

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

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

C07C255/44



# [12] 发明专利申请公开说明书

C07C255/29 C07C271/24

C07C311/20 C07D317/60

C07D307/85 C07D333/32

A61K 31/277 A61K 31/36

A61K 31/343 A61K 31/381

A61P 19/10 A61P 9/00

[21] 申请号 01811081.9

[11] 公开号 CN 1436168A

[43] 公开日 2003 年 8 月 13 日

[22] 申请日 2001.6.8 [21] 申请号 01811081.9

[30] 优先权

[32] 2000. 6. 14 [33] EP [31] 00112577.2

[86] 国际申请 PCT/EP01/06541 2001. 6. 8

[87] 国际公布 WO01/96285 英 2001. 12. 20

[85] 进入国家阶段日期 2002. 12. 13

[71] 申请人 霍夫曼 - 拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 托比亚斯·加布里尔

米夏埃尔·佩赫

罗莎玛丽亚·罗德里格斯萨尔米恩托

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公  
司

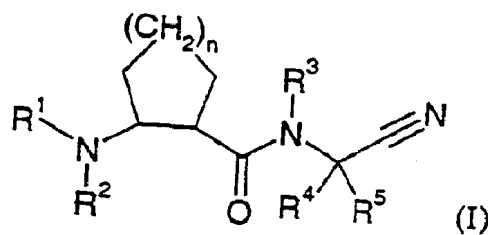
代理人 程金山

权利要求书 8 页 说明书 74 页

[54] 发明名称  $\beta$ -氨基酸腈衍生物

[57] 摘要

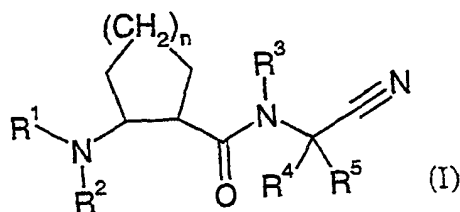
本发明涉及式(I)的化合物, 及其药物可接受的盐和/或药物可接受的酯, 其中  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  和  $n$  如说明书和权利要求书中所定义。该化合物用于治疗与半胱氨酸蛋白酶有关的疾病, 例如骨质疏松, 骨关节炎, 类风湿性关节炎, 肿瘤转移, 肾小球肾炎, 动脉粥样硬化, 心肌梗塞, 心绞痛, 不稳定性心绞痛, 中风, 斑破裂, 一过性缺血发作, 一时性黑朦, 外周动脉闭塞性疾病, 血管成形术和斯滕特固定模放置后的再狭窄, 腹部主动脉动脉瘤形成, 炎症, 自身免疫疾病, 疟疾, 眼底组织细胞病变和呼吸疾病。



ISSN 1008-4274

## 1. 式(I)的化合物:

5



10

其中:

$R^1$  代表氢, 芳基,  $-CO-R^a$  或者  $-SO_2-R^b$ , 其中

$R^a$  代表低级-烷基, 低级-烷氧基, 环烷基, 环烷基-低级-烷基, 环烷基-低级-烷氧基, 环烷基氧, 芳基, 芳基氧, 芳基-低级-烷基, 芳基-低级-烷氧基, 芳基氧-低级-烷基, 芳基-S-低级-烷基, 芳基-低级-烯基, 杂芳基, 杂芳基-低级-烷基, 或者杂芳基-低级-烷氧基,

$R^b$  代表芳基, 芳基-低级-烷基, 或者杂芳基

$R^2$  代表氢或者低级-烷基,

$R^3$  代表氢或者低级-烷基,

20  $R^4$  代表氢或者低级-烷基,

$R^5$  代表氢, 低级-烷基, 环烷基, 或者芳基,

$n$  是 1 或者 2,

及其药物可接受的盐和/或药物可接受的酯。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中  $n$  是 2。

25 3. 权利要求 1 或者 2 的化合物, 其中  $R^2$  是氢。

4. 权利要求 1-3 中任一项的化合物, 其中  $R^3$  是氢。

5. 权利要求 1-4 中任一项的化合物, 其中  $R^4$  是氢。

6. 权利要求 1-5 中任一项的化合物, 其中  $R^5$  代表芳基。

7. 权利要求 1-6 中任一项的化合物, 其中  $R^5$  是苯基或者萘基, 任选地被低级-烷基, 卤素, 羟基, 低级-烷氧基, 或者低级-烷基-羰基氧取代,

30

或者其中  $R^5$  是苯并[1,3]二氧基。

8. 权利要求 1-7 中任一项的化合物, 其中  $R^5$  代表苯基或者萘基, 任选地被羟基, 甲氧基, 甲基, 乙酰基, 氯或者溴取代或者其中  $R^5$  是苯并[1,3]二氧基。

5 9. 权利要求 1-8 中任一项的化合物, 其中的  $R^5$  是苯基, 3-羟基-苯基, 3-甲氧-苯基, 4-甲氧-苯基, 3-甲基-苯基, 2,4-二甲氧-苯基, 3,4-二甲氧-苯基, 3-氯-苯基, 3-溴-苯基, 4-溴-苯基, 或者苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯-5-基。

10. 权利要求 1-5 中任一项的化合物, 其中  $R^5$  是氢。

11. 权利要求 1-5 中任一项的化合物, 其中  $R^5$  是环烷基。

10 12. 权利要求 1-5 中任一项的化合物, 其中  $R^5$  是环丙基。

13. 权利要求 1-12 中任一项的化合物, 其中  $R^1$  代表  $-\text{CO}-R^a$  并且  $R^a$  如权利要求 1 所定义。

14. 权利要求 1-13 中任一项的化合物, 其中  $R^1$  代表  $-\text{CO}-R^a$  并且  $R^a$  是环烷基, 环烷基-低级-烷基, 环烷基氧, 芳基, 芳基氧, 芳基-低级-烷基, 15 芳基-低级-烷氧基, 芳基氧-低级-烷基, 芳基-S-低级-烷基, 芳基-低级-烯基, 或者杂芳基-低级-烷氧基。

15. 权利要求 1-14 中任一项的化合物, 其中  $R^1$  代表  $-\text{CO}-R^a$  并且  $R^a$  是苯基, 任选地被苯基, 氰基, 和/或氟取代, 或者  $R^a$  是苄基氧, 任选地被 20 甲基, 氯, 氟, 甲氧, 硝基, 和/或  $\text{CF}_3$  取代, 或者  $R^a$  是苯基 1, 2-亚乙烯基, 噻吩基-亚甲基-氧, 环戊基氧, 噻吩基-亚乙基-氧, 萘基氧, 噻吩基-1, 3-亚丙基-氧, 或者苯氧基。

16. 权利要求 1-15 中任一项的化合物, 其中  $R^1$  代表  $-\text{CO}-R^a$  并且  $R^a$  是苄基氧, 苯基 1, 2-亚乙烯基, 噻吩-2-基-亚甲基-氧, 或者噻吩-3-基-亚 25 甲基-氧。

17. 权利要求 1-13 中任一项的化合物, 其中  $R^1$  代表  $-\text{CO}-R^a$  并且  $R^a$  是苄基, 任选地被氯取代, 或者苯基, 任选地被低级-烷基, 低级-烷氧基, 或者氰基取代。

18. 权利要求 1-17 中任一项的化合物, 其中  $R^1$  代表  $-\text{CO}-R^a$  并且  $R^a$  是 4-乙基-苯基, 4-甲氧-苯基, 4-乙氧基-苯基, 4-氰基-苯基, 4-叔-丁基-苯基, 30 或者 4-氯-苄基。

19. 权利要求 1-13 中任一项的化合物, 其中的  $R^1$  代表  $-CO-R^a$  并且  $R^a$  是杂芳基。

20. 权利要求 19 的化合物, 其中的  $R^1$  代表  $-CO-R^a$  并且  $R^a$  是 5-甲氧-苯并呋喃-2-基。

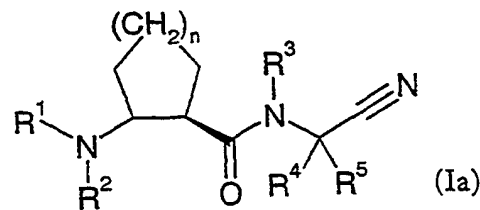
21. 权利要求 1-12 中任一项的化合物, 其中  $R^1$  代表  $-SO_2-R^b$  并且  $R^b$  如权利要求 1 所定义。

22. 权利要求 21 的化合物, 其中  $R^1$  代表  $-SO_2-R^b$  并且  $R^b$  代表苯基, 任选地被氯, 氰基和/或甲基羰基-氨基取代, 或者  $R^b$  是苄基或者苯并[1,2,5]噁二唑。

23. 权利要求 21 或者 22 的化合物, 其中  $R^1$  代表  $-SO_2-R^b$  并且  $R^b$  代表 4-氯-苯基。

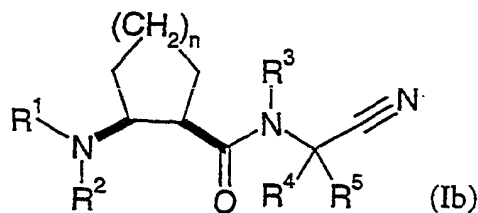
24. 权利要求 1-12 中任一项的化合物, 其中  $R^1$  代表苯基, 任选地被乙氧基取代。

25. 式 (Ia) 化合物,



其中  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  和  $n$  是如 1-24 中任一项所定义, 及其药物可接受的盐和/或药物可接受的酯。

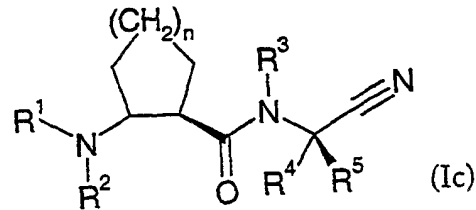
26. 式(Ib)的化合物



其中  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  和  $n$  是如 1-24 中任一项所定义, 及其药物可接受的盐和/或药物可接受的酯。

27. 式(Ic)的化合物

5



10

其中  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  和  $n$  是如 1-24 中任一项所定义, 及其药物可接受的盐和/或药物可接受的酯。

28. 权利要求 1-27 中任一项的化合物, 选自:

15

(1R,2R)-(2-[(S)-[氰基-(3-羟基-苯基)-甲基]-氨基甲酰基]-环己基)-氨基甲酸苄酯,

顺式-2-(3-苯基-丙烯酰氨基)-环己烷羧酸 [(R)-和(S)-氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-酰胺,

20

(R)-{2-[(S)-(氰基-苯基-甲基)-(R)-氨基甲酰基]-环己基}-氨基甲酸苄酯,

syn-{2-[(S)-(氰基-苯基-甲基)-氨基甲酰基]-环己基}-氨基甲酸苄酯,

顺式-(2-[(R)-和(S)-[氰基-(2,4-二甲氧-苯基)-甲基]-氨基甲酰基]-环己基)-氨基甲酸苄酯,

25

反式-2-(4-氯-苯磺酰氨基)-环己烷羧酸[氰基-(3-羟基-苯基)-甲基]-酰胺,

反式-{2-[(苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-氰基-甲基)-氨基甲酰基]-环己基}-氨基甲酸苄酯,

顺式-(2-[[氰基-(3-羟基-苯基)-甲基]-氨基甲酰基]-环己基)-氨基甲酸苄酯,

30

反式-(2-[[氰基-(3-羟基-苯基)-甲基]-氨基甲酰基]-环己基)-氨基甲酸

苄酯,

顺式-2-(3-苯基-丙烯酰氨基-环己烷羧酸 ((R)-和(S)-氰基-苯基-甲基-酰胺,

5 (2-[[氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-氨基甲酰基]-环己基)-氨基甲酸苄酯 (1 顺式-外消旋物),

顺式-{2-[(R)-和(S)-(氰基-m-甲苯基-甲基)-氨基甲酰基]-环己基}-氨基甲酸苄酯,

(2-[[氰基-(3-羟基-苯基)-甲基]-氨基甲酰基]-环己基)-氨基甲酸噻吩-3-基甲酯,

10 顺式-(2-[(R)-和(S)-[氰基-(4-甲氧-苯基)-甲基]-氨基甲酰基]-环己基)-氨基甲酸苄酯,

顺式-(2-[(R)-和(S)-[氰基-(3-甲氧-苯基)-甲基]-氨基甲酰基]-环己基)-氨基甲酸苄酯,

15 反式-(2-[[氰基-(3-羟基-苯基)-甲基]-氨基甲酰基]-环己基)-氨基甲酸噻吩-2-基甲酯,

顺式-(2-[(R)-和(S)-[(3-氯-苯基)-氰基-甲基]-氨基甲酰基]-环己基)-氨基甲酸苄酯,

顺式-{2-[(氰基-苯基-甲基)-氨基甲酰基]-环己基}-氨基甲酸苄酯,

20 反式-(2-[[[(3-溴-苯基)-氰基-甲基]-氨基甲酰基]-环己基]-氨基甲酸苄酯,

顺式-(2-[(R)-和(S)-[(4-溴-苯基)-氰基-甲基]-氨基甲酰基]-环己基)-氨基甲酸苄酯, 和

顺式-(2-[(R)-和(S)-[氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-氨基甲酰基]-环戊基)-氨基甲酸苄酯,

25 和药物可接受的酯。

29. 权利要求 1-27 中任一项的化合物, 选自:

顺式-5-甲氧-苯并呋喃-2-羧酸 [2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-酰胺,

30 反式-5-甲氧-苯并呋喃-2-羧酸 [2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-酰胺,

顺式-2-[[{(4-氯苯基)乙酰基}氨基]-N-[氰基(环丙基)甲基]环-己烷甲酰胺,

顺式-N-[2-([{氰基(环丙基)甲基}氨基)羰基)环己基]-4-乙基苯甲酰胺,

顺式-N-[2-([{氰基(环丙基)甲基}氨基)羰基)环己基]-4-乙氧基苯甲酰胺,

顺式-N-[2-([{氰基(环丙基)甲基}氨基)羰基)环己基]-4-甲氧基苯甲酰胺,

反式-N-[2-([{氰基(环丙基)甲基}氨基)羰基)环己基]-4-甲氧基苯甲酰胺,

反式-N-[2-([{氰基(环丙基)甲基}氨基)羰基)环己基]-4-乙基苯甲酰胺,

顺式-N-[2-([{氰基(环丙基)甲基}氨基)羰基)环己基]-4-氰基苯甲酰胺,

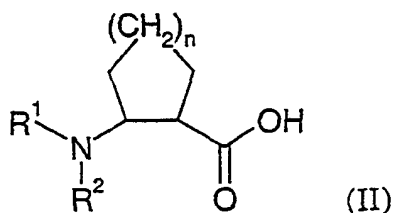
和

顺式-N-[2-([{氰基(环丙基)甲基}氨基)羰基)环己基]-4-叔-丁基苯甲酰胺,

及其药物可接受的酯。

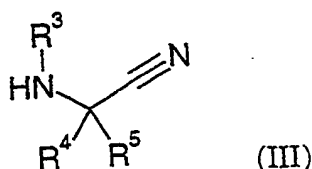
30. 一种制备权利要求 1-29 中任一项的化合物的方法, 该方法包括:

a) 式 (II) 的化合物



20

与式 (III) 的化合物反应



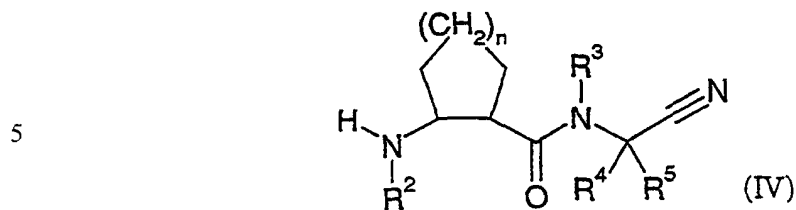
25

其中  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  和  $n$  具有权利要求 1-24 任一项中给出的含义,

或者

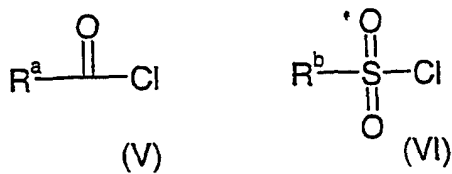
30

b) 式 (IV)的化合物



与式 (V) 或者(VI)的化合物反应

10



15

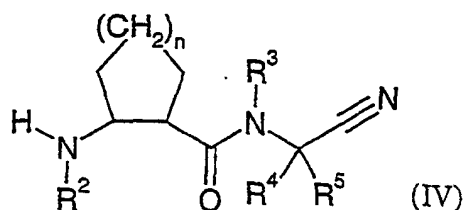
其中  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^a$ ,  $R^b$  和  $n$  具有权利要求 1-24 中任一项给出的含义。

31. 根据权利要求 1-29 中任一项的化合物, 通过权利要求 30 的方法制备。

20

32. 式 IV 的化合物

25



其中  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  和  $n$  具有权利要求 1-24 中任一项的含义。

33. 根据权利要求 1-29 中任一项的化合物用于治疗或预防骨质疏松症, 不稳定性心绞痛, 和/或斑破裂的用途。



34. 根据权利要求 1-29 中任一项的化合物，用作治疗活性物质，尤其是骨质疏松症，不稳定性心绞痛，和/或者斑破裂的治疗活性物质。

35. 一种药物组合物，含有根据权利要求 1-29 中任一项的化合物和药用载体和/或辅剂。

5        36. 根据权利要求 1-29 中任一项的化合物在制备治疗或预防骨质疏松症，不稳定性心绞痛，和/或斑破裂的药物中的用途。

37. 一种预防性和/或治疗性治疗骨质疏松症，不稳定性心绞痛，和/或斑破裂的方法，该方法包括对人或动物给药一种根据权利要求 1-29 中任一项的化合物。

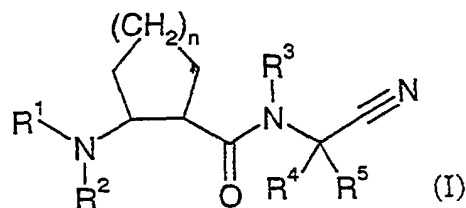
10       38. 基本如上文所述的新的化合物、制备工艺和方法、以及这些化合物的用途。

5

 $\beta$ -氨基酸腈衍生物

本发明涉及新的 $\beta$ -氨基酸腈衍生物，其制备和作为药物的用途。特别地，本发明涉及通式(I)的新的 $\beta$ -氨基酸腈衍生物

10



15

其中：

$R^1$  代表 氢，芳基， $-\text{CO}-R^a$  或者  $-\text{SO}_2-R^b$ ，其中

$R^a$  代表 低级-烷基，低级-烷氧基，环烷基，环烷基-低级-烷基，环烷基-低级-烷氧基，环烷基氧，芳基，芳基氧，芳基-低级-烷基，芳基-低级-烷氧基，芳基氧-低级-烷基，芳基-S-低级-烷基，芳基-低级-烯基，杂芳基，杂芳基-低级-烷基，或者杂芳基-低级-烷氧基，

$R^b$  代表芳基，芳基-低级-烷基，或者杂芳基

$R^2$  代表氢或者低级-烷基，

$R^3$  代表氢或者低级-烷基，

$R^4$  代表氢或者低级-烷基，

$R^5$  代表氢，低级-烷基，环烷基，或者芳基，

$n$  是 1 或者 2，

及其药物可接受的盐和/或药物可接受的酯。

半胱氨酸蛋白酶被视为末端蛋白质降解的溶酶体介体。但是，几个新发现的此酶类的成员是具有受限制的组织表达的可调型蛋白酶，其暗示在细胞生理中的专门的作用，并且因此可以特异性地靶向这些活性，

而不干涉一般的溶酶体蛋白质降解。开发特异性的半胱氨酸蛋白酶抑制剂有希望提供一种改进免疫性, 骨质疏松症, 神经变性, 慢性炎症, 癌症和疟疾的新的药物(Brömme, *Drug News Perspect* 1999, 12(2), 73-82; Chapman 等, *Annu. Rev. Phys.* 1997, 59, 63-88)。

- 5       半胱氨酸蛋白酶可分成两个超家族: 涉及白细胞介素 1 $\beta$ 转化酶 (ICE) 的酶的家族, 和半胱氨酸蛋白酶的木瓜蛋白酶超家族。目前, 至少有 12 种其序列已被获得的木瓜蛋白酶家族的人蛋白酶 (组织蛋白酶 B, L, H, S, O, K, C, W, F, V(L2), Z(X) 和 博来霉素水解酶)。组织蛋白酶 K 首先被
- 10 发现为显著地存在于兔破骨细胞中的 cDNA 并且被称为 OC-2 (Tezuka 等, *生物化学杂志(J. Biol. Chem.)* 1994, 269, 1106-1109)。最近的研究
- 15 表明组织蛋白酶 K 是非常强的哺乳动物 弹性蛋白酶。组织蛋白酶 K, 以及组织蛋白酶 S 和 L, 也是强的胶原酶和明胶酶。在特定的情况下, 巨噬细胞显得能将内体和/或溶酶体区室活性酶固定到细胞 表面。在这种情况下, 细胞表面/基质介面成为从中排除了内源性的抑制剂的区室并且
- 20 可被视为溶酶体的生理延伸。此类生理过程是破骨细胞, 一种骨巨噬细胞, 的天然特征并且还可以被炎症过程中的其它巨噬细胞或者细胞所利用。组织蛋白酶 K 在破骨细胞中的丰度提示组织蛋白酶 K 在骨吸收中起着重要的作用。研究表明组织蛋白酶 K 是破骨细胞中主要的半胱氨酸蛋白酶并且是在人破骨细胞中特异性地表达。已经报道了半胱氨酸蛋白酶活性抑制和骨吸收之间的相关性 (Lerner 等, *骨矿物质研究杂志(J. Bone Min. Res.)* 1992, 7, 433; Everts 等, *细胞生理学杂志 (J. Cell. Physiol.)* 1992, 150, 221)。已经在 RA 患者的滑膜成纤维细胞和小鼠
- 25 过度生长的软骨细胞中检测了组织蛋白酶 K (Hummel 等, *风湿病学杂志(J. Rheumatol.)* 1998, 25(10), 1887-1894.)。结果都表明组织蛋白酶 K 在软骨侵蚀中的直接作用。P. Libby (Libby 等, *临床研究杂志(J. Clin. invest.)* 1998, 102 (3), 576-583)报道正常动脉含有极少的或者不含有组织蛋白酶 K 或者 S, 而动脉粥样硬化中的巨噬细胞却含有丰富的免疫反应性的组织蛋白酶 K 和 S。较之于非-动脉粥样硬化的动脉, 与人动脉粥样硬化相关的组织抽提物的大部分的弹性蛋白裂解 (elastolytic) 活性可以
- 30 被 E64, 一种非选择性的半胱氨酸蛋白酶抑制剂所抑制。

肿瘤发展和转移的特征在于肿瘤侵袭到相邻的组织以及癌症细胞脱离原发肿瘤和转移细胞浸润入器官。这些过程与细胞外基质蛋白质的降解相关并且因此需要蛋白酶解活性。已经在原发性乳腺肿瘤，以及乳腺肿瘤-衍生的骨转移中鉴定了组织蛋白酶 K (Littlewood-Evans 等, 癌症研究(Cancer Res.) 1997, 57, 5386-5390)。

已经鉴定了不同种类的化合物，例如醛类化合物， $\alpha$ -酮基酮基羰基化合物，卤代甲基酮类化合物，二偶氮甲基酮类化合物，(酰基氧)甲基酮类化合物，酮基甲基铈盐，环氧琥珀酰基化合物，乙烯基砷类化合物，氨基酮类化合物，和 酰肼类化合物作为半胱氨酸蛋白酶抑制剂 (Schirmeister 等, 化学综述 (Chem. Rev.) 1997, 97, 133-171; Veber 等, 美国国家科学院院刊(Proc. Natl. Acad. Sci. USA) 1997, 94, 14249-14254)。这些化合物的缺点包括缺乏选择性，不良的溶解度，快速的血浆清除和细胞毒性。因此，需要一种新的抑制剂，用于治疗由病理学水平的蛋白酶，特别是半胱氨酸蛋白酶，包括组织蛋白酶，特别是组织蛋白酶 K 引起的疾病。

本发明胍衍生物具有对半胱氨酸蛋白酶，更特别地对木瓜蛋白酶超家族的半胱氨酸蛋白酶，甚至更特别地对组织蛋白酶家族的半胱氨酸蛋白酶，最特别地对组织蛋白酶 K 的抑制活性。令人惊异地发现，这种对组织蛋白酶 K 的抑制作用相对于其它组织蛋白酶是选择性的。尽管式 (I) 的化合物很有效地抑制组织蛋白酶 K，但是抑制其它蛋白酶抑制剂，例如组织蛋白酶 S，组织蛋白酶 L 和组织蛋白酶 B 要弱得多。因此，式 (I) 的新的化合物用于特异性地抑制组织蛋白酶 K。相应地，它们用于那些与半胱氨酸蛋白酶相关的疾病，例如骨质疏松症，骨关节炎，类风湿性关节炎，肿瘤转移，肾小球肾炎，动脉粥样硬化，心肌梗塞，心绞痛，不稳定性心绞痛，中风，斑破裂 (plaque rupture)，一过性缺血发作，一时性黑朦，外周动脉阻塞性疾病，血管成形术和斯滕特印模放置后的再狭窄，腹主动脉瘤形成，炎症，自身免疫性疾病，疟疾，眼底组织细胞病变和呼吸疾病。相应地，本发明涉及预防性和/或治疗性治疗那些与半胱氨酸蛋白酶相关的疾病，例如骨质疏松症，骨关节炎，类风湿性关节炎，肿瘤转移，肾小球肾炎，动脉粥样硬化，心肌梗塞，心绞痛，不稳

定性心绞痛, 中风, 斑破裂 (plaque rupture), 一过性缺血发作, 一时性黑朦, 外周动脉阻塞性疾病, 血管成形术和斯滕特印模放置后的再狭窄, 腹主动脉瘤形成, 炎症, 自身免疫性疾病, 疟疾, 眼底组织细胞病变和呼吸疾病的方法, 该方法包括对人或动物给药一种式 (I) 的化合物。本发明也涉及含有式 (I) 的化合物和药用载体和/或辅剂的药物组合物。而且, 本发明涉及这些化合物制备治疗那些与半胱氨酸蛋白酶相关的疾病的药物的用途。本发明还涉及制备式 (I) 的化合物的方法。

除非另外指明, 用以下定义说明和定义用于描述本发明的各种术语的含义和范围。

10 在本说明书中, 术语 "低级" 用于指由 1-7 个, 优选地 1-4 个碳原子组成的基团。

术语 "烷基" 指 1-20 个碳原子, 优选地 1-16 个碳原子的支链或者直链的一价饱和的脂族烃基。烷基可以被例如卤素原子取代。

15 术语 "低级-烷基" 指 1-7 个碳原子, 优选地 1-4 个碳原子的支链或者直链一价烷基。此术语进一步地例举为诸如是甲基, 乙基, n-丙基, 异丙基, n-丁基, s-丁基, t-丁基 和类似基团的基团。

术语 "环烷基" 意指 3-10 碳原子, 优选地 3-6 碳原子的一价碳环基。

20 术语 "卤素" 意指氟, 氯, 溴 和 碘, 优选氟, 氯 和 溴, 并且更优选氯 和 溴。

术语 "烷氧基" 意指基团 R'-O-, 其中 R' 是烷基。术语 "低级-烷氧基" 意指基团 R'-O-, 其中 R' 是低级-烷基。

25 术语 "烯基", 单独或者与其它基团组合使用, 指含有烯键和多达 20, 优选地多达 16 个碳原子的支链或者直链的烃基残基。术语 "低级烯基" 指含有烯键和多达 7, 优选地多达 4 个碳原子的支链或者直链的烃基残基。

术语 "芳基" 涉及苯基或者萘基基团, 其可以任选地被烷基, 卤素, 羟基, 硝基, 烷氧基, 烷基羰基氧, 芳基, 芳基氧, 或者芳基烷氧基单-或者多取代。优选的取代基是低级-烷基, 氟, 氯, 溴, 羟基, 低级-烷氧基, 低级-烷基羰基氧, 苯基, 苯氧基, 芳基-低级-烷基, 芳基-低级-烷氧基。更优选的取代基是羟基, 甲基, 氯, 溴, 和甲氧基。该术语芳基进一步涉

30

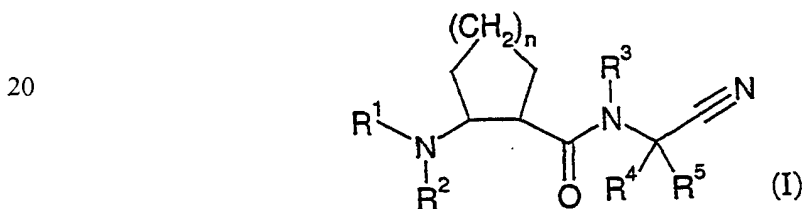
及取代的苯基，其是苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基基团。

术语 "杂芳基" 意指芳香族的 5-或者 6-元环，其含有 1, 2 或者 3 个选自氮, 氧或者硫的原子，例如呋喃基, 吡啶基, 1,2-, 1,3-和 1,4-二噁基, 噻吩基, 异噁唑基, 噁唑基, 咪唑基, 吡咯基, 其中呋喃基和噻吩基是优选的。术语 "杂芳基" 进一步意指双环芳香族基团，含有两个 5-或者 6-元环，其中的一个或者两个环可以含有 1, 2 或者 3 个选自氮, 氧或者硫的原子，例如苯并[1,2,5] 噁二唑或者苯并呋喃。杂芳基基团可以具有如上文中针对术语 "芳基"所述的取代模式。

术语 "药物可接受的盐"包括式(I)的化合物与无机或者有机酸，例如 10 氢氯酸, 氢溴酸, 硝酸, 硫酸, 磷酸, 柠檬酸, 甲酸, 马来酸, 乙酸, 琥珀酸, 酒石酸, 甲磺酸, 对甲苯磺酸和类似的酸的盐，这些酸对活的生物体是非毒性的。

术语 "药物可接受的酯" 包括式(I)的化合物与无机或者有机酸，例如 15 氢氯酸, 氢溴酸, 硝酸, 硫酸, 磷酸, 柠檬酸, 甲酸, 马来酸, 乙酸, 琥珀酸, 酒石酸, 甲磺酸, 对甲苯磺酸和类似的酸的酯，这些酸对活的生物体是非毒性的，其中的羟基已经被转化为相应的酯。

详细地说，本发明意指式(I)的化合物：



其中：

25  $R^1$  代表氢, 芳基,  $-CO-R^a$  或者  $-SO_2-R^b$ , 其中

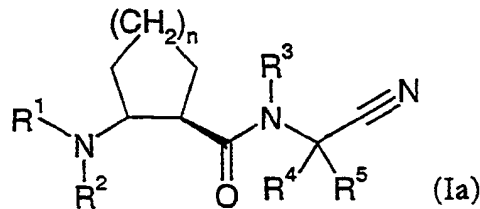
$R^a$  代表低级-烷基, 低级-烷氧基, 环烷基, 环烷基-低级-烷基, 环烷基-低级-烷氧基, 环烷基氧, 芳基, 芳基氧, 芳基-低级-烷基, 芳基-低级-烷氧基, 芳基氧-低级-烷基, 芳基-S-低级-烷基, 芳基-低级-烯基, 杂芳基, 杂芳基-低级-烷基, 或者杂芳基-低级-烷氧基,

30  $R^b$  代表芳基, 芳基-低级-烷基, 或者杂芳基

$R^2$  代表氢或者低级-烷基,  
 $R^3$  代表氢或者低级-烷基,  
 $R^4$  代表氢或者低级-烷基,  
 $R^5$  代表氢, 低级-烷基, 环烷基, 或者芳基,  
 5  $n$  是 1 或者 2,  
 及其药物可接受的盐和/或药物可接受的酯。

式(I)的化合物具有至少两个不对称的碳原子并且可以旋光纯的对映体或者外消旋体的形式存在。本发明包括所有的这些形式。优选的式(I)的化合物是式 (Ia)化合物,

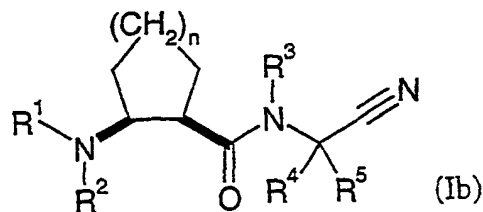
10



15

其中  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  和  $n$  是如上文所定义, 及其药物可接受的盐和/或药物可接受的酯。式 (Ia)化合物包括顺式-(cis-)和反式-化合物。其它优选的式(I)化合物是式(Ib)的顺式-化合物

20

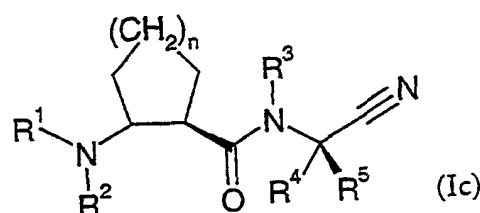


25

其中  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  和  $n$  是如上文所定义, 及其药物可接受的盐和/或药物可接受的酯。进一步优选的式(I)化合物是式(Ic)的化合物

30

5



其中  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  和  $n$  是如上文所定义, 及其药物可接受的盐和/或药物可接受的酯。式 (Ic) 化合物包括顺式-和反式-化合物。

10 其中  $n$  是 2 的式(I)化合物是优选的。其中  $R^2$ ,  $R^3$  和/或  $R^4$  代表氢的式(I)化合物也是优选的。另一个优选的实施方案是式(I)化合物, 其中  $R^5$  是芳基, 特别是那些化合物, 其中  $R^5$  是苯基或者萘基, 任选地被低级-烷基, 卤素, 羟基, 低级-烷氧基, 或者低级-烷基-羰基氧取代, 或者其中  $R^5$  是苯并[1,3]二氧基(benzo[1,3]dioxyl)。此外, 其中  $R^5$  代表苯基或者萘基, 任  
 15 选地被羟基, 甲氧, 甲基, 乙酸基(acetoxy), 氯或者溴取代, 或者其中  $R^5$  是苯并[1,3]二氧基的式(I)化合物也是优选的, 而  $R^5$  是苯基, 3-羟基-苯基, 3-甲氧-苯基, 4-甲氧-苯基, 3-甲基-苯基, 2,4-二甲氧-苯基, 3,4-二甲氧-苯基, 3-氯-苯基, 3-溴-苯基, 4-溴-苯基, 或者苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯-5-基是  
 20 尤其优选的。其它优选的式(I)化合物是那些其中  $R^5$  是氢的化合物。此外, 优选的式(I)化合物是那些其中  $R^5$  是环烷基, 更优选环丙基的化合物。

其中  $R^1$  代表  $-\text{CO}-R^a$  并且  $R^a$  如上定义的式(I)的化合物是优选的。其中  $R^1$  代表  $-\text{CO}-R^a$  并且  $R^a$  是环烷基, 环烷基-低级-烷基, 环烷基氧, 芳基, 芳基氧, 芳基-低级-烷基, 芳基-低级-烷氧基, 芳基氧-低级-烷基, 芳基-S-低级-烷基, 芳基-低级-烯基, 或者杂芳基-低级-烷氧基的式(I)的化合物是特别优选的。另一个优选的实施方案是式(I)的化合物, 其中  $R^1$  代表-  
 25  $\text{CO}-R^a$  并且  $R^a$  是苯基, 任选地被苯基, 氰基, 和/或氟取代, 或者  $R^a$  是苄基氧, 任选地被甲基, 氯, 氟, 甲氧, 硝基, 和/或  $\text{CF}_3$  取代, 或者  $R^a$  是苯基 1, 2-亚乙烯基 (phenylvinylene), 噻吩基-亚甲基-氧 (thiophenyl-methylene-oxy), 环戊基氧, 噻吩基-亚乙基-氧, 萘基氧, 噻吩基-1, 3-亚  
 30 丙基-氧, 或者苯氧基。尤其优选的是式(I)化合物, 其中  $R^1$  代表  $-\text{CO}-R^a$



并且  $R^a$  是苄基氧, 苯基 1, 2-亚乙烯基, 噻吩-2-基-亚甲基-氧, 或者噻吩-3-基-亚甲基-氧。另一个优选的实施方案涉及式(I)的化合物, 其中  $R^1$  代表  $-SO_2-R^b$  并且  $R^b$  如上定义。优选地,  $R^b$  代表苯基, 任选地被氯, 氰基和/或甲基羰基-氨基取代, 或者  $R^b$  是苄基或者苯并[1,2,5]噁二唑。最优选地,  $R^b$  代表 4-氯-苯基。另一个优选的实施方案涉及式(I)化合物, 其中  $R^1$  代表苯基, 任选地被乙氧基取代。其它优选的式(I)化合物是那些其中的  $R^1$  代表  $-CO-R^a$  并且  $R^a$  是苄基, 任选地被氯取代, 或者苯基, 任选地被低级-烷基, 低级-烷氧基, 或者氰基取代, 优选地是那些其中  $R^a$  是 4-乙基-苯基, 4-甲氧-苯基, 4-乙氧基-苯基, 4-氰基-苯基, 4-叔-丁基-苯基, 或者 4-氯-苄基的化合物。另一类优选的本发明的化合物是那些其中的  $R^1$  代表  $-CO-R^a$  并且  $R^a$  是杂芳基, 优选地是那些其中的  $R^a$  是 5-甲氧-苯并呋喃-2-基的化合物。

优选的式(I)化合物选自:

(1R,2R)-(2-{(S)-[氰基-(3-羟基-苯基)-甲基]-氨基甲酰基}-环己基)-氨基甲酸苄酯,

顺式-2-(3-苯基-丙烯酰氨基)-环己烷羧酸 [(R)-和(S)-氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-酰胺,

(R)-{2-[(S)-(氰基-苯基-甲基)-(R)-氨基甲酰基]-环己基}-氨基甲酸苄酯,

syn-{2-[(S)-(氰基-苯基-甲基)-氨基甲酰基]-环己基}-氨基甲酸苄酯,

顺式-(2-{(R)-和(S)-[氰基-(2,4-二甲氧-苯基)-甲基]-氨基甲酰基}-环己基)-氨基甲酸苄酯,

反式-2-(4-氯-苯磺酰氨基)-环己烷羧酸[氰基-(3-羟基-苯基)-甲基]-酰胺,

反式-{2-[(苯并 [1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-氰基-甲基)-氨基甲酰基]-环己基}-氨基甲酸苄酯,

顺式-(2-[[氰基-(3-羟基-苯基)-甲基]-氨基甲酰基]-环己基)-氨基甲酸苄酯,

反式-(2-[[氰基-(3-羟基-苯基)-甲基]-氨基甲酰基]-环己基)-氨基甲酸苄酯,

- 顺式-2-(3-苯基-丙烯酰氨基-环己烷羧酸 ((R)-和(S)-氰基-苯基-甲基-酰胺,
- (2-{{氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基}-氨基甲酰基}-环己基)-氨基甲酸苄酯 (1 顺式-外消旋物),
- 5 顺式-{{2-[(R)-和(S)-{氰基-m-甲苯基-甲基}-氨基甲酰基]-环己基}-氨基甲酸苄酯,
- (2-{{氰基-(3-羟基-苯基)-甲基}-氨基甲酰基}-环己基)-氨基甲酸 噻吩-3-基甲酯,
- 顺式-(2-{{(R)-和(S)-[氰基-(4-甲氧-苯基)-甲基]-氨基甲酰基}-环己基)-氨基甲酸苄酯,
- 10 顺式-(2-{{(R)-和(S)-[氰基-(3-甲氧-苯基)-甲基]-氨基甲酰基}-环己基)-氨基甲酸苄酯,
- 反式-(2-{{氰基-(3-羟基-苯基)-甲基}-氨基甲酰基}-环己基)-氨基甲酸 噻吩-2-基甲酯,
- 15 顺式-(2-{{(R)-和(S)-[(3-氯-苯基)-氰基-甲基]-氨基甲酰基}-环己基)-氨基甲酸苄酯,
- 顺式-{{2-[(氰基-苯基-甲基)-氨基甲酰基]-环己基}-氨基甲酸 苄酯,
- 反式-(2-{{[(3-溴-苯基)-氰基-甲基]-氨基甲酰基}-环己基)-氨基甲酸苄酯,
- 20 顺式-(2-{{(R)-和(S)-[(4-溴-苯基)-氰基-甲基]-氨基甲酰基}-环己基)-氨基甲酸苄酯,
- 顺式-(2-{{[(R)-和(S)-氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-氨基甲酰基}-环己基)-氨基甲酸环戊基酯,
- 反式-(2-{{氰基-(3-羟基-苯基)-甲基}-氨基甲酰基}-环己基)-氨基甲酸 2-噻吩-2-基-乙基酯,
- 25 反式-(2-{{氰基-(3-羟基-苯基)-甲基}-氨基甲酰基}-环己基)-氨基甲酸 2-甲基-苄酯,
- 反式-2-苯基甲磺酰氨基-环己烷羧酸 [氰基-(3-羟基-苯基)-甲基]-酰胺,
- 30 反式-(2-{{氰基-(3-羟基-苯基)-甲基}-氨基甲酰基}-环己基)-氨基

- 甲酸 2-氯-苄酯,  
顺式-(2-{(R)-和(S)-[(4-氯-苯基)-氰基-甲基]-氨基甲酰基}-环己基)-氨基甲酸 苄酯,  
顺式-2-{(R)-和(S)-[(3-羟基-苯基)-甲基]-氨基甲酰基}-环己基)-氨基甲酸 4-氟-苄酯,  
5 顺式-2-[(R)-和(S)-[(氰基-苯基-甲基)-氨基甲酰基]-环己基]-氨基甲酸 萘-2-基 酯,  
顺式-2-[(R)-和(S)-[(氰基-萘-2-基-甲基)-氨基甲酰基]-环己基]-氨基甲酸 苄酯,  
10 反式-(2-{(R)-和(S)-[(3-羟基-苯基)-甲基]-氨基甲酰基}-环己基)-氨基甲酸 3-噁吩-2-基-丙基 酯,  
反式-2-(4-氰基-苯磺酰氨基)-环己烷羧酸 [(R)-和(S)-[(3-羟基-苯基)-甲基]-氨基甲酰基]-环己基)-氨基甲酸 苄酯,  
15 顺式-乙酸 4-(R)-和(S)-[(2-苄基氧羰基氨基-环己烷羰基)-氨基]-氰基-甲基)-苯基 酯,  
反式-2-[(R)-和(S)-[(氰基-苯基-甲基)-氨基甲酰基]-环己基]-氨基甲酸 苄酯,  
顺式-N-(2-[(R)-和(S)-[(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-氨基甲酰基]-环己基)-苯甲酰胺,  
20 反式-(2-[(R)-和(S)-[(3-溴-4-甲氧-苯基)-氨基甲酰基]-环己基]-氨基甲酸 苄酯,  
顺式-2-[(R)-和(S)-[(氰基-萘-1-基-甲基)-氨基甲酰基]-环己基)-氨基甲酸 苄酯,  
25 反式-(2-[(R)-和(S)-[(3-羟基-苯基)-甲基]-氨基甲酰基]-环己基)-氨基甲酸 2-甲氧-苄酯,  
(1R,2R)-2-[(R)-[(3-羟基-苯基)-甲基]-氨基甲酰基]-环己基)-氨基甲酸 苄酯,  
反式-(2-[(R)-和(S)-[(3-溴-4-甲氧-苯基)-氨基甲酰基]-环己基)-氨基甲酸 苄酯,  
30

- 反式-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-氨基甲酸 苄酯,  
反式-(2-{{氰基-(3-羟基-苯基)-甲基}-氨基甲酰基}-环己基)-氨基甲酸  
3-氯-苄酯,  
反式-(2-{{氰基-(3-羟基-苯基)-甲基}-氨基甲酰基}-环己基)-氨基甲酸  
5 3-甲基-苄酯,  
顺式-联苯基-4-羧酸 (2-{{[(R)-和(S)-氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-氨基  
甲酰基}-环己基)-酰胺,  
顺式-{2-[(R)-和(S)-(氰基-苯基-甲基-氨基甲酰基)-环己基]-氨基甲酸  
苯基酯,  
10 反式-2-(4-乙酰基氨基-苯磺酰氨基)-环己烷羧酸 [氰基-(3-羟基-苯  
基)-甲基]-酰胺,  
顺式-N-{2-[(R)-和(S)-(氰基-苯基-甲基-氨基甲酰基)-环己基]-苯甲酰  
胺,  
反式-2-{{氰基-(3-羟基-苯基)-甲基}-氨基甲酰基}-环己基)-氨基甲酸  
15 3-甲氧-苄酯,  
反式-(2-{{氰基-(3-羟基-苯基)-甲基}-氨基甲酰基}-环己基)-氨基甲酸  
4-甲基-苄酯,  
顺式-{2-[(苯并 [1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-氰基-甲基)-氨基甲酰基]-  
环己基}-氨基甲酸 苄酯,  
20 反式-4-氰基-N-(2-{{氰基-(3-羟基-苯基)-甲基}-氨基甲酰基}-环己基)-  
苯甲酰胺,  
反式-(2-{{氰基-(3-羟基-苯基)-甲基}-氨基甲酰基}-环己基)-氨基甲酸  
4-甲氧-苄酯,  
顺式-2-(3-环戊基-丙酰氨基)-环己烷羧酸 [(R)-和(S)-氰基-(3,4-二甲氧  
25 -苯基)-甲基]-酰胺,  
(2-{{氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基}-氨基甲酰基}-环己基)-氨基甲酸  
苄酯 (1 顺式-外消旋物),  
顺式-{2-[(R)-和(S)-(氰基-苯基-甲基-氨基甲酰基)-环己基]-氨基甲酸  
4-硝基-苄酯,  
30 顺式-(2-{{[(R)-和(S)-氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-氨基甲酰基}-环己

- 基)-氨基甲酸 4-硝基-苄酯,
- 顺式-2-(3-苯基-丙酰氨基)-环己烷羧酸 [(R)-和(S)-氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-酰胺,
- 顺式-2-(环丙烷羰基-氨基)-环己烷羧酸 [(R)-和(S)-氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-酰胺,
- 5 顺式-{2-[(R)-和(S)-(氰基-苯基-甲基-氨基甲酰基)-环己基]}-氨基甲酸环戊基 酯,
- 反式-(2-[[氰基-(3-羟基-苯基)-甲基]-氨基甲酰基]-环己基)-氨基甲酸 3-p-甲苯基-丙基酯,
- 10 顺式-[2-((R)-和(S)-1-氰基-3-甲基-丁基氨基甲酰基)-环己基]-氨基甲酸 苄酯,
- 顺式-2-(2-苯氧基-乙酰基氨基)-环己烷羧酸 [(R)-和(S)-氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-酰胺,
- 反式-2-(2-苯氧基-乙酰基氨基)-环己烷羧酸 [氰基-(3-羟基-苯基)-甲
- 15 基]-酰胺,
- 顺式-(2-{(R)-和(S)-[氰基-(2,4-二甲基-苯基)-甲基]-氨基甲酰基}-环己基)-氨基甲酸 苄酯,
- 顺式-2-[2-(4-氯-苯氧基)-乙酰基氨基]-环己烷羧酸 [(R)-和(S)-氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-酰胺,
- 20 顺式-2-(2-苯基硫基-乙酰基氨基)-环己烷羧酸 ((R)-和(S)-氰基-苯基-甲基)-酰胺,
- 反式-(2-[[氰基-(3-羟基-苯基)-甲基]-氨基甲酰基]-环己基)-氨基甲酸 3-(4-氯-苯基)-丙基酯,
- 顺式-2-(2-苯基硫基-乙酰基氨基)-环己烷羧酸 [(R)-和(S)-氰基-(3,4-二甲
- 25 甲氧-苯基)-甲基]-酰胺,
- 反式-2-(苯并[1,2,5]噁二唑-4-磺酰氨基)-环己烷羧酸 [氰基-(3-羟基-苯基)-甲基]-酰胺,
- 反式-N-(2-[[氰基-(3-羟基-苯基)-甲基]-氨基甲酰基]-环己基)-4-氟-苯甲酰胺,
- 30 顺式-2-[2-(4-氯-苯氧基)-乙酰基氨基]-环己烷羧酸 ((R)-和(S)-氰基-苯

- 基-甲基-酰胺,
- 顺式-2-(3-苯基-丙酰氨基)-环己烷羧酸 (氰基-苯基-甲基)-酰胺,
- 顺式-2-苯基乙酰基氨基-环己烷羧酸 [(R)-和(S)-氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-酰胺,
- 5    顺式-2-苯基甲磺酰氨基-环己烷羧酸 [(R)-和(S)-氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-酰胺,
- 反式-2-(2-苯基硫基-乙酰基氨基)-环己烷羧酸 [氰基-(3-羟基-苯基)-甲基]-酰胺,
- 顺式-[2-((R)-和(S)-1-氰基-己基氨基甲酰基)-环己基]-氨基甲酸 苄
- 10 酯,
- 顺式-2-(2-苯氧基-乙酰基氨基-环己烷羧酸 ((R)-和(S)-氰基-苯基-甲基)-酰胺,
- 反式-异噁唑-5-羧酸 (2-[[氰基-(3-羟基-苯基)-甲基]-氨基甲酰基]-环己基)-酰胺,
- 15    顺式-2-(3-环己基羰基氨基)-环己烷羧酸 [(R)-和(S)-氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-酰胺,
- (2-[[氰基-(3-羟基-苯基)-甲基]-氨基甲酰基]-环己基)-氨基甲酸 4-三氟甲基-苄酯,
- 顺式-2-(环丁烷羰基-氨基)-环己烷羧酸 [(R)-和(S)-氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-酰胺,
- 20    顺式-2-[2-(4-氯-苯基)-乙酰基氨基]-环己烷羧酸 ((R)-和(S)-氰基-苯基-甲基)-酰胺,
- 顺式-2-(环戊烷羰基-氨基)-环己烷羧酸 ((R)-和(S)-氰基-苯基-甲基)-酰胺,
- 25    顺式-2-[2-(4-氯-苯基)-乙酰基氨基]-环己烷羧酸 [(R)-和(S)-氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-酰胺,
- (1S,2R)-{2-(R)-和(S)-[[氰基-苯基-甲基]-氨基甲酰基]-环己基}-氨基甲酸 苄酯,
- (1S,2R)-(2-(R)-和(S)-[[氰基-(3-甲氧-苯基)-甲基]-氨基甲酰基]-环己基)-氨基甲酸苄酯,
- 30

反式-N-(2-{{氰基-(3-羟基-苯基)-甲基}-氨基甲酰基}-环己基)-4-氟-苯甲酰胺,

顺式-2-(2-苄基氧-乙酰基氨基)-环己烷羧酸 [(R)-和(S)-氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-酰胺,

5 反式-2-(2-噻吩-2-基-乙酰基氨基)-环己烷羧酸 [氰基-(3-羟基-苯基)-甲基]-酰胺,

顺式-[2-((R)-和(S)-1-氰基-丙基氨基甲酰基)-环己基]-氨基甲酸 苄酯,

顺式-2-苯基乙酰基氨基-环己烷羧酸 ((R)-和(S)-氰基-苯基-甲基-酰胺,

10 顺式-2-(2-苄基氧-乙酰基氨基-环己烷羧酸 ((R)-和(S)-氰基-苯基-甲基-酰胺,

顺式-2-(环丙烷羰基-氨基-环己烷羧酸 ((R)-和(S)-氰基-苯基-甲基-酰胺,

15 顺式-2-(3-环戊基-丙酰氨基-环己烷羧酸 ((R)-和(S)-氰基-苯基-甲基-酰胺,

顺式-2-(环戊烷羰基-氨基)-环己烷羧酸 [(R)-和(S)-氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-酰胺,

反式-噻吩-2-羧酸 (2-{{氰基-(3-羟基-苯基)-甲基}-氨基甲酰基}-环己基)-酰胺,

20 顺式-2-(3-苯基-丙酰氨基-环己烷羧酸 ((R)-和(S)-氰基-苯基-甲基-酰胺,

顺式-2-苯基甲磺酰氨基-环己烷羧酸 ((R)-和(S)-氰基-苯基-甲基-酰胺,

25 反式-(2-{{氰基-(3-甲氧-苯基)-甲基}-氨基甲酰基}-环己基)-氨基甲酸 苄酯,

顺式-2-(4-乙氧基-苯基氨基)-环己烷羧酸 [氰基-(3-羟基-苯基)-甲基]-酰胺,

2-(4-乙氧基-苯基氨基)-环己烷羧酸 (氰基-苯基-甲基)-酰胺,

30 顺式-2-(4-乙氧基-苯基氨基)-环己烷羧酸 [(3-溴-苯基)-氰基-甲基]-酰胺,

- 顺式-2-(4-乙氧基-苯基氨基)-环己烷羧酸 (苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-氰基-甲基)-酰胺,
- 顺式-2-(4-乙氧基-苯基氨基)-环己烷羧酸 [氰基-(4-甲氧-苯基)-甲基]-酰胺,
- 5 顺式-2-苯基氨基-环己烷羧酸 (苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-氰基-甲基)-酰胺,
- 2-苯基氨基-环己烷羧酸 (氰基-苯基-甲基)-酰胺,
- 顺式-(2-{(R)-和(S)-[氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-氨基甲酰基}-环戊基)-氨基甲酸苄酯,
- 10 反式-(2-{(3-氯-苯基-氰基-甲基)-氨基甲酰基}-环戊基)-氨基甲酸苄酯,
- 反式-(2-[[氰基-(3-甲氧-苯基-甲基)-氨基甲酰基]-环戊基]-氨基甲酸苄酯,
- 反式-{2-[[氰基-苯基-甲基-氨基甲酰基]-环戊基]-氨基甲酸苄酯,和
- 15 反式-{2-[[氰基-m-甲苯基-甲基-氨基甲酰基]-环戊基]-氨基甲酸苄酯,
- 及其药物可接受的盐和/或药物可接受的酯。
- 尤其优选的通式(I)化合物是
- (1R,2R)-(2-{(S)-[氰基-(3-羟基-苯基)-甲基]-氨基甲酰基}-环己基)-氨基甲酸苄酯,
- 20 顺式-2-(3-苯基-丙烯酰氨基)-环己烷羧酸 [(R)-和(S)-氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-酰胺,
- (R)-{2-[(S)-(氰基-苯基-甲基)-(R)-氨基甲酰基]-环己基}-氨基甲酸苄酯,
- 25 syn-{2-[(S)-(氰基-苯基-甲基)-氨基甲酰基]-环己基}-氨基甲酸苄酯,
- 顺式-(2-{(R)-和(S)-[氰基-(2,4-二甲氧-苯基)-甲基]-氨基甲酰基}-环己基)-氨基甲酸苄酯,
- 反式-2-(4-氯-苯磺酰氨基)-环己烷羧酸[氰基-(3-羟基-苯基)-甲基]-酰胺,
- 30 反式-{2-[(苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-氰基-甲基)-氨基甲酰基]-环



- 己基}-氨基甲酸苄酯,
- 顺式-(2-{{[氰基-(3-羟基-苯基)-甲基]-氨基甲酰基}}-环己基)-氨基甲酸苄酯,
- 反式-(2-{{[氰基-(3-羟基-苯基)-甲基]-氨基甲酰基}}-环己基)-氨基甲酸苄酯,
- 5 顺式-2-(3-苯基-丙烯酰氨基-环己烷羧酸 ((R)-和(S)-氰基-苯基-甲基-酰胺,
- (2-{{[氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-氨基甲酰基}}-环己基)-氨基甲酸苄酯 (1 顺式-外消旋物),
- 10 顺式-{{2-[(R)-和(S)-[氰基-m-甲苯基-甲基]-氨基甲酰基}}-环己基}-氨基甲酸苄酯,
- (2-{{[氰基-(3-羟基-苯基)-甲基]-氨基甲酰基}}-环己基)-氨基甲酸 噻吩-3-基甲酯,
- 顺式-(2-{{(R)-和(S)-[氰基-(4-甲氧-苯基)-甲基]-氨基甲酰基}}-环己基)-氨基甲酸苄酯,
- 15 顺式-(2-{{(R)-和(S)-[氰基-(3-甲氧-苯基)-甲基]-氨基甲酰基}}-环己基)-氨基甲酸苄酯,
- 反式-(2-{{[氰基-(3-羟基-苯基)-甲基]-氨基甲酰基}}-环己基)-氨基甲酸 噻吩-2-基甲酯,
- 20 顺式-(2-{{(R)-和(S)-[(3-氯-苯基)-氰基-甲基]-氨基甲酰基}}-环己基)-氨基甲酸苄酯,
- 顺式-{{2-[(氰基-苯基-甲基)-氨基甲酰基}}-环己基}-氨基甲酸苄酯,
- 反式-(2-{{[(3-溴-苯基)-氰基-甲基]-氨基甲酰基}}-环己基)-氨基甲酸苄酯,
- 25 顺式-(2-{{(R)-和(S)-[(4-溴-苯基)-氰基-甲基]-氨基甲酰基}}-环己基)-氨基甲酸苄酯, 和
- 顺式-(2-{{(R)-和(S)-[氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-氨基甲酰基}}-环戊基)-氨基甲酸苄酯,
- 和药物可接受的酯。
- 30 其它优选的式(I)化合物是选自如下的那些化合物:

- 顺式{2-[(氰基-环丙基-甲基)-氨基甲酰基]-环己基}-氨基甲酸苄酯,  
顺式-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-氨基甲酸 2-氯-苄酯,  
顺式-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-氨基甲酸 2-溴-苄酯,  
顺式-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-氨基甲酸 3-硝基-苄酯,  
5 顺式-[4-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-氨基甲酸 4-氯-苄酯,  
顺式-[4-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-氨基甲酸 3,4-二氯-苄酯,  
顺式-[4-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-氨基甲酸 3-氯-苄酯,  
反式-[4-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-氨基甲酸 2-氯-苄酯,  
反式-[4-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-氨基甲酸 2-溴-苄酯,  
10 反式-[4-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-氨基甲酸 3-硝基-苄酯,  
反式-[4-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-氨基甲酸 苯基酯,  
反式-[4-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-氨基甲酸 3,4-二氯-苄酯,  
顺式-5-甲氧-苯并呋喃-2-羧酸 [2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-酰胺,  
15 反式-5-甲氧-苯并呋喃-2-羧酸 [2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-酰胺,  
反式-N-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-2-氯-4-氟-苯甲酰胺,  
反式-N-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-2-甲氧-3-甲基-苯甲酰胺,  
反式-N-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-2,6-二氯-4-甲氧-苯甲酰胺,  
20 胺,  
顺式-N-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-3-氟-4-甲基-苯甲酰胺,  
顺式-N-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-3-氯-4-甲基-苯甲酰胺,  
反式-N-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-3-溴-4-甲基-苯甲酰胺,  
反式-N-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-4-氰基甲基-苯甲酰胺,  
25 顺式-N-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-3,5-二-三氟甲基-苯甲酰胺,  
胺,  
顺式-N-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-4-叔-丁基-苯甲酰胺,  
顺式-N-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-3-氯-6-甲氧-苯甲酰胺,  
反式-N-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-3-氯-6-甲氧-苯甲酰胺,  
30 顺式-N-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-3-氯-苯甲酰胺,

- 顺式-N-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-3-乙酰基氨基-苯甲酰胺,  
反式-N-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-3-乙酰基氨基-苯甲酰胺,  
顺式-N-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-4-乙酰基氨基-苯甲酰胺,  
反式-N-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-4-乙酰基氨基-苯甲酰胺,  
5 顺式-N-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-4-乙酰基-苯甲酰胺,  
反式-N-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-4-乙酰基-苯甲酰胺,  
顺式-N-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-2-氯-5-(甲硫基)-苯甲酰胺,  
胺,
- 顺式-N-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-2,3-二氯-苯甲酰胺,  
10 反式-N-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-2,3-二氯-苯甲酰胺,  
顺式-N-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-2,4-二氯-苯甲酰胺,  
顺式-N-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-2,5-二氯-苯甲酰胺,  
顺式-N-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-2,6-二氯-苯甲酰胺,  
顺式-N-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-3,4-二氯-苯甲酰胺,  
15 反式-N-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-3,4-二氯-苯甲酰胺,  
顺式-N-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-3,4-二氯-苯甲酰胺,  
反式-N-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-3,5-二氯-苯甲酰胺,  
顺式-2-{{2(4-氯苯基)乙酰基}氨基}-N-[氰基(环丙基)甲基]环己烷甲酰胺,  
胺,
- 20 顺式-N-[氰基(环丙基)甲基]-2-{{3-(3-甲氧苯基)丙酰基}氨基}环己烷甲酰胺,  
顺式-N-[2-({[氰基(环丙基)甲基]氨基}羰基)环己基]-4-乙基苯甲酰胺,  
顺式-N-[2-({[氰基(环丙基)甲基]氨基}羰基)环己基]-4-乙氧基苯甲酰胺,  
胺,
- 25 顺式-N-[2-({[氰基(环丙基)甲基]氨基}羰基)环己基]-4-甲氧苯甲酰胺,  
反式-N-[2-({[氰基(环丙基)甲基]氨基}羰基)环己基]-4-甲氧苯甲酰胺,  
反式-N-[2-({[氰基(环丙基)甲基]氨基}羰基)环己基]-4-乙基苯甲酰胺,  
顺式-N-[2-({[氰基(环丙基)甲基]氨基}羰基)环己基]-3,4-二氟苯甲酰胺,  
胺,
- 30 顺式-N-[2-({[氰基(环丙基)甲基]氨基}羰基)环己基]-4-氰基苯甲酰胺,

顺式-N-[2-({[氰基(环丙基)甲基]氨基}羰基)环己基]-4-叔-丁基苯甲酰胺, 和

顺式-N-[2-({[氰基(环丙基)甲基]氨基}羰基)环己基]-3,4,5-三甲氧苯甲酰胺,

5 和其药物可接受的酯。

其它尤其优选的式(I)化合物是

顺式-5-甲氧-苯并呋喃-2-羧酸 [2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-酰胺,

反式-5-甲氧-苯并呋喃-2-羧酸 [2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-酰胺,

10 顺式-2-{{(4-氯苯基)乙酰基}氨基}-N-[氰基(环丙基)甲基]环-己烷甲酰胺,

顺式-N-[2-({[氰基(环丙基)甲基]氨基}羰基)环己基]-4-乙基苯甲酰胺,

顺式-N-[2-({[氰基(环丙基)甲基]氨基}羰基)环己基]-4-乙氧基苯甲酰胺,

15 胺,

顺式-N-[2-({[氰基(环丙基)甲基]氨基}羰基)环己基]-4-甲氧苯甲酰胺,

反式-N-[2-({[氰基(环丙基)甲基]氨基}羰基)环己基]-4-甲氧苯甲酰胺,

反式-N-[2-({[氰基(环丙基)甲基]氨基}羰基)环己基]-4-乙基苯甲酰胺,

顺式-N-[2-({[氰基(环丙基)甲基]氨基}羰基)环己基]-4-氰基苯甲酰胺,

20 和

顺式-N-[2-({[氰基(环丙基)甲基]氨基}羰基)环己基]-4-叔-丁基苯甲酰胺,

及其药物可接受的酯。

本发明也涉及上述化合物用于治疗或预防那些与半胱氨酸蛋白酶相关的疾病的用途, 而这些疾病例如骨质疏松症, 骨关节炎, 类风湿性关节炎, 肿瘤转移, 肾小球肾炎, 动脉粥样硬化, 心肌梗塞, 心绞痛, 不稳定性心绞痛, 中风, 斑破裂 (plaque rupture), 瞬时性局部缺血发作, 一时性黑朦, 外周动脉阻塞性疾病, 血管成形术和斯滕特印模放置后的再狭窄, 腹主动脉瘤形成, 炎症, 自身免疫性疾病, 疟疾, 眼底组织细胞病变和呼吸疾病。在一个优选的实施方案中, 本发明涉及上述化合物

30

用于治疗或预防骨质疏松症，不稳定性心绞痛，或者斑破裂 (plaque rupture)的用途。

并且，本发明也涉及用作治疗活性物质的上述化合物，特别是用作与半胱氨酸蛋白酶相关的疾病的治疗活性剂的上述化合物，其中的与半胱氨酸蛋白酶相关的疾病例如骨质疏松症，骨关节炎，类风湿性关节炎，肿瘤转移，肾小球肾炎，动脉粥样硬化，心肌梗塞，心绞痛，不稳定性心绞痛，中风，斑破裂 (plaque rupture)，瞬时性局部缺血发作，一时性黑朦，外周动脉阻塞性疾病，血管成形术和斯滕特印模放置后的再狭窄，腹主动脉瘤形成，炎症，自身免疫性疾病，疟疾，眼底组织细胞病变和呼吸疾病。在一个优选的实施方案中，本发明涉及用作骨质疏松症，不稳定性心绞痛，或者斑破裂 (plaque rupture)的治疗活性物质的上述化合物。

本发明也涉及含有上述化合物和药用载体和/或辅剂的药物组合物，特别是用于与半胱氨酸蛋白酶相关的疾病的药物组合物，其中的与半胱氨酸蛋白酶相关的疾病例如骨质疏松症，骨关节炎，类风湿性关节炎，肿瘤转移，肾小球肾炎，动脉粥样硬化，心肌梗塞，心绞痛，不稳定性心绞痛，中风，斑破裂 (plaque rupture)，瞬时性局部缺血发作，一时性黑朦，外周动脉阻塞性疾病，血管成形术和斯滕特印模放置后的再狭窄，腹主动脉瘤形成，炎症，自身免疫性疾病，疟疾，眼底组织细胞病变和呼吸疾病。在一个优选的实施方案中，本发明涉及用于骨质疏松症，不稳定性心绞痛，或者斑破裂 (plaque rupture)的含有上述的化合物和药用载体和/或辅剂的药物组合物。

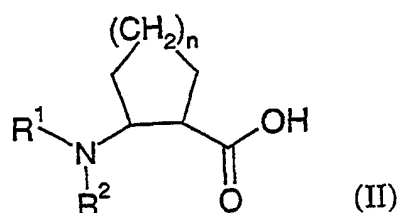
本发明的进一步的实施方案涉及上文定义的化合物在制备治疗或预防那些与半胱氨酸蛋白酶相关的疾病的药物中的用途，其中的与半胱氨酸蛋白酶相关的疾病例如骨质疏松症，骨关节炎，类风湿性关节炎，肿瘤转移，肾小球肾炎，动脉粥样硬化，心肌梗塞，心绞痛，不稳定性心绞痛，中风，斑破裂 (plaque rupture)，瞬时性局部缺血发作，一时性黑朦，外周动脉阻塞性疾病，血管成形术和斯滕特印模放置后的再狭窄，腹主动脉瘤形成，炎症，自身免疫性疾病，疟疾，眼底组织细胞病变和呼吸疾病。在一个优选的实施方案中，本发明涉及上文定义的化合物在

制备治疗或预防骨质疏松症，不稳定性心绞痛，或者斑破裂 (plaque rupture) 的药物中的用途。

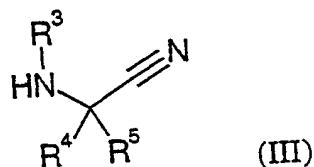
本发明的另一个实施方案涉及一种预防性和/或治疗性治疗在其中组织蛋白酶 K 起着重要的病理学作用的疾病的方法,该方法包括对人或动物给药一种上文定义的化合物,所述的在其中组织蛋白酶 K 起着重要的病理学作用的疾病例如骨质疏松症,骨关节炎,类风湿性关节炎,肿瘤转移,肾小球肾炎,动脉粥样硬化,心肌梗塞,心绞痛,不稳定性心绞痛,中风,斑破裂 (plaque rupture), 瞬时性局部缺血发作,一时性黑朦,外周动脉阻塞性疾病,血管成形术和斯滕特印模放置后的再狭窄,腹主动脉瘤形成,炎症,自身免疫性疾病,疟疾,眼底组织细胞病变和呼吸疾病。在一个优选的实施方案中,本发明涉及一种预防性和/或治疗性治疗骨质疏松症,不稳定性心绞痛,或者斑破裂 (plaque rupture) 的方法,该方法包括对人或动物给药一种上文定义的化合物。

本发明进一步涉及一种制备式 (I)的化合物的方法,该方法包括:

a) 式 (II)的化合物



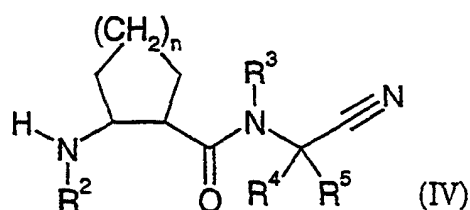
与式 (III) 的化合物反应



其中  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5$  和  $n$  具有上文中给出的含义,  
或者

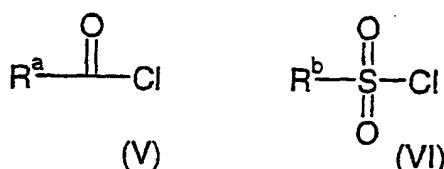
b) 式 (IV)的化合物

5



与式 (V), 或者(VI)的化合物反应

10



15

其中  $R^2, R^3, R^4, R^5, R^a, R^b$  和  $n$  具有上文中给出的含义。

本发明也涉及一种上述的方法, 该方法包括制备药物可接受的盐和/或药物可接受的酯。可以在该方法的不同阶段, 例如用式 (I)的化合物或者相应的原料, 实现该酯和/盐的形成。

20

式 (II)的化合物与式 (III) 的化合物的反应可以通过本领域的普通技术人员周知的各种方法完成。该反应可以方便地如下进行: 在 MeCN 中溶解化合物 (II), 化合物 (III), TPTU (O-1,2-二氢-2-氧代-1-吡啶基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐) 和 Hünigsbase (N-乙基二异丙基胺) 和在室温下搅拌该混合物 6-16 小时。可以浓缩该反应混合物并且可以通过本领域的普通技术人员周知的各种方法获得该产物, 例如通过萃取和柱色谱。备选地, 式 (II)的化合物可以溶解在  $CH_2Cl_2$  中, 并且与式 (III) 的化合物在 N-甲基吗啉, HOBT 和 EDCI 的存在下在室温下反应 6-16 小时。该产物可以通过本身已知的方法分离, 例如通过萃取和 HPLC。

25

30

式 (IV)的化合物与式 (V)或者(VI)的化合物的反应可以方便地如下进行: 在  $CH_2Cl_2$  中制备化合物 (IV) 的溶液, 并且加入化合物 (V)或者(VI) 在  $CH_2Cl_2$  中溶液。向此混合物中, 加入三乙基胺, 并且在室温下振摇 6 -

16 小时后，加入甲酸。该产物可以通过本身已知的方法分离和纯化，例如通过蒸发溶剂和 HPLC。

为了制备式 (I)的化合物的药物可接受的盐和/或药物可接受的酯，可能起始于式 (I)的化合物制备相应的酯和/或盐。也可能在更早的阶段形成该酯和/或盐，例如形成相应的原料的相应的酯和/或盐。上述定义的制备式 (I)的化合物的药物可接受的盐和/或药物可接受的酯的方法是本领域周知的。

式 (II)的化合物可以通过本领域的普通技术人员已经周知的的各种方法制备。方便地，该相应的氨基酸按照类似于实施例中所述的的方法连接到所需的取代基  $R^1$ 。通过本身周知的方法，例如通过萃取和蒸发溶剂，分离该所得的化合物 (II)。

式(III)的化合物可以方便地通过如下方法获得：加入相应的醛在  $CH_2Cl_2$  中的溶液到在  $0^\circ C$  的  $NH_4Cl$  和  $NaCN$  在  $H_2O$  和  $MeOH$  中的溶液中。搅拌该混合物并且让其温至室温。加入  $NH_3$  溶液并且完成该反应后，通过本领域的普通技术人员周知的各种方法分离并且纯化该所得的式 (III)的化合物，例如萃取。可以通过本身已知的各种方法制备相应的氢氯酸盐。

式 (III)的受性化合物可以方便地通过加入碳酸氢铵到在  $15^\circ C$  下的混合的酸酐(从合适的 t-BOC 保护的氨基酸和二碳酸二-叔-丁酯制备)而获得。将该反应混合物在室温下搅拌 1-5 h。该反应完成后，通过本领域的普通技术人员周知的各种方法分离并且纯化该所得的 t-BOC 保护的氨基酸酰胺，例如通过萃取。将该 Boc 保护的氨基酸酰胺和三乙基胺溶解在  $0^\circ C$  下的 THF 和三氟乙酸酐中。在  $-10^\circ C$  下搅拌该混合物 2h。例如通过蒸发溶剂和快速色谱分离并且纯化该所得的中间产物后，该 t-BOC 保护基团可以在乙酸中用 HCl 除去以得到所需的式(III)的化合物。

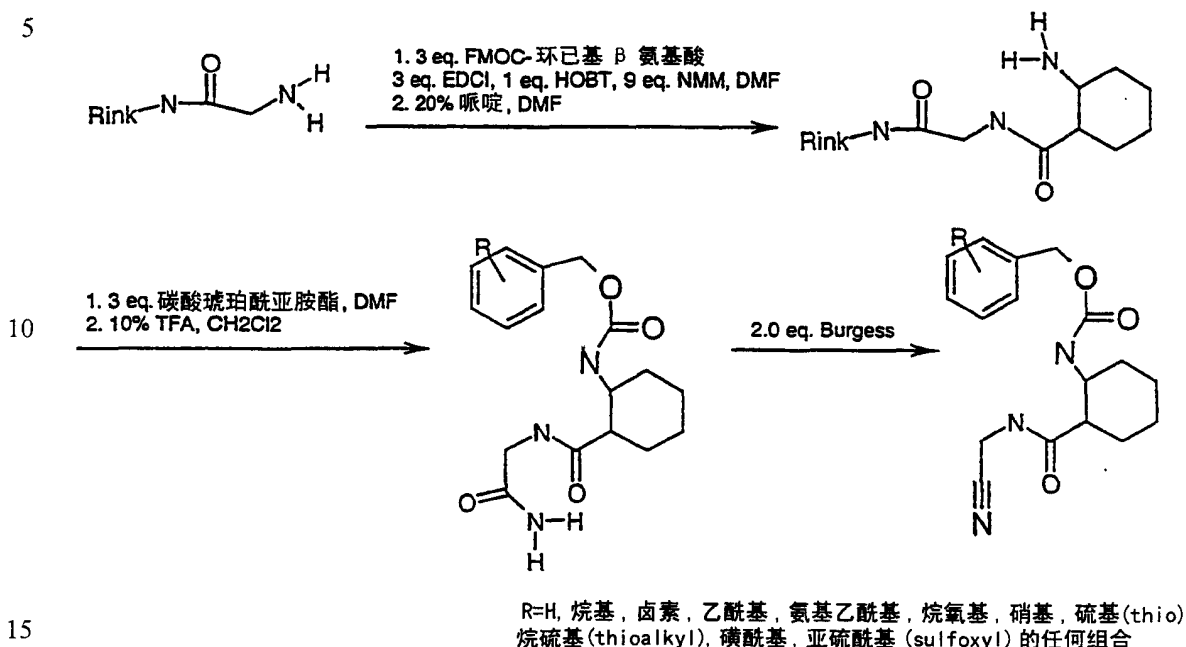
式 (IV)的化合物可以方便地通过类似于上述的方法将相应的 t-BOC 保护的氨基酸与式 (III)的化合物反应而获得。例如通过蒸发溶剂和快速色谱分离并且纯化该所得的中间产物后，该 t-BOC 保护基团可以用三氟乙酸除去以得到所需的式(IV)的化合物。

式 (V)和(VI)的化合物或者是市售的的或者是可以本领域周知的各种



方法制备的。

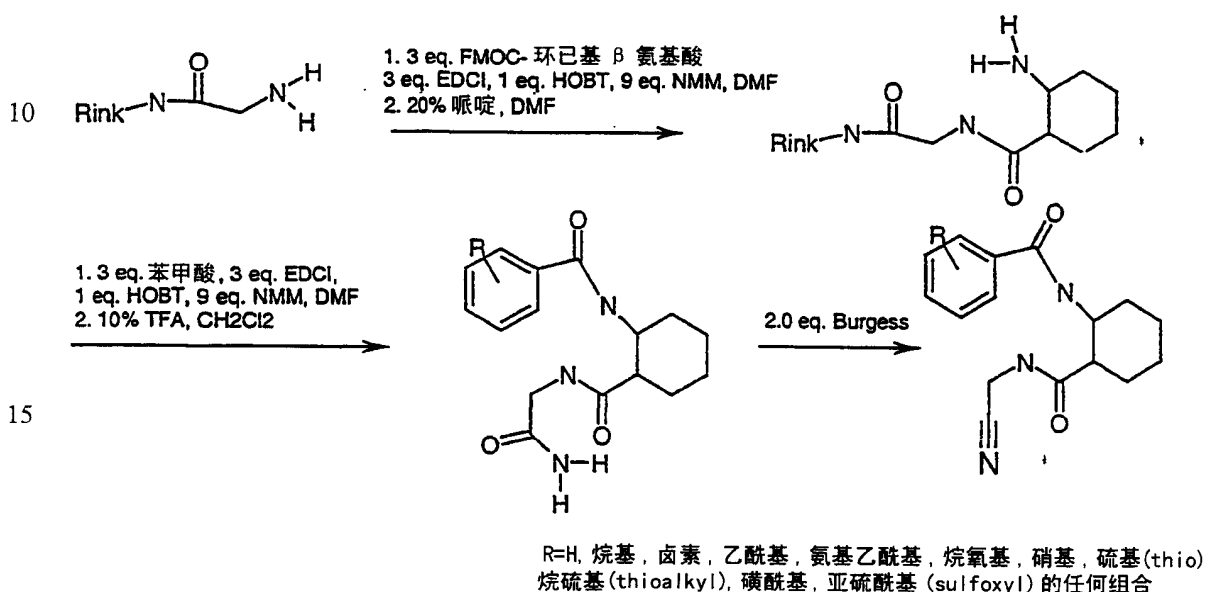
以下的方案(对应于实验部分的方法 G)给出了通过固相合成制备本发明的化合物的另一种可能性。



向在 DMF 中的 1eq 的结合甘氨酸的 Rink 树脂 (参见 Rink, Tetrahedron Lett. 1987, 28, 3787)中加入 1 eq 的离析物 1(环己烷羧酸 衍生物), EDCI, HOBT,和 NMM (N-甲基吗啉)。在 RT 振摇该反应物过夜。除  
20 去溶剂和用二氯甲烷, 甲醇,和再用二氯甲烷洗涤该树脂。然后, 将该树脂悬浮在 DMF 中和加入 20% 哌啶。在 RT 30 分钟的反应时间后, 过滤除去溶剂。用二氯甲烷, 甲醇,和再用二氯甲烷洗涤该树脂。将该树脂再次悬浮在 DMF 中和加入 3eq.的相应的碳酸琥珀酸亚胺酯(离析物 2)。在 RT 振摇该反应物过夜。然后, 过滤树脂, 并且用二氯甲烷, 甲醇, 和再  
25 用二氯甲烷洗涤该树脂。然后, 将该树脂悬浮在 10% 的三氟乙酸的二氯甲烷的溶液中。在 RT 30 分钟的反应时间后, 过滤溶剂并且用二氯甲烷洗涤。浓缩该滤液至干得到该酰胺。用 Burgess 试剂(甲氧羰基氨磺酰-三乙基氢氧化铵, 参见 Burgess, E. M. Atkins, G. M. J. Am. Chem. Soc. 1968, 90, 4744)对该酰胺进行脱水。在二氯甲烷或者在反式的情况下的 1,4-二噁烷中稀释该酰胺。加入 1eq. Burgess 试剂, 并且在 RT 搅拌该反应物 2 h,  
30

此后，加入第 2eq. Burgess 试剂，并且搅拌该反应物另外的 2h。蒸干该粗反应混合物，并且然后，在乙酸乙酯稀释。通过本领域的普通技术人员周知的各种方法分离并且纯化该所需的化合物，例如通过萃取和制备性 HPLC。

5 以下的方案(对应于实验部分的方法 H)给出了通过固相合成制备本发明的化合物的另一种可能性。



20 向在 DMF 中的 1eq 的结合甘氨酸的 Rink 树脂 (参见 Rink, Tetrahedron Lett. 1987, 28, 3787)中加入 1 eq 的离析物 1(环己烷羧酸 衍生物), EDCI, HOBT,和 NMM。在 RT 振摇该反应物过夜。除去溶剂和用二氯甲烷, 甲醇, 和再用二氯甲烷洗涤该树脂。然后, 将该树脂悬浮在 DMF 中和加入 20% 哌啶。在 RT 30 分钟的反应时间后, 过滤除去溶剂。用二氯甲烷, 甲醇, 和再用二氯甲烷洗涤该树脂。将该树脂再次悬浮在 DMF 中和加入 3eq.的相应的羧酸(离析物 2), 以及 EDCI, HOBT,和 NMM。在 RT 振摇该反应物过夜。然后, 过滤树脂, 并且用二氯甲烷, 甲醇, 和再用二氯甲烷洗涤该树脂。然后, 将该树脂悬浮在 10% 的三氟乙酸的二氯甲烷的溶液中。在 RT 30 分钟的反应时间后, 过滤溶剂并且用二氯甲烷

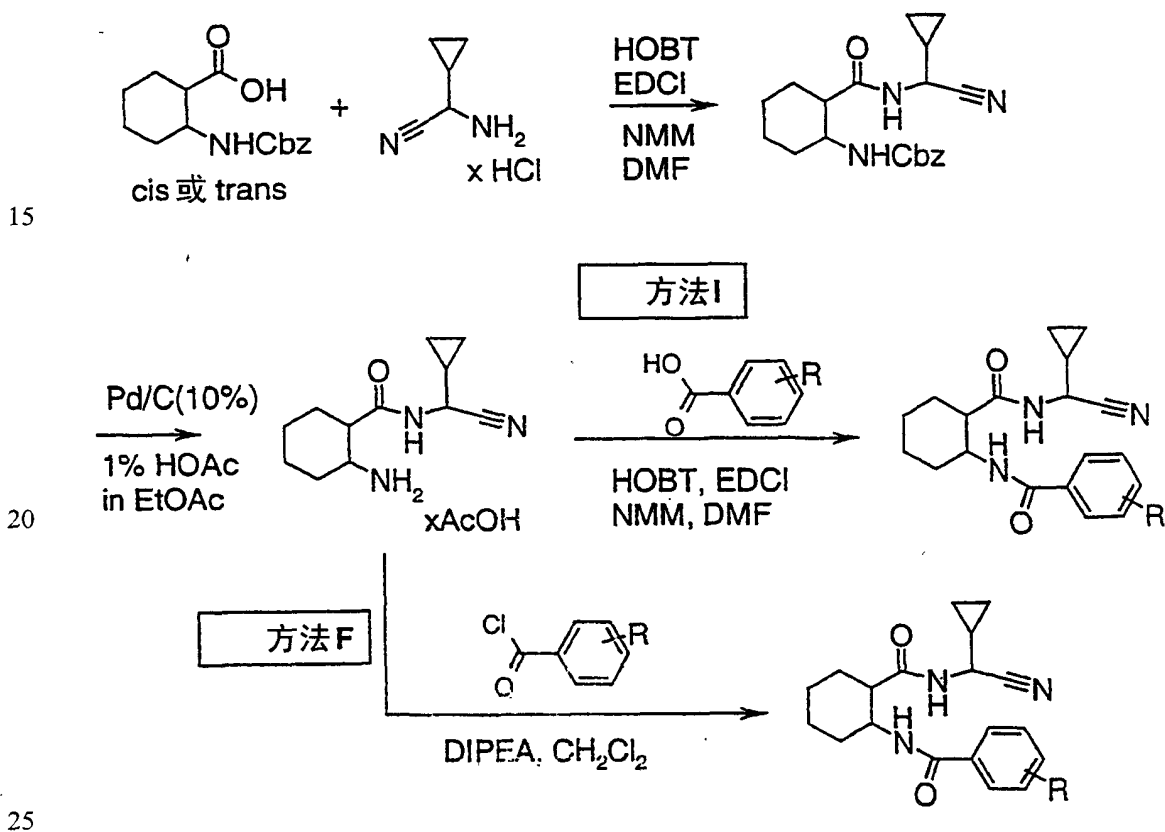
25

30 洗涤。浓缩该滤液至干得到该酰胺。用 Burgess 试剂(甲氧羰基氨磺酰-三

乙基氢氧化铵, 参见 Burgess, E. M. Atkins, G. M. J. Am. Chem. Soc. 1968, 90, 4744)对该酰胺进行脱水。在二氯甲烷或者在反式的情况下的 1,4-二噁烷中稀释该酰胺。加入 1eq. Burgess 试剂, 并且在 RT 搅拌该反应物 2 h, 此后, 加入第 2eq. Burgess 试剂, 并且搅拌该反应物另外的 2h。蒸干该粗反应混合物, 并且然后, 在乙酸乙酯稀释。通过本领域的普通技术人员周知的各种方法分离并且纯化该所需的化合物, 例如通过萃取和制备性 HPLC。

用于通过固相合成制备化合物的所有的离析物或者是市售的或者是可以本领域周知的各种方法制备的。

以下的方案(对应于实验部分的方法 I 和 F)给出了制备本发明的化合物的另一种可能性。



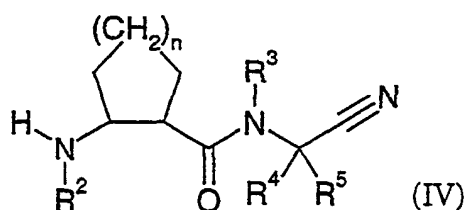
I) 将 HOBT 加入到该酸的 DMF 溶液中。在室温下搅拌该混合物 1 小时, 并且加入 2-氨基-环己烷羧酸(1-氰基-1-环丙基-甲基)-酰胺 乙酸盐, EDCI 和 NMM (N-甲基吗啉)。在室温下搅拌该混合物过夜并且浓缩。通过本领域的普通技术人员周知的各种方法分离并且纯化该所需的化合物, 例如通过萃取和制备性 TLC。

F) 将 DIPEA (二异丙基乙基胺)加入到 2-氨基-环己烷羧酸(1-氰基-1-环丙基-甲基)-酰胺乙酸盐的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液中。在室温下搅拌该混合物 45 分钟。加入酰氯, 并且在  $\text{N}_2$  下在室温下搅拌该反应混合物过夜。通过本领域的普通技术人员周知的各种方法分离并且纯化该所需的化合物, 例如通过萃取和制备性 TLC (PathF)。

该分离的顺式-和反式-型的产物通过起始于相应的顺式-和反式-型的环己烷衍生物而获得。

该本发明涉及通过上述的任一项的方法制备的所有的式 (I) 的化合物。

10 本发明也涉及式 (IV) 化合物



15

其中  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  和  $n$  具有上文中给出的含义。

在室温下, 在 96-孔不透明的白色聚苯乙烯孔板(Costar)中测定了这些化合物对组织蛋白酶 K, S, L 和 B 的抑制活性。该组织蛋白酶 K 抑制活性的具体检测过程如下:

20 将 5 ul 的在 5 mM 磷酸钠, NaCl 15 mM pH 7.4 (含有 1% DMSO) (终浓度: 10-0.0001  $\mu\text{M}$ ) 稀释的抑制剂用 35 ul 的在检测缓冲液(100 mM 乙酸钠 pH 5.5, 含有 5 mM EDTA 和 20 mM 半胱氨酸)中稀释的人重组组织蛋白酶 K (终浓度: 1 nM) 预温育 10 分钟。加入 10 ul 的在检测缓冲液稀释的荧光底物 Z-Leu-Arg-MCA (终浓度: 5  $\mu\text{M}$ )后, 每 45 sec. 测定荧光(在 390 nm 激发 和在 460 nm 发射) 的增加, 共检测 7.5 分钟。起始速度产生于该 11 个检测点的线性拟合。

在与测定组织蛋白酶 K 抑制活性相同的条件下, 在 1 nM 的终浓度下, 用人肝脏组织蛋白酶 B (Calbiochem)检测组织蛋白酶 B 抑制活性。  
30 在与测定组织蛋白酶 K 抑制活性相同的条件下, 在 3 nM 的终浓度

下，用人肝脏组织蛋白酶 L (Calbiochem)检测组织蛋白酶 L 抑制活性。

在与测定组织蛋白酶 K 抑制活性类似的条件下检测组织蛋白酶 S 抑制活性，除了缓冲液是 100 mM 磷酸钾，5 mM EDTA，5 mM DTT (新鲜地加入的)，0.01% Triton X-100，pH 6.5 和荧光底物是 Z-Val-Val-Arg-MCA (Bachem) (终浓度: 20  $\mu$ M)。在 0.5 nM 的终浓度下使用人重组组织蛋白酶 S (Wiederanders 等, Eur. J. Biochem. 1997, 250, 745-750)。

该结果以定义抑制酶促活性的 50%所需的抑制剂的浓度的  $IC_{50}$  值的形式给出。该  $IC_{50}$  值产生于对数值-对数坐标图的线性回归曲线。

实施例	组织蛋白酶 K $IC_{50}$ ( $\mu$ Mol/l)	组织蛋白酶 S $IC_{50}$ ( $\mu$ Mol/l)	组织蛋白酶 L $IC_{50}$ ( $\mu$ Mol/l)	组织蛋白酶 B $IC_{50}$ ( $\mu$ Mol/l)
8.1	0.005	>10	4.7	4.6
8.2	0.016	0.64	1.2	0.095
8.15	0.016	1.26	0.58	0.44
8.12	0.029	2.61	1.38	0.64
8.7	0.027	>10	4.69	1.38

10

应该可以理解的是，本发明的式 (I)的化合物可以在官能团上衍生化以便提供能在体内转变回该母体化合物的衍生物。

正如上文所述的，含有式 (I)的化合物的药物也是本发明的的目的之一，同样是本发明的的目的之一还有制备该药物的方法，该方法包括将一种或者多种式 (I)的化合物以及，必要时，一种或者多种其它的治疗上

15 有价值的物质制成盖仑(galenical)给药剂型。

本发明的药物组合物可以口服给药，例如呈片剂，包衣的片剂，糖锭剂，硬或者软明胶胶囊，溶液剂，乳剂或者悬浮剂的形式。给药也可以通过直肠进行，例如使用栓剂；局部给药或者经皮肤给药，例如使用软

20 膏剂，霜剂，凝胶剂或者溶液剂；或者胃肠外给药，例如静脉内给药、肌肉内给药、皮下给药、鞘内给药、或穿皮给药，使用例如注射溶液。此外，给药可以通过舌下进行，或作为眼科制剂，或作为气溶胶给药，

例如以喷雾剂的形式。

为了制备片剂，包衣的片剂，糖锭剂，硬明胶胶囊，本发明的化合物可以与药学惰性的，有机或无机赋形剂一起混合。合适的片剂，包衣的片剂，糖锭剂，硬明胶胶囊的赋形剂的实例包括乳糖，玉米淀粉或者其衍生物，滑石，或者硬脂酸或者其盐。

软明胶胶囊的合适的赋形剂包括例如植物油，蜡，脂肪，半固体或者液体多元醇等；但是，根据该活性成分的性质，可能有软明胶胶囊根本不需要任何赋形剂的情况。

为了制备溶液剂和糖浆剂，可以使用的赋形剂包括例如水，多元醇，糖类，转化糖和葡萄糖。

为了制备注射溶液，可以使用的赋形剂包括例如水，醇，多元醇，甘油，和植物油。

为了制备栓剂，和局部给药或者经皮肤给药用剂，可以使用的赋形剂包括例如天然或者硬化油，蜡，脂肪，半固体或者液体多元醇。

该药物组合物还可以含有防腐剂，增溶剂，稳定剂，润湿剂，乳化剂，增甜剂，着色剂，增味剂，改变渗透压的盐，缓冲剂，包衣剂或者抗氧化剂。正如上文中所述的，它们也可以含有其它的治疗上有价值的活性剂。

先决条件是在上述制剂的制备中使用的所有的辅剂是非-毒性的。

优选的给药形式是静脉内给药、肌肉内给药，或者口服给药。给药式(I)的化合物的有效量的剂量根据具体的活性成分，患者的年龄以及具体的要求以及给药方式的不同而变化。一般地，考虑每天大约 1mg-1000mg，优选地 5mg-500mg 的日剂量。

下面的实施例目的在于举例说明本发明的优选的范围，而不是为了限制本发明的范围。

相应的起始原料或者是市售的或者是可以本领域周知的各种方法制备 (例如来自: DE 26 24 290; WO 98/0354; Chem. Pharm. Bull., 38(2), 350-354 (1990), 用猪肝酯酶获得的手性合成子: 导入手性中心到环己烯骨架 (Chiral synthon Obtained with Pig Liver Esterase: Introduction of Chiral Centers into Cyclohexene Skeleton) ; J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1, 1411-

1415 (1994), 不对称合成(-)-(1R,2S)-Cispentacin 和相关的顺式-和反式-2-氨基环戊烷-和环己烷-1-羧酸 (Asymmetric Synthesis of (-)-(1R,2S)-Cispentacin and Related cis- and trans-2-Amino Cyclopentane- and Cyclohexane-1-carboxylic acids)或者可以通过上述的各种方法的类似的方法而制备。

### 实施例 1

#### 制备 (R,S)- $\alpha$ -氨基-3-溴苯基乙腈

将  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2.14 g, 40 mmol) 和  $\text{NaCN}$  (1.96 g, 40 mmol) 溶解在 20 ml  $\text{H}_2\text{O}$  和 20 ml  $\text{MeOH}$  中并且冷却到  $0^\circ\text{C}$ 。在 30 分钟内一滴滴地加入 3-溴苯甲醛 (4.68 ml, 40 mmol) 在 15 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  和 15  $\text{MeOH}$  中的溶液。让该混合物温至 RT 并且搅拌 0.5 h。加入  $\text{NH}_3$  溶液 (25%, 在  $\text{H}_2\text{O}$  中) (6 ml, 80 mmol)。在 RT 下搅拌该混合物 16 h。蒸发有机溶剂并且加入  $\text{H}_2\text{O}$  (5 到 10 ml)。用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取该水层 (2 X 50 ml) 并且后者用  $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml) 和盐水 (20 ml) 洗涤,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥并且蒸发。将油状的残余物溶解在 75 ml 乙醚中。在剧烈地搅拌下, 一滴滴地加入在二噁烷中的 4M  $\text{HCl}$  溶液。沉淀固体并且过滤和干燥。为了重结晶, 将该固体溶解在尽量少的  $\text{MeOH}$  中(不加热!)。此时, 在搅拌下, 加入乙醚直到完成沉淀。过滤该沉淀并且真空干燥。

收率: 40% MS: 229 ( $\text{MNH}_4^+$ )

### 实施例 2

#### 制备手性氨基腈

#### (S)-(氨基甲酰基-苯基-甲基)-氨基甲酸叔-丁基酯

将 0.628 g (7.95 mmol, 1 eq) 碳酸氢铵加入到在  $15^\circ\text{C}$  下的混合的酸酐 (从 7.95 mmol (S)-BOC-苯基甘氨酸和 10.4 mmol 二-叔-丁基二碳酸酯(在 40 ml 二噁烷中) 和 2.39 mmol 吡啶制备) 中。在此温度下搅拌该混合物 8 h, 并且浓缩。将该残余物溶解在 20 ml 乙酸乙酯中, 用饱和的碳酸氢钠, 2N  $\text{HCl}$ , 盐水洗涤, 硫酸钠干燥并且蒸发。

收率: 92%, MS: 251 ( $\text{MH}^+$ ),  $[\alpha]_D^{25} = -120.4$  (1.00,  $\text{EtOH}$ )

用类似于(S)-(氨基甲酰基-苯基-甲基)-氨基甲酸叔-丁基酯的方法制备(R)-(氨基甲酰基-苯基-甲基)-氨基甲酸叔-丁基酯。

制备(S)-(氰基-苯基-甲基)-氨基甲酸叔-丁基酯

5 将(S)-(氨基甲酰基-苯基-甲基)-氨基甲酸叔-丁基酯 (1.8g, 7.19 mmol) 和三乙基胺 (2.2 ml, 15.8 mmol)溶解在-10°C的 THF (40 ml)中。在 30 分钟内加入三氟乙酸酐(1.1 ml, 7.91 mmol)。在-10°C下, 搅拌该混合物 2h 并且蒸发。加入二氯甲烷和水。分离该有机相, 硫酸钠干燥并且蒸发。通过色谱纯化该粗产物(硅胶, 乙酸乙酯/己烷=4:1,  $R_f=0.5$ )。

10 收率: 81%, MS: 231 (M-H)<sup>-</sup>,  $[\alpha]_D^{25} = +4.1$  (1.00, EtOH)

用类似于(S)-(氰基-苯基-甲基)-氨基甲酸叔-丁基酯的方法制备(R)-(氰基-苯基-甲基)-氨基甲酸叔-丁基酯。

制备(S)-氨基-苯基-乙腈盐酸盐

15 将(S)-(氰基-苯基-甲基)-氨基甲酸叔-丁基酯 (0.5 g, 2.15 mmol)溶解在 5ml HCl/abs. AcOH (10%)。在 RT 搅拌该混合物 2h 并且蒸发。用二乙醚洗涤该产物并且真空干燥。

收率: 98%, MS: 192 (M+Na)<sup>+</sup>,  $[\alpha]_D^{25} = +38.6$  (1.00, 水)

20 用类似于(S)-氨基-苯基-乙腈盐酸盐的方法制备(R)-氨基-苯基-乙腈盐酸盐。

### 实施例 3

制备顺式-(2-{(R)-和(S)-[氰基-(2,4-二甲氧-苯基)-甲基]-氨基甲酰基}-环己基)-氨基甲酸苄酯

25 将 0.7mmol 顺式-2-苄基氧羰基氨基-环己烷羧酸 (离析物 1), 5.2 mmol N-甲基吗啉, 0.15mmol HOBT 和 1.78mmol EDCI 在 12 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中的溶液加到 0.97mmol 氨基-(3,4-二甲氧-苯基)-乙腈; 盐酸盐 (离析物 2) 中。振摇过夜后, 用 10ml 1N HCl 萃取该反应混合物, 并且蒸发 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>。HPLC 纯化该化合物:

30 柱: HP-CombiHT XDB-C18, 21.2 mmI.D.x50 mm, 系列号 No DN 1020



方法: 流速: 40 ml/min

0 min 80% 水, 20% 乙腈

0.2 min 80% 水, 20% 乙腈

3.5 min 5% 水, 95% 乙腈

5 4.7 min 5% 水, 95% 乙腈

4.8 min 80% 水, 20% 乙腈

4.9 min 80% 水, 20% 乙腈

仪器: Prep HPLC System Dynamax Model SD-1, UV-1

收率: 59%, MS: 452(MH+)

10

#### 实施例 4

制备(1S,2R)-{2-(R)-和(S)-[(氰基-苯基-甲基)-氨基甲酰基]-环己基}-氨基甲酸苄酯

15 将 0.18 mmol (1S,2R)-2-苄基氧羰基氨基-环己烷羧酸 (离析物 1), 0.72mmol N-乙基二异丙基胺和 0.18mmol TPTU 在 10ml 乙腈中的溶液加入 0.18mmol 氨基-苯基-乙腈盐酸盐(离析物 2)中。搅拌过夜后, 蒸发溶剂。将残留物溶解在乙酸乙酯中, 用碳酸氢钠溶液 (3X)和盐水萃取。硫酸钠干燥该溶液并且蒸发。通过快速色谱纯化该化合物 (硅胶, 乙酸乙酯/己烷 7:3)。

20 收率: 83%, MS: 390(M-H)

#### 实施例 5

制备反式-2-(4-氯-苯磺酰氨基)-环己烷羧酸

25 将反式-2-氨基环己烷羧酸( 0.150 g, 1.05 mmol)溶解在 1.5ml 水中并且在 0°C下加入 NaOH (0.09 g, 2.25 mmol)的 1.5 ml 水溶液。加入 4-氯苯磺酰氯(0.243 g, 1.15 mmol)在 1.5 ml 甲苯中的溶液。在室温下搅拌该反应混合物小时。分离甲苯层并且用甲苯洗涤该含水层两次。弃去甲苯层。将乙酸乙酯加入到该水层(15 ml)并且加入 2M HCl 直到 pH<7。分离该两相并且用乙酸乙酯萃取水层 (3X15mL)。用盐水 (20 ml)洗涤该合并的  
30 有机相, MgSO<sub>4</sub>干燥, 并且减压下除去乙酸乙酯, 留下白色固体, 溶解在

甲苯(2X10 ml)中并且浓缩。真空干燥该产物。

收率: 70%, MS: 316 (M-H)。

5 制备反式-2-(4-氯-苯磺酰氨基)-环己烷羧酸[氰基-(3-羟基-苯基)-甲基]-酰胺

将反式-2-(4-氯-苯磺酰氨基)-环己烷羧酸 (0.095 g, 0.3 mmol)溶解在 CH<sub>3</sub>CN 中。加入 O-1,2-二氢-2-氧代-1-吡啶基)-N, N, N', N'-四甲基尿嘧啶四氟硼酸盐(TPTU, 90.2mg, 0.3 mmol), N-乙基二异丙基胺 (DIPEA, 0.208 ml, 1.21mmol)。加入在 CH<sub>3</sub>CN (1.5 ml)中的氨基-(3-羟基-苯基)-乙腈。在室  
10 温搅拌该混合物 16 小时。过滤该溶液并且浓缩。将该残留物溶解在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL)中并且用 NH<sub>4</sub>Cl (2X10 ml)萃取。H<sub>2</sub>O 层用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2X15 ml) 萃取。MgSO<sub>4</sub> 干燥该收集的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 层并且蒸发。制备性 HPLC 纯化该固体。

15 柱: YMC; CombiPrep ODS\_AQ; 50\*20 mmI.D; S-5 um, 120A

方法: 流速: 40 ml/min

0min 90% 水, 10% 乙腈

0.1 L 90% 水, 10% 乙腈

3.5 min 5% 水, 95% 乙腈

20 5.5 min 5% 水, 95% 乙腈

5.7 min 80% 水, 20% 乙腈

5.8 min 80% 水, 20% 乙腈

仪器: Prep HPLC System Dynamax Model SD-1, UV-1.

收率: 26%, MS: 470(MNa<sup>+</sup>)

25

## 实施例 6

制备碳酸 4-硝基-苯基酯噻吩-2-基甲酯

在 0°C 下, 向噻吩-2-基-甲醇 (Thiophen-2-yl-methanol)(0.412 g, 3.6 mmol)的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 ml)溶液中加入吡啶(0.291 ml, 3.6 mmol)和 4-硝基苯基  
30 氯甲酸酯(0.728 g, 3.6 mmol)。振摇过夜后, 用 NH<sub>4</sub>Cl (5 ml)萃取该反应

混合物和蒸发  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ，留下白色固体，无需进一步纯化，而使用。

#### 制备顺式-2-(噻吩-2-基甲氧羰基氨基)-环己烷羧酸

向反式-2-氨基-1-环己烷羧酸(100 mg, 0.7mmol)的 1mL 水溶液中加入  
5 2M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液直到 pH=9-10 (2 mL)。在 0°C 下，加入碳酸 4-硝基-苯  
基酯噻吩-2-基甲酯(195 mg, 0.7 mmol)的 THF (1 mL)溶液并且在 10 分钟  
后，加入 1ml 2M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  到该反应物中。让该混合物温至 RT 并且剧烈搅  
拌过夜。用 0.5N HCl 稀释该反应混合物直至 pH=4-3 并且用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml)  
10 萃取水层三次。合并该有机层，干燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，和减压浓缩。该所得的  
产物无需纯化用于下一步。

收率 68% MS: 282 (M-H)

#### 制备反式-(2-[[氰基-(3-羟基-苯基)-甲基]-氨基甲酰基]-环己基)-氨基甲酸 噻吩-2-基甲酯

15 将反式-(2-[氰基-(3-羟基-苯基)-甲基]-氨基甲酰基)-环己基)-氨基甲酸  
噻吩-2-基甲酯 (0.094 g, 0.33 mmol)溶解在 DMF (1 ml)中。加入 O-1,2-二  
氢-2-氧代-1-吡啶基)-N,N,N',N'-四甲基脒四氟硼酸盐 (TPTU, 0.099 mg,  
0.33 mmol)和 N-乙基二异丙基胺 (DIPEA, 0.228 ml, 1.32 mmol)。加入在  
DMF(1.5 ml)中的氨基-(3-羟基-苯基)-乙腈并且在室温搅拌该混合物过  
20 夜。过滤该反应混合物并且通过 HPLC 获得该产物。

柱: YMC; CombiPrep ODS\_AQ; 50\*20 mmI.D; S-5 um, 120A

方法: 流速: 40 ml/min

0 min 90% 水, 10% 乙腈

25 0.1 L 90% 水, 10% 乙腈

3.5 min 5% 水, 95% 乙腈

5.5 min 5% 水, 95% 乙腈

5.7 min 80% 水, 20% 乙腈

5.8 min 80% 水, 20% 乙腈

30 仪器: Prep HPLC System Dynamax Model SD-1, UV-1。

收率 24%, MS: 436(MNa<sup>+</sup>)

### 实施例 7

5 制备 2-氨基-环己烷羧酸[氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-酰胺; 与三氟-乙酸的化合物

向 15.7 mmol 2-叔-丁氧羰基氨基-环己烷羧酸, 17.2 mmol (R,S)- 氨基-(3,4-二甲氧-苯基)-乙腈; 盐酸盐, 1.57 mmol HOBt 和 18.8 mmol EDCI 在 150ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中的溶液中加入 109.7mmol N-甲基吗啉。在室温搅拌过夜后, 用 150 ml 10% KHSO<sub>4</sub> 和 150 ml 饱和的 NaHCO<sub>3</sub> 萃取该反应混合物, 10 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 蒸发和通过快速色谱纯化(4cm Glassfrit, 2cm 硅胶 0.04-0.063, 洗脱液 400 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)。在室温下, 用在 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中的 17 ml TFA 在 4 小时内进行 BOC-切割。蒸发 得到褐色油, 无需进一步纯化而使用。

15 制备顺式-2-(3-苯基-丙烯酰氨基)-环己烷羧酸 [(R)-和(S)-氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-酰胺

向 0.17 mmol 顺式-2-氨基-环己烷羧酸 [氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-酰胺; 与三氟-乙酸的化合物(离析物 1) 的 3ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液中加入 0.187mmol 反式-肉桂酰氯 (离析物 2) 的 1 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液。 向此混合物中加入 0.36mmol 三乙基胺。在室温振摇过夜后, 加入甲酸, 蒸发 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 20 并且通过 HPLC 纯化该化合物:

柱: HP-CombiHT XDB-C18, 21.2 mmI.D.\*50 mm, 系列号 No DN 1020

方法: 流速: 40 ml/min

0 min	80% 水, 20% 乙腈
25 0.2 min	80% 水, 20% 乙腈
3.5 min	5% 水, 95% 乙腈
4.7 min	5% 水, 95% 乙腈
4.8 min	80% 水, 20% 乙腈
4.9 min	80% 水, 20% 乙腈

30 仪器: Prep HPLC System Dynamax Model SD-1, UV-1

---

收率: 19%, MS: 448 (MH<sup>+</sup>)

### 实施例 8

#### 制备其它式(I)化合物

- 5 已经制备了通式 (I)的几种其它的化合物。下表中列出了产物，离析物以及用于该制备的方法的一览表。

No.	化合物	方法	离析物 1	离析物 2	MW	MS
1	(1R,2R)-(2-((S)-[氰基-(3-羟基-苯基)-甲基]-氨基甲酰基)-环己基)-氨基甲酸苄酯	A-2	(1R,2R)-反式-2-苄基氧羰基氨基-环己烷羧酸	2-氨基-2-(3-羟基苯基)乙腈	407.47	408 (MH+)
2	顺式-2-(3-苯基-丙烯酰氨基)-环己烷羧酸[(R)-和(S)-氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-酰胺	B	顺式-2-氨基-环己烷羧酸 [氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-酰胺; 与三氟-乙酸的化合物	反式-肉桂酰氯	447.53	448 (MH+)
3	(R)-{2-[(S)-(氰基-苯基-甲基)- (R)-氨基甲酰基]-环己基}-氨基甲酸苄酯	A-2	(1R,2R)-反式-2-苄基氧羰基氨基-环己烷羧酸	(S)-氨基-苯基-乙腈; 盐酸盐	391.47	409 (MN H4+)
4	syn-{2-[(S)-(氰基-苯基-甲基)-氨基甲酰基]-环己基}-氨基甲酸苄酯	A-2	顺式-2-苄基氧羰基氨基-环己烷羧酸	(S)-氨基-苯基-乙腈; 盐酸盐	391.47	409 (MN H4+)
5	顺式-(2-((R)-和(S)-[氰基-(2,4-二甲氧-苯基)-甲基]-氨基甲酰基)-环己基)-氨基甲酸苄酯	A	顺式-2-苄基氧羰基氨基-环己烷羧酸	氨基-(3,4-二甲氧-苯基)-乙腈; 盐酸盐	451.52	452 (MH+)

6	反式-2-(4-氯-苯磺酰氨基)-环己烷羧酸[氰基-(3-羟基-苯基)-甲基]-酰胺	C	反式-2-(4-氯-苯磺酰氨基)-环己烷羧酸	氨基-(3-羟基-苯基)-乙腈	447.94	470 (MN a+)
7	反式-{2-[(苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-氰基-甲基)-氨基甲酰基]-环己基}-氨基甲酸苄酯	A-2	反式-2-苄基氧羰基氨基-环己烷羧酸	氨基-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基乙腈; 盐酸盐	435.48	436 (MH +)
8	顺式-(2-{{氰基-(3-羟基-苯基)-甲基}-氨基甲酰基}-环己基)-氨基甲酸苄酯	A-2	顺式-2-苄基氧羰基氨基-环己烷羧酸	2-氨基-2-(3-羟基苯基)乙腈	407.47	425 (MN H4+)
9	反式-(2-{{氰基-(3-羟基-苯基)-甲基}-氨基甲酰基}-环己基)-氨基甲酸苄酯	A-2	反式-2-苄基氧羰基氨基-环己烷羧酸	2-氨基-2-(3-羟基苯基)乙腈	407.47	425 (MN H4+)
10	顺式-2-(3-苯基-丙烯酰氨基)-环己烷羧酸((R)-和(S)-氰基-苯基-甲基)-酰胺	B	顺式-2-氨基-环己烷羧酸(氰基-苯基-甲基)-酰胺; 与三氟乙酸的化合物	反式-肉桂酰氯	387.48	487 (MH +)

11	(2-{{氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基}-氨基甲酰基}-环己基)-氨基甲酸苄酯 (1顺式-外消旋物)	A-2	顺式-2-苄基氧羰基氨基-环己烷羧酸	氨基-(3,4-二甲氧-苯基)-乙腈; 盐酸盐	451.53	474 (MN a+)
12	顺式-{{2-[(R)-和(S)- (氰基-m-甲基)-氨基甲酰基]-环己基}-氨基甲酸苄酯,	A	顺式-2-苄基氧羰基氨基-环己烷羧酸	氨基-m-甲基-乙腈; 盐酸盐	405.5	406 (MH +)
13	(2-{{氰基-(3-羟基-苯基)-甲基}-氨基甲酰基}-环己基)-氨基甲酸噻吩-3-基甲酯	D	顺式-2-(噻吩-3-基甲氧羰基氨基)-环己烷羧酸	2-氨基-2-(3-羟基苯基)乙腈	413.5	436 (MN a+)
14	顺式-(2-{{(R)-和(S)-[氰基-(4-甲氧-苯基)-甲基]-氨基甲酰基}-环己基)-氨基甲酸苄酯	A	顺式-2-苄基氧羰基氨基-环己烷羧酸	氨基-(4-甲氧-苯基)-乙腈; 盐酸盐	421.49	394 (MN a+)
15	顺式-(2-{{(R)-和(S)-[氰基-(3-甲氧-苯基)-甲基]-氨基甲酰基}-环己基)-氨基甲酸苄酯	A	顺式-2-苄基氧羰基氨基-环己烷羧酸	氨基-(3-甲氧-苯基)-乙腈; 盐酸盐	421.49	444 (MN a+)
16	反式-(2-{{氰基-(3-羟基-苯基)-甲基}-氨基甲酰基}-环己基)-氨基甲酸噻吩-2-基甲酯	D	反式-2-(噻吩-2-基甲氧羰基氨基)-环己烷羧酸	2-氨基-2-(3-羟基苯基)乙腈	413.5	436 (MN a+)



17	顺式-(2-{(R)-和(S)-[(3-氯-苯基)-氰基-甲基]-氨基甲酰基}-环己基)-氨基甲酸苄酯	A	顺式-2-苄基氧羰基氨基-环己烷羧酸	氨基-(3-氯-苯基)-乙腈盐酸盐	425.91	448 (MNa <sup>+</sup> )
18	顺式-{2-[(氰基-苯基)-甲基]-氨基甲酰基}-环己基}-氨基甲酸苄酯	A-2	顺式-2-苄基氧羰基氨基-环己烷羧酸	氨基-苯基-乙腈; 盐酸盐	391.47	414 (MNa <sup>+</sup> )
19	反式-(2-[(3-溴-苯基)-氰基-甲基]-氨基甲酰基}-环己基)-氨基甲酸苄酯	A-2	顺式-2-苄基氧羰基氨基-环己烷羧酸	氨基-(3-溴-苯基)-乙腈盐酸盐	470.38	493 (MNa <sup>+</sup> )
20	顺式-(2-{(R)-和(S)-[(4-溴-苯基)-氰基-甲基]-氨基甲酰基}-环己基)-氨基甲酸苄酯	A	顺式-2-苄基氧羰基氨基-环己烷羧酸	氨基-(4-溴-苯基)-乙腈盐酸盐	470.37	470 (MH <sup>+</sup> )
21	顺式-(2-[(R)-和(S)-氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-氨基甲酰基}-环己基)-氨基甲酸环戊基酯	B	顺式-2-氨基-环己烷羧酸[氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-酰胺; 与三氟-乙酸的化合物	环戊基氯甲酸酯	429.51	430 (MH <sup>+</sup> )
22	反式-(2-[(氰基-(3-羟基-苯基)-甲基)-氨基甲酰基}-环己基)-氨基甲酸 2-噁吩-2-基-乙基酯	D	反式 2-(2-噁吩-2-基-乙氧基羰基氨基)-环己烷羧酸	2-氨基-2-(3-羟基苯基)乙腈	427.52	428 (MH <sup>+</sup> )

23	反式-(2-{{氰基-(3-羟基-苯基)-甲基}-氨基甲酰基}-环己基)-氨基甲酸 2-甲基-苄酯	D	反式 -2-(2-甲基-苄基氧羰基氨基)-环己烷羧酸	2-氨基-2-(3-羟基苯基)乙腈	421.49	444 (MNa+)
24	反式-2-苯基甲磺酰氨基-环己烷羧酸 [氰基-(3-羟基-苯基)-甲基]-酰胺	C	反式-2-苯基甲磺酰氨基-环己烷羧酸	氨基-(3-羟基-苯基)-乙腈	427.52	428(MH+); 450(M+Na)
25	反式-(2-{{氰基-(3-羟基-苯基)-甲基}-氨基甲酰基}-环己基)-氨基甲酸 2-氯-苄酯	D	反式 -2-(2-氯-苄基氧羰基氨基)-环己烷羧酸	2-氨基-2-(3-羟基苯基)乙腈	441.91	464 (MNa+)
26	顺式-(2-{{(R)-和(S)-[(4-氯-苯基)-氰基-甲基]-氨基甲酰基}-环己基)-氨基甲酸苄酯	A	顺式-2-苄基氧羰基氨基-环己烷羧酸	氨基-(3-氯-苯基)-乙腈 盐酸盐	441.91	464 (MNa+)
27	(2-{{氰基-(3-羟基-苯基)-甲基}-氨基甲酰基}-环己基)-氨基甲酸 4-氟-苄酯	D	2-(4-氟-苄基氧羰基氨基)-环己烷羧酸	2-氨基-2-(3-羟基苯基)乙腈	425.46	448 (MNa+)
28	顺式-{2-[(R)-和(S)-(氰基-苯基-甲基-氨基甲酰基)-环己基]-氨基甲酸 萘-2-基酯	B	顺式-2-氨基-环己烷羧酸 (氰基-苯基-甲基)-酰胺; 与三氟-乙酸的化合物	氯甲酸 2-萘基酯	427.5	428 (MH+)

29	顺式-{2-[(R)-和(S)- (氰基-萘-2-基-甲基)- 氨基甲酰基]-环己基}- 氨基甲酸苄酯	A	顺式-2-苄 基氧羰基氨 基-环己烷 羧酸	氨基-萘- 2-基-乙 腈; 盐 酸盐	441. 53	442 (MH <sup>+</sup> )
30	反式-(2-{[氰基-(3-羟 基-苯基)-甲基]-氨 基甲酰基}-环己基)- 氨基甲酸 3-噻吩-2- 基-丙基酯	D	反式-2-(3- 噻吩-2-基- 丙氧羰基氨 基)-环己 烷羧酸	2-氨基- 2-(3-羟 基苯基) 乙腈	413. 5	436 (MNa <sup>+</sup> )
31	反式-2-(4-氰基-苯磺 酰氨基)-环己烷羧酸 [氰基-(3-羟基-苯基)- 甲基]-酰胺	C	反式-2-(4- 氰基-苯磺 酰氨基)- 环己烷羧酸	氨基-(3- 羟基-苯 基)-乙腈	438. 51	461 (MNa <sup>+</sup> )
32	反式-(2-{[(3-溴-苯 基)-氰基-甲基]-氨基 甲酰基}-环己基)- 氨基甲酸苄酯	A- 2	反式-2-苄 基氧羰基氨 基-环己烷 羧酸	氨基-(3- 溴-苯 基)-乙腈 盐酸盐	470. 38	493 (MNa <sup>+</sup> )
33	顺式-乙酸 4-(R)-和 (S)-[(2-苄基氧羰基 氨基-环己烷羰基)- 氨基]-氰基-甲基}-苯 基酯	A	顺式-2-苄 基氧羰基氨 基-环己烷 羧酸	乙酸 4- (氨基-氰 基-甲 基)-苯 酯; 盐酸 盐基	449. 5	394 (MNa <sup>+</sup> )

34	反式-{2-[(氰基-苯基-甲基)-氨基甲酰基]-环己基}-氨基甲酸苄酯	A-2	反式-2-苄基氧羰基氨基-环己烷羧酸	氨基-苯基-乙腈; 酸盐	391.47	414. (MN a+)
35	顺式-N-(2-[(R)-和(S)-氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-氨基甲酰基)-环己基)-苯甲酰胺	B	顺式-2-氨基-环己烷羧酸[氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-酰胺; 与三氟-乙酸的化合物	苯甲酰氯	421.49	422. (MH +)
36	反式-(2-[(3-溴-4-甲氧-苯基)-氰基-甲基]-氨基甲酰基)-环己基)-氨基甲酸苄酯	A-2	反式-2-苄基氧羰基氨基-环己烷羧酸	氨基-(3-溴-4-甲氧-苯基)-乙腈; 盐酸盐	500.4	519. (MN H4+)
37	顺式-{2-[(R)-和(S)- (氰基-萘-1-基-甲基)-氨基甲酰基]-环己基}-氨基甲酸苄酯	A	顺式-2-苄基氧羰基氨基-环己烷羧酸	氨基-萘-1-基-乙腈; 盐酸盐	441.53	464. (MN a+)
38	反式-(2-[(氰基-(3-羟基-苯基)-甲基)-氨基甲酰基]-环己基)-氨基甲酸 2-甲氧-苄酯	D	反式-2-(2-甲氧-苄基氧羰基氨基)-环己烷羧酸	2-氨基-2-(3-羟基苯基)腈	437.49	460. (MN a+)
39	(1R,2R)-(2-[(R)-[氰基-(3-羟基-苯基)-甲基]-氨基甲酰基]-环己基)-氨基甲酸苄酯	A-2	(R,R)-2-苄基氧羰基氨基-环己烷羧酸	2-氨基-2-(3-羟基苯基)乙腈	407.47	408. (MH +)

40	反式-(2-[(3-溴-4-甲氧-苯基)-氰基-甲基]-氨基甲酰基)-环己基)-氨基甲酸苄酯	A-2	反式-2-苄基氧羰基氨基-环己烷羧酸	氨基-(3-溴-4-甲氧-苯基)-乙腈;盐酸盐	500.4	519 (MN H4+)
41	反式-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-氨基甲酸苄酯	A-2	反式-2-苄基氧羰基氨基-环己烷羧酸	乙酰氨基乙腈硫酸氢盐	315.38	316 (MH +)
42	反式-(2-[(氰基-(3-羟基-苯基)-甲基]-氨基甲酰基)-环己基)-氨基甲酸 3-氯-苄酯	D	反式-2-(3-氯-苄基氧羰基氨基)-环己烷羧酸	2-氨基-2-(3-羟基苯基)乙腈	441.91	464 (MN a+)
43	反式-(2-[(氰基-(3-羟基-苯基)-甲基]-氨基甲酰基)-环己基)-氨基甲酸 3-甲基-苄酯	D	反式-2-(3-甲基-苄基氧羰基氨基)-环己烷羧酸	2-氨基-2-(3-羟基苯基)乙腈	421.49	444 (MN a+)
44	顺式-联苯基-4-羧酸(2-[(R)-和(S)-氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-氨基甲酰基)-环己基)-酰胺	B	顺式-2-氨基-环己烷羧酸[氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-酰胺;与三氟-乙酸的化合物	4-联苯基碳酰氯	497.59	498 (MH +)
45	顺式-{2-[(R)-和(S)-(氰基-苯基-甲基-氨基甲酰基)-环己基]-氨基甲酸苯基酯	B	顺式-2-氨基-环己烷羧酸(氰基-苯基-甲基)-酰胺;与三氟-乙酸的化合物	苯基氯甲酸酯	377.44	378 (MH +)

46	反式-2-(4-乙酰基氨基-苯磺酰氨基)-环己烷羧酸[氰基-(3-羟基-苯基)-甲基]-酰胺	C	反式-2-(4-乙酰基氨基-苯磺酰氨基)-环己烷羧酸	氨基-(3-羟基-苯基)-乙腈	470.55	493(MN a+)
47	顺式-N-{2-[(R)-和(S)-(氰基-苯基-甲基-氨基甲酰基)-环己基]-苯甲酰胺	B	顺式-2-氨基-环己烷羧酸(氰基-苯基-甲基)-酰胺;与三氟-乙酸的化合物	苯甲酰氯	361.44	362(MH +)
48	反式-2-[[氰基-(3-羟基-苯基)-甲基]-氨基甲酰基]-环己基)-氨基甲酸 3-甲氧-苄酯	D	反式-2-(3-甲氧-苄基氧羰基氨基)-环己烷羧酸	2-氨基-2-(3-羟基苯基)乙腈	437.49	460(MN a+)
49	反式-(2-[[氰基-(3-羟基-苯基)-甲基]-氨基甲酰基]-环己基)-氨基甲酸 4-甲基-苄酯	D	反式-2-(4-甲基-苄基氧羰基氨基)-环己烷羧酸	2-氨基-2-(3-羟基苯基)乙腈	421.49	441(MN a+)
50	顺式-{2-[(苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-氰基-甲基)-氨基甲酰基]-环己基}-氨基甲酸苄酯	A-2	顺式-2-苄基氧羰基氨基-环己烷羧酸	氨基-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-乙腈;盐酸盐	435.48	453(MN H4+)
51	反式-4-氰基-N-(2-[[氰基-(3-羟基-苯基)-甲基]-氨基甲酰基]-环己基)-苯甲酰胺	C	反式-2-(4-氰基-苯甲酰基氨基)-环己烷羧酸	氨基-(3-羟基-苯基)-乙腈	402.45	425(MN a+)

52	反式-(2-{{[氰基-(3-羟基-苯基)-甲基]-氨基甲酰基}}-环己基)-氨基甲酸 4-甲氧-苄酯	D	反式-2-(4-甲氧-苄基氧羰基氨基)-环己烷羧酸	2-氨基-2-(3-羟基苯基)乙腈	437.49	460 (MN a+)
53	顺式-2-(3-环戊基-丙酰氨基)-环己烷羧酸 [(R)-和(S)-氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-酰胺	B	顺式-2-氨基-环己烷羧酸[氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-酰胺;与三氟-乙酸的化合物	环戊基-丙酰氯	441.57	442 (MH +)
54	(2-{{[氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-氨基甲酰基}}-环己基)-氨基甲酸苄酯 (1 顺式-外消旋物)	A-2	顺式-2-苄基氧羰基氨基-环己烷羧酸	氨基-(3,4-二甲氧-苯基)-乙腈; 盐酸盐	451.53	474 (MN a+)
55	顺式-{2-[(R)-和(S)-(氰基-苯基-甲基-氨基甲酰基)]-环己基}-氨基甲酸 4-硝基-苄酯	B	顺式-2-氨基-环己烷羧酸 (氰基-苯基-甲基)-酰胺; 与三氟-乙酸的化合物	4-硝基苄基氯甲酸酯	436.47	437 (MH +)
56	顺式-(2-{{[(R)-和(S)-氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-氨基甲酰基}}-环己基)-氨基甲酸 4-硝基-苄酯	B	顺式-2-氨基-环己烷羧酸 [氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-酰胺; 与三氟-乙酸的化合物	4-硝基苄基氯甲酸酯	496.52	497 (MH +)

57	顺式-2-(3-苯基-丙酰氨基)-环己烷羧酸 [(R)-和(S)-氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-酰胺	B	顺式-2-氨基-环己烷羧酸[氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-酰胺; 与三氟-乙酸的化合物	3-苯基丙酰氯	449.55	450 (MH+)
58	顺式-2-(环丙烷羰基-氨基)-环己烷羧酸 [(R)-和(S)-氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-酰胺	B	顺式-2-氨基-环己烷羧酸[氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-酰胺; 与三氟-乙酸的化合物	环丙烷碳酰氯	385.46	386 (MH+)
59	顺式-{2-[(R)-和(S)-(氰基-苯基-甲基-氨基甲酰基)-环己基]-氨基甲酸环戊基酯	B	顺式-2-氨基-环己烷羧酸(氰基-苯基-甲基)-酰胺; 与三氟-乙酸的化合物	环戊基氯甲酸酯	369.46	370 (MH+)
60	反式-(2-[[氰基-(3-羟基-苯基)-甲基]-氨基甲酰基]-环己基)-氨基甲酸 3-p-甲苯基-丙基酯	D	反式-2-(3-p-甲苯基-丙氧羰基氨基)-环己烷羧酸	2-氨基-2-(3-羟基苯基)乙腈	449.55	472 (MN a+)
61	顺式-[2-((R)-和(S)-1-氰基-3-甲基-丁基氨基甲酰基)-环己基]-羧酸苄酯	A	顺式-2-苄基氧羰基氨基-环己烷羧酸盐	2-氨基-4-甲基-戊烷腈; 盐酸盐	371.48	394 (MN a+)



62	顺式-2-(2-苯氧基-乙酰基氨基)-环己烷羧酸[(R)-和(S)-氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-酰胺	B	顺式-2-氨基-环己烷羧酸[氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-酰胺;与三氟-乙酸的化合物	苯氧基 乙酰氯	451. 52	452 (MH +)
63	反式-2-(2-苯氧基-乙酰基氨基)-环己烷羧酸[氰基-(3-羟基-苯基)-甲基]-酰胺	C	反式-2-(2-苯氧基-乙酰基氨基)-环己烷羧酸	氨基-(3-羟基-苯基)-乙腈	407. 47	408 (MH +)
64	顺式-(2-{(R)-和(S)-[氰基-(2,4-二甲基-苯基)-甲基]-氨基甲酰基}-环己基)-氨基甲酸苄酯	A	顺式-2-苄基氧羰基氨基-环己烷羧酸	氨基-(2,4-二甲基-苯基)-乙腈;盐酸盐	419. 52	420 (MH +)
65	顺式-2-[2-(4-氯-苯氧基)-乙酰基氨基]-环己烷羧酸[(R)-和(S)-氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-酰胺	B	顺式-2-氨基-环己烷羧酸[氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-酰胺;与三氟-乙酸的化合物	4-氯苯氧基乙 酰氯	485. 97	486 (MH +)
66	环己烷羧酸[氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-酰胺	A -2	环己烷羧酸	氨基 (3,4-二甲氧基-苯基)-乙腈;盐酸盐	302. 38	303 (MH +)

67	顺式-2-(2-苯基硫 基-乙酰基氨基-环 己烷羧酸((R)-和 (S)-氰基-苯基-甲基 -酰胺	B	顺式-2-氨基-环 己烷羧酸(氰基 -苯基-甲基)-酰 胺; 与三氟-乙 酸的化合物	(苯硫基) 乙酰氯	407. 54	408 (MH +)
68	反式-(2-{{氰基-(3- 羟基-苯基)-甲基]- 氨基甲酰基}-环己 基)-氨基甲酸 3-(4- 氯-苯基)-丙基酯	D	反式-2-[3-(4-氯 -苯基)-丙氧羰 基氨基]-环己 烷羧酸	2-氨基- 2-(3-羟 基苯基) 乙腈	469. 97	470 (MH +)
69	顺式-2-(2-苯基硫 基-乙酰基氨基)- 环己烷羧酸 [(R)- 和(S)-氰基-(3,4-二 甲氧-苯基)-甲基]- 酰胺	B	顺式-2-氨基-环 己烷羧酸 [氰 基-(3,4-二甲氧 -苯基)-甲基]- 酰胺; 与三氟- 乙酸的化合物	(苯硫基) 乙酰氯	467. 59	468 (MH +)
70	反式-2-(苯并[1,2,5] 噁二唑-4-磺酰氨 基)-环己烷羧酸[氰 基-(3-羟基-苯基)- 甲基]-酰胺	C	反式-2-(苯并 [1,2,5]噁二唑- 4-磺酰氨基)- 环己烷羧酸	氨基-(3- 羟基-苯 基)-乙腈	455. 49	478 (MN a+)
71	反式-N-(2-{{氰基- (3-羟基-苯基)-甲 基]-氨基甲酰基}- 环己基)-4-氟-苯甲 酰胺	C	反式-2-(4-氟- 苯甲酰基氨 基)-环己烷羧 酸	氨基-(3- 羟基-苯 基)-乙腈	395. 43	396 (MH +)

72	顺式-2-[2-(4-氯-苯氧基-乙酰基氨基)-环己烷羧酸((R)-和(S)-氰基-苯基-甲基)-酰胺	B	顺式-2-氨基-环己烷羧酸(氰基-苯基-甲基)-酰胺;与三氟-乙酸的化合物	4-氯苯氧基乙酰氯	425.91	426(MH+)
73	顺式-2-(3-苯基-丙酰氨基)-环己烷羧酸(氰基-苯基-甲基)-酰胺	A-2	顺式-2-苄基氧羰基氨基-环己烷羧酸	氨基-苯基-乙腈;盐酸盐	389.5	390(MH+)
74	顺式-2-苯基乙酰基氨基-环己烷羧酸[(R)-和(S)-氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-酰胺	B	顺式-2-氨基-环己烷羧酸[氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-酰胺;与三氟-乙酸的化合物	苯基乙酰氯	435.52	436(MH+)
75	顺式-2-苯基甲磺酰氨基-环己烷羧酸[(R)-和(S)-氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-酰胺	B	顺式-2-氨基-环己烷羧酸[氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-酰胺;与三氟-乙酸的化合物	$\alpha$ -甲苯磺酰氯	471.58	489(MNH4+)
76	反式-2-(2-苯基硫基-乙酰基氨基)-环己烷羧酸[氰基-(3-羟基-苯基)-甲基]-酰胺	C	反式-2-(2-苯基硫基-乙酰基氨基)-环己烷羧酸	氨基-(3-羟基-苯基)-乙腈	423.53	424(MH+)

77	顺式-[2-((R)-和(S)-1-氰基-己基氨基甲酰基)-环己基]-氨基甲酸苄酯	A	顺式-2-苄基氧羰基氨基-环己烷羧酸	2-氨基-庚烷腈; 盐酸盐	385.51	386 (MH+)
78	顺式-2-(2-苯氧基-乙酰基氨基-环己烷羧酸 ((R)-和(S)-氰基-苯基-甲基-酰胺	B	顺式-2-氨基-环己烷羧酸(氰基-苯基-甲基)-酰胺; 与三氟-乙酸的化合物	苯氧基乙酰氯	391.47	392 (MH+)
79	反式-异噁唑-5-羧酸 (2-{{氰基-(3-羟基-苯基)-甲基}-氨基甲酰基}-环己基)-酰胺	C	反式-2-[(异噁唑-5-羰基)-氨基]-环己烷羧酸	氨基-(3-羟基-苯基)-乙腈	368.39	368 (MH+)
80	顺式-2-(3-环己基羰基氨基)-环己烷羧酸 [(R)-和(S)-氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-酰胺	B	顺式-2-氨基-环己烷羧酸[氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-酰胺; 与三氟-乙酸的化合物	环己烷羧酰氯	427.54	428 (MH+)
81	(2-{{氰基-(3-羟基-苯基)-甲基}-氨基甲酰基}-环己基)-氨基甲酸 4-三氟甲基-苄基酯	D	2-(4-三氟甲基-苄基氧羰基氨基)-环己烷羧酸	2-氨基-2-(3-羟基苯基)乙腈	475.47	476 (MH+)

82	顺式-2-(环丁烷羰基-氨基)-环己烷羧酸[(R)-和(S)-氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-酰胺	B	顺式-2-氨基-环己烷羧酸[氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-酰胺; 与三氟-乙酸的化合物	环丁烷 碳酰氯	399. 49	400 (MH +)
83	顺式-2-[2-(4-氯-苯基)-乙酰基氨基]-环己烷羧酸((R)-和(S)-氰基-苯基-甲基)-酰胺	B	顺式-2-氨基-环己烷羧酸(氰基-苯基-甲基)-酰胺; 与三氟-乙酸的化合物	4-氯苯 基乙酰 氯	409. 92	410 (MH +)
84	顺式-2-(环戊烷羰基-氨基)-环己烷羧酸((R)-和(S)-氰基-苯基-甲基)-酰胺	B	顺式-2-氨基-环己烷羧酸(氰基-苯基-甲基)-酰胺; 与三氟-乙酸的化合物	环戊烷 碳酰氯	353. 46	354 (MH +)
85	顺式-2-[2-(4-氯-苯基)-乙酰基氨基]-环己烷羧酸[(R)-和(S)-氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-酰胺	B	顺式-2-氨基-环己烷羧酸[氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-酰胺; 与三氟-乙酸的化合物	4-氯苯 基乙酰 氯	469. 97	470 (MH +)
86	(1S,2R)-{2-(R)-和(S)-[(氰基-苯基-甲基)-氨基甲酰基]-环己基}-氨基甲酸苄酯	A -2	(1S,2R)-2-苄基氧羰基氨基-环己烷羧酸	氨基-苯 基-乙腈; 盐酸盐	391. 47	390 (M - H)

87	(1S,2R)-(2-(R)- 和 (S)-{[氰基-(3-甲氧-苯基)-甲基]-氨基甲酰基}-环己基)-氨基甲酸苄酯	A-2	(1S,2R)-2-苄基氧羰基氨基-环己烷羧酸	氨基-(3-甲氧-苯基)-乙腈;盐酸盐	421.5	439 (MN H4+)
88	反式-N-(2-{[氰基-(3-羟基-苯基)-甲基]-氨基甲酰基}-环己基)-4-氟-苯甲酰胺	C	反式-2-[(喹啉-2-羰基)-氨基]-环己烷羧酸	氨基-(3-羟基-苯基)-乙腈	429.48	430 (MH+)
89	顺式-2-(2-苄基氧-乙酰基氨基)-环己烷羧酸 [(R)-和(S)-氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-酰胺	B	顺式-2-氨基-环己烷羧酸[氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-酰胺; 与三氟-乙酸的化合物	苄基氧乙酰氯	465.55	466 (MH+)
90	反式-2-(2-噻吩-2-基-乙酰基氨基)-环己烷羧酸[氰基-(3-羟基-苯基)-甲基]-酰胺	C	反式-2-(2-噻吩-2-基-乙酰基氨基)-环己烷羧酸	氨基-(3-羟基-苯基)-乙腈	397.5	398 (MH+)
91	顺式-[2-((R)-和(S)-1-氰基-丙基氨基甲酰基)-环己基]-氨基甲酸苄酯	A	顺式-2-苄基氧羰基氨基-环己烷羧酸	2-氨基-丁腈;盐酸盐	343.42	344 (MH+)
92	顺式-2-苄基乙酰基氨基-环己烷羧酸 ((R)-和(S)-氰基-苯基-甲基)-酰胺	B	顺式-2-氨基-环己烷羧酸(氰基-苯基-甲基)-酰胺; 与三氟-乙酸的化合物	苄基乙酰氯	375.47	376 (MH+) 398 (MNa+)

93	顺式-2-(2-苄基氧-乙酰基氨基-环己烷羧酸 ((R)-和(S)-氰基-苯基-甲基-酰胺	B	顺式-2-氨基-环己烷羧酸(氰基-苯基-甲基)-酰胺; 与三氟-乙酸的化合物	苄基氧乙酰氯	405.5	406 (MH+)
94	顺式-2-(环丙烷羰基-氨基-环己烷羧酸 ((R)-和(S)-氰基-苯基-甲基-酰胺	B	顺式-2-氨基-环己烷羧酸(氰基-苯基-甲基)-酰胺; 与三氟-乙酸的化合物	环丙烷碳酰氯	325.41	326 (MH+)
95	顺式-2-(3-环戊基-丙酰氨基-环己烷羧酸 ((R)-和(S)-氰基-苯基-甲基-酰胺	B	顺式-2-氨基-环己烷羧酸(氰基-苯基-甲基)-酰胺; 与三氟-乙酸的化合物	环戊基-丙酰氯	381.52	382 (MH+)
96	顺式-2-(环戊烷羰基-氨基)-环己烷羧酸 [(R)-和(S)-氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-酰胺	B	顺式-2-氨基-环己烷羧酸(氰基-苯基-甲基)-酰胺; 与三氟-乙酸的化合物	环戊烷碳酰氯	413.52	414 (MH+)
97	反式-噻吩-2-羧酸 (2-{{氰基-(3-羟基-苯基)-甲基}-氨基甲酰基}-环己基)-酰胺	C	反式-2-[(噻吩-2-羰基)-氨基]-环己烷羧酸	氨基-(3-羟基-苯基)-乙腈	383.47	384 (MH+)
98	顺式-2-(3-苯基-丙酰氨基-环己烷羧酸 ((R)-和(S)-氰基-苯基-甲基-酰胺	B	顺式-2-氨基-环己烷羧酸(氰基-苯基-甲基)-酰胺; 与三氟-乙酸的化合物	3-苯基丙酰氯	389.5	390 (MH+)

99	顺式-2-苯基甲磺酰氨基-环己烷羧酸((R)-和(S)-氰基-苯基-甲基-酰胺	B	顺式-2-氨基-环己烷羧酸(氰基-苯基-甲基)-酰胺; 与三氟-乙酸的化合物	$\alpha$ - 甲 苯磺酰氯	411.52	412 . (MH+) 434 (MNa+)
100	反式-(2-{{氰基-(3-甲氧-苯基)- 甲基}-氨基甲酰基}-环己基)-氨基甲酸苄酯	A-2	反式-2-苄基氧羰基氨基-环己烷 羧酸	氨基-(3-甲氧-苯基)-乙腈; 盐酸盐	421.5	439 (MN H4+)
101	顺式-2-(4-乙氧基-苯基氨基)-环己烷羧酸[氰基-(3-羟基-苯基)-甲基]-酰胺	E	2-(4-乙氧基苯基氨基)-环己烷 羧酸	2-氨基-2-(3-羟基苯基)乙腈	393.49	394 (MH+)
102	2-(4-乙氧基-苯基氨基)-环己烷羧酸(氰基-苯基-甲基)-酰胺	E	2-(4-乙氧基苯基氨基)-环己烷 羧酸	氨基-苯基-乙腈; 盐酸盐	377.49	378 (MH+)
103	顺式-2-(4-乙氧基-苯基氨基)-环己烷羧酸 [(3-溴-苯基)-氰基-甲基]-酰胺	E	2-(4-乙氧基苯基氨基)-环己烷 羧酸	氨基-(3-溴-苯基)-乙腈盐酸盐	456.39	456 (MH+)
104	顺式-2-(4-乙氧基-苯基氨基)-环己烷羧酸(苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-氰基-甲基)-酰胺	E	2-(4-乙氧基苯基氨基)-环己烷 羧酸	氨基-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-乙腈; 盐酸盐	421.5	422 (MH+)



105	顺式-2-(4-乙氧基-苯基氨基)-环己烷羧酸[氰基-(4-甲氧-苯基)-甲基]-酰胺	E	2-(4-乙氧基苯基氨基)-环己烷羧酸	氨基-(4-甲氧-苯基)-乙腈; 盐酸盐	407.52	408 (MH+)
106	顺式-2-苯基氨基-环己烷羧酸(苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-氰基-甲基)-酰胺	E	顺式-2-苯基氨基-环己烷羧酸	氨基-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-乙腈; 盐酸盐	377.45	378 (MH+)
107	2-苯基氨基-环己烷羧酸(氰基-苯基-甲基)-酰胺	E	顺式-2-苯基氨基-环己烷羧酸	氨基-苯基-乙腈; 盐酸盐	333.44	334 (MH+)
108	顺式-(2-{(R)-和(S)-[氰基-(3,4-二甲氧-苯基)-甲基]-氨基甲酰基}-环戊基)-氨基甲酸苄酯	A	顺式-2-苄基氧羰基氨基-环戊烷羧酸	氨基-(3,4-二甲氧-苯基)-乙腈; 盐酸盐	437.49	438 (MH+)
109	反式-(2-{[3-氯-苯基-氰基-甲基]-氨基甲酰基}-环戊基)-氨基甲酸苄酯	A	反式-2-苄基氧羰基氨基-环戊烷羧酸	氨基-(3-氯-苯基)-乙腈; 盐酸盐	411.89	412 (MH+)
110	反式-(2-{[氰基-(3-甲氧-苯基-甲基)-氨基甲酰基}-环戊基)-氨基甲酸苄酯	A	反式-2-苄基氧羰基氨基-环戊烷羧酸	氨基-(3-甲氧-苯基)-乙腈; 盐酸盐	407.47	425 (MN H+)

111	反式-{2-[(氰基-苯基-甲基-氨基甲酰基)-环戊基]-氨基甲酸苄酯	A	反式-2-苄基氧羰基氨基-环戊烷羧酸	氨基-苯基-乙腈; 盐酸盐	377.44	395 (MN H <sup>+</sup> )
112	反式-{2-[(氰基-m-甲苯基-甲基-氨基甲酰基)-环戊基]-氨基甲酸苄酯	A	反式-2-苄基氧羰基氨基-环戊烷羧酸	氨基-m-甲苯基-乙腈; 盐酸盐	391.47	492 (MH +)
113	顺式{2-[(氰基-环丙基-甲基)-氨基甲酰基]-环己基}-氨基甲酸苄酯	A	顺式-2-苄基氧羰基氨基-环己烷羧酸	氨基-环丙基-乙腈	355.44	356 (M + H)
114	顺式-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-氨基甲酸 2-氯-苄酯	G	顺式-2-(9H-芴-9-基甲氧羰基氨基)-环己烷羧酸	碳酸 2-氯-苄酯 2,5-二氧代-吡咯烷-1-基酯	349.82	351 (M + H)
115	顺式-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-氨基甲酸 2-溴-苄酯	G	顺式-2-(9H-芴-9-基甲氧羰基氨基)-环己烷羧酸	碳酸 2-溴-苄酯 2,5-二氧代-吡咯烷-1-基酯	394.27	395 (M + H)
116	顺式-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-氨基甲酸 3-硝基-苄酯	G	顺式-2-(9H-芴-9-基甲氧羰基氨基)-环己烷羧酸	碳酸 3-硝基-苄酯 2,5-二氧代-吡咯烷-1-基酯	360.37	361 (M + H)

117	顺式-[4-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-氨基甲酸 4-氯-苄酯	G	顺式 -2-(9H-芴 -9-基甲氧羰基氨基)-环己烷羧酸	碳酸 4-氯-苄酯 2,5-二氧化-吡咯烷-1-基酯	349.82	351 (M + H)
118	顺式-[4-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-氨基甲酸 3,4-二氯-苄酯	G	顺式 -2-(9H-芴 -9-基甲氧羰基氨基)-环己烷羧酸	碳酸 3,4-二氯-苄酯 2,5-二氧化-吡咯烷-1-基酯	384.27	385 (M + H)
119	顺式-[4-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-氨基甲酸 3-氯-苄酯	G	顺式 -2-(9H-芴 -9-基甲氧羰基氨基)-环己烷羧酸	碳酸 3-氯-苄酯 2,5-二氧化-吡咯烷-1-基酯	349.82	351 (M + H)
120	反式-[4-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-氨基甲酸 2-氯-苄酯	G	反式 -2-(9H-芴 -9-基甲氧羰基氨基)-环己烷羧酸	碳酸 2-氯-苄酯 2,5-二氧化-吡咯烷-1-基酯	349.82	351 (M + H)
121	反式-[4-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-氨基甲酸 2-溴-苄酯	G	反式 -2-(9H-芴 -9-基甲氧羰基氨基)-环己烷羧酸	碳酸 2-溴-苄酯 2,5-二氧化-吡咯烷-1-基酯	394.27	395 (M + H)

122	反式-[4-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-氨基甲酸 3-硝基-苄酯	G	反式 -2-(9H-芴 -9-基甲氧羰基氨基)-环己烷羧酸	碳酸 3-硝基 -苄酯 2,5- 二氧代-吡咯烷 -1-基酯	360.37	361 (M + H)
123	反式-[4-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-氨基甲酸苯基酯	G	反式 -2-(9H-芴 -9-基甲氧羰基氨基)-环己烷羧酸	碳酸苯基酯 2,5-二氧代-吡咯烷-1-基酯	301.35	302 (M + H)
124	反式-[4-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-氨基甲酸 3,4-二氯-苄酯	G	反式 -2-(9H-芴 -9-基甲氧羰基氨基)-环己烷羧酸	碳酸 3,4-二氯-苄酯 2,5- 二氧代-吡咯烷 -1-基酯	384.27	385 (M + H)
125	顺式-5-甲氧-苯并呋喃-2-羧酸 [2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-酰胺	H	顺式 -2-(9H-芴 -9-基甲氧羰基氨基)-环己烷羧酸	5-甲氧-苯并呋喃-2-羧酸	355.4	356 (M + H)
126	反式-5-甲氧-苯并呋喃-2-羧酸 [2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-酰胺	H	反式 -2-(9H-芴 -9-基甲氧羰基氨基)-环己烷羧酸	5-甲氧-苯并呋喃-2-羧酸	355.4	356 (M + H)
127	反式-N-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-2-氯-4-氟-苯甲酰胺	H	反式 -2-(9H-芴 -9-基甲氧羰基氨基)-环己烷羧酸	2-氯-4-氟-苯甲酸	337.78	339 (M + H)

128	反式-N-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-2-甲氧-3-甲基-苯甲酰胺	H	反式-2-(9H-芴-9-基甲氧羰基氨基)-环己烷羧酸	2-甲氧-3-甲基-苯甲酸	329.4	330 (M + H)
129	反式-N-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-2,6-二氯-4-甲氧-苯甲酰胺	H	反式-2-(9H-芴-9-基甲氧羰基氨基)-环己烷羧酸	2,6-二氯-4-甲氧-苯甲酸	368.27	369 (M + H)
130	顺式-N-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-3-氟-4-甲基-苯甲酰胺	H	顺式-2-(9H-芴-9-基甲氧羰基氨基)-环己烷羧酸	3-氟-4-甲基-苯甲酸	317.37	318 (M + H)
131	顺式-N-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-3-氯-4-甲基-苯甲酰胺	H	顺式-2-(9H-芴-9-基甲氧羰基氨基)-环己烷羧酸	3-氯-4-甲基-苯甲酸	333.82	335 (M + H)
132	反式-N-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-3-溴-4-甲基-苯甲酰胺	H	反式-2-(9H-芴-9-基甲氧羰基氨基)-环己烷羧酸	3-溴-4-甲基-苯甲酸	378.27	379 (M + H)
133	反式-N-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-4-氰基甲基-苯甲酰胺	H	反式-2-(9H-芴-9-基甲氧羰基氨基)-环己烷羧酸	4-氰基甲基-苯甲酸	324.39	325 (M + H)

134	顺式-N-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-3,5-二-三氟甲基-苯甲酰胺	H	顺式-2-(9H-芴-9-基甲氧羰基氨基)-环己烷羧酸	3,5-二-三氟甲基-苯甲酸	421.35	422 (M + H)
135	顺式-N-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-4-叔-丁基-苯甲酰胺	H	顺式-2-(9H-芴-9-基甲氧羰基氨基)-环己烷羧酸	4-叔-丁基-苯甲酸	341.46	342 (M + H)
136	顺式-N-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-3-氯-6-甲氧-苯甲酰胺	H	顺式-2-(9H-芴-9-基甲氧羰基氨基)-环己烷羧酸	3-氯-6-甲氧-苯甲酸	349.82	351 (M + H)
137	反式-N-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-3-氯-6-甲氧-苯甲酰胺	H	反式-2-(9H-芴-9-基甲氧羰基氨基)-环己烷羧酸	3-氯-6-甲氧-苯甲酸	349.82	351 (M + H)
138	顺式-N-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-3-氯-苯甲酰胺	H	顺式-2-(9H-芴-9-基甲氧羰基氨基)-环己烷羧酸	3-氯-苯甲酸	319.79	321 (M + H)
139	顺式-N-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-3-乙酰基氨基-苯甲酰胺	H	顺式-2-(9H-芴-9-基甲氧羰基氨基)-环己烷羧酸	3-乙酰基氨基-苯甲酸	342.4	343 (M + H)

140	反式-N-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-3-乙酰基氨基-苯甲酰胺	H	反式-2-(9H-芴-9-基甲氧羰基氨基)-环己烷羧酸	3-乙酰基氨基-苯甲酸	342.4	343 (M + H)
141	顺式-N-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-4-乙酰基氨基-苯甲酰胺	H	顺式-2-(9H-芴-9-基甲氧羰基氨基)-环己烷羧酸	4-乙酰基氨基-苯甲酸	342.4	343 (M + H)
142	反式-N-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-4-乙酰基氨基-苯甲酰胺	H	反式-2-(9H-芴-9-基甲氧羰基氨基)-环己烷羧酸	4-乙酰基氨基-苯甲酸	342.4	343 (M + H)
143	顺式-N-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-4-乙酰基-苯甲酰胺	H	顺式-2-(9H-芴-9-基甲氧羰基氨基)-环己烷羧酸	4-乙酰基-苯甲酸	327.39	328 (M + H)
144	反式-N-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-4-乙酰基-苯甲酰胺	H	反式-2-(9H-芴-9-基甲氧羰基氨基)-环己烷羧酸	4-乙酰基-苯甲酸	327.39	328 (M + H)
145	顺式-N-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-2-氯-5-(甲基硫基)-苯甲酰胺	H	顺式-2-(9H-芴-9-基甲氧羰基氨基)-环己烷羧酸	2-氯-5-(甲基硫基)-苯甲酸	365.88	367 (M + H)

146	顺式-N-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-2,3-二氯-苯甲酰胺	H	顺式-2-(9H-芴-9-基甲氧羰基氨基)-环己烷羧酸	2,3-二氯-苯甲酸	354.24	355(M + H)
147	反式-N-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-2,3-二氯-苯甲酰胺	H	反式-2-(9H-芴-9-基甲氧羰基氨基)-环己烷羧酸	2,3-二氯-苯甲酸	354.24	355(M + H)
148	顺式-N-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-2,4-二氯-苯甲酰胺	H	顺式-2-(9H-芴-9-基甲氧羰基氨基)-环己烷羧酸	2,4-二氯-苯甲酸	354.24	355(M + H)
149	顺式-N-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-2,5-二氯-苯甲酰胺	H	顺式-2-(9H-芴-9-基甲氧羰基氨基)-环己烷羧酸	2,5-二氯-苯甲酸	354.24	355(M + H)
150	顺式-N-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-2,6-二氯-苯甲酰胺	H	顺式-2-(9H-芴-9-基甲氧羰基氨基)-环己烷羧酸	2,6-二氯-苯甲酸	354.24	355(M + H)
151	顺式-N-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-3,4-二氯-苯甲酰胺	H	顺式-2-(9H-芴-9-基甲氧羰基氨基)-环己烷羧酸	3,4-二氯-苯甲酸	354.24	355(M + H)



152	反式-N-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-3,4-二氯-苯甲酰胺	H	反式-2-(9H-芴-9-基甲氧羰基氨基)-环己烷羧酸	3,4-二氯-苯甲酸	354.24	355 (M + H)
153	顺式-N-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-3,4-二氯-苯甲酰胺	H	顺式-2-(9H-芴-9-基甲氧羰基氨基)-环己烷羧酸	3,5-二氯-苯甲酸	354.24	355 (M + H)
154	反式-N-[2-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-3,5-二氯-苯甲酰胺	H	反式-2-(9H-芴-9-基甲氧羰基氨基)-环己烷羧酸	3,5-二氯-苯甲酸	354.24	355 (M + H)
155	顺式-2-[(4-氯苯基)乙酰基]氨基}-N-[氰基(环丙基)甲基]环己烷甲酰胺	I	顺式-2-氨基-环己烷羧酸(1-氰基-1-环丙基-甲基)-酰胺乙酸盐	4-氯苯基-乙酸	373.89	375 (M + H)
156	顺式-N-[氰基(环丙基)甲基]-2-[(3-(3-甲氧苯基)丙酰基)氨基]环己烷甲酰胺	I	顺式-2-氨基-环己烷羧酸(1-氰基-1-环丙基-甲基)-酰胺乙酸盐	3-(3-甲氧苯基)-丙酸	383.49	384 (M + H)
157	顺式-N-[2-([氰基(环丙基)甲基]氨基)羰基)环己基]-4-乙基苯甲酰胺	I	顺式-2-氨基-环己烷羧酸(1-氰基-1-环丙基-甲基)-酰胺乙酸盐	4-乙基苯甲酸	353.47	354 (M + H)

158	顺式-N-[2-({[氰基(环丙基)甲基]氨基}羰基)环己基]-4-乙氧基苯甲酰胺	I	顺式-2-氨基-环己烷羧酸(1-氰基-1-环丙基-甲基)-酰胺乙酸盐	4-乙氧基苯甲酸	369.47	370 (M + H)
159	顺式-N-[2-({[氰基(环丙基)甲基]氨基}羰基)环己基]-4-甲氧苯甲酰胺	F	顺式-2-氨基-环己烷羧酸(1-氰基-1-环丙基-甲基)-酰胺乙酸盐	4-甲氧苯甲酰氯	355.44	356 (M + H)
160	反式-N-[2-({[氰基(环丙基)甲基]氨基}羰基)环己基]-4-甲氧苯甲酰胺	F	反式-2-氨基-环己烷羧酸(1-氰基-1-环丙基-甲基)-酰胺乙酸盐	4-甲氧苯甲酰氯	355.44	356 (M + H)
161	反式-N-[2-({[氰基(环丙基)甲基]氨基}羰基)环己基]-4-乙基苯甲酰胺	F	反式-2-氨基-环己烷羧酸(1-氰基-1-环丙基-甲基)-酰胺乙酸盐	4-乙基苯甲酰氯	353.47	354 (M + H)
162	顺式-N-[2-({[氰基(环丙基)甲基]氨基}羰基)环己基]-3,4-二氟苯甲酰胺	F	顺式-2-氨基-环己烷羧酸(1-氰基-1-环丙基-甲基)-酰胺乙酸盐	3,4-二氟苯甲酰氯	361.39	362 (M + H)

163	顺式-N-[2-({[氰基(环丙基)甲基]氨基}羰基)环己基]-4-氰基苯甲酰胺	F	顺式-2-氨基-环己烷羧酸(1-氰基-1-环丙基-甲基)-酰胺乙酸盐	4-氰基苯甲酰氯	350.42	351(M + H)
164	顺式-N-[2-({[氰基(环丙基)甲基]氨基}羰基)环己基]-4-叔-丁基苯甲酰胺	F	顺式-2-氨基-环己烷羧酸(1-氰基-1-环丙基-甲基)-酰胺乙酸盐	4-叔-丁基苯甲酰氯	381.52	383(M + H)
165	顺式-N-[2-({[氰基(环丙基)甲基]氨基}羰基)环己基]-3,4,5-三甲氧苯甲酰胺	F	顺式-2-氨基-环己烷羧酸(1-氰基-1-环丙基-甲基)-酰胺乙酸盐	3,4,5-三甲氧苯甲酰氯	415.49	416(M + H)

使用下列方法:

方法 A: 偶联保护的氨基酸与氨基脒

将 1 eq 顺式-2-苄基氧羰基氨基-环己烷羧酸, 7eq N-甲基吗啉, 0.2 eq HOBT 和 2.4eq EDCI 的 7ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液加入到 1.1-1.3eq 氨基脒-HCl 中。

5 振摇过夜后, 用 1N HCl 萃取该反应混合物是并且蒸发 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>。通过 HPLC 纯化该化合物:

柱: HP-CombiHT XDB-C18, 21.2 mmI.D.x50 mm, 系列号 No DN 1020

方法: 流速: 40 ml/min

10	0 min	80% 水, 20% 乙腈
	0.2 min	80% 水, 20% 乙腈
	3.5 min	5% 水, 95% 乙腈
	4.7 min	5% 水, 95% 乙腈
	4.8 min	80% 水, 20% 乙腈
15	4.9 min	80% 水, 20% 乙腈

仪器: Prep HPLC System Dynamax Model SD-1, UV-1

方法 A-2:

20 将保护的氨基酸、氨基脒、TPTU (O-1,2-二氢-2-氧代-1-吡啶基)-N,N,N',N'-四甲基脒四氟硼酸盐)和 Hünigsbase (N-乙基二异丙基胺)溶解在 MeCN 中。在 RT 下搅拌该混合物 6-16 h。浓缩该溶液并且将残余物溶解在乙酸乙酯中, 并且用 H<sub>2</sub>O 萃取。用乙酸乙酯萃取该 H<sub>2</sub>O 层。用 NaHCO<sub>3</sub> 盐水洗涤该合并的乙酸乙酯层, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并且蒸发。通过柱色谱纯化该粗产物。

25

收率 60-90%

方法 B:

30 氨基酸-酰胺-三氟乙酸盐 (离析物 1)+a.碳酰氯 (离析物 2) 或者 b. 磺酰氯 (离析物 2)+三乙基胺的粗混合物

向 1eq 2-氨基-环己烷羧酸酰胺; 与三氟-乙酸的化合物 (离析物 1) 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液中加入 1.1eq 碳酰氯 (离析物 2) 或者磺酰氯 (离析物 2) 或者异硫氰酸酯(离析物 2)的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液。向此混合物中加入 2.1eq 三乙基胺。在室温振摇过夜后, 加入甲酸, 蒸发  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  并且通过 HPLC 纯化该化合物:

柱: HP-CombiHT XDB-C18, 21.2 mmI.D.x50 mm, 系列号 No DN 1020

方法: 流速: 40 ml/min

0 min	80% 水, 20% 乙腈
0.2 min	80% 水, 20% 乙腈
10 3.5 min	5% 水, 95% 乙腈
4.7 min	5% 水, 95% 乙腈
4.8 min	80% 水, 20% 乙腈
4.9 min	80% 水, 20% 乙腈

仪器: Prep HPLC System Dynamax Model SD-1, UV-1

15

方法 C:

将反式-环己烷羧酸(离析物 1, 1 equiv)溶解在无水的  $\text{CH}_3\text{CN}$ (0.2 M) 中。在室温, 将 TPTU (1 equiv), DIPEA (4 equiv) 的无水的  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0.2 M) 溶液是加入到该溶液中。加入溶解在  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0.2 M)中的氨基-(3-羟基-苯基)-乙腈(离析物 2, 1equiv)并且搅拌该混合物过夜。过滤该反应混合物并且浓缩。将该残留物溶解在 1mL  $\text{CH}_3\text{CN}$  中并且通过 HPLC 纯化。

20

柱: YMC; CombiPrep ODS\_AQ; 50\*20 mmI.D; S-5um, 120A

方法: 流速: 40 ml/min

0 min	90% 水, 10% 乙腈
25 0.1 L	90% 水, 10% 乙腈
3.5 min	5% 水, 95% 乙腈
5.5 min	5% 水, 95% 乙腈
5.7 min	80% 水, 20% 乙腈
5.8 min	80% 水, 20% 乙腈

30 仪器: Prep HPLC System Dynamax Model SD-1, UV-1.

## 方法 D:

通过将反式-氨基羰基氧-环己烷羧酸(离析物 1)溶解在 DMF 中和加入 TPTU (1equiv), Hunigsbase (4equiv), 2-氨基-2-(3-羟基-苯基)-乙腈(离析物 2, 1equiv)在 DMF 中和在室温下搅拌该混合物 16 小时而方便地进行该反应。可以过滤该反应混合物并且通过 HPLC 获得该产物。

柱: YMC; CombiPrep ODS\_AQ; 50\*20 mmI.D; S-5 um, 120A

方法:	流速: 40 ml/min
10 0 min	90% 水, 10% 乙腈
0.1 L	90% 水, 10% 乙腈
3.5 min	5% 水, 95% 乙腈
5.5 min	5% 水, 95% 乙腈
5.7 min	80% 水, 20% 乙腈
15 5.8 min	80% 水, 20% 乙腈

仪器: Prep HPLC System Dynamax Model SD-1, UV-1。

方便地, 通过加入在 THF 中的混合的碳酸酯(制备自在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中的相应的醇, 4-硝基苯基氯甲酸酯和吡啶) 到溶解在 10%  $\text{NaHCO}_3$  水溶液中的相应的氨基酸中获得反式-氨基羰基氧-环己烷羧酸(离析物 1)。在室温下剧烈搅拌该反应混合物 16 小时。反应完成后, 通过本领域普通技术人员周知的各种方法, 例如通过萃取, 分离该所得的化合物。

## 方法 E:

25 将 2-苯基氨基-环己烷羧酸(离析物 1, 1eq), 3eq N-乙基二异丙基胺和 1eq TPTU 的乙腈溶液加入到 1eq 氨基-苯基-乙腈盐酸盐(离析物 2)中。搅拌过夜后, 蒸发溶剂。将该残留物溶解在乙酸乙酯中, 用碳酸氢钠 (3X) 和盐水洗涤。硫酸钠干燥该溶液并且蒸发。通过快速色谱(硅胶) 纯化该化合物。

30

## 方法 F:

将 DIPEA (二异丙基乙基胺) (3 当量)加入到 2-氨基-环己烷羧酸(1-氨基-1-环丙基-甲基)-酰胺乙酸盐(1 当量)的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (无水的, 5ml)溶液中, 并且在室温下搅拌该混合物 45 分钟。加入酰基氯(1 当量)并且在  $\text{N}_2$  下于  
5 室温搅拌该反应混合物过夜。用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  稀释该反应混合物, 用 1N HCl 水溶液和饱和的  $\text{NaHCO}_3$  洗涤,  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤和浓缩。通过制备性 TLC (二氧化硅; 己烷: EtOAc 1:1)纯化该残留物得到白色固体产物。收率: 60-85%。

## 10 方法 G:

向在 DMF 中的 1eq 的结合甘氨酸的 Rink 树脂中加入 3eq 的离析物 1, 3eq EDCI, 1eq HOBt, 和 9eq NMM)。在 RT 振摇该反应物过夜。除去溶剂和用二氯甲烷, 甲醇, 和再用二氯甲烷洗涤该树脂各三遍。然后, 将该树脂悬浮在 DMF 中和加入 20% 哌啶。在 RT 30 分钟的反应时间后,  
15 过滤除去溶剂。用二氯甲烷, 甲醇, 和再用二氯甲烷洗涤该树脂个三遍。将该树脂再次悬浮在 DMF 中和加入 3eq. 的碳酸琥珀酸亚胺酯(离析物 2)。在 RT 振摇该反应物过夜。然后, 过滤树脂, 并且用二氯甲烷, 甲醇, 和再用二氯甲烷洗涤该树脂各三遍。然后, 将该树脂悬浮在 10% 的三氟乙酸的二氯甲烷的溶液中。在 RT 30 分钟的反应时间后, 过滤溶剂并且用  
20 二氯甲烷洗涤一次。浓缩该滤液至干得到该酰胺。用 Burgess 试剂对该酰胺进行脱水。在二氯甲烷或者在反式的情况下的 1,4-二噁烷中稀释该酰胺。加入 1eq. Burgess 试剂, 并且在 RT 搅拌该反应物 2 h, 此后, 加入第 2eq. Burgess 试剂, 并且搅拌该反应物另外的 2h。蒸干该粗反应混合物, 并且然后, 在乙酸乙酯中稀释。有机相用 10%碳酸氢盐溶液, 水, 和盐水洗涤。然后, 干燥该有机相, 过滤并且蒸干。在需要纯化时, 用  
25 HPLC 进行。

## Shimadzu HPLC 泵起始条件

A%	80, (H <sub>2</sub> O (0.1 TFA))
B%	20, (CH <sub>3</sub> CN)
30 流速 (mL/min):	2.500

终止时间(min):	10.0
高压(psi):	4000
低压(psi):	0
设定温度(C):	40
5 温度限(C):	45

#### Shimadzu HPLC 泵梯度时间表

梯度时间表包括 5 个入口, 分别是:

时间, A%, B%, 流速, 曲线 (Curve)

	1.00, 80, 20, 2.50, 6
10	3.00, 65, 35, 2.50, 6
	5.00, 45, 55, 2.50, 6
	7.00, 75, 25, 2.50, 6
	10.00, 80, 20, 2.50, 6

#### 15 方法 H:

向在 DMF 中的 1eq 的结合甘氨酸的 Rink 树脂中加入 3eq 的离析物 1, 3eq EDCI, 1eq HOBT, 和 9eq NMM。在 RT 振摇该反应物过夜。除去溶剂和用二氯甲烷, 甲醇, 和再用二氯甲烷洗涤该树脂各三遍。然后, 将该树脂悬浮在 DMF 中和加入 20% 哌啶。在 RT 30 分钟的反应时间后, 20 过滤除去溶剂。用二氯甲烷, 甲醇, 和再用二氯甲烷洗涤该树脂个三遍。将该树脂再次悬浮在 DMF 中和加入 3eq 的碳酸(离析物 2), 以及 3eq EDCI, 1eq HOBT, 和 9eq NMM。在 RT 振摇该反应物过夜。然后, 过滤树脂, 并且用二氯甲烷, 甲醇, 和再用二氯甲烷洗涤该树脂各三遍。然后, 将该树脂悬浮在 10% 的三氟乙酸的二氯甲烷的溶液中。在 RT 30 分钟的反应 25 时间后, 过滤溶剂并且用二氯甲烷洗涤一次。浓缩该滤液至干得到该酰胺。用 Burgess 试剂对该酰胺进行脱水。在二氯甲烷或者在反式的情况下的 1,4-二噁烷中稀释该酰胺。加入 1eq. Burgess 试剂, 并且在 RT 搅拌该反应物 2 h, 此后, 加入第 2eq. Burgess 试剂, 并且搅拌该反应物另外的 2h。蒸干该粗反应混合物, 并且然后, 在乙酸乙酯中稀释。有机相用 30 10%碳酸氢盐溶液, 水, 和盐水洗涤。然后, 干燥该有机相, 过滤并且



蒸干。在需要纯化时，用 HPLC 进行。

#### 方法 I

将 HOBT (2 当量)加入到该酸(离析物 2, 1 当量)的 DMF (无水的, 5ml) 5 的溶液中，并且在室温下搅拌该混合物 1 小时。加入 2-氨基-环己烷羧酸 (1-氰基-1-环丙基-甲基)-酰胺乙酸盐 (1 当量), EDCI (2 当量 s)和 NMM (6 当量)并且在 N<sub>2</sub> 下于室温搅拌该混合物过夜并且浓缩。用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶解该反应混合物，用稀的 HCl 水溶液和饱和的 NaHCO<sub>3</sub> 洗涤，MgSO<sub>4</sub> 干燥，过滤和浓缩。通过制备性 TLC (二氧化硅; 己烷: EtOAc 2:1)纯化该残留物 10 得到白色固体产物。收率: 65-85%。

#### 实施例 9

##### 制备 2-氨基-2-环丙基-乙腈盐酸盐

将氰化钠 (3.5g, 71.4mmol) 和氯化铵 (3.82g, 71.4mmol) 溶解在 15 H<sub>2</sub>O(20ml)和 MeOH (20 ml)中，并且将该溶液冷却至 0°C。在 20 分钟内，滴加环丙烷甲醛(5.0g, 71.3 mmol)在 MeOH(15 ml)和 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(15ml)中的溶液到上述冷却的混合物中。在 0°C 搅拌该混合物 30 分钟，并且加入氢氧化铵(28% NH<sub>3</sub> (水中), 8.64 ml, 142.8 mmol)。让该反应混合物温至室温过夜和浓缩。在 H<sub>2</sub>O 和 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 之间分配该残留物。分离有机层，MgSO<sub>4</sub> 20 干燥，过滤和浓缩得到清澈的油。将该清澈的油溶解在 Et<sub>2</sub>O(50ml)中并且缓慢地加入 4N HCl 二噁烷溶液。过滤该白色沉淀，用 Et<sub>2</sub>O 洗涤，并且真空干燥 2 小时得到白色粉末状产物。收率: 7.89 g, 83.9%。

##### 制备 {2-[(1-氰基-1-环丙基-甲基)-氨基甲酰基]-环己基}-氨基甲酸 苄酯

25 将 2-苄基氧羰基-氨基-环己烷羧酸(1.46g, 5.26mmol), 2-氨基-2-环丙基-乙腈盐酸盐(0.70g, 5.27mmol), 1-羟基苯并三唑(0.89g, 5.82 mmol)和 N-甲基吗啉(1.07g, 10.58 mmol) 的 DMF 溶液冷却至 0°C，并且用 1-乙基-3-(3-二甲基氨基)丙基碳二亚胺盐酸盐(2.02g, 10.54 mmol)处理。让该反应混合物温至室温过夜和浓缩。将该残留物溶解在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中，用稀的 HCl 30 水溶液和饱和的 NaHCO<sub>3</sub> 洗涤，MgSO<sub>4</sub> 干燥，过滤和浓缩得到棕色油。

通过用己烷:EtOAc 6:1 - 3:1 的快速色谱纯化该棕色油得到白色泡沫产物。

收率: 1.55 g, 82.8%。

5 制备 2-氨基-环己烷羧酸(1-氰基-1-环丙基-甲基)-酰胺乙酸盐

在氮气下, 向具有 1% HOAc (v/v)的 2-[(1-氰基-1-环丙基-甲基)-氨基甲酰基]-环己基-氨基甲酸苄酯(0.15g, 0.42mmol)的 50ml EtOAc 溶液中小心加入 Pd/C (10%) (0.05g)。在反应瓶通过气球充入 H<sub>2</sub> 前, 将该混合物彻底脱气。搅拌该反应混合物 45 分钟。TLC 显示起始原料已经彻底消失。

- 10 通过硅藻土过滤该反应混合物。浓缩滤液得到黄色油。收率: 0.17g, 100%。通过起始于相应的顺式-或者反式-型的环己烷衍生物获得分离的顺式-和反式-型的该产物。

### 实施例 10

15 制备顺式-2-(9H-芴-9-基甲氧羰基氨基)-环己烷羧酸

将顺式β氨基环己烷羧酸(1g, 7mmol)溶解在 18mL 10% NaCO<sub>3</sub> 水溶液中。加入二噁烷(10.5mL)并且在冰浴中冷却该溶液。分批加入 Fmoc 氯化物(1.8g, 7mmol.)和在冰浴中连续搅拌 4 小时。让该反应混合物温至室温过夜。通过加入水至均质淬灭该反应。水层用乙醚洗涤两次并且然后酸化。用二氯甲烷 3X100 mL 萃取该酸性层。用硫酸钠干燥该合并的有机层, 并且真空浓缩该反应混合物。用快速色谱 1:1:0.16 己烷:乙酸乙酯:乙酸纯化该固体材料。获得 50% 收率 的纯的物质 MS 366.2 (M+H)。

制备反式-2-(9H-芴-9-基甲氧羰基氨基)-环己烷羧酸

- 25 将反式β氨基环己烷羧酸(1g, 7mmol)溶解在 18mL 10% NaCO<sub>3</sub> 水溶液中。加入二噁烷(10.5mL)并且在冰浴中冷却该溶液。分批加入 Fmoc 氯化物(1.8g, 7mmol.)和在冰浴中连续搅拌 4 小时。让该反应混合物温至室温过夜。通过加入水至均质淬灭该反应。水层用乙醚洗涤两次并且然后酸化。在酸化后, 所需的材料沉淀。过滤并且洗涤该沉淀, 该白色固体  
30 无需纯化而使用。

实施例 A

可以用常规的方法制备含有下列成分的片剂:

	<u>成分</u>	<u>每片</u>
5	式 I 的化合物	10.0-100.0 mg
	乳糖	125.0 mg
	玉米淀粉	75.0 mg
	滑石	4.0 mg
	硬脂酸镁	1.0 mg

10

实施例 B

可以用常规的方法制备含有下列成分的胶囊:

	<u>成分</u>	<u>每枚胶囊</u>
	式 I 的化合物	25.0 mg
15	乳糖	150.0 mg
	玉米淀粉	20.0 mg
	滑石	5.0 mg

实施例 C

20 注射溶液可以具有下列组分:

	式 I 的化合物	3.0 mg
	明胶	150.0 mg
	苯酚	4.7 mg
	注射用水	加至 1.0 ml

25