步骤 3 中使用(R)-3-氨基-2-羟基-戊酸苄基酰胺 TFA 盐(参考实施例 19)制得吗啉-4-甲酸(R)-1-[(S)-1-(1-苄基氨基甲酰基-甲酰基)-丙基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙酯。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO) 9.27 (t, J=5.5Hz, 1H), 8.67 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.40-7.20 (m, 10H), 5.42-5.34 (m, 1H), 4.96-4.85 (m, 1H), 4.64-4.24 (m, 4H), 3.66-3.28 (m, 10H), 1.90-1.72 (m, 1H), 1.63-1.46 (m, 1H), 0.89 (t, J=7.2Hz, 3H); MS: (M<sup>+</sup>+1) 560。

(g) 吗啉-4-甲酸(S)-1-[(S)-1-(噁唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基)-丙基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙酯



按照与以上实施例 4(a)类似的方式进行反应,但使用(S)-2-氨基-1-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基-丁-1-醇 TFA 盐(参考实施例 20)制得吗啉-4-甲酸(S)-1-[(S)-1-(咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基)-丙基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙酯。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO) 9.00 (d, J=6.4Hz, 1H), 8.73 (m, 1H), 8.39 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.69-7.64 (m, 1H), 7.45-7.30 (m, 5H), 5.37 (d, J=10.4Hz, 1H), 5.19-5.13 (m, 1H), 4.57 (d, J=13.6Hz, 1H), 4.46 (d, J=13.6Hz, 1H), 3.67-3.23 (m, 10H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.80-1.69 (m, 1H), 0.99 (t, J=7.0Hz, 3H)。MS: (M+H)<sup>+</sup> 545。

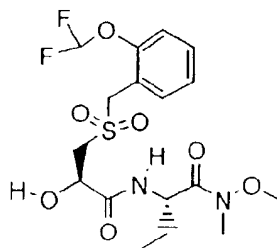
(h) 吗啉-4-甲酸(S)-1-[(S)-1-(5-乙基-[1,3,4]咪唑-2-羰基)-丙基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙酯



按照与以上实施例 4(a)类似的方式进行反应,但使用 2-氨基-1-(5-乙基-[1,3,4]咪唑-2-基)-丁-1-醇{参考实施例 11(m)}制得吗啉-4-甲酸(S)-1-[(S)-1-(5-乙基-[1,3,4]咪唑-2-羰基)-丙基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙酯。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO) 8.95 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.41-7.33 (m, 5H), 5.35 (d, J=10.0Hz, 1H), 4.97-4.91 (m, 1H), 4.63-4.45 (m, 2H), 3.64-3.23 (m, 10H), 2.96 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.99-1.89 (m, 1H), 1.75-1.64 (m, 1H), 1.30 (t, J=7.6Hz, 3H), 0.94 (t, J=7.2Hz, 3H)。MS: (M+H)<sup>+</sup> 523。

### 实施例 5

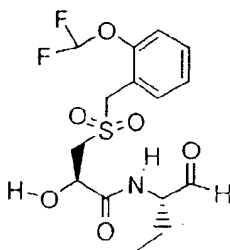
(S)-2-[(R)-3-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-2-羟基-丙酰基氨基]-N-甲氧基-N-甲基-丁酰胺, (化合物 32)



向(R)-3-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-2-羟基-丙酸{1.24g, 4mmol, 参考实施例 1(a)}的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20ml)溶液中加入 HOBt (0.74g, 4.8mmol)、EDC (1.15g, 6mmol)、(R)-2-氨基-N-甲氧基-N-甲基-丁酰胺 TFA 盐(1.04g, 4mmol) (按照参考实施例 2 制得)和 NMM (1.6g, 16mmol)。在室温下搅拌 14 小时后, 将反应混合物用 150ml 乙酸乙酯稀释。将混合物用饱和  $\text{NaHCO}_3$  和盐水洗涤, 然后用无水  $\text{MgSO}_4$  干燥。然后将该粗产物过滤, 浓缩并通过快速硅胶柱色谱纯化, 用己烷/乙酸乙酯洗脱得到 (S)-2-[(R)-3-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-2-羟基-丙酰基氨基]-N-甲氧基-N-甲基-丁酰胺(1.45g);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{Cl}$ ): 7.6-7.5 (d,  $J=7.67\text{Hz}$ , 1H), 7.5-7.35 (m, 2H), 7.31-7.15 (m, 2H), 6.63 (t,  $J=73.4\text{Hz}$ , 1H), 5.0-4.85 (br., 1H), 4.7-4.6 (m, 1H), 4.55-4.48 (m, 2H), 4.45-4.35 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.6-3.8 (m, 1H), 3.35-3.2 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 2.0-1.5 (m, 2H), 0.93 (t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H); MS: 437.4 (M-1), 439.4 (M+1)。

### 实施例 6

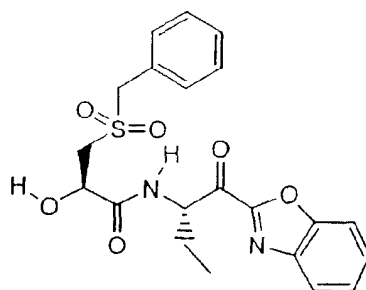
(R)-3-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-N-((S)-1-甲酰基-丙基)-2-羟基-丙酰胺, (化合物 23)



向(S)-2-[(R)-3-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-2-羟基-丙酰基氨基]-N-甲氧基-N-甲基-丁酰胺(1.3g, 3mmol, 实施例 5)的乙醚(50mL)溶液中于 0℃及 N<sub>2</sub> 下加入 1N LAH 的乙醚溶液(3ml)。在 0℃下搅拌 3 小时后, 加入 1ml 乙酸乙酯和饱和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液。然后将粗产物用乙醚萃取, 用盐水洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩。将残余物用硅胶通过快速柱色谱纯化, 用己烷/乙酸乙酯洗脱得到(R)-3-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-N-[(S)-1-甲酰基-丙基]-2-羟基-丙酰胺(0.66g); <sup>1</sup>H NMR (DMSO): 9.43 (s, 1H), 8.42 (d, J=7.45Hz, 1H), 7.6-7.0 (m, 4H), 7.12 (t, J=73.93Hz, 1H), 6.52 (d, J=6.45Hz, 1H), 5.2-5.17 (m, 1H), 4.65-4.53 (m, 2H), 4.12-4.0 (m, 1H), 3.63-3.55 (m, 2H), 1.7-1.4 (m, 2H), 0.89 (t, J=6.8Hz, 3H); MS: 378.2 (M-1), 380.4 (M+1)。

### 实施例 7

(R)-N-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基]-2-羟基-3-苯基-甲磺酰基-丙酰胺, (化合物 5)



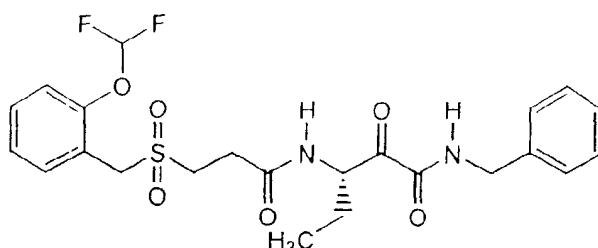
步骤 1: 向(R)-3-苯基甲磺酰基-2-三异丙基甲硅烷基氧基-丙酸{556mg, 1mmol, 参考实施例 3}的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10mL) 溶液中在室温下加入 HOBt (183mg, 1.2mmol)、EDC (288mg, 15mmol)、(S)-2-氨基-1-苯并噁唑-2-基-丁醇(206mg, 1mmol)和 NMM (202mg, 2mmol)。然后将混合物在室温下搅拌过夜, 用乙酸乙酯(100mL)稀释, 用饱和 NaHCO<sub>3</sub>、盐水洗涤, 用无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩。将粗产物用硅胶通过快速柱色谱纯化, 用己烷/乙酸酯洗脱(得到 180mg 产物)。将该化合物溶于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 并在室温下加入 Dess-Martin Periodinane (196mg, 0.46mmol), 然后将混合物搅拌 2 小时。

加入饱和  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3\text{-NaHCO}_3$  溶液(5mL)并继续搅拌 30 分钟, 然后用乙酸乙酯萃取, 依次用饱和  $\text{NaHCO}_3$  溶液和盐水洗涤。然后将粗产物用无水  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤, 浓缩并用硅胶通过快速柱色谱纯化, 用己烷/乙酸乙酯洗脱得到(R)-N-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基]-3-苯基甲磺酰基-2-三异丙基甲硅烷基氧基-丙酰胺。

步骤 2: 将(R)-N-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基]-3-苯基甲磺酰基-2-三异丙基甲硅烷基氧基-丙酰胺(120mg, 0.2mmol)、 $\text{CH}_3\text{CN}$  (10mL)、48% HF/水溶液(1mL)混合并在室温下搅拌 16 小时。小心地加入饱和  $\text{NaHCO}_3$  溶液以调节 pH 为 8 至 9。将产物用乙酸乙酯(100mL)萃取, 用盐水洗涤, 然后用硫酸镁干燥。除去溶剂并将产物用乙酸乙酯和己烷结晶得到白色固体状的(R)-N-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基]-2-羟基-3-苯基-甲磺酰基-丙酰胺(收率: 85%);  $^1\text{H NMR}$ : (DMSO) 8.29 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.74 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.59 (t,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.46-7.35 (m, 7H), 6.52 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 1H), 5.08-4.99 (m, 1H), 4.58-4.47 (m, 3H), 3.35-3.28 (m, 2H), 2.05-1.90 (m, 1H), 1.81-1.65 (m, 1H), 0.91 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H); MS: ( $\text{M}^++1$ ) 431。

### 实施例 8

(a) (S)-3-{3-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-丙酰基氨基}-2-氧代-戊酸苄基酰胺, (化合物 27)



步骤 1: 将(R)-3-氨基-2-羟基-戊酸苄基酰胺 TFA 盐(70mg, 0.22mmol)、3-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-丙酸(64mg, 0.22mmol, 参考实施例 19)、HOBT (33mg, 0.22mmol)、EDC (63mg, 0.325mmol)、1mL 二氯甲烷

和 N-甲基吗啉(48 $\mu$ L, 0.434mmol)的混合物搅拌 16 小时。将产物用 60mL 乙酸乙酯萃取, 用两份 10mL 的 1N HCl、10mL 水和两份 10mL 的饱和 NaHCO<sub>3</sub> 洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥并浓缩得到 105mg 粗品(R)-3-{3-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-丙酰基氨基}-2-羟基-戊酸苄基酰胺(0.21mmol, 100%收率)。

步骤 2: 向 105mg (R)-3-{3-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-丙酰基氨基}-2-羟基-戊酸苄基酰胺(0.21mmol)的 1mL 二氯甲烷溶液中加入 Dess Martin periodinane (179mg, 0.42mmol)。将混合物搅拌 16 小时, 然后加入 10mL 0.26M Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 在饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液中的溶液并将混合物用两份 30mL 的乙酸乙酯萃取, 用三份 15mL 的饱和 NaHCO<sub>3</sub> 洗涤。将有机层用 MgSO<sub>4</sub> 干燥并浓缩。将产物通过硅胶色谱纯化, 用 3:1 己烷:乙酸乙酯洗脱, 用乙醚和己烷结晶得到(S)-3-{3-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-丙酰基氨基}-2-氧代-戊酸苄基酰胺(28mg, 0.054mmol, 26%收率); <sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub>) 7.0-7.47 (m, 9H), 6.49 (m, 1H), 6.24 (m, 1H), 5.22 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 4.30 (m, 3H), 3.23 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 0.85 (m, 3H); MS: (M<sup>+</sup>+1) 499.4, 496.53。

如下化合物通过实施例 8 的方法制备:

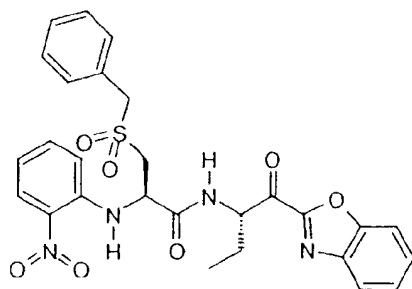
N-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基]-3-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-丙酰胺(化合物 26); <sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub>) 7.85 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.7-7.0 (m, 7H), 6.51 (m, 2H), 5.60 (m, 1H), 4.34 (m, 3H), 3.29 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 0.96 (m, 3H); MS: (M<sup>+</sup>+1) 481, 480.48;

N-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-3-苯基-丙基]-3-对甲苯基甲磺酰基-丙酰胺(化合物 30); <sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub>) 7.9 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.56 (td, J=6.9, 1.2Hz, 1H), 7.47 (td, J=7.1, 1.2Hz, 1H), 7.3-7.1 (m, 9H), 6.47 (d, J=7.7Hz, 1H), 5.71 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.71 (m, 4H), 2.47 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.21 (m, 1H); MS: (M<sup>+</sup>+1) 505.2, 504.60。

- 3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-N-(1-乙基-2,3-二氧代-3-吡咯烷-1-基-丙基)-丙酰胺;
- 3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-N-(1-乙基-3-吗啉-4-基-2,3-二氧代-丙基)-丙酰胺;
- 3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-N-(1-乙基-2,3-二氧代-3-哌嗪-1-基-丙基)-丙酰胺;
- 3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-N-[3-(1,1-二氧代-1 $\lambda^6$ -硫代吗啉-4-基)-1-乙基-2,3-二氧代-丙基]-丙酰胺;
- 3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-N-[1-乙基-3-(4-甲基-磺酰基-哌嗪-1-基)-2,3-二氧代-丙基]-丙酰胺;
- 3-[3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-丙酰基氨基]-2-氧代-戊酸二甲基酰胺;
- 3-[3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-丙酰基氨基]-2-氧代-戊酸环戊基-乙基-酰胺;
- 3-[3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-丙酰基氨基]-2-氧代-戊酸苯基酰胺;
- 3-[3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-丙酰基氨基]-2-氧代-戊酸吡啶-3-基酰胺;
- 3-[3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-丙酰基氨基]-2-氧代-戊酸(四氢吡喃-4-基)-酰胺;
- 3-[3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-丙酰基氨基]-2-氧代-戊酸(1-苯甲酰基-哌啶-4-基)-酰胺; 和
- 3-[3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-丙酰基氨基]-2-氧代-戊酸(2-吗啉-4-基-乙基)-酰胺。

### 实施例 9

(R)-N-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基]-2-(2-硝基-苯基氨基)-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺, (化合物 28)



步骤 1: 将 3-苄硫基-2-(2-硝基-苯基氨基)-丙酸(350mg, 1.05mmol, 参考实施例 5)溶于 20mL 甲醇, 用 20mL Oxone® (970mg, 0.12mmol)的水溶液处理并搅拌 72 小时。加入水(300mL), 将沉淀过滤并干燥得到 2-(2-硝基-苯基氨基)-3-苄基甲磺酰基-丙酸(215mg, 0.59mmol, 56%的收率)。

步骤 2: 将 2-(2-硝基-苯基氨基)-3-苄基甲磺酰基-丙酸(215mg, 0.59mmol)、HOBT (136mg, 0.148mmol)、EDC (408mg, 2.13mmol)、(S)-2-氨基-1-苯并噁唑-2-基-丁-1-醇{122mg, 0.59mmol, 参考实施例 17 (a)}、2.4mL 二氯甲烷和 N-甲基吗啉(97μL, 0.89mmol)的混合物搅拌 16 小时。将产物用 20mL 乙酸乙酯萃取, 用三份 5mL 的 1N HCl 和一份 30mL 的饱和 NaHCO<sub>3</sub> 洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥然后浓缩得到(R)-N-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-1-羟基-甲基)-丙基]-2-(2-硝基-苯基氨基)-3-苄基甲磺酰基-丙酰胺(223mg, 0.40mmol, 45%的收率)。

步骤 3: 将(R)-N-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-1-羟基-甲基)-丙基]-2-(2-硝基-苯基氨基)-3-苄基甲磺酰基-丙酰胺(223mg, 0.4mmol)溶于 1.6mL 二氯甲烷并用 Dess Martin periodinane (342mg, 0.80mmol)处理。将混合物搅拌 16 小时, 然后加入 20mL 0.26M Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 在饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液中的溶液并将混合物用两份 30mL 的乙酸乙酯萃取, 然后用三份 5mL 的饱和 NaHCO<sub>3</sub> 洗涤。将有机层用 MgSO<sub>4</sub> 干燥并浓缩。将粗产物溶于最少量的热乙酸乙酯中并通过加入干燥的乙醚使其结晶。重复该结晶过程得到纯净的(R)-N-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰氧基)-丙基]-2-(2-硝基-苯基氨基)-3-苄

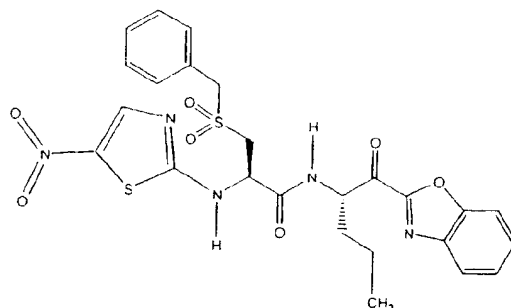
基甲磺酰基-丙酰胺(97mg, 0.176mmol, 44%的收率);  $^1\text{H NMR}$ : (DMSO) 8.67 (m, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.65-7.35 (m, 10H), 6.78 (m, 2H), 5.51 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.62 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 0.98 (m, 3H); MS : ( $\text{M}^+$ ) 551.0, 550.58.

通过实施例 9 的方法制得如下化合物:

N-[1-(苯并噁唑-2-羰基)-丙基]-3-苯基甲磺酰基-2-(嘧啶-2-基氨基)-丙酰胺。

### 实施例 10

(R)-N-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丁基]-2-(5-硝基-噻唑-2-基氨基)-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺, (化合物 29)



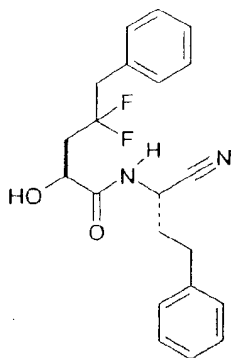
步骤 1: 将(R)-3-苄硫基-2-(5-硝基-噻唑-2-基氨基)-丙酸(42mg, 0.123mmol, 参考实施例 6)、HOBT (28mg, 0.148mmol)、EDC (29mg, 0.148mmol)、(S)-2-氨基-1-苯并噁唑-2-基-戊-1-醇{27mg, 0.123mmol, 参考实施例 17 (c)}、1mL 二氯甲烷和 N-甲基吗啉(14 $\mu\text{L}$ , 0.123mmol)的混合物搅拌 16 小时。将产物用 60mL 乙酸乙酯萃取, 用一份 30mL 的 1N HCl 和一份 30mL 的饱和  $\text{NaHCO}_3$  洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥并浓缩得到(R)-N-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-1-羟基-甲基)-丁基]-3-苄硫基-2-(5-硝基-噻唑-2-基氨基)丙酰胺(41.8mg, 0.077mmol, 63%的收率)。

步骤 2: 将(R)-N-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-1-羟基-甲基)-丁基]-3-苄硫基-2-(5-硝基-噻唑-2-基氨基)-丙酰胺(41.8mg, 0.077mmol)溶于 0.5mL 甲醇, 用

0.5mL Oxone® (43mg, 0.069mmol)的水溶液处理并搅拌 1 小时。减压蒸除甲醇并加入 2mL 水。将混合物用两份 10mL 的乙酸乙酯萃取, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥并浓缩。然后将其溶于 0.5mL 二氯甲烷并用 Dess Martin periodinane (65mg, 0.154mmol)处理。将混合物搅拌 16 小时, 然后加入 5mL 0.26M  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  在饱和  $\text{NaHCO}_3$  溶液中的溶液, 将混合物用两份 10mL 的乙酸乙酯萃取并用三份 5mL 的饱和  $\text{NaHCO}_3$  洗涤。将有机层用  $\text{MgSO}_4$  干燥并浓缩。将产物通过用乙醚研制来纯化得到(R)-N-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丁基]-2-(5-硝基-噻唑-2-基氨基)-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺(28mg, 0.054mmol, 26%的收率);  $^1\text{H NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ) 7.96 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.7-7.3 (m, 9H), 5.57 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.47 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.24 (m, 1H), 0.94 (m, 3H); MS: ( $\text{M}^++1$ ) 572.2, 571.63。

### 实施例 11

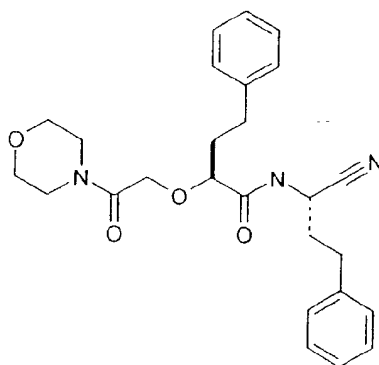
(a) (2S)-(4,4-二氟-2-羟基-5-苯基-戊酸(1(S)-氰基-3-苯基-丙基)-酰胺, (化合物 33)



向氨基-乙腈盐酸盐(0.37mmol, 72.6mg)、(2S)-4,4-二氟-2-羟基-5-苯基-戊酸(1.0 当量, 0.37mmol, 85.0mg, 参考实施例 7)和 N,N-二异丙基乙基胺(2.2 当量, 0.81mmol, 105.2mg)在干燥二氯甲烷(4mL)中的混合物中于氮气氛下加入 PyBOP® (1.1 当量, 0.41mmol, 212mg)。将混合物在室温下搅拌 15.5 小时然后真空浓缩。将残余物用乙酸乙酯(30ml)稀释, 将混合物依次用水(30mL)、碳酸氢钠(30mL)和水(30mL)洗涤。将有机层用  $\text{MgSO}_4$  干燥

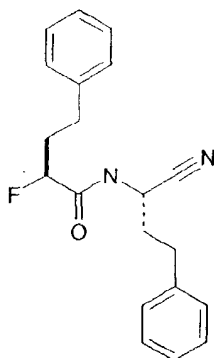
然后真空浓缩。将残余物用 10g 硅胶纯化，用乙酸乙酯和庚烷的混合物(1:2, v/v)洗脱得到浅黄褐色固体状的(2S)-(4,4-二氟-2-羟基-5-苯基-戊酸(1(S)-氰基-3-苯基-丙基)-酰胺(67.4mg, 48.9%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.3 (m, 10H), 7.1 (d, J=7 Hz, 1H), 4.8 (q, J=7.4 Hz, 1H), 4.53 (bd, J=9.5 Hz, 1H), 3.2 (dt, J=16.2,4.2 Hz, 2H), 2.96 (s, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.5 (m, 1H), 2.3-0.9 (m, 3H)。LC/MS 89%母体化合物(M+1)。

(b) N-(1(S)-氰基-3-苯基-丙基)-2-(S)-(2-吗啉-4-基-2-氧代-乙氧基)-4-苯基-丁酰胺, (化合物 34)



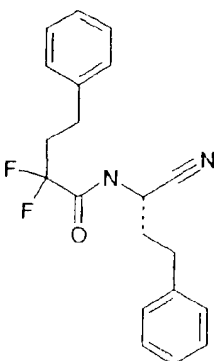
按照与以上实施例 11 (a)类似的方式进行反应，但使用(S)-2-氨基-4-苯基-丁腈盐酸盐和 2-(S)-(2-吗啉-4-基-2-氧代-乙氧基)-4-苯基-丁酸[参考实施例 8]制得油状的 N-(1(S)-氰基-3-苯基-丙基)-2-(S)-(2-吗啉-4-基-2-氧代-乙氧基)-4-苯基-丁酰胺。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 9.4 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.3 (m, 10H), 4.75 (q, J=7.5 Hz, 1H), 4.63 (d, J=15.1 Hz, 1H), 3.95 (d, J=15.3 Hz, 1H), 3.87 (dd, J=8.2, 3.9 Hz, 1H), 3.7 (m, 6H), 3.32 (m, 2H), 2.85 (m, 4H), 2.1 (m, 3H), 2.05 (m, 1H)。LC/MS 100% (M+1) 450。

(c) N-(1(S)-氰基-3-苯基-丙基)-2-(S)-氟-4-苯基-丁酰胺, (化合物 35)



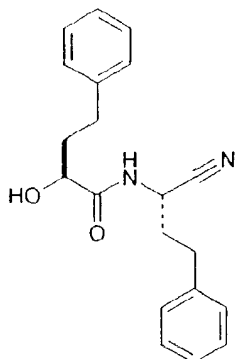
按照与以上实施例 11(a)类似的方式进行反应, 但使用(S)-2-氨基-4-苯基-丁腈盐酸盐和(2S)-2-氟-4-苯基-丁酸(参考实施例 9)制得浅黄褐色固体状的 N-(1-(S)-氰基-3-苯基-丙基)-2-(S)-氟-4-苯基-丁酰胺。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.3 (m, 10H), 6.6 (bs, 1H), 4.95 (ddd, J=49.2, 8.2, 3.5 Hz, 1H), 4.8 (m, 1H), 3.8 (m, 4H), 2.3 (m, 1H), 2.2 (m, 3H)。MS (CI, M+1) 325。

(d) N-(1-(S)-氰基-3-苯基-丙基)-2,2-二氟-4-苯基-丁酰胺, (化合物 36)



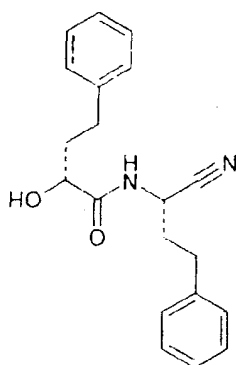
按照与以上实施例 11(a)类似的方式进行反应, 但使用(S)-2-氨基-4-苯基-丁腈盐酸盐和 2,2-二氟-4-苯基-丁酸制得白色固体状的 N-(1-(S)-氰基-3-苯基-丙基)-2,2-二氟-4-苯基-丁酰胺。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.3 (m, 10H), 6.6 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.83 (q, J=7.4 Hz, 1H), 2.88 (dt, J=7.5, 2.5 Hz, 2H), 2.79 (t, J=8 Hz, 2H), 2.4 (m, 2H), 2.2 (q, J=7.5 Hz, 2H)。LC/MS 50% (M+1) 343。

(e) N-(1-(S)-氰基-3-苯基-丙基)-2-(S)-羟基-4-苯基-丁酰胺, (化合物 37)



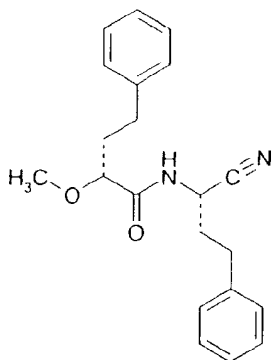
按照与以上实施例 11(a)类似的方式进行反应，但使用(S)-2-氨基-4-苯基-丁腈盐酸盐和(2S)-2-羟基-4-苯基-丁酸制得白色固体状的 N-(1-(S)-氰基-3-苯基-丙基)-2-(S)-羟基-4-苯基-丁酰胺。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.3 (m, 10H), 6.9 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.86 (q, J=7.4 Hz, 1H), 4.2 (m, 1H), 2.84 (t, J=7.1 Hz, 2H), 2.77 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2.5 (d, J=4.7 Hz, 1H), 2.2 (m, 3H), 1.95 (m, 1H)。LC/MS 49% (M+1) 323。

(f) N-(1-(S)-氰基-3-苯基-丙基)-2-(R)-羟基-4-苯基-丁酰胺, (化合物 38)



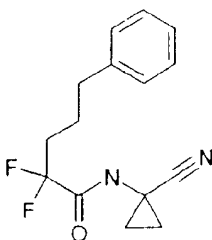
按照与以上实施例 11(a)类似的方式进行反应，但使用(S)-2-氨基-4-苯基-丁腈盐酸盐和(2R)-2-羟基-4-苯基-丁酸制得白色固体状的 N-(1-(S)-氰基-3-苯基-丙基)-2-(R)-羟基-4-苯基-丁酰胺。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.4-7.1 (m, 10H), 6.9 (d, J=8.7 Hz, 1H), 4.87 (q, J=7.3 Hz, 1H), 4.1 (m, 1H), 2.85 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.77 (t, J=8.4 Hz, 2H), 2.3 (d, J=5.1 Hz, 1H), 2.2 (m, 3H), 2.0 (m, 1H)。LC/MS 94% (M+1) 323。

## (g) N-(1-(S)-氰基-3-苯基-丙基)-2-(R)-甲氧基-4-苯基-丁酰胺, (化合物 39)



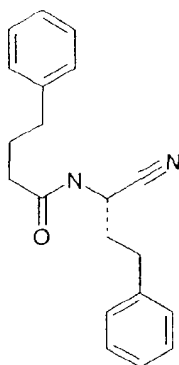
按照与以上实施例 11(a)类似的方式进行反应, 但使用(S)-2-氨基-4-苯基-丁腈盐酸盐(0.407mmol, 80mg)和 2(R)-甲氧基-4-苯基-丁酸(参考实施例 10)制得白色固体状的 N-(1-(S)-氰基-3-苯基-丙基)-2-(R)-甲氧基-4-苯基-丁酰胺(91.8mg, 67%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.2 (m, 10H), 6.8 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.86 (q, J=7.5 Hz, 1H), 3.67 (dd, J=6.5, 4.5 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.85 (m, 2H), 2.68 (t, J=8.0 Hz, 2H), 2.2-2.0 (m, 4H)。LC/MS 84% (M+1) 337。

## (h) 2,2-二氟-5-苯基-戊酸(1-氰基-环丙基)-酰胺, (化合物 40)



按照与以上实施例 11(a)类似的方式进行反应, 但使用 2,2-二氟-5-苯基-戊酸和 1-氨基-环丙烷甲腈盐酸盐制得 2,2-二氟-5-苯基-戊酸(1-氰基-环丙基)-酰胺。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.32 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 2.8-2.56 (m, 2H), 6.82 (m, 1H), 7.36-7.15 (m, 5H)。MS (ES-) 277。

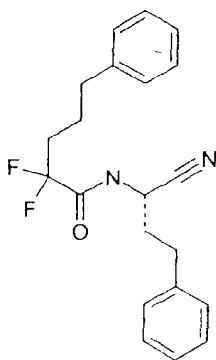
## (i) N-(1-(S)-氰基-3-苯基-丙基)-4-苯基-丁酰胺, (化合物 41)



按照与以上实施例 11(a)类似的方式进行反应，但使用(S)-2-氨基-4-苯基-丁腈盐酸盐和 4-苯基丁酸制得无色油状的 N-(1-(S)-氰基-3-苯基-丙基)-4-苯基-丁酰胺。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.3 (m, 10H), 6.0 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.9 (q, J=7.4 Hz, 1H), 2.8 (m, 2H), 2.65 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.15 (m, 4H), 1.95 (m, 2H)。LC/MS 100% (M+1) 307。

### 实施例 12

2,2-二氟-5-苯基-戊酸((S)-1-氰基-3-苯基-丙基)-酰胺, (化合物 42)

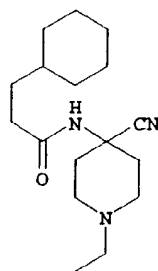


将 2,2-二氟-5-苯基-戊酸(109mg, 0.509mmol)、(S)-2-氨基-4-苯基-丁腈盐酸盐(103mg, 0.523mmol)和 HATU (206mg, 0.542 mmol)的混合物在 DMF (4mL)中室温搅拌 5 小时，然后减压蒸发。将残余物加入到乙酸乙酯中，依次用 1N HCl、碳酸氢钠和水洗涤。将有机萃取液用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥，然后真空蒸发得到橙色油。将残余物进行 mpls，用乙酸乙酯和庚烷的混合物(1:9, v/v)洗脱得到无色油状的 2,2-二氟-5-苯基-戊酸((S)-1-氰基-3-苯基-丙基)-酰胺(82mg)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.3-7.1 (m, 10H), 6.9 (bs, 1H), 4.80 (q,

J=7.5 Hz, 1H), 2.80 (dt, J=7.3, 2.7 Hz, 2H), 2.65 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.2-2.0 (m, 4H), 1.8 (m, 2H)。MS 357 (MH<sup>+</sup>), 379 (M+Na)。

### 实施例 13

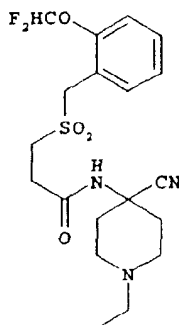
(a) N-(4-氰基-1-乙基-哌啶-4-基)-3-环己基-丙酰胺



步骤 1: 室温下, 向搅拌中的 1-乙基-4-哌啶酮(25g, 0.197mol)和 NH<sub>4</sub>Cl (22.3g, 0.41mol)的 300ml 乙醚溶液中滴加 NaCN (14.5g, 0.295mol, 在 70ml 水中的溶液)。搅拌 24 小时后分离出乙醚, 将水相用 n-BuOH 萃取, 然后用盐水洗涤并干燥。减压蒸除大部分的 n-BuOH, 将残余物用 50ml 乙醚稀释, 然后用 2N HCl 的乙醚溶液在 0℃ 下酸化。将固体真空干燥得到 45g 4-氨基-1-乙基-哌啶-4-甲腈 HCl 盐。

步骤 2: 室温下, 向搅拌中的 3-环己基-丙酸(156mg, 1mmol)、4-氨基-1-乙基-哌啶-4-甲腈 HCl 盐(227, 1mmol, 按照以上的步骤 1 制得)和 HATU (570mg, 1.5mmol)在 MeCl<sub>2</sub> (5ml)中的混合物中加入 N,N-二异丙基乙基胺 (516mg, 4mmol)。搅拌 14 小时后, 将反应混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和 NaHCO<sub>3</sub>、盐水洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥然后浓缩得到 N-(4-氰基-1-乙基-哌啶-4-基)-3-环己基-丙酰胺(170mg)。LC-MS: 洗脱时间= 2.25 分钟, 290.2 (M-1), 292.2 (M+1)。 (MS: API 150EX。LC: HP Agilent 1100 系列。柱: Phenomenex, 5u ODS3 100A 100X3mm.; 流速: 2ml/分钟。两种溶剂梯度: 溶剂 A, 99%水, 1%乙腈, 0.1% AcOH。溶剂 B, 99%乙腈, 1%水, 0.1% AcOH。从 t=0 到 t=6 分钟, 梯度从 100% A, 0% B 到 0% A, 100% B。然后从 t=7 到 t=15 分钟, 梯度返回到 100% A, 0% B)。

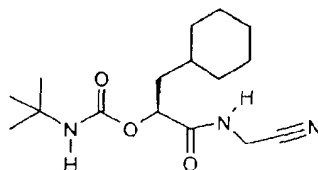
## (b) N-(4-氰基-1-乙基-哌啶-4-基)-3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-丙酰胺



按照与实施例 13(a)类似的方式进行反应，但使用 3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-丙酸(294mg, 1mmol)和 4-氨基-1-乙基-哌啶-4-甲腈 HCl 盐(227, 1mmol)制得 N-(4-氰基-1-乙基-哌啶-4-基)-3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-丙酰胺(260mg)。LC-MS:  $R_T=1.96$  分钟, 428.2 (M-1), 430.3 (M+1)。MS: API 150EX。(LC: Agilent 1100 系列, 柱: Phenomenex, 5u ODS3 100A 100X3mm。流速: 2ml/分钟。两种溶剂梯度: 溶剂 A, 99%水, 1%乙腈, 0.1% AcOH。溶剂 B, 99%乙腈, 1%水, 0.1% AcOH。从  $t=0$  到  $t=6$  分钟, 梯度从 100% A, 0% B 到 0% A, 100% B。然后从  $t=7$  到  $t=15$  分钟, 梯度返回到 100% A, 0% B)。

### 实施例 14

## (S)-叔丁基-氨基甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯

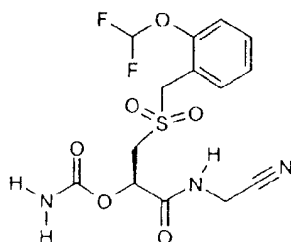


将(S)-N-氰基甲基-3-环己基-2-羟基-丙酰胺(53mg, 0.252mmol)溶于二氯甲烷(1mL)。加入三乙基胺(0.1mL), 然后加入异氰酸叔丁酯(0.034mL, 0.3mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。用乙酸乙酯(100mL)稀释后, 将溶液用 1N HCl 溶液、盐水、饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液和盐水洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥然后真空蒸发。快速硅胶色谱(己烷/乙酸乙酯 1: 1)得到白色固体状的

(S)-叔丁基-氨基甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯(63mg, 0.204mmol)。

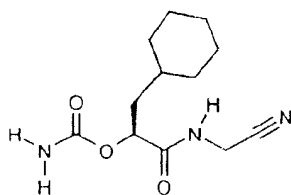
### 实施例 15

(a) (R)-氨基甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-乙酯



将(R)-N-氰基甲基-3-(2-(1,1-二氟甲氧基)-苯基甲磺酰基)-2-羟基-丙酰胺{100mg, 0.287mmol, 实施例 1(a)}溶于二氯甲烷(2mL)和 THF (1mL)。加入三氯乙酰基异氰酸酯(0.051mL, 0.43mmol)并将混合物搅拌 1 小时。真空蒸除溶剂, 将残余物溶于 1,4-二噁烷(10mL)。加入 1N HCl 水溶液(5mL)并将混合物在 70℃下加热 4 小时。冷却至室温后, 将混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 用  $MgSO_4$  干燥然后真空蒸发。进行快速硅胶色谱(己烷/乙酸乙酯 1:3)得到白色固体状的(R)-氨基甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-乙酯(35mg, 0.089mmol)。 $^1H$  NMR: (DMSO) 8.90 (t,  $J=4.8Hz$ , 1H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.30-7.21 (m, 2H), 7.11 (t,  $J_{H,F}=73.6Hz$ , 1H), 6.98-6.76 (br, 2H), 5.28-5.23 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.15 (d,  $J=4.8Hz$ , 2H), 3.70 (dd,  $J=10.0Hz$ ,  $J=14.8Hz$ , 1H), 3.54 (d,  $J=14.4Hz$ , 1H)。MS: (M+H)<sup>+</sup> 392。

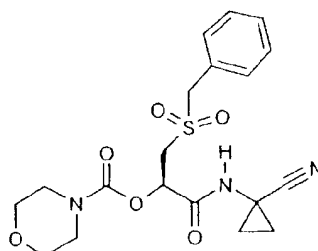
(b) (S)-氨基甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯



按照与以上实施例 8(a)类似的方式进行反应,但使用(R)-N-氰基甲基-3-环己基-2-羟基-丙酰胺制得(S)-氨基甲酸 1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环己基-乙酯。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO) 8.63 (t, J=5.6Hz, 1H), 6.63 (br, 2H), 4.81-4.77 (m, 1H), 4.11 (d, J=5.2Hz, 2H), 1.74-0.81 (m, 13H)。MS: (M+H)<sup>+</sup> 254。

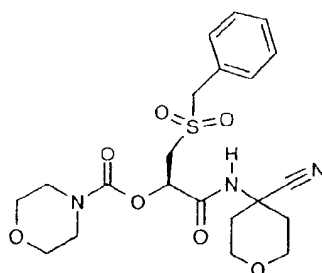
### 实施例 16

(a) (R)-吗啉-4-甲酸 1-(1-氰基-环丙基氨基甲酰基)-2-苯基甲磺酰基-乙酯



将 DMF 加入到(R)-吗啉-4-甲酸 1-羧基-2-苯基甲磺酰基-乙酯{从实施例 4(a)的步骤 2 制得} (60mg, 0.168mmol)、HATU (200mg, 0.52mmol)和 1-氨基-环丙烷甲腈盐酸盐(100mg, 0.84mmol)的混合物中。加入 4-甲基吗啉(0.5mL)并将混合物搅拌过夜。将混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释,用 1N HCl 溶液、盐水、饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、盐水洗涤,用 MgSO<sub>4</sub> 干燥然后真空蒸发。进行快速硅胶色谱(己烷/乙酸乙酯 1: 2)得到(R)-吗啉-4-甲酸 1-(1-氰基-环丙基氨基甲酰基)-2-苯基甲磺酰基-乙酯(7mg, 0.017mmol)。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO) 9.16 (s, 1H), 7.40-7.32 (m, 5H), 5.24-5.19 (m, 1H), 4.55 (d, J=13.2Hz, 1H), 4.48 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.63-3.25 (m, 10H), 1.51-1.39 (m, 2H), 1.20-1.07 (m, 2H)。MS: (M+H)<sup>+</sup> 422。

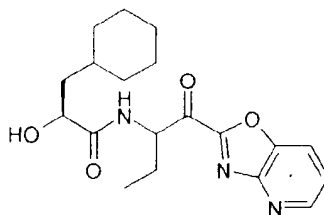
(b) (R)-吗啉-4-甲酸 1-(4-氰基-四氢吡喃-4-基氨基甲酰基)-2-苯基甲磺酰基-乙酯



按照与以上实施例 16(a)类似的方式进行反应，但使用 4-氨基-四氢吡喃-4-甲酸甲腈盐酸盐{按照实施例 13(a)的步骤 1 制备，但使用四氢吡喃-4-酮}制得(R)-吗啉-4-甲酸 1-(4-氰基-四氢吡喃-4-基氨基甲酰基)-2-苯基甲磺酰基]-乙酯。LC-MS: 洗脱时间=3.20 分钟。464.4 (M-1), 466.2 (M+1)。(MS: API 150EX。LC: HP Agilent 1100 系列。柱: Phenomenex, 5u ODS3 100A 100X3mm; 流速: 2ml/分钟。两种溶剂梯度: 溶剂 A, 99%水, 1%乙腈, 0.1% AcOH。溶剂 B, 99%乙腈, 1%水, 0.1% AcOH。从 t = 0 到 t = 6 分钟, 梯度从 100% A, 0% B 到 0% A, 100% B。然后从 t = 7 到 t = 15 分钟, 梯度返回到 100% A, 0% B)。

### 实施例 17

3-环己基-2-羟基-N-[1-(咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基)-丙基]-丙酰胺



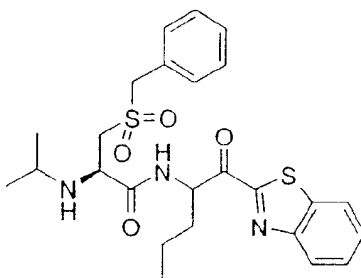
步骤 1: 向搅拌中的[1-(羟基-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基-甲基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯(3.1g, 10mmol, 按照参考实施例 20 的步骤 2 所述的方法制得)的二噁烷(4ml)溶液中在室温下加入 HCl(在 5ml 二噁烷中的 4N 溶液)。2 小时后, 加入乙醚(50ml)并将反应混合物过滤。将形成的固体另外用 20ml 乙醚洗涤, 然后真空干燥得到 3g 2-氨基-1-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基-丁-1-醇 HCl 盐。

步骤 2: 向搅拌中的 3-环己基-2-羟基-丙酸(155mg, 0.9mmol)、2-氨基-1-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基-丁-1-醇 HCl 盐和 HOBt (168mg, 1.1mmol)在 MeCN (5ml)中的混合物中在 23℃下加入 EDC (270mg, 1.4mmol)和 N-甲基吗啉 (0.45ml)。搅拌 14 小时后, 将反应混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和 NaHCO<sub>3</sub>、盐水洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub>干燥然后浓缩得到 293mg 3-环己基-2-羟基-N-[1-(羟基-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基-甲基)-丙基]-丙酰胺, 不经进一步的纯化直接将其用于随后的步骤 3。MS: 360.3 (M-1), 362.3 (M+1), 384.2 (M+Na)。

步骤 3: 向搅拌中的 3-环己基-2-羟基-N-[1-(羟基-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基-甲基)-丙基]-丙酰胺(300mg, 0.83mmol)的 MeCl<sub>2</sub> (20ml)溶液中在室温下加入 MnO<sub>2</sub> (1.44g, 16.6mmol)。搅拌 30 分钟后, 将混合物过滤以除去 MnO<sub>2</sub>, 然后用 20ml MeCl<sub>2</sub> 洗涤。真空蒸除溶剂, 将残余物通过硅胶柱色谱纯化得到 3-环己基-2-羟基-N-[1-(咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基)-丙基]-丙酰胺(40mg)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 8.71 (1H, dd, NH, 非对映体), 8.38 (1H, dd, ), 8.28 (1H, m), 7.7-7.6 (1H, m), 5.5-5.4 (1H, m), 5.2-5.1 (1H, m), 3.95-3.99 (1H, br., OH), 2.1-1.95 (1H, m), 1.85-1.75 (1, m), 1.7-0.8 (16H, m)。MS: 358.1 (M-1), 360.1 (M+1), 382 (M+Na)。

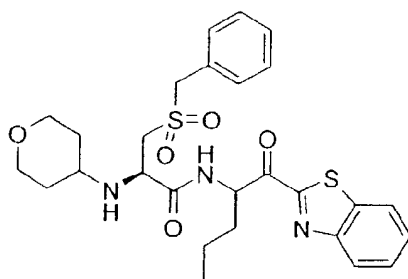
### 实施例 18

(a) (R)-N-[1-(苯并噻唑-2-羰基)-丁基]-2-异丙基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺



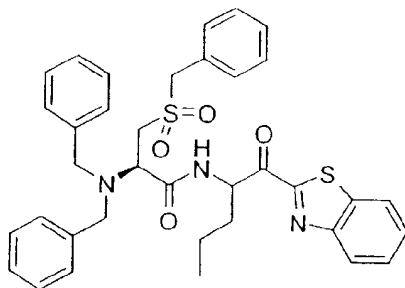
将(R)-N-[1-(苯并噻唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-异丙基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺{30mg, 0.06mmol, 实施例 30(a)}的二氯甲烷(10mL)溶液用 Dess-Martin-periodinane (51mg, 0.12mmol)处理。将该混合物在室温下搅拌 45 分钟, 然后用与树脂结合的硫代硫酸盐(400mg, 0.6mmol)处理并继续搅拌 24 小时, 然后将混合物用 AP-Trisamine (270mg, 0.6mmol)处理。继续搅拌 24 小时后, 将反应混合物过滤, 将滤液蒸发得到(R)-N-[1-(苯并噻唑-2-羰基)-丁基]-2-异丙基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺(23mg, 75%), 为非对映体的混合物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): 8.29-8.27 (m, 1H), 8.23-8.19 (m, 1H), 8.01-7.98 (m, 1H), 7.63-7.36 (m, 7H), 5.80-5.74 (m, 1H), 4.36-4.31 (m, 2H), [3.79 (dd, J=9.5Hz, 3Hz), 3.73 (dd, J=9Hz, 2.5Hz) 1H], 3.41-3.34 (m, 1H), 3.20-3.01 (m, 1H), 2.89-2.85 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.52-1.25 (m, 3H), 1.12-1.06 (m, 6H), [0.96 (t, J=7.5Hz) 0.95 (t, J=7.5Hz) 1H]。LC/MS m/z=502 (M+H)。

(b) (R)-N-[1-(苯并噻唑-2-羰基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺



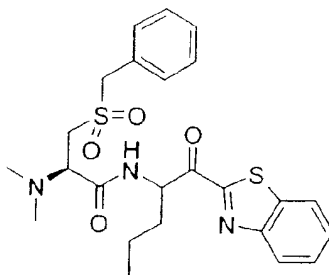
按照与实施例 18(a)类似的方式进行反应, 但使用(R)-N-[1-(苯并噻唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺{0.11mmol, 实施例 29(b)}并将粗产物进行 HPLC 制得(R)-N-[1-(苯并噻唑-2-羰基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺(10mg, 16%)。LC/MS 保留时间 2.92 分钟(TIC), m/z=544 (M+H) (用方法 A 确定)。

(c) (R)-N-[1-(苯并噻唑-2-羧基)-丁基]-2-二苄基氨基-3-苄基甲磺酰基-丙酰胺



按照与实施例 18(a)类似的方式进行反应，但使用(R)-N-[1-(苯并噻唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-二苄基氨基-3-苄基甲磺酰基-丙酰胺{0.11mmol, 实施例 29(a)}并将粗产物进行 HPLC 制得(R)-N-[1-(苯并噻唑-2-羧基)-丁基]-2-二苄基氨基-3-苄基甲磺酰基-丙酰胺(4mg)，为非对映体的混合物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : 8.33-7.89 (m, 3H), 7.61-7.55 (m, 2H), 7.47-7.29 (m, 15H), 5.75 (m, 1H), [4.54 (d, J=14Hz), 4.51 (d, J=13.5Hz), 1H], [4.27 (d, J=14Hz), 4.25 (d, J=13.5Hz), 1H], 4.11-3.95 (m, 2H), [3.78 (d, J=13Hz), 3.76 (d, J=13Hz), 2H], [3.51 (d, J=13Hz), 3.50 (d, J=13Hz), 2H], 3.19-3.13 (m, 1H), 2.10-1.77 (m, 2H), 1.51-1.37 (m, 2H), 0.91-084 (m, 3H)。LC/MS m/z=640 (M+H)。

(d) (R)-N-[1-(苯并噻唑-2-羧基)-丁基]-2-二甲基氨基-3-苄基甲磺酰基-丙酰胺

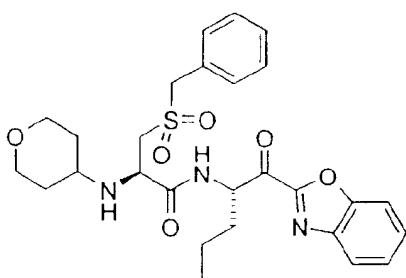


按照与实施例 18(a)类似的方式进行反应，但使用(R)-N-[1-(苯并噻唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-二甲基氨基-3-苄基甲磺酰基-丙酰胺{30mg,

0.06mmol, 实施例 30(b)} 并将粗产物进行 HPLC 制得(R)-N-[1-(苯并噁唑-2-羧基)-丁基]-2-二甲基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺(11mg, 38%)。LC/MS 保留时间 2.98 分钟(TIC),  $m/z=488$  (M+H) (用方法 A 确定)。

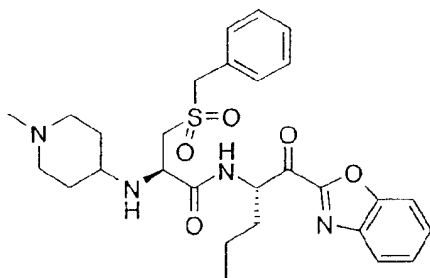
### 实施例 19

(a) (R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羧基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺



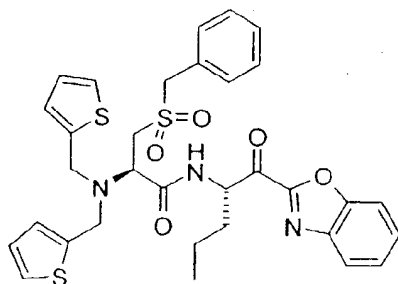
将(R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺{0.22mmol, 实施例 31(a)}的二氯甲烷(10mL)溶液用 Dess-Martin-periodinane (187mg, 0.44mmol)处理。将该混合物在室温下搅拌过夜, 然后用与树脂结合的硫代硫酸盐(1.47g, 2.2mmol)处理并继续搅拌 24 小时, 然后将混合物用 Silicycle Triamine (611mg, 2.2mmol)处理。继续搅拌 24 小时后, 将反应混合物过滤。蒸发滤液, 将残余物进行 HPLC 得到(R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羧基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺(9mg, 8%)。LC/MS 保留时间 3.0 分钟(TIC),  $m/z=528$  (M+H) (用方法 B 确定)。

(b) (R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羧基)-丁基]-2-(1-甲基-哌啶-4-基氨基)-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺



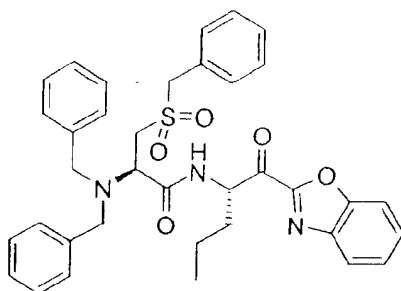
按照与实施例 19(a)类似的方式进行反应, 但使用(R)-N-[(S)-1-(苯并咪唑-2-基-羧基-甲基)-丁基]-2-(1-甲基-哌啶-4-基氨基)-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺{0.22mmol, 实施例 31(b)}制得(R)-N-[(S)-1-(苯并咪唑-2-羧基)-丁基]-2-(1-甲基-哌啶-4-基氨基)-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺(7mg, 6%)。LC/MS 保留时间 2.7 分钟(TIC),  $m/z=541$  (M+H) (用方法 A 确定)。

(c) (R)-N-[(S)-1-(苯并咪唑-2-羧基)-丁基]-2-(二噻吩-2-基甲基-氨基)-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺



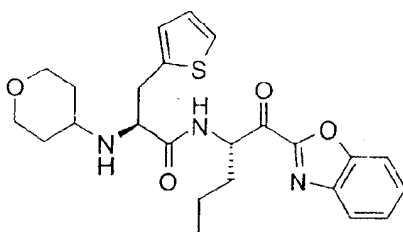
按照与实施例 19(a)类似的方式进行反应, 但使用(R)-N-[(S)-1-(苯并咪唑-2-基-羧基-甲基)-丁基]-2-(二噻吩-2-基甲基-氨基)-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺{0.22mmol, 实施例 31(c)}制得(R)-N-[(S)-1-(苯并咪唑-2-羧基)-丁基]-2-(二噻吩-2-基甲基-氨基)-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺(5.3mg, 4%)。LC/MS 保留时间 3.7 分钟(TIC),  $m/z=636$  (M+H) (用方法 A 确定)。

(d) (R)-N-[(S)-1-(苯并咪唑-2-羧基)-丁基]-2-二苄基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺



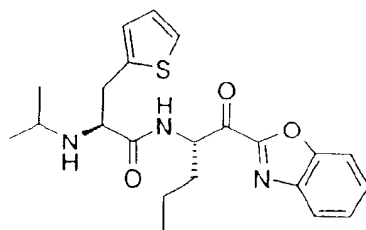
按照与实施例 19(a)类似的方式进行反应，但使用(R)-N-[(S)-1-(苯并咪唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-二苄基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺{0.22mmol, 实施例 31(d)}制得(R)-N-[(S)-1-(苯并咪唑-2-羰基)-丁基]-2-二苄基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺(3.8mg, 3%)。LC/MS 保留时间 4.14 分钟 (TIC),  $m/z=624$  (M+H) (用方法 B 确定)。

(e) (S)-N-[(S)-1-(苯并咪唑-2-羰基)-丁基]-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-3-噻吩-2-基-丙酰胺



按照与实施例 19(a)类似的方式进行反应，但使用(S)-N-[(S)-1-(苯并咪唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-3-噻吩-2-基-丙酰胺{0.22mmol, 实施例 31(e)}制得(S)-N-[(S)-1-(苯并咪唑-2-羰基)-丁基]-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-3-噻吩-2-基-丙酰胺(6.5mg, 6%)。LC/MS 保留时间 2.92 分钟(TIC),  $m/z=456$  (M+H) (用方法 B 确定)。

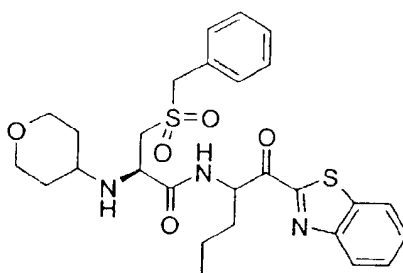
(f) (S)-N-[(S)-1-(苯并咪唑-2-羰基)-丁基]-2-异丙基氨基-3-噻吩-2-基-丙酰胺



按照与实施例 19(a)类似的方式进行反应，但使用(S)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-异丙基氨基-3-噻吩-2-基-丙酰胺{0.22mmol, 实施例 31(f)}制得(S)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羰基)-丁基]-2-异丙基氨基-3-噻吩-2-基-丙酰胺(10.6mg, 12%)。LC/MS 保留时间 2.99 分钟(TIC),  $m/z=414$  (M+H) (用方法 B 确定)。

### 实施例 20

(a) (R)-N-[1-(苯并噁唑-2-羰基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺



将(R)-N-[1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺{0.22mmol, 实施例 32(a)}的二氯甲烷(10mL)溶液用 Dess-Martin-periodinane (187mg (0.44mmol))处理。在室温下搅拌 30 分钟后,将反应混合物用饱和硫代硫酸钠溶液(50ml)和饱和碳酸氢钠溶液(50ml)处理。分离各相,将水相用二氯甲烷萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,然后用硫酸镁干燥并蒸发。将残余物用短的硅胶柱进行快速色谱得到(R)-N-[1-(苯并噁唑-2-羰基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺(46mg, 38%),为非对映体的混合物。将这两种非对映体通过硅胶柱色谱分离,用 1:1 v/v 庚烷-乙酸乙酯的混合物洗脱。

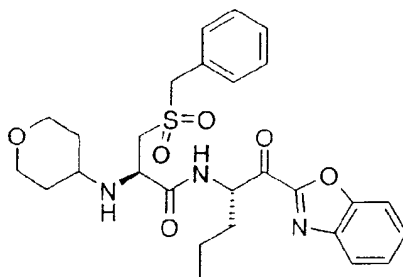
非对映体 A:

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz): 8.23-8.20 (m, 2H), 8.00 (dd,  $J=7\text{Hz}$ , 2Hz, 1H), 7.63-7.53 (m, 2H), 7.48-7.40 (m, 5H), 5.80 (m, 1H), 4.38 (d,  $J=14\text{Hz}$ , 1H), 4.32 (d,  $J=14\text{Hz}$ , 1H), 3.97-3.90 (m, 2H), 3.80 (dd,  $J=9.5\text{Hz}$ , 3Hz, 1H), 3.43-3.30 (m, 3H), 3.13 (dd,  $J=14.5\text{Hz}$ , 9.5Hz, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.91-1.76 (m, 3H), 1.52-1.37 (m, 4H), 0.95 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 3H)。LC/MS  $m/z=544$  (M+H)。

非对映体 B:

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) : 8.22-8.19 (m, 2H), 8.01-7.98 (m, 1H), 7.63-7.53 (m, 2H), 7.44-7.37 (m, 5H), 5.74 (m, 1H), 4.35-4.31 (m, 2H), 3.99-3.94 (m, 2H), 3.86 (dd  $J=9.5\text{Hz}$ , 3Hz, 1H), 3.49-3.33 (m, 3H), 3.08 (dd,  $J=14.5\text{Hz}$ , 9.5Hz), 2.75-2.70 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.15-2.06 (m, 1H), 1.91-1.75 (m, 3H), 1.53-1.37 (m, 4H), 0.96 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 3H)。LC/MS  $m/z=544$  (M+H)。

(b) (R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羰基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺

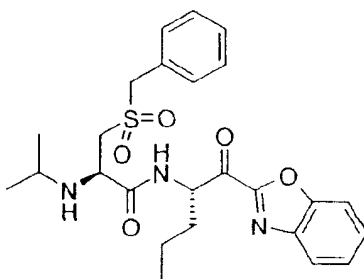


按照与实施例 20(a)类似的方式进行反应，但使用(R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺 {0.22mmol, 实施例 32(b)}制得(R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羰基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺(48mg, 41%)。  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz): 8.22 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.92 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7.68 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.60-7.40 (m, 7H), 5.68-5.61 (m, 1H), 4.37 (d,  $J=14\text{Hz}$ , 1H), 4.31 (d,  $J=14\text{Hz}$ ,

1H), 3.97-3.91 (m, 2H), 3.80 (dd, J=9.5Hz, 3Hz, 1H), 3.43-3.32 (m, 3H), 3.12 (dd, J=14.5Hz, 9.5Hz, 1H), 2.73-2.66 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.89-1.77 (m, 3H), 1.52-1.39 (m, 4H), 0.97 (t, J=7.5Hz, 3H)。LC/MS m/z=528 (M+H)。

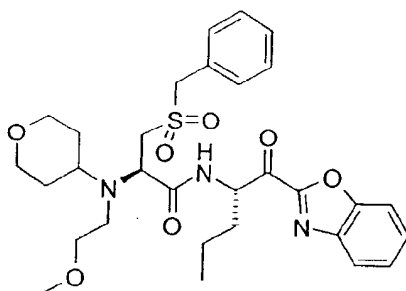
### 实施例 21

(a) (R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羧基)-丁基]-2-异丙基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺



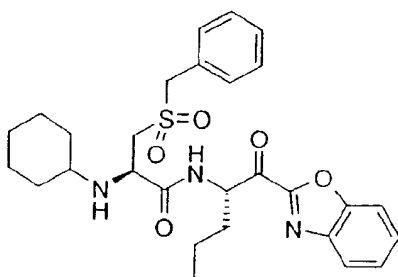
将(R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-异丙基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺{30mg, 0.063mmol, 实施例 31(g)}的二氯甲烷(10mL)溶液用 Dess-Martin-periodinane (53mg, 0.126mmol)处理并将该混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后按照以下描述进行 The Mettler-Toledo Alex™ 液体后处理: 将二氯甲烷(15ml)加入到反应混合物中, 然后加入 1:1 的饱和硫代硫酸钠溶液和饱和碳酸氢钠溶液的混合物(8ml)。分离各相, 将有机相另外用 5ml 硫代硫酸盐/碳酸氢盐溶液洗涤。然后将有机相用盐水洗涤, 然后用硫酸镁干燥。将粗产物用短的硅胶柱进行快速色谱得到(R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羧基)-丁基]-2-异丙基氨基-3-苯基甲磺酰基丙酰胺(6.2mg, 20%)。LC/MS 保留时间 2.7 分钟(TIC), m/z=486 (M+H) (用方法 C 确定)。

(b) (R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羧基)-丁基]-2-[(2-甲氧基-乙基)-(四氢吡喃-4-基)-氨基]-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺



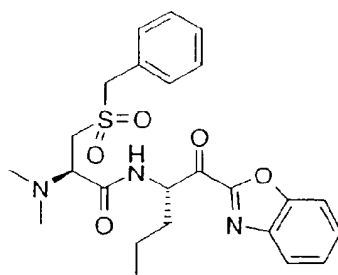
按照与实施例 21(a)类似的方式进行反应, 但使用(R)-N-[(S)-1-(苯并咪唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-[(2-甲氧基-乙基)-(四氢吡喃-4-基)-氨基]-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺{80mg, 0.136mmol, 实施例 32(d)}制得(R)-N-[(S)-1-(苯并咪唑-2-羰基)-丁基]-2-[(2-甲氧基-乙基)-(四氢吡喃-4-基)-氨基]-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺(7mg, 9%)。LC/MS 保留时间 3.5 分钟(TIC),  $m/z=586$  (M+H) (用方法 C 确定)。

(c) (R)-N-[(S)-1-(苯并咪唑-2-羰基)-丁基]-2-环己基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺



按照与实施例 21(a)类似的方式进行反应, 但使用(R)-N-[(S)-1-(苯并咪唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-环己基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺{48mg, 0.091mmol, 实施例 32(e)}制得(R)-N-[(S)-1-(苯并咪唑-2-羰基)-丁基]-2-环己基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺(7.9mg, 16%)。LC/MS 保留时间 2.99-3.02 分钟(TIC),  $m/z=526$  (M+H) (用方法 C 确定)。

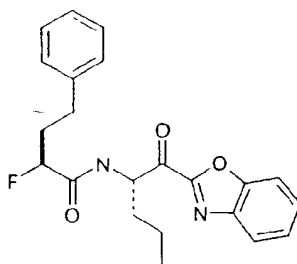
(d) (R)-N-[(S)-1-(苯并咪唑-2-羰基)-丁基]-2-二甲基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺



按照与实施例 21(a)类似的方式进行反应，但使用(R)-N-[(S)-1-(苯并咪唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-二甲基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺{10mg, 0.021mmol, 实施例 32(f)}制得(R)-N-[(S)-1-(苯并咪唑-2-羰基)-丁基]-2-二甲基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺(2.5mg, 24%)。LC/MS 保留时间 2.82 分钟 (TIC),  $m/z=472$  (M+H) (用方法 C 确定)。

### 实施例 22

(1S)-N-[1-(苯并咪唑-2-羰基)-丁基]-2-(S)-氟-4-苯基-丁酰胺

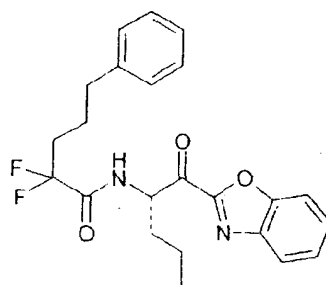


步骤 1: 向(S)-2-氨基-1-苯并咪唑-2-基-戊-1-醇{0.549mmol, 121mg, 参考实施例 17(c)}、(S)-2-氟-4-苯基-丁酸(1.0 当量, 0.549mmol, 100mg, 参考实施例 9)和 N,N-二异丙基乙基胺(1.1 当量, 0.604mmol, 78mg)在干燥二氯甲烷(5mL)中的混合物中于氮气氛下加入 PyBOP® (1.1 当量, 0.603mmol, 285mg)。将混合物在室温下搅拌 23.5 小时, 然后真空浓缩。将残余物用乙酸乙酯(20mL)稀释, 用碳酸氢钠(30mL)洗涤, 然后用水(30mL)洗涤。将有机层干燥(MgSO<sub>4</sub>)并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯和庚烷(1:2)洗脱得到(S)-N-[(S)-1-(苯并咪唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-氟-4-苯基-丁酰胺, 为非对映体的混合物(167.8mg, 79.5%)。

步骤 2: 向(S)-N-[1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-氟-4-苯基-丁酰胺的干燥二氯甲烷(5mL)溶液中于氮气气氛下加入 15% (wt%, 在二氯甲烷中, 2.0 当量, 0.863mmol, 2.44g) 1,1,1-三乙酰氧基-1,1-二氢-1,2-苯并碘氧杂环戊烷-3(1H)-酮(Dess-Martin periodinane)。将混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后通过加入  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (4.0 当量, 1.73mmol, 273mg) 在饱和碳酸氢钠溶液(30ml)中的溶液终止反应。将有机层干燥( $\text{MgSO}_4$ )并真空浓缩。将残余物用 10g 硅胶纯化, 用乙酸乙酯和庚烷(1:3)洗脱得到浅黄色固体状的 (1S)-N-[1-(苯并噁唑-2-羰基)-丁基]-2-(S)-氟-4-苯基-丁酰胺(156mg, 94%)。  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 7.95 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.7 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 7.6 (t,  $J=7.3$  Hz, 1H), 7.51 (t,  $J=7.4$  Hz, 1H), 7.2 (m, 6H), 5.8 (m, 1H), 4.95 (ddd,  $J=49.4, 8, 3.5$  Hz, 1H), 2.8 (m, 2H), 2.4 (m, 1H), 2.2 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.5 (m, 2H), 1.0 (t,  $J=7.3$  Hz, 3H)。 LC/MS 86% (M+1) 383。

### 实施例 23

2,2-二氟-5-苯基-戊酸[(S)-1-(苯并噁唑-2-羰基)-丁基]-酰胺

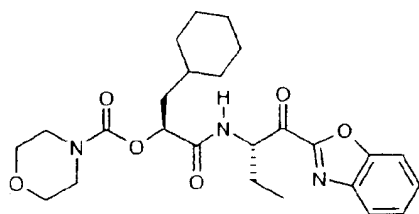


步骤 1: 将 2,2-二氟-5-苯基-戊酸(182mg, 0.85mmol)的 DMF (10mL)溶液用 (S)-2-氨基-1-苯并噁唑-2-基-戊-1-醇(187mg, 0.85mmol)、HATU (323mg, 0.85mmol)和  $N,N$ -二异丙基乙基胺(0.162mL)处理并在室温下搅拌 5.5 小时。蒸除 DMF, 将粗品加入到乙酸乙酯中并用 1N HCl、饱和  $\text{NaHCO}_3$  和盐水洗涤。用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 然后减压蒸发得到油状物。用柱色谱纯化, 用 1:1 的乙酸乙酯和庚烷的混合物洗脱得到橙色油状的 2,2-二氟-5-苯基-戊酸 [(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-酰胺(216mg)。MS 417 ( $\text{MH}^+$ )。

步骤 2: 将 2,2-二氟-5-苯基-戊酸[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-酰胺(216mg, 0.52mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液用 1,1,1-三乙酰氧基-1,1-二氢-1,2-苯并碘氧杂环戊烷-3(1H)-酮 (Dess-Martin periodinane) (220mg, 0.52mmol)在室温下处理 1 小时。将反应混合物用 0.5M Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、饱和 NaHCO<sub>3</sub> 和水洗涤, 然后用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。减压蒸除溶剂, 将粗品通过快速色谱纯化, 用乙酸乙酯和庚烷的混合物洗脱得到米白色固体状的 2,2-二氟-5-苯基-戊酸[(S)-1-(苯并噁唑-2-羰基)-丁基]-酰胺(90mg)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.93 (d, J=8 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8 Hz, 1H), 7.59 (t, J=8 Hz, 1H), 7.49 (t, J=8 Hz, 1H), 7.3-7.11 (m, 5H), 5.72 (m, 1H), 2.67 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.22-2.07 (m, 3H), 1.92-1.77 (m, 3H), 1.55-1.26 (m, 2H), 0.96 (t, J=7.4Hz, 3H)。LC/MS 415 (M+1)。

#### 实施例 24

(a) 吗啉-4-甲酸(S)-1-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羰基)-丙基氨基甲酰基]-2-环己基-乙酯



步骤 1: 将(S)-3-环己基-2-羟基-丙酸(3g, 17.4mmol)溶于甲醇(30mL)。加入原甲酸三甲酯(5mL)和一水合对甲苯磺酸(100mg)。将混合物在室温下搅拌过夜。加入水(50mL)并继续搅拌 2 小时。真空除去甲醇, 将含水残余物用乙酸乙酯(3 × 50mL)萃取。将合并的有机层用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液和盐水洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥然后蒸发。得到无色液体状的(S)-3-环己基-2-羟基-丙酸甲酯(3.1g, 16.7mmol)。

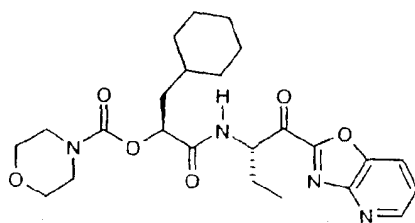
步骤 2: 将(S)-3-环己基-2-羟基-丙酸甲酯(1g, 5.37mmol)溶于二氯甲烷

(20mL)。加入吡啶(0.57mL, 7mmol)并将溶液在氮气氛下冷却至 0℃。加入氯甲酸三氯甲酯(0.66mL, 5.5mmol)并将混合物在室温下搅拌 30 分钟。加入吗啉(0.5mL)并继续搅拌 2 小时。用乙酸乙酯(200mL)稀释后, 将溶液用 1N HCl 溶液和盐水洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥然后真空蒸发。将残余物溶于甲醇(50mL)并加入 1N NaOH 水溶液(20mL)。将混合物在室温下搅拌 4 小时。真空除去甲醇, 将含水残余物用乙醚洗涤。将水层用 1N HCl 水溶液酸化并用乙酸乙酯(3 × 100mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥然后真空蒸发。粗品(S)-吗啉-4-甲酸 1-羧基-2-环己基-乙酯不经进一步纯化即可使用。

步骤 3: 按照与实施例 4(a)的步骤 3 所述相似的方式进行反应, 但使用(S)-吗啉-4-甲酸 1-羧基-2-环己基-乙酯制得吗啉-4-甲酸(S)-1-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羧基)-丙基氨基甲酰基]-2-环己基-乙酯。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO) 8.61 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.61 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.52 (t, J=8.0Hz, 1H), 5.15-5.09 (m, 1H), 4.91-4.86 (m, 1H), 3.56-3.20 (m, 8H), 2.05-1.93 (m, 1H), 1.79-0.78 (m, 14H), 0.96 (t, J=7.2Hz, 3H)。MS: (M+H)<sup>+</sup> 472。

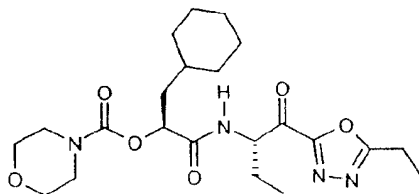
按照与实施例 24(a)类似的方式制得:

(b) 吗啉-4-甲酸(S)-2-环己基-1-[(S)-1-(噁唑并[4,5-b]吡啶-2-羧基)-丙基氨基甲酰基]-乙酯



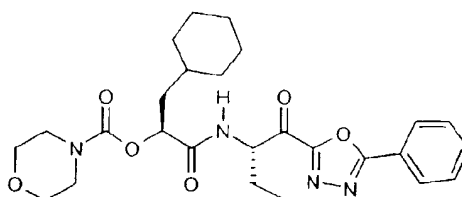
<sup>1</sup>H NMR: (DMSO) 8.73-8.69 (m, 2H), 8.38 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 5.08-5.02 (m, 1H), 4.88-4.83 (m, 1H), 3.57-3.20 (m, 8H), 2.07-1.95 (m, 1H), 1.79-0.75 (m, 14H), 0.97 (t, J=7.2Hz, 3H)。MS: (M+H)<sup>+</sup> 473;

(c) 吗啉-4-甲酸(S)-2-环己基-1-[(S)-1-(5-乙基-[1,3,4]噁二唑-2-羰基)-丙基氨基甲酰基]-乙酯



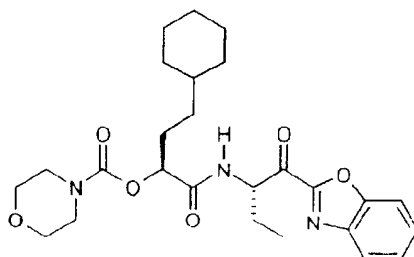
$^1\text{H NMR}$ : (DMSO) 8.62 (d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H), 4.94-4.84 (m, 2H), 3.57-3.20 (m, 8H), 2.95 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 1.98-1.87 (m, 1H), 1.74-0.82 (m, 14H), 1.29 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 0.93 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H)。MS:  $(\text{M}+\text{H})^+$  451;

(d) 吗啉-4-甲酸(S)-2-环己基-1-[(S)-1-(5-苯基-[1,3,4]噁二唑-2-羰基)-丙基氨基甲酰基]-乙酯



$^1\text{H NMR}$ : (DMSO) 8.69 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H), 8.07 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 7.70-7.59 (m, 3H), 4.99-4.92 (m, 1H), 4.88-4.83 (m, 1H), 3.57-3.20 (m, 8H), 2.03-1.92 (m, 1H), 1.77-0.77 (m, 14H), 0.96 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H)。MS:  $(\text{M}+\text{H})^+$  499;

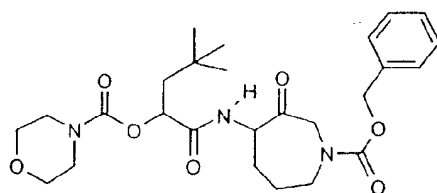
(e) 吗啉-4-甲酸(S)-1-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羰基)-丙基氨基甲酰基]-3-环己基-丙酯



$^1\text{H NMR}$ : (DMSO) 8.60 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.97 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.87 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.61 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.52 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 5.13-5.06 (m, 1H), 4.81-4.76 (m, 1H), 3.56-3.21 (m, 8H), 2.05-1.93 (m, 1H), 1.79-1.46 (m, 8H), 1.19-0.90 (m, 6H), 0.96 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 0.77-0.62 (m, 2H). MS:  $(\text{M}+\text{H})^+$  486;

### 实施例 25

4-[4,4-二甲基-2-(吗啉-4-羰基氧基)-戊酰基氨基]-3-氧代-氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯



将氯化钠(60%的矿物油分散液, 10g, 250mmol)在干燥 DMF 中形成悬浮液。在室温下滴加烯丙基-氨基甲酸苄酯(19.1g, 100mmol)。搅拌 5 分钟后, 滴加 5-溴-1-戊烯(25g, 168mmol)。在  $50^\circ\text{C}$  下继续搅拌 1 小时。用水终止反应, 然后将其在乙醚和水之间进行分配。将乙醚层用水和盐水洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥然后真空蒸发。进行快速色谱(乙酸乙酯/己烷 1:9)得到 15.5g 烯丙基-戊-4-烯基-氨基甲酸苄酯。将烯丙基-戊-4-烯基-氨基甲酸苄酯(15.5g, 59.8mmol)溶于二氯甲烷并加入二(三环己基磷)亚苄基二氯化钨(IV)(1g)。将混合物在氮气氛下回流, 直至 TLC 分析表明完全反应。真空蒸除溶剂, 将残余物通过快速色谱纯化(乙酸乙酯/己烷 1: 9)。收率: 7.8g 2,3,4,7-四氢-氮杂环庚三烯-1-甲酸苄酯。

向 2,3,4,7-四氢-氮杂环庚三烯-1-甲酸苄酯(4.5g, 19.45mmol)的二氯甲烷(50mL)溶液中加入间氯过苯甲酸(60mmol)。将混合物在室温下搅拌 16 小时。加入饱和  $\text{K}_2\text{CO}_3$  水溶液并将混合物用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液和盐水洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥然后真空蒸发。将

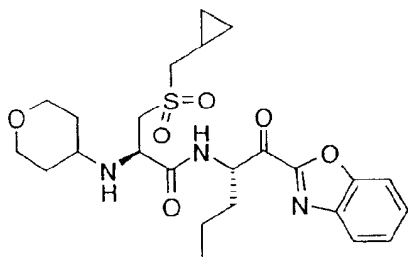
粗品环氧化物溶于 8:1 甲醇/水的混合物(100mL)。加入氯化铵(3.2g, 60mmol)和叠氮化钠(3.9g, 60mmol)并将混合物在 60℃下加热 48 小时。真空蒸除大部分溶剂。将残余物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液(200mL)和盐水(200mL)洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥然后真空蒸发。将残余物进行快速色谱(己烷/乙酸乙酯 3:1)得到 3.3g 4-叠氨基-3-羟基-氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯。

向 4-叠氨基-3-羟基-氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯(3.3g, 11.37mmol)的甲醇(50mL)溶液中加入三乙基胺(5mL)和 1,3-丙二硫醇(3.42mL, 35mmol)。将混合物在室温下搅拌, 直至 TLC 分析表明原料的完全消耗。通过过滤除去白色沉淀, 将滤液蒸发至干。将残余物用 1:1 己烷/乙醚的混合物研制以除去过量的二硫醇, 然后真空干燥。

将粗品 4-氨基-3-羟基-氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯(150mg, 0.57mmol)、吗啉-4-甲酸 1-羧基-3,3-二甲基-丁酯(120mg, 0.46mmol)、EDC (400mg, 2.1mmol)和 HOBt (400mg, 2.5mmol)混合。加入二氯甲烷(5mL), 然后加入 4-甲基吗啉(0.5mL)。将混合物在室温下搅拌 2 小时。用乙酸乙酯(100mL)稀释后, 将溶液用 1N HCl、饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液和盐水洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥然后真空蒸发。将残余物溶于 DMSO (5mL)。加入三乙基胺(0.3mL), 然后加入 SO<sub>3</sub> 吡啶络合物(150mg)并将混合物在室温下搅拌 2 小时。用乙酸乙酯(100mL)稀释后, 将溶液用水(50mL)和盐水洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥然后真空蒸发。将残余物通过硅胶快速色谱纯化得到白色固体状的 4-[4,4-二甲基-2-(吗啉-4-羧基氧基)-戊酰基氨基]-3-氧代-氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯(95mg, 0.189mmol)。为 2:1 非对映体的混合物。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO) 8.14-8.08 (m, 1H), 7.40-7.25 (m, 5H), 5.18-4.89 (m, 3H), 4.51-4.33 (m, 2H), 4.01-3.76 (m, 2H), 3.60-3.25 (m, 8H), 2.95-2.79 (m, 1H), 1.84-1.54 (m, 6H), 0.92/0.91 (s, 9H)。MS: (M+H)<sup>+</sup> 504。LC/MS m/z=474 (M+H)。

### 实施例 26

(a) (R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羧基)-丁基]-3-环丙基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺

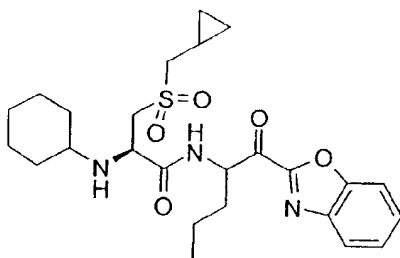


步骤 1: 将(R)-2-氨基-N-[(S)-1-(苯并咪唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-3-环丙基甲磺酰基-丙酰胺{90mg, 0.22mmol, 参考实施例 11(f)}溶于 5% 乙酸的乙腈 (10ml) 溶液。加入四氢-4H-吡喃-4-酮(110mg, 1.1mmol), 然后加入氰基硼氢化(聚苯乙烯基甲基)三甲基铵(107mg, 1.1mmol)。将形成的反应混合物搅拌 4 小时, 然后抽吸过滤。在高真空下蒸除溶剂。将残余物溶于 5ml 二氯甲烷, 加入 Silicycle Triamine (940mg, 2.2mmol) 并将反应混合物搅拌 4 小时。将其抽吸过滤, 将滤液减压浓缩得到(R)-N-[(S)-1-(苯并咪唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-3-环丙基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺(89mg, 0.18mmol, 82%)。

步骤 2: 将(R)-N-[(S)-1-(苯并咪唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-3-环丙基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺(89mg, 0.18mmol)溶于 10ml 二氯甲烷。加入 Dess-Martin-periodinane (153mg, 0.36mmol) 并将形成的反应混合物搅拌 2 小时。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠溶液和饱和硫代硫酸钠溶液的 1/1 混合物中。将水相用二氯甲烷萃取。将合并的有机相用饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤。将有机相用硫酸镁干燥并减压蒸除二氯甲烷。将粗产物通过快速色谱纯化(用庚烷/乙酸乙酯 1/1 洗脱)得到(R)-N-[(S)-1-(苯并咪唑-2-羧基)-丁基]-3-环丙基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺(24mg, 0.049mmol, 27%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): 8.29 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.93 (d, J=8Hz, 1H), 7.68 (d, J=8Hz, 1H), 7.59-7.46 (m, 2H), 5.67 (m, 1H), 3.99-3.93 (m, 2H), 3.84 (dd, J=9.5Hz, 2.5Hz, 1H), 3.56 (dd, J=14.5Hz, 2.5Hz, 1H), 3.42-3.33 (m, 2H), 3.24 (dd, J=14.5Hz, 9.5Hz, 1H), 3.02-2.99 (m, 2H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.13-2.07 (m, 1H), 1.95-1.78 (m, 3H), 1.55-1.41 (m, 5H),

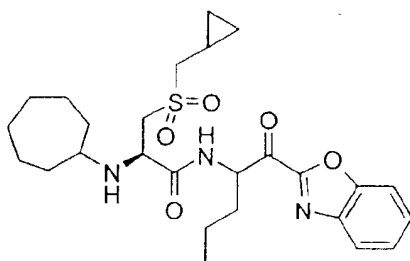
1.23-1.16 (m, 1H), 1.00 (t, J=7.5Hz, 3H), 0.81-0.74 (m, 2H), 0.48-0.43 (m, 2H)。LC/MS m/z=492 (M+H)。

(b) (R)-N-[1-(苯并噁唑-2-羰基)-丁基]-2-环己基氨基-3-环丙基甲磺酰基-丙酰胺



按照与实施例 26(a)类似的方式进行反应，但使用环己酮制得 (R)-N-[1-(苯并噁唑-2-羰基)-丁基]-2-环己基氨基-3-环丙基甲磺酰基-丙酰胺 (主要得到一种非对映体)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): 8.37 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.92 (d, J=8Hz, 1H), 7.67 (d, J=8Hz, 1H), 7.59-7.36 (m, 2H), 5.65 (m, 1H), 3.79 (dd, J=9.5Hz, 2.5Hz, 1H), 3.54 (dd, J=14.25Hz, 2.5Hz, 1H), 3.24 (dd, J=14.25Hz, 9.5Hz, 1H), 3.02-2.95 (m, 2H), 2.49 (m, 1H), 2.12-2.07 (m, 1H), 1.96-1.17 (m, 15H), 0.98 (t, J=7Hz, 3H), 0.80-0.72 (m, 2H), 0.48-0.43 (m, 2H)。LC/MS m/z=490 (M+H)。

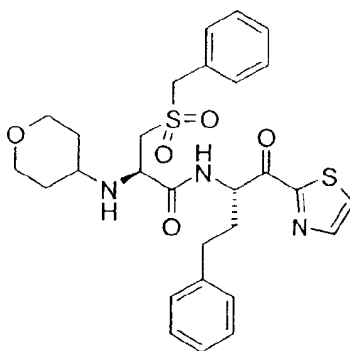
(c) (R)-N-[1-(苯并噁唑-2-羰基)-丁基]-2-环庚基氨基-3-环丙基甲磺酰基-丙酰胺



按照与实施例 26(a)类似的方式进行反应，但使用环庚酮制得 (R)-N-[1-(苯并噁唑-2-羰基)-丁基]-2-环庚基氨基-3-环丙基甲磺酰基-丙酰胺

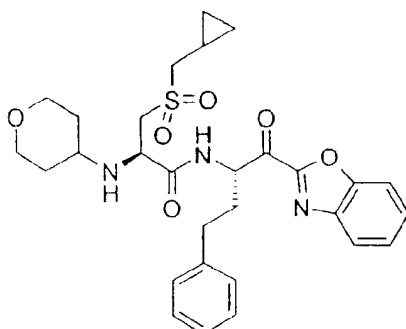
胺。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : [8.36 (d, J=8.5Hz), 8.28 (d, J=8.5Hz), 1H], [8.05 (dd, J=8Hz, 1Hz), 7.97 (dd, J=8.5Hz, 1.5Hz), 1H], [7.92 (d, J=8.5Hz), 7.67 (d, J=8Hz), 1H], 7.59-7.48 (m, 1H), [7.44 (ddd, J=8Hz, 7.5Hz, 1Hz), 7.19 (ddd, J=8Hz, 7.5Hz, 1Hz), 1H], [5.65 (m), 5.62 (m), 1H], [3.82 (dd, J=10Hz, 3Hz), 3.75 (dd, J=9Hz, 3Hz), 1H], [3.55 (dd, J=14.5Hz, 3Hz), 3.49 (dd, J=14.5Hz, 3Hz), 1H], 3.27 (dd, J=14.5Hz, 9Hz, 1H), 3.03-2.96 (m, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.91-1.39 (m, 16H), 1.23-1.17 (m, 1H), [0.99 (t, J=7.25Hz), 0.98 (t, J=7.25Hz), 1H], 0.79-0.7 (m, 2H), 0.48-0.44 (m, 2H)。 LC/MS m/z=504 (M+H)。

(d) (R)-3-苯基甲磺酰基-N-[(S)-3-苯基-1-(噻唑-2-羧基)-丙基]-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺



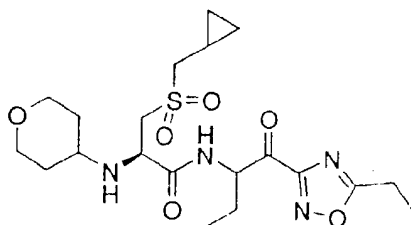
按照与实施例 26(a)类似的方式进行反应，但使用(R)-2-氨基-N-[(S)-1-(羟基-噻唑-2-基-甲基)-3-苯基-丙基]-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺{参考实施例 11 (k)}制得(R)-3-苯基甲磺酰基-N-[(S)-3-苯基-1-(噻唑-2-羧基)-丙基]-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): 8.27 (d, J=9Hz, 1H), 8.06 (d, J=3Hz, 1H), 7.73 (d, J=3Hz, 1H), 7.47-7.39 (m, 5H), 7.25-7.11 (m, 5H), 5.72 (m, 1H), 4.36 (d, J=14Hz, 1H), 4.31 (d, J=14Hz, 1H), 3.97-3.90 (m, 2H), 3.76 (dd, J=9.5Hz, 3Hz, 1H), 3.40-3.31 (m, 3H), 3.01 (dd, J=14.5Hz, 9.5Hz, 1H), 2.76-2.62 (m, 3H), 2.51-2.40 (m, 1H), 2.22-2.09 (m, 1H), 1.87-1.75 (m, 2H), 1.53-1.38 (m, 3H)。 LC/MS m/z=556 (M+H);

(e) (R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羰基)-3-苯基-丙基]-3-环丙基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺



按照与实施例 26(a)类似的方式进行反应，但使用(R)-2-氨基-N-[(S)-1-(羟基-噁唑-2-基-甲基)-3-苯基-丙基]-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺{参考实施例 11(j)}制得(R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羰基)-3-苯基-丙基]-3-环丙基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): 8.36 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.92 (d, J=8Hz, 1H), 7.67 (d, J=8Hz, 1H), 7.60-7.46 (m, 2H), 7.25-7.16 (m, 5H), 5.72 (m, 1H), 3.99-3.93 (m, 2H), 3.81 (dd, J=9.5Hz, 3Hz, 1H), 3.52 (dd, J=14Hz, 3Hz, 1H), 3.41-3.33 (m, 2H), 3.15 (dd, J=14Hz, 9.5Hz, 1H), 3.01-2.70 (m, 2H), 2.81-2.70 (m, 3H), 2.53 (m, 1H), 2.27-2.23 (m, 1H), 1.94-1.44 (m, 5H), 1.22-1.17 (m, 1H), 0.80-0.74 (m, 2H), 0.47-0.42 (m, 2H)。LC/MS m/z=554 (M+H);

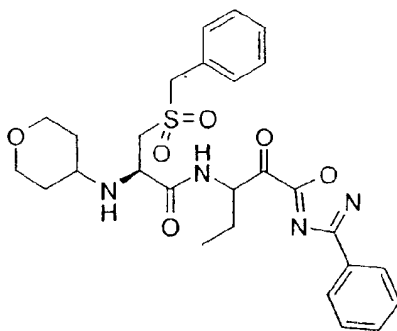
(f) (R)-3-环丙基甲磺酰基-N-[1-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-羰基)-丙基]-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺



按照与实施例 26(a)类似的方式进行反应，但使用(R)-2-氨基-3-环丙基甲磺酰基-N-[(S)-1-[(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-羟基-甲基]-丙基]-丙酰胺{参考实施例 11(h)}制得(R)-3-环丙基甲磺酰基-N-[1-(5-乙基-1,2,4-噁二唑

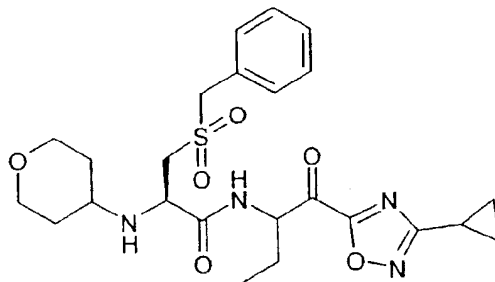
-3-羰基)-丙基]-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): [8.28 (d, J=8.5Hz), 8.15 (d, J=8Hz), 1H], [5.40 (m), 5.33 (m), 1H], 3.99-3.95 (m, 2H), [3.90 (dd, J=10Hz, 3Hz), 3.84 (dd, J=9.5Hz, 3Hz), 1H], [3.55 (dd, J=14Hz, 3Hz), 3.47 (dd, J=14Hz, 11Hz), 1H], 3.45-3.33 (m, 2H), 3.23 (dd, 14Hz, 10Hz, 1H), 3.07-2.94 (m, 4H), 2.82-2.71 (m, 1H), 2.19-2.08 (m, 1H), 1.95-1.77 (m, 5H), 1.58-1.43 (m, 1H), 1.45 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.23-1.14 (m, 1H), [1.00 (t, J=7.5Hz), 0.97 (t, J=7.5Hz), 3H], 0.81-0.73 (m, 2H), 0.48-0.41 (m, 2H)。LC/MS m/z=457 (M+H);

(g) (R)-3-苯基甲磺酰基-N-[1-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-羰基)-丙基]-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺



按照与实施例 26(a)类似的方式进行反应，但使用(R)-2-氨基-N-[1-[羰基-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)-甲基]-丙基]-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺{参考实施例 11(g)}制得(R)-3-苯基甲磺酰基-N-[1-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-羰基)-丙基]-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): [8.15 (d, J=8Hz), 8.14 (d, J=8Hz), 1H], 7.61-7.39 (m, 10H), [5.46 (m), 5.40 (m), 1H], 4.34-4.28 (m, 2H), 4.09-3.93 (m, 2H), [3.87 (dd, J=9.5Hz, 3Hz), 3.81 (dd, J=9.5Hz, 3Hz), 1H], 3.41-3.32 (m, 3H), [3.16 (dd, J=13.5Hz, 10Hz), 3.11 (dd, J=14Hz, 9.5Hz), 1H], 2.75-2.68 (m, 1H), 2.23-2.13 (m, 1H), 1.96-1.43 (m, 6H), 1.06-0.99 (m, 3H), LC/MS m/z=541 (M+H)。

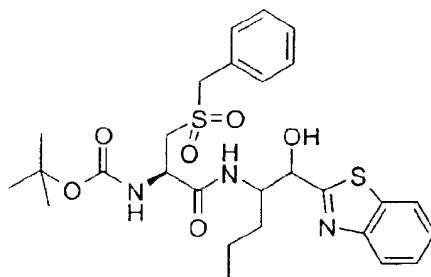
(h) (R)-N-[1-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-羰基)-丙基]-3-苯基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺



按照与实施例 26(a)类似的方式进行反应, 但使用(R)-2-氨基-3-苯基甲磺酰基-N-[(S)-1-[3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基]-羟基-甲基]-丙基}-丙酰胺{参考实施例 11 (I)}制得(R)-N-[1-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-丙基]-3-苯基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : [8.19 (d, J=8.5Hz), 8.11 (d, J=7.5Hz), 1H], 7.46-7.40 (m, 5H), [5.33 (m), 5.27 (m), 1H], 4.55-4.35 (m, 2H), 3.99-3.95 (m, 2H), [3.88 (dd, J=10Hz, 3Hz), 3.83 (dd, J=9.5Hz, 3Hz), 1H], 3.44-3.34 (m, 3H), 3.18-3.07 (m, 1H), 2.78-2.67 (m, 1H), 2.24-2.17 (m, 1H), 2.15-2.08 (m, 1H), 1.89-1.72 (m, 3H), 1.55-1.43 (m, 2H), 1.20-1.11 (m, 4H), [0.98 (t, J=7.5Hz), 0.97 (t, J=7.5Hz), 3H]。LC/MS m/z=505 (M+H)。

### 实施例 27

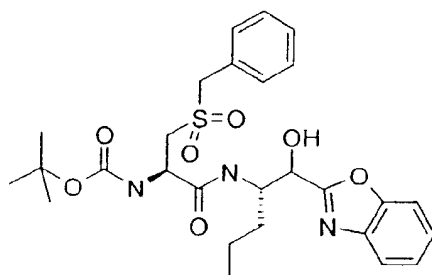
(a) {(R)-1-[1-(苯并噻唑-2-基)-羟基-甲基]-丁基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯



将 N-环己基碳二亚胺、N'-甲基聚苯乙烯(1.74g, 3.4mmol)在二氯甲烷(10ml)和二甲基甲酰胺(2mL)的混合物中形成的悬浮液用羟基苯并三唑(391mg, 2.89mmol)和 L-N-boc-苄基磺酰基丙氨酸(876mg, 2.55mmol)处理。

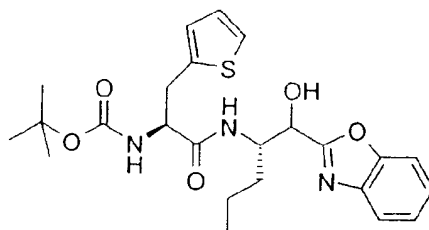
将该混合物在室温下搅拌 30 分钟，然后用 2-氨基-1-苯并噁唑-2-基-戊-1-醇{400mg, 1.7mmol, 参考实施例 17(d)}处理，继续搅拌 2 小时后，将混合物用 Silicycle-Triamine (2.36g, 8.5mmol)处理。将反应混合物搅拌 2 小时然后过滤。将滤液蒸发得到标题化合物(888mg, 93%)。LC/MS  $m/z=562$ 。

(b) {(R)-1-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯



按照与以上实施例 27(a)类似的方式进行反应，但使用 L-N-boc-苄基磺酰基丙氨酸(876mg, 2.55mmol)和(2S)-2-氨基-1-苯并噁唑-2-基-戊-1-醇{374mg, 1.7mmol, 参考实施例 17(c)}制得{(R)-1-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯(908mg, 98%)。

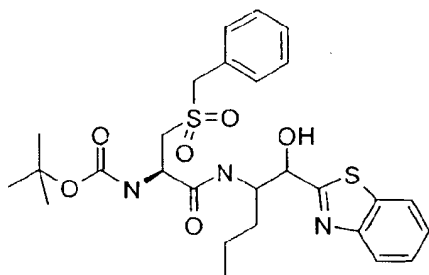
(c) {(S)-1-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基氨基甲酰基]-2-噻吩-2-基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯



按照与以上实施例 27(a)类似的方式进行反应，但使用与树脂结合的二酰亚胺(1.76g, 3.4mmol)的二氯甲烷(10mL)悬浮液、羟基苯并三唑(391mg, 2.89mmol)、(2S)-2-叔丁氧基羰基氨基-3-噻吩-2-基-丙酸(692mg,

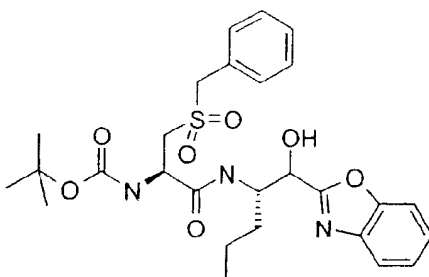
2.55mmol)、(2S)-2-氨基-1-苯并噁唑-2-基-戊-1-醇{374mg, 1.7mmol, 参考实施例 17(c)}和 Silicycle-Triamine (2.36g, 8.5mmol)制得{(S)-1-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基氨基甲酰基]-2-噻吩-2-基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯 (790mg, 1.67mmol, 98%)。LC/MS:  $m/z=562$  (M+H)。

(d) {(R)-1-[1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯



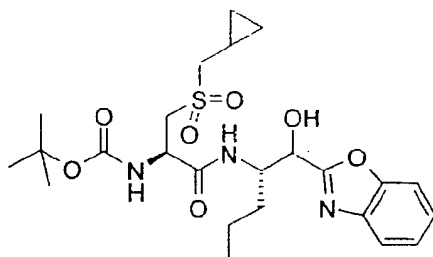
按照与以上实施例 27(a)类似的方式进行反应,但使用与树脂结合的二酰亚胺(741mg, 1.26mmol)、羟基苯并三唑(144mg, 1.07mmol)、L-N-boc-苄基磺酰基丙氨酸(326mg, 0.95mmol)、2-氨基-1-苯并噁唑-2-基-戊-1-醇{150mg, 0.63mmol, 参考实施例 17(d)}和 Silicycle-Triamine (2.36g, 8.5mmol)制得{(R)-1-[1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯, LC/MS  $m/z=562$  (M+H), 其不经进一步纯化即可使用。

(e) {(R)-1-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯



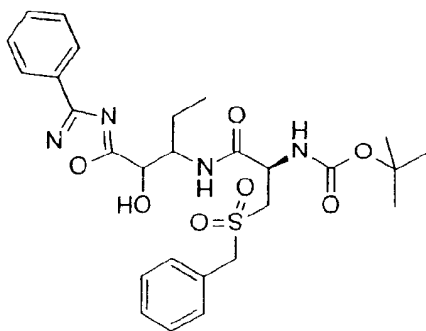
按照与以上实施例 27(a)类似的方式进行反应,但使用与树脂结合的二酰亚胺(1.76g, 3.4mmol)、羟基苯并三唑(391mg, 2.89mmol)、L-N-boc-苄基磺酰基丙氨酸(876mg, 2.55mmol)、(2S)-2-氨基-1-苯并噁唑-2-基-戊-1-醇{374mg, 1.7mmol, 参考实施例 17(c)}和 Silicycle-Triamine (2.36g, 8.5mmol) 制得{(R)-1-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基氨基甲酰基]-2-苄基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯, LC/MS  $m/z=546$  (M+H), 490 (M=H-丁烯), 将其直接用于下一步反应。

(f) {(R)-1-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基氨基甲酰基]-2-环丙基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯



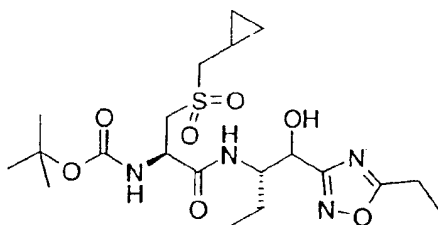
按照与以上实施例 27(a)类似的方式进行反应,但使用与树脂结合的二酰亚胺(1.07g, 1.82mmol)的二氯甲烷(20ml)悬浮液、羟基苯并三唑(209mg, 1.55mmol)和(R)-2-叔丁氧基羰基氨基-3-环丙基甲磺酰基-丙酸(420mg, 1.365mmol, 参考实施例 22)、(S)-2-氨基-1-苯并噁唑-2-基-戊-1-醇{200mg, 0.91mmol, 参考实施例 17(c)}和 Silicycle-Triamine(2.8g, 9.1mmol)制得{(R)-1-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基氨基甲酰基]-2-环丙基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯(450mg, 97%)。LC/MS  $m/z=532$  (M+Na), 510 (M+H), 454 (M+H-异丁烯)。

(g) (R)-1-{1-[羟基-(3-苄基-1,2,4-噁二唑-5-基)-甲基]-丙基氨基甲酰基}-2-苄基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯



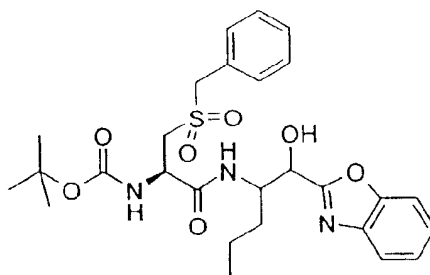
按照与以上实施例 27(f)类似的方式进行反应,但使用 L-N-boc-苄基磺酰基丙氨酸和(R)-2-叔丁氧基羰基氨基-3-苄基甲磺酰基-丙酸和(S)-2-氨基-1-(3-苄基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-丁-1-醇(参考实施例 21)制得(R)-1-{1-[羟基-(3-苄基-1,2,4-噁二唑-5-基)-甲基]-丙基氨基甲酰基}-2-苄基甲磺酰基-乙基)-氨基甲酸叔丁酯。LC/MS  $m/z=545$  (M+Na), 467 (M+H-异丁烯), 423 (M+H-Boc)。

(i) ((R)-2-环丙基甲磺酰基-1-{(S)-1-[(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-羟基-甲基]-丙基氨基甲酰基}-乙基)-氨基甲酸叔丁酯



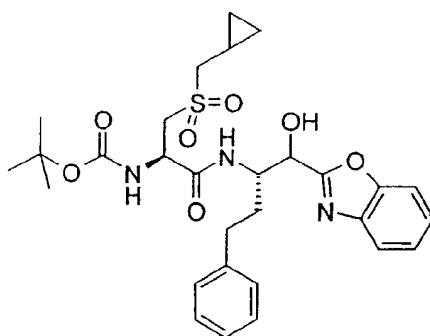
按照与以上实施例 27(f)类似的方式进行反应,但使用 2-氨基-1-(5-乙基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-丁-1-醇(参考实施例 23)制得((R)-2-环丙基甲磺酰基-1-{(S)-1-[(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-羟基-甲基]-丙基氨基甲酰基}-乙基)-氨基甲酸叔丁酯。LC/MS  $m/z=497$  (M+Na), 419 (M+H-异丁烯), 375 (M+H-Boc)。

(j) {(R)-1-[1-(苯并噁唑-2-基)-羟基-甲基]-丁基氨基甲酰基}-2-苄基甲磺酰基-乙基)-氨基甲酸叔丁酯



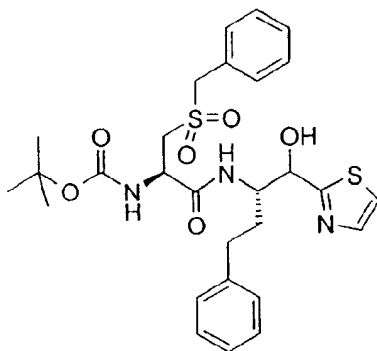
按照与以上实施例 27(f)类似的方式进行反应,但使用 L-N-boc-苄基磺酰基丙氨酸和(S)-2-氨基-1-苯并咪唑-2-基-戊-1-醇{参考实施例 17(c)}制得{(R)-1-[1-(苯并咪唑-2-基-羟基-甲基)-丁基氨基甲酰基]-2-苄基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯。LC/MS  $m/z=546$  (M+H), 490 (M+H-异丁烯)。

(k) {(R)-1-[(S)-1-(苯并咪唑-2-基-羟基-甲基)-3-苄基-丙基氨基甲酰基]-2-环丙基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯



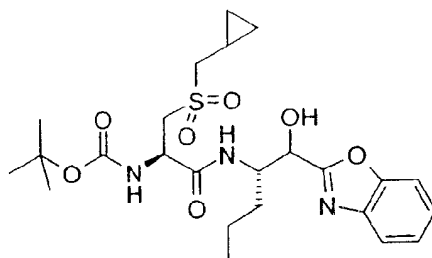
按照与以上实施例 27(f)类似的方式进行反应,但使用(2S)-2-氨基-4-苄基-1-苯并咪唑-2-基-丁-1-醇制得{(R)-1-[(S)-1-(苯并咪唑-2-基-羟基-甲基)-3-苄基-丙基氨基甲酰基]-2-环丙基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯。LC/MS  $m/z=572$  (M+H), 516 (M+H-异丁烯)。

(l) {(R)-1-[(S)-1-(羟基-噻唑-2-基-甲基)-3-苄基-丙基氨基甲酰基]-2-苄基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯



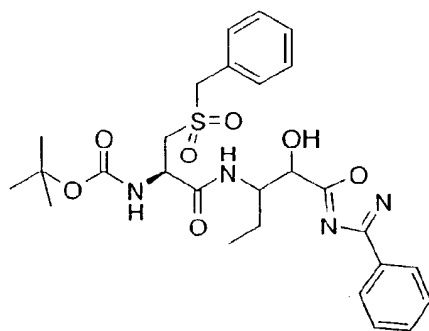
按照与以上实施例 27(f)类似的方式进行反应,但使用 L-N-boc-苄基磺酰基丙氨酸和(2S)-2-氨基-4-苄基-1-噻唑-2-基-丁-1-醇(参考实施例 13)制得{(R)-1-[(S)-1-(羟基-噻唑-2-基-甲基)-3-苄基-丙基氨基甲酰基]-2-苄基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯。LC/MS  $m/z=574$  (M+H)。

(m) {(R)-1-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基氨基甲酰基]-2-环丙基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯



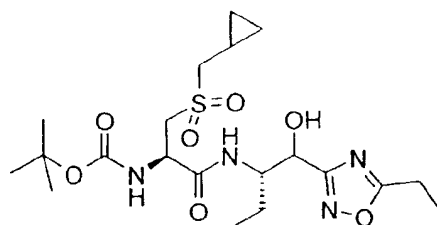
按照与以上实施例 27(f)类似的方式进行反应,但使用 N-环己基碳二亚胺、N'-甲基聚苯乙烯(1.07g, 1.82mmol)的二氯甲烷(20mL)悬浮液、羟基苯并三唑(209mg, 1.55mmol)、(R)-2-叔丁氧基羰基氨基-3-环丙基甲磺酰基-丙酸(420mg, 1.365mmol, 参考实施例 22)、(S)-2-氨基-1-苯并噁唑-2-基-戊-1-醇{200mg 0.91mmol, 参考实施例 17(c)}和 Silicycle-Triamine (2.8g, 9.1mmol)制得{(R)-1-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基氨基甲酰基]-2-环丙基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯(450mg, 0.88mmol, 97%)。LC/MS  $m/z=532$  (M+Na), 510 (M+H), 454 (M+H-异丁烯)。

(n) (R)-1-{1-[(S)-1-(3-苄基-1,2,4-噁二唑-5-基)-甲基]-丙基氨基甲酰基}-2-苄基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯



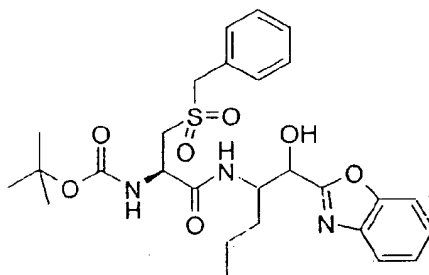
按照与以上实施例 27(m)类似的方式进行反应,但使用 L-N-boc-苄基磺酰基丙氨酸和(S)-2-氨基-1-(3-苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-丁-1-醇(参考实施例 21)制得(R)-1-{1-[羟基-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)-甲基]-丙基氨基甲酰基}-2-苯基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯。LC/MS  $m/z=545$  (M+Na), 467 (M+H-异丁烯), 423 (M+H-Boc)。

(o) ((R)-2-环丙基甲磺酰基-1-{(S)-1-[(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-羟基-甲基]-丙基氨基甲酰基}-乙基)-氨基甲酸叔丁酯



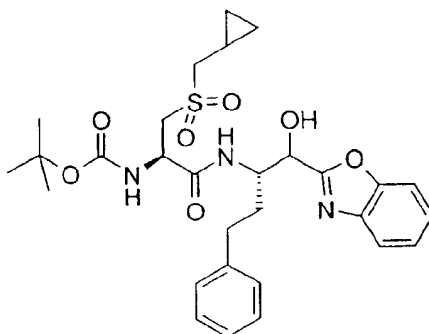
按照与以上实施例 27(m)类似的方式进行反应,但使用(S)-2-氨基-1-(5-乙基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-丁-1-醇制得((R)-2-环丙基甲磺酰基-1-{(S)-1-[(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-羟基-甲基]-丙基氨基甲酰基}-乙基)-氨基甲酸叔丁酯。LC/MS  $m/z=497$  (M+Na), 419 (M+H-异丁烯), 375 (M+H-Boc)。

(p) {(R)-1-[1-(苯并噁唑-2-基)-羟基-甲基]-丁基氨基甲酰基}-2-苯基甲磺酰基乙基}-氨基甲酸叔丁酯



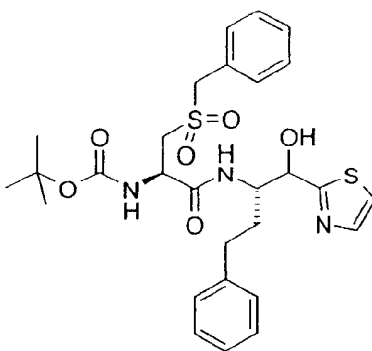
按照与以上实施例 27(m)类似的方式进行反应, 但使用 L-N-boc-苄基磺酰基丙氨酸和(S)-2-氨基-1-苯并咪唑-2-基-戊-1-醇{200mg 0.91mmol, 参考实施例 17(c)}制得{(R)-1-[1-(苯并咪唑-2-基-羟基-甲基)-丁基氨基甲酰基]-2-苄基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯。LC/MS  $m/z=546$  (M+H), 490 (M+H-异丁烯)。

(q) {(R)-1-[(S)-1-(苯并咪唑-2-基-羟基-甲基)-3-苄基-丙基氨基甲酰基]-2-环丙基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯



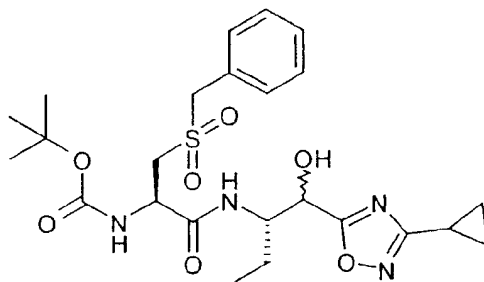
按照与以上实施例 27(m)类似的方式进行反应, 但使用(2S)-2-氨基-4-苄基-1-苯并咪唑-2-基-丁-1-醇制得{(R)-1-[(S)-1-(苯并咪唑-2-基-羟基-甲基)-3-苄基-丙基氨基甲酰基]-2-环丙基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯。LC/MS  $m/z=572$  (M+H), 516 (M+H-异丁烯)。

(r) {(R)-1-[(S)-1-(羟基-噻唑-2-基-甲基)-3-苄基-丙基氨基甲酰基]-2-苄基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯



按照与以上实施例 27(m)类似的方式进行反应，但使用 L-N-boc-苄基磺酰基丙氨酸和(2S)-2-氨基-4-苄基-1-噻唑-2-基-丁-1-醇(参考实施例 13)制得{(R)-1-[(S)-1-(羟基-噻唑-2-基-甲基)-3-苄基-丙基氨基甲酰基]-2-苄基甲磺酰基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯。LC/MS  $m/z=574(M+H)$ 。

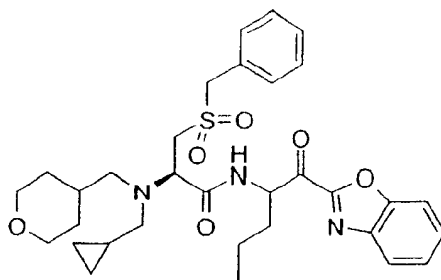
(s) ((R)-2-苄基甲磺酰基-1-[(S)-1-[(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-羟基-甲基]-丙基氨基甲酰基]-乙基)-氨基甲酸叔丁酯



按照与以上实施例 27(m)类似的方式进行反应，但使用 L-N-boc-苄基磺酰基丙氨酸和(S)-2-氨基-1-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-丁-1-醇(参考实施例 14)制得((R)-2-苄基甲磺酰基-1-[(S)-1-[(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-羟基-甲基]-丙基氨基甲酰基]-乙基)-氨基甲酸叔丁酯。

### 实施例 28

(R)-N-[1-(苯并噁唑-2-羰基)-丁基]-2-[环丙基甲基-(四氢吡喃-4-基甲基)-氨基]-3-苄基甲磺酰基-丙酰胺

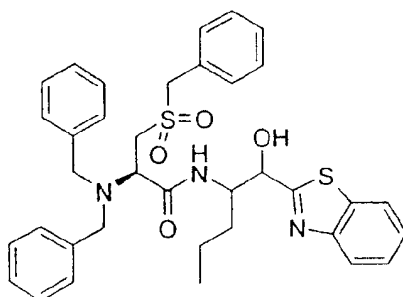


步骤 1: 将(R)-2-氨基-N-[1-(苯并咪唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺{200mg, 0.448mmol, 参考实施例 11(i)}溶于 5%乙酸的乙腈溶液(10ml)。加入四氢吡喃-4-甲醛(51mg, 0.448mmol)并将反应混合物搅拌 16 小时。加入氰基硼氢化(聚苯乙烯基甲基)三甲基铵(218mg, 0.896mmol)并将反应混合物搅拌 3 小时。加入环丙烷甲醛(157mg, 2.24mmol)并继续搅拌 3 小时。将混合物抽吸过滤, 将滤液在高真空下浓缩。

步骤 2: 将残余物溶于 10ml 二氯甲烷。加入 Dess-Martin-periodinane (380mg, 0.896mmol)并将形成的反应混合物搅拌 2 小时。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠和饱和硫代硫酸钠的 1/1 混合物中。将水相用二氯甲烷萃取。将合并的有机相用饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤。将有机相用硫酸镁干燥然后减压蒸除二氯甲烷。将粗产物通过快速色谱纯化(用庚烷/乙酸乙酯 2/1, 然后用庚烷/乙酸乙酯 1/1 洗脱)得到(R)-N-[1-(苯并咪唑-2-羰基)-丁基]-2-[环丙基甲基-(四氢吡喃-4-基甲基)-氨基]-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺, 为非对映体的混合物(83mg, 0.139mmol, 31%)。LC/MS  $m/z=596$  (M+H) 保留时间 3.84 (方法 C)。

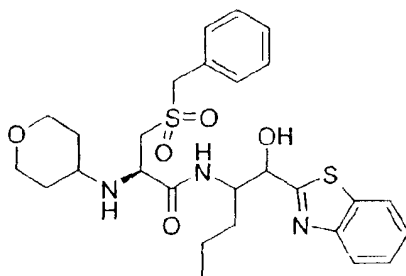
### 实施例 29

(a) (R)-N-[1-(苯并咪唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-二苄基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺



将(R)-2-氨基-N-[1-(苯并噻唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺{50mg, 0.11mmol, 参考实施例 11(a)}溶于乙腈(5ml)和乙酸(1ml)的混合物。加入苯甲醛(56 $\mu$ l, 0.55mmol, 5 当量)和与树脂结合的氰基硼氢化物(54mg, 0.22mmol, 2 当量)。将反应混合物搅拌过夜, 抽吸过滤, 然后将滤液蒸发得到(R)-N-[1-(苯并噻唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-二苄基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺, 其不经进一步纯化直接用于实施例 18(c)的制备。

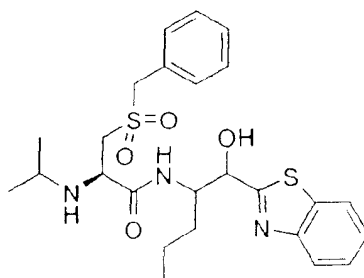
(b) (R)-N-[1-(苯并噻唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺



按照与以上实施例 29(a)类似的方式进行反应, 但使用四氢-4H-吡喃-4-酮(51 $\mu$ l, 0.55mmol, 5 当量)制得(R)-N-[1-(苯并噻唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺。LC/MS  $m/z=546$  (M+H)。

### 实施例 30

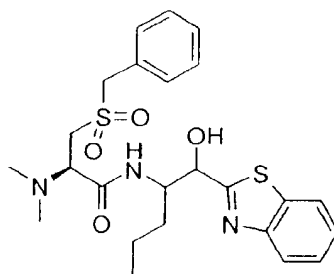
(a) (R)-N-[1-(苯并噻唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-异丙基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺



将(R)-2-氨基-N-[1-(苯并噻唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺{50mg, 0.11mmol, 参考实施例 11(a)}溶于乙腈(5ml)和乙酸(1ml)的

混合物。加入丙酮(500 $\mu$ l)和与树脂结合的氰基硼氢化物(54mg, 0.22mmol, 2当量)。将反应混合物搅拌过夜, 抽吸过滤然后真空浓缩。将残余物溶于二氯甲烷并加入 AP Trisamine (Argonaut Technology) (550mg, 1.2mmol)。将混合物搅拌 2 小时, 抽吸过滤, 将滤液真空浓缩得到(R)-N-[1-(苯并噻唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-异丙基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺(30mg, 0.06mmol, 54%)。LC/MS  $m/z=504$  (M+H)。

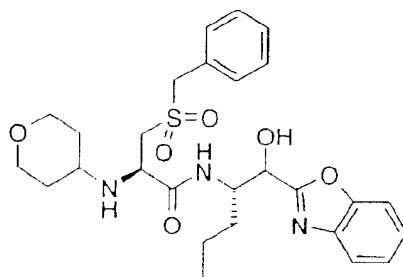
(b) (R)-N-[1-(苯并噻唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-二甲基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺



按照与以上实施例 30(a)类似的方式进行反应, 但使用甲醛溶液(75 $\mu$ l, 1mmol, 37w-%水溶液)制得(R)-N-[1-(苯并噻唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-二甲基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺(30mg, 54%)。LC/MS  $m/z=490$  (M+H)。

### 实施例 31

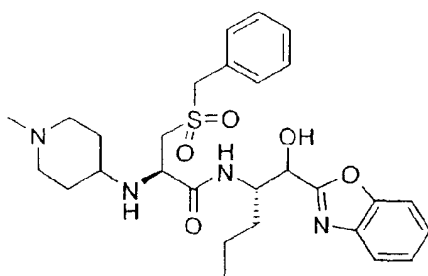
(a) (R)-N-[(S)-1-(苯并噻唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺



将(R)-2-氨基-N-[(S)-1-(苯并噻唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺{100mg, 0.22mmol, 参考实施例 11(c)}在乙腈(5mL)和乙酸(1mL)混合物中的溶液用四氢-4H-吡喃-4-酮(101 $\mu$ l, 1.1mmol)处理。在室温下搅拌

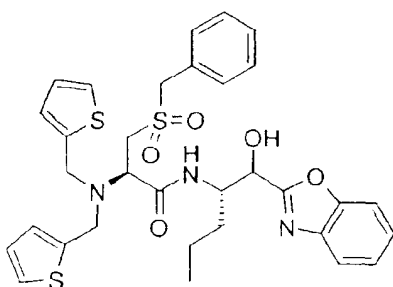
3 小时，然后将混合物用与树脂结合的氰基硼氢化物(108mg, 0.44mmol)处理并继续搅拌过夜。将反应混合物过滤并蒸发滤液。将残余物溶于二氯甲烷(10mL)并将溶液用 Silicycle Triamine (611mg, 2.2mmol)处理，搅拌 2 小时然后过滤。将(R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺的溶液直接用于实施例 20(b)的制备。

(b) (R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-(1-甲基-哌啶-4-基氨基)-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺



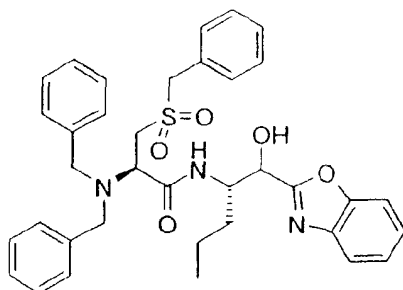
按照与以上实施例 31(a)类似的方式进行反应，但使用 1-甲基-4-哌啶酮(136 $\mu$ l, 1.1mmol)制得(R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-(1-甲基-哌啶-4-基氨基)-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺，将其直接用于实施例 19 (b)的制备。

(c) (R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-(2-(噻吩-2-基甲基-氨基)-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺



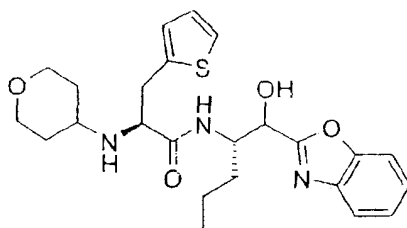
按照与以上实施例 31(a)类似的方式进行反应，但使用 2-噻吩甲醛(20 $\mu$ l, 0.22mmol)制得(R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-(2-(噻吩-2-基甲基-氨基)-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺，将其直接用于实施例 19 (c)的制备。

(d) (R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-二苄基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺



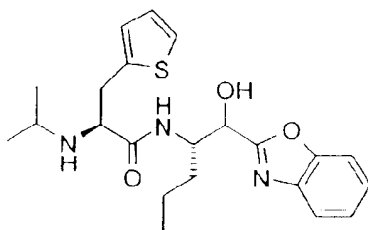
按照与以上实施例 31(a)类似的方式进行反应，但使用苯甲醛(22 $\mu$ l, 0.22mmol)制得(R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-二苄基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺，将其直接用于实施例 19(d)的制备。

(e) (S)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-3-噻吩-2-基-丙酰胺



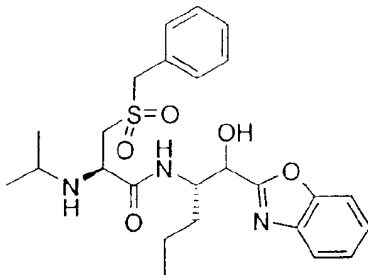
按照与以上实施例 31(a)类似的方式进行反应，但使用(S)-2-氨基-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-3-噻吩-2-基-丙酰胺{82mg, 0.22mmol, 参考实施例 11(b)}和四氢-4H-吡喃-4-酮(101 $\mu$ l, 1.1mmol)制得(S)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-3-噻吩-2-基-丙酰胺，将其直接用于实施例 19(e)的制备。

(f) (S)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-异丙基氨基-3-噻吩-2-基-丙酰胺



按照与以上实施例 31(a)类似的方式进行反应，但使用(S)-2-氨基-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-3-噻吩-2-基-丙酰胺{82mg, 0.22mmol, 参考实施例 11(b)}和丙酮(100 $\mu$ l)制得(S)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-异丙基氨基-3-噻吩-2-基-丙酰胺，将其直接用于实施例 19(f)的制备。

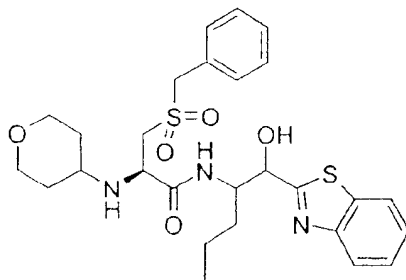
(g) (R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-异丙基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺



按照与以上实施例 31(a)类似的方式进行反应，但使用丙酮(500 $\mu$ l)制得(R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-异丙基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺(30.5mg, 29%)。LC/MS  $m/z=488$  (M+H)。

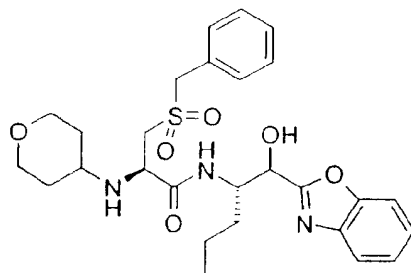
### 实施例 32

(a) (R)-N-[1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺



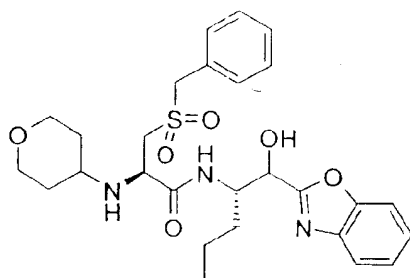
将(R)-2-氨基-N-[1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺{100mg, 0.22mmol, 参考实施例 11(a)}在乙腈和乙酸的混合物(10mL, 95:5, v/v)中的溶液用四氢-4H-吡喃-4-酮(101 $\mu$ l, 1.1mmol)和与树脂结合的氰基硼氢化物(108mg, 0.44mmol)处理。将该混合物在室温下搅拌过夜然后蒸发。将残余物溶于二氯甲烷并将溶液用 Silicycle Triamine (611mg, 2.2mmol)处理,在室温下搅拌2小时然后过滤。将滤液蒸发得到(R)-N-[1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺, LC/MS  $m/z=546$  (M+H), 将其直接用于实施例 18(b)的制备。

(b) (R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺



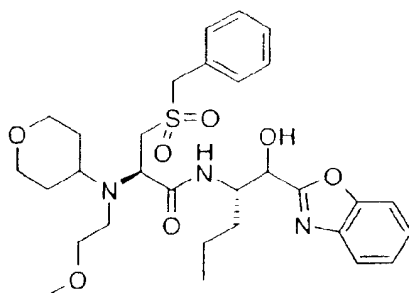
按照与以上实施例 32(a)类似的方式进行反应,但使用(R)-2-氨基-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺{98mg, 0.22mmol, 参考实施例 11(c)}制得(R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺, LC/MS  $m/z=530$  (M+H), 将其直接用于实施例 19(a)的制备。

(c) (R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺



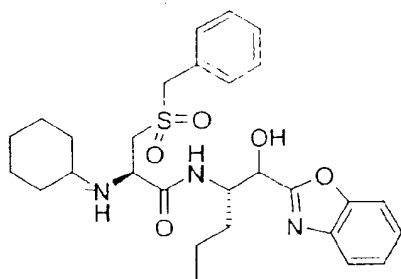
按照与以上实施例 32(a)类似的方式进行反应，但使用(R)-2-氨基-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺{参考实施例 11(c)}制得(R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺(106mg, 91%)。LC/MS  $m/z=530$  (M+H)。

(d) (R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-[(2-甲氧基-乙基)-(四氢吡喃-4-基)-氨基]-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺



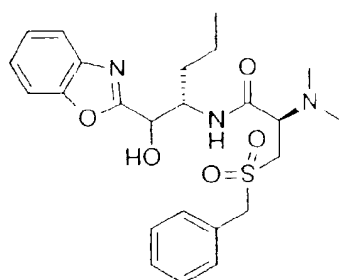
按照与以上实施例 32(a)类似的方式进行反应，但使用(R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺{53mg, 0.1mmol, 参考实施例 32(c)}和 2-甲氧基乙醛(53mg, 0.55mmol)制得(R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-[(2-甲氧基-乙基)-(四氢吡喃-4-基)-氨基]-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺(56mg, 95%)。LC/MS  $m/z=588$  (M+H)。

(e) (R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-环己基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺



按照与以上实施例 32(a)类似的方式进行反应，但使用(R)-2-氨基-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺{49mg, 0.1mmol, 参考实施例 11(c)}和环己酮(52 $\mu$ l, 0.5mmol)制得(R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-环己基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺(48mg, 83%)。

(f) (R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-二甲基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺

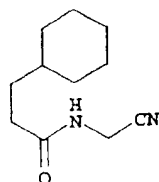


按照与以上实施例 32(a)类似的方式进行反应，但使用(R)-2-氨基-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺{49mg, 0.11mmol, 参考实施例 11(c)}和甲醛(75 $\mu$ l, 1mmol, 37w-%的水溶液)制得(R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-基-羟基-甲基)-丁基]-2-二甲基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺(10mg, 19%)。LC/MS  $m/z=474$  (M+H)。

### 实施例 33

以下式 I 化合物通过本申请所述的方法制得：

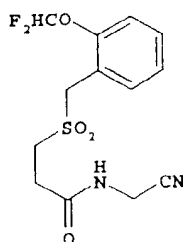
(a) N-氰基甲基-3-环己基-丙酰胺



$^1\text{H NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ) 6.22 (br s, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.23 (m, 2H), 1.65 (m, 5H), 1.50 (m, 2H), 1.10-1.30 (m, 4H), 0.90 (m, 2H); LC-MS:  $t=3.67$  分钟, 193.0

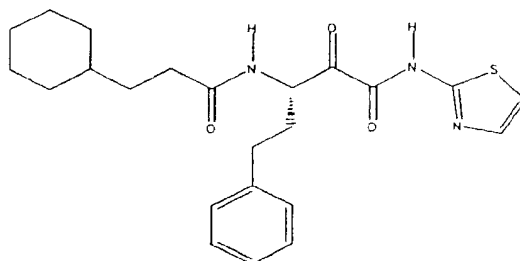
(M-1), 195.1 (M+1)。MS: API 150EX。 (LC: Agilent 1100 系列, 柱: Phenomenex, 5u ODS3 100A 100X3mm。流速: 2ml/分钟。两种溶剂梯度: 溶剂 A, 99%水, 1%乙腈, 0.1% AcOH。溶剂 B, 99%乙腈, 1%水, 0.1% AcOH。从 t=0 到 t=6 分钟, 梯度从 100% A, 0% B 到 0% A, 100% B。然后从 t=7 到 t=15 分钟, 梯度返回到 100% A, 0% B);

(b) N-氰基甲基-3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-丙酰胺



$^1\text{H}$  NMR: ( $\text{CDCl}_3$ ) 7.52 (d, 1H, J=8Hz), 7.43 (t, 1H, J=8Hz), 7.29 (d, 1H, J=8Hz), 7.20 (d, 1H, J=8Hz), 6.40 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.16 (d, 2H, J=6Hz), 3.72 (s, 1H), 3.34 (t, 2H, J=8Hz), 2.77 (t, 2H, J=8Hz); LC-MS: t=3.02 分钟, 331.1 (M-1), 333.1 (M+1)。MS: API 150EX。 (LC: Agilent 1100 系列, 柱: Phenomenex, 5u ODS3 100A 100X3mm。流速: 2ml/分钟。两种溶剂梯度: 溶剂 A, 99%水, 1%乙腈, 0.1% AcOH。溶剂 B, 99%乙腈, 1%水, 0.1% AcOH。从 t=0 到 t=6 分钟, 梯度从 100% A, 0% B 到 0% A, 100% B。然后从 t=7 到 t=15 分钟, 梯度返回到 100% A, 0% B)。

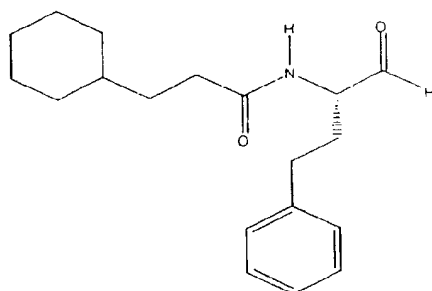
(c) 3-(3-环己基-丙酰基氨基)-2-氧代-5-苯基-戊酸噻唑-2-基酰胺



上式所示化合物及其烯醇和水合物形式的数据: LC-MS: t=4.74 分钟, 426.4 (M-1), 428.2 (M+1); 4.97 分钟, 426.2 (M-1), 428.2 (M+1); 5.57 分钟,

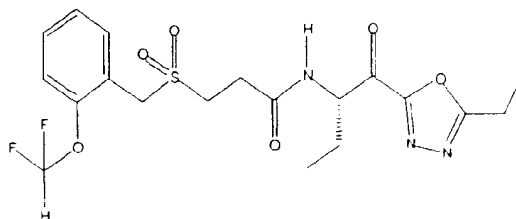
426.3 (M-1), 427.9 (M+1)。MS: API 150EX。 (LC: Agilent 1100 系列, 柱: Phenomenex, 5u ODS3 100A 100X3mm。流速: 2ml/分钟。两种溶剂梯度: 溶剂 A, 99%水, 1%乙腈, 0.1% AcOH。溶剂 B, 99%乙腈, 1%水, 0.1% AcOH。从 t = 0 到 t = 6 分钟, 梯度从 100% A, 0% B 到 0% A, 100% B。然后从 t = 7 到 t = 15 分钟, 梯度返回到 100% A, 0% B)。

(d) 3-环己基-N-(1-甲酰基-3-苯基-丙基)-丙酰胺



LC-MS: t=4.57 分钟, 300.4 (M-1), 302.3 (M+1)。MS: API 150EX。 (LC: Agilent 1100 系列, 柱: Phenomenex, 5u ODS3 100A 100X3mm。流速: 2ml/分钟。两种溶剂梯度: 溶剂 A, 99%水, 1%乙腈, 0.1% AcOH。溶剂 B, 99%乙腈, 1%水, 0.1% AcOH。从 t = 0 到 t = 6 分钟, 梯度从 100% A, 0% B 到 0% A, 100% B。然后从 t = 7 到 t = 15 分钟, 梯度返回到 100% A, 0% B)

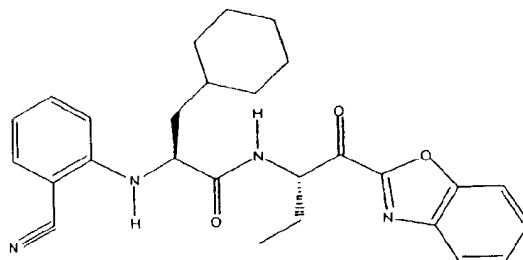
(f) 3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-N-[(S)-1-(5-乙基-[1,3,4]噁二唑-2-羰基)-丙基]-丙酰胺



LC-MS: R<sub>T</sub>=2.32 分钟, 460.3 (M+1) 482.2 (M+23) MS: API 150EX。 (LC: Agilent 1100 系列, 柱: Phenomenex, 5u ODS3 100A 100X3mm。流速: 2ml/分钟。两种溶剂梯度: 溶剂 A, 99%水, 1%乙腈, 0.1% AcOH。溶剂 B, 99%乙腈, 1%水, 0.1% AcOH。从 t = 0 至 t = 2.5 分钟, 梯度从 100% A, 0% B 至 0% A, 100% B。然后从 t = 3.0 至 t = 3.5 分钟, 梯度返回到 100% A, 0%

B. 然后从  $t=3.5$  至 5 分钟, 梯度维持在 100% A, 0% B)。

(g) N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羰基)-丙基]-2-(2-氰基-苯基氨基)-3-环己基-丙酰胺

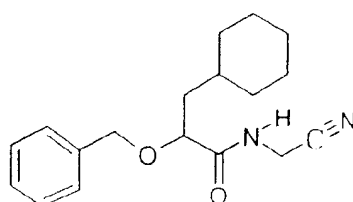


$^1\text{H NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ) 7.83 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.59 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.43-7.58 (m, 2H), 7.02-7.25 (m, 4H), 6.59 (t, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.49 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ), 5.40-5.47 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 3.83-3.88 (m, 1H), 2.12-2.22 (m, 1H), 1.85-2.00 (m, 2H), 1.55-1.83 (m, 8H), 1.12-1.35 (m, 4H), 0.95-1.10 (m, 3H); LC-MS:  $t=2.97$  分钟, 457.5 (M-1), 459.3 (M+1), 481.4 (M+23) MS: API 150EX. (LC: Agilent 1100 系列, 柱: Phenomenex, 5u ODS3 100A 100X3mm. 流速: 2ml/分钟。两种溶剂梯度: 溶剂 A, 99%水, 1%乙腈, 0.1% AcOH。溶剂 B, 99%乙腈, 1%水, 0.1% AcOH。从  $t=0$  至  $t=2.5$  分钟, 梯度从 100% A, 0% B 至 0% A, 100% B。然后从  $t=3.0$  至  $t=3.5$  分钟, 梯度返回到 100% A, 0% B。然后从  $t=3.5$  至 5 分钟, 梯度维持在 100% A, 0% B)。

(h) N-氰基甲基-3-环己基-2-(4-甲氧基-苯氧基)-丙酰胺(化合物 1);

$^1\text{H NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ) 7.42-7.36 (m, 5H), 6.90 (t, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.22 (dd, 1H), 4.16 (dd, 1H), 4.00 (t, 1H), 1.70-0.80 (m, 13H); MS: ( $\text{M}^++1$ ) 301;

(i) 2-苄氧基-N-氰基甲基-3-环己基-丙酰胺(化合物 2)



用 2(R)-苄氧基-4-苯基-丁酸作为原料。<sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub>) δ 6.84-6.80 (m, 4H), 6.75 (t, 1H), 4.55 (dd, 1H), 4.24 (dd, 1H), 4.12 (dd, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.80-0.85 (m, 13H); MS: (M-1) 315.

(j) (R)-N-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丁基]-2-苄氧基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺(化合物 3);<sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub>) 7.89 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.60-7.32 (m, 13H), 5.70 (m, 1H), 4.79 (d, 1H), 4.77 (d, 1H), 4.53 (dd, 1H), 4.33 (d, 1H), 4.30 (d, 1H), 3.38 (dd, 1H), 3.25 (dd, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.84-75 (m, 1H), 1.45-1.30 (m, 2H), 0.93 (t, 3H); MS: (M<sup>+</sup>+1) 535, (M-1) 533;

(k) (R)-N-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基]-2-甲氧基甲氧基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺(化合物 9); <sup>1</sup>H NMR (DMSO): 8.87 (d, J=6.91Hz, 1H), 7.99 (d, J=7.91Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.15Hz, 1H), 7.64 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.54 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.4-7.3 (m, 5H), 5.3-5.2 (m, 1H), 4.7-4.65 (m, 1H), 4.65-4.63 (m, 2H), 4.55-4.50 (m, 2H), 3.53-3.26 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.11-1.98 (m, 1H), 1.81-1.69 (m, 1H), 0.97 (t, J=7.15Hz, 3H); MS: 473 (M-1), 497 (M+23);

(l) (S)-N-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丁基]-2-羟基-3-苯基-丙酰胺(化合物 10);

(m) (R)-N-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基]-3-苯基甲磺酰基-2-三异丙基甲硅烷基氧基-丙酰胺(化合物 12); <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>Cl) : 7.93 (d, J=8.15Hz, 1H), 7.6 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.6-7.4 (m, 3H). 7.4-7.3 (m, 5H), 5.85-5.73 (m, 1H), 4.85-4.74 (m, 1H), 4.5-4.3 (m, 2H), 3.47-3.35 (m, 2H), 2.35-2.15 (m, 1H), 2.15-1.95 (m, 1H), 1.3-0.8 (m, 24H); MS : 609.4 (M+23);

(n) (R)-N-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基]-2-羟基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺(化合物 13); <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>Cl): 8.21 (d, J=8.67Hz, 1H), 7.98 (d,

J=8.6Hz, 1H), 7.7-7.55 (m, 3H), 7.45-7.3 (m, 5H), 5.8-5.7 (m, 1H), 4.75-4.6 (m, 1H), 4.4-4.3 (m, 2H), 4.08 (br, 1H), 3.62-3.5 (m, 1H), 3.3-3.1 (m, 1H), 2.3-2.15 (m, 1H), 2.05-1.9 (m, 1H), 0.997 (t, J=7.4Hz, 3H); MS: 469.2 (M+23);

(o) (R)-2-羟基-3-苯基甲磺酰基-N-[(S)-1-(1-哒嗪-3-基-甲酰基)-丁基]-丙酰胺(化合物 16);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{Cl}$ ): 9.35 (dd, J=4.93Hz, J=1.72Hz, 1H), 8.14 (dd, J=1.72Hz, J=8.39Hz, 1H), 7.69 (dd, J=4.93Hz, J=8.39Hz, 1H), 7.65 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.5-7.36 (m, 5H), 6.04-5.96 (m, 1H), 4.75-4.63 (m, 1H), 4.45-4.3 (m, 3H), 3.53 (dd, J=2.48Hz, J=14.85Hz, 1H), 3.22 (dd, J=14.82Hz, J=2.48Hz, 1H), 2.2-2.07 (m, 1H), 1.81-1.65 (m, 1H), 1.6-1.2 (m, 2H), 0.93 (t, J=7.18Hz, 3H); MS: 403.6 (M-1), 428 (M+23);

(p) (S)-3-((R)-2-羟基-3-苯基甲磺酰基-丙酰基氨基)-2-氧代-戊酸苄基酰胺(化合物 18);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{Cl}$ ): 7.45-7.25 (m, 10H), 5.34-5.26 (m, 1H), 4.7-4.6 (m, 1H), 4.47 (d, J=6.18Hz, 2H), 4.4-4.3 (m, 2H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.25-3.13 (m, 1H), 2.22-2.0 (m, 1H), 1.8-1.6 (m, 1H), 1.61 (s, 2H), 0.95 (t, J=6.91Hz, 3H); MS: 469.2 (M+23);

(q) (R)-N-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基]-3-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-2-羟基-丙酰胺(化合物 21);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{Cl}$ ): 7.91 (d, J=7.91Hz, 1H), 7.75 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.7-7.2 (m, 6H), 6.63 (t, J=73.41Hz, 1H), 5.7-5.58 (m, 1H), 5.4-5.29 (m, 1H), 4.7-4.6 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.19 (br, 1H), 3.72-3.63 (m, 1H), 3.35-3.2 (m, 1H), 2.3-2.0 (m, 1H), 2.0-1.7 (m, 1H), 0.99 (t, J=6.9Hz, 3H); MS: 495.5 (M-1), 497.2 (M+1);

(r) (R)-N-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基]-3-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-2-羟基-丙酰胺(化合物 22);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{Cl}$ ): 8.21 (d,

J=8.15Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.73-7.2 (m, 6H), 6.63 (t, J=73.4Hz, 1H), 5.85-5.75 (m, 1H), 5.3 (s, 1H), 4.78-4.7 (m, 1H), 4.56-4.4 (m, 2H), 4.19-4.09 (m, 1H), 3.7-3.6 (m, 1H), 3.35-3.2 (m, 1H), 2.28 (s, 2H), 1.27 (t, J=6.9Hz, 3H); MS; 511.4 (M-1), 513.6 (M+1); 和

(s) (2R,5S)-2-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基甲基]-6-乙氧基-5-乙基-吗啉-3-酮(化合物 24)。

### 酶试验实施例

#### 组织蛋白酶 S 的试验

在 10 $\mu$ L 二甲亚砜(DMSO)中制备各种浓度的待测化合物溶液,然后在分析缓冲液(40 $\mu$ L, 含有: MES, 50mM (pH 6.5); EDTA, 2.5mM; 和 NaCl, 100mM)中稀释。将人组织蛋白酶 S (0.158pM, 在 25 $\mu$ L 分析缓冲液中)加入到稀释液中。将试验溶液在振动平板上混合 5-10 秒钟,封盖并在室温下保温 30 分钟。将 Z-Val-Val-Arg-AMC (9nM, 在 25 $\mu$ L 分析缓冲液中)加入到试验溶液中,然后用分光光度测定法在  $\lambda$  460nm 下监测水解 5 分钟。使用标准的数学模型从酶的进展曲线计算出表观抑制常数( $K_i$ )。

### 酶试验实施例

#### 组织蛋白酶 B 的试验

在 10 $\mu$ L 二甲亚砜(DMSO)中制备各种浓度的待测化合物溶液,然后在分析缓冲液(40 $\mu$ L, 含有: N,N-二(2-羟基乙基)-2-氨基乙磺酸(BES), 50mM (pH 6); 聚氧乙烯失水山梨醇单月桂酸酯, 0.05%; 和二硫苏糖醇(DTT), 2.5mM)中稀释。将人组织蛋白酶 B (0.025pM, 在 25 $\mu$ L 分析缓冲液中)加入到稀释液中。将试验溶液在振动平板上混合 5-10 秒钟,封盖并在室温下保温 30 分钟。将 ZFR-AMC (20nM, 在 25 $\mu$ L 分析缓冲液中)加入到试验溶液中,然后用分光光度测定法在  $\lambda$  460nm 下监测水解 5 分钟。使用标准的数学模型从酶的进展曲线计算出表观抑制常数( $K_i$ )。

### 酶试验实施例

#### 组织蛋白酶 K 的试验

在 10 $\mu$ L 二甲亚砜(DMSO)中制备各种浓度的待测化合物溶液,然后在分析缓冲液(40 $\mu$ L, 含有: MES, 50mM (pH 5.5); EDTA, 2.5mM; 和 DTT, 2.5mM)中稀释。将人组织蛋白酶 K (0.0906pM, 在 25 $\mu$ L 分析缓冲液中)加入到稀释液中。将试验溶液在振动平板上混合 5-10 秒钟, 封盖并在室温下保温 30 分钟。将 Z-Phe-Arg-AMC (4nM, 在 25 $\mu$ L 分析缓冲液中)加入到试验溶液中, 然后用分光光度测定法在  $\lambda$  460nm 下监测水解 5 分钟。使用标准的数学模型从酶的进展曲线计算出表观抑制常数( $K_i$ )。

### 酶试验实施例

#### 组织蛋白酶 L 的试验

在 10 $\mu$ L 二甲亚砜(DMSO)中制备各种浓度的待测化合物溶液,然后在分析缓冲液(40 $\mu$ L, 含有: MES, 50mM (pH 5.5); EDTA, 2.5mM; 和 DTT, 2.5mM)中稀释。将人组织蛋白酶 L (0.05pM, 在 25 $\mu$ L 分析缓冲液中)加入到稀释液中。将试验溶液在振动平板上混合物 5-10 秒钟, 封盖并在室温下保温 30 分钟。将 Z-Phe-Arg-AMC (1nM, 在 25 $\mu$ L 分析缓冲液中)加入到试验溶液中, 然后用分光光度测定法在  $\lambda$  460nm 下监测水解 5 分钟。使用标准的数学模型从酶的进展曲线计算出表观抑制常数( $K_i$ )。

根据申请人以上所述的试验, 下面列出的本发明化合物对组织蛋白酶 S 的表观抑制常数( $K_i$ )约为或者低于 0.01 $\mu$ M:

吗啉-4-甲酸(R)-1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-乙酯, (化合物 31), 实施例 3 (a);

吗啉-4-甲酸(R)-1-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙酯, (化合物 11), 实施例 4(a);

吗啉-4-甲酸(R)-1-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基氨基甲酰基]-2-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-乙酯, (化合物 14), 实施例 4(b);

吗啉-4-甲酸(R)-1-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙酯, (化合物 11), 实施例 4(a);

基]-2-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-乙酯, (化合物 15), 实施例 4(c);

吡咯烷-1-甲酸(R)-1-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙酯, (化合物 19), 实施例 4(d);

二甲基-氨基甲酸(R)-1-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙酯, (化合物 20), 实施例 4(e);

吗啉-4-甲酸(R)-1-[(S)-1-(1-苄基氨基甲酰基-甲酰基)-丙基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙酯, (化合物 25), 实施例 4(f);

吗啉-4-甲酸(S)-1-[(S)-1-(噁唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基)-丙基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙酯, 实施例 4(g);

吗啉-4-甲酸(S)-1-[(S)-1-(5-乙基-[1,3,4]噁二唑-2-羰基)-丙基氨基甲酰基]-2-苯基甲磺酰基-乙酯, 实施例 4(h);

(R)-3-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-N-((S)-1-甲酰基-丙基)-2-羟基-丙酰胺, (化合物 23), 实施例 6;

(R)-N-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基]-2-羟基-3-苯基-甲磺酰基-丙酰胺, (化合物 5), 实施例 7;

(S)-3-{3-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-丙酰基氨基}-2-氧代-戊酸苄基酰胺, (化合物 27), 实施例 8 (a);

(R)-N-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丙基]-2-(2-硝基-苯基氨基)-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺, (化合物 28), 实施例 9;

(R)-N-[(S)-1-(1-苯并噁唑-2-基-甲酰基)-丁基]-2-(5-硝基-噁唑-2-基氨基)-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺, (化合物 29), 实施例 10;

(R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羰基)-丁基]-3-苯基甲磺酰基-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酰胺; 实施例 19 (a);

(R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羰基)-丁基]-2-异丙基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺, 实施例 21 (a);

(R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羰基)-丁基]-2-[(2-甲氧基-乙基)-(四氢吡喃-4-基)-氨基]-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺, 实施例 21 (b);

(R)-N-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羰基)-丁基]-2-环己基氨基-3-苯基甲磺酰基-丙酰胺, 实施例 21 (c);

吗啉-4-甲酸(S)-2-环己基-1-[(S)-1-(咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基)-丙基氨基甲酰基]-乙酯, 实施例 24 (b);

3-(2-二氟甲氧基-苯基甲磺酰基)-N-[(S)-1-(咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基)-丙基]-丙酰胺, 实施例 33 (e);

(S)-3-((R)-2-羟基-3-苯基甲磺酰基-丙酰基氨基)-2-氧代-戊酸苄基酰胺(化合物 18), 实施例 33 (p);

(R)-N-[(S)-1-(1-苯并咪唑-2-基-甲酰基)-丙基]-3-[2-(1,1-二氟-甲氧基)-苯基甲磺酰基]-2-羟基-丙酰胺(化合物 21), 实施例 33 (q);

此外, 还发现本发明的化合物对组织蛋白酶 S 具有不同程度的选择性抑制作用。例如, 发现以上列出的 22 种化合物能够在比对组织蛋白酶 K 蛋白酶产生等效抑制作用所需的浓度低 75 倍以上的浓度下抑制组织蛋白酶 S 的活性。

### 实施例

#### 含有式 I 化合物的代表性药物制剂

##### 口服制剂

式 I 化合物	10-100 mg
一水合柠檬酸	105 mg
氢氧化钠	18mg
矫味剂	
水	适量至 100 mL

##### 静脉制剂

式 I 化合物	0.1-10mg
右旋糖一水合物	适量至等渗
一水合柠檬酸	1.05mg
氢氧化钠	0.18mg
注射用水	适量至 1.0 mL

## 片剂制剂

式 I 化合物	1%
微晶纤维素	73%
硬脂酸	25%
胶态二氧化硅	1%