

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00805131.3

C07C271/22

A61K 31/275 A61P 11/00

A61P 17/00 A61P 33/00

A61P 35/00 A61P 37/00

A61P 25/00 A61P 29/00

C07D209/26 C07C323/60

C07D233/26 C07D233/90

[43]公开日 2002年8月14日

[11]公开号 CN 1364155A

[22]申请日 2000.3.15 [21]申请号 00805131.3

[30]优先权

[32]1999.3.15 [33]US [31]60/124,420

[86]国际申请 PCT/US00/06747 2000.3.15

[87]国际公布 WO00/55125 英 2000.9.21

[85]进入国家阶段日期 2001.9.17

[71]申请人 AXYS 药物公司

地址 美国加利福尼亚州

[72]发明人 克利福德·M·布赖恩特

巴里·A·布尼恩

埃丽卡·A·克雷纳克

约翰·W·帕特森

[74]专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任公司

代理人 丁业平 王维玉

权利要求书 33 页 说明书 98 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 用作蛋白酶抑制剂的 N-氰基甲基酰胺

[57]摘要

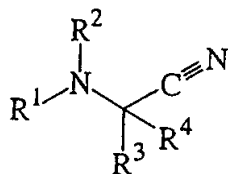
本发明涉及用作半胱氨酸蛋白酶抑制剂的新的 N-氰基甲基酰胺类化合物、其可药用盐和 N-氧化物、其作为治疗剂的用途及其制备方法。

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

权 利 要 求 书

1. 式(I)表示的化合物、其 N-氧化物衍生物、前药衍生物、保护了的衍生物、单独的异构体和异构体的混合物、及其可药用盐：

5



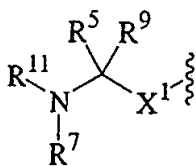
(I)

10

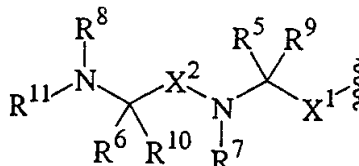
其中：

R¹ 是式(a)或(b)表示的基团：

15



(a)



(b)

其中：

X¹ 和 X² 彼此独立地是 -C(O)- 或 -CH₂S(O)₂-；

20

R⁵ 和 R⁶ 是氢或(C₁₋₆)烷基；

R⁷ 和 R⁸ 是氢或(C₁₋₆)烷基或如下所定义；

25

R⁹ 和 R¹⁰ 彼此独立地是(i)选择性地被氰基、卤素或硝基取代的(C₁₋₆)烷基或(ii)选自下列的基团：-X³NR¹²R¹²、-X³NR¹²C(O)OR¹²、-X³NR¹²C(O)NR¹²R¹²、-X³NR¹²C(NR¹²)NR¹²R¹²、-X³OR¹²、-X³SR¹²、-X³C(O)OR¹²、-X³C(O)NR¹²R¹²、-X³S(O)₂NR¹²R¹²、-X³P(O)(OR¹²)OR¹²、-X³OP(O)(OR¹²)OR¹²、-X³NR¹²C(O)R¹³、-X³S(O)R¹³、-X³S(O)₂R¹³、-X³C(O)R¹³、-X³C(O)R¹⁴、-X³C(O)OR¹⁴、-X³OC(O)R¹⁴、-X³NR¹⁵C(O)R¹⁴、-X³NR¹⁵C(O)OR¹⁴、-X³C(O)NR¹⁴R¹⁵、-X³S(O)₂NR¹⁴R¹⁵、-X³NR¹⁵C(O)NR¹⁴R¹⁵、X³NR¹⁵C(NR¹⁵)NR¹⁴R¹⁵、-X⁴SR¹⁴、-X⁴S(O)R¹⁴、-X⁴S(O)₂R¹⁴、-X⁴OR¹⁴ 或 -X⁴NR¹⁴R¹⁵，其中 X³ 是(C₁₋₆)亚烷基，X⁴ 是键

30

或(C₁₋₆)亚烷基, R¹² 在每次出现时彼此独立地是氢、(C₁₋₆)烷基或卤素取代的(C₁₋₃)烷基, R¹³ 是(C₁₋₆)烷基或卤素取代的(C₁₋₃)烷基, R¹⁴ 是(C₃₋₁₂)环烷基(C₀₋₆)烷基、杂(C₃₋₁₂)环烷基(C₀₋₆)烷基、(C₆₋₁₂)芳基(C₀₋₆)烷基、杂(C₅₋₁₂)芳基(C₀₋₆)烷基、(C₉₋₁₂)多环芳基(C₀₋₆)烷基或杂(C₈₋₁₂)多环芳基(C₀₋₆)烷基, R¹⁵ 是氢或(C₁₋₆)烷基, 并且其中在 R¹⁴ 内的所述环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、多环芳基或杂多环芳基环选择性地被选自如下的基团所取代: -R¹⁶、-X⁴OR¹⁶、-X⁴SR¹⁶、-X⁴S(O)R¹⁶、-X⁴S(O)₂R¹⁶、-X⁴C(O)R¹⁶、-X⁴C(O)OR¹⁶、-X⁴OC(O)R¹⁶、-X⁴NR¹⁶R¹⁷、-X⁴NR¹⁷C(O)R¹⁶、-X⁴NR¹⁷C(O)OR¹⁶、-X⁴C(O)NR¹⁶R¹⁷、-X⁴S(O)₂NR¹⁶R¹⁷、-X⁴NR¹⁷C(O)NR¹⁶R¹⁷ 或 -X⁴NR¹⁷C(NR¹⁷)NR¹⁶R¹⁷, 其中 X⁴ 是键或(C₁₋₆)亚烷基, R¹⁶ 是氢或(C₁₋₆)烷基, R¹⁷ 是(C₃₋₁₂)环烷基(C₀₋₆)烷基、杂(C₃₋₁₂)环烷基(C₀₋₆)烷基、(C₆₋₁₂)芳基(C₀₋₆)烷基、杂(C₅₋₁₂)芳基(C₀₋₆)烷基、(C₉₋₁₂)多环芳基(C₀₋₆)烷基或杂(C₈₋₁₂)多环芳基(C₀₋₆)烷基, 或(iii)选自下列的基团: (C₃₋₁₂)环烷基(C₀₋₆)烷基、杂(C₃₋₁₂)环烷基(C₀₋₆)烷基、(C₆₋₁₂)芳基(C₀₋₆)烷基、杂(C₅₋₁₂)芳基(C₀₋₆)烷基、(C₉₋₁₂)多环芳基(C₀₋₆)烷基和杂(C₈₋₁₂)多环芳基(C₀₋₆)烷基, 其中所述环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、多环芳基或杂多环芳基环选择性地被选自下列的基团所取代: -R¹⁶、-X⁴OR¹⁶、-X⁴SR¹⁶、-X⁴S(O)R¹⁶、-X⁴S(O)₂R¹⁶、-X⁴C(O)R¹⁶、-X⁴C(O)OR¹⁶、-X⁴OC(O)R¹⁶、-X⁴NR¹⁶R¹⁷、-X⁴NR¹⁷C(O)R¹⁶、-X⁴NR¹⁷C(O)OR¹⁶、-X⁴C(O)NR¹⁶R¹⁷、-X⁴S(O)₂NR¹⁶R¹⁷、-X⁴NR¹⁷C(O)NR¹⁶R¹⁷ 或 -X⁴NR¹⁷C(NR¹⁷)NR¹⁶R¹⁷, 其中 X⁴、R¹⁶ 和 R¹⁷ 如上所定义; 其中在 R⁹ 和/或 R¹⁰ 中所存在的任何脂环族或芳香族环系还可以被 1 至 5 个基团所取代, 所述基团彼此独立地选自(C₁₋₆)烷基、(C₁₋₆)烷叉基、氰基、卤素、卤素取代的(C₁₋₄)烷基、硝基、-X⁴NR¹²R¹²、-X⁴NR¹²C(O)OR¹²、-X⁴NR¹²C(O)NR¹²R¹²、-X⁴NR¹²C(NR¹²)NR¹²R¹²、-X⁴OR¹²、-X⁴SR¹²、-X⁴C(O)OR¹²、-X⁴C(O)NR¹²R¹²、-X⁴S(O)₂NR¹²R¹²、-X⁴P(O)(OR⁴)OR¹²、-X⁴OP(O)(OR¹²)OR¹²、-X⁴OC(O)R¹³、-X⁴NR¹²C(O)R¹³、-X⁴S(O)R¹³、-X⁴S(O)₂R¹³ 和 -X⁴C(O)R¹³, 其中的 X⁴、R¹² 和 R¹³ 如上所定义, 或者

R⁹ 和 R⁷ 合在一起和/或 R¹⁰ 和 R⁸ 合在一起形成三亚甲基、四亚甲基或亚苯基-1,2-二亚甲基, 这些基团选择性地被羟基、氧代或亚甲基

所取代；

R^{11} 是 $-X^5X^6R^{18}$ ，其中 X^5 是 $-C(O)-$ 、 $-C(O)C(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ ， X^6 是键、
 $-O-$ 或 $-NR^{19}-$ ，其中 R^{19} 是氢或 (C_{1-6}) 烷基， R^{18} 是 (i) 选择性地被氰基、
 5 卤素、硝基、 $-NR^{12}R^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、
 $-NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{12}$ 、
 $-S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-P(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{13}$ 、
 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-S(O)R^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、
 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $-NR^{20}R^{21}$ 、 $-NR^{21}C(O)R^{20}$ 、
 $-NR^{21}C(O)OR^{20}$ 、 $-NR^{21}C(O)NR^{20}R^{21}$ 或 $-NR^{21}C(NR^{21})NR^{20}R^{21}$ 所取代的
 10 (C_{1-10}) 烷基，其中 R^{12} 和 R^{13} 如上所定义， R^{20} 是 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、
 杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{5-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烷
 基、 (C_{9-12}) 二环芳基 (C_{0-6}) 烷基或杂 (C_{8-12}) 二环芳基 (C_{0-6}) 烷基，并且 R^{21}
 在每次出现时彼此独立地是氢或 (C_{1-6}) 烷基，或 (ii) (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷
 基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{5-12}) 芳基 (C_{0-6})
 15 烷基、 (C_{9-12}) 二环芳基 (C_{0-6}) 烷基或杂 (C_{8-12}) 二环芳基 (C_{0-6}) 烷基或 (iii)
 (C_{3-6}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{3-6}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、苯基 (C_{0-6}) 烷基或杂
 (C_{5-6}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基，其中所述的环烷基、杂环烷基、苯基或杂芳基被
 $-X^4OR^{22}$ 、 $-X^4SR^{22}$ 、 $-X^4S(O)R^{22}$ 、 $-X^4S(O)_2R^{22}$ 、 $-X^4C(O)R^{22}$ 、 $-X^4C(O)OR^{22}$ 、
 $-X^4C(O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-X^4NR^{22}R^{23}$ 、 $-X^4NR^{23}C(O)R^{22}$ 、 $-X^4NR^{23}C(O)OR^{22}$ 、
 20 $-X^4NR^{23}C(O)NR^{22}R^{23}$ 或 $-X^4NR^{23}C(NR^{23})NR^{22}R^{23}$ 所取代，其中 X^4 如上所
 定义， R^{22} 是 (C_{3-6}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{3-6}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、苯基 (C_{0-6})
 烷基或杂 (C_{5-6}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基， R^{23} 在每次出现时彼此独立地是氢或 (C_{1-6})
 (C_{0-6}) 烷基；其中在 R^{11} 中所存在的任何脂环族或芳香族环系还可以被 1 至
 5 个基团所取代，所述基团彼此独立地选自 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-6}) 烷叉基、
 25 氰基、卤素、卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基、硝基、 $-X^4NR^{12}R^{12}$ 、
 $-X^4NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-X^4NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、
 $-X^4OR^{12}$ 、 $-X^4SR^{12}$ 、 $-X^4C(O)OR^{12}$ 、 $-X^4C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、
 $-X^4P(O)(OR^3)OR^{12}$ 、 $-X^4OP(O)(OR^3)OR^{12}$ 、 $-X^4OC(O)R^{13}$ 、
 $-X^4NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^4S(O)R^{13}$ 、 $-X^4S(O)_2R^{13}$ 和 $-X^4C(O)R^{13}$ ，其中 X^4 、 R^{12}
 30 和 R^{13} 如上所定义；

R^2 是氢或(C₁₋₆)烷基或如下所定义;

R^3 是氢、(C₁₋₆)烷基或如下所定义;

R^4 是(i) 氢或(C₁₋₆)烷基, 其中所述烷基选择性地被氰基、卤素、硝基、 $-NR^{12}R^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-P(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-OR^{14}$ 、 $-SR^{14}$ 、 $-S(O)R^{14}$ 、 $-S(O)_2R^{14}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-NR^{14}R^{15}$ 、 $-NR^{15}C(O)R^{14}$ 、 $-NR^{15}C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $-S(O)_2NR^{14}R^{15}$ 、 $-NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$ 或 $-NR^{15}C(NR^{15})NR^{14}R^{15}$ 所取代, 其中 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 如上所定义, 或(ii)选自下列的基团: (C₃₋₁₂)环烷基(C₀₋₆)烷基、杂(C₃₋₁₂)环烷基(C₀₋₆)烷基、(C₆₋₁₂)芳基(C₀₋₆)烷基、杂(C₅₋₁₂)芳基(C₀₋₆)烷基、(C₉₋₁₂)多环芳基(C₀₋₆)烷基和杂(C₈₋₁₂)多环芳基(C₀₋₆)烷基, 其中所述的环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、多环芳基或杂多环芳基环选择性地被选自下列的基团所取代: $-R^{16}$ 、 $-X^4OR^{16}$ 、 $-X^4SR^{16}$ 、 $-X^4S(O)R^{16}$ 、 $-X^4S(O)_2R^{16}$ 、 $-X^4C(O)R^{16}$ 、 $-X^4C(O)OR^{16}$ 、 $-X^4OC(O)R^{16}$ 、 $-X^4NR^{16}R^{17}$ 、 $-X^4NR^{17}C(O)R^{16}$ 、 $-X^4NR^{17}C(O)OR^{16}$ 、 $-X^4C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-X^4S(O)_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-X^4NR^{17}C(O)NR^{16}R^{17}$ 或 $-X^4NR^{17}C(NR^{17})NR^{16}R^{17}$, 其中 X^4 、 R^{16} 和 R^{17} 如上所定义; 其中, 在 R^9 和/或 R^{10} 中所存在的任何脂环族或芳香族环系还可以被 1 至 5 个基团所取代, 所述基团彼此独立地选自(C₁₋₆)烷基、(C₁₋₆)烷叉基、氰基、卤素、卤素取代的(C₁₋₄)烷基、硝基、 $-X^4NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-X^4NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4OR^{12}$ 、 $-X^4SR^{12}$ 、 $-X^4C(O)OR^{12}$ 、 $-X^4C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4P(O)(OR^3)OR^{12}$ 、 $-X^4OP(O)(OR^3)OR^{12}$ 、 $-X^4OC(O)R^{13}$ 、 $-X^4NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^4S(O)R^{13}$ 、 $-X^4S(O)_2R^{13}$ 和 $-X^4C(O)R^{13}$, 其中的 X^4 、 R^{12} 和 R^{13} 如上所定义, 或者

R^4 和 R^2 合在一起形成三亚甲基、四亚甲基或亚苯基-1,2-二亚甲基, 这些基团选择性地被羟基、氧代或亚甲基所取代, 或者

R^4 和 R^3 与 R^4 和 R^3 共同连接的碳原子合在一起形成(C₃₋₈)亚环烷基或(C₃₋₈)亚杂环烷基。

2. 权利要求 1 的化合物、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，其中：

5 R^1 表示式(a)的基团，其中，在式(a)中：

X^1 是-C(O)-；

R^5 表示氢或(C₁₋₆)烷基；

R^7 表示氢或甲基，

10 R^9 表示(i) (C₁₋₆)烷基，所述烷基选择性地被-OR¹⁴、-SR¹⁴、-S(O)R¹⁴、-S(O)₂R¹⁴、-C(O)R¹⁴、-C(O)OR¹⁴、-OC(O)R¹⁴、-NR¹⁴R¹⁵、-NR¹⁵C(O)R¹⁴、-NR¹⁵C(O)OR¹⁴、-C(O)NR¹⁴R¹⁵、-S(O)₂NR¹⁴R¹⁵、-NR¹⁵C(O)NR¹⁴R¹⁵ 或 -NR¹⁵C(NR¹⁵)NR¹⁴R¹⁵ 所取代，其中 R¹⁴ 是(C₃₋₁₀)环烷基(C₀₋₆)烷基、杂(C₃₋₁₀)环烷基(C₀₋₆)烷基、(C₆₋₁₀)芳基(C₀₋₆)烷基、杂(C₅₋₁₀)芳基(C₀₋₆)烷基、(C₉₋₁₀)多环芳基(C₀₋₆)烷基或杂(C₈₋₁₀)多环芳基(C₀₋₆)烷基，R¹⁵ 是氢或(C₁₋₆)烷基，其中，在 R¹⁴ 中的所述环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、多环芳基或杂多环芳基环选择性地被选自下列的基团所取代：-R¹⁶、-X³OR¹⁶、-X³SR¹⁶、-X³S(O)R¹⁶、-X³S(O)₂R¹⁶、-X³C(O)R¹⁶、-X³C(O)OR¹⁶、-X³OC(O)R¹⁶、-X³NR¹⁶R¹⁷、-X³NR¹⁷C(O)R¹⁶、-X³NR¹⁷C(O)OR¹⁶、-X³C(O)NR¹⁶R¹⁷、-X³S(O)₂NR¹⁶R¹⁷、-X³NR¹⁷C(O)NR¹⁶R¹⁷ 或 -X³NR¹⁷C(NR¹⁷)NR¹⁶R¹⁷，其中 X³ 是键或(C₁₋₆)亚烷基，R¹⁶ 是氢或(C₁₋₆)烷基，R¹⁷ 是(C₃₋₁₀)环烷基(C₀₋₆)烷基、杂(C₃₋₁₀)环烷基(C₀₋₆)烷基、(C₆₋₁₀)芳基(C₀₋₆)烷基、杂(C₅₋₁₀)芳基(C₀₋₆)烷基、(C₉₋₁₀)多环芳基(C₀₋₆)烷基或杂(C₈₋₁₀)多环芳基(C₀₋₆)烷基，或(ii)选自(C₃₋₁₀)环烷基(C₀₋₆)烷基、杂(C₃₋₁₀)环烷基(C₀₋₆)烷基、(C₆₋₁₀)芳基(C₀₋₆)烷基、杂(C₅₋₁₀)芳基(C₀₋₆)烷基、(C₉₋₁₀)多环芳基(C₀₋₆)烷基和杂(C₈₋₁₀)多环芳基(C₀₋₆)烷基的基团，其中所述环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、多环芳基或杂多环芳基环选择性地被选自下列的基团所取代：-R¹⁶、-X³OR¹⁶、-X³SR¹⁶、-X³S(O)R¹⁶、-X³S(O)₂R¹⁶、-X³C(O)R¹⁶、-X³C(O)OR¹⁶、-X³OC(O)R¹⁶、-X³NR¹⁶R¹⁷、-X³NR¹⁷C(O)R¹⁶、-X³NR¹⁷C(O)OR¹⁶、-X³C(O)NR¹⁶R¹⁷、-X³S(O)₂NR¹⁶R¹⁷、-X³NR¹⁷C(O)NR¹⁶R¹⁷ 或 -X³NR¹⁷C(NR¹⁷)NR¹⁶R¹⁷，其中 X³、R¹⁶ 和 R¹⁷ 如

上所定义；其中在 R^9 中所存在的任何脂环族或芳香族环系还可以被另外 1 至 5 个基团所取代，所述基团彼此独立地选自： (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-6}) 烯基、氰基、卤素、卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基、硝基、 $-X^3NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^3NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-X^3NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^3NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^3OR^{12}$ 、 $-X^3SR^{12}$ 、 $-X^3C(O)OR^{12}$ 、 $-X^3C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^3S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^3P(O)(OR^3)OR^{12}$ 、 $-X^3OP(O)(OR^3)OR^{12}$ 、 $-X^3OC(O)R^{13}$ 、 $-X^3NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^3S(O)R^{13}$ 、 $-X^3S(O)_2R^{13}$ 和 $-X^3C(O)R^{13}$ ，其中 X^3 如上所定义， 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_{1-3}) 烷基， R^{13} 是 (C_{1-6}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-3}) 烷基；

10 R^{11} 表示 $-X^4X^5R^{18}$ ，其中 X^4 是 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ ， X^5 是键、 $-O-$ 或 $-NR^{19}-$ ，其中 R^{19} 是氢或 (C_{1-6}) 烷基， R^{18} 是 (i) (C_{1-10}) 烷基或 (ii) (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基或杂 (C_{5-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基或 (iii) (C_{3-6}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{3-6}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、苯基 (C_{0-6}) 烷基或杂 (C_{5-6}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基，其中所述的环烷基、杂环烷基、苯基或杂芳基被 $-X^9OR^{24}$ 、 $-X^9C(O)R^{24}$ 、 $-X^9C(O)OR^{24}$ 、 $-X^9C(O)NR^{24}R^{25}$ 、 $-X^9NR^{24}R^{25}$ 、 $-X^9NR^{25}C(O)R^{24}$ 、 $-X^9NR^{25}C(O)OR^{24}$ 、 $-X^9NR^{25}C(O)NR^{24}R^{25}$ 或 $-X^9NR^{25}C(NR^{25})NR^{24}R^{25}$ 所取代，其中 X^9 是键或 (C_{1-6}) 亚烷基， R^{24} 是 (C_{3-6}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{3-6}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、苯基 (C_{0-6}) 烷基或杂 (C_{5-6}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基， R^{25} 是氢或 (C_{1-6}) 烷基，其中在 R^{11} 中所存在的任何脂环族或芳香族环系可以被 1 至 5 个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自 (C_{1-6}) 烷基、卤素、卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基、 $-OR^{12}$ 、 $-X^3SR^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 和 $-X^3NR^{12}C(O)OR^{12}$ ，其中 X^3 是键或 (C_{1-6}) 亚烷基， R^{14} 是氢或 (C_{1-6}) 烷基；

R^2 是氢；

25 R^3 是氢或 (C_{1-4}) 烷基，或者和 R^4 以及 R^4 和 R^3 共同连接的碳原子合在一起形成 (C_{3-8}) 亚环烷基；和

R^4 是氢或如上所定义。

30 3. 权利要求 2 的化合物、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，其

中：

R^1 是式(a)的基团，其中，在式(a)中：

R^5 和 R^7 均是氢；

R^9 是(i) 选择性地被 $-OR^{14}$ 或 $-SR^{14}$ 取代的 (C_{1-6}) 烃基，其中 R^{14} 是
 5 (C_{3-6}) 环烃基 (C_{0-6}) 烃基、苯基 (C_{0-6}) 烃基、联苯基 (C_{0-6}) 烃基或杂 (C_{5-6}) 芳
 基 (C_{0-6}) 烃基，或(ii) 选自 (C_{3-6}) 环烃基 (C_{0-6}) 烃基、苯基 (C_{0-6}) 烃基、联
 苯基 (C_{0-6}) 烃基或杂 (C_{5-10}) 芳基 (C_{0-6}) 烃基的基团；其中在 R^9 中所存在的
 任何脂环族或芳香族环系还可以被 1 至 5 个基团所取代，所述基团彼此
 10 独立地选自 (C_{1-6}) 烃基、 (C_{1-6}) 烃叉基、氰基、卤素、卤素取代的 (C_{1-4})
 烃基、硝基、 $-X^3NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^3NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-X^3NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-$
 $X^3NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^3OR^{12}$ 、 $-X^3SR^{12}$ 、 $-X^3C(O)OR^{12}$ 、 $-$
 $X^3C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^3S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^3P(O)(OR^3)OR^{12}$ 、 $-$
 $X^3OP(O)(OR^3)OR^{12}$ 、 $-X^3OC(O)R^{13}$ 、 $-X^3OC(O)R^{13}$ 、 $-X^3NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-$
 15 $X^3S(O)R^{13}$ 、 $-X^3S(O)_2R^{13}$ 和 $-X^3C(O)R^{13}$ ，其中 X^3 是键或 (C_{1-6}) 亚烃基， R^{12}
 在每次出现时彼此独立地是氢、 (C_{1-3}) 烃基或卤素取代的 (C_{1-3}) 烃基， R^{13}
 是 (C_{1-3}) 烃基或卤素取代的 (C_{1-3}) 烃基；

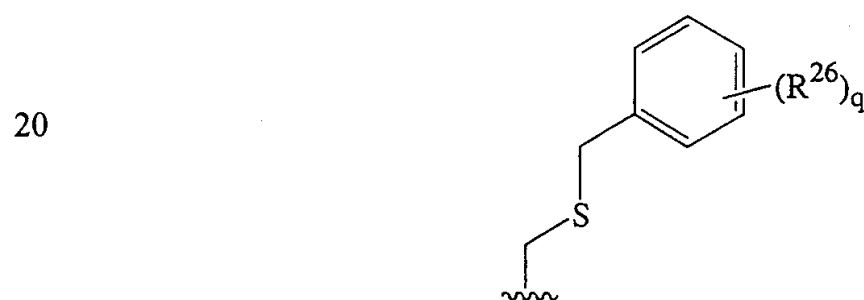
R^{11} 是 $-X^4X^5R^{18}$ ，其中 X^4 是 $-C(O)-$ ， X^5 是键， R^{18} 是(i) (C_{3-12}) 环烃
 基 (C_{0-6}) 烃基、杂 (C_{3-12}) 环烃基 (C_{0-6}) 烃基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烃基或杂 $(C_{5-}$
 12) 芳基 (C_{0-6}) 烃基或(ii) 苯基 (C_{0-6}) 烃基或杂 (C_{5-6}) 芳基 (C_{0-6}) 烃基，其中
 20 所述的苯基或杂芳基被 $-X^9OR^{24}$ 、 $-X^9C(O)R^{24}$ 、 $-X^9C(O)OR^{24}$ 、 $-$
 $X^9C(O)NR^{24}R^{25}$ 、 $-X^9NR^{24}R^{25}$ 、 $-X^9NR^{25}C(O)R^{24}$ 、 $-X^9NR^{25}C(O)OR^{24}$ 、 $-$
 $X^9NR^{25}C(O)NR^{24}R^{25}$ 或 $-X^9NR^{25}C(NR^{25})NR^{24}R^{25}$ 所取代，其中 X^9 是键或
 (C_{1-6}) 亚烃基， R^{24} 是苯基 (C_{0-6}) 烃基或杂 (C_{5-6}) 芳基 (C_{0-6}) 烃基， R^{25} 是氢
 25 或 (C_{1-6}) 烃基，其中在 R^{11} 中所存在的任何芳香族环系还可以被 1 至 5
 个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自 (C_{1-6}) 烃基、卤素、卤素
 取代的 (C_{1-4}) 烃基、 $-OR^{12}$ 、 $-X^3SR^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 和 $-X^3NR^{12}C(O)OR^{12}$ ，
 其中 X^3 是键或 (C_{1-6}) 亚烃基， R^{12} 是氢或 (C_{1-6}) 烃基；

R^3 和 R^4 均是氢。

30 4. 权利要求 3 的化合物、其 N-氧化物衍生物、前药衍生物、保

护了的衍生物、单独的异构体和异构体的混合物、及其可药用盐，其中，在式(a)中， R^9 表示环己基甲基，其中所述环己基可以被1至5个彼此独立地选自 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-6}) 烯基或 $-X^3OC(O)R^{13}$ 的基团所取代，或者表示苯基甲基硫烷基甲基或苯基硫烷基乙基，其中所述苯基可以被1至5个彼此独立地选自 (C_{1-4}) 烷基、氰基、卤素、卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基、硝基、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 和 $-C(O)OR^{12}$ 的基团所取代，其中 R^{12} 是氢、 (C_{1-3}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-3}) 烷基， R^{13} 是 (C_{1-6}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-3}) 烷基； R^{11} 是苯甲酰基、咪唑基羰基、苯氧基苯甲酰基、吡啶基噻吩基羰基、苯甲酰基苯甲酰基、噻吩基羰基、吗啉基羰基、苯基脲基苯甲酰基、环己烯基羰基或哌嗪基羰基，其中在 R^{11} 中所存在的任何芳香族环系还可以被1至2个彼此独立地选自 (C_{1-6}) 烷基、叔丁氧羰基氨基、叔丁氧羰基氨基甲基、溴、氯、乙氧基、氟、羟基、甲氧基和甲基硫烷基的取代基所取代。

5. 权利要求4的化合物、其N-氧化物衍生物、前药衍生物、保护了的衍生物、单独的异构体和异构体的混合物、及其可药用盐，其中，在式(a)中， R^9 是下式表示的基团：



其中 q 是0至5， R^{26} 在每次出现时彼此独立地选自 (C_{1-4}) 烷基、氰基、卤素、卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基、硝基、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 和 $-C(O)OR^{12}$ ，其中 R^{12} 是氢、 (C_{1-3}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-3}) 烷基， R^{13} 是 (C_{1-6}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-3}) 烷基。

6. 权利要求3的化合物、其N-氧化物衍生物、前药衍生物、保护了的衍生物、单独的异构体和异构体的混合物、及其可药用盐，其

中，在式(a)中，R⁹ 是苄基硫烷基甲基、2-溴苄基硫烷基甲基、2-氯苄基硫烷基、2-(2-氯苄基硫烷基)乙基、环己基、4-乙叉基环己基、2-碘苄基硫烷基甲基、2-甲基苄基硫烷基甲基、3-甲基-3-三氟羰基氧基环己基甲基、4-亚甲基环己基甲基或 2-硝基苄基硫烷基甲基，R¹¹ 是 4-叔丁氧羰基氨基苯甲酰基、3-叔丁氧羰基氨基甲基苯甲酰基、2-(3,5-二甲氧基苯基)噻唑-4-基羰基、呋喃-3-基羰基、4-甲氧基苯甲酰基、3-甲基苯甲酰基、3-苯氧基苯甲酰基、5-吡啶-2-基噻吩-2-基羰基、3-苯甲酰基苯甲酰基、4-甲基苯甲酰基、噻吩-2-基羰基、吗啉-4-基羰基、5-溴噻吩-2-基羰基、5-氯噻吩-2-基羰基、5-甲基噻吩-2-基羰基、2-(2-氯-6-甲基苯基)脲基苯甲酰基、环己基-1-烯-1-基羰基、3-乙氧基苯甲酰基、3-氟苯甲酰基、4-氟苯甲酰基和哌啶-1-基羰基。

7. 权利要求 6 的化合物，选自：

N-(2-苄基硫烷基-1R-氰基甲基氨基甲酰基乙基)-4-羟基苯甲酰胺；

N-[2-(2-溴苄基硫烷基)-1R-氰基甲基氨基甲酰基乙基]苯甲酰胺；

N-[1R-氰基甲基氨基甲酰基-2-(2-碘苄基硫烷基)乙基]苯甲酰胺；

N-[1R-氰基甲基氨基甲酰基-2-(2-氰基苄基硫烷基)乙基]吗啉-4-甲酰胺；

N-[3-(2-氯苄基硫烷基)-1R-氰基甲基氨基甲酰基丙基]苯甲酰胺；

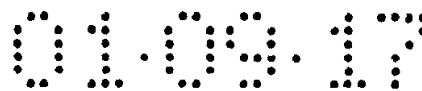
N-[1R-氰基甲基氨基甲酰基-2-(2-硝基苄基硫烷基)乙基]吗啉-4-甲酰胺；

N-[1R-氰基甲基氨基甲酰基-2-(2-甲基苄基硫烷基)乙基]吗啉-4-甲酰胺；和

N-[1R-氰基甲基氨基甲酰基-2-(2-甲基苄基硫烷基)乙基]苯甲酰胺；

其 N-氧化物衍生物、前药衍生物、保护了的衍生物、单独的异构体和异构体的混合物、及其可药用盐。

8. 一种药物组合物，其含有权利要求 1 的化合物或其 N-氧化物



衍生物、前药衍生物、单独的异构体、异构体的混合物或其可药用盐以及一种或多种适宜的赋形剂。

5 9. 在动物中治疗其中半胱氨酸蛋白酶活性与疾病的病理学和/或症状学有关的疾病的方法，该方法包括，向动物施用治疗有效量的权利要求 1 的化合物或其 N-氧化物衍生物、前药衍生物、单独的异构体、异构体的混合物或其可药用盐。

10 10. 权利要求 9 的方法，其中的半胱氨酸蛋白酶是组织蛋白酶 S。

11. 权利要求 10 的方法，其中的疾病是自身免疫疾病、过敏性疾病、同种异体的免疫反应、与过度的弹性组织离解有关的疾病、心血管疾病或与原纤维形成有关的疾病。

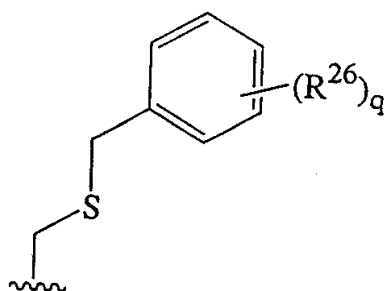
15 12. 权利要求 11 的方法，其中的疾病选自幼年型糖尿病、多发性硬化、寻常性天疱疮、格雷夫斯病、重症肌无力、全身性红斑狼疮、类风湿性关节炎、桥本甲状腺炎、哮喘、器官移植或组织移植排斥反应、慢性阻塞性肺疾病、细支气管炎、哮喘和支气管炎中的过度导气管弹性组织离解、肺炎、血小板破裂、动脉粥样化和全身性淀粉样变性。

20 13. 权利要求 1 的化合物、其 N-氧化物衍生物、前药衍生物、保护了的衍生物、单独的异构体和异构体的混合物、及其可药用盐，其中 R^1 是式(a)表示的基团，其中 X^1 是 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2^-$ 。

25 14. 权利要求 1-3 和 13 中任意一项所述的化合物、其 N-氧化物衍生物、前药衍生物、保护了的衍生物、单独的异构体和异构体的混合物、及其可药用盐，其中 R^1 是式(a)表示的基团，其中 R^9 是下式表示的基团

30

5



10

其中 q 是 0 至 5, R^{26} 在每次出现时彼此独立地选自 (C_{1-4}) 烷基、氰基、卤素、卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基、硝基、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 和 $-C(O)OR^{12}$, 其中 R^{12} 是氢、 (C_{1-3}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-3}) 烷基, R^{13} 是 (C_{1-6}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-3}) 烷基。

15

15. 权利要求 14 的化合物、其 N-氧化物衍生物、前药衍生物、保护了的衍生物、单独的异构体和异构体的混合物、及其可药用盐, 其中至少有一个 R^{26} 基团是连接在苯环的 2-位。

20

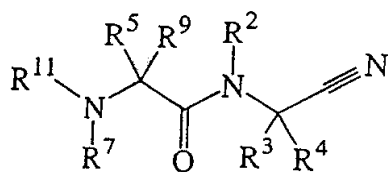
16. 权利要求 15 的化合物、其 N-氧化物衍生物、前药衍生物、保护了的衍生物、单独的异构体和异构体的混合物、及其可药用盐, 其中所述的苯环在 2-位上被一个 R^{26} 基团取代, 其中 R^{26} 在每次出现时彼此独立地选自 (C_{1-4}) 烷基、氰基、卤素、卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基、硝基、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 和 $-C(O)OR^{12}$, 其中 R^{12} 是氢、 (C_{1-3}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-3}) 烷基, R^{13} 是 (C_{1-6}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-3}) 烷基。

25

17. 权利要求 16 的化合物、其 N-氧化物衍生物、前药衍生物、保护了的衍生物、单独的异构体和异构体的混合物、及其可药用盐, 其中 R^{26} 是二氟甲氧基。

30

18. 式(II)表示的化合物、其 N-氧化物衍生物、前药衍生物、保护了的衍生物、单独的异构体和异构体的混合物、及其可药用盐:



(II)

5

其中：

R^2 是氢或(C₁₋₆)烃基或如下所定义；

R^3 是氢、(C₁₋₆)烃基或如下所定义；

R^4 是(i) 氢或(C₁₋₆)烃基，其中所述烃基选择性地被氰基、卤素、
 10 硝基、 $-NR^{12}R^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-P(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-OR^{14}$ 、 $-SR^{14}$ 、 $-S(O)R^{14}$ 、 $-S(O)_2R^{14}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-NR^{14}R^{15}$ 、 $-NR^{15}C(O)R^{14}$ 、 $-NR^{15}C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $-S(O)_2NR^{14}R^{15}$ 、 $-NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$ 或
 15 $-NR^{15}C(NR^{15})NR^{14}R^{15}$ 所取代，其中 R^{12} 在每次出现时彼此独立地是氢、(C₁₋₆)烃基或卤素取代的(C₁₋₃)烃基， R^{13} 是(C₁₋₆)烃基或卤素取代的(C₁₋₃)烃基， R^{14} 是(C₃₋₁₂)环烃基(C₀₋₆)烃基、杂(C₃₋₁₂)环烃基(C₀₋₆)烃基、(C₆₋₁₂)芳基(C₀₋₆)烃基、杂(C₅₋₁₂)芳基(C₀₋₆)烃基、(C₉₋₁₂)多环芳基(C₀₋₆)烃基或杂(C₈₋₁₂)多环芳基(C₀₋₆)烃基， R^{15} 是氢或(C₁₋₆)烃基，并且其中在 R^{14} 内所述的环烃基、杂环烃基、芳基、杂芳基、多环芳基或杂多环芳基环选择性地被选自如下的基团所取代： $-R^{16}$ 、 $-X^4OR^{16}$ 、 $-X^4SR^{16}$ 、 $-X^4S(O)R^{16}$ 、 $-X^4S(O)_2R^{16}$ 、 $-X^4C(O)R^{16}$ 、 $-X^4C(O)OR^{16}$ 、 $-X^4OC(O)R^{16}$ 、 $-X^4NR^{16}R^{17}$ 、 $-X^4NR^{17}C(O)R^{16}$ 、 $-X^4NR^{17}C(O)OR^{16}$ 、 $-X^4C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-X^4S(O)_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-X^4NR^{17}C(O)NR^{16}R^{17}$ 或
 20 $-X^4NR^{17}C(NR^{17})NR^{16}R^{17}$ ，其中 X^4 是键或(C₁₋₆)亚烃基， R^{16} 是氢或(C₁₋₆)烃基， R^{17} 是(C₃₋₁₂)环烃基(C₀₋₆)烃基、杂(C₃₋₁₂)环烃基(C₀₋₆)烃基、(C₆₋₁₂)芳基(C₀₋₆)烃基、杂(C₅₋₁₂)芳基(C₀₋₆)烃基、(C₉₋₁₂)多环芳基(C₀₋₆)烃基或杂(C₈₋₁₂)多环芳基(C₀₋₆)烃基，或(ii)选自下列的基团：(C₃₋₁₂)环烃基(C₀₋₆)烃基、杂(C₃₋₁₂)环烃基(C₀₋₆)烃基、(C₆₋₁₂)芳基(C₀₋₆)烃基、杂(C₅₋₁₂)芳基(C₀₋₆)烃基、(C₉₋₁₂)多环芳基(C₀₋₆)烃基或杂(C₈₋₁₂)多环芳基(C₀₋₆)烃基，
 25 或(ii)选自下列的基团：(C₃₋₁₂)环烃基(C₀₋₆)烃基、杂(C₃₋₁₂)环烃基(C₀₋₆)烃基、(C₆₋₁₂)芳基(C₀₋₆)烃基、杂(C₅₋₁₂)芳基(C₀₋₆)烃基、(C₉₋₁₂)多环芳基(C₀₋₆)烃基、杂(C₈₋₁₂)多环芳基(C₀₋₆)烃基、
 30 (C₆₋₁₂)芳基(C₀₋₆)烃基、杂(C₅₋₁₂)芳基(C₀₋₆)烃基、(C₉₋₁₂)多环芳基(C₀₋₆)烃基、

基和杂(C₈₋₁₂)多环芳基(C₀₋₆)烃基, 其中所述环烃基、杂环烃基、芳基、杂芳基、多环芳基或杂多环芳基环选择性地被选自下列的基团所取代: -R¹⁶、-X⁴OR¹⁶、-X⁴SR¹⁶、-X⁴S(O)R¹⁶、-X⁴S(O)₂R¹⁶、-X⁴C(O)R¹⁶、-X⁴C(O)OR¹⁶、-X⁴OC(O)R¹⁶、-X⁴NR¹⁶R¹⁷、-X⁴NR¹⁷C(O)R¹⁶、-X⁴NR¹⁷C(O)OR¹⁶、-X⁴C(O)NR¹⁶R¹⁷、-X⁴S(O)₂NR¹⁶R¹⁷、-X⁴NR¹⁷C(O)NR¹⁶R¹⁷或-X⁴NR¹⁷C(NR¹⁷)NR¹⁶R¹⁷, 其中 X⁴、R¹⁶和 R¹⁷如上所定义; 其中在 R⁴中所存在的任何脂环族或芳香族环系还可以被 1 至 5 个基团所取代, 所述基团彼此独立地选自(C₁₋₆)烃基、(C₁₋₆)烃叉基、氰基、卤素、卤素取代的(C₁₋₄)烃基、硝基、-X⁴NR¹²R¹²、-X⁴NR¹²C(O)OR¹²、-X⁴NR¹²C(O)NR¹²R¹²、-X⁴NR¹²C(NR¹²)NR¹²R¹²、-X⁴OR¹²、-X⁴SR¹²、-X⁴C(O)OR¹²、-X⁴C(O)NR¹²R¹²、-X⁴S(O)₂NR¹²R¹²、-X⁴P(O)(OR³)OR¹²、-X⁴OP(O)(OR³)OR¹²、-X⁴OC(O)R¹³、-X⁴NR¹²C(O)R¹³、-X⁴S(O)R¹³、-X⁴S(O)₂R¹³和-X⁴C(O)R¹³, 其中的 X⁴、R¹²和 R¹³如上所定义, 或者

R⁴和 R²合在一起形成三亚甲基、四亚甲基或亚苯基-1,2-二亚甲基, 这些基团选择性地被羟基、氧代或亚甲基所取代, 或者

R⁴和 R³与 R⁴和 R³共同连接的碳原子合在一起形成(C₃₋₈)亚环烃基或(C₃₋₈)亚杂环烃基;

R⁵是氢或(C₁₋₆)烃基;

R⁷是氢或(C₁₋₆)烃基;

R⁹是(C₆₋₁₂)芳基(C₁₋₆)烃基、杂(C₅₋₁₂)芳基(C₁₋₆)烃基、-X⁴OR¹⁴、-X⁴SR¹⁴、-X⁴S(O)R¹⁴、-X⁴S(O)₂R¹⁴或-X⁴NR¹⁴R¹⁵, 其中 X⁴、R¹⁴和 R¹⁵如上所定义, 并且其中在 R⁹中的所述芳基或杂芳基环选择性地被 1 至 5 个基团所取代, 所述基团彼此独立地选自(C₁₋₆)烃基、氰基、卤素、卤素取代的(C₁₋₄)烃基、硝基、-X⁴NR¹²R¹²、-X⁴NR¹²C(O)OR¹²、-X⁴NR¹²C(O)NR¹²R¹²、-X⁴NR¹²C(NR¹²)NR¹²R¹²、-X⁴OR¹²、-X⁴SR¹²、-X⁴C(O)R¹²、-X⁴C(O)OR¹²、-X⁴C(O)NR¹²R¹²、-X⁴S(O)₂NR¹²R¹²、-X⁴P(O)(OR³)OR¹²、-X⁴OP(O)(OR³)OR¹²、-X⁴OC(O)R¹³、-X⁴NR¹²C(O)R¹³、-X⁴S(O)R¹³、-X⁴S(O)₂R¹³, 其中的 X⁴、R¹²和 R¹³如上所定义,

R¹¹是-X⁵X⁶R¹⁸, 其中 X⁵是-C(O)-、-C(O)C(O)-或-S(O)₂-, X⁶是键、

$-O-$ 或 $-NR^{19}-$, 其中 R^{19} 是氢或 (C_{1-6}) 烷基, R^{18} 是(i) 选择性地被氰基、卤素、硝基、 $-NR^{12}R^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-P(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-S(O)R^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $-NR^{20}R^{21}$ 、 $-NR^{21}C(O)R^{20}$ 、 $-NR^{21}C(O)OR^{20}$ 、 $-NR^{21}C(O)NR^{20}R^{21}$ 或 $-NR^{21}C(NR^{21})NR^{20}R^{21}$ 所取代的 (C_{1-10}) 烷基, 其中 R^{12} 和 R^{13} 如上所定义, R^{20} 是 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{5-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基、 (C_{9-12}) 二环芳基 (C_{0-6}) 烷基或杂 (C_{8-12}) 二环芳基 (C_{0-6}) 烷基, 并且 R^{21} 在每次出现时彼此独立地是氢或 (C_{1-6}) 烷基, 或(ii) (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{5-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基、 (C_{9-12}) 二环芳基 (C_{0-6}) 烷基或杂 (C_{8-12}) 二环芳基 (C_{0-6}) 烷基或(iii) (C_{3-6}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{3-6}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、苯基 (C_{0-6}) 烷基或杂 (C_{5-6}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基, 其中所述的环烷基、杂环烷基、苯基或杂芳基被 $-X^4OR^{22}$ 、 $-X^4SR^{22}$ 、 $-X^4S(O)R^{22}$ 、 $-X^4S(O)_2R^{22}$ 、 $-X^4C(O)R^{22}$ 、 $-X^4C(O)OR^{22}$ 、 $-X^4C(O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-X^4NR^{22}R^{23}$ 、 $-X^4NR^{23}C(O)R^{22}$ 、 $-X^4NR^{23}C(O)OR^{22}$ 、 $-X^4NR^{23}C(O)NR^{22}R^{23}$ 或 $-X^4NR^{23}C(NR^{23})NR^{22}R^{23}$ 所取代, 其中 X^4 如上所定义, R^{22} 是 (C_{3-6}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{3-6}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、苯基 (C_{0-6}) 烷基或杂 (C_{5-6}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基, R^{23} 在每次出现时彼此独立地是氢或 (C_{1-6}) 烷基; 其中在 R^{11} 中所存在的任何脂环族或芳香族环系还可以被 1 至 5 个基团所取代, 所述基团彼此独立地选自 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-6}) 炔基、氰基、卤素、卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基、硝基、 $-X^4NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-X^4NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4OR^{12}$ 、 $-X^4SR^{12}$ 、 $-X^4C(O)OR^{12}$ 、 $-X^4C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4P(O)(OR^3)OR^{12}$ 、 $-X^4OP(O)(OR^3)OR^{12}$ 、 $-X^4OC(O)R^{13}$ 、 $-X^4NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^4S(O)R^{13}$ 、 $-X^4S(O)_2R^{13}$ 和 $-X^4C(O)R^{13}$, 其中 X^4 、 R^{12} 和 R^{13} 如上所定义。

30 19. 权利要求 18 的化合物、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，
其中：

R^2 是氢；

R^3 是氢、甲基或与 R^4 以及 R^3 和 R^4 共同连接的碳原子合在一起
5 形成(C₃₋₈)亚环烷基；

R^4 是氢、甲基或者如上所定义；

R^5 是氢或(C₁₋₆)烷基；

R^7 是氢或甲基；

R^9 表示(C₆₋₁₂)芳基(C₀₋₆)烷基、杂(C₅₋₁₂)芳基(C₀₋₆)烷基、 $-X^4OR^{14}$ 、
10 $-X^4SR^{14}$ 、 $-X^4S(O)R^{14}$ 或 $-X^4NR^{14}R^{15}$ ，其中 X^4 是键或(C₁₋₆)亚烷基， R^{14}
是(C₆₋₁₂)芳基(C₀₋₆)烷基或杂(C₅₋₁₂)芳基(C₀₋₆)烷基， R^{15} 是氢或(C₁₋₆)烷基，
其中，在 R^9 中的所述芳基或杂芳基环选择性地被 1 至 5 个彼此独立地选自(C₁₋₆)烷基、
15 氰基、卤素、卤素取代的(C₁₋₄)烷基、硝基、 $-X^4NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4OR^{12}$ 、 $-X^4C(O)R^{12}$ 、 $-X^4SR^{12}$ 的基团所取代，其中 X^4 是
键或(C₁₋₆)亚烷基， R^{12} 在每次出现时彼此独立地是氢、(C₁₋₆)烷基或卤素取代的(C₁₋₃)烷基，
 R^{13} 是(C₁₋₆)烷基或卤素取代的(C₁₋₃)烷基；

R^{11} 是 $-X^4X^5R^{18}$ ，其中 X^4 是 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ ， X^5 是键、 $-O-$ 或 $-NR^{19}-$ ，
其中 R^{19} 是氢或(C₁₋₆)烷基， R^{18} 是(i) (C₁₋₁₀)烷基或(ii) (C₃₋₁₂)环烷基(C₀₋₆)
20 烷基、杂(C₃₋₁₂)环烷基(C₀₋₆)烷基、(C₆₋₁₂)芳基(C₀₋₆)烷基或杂(C₅₋₁₂)芳基
(C₀₋₆)烷基或(iii) (C₃₋₆)环烷基(C₀₋₆)烷基、杂(C₃₋₆)环烷基(C₀₋₆)烷基、苯基(C₀₋₆)烷基或杂(C₅₋₆)芳基(C₀₋₆)烷基，
其中所述的环烷基、杂环烷基、苯基或杂芳基被 $-X^9OR^{24}$ 、 $-X^9C(O)R^{24}$ 、 $-X^9C(O)OR^{24}$ 、 $-X^9C(O)NR^{24}R^{25}$ 、
25 $-X^9NR^{24}R^{25}$ 、 $-X^9NR^{25}C(O)R^{24}$ 、 $-X^9NR^{25}C(O)OR^{24}$ 、 $-X^9NR^{25}C(O)NR^{24}R^{25}$
或 $-X^9NR^{25}C(NR^{25})NR^{24}R^{25}$ 所取代，其中 X^9 是键或(C₁₋₆)亚烷基， R^{24} 是
(C₃₋₆)环烷基(C₀₋₆)烷基、杂(C₃₋₆)环烷基(C₀₋₆)烷基、苯基(C₀₋₆)烷基或杂
25 (C₅₋₆)芳基(C₀₋₆)烷基， R^{25} 是氢或(C₁₋₆)烷基，其中在 R^{11} 中所存在的任何脂环族或芳香族环系可以被 1 至 5 个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自(C₁₋₆)烷基、卤素、卤素取代的(C₁₋₄)烷基、 $-OR^{12}$ 、 $-X^3SR^{12}$ 、
 $-C(O)OR^{12}$ 和 $-X^3NR^{12}C(O)OR^{12}$ ，其中 X^3 是键或(C₁₋₆)亚烷基， R^{14} 是氢
30 或(C₁₋₆)烷基。

20. 权利要求 19 的化合物、其 N-氧化物衍生物、前药衍生物、保护了的衍生物、单独的异构体和异构体的混合物、及其可药用盐，其中：

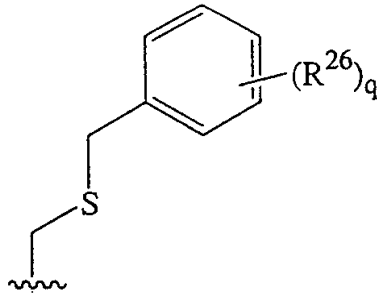
5 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^7 均是氢；

R^9 表示苄基、苄氧基甲基、苄基硫烷基乙基、苄基硫烷基甲基、苄基亚磺酰基甲基、吲哚基甲基、萘基甲基、苄乙基、苄氧基乙基、苯基氨基、吡啶基甲基、吡啶基硫烷基乙基、苄基硫烷基乙基、噻唑基或噻吩基，其中，在 R^9 中的芳环可以被 1 至 5 个彼此独立地选自 (C_{1-6}) 烃基、氰基、卤素、卤素取代的 (C_{1-4}) 烃基、硝基、 $-X^4NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4OR^{12}$ 、 $-X^4C(O)R^{12}$ 、 $-X^4SR^{12}$ 的基团所取代，其中 X^4 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}) 烃基或卤素取代的 (C_{1-3}) 烃基， R^{13} 是 (C_{1-6}) 烃基或卤素取代的 (C_{1-3}) 烃基；

R^{11} 是 $-X^4X^5R^{18}$ ，其中 X^4 是 $-C(O)-$ ， X^5 是键， R^{18} 是 (i) (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烃基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烃基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烃基或杂 (C_{5-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烃基或 (ii) 苯基 (C_{0-6}) 烃基或杂 (C_{5-6}) 芳基 (C_{0-6}) 烃基，其中所述的苯基或杂芳基被 $-X^9OR^{24}$ 、 $-X^9C(O)R^{24}$ 、 $-X^9C(O)OR^{24}$ 、 $-X^9C(O)NR^{24}R^{25}$ 、 $-X^9NR^{24}R^{25}$ 、 $-X^9NR^{25}C(O)R^{24}$ 、 $-X^9NR^{25}C(O)OR^{24}$ 、 $-X^9NR^{25}C(O)NR^{24}R^{25}$ 或 $-X^9NR^{25}C(NR^{25})NR^{24}R^{25}$ 所取代，其中 X^9 是键或 (C_{1-6}) 亚烷基， R^{24} 是苯基 (C_{0-6}) 烃基或杂 (C_{5-6}) 芳基 (C_{0-6}) 烃基， R^{25} 是氢或 (C_{1-6}) 烃基，其中在 R^{11} 中所存在的任何芳香族环系还可以被 1 至 5 个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自 (C_{1-6}) 烃基、卤素、卤素取代的 (C_{1-4}) 烃基、 $-OR^{12}$ 、 $-X^3SR^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 和 $-X^3NR^{12}C(O)OR^{12}$ ，其中 X^3 是键或 (C_{1-6}) 亚烷基， R^{12} 是氢或 (C_{1-6}) 烃基。

21. 权利要求 20 的化合物、其 N-氧化物衍生物、前药衍生物、保护了的衍生物、单独的异构体和异构体的混合物、及其可药用盐，其中 R^9 是下式所述的基团：

30



5

其中 q 是 0 至 5, R^{26} 在每次出现时彼此独立地选自 (C_{1-4}) 烷基、氰基、卤素、卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基、硝基、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 和 $-C(O)OR^{12}$, 其中 R^{12} 是氢、 (C_{1-3}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-3}) 烷基, R^{13} 是 (C_{1-6}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-3}) 烷基。

10

15

20

25

30

22. 权利要求 20 的化合物、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, 其中 R^9 是 4-氨基苄基、苄基、苄氧基甲基、2-苄基硫烷基乙基、苄基硫烷基甲基、2-溴苄基硫烷基甲基、4-叔丁基苄基硫烷基甲基、2-氯苄基、4-氯苄基、2-氯苄基硫烷基甲基、4-氯苄基硫烷基甲基、2-(2-氯苄基硫烷基)乙基、4-氰基苄基、3,4-二氯苄基硫烷基甲基、1,6-二氯苄基、3,5-二甲基苄基硫烷基甲基、2-氟苄基、4-氟苄基、2-氟苄基硫烷基甲基、1-甲酰基吲哚-3-基甲基、吲哚-3-基甲基、2-碘苄基硫烷基甲基、2-甲基苄基硫烷基甲基、3-甲基苄基硫烷基甲基、3-甲基苄基硫烷基甲基、4-甲基苄基硫烷基甲基、2-(2-甲基苄基硫烷基)乙基、4-甲氧基苄基、4-甲氧基苄基硫烷基甲基、4-甲氧基苄基亚磺酰基甲基、萘-2-基甲基、萘-2-基甲基硫烷基甲基、3-硝基苄基、1-硝基苄基硫烷基甲基、2-硝基苄基硫烷基甲基、3-硝基苄基硫烷基甲基、4-硝基苄基硫烷基甲基、4-硝基苄基、五氟苄基硫烷基甲基、苯基氨基、苯乙基、苯乙氧基, 2-苯氧基乙基、2-苯氧基乙基 2-苄基硫烷基乙基、吡啶-4-基甲基、吡啶-2-基甲基硫烷基甲基、吡啶-3-基甲基硫烷基甲基、吡啶-4-基甲基硫烷基甲基、2-吡啶-2-基硫烷基乙基、2-吡啶-4-基硫烷基乙基、噻唑-5-基、噻吩-2-基甲基、4-三氟甲基苄基硫烷基甲基、3-三氟甲基苄基硫烷基甲基、3-三氟甲氧基苄基硫烷基甲基、4-三氟甲氧基苄基硫烷基甲基或 4-三氟硫烷基苄基硫烷基甲基。

23. 权利要求 22 的化合物，选自：

N-(2-苄基硫烷基-1R-氰基甲基氨基甲酰基乙基)-4-羟基苯甲酰胺；

5 N-[2-(2-溴苄基硫烷基)-1R-氰基甲基氨基甲酰基乙基]苯甲酰胺；

N-[1R-氰基甲基氨基甲酰基-2-(2-碘苄基硫烷基)乙基]苯甲酰胺；

N-[1R-氰基甲基氨基甲酰基-2-(2-氰基苄基硫烷基)乙基]吗啉-4-甲酰胺；

N-[3-(2-氯苄基硫烷基)-1R-氰基甲基氨基甲酰基丙基]苯甲酰胺；

10 N-[1R-氰基甲基氨基甲酰基-2-(2-硝基苄基硫烷基)乙基]吗啉-4-甲酰胺；

N-[1R-氰基甲基氨基甲酰基-2-(2-甲基苄基硫烷基)乙基]吗啉-4-甲酰胺；和

15 N-[1R-氰基甲基氨基甲酰基-2-(2-甲基苄基硫烷基)乙基]苯甲酰胺；

其 N-氧化物衍生物、前药衍生物、保护了的衍生物、单独的异构体和异构体的混合物、及其可药用盐。

24. 用于治疗的前述任一权利要求所述的化合物。

20

25. 用于在动物中治疗其中半胱氨酸蛋白酶活性与疾病的病理学和/或症状学有关之疾病的前述任一权利要求所述的化合物或药物组合物。

25

26. 按照权利要求 25 应用的化合物或药物组合物，其中的半胱氨酸蛋白酶是组织蛋白酶 S。

27. 按照权利要求 26 应用的用于治疗哮喘的化合物或药物组合物。

30

28. 前述任意一项权利要求所述的化合物在生产用于在动物中治疗其中半胱氨酸蛋白酶活性与疾病的病理学和/或症状学有关之疾病的药物中的用途。

5 29. 权利要求 28 的用途，用于治疗其中组织蛋白酶 S 活性与疾病的病理学和/或症状学有关的疾病。

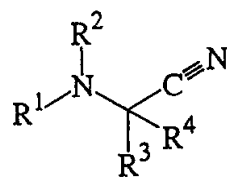
30. 权利要求 29 的用途，用于治疗哮喘。

10 31. 前述任意一项权利要求所述的化合物或药物组合物和抗炎剂作为在治疗哮喘时同时、分别或顺序应用的联合制剂。

32. 基本如本文实施例中所述的化合物、药物组合物或其用途。

15 33. 在动物中治疗其中组织蛋白酶 S 活性与疾病的病理学和/或症状学有关之疾病的方法，该方法包括，向动物施用治疗有效量的式(I)化合物或其 N-氧化物衍生物、前药衍生物、单独的异构体和异构体的混合物或其可药用盐：

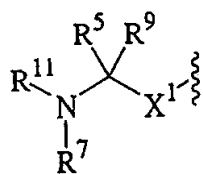
20



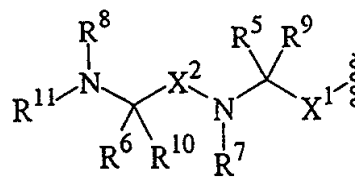
(I)

25 其中：

R¹ 是式(a)或(b)所示的基团：



(a)



(b)

30

其中：

X^1 和 X^2 彼此独立地是 $-C(O)-$ 或 $-CH_2S(O)_2-$ ；

R^5 和 R^6 是氢或 (C_{1-6}) 烃基；

5 R^7 和 R^8 是氢或 (C_{1-6}) 烃基或如下所定义；

R^9 和 R^{10} 彼此独立地是 (i) 选择性地被氰基、卤素或硝基取代的 (C_{1-6}) 烃基或 (ii) 选自下列的基团： $-X^3NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^3NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-X^3NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^3NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^3OR^{12}$ 、 $-X^3SR^{12}$ 、 $-X^3C(O)OR^{12}$ 、 $-X^3C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^3S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^3P(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、
 10 $-X^3OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^3NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^3S(O)R^{13}$ 、 $-X^3S(O)_2R^{13}$ 、 $-X^3C(O)R^{13}$ 、 $-X^3C(O)R^{14}$ 、 $-X^3C(O)OR^{14}$ 、 $-X^3OC(O)R^{14}$ 、 $-X^3NR^{15}C(O)R^{14}$ 、 $-X^3NR^{15}C(O)OR^{14}$ 、 $-X^3C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $-X^3S(O)_2NR^{14}R^{15}$ 、 $-X^3NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $X^3NR^{15}C(NR^{15})NR^{14}R^{15}$ 、 $-X^4SR^{14}$ 、 $-X^4S(O)R^{14}$ 、 $-X^4S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^4OR^{14}$ 或 $-X^4NR^{14}R^{15}$ ，其中 X^3 是 (C_{1-6}) 亚烃基， X^4 是键或 (C_{1-6}) 亚烃基， R^{12} 在每次出现时彼此独立地是氢、 (C_{1-6}) 烃基或卤素取代的 (C_{1-3}) 烃基， R^{13} 是 (C_{1-6}) 烃基或卤素取代的 (C_{1-3}) 烃基， R^{14} 是 (C_{3-12}) 环烃基 (C_{0-6}) 烃基、杂 (C_{3-12}) 环烃基 (C_{0-6}) 烃基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烃基、杂 (C_{5-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烃基、 (C_{9-12}) 多环芳基 (C_{0-6}) 烃基或杂 (C_{8-12}) 多环芳基 (C_{0-6}) 烃基， R^{15} 是氢或 (C_{1-6}) 烃基，并且其中在 R^{14} 内所述的环烃基、
 15 杂环烃基、芳基、杂芳基、多环芳基或杂多环芳基环选择性地被选自如下的基团所取代： $-R^{16}$ 、 $-X^4OR^{16}$ 、 $-X^4SR^{16}$ 、 $-X^4S(O)R^{16}$ 、 $-X^4S(O)_2R^{16}$ 、 $-X^4C(O)R^{16}$ 、 $-X^4C(O)OR^{16}$ 、 $-X^4OC(O)R^{16}$ 、 $-X^4NR^{16}R^{17}$ 、 $-X^4NR^{17}C(O)R^{16}$ 、 $-X^4NR^{17}C(O)OR^{16}$ 、 $-X^4C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-X^4S(O)_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-X^4NR^{17}C(O)NR^{16}R^{17}$ 或 $-X^4NR^{17}C(NR^{17})NR^{16}R^{17}$ ，其中 X^4 是键或 (C_{1-6}) 亚烃基， R^{16} 是氢或 (C_{1-6}) 烃基， R^{17} 是 (C_{3-12}) 环烃基 (C_{0-6}) 烃基、杂 (C_{3-12}) 环烃基 (C_{0-6}) 烃基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烃基、杂 (C_{5-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烃基、 (C_{9-12}) 多环芳基 (C_{0-6}) 烃基或杂 (C_{8-12}) 多环芳基 (C_{0-6}) 烃基，或 (iii) 选自下列的基团： (C_{3-12}) 环烃基 (C_{0-6}) 烃基、杂 (C_{3-12}) 环烃基 (C_{0-6}) 烃基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烃基、杂 (C_{5-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烃基、 (C_{9-12}) 多环芳基 (C_{0-6}) 烃基和杂 (C_{8-12}) 多
 20 环芳基 (C_{0-6}) 烃基，其中所述环烃基、杂环烃基、芳基、杂芳基、多环
 25
 30

芳基或杂多环芳基环选择性地被选自下列的基团所取代：-R¹⁶、-X⁴OR¹⁶、-X⁴SR¹⁶、-X⁴S(O)R¹⁶、-X⁴S(O)₂R¹⁶、-X⁴C(O)R¹⁶、-X⁴C(O)OR¹⁶、-X⁴OC(O)R¹⁶、-X⁴NR¹⁶R¹⁷、-X⁴NR¹⁷C(O)R¹⁶、-X⁴NR¹⁷C(O)OR¹⁶、-X⁴C(O)NR¹⁶R¹⁷、-X⁴S(O)₂NR¹⁶R¹⁷、-X⁴NR¹⁷C(O)NR¹⁶R¹⁷ 或 -X⁴NR¹⁷C(NR¹⁷)NR¹⁶R¹⁷，其中 X⁴、R¹⁶ 和 R¹⁷ 如上所定义；其中在 R⁹ 和/或 R¹⁰ 中所存在的任何脂环族或芳香族环系还可以被 1 至 5 个基团所取代，所述基团彼此独立地选自(C₁₋₆)烷基、(C₁₋₆)烷叉基、氰基、卤素、卤素取代的(C₁₋₄)烷基、硝基、-X⁴NR¹²R¹²、-X⁴NR¹²C(O)OR¹²、-X⁴NR¹²C(O)NR¹²R¹²、-X⁴NR¹²C(NR¹²)NR¹²R¹²、-X⁴OR¹²、-X⁴SR¹²、-X⁴C(O)OR¹²、-X⁴C(O)NR¹²R¹²、-X⁴S(O)₂NR¹²R¹²、-X⁴P(O)(OR⁴)OR¹²、-X⁴OP(O)(OR¹²)OR¹²、-X⁴OC(O)R¹³、-X⁴NR¹²C(O)R¹³、-X⁴S(O)R¹³、-X⁴S(O)₂R¹³和-X⁴C(O)R¹³，其中的 X⁴、R¹² 和 R¹³ 如上所定义，或者

R⁹ 和 R⁷ 合在一起和/或 R¹⁰ 和 R⁸ 合在一起形成三亚甲基、四亚甲基或亚苯基-1,2-二亚甲基，这些基团选择性地被羟基、氧代或亚甲基所取代；

R¹¹ 是-X⁵X⁶R¹⁸，其中 X⁵ 是-C(O)-、-C(O)C(O)-或-S(O)₂-，X⁶ 是键、-O-或-NR¹⁹-，其中 R¹⁹ 是氢或(C₁₋₆)烷基，R¹⁸ 是(i) 选择性地被氰基、卤素、硝基、-NR¹²R¹²、-NR¹²C(O)OR¹²、-NR¹²C(O)NR¹²R¹²、-NR¹²C(NR¹²)NR¹²R¹²、-OR¹²、-SR¹²、-C(O)OR¹²、-C(O)NR¹²R¹²、-S(O)₂NR¹²R¹²、-P(O)(OR¹²)OR¹²、-OP(O)(OR¹²)OR¹²、-NR¹²C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-OR²⁰、-SR²⁰、-S(O)R²⁰、-S(O)₂R²⁰、-C(O)R²⁰、-C(O)OR²⁰、-C(O)NR²⁰R²¹、-NR²⁰R²¹、-NR²¹C(O)R²⁰、-NR²¹C(O)OR²⁰、-NR²¹C(O)NR²⁰R²¹ 或 -NR²¹C(NR²¹)NR²⁰R²¹ 所取代的(C₁₋₁₀)烷基，其中 R¹² 和 R¹³ 如上所定义，R²⁰ 是(C₃₋₁₂)环烷基(C₀₋₆)烷基、杂(C₃₋₁₂)环烷基(C₀₋₆)烷基、(C₆₋₁₂)芳基(C₀₋₆)烷基、杂(C₅₋₁₂)芳基(C₀₋₆)烷基、(C₉₋₁₂)二环芳基(C₀₋₆)烷基或杂(C₈₋₁₂)二环芳基(C₀₋₆)烷基，并且 R²¹ 在每次出现时彼此独立地是氢或(C₁₋₆)烷基，或(ii) (C₃₋₁₂)环烷基(C₀₋₆)烷基、杂(C₃₋₁₂)环烷基(C₀₋₆)烷基、(C₆₋₁₂)芳基(C₀₋₆)烷基、杂(C₅₋₁₂)芳基(C₀₋₆)烷基、(C₉₋₁₂)二环芳基(C₀₋₆)烷基或杂(C₈₋₁₂)二环芳基(C₀₋₆)烷基或(iii) (C₃₋₆)环烷基(C₀₋₆)烷基、杂(C₃₋₆)环烷基(C₀₋₆)烷基、苯基(C₀₋₆)烷基或杂

(C₅₋₆)芳基(C₀₋₆)烃基, 其中所述的环烃基、杂环烃基、苯基或杂芳基被
 $-X^4OR^{22}$ 、 $-X^4SR^{22}$ 、 $-X^4S(O)R^{22}$ 、 $-X^4S(O)_2R^{22}$ 、 $-X^4C(O)R^{22}$ 、 $-X^4C(O)OR^{22}$ 、
 $-X^4C(O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-X^4NR^{22}R^{23}$ 、 $-X^4NR^{23}C(O)R^{22}$ 、 $-X^4NR^{23}C(O)OR^{22}$ 、
 $X^4NR^{23}C(O)NR^{22}R^{23}$ 或 $-X^4NR^{23}C(NR^{23})NR^{22}R^{23}$ 所取代, 其中 X^4 如上所
5 定义, R^{22} 是(C₃₋₆)环烃基(C₀₋₆)烃基、杂(C₃₋₆)环烃基(C₀₋₆)烃基、苯基(C₀₋₆)
烃基或杂(C₅₋₆)芳基(C₀₋₆)烃基, R^{23} 在每次出现时彼此独立地是氢或(C₁₋₆)
烃基; 其中在 R^{11} 中所存在的任何脂环族或芳香族环系还可以被 1 至
5 个基团所取代, 所述基团彼此独立地选自(C₁₋₆)烃基、(C₁₋₆)烃叉基、
氰基、卤素、卤素取代的(C₁₋₄)烃基、硝基、 $-X^4NR^{12}R^{12}$ 、
10 $X^4NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-X^4NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、
 X^4OR^{12} 、 $-X^4SR^{12}$ 、 $-X^4C(O)OR^{12}$ 、 $-X^4C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、
 $-X^4P(O)(OR^3)OR^{12}$ 、 $-X^4OP(O)(OR^3)OR^{12}$ 、 $-X^4OC(O)R^{13}$ 、
 $X^4NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^4S(O)R^{13}$ 、 $-X^4S(O)_2R^{13}$ 和 $-X^4C(O)R^{13}$, 其中 X^4 、 R^{12}
和 R^{13} 如上所定义;

15 R^2 是氢或(C₁₋₆)烃基或如下所定义;

R^3 是氢、(C₁₋₆)烃基或如下所定义;

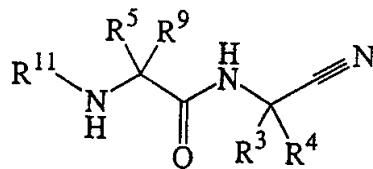
R^4 是(i) 氢或(C₁₋₆)烃基, 其中所述烃基选择性地被氰基、卤素、
硝基、 $-NR^{12}R^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、
 $NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{12}$ 、
20 $S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-P(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{13}$ 、
 $S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-OR^{14}$ 、 $-SR^{14}$ 、 $-S(O)R^{14}$ 、 $-S(O)_2R^{14}$ 、
 $C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-NR^{14}R^{15}$ 、 $-NR^{15}C(O)R^{14}$ 、
 $NR^{15}C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $-S(O)_2NR^{14}R^{15}$ 、 $-NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$ 或
 $NR^{15}C(NR^{15})NR^{14}R^{15}$ 所取代, 其中 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 如上所定义,
25 或(ii)选自下列的基团: (C₃₋₁₂)环烃基(C₀₋₆)烃基、杂(C₃₋₁₂)环烃基(C₀₋₆)
烃基、(C₆₋₁₂)芳基(C₀₋₆)烃基、杂(C₅₋₁₂)芳基(C₀₋₆)烃基、(C₉₋₁₂)多环芳基(C₀₋₆)
烃基和杂(C₈₋₁₂)多环芳基(C₀₋₆)烃基, 其中所述的环烃基、杂环烃基、
芳基、杂芳基、多环芳基或杂多环芳基环选择性地被选自下列的基团
所取代: $-R^{16}$ 、 $-X^4OR^{16}$ 、 $-X^4SR^{16}$ 、 $-X^4S(O)R^{16}$ 、 $-X^4S(O)_2R^{16}$ 、 $-X^4C(O)R^{16}$ 、
30 $-X^4C(O)OR^{16}$ 、 $-X^4OC(O)R^{16}$ 、 $-X^4NR^{16}R^{17}$ 、 $-X^4NR^{17}C(O)R^{16}$ 、

$X^4NR^{17}C(O)OR^{16}$ 、 $-X^4C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-X^4S(O)_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-X^4NR^{17}C(O)NR^{16}R^{17}$ 或 $-X^4NR^{17}C(NR^{17})NR^{16}R^{17}$ ，其中 X^4 、 R^{16} 和 R^{17} 如上所定义；其中，在 R^9 和/或 R^{10} 中所存在的任何脂环族或芳香族环系还可以被 1 至 5 个基团所取代，所述基团彼此独立地选自 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-6}) 炔叉基、氰基、卤素、卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基、硝基、 $-X^4NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-X^4NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4OR^{12}$ 、 $-X^4SR^{12}$ 、 $-X^4C(O)OR^{12}$ 、 $-X^4C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4P(O)(OR^3)OR^{12}$ 、 $-X^4OP(O)(OR^3)OR^{12}$ 、 $-X^4OC(O)R^{13}$ 、 $-X^4NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^4S(O)R^{13}$ 、 $-X^4S(O)_2R^{13}$ 和 $-X^4C(O)R^{13}$ ，其中的 X^4 、 R^{12} 和 R^{13} 如上所定义，或者

R^4 和 R^2 合在一起形成三亚甲基、四亚甲基或亚苯基-1,2-二亚甲基，这些基团选择性地被羟基、氧代或亚甲基所取代，或者

R^4 和 R^3 与 R^4 和 R^3 共同连接的碳原子合在一起形成 (C_{3-8}) 亚环烷基或 (C_{3-8}) 亚杂环烷基；

但不包括下式化合物



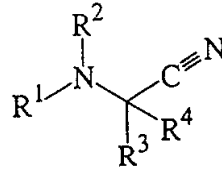
20

其中 R^3 和 R^4 独立地是氢或 (C_{1-6}) 烷基，或与它们共同连接的碳原子合在一起形成 (C_{3-5}) 亚环烷基； R^5 是氢或 (C_{1-6}) 烷基； R^9 是 (C_{6-12}) 芳基 (C_{1-6}) 烷基、杂 (C_{5-12}) 芳基 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{4-5}) 烷基或环己基甲基； R^{11} 是 $C(O)R^{18}$ ，其中 R^{18} 是杂 (C_{3-12}) 环烷基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基或杂 (C_{5-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基。

25

34. 式(I)化合物或其 N-氧化物衍生物、前药衍生物、单独的异构体和异构体的混合物或其可药用盐在生产用于治疗其中组织蛋白酶 S 活性与疾病的病理学和/或症状学有关之疾病的药物中的用途：

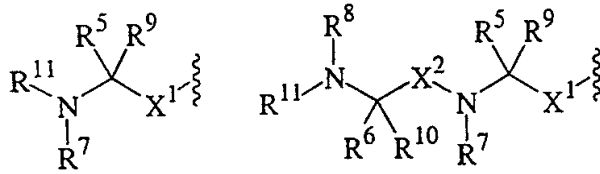
30



(I)

5

其中：

R¹ 是式(a)或(b)表示的基团：

(a)

(b)

10

其中：

X¹ 和 X² 彼此独立地是 -C(O)- 或 -CH₂S(O)₂-；

15

R⁵ 和 R⁶ 是氢或(C₁₋₆)烷基；R⁷ 和 R⁸ 是氢或(C₁₋₆)烷基或如下所定义；

20

R⁹ 和 R¹⁰ 彼此独立地是(i)选择性地被氰基、卤素或硝基取代的(C₁₋₆)烷基或(ii)选自下列的基团：-X³NR¹²R¹²、-X³NR¹²C(O)OR¹²、-X³NR¹²C(O)NR¹²R¹²、-X³NR¹²C(NR¹²)NR¹²R¹²、-X³OR¹²、-X³SR¹²、-X³C(O)OR¹²、-X³C(O)NR¹²R¹²、-X³S(O)₂NR¹²R¹²、-X³P(O)(OR¹²)OR¹²、-X³OP(O)(OR¹²)OR¹²、-X³NR¹²C(O)R¹³、-X³S(O)R¹³、-X³S(O)₂R¹³、-X³C(O)R¹³、-X³C(O)R¹⁴、-X³C(O)OR¹⁴、-X³OC(O)R¹⁴、-X³NR¹⁵C(O)R¹⁴、-X³NR¹⁵C(O)OR¹⁴、-X³C(O)NR¹⁴R¹⁵、-X³S(O)₂NR¹⁴R¹⁵、-X³NR¹⁵C(O)NR¹⁴R¹⁵、X³NR¹⁵C(NR¹⁵)NR¹⁴R¹⁵、-X⁴SR¹⁴、-X⁴S(O)R¹⁴、-X⁴S(O)₂R¹⁴、-X⁴OR¹⁴ 或 -X⁴NR¹⁴R¹⁵，其中 X³ 是(C₁₋₆)亚烷基，X⁴ 是键或(C₁₋₆)亚烷基，R¹² 在每次出现时彼此独立地是氢、(C₁₋₆)烷基或卤素取代的(C₁₋₃)烷基，R¹³ 是(C₁₋₆)烷基或卤素取代的(C₁₋₃)烷基，R¹⁴ 是(C₃₋₁₂)环烷基(C₀₋₆)烷基、杂(C₃₋₁₂)环烷基(C₀₋₆)烷基、(C₆₋₁₂)芳基(C₀₋₆)烷基、杂(C₅₋₁₂)芳基(C₀₋₆)烷基、(C₉₋₁₂)多环芳基(C₀₋₆)烷基或杂(C₈₋₁₂)多环芳基(C₀₋₆)烷基，R¹⁵ 是氢或(C₁₋₆)烷基，并且其中在 R¹⁴ 内所述的环烷基、

25

30

杂环烃基、芳基、杂芳基、多环芳基或杂多环芳基环选择性地被选自如下的基团所取代： $-R^{16}$ 、 $-X^4OR^{16}$ 、 $-X^4SR^{16}$ 、 $-X^4S(O)R^{16}$ 、 $-X^4S(O)_2R^{16}$ 、 $-X^4C(O)R^{16}$ 、 $-X^4C(O)OR^{16}$ 、 $-X^4OC(O)R^{16}$ 、 $-X^4NR^{16}R^{17}$ 、 $-X^4NR^{17}C(O)R^{16}$ 、 $-X^4NR^{17}C(O)OR^{16}$ 、 $-X^4C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-X^4S(O)_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-X^4NR^{17}C(O)NR^{16}R^{17}$ 或 $-X^4NR^{17}C(NR^{17})NR^{16}R^{17}$ ，其中 X^4 是键或 (C_{1-6}) 亚烃基， R^{16} 是氢或 (C_{1-6}) 烃基， R^{17} 是 (C_{3-12}) 环烃基 (C_{0-6}) 烃基、杂 (C_{3-12}) 环烃基 (C_{0-6}) 烃基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烃基、杂 (C_{5-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烃基、 (C_{9-12}) 多环芳基 (C_{0-6}) 烃基或杂 (C_{8-12}) 多环芳基 (C_{0-6}) 烃基，或 (iii) 选自下列的基团： (C_{3-12}) 环烃基 (C_{0-6}) 烃基、杂 (C_{3-12}) 环烃基 (C_{0-6}) 烃基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烃基、杂 (C_{5-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烃基、 (C_{9-12}) 多环芳基 (C_{0-6}) 烃基和杂 (C_{8-12}) 多环芳基 (C_{0-6}) 烃基，其中所述环烃基、杂环烃基、芳基、杂芳基、多环芳基或杂多环芳基环选择性地被选自下列的基团所取代： $-R^{16}$ 、 $-X^4OR^{16}$ 、 $-X^4SR^{16}$ 、 $-X^4S(O)R^{16}$ 、 $-X^4S(O)_2R^{16}$ 、 $-X^4C(O)R^{16}$ 、 $-X^4C(O)OR^{16}$ 、 $-X^4OC(O)R^{16}$ 、 $-X^4NR^{16}R^{17}$ 、 $-X^4NR^{17}C(O)R^{16}$ 、 $-X^4NR^{17}C(O)OR^{16}$ 、 $-X^4C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-X^4S(O)_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-X^4NR^{17}C(O)NR^{16}R^{17}$ 或 $-X^4NR^{17}C(NR^{17})NR^{16}R^{17}$ ，其中 X^4 、 R^{16} 和 R^{17} 如上所定义；其中在 R^9 和/或 R^{10} 中所存在的任何脂环族或芳香族环系还可以被 1 至 5 个基团所取代，所述基团彼此独立地选自 (C_{1-6}) 烃基、 (C_{1-6}) 烃叉基、氰基、卤素、卤素取代的 (C_{1-4}) 烃基、硝基、 $-X^4NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-X^4NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4OR^{12}$ 、 $-X^4SR^{12}$ 、 $-X^4C(O)OR^{12}$ 、 $-X^4C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4P(O)(OR^4)OR^{12}$ 、 $-X^4OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^4OC(O)R^{13}$ 、 $-X^4NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^4S(O)R^{13}$ 、 $-X^4S(O)_2R^{13}$ 和 $-X^4C(O)R^{13}$ ，其中的 X^4 、 R^{12} 和 R^{13} 如上所定义，或者

R^9 和 R^7 合在一起和/或 R^{10} 和 R^8 合在一起形成三亚甲基、四亚甲基或亚苯基-1,2-二亚甲基，这些基团选择性地被羟基、氧代或亚甲基所取代；

R^{11} 是 $-X^5X^6R^{18}$ ，其中 X^5 是 $-C(O)-$ 、 $-C(O)C(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ ， X^6 是键、 $-O-$ 或 $-NR^{19}-$ ，其中 R^{19} 是氢或 (C_{1-6}) 烃基， R^{18} 是 (i) 选择性地被氰基、卤素、硝基、 $-NR^{12}R^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{12}$ 、

$S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-P(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-S(O)R^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $-NR^{20}R^{21}$ 、 $-NR^{21}C(O)R^{20}$ 、 $-NR^{21}C(O)OR^{20}$ 、 $-NR^{21}C(O)NR^{20}R^{21}$ 或 $-NR^{21}C(NR^{21})NR^{20}R^{21}$ 所取代的
 5 (C_{1-10}) 烃基，其中 R^{12} 和 R^{13} 如上所定义， R^{20} 是 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烃基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烃基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烃基、杂 (C_{5-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烃基、 (C_{9-12}) 二环芳基 (C_{0-6}) 烃基或杂 (C_{8-12}) 二环芳基 (C_{0-6}) 烃基，并且 R^{21} 在每次出现时彼此独立地是氢或 (C_{1-6}) 烃基，或(ii) (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烃基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烃基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烃基、杂 (C_{5-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烃基、 (C_{9-12}) 二环芳基 (C_{0-6}) 烃基或杂 (C_{8-12}) 二环芳基 (C_{0-6}) 烃基或(iii) (C_{3-6}) 环烷基 (C_{0-6}) 烃基、杂 (C_{3-6}) 环烷基 (C_{0-6}) 烃基、苯基 (C_{0-6}) 烃基或杂 (C_{5-6}) 芳基 (C_{0-6}) 烃基，其中所述的环烷基、杂环烷基、苯基或杂芳基被
 10 $-X^4OR^{22}$ 、 $-X^4SR^{22}$ 、 $-X^4S(O)R^{22}$ 、 $-X^4S(O)_2R^{22}$ 、 $-X^4C(O)R^{22}$ 、 $-X^4C(O)OR^{22}$ 、 $-X^4C(O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-X^4NR^{22}R^{23}$ 、 $-X^4NR^{23}C(O)R^{22}$ 、 $-X^4NR^{23}C(O)OR^{22}$ 、 $-X^4NR^{23}C(O)NR^{22}R^{23}$ 或 $-X^4NR^{23}C(NR^{23})NR^{22}R^{23}$ 所取代，其中 X^4 如上所定义， R^{22} 是 (C_{3-6}) 环烷基 (C_{0-6}) 烃基、杂 (C_{3-6}) 环烷基 (C_{0-6}) 烃基、苯基 (C_{0-6}) 烃基或杂 (C_{5-6}) 芳基 (C_{0-6}) 烃基， R^{23} 在每次出现时彼此独立地是氢或 (C_{1-6}) 烃基；其中在 R^{11} 中所存在的任何脂环族或芳香族环系还可以被 1 至
 15 5 个基团所取代，所述基团彼此独立地选自 (C_{1-6}) 烃基、 (C_{1-6}) 烃叉基、 (C_{1-6}) 炔基、 (C_{1-6}) 腈基、 (C_{1-6}) 卤素、 (C_{1-6}) 卤素取代的 (C_{1-4}) 烃基、硝基、 $-X^4NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-X^4NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4OR^{12}$ 、 $-X^4SR^{12}$ 、 $-X^4C(O)OR^{12}$ 、 $-X^4C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4P(O)(OR^3)OR^{12}$ 、 $-X^4OP(O)(OR^3)OR^{12}$ 、 $-X^4OC(O)R^{13}$ 、 $-X^4NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^4S(O)R^{13}$ 、 $-X^4S(O)_2R^{13}$ 和 $-X^4C(O)R^{13}$ ，其中 X^4 、 R^{12}
 20 和 R^{13} 如上所定义；

R^2 是氢或 (C_{1-6}) 烃基或如下所定义；

R^3 是氢、 (C_{1-6}) 烃基或如下所定义；

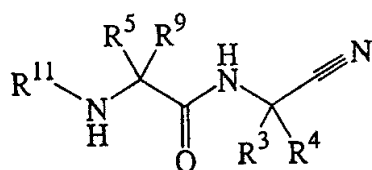
R^4 是(i) 氢或 (C_{1-6}) 烃基，其中所述烃基选择性地被氰基、卤素、硝基、 $-NR^{12}R^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-$

$S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-P(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-OR^{14}$ 、 $-SR^{14}$ 、 $-S(O)R^{14}$ 、 $-S(O)_2R^{14}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-NR^{14}R^{15}$ 、 $-NR^{15}C(O)R^{14}$ 、 $-NR^{15}C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $-S(O)_2NR^{14}R^{15}$ 、 $-NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$ 或 $-NR^{15}C(NR^{15})NR^{14}R^{15}$ 所取代，其中 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 如上所定义，或(ii)选自下列的基团： (C_{3-12}) 环烷基($C_{0-6})$ 烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基($C_{0-6})$ 烷基、 (C_{6-12}) 芳基($C_{0-6})$ 烷基、杂 (C_{5-12}) 芳基($C_{0-6})$ 烷基、 (C_{9-12}) 多环芳基($C_{0-6})$ 烷基和杂 (C_{8-12}) 多环芳基($C_{0-6})$ 烷基，其中所述的环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、多环芳基或杂多环芳基环选择性地被选自下列的基团所取代： $-R^{16}$ 、 $-X^4OR^{16}$ 、 $-X^4SR^{16}$ 、 $-X^4S(O)R^{16}$ 、 $-X^4S(O)_2R^{16}$ 、 $-X^4C(O)R^{16}$ 、 $-X^4C(O)OR^{16}$ 、 $-X^4OC(O)R^{16}$ 、 $-X^4NR^{16}R^{17}$ 、 $-X^4NR^{17}C(O)R^{16}$ 、 $-X^4NR^{17}C(O)OR^{16}$ 、 $-X^4C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-X^4S(O)_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-X^4NR^{17}C(O)NR^{16}R^{17}$ 或 $-X^4NR^{17}C(NR^{17})NR^{16}R^{17}$ ，其中 X^4 、 R^{16} 和 R^{17} 如上所定义；其中，在 R^9 和/或 R^{10} 中所存在的任何脂环族或芳香族环系还可以被 1 至 5 个基团所取代，所述基团彼此独立地选自 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-6}) 烷叉基、氰基、卤素、卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基、硝基、 $-X^4NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-X^4NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4OR^{12}$ 、 $-X^4SR^{12}$ 、 $-X^4C(O)OR^{12}$ 、 $-X^4C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4P(O)(OR^3)OR^{12}$ 、 $-X^4OP(O)(OR^3)OR^{12}$ 、 $-X^4OC(O)R^{13}$ 、 $-X^4NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^4S(O)R^{13}$ 、 $-X^4S(O)_2R^{13}$ 和 $-X^4C(O)R^{13}$ ，其中的 X^4 、 R^{12} 和 R^{13} 如上所定义，或者

R^4 和 R^2 合在一起形成三亚甲基、四亚甲基或亚苯基-1,2-二亚甲基，这些基团选择性地被羟基、氧代或亚甲基所取代，或者

R^4 和 R^3 与 R^4 和 R^3 共同连接的碳原子合在一起形成 (C_{3-8}) 亚环烷基或 (C_{3-8}) 亚杂环烷基；

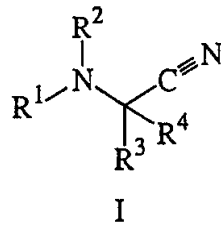
但其中不包括下式化合物



30

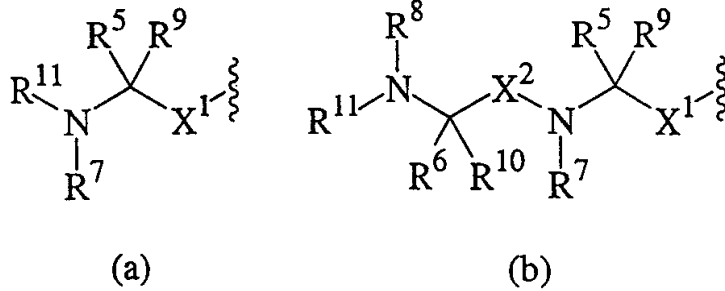
其中 R^3 和 R^4 独立地是氢或 (C_{1-6}) 烷基，或与它们共同连接的碳原子合在一起形成 (C_{3-5}) 亚环烷基； R^5 是氢或 (C_{1-6}) 烷基； R^9 是 (C_{6-12}) 芳基 (C_{1-6}) 烷基、杂 (C_{5-12}) 芳基 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{4-5}) 烷基或环己基甲基； R^{11} 是 $C(O)R^{18}$ ，其中 R^{18} 是杂 (C_{3-12}) 环烷基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基或杂 (C_{5-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基。

35. 制备式(I)化合物、其 N-氧化物衍生物、前药衍生物、保护了的衍生物、单独的异构体和异构体的混合物或其可药用盐的方法：



其中：

R^1 是式(a)或(b)表示的基团：



其中：

X^1 和 X^2 彼此独立地是 $-C(O)-$ 或 $-CH_2S(O)_2-$ ；

R^5 和 R^6 是氢或 (C_{1-6}) 烷基；

R^7 和 R^8 是氢或 (C_{1-6}) 烷基或如下所定义；

R^9 和 R^{10} 彼此独立地是 (i) (C_{1-6}) 烷基，所述烷基选择性地被如下基团取代：氰基、卤素、硝基、 $-NR^{12}R^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-P(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、

$-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{SR}^{14}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、
 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、
 $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 或
 $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{NR}^{15})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ ，其中 R^{12} 在每次出现时彼此独立地是氢、 (C_{1-6})
5 烷基或卤素取代的 (C_{1-3}) 烷基， R^{13} 是 (C_{1-6}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-3}) 烷基， R^{14} 是 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{5-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基、 (C_{9-12}) 多环芳基 (C_{0-6}) 烷基或杂 (C_{8-12}) 多环芳基 (C_{0-6}) 烷基， R^{15} 是氢或 (C_{1-6}) 烷基，并且其中在 R^{14} 内所
10 所述的环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、多环芳基或杂多环芳基环选择性地被选自如下的基团所取代： $-\text{R}^{16}$ 、 $-\text{X}^3\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{X}^3\text{SR}^{16}$ 、 $-\text{X}^3\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、
 $-\text{X}^3\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{X}^3\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{X}^3\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{X}^3\text{OC}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{X}^3\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、
 $-\text{X}^3\text{NR}^{17}\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{X}^3\text{NR}^{17}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{X}^3\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{X}^3\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、
 $-\text{X}^3\text{NR}^{17}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 或 $-\text{X}^3\text{NR}^{17}\text{C}(\text{NR}^{17})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ ，其中 X^3 是键或 (C_{1-6})
15 亚烷基， R^{16} 是氢或 (C_{1-6}) 烷基， R^{17} 是 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{3-12})
环烷基 (C_{0-6}) 烷基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{5-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基、 (C_{9-12})
多环芳基 (C_{0-6}) 烷基或杂 (C_{8-12}) 多环芳基 (C_{0-6}) 烷基，或(ii)选自下列的
基团： (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-6})
20 烷基、杂 (C_{5-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基、 (C_{9-12}) 多环芳基 (C_{0-6}) 烷基和杂 (C_{8-12}) 多
环芳基 (C_{0-6}) 烷基，其中所述环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、多环
芳基或杂多环芳基环选择性地被选自下列的基团所取代： $-\text{R}^{16}$ 、
 $-\text{X}^3\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{X}^3\text{SR}^{16}$ 、 $-\text{X}^3\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{X}^3\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{X}^3\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{X}^3\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、
 $-\text{X}^3\text{OC}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{X}^3\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{X}^3\text{NR}^{17}\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{X}^3\text{NR}^{17}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、
 $-\text{X}^3\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{X}^3\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{X}^3\text{NR}^{17}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 或
 $-\text{X}^3\text{NR}^{17}\text{C}(\text{NR}^{17})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ ，其中 X^3 、 R^{16} 和 R^{17} 如上所定义；其中在 R^9
25 和/或 R^{10} 中所存在的任何脂环族或芳香族环系还可以被 1 至 5 个基团
所取代，所述基团彼此独立地选自 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-6}) 炔叉基、氰基、卤
素、卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基、硝基、 $-\text{X}^3\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^3\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、
 $-\text{X}^3\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^3\text{NR}^{12}\text{C}(\text{NR}^{12})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^3\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{X}^3\text{SR}^{12}$ 、
 $-\text{X}^3\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{X}^3\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^3\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^3\text{P}(\text{O})(\text{OR}^3)\text{OR}^{12}$ 、
30 $-\text{X}^3\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^3)\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{X}^3\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{X}^3\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{X}^3\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、

$X^3S(O)_2R^{13}$ 和 $-X^3C(O)R^{13}$, 其中的 X^3 、 R^{12} 和 R^{13} 如上所定义, 或者

R^9 和 R^7 合在一起和/或 R^{10} 和 R^8 合在一起形成三亚甲基、四亚甲基或亚苯基-1,2-二亚甲基, 这些基团选择性地被羟基、氧代或亚甲基所取代;

- 5 R^{11} 是 $-X^4X^5R^{18}$, 其中 X^4 是 $-C(O)-$ 、 $-C(O)C(O)-$ 或 $-S(O)_2-$, X^5 是键、 $-O-$ 或 $-NR^{19}-$, 其中 R^{19} 是氢或 (C_{1-6}) 烷基, R^{18} 是 (i) 选择性地被氰基、卤素、硝基、 $-NR^{12}R^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-P(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-S(O)R^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $-NR^{20}R^{21}$ 、 $-NR^{21}C(O)R^{20}$ 、 $-NR^{21}C(O)OR^{20}$ 、 $-NR^{21}C(O)NR^{20}R^{21}$ 或 $-NR^{21}C(NR^{21})NR^{20}R^{21}$ 所取代的 (C_{1-10}) 烷基, 其中 R^{12} 和 R^{13} 如上所定义, R^{20} 是 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{5-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基、 (C_{9-12}) 二环芳基 (C_{0-6}) 烷基或杂 (C_{8-12}) 二环芳基 (C_{0-6}) 烷基, 并且 R^{21} 在每次出现时彼此独立地是氢或 (C_{1-6}) 烷基, 或 (ii) (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{5-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基、 (C_{9-12}) 二环芳基 (C_{0-6}) 烷基或杂 (C_{8-12}) 二环芳基 (C_{0-6}) 烷基或 (iii) (C_{3-6}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{3-6}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、苯基 (C_{0-6}) 烷基或杂 (C_{5-6}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基, 其中所述的环烷基、杂环烷基、苯基或杂芳基被 $-X^3OR^{22}$ 、 $-X^3SR^{22}$ 、 $-X^3S(O)R^{22}$ 、 $-X^3S(O)_2R^{22}$ 、 $-X^3C(O)R^{22}$ 、 $-X^3C(O)OR^{22}$ 、 $-X^3C(O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-X^3NR^{22}R^{23}$ 、 $-X^3NR^{23}C(O)R^{22}$ 、 $-X^3NR^{23}C(O)OR^{22}$ 、 $-X^3NR^{23}C(O)NR^{22}R^{23}$ 或 $-X^3NR^{23}C(NR^{23})NR^{22}R^{23}$ 所取代, 其中 X^3 如上所定义, R^{22} 是 (C_{3-6}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{3-6}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、苯基 (C_{0-6}) 烷基或杂 (C_{5-6}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基, R^{23} 在每次出现时彼此独立地是氢或 (C_{1-6}) 烷基; 其中在 R^{11} 中所存在的任何脂环族或芳香族环系还可以被 1 至 5 个基团所取代, 所述基团彼此独立地选自 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-6}) 炔叉基、氰基、卤素、卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基、硝基、 $-X^3NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^3NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-X^3NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^3NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^3OR^{12}$ 、 $-X^3SR^{12}$ 、 $-X^3C(O)OR^{12}$ 、 $-X^3C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^3S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30

$-X^3P(O)(OR^3)OR^{12}$ 、 $-X^3OP(O)(OR^3)OR^{12}$ 、 $-X^3OC(O)R^{13}$ 、 $-X^3NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^3S(O)R^{13}$ 、 $-X^3S(O)_2R^{13}$ 和 $-X^3C(O)R^{13}$ ，其中 X^3 、 R^{12} 和 R^{13} 如上所定义；

R^2 是氢或 (C_{1-6}) 烃基或如下所定义；

5 R^3 是氢、 (C_{1-6}) 烃基或如下所定义；

R^4 是(i) 氢或 (C_{1-6}) 烃基，其中所述烃基选择性地被氰基、卤素、硝基、 $-NR^{12}R^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-P(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-OR^{14}$ 、 $-SR^{14}$ 、 $-S(O)R^{14}$ 、 $-S(O)_2R^{14}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-NR^{14}R^{15}$ 、 $-NR^{15}C(O)R^{14}$ 、 $-NR^{15}C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $-S(O)_2NR^{14}R^{15}$ 、 $-NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$ 或 $-NR^{15}C(NR^{15})NR^{14}R^{15}$ 所取代，其中 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 如上所定义，或(ii)选自下列的基团： (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烃基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烃基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烃基、杂 (C_{5-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烃基、 (C_{9-12}) 多环芳基 (C_{0-6}) 烃基或杂 (C_{8-12}) 多环芳基 (C_{0-6}) 烃基，其中所述的环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、多环芳基或杂多环芳基环选择性地被选自下列的基团所取代： $-R^{16}$ 、 $-X^3OR^{16}$ 、 $-X^3SR^{16}$ 、 $-X^3S(O)R^{16}$ 、 $-X^3S(O)_2R^{16}$ 、 $-X^3C(O)R^{16}$ 、 $-X^3C(O)OR^{16}$ 、 $-X^3OC(O)R^{16}$ 、 $-X^3NR^{16}R^{17}$ 、 $-X^3NR^{17}C(O)R^{16}$ 、 $-X^3NR^{17}C(O)OR^{16}$ 、 $-X^3C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-X^3S(O)_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-X^3NR^{17}C(O)NR^{16}R^{17}$ 或 $-X^3NR^{17}C(NR^{17})NR^{16}R^{17}$ ，其中 X^3 、 R^{16} 和 R^{17} 如上所定义；其中，在 R^9 和/或 R^{10} 中所存在的任何脂环族或芳香族环系还可以被1至5个基团所取代，所述基团彼此独立地选自 (C_{1-6}) 烃基、 (C_{1-6}) 烃叉基、氰基、卤素、卤素取代的 (C_{1-4}) 烃基、硝基、 $-X^3NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^3NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-X^3NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^3NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^3OR^{12}$ 、 $-X^3SR^{12}$ 、 $-X^3C(O)OR^{12}$ 、 $-X^3C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^3S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^3P(O)(OR^3)OR^{12}$ 、 $-X^3OP(O)(OR^3)OR^{12}$ 、 $-X^3OC(O)R^{13}$ 、 $-X^3NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^3S(O)R^{13}$ 、 $-X^3S(O)_2R^{13}$ 和 $-X^3C(O)R^{13}$ ，其中的 X^3 、 R^{12} 和 R^{13} 如上所定义，或者

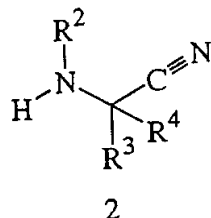
30 R^4 和 R^2 合在一起形成三亚甲基、四亚甲基或亚苯基-1,2-二亚甲

基，这些基团选择性地被羟基、氧代或亚甲基所取代，或者

R^4 和 R^3 与 R^4 和 R^3 共同连接的碳原子合在一起形成 (C_{3-8}) 亚环烃基或 (C_{3-8}) 亚杂环烃基；该方法包括

(A) 将式 2 所示的化合物：

5

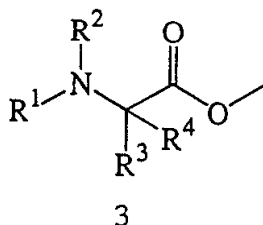


10

或其保护了的衍生物与式 R^1OY 表示的化合物或其保护了的衍生物反应，其中 Y 是氢或 2,5-二氧化吡咯烷-1-基， R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如上所定义；或者

(B) 将式 3 所示的化合物：

15



20

或其保护了的衍生物与氨反应得到相应的酰胺，然后将酰胺与三氟乙酸酐反应，其中各 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如上所定义；

(C) 任选地将式 I 化合物的保护了的衍生物脱保护得到相应的未保护的衍生物；

25

(D) 任选地将式 I 化合物转化成可药用盐；

(E) 任选地将式 I 化合物的盐形式转化成非盐的形式；

(F) 任选地将式 I 化合物的未氧化的形式转化成可药用的 N-氧化物；

30

(G) 任选地将式 I 化合物的 N-氧化物形式转化成其未氧化的形式；

- (H) 任选地将未衍生化的式 I 化合物转化成药物的前药衍生物；
- 和
- (I) 任选地将式 I 化合物的前药衍生物转化成其未衍生化形式。

说明书

用作蛋白酶抑制剂的 N-羧基甲基酰胺

5 本申请涉及用于治疗与半胱氨酸蛋白酶活性有关的疾病、特别是与组织蛋白酶 B、K、L 或 S 的活性有关之疾病的化合物和组合物。

发明领域

10 半胱氨酸蛋白酶是一种肽酶，其特征是在酶的催化位点存在半胱氨酸残基。半胱氨酸蛋白酶与蛋白质的正常降解和加工有关。但是，半胱氨酸蛋白酶活性的异常，例如由于表达的增加或激活的增强所引起的半胱氨酸蛋白酶活性的异常，会产生病理学的后果。在这点上，某些半胱氨酸蛋白酶与多种疾病有关，包括关节炎、肌营养不良、炎症、肿块入侵、肾小球性肾炎、疟疾、牙周疾病、异染性脑白质营养不良等。例如，可以在肿瘤中发现组织蛋白酶 B 水平升高和酶的再分布；因此推测该酶与肿瘤的发病和转移有关。此外，异常的组织蛋白酶 B 活性还与类风湿性关节炎、骨关节炎、卡氏肺囊虫、急性胰腺炎、炎性导气管疾病和骨及关节障碍等疾病状态有关。

20 组织蛋白酶 K 在破骨细胞和与破骨细胞有关的多核细胞中的大量表达及其高的溶胶原活性表明该酶与破骨细胞引起的骨吸收有关，因此与例如在骨质疏松中所出现的骨异常有关。此外，组织蛋白酶 K 在肺中的表达以及它的溶弹性蛋白(elastinolytic)活性表明该酶可能还与肺疾病有关。

25 组织蛋白酶 L 与正常的溶酶体蛋白水解以及多种疾病状态有关，包括但不仅限于黑素瘤的转移。组织蛋白酶 S 与早老性痴呆和某些自身免疫疾病有关，包括但不仅限于幼年型糖尿病、多发性硬化、寻常性天疱疮、格雷夫斯病、重症肌无力、全身性红斑狼疮、类风湿性关节炎和桥本甲状腺炎；过敏性疾病，包括但不仅限于哮喘；同种异体

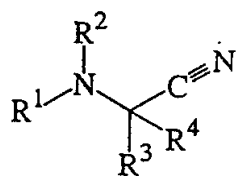
的免疫反应，包括但不限于，对器官移植物或组织移植物的排斥反应。

5 考虑到认为半胱氨酸蛋白酶活性的增加与疾病的病理学和症状学有关的疾病的数量，显示抑制这种类型的酶的活性的分子、特别是可以抑制组织蛋白酶 B、K、L 和/或 S 的分子将可以用作治疗剂。

发明概述

在一个具体的实施方案中，本发明涉及式(I)的化合物：

10



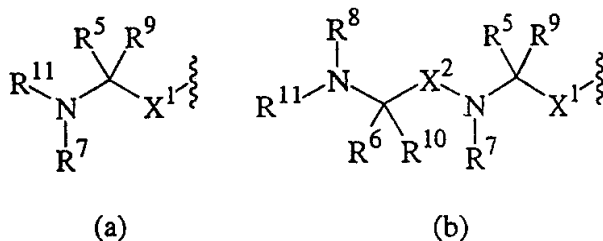
(I)

15

其中：

R¹ 是式(a)或(b)的基团：

20



(a)

(b)

其中：

X¹ 和 X² 彼此独立地是 -C(O)- 或 -CH₂S(O)₂-；

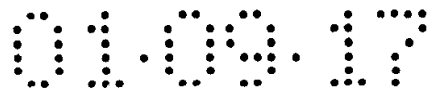
25

R⁵ 和 R⁶ 是氢或(C₁₋₆)烷基；

R⁷ 和 R⁸ 是氢或(C₁₋₆)烷基或如下所定义；

R⁹ 和 R¹⁰ 彼此独立地是(i)选择性地被氰基、卤素或硝基取代的

(C₁₋₆) 烷基或(ii) 选自下列的基团：-X³NR¹²R¹²、-X³NR¹²C(O)OR¹²、
 -X³NR¹²C(O)NR¹²R¹²、-X³NR¹²C(NR¹²)NR¹²R¹²、-X³OR¹²、-X³SR¹²、
 30 X³C(O)OR¹²、-X³C(O)NR¹²R¹²、-X³S(O)₂NR¹²R¹²、-X³P(O)(OR¹²)OR¹²、



$-X^3OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^3NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^3S(O)R^{13}$ 、 $-X^3S(O)_2R^{13}$ 、 $-X^3C(O)R^{13}$ 、 $-X^3C(O)R^{14}$ 、 $-X^3C(O)OR^{14}$ 、 $-X^3OC(O)R^{14}$ 、 $-X^3NR^{15}C(O)R^{14}$ 、 $-X^3NR^{15}C(O)OR^{14}$ 、 $-X^3C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $-X^3S(O)_2NR^{14}R^{15}$ 、 $-X^3NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $X^3NR^{15}C(NR^{15})NR^{14}R^{15}$ 、 $-X^4SR^{14}$ 、 $-X^4S(O)R^{14}$ 、 $-X^4S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^4OR^{14}$ 或 $-X^4NR^{14}R^{15}$ ，其中 X^3 是 (C_{1-6}) 亚烃基， X^4 是键或 (C_{1-6}) 亚烃基， R^{12} 在每次出现时彼此独立地是氢、 (C_{1-6}) 烃基或卤素取代的 (C_{1-3}) 烃基， R^{13} 是 (C_{1-6}) 烃基或卤素取代的 (C_{1-3}) 烃基， R^{14} 是 (C_{3-12}) 环烃基 (C_{0-6}) 烃基、杂 (C_{3-12}) 环烃基 (C_{0-6}) 烃基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烃基、杂 (C_{5-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烃基、 (C_{9-12}) 多环芳基 (C_{0-6}) 烃基或杂 (C_{8-12}) 多环芳基 (C_{0-6}) 烃基， R^{15} 是氢或 (C_{1-6}) 烃基，并且其中在 R^{14} 内所述的环烃基、杂环烃基、芳基、杂芳基、多环芳基或杂多环芳基环选择性地被选自如下的基团所取代： $-R^{16}$ 、 $-X^4OR^{16}$ 、 $-X^4SR^{16}$ 、 $-X^4S(O)R^{16}$ 、 $-X^4S(O)_2R^{16}$ 、 $-X^4C(O)R^{16}$ 、 $-X^4C(O)OR^{16}$ 、 $-X^4OC(O)R^{16}$ 、 $-X^4NR^{16}R^{17}$ 、 $-X^4NR^{17}C(O)R^{16}$ 、 $-X^4NR^{17}C(O)OR^{16}$ 、 $-X^4C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-X^4S(O)_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-X^4NR^{17}C(O)NR^{16}R^{17}$ 或 $-X^4NR^{17}C(NR^{17})NR^{16}R^{17}$ ，其中 X^4 是键或 (C_{1-6}) 亚烃基， R^{16} 是氢或 (C_{1-6}) 烃基， R^{17} 是 (C_{3-12}) 环烃基 (C_{0-6}) 烃基、杂 (C_{3-12}) 环烃基 (C_{0-6}) 烃基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烃基、杂 (C_{5-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烃基、 (C_{9-12}) 多环芳基 (C_{0-6}) 烃基或杂 (C_{8-12}) 多环芳基 (C_{0-6}) 烃基，或(iii)选自下列的基团： (C_{3-12}) 环烃基 (C_{0-6}) 烃基、杂 (C_{3-12}) 环烃基 (C_{0-6}) 烃基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烃基、杂 (C_{5-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烃基、 (C_{9-12}) 多环芳基 (C_{0-6}) 烃基和杂 (C_{8-12}) 多环芳基 (C_{0-6}) 烃基，其中所述环烃基、杂环烃基、芳基、杂芳基、多环芳基或杂多环芳基环选择性地被选自下列的基团所取代： $-R^{16}$ 、 $-X^4OR^{16}$ 、 $-X^4SR^{16}$ 、 $-X^4S(O)R^{16}$ 、 $-X^4S(O)_2R^{16}$ 、 $-X^4C(O)R^{16}$ 、 $-X^4C(O)OR^{16}$ 、 $-X^4OC(O)R^{16}$ 、 $-X^4NR^{16}R^{17}$ 、 $-X^4NR^{17}C(O)R^{16}$ 、 $-X^4NR^{17}C(O)OR^{16}$ 、 $-X^4C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-X^4S(O)_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-X^4NR^{17}C(O)NR^{16}R^{17}$ 或 $-X^4NR^{17}C(NR^{17})NR^{16}R^{17}$ ，其中 X^4 、 R^{16} 和 R^{17} 如上所定义；其中在 R^9 和/或 R^{10} 中所存在的任何脂环族或芳香族环系还可以被 1 至 5 个基团所取代，所述基团彼此独立地选自 (C_{1-6}) 烃基、 (C_{1-6}) 烃叉基、氰基、卤素、卤素取代的 (C_{1-4}) 烃基、硝基、 $-X^4NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-X^4NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4OR^{12}$ 、 $-X^4SR^{12}$ 、 $-$

$X^4C(O)OR^{12}$ 、 $-X^4C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4P(O)(OR^4)OR^{12}$ 、
 $-X^4OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^4OC(O)R^{13}$ 、 $-X^4NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^4S(O)R^{13}$ 、
 $X^4S(O)_2R^{13}$ 和 $-X^4C(O)R^{13}$ ，其中的 X^4 、 R^{12} 和 R^{13} 如上所定义，或者

R^9 和 R^7 合在一起和/或 R^{10} 和 R^8 合在一起形成三亚甲基、四亚甲
 5 基或亚苯基-1,2-二亚甲基，这些基团选择性地被羟基、氧代或亚甲基
 所取代；

R^{11} 是 $-X^5X^6R^{18}$ ，其中 X^5 是 $-C(O)-$ 、 $-C(O)C(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ ， X^6 是键、
 $-O-$ 或 $-NR^{19}-$ ，其中 R^{19} 是氢或 (C_{1-6}) 烷基， R^{18} 是(i)选择性地被氰基、
 10 卤素、硝基、 $-NR^{12}R^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、
 $-NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{12}$ 、
 $S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-P(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{13}$ 、
 $S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-S(O)R^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、
 $C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $-NR^{20}R^{21}$ 、 $-NR^{21}C(O)R^{20}$ 、
 $-NR^{21}C(O)OR^{20}$ 、 $-NR^{21}C(O)NR^{20}R^{21}$ 或 $-NR^{21}C(NR^{21})NR^{20}R^{21}$ 所取代的
 15 (C_{1-10}) 烷基，其中 R^{12} 和 R^{13} 如上所定义， R^{20} 是 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、
 杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{5-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烷
 基、 (C_{9-12}) 二环芳基 (C_{0-6}) 烷基或杂 (C_{8-12}) 二环芳基 (C_{0-6}) 烷基，并且 R^{21}
 在每次出现时彼此独立地是氢或 (C_{1-6}) 烷基，或(ii) (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷
 基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{5-12}) 芳基 (C_{0-6})
 20 烷基、 (C_{9-12}) 二环芳基 (C_{0-6}) 烷基或杂 (C_{8-12}) 二环芳基 (C_{0-6}) 烷基或(iii)
 (C_{3-6}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{3-6}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、苯基 (C_{0-6}) 烷基或杂
 (C_{5-6}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基，其中所述的环烷基、杂环烷基、苯基或杂芳基被
 $-X^4OR^{22}$ 、 $-X^4SR^{22}$ 、 $-X^4S(O)R^{22}$ 、 $-X^4S(O)_2R^{22}$ 、 $-X^4C(O)R^{22}$ 、 $-X^4C(O)OR^{22}$ 、
 $-X^4C(O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-X^4NR^{22}R^{23}$ 、 $-X^4NR^{23}C(O)R^{22}$ 、 $-X^4NR^{23}C(O)OR^{22}$ 、
 25 $X^4NR^{23}C(O)NR^{22}R^{23}$ 或 $-X^4NR^{23}C(NR^{23})NR^{22}R^{23}$ 所取代，其中 X^4 如上所
 定义， R^{22} 是 (C_{3-6}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{3-6}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、苯基 (C_{0-6})
 烷基或杂 (C_{5-6}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基， R^{23} 在每次出现时彼此独立地是氢或 (C_{1-6})
 30 烷基；其中在 R^{11} 中所存在的任何脂环族或芳香族环系还可以被1至
 5个基团所取代，所述基团彼此独立地选自 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-6}) 烷叉基、
 氰基、卤素、卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基、硝基、 $-X^4NR^{12}R^{12}$ 、
 $-$

5 $X^4NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-X^4NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4OR^{12}$ 、 $-X^4SR^{12}$ 、 $-X^4C(O)OR^{12}$ 、 $-X^4C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4P(O)(OR^3)OR^{12}$ 、 $-X^4OP(O)(OR^3)OR^{12}$ 、 $-X^4OC(O)R^{13}$ 、 $-X^4NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^4S(O)R^{13}$ 、 $-X^4S(O)_2R^{13}$ 和 $-X^4C(O)R^{13}$ ，其中 X^4 、 R^{12} 和 R^{13} 如上所定义；

R^2 是氢或 (C_{1-6}) 烃基或如下所定义；

R^3 是氢、 (C_{1-6}) 烃基或如下所定义；

10 R^4 是(i) 氢或 (C_{1-6}) 烃基，其中所述烃基选择性地被氰基、卤素、硝基、 $-NR^{12}R^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-P(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-OR^{14}$ 、 $-SR^{14}$ 、 $-S(O)R^{14}$ 、 $-S(O)_2R^{14}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-NR^{14}R^{15}$ 、 $-NR^{15}C(O)R^{14}$ 、 $-NR^{15}C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $-S(O)_2NR^{14}R^{15}$ 、 $-NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$ 或 $-NR^{15}C(NR^{15})NR^{14}R^{15}$ 所取代，其中 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 如上所定义，

15 或(ii)选自下列的基团： (C_{3-12}) 环烃基 (C_{0-6}) 烃基、杂 (C_{3-12}) 环烃基 (C_{0-6}) 烃基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烃基、杂 (C_{5-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烃基、 (C_{9-12}) 多环芳基 (C_{0-6}) 烃基或杂 (C_{8-12}) 多环芳基 (C_{0-6}) 烃基，其中所述的环烃基、杂环烃基、芳基、杂芳基、多环芳基或杂多环芳基环选择性地被选自下列的基团

20 所取代： $-R^{16}$ 、 $-X^4OR^{16}$ 、 $-X^4SR^{16}$ 、 $-X^4S(O)R^{16}$ 、 $-X^4S(O)_2R^{16}$ 、 $-X^4C(O)R^{16}$ 、 $-X^4C(O)OR^{16}$ 、 $-X^4OC(O)R^{16}$ 、 $-X^4NR^{16}R^{17}$ 、 $-X^4NR^{17}C(O)R^{16}$ 、 $-X^4NR^{17}C(O)OR^{16}$ 、 $-X^4C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-X^4S(O)_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-X^4NR^{17}C(O)NR^{16}R^{17}$ 或 $-X^4NR^{17}C(NR^{17})NR^{16}R^{17}$ ，其中 X^4 、 R^{16} 和 R^{17} 如上所定义；其中，在 R^9 和/或 R^{10} 中所存在的任何脂环族或芳香族环系

25 还可以被 1 至 5 个基团所取代，所述基团彼此独立地选自 (C_{1-6}) 烃基、 (C_{1-6}) 烃叉基、氰基、卤素、卤素取代的 (C_{1-4}) 烃基、硝基、 $-X^4NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-X^4NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4OR^{12}$ 、 $-X^4SR^{12}$ 、 $-X^4C(O)OR^{12}$ 、 $-X^4C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4P(O)(OR^3)OR^{12}$ 、 $-X^4OP(O)(OR^3)OR^{12}$ 、 $-X^4OC(O)R^{13}$ 、 $-X^4NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^4S(O)R^{13}$ 、 $-X^4S(O)_2R^{13}$ 和 $-X^4C(O)R^{13}$ ，其中的 X^4 、

30

R¹² 和 R¹³ 如上所定义，或者

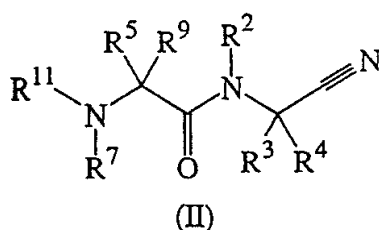
R⁴ 和 R² 合在一起形成三亚甲基、四亚甲基或亚苯基-1,2-二亚甲基，这些基团选择性地被羟基、氧代或亚甲基所取代，或者

5 R⁴ 和 R³ 与 R⁴ 和 R³ 共同连接的碳原子合在一起形成(C₃₋₈)亚环烷基或(C₃₋₈)亚杂环烷基；

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。

在另一个具体的实施方案中，本发明涉及式(II)化合物：

10



15

其中：

R² 是氢或(C₁₋₆)烷基或如下所定义；

R³ 是氢、(C₁₋₆)烷基或如下所定义；

20 R⁴ 是(i) 氢或(C₁₋₆)烷基，其中所述烷基选择性地被氰基、卤素、硝基、-NR¹²R¹²、-NR¹²C(O)OR¹²、-NR¹²C(O)NR¹²R¹²、-NR¹²C(NR¹²)NR¹²R¹²、-OR¹²、-SR¹²、-C(O)OR¹²、-C(O)NR¹²R¹²、-S(O)₂NR¹²R¹²、-P(O)(OR¹²)OR¹²、-OP(O)(OR¹²)OR¹²、-NR¹²C(O)R¹³、-S(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-C(O)R¹³、-OR¹⁴、-SR¹⁴、-S(O)R¹⁴、-S(O)₂R¹⁴、-C(O)R¹⁴、-C(O)OR¹⁴、-OC(O)R¹⁴、-NR¹⁴R¹⁵、-NR¹⁵C(O)R¹⁴、-NR¹⁵C(O)OR¹⁴、-C(O)NR¹⁴R¹⁵、-S(O)₂NR¹⁴R¹⁵、-NR¹⁵C(O)NR¹⁴R¹⁵ 或-NR¹⁵C(NR¹⁵)NR¹⁴R¹⁵ 所取代，其中 R¹² 在每次出现时彼此独立地是氢、(C₁₋₆)烷基或卤素取代的(C₁₋₃)烷基，R¹³ 是(C₁₋₆)烷基或卤素取代的(C₁₋₃)烷基，R¹⁴ 是(C₃₋₁₂)环烷基(C₀₋₆)烷基、杂(C₃₋₁₂)环烷基(C₀₋₆)烷基、(C₆₋₁₂)芳基(C₀₋₆)烷基、杂(C₅₋₁₂)芳基(C₀₋₆)烷基、(C₉₋₁₂)多环芳基(C₀₋₆)烷基或杂(C₈₋₁₂)多环芳基(C₀₋₆)烷基，R¹⁵ 是氢或(C₁₋₆)烷基，并且其中在 R¹⁴ 内

25

30

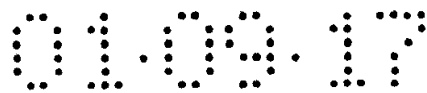
所述的环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、多环芳基或杂多环芳基环选择性地被选自如下的基团所取代： $-R^{16}$ 、 $-X^4OR^{16}$ 、 $-X^4SR^{16}$ 、 $-X^4S(O)R^{16}$ 、 $-X^4S(O)_2R^{16}$ 、 $-X^4C(O)R^{16}$ 、 $-X^4C(O)OR^{16}$ 、 $-X^4OC(O)R^{16}$ 、 $-X^4NR^{16}R^{17}$ 、 $-X^4NR^{17}C(O)R^{16}$ 、 $-X^4NR^{17}C(O)OR^{16}$ 、 $-X^4C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-X^4S(O)_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-X^4NR^{17}C(O)NR^{16}R^{17}$ 或 $-X^4NR^{17}C(NR^{17})NR^{16}R^{17}$ ，其中 X^4 是键或 (C_{1-6}) 亚烷基， R^{16} 是氢或 (C_{1-6}) 烷基， R^{17} 是 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{5-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基、 (C_{9-12}) 多环芳基 (C_{0-6}) 烷基或杂 (C_{8-12}) 多环芳基 (C_{0-6}) 烷基，或(ii) 选自下列的基团： (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{5-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基、 (C_{9-12}) 多环芳基 (C_{0-6}) 烷基和杂 (C_{8-12}) 多环芳基 (C_{0-6}) 烷基，其中所述环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、多环芳基或杂多环芳基环选择性地被选自下列的基团所取代： $-R^{16}$ 、 $-X^4OR^{16}$ 、 $-X^4SR^{16}$ 、 $-X^4S(O)R^{16}$ 、 $-X^4S(O)_2R^{16}$ 、 $-X^4C(O)R^{16}$ 、 $-X^4C(O)OR^{16}$ 、 $-X^4OC(O)R^{16}$ 、 $-X^4NR^{16}R^{17}$ 、 $-X^4NR^{17}C(O)R^{16}$ 、 $-X^4NR^{17}C(O)OR^{16}$ 、 $-X^4C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-X^4S(O)_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-X^4NR^{17}C(O)NR^{16}R^{17}$ 或 $-X^4NR^{17}C(NR^{17})NR^{16}R^{17}$ ，其中 X^4 、 R^{16} 和 R^{17} 如上所定义；其中在 R^4 中所存在的任何脂环族或芳香族环系还可以被 1 至 5 个基团所取代，所述基团彼此独立地选自 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-6}) 烷叉基、氰基、卤素、卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基、硝基、 $-X^4NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-X^4NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4OR^{12}$ 、 $-X^4SR^{12}$ 、 $-X^4C(O)OR^{12}$ 、 $-X^4C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4P(O)(OR^3)OR^{12}$ 、 $-X^4OP(O)(OR^3)OR^{12}$ 、 $-X^4OC(O)R^{13}$ 、 $-X^4NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^4S(O)R^{13}$ 、 $-X^4S(O)_2R^{13}$ 和 $-X^4C(O)R^{13}$ ，其中的 X^4 、 R^{12} 和 R^{13} 如上所定义，或者

R^4 和 R^2 合在一起形成三亚甲基、四亚甲基或亚苯基-1,2-二亚甲基，这些基团选择性地被羟基、氧代或亚甲基所取代，或者

R^4 和 R^3 与 R^4 和 R^3 共同连接的碳原子合在一起形成 (C_{3-8}) 亚环烷基或 (C_{3-8}) 亚杂环烷基；

R^5 是氢或 (C_{1-6}) 烷基；

R^7 是氢或 (C_{1-6}) 烷基；



R^9 是(C₆₋₁₂)芳基(C₁₋₆)烷基、杂(C₅₋₁₂)芳基(C₁₋₆)烷基、 $-X^4OR^{14}$ 、 $-X^4SR^{14}$ 、 $-X^4S(O)R^{14}$ 、 $-X^4S(O)_2R^{14}$ 或 $-X^4NR^{14}R^{15}$ ，其中 X^4 、 R^{14} 和 R^{15} 如上所定义，并且其中在 R^9 中的所述芳基或杂芳基环选择性地被 1 至 5 个基团所取代，所述基团彼此独立地选自(C₁₋₆)烷基、氰基、卤素、

5 卤素取代的(C₁₋₄)烷基、硝基、 $-X^4NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-X^4NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4OR^{12}$ 、 $-X^4SR^{12}$ 、 $-X^4C(O)R^{12}$ 、 $-X^4C(O)OR^{12}$ 、 $-X^4C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4P(O)(OR^3)OR^{12}$ 、 $-X^4OP(O)(OR^3)OR^{12}$ 、 $-X^4OC(O)R^{13}$ 、 $-X^4NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^4S(O)R^{13}$ 、 $-X^4S(O)_2R^{13}$ ，其中的 X^4 、 R^{12} 和 R^{13} 如上所定义，

10 R^{11} 是 $-X^5X^6R^{18}$ ，其中 X^5 是 $-C(O)-$ 、 $-C(O)C(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ ， X^6 是键、 $-O-$ 或 $-NR^{19}-$ ，其中 R^{19} 是氢或(C₁₋₆)烷基， R^{18} 是(i) 选择性地被氰基、卤素、硝基、 $-NR^{12}R^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-P(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-S(O)R^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $-NR^{20}R^{21}$ 、 $-NR^{21}C(O)R^{20}$ 、 $-NR^{21}C(O)OR^{20}$ 、 $-NR^{21}C(O)NR^{20}R^{21}$ 或 $-NR^{21}C(NR^{21})NR^{20}R^{21}$ 所取代的(C₁₋₁₀)烷基，其中 R^{12} 和 R^{13} 如上所定义， R^{20} 是(C₃₋₁₂)环烷基(C₀₋₆)烷基、杂(C₃₋₁₂)环烷基(C₀₋₆)烷基、(C₆₋₁₂)芳基(C₀₋₆)烷基、杂(C₅₋₁₂)芳基(C₀₋₆)烷基、(C₉₋₁₂)二环芳基(C₀₋₆)烷基或杂(C₈₋₁₂)二环芳基(C₀₋₆)烷基，并且 R^{21} 在每次出现时彼此独立地是氢或(C₁₋₆)烷基，或(ii) (C₃₋₁₂)环烷基(C₀₋₆)烷基、杂(C₃₋₁₂)环烷基(C₀₋₆)烷基、(C₆₋₁₂)芳基(C₀₋₆)烷基、杂(C₅₋₁₂)芳基(C₀₋₆)烷基、(C₉₋₁₂)二环芳基(C₀₋₆)烷基或杂(C₈₋₁₂)二环芳基(C₀₋₆)烷基或(iii) (C₃₋₆)环烷基(C₀₋₆)烷基、杂(C₃₋₆)环烷基(C₀₋₆)烷基、苯基(C₀₋₆)烷基或杂(C₅₋₆)芳基(C₀₋₆)烷基，其中所述的环烷基、杂环烷基、苯基或杂芳基被

25 $-X^4OR^{22}$ 、 $-X^4SR^{22}$ 、 $-X^4S(O)R^{22}$ 、 $-X^4S(O)_2R^{22}$ 、 $-X^4C(O)R^{22}$ 、 $-X^4C(O)OR^{22}$ 、 $-X^4C(O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-X^4NR^{22}R^{23}$ 、 $-X^4NR^{23}C(O)R^{22}$ 、 $-X^4NR^{23}C(O)OR^{22}$ 、 $-X^4NR^{23}C(O)NR^{22}R^{23}$ 或 $-X^4NR^{23}C(NR^{23})NR^{22}R^{23}$ 所取代，其中 X^4 如上所定义， R^{22} 是(C₃₋₆)环烷基(C₀₋₆)烷基、杂(C₃₋₆)环烷基(C₀₋₆)烷基、苯基(C₀₋₆)烷基或杂(C₅₋₆)芳基(C₀₋₆)烷基， R^{23} 在每次出现时彼此独立地是氢或(C₁₋

30

6) 烃基；其中在 R^{11} 中所存在的任何脂环族或芳香族环系还可以被 1 至 5 个基团所取代，所述基团彼此独立地选自 (C_{1-6}) 烃基、 (C_{1-6}) 烃叉基、氰基、卤素、卤素取代的 (C_{1-4}) 烃基、硝基、 $-X^4NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-X^4NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4OR^{12}$ 、 $-X^4SR^{12}$ 、 $-X^4C(O)OR^{12}$ 、 $-X^4C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4P(O)(OR^3)OR^{12}$ 、 $-X^4OP(O)(OR^3)OR^{12}$ 、 $-X^4OC(O)R^{13}$ 、 $-X^4NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^4S(O)R^{13}$ 、 $-X^4S(O)_2R^{13}$ 和 $-X^4C(O)R^{13}$ ，其中 X^4 、 R^{12} 和 R^{13} 如上所定义；

其 N-氧化物衍生物、前药衍生物、保护了的衍生物、单独的异构体和异构体的混合物；及其可药用盐。

在另一个具体的实施方案中，本发明涉及含有式 I 化合物或其 N-氧化物衍生物、前药衍生物、单独的异构体或异构体的混合物或其可药用盐与一种或多种适宜赋形剂的混合物的药物组合物。

15

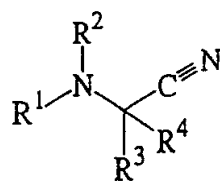
在另一个具体的实施方案中，本发明涉及在动物中治疗疾病的方法，其中，抑制半胱氨酸蛋白酶可以预防、抑制或改善疾病的病理学和/或症状学，该方法包括，向动物施用治疗有效量的式 I 化合物或其 N-氧化物衍生物、前药衍生物、单独的异构体或异构体的混合物或其可药用盐。

20

在另一个具体的实施方案中，本发明涉及式 I 化合物及其 N-氧化物衍生物、前药衍生物、保护了的衍生物、单独的异构体和异构体的混合物及其可药用盐的制备方法，该方法如“发明详述”中所述。

25

在另一个具体的实施方案中，本发明涉及式(III)的化合物：

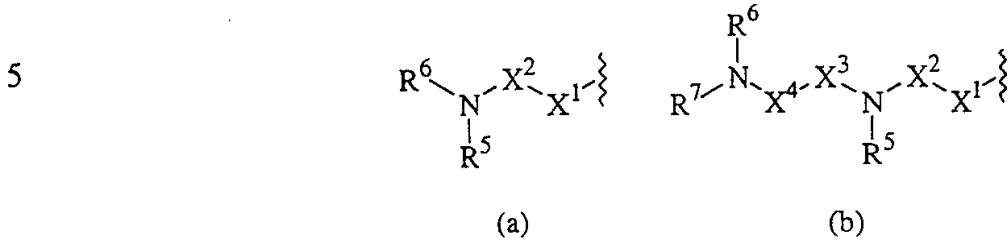


(III)

30

其中：

R^1 是式(a)或(b)的基团：



其中：

10 X^1 和 X^3 彼此独立地是 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ ，

X^2 是 $-CR^8R^9-$ 、 $-CH_2CR^8R^9-$ 或 $-CR^8R^9CH_2-$ ， X^4 是 $-CHR^{10}-$ 、 $-CH_2CHR^{10}-$ 或 $-CHR^{10}CH_2-$ ，其中：

R^8 是氢或 (C_{1-6}) 烷基，

15 R^9 是(i) (C_{1-6}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-6}) 烷基，所述烷基选择性地被 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)NR^{11}R^{12}$ 或 $-NR^{12}C(NR^{12})NR^{11}R^{12}$ 所取代，其中 R^{11} 是氢、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{3-12}) 环烷基

20 (C_{0-3}) 烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-3}) 烷基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-3}) 烷基或杂 (C_{5-12}) 芳基 (C_{0-3}) 烷基， R^{12} 是氢或 (C_{1-6}) 烷基，或(ii) (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-3}) 烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-3}) 烷基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-3}) 烷基、杂 (C_{5-12}) 芳基 (C_{0-3}) 烷基、 (C_{9-12}) 多环芳基 (C_{0-3}) 烷基或杂 (C_{8-12}) 多环芳基 (C_{0-3}) 烷基，这些基团

25 选择性地被 $-R^{13}$ 、 $-X^5OR^{13}$ 、 $-X^5SR^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-X^5NR^{13}R^{14}$ 、 $-X^5NR^{14}C(O)OR^{13}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{14}C(O)NR^{13}R^{14}$ 或 $-NR^{14}C(NR^{14})NR^{13}R^{14}$ 所取代，其中

30 X^5 是键或亚甲基， R^{13} 是 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-3}) 烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-3}) 烷基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-3}) 烷基、杂 (C_{5-12}) 芳基 (C_{0-3}) 烷基、 (C_{9-12}) 多环芳基 (C_{0-3}) 烷基或杂 (C_{8-12}) 多环芳基 (C_{0-3}) 烷基， R^{14} 是氢或 (C_{1-6}) 烷基，或(iii) 当 X^2 是 $-CHR^9-$ 时与 R^5 合在一起形成三亚甲基、四亚甲基或亚苯基-1,2-二亚甲基，这些基团选择性地被 1 至 2 个羟基、氧代、 (C_{1-4}) 烷基或亚甲基

30 所取代；其中构成 R^9 的任意芳环的任意 1 至 3 个具有可利用价键的环

原子选择性地、彼此独立地被卤素、硝基、氰基、(C₁₋₆)烷基、卤素取代的(C₁₋₆)烷基、-OR¹⁵、-C(O)R¹⁵、-C(O)OR¹⁵、-C(O)NR¹⁵R¹⁵、-S(O)₂NR¹⁵R¹⁵、-X⁵NR¹⁵R¹⁵、-X⁵NR¹⁵C(O)OR¹⁵、-X⁵NR¹⁵C(O)NR¹⁵R¹⁵或-X⁵NR¹⁵C(NR¹⁵)NR¹⁵R¹⁵所取代，其中 X⁵如上所定义，各 R¹⁵彼此独立地是氢或(C₁₋₆)烷基，

R¹⁰是氢或(C₁₋₄)烷基；

R⁵和 R⁷彼此独立地是氢、(C₁₋₆)烷基或如上所定义；

R⁶是-X⁶X⁷R¹⁶，其中 X⁶是-C(O)-或-S(O)₂-，X⁷是键、-O-或-NR¹⁷-，其中 R¹⁷是氢或(C₁₋₆)烷基，R¹⁶是(i) (C₁₋₆)烷基或卤素取代的(C₁₋₆)烷基，所述烷基选择性地被-OR¹¹、-SR¹¹、-S(O)R¹¹、-S(O)₂R¹¹、-C(O)R¹¹、-C(O)OR¹¹、-NR¹¹R¹²、-NR¹²C(O)OR¹¹、-C(O)NR¹¹R¹²、-NR¹²C(O)NR¹¹R¹²或-NR¹²C(NR¹²)NR¹¹R¹²所取代，其中 R¹¹和 R¹²如上所定义，或(ii) (C₃₋₆)环烷基(C₀₋₃)烷基、杂(C₃₋₆)环烷基(C₀₋₃)烷基、(C₆₋₁₂)芳基(C₀₋₃)烷基、杂(C₅₋₁₂)芳基(C₀₋₃)烷基、(C₉₋₁₂)多环芳基(C₀₋₃)烷基或杂(C₈₋₁₂)多环芳基(C₀₋₃)烷基，这些基团选择性地被 1 至 2 个-R¹³、-X⁵OR¹³、-X⁵SR¹³、-S(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-C(O)OR¹³、-X⁵NR¹³R¹⁴、-X⁵NR¹⁴C(O)OR¹³、-C(O)NR¹³R¹⁴、-NR¹⁴C(O)NR¹³R¹⁴或-NR¹⁴C(NR¹⁴)NR¹³R¹⁴所取代，其中 X⁵、R¹³和 R¹⁴如上所定义；其中构成 R¹⁶的任意芳环的任意 1 至 3 个具有可利用价键的环原子选择性地、彼此独立地被卤素、硝基、氰基、(C₁₋₆)烷基、卤素取代的(C₁₋₆)烷基、-OR¹⁵、-C(O)R¹⁵、-C(O)OR¹⁵、-C(O)NR¹⁵R¹⁵、-S(O)₂NR¹⁵R¹⁵、-X⁵NR¹⁵R¹⁵、-X⁵NR¹⁵C(O)OR¹⁵、-X⁵NR¹⁵C(O)NR¹⁵R¹⁵或-X⁵NR¹⁵C(NR¹⁵)NR¹⁵R¹⁵所取代，其中 X⁵和 R¹⁵如上所定义；

R²是氢或(C₁₋₆)烷基或如下所定义；

R³是氢、(C₁₋₁₀)烷基或如下所定义；

R⁴是(i) 氢、(ii) (C₁₋₆)烷基或卤素取代的(C₁₋₆)烷基，所述烷基选择性地被-OR¹¹、-SR¹¹、-S(O)R¹¹、-S(O)₂R¹¹、-C(O)R¹¹、-C(O)OR¹¹、-NR¹¹R¹²、-NR¹²C(O)OR¹¹、-C(O)NR¹¹R¹²、-NR¹²C(O)NR¹¹R¹²或-NR¹²C(NR¹²)NR¹¹R¹²所取代，其中 R¹¹和 R¹²如上所定义，或(iii) (C₃₋₁₂)环烷基(C₀₋₃)烷基、杂(C₃₋₁₂)环烷基(C₀₋₃)烷基、(C₆₋₁₂)芳基(C₀₋₃)烷基、杂(C₅₋₁₂)芳基(C₀₋₃)烷基、(C₉₋₁₂)多环芳基(C₀₋₃)烷基或杂(C₈₋₁₂)多环芳基

(C₀₋₃)烷基，这些基团选择性地被-R¹³、-X⁵OR¹³、-X⁵SR¹³、-S(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-C(O)OR¹³、-X⁵NR¹³R¹⁴、-X⁵NR¹⁴C(O)OR¹³、-C(O)NR¹³R¹⁴、-NR¹⁴C(O)NR¹³R¹⁴或-NR¹⁴C(NR¹⁴)NR¹³R¹⁴所取代，其中X⁵、R¹³和R¹⁴如上所定义；或(iv)与R²合在一起形成三亚甲基、四亚甲基或亚苯基-1,2-二亚甲基，这些基团选择性地被羟基、氧代、(C₁₋₄)烷基或亚甲基所取代或(v)与R³合在一起形成亚乙基、三亚甲基或四亚甲基；其中构成R⁴的任意芳环的任意1至3个具有可利用价键的环原子选择性地、彼此独立地被卤素、硝基、氰基、(C₁₋₆)烷基、卤素取代的(C₁₋₆)烷基、-OR¹⁵、-C(O)R¹⁵、-C(O)OR¹⁵、-C(O)NR¹⁵R¹⁵、-S(O)₂NR¹⁵R¹⁵、-X⁵NR¹⁵R¹⁵、-X⁵NR¹⁵C(O)OR¹⁵、-X⁵NR¹⁵C(O)NR¹⁵R¹⁵或-X⁵NR¹⁵C(NR¹⁵)NR¹⁵R¹⁵所取代，其中X⁵和R¹⁵如上所定义；

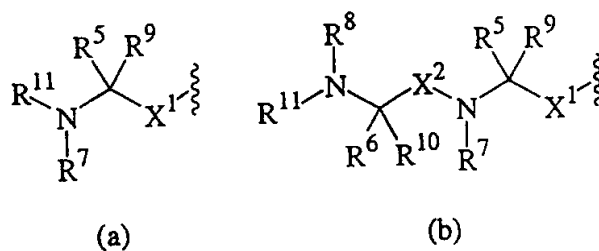
其N-氧化物衍生物、前药衍生物、保护了的衍生物、单独的异构体和异构体的混合物；及其可药用盐。

在另一个具体的实施方案中，本发明涉及在动物中治疗其中组织蛋白酶S活性与疾病的病理学和/或症状学有关之疾病的方法，该方法包括，向动物施用治疗有效量的式I化合物：



其中：

25 R¹是式(a)或(b)的基团：



30

其中：

X^1 和 X^2 彼此独立地是 $-C(O)-$ 或 $-CH_2S(O)_2-$ ；

R^5 和 R^6 是氢或 (C_{1-6}) 烷基；

R^7 和 R^8 是氢或 (C_{1-6}) 烷基或如下所定义；

- 5 R^9 和 R^{10} 彼此独立地是 (i) 选择性地被氰基、卤素或硝基取代的 (C_{1-6}) 烷基或 (ii) 选自下列的基团： $-X^3NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^3NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-X^3NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^3NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^3OR^{12}$ 、 $-X^3SR^{12}$ 、 $-X^3C(O)OR^{12}$ 、 $-X^3C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^3S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^3P(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^3OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^3NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^3S(O)R^{13}$ 、 $-X^3S(O)_2R^{13}$ 、 $-X^3C(O)R^{13}$ 、 $-X^3C(O)R^{14}$ 、 $-X^3C(O)OR^{14}$ 、 $-X^3OC(O)R^{14}$ 、 $-X^3NR^{15}C(O)R^{14}$ 、 $-X^3NR^{15}C(O)OR^{14}$ 、 $-X^3C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $-X^3S(O)_2NR^{14}R^{15}$ 、 $-X^3NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $X^3NR^{15}C(NR^{15})NR^{14}R^{15}$ 、 $-X^4SR^{14}$ 、 $-X^4S(O)R^{14}$ 、 $-X^4S(O)_2R^{14}$ 、 $-X^4OR^{14}$ 或 $-X^4NR^{14}R^{15}$ ，其中 X^3 是 (C_{1-6}) 亚烷基， X^4 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_{1-3}) 烷基， R^{13} 是 (C_{1-6}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-3}) 烷基， R^{14} 是 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{5-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基、 (C_{9-12}) 多环芳基 (C_{0-6}) 烷基或杂 (C_{8-12}) 多环芳基 (C_{0-6}) 烷基， R^{15} 是氢或 (C_{1-6}) 烷基，并且其中在 R^{14} 内所述的环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、多环芳基或杂多环芳基环选择性地被选自
- 10 如下的基团所取代： $-R^{16}$ 、 $-X^4OR^{16}$ 、 $-X^4SR^{16}$ 、 $-X^4S(O)R^{16}$ 、 $-X^4S(O)_2R^{16}$ 、 $-X^4C(O)R^{16}$ 、 $-X^4C(O)OR^{16}$ 、 $-X^4OC(O)R^{16}$ 、 $-X^4NR^{16}R^{17}$ 、 $-X^4NR^{17}C(O)R^{16}$ 、 $-X^4NR^{17}C(O)OR^{16}$ 、 $-X^4C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-X^4S(O)_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-X^4NR^{17}C(O)NR^{16}R^{17}$ 或 $-X^4NR^{17}C(NR^{17})NR^{16}R^{17}$ ，其中 X^4 是键或 (C_{1-6}) 亚烷基， R^{16} 是氢或 (C_{1-6}) 烷基， R^{17} 是 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{5-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基、 (C_{9-12}) 多环芳基 (C_{0-6}) 烷基或杂 (C_{8-12}) 多环芳基 (C_{0-6}) 烷基，或 (iii) 选自下列的基团： (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{5-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基、 (C_{9-12}) 多环芳基 (C_{0-6}) 烷基和杂 (C_{8-12}) 多环芳基 (C_{0-6}) 烷基，其中所述环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、多环芳基或杂多环芳基环选择性地被选自下列的基团所取代： $-R^{16}$ 、-
- 25
- 30

X^4OR^{16} 、 $-X^4SR^{16}$ 、 $-X^4S(O)R^{16}$ 、 $-X^4S(O)_2R^{16}$ 、 $-X^4C(O)R^{16}$ 、 $-X^4C(O)OR^{16}$ 、
 $-X^4OC(O)R^{16}$ 、 $-X^4NR^{16}R^{17}$ 、 $-X^4NR^{17}C(O)R^{16}$ 、 $-X^4NR^{17}C(O)OR^{16}$ 、
 $X^4C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-X^4S(O)_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-X^4NR^{17}C(O)NR^{16}R^{17}$ 或 $-$
 $X^4NR^{17}C(NR^{17})NR^{16}R^{17}$ ，其中 X^4 、 R^{16} 和 R^{17} 如上所定义；其中在 R^9
5 和/或 R^{10} 中所存在的任何脂环族或芳香族环系还可以被 1 至 5 个基团
所取代，所述基团彼此独立地选自 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-6}) 炔叉基、氰基、卤
素、卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基、硝基、 $-X^4NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-$
 $X^4NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4OR^{12}$ 、 $-X^4SR^{12}$ 、 $-$
 $X^4C(O)OR^{12}$ 、 $-X^4C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4P(O)(OR^4)OR^{12}$ 、
10 $-X^4OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-X^4OC(O)R^{13}$ 、 $-X^4NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^4S(O)R^{13}$ 、 $-$
 $X^4S(O)_2R^{13}$ 和 $-X^4C(O)R^{13}$ ，其中的 X^4 、 R^{12} 和 R^{13} 如上所定义，或者

R^9 和 R^7 合在一起和/或 R^{10} 和 R^8 合在一起形成三亚甲基、四亚甲
基或亚苯基-1,2-二亚甲基，这些基团选择性地被羟基、氧代或亚甲基
所取代；

15 R^{11} 是 $-X^5X^6R^{18}$ ，其中 X^5 是 $-C(O)-$ 、 $-C(O)C(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ ， X^6 是键、
 $-O-$ 或 $-NR^{19}-$ ，其中 R^{19} 是氢或 (C_{1-6}) 烷基， R^{18} 是 (i) 选择性地被氰基、卤
素、硝基、 $-NR^{12}R^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-$
 $NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-$
 $S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-P(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-$
20 $S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-S(O)R^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-$
 $C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $-NR^{20}R^{21}$ 、 $-NR^{21}C(O)R^{20}$ 、 $-$
 $NR^{21}C(O)OR^{20}$ 、 $-NR^{21}C(O)NR^{20}R^{21}$ 或 $-NR^{21}C(NR^{21})NR^{20}R^{21}$ 所取代的
 (C_{1-10}) 烷基，其中 R^{12} 和 R^{13} 如上所定义， R^{20} 是 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、
杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{5-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烷
25 基、 (C_{9-12}) 二环芳基 (C_{0-6}) 烷基或杂 (C_{8-12}) 二环芳基 (C_{0-6}) 烷基，并且 R^{21}
在每次出现时彼此独立地是氢或 (C_{1-6}) 烷基，或 (ii) (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷
基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{5-12}) 芳基 (C_{0-6})
烷基、 (C_{9-12}) 二环芳基 (C_{0-6}) 烷基或杂 (C_{8-12}) 二环芳基 (C_{0-6}) 烷基或 (iii)
 (C_{3-6}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{3-6}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、苯基 (C_{0-6}) 烷基或杂
30 (C_{5-6}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基，其中所述的环烷基、杂环烷基、苯基或杂芳基被

$-X^4OR^{22}$ 、 $-X^4SR^{22}$ 、 $-X^4S(O)R^{22}$ 、 $-X^4S(O)_2R^{22}$ 、 $-X^4C(O)R^{22}$ 、 $-X^4C(O)OR^{22}$ 、
 $-X^4C(O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-X^4NR^{22}R^{23}$ 、 $-X^4NR^{23}C(O)R^{22}$ 、 $-X^4NR^{23}C(O)OR^{22}$ 、
 $X^4NR^{23}C(O)NR^{22}R^{23}$ 或 $-X^4NR^{23}C(NR^{23})NR^{22}R^{23}$ 所取代，其中 X^4 如上所
 5 定义， R^{22} 是 (C_{3-6}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{3-6}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、苯基 (C_{0-6})
 烷基或杂 (C_{5-6}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基， R^{23} 在每次出现时彼此独立地是氢或 (C_{1-6})
 烷基；其中在 R^{11} 中所存在的任何脂环族或芳香族环系还可以被 1 至
 5 个基团所取代，所述基团彼此独立地选自 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-6}) 烷叉基、
 氰基、卤素、卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基、硝基、 $-X^4NR^{12}R^{12}$ 、
 $X^4NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-X^4NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、
 10 X^4OR^{12} 、 $-X^4SR^{12}$ 、 $-X^4C(O)OR^{12}$ 、 $-X^4C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、
 $-X^4P(O)(OR^3)OR^{12}$ 、 $-X^4OP(O)(OR^3)OR^{12}$ 、 $-X^4OC(O)R^{13}$ 、
 $X^4NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^4S(O)R^{13}$ 、 $-X^4S(O)_2R^{13}$ 和 $-X^4C(O)R^{13}$ ，其中 X^4 、 R^{12}
 和 R^{13} 如上所定义；

R^2 是氢或 (C_{1-6}) 烷基或如下所定义；

15 R^3 是氢、 (C_{1-6}) 烷基或如下所定义；

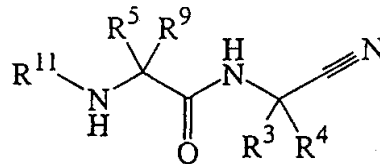
R^4 是(i) 氢或 (C_{1-6}) 烷基，其中所述烷基选择性地被氰基、卤素、
 硝基、 $-NR^{12}R^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、
 $NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{12}$ 、
 $S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-P(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{13}$ 、
 20 $S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-OR^{14}$ 、 $-SR^{14}$ 、 $-S(O)R^{14}$ 、 $-S(O)_2R^{14}$ 、
 $C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-NR^{14}R^{15}$ 、 $-NR^{15}C(O)R^{14}$ 、
 $NR^{15}C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $-S(O)_2NR^{14}R^{15}$ 、 $-NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$ 或
 $NR^{15}C(NR^{15})NR^{14}R^{15}$ 所取代，其中 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 如上所定义，
 或(ii)选自下列的基团： (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6})
 25 烷基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{5-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基、 (C_{9-12}) 多环芳基 (C_{0-6})
 烷基或杂 (C_{8-12}) 多环芳基 (C_{0-6}) 烷基，其中所述的环烷基、杂环烷基、
 芳基、杂芳基、多环芳基或杂多环芳基环选择性地被选自下列的基团
 所取代： $-R^{16}$ 、 $-X^4OR^{16}$ 、 $-X^4SR^{16}$ 、 $-X^4S(O)R^{16}$ 、 $-X^4S(O)_2R^{16}$ 、 $-X^4C(O)R^{16}$ 、
 $-X^4C(O)OR^{16}$ 、 $-X^4OC(O)R^{16}$ 、 $-X^4NR^{16}R^{17}$ 、 $-X^4NR^{17}C(O)R^{16}$ 、
 30 $X^4NR^{17}C(O)OR^{16}$ 、 $-X^4C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-X^4S(O)_2NR^{16}R^{17}$ 、

$X^4NR^{17}C(O)NR^{16}R^{17}$ 或 $-X^4NR^{17}C(NR^{17})NR^{16}R^{17}$, 其中 X^4 、 R^{16} 和 R^{17} 如上所定义; 其中, 在 R^9 和/或 R^{10} 中所存在的任何脂环族或芳香族环系还可以被 1 至 5 个基团所取代, 所述基团彼此独立地选自 (C_{1-6}) 烷基、
 5 (C_{1-6}) 炔叉基、氰基、卤素、卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基、硝基、 $-X^4NR^{12}R^{12}$ 、
 $-X^4NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-X^4NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$ 、
 X^4OR^{12} 、 $-X^4SR^{12}$ 、 $-X^4C(O)OR^{12}$ 、 $-X^4C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^4S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、
 $-X^4P(O)(OR^3)OR^{12}$ 、 $-X^4OP(O)(OR^3)OR^{12}$ 、 $-X^4OC(O)R^{13}$ 、
 $X^4NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^4S(O)R^{13}$ 、 $-X^4S(O)_2R^{13}$ 和 $-X^4C(O)R^{13}$, 其中的 X^4 、
 R^{12} 和 R^{13} 如上所定义, 或者

10 R^4 和 R^2 合在一起形成三亚甲基、四亚甲基或亚苯基-1,2-二亚甲基, 这些基团选择性地被羟基、氧代或亚甲基所取代, 或者

R^4 和 R^3 与 R^4 和 R^3 共同连接的碳原子合在一起形成 (C_{3-8}) 亚环烷基或 (C_{3-8}) 亚杂环烷基;

15 或其 N-氧化物衍生物、前药衍生物、单独的异构体和异构体的混合物; 或其可药用盐, 但不包括下式化合物

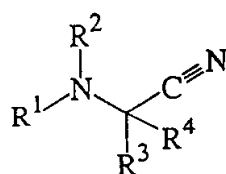


20 其中 R^3 和 R^4 独立地是氢或 (C_{1-6}) 烷基, 或与它们共同连接的碳原子合在一起形成 (C_{3-5}) 亚环烷基; R^5 是氢或 (C_{1-6}) 烷基; R^9 是 (C_{6-12}) 芳基 (C_{1-6}) 烷基、杂 (C_{5-12}) 芳基 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{4-5}) 烷基或环己基甲基; R^{11} 是 $C(O)R^{18}$, 其中 R^{18} 是杂 (C_{3-12}) 环烷基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基或杂 (C_{5-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基。

25

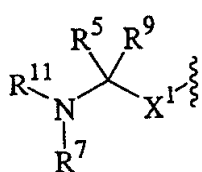
在另一个具体的实施方案中, 本发明涉及式(I)化合物或其 N-氧化物衍生物、前药衍生物、单独的异构体和异构体的混合物或其可药用盐在生产用于治疗其中组织蛋白酶 S 活性与疾病的病理学和/或症状学有关之疾病的药物中的用途:

30

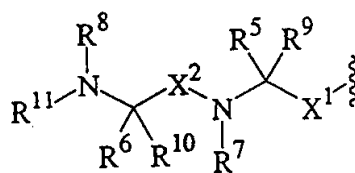


(I)

其中:

R¹ 是式(a)或(b)的基团:

(a)



(b)

其中:

X¹ 和 X² 彼此独立地是 -C(O)- 或 -CH₂S(O)₂-;R⁵ 和 R⁶ 是氢或(C₁₋₆)烷基;R⁷ 和 R⁸ 是氢或(C₁₋₆)烷基或如下所定义;R⁹ 和 R¹⁰ 彼此独立地是(i)选择性地被氰基、卤素或硝基取代的(C₁₋₆)烷基或(ii)选自下列的基团: -X³NR¹²R¹²、-X³NR¹²C(O)OR¹²、-X³NR¹²C(O)NR¹²R¹²、-X³NR¹²C(NR¹²)NR¹²R¹²、-X³OR¹²、-X³SR¹²、-X³C(O)OR¹²、-X³C(O)NR¹²R¹²、-X³S(O)₂NR¹²R¹²、-X³P(O)(OR¹²)OR¹²、-X³OP(O)(OR¹²)OR¹²、-X³NR¹²C(O)R¹³、-X³S(O)R¹³、-X³S(O)₂R¹³、-X³C(O)R¹³、-X³C(O)R¹⁴、-X³C(O)OR¹⁴、-X³OC(O)R¹⁴、-X³NR¹⁵C(O)R¹⁴、-X³NR¹⁵C(O)OR¹⁴、-X³C(O)NR¹⁴R¹⁵、-X³S(O)₂NR¹⁴R¹⁵、-X³NR¹⁵C(O)NR¹⁴R¹⁵、X³NR¹⁵C(NR¹⁵)NR¹⁴R¹⁵、-X⁴SR¹⁴、-X⁴S(O)R¹⁴、-X⁴S(O)₂R¹⁴、-X⁴OR¹⁴ 或 -X⁴NR¹⁴R¹⁵, 其中 X³ 是(C₁₋₆)亚烷基, X⁴ 是键或(C₁₋₆)亚烷基, R¹² 在每次出现时彼此独立地是氢、(C₁₋₆)烷基或卤素取代的(C₁₋₃)烷基, R¹³ 是(C₁₋₆)烷基或卤素取代的(C₁₋₃)烷基, R¹⁴ 是(C₃₋₁₂)环烷基(C₀₋₆)烷基、杂(C₃₋₁₂)环烷基(C₀₋₆)烷基、(C₆₋₁₂)芳基(C₀₋₆)烷基、杂(C₅₋₁₂)芳基(C₀₋₆)烷基、(C₉₋₁₂)多环芳基(C₀₋₆)烷基或杂(C₈₋₁₂)多环芳基

(C₀₋₆)烷基, R¹⁵ 是氢或(C₁₋₆)烷基, 并且其中在 R¹⁴ 内所述的环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、多环芳基或杂多环芳基环选择性地被选自如下的基团所取代: -R¹⁶、-X⁴OR¹⁶、-X⁴SR¹⁶、-X⁴S(O)R¹⁶、-X⁴S(O)₂R¹⁶、-X⁴C(O)R¹⁶、-X⁴C(O)OR¹⁶、-X⁴OC(O)R¹⁶、-X⁴NR¹⁶R¹⁷、-X⁴NR¹⁷C(O)R¹⁶、
 5 -X⁴NR¹⁷C(O)OR¹⁶、-X⁴C(O)NR¹⁶R¹⁷、-X⁴S(O)₂NR¹⁶R¹⁷、-X⁴NR¹⁷C(O)NR¹⁶R¹⁷ 或 -X⁴NR¹⁷C(NR¹⁷)NR¹⁶R¹⁷, 其中 X⁴ 是键或(C₁₋₆)亚烷基, R¹⁶ 是氢或(C₁₋₆)烷基, R¹⁷ 是(C₃₋₁₂)环烷基(C₀₋₆)烷基、杂(C₃₋₁₂)环烷基(C₀₋₆)烷基、(C₆₋₁₂)芳基(C₀₋₆)烷基、杂(C₅₋₁₂)芳基(C₀₋₆)烷基、(C₉₋₁₂)多环芳基(C₀₋₆)烷基或杂(C₈₋₁₂)多环芳基(C₀₋₆)烷基, 或(iii)选自下列的基团:
 10 (C₃₋₁₂)环烷基(C₀₋₆)烷基、杂(C₃₋₁₂)环烷基(C₀₋₆)烷基、(C₆₋₁₂)芳基(C₀₋₆)烷基、杂(C₅₋₁₂)芳基(C₀₋₆)烷基、(C₉₋₁₂)多环芳基(C₀₋₆)烷基和杂(C₈₋₁₂)多环芳基(C₀₋₆)烷基, 其中所述环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、多环芳基或杂多环芳基环选择性地被选自下列的基团所取代: -R¹⁶、-X⁴OR¹⁶、-X⁴SR¹⁶、-X⁴S(O)R¹⁶、-X⁴S(O)₂R¹⁶、-X⁴C(O)R¹⁶、-X⁴C(O)OR¹⁶、
 15 -X⁴OC(O)R¹⁶、-X⁴NR¹⁶R¹⁷、-X⁴NR¹⁷C(O)R¹⁶、-X⁴NR¹⁷C(O)OR¹⁶、-X⁴C(O)NR¹⁶R¹⁷、-X⁴S(O)₂NR¹⁶R¹⁷、-X⁴NR¹⁷C(O)NR¹⁶R¹⁷ 或 -X⁴NR¹⁷C(NR¹⁷)NR¹⁶R¹⁷, 其中 X⁴、R¹⁶ 和 R¹⁷ 如上所定义; 其中在 R⁹ 和/或 R¹⁰ 中所存在的任何脂环族或芳香族环系还可以被 1 至 5 个基团所取代, 所述基团彼此独立地选自(C₁₋₆)烷基、(C₁₋₆)烷叉基、氰基、卤素、卤素取代的(C₁₋₄)烷基、硝基、-X⁴NR¹²R¹²、-X⁴NR¹²C(O)OR¹²、-X⁴NR¹²C(O)NR¹²R¹²、-X⁴NR¹²C(NR¹²)NR¹²R¹²、-X⁴OR¹²、-X⁴SR¹²、-X⁴C(O)OR¹²、-X⁴C(O)NR¹²R¹²、-X⁴S(O)₂NR¹²R¹²、-X⁴P(O)(OR⁴)OR¹²、-X⁴OP(O)(OR¹²)OR¹²、-X⁴OC(O)R¹³、-X⁴NR¹²C(O)R¹³、-X⁴S(O)R¹³、-X⁴S(O)₂R¹³ 和 -X⁴C(O)R¹³, 其中的 X⁴、R¹² 和 R¹³ 如上所定义, 或者

25 R⁹ 和 R⁷ 合在一起和/或 R¹⁰ 和 R⁸ 合在一起形成三亚甲基、四亚甲基或亚苯基-1,2-二亚甲基, 这些基团选择性地被羟基、氧代或亚甲基所取代;

30 R¹¹ 是-X⁵X⁶R¹⁸, 其中 X⁵ 是-C(O)-、-C(O)C(O)-或-S(O)₂-, X⁶ 是键、-O-或-NR¹⁹-, 其中 R¹⁹ 是氢或(C₁₋₆)烷基, R¹⁸ 是(i)选择性地被氰基、卤素、硝基、-NR¹²R¹²、-NR¹²C(O)OR¹²、-NR¹²C(O)NR¹²R¹²、-

$\text{NR}^{12}\text{C}(\text{NR}^{12})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{SR}^{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{12})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{12})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{SR}^{20}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ 、 $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ 、 $-\text{NR}^{21}\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{NR}^{21}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{NR}^{21}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ 或 $-\text{NR}^{21}\text{C}(\text{NR}^{21})\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ 所取代的 (C_{1-10}) 烃基，其中 R^{12} 和 R^{13} 如上所定义， R^{20} 是 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烃基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烃基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烃基、杂 (C_{5-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烃基、 (C_{9-12}) 二环芳基 (C_{0-6}) 烃基或杂 (C_{8-12}) 二环芳基 (C_{0-6}) 烃基，并且 R^{21} 在每次出现时彼此独立地是氢或 (C_{1-6}) 烃基，或(ii) (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烃基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烃基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烃基、杂 (C_{5-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烃基、 (C_{9-12}) 二环芳基 (C_{0-6}) 烃基或杂 (C_{8-12}) 二环芳基 (C_{0-6}) 烃基或(iii) (C_{3-6}) 环烷基 (C_{0-6}) 烃基、杂 (C_{3-6}) 环烷基 (C_{0-6}) 烃基、苯基 (C_{0-6}) 烃基或杂 (C_{5-6}) 芳基 (C_{0-6}) 烃基，其中所述的环烷基、杂环烷基、苯基或杂芳基被 $-\text{X}^4\text{OR}^{22}$ 、 $-\text{X}^4\text{SR}^{22}$ 、 $-\text{X}^4\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$ 、 $-\text{X}^4\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{22}$ 、 $-\text{X}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^{22}$ 、 $-\text{X}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^{22}$ 、 $-\text{X}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{X}^4\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{X}^4\text{NR}^{23}\text{C}(\text{O})\text{R}^{22}$ 、 $-\text{X}^4\text{NR}^{23}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{22}$ 、 $-\text{X}^4\text{NR}^{23}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$ 或 $-\text{X}^4\text{NR}^{23}\text{C}(\text{NR}^{23})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$ 所取代，其中 X^4 如上所定义， R^{22} 是 (C_{3-6}) 环烷基 (C_{0-6}) 烃基、杂 (C_{3-6}) 环烷基 (C_{0-6}) 烃基、苯基 (C_{0-6}) 烃基或杂 (C_{5-6}) 芳基 (C_{0-6}) 烃基， R^{23} 在每次出现时彼此独立地是氢或 (C_{1-6}) 烃基；其中在 R^{11} 中所存在的任何脂环族或芳香族环系还可以被 1 至 5 个基团所取代，所述基团彼此独立地选自 (C_{1-6}) 烃基、 (C_{1-6}) 烃叉基、氰基、卤素、卤素取代的 (C_{1-4}) 烃基、硝基、 $-\text{X}^4\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^4\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{X}^4\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^4\text{NR}^{12}\text{C}(\text{NR}^{12})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^4\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{X}^4\text{SR}^{12}$ 、 $-\text{X}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{X}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^4\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^4\text{P}(\text{O})(\text{OR}^3)\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{X}^4\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^3)\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{X}^4\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{X}^4\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{X}^4\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{X}^4\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$ 和 $-\text{X}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ ，其中 X^4 、 R^{12} 和 R^{13} 如上所定义；

R^2 是氢或 (C_{1-6}) 烃基或如下所定义；

R^3 是氢、 (C_{1-6}) 烃基或如下所定义；

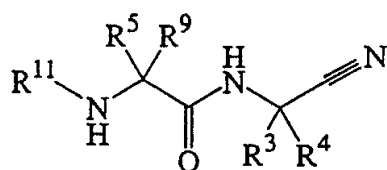
R^4 是(i) 氢或 (C_{1-6}) 烃基，其中所述烃基选择性地被氰基、卤素、硝基、 $-\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、

$\text{NR}^{12}\text{C}(\text{NR}^{12})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{SR}^{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{12})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{12})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{SR}^{14}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 或 $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{NR}^{15})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 所取代，其中 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 如上所定义，或(ii)选自下列的基团： (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{5-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基、 (C_{9-12}) 多环芳基 (C_{0-6}) 烷基或杂 (C_{8-12}) 多环芳基 (C_{0-6}) 烷基，其中所述的环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、多环芳基或杂多环芳基环选择性地被选自下列的基团所取代： $-\text{R}^{16}$ 、 $-\text{X}^4\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{X}^4\text{SR}^{16}$ 、 $-\text{X}^4\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{X}^4\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{X}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{X}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{X}^4\text{OC}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{X}^4\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{X}^4\text{NR}^{17}\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{X}^4\text{NR}^{17}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{X}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{X}^4\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{X}^4\text{NR}^{17}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 或 $-\text{X}^4\text{NR}^{17}\text{C}(\text{NR}^{17})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ ，其中 X^4 、 R^{16} 和 R^{17} 如上所定义；其中，在 R^9 和/或 R^{10} 中所存在的任何脂环族或芳香族环系还可以被 1 至 5 个基团所取代，所述基团彼此独立地选自 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-6}) 烷叉基、氰基、卤素、卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基、硝基、 $-\text{X}^4\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^4\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{X}^4\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^4\text{NR}^{12}\text{C}(\text{NR}^{12})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^4\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{X}^4\text{SR}^{12}$ 、 $-\text{X}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{X}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^4\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{X}^4\text{P}(\text{O})(\text{OR}^3)\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{X}^4\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^3)\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{X}^4\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{X}^4\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{X}^4\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{X}^4\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$ 和 $-\text{X}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ ，其中的 X^4 、 R^{12} 和 R^{13} 如上所定义，或者

R^4 和 R^2 合在一起形成三亚甲基、四亚甲基或亚苯基-1,2-二亚甲基，这些基团选择性地被羟基、氧代或亚甲基所取代，或者

R^4 和 R^3 与 R^4 和 R^3 共同连接的碳原子合在一起形成 (C_{3-8}) 亚环烷基或 (C_{3-8}) 亚杂环烷基；

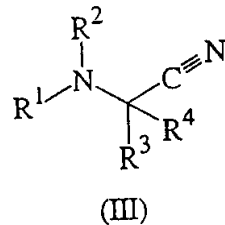
但其中不包括下式化合物



30

其中 R^3 和 R^4 独立地是氢或(C_{1-6})烷基，或与它们共同连接的碳原子合在一起形成(C_{3-5})亚环烷基； R^5 是氢或(C_{1-6})烷基； R^9 是(C_{6-12})芳基(C_{1-6})烷基、杂(C_{5-12})芳基(C_{1-6})烷基、(C_{4-5})烷基或环己基甲基； R^{11} 是
5 $C(O)R^{18}$ ，其中 R^{18} 是杂(C_{3-12})环烷基、(C_{6-12})芳基(C_{0-6})烷基或杂(C_{5-12})芳基(C_{0-6})烷基。

在另一个具体的实施方案中，本发明涉及在动物中治疗其中组织蛋白酶 S 活性与疾病的病理学和/或症状学有关之疾病的方法，该方法
10 包括，向动物施用治疗有效量的式(III)化合物：

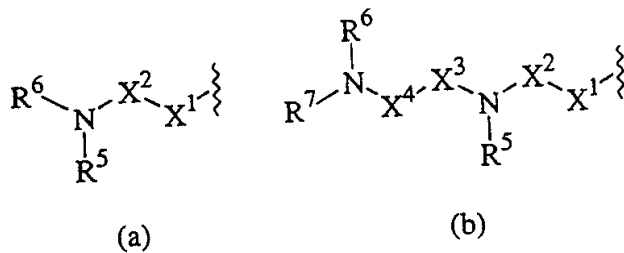


15

其中：

R^1 是式(a)或(b)的基团：

20



25

其中：

X^1 和 X^3 彼此独立地是 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ ，

X^2 是 $-CR^8R^9-$ 、 $-CH_2CR^8R^9-$ 或 $-CR^8R^9CH_2-$ ， X^4 是 $-CHR^{10}-$ 、 $-CH_2CHR^{10}-$ 或 $-CHR^{10}CH_2-$ ，其中：

R^8 是氢或(C_{1-6})烷基，

30

R^9 是(i) (C_{1-6})烷基或卤素取代的(C_{1-6})烷基，所述烷基选择性地被-

OR^{11} 、 $-SR^{11}$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、
 $-NR^{12}C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)NR^{11}R^{12}$ 或
 $NR^{12}C(NR^{12})NR^{11}R^{12}$ 所取代，其中 R^{11} 是氢、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{3-12}) 环烷基
 (C_{0-3}) 烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-3}) 烷基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-3}) 烷基或杂 (C_{5-12})
5 芳基 (C_{0-3}) 烷基， R^{12} 是氢或 (C_{1-6}) 烷基，或(ii) (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-3}) 烷基、
杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-3}) 烷基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-3}) 烷基、杂 (C_{5-12}) 芳基 (C_{0-3}) 烷
基、 (C_{9-12}) 多环芳基 (C_{0-3}) 烷基或杂 (C_{8-12}) 多环芳基 (C_{0-3}) 烷基，这些基团
选择性地被 $-R^{13}$ 、 $-X^5OR^{13}$ 、 $-X^5SR^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、
 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-X^5NR^{13}R^{14}$ 、 $-X^5NR^{14}C(O)OR^{13}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、
10 $S(O)_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{14}C(O)NR^{13}R^{14}$ 或 $-NR^{14}C(NR^{14})NR^{13}R^{14}$ 所取代，其
中 X^5 是键或亚甲基， R^{13} 是 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-3}) 烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-3})
烷基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-3}) 烷基、杂 (C_{5-12}) 芳基 (C_{0-3}) 烷基、 (C_{9-12}) 多环芳基 (C_{0-3})
烷基或杂 (C_{8-12}) 多环芳基 (C_{0-3}) 烷基， R^{14} 是氢或 (C_{1-6}) 烷基，或(iii)当 X^2
是 $-CHR^9$ -时与 R^5 合在一起形成三亚甲基、四亚甲基或亚苯基-1,2-二亚
15 甲基，这些基团选择性地被 1 至 2 个羟基、氧代、 (C_{1-4}) 烷基或亚甲基
所取代；其中构成 R^9 的任意芳环的任意 1 至 3 个具有可利用价键的环
原子选择性地、彼此独立地被卤素、硝基、氰基、 (C_{1-6}) 烷基、卤素取
代的 (C_{1-6}) 烷基、 $-OR^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)NR^{15}R^{15}$ 、
 $S(O)_2NR^{15}R^{15}$ 、 $-X^5NR^{15}R^{15}$ 、 $-X^5NR^{15}C(O)OR^{15}$ 、 $-X^5NR^{15}C(O)NR^{15}R^{15}$
20 或 $-X^5NR^{15}C(NR^{15})NR^{15}R^{15}$ 所取代，其中 X^5 如上所定义，各 R^{15} 彼此
独立地是氢或 (C_{1-6}) 烷基，

R^{10} 是氢或 (C_{1-4}) 烷基；

R^5 和 R^7 彼此独立地是氢、 (C_{1-6}) 烷基或如上所定义；

R^6 是 $-X^6X^7R^{16}$ ，其中 X^6 是 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ ， X^7 是键、 $-O-$ 或 $-NR^{17}-$ ，
25 其中 R^{17} 是氢或 (C_{1-6}) 烷基， R^{16} 是(i) (C_{1-6}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-6}) 烷基，
所述烷基选择性地被 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、
 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)NR^{11}R^{12}$
或 $-NR^{12}C(NR^{12})NR^{11}R^{12}$ 所取代，其中 R^{11} 和 R^{12} 如上所定义，或(ii) (C_{3-6})
环烷基 (C_{0-3}) 烷基、杂 (C_{3-6}) 环烷基 (C_{0-3}) 烷基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-3}) 烷基、杂
30 (C_{5-12}) 芳基 (C_{0-3}) 烷基、 (C_{9-12}) 多环芳基 (C_{0-3}) 烷基或杂 (C_{8-12}) 多环芳基 (C_{0-3})

烃基，这些基团选择性地被 1 至 2 个 $-R^{13}$ 、 $-X^5OR^{13}$ 、 $-X^5SR^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-X^5NR^{13}R^{14}$ 、 $-X^5NR^{14}C(O)OR^{13}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{14}C(O)NR^{13}R^{14}$ 或 $-NR^{14}C(NR^{14})NR^{13}R^{14}$ 所取代，其中 X^5 、 R^{13} 和 R^{14} 如上所定义；其中构成 R^{16} 的任意芳环的任意 1 至 3 个具有可利用价键的环原子选择性地、彼此独立地被卤素、硝基、氰基、 (C_{1-6}) 烃基、卤素取代的 (C_{1-6}) 烃基、 $-OR^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)NR^{15}R^{15}$ 、 $-S(O)_2NR^{15}R^{15}$ 、 $-X^5NR^{15}R^{15}$ 、 $-X^5NR^{15}C(O)OR^{15}$ 、 $-X^5NR^{15}C(O)NR^{15}R^{15}$ 或 $-X^5NR^{15}C(NR^{15})NR^{15}R^{15}$ 所取代，其中 X^5 和 R^{15} 如上所定义；

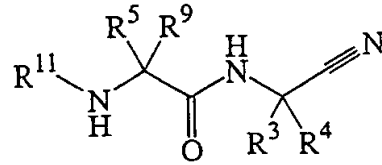
R^2 是氢或 (C_{1-6}) 烃基或如下所定义；

10 R^3 是氢、 (C_{1-10}) 烃基或如下所定义；

R^4 是(i) 氢、(ii) (C_{1-6}) 烃基或卤素取代的 (C_{1-6}) 烃基，所述烃基选择性地被 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)NR^{11}R^{12}$ 或 $-NR^{12}C(NR^{12})NR^{11}R^{12}$ 所取代，其中 R^{11} 和 R^{12} 如上所定义，或(iii) (C_{3-12}) 环烃基 (C_{0-3}) 烃基、杂 (C_{3-12}) 环烃基 (C_{0-3}) 烃基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-3}) 烃基、杂 (C_{5-12}) 芳基 (C_{0-3}) 烃基、 (C_{9-12}) 多环芳基 (C_{0-3}) 烃基或杂 (C_{8-12}) 多环芳基 (C_{0-3}) 烃基，这些基团选择性地被 $-R^{13}$ 、 $-X^5OR^{13}$ 、 $-X^5SR^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-X^5NR^{13}R^{14}$ 、 $-X^5NR^{14}C(O)OR^{13}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{14}C(O)NR^{13}R^{14}$ 或 $-NR^{14}C(NR^{14})NR^{13}R^{14}$ 所取代，其中 X^5 、 R^{13} 和 R^{14} 如上所定义；或(iv)与 R^2 合在一起形成三亚甲基、四亚甲基或亚苯基-1,2-二亚甲基、这些基团选择性地被羟基、氧代、 (C_{1-4}) 烃基或亚甲基所取代或(v)与 R^3 合在一起形成亚乙基、三亚甲基或四亚甲基；其中构成 R^4 的任意芳环的任意 1 至 3 个具有可利用价键的环原子选择性地、彼此独立地被卤素、硝基、氰基、 (C_{1-6}) 烃基、卤素取代的 (C_{1-6}) 烃基、 $-OR^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)NR^{15}R^{15}$ 、 $-S(O)_2NR^{15}R^{15}$ 、 $-X^5NR^{15}R^{15}$ 、 $-X^5NR^{15}C(O)OR^{15}$ 、 $-X^5NR^{15}C(O)NR^{15}R^{15}$ 或 $-X^5NR^{15}C(NR^{15})NR^{15}R^{15}$ 所取代，其中 X^5 和 R^{15} 如上所定义；

或其 N-氧化物衍生物、前药衍生物、单独的异构体和异构体的混合物；或其可药用盐，但不包括下式化合物

30

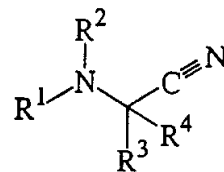


5 其中 R^3 和 R^4 独立地是氢或(C_{1-6})烷基, 或与它们共同连接的碳原子合在一起形成(C_{3-5})亚环烷基; R^5 是氢或(C_{1-6})烷基; R^9 是(C_{6-12})芳基(C_{1-6})烷基、杂(C_{5-12})芳基(C_{1-6})烷基、(C_{4-5})烷基或环己基甲基; R^{11} 是 $C(O)R^{18}$, 其中 R^{18} 是杂(C_{3-12})环烷基、(C_{6-12})芳基(C_{0-6})烷基或杂(C_{5-12})芳基(C_{0-6})烷基。

10

在另一个具体的实施方案中, 本发明涉及式(III)化合物或其 N-氧化物衍生物、前药衍生物、单独的异构体和异构体的混合物或其可药用盐在生产用于治疗其中组织蛋白酶 S 活性与疾病的病理学和/或症状学有关之疾病的药物中的用途:

15



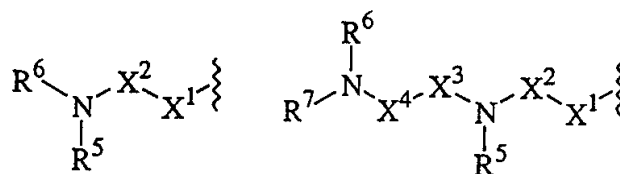
(III)

20

其中:

R^1 是式(a)或(b)的基团:

25



(a)

(b)

其中:

X^1 和 X^3 彼此独立地是 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_2-$,

30 X^2 是 $-CR^8R^9-$ 、 $-CH_2CR^8R^9-$ 或 $-CR^8R^9CH_2-$, X^4 是 $-CHR^{10}-$ 、-

$\text{CH}_2\text{CHR}^{10}$ -或 $-\text{CHR}^{10}\text{CH}_2-$, 其中:

R^8 是氢或 (C_{1-6}) 烷基,

R^9 是(i) (C_{1-6}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-6}) 烷基, 所述烷基选择性地被-
 OR^{11} 、 $-\text{SR}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、
 5 $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 或-
 $\text{NR}^{12}\text{C}(\text{NR}^{12})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 所取代, 其中 R^{11} 是氢、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{3-12}) 环烷基
 (C_{0-3}) 烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-3}) 烷基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-3}) 烷基或杂 (C_{5-12})
 10 芳基 (C_{0-3}) 烷基, R^{12} 是氢或 (C_{1-6}) 烷基, 或(ii) (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-3}) 烷基、
 杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-3}) 烷基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-3}) 烷基、杂 (C_{5-12}) 芳基 (C_{0-3}) 烷
 基、 (C_{9-12}) 多环芳基 (C_{0-3}) 烷基或杂 (C_{8-12}) 多环芳基 (C_{0-3}) 烷基, 这些基团
 选择性地被 $-\text{R}^{13}$ 、 $-\text{X}^5\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{X}^5\text{SR}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、
 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 或 $-\text{NR}^{14}\text{C}(\text{NR}^{14})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 所取代, 其
 15 中 X^5 是键或亚甲基, R^{13} 是 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-3}) 烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-3})
 烷基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-3}) 烷基、杂 (C_{5-12}) 芳基 (C_{0-3}) 烷基、 (C_{9-12}) 多环芳基 (C_{0-3})
 20 烷基或杂 (C_{8-12}) 多环芳基 (C_{0-3}) 烷基, R^{14} 是氢或 (C_{1-6}) 烷基, 或(iii)当 X^2
 是 $-\text{CHR}^9$ -时与 R^5 合在一起形成三亚甲基、四亚甲基或亚苯基-1,2-二亚
 甲基, 这些基团选择性地被 1 至 2 个羟基、氧代、 (C_{1-4}) 烷基或亚甲基
 所取代; 其中构成 R^9 的任意芳环的任意 1 至 3 个具有可利用价键的环
 25 原子选择性地、彼此独立地被卤素、硝基、氰基、 (C_{1-6}) 烷基、卤素取
 代的 (C_{1-6}) 烷基、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$ 、
 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{X}^5\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$
 或 $-\text{X}^5\text{NR}^{15}\text{C}(\text{NR}^{15})\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$ 所取代, 其中 X^5 如上所定义, 各 R^{15} 彼此
 独立地是氢或 (C_{1-6}) 烷基,

R^{10} 是氢或 (C_{1-4}) 烷基;

R^5 和 R^7 彼此独立地是氢、 (C_{1-6}) 烷基或如上所定义;

R^6 是 $-\text{X}^6\text{X}^7\text{R}^{16}$, 其中 X^6 是 $-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2-$, X^7 是键、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{NR}^{17}-$,
 其中 R^{17} 是氢或 (C_{1-6}) 烷基, R^{16} 是(i) (C_{1-6}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-6}) 烷基,
 所述烷基选择性地被 $-\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{SR}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、
 30 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$

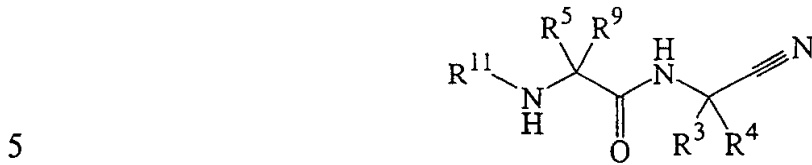
或-NR¹²C(NR¹²)NR¹¹R¹²所取代, 其中 R¹¹和 R¹²如上所定义, 或(ii) (C₃₋₆)环烷基(C₀₋₃)烷基、杂(C₃₋₆)环烷基(C₀₋₃)烷基、(C₆₋₁₂)芳基(C₀₋₃)烷基、杂(C₅₋₁₂)芳基(C₀₋₃)烷基、(C₉₋₁₂)多环芳基(C₀₋₃)烷基或杂(C₈₋₁₂)多环芳基(C₀₋₃)烷基, 这些基团选择性地被 1 至 2 个 -R¹³、-X⁵OR¹³、-X⁵SR¹³、-S(O)R¹³、
 5 -S(O)₂R¹³、-C(O)OR¹³、-X⁵NR¹³R¹⁴、-X⁵NR¹⁴C(O)OR¹³、-C(O)NR¹³R¹⁴、-NR¹⁴C(O)NR¹³R¹⁴ 或 -NR¹⁴C(NR¹⁴)NR¹³R¹⁴ 所取代, 其中 X⁵、R¹³和 R¹⁴如上所定义; 其中构成 R¹⁶的任意芳环的任意 1 至 3 个具有可利用价键的环原子选择性地、彼此独立地被卤素、硝基、氰基、(C₁₋₆)烷基、卤素取代的(C₁₋₆)烷基、-OR¹⁵、-C(O)R¹⁵、-C(O)OR¹⁵、-C(O)NR¹⁵R¹⁵、
 10 -S(O)₂NR¹⁵R¹⁵、-X⁵NR¹⁵R¹⁵、-X⁵NR¹⁵C(O)OR¹⁵、-X⁵NR¹⁵C(O)NR¹⁵R¹⁵ 或 -X⁵NR¹⁵C(NR¹⁵)NR¹⁵R¹⁵ 所取代, 其中 X⁵和 R¹⁵如上所定义;

R² 是氢或(C₁₋₆)烷基或如下所定义;

R³ 是氢、(C₁₋₁₀)烷基或如下所定义;

R⁴ 是(i) 氢、(ii) (C₁₋₆)烷基或卤素取代的(C₁₋₆)烷基, 所述烷基选择性地被 -OR¹¹、-SR¹¹、-S(O)R¹¹、-S(O)₂R¹¹、-C(O)R¹¹、-C(O)OR¹¹、-NR¹¹R¹²、-NR¹²C(O)OR¹¹、-C(O)NR¹¹R¹²、-NR¹²C(O)NR¹¹R¹² 或 -NR¹²C(NR¹²)NR¹¹R¹² 所取代, 其中 R¹¹和 R¹²如上所定义, 或(iii) (C₃₋₁₂)环烷基(C₀₋₃)烷基、杂(C₃₋₁₂)环烷基(C₀₋₃)烷基、(C₆₋₁₂)芳基(C₀₋₃)烷基、杂(C₅₋₁₂)芳基(C₀₋₃)烷基、(C₉₋₁₂)多环芳基(C₀₋₃)烷基或杂(C₈₋₁₂)多环芳基(C₀₋₃)烷基, 这些基团选择性地被 -R¹³、-X⁵OR¹³、-X⁵SR¹³、-S(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-C(O)OR¹³、-X⁵NR¹³R¹⁴、-X⁵NR¹⁴C(O)OR¹³、-C(O)NR¹³R¹⁴、-NR¹⁴C(O)NR¹³R¹⁴ 或 -NR¹⁴C(NR¹⁴)NR¹³R¹⁴ 所取代, 其中 X⁵、R¹³和 R¹⁴如上所定义; 或(iv)与 R²合在一起形成三亚甲基、四亚甲基或亚苯基-1,2-二亚甲基、这些基团选择性地被羟基、氧代、(C₁₋₄)烷基或亚甲基所取代或(v)与 R³合在一起形成亚乙基、三亚甲基或四亚甲基; 其中构成 R⁴的任意芳环的任意 1 至 3 个具有可利用价键的环原子选择性地、彼此独立地被卤素、硝基、氰基、(C₁₋₆)烷基、卤素取代的(C₁₋₆)烷基、-OR¹⁵、-C(O)R¹⁵、-C(O)OR¹⁵、-C(O)NR¹⁵R¹⁵、-S(O)₂NR¹⁵R¹⁵、-X⁵NR¹⁵R¹⁵、-X⁵NR¹⁵C(O)OR¹⁵、-X⁵NR¹⁵C(O)NR¹⁵R¹⁵ 或 -X⁵NR¹⁵C(NR¹⁵)NR¹⁵R¹⁵ 所取代, 其中 X⁵和 R¹⁵如上所定义;

但其中不包括下式化合物



10 其中 R^3 和 R^4 独立地是氢或 (C_{1-6}) 烃基，或与它们共同连接的碳原子合在一起形成 (C_{3-5}) 亚环烃基； R^5 是氢或 (C_{1-6}) 烃基； R^9 是 (C_{6-12}) 芳基 (C_{1-6}) 烃基、杂 (C_{5-12}) 芳基 (C_{1-6}) 烃基、 (C_{4-5}) 烃基或环己基甲基； R^{11} 是 $C(O)R^{18}$ ，其中 R^{18} 是杂 (C_{3-12}) 环烃基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烃基或杂 (C_{5-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烃基。

发明详述

定义：

15 若无另外说明，本说明书和权利要求书中使用的下列术语具有本章节所给出的含义：

“脂环族”是指其特征在于闭合的非芳香族环结构中的碳原子排列具有类似于脂肪族的性质的部分，其可以是饱和的或带有两个或多个双键或叁键的部分不饱和的。

20

“脂肪族”是指其特征在于组成碳原子成直链或支链排列的部分，其可以是饱和的或带有两个或多个双键或叁键的部分不饱和的。

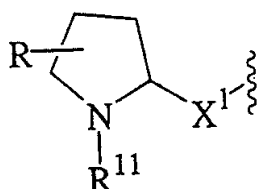
25

单指的“烃基”表示含有指定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_{1-6}) 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)。作为更大基团的一部分的烃基(例如在芳基烃基中时)表示含有指定碳原子数的直链或支链、饱和或不饱和的脂肪族二价基团，或者当表明有 0 个原子时表示键(例如 (C_{3-12}) 环烃基 (C_{0-3}) 烃基

30

中的(C₀₋₃)烃基表示键、亚甲基、亚乙基、三亚甲基、1-甲基亚乙基等)。

若无另外说明，“亚烃基”表示含有指定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(C₁₋₆)亚烃基包括亚甲基(-CH₂-)、亚乙基(-CH₂CH₂-)、三亚甲基(-CH₂CH₂CH₂-)、2-甲基三亚甲基(-CH₂CH(CH₃)CH₂-)、四亚甲基(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)、2-亚丁烯基(-CH₂CH=CHCH₂-)、2-甲基四亚甲基(-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂-)、五亚甲基(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-)等)。例如，其中 R⁵ 是氢并且 R⁹ 和 R⁷ 合在一起形成选择性取代的三亚甲基的情况如下所示：



其中 R 是选择性存在的羟基或氧代基团，X¹ 和 R¹¹ 如发明概述中所定义。

“烃叉基”表示含有指定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(C₁₋₆)烃叉基包括亚甲基(: CH₂)、乙叉基(: CHCH₃)、异丙叉基(: C(CH₃)₂)、丙叉基(: CHCH₂CH₃)、烯丙叉基(: CHCH: CH₂)等)。

“氨基”是指基团-NH₂。若无另外说明，含有氨基部分的本发明化合物包括其保护的衍生物。适宜的氨基部分的保护基包括乙酰基、叔丁氧羰基、苄氧羰基等。

“动物”包括人、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(例如鸟等)。

“芳基”是指含有指定的环碳原子总数的单环或二环环系(稠合

的或通过单键连接), 其中每个环含有 6 个环原子并且是芳香性的, 或者当与第二个环稠合时, 形成芳香族的环系。例如, (C₆₋₁₂)芳基包括苯基、萘基和联苯基。

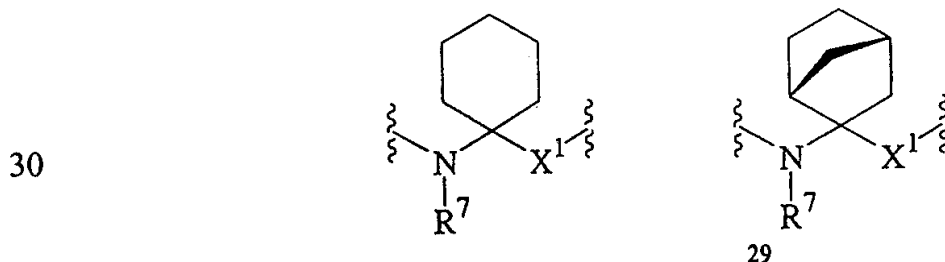
5 “芳香族”是指其中的组成原子形成一个不饱和的环系以及环系中的所有原子均是 sp² 杂化的并且π电子的总数等于 4n+2 的部分。

10 “氨基甲酰基”是指基团-C(O)NH₂。若无另外说明, 本发明化合物所含的氨基甲酰基部分包括其保护了的衍生物。适宜的氨基甲酰基部分的保护基包括乙酰基、叔丁氧羰基、苄氧羰基等, 未保护的和保护了的衍生物均包括在本发明的范围内。

15 “羧基”是指基团-C(O)OH。若无另外说明, 含有羧基部分的本发明化合物包括其保护了的衍生物。适宜的羧基部分的保护基包括苄基、叔丁基等。

20 “环烷基”是指含有指定环碳原子数的饱和或部分不饱和的、单环、二环(直接通过单键连接或是稠合的)或桥接的多环环系, 以及它的各种碳环酮、硫酮或亚氨基酮衍生物(例如, (C₃₋₁₂)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、二环己基、环戊基环己基、二环[2.2.2]辛基、金刚烷-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)。

25 “亚环烷基”是指含有指定环碳原子数的饱和或部分不饱和的、单环或桥接的多环环系, 以及它的各种碳环酮、硫酮或亚氨基酮衍生物。例如, 当 R⁹ 和 R⁵ 与 R⁹ 和 R⁵ 共同连接的碳原子合在一起形成(C₃₋₈)亚环烷基时, 其包括但不限于如下基团:



其中 X^1 和 R^7 如发明概述中所定义。

5 “疾病”包括动物或其一部分的所有不健康状态，包括由于对该动物进行药物或兽药治疗所引起的不健康状态，即所述治疗的“副作用”。

10 “胍基”是指基团-NHC(NH)NH₂。若无另外说明，含有胍基部分的本发明化合物包括其保护的衍生物。适宜的氨基部分的保护基包括乙酰基、叔丁氧羰基、苄氧羰基等。

“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

15 “卤素取代的烃基”作为一个基团或基团的一部分，是指被一个或多个“卤素”原子取代的“烃基”，术语“卤素”和“烃基”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(C₁₋₃)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)。

20

“杂芳基”是指本申请中所定义的芳基，条件是有一个或多个环碳原子被选自-N:、-NR-、-O-或-S-的杂原子部分所代替，其中 R 是氢、(C₁₋₆)烃基或保护基，并且各个环由 5 至 6 个环原子组成。例如，

25 本申请中所用的杂(C₅₋₁₂)芳基包括苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、[2,4']联吡啶基、咪唑基、咪唑基、苯并吡喃基、噌啉基、呋喃基、呋喃基、咪唑基、吲唑基、吲哚基、吲哚基、异苯并呋喃基、异苯并吡喃基、异噁唑基、异噻啉基、异噻唑基、萘啶基、噁唑基、萘嵌二氮杂苯基、2-苯基吡啶基、二氮杂萘基、蝶啶基、嘌呤基、吡嗪基、哒嗪基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯啉基、吡咯烃基、吡咯

30

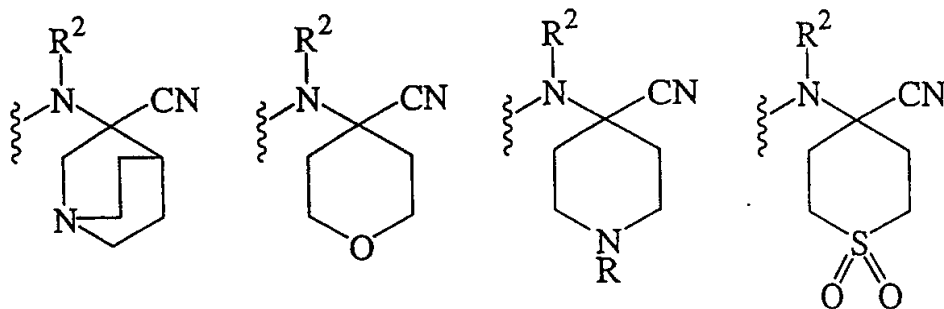
基、吡喃基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、四唑基、噻唑基、4-噻唑-4-基苄基、噻吩基、咕吨基等。适宜的保护基包括叔丁氧羰基、苄氧羰基、苄基、4-甲氧基苄基、2-硝基苄基等。

5 “杂环烃基”是指本文所定义的环烃基，条件是有一个或多个环碳原子被选自-N:、-NR-、-O-、-S-或-S(O)₂的杂原子部分所代替，其中R是氢、(C₁₋₆)烃基或保护基，以及它的各种碳环酮、硫酮或亚氨基酮衍生物(例如，术语杂(C₅₋₁₂)环烃基包括[1,4']联哌啶基、二氢噁唑基、吗啉基、1-吗啉-4-基哌啶基、哌嗪基、哌啶基、吡啶基、吡啶基、吡咯基、吡咯基、奎宁环基等)。适宜的保护基包括叔丁氧羰基、苄氧羰基、苄基、4-甲氧基苄基、2-硝基苄基等。例如，其中R¹是哌啶-4-基羰基的式I化合物可以以未保护的或保护了的衍生物(例如其中R¹是1-叔丁氧羰基哌啶-4-基羰基)的形式存在，未保护的或保护了的衍生物均包括在本发明的范围内。

15

“亚杂环烃基”是指本申请中所定义的亚环烃基，条件是有一个或多个环碳原子被选自-N:、-NR-、-O-、-S-或-S(O)₂-的杂原子部分所代替，其中R是氢或(C₁₋₆)烃基。例如，R³和R⁴与R³和R⁴共同连接的碳原子合在一起形成的杂(C₃₋₈)亚环烃基的例子包括但不限于：

20



25

其中R是氢、(C₁₋₆)烃基或保护基，R²如发明概述中所定义。

“杂多环芳基”是指本文中所定义的多环芳基，条件是有一个或多个环碳原子被选自-N:、-NR-、-O-、-S-或-S(O)₂-的杂原子部分所代替，其中R是氢、(C₁₋₆)烃基或保护基，以及它的各种碳环酮、硫酮或亚氨基酮衍生物(例如，杂(C₈₋₁₂)多环芳基包括3,4-二氢-2H-喹啉基、

30

5,6,7,8-四氢喹啉基、3,4-二氢-2H-[1,8]萘啶基、吗啉基吡啶基、哌啶基苯基、1,2,3,4,5,6-六氢-[2,2']联吡啶基、2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-喹啉基、3-氧代-2,3-二氢苯并[1,4]咪嗪基等)。

5 “杂原子部分”包括-N:、-NR-、-O-、-S-或-S(O)₂-，其中 R 是氢、(C₁₋₆)烷基或保护基。

10 “羟基”是指基团-OH。若无另外说明，含有羟基的本发明化合物包括其保护了的衍生物。适宜的羟基部分的保护基包括苄基等。例如，其中 R⁹ 含有羟基部分的式 I 化合物可以以未保护的或保护了的衍生物的形式存在，例如，其中 R⁹ 是苄氧基苄基，未保护的和保护了的衍生物均包括在本发明的范围内。

15 “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(C₁₋₆)烷基。

20 “异构体”是指具有相同的分子式但其原子的连接性质或顺序不同或其原子的空间排列不同的式 I 化合物。原子的空间排列不同的式 I 化合物异构体称为“立体异构体”。彼此不呈镜像的立体异构体称为“非对映体”，为不能重叠的镜像的立体异构体称为“对映体”，有时称为“光学异构体”。与四个不同取代基连接的碳原子称为“手性中心”。含有一个手性中心、具有两种相反手性的对映体形式的化合物称为“外消旋混合物”。含有一个以上手性中心的化合物具有 2ⁿ⁻¹ 个对映体对，其中 n 是手性中心的数量。含有一个以上手性中心的化合物可以以单独的非对映体的形式存在或以非对映体的混合物的形式存在，称为“非对映体混合物”。当存在一个手性中心时，可以用手性中心的绝对构型来表示立体异构体的特征。绝对构型是指与手性中心连接的取代基的空间排列。对映体用其手性中心的绝对构型来表示，并通过 Cahn、Ingold 和 Prelog 的 R-和 S-定序规则来描述。立体化学命名的惯例、测定立体化学以及分离立体异构体的方法是本领域

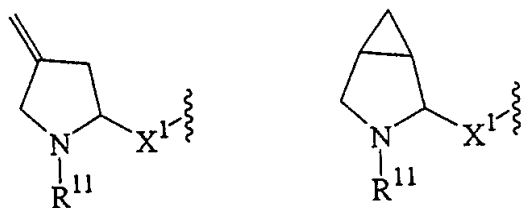
25

30

公知的(例如, 参见“高等有机化学(Advanced Organic Chemistry)”, 第3版, March, Jerry, John Wiley & Sons, New York, 1985)。应当理解, 本申请中用来描述式 I 化合物的名称和插图包括所有可能的立体异构体。因此, 例如, 1-(1-氰基-1-甲基乙基氨基甲酰基)-3-甲基丁基氨基甲酸酯包括 1S-(1-氰基-1-甲基乙基氨基甲酰基)-3-甲基丁基氨基甲酸酯和 1R-(1-氰基-1-甲基乙基氨基甲酰基)-3-甲基丁基氨基甲酸酯以及它们的各种混合物、外消旋体等。

“酮衍生物”是指含有-C(O)-的衍生物。

“亚甲基”是指二价基团-CH₂-或 CH₂: , 其中, 它的游离价键可以与不同的原子或相同的原子连接。例如, R⁹ 与 R⁷ 合在一起形成的三亚甲基取代的亚甲基包括如下基团:



其中 X¹ 和 R¹¹ 如发明概述中所定义, 它们可以分别称为 2,2-亚甲基和 1,2-亚甲基。

“硝基”是指基团-NO₂。

“选择性的”或“选择性地”或“任选地”是指在其之后所描述的事件可以发生也可以不发生, 因此, 这种描述包括其中的事件发生的情况以及事件不发生的情况。例如, 短语“构成 R⁶ 的任意芳环的任意 1 至 3 个具有可利用价键的环原子选择性地、彼此独立地被取代”表示所指的芳香族环可以被取代, 也可以不被取代, 以包括在本发明的范围内。

“N-氧化物衍生物”表示其中的氮是氧化状态(即, O^+N)并且具有所需的药理学活性的式 I 化合物的衍生物。

“氧代”表示基团: O。

5

疾病的“病理学”是指疾病的本质、起因和发展以及由于疾病过程所引起的结构和功能的改变。

10

“可药用的”是指可用于制备安全、无毒并且在生物学和其它方面没有不利影响的药物组合物, 其包括兽药用可接受的以及人药用可接受的。

15

“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。所述的盐包括与无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等或与有机酸如乙酸、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、四丁基乙酸、十二烷基硫酸、葡糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸等形成的酸加成盐。

20

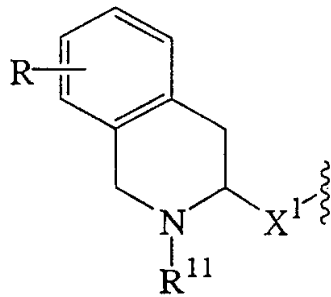
25

可药用盐还包括碱加成盐, 其可以在所含的酸性质子能够与无机或有机碱反应时形成。可接受的无机碱包括氢氧化钠、碳酸钠、氢氧化钾、氢氧化铵、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-甲基葡糖胺等。

30

“亚苯基-1,2-二亚甲基”是指二价基团 $-CH_2C_6H_4CH_2-$, 其中的亚甲基部分连接在亚苯基部分的 1-和 2-位。例如, 其中 R^9 和 R^7 合在一

起形成选择性取代的亚苯基-1,2-二亚甲基的式(a)的基团如下式所示:



其中 R 是选择性存在的羟基或(C₁₋₄)烷基, X¹ 和 R¹¹ 如发明概述中所定义。

“多环芳基”是指含有指定的环碳原子数的二环环系(直接通过单键连接或是稠合的)及其各种碳环的酮、硫酮或亚氨基酮衍生物,其中含有该基团的稠合的环中至少有一个(但不是全部)环是芳香性的(例如, (C₉₋₁₂)多环芳基包括二氢化茛基、茛基、1,2,3,4-四氢萘基、1,2-二氢萘基、环己基苯基、苯基环己基、2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢萘基等)。

“前药”是指可以通过代谢的方法(例如通过水解)在体内转变成式(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水解在体内转变成母体分子。或者, 含有羧基的式(I)化合物的酯可以通过水解在体内转变成母体分子。适宜的含有羟基的式(I)化合物的酯是, 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、富马酸酯、马来酸酯、亚甲基-二-b-羟基萘甲酸酯、龙胆酸酯、羟乙基磺酸酯、二-对甲苯甲酰酒石酸酯、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。适宜的含有羧基的式(I)化合物的酯是, 例如 F.J.Leinweber, Drug Metab. Res., 1987, 18, 379 页中所描述的酯。特别有用的含有羟基的式(I)化合物的酯可以由选自 Bundgaard 等, J. Med. Chem., 1989, 32, 2503-2507 中所描述酸形成, 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, 其中的两个烷基可以连接在一起和/或被氧原子或选择性取代的氮原子例如烷基化的氮原子所间断, 特别是(吗啉代-甲基)苯甲酸酯, 例如 3-或 4-(吗啉代甲基)-苯甲酸酯, 以及(4-羟

基哌嗪-1-基)苯甲酸酯, 例如 3-或 4-(4-烃基哌嗪-1-基)苯甲酸酯。

5 “保护了的衍生物”是指其中的活泼位点被保护基封闭了的式 I 化合物的衍生物。式 I 化合物的保护了的衍生物可用于制备式 I 化合物, 或者它们本身可能就是有活性的半胱氨酸蛋白酶抑制剂。适宜保护基的综合目录可以参见 T.W.Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. 1981。

10 “治疗有效量”是指当向动物给药来治疗疾病时, 足以完成对疾病的所述治疗的量。

“硫酮衍生物”是指含有-C(S)-的衍生物。

“治疗”是指施用本发明的化合物, 并且包括:

- 15 (1) 在有发病倾向但尚未经历或显示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
- 20 (3) 在正在经历或显示疾病的病理学或症状学的动物中减轻疾病(即, 逆转病理学和/或症状学)。

25 “脲基”是指基团-NHC(O)NH₂。若无另外说明, 含有脲基的本发明化合物包括其保护了的衍生物。适宜的脲基部分的保护基包括乙酰基、叔丁氧羰基、苄氧羰基等。例如, 其中 R⁹ 含有脲基部分的式 I 化合物可以以未保护的或保护了的衍生物存在, 未保护的和保护了的衍生物均包括在本发明的范围内。

本发明优选的实施方案:

30 虽然在发明概述中提出了对本发明最宽范围的定义, 但本发明的某些方面是优选的。优选如下的式 I 化合物, 其中:

R^1 表示式(a)的基团，其中，在式(a)中：

X^1 是-C(O)-；

R^5 表示氢或(C₁₋₆)烷基，优选氢；

R^7 表示氢或甲基，优选氢，

- 5 R^9 表示(i) (C₁₋₆)烷基，所述烷基选择性地被-OR¹⁴、-SR¹⁴、-S(O)R¹⁴、-S(O)₂R¹⁴、-C(O)R¹⁴、-C(O)OR¹⁴、-OC(O)R¹⁴、-NR¹⁴R¹⁵、-NR¹⁵C(O)R¹⁴、-NR¹⁵C(O)OR¹⁴、-C(O)NR¹⁴R¹⁵、-S(O)₂NR¹⁴R¹⁵、-NR¹⁵C(O)NR¹⁴R¹⁵ 或-NR¹⁵C(NR¹⁵)NR¹⁴R¹⁵所取代，其中R¹⁴是(C₃₋₁₀)环烷基(C₀₋₆)烷基、杂(C₃₋₁₀)环烷基(C₀₋₆)烷基、(C₆₋₁₀)芳基(C₀₋₆)烷基、杂(C₅₋₁₀)芳基(C₀₋₆)烷基、(C₉₋₁₀)多环芳基(C₀₋₆)烷基或杂(C₈₋₁₀)多环芳基(C₀₋₆)烷基，R¹⁵是氢或(C₁₋₆)烷基，其中，在R¹⁴中的所述环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、多环芳基或杂多环芳基环选择性地被选自下列的基团所取代：-R¹⁶、-X³OR¹⁶、-X³SR¹⁶、-X³S(O)R¹⁶、-X³S(O)₂R¹⁶、-X³C(O)R¹⁶、-X³C(O)OR¹⁶、-X³OC(O)R¹⁶、-X³NR¹⁶R¹⁷、-X³NR¹⁷C(O)R¹⁶、-X³NR¹⁷C(O)OR¹⁶、-X³C(O)NR¹⁶R¹⁷、-X³S(O)₂NR¹⁶R¹⁷、-X³NR¹⁷C(O)NR¹⁶R¹⁷或-X³NR¹⁷C(NR¹⁷)NR¹⁶R¹⁷，其中X³是键或(C₁₋₆)亚烷基，R¹⁶是氢或(C₁₋₆)烷基，R¹⁷是(C₃₋₁₀)环烷基(C₀₋₆)烷基、杂(C₃₋₁₀)环烷基(C₀₋₆)烷基、(C₆₋₁₀)芳基(C₀₋₆)烷基、杂(C₅₋₁₀)芳基(C₀₋₆)烷基、(C₉₋₁₀)多环芳基(C₀₋₆)烷基或杂(C₈₋₁₀)多环芳基(C₀₋₆)烷基，或(ii)选自(C₃₋₁₀)环烷基(C₀₋₆)烷基、杂(C₃₋₁₀)环烷基(C₀₋₆)烷基、(C₆₋₁₀)芳基(C₀₋₆)烷基、杂(C₅₋₁₀)芳基(C₀₋₆)烷基、(C₉₋₁₀)多环芳基(C₀₋₆)烷基和杂(C₈₋₁₀)多环芳基(C₀₋₆)烷基的基团，其中所述环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、多环芳基或杂多环芳基环选择性地被选自下列的基团所取代：-R¹⁶、-X³OR¹⁶、-X³SR¹⁶、-X³S(O)R¹⁶、-X³S(O)₂R¹⁶、-X³C(O)R¹⁶、-X³C(O)OR¹⁶、-X³OC(O)R¹⁶、-X³NR¹⁶R¹⁷、-X³NR¹⁷C(O)R¹⁶、-X³NR¹⁷C(O)OR¹⁶、-X³C(O)NR¹⁶R¹⁷、-X³S(O)₂NR¹⁶R¹⁷、-X³NR¹⁷C(O)NR¹⁶R¹⁷或-X³NR¹⁷C(NR¹⁷)NR¹⁶R¹⁷，其中X³、R¹⁶和R¹⁷如上所定义；其中在R⁹中所存在的任何脂环族或芳香族环系还可以被另外1至5个基团所取代，所述基团彼此独立地选自：(C₁₋₆)烷基、(C₁₋₆)炔叉基、氰基、卤素、卤素取代的(C₁₋₄)烷基、硝基、-X³NR¹²R¹²、-X³NR¹²C(O)OR¹²、-X³NR¹²C(O)NR¹²R¹²、-X³NR¹²C(NR¹²)NR¹²R¹²、-
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30

X^3OR^{12} 、 $-X^3SR^{12}$ 、 $-X^3C(O)OR^{12}$ 、 $-X^3C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-X^3S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、
 $-X^3P(O)(OR^3)OR^{12}$ 、 $-X^3OP(O)(OR^3)OR^{12}$ 、 $-X^3OC(O)R^{13}$ 、
 $X^3NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-X^3S(O)R^{13}$ 、 $-X^3S(O)_2R^{13}$ 和 $-X^3C(O)R^{13}$ ，其中 X^3 如上
 5 所定义， 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_{1-3})
 烷基， R^{13} 是 (C_{1-6}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-3}) 烷基；

R^{11} 表示 $-X^4X^5R^{18}$ ，其中 X^4 是 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ ， X^5 是键、 $-O-$ 或
 $NR^{19}-$ ，其中 R^{19} 是氢或 (C_{1-6}) 烷基， R^{18} 是(i) (C_{1-10}) 烷基或(ii) (C_{3-12}) 环
 烷基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基或杂
 10 (C_{5-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基或(iii) (C_{3-6}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{3-6}) 环烷基 (C_{0-6})
 烷基、苯基 (C_{0-6}) 烷基或杂 (C_{5-6}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基，其中所述的环烷基、
 杂环烷基、苯基或杂芳基被 $-X^9OR^{24}$ 、 $-X^9C(O)R^{24}$ 、 $-X^9C(O)OR^{24}$ 、
 $X^9C(O)NR^{24}R^{25}$ 、 $-X^9NR^{24}R^{25}$ 、 $-X^9NR^{25}C(O)R^{24}$ 、 $-X^9NR^{25}C(O)OR^{24}$ 、
 $X^9NR^{25}C(O)NR^{24}R^{25}$ 或 $-X^9NR^{25}C(NR^{25})NR^{24}R^{25}$ 所取代，其中 X^9 是键或
 15 (C_{1-6}) 亚烷基， R^{24} 是 (C_{3-6}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{3-6}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、
 苯基 (C_{0-6}) 烷基或杂 (C_{5-6}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基， R^{25} 是氢或 (C_{1-6}) 烷基，其中在
 R^{11} 中所存在的任何脂环族或芳香族环系还可以被 1 至 5 个取代基所
 取代，所述取代基彼此独立地选自 (C_{1-6}) 烷基、卤素、卤素取代的 (C_{1-4})
 烷基、 $-OR^{12}$ 、 $-X^3SR^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 和 $-X^3NR^{12}C(O)OR^{12}$ ，其中 X^3 是键
 20 或 (C_{1-6}) 亚烷基， R^{14} 是氢或 (C_{1-6}) 烷基。

在式(a)中， R^{11} 优选表示 $-X^4X^5R^{18}$ ，其中 X^4 是 $-C(O)-$ ， X^5 是键，
 R^{18} 是(i) (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、 (C_{6-12}) 芳
 基 (C_{0-6}) 烷基或杂 (C_{5-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基或(ii) 苯基 (C_{0-6}) 烷基或杂 (C_{5-6}) 芳
 25 基 (C_{0-6}) 烷基，其中所述的苯基或杂芳基被 $-X^9OR^{24}$ 、 $-X^9C(O)R^{24}$ 、
 $X^9C(O)OR^{24}$ 、 $-X^9C(O)NR^{24}R^{25}$ 、 $-X^9NR^{24}R^{25}$ 、 $-X^9NR^{25}C(O)R^{24}$ 、
 $X^9NR^{25}C(O)OR^{24}$ 、 $-X^9NR^{25}C(O)NR^{24}R^{25}$ 或 $-X^9NR^{25}C(NR^{25})NR^{24}R^{25}$ 所取
 代，其中 X^9 是键或 (C_{1-6}) 亚烷基， R^{24} 是苯基 (C_{0-6}) 烷基或杂 (C_{5-6}) 芳基 (C_{0-6})
 30 烷基， R^{25} 是氢或 (C_{1-6}) 烷基，其中在 R^{11} 中所存在的任何芳香族环系还
 可以被 1 至 5 个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自 (C_{1-6}) 烷基、
 卤素、卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基、 $-OR^{12}$ 、 $-X^3SR^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 和

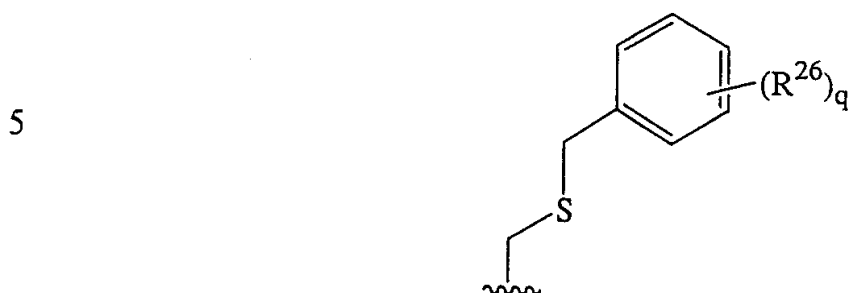
$X^3NR^{12}C(O)OR^{12}$, 其中 X^3 是键或(C₁₋₆)亚烃基, R^{12} 是氢或(C₁₋₆)烃基。

5 在式(a)中, R^{11} 更优选表示苯甲酰基、呋喃基羰基、苯氧基苯甲酰基、吡啶基噻吩基羰基、苯甲酰基苯甲酰基、噻吩基羰基、吗啉基羰基、苯基脲基苯甲酰基、环己烯基羰基或哌嗪基羰基, 其中在 R^{11} 中所存在的任何芳香族环系还可以被 1 至 2 个彼此独立地选自(C₁₋₆)烃基、叔丁氧羰基氨基、叔丁氧羰基氨基甲基、溴、氯、乙氧基、氟、羟基、甲氧基和甲基硫烷基的取代基所取代。

10 在式(a)中, R^9 优选表示(i) 选择性地被-OR¹⁴ 或-SR¹⁴ 取代的(C₁₋₆)烃基, 其中 R^{14} 是(C₃₋₆)环烃基(C₀₋₆)烃基、苯基(C₀₋₆)烃基、联苯基(C₀₋₆)烃基或杂(C₅₋₆)芳基(C₀₋₆)烃基, 或(ii) 选自(C₃₋₆)环烃基(C₀₋₆)烃基、苯基(C₀₋₆)烃基、联苯基(C₀₋₆)烃基或杂(C₅₋₁₀)芳基(C₀₋₆)烃基的基团; 其中在 R^9 中所存在的任何脂环族或芳香族环系还可以被 1 至 5 个基团所取代, 所述基团彼此独立地选自(C₁₋₆)烃基、(C₁₋₆)烃叉基、氰基、卤素、卤素取代的(C₁₋₄)烃基、硝基、-X³NR¹²R¹²、-X³NR¹²C(O)OR¹²、-X³NR¹²C(O)NR¹²R¹²、-X³NR¹²C(NR¹²)NR¹²R¹²、-X³OR¹²、-X³SR¹²、-X³C(O)OR¹²、-X³C(O)NR¹²R¹²、-X³S(O)₂NR¹²R¹²、-X³P(O)(OR³)OR¹²、-X³OP(O)(OR³)OR¹²、-X³OC(O)R¹³、-X³NR¹²C(O)R¹³、-X³S(O)R¹³、-X³S(O)₂R¹³ 和-X³C(O)R¹³, 其中 X^3 是键或(C₁₋₆)亚烃基, R^{12} 在每次出现时彼此独立地是氢、(C₁₋₃)烃基或卤素取代的(C₁₋₃)烃基, R^{13} 是(C₁₋₃)烃基或卤素取代的(C₁₋₃)烃基。

25 在式(a)中, R^9 更优选表示环己基甲基, 其中所述环己基可以被 1 至 5 个彼此独立地选自(C₁₋₄)烃基、(C₁₋₆)烃叉基或-X³OC(O)R¹³ 的基团所取代, 或者表示苯基甲基硫烷基甲基或苯基硫烷基乙基, 其中所述苯基可以被 1 至 5 个彼此独立地选自(C₁₋₄)烃基、氰基、卤素、卤素取代的(C₁₋₄)烃基、硝基、-OR¹²、-SR¹² 和-C(O)OR¹² 的基团所取代, 其中 R^{12} 是氢、(C₁₋₃)烃基或卤素取代的(C₁₋₃)烃基, R^{13} 是(C₁₋₆)烃基或卤素取代的(C₁₋₃)烃基。

在式(a)中, R^9 更优选表示下式的基团:



10 其中 q 是 0 至 5, R^{26} 在每次出现时彼此独立地选自 (C_{1-4}) 烷基、
 氰基、卤素、卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基、硝基、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 和 $-C(O)OR^{12}$,
 其中 R^{12} 是氢、 (C_{1-3}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-3}) 烷基, R^{13} 是 (C_{1-6}) 烷基或
 卤素取代的 (C_{1-3}) 烷基。

15 在式(a)中, R^9 优选表示苄基硫烷基甲基、2-溴苄基硫烷基甲基、
 2-氯苄基硫烷基、2-(2-氯苄基硫烷基)乙基、环己基、4-乙叉基环己基、
 2-碘苄基硫烷基甲基、2-甲基苄基硫烷基甲基、3-甲基-3-三氟羰基氧
 基环己基甲基、4-亚甲基环己基甲基或 2-硝基苄基硫烷基甲基。

R^2 优选表示氢;

20 R^3 优选是氢或 (C_{1-4}) 烷基、特别是氢, 或者与 R^4 以及 R^3 和 R^4 共
 同连接的碳原子合在一起形成 (C_{3-8}) 亚环烷基(例如亚环丙基或亚环己
 基)。

25 R^4 优选是氢或者与 R^3 以及 R^3 和 R^4 共同连接的碳原子合在一起
 形成 (C_{3-8}) 亚环烷基(例如亚环丙基或亚环己基)。

30 式 II 化合物具体包括如下化合物: 其中 R^9 表示 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-6})
 烷基、杂 (C_{5-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基、 $-X^4OR^{14}$ 、 $-X^4SR^{14}$ 、 $-X^4S(O)R^{14}$ 或
 $-X^4NR^{14}R^{15}$, 其中 X^4 是键或 (C_{1-6}) 亚烷基, R^{14} 是 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基或
 杂 (C_{5-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基, R^{15} 是氢或 (C_{1-6}) 烷基, 其中, 在 R^9 中的所述

芳基或杂芳基环选择性地被 1 至 5 个彼此独立地选自(C₁₋₆)烷基、氰基、卤素、卤素取代的(C₁₋₄)烷基、硝基、-X⁴NR¹²R¹²、-X⁴OR¹²、-X⁴C(O)R¹²、-X⁴SR¹² 的基团所取代，其中 X⁴ 是键或(C₁₋₆)亚烷基，R¹² 在每次出现时彼此独立地是氢、(C₁₋₆)烷基或卤素取代的(C₁₋₃)烷基，R¹³ 是(C₁₋₆)烷基或卤素取代的(C₁₋₃)烷基。

式 II 化合物优选包括如下化合物：其中 R⁹ 表示苄基、苄氧基甲基、苄基硫烷基乙基、苄基硫烷基甲基、苄基亚磺酰基甲基、吲哚基甲基、萘基甲基、苄乙基、苄氧基乙基、苄基氨基、吡啶基甲基、吡啶基硫烷基乙基、苄基硫烷基乙基、噻唑基或噻吩基，其中，在 R⁹ 中的芳环可以被 1 至 5 个彼此独立地选自(C₁₋₆)烷基、氰基、卤素、卤素取代的(C₁₋₄)烷基、硝基、-X⁴NR¹²R¹²、-X⁴OR¹²、-X⁴C(O)R¹²、-X⁴SR¹² 的基团所取代，其中 X⁴ 是键或(C₁₋₆)亚烷基，R¹² 在每次出现时彼此独立地是氢、(C₁₋₆)烷基或卤素取代的(C₁₋₃)烷基，R¹³ 是(C₁₋₆)烷基或卤素取代的(C₁₋₃)烷基。

式 II 化合物更优选包括如下化合物：其中 R⁹ 表示 4-氨基苄基、苄基、苄氧基甲基、2-苄基硫烷基乙基、苄基硫烷基甲基、2-溴苄基硫烷基甲基、4-叔丁基苄基硫烷基甲基、2-氯苄基、4-氯苄基、2-氯苄基硫烷基甲基、4-氯苄基硫烷基甲基、2-(2-氯苄基硫烷基)乙基、4-氰基苄基、3,4-二氯苄基硫烷基甲基、1,6-二氯苄基、3,5-二甲基苄基硫烷基甲基、2-氟苄基、4-氟苄基、2-氟苄基硫烷基甲基、1-甲酰基吲哚-3-基甲基、吲哚-3-基甲基、2-碘苄基硫烷基甲基、2-甲基苄基硫烷基甲基、3-甲基苄基硫烷基甲基、3-甲基苄基硫烷基甲基、4-甲基苄基硫烷基甲基、2-(2-甲基苄基硫烷基)乙基、4-甲氧基苄基、4-甲氧基苄基硫烷基甲基、4-甲氧基苄基亚磺酰基甲基、萘-2-基甲基、萘-2-基甲基硫烷基甲基、3-硝基苄基、1-硝基苄基硫烷基甲基、2-硝基苄基硫烷基甲基、3-硝基苄基硫烷基甲基、4-硝基苄基硫烷基甲基、4-硝基苄基、五氟苄基硫烷基甲基、苄基氨基、苄乙基、苄乙氧基、2-苄氧基乙基、2-苄氧基乙基 2-苄基硫烷基乙基、吡啶-4-基甲基、吡啶-2-基

5 甲基硫烷基甲基、吡啶-3-基甲基硫烷基甲基、吡啶-4-基甲基硫烷基甲基、2-吡啶-2-基硫烷基乙基、2-吡啶-4-基硫烷基乙基、噻唑-5-基、噻吩-2-基甲基、4-三氟甲基苄基硫烷基甲基、3-三氟甲基苄基硫烷基甲基、3-三氟甲氧基苄基硫烷基甲基、4-三氟甲氧基苄基硫烷基甲基或 4-三氟硫烷基苄基硫烷基甲基。

以上提到的优选的实施方案包括具体的和优选的基团的所有组合。

10 其它优选的是选自下列的式 I 化合物：

N-(2-苄基硫烷基-1R-氰基甲基氨基甲酰基乙基)-4-羟基苯甲酰胺；

N-[2-(2-溴苄基硫烷基)-1R-氰基甲基氨基甲酰基乙基]苯甲酰胺；

N-[1R-氰基甲基氨基甲酰基-2-(2-碘苄基硫烷基)乙基]苯甲酰胺；

15 N-[1R-氰基甲基氨基甲酰基-2-(2-氰基苄基硫烷基)乙基]吗啉-4-甲酰胺；

N-[3-(2-氯苄基硫烷基)-1R-氰基甲基氨基甲酰基丙基]苯甲酰胺；

N-[1R-氰基甲基氨基甲酰基-2-(2-硝基苄基硫烷基)乙基]吗啉-4-甲酰胺；

20 N-[1R-氰基甲基氨基甲酰基-2-(2-甲基苄基硫烷基)乙基]吗啉-4-甲酰胺；和

N-[1R-氰基甲基氨基甲酰基-2-(2-甲基苄基硫烷基)乙基]苯甲酰胺。

25 药理学和实用性：

本发明的化合物是半胱氨酸蛋白酶抑制剂，具体地讲，本发明的化合物可以抑制组织蛋白酶 B、L、K 和/或 S 的活性，因此可用于治疗其中组织蛋白酶 B、L、K 和/或 S 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肿瘤的侵入和转移，

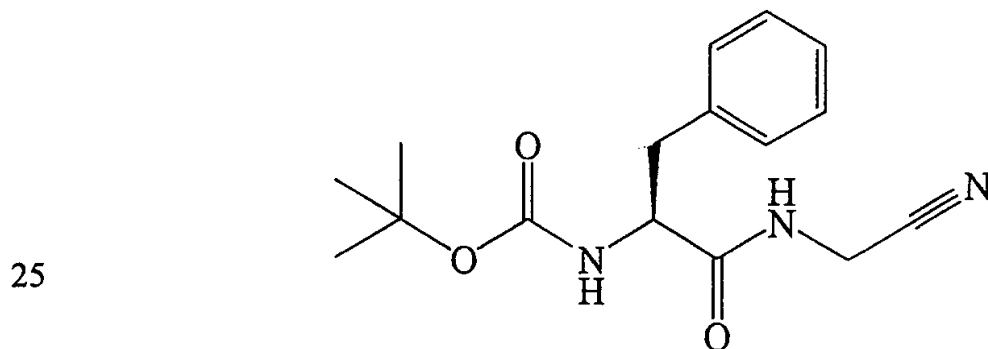
30 特别是用作抗血管生成剂，用于治疗类风湿性关节炎、骨关节炎、卡

氏肺囊虫、急性胰腺炎、炎性导气管疾病和骨及关节疾病。此外，本
 发明的化合物还可用于治疗骨吸收疾病，例如骨质疏松症。本发明的
 化合物还可用于治疗自身免疫疾病，包括但不限于幼年型糖尿病、
 5 多发性硬化、寻常性天疱疮、格雷夫斯病、重症肌无力、全身性红斑
 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，以及同种异体的免疫反应，包括但不限于器管移植或组织移植。

10 本发明化合物的半胱氨酸蛋白酶抑制剂活性可以通过本领域普通
 技术人员已知的方法测定。用于测定蛋白酶活性以及试验化合物对它的
 抑制作用的适宜体外试验是已知的。通常，该试验测定蛋白酶引起的
 肽底物的水解。在实施例 10、11、12 和 13 中描述了用于测定蛋白
 酶抑制剂活性之试验的详细内容。

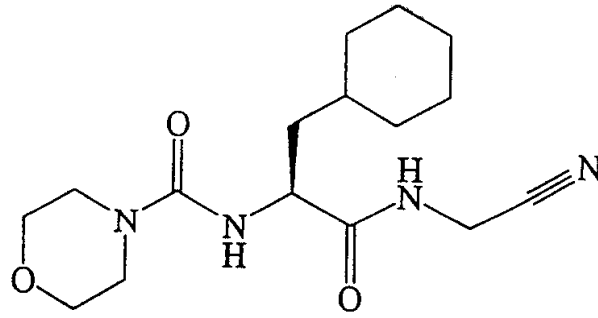
15 命名：

式 I 化合物及其制备中所用的中间体和原料按照 IUPAC 命名规
 则命名，其中，引用作为主要基团的优先次序依次降低的特征性基团
 是：酸、酯、酰胺和脘。例如，其中 R^1 是式(a)的基团，其中 X^1 是羰
 基， R^5 和 R^7 是分别是氢， R^9 是苄基， R^{11} 是叔丁氧羰基并且 R^2 、 R^3
 20 和 R^4 独立地是氢的式 I 化合物，即如下结构式的化合物：



的名称为 1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-苯基乙基氨基甲酸叔丁酯；
 其中 R^1 是式(a)的基团，其中 X^1 是羰基， R^5 和 R^7 分别是氢， R^9 是环
 己基甲基， R^{11} 是吗啉-4-基羰基并且 R^2 、 R^3 和 R^4 独立地是氢的式 I 化
 30 合物，即如下结构式的化合物：

5



的名称为 N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)吗啉-4-甲酰胺。

给药和药物组合物：

10

通常，可将式 I 化合物以治疗有效量通过本领域已知的各种常规的和可接受的方式单独或与其它治疗剂一起联合给药。治疗有效量将根据疾病的严重程度、个体的年龄和相对健康状况、所用化合物的效力以及其它因素有很大变化。例如，式 I 化合物的治疗有效量可以在 0.1 μ g/kg 体重(μ g/kg)/天至 10mg/kg 体重(mg/kg)/天之间，通常为 1 μ g/kg/天至 1 mg/kg/天。因此，对于 80kg 的人类患者，治疗有效量可以在 10 μ g/天至 100 mg/天之间，通常为 0.1 mg/天至 10 mg/天。通常，本领域普通技术人员可以根据个人知识以及本申请所公开的内容确定出用于治疗给定疾病时的式 I 化合物的治疗有效量。

15

20

式 I 化合物可以以药物组合物的形式通过下列途径之一给药：口服、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)。组合物可以是片剂、丸剂、胶囊、半固体、散剂、缓释制剂、溶液剂、混悬剂、酏剂、气雾剂的形式或是任何其它适宜的组合物，并且通常由式 I 化合物以及至少一种可药用赋形剂组成。可药用赋形剂是无毒的、有助于给药的，并且不会对活性成分的治疗效果产生不利影响。所述赋形剂可以是任何固体、液体、半固体，或者在气雾剂组合物的情况下，可以是气体赋形剂，这些赋形剂是本领域技术人员易于得到的。

25

30

固体药物赋形剂包括淀粉、纤维素、滑石、葡萄糖、乳糖、蔗糖、

明胶、麦芽、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、脱脂奶粉等。液体和半固体赋形剂可以选自水、乙醇、甘油、丙二醇和各种油，包括来源于石油、动物、植物或合成的油(例如，花生油、大豆油、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液体载体包括水、盐水、葡萄糖水溶液和甘

醇。

组合物中式 I 化合物的量可以根据制剂的种类、单位剂量的大小、赋形剂的种类以及药学领域技术人员已知的其它因素有很大变化。通常，用于治疗给定疾病的式 I 化合物的组合物含有 0.01%(重量)至 10%(重量)，优选 0.3%(重量)至 1%(重量)活性成分，其余的物质为一种或多种赋形剂。优选将药物组合物以单个的单位剂量形式给药来进行连续治疗，或者当特别需要减轻症状时，以单个的单位剂量形式随意给药。在实施例 15 中描述了含有式 I 化合物的代表性的药物制剂。

15

化学：

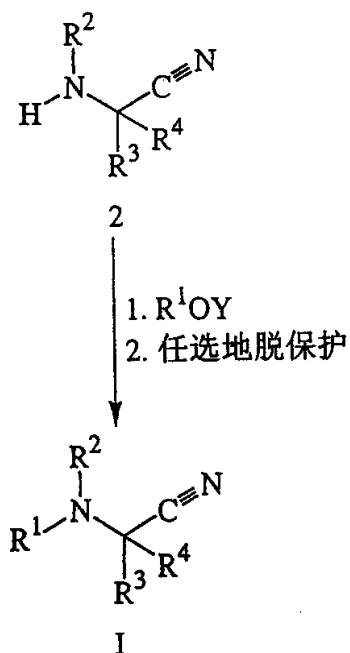
式 I 化合物的制备方法：

式 I 化合物可以通过如下反应方案 1 进行制备：

20

反应方案 1

25



30

其中 Y 是氢或活化基团(例如, 2,5-二氧代吡咯烷-1-基(NBS)等),
R¹、R²、R³和 R⁴如发明概述中所定义。

5 式 I 化合物可以通过如下方法制备: 将式 2 化合物或其保护了的
衍生物与式 R¹OY 的化合物或其保护了的衍生物反应, 然后选择性地
脱保护。反应在适宜的酰化催化剂(例如三乙胺)的存在下在适宜的溶
剂(例如乙腈、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、二氯甲烷或其各种适宜的组
合)中于 10 至 30°C、优选约 25°C 下进行, 反应需要 24 至 30 小时完成。
10 当 Y 是氢时, 该反应可以在适宜的偶联剂(例如苯并三唑-1-基氧基三
吡咯烷基镱六氟磷酸盐(PyBOP[®])、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二
亚胺盐酸盐(EDC)、O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐
(HBTU)、1,3-二环己基碳二亚胺(DCC)等)和碱(例如 N,N-二异丙基乙
基胺、三乙胺等)的存在下进行, 反应需要 2 至 15 小时完成。或者,
15 当 Y 是氢时, 反应可以通过如下方式来进行: 将式 R¹OH 的化合物用
N-甲基吗啉和氯甲酸异丁酯在适宜的溶剂(例如 THF 等)中于 0 至 5°C
处理 30 分钟至 1 小时, 然后向反应混合物中加入式 2 化合物并使反
应进行 12 至 15 小时。

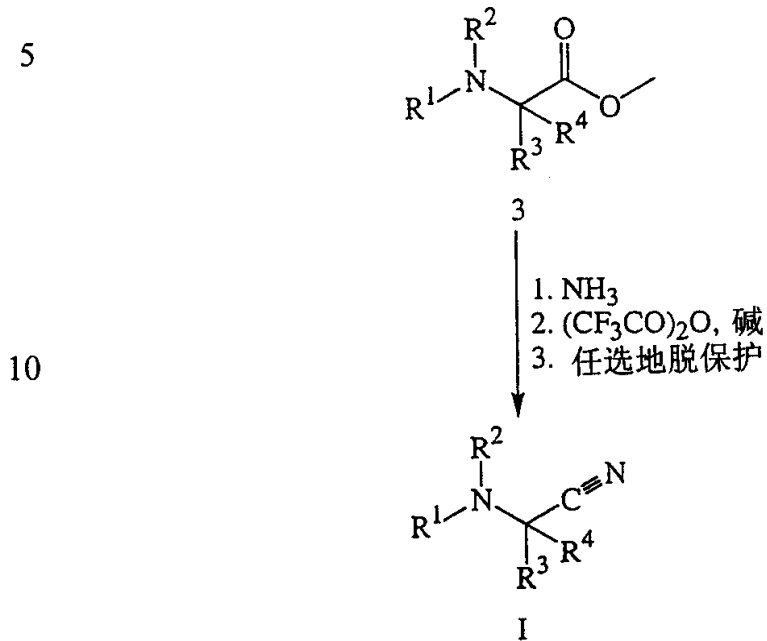
20 脱保护可以通过任何能够脱除保护基并以适当的收率生成所需产
物的方法来进行。关于产生保护基及其脱除技术的详细描述可以参见
T.W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley &
Sons, Inc. 1981。按照反应方案 1 制备式 I 化合物的详细描述参见实施
例 4、5、6 和 8。

25 或者, 式 I 化合物可以通过将式 2 化合物与式 R¹-SS 的化合物反
应来制备, 其中 SS 是适宜的固体载体(例如苯硫酚树脂等)。反应可以
在适宜的酰化催化剂(例如 4-二甲基氨基吡啶等)的存在下在适宜的溶
剂(例如干燥的噻啶等)中进行, 反应完成需要 60 至 70 小时。

30

式 I 化合物可以按照反应方案 2 来制备：

反应方案 2



其中各 R¹、R²、R³ 和 R⁴ 如发明概述中所定义。

式 I 化合物可以通过如下方法来制备：将式 3 化合物或其保护了的衍生物用氨处理得到相应的酰胺，然后将酰胺与适宜的脱水剂(例如三氟乙酸酐、氰尿酸氯、亚硫酸氯、磷酰氯等)反应然后选择性地脱保护。与氨的反应在适宜的溶剂(例如甲醇)中在 0 至 5℃ 下进行，反应完成需要 6 至 10 天。与脱水剂的反应在适宜的碱(例如三乙胺)的存在下在适宜的溶剂(例如四氢呋喃(THF)等)中在 0 至 50℃ 下进行，反应完成需要 1 至 2 小时。按照反应方案 2 制备式 I 化合物的详细描述如实施例 7 和 8 所述。

20

25

制备式 I 化合物的其它方法：

式 I 化合物可以通过使化合物的游离碱形式与可药用无机或有机酸反应制成可药用酸加成盐。或者，可以通过使化合物的游离酸形式与可药用无机或有机碱反应制成式 I 化合物的可药用碱加成盐。适用

30

于制备式 I 化合物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制备。

5 式 I 化合物的游离酸或游离碱形式可由相应的碱加成盐或酸加成盐形式制备。例如，通过用适宜的碱(例如氢氧化铵溶液、氢氧化钠等)进行处理可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)进行处理，可将碱加成盐形式的式 I 化合物转化成相应的游离酸。

10 式 I 化合物的 N-氧化物可采用本领域普通技术人员公知的方法制备。例如，N-氧化物可通过在适宜的惰性有机溶剂(例如卤代烃如二氯甲烷)中、在约 0℃下用氧化剂(例如三氟过乙酸、过马来酸、过苯甲酸、过乙酸、间氯过苯甲酸等)处理未氧化形式的式 I 化合物来制备。或者，式 I 化合物的 N-氧化物可由适宜原料的 N-氧化物制备。

15 未氧化形式的式 I 化合物可通过在适宜的惰性有机溶剂(例如乙腈、乙醇、二氧六环水溶液等)中、在 0 至 80℃下用还原剂(例如硫、二氧化硫、三苯膦、氢硼化锂、氢硼化钠、三氯化磷、三溴化磷等)处理式 I 化合物的 N-氧化物来制备。

20 式 I 化合物的前药衍生物可通过本领域普通技术人员公知的方法制备(例如，进一步的详细内容参见 Saulnier 等，(1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 4: 1985)。例如，适宜的前药可以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-酰氧基烃基碳氯化物、对硝基苯基碳酸酯等)反应来制备。

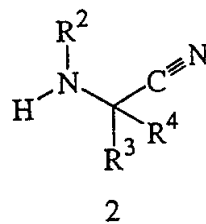
25 式 I 化合物的保护了的衍生物可通过本领域普通技术人员公知的方法制备。有关产生保护基和将其脱除的详细技术描述可参见 T.W.Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc.1981。

30

式 I 化合物可以通过如下方式制备成其单独的立体异构体：将化合物的外消旋混合物与旋光拆分剂反应形成一对非对映异构的化合物，将非对映异构体分离并回收旋光纯的对映异构体。尽管对映体的拆分可以用式 I 化合物的共价非对映异构衍生物来进行，但优选可离解的配合物(例如结晶非对映异构的盐)。非对映异构体具有不同的物理性质(例如熔点、沸点、溶解度、反应性等)，很容易利用这些差别进行分离。非对映异构体可通过色谱法分离，或者，优选采用基于溶解度的差异的分离/拆分技术。然后，通过不会导致外消旋化的任何一种实用的方法回收旋光纯的对映异构体和拆分试剂。用于由外消旋混合物拆分出化合物的立体异构体之技术的更详细描述可参见下述文献：Jean Jacques Andre Collet, Samuel H.Wilen, *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, Honh Wiley & Sons, Inc. (1981)。

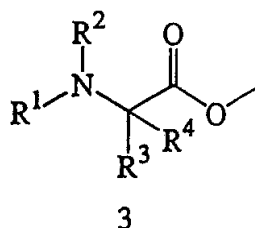
总之，本发明的一个方面涉及一种制备式 I 化合物的方法，该方法包括：

(A) 将式 2 化合物：



或其保护了的衍生物与式 R¹OY 的化合物或其保护了的衍生物反应，其中 Y 是氢或活化的基团，R¹、R²、R³ 和 R⁴ 如发明概述中所定义；或者

(B) 将式 3 化合物：



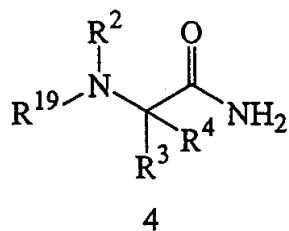
与氨反应得到相应的酰胺，然后将酰胺与三氟乙酸酐反应，其中各 R¹、R²、R³ 和 R⁴ 如发明概述中所定义；

- 5 (C) 任选地将式 I 化合物的保护的衍生物脱保护得到相应的未保护的衍生物；
- (D) 任选地将式 I 化合物转化成可药用盐；
- (E) 任选地将式 I 化合物的盐形式转化成非盐的形式；
- (F) 任选地将式 I 化合物的未氧化的形式转化成可药用的 N-氧化物；
- 10 (G) 任选地将式 I 化合物的 N-氧化物形式转化成其未氧化的形式；
- (H) 任选地将未衍生化的式 I 化合物转化成药物的前药衍生物；
- 和
- 15 (I) 任选地将式 I 化合物的前药衍生物转化成其未衍生化形式。

中间体的制备方法：

式 2 化合物可以通过将式 4 化合物与亚硫酸氯反应然后脱保护进行制备：

20



25

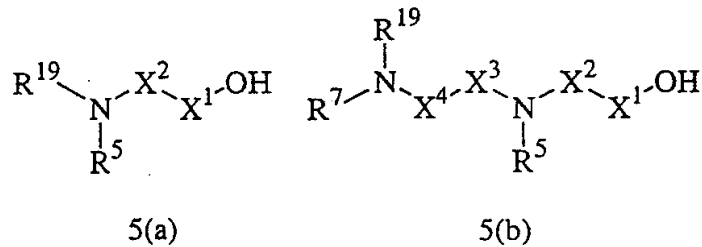
其中 R¹⁹ 是氨基保护基，各 R²、R³ 和 R⁴ 如发明概述中所定义。与亚硫酸氯的反应通过在适宜碱(例如三乙胺)的存在下在适宜的溶剂(例如 DMF)中在 0 至 5°C 反应 30 分钟至 1 小时来完成。或者，式 2 化合物可以通过将式 4 化合物与三氟乙酸酐反应来制备。脱保护可以通过任何能够脱除保护基并以适当的收率生成所需产物的方法来进行。

30

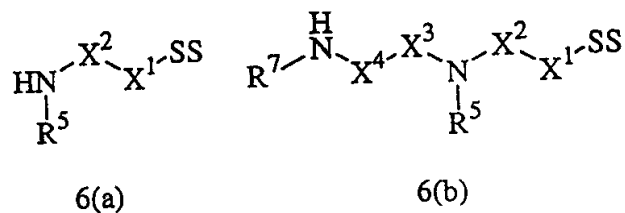
按照上述方法制备式 2 化合物的详细描述如实施例 1 中所述。

式 4 化合物可以通过将相应的链烷酰卤用氨处理来制备。该反应通过在适宜的溶剂(例如二氯甲烷、5%碳酸钠水溶液等, 或其各种适宜的组
5 合)中在 10 至 30°C 下反应 30 分钟至 1 小时来完成。链烷酰卤中间体可以从相应的链烷酸通过用亚硫酸氯在适宜的溶剂(例如二氯甲烷)中在氮气氛下处理 30 分钟至 1 小时来制备。按照上述方法制备式 2 化合物的详细描述如实施例 1 中所述。

式 R¹-SS 的化合物可以通过如下方法来制备: 将式 5(a)或 5(b)的
10 化合物:



其中 R¹⁹ 是氨基保护基(例如叔丁氧羰基、苄-9-基甲氧羰基等), 各 X¹、X²、X³、R⁵ 和 R⁷ 如发明概述中的式 I 中所定义, 与适宜的固体载体树脂(例如 Wang (4-苄氧基苄基醇)树脂、苯硫酚树脂等)反应,
20 脱保护, 分别得到式 6(a)或 6(b)的化合物:

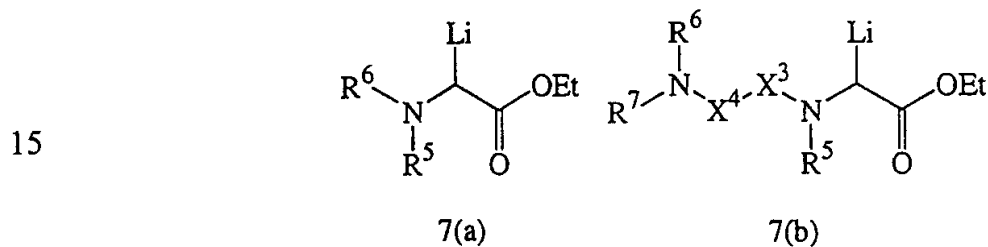


其中 SS 是固体载体, 然后, 将式 6(a)或 6(b)的化合物与式 R⁶OH 的化合物(例如苯甲酸、吲哚-5-甲酸、甲磺酸等)反应。

式 5(a)或 5(b)化合物与树脂之间的反应在适宜偶联剂(例如苯并三唑-1-基氧基三吡咯烷基鎓六氟磷酸盐(例如二异丙基碳二亚胺(DIC)、
30

PyBOP[®]、EDC、HBTU、DCC 等)和酰化催化剂(例如 N,N-二异丙基乙基胺、三乙胺、4-二甲基氨基吡啶、1-羟基苯并三唑水合物等)的存在下在适宜的溶剂(例如二氯甲烷、DMF 等)中进行, 反应完成需要 3 至 20 小时。脱保护可以通过任何能够脱除保护基并以适当的收率生成所需产物的方法来进行。与式 6(a)或 6(b)化合物之间的反应用适宜的偶联剂和酰化催化剂来进行。按照上述方法制备式 R¹-SS 化合物的详细描述如实施例 2 (A-C)和 4 (A-C)中所述。

式 R¹OH 的化合物可以通过将式 R¹-SS 的化合物用适宜的酸(例如三氟乙酸等)在适宜的溶剂(例如二氯甲烷等)中处理来制备。或者, 其中 X¹ 是-C(O)-并且 X² 是-CHR⁹-的式 R¹OH 化合物可以通过将式 7(a)或 7(b)的有机金属化合物:



20 用式 R⁹L 的化合物烃基化来制备, 其中 L 是离去基, 各 X³、X⁴、R⁵、R⁶、R⁷ 和 R⁹ 如发明概述中的式 I 化合物中所定义, 然后, 将形成的乙酯转化成相应的酸。烃基化在适宜的溶剂(例如 THF)中在-78°C 至 0°C 下进行, 反应完成需要 1 至 2 小时。酸的转化可以通过将酯用氢氧化锂处理约 15 小时来完成。有机金属化合物通过将相应的有机化合物用适宜的碱(例如 N,N-二异丙基乙基胺、三乙胺等)和正丁基锂或叔丁基锂在-80 至-70°C、优选在约-78°C 下处理约 30 分钟至 1 小时来制备。按照上述方法制备式 R¹OH 化合物的详细描述如实施例 3 中所述。

实施例:

参考例 1

30 2S-氨基-3-环己基丙酸锂

将 2S-氨基-3-环己基丙酸甲酯盐酸盐(8.03mmol, 1 当量)在二氯甲烷(80mL)和饱和碳酸氢钠溶液(80mL)中的溶液冷却至 0℃, 然后将有机层用 1.93M 光气的甲苯溶液(8.3mL, 2 当量)处理。将混合物搅拌 10 分钟, 然后分出水层并用二氯甲烷(3 x 27mL)萃取。将合并后的有机层用硫酸钠干燥, 过滤然后浓缩。将一部分残余物(767μM, 1.0 当量)在氮气氛下与吗啉(767μM, 1.0 当量)的干燥 THF (1mL)溶液一起搅拌 12 小时。将混合物真空浓缩并将残余物溶于乙酸乙酯(1mL)。将溶液用水(3 x 1mL)洗涤, 用硫酸钠干燥然后浓缩。将残余物溶于甲醇(2mL)和水(37μL)并将溶液用一水合氢氧化锂(19mg, 1.05 当量)处理, 然后搅拌 12 小时。补加一水合氢氧化锂将溶液调至 pH 11, 于 60℃加热 4 小时然后真空浓缩得到 2S-吗啉-4-基羰基氨基-3-环己基丙酸锂。

按照参考例 1 的方法制得如下化合物:

2S-哌啶-1-基羰基氨基-3-环己基丙酸锂;

15 2S-(4-叔丁氧羰基哌啶-1-基羰基氨基)-3-环己基丙酸锂;

2S-(4-苄基哌啶-1-基羰基氨基)-3-环己基丙酸锂;

2S-(4-乙氧羰基哌啶-1-基羰基氨基)-3-环己基丙酸锂;

2S-(4-呋喃-2-基羰基哌啶-1-基羰基氨基)-3-环己基丙酸锂;

20 参考例 2

3-环己基-2S-(3-甲氧基苄氧羰基氨基)丙酸

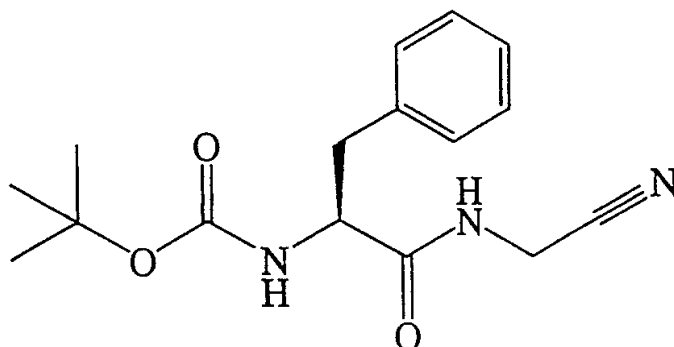
将 2S-氨基-3-环己基丙酸(2.95mmol, 1.0 当量)和氢氧化钠(5.9mmol, 2 当量)的 1: 1 THF/水混合物(14mL)溶液用 3-甲氧基苄氧基甲酰氯(2.95mmol, 1.0 当量)处理, 搅拌 3 小时然后用 N,N-二乙基乙二胺(2.95mmol, 1.0 当量)处理。将混合物搅拌约 12 小时, 用 1M 盐酸溶液(13mL)调至 pH 2 然后用乙酸乙酯(2 x 9mL)萃取。将萃取液用 1M 盐酸溶液(6mL)洗涤, 用硫酸钠干燥然后浓缩得到黄色油状 3-环己基-2S-(3-甲氧基苄氧羰基氨基)丙酸。

30 实施例 1

1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-苯基乙基氨基甲酸叔丁酯

(化合物 1)

5



10

将含有 2S-叔丁氧羰基氨基-3-苯基丙酸(28.9g, 0.109mol)、氨基乙腈盐酸盐(10.1g, 0.109mol)、三乙胺(61mL, 0.436mol)、DMF (40mL)和乙腈(360mL)的混合物在室温下搅拌 27 小时。将混合物过滤，浓缩至体积为 100mL 然后倒入冰水(1000mL)中。将混合物搅拌至有沉淀生成。收集沉淀，用水洗涤然后干燥。将干燥的产物用 55%乙醇/水(80mL)重结晶。收集结晶并用 65%乙醇/水(70mL)重结晶。收集结晶然后干燥

15 得到白色针状 1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-苯基乙基氨基甲酸叔丁酯 (20.3g, 0.067mol); $^1\text{H NMR}$: δ 1.39 (s, 9H), δ 3.06 (d, 2H, $J=7\text{Hz}$), δ 4.08 (m, 2H), δ 4.34 (dd, 1H, $J=13,7\text{Hz}$), δ 4.97 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$), δ 6.59 (m, 1H), δ 7.23 (m, 5H); ES-MS m/z 304 (MH $^+$).

20

按照实施例 1 的方法制得如下式 I 化合物:

5S-叔丁氧羰基氨基-5-氰基甲基氨基甲酰基戊基氨基甲酸苄酯(化合物 2); $^1\text{H NMR}$: δ 1.37 (m, 15H), δ 1.63 (m, 1H), δ 1.78 (m, 1H), δ 3.14 (dd, 2H, $J=13, 6\text{Hz}$), δ 4.07(m, 2H), δ 5.06 (s, 2H), δ 5.42 (br s, 1H), δ 7.32 (m, 5H), δ 7.48 (br s, 1H); ES-MS m/z 419 (MH $^+$);

25

3S-叔丁氧羰基氨基-N-氰基甲基琥珀酰胺酸环己酯(化合物 3); $^1\text{H NMR}$: δ 1.35 (m, 17H), δ 1.72 (m, 1H), δ 1.83 (m, 1H), δ 2.66 (dd, 1H, $J=18,7\text{Hz}$), δ 2.96 (dd, 1H, $J=18, 5\text{Hz}$), δ 4.15 (dd, 2H, $J=6, 2\text{Hz}$), δ 4.50 (m, 1H), δ 4.77 (m, 1H), δ 5.64 (br s, 1H), δ 7.11 (br s, 1H); ES-MS m/z 354 (MH $^+$);

30

1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-(1-甲酰基-1H-吡啶-3-基)乙基氨基甲酸

叔丁酯(化合物 4); $^1\text{H NMR}$: δ 1.44 (s, 9H), δ 3.23 (m, 2H), δ 4.08 (m, 2H), δ 4.46 (m, 1H), δ 4.95 (br s, 1H), δ 7.38 (m, 4H), δ 7.62 (br s, 1H); ES-MS m/z 371 (MH⁺);

5 2-(3-苄氧基甲基-3H-咪唑-4-基)-1S-氰基甲基氨基甲酰基乙基氨基甲酸叔丁酯(化合物 5); $^1\text{H NMR}$: δ 1.39 (s, 9H), δ 3.09 (d, 2H, $J=7\text{Hz}$), δ 4.00 (d, 2H, $J=6\text{Hz}$), δ 4.42 (m, 1H), δ 4.45 (s, 2H), δ 5.29 (m, 2H), δ 5.58 (br d, 1H, $J=8\text{Hz}$), δ 6.79 (s, 1H), δ 7.29 (m, 1H), δ 7.49 (s, 1H), δ 7.93 (br s); ES-MS m/z 414 (MH⁺);

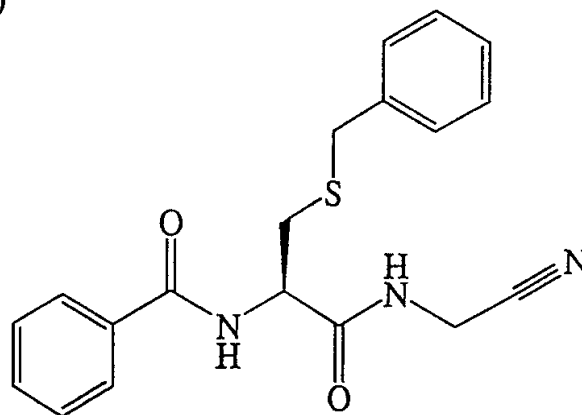
10 2-(4-苄氧基苯基)-1S-氰基甲基氨基甲酰基乙基氨基甲酸叔丁酯(化合物 6); $^1\text{H NMR}$: δ 1.40 (s, 9H), δ 3.01 (t, 2H, $J=6\text{Hz}$), δ 4.07 (t, 2H, $J=6\text{Hz}$), δ 4.29 (m, 1H), δ 4.90 (br s, 1H), δ 5.02 (s, 2H), δ 6.40 (br s, 1H), δ 6.92 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), δ 7.09 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), δ 7.37 (m, 5H); ES-MS m/z 410 (MH⁺); 和

15 1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基氨基甲酸叔丁酯(化合物 7); $^1\text{H NMR}$: δ 0.94 (m, 2H), δ 1.20 (m, 3H), δ 1.44 (m, 11H), δ 1.71 (m, 6H), δ 4.15 (m, 2H), δ 4.30 (m, 1H), δ 4.87 (br s, 1H), δ 7.04 (br s); ES-MS m/z 210 (M-BuCO₂).

实施例 2

20 N-(2-苄基硫烷基-1R-氰基甲基氨基甲酰基乙基)苯甲酰胺(化合物 8)

25



30 将含有 2R-苯甲酰基氨基-3-苄基硫烷基丙酸(0.508g, 1.61mmol)、氨基乙腈盐酸盐(0.149g, 1.61mmol)、PyBOP® (0.838g, 1.61mmol)、N,N-

二异丙基乙基胺(0.84mL, 4.83mmol)和 DMF (10mL)的混合物在室温下搅拌 2.5 小时。将混合物浓缩并将残余物加入二氯甲烷中。将二氯甲烷混合物用 1N 盐酸、水和碳酸氢钠水溶液洗涤, 干燥(硫酸镁), 过滤然后浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化出产物, 用 5%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱得到油状的 N-(2-苄基硫烷基-1R-氰基甲基氨基甲酰基)乙基)苯甲酰胺 (541mg, 1.53mmol)。 MS: m/e 353.8 (理论值 353.1); ¹H NMR 波谱 (DMSO-d₆): δ 8.85 (t, 1H), δ 8.75 (d, 1H), δ 7.99 (d, 2H), 7.5 (m, 3H), δ 7.3 (m, 5H), δ 4.7 (m, 1H), δ 4.15 (d, 2H), δ 3.75 (s, 2H), δ 2.8 (m, 2H) ppm。

10

按照实施例 2 的方法制得如下式 I 化合物:

N-[1R-氰基甲基氨基甲酰基-2-(4-甲基苄硫基乙基)]苯甲酰胺(化合物 9); MS: m/e 367.9 (理论值 367.1); NMR 波谱(DMSO-d₆): δ 8.82 (t, 1H), δ 8.69 (d, 1H), δ 7.88 (d, 2H), δ 7.5 (m, 3H), δ 7.16 (d, 2H), δ 7.08 (d, 2H), δ 4.7 (m, 1H), δ 4.2 (d, 2H), δ 3.7 (s, 2H), δ 2.75 (m, 2H), δ 2.1 (s, 3H) ppm;

15

N-[1R-氰基甲基氨基甲酰基-2-(4-甲氧基苄硫基乙基)]苯甲酰胺(化合物 10); MS: m/e 383.9 (理论值 383.1); NMR 波谱(DMSO-d₆): δ 8.8 (t, 1H), δ 8.65 (d, 1H), δ 7.9 (d, 2H), δ 7.5 (m, 3H), δ 7.25 (d, 2H), δ 6.8 (d, 2H), δ 4.7 (m, 1H), δ 4.2 (d, 2H), δ 3.7 (s, 3H), δ 3.3 (s, 2H), δ 2.8 (m, 2H) ppm;

20

N-[2-苄氧基-1S-氰基甲基氨基甲酰基乙基]苯甲酰胺(化合物 11); MS: m/e 337.8 (理论值 337.1); NMR 波谱(DMSO-d₆): δ 8.82 (t, 1H), δ 8.67 (d, J= 7.8Hz, 1H), δ 7.91 (d, J= 7 Hz, 2H), δ 7.5 (m, 3H), δ 7.3 (m, 5H), δ 4.8 (m, 1H), δ 4.54 (s, 2H), δ 4.17 (d, 2H), δ 3.7 (m, 2H) ppm;

25

1-氰基甲基氨基甲酰基-3-甲硫基丙基氨基甲酸苄酯(化合物 12); MS: m/e 321.8 (理论值 321.1); NMR 波谱(DMSO-d₆): δ 8.7 (t, 1H), δ 7.6 (d, 1H) δ 7.3 (m, 5H), δ 5.0 (q, 2H), δ 4.1 (m, 3H), δ 3.3 (d, 2H), δ 2.4 (m, 2H), δ 1.9 (s, 3H) ppm;

30

N-[1S-氰基甲基氨基甲酰基-3-甲硫基丙基]苯甲酰胺(化合物 13);

MS: m/e 291.7 (理论值 291.1); NMR 波谱(DMSO-d₆): δ 8.7 (t, J= 5.6 Hz, 1H), δ 8.6 (d, J= 7.7 Hz, 1H), δ 7.9 (m, 2H), δ 7.5 (m, 3H), δ 4.5 (m, 1H), δ 4.11 (d, J= 5.6 Hz, 2H), δ 2.5 (m, 2H), δ 2.03 (s, 3H), δ 2.0 (m, 2H) ppm;

5 2-苄硫基-1R-氰基甲基氨基甲酰基乙基氨基甲酸苄酯(化合物 14); MS: m/e 383.8 (理论值 383.1); NMR 波谱(DMSO-d₆): δ 8.8 (t, 1H), δ 7.8 (d, 1H), δ 7.4 (m, 10H), δ 5.1 (q, 2H), δ 4.1 (m, 1H), δ 4.2 (s, 2H), δ 3.8 (s, 2H), δ 2.8 (m, 1H), δ 2.6 (m, 1H) ppm;

10 4-苄氧羰基氨基-4S-氰基甲基氨基甲酰基丁酸甲酯(化合物 15); MS: m/e 333.6 (理论值 333.1); NMR 波谱(DMSO-d₆): δ 8.7 (t, 1H), δ 7.7 (d, 1H), δ 7.4 (m, 5H), δ 5.0 (q, 2H), δ 4.0 (m, 1H), δ 3.55 (s, 3H), δ 3.3 (d, 2H), δ 2.3 (t, 2H), δ 1.8 (m, 2H) ppm;

15 2-苄氧基-1S-氰基甲基氨基甲酰基乙基氨基甲酸叔丁酯(化合物 16); MS: m/e+Na 355.7 (理论值 355.1); NMR 波谱(DMSO-d₆): δ 8.7 (t, 1H), δ 7.0 (d, 1H), δ 7.3 (m, 5H), δ 4.45 (s, 2H), δ 4.2 (m, 1H), δ 4.1 (d, 2H), δ 3.55 (m, 2H), δ 1.4 (s, 9H) ppm;

2-苄氧基-1S-氰基甲基氨基甲酰基乙基氨基甲酸苄酯(化合物 17); NMR 波谱(DMSO-d₆): δ 8.8 (t, 1H), δ 7.7 (d, 1H), δ 7.4 (m, 10H), δ 5.0 (q, 2H), δ 4.5 (s, 2H), δ 4.3 (m, 1H), δ 4.1 (s, 2H), δ 3.6 (m, 2H) ppm;

20 N-(1-氰基甲基氨基甲酰基戊-3-炔基)苯甲酰胺(化合物 18); MS: m/e 269.7 (理论值 269.1); NMR 波谱(DMSO-d₆): δ 8.8 (t, 1H), δ 8.65 (d, 1H), δ 7.9 (d, 2H), δ 7.5 (m, 3H), δ 4.5 (m, 1H), δ 4.1 (d, 2H), δ 2.5 (m, 2H), δ 1.7 (s, 3H) ppm;

25 N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-萘-1-基乙基)苯甲酰胺(化合物 19); ¹H NMR: δ 3.45 (dd, 1H, J= 14,9Hz), δ 3.73 (dd, 1H, J= 17, 6Hz), δ 3.90 (dd, 1H, J= 19, 6Hz), δ 4.04 (dd, 1H, J= 14, 6Hz), δ 4.98 (m, 1H), δ 6.67 (m, 1H), δ 6.93 (m, 1H), δ 7.46 (m, 9H), δ 7.74 (m, 2H), δ 8.23 (d, 1H, J= 8 Hz); ES-MS m/z 358 (MH⁺);

30 N-[2-(4-氯苯基)-1S-氰基甲基氨基甲酰基乙基]苯甲酰胺(化合物 20); ¹H NMR: δ 3.19 (m, 2H), δ 3.96 (dd, 1H, J= 19, 4Hz), δ 4.10 (dd, 1H, J= 20, 6Hz), δ 4.98 (m, 1H), δ 6.79 (d, 1H, J= 7Hz), δ 7.07 (m, 2H), δ 7.22

(m, 2H), δ 7.43 (m, 4H), δ 7.69 (m, 1H), δ 8.08 (d, 1H, $J=8$ Hz); ES-MS m/z 342 (MH+);

N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基)-2-萘-2-基乙基苯甲酰胺(化合物 21); $^1\text{H NMR}$: δ 3.29 (d, 2H, $J=7$ Hz), δ 3.81 (dd, 2H, $J=18, 6$ Hz), δ 3.98 (dd, 1H, $J=18, 6$ Hz), δ 5.09 (dd, 1H, $J=15, 7$ Hz), δ 6.74 (br d, 1H, $J=7$ Hz), δ 7.37 (m, 6H), δ 7.68 (m, 6H); ES-MS m/z 358 (MH+);

N-[1-氰基甲基氨基甲酰基-2-(4-氰基苯基)乙基]苯甲酰胺(化合物 22); $^1\text{H NMR}$: δ 3.18 (dd, 1H, $J=14, 7$ Hz), δ 3.30 (dd, 1H, $J=15, 7$ Hz), δ 4.03 (dd, 1H, $J=17, 6$ Hz), δ 4.15 (dd, 1H, $J=19, 6$ Hz), δ 4.93 (dd, 1H, $J=15, 8$ Hz), δ 6.81 (d, 1H, $J=10$ Hz), δ 7.30 (m, 2H), δ 7.43 (m, 3H), δ 7.55 (m, 2H), δ 7.67 (d, 2H, $J=8$ Hz); ES-MS m/z 333 (MH+);

N-{1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-[4-(2,6-二氯苄氧基)苯基]乙基}苯甲酰胺(化合物 23); $^1\text{H NMR}$: δ 3.15 (m, 2H), δ 4.08 (t, 2H, $J=6$ Hz), δ 4.84 (dd, 1H, $J=16, 7$ Hz), δ 5.24 (m, 3H), δ 6.87 (d, 1H, $J=8$ Hz), δ 6.98 (m, 4H), δ 7.18 (d, 2H, $J=9$ Hz), δ 7.32 (m, 4H), δ 7.78 (d, 2H, $J=8$ Hz); ES-MS m/z 482 (MH+);

4-苯甲酰基氨基-4S-氰基甲基氨基甲酰基丁酸环己酯(化合物 24); $^1\text{H NMR}$: δ 1.37 (m, 5H), δ 1.53 (m, 2H), δ 1.68 (m, 2H), δ 1.83 (m, 1H), δ 2.17 (m, 2H), δ 2.42 (m, 1H), δ 2.66 (m, 1H), δ 4.15 (m, 2H), δ 4.68 (m, 2H), δ 7.47 (m, 3H), δ 7.79 (m, 2H); ES-MS m/z 372 (MH+);

N-[2-(4-苯甲酰基苯基)-1S-氰基甲基氨基甲酰基乙基]苯甲酰胺(化合物 25); $^1\text{H NMR}$: δ 3.27 (m, 2H), δ 4.00 (dd, 1H, $J=15, 6$ Hz), δ 4.13 (m, 1H, $J=17, 6$ Hz), δ 4.23 (d, 1H, $J=6$ Hz), δ 4.97 (dd, 1H, $J=15, 8$ Hz), δ 6.96 (d, 1H, $J=9$ Hz), δ 7.46 (m, 9H), δ 7.71 (m, 5H); ES-MS m/z 412 (MH+);

N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-苯基乙基)苯甲酰胺(化合物 26); $^1\text{H NMR}$: δ 3.15 (dd, 1H, $J=12, 6$ Hz), δ 3.25 (dd, 1H, $J=15, 6$ Hz), δ 4.08 (t, 2H, $J=6$ Hz), δ 4.84 (dd, 1H, $J=15, 6$ Hz), δ 6.68 (br s, 1H), δ 6.77 (br s, 1H), δ 7.29 (m, 5H), δ 7.41 (m, 2H), δ 7.53 (m, 1H), δ 7.67 (d, 2H, $J=9$ Hz); ES-MS m/z 308 (MH+);

N-[1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-(1H-吡啶-3-基)乙基]苯甲酰胺(化合物 27); $^1\text{H NMR}$: δ 3.25 (dd, 1H, $J=16, 8\text{Hz}$), δ 3.52 (dd, 1H, $J=16, 6\text{Hz}$), δ 3.95 (dd, 1H, $J=18, 4\text{Hz}$), δ 4.07 (dd, 1H, $J=18, 6\text{Hz}$), δ 4.93 (m, 1H), δ 6.44 (br s, 1H), δ 6.85 (d, 1H, $J=5\text{Hz}$), δ 7.22(m, 3H), δ 7.38(m, 3H), δ 7.50 (m, 1H), δ 7.67(m, 2H, $J=8\text{Hz}$), δ 7.74 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$), δ 8.18 (br s, 1H); ES-MS m/z 347 (MH+);

N-[1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-(4-氟苯基乙基)]苯甲酰胺(化合物 28); $^1\text{H NMR}$: δ 3.15 (m, 2H), δ 3.97 (dd, 1H, $J=18.6\text{Hz}$), δ 4.11 (dd, 1H, $J=18, 6\text{Hz}$), δ 4.90 (dd, 1H, $J=15, 8\text{Hz}$), δ 6.95 (m, 3H), δ 7.20 (m, 2H), δ 7.46 (m, 3H), δ 7.68(d, 1H, $J=8\text{Hz}$); ES-MS m/z 326 (MH+);

N-[2-(2-氯苯基)-1S-氰基甲基氨基甲酰基乙基]苯甲酰胺(化合物 29); $^1\text{H NMR}$: δ 3.34 (m, 2H), δ 4.04 (dd, 1H, $J=16, 8\text{Hz}$), δ 4.17 (dd, 1H, $J=16, 6\text{Hz}$), δ 4.93 (dd, 1H, $J=16, 6\text{Hz}$), δ 6.85 (m, 1H), δ 7.24 (m, 4H), δ 7.44 (m, 3H), δ 7.72 (m, 2H); ES-MS m/z 342 (MH+);

N-[1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-(4-甲氧基苯基乙基)]苯甲酰胺(化合物 30); $^1\text{H NMR}$: δ 3.13 (m, 2H), δ 3.76 (m, 4H), δ 4.06 (dd, 1H, $J=11, 6\text{Hz}$), δ 4.80 (m, 1H), δ 6.83 (m, 4H), δ 7.16 (d, 1H, $J=9\text{Hz}$), δ 7.46 (m, 2H), δ 7.66 (m, 2H); ES-MS m/z 338 (MH+);

N-[2-(4-苄氧基苯基)-1-氰基甲基氨基甲酰基乙基]苯甲酰胺(化合物 31); $^1\text{H NMR}$: δ 3.07 (m, 2H), δ 3.90 (m, 1H), δ 4.02 (m, 1H), δ 4.94 (s, 2H), δ 4.95 (m, 1H), δ 6.70 (m, 1H), δ 6.85 (m, 2H), δ 7.09 (m, 2H), δ 7.38 (m, 7H), δ 7.72 (m, 3H); ES-MS m/z 414 (MH+);

N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)间氨基苯甲酸苄酯(化合物 32); $^1\text{H NMR}$: δ 0.86 (m, 2H), δ 1.09 (m, 2H), δ 1.39 (m, 5H), δ 1.67 (m, 4H), δ 3.04 (m, 1H), δ 3.63 (m, 1H), δ 4.11 (m, 1H), δ 4.60 (m, 1H), δ 4.77 (m, 1H), δ 5.33 (s, 2H), δ 7.38 (m, 5H), δ 8.01 (d, 1H, $J=9\text{Hz}$), δ 8.14 (m, 2H), δ 8.45 (d, 1H, $J=12\text{Hz}$); ES-MS m/z 448 (MH+);

N-(1-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)对氨基苯甲酸苄酯(化合物 33); $^1\text{H NMR}$: δ 0.89 (m, 2H), δ 1.13 (m, 3H), δ 1.38 (m, 4H), δ 1.66 (m, 4H), δ 3.10 (m, 1H), δ 3.64 (m, 1H), δ 4.10 (m, 1H), δ 4.80 (dd, 1H, $J=$

15, 8Hz), δ 5.34 (d, 2H, $J=2$ Hz), δ 7.37 (m, 5H), δ 7.84 (d, 2H, $J=7$ Hz), δ 8.03 (m, 2H); ES-MS m/z 448 (MH⁺);

N-[1-氰基甲基氨基甲酰基-2-(2-氟苯基)乙基]苯甲酰胺(化合物 34); ¹H NMR: δ 3.23 (m, 2H), δ 4.06 (dd, 1H, $J=18, 6$ Hz), δ 4.15 (dd, 1H, $J=18, 6$ Hz), δ 4.91 (dd, 1H, $J=15, 8$ Hz), δ 7.01 (m, 2H), δ 7.23 (m, 1H), δ 7.41 (m, 2H), δ 7.52 (m, 2H), δ 7.68 (d, 2H, $J=8$ Hz); ES-MS m/z 326 (MH⁺);

N-(2-苄硫基-1R-氰基甲基氨基甲酰基乙基)-2-(3,5-二甲氧基苯基)噻唑-4-甲酰胺(化合物 35); MS: 计算值 496; 实测值 $M+1=497$;

N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)-2-(3,5-二甲氧基苯基)噻唑-4-甲酰胺(化合物 36); MS: 计算值 456; 实测值 $M+1=457$;

N-(1-氰基甲基氨基甲酰基戊-3-烯基)苯甲酰胺(化合物 37); MS: m/e 271.8 (理论值 271.1); NMR 波谱(DMSO- d_6): δ 8.7 (t, 1H), δ 8.657 (d, 1H), δ 7.9 (d, 2H), δ 7.5 (m, 3H), δ 5.4 (m, 2H), δ 4.5 (m, 1H), δ 4.1 (d, 2H), δ 2.5 (m, 2H), δ 2.6 (d, 3H) ppm;

4-叔丁基-N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)苯甲酰胺(化合物 38); ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.02 (br s, 1H), δ 7.73 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), δ 7.43 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), δ 7.05 (brd, 1H, $J=8.5$ Hz), δ 4.79 (dd, 1H, $J=15.1, 8.7$ Hz), δ 4.10 (dd, 2H, $J=19.9$ Hz, 5.6Hz), δ 1.51-1.82 (m, 5H), δ 1.30 (s, 9H), δ 0.83-1.72 (m, 8H); EI MS ($M^+=369.9$);

N-[1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基]噻唑-5-甲酰胺(化合物 39); ¹H NMR (CDCl₃): δ 9.33 (s, 1H), δ 8.77 (s, 1H), δ 8.56 (s, 1H), δ 8.14 (brd, 1H, $J=8.7$ Hz), δ 7.30 (brs, 1H), δ 4.69 (dd, 1H, $J=14.9, 9.2$ Hz), δ 4.15 (t, 2H, $J=3.9$ Hz), δ 0.76-2.30 (m, 13H); EI MS ($M^+=315.9$);

N-(1-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)萘-1-甲酰胺(化合物 40); ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.19 (br d, 1H, $J=10.0$ Hz), δ 7.81-7.96 (m, 3H), δ 7.47-7.62 (m, 3H), δ 7.35-7.44 (m, 1H), 6.69 (d, 1H, $J=8.7$ Hz), δ 4.90 (dd, 1H, $J=15.4, 9.0$), δ 4.03 (d, 2H, $J=4.9$ Hz), δ 0.79-1.89 (m, 13H); EI MS ($M^+=364.0$);

N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)-4-氟苯甲酰胺(化合物

41); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.70-7.83 (m, 2H), δ 7.43 (br s, 1H), δ 7.11 (t, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), δ 6.66 (br d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), δ 4.69 (dd, 1H, $J=15.5, 9.4\text{Hz}$), δ 4.14 (dd, 2H, $J=19.6, 8.4\text{Hz}$), δ 0.67-1.88 (m, 13H); EI MS ($M^+=331.6$);

5 N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)-4-羟基苯甲酰胺(化合物 42); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.64 (d, 2H, $J=9.0\text{Hz}$), δ 7.39 (br s, 1H), δ 6.83 (d, 2H, $J=9.5\text{Hz}$), δ 6.43 (br d, 1H, $J=11.2\text{Hz}$), δ 4.64 (dd, 1H, $J=16.8, 5.6\text{Hz}$), δ 4.14-4.09 (m, 2H), δ 0.81-1.89 (m, 13H); EI MS ($M^+=329.8$);

10 N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)萘-2-甲酰胺(化合物 43); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.29 (s, 1H), δ 7.76-7.94 (m, 5H), δ 7.51-7.61 (m, 2H), δ 6.57 (br d, 1H, $J=19.6\text{Hz}$), δ 4.73 (dd, 1H, $J=19.6, 11.2\text{Hz}$), δ 4.17 (dd, 2H, $J=13.3, 8.4\text{Hz}$), δ 0.80-2.03 (m, 13H); EI MS ($M^+=363.9$);

15 N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)-4-三氟甲基苯甲酰胺(化合物 44); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.86-7.91 (m, 2H), δ 7.70-7.75 (m, 2H), δ 6.85 (br s, 1H), δ 6.48 (br d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), δ 4.65 (dd, 1H, $J=19.6, 11.2\text{Hz}$), δ 4.09-4.20 (m, 2H), δ 0.86-1.74 (m, 13H); EI MS ($M^+=381.9$);

20 N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)-4-甲氧基苯甲酰胺(化合物 45); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.70-7.73 (m, 3H), δ 6.94 (d, 2H, $J=8.5\text{Hz}$), δ 6.29 (br s, 1H), δ 4.57-4.69 (m, 1H), δ 4.08-4.17 (m, 2H), δ 3.85 (s, 3H), δ 0.78-1.73 (m, 13H); EI MS ($M^+=343.9$);

N-氰基甲基-3-环己基-2S-甲基磺酰基氨基丙酰胺(化合物 46); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.05 (br s, 1H), δ 5.29 (br d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$), δ 4.12-4.20 (m, 1H), δ 3.44 (d, 2H, $J=9.7\text{Hz}$), δ 3.01 (s, 3H), δ 0.81-1.92 (m, 13H);

25 N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)乙酰胺(化合物 47); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.51 (br s, 1H), δ 6.15 (br d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), δ 4.49 (dd, 1H, $J=17.8, 11.4\text{Hz}$), δ 4.11 (t, 2H, $J=18.6\text{Hz}$), δ 2.02 (s, 3H), δ 0.72 - 1.80 (m, 13H); EI MS ($M^+=251.6$);

30 N-(1-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)-3-氟苯甲酰胺(化合物 48); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.19-7.55 (m, 5H), δ 6.72 (br s, 1H, $J=8.7\text{Hz}$), δ

4.69 (dd, 1 H, J= 10.8, 3.8Hz), δ 4.14 (dd, 2H, J= 2.8, 15.7Hz), δ 0.86-1.86 (m, 13 H); EI MS (M^+ = 331.9);

5 4-氯-N-(1-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)苯甲酰胺(化合物 49); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.78 (br s, 1H), δ 8.58 (br d, 1H, J= 8.0Hz), δ 7.85 (d, 2H, J= 9.0Hz), δ 7.48 (d, 2H, J= 9.2Hz), δ 4.64 (dd, 1H, J= 7.4, 14.1Hz), δ 4.16 (dd, 2H, J= 3.1, 6.1Hz), δ 0.87-1.85 (m, 13 H); EI MS (M^+ = 347.9);

10 N-(1-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)-2-三氟甲基苯甲酰胺 (化合物 50); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.42-7.78 (m, 5H), δ 6.56 (br d, 1H, J= 9.0Hz), δ 4.81 (dd, 1H, J= 15.4, 9.2Hz), δ 4.10 (t, 2H, J= 5.7Hz), δ 0.80-1.79 (m, 13H); EI MS (M^+ = 382.0);

15 N-(1-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)-2-氟苯甲酰胺(化合物 51); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.00 (t, 1H, J= 8.4Hz), δ 7.64 (br s, 1H), δ 7.50 (dd, 1H, J= 8.1, 2.5Hz), δ 7.24-7.30 (m, 1H), δ 7.07-7.18 (m, 2H), δ 4.76 (dd, 1H, J= 17.2, 8.2Hz), δ 4.16 (dd, 2H, J= 18.0, 6.2Hz), δ 0.81-1.89 (m, 13H); EI MS (M^+ = 331.9);

20 N-(1-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)-4-三氟甲氧基苯甲酰胺 (化合物 52); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.01-8.02 (m, 6H), δ 4.75 (br d, 1H, J= 14.6Hz), δ 4.14 (dd, 2H, J= 6.0, 18.2Hz), δ 0.78-1.90 (m, 13H); EI MS (M^+ = 398.0);

25 N-(1-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)-2,6-二氟苯甲酰胺(化合物 53); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.66 (br s, 1H), δ 7.39 (t, 1H, J= 8.7Hz), δ 6.95 (t, 2H, J= 8.7Hz), δ 6.74 (br d, 1H, J= 8.5Hz), δ 4.85 (dd, 1H, J= 14.9, 9.2 Hz), δ 0.86-1.87 (m, 13H); EI MS (M^+ = 349.9);

25 N-(1-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)-2,3-二氟苯甲酰胺(化合物 54); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.04 (dd, 1H, J= 15.3, 8.7Hz), δ 7.55 (br s, 1H), δ 6.84-7.07 (m, 3H), δ 4.74 (dd, 1H, J= 16.6, 7.9Hz), δ 4.16 (dd, 2H, J= 18.0, 5.9Hz), δ 0.82-1.89 (m, 13H); EI MS (M^+ = 349.9);

30 N-(1-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)-2,5-二氟苯甲酰胺(化合物 55); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.69 (m, 1H), δ 7.37 (br s, 1H), δ 7.08-7.27(m,

3H), δ 4.71 (dd, 1H, $J= 15.1, 6.1\text{Hz}$), δ 4.16 (dd, 2H, $J= 18.0, 6.2\text{Hz}$), δ 0.84-1.90 (m, 13H); EI MS ($M^+= 350.1$);

5 N-(1-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)-2,4-二氟苯甲酰胺(化合物 56); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.80 (br s, 1H), δ 7.65 (t, 1H), δ 7.14-7.36 (m, 3H), δ 4.79 (dd, 1H, $J= 14.9, 7.2\text{Hz}$), δ 4.15 (dd, 2H, $J= 18.2, 5.9\text{Hz}$), δ 0.80-1.81 (m, 13H); EI MS ($M^+= 349.9$);

10 N-(1-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)-3,4-二甲氧基苯甲酰胺(化合物 57); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.66 (br s, 1H), δ 7.28-7.41 (m, 2H), δ 6.86 (d, 1H, $J= 8.4\text{Hz}$), δ 6.73 (br d, 1H, $J= 7.9\text{Hz}$), δ 4.71 (dd, 1H, $J= 14.1, 8.4\text{Hz}$), δ 4.14 (dd, 2H, $J= 17.3, 5.9\text{Hz}$), δ 3.91 (s, 6H), δ 0.81-1.88 (m, 13H); EI MS ($M^+= 374$);

15 N-(1-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)-3,5-二甲氧基苯甲酰胺(化合物 58); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.41 (br s, 1H), δ 6.88 (d, 2H, $J= 2.4\text{Hz}$), δ 6.59 (t, 2H, $J= 2.2\text{Hz}$), δ 4.67 (dd, 1H, $J= 16.8, 3.0\text{Hz}$), δ 4.12 (dd, 2H, $J= 17.3, 5.7\text{Hz}$), δ 3.81 (s, 6H), δ 0.82-1.88 (m, 13H); EI MS ($M^+= 374$);

N-(1-氰基甲基氨基甲酰基-2-噻唑-5-基乙基)苯甲酰胺(化合物 59); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.30 (d, 2H, $J= 8.7\text{Hz}$), δ 7.72 (br s, 1H), δ 7.38-7.67 (m, 4H), δ 7.13 (t, 2H, $J= 8.0\text{Hz}$), δ 4.96 (dd, 1H, $J= 12.3, 5.9\text{Hz}$), δ 4.02 (t, 2H, $J= 10.5\text{Hz}$), δ 3.48 (dd, 2H, $J= 15.7, 5.4\text{Hz}$);

20 N-(1-氰基甲基氨基甲酰基-2-噻吩-2-基乙基)苯甲酰胺(化合物 60); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.71 (d, 2H, $J= 8.5\text{Hz}$), δ 7.39-7.55 (m, 4H), δ 7.14 (d, 1H, $J= 11.2\text{Hz}$), δ 6.85-6.96 (m, 3H), δ 4.94 (dd, 1H, $J= 14.6, 6.9\text{Hz}$), δ 4.09 (m, 2H), δ 3.41 (t, 2H, $J= 6.2\text{Hz}$); EI MS ($M^+= 313.8$);

25 N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)苯甲酰胺(化合物 61); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.79 (d, $J= 7\text{Hz}$, 2H), δ 7.67 (bt, 1H), δ 7.44 (m, 3H), δ 6.75 (bd, 1H), δ 4.74 (m, 1H), δ 4.10 (m, 2H), δ 1.50-1.88 (m, 8H), δ 0.83-1.44 (m, 5H)。MS(电喷雾): $m\text{H}^+ 313.9$ (100%); 和

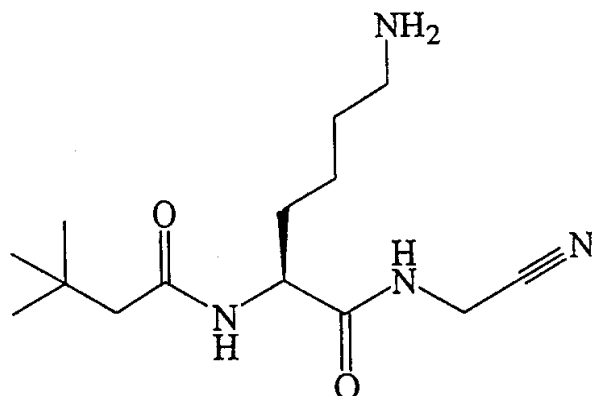
N-氰基甲基-3-环己基-2S-三氟甲基磺酰基氨基丙酰胺(化合物 62)。

30

实施例 3

5-氨基-1S-氰基甲基氨基甲酰基戊基氨基甲酸叔丁酯

(化合物 63)

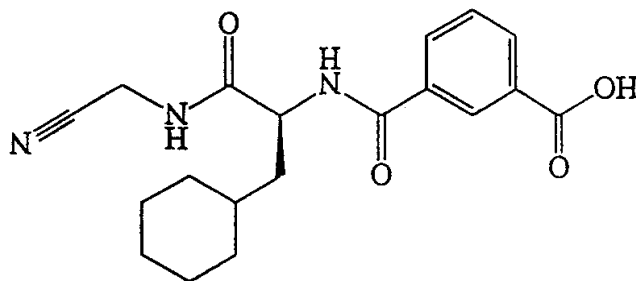


将实施例 1 中制备的 5S-叔丁氧羰基氨基-5-氰基甲基氨基甲酰基戊基氨基甲酸苄酯(77mg, 184 μ mol)的乙醇(2mL)溶液用甲酸铵(116mg, 1.84mmol)和 10%重量的钯碳(77mg)处理。将混合物搅拌 15 小时, 然后用硅藻土过滤。将滤饼用乙醇洗涤并将合并的滤液在旋转蒸发仪上浓缩得到白色固体状 5-氨基-1S-氰基甲基氨基甲酰基戊基氨基甲酸叔丁酯(61mg, 184 μ mol)。¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.42 (m, 17H), δ 2.63 (m, 2H), δ 3.09 (m, 2H); ES-MS m/z 323 (MK+).

实施例 4

N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)间氨羰基苯甲酸

(化合物 64)



将实施例 2 中制备的 N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)间氨羰基苯甲酸苄酯(82.4mg, 184 μ mol, 1.0 当量)的乙醇(2mL)溶液用甲酸铵(116mg, 1.84mmol, 10.0 当量)和 10%重量的钯碳(82.4 mg)处理。

将混合物搅拌 15 小时然后用硅藻土过滤。将滤饼用乙醇洗涤并将合并的滤液在旋转蒸发仪上浓缩得到白色固体状的 N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)对氨羰基苯甲酸(61mg, 170.7 μ mol)。¹H NMR (MeOH-d₄): δ 0.96 (m, 2H), δ 1.26 (m, 2H), δ 1.38 (m, 4H), δ 1.76 (m, 5H),
 5 δ 3.23 (d, 1H, J= 8Hz), δ 3.72 (t, 1H, J= 7Hz), δ 4.50 (m, 1H), δ 7.50 (m, 1H), δ 7.97 (m, 1H), δ 8.13 (m, 1H), δ 8.46 (m, 1H); ES-MS m/z 359 (MD+).

按照实施例 4 的方法制得如下式 I 化合物:

10 N-(1-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)对氨羰基苯甲酸(化合物 65); ¹H NMR (MeOH-d₄): δ 0.96 (m, 2H), δ 1.32 (m, 5H), δ 1.81 (m, 6H), δ 3.12 (m, 2H), δ 4.92 (m, 1H), δ 7.87 (m, 2H), δ 8.02 (m, 2H); ES-MS m/z 359 (MD+);

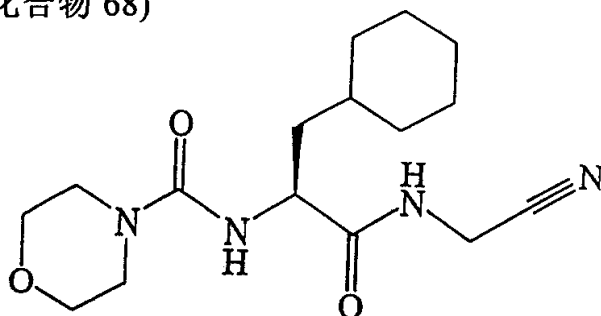
15 N-[1-氰基甲基氨基甲酰基-2-(2,6-二氯苯基)乙基]苯甲酰胺(化合物 66); ¹H NMR: δ 3.45 (m, 1H), δ 3.56 (m, 1H), δ 4.13 (m, 2H), δ 5.03 (m, 1H), δ 7.30 (m, 5H), δ 7.63 (m, 3H); ES-MS m/z 376 (MH+); 和

20 N-(1-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)邻氨羰基苯甲酸(化合物 67); ¹H NMR (MeOH-d₄): δ 0.94 (d, 2H, J= 7Hz), δ 0.97 (d, 2H, J= 7Hz), δ 1.28 (d, 2H, J= 7Hz), δ 1.47 (m, 1H), δ 1.73 (m, 6H), δ 3.09 (t, 1H; J= 6Hz), δ 3.29 (m, 1H), δ 4.45 (dd, 1H, J= 11,5Hz), δ 7.36 (m, 1H), δ 7.58 (m, 2H), δ 7.72 (m, 1H); ES-MS m/z 359 (MD+).

实施例 5

N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)吗啉-4-甲酰胺

25 (化合物 68)



30

将 2S-氨基-3-环己基丙酸锂(260 μ mol, 1.0 当量)(由参考例 1 制得)、EDC (286 μ mol, 1.1 当量)、HOBT (312 μ mol, 1.2 当量)和三乙胺(911 μ mol, 3.5 当量)在干燥二氯甲烷(1mL)中的混合物在氮气氛下搅拌 5 分钟, 然后用氨基乙腈盐酸盐(520 μ mol, 2.0 当量)处理。将混合物搅拌 15 小时然后用乙酸乙酯(1mL)稀释。将稀释液用 1M 盐酸(2 x 1mL)、饱和碳酸氢钠(1mL)和饱和氯化钠(1mL)洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤然后在旋转蒸发仪上浓缩得到 N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)吗啉-4-甲酰胺。¹H NMR (CDCl₃) 0.95 (m, 2H); 1.23 (m, 4H); 1.62 (m, 7H); 3.35 (m, 4H); 3.68 (m, 4H); 4.05 (dd, 2H, J= 16, 6Hz); 4.17 (dd, 2H, J= 18, 6Hz); 4.27 (m, 1H); 5.01 (d, 1H, J= 8 Hz); 7.93 (t, 1H, J= 6 Hz); ES-MS m/z 323 (MH⁺)。 10

按照实施例 5 的方法制得如下式 I 化合物:

15 N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)哌啶-1-甲酰胺(化合物 69); ¹H NMR 0.95 (CDCl₃) (m, 2H); 1.24 (m, 6H); 1.60 (m, 11H); 3.54 (m, 4H); 4.11 (m, 2H); 4.33 (m, 1H); 4.75 (d, 1H, J= 8 Hz); 7.88 (t, 1H, J= 6 Hz); ES-MS m/z 321 (MH⁺);

20 4-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基氨基甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(化合物 70); ¹H NMR (CDCl₃) 0.89 (m, 2H); 1.23 (m, 4H); 1.44 (s, 9H); 1.66 (m, 7H); 3.36 (s, 4H); 3.40 (s, 4H); 4.03 (dd, 1H, J= 18, 5 Hz); 4.14 (dd, 1H, J= 18, 6Hz); 4.38 (dd, 1H, J= 15, 8Hz); 5.32 (d, 1H, J= 8 Hz); 8.21 (t, 1H, J= 6 Hz); ES-MS m/z 422 (MH⁺);

25 N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)-4-苄基哌嗪-1-甲酰胺(化合物 71); ¹H NMR (CDCl₃) 0.96 (m, 2H); 1.24 (m, 4H); 1.70 (m, 7H); 2.44 (t, 4H, J= 5 Hz); 3.37 (t, 4H, J= 5 Hz); 3.52 (s, 2H); 4.06 (dd, 1H, J= 18, 6 Hz); 4.15 (dd, 1H, J= 18, 6Hz); 4.32 (m, 1H); 7.30 (m, 5H); 7.72 (t, 1H, J= 6 Hz); ES-MS m/z 412 (MH⁺);

30 1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基氨基甲酸-(3-甲氧基)苄酯(化合物 72); ¹H NMR 0.96 (m, 2H); 1.24 (m, 4H); 1.70 (m, 7H); 3.78 (s,

3H); 4.12 (m, 2H); 4.21 (m, 1H); 5.11 (m, 2H); 6.89 (m, 3H), 7.32 (m, 1H); ES-MS m/z 374 (MH⁺);

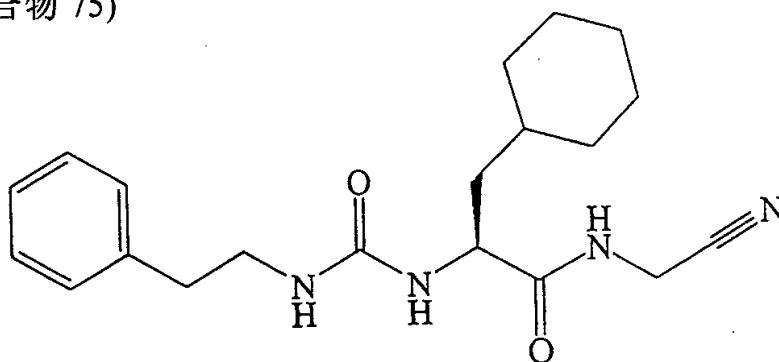
4-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基氨基甲酰基)哌嗪-1-甲酸乙酯(化合物 73); 和

5 N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)-4-咪喃-2-基羰基哌嗪-1-甲酰胺(化合物 74)。

实施例 6

N-氰基甲基-3-环己基-2S-(3-苯乙基脲基)丙酰胺

10 (化合物 75)



15

20

25

将实施例 1 中制备的 1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基氨基甲酸叔丁酯(103mmol, 1 当量)的乙醚(323mL)溶液用甲苯磺酸一水合物(206mmol, 2.0 当量, 在旋转蒸发仪上与 2-丙醇共沸 3 次, 直至形成白色固体)处理 12 小时。离心出上清液并将固体用大量乙醚洗涤直至形成粉末。将一部分所形成的酸盐(789 μ mol, 1 当量)悬浮在干燥的乙腈(1mL)中然后用异氰酸苯乙酯(789 μ mol, 1.0 当量)和 4-甲基吗啉(789 μ mol, 1 当量)处理 12 小时。将混合物真空浓缩并将残余物溶于二氯甲烷。将溶液与 100mg Argonaut PS-三胺树脂(345 μ mol, 0.4 当量)一起搅拌 2 小时。将混合物过滤, 用乙酸乙酯(1mL)稀释, 用 1M 盐酸(1mL)、饱和碳酸氢钠溶液和饱和 NaCl 溶液洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤然后浓缩得到 N-氰基甲基-3-环己基-2S-(3-苯乙基脲基)丙酰胺。

30

按照实施例 6 的方法制得 N-氰基甲基-3-环己基-2S-(3-异丙基脲基)丙酰胺(化合物 76)。

按照与上述方法类似的方式制得如下式 I 化合物:

N-[S-氰基甲基氨基甲酰基-3-苯基丙基]苯甲酰胺(化合物 77);

5 N-[1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-(4-羟基苯基乙基)]苯甲酰胺(化合物 78);

N-(1-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)-3-羟基苯甲酰胺(化合物 79); NMR 300MHz (DMSO-d₆), 8.39 (d, J= 8.5Hz, 1H), 7.26 (m, 3H), 6.96 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.14 (dd, J= 4.2 和 17.3Hz, 2H), 3.30 (m, 2H), 1.71 (m, 7H), 1.68-0.80 (m, 6H); MS= 329.85 M+ = 329.40;

10 1-苄基-5-苄氧基-N-(1-氰基甲基氨基甲酰基-2-苯基乙基)-2-甲基-1H-吡啶-3-甲酰胺(化合物 80); MS: (m/z [mH⁺]) 557.0;

N-(1-氰基甲基氨基甲酰基-2-苯基乙基)-1-呋喃-2-基甲基-5-甲氧基-2-甲基-1H-吡啶-3-甲酰胺(化合物 81); MS: (m/z [mH⁺]) 470.6;

15 N-(1-氰基甲基氨基甲酰基-2-甲基丙基)-5-乙氧基-1-呋喃-2-基甲基-2-甲基-1H-吡啶-3-甲酰胺(化合物 82); MS: (m/z [mH⁺]) 436.9;

1-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-4-基甲基-N-(2-苄基硫烷基-1-氰基甲基氨基甲酰基乙基)-5-甲氧基-2-甲基-1H-吡啶-3-甲酰胺(化合物 83); MS: (m/z [mH⁺]) 570.8;

20 5-(1-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-4-基甲基-5-苄氧基-2-甲基-1H-吡啶-3-基羰基氨基)-5-氰基甲基氨基甲酰基戊基氨基甲酸苄酯(化合物 84); MS: (m/z [mH⁺]) 716.0;

5-(1-苄基-5-苄氧基-2-甲基-1H-吡啶-3-基羰基氨基)-5-氰基甲基氨基甲酰基戊基氨基甲酸苄酯(化合物 85); MS: (m/z [mH⁺]) 672.4;

25 5-氰基甲基氨基甲酰基-5-(1-呋喃-2-基甲基-5-甲氧基-2-甲基-1H-吡啶-3-基羰基氨基)戊基氨基甲酸苄酯(化合物 86); MS: (m/z [mH⁺]) 586.8;

30 N-(1-氰基甲基氨基甲酰基戊-3-烯基)苯甲酰胺(化合物 87); NMR 300MHz (DMSO-d₆), 8.67 (t, J= 6H3, 1H), 8.53 (d, J= 8.5Hz, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.50 (m, 3H), 5.3-5.7 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.12 (d, J= 6Hz, 2H), 2.3-2.6 (m, 2H), 1.57 (d, J= 6.9Hz, 3H); MS= 271.8 M+ = 271.32;

N-(1-氰基甲基氨基甲酰基戊-4-烯基)苯甲酰胺(化合物 88); NMR 300MHz (DMSO-d₆), 8.66 (m, 1H), 8.57 (d, J= 8.2Hz, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.47 (m, 3H), 5.80 (m, 1H), 4.9-5.05 (m, 2H), 4.4 (m, 1H), 4.11 (d, J= 2.5Hz, 2H), 2.1 (m, 2H), 1.83 (m, 2H); MS= 271.8 M+ = 271.32;

5 N-(1-氰基甲基氨基甲酰基丁基)苯甲酰胺(化合物 89); NMR 300MHz (DMSO-d₆), 8.66 (t, J= 5.8Hz, 1H), 8.53 (d, J= 8.8Hz, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.46 (m, 3H), 4.41 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 0.87 (t, J= 8Hz, 3H); MS= 259.8 M+ = 259.31;

10 N-(1-氰基甲基氨基甲酰基戊-4-炔基)苯甲酰胺(化合物 90); NMR 300MHz (DMSO-d₆), 8.67 (t, 1H), 8.61 (d, J= 8.5Hz, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.50 (m, 3H), 4.5 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 2.83 (t, J= 2.5Hz, 1H), 2.25 (m, 2H), 1.97 (m, 2H); MS= 269.8 M+= 269.30;

2-氯-N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)苯甲酰胺(化合物 91);

15 N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)-2-碘苯甲酰胺(化合物 92); ¹H NMR (CDCl₃): 7.68 (t, J= 6Hz, 1H), 7.34 (m, 4H), 6.41 (d, J= 8Hz, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.13 (d, J= 12Hz, 2H), 2.0-0.8 (m, 13H); MS m/e 439.9;

20 2-溴-N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)苯甲酰胺(化合物 93); ¹H NMR (CDCl₃): 7.68 (t, J= 5.7Hz, 1H), 7.58 (dd, J= 3, 12Hz, 1H), 7.44 (dd, J= 2.1, 12Hz, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.57 (d, J= 8Hz, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.13 (d, J= 5.7Hz, 2H), 2.0-0.8 (m, 13H); MS m/e 393.7;

25 N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基己基)苯甲酰胺(化合物 94); ¹H NMR (DMSO): 8.65 (t, J= 3Hz, 1H), 8.54 (d, J= 8Hz, 1H), 7.91 (d, J= 7Hz, 2H), 7.5 (m, 3H), 4.4 (m, 1H), 4.13 (d, J= 5Hz, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.3 (m, 6H), 0.85 (t, J= 7Hz, 3H); MS: m/e= 287.8;

30 N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-4-苯基丁基)苯甲酰胺(化合物 95); ¹H NMR (DMSO): 8.67 (t, J= 7Hz, 1H), 8.56 (d, J= 9Hz, 1H), 7.88 (d, J= 9Hz, 2H), 7.4 (m, 3H), 7.2 (m, 5H), 4.45 (m, 1H), 4.11 (d, J= 5Hz, 2H), 2.58 (t, J= 8Hz, 2H), 1.7 (m, 4H); MS: m/e= 335.9;

N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)-2-甲氧基苯甲酰胺(化合物 96);

N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺(化合物 97);

5 1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基氨基甲酸苄酯(化合物 98);

1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基氨基甲酸异丁酯(化合物 99);

10 1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基氨基甲酸环己基甲酯(化合物 100);

N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-3-环己基丙基)苯甲酰胺(化合物 101); $^1\text{H NMR}$ (DMSO): 8.66 (m, 1H), 8.52 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.88 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 7.45 (m, 3H), 4.37 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 1.9-0.08 (m, 15H); MS: $m/e=328.3$;

15 N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)-2-三氟甲氧基苯甲酰胺(化合物 102); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.90 (dd, $J=3, 10\text{Hz}$, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.535 (m, 1H), 7.395 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 6.92 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.2 (dd, $J=6, 17\text{Hz}$, 1H), 4.1 (dd, $J=6, 17\text{Hz}$, 1H), 0.8-1.8 (m, 13H); MS: $m/e=397.9$;

20 N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)-3-三氟甲氧基苯甲酰胺(化合物 103); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.68 (m, 2H), 7.44 (m, 3H), 7.03 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 0.8-1.8 (m, 11H); MS: $m/e=397.9$;

25 N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)-3-碘苯甲酰胺(化合物 104); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 8.1 (t, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.19 (t, $J=17.5\text{Hz}$, 1H), 6.9 (m, 1H), 6.44 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.21 (dd, $J=9.6, 6.6\text{Hz}$, 1H), 4.1 (dd, $J=9.6, 6.6\text{Hz}$, 1H), 0.8-2.0 (m, 13H); MS: $m/e=440.0$;

30 3-氯-N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)苯甲酰胺(化合物 105); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.5 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.65 (d, $J=7.63\text{Hz}$, 1H),

7.51 (d, J= 6Hz, 1H), 7.39 (t, J= 8.8Hz, 1H), 6.59 (d, J= 9.9Hz, 1H), 2.0-0.8 (m, 13H); MS: m/e= 348.0;

1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基氨基甲酸-(2-甲氧基)乙酯
(化合物 106);

5 N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)环己烷甲酰胺(化合物 107);

N-氰基甲基-3-环己基-2S-[2-(4-甲氧基苯基)乙酰基氨基]丙酰胺
(化合物 108); ¹H NMR (CDCl₃): 7.83 (t, J= 6Hz, 1H), 7.13 (d, J= 9Hz, 2H), 6.86 (d, J= 12Hz, 2H), 6.22 (d, J= 8Hz, 1H), 4.55 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.78 (s, J= 0Hz, 3H), 0.8-1.8 (m, 13H); MS: m/e= 358.0;

10 N-(1R-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)-2-甲基硫烷基苯甲酰胺
(化合物 109); ¹H NMR: (CDCl₃) 8.11 (t, J= 5.5Hz, 1H), 7.50 (d, J= 7.5Hz, 1H), 7.40 (t, J= 7.5Hz, 1H), 7.30 (d, J= 1Hz, J= 7.9Hz, 1H), 7.17 (t, J= 7.7Hz, 1H), 6.94 (d, J= 8.4Hz, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.16 (dd, J= 5.7Hz, J= 17.3Hz, 1H), 4.08 (dd, J= 5.7Hz, J= 17.3Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.85-0.80 (m, 13H); MS: (M⁺+1) 360;

15 N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)-3,4-二氟-苯甲酰胺(化合物 110); ¹H NMR (CDCl₃): 7.5 (t, J= 5.1Hz, 1H), 5.88 (d, J= 7.7Hz, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.18 (d, J= 6Hz, 1H), 4.11 (d, J= 6Hz, 1H), 2.12-0.8 (m, 24H); MS: m/e= 320.0;

20 N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)-3-甲氧基苯甲酰胺(化合物 111); ¹H NMR: (CDCl₃) 7.63 (m, 1H), 7.37-7.28 (m, 3H), 7.06 (m, 1H), 6.76 (d, J= 7.7Hz, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.20 (dd, J= 5.9Hz, J= 17.3Hz, 1H), 4.07 (dd, J= 5.7Hz, J= 17.3Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.85-0.82 (m, 13H); MS: (M⁺+1) 344;

25 4-溴-N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)苯甲酰胺(化合物 112); ¹H NMR: (CDCl₃) 7.65-7.57 (m, 4H), 7.10 (m, 1H), 6.48 (d, J= 7.7Hz, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.21 (dd, J= 5.9Hz, J= 17.3Hz, 1H), 4.12 (dd, J= 5.7Hz, J= 17.3Hz, 1H), 1.85-0.82 (m, 13H); MS: (M⁺+1) 392/394;

30 N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)哌嗪-1-甲酰胺(化合物

113);

4-(2-苯甲酰基氨基-2S-氰基甲基氨基甲酰基乙基)哌啶-1-甲酸苄酯(化合物 114);

5 3-溴-N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)苯甲酰胺(化合物 115); $^1\text{H NMR}$: (CD_3OD) 8.05 (s, 1H), 7.83 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.40 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 4.67 (dd, $J=6.9\text{Hz}$, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 4.19 (d, $J=17.5\text{Hz}$, 1H), 4.11 (d, $J=17.3\text{Hz}$, 1H), 1.85-0.82 (m, 13H); MS: (M^++1) 392/394;

10 N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)-3-甲基苯甲酰胺(化合物 116); $^1\text{H NMR}$ (DMSO): 7.64 (t, 1H), 7.25 (m, 4H), 6.43 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.0-0.7 (m, 13H); MS m/e 327.8;

15 N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)戊酰胺(化合物 117); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 8.11 (t, 1H), 6.53 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), 2.21 (t, $J=4.5\text{Hz}$, 2H), 1.8-0.8 (m, 20H); MS m/e 293.8;

N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)-2-甲基苯甲酰胺(化合物 118); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.91 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 7.23 (m, 4H), 6.50 (t, $J=3\text{Hz}$, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.05 (s, $J=18\text{Hz}$, 1H), 2.38 (d, 3H), 2.0-0.8 (m, 13H); MS m/e 328;

20 N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)噻吩-3-甲酰胺(化合物 119); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 8.1 (m, 2H), 7.32 (m, t, 2H), 7.08 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.05 (dd, $J=6, 17\text{Hz}$, 2H), 2.0-0.8 (m, 13H); MS m/e 319.80;

25 2S-[2-(4-苄氧基苯基)乙酰基氨基]-N-氰基甲基-3-环己基丙酰胺(化合物 120); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.8 (t, 1H), 7.5-6.9 (m, 9H), 6.10 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 5.0 (s, 2H), 4.5 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.5 (s, 2H), 1.9-1.0 (m, 13H); MS m/e 434.97;

30 N-氰基甲基-3-环己基-2S-[2-(2-甲氧基苯基)乙酰基氨基]丙酰胺(化合物 121); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.58 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.23 (m, 2H), 6.91 (m, 2H), 6.21 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.94 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 3.84

(s, 3H), 3.60 (d, J= 8Hz, 1H), 3.49 (d, J= 8Hz, 1H), 1.8-0.5 (m, 13H); MS m/e 357.89;

5 N-氰基甲基-3-环己基-2-[2-(4-苯氧基苯基)乙酰基氨基]丙酰胺(化合物 122); ¹H NMR (CDCl₃): 7.55 (t, J= 3Hz, 1H), 7.4-6.9 (m, 9H), 6.04 (d, J= 8.8Hz, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.02 (d, J= 6Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.0-0.6 (m, 13H); MS m/e 419.94;

10 N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)异烟酰胺(化合物 123); ¹H NMR (DMSO): 8.68 (d, J= 4.5Hz, 2H), 8.2 (t, J= 6.3Hz, 1H), 7.85 (d, J= 7.9Hz, 1H), 7.66 (d, J= 4.7Hz, 2H), 4.80 (m, 1H), 4.12 (d, J= 6Hz, 2H), 2.0-0.7 (m, 13H); MS m/e 314.8;

15 N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)噻吩-2-甲酰胺(化合物 124); ¹H NMR: (CDCl₃) 8.55 (t, J= 5.5Hz, 1H), 7.75 (d, J= 7.7Hz, 1H), 7.64 (dd, J= 1Hz, J= 4Hz, 1H), 7.48 (dd, J= 1Hz, J= 5Hz, 1H), 7.04 (dd, J= 5Hz, J= 4Hz, 1H), 4.82 (q, J= 7.5Hz, 1H), 4.13 (dd, J= 5.9Hz, J= 17Hz, 1H), 3.93 (dd, J= 5.7Hz, J= 17Hz, 1H), 1.80-0.84 (m, 13H); MS: (M⁺+1) 319.8;

N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-哌啶-4-基乙基)苯甲酰胺(化合物 125);

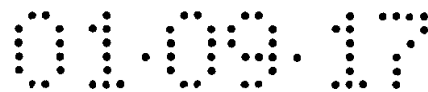
20 N-[1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-(1-甲酰基-1H-吡啶-3-基)乙基]苯甲酰胺(化合物 126);

N-[1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-(1-甲酰基-1H-吡啶-3-基)乙基]-4-氟苯甲酰胺(化合物 127);

25 N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)烟酰胺(化合物 128); ¹H NMR (CDCl₃): 9.01 (d, J= 4Hz, 1H), 8.72 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.83 (t, J= 3Hz, 1H), 7.39 (m, 2H), 4.77 (m, 1H), 7.14 (m, 2H), 2.0-0.6 (m, 13H); MS m/e 314.88;

3-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基氨基甲酰基)苯基氨基甲酸叔丁酯(化合物 129);

30 N-[1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-(1-甲酰基-1H-吡啶-3-基)乙基]-4-羟基苯甲酰胺(化合物 130);



N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(化合物 131); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 11.32 (s, 1H), 8.64 (t, $J=6\text{Hz}$, 1H), 8.35 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.68 (dd, $J=3, 10\text{Hz}$, 1H), 7.42 (m, 1H), 6.54 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.12 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 2.0-0.7 (m, 13H); MS m/e 352.86;

N-(1R-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)-4-甲基硫烷基苯甲酰胺(化合物 132);

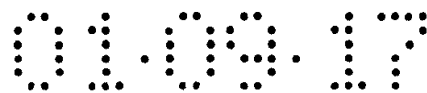
N-(2-苄基硫烷基-1R-氰基甲基氨基甲酰基乙基)-3-氟苯甲酰胺(化合物 133); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.18-7.79 (m, 1H), 4.70 (dd, $J=13.3, 7.2\text{Hz}$, 1H), 4.28 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 4.22 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.03 (dd, $J=14.1, 6.2\text{Hz}$, 1H), 2.84 ($J=14.1, 7.2\text{Hz}$, 1H); MS: $m/e=371.88$;

N-(2-苄基硫烷基-1R-氰基甲基氨基甲酰基乙基)-4-氟苯甲酰胺(化合物 134); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.74 (m, 2H), 7.47 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 7.29 (m, 4H), 7.09 (m, 4H), 4.72 (dd, $J=13.6, 6.9\text{Hz}$, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.77 (s, 5H), 3.02 (dd, $J=13.8, 6.2\text{Hz}$, 1H), 2.83 (dd, $J=13.8, 7.2\text{Hz}$, 1H); MS: m/e 371.79;

N-[1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-(4-甲氧基苄基亚磺酰基)乙基]苯甲酰胺(化合物 135); $^1\text{H NMR}$ (DMSO): 8.94 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8.87 (d, $J=6\text{Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J=7\text{Hz}$, 2H), 7.5 (m, 3H), 7.24 (d, $J=10\text{Hz}$, 2H), 6.93 (d, $J=10\text{Hz}$, 2H), 4.80 (dd, $J=4, 12\text{Hz}$, 1H), 4.14 (d, $J=14\text{Hz}$, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.99 (d, $J=14\text{Hz}$, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.16 (dd, $J=12, 14\text{Hz}$, 1H), 3.07 (dd, $J=14.4\text{Hz}$, 1H); MS: $m/e=400.00$;

N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)-4-甲基苯甲酰胺(化合物 136); $^1\text{H NMR}$ (DMSO): 7.7 (t, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 6.65 (d, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.2 (dd, 1H), 4.03 (dd, 1H), 2.4 (s, 3H), 2.0-0.8 (m, 13H); MS: m/e 328.8;

N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)-3-苯氧基苯甲酰胺(化合物 137); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 8.49 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 7.75 (dd, $J=10, 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.6-6.9 (m, 9H), 4.84 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 2.0-0.8 (m, 13H); MS: $m/e=405.93$;



3-苯甲酰基-N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)苯甲酰胺
(化合物 138); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 8.19 (t, $J= 3\text{Hz}$, 1H), 8.0 (m, 1H), 7.89 (d,
 $J= 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.76-7.4 (m, 5H), 6.88 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.19 (dd, $J=$
5 6, 6.3Hz, 1H), 4.08 (dd, $J= 6, 6.3\text{Hz}$, 1H), 2.0-0.8 (m, 13H); MS: $m/e=$
417.95;

N-(2-苄基硫烷基-1R-氰基甲基氨基甲酰基乙基)噻吩-3-甲酰胺(化
合物 139);

3-乙酰基-N-(1R-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)苯甲酰胺(化
合物 140); $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) 8.33 (t, $J= 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.08 (dt, $J= 1.7\text{Hz}$, $J=$
10 7.7Hz, 1H), 7.99 (dt, $J= 1.7\text{Hz}$, $J= 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.55 (t, $J= 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.45
(t, $J= 6.7\text{Hz}$, 1H), 6.92 (d, $J= 7.9\text{Hz}$, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.23-4.05 (m, 2H),
2.63 (s, 3H), 1.90-0.84 (m, 13H); MS: (M^++1) 355.8;

N-(2-苄基硫烷基-1R-氰基甲基氨基甲酰基乙基)-4-甲氧基苯甲酰
胺(化合物 141); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.81 (t, $J= 5.7\text{Hz}$, 1H), 7.70 (dt, $J= 8.9,$
15 2.2Hz, 2H), 7.20-7.32 (m, $J= 5\text{H}$), 7.04 (d, $J= 7.7\text{Hz}$, 1H), 6.89 (dt, $J= 8.9,$
2.0Hz, 2H), 4.82 (dd, $J= 14.1, 6.7\text{Hz}$, 1H), 4.08 (d, $J= 5.7\text{Hz}$, 2H), 3.83 (s,
3H), 3.74 (s, 2H), 3.00 (dd, $J= 13.9, 6.7\text{Hz}$, 1H), 2.86 (dd, $J= 13.9, 6.7\text{Hz},$
1H); MS: $m/e= 383.80$;

N-(2-苄基硫烷基-1R-氰基甲基氨基甲酰基乙基)呋喃-2-甲酰胺(化
合物 142); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.49 (m, 1H), 7.24-7.39 (m, 5H), 7.14 (m,
20 1H), 7.04 (m, $J= 2\text{H}$), 6.53 (dd, $J= 1\text{H}$), 4.64 (m, 1H), 4.13 (dd, 2H), 3.79
(dd, $J= 16.1, 13.6\text{Hz}$, 2H), 3.03 (dd, $J= 14.1, 5.9\text{Hz}$, 1H), 2.80 (dd, $J= 14.3,$
6.9Hz, 1H); MS: $m/e= 343.84$;

N-(2-苄基硫烷基-1R-氰基甲基氨基甲酰基乙基)呋喃-3-甲酰胺(化
合物 143); $^1\text{H NMR}$: 8.33 (t, $J= 5.45\text{Hz}$, 1H), 7.16-7.28 (m, 5H), 5.41 (d,
25 $J= 7.2\text{Hz}$, 1H), 4.52 (dd, $J= 13.9, 6.7\text{Hz}$, 1H), 4.06 (d, $J= 5.7\text{Hz}$, 2H), 3.68
(s, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.80 (m= 1H); MS
(320.74);

N-(2-苄基硫烷基-1R-氰基甲基氨基甲酰基乙基)-2-甲氧基苯甲酰
胺(化合物 144); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 8.75 (d, $J= 6.9\text{Hz}$, 1H), 8.14 (dd, $J= 2.0,$
30

7.9Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.20-7.35 (m, 6H), 7.12 (m, 1H), 4.78 (dd, J= 12.6, 6.2Hz, 1H), 4.19 (dd, J= 12.6, 6.2Hz, 1H), 4.07 (dd, J= 13.5, 5.4Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.80 (d, J= 3.2Hz, 2H), 3.08 (dd, J= 14.0, 3.7Hz, 1H), 2.86 (dd, J= 14.1, 6.7Hz, 1H); MS: m/e= 383.93;

5 N-(2-苄基硫烷基-1R-氰基甲基氨基甲酰基乙基)-3-甲氧基苯甲酰胺(化合物 145); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.96 (t, J= 5.7Hz, 1H), 7.16-7.36 (m, 8H), 7.05 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.08 (d, J= 5.7Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 2.98 (dd, J= 13.9, 6.4Hz, 1H), 2.86 (dd, J= 6.9, 3.9Hz, 1H); MS: m/e= 383.77;

10 N-(2-苄基硫烷基-1R-氰基甲基氨基甲酰基乙基)吗啉-4-甲酰胺(化合物 146); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.45 (m, 1H), 7.23 (m, 5H), 5.28 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.16 (dd, J= 17.6, 5.9Hz, 1H), 4.06 (dd, J= 11.1, 5.5Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.67 (t, J= 4.9Hz, 4H), 3.31 (m, 4H), 3.00 (dd, J= 14.1, 6.4Hz, 1H), 2.77 (dd, J= 13.8, 6.7Hz, 1H); MS: (362.86);

15 6-氨基-N-(2-苄基硫烷基-1R-氰基甲基氨基甲酰基乙基)烟酰胺(化合物 147); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 8.42 (d, J= 2.5Hz, 1H), 7.80 (dd, J= 8.7 2.5Hz, 1H), 7.18-7.30 (m, 5H), 6.46 (dd, J= 9.4 0.7Hz, 1H), 4.64 (t, J= 6.9Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.80 (m, 2H); MS: m/e= 369.4474;

20 N-(2-苄基硫烷基-1R-氰基甲基氨基甲酰基乙基)-3-吡啶-3-基丙烯酰胺(化合物 148); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 8.72 (d, J= 2.2Hz, 1H), 8.54 (J= 4.7 1.5Hz, 1H), 7.82 (dt, J= 7.9, 2.2Hz, 1H), 7.57 (d, J= 15.6Hz, 1H), 7.18-7.38 (m, 6H), 6.48 (d, J= 15.8Hz, 1H), 4.61 (m,H), 4.10 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.80 (m, 2H); MS: m/e= 380.4706;

25 N-(2-苄基硫烷基-1R-氰基甲基氨基甲酰基乙基)萘-2-甲酰胺(化合物 149); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 8.28 (m, 1H), 7.90 (m, 3H), 7.78 (dd, J= 8.4, 1.8Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.17-7.38 (m, 6H), 7.13 (J= 7.2Hz, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.14 (d, J= 5.9Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.12 (dd, J= 14.1, 5.9Hz, 1H), 2.88 (dd, J= 1H); MS (403.92);

30 N-(2-苄基硫烷基-1R-氰基甲基氨基甲酰基乙基)苯并呋喃-2-甲酰胺(化合物 150); $^1\text{H NMR}$ (DMSO): 7.66 (dt, J= 7.9, 1.2Hz, 1H), 7.16-7.54

(m, 9H), 4.74 (m, 1H), 4.15 (d, J= 6Hz, 2H), 3.80 (dd, J= 15.3, 13.6Hz, 2H), 3.07 (dd, J= 14.1, 5.9Hz, 1H), 2.87 (dd, J= 14.1, 7.1Hz, 1H); MS (393.83);

5 N-(2-苄基硫烷基-1R-氰基甲基氨基甲酰基乙基)联苯基-4-甲酰胺
(化合物 151); ¹H NMR (CDCl₃): 7.81 (dt, J= 8.7, 1.5Hz, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.26-7.49 (m, 7H), 7.02 (d, J= 7.2Hz, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.14 (dd, J= 5.9, 1.2Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.10 (dd, J= 14.0, 7.2Hz, 1H), 2.86 (dd, J= 14.1, 7.2Hz, 1H); MS (429.99);

10 N-(2-苄基硫烷基-1R-氰基甲基氨基甲酰基乙基)苯并[1,3]二氧杂
环戊烯-5-甲酰胺(化合物 152); ¹H NMR (CDCl₃): 7.21-7.38 (m, 7H), 6.82 (d, J= 8.2Hz, 1H), 6.82 (m, 1H), 4.67 (dd, J= 13.3, 6.9Hz, 1H), 4.11 (dd, J= 5.7, 1.6Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.03 (dd, J= 14.1, 6.2Hz, 1H), 2.82 (dd, J= 14.1, 6.9Hz, 1H); MS (397.82);

15 N-(2-叔丁基硫烷基-1R-氰基甲基氨基甲酰基乙基)苯甲酰胺(化合物 153); ¹H NMR (DMSO): 8.77 (t, J= 6Hz, 1H), 8.69 (d, J= 9Hz, 1H), 7.89 (d, J= 7Hz, 2H), 7.5 (m, 3H), 4.58 (m, 1H), 4.13 (t, J= 3Hz, 2H), 3.02 (dd, J= 6,14Hz, 1H), 2.90 (dd, J= 10, 14Hz, 1H), 1.27 (s, 9H); MS: m/e= 319.80;

20 N-(1R-氰基甲基氨基甲酰基-3-苄基硫烷基丙基)苯甲酰胺(化合物 154); ¹H NMR (DMSO): 8.7 (m, 2H), 7.92 (d, J= 7Hz, 2H), 7.53 (m, 3H), 7.3 (m, 4H), 7.2 (m, 1H), 4.6 (q, J= 7Hz, 1H), 4.13 (d, J= 6Hz, 2H), 3.0 (m, 2H), 2.05 (m, 2H); MS: m/e= 353.83;

25 N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)-3-甲基噻吩-2-甲酰胺
(化合物 155); ¹H NMR (CDCl₃) 7.75 (t, J= 6Hz, 1H), 7.32 (d, J= 5Hz, 1H), 6.90 (d, J= 5Hz, 1H), 6.30 (d, J= 7.9Hz, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.19 (dd, J= 5.7Hz, J= 17.5Hz, 1H), 4.05 (dd, J= 5.7Hz, J= 17.3Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.85-0.85 (m, 13H); MS: (M⁺+1) 333.9;

30 N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)-5-甲基噻吩-2-甲酰胺
(化合物 156); ¹H NMR: (CDCl₃) 8.14 (t, J= 5.7Hz, 1H), 7.39 (d, J= 3.7Hz, 1H), 6.93 (d, J= 7.9Hz, 1H), 6.72 (dd, J= 1Hz, J= 3.7Hz, 1H), 4.74 (m, 1H),

4.17 (dd, J= 5.9Hz, J= 17Hz, 1H), 3.97 (dd, J= 5.5Hz, J= 17.1Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.80-0.82 (m, 13H); MS: (M⁺+1) 333.8;

5 N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)-3-氯噻吩-2-甲酰胺(化合物 157); ¹H NMR: (CDCl₃) 7.52 (d, J= 5.2Hz, 1H), 7.43 (t, J= 5.7Hz, 1H), 7.32 (d, J= 7.4Hz, 1H), 7.01 (d, J= 5.2Hz, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.23 (dd, J= 5.9Hz, J= 17.5Hz, 1H), 4.08 (dd, J= 6Hz, J= 17.3Hz, 1H), 1.90-0.85 (m, 13H); MS: (M⁺+1) 353.8;

10 N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)-3-氯苯并[b]噻吩-2-甲酰胺(化合物 158); ¹H NMR: (CDCl₃) 7.90-7.78 (m, 3H), 7.65 (d, J= 7.9Hz, 1H), 7.51-7.42 (m, 2H), 4.86 (q, J= 8Hz, 1H), 4.28 (dd, J= 5.9Hz, J= 17.3Hz, 1H), 4.12 (dd, J= 5.7Hz, J= 17.3Hz, 1H), 1.90-0.85 (m, 13H); MS: (M⁺+1) 403.8;

15 N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)-5-氯噻吩-2-甲酰胺(化合物 159); ¹H NMR: (CDCl₃) 8.18 (t, J= 5.7Hz, 1H), 7.62 (d, J= 7.9Hz, 1H), 7.40 (d, J= 4Hz, 1H), 6.88 (d, J= 4Hz, 1H), 4.70 (q, J= 7.7Hz, 1H), 4.14 (dd, J= 5.7Hz, J= 17Hz, 1H), 4.05 (dd, J= 6Hz, J= 17Hz, 1H), 1.80-0.84 (m, 13H); MS: (M⁺+1) 353.8;

20 N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)-3-溴噻吩-2-甲酰胺(化合物 160); ¹H NMR (CDCl₃): 7.55-7.39 (m, 3H), 7.07 (d, J= 5.5Hz, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.25 (dt, 1H), 4.08 (dt, 1H), 2.0-0.8 (m, 13H); MS: m/e= 399.74;

25 N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)-5-溴噻吩-2-甲酰胺(化合物 161); ¹H NMR (CDCl₃): 8.18 (t, J= 5.4Hz, 1H), 7.62 (d, J= 3.5Hz, 1H), 7.37 (d, J= 4.0Hz, 1H), 7.04 (d, J= 4.0Hz, 1H), 4.70 (dd, J= 7.2, 18.7Hz, 1H), 4.15 (dd, J= 5.7, 17.8Hz, 1H), 4.05 (dd, J= 5.7, 17.8, 1H), 1.5-1.8 (m, 7H), 0.8-1.50 (m, 6H); MS: m/e (+1) 399.83;

30 N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)苯并[b]噻吩-2-甲酰胺(化合物 162); NMR (MeOH): 8.06 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 4.64 (dd, J= 6.7, 8.7Hz, 1H), 4.21 (d, J= 17.3Hz, 1H), 4.13 (d, J= 17.3Hz, 1H), 1.61-1.90 (m, 8H), 0.89-1.55 (m, 4H); MS: m/e= 369.78;

N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)-3-乙氧基苯甲酰胺(化合物 163); $^1\text{H NMR}$ (MeOH): 8.50 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.3-7.43 (m, 3H), 7.07 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 4.64 (dd, $J=7.7, 19.2\text{Hz}$, 2H), 4.15 (d, $J=4.2\text{Hz}$, 2H), 4.09 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 4.04 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 1.35 (t, $J=7.0$, 3H), 0.9-1.9 (m, 13H); MS: $m/e (+1)$ 357.94;

3-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-3-甲基丁基氨基甲酰基)苯基氨基甲酸叔丁酯(化合物 164);

3-(2-苄基硫烷基-1R-氰基甲基氨基甲酰基乙基氨基甲酰基)苯基氨基甲酸叔丁酯(化合物 165);

10 N-(1-氰基甲基氨基甲酰基-3-苯氧基丙基)苯甲酰胺(化合物 166); $^1\text{H NMR}$ (DMSO): 8.71 (m, = 2H), 7.90 (d, $J=14\text{Hz}$, 2H), 7.5 (m, 3H), 7.25 (m, 2H), 6.9 (m, 3H), 4.65 (m, 1H), 4.14 (d, $J=6\text{Hz}$, 2H), 4.04 (m, 2H), 2.25 (m, 2H); MS: $m/e=337.84$;

15 1-氰基甲基氨基甲酰基-2-(4-硝基苯基)乙基氨基甲酸叔丁酯(化合物 167);

N-(1-氰基甲基氨基甲酰基-5-氟戊基)苯甲酰胺(化合物 168); $^1\text{H NMR}$ (DMSO): 8.69 (t, $J=6\text{Hz}$, 1H), 8.57 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J=7\text{Hz}$, 2H), 7.5 (m, 3H), 4.42 (dt, $J=52, 6\text{Hz}$, 2H), 4.43 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 1.83-1.3(m, 6H); MS: $m/e=291.84$;

20 3-(1S-氰基甲基氨基甲酰基戊基氨基甲酰基)苯基氨基甲酸叔丁酯(化合物 169);

3-氰基甲基氨基甲酰基甲基氨基甲酰基苯基氨基甲酸叔丁酯(化合物 170);

25 N-(2-苄基硫烷基-1R-氰基甲基氨基甲酰基乙基)喹啉-3-甲酰胺(化合物 171); $^1\text{H NMR}$ (DMSO): 9.30 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 8.58 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 8.16 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.83 (td, $J=8.7, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.63 (td, $J=6.9, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.17-7.42 (m, 5H), 4.77 (dd, $J=11.8, 7.2\text{Hz}$, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.12 (dd, $J=13.9, 6.2\text{Hz}$, 1H), 2.90 (dd, $J=14.0, 7.4\text{Hz}$, 1H); MS (404.77);

30 3-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基氨基甲酰基苄基)氨基甲

酸叔丁酯(化合物 172); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 8.15 (bt, $J= 5.45\text{Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J= 8.1\text{Hz}$, 2H), 7.43 (d, $J= 7.7\text{Hz}$, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.81 (dd, $J= 8.4, 18.8\text{Hz}$, 1H), 4.25 (d, $J= 5.2\text{Hz}$, 2H), 4.15 (dd, $J= 5.9, 17.1\text{Hz}$, 1H), 3.98 (dd, $J= 5.9, 17.1\text{Hz}$, 1H), 1.45 (s, 9H), 0.8-1.9 (m, 13H); MS: m/e (+1) 357.94;

3-乙酰基氨基-N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)苯甲酰胺(化合物 173); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 8.43 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.94 (3, $J= 7.92\text{Hz}$, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.38 (d, $J= 7.9\text{Hz}$, 1H), 4.83 (dd, $J= 7.4, 15.3\text{Hz}$, 1H), 4.23 (dd, $J= 5.7, 17.3\text{Hz}$, 1H), 4.06 (dd, $J= 5.7, 17.3\text{Hz}$, 1H), 2.14 (s, 3H), 0.95-1.90 (m, 13H); MS: $m/e= 370.85$;

2S-[2-(4-丁氧基苯基)乙酰基氨基]-N-氰基甲基-3-环己基丙酰胺(化合物 174); NMR (MeOH): 7.19 (d, $J= 8.9\text{Hz}$, 2H), 6.84 (d, $J= 8.9\text{Hz}$, 2H), 4.38 (dd, $J= 5.9, 9.4\text{Hz}$, 1H), 4.12 (d, $J= 2.2\text{Hz}$, 2H), 3.94 (t, $J= 6.4\text{Hz}$, 2H), 3.60 (d, $J= 14.1\text{Hz}$, 1H), 3.46 (d, $J= 14.1\text{Hz}$, 1H), 1.40-1.78 (m, 4H), 1.05-1.3 (m, 3H), 0.95 (t, $J= 7.4\text{Hz}$, 3H); MS: $m/e= 399.95$;

N-[1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-(4-硝基苯基)乙基]吗啉-4-甲酰胺(化合物 175);

N-氰基甲基-3-环己基-2S-(3-萘-2-基脲基)丙酰胺(化合物 176);

N-氰基甲基-3-环己基-2S-(3-己基脲基)丙酰胺(化合物 177);

2S-(3-烯丙基脲基)-N-氰基甲基-3-环己基丙酰胺(化合物 178);

N-氰基甲基-3-环己基-2S-[3-(2,2,4-三甲基戊基)脲基]丙酰胺(化合物 179);

N-(2-苄基硫烷基-1R-氰基甲基氨基甲酰基乙基)喹啉-2-甲酰胺(化合物 180); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 8.90 (d, $J= 7.8\text{Hz}$, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.22 (m, 3H), 7.89 (m, 1H), 7.81 (td, $J= 7.2, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.66 (td, $J= 6.9, 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.14-7.32 (m, 3H), 4.77 (m, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.11 (dd, $J= 14.1, 6.2\text{Hz}$, 1H), 3.00 (dd, $J= 14.1, 6.9\text{Hz}$, 1H); MS (404.8);

3-苄基硫烷基-N-氰基甲基-2R-(3,3-二甲基脲基)丙酰胺(化合物 181);

3-苯甲酰基-N-(2-苄基硫烷基-1R-氰基甲基氨基甲酰基乙基)苯甲酰胺(化合物 182); $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: 8.19 (t, $J= 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.78 (m, 2H), 7.61 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), (m, 5H), 6.99 (d, $J= 6.2\text{Hz}$, 2H), 4.64 (m, 1H), 4.13 (dd, $J= 5.9, 1.0\text{Hz}$, 2H), 3.80 (d, $J= 2.5\text{Hz}$, 2H), 3.09 (dd, $J= 14.1, 6.9\text{Hz}$, 2H), 2.81 (dd, $J= 1\text{H}$); MS (457.81);

N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)-5-吡啶-2-基噻吩-2-甲酰胺(化合物 183); $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: 8.55 (d, $J= 4.95\text{Hz}$, 1H), 8.05 (s, $J= 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.67-7.73 (m, 2H), 7.62 (d, $J= 4.0\text{Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J= 4.0\text{Hz}$, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.11 (d, $J= 7.9\text{Hz}$, 1H), 4.77 (dd, $J= 8.4, 14.3\text{Hz}$, 1H), 4.21 (dd, $J= 5.7, 17.3\text{Hz}$, 1H), 4.06 (dd, $J= 5.7, 17.3\text{Hz}$, 1H), 0.8-2.0 (m, 13H); MS: $m/e= 396.8$;

N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)-4-甲氧基噻吩-3-甲酰胺(化合物 184); $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: 8.04 (d, $J= 3.7\text{Hz}$, 2H), 7.74 (d, $J= 7.4\text{Hz}$, 1H), 6.35 (d, $J= 3.4\text{Hz}$, 1H), 4.68 (dd, $J= 8.4, 13.9\text{Hz}$, 1H), 4.18 (dd, $J= 6.2, 17.3\text{Hz}$, 1H), 4.12 (dd, $J= 6.2, 17.13\text{Hz}$, 1H), 3.91 (s, 3H), 0.8-1.9 (m, 13H); MS: $m/e= 349.78$;

N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)-3-(3-甲基苯甲酰基)氨基苯甲酰胺(化合物 185); $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: 8.47 (s, 1H), 8.30 (t, $J= 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.98 (d, $J= 8.2\text{Hz}$, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.2-7.48 (m, 4H), 4.84 (dd, $J= 8.2, 14.6\text{Hz}$, 1H), 4.26 (dd, $J= 6.2, 17.3\text{Hz}$, 1H), 4.02 (dd, $J= 6.2, 17.3\text{Hz}$, 1H), 2.35 (s, 3H), 0.8-1.9 (m, 14H); MS: $m/e= 446.90$;

2S-(3-苯基磺酰基脲基)-N-氰基甲基-3-环己基丙酰胺(化合物 186);

4-苯甲酰基-N-(2-苄基硫烷基-1R-氰基甲基氨基甲酰基乙基)苯甲酰胺(化合物 187); $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: 8.348 (1H), 8.11 (d, $J= 6.6\text{Hz}$, 1H), 7.95 (d, $J= 6.2\text{Hz}$, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.14-7.54(m, 7H), 4.73 (m, 1H), 4.16 (d, $J= 5.9\text{Hz}$, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.08 (dd, $J= 13.9, 7.3\text{Hz}$, 1H), 2.87 (dd, $J= 13.9, 6.2\text{Hz}$, 1H), 2.64 (s, 3H); MS (459.86);

N-[2-(4-氨基苯基)-1S-氰基甲基氨基甲酰基乙基]吗啉-4-甲酰胺(化合物 188);

N-(2-苄基硫烷基-1R-氰基甲基氨基甲酰基乙基)烟酰胺(化合物 189);

N-(2-苄基硫烷基-1R-氰基甲基氨基甲酰基乙基)异烟酰胺(化合物 190);

5 2S-(3-叔丁基脲基)-N-氰基甲基-3-环己基丙酰胺(化合物 191);

N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)-4-甲基戊酰胺(化合物 192); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 8.25 (t, $J= 5.7\text{Hz}$, 1H), 6.60 (d, $J= 8.2\text{Hz}$, 1H), 4.60 (dd, $J= 8.7, 14.6\text{Hz}$, 1H), 4.12 (dd, $J= 5.7, 14.8\text{Hz}$, 1H), 4.04 (dd, $J= 5.7, 14.8\text{Hz}$, 1H), 2.20 (t, $J= 8.2\text{Hz}$, 2H), 0.85 (d, $J= 6.5, 6\text{H}$), 1.1-1.8 (m, 16H); MS: $m/e (+1)$ 307.92;

10 N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)环戊-1-烯甲酰胺(化合物 193); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.79 (t, $J= 5.9\text{Hz}$, 1H), 6.49 (m, 1H), 6.08 (d, $J= 7.9\text{Hz}$, 1H), 4.58 (dd, $J= 8.4, 14.6\text{Hz}$, 1H), 4.17 (dd, $J= 5.9, 17.3\text{Hz}$, 1H), 4.04 (dd, $J= 5.9, 17.3\text{Hz}$, 1H), 2.52 (m, 4H), 2.0 (m, 2H), 1.68 (m, 8H), 0.8-1.4 (m, 5H); MS: $m/e (+1)$ 303.82;

2-苄基硫烷基-1R-氰基甲基氨基甲酰基乙基氨基甲酸叔丁酯(化合物 194);

20 N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)-1H-咪唑-4-甲酰胺(化合物 195); $^1\text{H NMR}$ (DMSO): 8.10 (s, 1H), 7.60 (m, 4H), 4.62 (m, 1H), 4.10 (d, $J= 7.2\text{Hz}$, 2H), 0.8-1.90 (m, 13H); MS: $m/e (+1)$ 303.79;

N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)-环戊烷甲酰胺(化合物 196); $^1\text{H NMR}$ (DMSO): 7.88 (t, $J= 5.45\text{Hz}$, 1H), 6.15 (d, $J= 8.17\text{Hz}$, 1H), 4.55 (dd, $J= 8.7, 14.6\text{Hz}$, 1H), 4.16 (dd, $J= 5.7, 17.3\text{Hz}$, 1H), 4.06 (dd, $J= 5.7, 17.3\text{Hz}$, 1H), 2.65 (m, 1H), 0.8-1.95 (m, 21H); MS: $m/e (+1)$ 305.91;

25 N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)环己-1-烯甲酰胺(化合物 197); $^1\text{H NMR}$ (DMSO): 7.65 (t, $J= 5.2\text{Hz}$, 1H), 6.69 (m, 1H), 6.02 (d, $J= 7.7\text{Hz}$, 1H), 4.56 (dd, $J= 8.7, 14.1\text{Hz}$, 1H), 4.17 (dd, $J= 5.9, 17.3\text{Hz}$, 1H), 4.05 (dd, $J= 5.9, 17.3\text{Hz}$, 1H), 2.19 (m, 4H), 1.48-1.85 (m, 13H), 0.8-1.4 (m, 4H); MS: $m/e (+1)$ 317.86;

30 N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)-5-甲基硫烷基噻吩-2-

甲酰胺(化合物 198); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 8.12 (t, $J= 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.42 (d, $J= 4.0\text{Hz}$, 1H), 7.18 (d, $J= 7.7\text{Hz}$, 1H), 6.9 (d, $J= 4.0\text{Hz}$, 1H), 4.73 (dd, $J= 8.2, 14.6\text{Hz}$, 1H), 4.18 (dd, $J= 8.2, 14.6\text{Hz}$, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.75 (m, 8H), 0.8-1.5 (m, 6H); MS: $m/e (+1)$ 365.77;

5 N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)异丁酰胺(化合物 199); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.88 (t, $J= 5.7\text{Hz}$, 1H), 6.14 (d, $J= 7.9\text{Hz}$, 1H), 4.55 (dd, $J= 8.7, 14.6\text{Hz}$, 1H), 4.15 (dd, $J= 5.7, 15.6\text{Hz}$, 1H), 4.06 (dd, $J= 5.7, 15.6\text{Hz}$, 1H), 2.40 (m, 1H), 1.57-1.80 (m, 8H), 0.8-1.40 (m, 11H); MS: $m/e (+1)$ 279.89;

10 N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)呋喃-2-甲酰胺(化合物 200); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.45 (m, 2H), 7.14 (d, $J= 3.5\text{Hz}$, 1H), 6.67 (d, $J= 8.2\text{Hz}$, 1H), 6.51 (m, 2H), 4.66 (dd, $J= 8.9, 14.1\text{Hz}$, 1H), 4.20 (dd, $J= 5.9, 17.6\text{Hz}$, 1H), 4.06 (dd, $J= 5.9, 17.6, 1\text{H}$), 1.5-1.9 (m, 7H), 0.8-1.40 (m, 6H); MS: $m/e (+1)$ 303.83;

15 N-氰基甲基-3-环己基-2S-(3-环己基脲基)丙酰胺(化合物 201);
N-氰基甲基-3-环己基-2S-(3-苯基脲基)丙酰胺(化合物 202);
3-乙酰基氨基-N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基戊基)苯甲酰胺(化合物 203);

20 N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)呋喃-3-甲酰胺(化合物 204); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 8.5 (t, $J= 6\text{Hz}$, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.8 (d, $J= 6\text{Hz}$, 1H), 7.4 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.15 (dd, $J= 6, 6\text{Hz}$, 1H), 3.95 (dd, $J= 6, 6\text{Hz}$, 1H), 2.0-0.8 (m, 13H); MS: $m/e= 303.70$;

25 N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)-6-羟基烟酰胺(化合物 205); $^1\text{H NMR}$ (DMSO): 12.1 (s, 1H), 8.8 (t, $J= 5.7\text{Hz}$, 1H), 8.4 (d, $J= 7.5\text{Hz}$, 1H), 8.1 (d, $J= 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.9 (dd, $J= 3, 10\text{Hz}$, 1H), 6.43 (d, $J= 10\text{Hz}$, 1H), 4.5-4.2 (m, 1H), 4.18 (d, $J= 6\text{Hz}$, 1H), 1.8-0.8 (m, 13H); MS: $m/e= 330.82$;

30 N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)苯并呋喃-2-甲酰胺(化合物 206); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.95 (t, $J= 6\text{Hz}$, 1H), 7.8-7.2 (m, 6H), 4.95 (m, 1H), 4.30 (dd, $J= 6, 6\text{Hz}$, 1H), 4.10 (dd, $J= 6, 6\text{Hz}$, 1H), 2.0-0.8 (m,

13H); MS: $m/e=303.70$;

N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)喹啉-3-甲酰胺(化合物 207); $^1\text{H NMR}$ (DMSO): 9.2 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.0 (d, $J=6\text{Hz}$, 2H), 7.8 (t, $J=6\text{Hz}$, 1H), 7.65 (t, $J=6\text{Hz}$, 1H), 4.2 (m, 2H), 2.0-0.8 (m, 15H); MS: $m/e=364.86$;

N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)-4-羟基-3-硝基苯甲酰胺(化合物 208); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 10.7 (s, 1H), 8.3 (s, 2H), 7.9 (d, $J=6\text{Hz}$, 1H), 7.1 (d, $J=6\text{Hz}$, 1H), 4.9 (m, 1H), 4.3 (m, 2H), 2.2-0.8 (m, 13H); MS: $m/e=374.83$;

10 N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)-3-硝基苯甲酰胺(化合物 209); $^1\text{H NMR}$ (DMSO): 8.8-8.2 (m, 4H), 8.1 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.5 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 4.9 (m, 1H), 4.45 (dd, $J=6,6$, 1H), 4.25 (dd, $J=6,6$, 1H), 2.0-0.8 (m, 13H); MS: $m/e=358.75$;

15 N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)-3-甲基丁酰胺(化合物 210); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.9 (t, $J=3,6\text{Hz}$, 1H), 6.3 (d, $J=6\text{Hz}$, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.1 (m, 2H), 2.3-0.8 (m, 22H); MS: $m/e=293.73$;

20 N-(2-苄基硫烷基-1R-氰基甲基氨基甲酰基乙基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(化合物 211); $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): 8.12 (s, 1H), 7.61 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.28 (m, 6H), 7.22 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.52 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.75 (s, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.79 (m, 1H); MS (393.2);

25 N-(2-苄基硫烷基-1R-氰基甲基氨基甲酰基乙基)-3-苯氧基苯甲酰胺(化合物 212); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.55 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.26 (m, 6H), 7.12 (m, 3H), 6.97 (m, 2H), 4.67 (m, 1H), 4.11 (d, $J=3.7\text{Hz}$, 2H), 3.72 (d, $J=3.7\text{Hz}$, 2H), 2.93 (m, 1H), 2.73 (m, 1H); MS (446.4);

30 3-(2-苄基硫烷基-1R-氰基甲基氨基甲酰基乙基氨基甲酰基)苄基氨基甲酸叔丁酯(化合物 213); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.69 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.48 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.41 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.28 (m, 4H), 7.12 ($J=7.2\text{Hz}$, 1H), 4.74 (dd, $J=13.5, 6.9\text{Hz}$, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.13 (d, $J=5.4\text{Hz}$,

2H), 3.77 (s, 2H), 3.01 (dd, J= 14.4, 6.3Hz, 1H), 2.85 (dd, J= 13.8, 7.2Hz, 1H), 1.45 (s, 9H); MS (483);

3-乙酰基-N-(2-苄基硫烷基-1R-氰基甲基氨基甲酰基乙基)苯甲酰胺(化合物 214); ¹H NMR (CDCl₃): 8.348 (1H), 8.11 (d, J= 6.6Hz, 1H),
5 7.95 (d, J= 6.2Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.14-7.54 (m, 7H), 4.73 (m, 1H),
4.16 (d, J= 5.9Hz, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.08 (dd, J= 13.9, 7.3Hz, 1H), 2.87
(dd, J= 13.9, 6.2Hz, 1H), 2.64 (s, 3H); MS (396.0);

3-(3-甲基苯甲酰基氨基-N-(2-苄基硫烷基-1R-氰基甲基氨基甲酰基乙基)苯甲酰胺(化合物 215); ¹H NMR (CDCl₃): 8.12 (s, 1H), 7.95 (m,
10 2H), 7.70 (s, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.20-7.47 (m, 8H), 7.12 (d, J= 6.9Hz, 1H),
4.74 (m, 1H), 4.16 (d, J= 5.7Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.01 (dd, J= 13.7, 5.9Hz,
1H), 2.86 (dd, J= 13.8, 6.8Hz, 1H), 2.42 (s, 3H); MS: (487.4);

N-[(氰基甲基氨基甲酰基)(丙氧基)甲基]苯甲酰胺(化合物 216); ¹H
15 NMR (DMSO): 9.25 (d, J= 10Hz, 1H), 8.65 (t, J= 6Hz, 1H), 7.92 (d, J=
7Hz, 2H), 7.5 (m, 3H), 5.60 (d, J= 10Hz, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.51 (m, 2H),
1.56 (h, J= 8Hz, 2H), 0.88 (t, J= 8Hz, 3H);

N-(3-苄基硫烷基-1R-氰基甲基氨基甲酰基丙基)苯甲酰胺(化合物
217); ¹H NMR (DMSO): 8.69 (t, J= 6Hz, 1H), 8.63 (d, J= 8Hz, 1H), 7.90 (d,
20 J= 9Hz, 2H), 7.5 (m, 3H), 7.2 (m, 5H), 4.54 (m, 1H), 4.13 (d, J= 6Hz, 2H),
3.73 (s, 2H), 2.46 (m, 2H), 2.02 (m, 2H); MS: m/e= 367.81;

N-[(氰基甲基氨基甲酰基)(环己氧基)甲基]苯甲酰胺(化合物
218); ¹H NMR (DMSO): 9.26 (d, J= 9Hz, 1H), 8.55 (t, J= 6Hz, 1H), 7.92 (d,
25 J= 7Hz, 2H), 7.51 (m, 3H), 5.72 (d, J= 10Hz, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.56 (m,
1H), 1.95 (m, 3H), 1.75 (m, 3H), 1.3 (m, 6H); MS: m/e= 315.8;

N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)琥珀酰胺酸(化合物
219); ¹H NMR (CDCl₃): 4.38 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 2.45 (d, J= 6.3Hz, 2H),
2.58 (d, J= 6.3Hz, 2H), 0.8-1.9 (m, 15H); MS: m/e (+1) 309.72;

3-[3-(2-氯-6-甲基苯基)脲基]-N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己
30 基乙基)苯甲酰胺(化合物 220);

4-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基氨基甲酰基)苯基氨基甲

酸叔丁酯(化合物 221);

N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-吡啶-4-基乙基)苯甲酰胺(化合物 222); $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) 8.36 (d, $J=6\text{Hz}$, 2H), 7.80 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 7.47-7.32 (m, 4H), 7.14 (d, $J=6\text{Hz}$, 2H), 4.79 (m, 1H), 4.06 (d, $J=17\text{Hz}$, 1H), 3.94 (d, $J=17\text{Hz}$, 1H), 3.15 (dd, $J=6.6\text{Hz}$, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 3.01 (dd, $J=7.5\text{Hz}$, $J=14\text{Hz}$, 1H); MS: (M^++1) 309;

N-[1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-(4-氧代环己基)乙基]苯甲酰胺(化合物 223); $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) 7.93 (m, 1H), 7.81 (d, $J=7\text{Hz}$, 2H), 7.59-7.44 (m, 3H), 7.13 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.23-4.08 (m, 2H), 2.38-1.25 (m, 11H); MS: (M^++1) 328;

N-[1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-(4,4-二氟环己基)乙基]苯甲酰胺(化合物 224); $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) 8.04 (m, 1H), 7.80 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 7.58-7.42 (m, 3H), 7.20 (d, $J=6\text{Hz}$, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.21-4.03 (m, 2H), 2.20-1.23 (m, 11H); MS: (M^++1) 350;

N-[1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基]硫代吗啉-4-甲酰胺(化合物 225); $^1\text{H NMR}$ (DMSO): 7.75 (m, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.7 (m, 4H), 2.61 (m, 4H), 2-0.8 (m, 13H); MS: m/e 339.4;

4-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基氨基甲酰基)丁酸(化合物 226);

N-[(氰基甲基氨基甲酰基)(苯乙氧基)甲基]苯甲酰胺(化合物 227); $^1\text{H NMR}$ (DMSO): 9.30 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 8.69 (t, $J=7\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 7.51 (m, 3H), 7.2 (m, 1H), 5.66 (m, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 2.92 (m, 2H); MS: $m/e=337.94$;

4-氨基-N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)苯甲酰胺(化合物 228);

4-(2-苄基硫烷基-1R-氰基甲基氨基甲酰基乙基氨基甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(化合物 229); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.46 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 7.31(m, 5H), 5.27 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 4.38 (dd, $J=13.4$, 6.7Hz , 1H), 4.15 (dd, $J=17.3$, 5.9Hz , 1H), 4.06 (dd, $J=17.3$, 9.9Hz , 1H), 3.73 (s, 2H), 3.42 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 4H), 3.31 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 4H), 2.97 (dd, $J=14.1$, 6.7Hz , 1H),

2.77 (dd, J= 13.9, 6.7Hz, 1H), 1.46 (s, 9H); MS (462.4);

N-(2-苄基硫烷基-1R-氰基甲基氨基甲酰基乙基)-4-呋喃-2-基羰基哌嗪-1-甲酰胺(化合物 230); ¹H NMR (CDCl₃): 7.59 (t, J= 5.7Hz, 1H), 7.50 (dd, J= 2.2, 1.0Hz, 1H), 7.30 (m, 5H), 7.05 (dd, J= 2.4, 0.7Hz, 1H), 6.50 (dd, J= 6.9, 1.7Hz, 1H), 5.42 (d, J= 6.9Hz, 1H), 4.42 (dd, J= 13.3, 6.7Hz, 1H), 4.15 (dd, J= 11.6, 5.9Hz, 1H), 4.06 (dd, J= 16.2, 7.2Hz, 1H), 3.73 (s, 4H), 3.45 (m, 4H), 3.38 (m, 4H), 2.95 (dd, J= 13.9, 6.4Hz, 1H), 2.78 (dd, J= 13.9, 6.7Hz, 1H); MS (456.2);

4-(2-苄基硫烷基-1R-氰基甲基氨基甲酰基乙基氨基甲酰基)哌嗪-1-甲酸乙酯(化合物 231); ¹H NMR (CDCl₃): 7.58 (t, J= 5.7Hz, 1H), 7.30 (m, 5H), 5.35 (d, J= 6.9Hz, 1H), 4.41 (dd, J= 13.3, 6.7Hz, 1H), 4.15 (q, J= 7.1Hz, 2H), 4.10 (t, J= 5.9Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.47 (t, J= 4.9Hz, 4H), 3.34 (t, J= 3.7Hz, 4H), 2.93 (dd, J= 13.8, 6.4Hz, 1H), 2.76 (dd, J= 13.8, 6.9Hz, 1H), 1.26 (t, J= 7.1Hz, 3H); MS (434.4);

N-(2-苄基硫烷基-1R-氰基甲基氨基甲酰基乙基)-4-羟基苯甲酰胺(化合物 232);

N-(2-苄基硫烷基-1R-氰基甲基氨基甲酰基乙基)-3-羟基苯甲酰胺(化合物 233);

N-[2-(1-乙酰基哌啶-4-基)-1S-氰基甲基氨基甲酰基乙基]苯甲酰胺(化合物 234); MS: (M⁺+Na) 379;

N-[(氰基甲基氨基甲酰基)(苯基氨基)甲基]苯甲酰胺(化合物 235); ¹H NMR (DMSO): 9.02 (d, J= 9Hz, 1H), 8.91 (t, J= 6Hz, 1H), 7.86 (d, J= 10Hz, 2H), 7.5 (m, 3H), 7.11 (t, J= 9Hz, 2H), 6.78 (d, J= 8Hz, 2H), 6.65 (t, J= 8Hz, 1H), 6.08 (d, J= 9Hz, 1H), 5.87 (m, 1H), 4.20 (t, J= 3Hz, 2H);

MS: m/e= 308.99;

N-[1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-(4-亚甲基环己基)乙基]苯甲酰胺(化合物 236); ¹H NMR (CDCl₃) 7.81-7.75 (m, 3H), 7.58-7.43 (m, 3H), 6.88 (d, J= 8Hz, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.20 (dd, J= 6Hz, J= 17Hz, 1H), 4.08 (dd, J= 5.5Hz, J= 17Hz, 1H), 2.30-1.48 (m, 9H), 1.15-0.96 (m, 2H);

MS: (M⁺+Na) 348;

5 N-[1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-(4-乙叉基环己基)乙基]苯甲酰胺(化合物 237); $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) 7.87 (t, $J=6\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J=7\text{Hz}$, 2H), 7.58-7.43 (m, 3H), 6.94 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 5.12 (q, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.20 (dd, $J=6\text{Hz}$, $J=17\text{Hz}$, 1H), 4.08 (dd, $J=5.5\text{Hz}$, $J=17\text{Hz}$, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.17-1.50 (m, 8H), 1.53 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H), 1.10-0.91 (m, 2H); MS: ($\text{M}^+\text{+Na}$) 362;

10 N-[1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-(4-丙叉基环己基)乙基]苯甲酰胺(化合物 238); $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) 8.15 (m, 1H), 7.81 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 7.56-7.41 (m, 3H), 7.22 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H), 5.05 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 4.84 (q, $J=7\text{Hz}$, 1H), 4.18 (dd, $J=6\text{Hz}$, $J=17\text{Hz}$, 1H), 4.05 (dd, $J=5.5\text{Hz}$, $J=17\text{Hz}$, 1H), 2.48 (m, 2H), 2.11-1.47 (m, 9H), 1.03-0.90 (m, 2H), 0.90 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 3H); MS: ($\text{M}^+\text{+Na}$) 376;

15 N-[1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-(1-乙基哌啶-4-基)乙基]苯甲酰胺(化合物 239); $^1\text{H NMR}$: (DMSO) 8.68 (t, $J=6\text{Hz}$, 1H), 8.56 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J=7\text{Hz}$, 2H), 7.54-7.42 (m, 3H), 4.50 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 1.79-1.05 (m, 9H), 0.93 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H); MS: ($\text{M}^+\text{+1}$) 343;

20 4-[2-苯甲酰基氨基-2S-氰基甲基氨基甲酰基乙基]-1-甲基环己基三氟乙酸酯(化合物 240); $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) 8.25 (t, $J=5\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J=7\text{Hz}$, 2H), 7.58-7.39 (m, 4H), 4.86 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 4.16 (dd, $J=5.5\text{Hz}$, $J=17\text{Hz}$, 1H), 4.04 (dd, $J=5.5\text{Hz}$, $J=17\text{Hz}$, 1H), 2.28 (m, 2H), 1.84-1.07 (m, 9H), 1.51 (s, 3H); MS: ($\text{M}^+\text{+1}$) 440;

25 N-(2-叔丁基二硫烷基-1R-氰基甲基氨基甲酰基乙基)苯甲酰胺(化合物 241); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.83 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.33 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 1.34 (s, 9H);

30 N-[1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-(4-羟基环己基)乙基]苯甲酰胺(化合物 242); $^1\text{H NMR}$: ($\text{CDCl}_3\text{+}10\%\text{CD}_3\text{OD}$) 7.75 (d, $J=7\text{Hz}$, 2H), 7.54-7.35 (m, 3H), 4.60 (m, 1H), 4.14 (d, $J=17.5\text{Hz}$, 1H), 4.00 (d, $J=17.3\text{Hz}$, 1H), 3.44 (m, 1H), 1.91-1.60 (m, 6H), 1.28-0.90 (m, 5H); MS: ($\text{M}^+\text{+Na}$) 352;

顺-4-(2-苯甲酰基氨基-2S-氰基甲基氨基甲酰基乙基)环己基乙酸酯(化合物 243); MS: (M^+Na) 394, (M^+-CH_3COO) 312;

N-[(氰基甲基氨基甲酰基)(苄基硫烷基)甲基]苯甲酰胺(化合物 244); 1H NMR (DMSO): 9.14 (d, $J=10Hz$, 1H), 9.01 (t, $J=7Hz$, 1H), 7.94 (d, $J=9Hz$, 2H), 7.5 (m, 3H), 7.2 (m, 5H), 5.88 (d, $J=10Hz$, 1H), 4.22 (m, 2H), 2.90 (m, 4H); MS: $m/e=354.01$;

N-[1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-(1-噻唑-2-基哌啶-4-基)乙基]苯甲酰胺(化合物 245); 1H NMR: ($CDCl_3+10\% CD_3OD$) 7.77 (d, $J=7Hz$, 2H), 7.51-7.37 (m, 3H), 7.06 (d, $J=3.6Hz$, 1H), 6.48 (d, $J=3.6Hz$, 1H), 4.68 (t, $J=7.3Hz$, 1H), 4.14 (d, $J=17.3Hz$, 1H), 4.01 (d, $J=17.3Hz$, 1H), 3.91-3.85 (m, 2H), 2.99-2.89 (m, 2H), 1.90-1.27 (m, 7H); MS: (M^+Na) 420;

N-[(氰基甲基氨基甲酰基)(环己基硫烷基)甲基]苯甲酰胺(化合物 246); 1H NMR (DMSO): 9.10 (d, $J=10Hz$, 1H), 8.94 (t, $J=6Hz$, 1H), 7.92 (d, $J=9Hz$, 2H), 7.50 (m, 3H), 5.80 (d, $J=10Hz$, 1H), 4.19 (d, $J=6Hz$, 2H), 2.96 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.67 (m 2H), 1.53 (m, 1H), 1.27 (m 5H); MS: $m/e=331.98$;

N-氰基甲基-3-环己基-2R-(2-乙氧基乙酰基氨基)丙酰胺(化合物 247);

N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)-3-甲氧基丙酰胺(化合物 248); 1H NMR ($CDCl_3$): 7.68 (t, $J=5.4Hz$, 1H), 6.66 (d, $J=7.9Hz$, 1H), 4.52 (dd, $J=9.4, 13.4Hz$, 1H), 4.18 (dd, $J=5.9, 17.6Hz$, 1H), 4.06 (dd, $J=5.9, 17.6Hz$, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.50 (t, $J=5.7Hz$, 2H), 0.8-1.70 (m, 13H);

顺-N-[1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-(4-甲氧基环己基)乙基]苯甲酰胺(化合物 249); 1H NMR: ($CDCl_3$) 8.01 (s, 1H), 7.80 (d, $J=7Hz$, 2H), 7.55-7.42 (m, 3H), 6.84 (d, $J=8.3Hz$, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.59 (d, $J=17.2Hz$, 1H), 4.14 (d, $J=17.2Hz$, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.18-0.94 (m, 11H); MS: (M^+Na) 366;

N-(2-苄基硫烷基-1R-氰基甲基氨基甲酰基乙基)-3-[3-(1-苄基吡咯烷-3R-基)-3-甲基脲基]苯甲酰胺(化合物 250); ESI-MS m/z 585.3

(M+H⁺);

N-(2-苄基硫烷基-1R-氰基甲基氨基甲酰基乙基)-3-[3-(1-苄基吡咯烷-3S-基)-3-甲基脲基]苯甲酰胺(化合物 251); ESI-MS m/z 585.4 (M+H⁺);

5 N-(2-苄基硫烷基-1R-氰基甲基氨基甲酰基乙基)-3-[3-(4-苄基哌嗪-1-基羰基)氨基]苯甲酰胺(化合物 252); ESI-MS m/z 571.2 (M+H⁺);

N-(1R-氰基甲基氨基甲酰基-2-五氟苄基硫烷基乙基)苯甲酰胺(化合物 253);

10 N-[1R-氰基甲基氨基甲酰基-2-萘-2-基甲基硫烷基乙基]苯甲酰胺(化合物 254); ¹H NMR (CDCl₃): 7.80 (m, 4H), 7.12-7.74 (m, 9H), 4.80 (m, 1H), 4.10 (m, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.2-2.6 (m);

15 N-(2-苄基硫烷基-1R-氰基甲基氨基甲酰基乙基)-3-(3-[1,3,4]噁二唑-2-基脲基)苯甲酰胺(化合物 255); ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.78 (m, 1), 2.89 (m, 1), 3.79 (s, 2), 4.18 (d, 2), 4.71 (m, 1), 7.23-7.37 (m, 5), 7.45 (t, 1), 7.61 (d, 1), 7.71 (d, 1), 7.99 (s, 1), 8.75 (d, 1), 8.77 (t, 1), 9.08 (s, 1), 9.22 (s, 1); ESI-MS m/z 496.1 (M+H⁺);

20 N-[2-(4-氯苄基硫烷基)-1R-氰基甲基氨基甲酰基乙基]苯甲酰胺(化合物 256); ¹H NMR: (DMSO) 8.85 (t, J= 5Hz, 1H), 8.73 (d, J= 8.4Hz, 1H), 7.92 (d, J= 7Hz, 2H), 7.60-7.47 (m, 3H), 7.40-7.33 (m, 4H), 4.69 (dd, J= 5.2Hz, J= 9.4Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.90 (dd, J= 5.2Hz, J= 13.6Hz, 1H), 2.77 (dd, J= 9.6Hz, J= 13.8Hz, 1H); MS: (M⁺+1) 388/390;

25 N-[1R-氰基甲基氨基甲酰基-2-(2-甲基苄基硫烷基)乙基]苯甲酰胺(化合物 257); ¹H NMR: (DMSO) 8.87 (t, J= 5.4Hz, 1H), 8.74 (d, J= 8.2Hz, 1H), 7.92 (d, J= 7Hz, 2H), 7.60-7.47 (m, 3H), 7.25-7.08 (m, 4H), 4.75 (m, 1H), 4.17 (d, J= 5.7Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.98 (dd, J= 5.2Hz, J= 13.6Hz, 1H), 2.82 (dd, J= 9.6Hz, J= 13.8Hz, 1H), 2.31 (s, 3H); MS: (M⁺+1) 368;

30 N-[1R-氰基甲基氨基甲酰基-2-(3,5-二甲基苄基硫烷基)乙基]苯甲酰胺(化合物 258); ¹H NMR: (DMSO) 8.86 (t, J= 5.4Hz, 1H), 8.73 (d, J= 8.2Hz, 1H), 7.93 (d, J= 7Hz, 2H), 7.60-7.46 (m, 3H), 6.91 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.17 (d, J= 5.7Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.92 (dd, J= 5.4Hz,

J= 13.6Hz, 1H), 2.76 (dd, J= 9.6Hz, J= 13.8Hz, 1H), 2.22 (s, 6H); MS: (M⁺+1) 382;

5 N-[1R-氰基甲基氨基甲酰基-2-(4-三氟甲基苄基硫烷基)乙基]苯甲酰胺(化合物 259); ¹H NMR: (DMSO) 8.86 (t, J= 5.4Hz, 1H), 8.74 (d, J= 7.9Hz, 1H), 7.93 (d, J= 7Hz, 2H), 7.68 (d, J= 8.2Hz, 2H), 7.60-7.46 (m, 5H), 4.71 (m, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.92 (dd, J= 5.4Hz, J= 13.4Hz, 1H), 2.79 (dd, J= 9.6Hz, J= 13.8Hz, 1H); MS: (M⁺+1)422;

10 N-[1R-氰基甲基氨基甲酰基-2-(4-三氟甲氧基苄基硫烷基)乙基]苯甲酰胺(化合物 260); ¹H NMR: (DMSO) 8.86 (t, J= 5.4Hz, 1H), 8.74 (d, J= 8.2Hz, 1H), 7.93 (d, J= 7Hz, 2H), 7.60-7.42 (m, 5H), 7.31 (d, J= 7.9Hz, 2H), 4.71 (m, 1H), 4.17 (d, J= 5.7Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.92 (dd, J= 5.4Hz, J= 13.8Hz, 1H), 2.79 (dd, J= 9.6Hz, J= 13.8Hz, 1H); MS: (M⁺+1) 438;

15 N-[1R-氰基甲基氨基甲酰基-2-(4-三氟甲基硫烷基苄基硫烷基)乙基]苯甲酰胺(化合物 261); ¹H NMR (DMSO) 8.86 (t, J= 5.4Hz, 1H), 8.75 (d, J= 8.2Hz, 1H), 7.92 (d, J= 7Hz, 2H), 7.66 (d, J= 7.9Hz, 2H), 7.60-7.45 (m, 5H), 4.72 (m, 1H), 4.17 (d, J= 5.7Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.92 (dd, J= 5.4Hz, J= 13.8Hz, 1H), 2.80 (dd, J= 9.6Hz, J= 13.8Hz, 1H); MS: (M⁺+1) 454;

20 N-[1R-氰基甲基氨基甲酰基-2-(3-硝基苄基硫烷基)乙基]苯甲酰胺(化合物 262); ¹H NMR: (DMSO) 8.83 (t, J= 5Hz, 1H), 8.73 (d, J= 7.7Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.09 (d, J= 8Hz, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.79 (d, J= 7.7Hz, 1H), 7.63-7.45 (m, 4H), 4.66 (m, 1H), 4.14 (d, J= 5Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 2.90-2.49 (m, 2H); MS: (M⁺+1) 399.2;

25 N-[1R-氰基甲基氨基甲酰基-2-(3-硝基苄基硫烷基)乙基]苯甲酰胺(化合物 263); ¹H NMR (DMSO): 8.79 (m, 1H), 8.48 (d, J= 5Hz, 1H), 7.93 (d, J= 7Hz, 2H), 7.75 (dt, J= 2,8Hz, 1H), 7.52 (m, 5H), 7.26 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.89 (m, 2H); MS: m/e= 354.97;

30 N-(1R-氰基甲基氨基甲酰基-2-吡啶-3-基甲基硫烷基乙基)苯甲酰胺(化合物 264); ¹H NMR (DMSO): 8.86 (t, J= 6Hz, 1H), 8.74 (d, J= 9Hz, 1H), 8.53 (d, J= 2Hz, 1H), 8.44 (dd, J= 5,2Hz, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.74 (m,

1H), 7.54 (m, 3H), 7.34 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.82 (s, 2H),
2.84 (m, 2H); MS: m/e= 355.04;

N-(1R-氰基甲基氨基甲酰基-2-吡啶-4-基甲基硫烷基)乙基]苯甲酰胺
(化合物 265); ¹H NMR (DMSO): 8.85 (t, J= 6Hz, 1H), 8.75 (d, J= 9Hz,
5 1H), 8.5 (m, 2H), 7.93 (m, 2H), 7.54 (m, 3H), 7.35 (m, 2H), 4.69 (m, 1H),
4.16 (d, J= 6Hz, 2H), 3.8 (s= 2H), 2.91 (dd, J= 6, 15Hz, 1H), 2.79 (dd, J=
10, 15Hz, 1H); MS: m/e= 355.02;

3-氨基-N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基)-2-环己基乙基苯甲酰胺(化合
物 266);

10 3-氨基-N-(2-苄基硫烷基-1R-氰基甲基氨基甲酰基乙基)苯甲酰胺
(化合物 267);

3-氨基-N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基戊基)苯甲酰胺(化合物 268);

2S-苯甲酰基氨基-3-环己基丙酰基氨基氰基乙酸甲酯(化合物
269); MS: (M⁺+Na) 394;

15 2S-苯甲酰基氨基-3-环己基丙酰基氨基氰基乙酸(化合物 270);
MS: (M⁺+1) 358;

N-[1R-氰基甲基氨基甲酰基-2-(3,4-二氯苄基硫烷基)乙基]苯甲酰胺
(化合物 271); ¹H NMR (DMSO): 8.8 (d, t, 2H), 7.9 (d, J= 8Hz, 2H), 7.8
(m, 3H), 7.1 (m, 4H), 4.7 (m, 1H), 4.2 (s, 2H), 3.7 (s, 2H), 2.9 (m, 1H), 2.7
20 (m, 1H), 2.3 (s, 3H); MS: m/e= 368.0;

N-[1R-氰基甲基氨基甲酰基-2-(3-甲基苄基硫烷基)乙基]苯甲酰胺
(化合物 272);

N-[1R-氰基甲基氨基甲酰基-2-(4-硝基苄基硫烷基)乙基]苯甲酰胺
(化合物 273); ¹H NMR: (DMSO) 8.83 (t, J= 5.1Hz, 1H), 8.72 (d, J= 7.7Hz,
25 1H), 8.17 (d, J= 8Hz, 2H), 7.89 (d, J= 7Hz, 2H), 7.62-7.45 (m, 5H), 4.67
(m, 1H), 4.15 (d, J= 5.4Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 2.89 (dd, J= 5.4Hz, J=
13.8Hz, 1H), 2.77 (dd, J= 9.6Hz, J= 13.8Hz, 1H); MS: (M⁺+1) 399.2;

N-[1R-氰基甲基氨基甲酰基-2-(2-硝基苄基硫烷基)乙基]苯甲酰胺
(化合物 274); ¹H NMR (CDCl₃): 8.81 (m, 1H), 8.79 (d, J= 8.0Hz, 1H), 7.95
30 (d, J= 3.9Hz, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.42-7.65 (m, 6H), 4.63 (m, 1H), 4.05 (m,

4H), 3.80 (m, 2H); MS: m/e (+1) 399.2;

N-[1R-氰基甲基氨基甲酰基-2-(3-三氟甲基苄基硫烷基)乙基]苯甲酰胺(化合物 275); ¹H NMR (DMSO): 8.86 (m, 1H), 8.74 (d, J= 4.9Hz, 1H), 7.90 (d, J= 8.4Hz, 2H), 4.72 (m, 1H), 4.15 (d, J= 5.1Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.22-2.74 (m, 7H); MS: m/e (+1) 422.2;

N-[1R-氰基甲基氨基甲酰基-2-(3-三氟甲基苄基硫烷基)乙基]苯甲酰胺(化合物 276); ¹H NMR (DMSO): 8.81 (m, 1H), 8.76 (d, J= 4.8Hz, 1H), 7.85 (d, J= 8.4Hz, 2H), 7.10-7.55 (m, 7H), 4.7 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.80 (m, 2H); MS: m/e (+1) 438.2;

N-[1R-氰基甲基氨基甲酰基-2-(2-甲基苄基硫烷基)乙基]吗啉-4-甲酰胺(化合物 277); ¹H NMR (DMSO): 8.7 (t, J= 6Hz, 1H), 7.2 (m, 4H), 6.67 (d, J= 7.8Hz, 1H), 4.4 (m, 1H), 4.2 (s, 2H), 3.7 (s, 2H), 3.5 (t, 4H), 3.3 (t, 4H), 2.7 (m, 2H), 2.3 (s, 3H); MS m/e 377.2;

N-[1R-氰基甲基氨基甲酰基-2-(2-硝基苄基硫烷基)乙基]吗啉-4-甲酰胺(化合物 278); ¹H NMR (DMSO): 8.67 (t, J= 6Hz, 1H), 7.97 (d, J= 8.1Hz, 1H), 7.5 (m, 4H), 4.28 (q, 1H), 4.1 (d, J= 4Hz, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.5 (t, 4H), 3.2 (t, 4H), 2.6 (m, 2H); MS m/e 408.4;

N-[1R-氰基甲基氨基甲酰基-2-(3-硝基苄基硫烷基)乙基]吗啉-4-甲酰胺(化合物 279); ¹H NMR (DMSO): 8.7 (t, J= 3Hz, 1H), 8.2 (m, 2H), 7.7 (m, 2H), 6.77 (d, J= 3Hz, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.85 (d, J= 2.4Hz, 2H), 3.4 (m, 8H), 2.6 (m, 2H); MS m/e 408;

N-(1S-氰基甲基氨基甲酰基-2-环己基乙基)-1,1-二氧化-1 λ^6 -硫代吗啉-4-甲酰胺(化合物 280); ¹H NMR (DMSO): 8.5 (t, J= 3Hz, 1H), 6.9 (d, J= 3Hz, 1H), 4.11 (m, 3H), 3.8 (t, 4H), 3.1 (t, 4H), 1.8-0.8 (m, 13H); MS m/e 370.8;

N-(2-烯丙基硫烷基-1S-氰基甲基氨基甲酰基乙基)苯甲酰胺(化合物 281); ¹H NMR (DMSO): 8.72 (t, 1H), 8.65 (d, J= 3Hz, 1H), 7.9 (d, 2H), 7.5 (m, 3H), 5.7 (m, 1H), 5.1 (m, 2H), 4.1 (d, J= 3Hz, 2H), 2.8 (m, 2H); MS m/e 304.2;

N-(1R-氰基甲基氨基甲酰基)-2-(2-氟苄基硫烷基)乙基]苯甲酰胺

(化合物 282); $^1\text{H NMR}$ (DMSO): 8.85 (m, 1H), 8.72 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.10-7.63 (m, 7H), 4.62 (m, 1H), 4.08 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.88 (m, 2H); MS: $m/e (+1)$ 369.8;

5 N-[2-(2-氯苄基硫烷基)-1R-氰基甲基氨基甲酰基乙基]苯甲酰胺
(化合物 283); $^1\text{H NMR}$ (DMSO): 8.80 (m, 1H), 8.75 (d, $J=4.8$, 1H), 7.95 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.12-7.58 (m, 7H), 4.75 (m, 1H), 4.18 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.8 (m, 2H); MS: $m/e (+1)$ 388.2;

10 N-[2-(2-溴苄基硫烷基)-1R-氰基甲基氨基甲酰基乙基]苯甲酰胺
(化合物 284); $^1\text{H NMR}$ (DMSO): 8.85 (m, 1H), 8.73 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 7.95 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.4-7.65 (m, 5H), 7.37 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.20 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.08 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.90 (m, 2H); MS: $m/e (+1)$ 434.0;

15 N-[1R-氰基甲基氨基甲酰基-2-(2-碘苄基硫烷基)乙基]苯甲酰胺
(化合物 285); $^1\text{H NMR}$ (DMSO): 8.86 (m, 1H), 8.74 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.9 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.83 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 5H), 7.40-7.60 (m, 4H), 7.33 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 6.99 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.16 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.88 (m, 2H); MS: $m/e (+1)$ 480.0;

20 N-[2-(4-叔丁基苄基硫烷基)-1R-氰基甲基氨基甲酰基乙基]苯甲酰胺
(化合物 286); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 8.16 (m, 1H), 7.79 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 7.51 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 7.40 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.19-7.29 (m, 4H), 4.98 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 2.94 (m, 2H);

25 N-[3-(2-氯苄基硫烷基)-1R-氰基甲基氨基甲酰基丙基]苯甲酰胺
(化合物 287); $^1\text{H NMR}$ (DMSO): 8.73 (m, 2H), 7.92 (m, 2H), 7.38-7.56 (m, 5H), 7.32 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 7.18 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.14 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.12 (m, 2H); MS: $m/e (+1)=385.9$;

30 N-(1R-氰基甲基氨基甲酰基-3-邻-甲苯基硫烷基丙基)苯甲酰胺
(化合物 288); $^1\text{H NMR}$ (DMSO): 8.70 (m, 2H), 7.92 (m, 2H), 7.45-7.60 (m, 3H), 7.30 (d, $J=13.3\text{Hz}$, 1H), 7.05-7.21 (m, 3H), 4.61 (dd, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 4.13 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 2H), 3 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.10 (m, 2H); MS: $m/e (+1)=366.0$;

N-(1R-氰基甲基氨基甲酰基-3-吡啶-2-基硫烷基丙基)苯甲酰胺(化合物 289); $^1\text{H NMR}$ (DMSO): 8.70 (m, 2H), 8.39 (m, 1H), 7.95 (d, $J=13.5$, 2H), 7.45-7.68 (m, 4H), 7.29 (d, $J=13.5\text{Hz}$, 1H), 7.10 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.13 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.14 (m, 2H); MS: $m/e (+1)=$
5 353.0;

4-(1R-氰基甲基氨基甲酰基-2-吡啶-2-基甲基硫烷基乙基氨基甲酰基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物 290); $^1\text{H NMR}$ (DMSO): 8.72 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 8.48 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.21 (d, $J=11.8\text{Hz}$, 1H), 7.75 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 7.38 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.25 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.14 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 3.93 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.33 (s, 4H), 2.56-2.83 (m, 4H),
10 2.35 (m, 1H), 1.35 (s, 9H); MS: $m/e (+1)=461.4$;

N-(1R-氰基甲基氨基甲酰基-3-吡啶-4-基硫烷基丙基)苯甲酰胺(化合物 291); $^1\text{H NMR}$ (DMSO): 8.73 (m, 2H), 8.35 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 7.95 (m, 2H), 7.51 (m, 3H), 7.28 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 4.62 (q, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 4.14
15 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.14 (m, 2H); MS: $m/e (+1)=355.0$;

N-[1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-环庚基-乙基]-苯甲酰胺(化合物 292); 和

2-苄基氨基-N-氰基甲基-3-环己基-丙酰胺(化合物 293)。

20 实施例 11

组织蛋白酶 B 试验

在 $10\mu\text{L}$ 二甲亚砜(DMSO)中制备各种浓度的试验化合物溶液, 然后在试验缓冲液($40\mu\text{L}$, 含有: N,N-二(2-羟基乙基)-2-氨基乙磺酸(BES)、 50mM (pH 6); 聚氧乙烯脱水山梨醇单月桂酸酯, 0.05%; 和二
25 硫苏糖醇(DTT), 2.5 mM)中稀释。将人组织蛋白酶 B (0.025 皮摩尔, 在 $25\mu\text{L}$ 试验缓冲液中)加入到稀释液中。将试验溶液在震动器平板上混合 5 至 10 秒钟, 覆盖然后在室温下保温 30 分钟。向试验溶液中加入 Z-FR-AMC (20 纳摩尔, 在 $25\mu\text{L}$ 试验缓冲液中), 然后通过分光光度法($\lambda 460\text{nm}$)监测水解 5 分钟。用常规的数学模型从酶进度曲线计算出表观抑制常数(K_i)。
30

将本发明的化合物通过上述试验进行测试，观察到本发明的化合物具有组织蛋白酶 B 抑制活性，其 K_i 值小于或等于 $10\mu\text{M}$ 。

5 实施例 12

组织蛋白酶 K 试验

10 在 $10\mu\text{L}$ 二甲亚砜(DMSO)中制备各种浓度的试验化合物溶液，然后在试验缓冲液($40\mu\text{L}$ ，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 (0.0906 皮摩尔，在 $25\mu\text{L}$ 试验缓冲液中)加入到稀释液中。将试验溶液在震动器平板上混合 5 至 10 秒钟，覆盖然后在室温下保温 30 分钟。向试验溶液中加入 Z-Phe-Arg-AMC (4 纳摩尔，在 $25\mu\text{L}$ 试验缓冲液中)，然后通过分光光度法 ($\lambda 460\text{nm}$)监测水解 5 分钟。用常规的数学模型从酶进度曲线计算出表观抑制常数(K_i)。

15

将本发明的化合物通过上述试验进行测试，观察到本发明的化合物具有组织蛋白酶 K 抑制活性，其 K_i 值小于或等于 $10\mu\text{M}$ 。

实施例 13

20 组织蛋白酶 L 试验

25 在 $10\mu\text{L}$ 二甲亚砜(DMSO)中制备各种浓度的试验化合物溶液，然后在试验缓冲液($40\mu\text{L}$ ，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 (0.05 皮摩尔，在 $25\mu\text{L}$ 试验缓冲液中)加入到稀释液中。将试验溶液在震动器平板上混合 5 至 10 秒钟，覆盖然后在室温下保温 30 分钟。向试验溶液中加入 Z-Phe-Arg-AMC (1 纳摩尔，在 $25\mu\text{L}$ 试验缓冲液中)，然后通过分光光度法 ($\lambda 460\text{nm}$)监测水解 5 分钟。用常规的数学模型从酶进度曲线计算出表观抑制常数(K_i)。

30 将本发明的化合物通过上述试验进行测试，观察到本发明的化合物

物具有组织蛋白酶 L 抑制活性，其 K_i 值小于或等于 $10\mu\text{M}$ 。

实施例 14

组织蛋白酶 S 试验

5 在 $10\mu\text{L}$ 二甲亚砜(DMSO)中制备各种浓度的试验化合物溶液，然
后在试验缓冲液($40\mu\text{L}$ ，含有：MES, 50mM (pH 6.5)；EDTA, 2.5mM ；
和氯化钠, 100mM)中稀释。将人组织蛋白酶 S (0.158 皮摩尔，在 $25\mu\text{L}$
10 试验缓冲液中)加入到稀释液中。将试验溶液在震动器平板上混合 5 至
10 秒钟，覆盖然后在室温下保温 30 分钟。向试验溶液中加入 Z-Val-
Val-Arg-AMC (9 纳摩尔，在 $25\mu\text{L}$ 试验缓冲液中)，然后通过分光光度
法($\lambda 460\text{nm}$)监测水解 5 分钟。用常规的数学模型从酶进度曲线计算出
表观抑制常数(K_i)。

15 将本发明的化合物通过上述试验进行测试，观察到本发明的化合
物具有组织蛋白酶 S 抑制活性，其 K_i 值小于或等于 $10\mu\text{M}$ 。

实施例 15

卵清蛋白攻击小鼠

20 将卵清蛋白($10\mu\text{g}$, i.p.)和氢氧化铝佐剂(20mg , i.p.)一起在第 0 天
和第 12 天给药使 C57 小鼠(雌性)致敏。在第 22、23 或 24 天通过接触
卵清蛋白气雾剂(10g/l) 60 分钟(接触两次，间隔 4 小时)对小鼠进行攻
击。在 0、8、23.5、29、33、48 和 56 小时向小鼠口服给药赋形剂 5ml/kg
(0.5% MC/ 0.2% 吐温 80 的水溶液)或试验化合物。

25 86 小时后(第一次攻击 72 小时后)，腹膜内给药戊巴比妥使小鼠
安乐死。在安乐死后，尽可能快地向肺吹气以进行组织学检查。以 30cm
水压向肺中吹入 10% 中性的缓冲福尔马林(NBF)。将肺取出并置于含
有 10% NBF 的罐中。在 10% NBF 中固定至少 24 小时后，将肺用醇/
蜡梯度进行加工。将肺纵向阻断并从每一动物的大支气管切下 $2\mu\text{m}$ 的
30 切片。然后将切片用苏木精和曙红染色。对切片进行病理学评估并分

级。

对肺组织的组织病理学评估证实了在用 0.03 至 30mg/kg 的本发明化合物治疗后对血管和粘膜层的剂量依赖性的抗炎作用。

5

实施例 16

含有式 I 化合物的代表性的药物制剂

口服制剂

式 I 化合物	10-100 mg
柠檬酸一水合物	105 mg
氢氧化钠	18 mg
矫味剂	
水	适量至 100 mL

10

静脉内制剂

式 I 化合物	0.1-10 mg
葡萄糖一水合物	适量至等渗
柠檬酸一水合物	1.05 mg
氢氧化钠	0.18 mg
注射用水	适量至 1.0 mL

片剂

式 I 化合物	1 %
微晶纤维素	73%
硬脂酸	25%
胶态二氧化硅	1%。