



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 93105255.6

[51] Int.Cl⁵

C07D213 / 89

(43) 公开日 1993 年 12 月 15 日

[22] 申请日 93.4.29

[30] 优先权

[32]92.4.30 [33]DE [31]P4214465.5

[32]92.7.24 [33]DE [31]P4224440.4

[71] 申请人 赫彻斯特股份公司

地址 联邦德国法兰克福

[72] 发明人 K·韦德曼 M·比克尔

V·冈泽勒普考尔

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利

代理部

代理人 侯天军

C07D213 / 81 C07D213 / 72

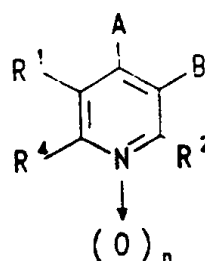
C07D213 / 60 A61K 31 / 44

说明书页数: 110 附图页数:

[54] 发明名称 4-或 5-(硫)酰亚氨基-和(亚磺)酰氨基吡啶及其吡啶-N-氧化物

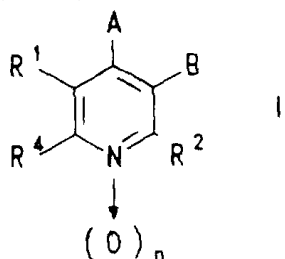
[57] 摘要

公开了式 I 所示 4-或 5-(硫)酰亚氨基-和(磺)酰氨基吡啶和其转换化合物以及它的吡啶-N-氧化物, 以及作为药物治疗纤维性疾病的用途。式中符号定义详见说明书。



权 利 要 求 书

1. 式 I 所示的 4 - 或 5 - (硫) 酰亚氨基 - 和 (磺) 酰氨基吡啶和同族化合物及其吡啶 - N - 氧化物;



A = R³ 和 B = -X N R⁶ R⁷ 或

B = R³ 和 A = -X N R⁶ R⁷ 和

X 为单键或 -C O -,

R¹, R² 和 R³ 相同或不同, 分别为氢, 取代的或未取代的 C₁ - C₆ 烷基, C₁ - C₆ 烷氧基, 卤素, 尤其是氟氯或溴, 氰基, 羟基, 氨基,

R⁶ 为氢, C₁ - C₂₀ 烷基, 或 -N - 保护基如酰基, C₁ - C₂₀ 烷酰基, C₁ - C₂₀ 烯酰基, C₁ - C₂₀ 炔酰基, C₇ - C₂₀ 芳烷酰基, C₆ - C₁₈ 芳酰基, C₁ - C₆ 烷基氨基甲酰基, C₁ - C₆ 烷氧羰基, 苄氧羰基, C₁ - C₁₀ 酰氧基 - C₁ - C₆ 烷基, 优选 C₁ - C₁₀ 烷酰氧基 - C₁ - C₆ 烷基, 苯甲酰氧基 - C₁ - C₆ 烷基, 苄氧羰氧基 - C₁ - C₆ 烷基或 C₁ - C₆ 烷氧羰氧基 - C₁ - C₆ 烷基, 一药用阳离子如 Na⁺, K⁺, Mg²⁺, Ca²⁺, Al³⁺ 或一铵离子, 必要时被 C₁ - C₁₆ 烷基, C₁ - C₁₆ 羟烷基, C₁ - C₈ 烷氧基 - C₁ - C₁₆ 烷基, 苯基, 苄基或 C₁ - C₁₆ 烷基 (可被羟基或 C₁ - C₈ 烷氧基取代 1 - 3 次) 取代 1 - 3 次, 或一碱性氨基酸衍生物阳离子, 其中存在的芳基部分必要时可被取代,

R⁷ 为基团 Y R⁸, 其中

Y 为 $-\text{SO}_2$, $-\text{CO}-$, $-\text{CONR}^9$ 或 $-\text{SO}_2\text{NR}^9$,

R^8 和 R^9 为 $[\text{C}-\text{U}]_r-\text{D}-\text{W}$, 其中

C 代表一键或一支化的或非支化的脂族 C_1-C_{10} 烷二基或环脂族 C_3-C_{10} 烷二基, 或一支化的或非支化的 C_2-C_{10} 烯二基或环烯二基, 或 C_2-C_{10} 炔二基或 C_2-C_{10} 亚烷二基, 其中上述基团可含有一个或多个 C-C 多价键,

U 代表一键或氢或选自以下杂原子基团的基团:

$-\text{CO}-$, $-\text{O}(\text{CO})-$, $-(\text{CO})-\text{O}-$, $-(\text{CO})\text{NR}-$, $-\text{NR}(\text{CO})-$, $-\text{O}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{NR}$,

其中 R 代表 C_1-C_3 烷基, C_1-C_8 烷酰基, C_7-C_{10} 芳烷酰基, C_6-C_{12} 芳酰基或氢,

r 为 1, 2, 3 或 4,

D 代表一键或氢原子或一支化的或非支化的脂族 C_1-C_{10} 烷二基, 或一支化的或非支化的 C_1-C_{10} 烯二基, C_3-C_{10} 炔二基, 或 C_2-C_{10} 亚烷二基, 其中每个基团可含有一个或多个 C-C 多价键,

W 代表氢, 或 C_3-C_{10} 环脂族烷基、烯基、炔基或亚烷基, 或 C_6-C_{10} 芳基, 或 5 元或 6 元杂芳基, 其中 C, D 和 W 基团中, 至少之一不代表键, 而且只有 C 不代表一键时, U 才具有杂原子基团的含义, 以及

C, D 和 / 或 W 若不代表键或氢, 其本身最好被取代, 或者

R^8 和 R^9 连接在 3-6 碳原子上, $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 形成一以 N 为杂原子的杂环, 或者

R^9 具有 R^6 的含义, 以及代表 $[\text{C}-\text{U}]_r-\text{D}-\text{W}$, 但 $-\text{SO}_2\text{H}$ 除外, 以及

R⁴ 代表这样的基团，其中尤其是在肝中可转换成羧酸根或其盐，但酯和酰胺除外，和

n 为 0 或 1，

f 为 1-8，优选 1-5，

g 为 0，1-(2f+1) 和

x 为 0-8，优选 0 或 1。

2. 按权利要求 1 所述的式 I 化合物，其中

X 代表一单键或 -C(=O)-，

R¹，R² 和 R³ 相同或不同，代表氢，(C₁-C₆) 烷基，C₁-C₆ 烷氧基，卤素尤其是氟氯溴，氰基，羟基，氨基，必要时被 C₁-C₄ 烷基，羟基-C₁-C₄ 烷基，C₁-C₆ 烷氧基取代或二取代，

R⁶ 代表氢，C₁-C₂₀ 烷基或 -N- 保护基如酰基，C₁-C₂₀ 烷酰基，C₁-C₂₀ 烯酰基，C₁-C₂₀ 炔酰基，C₇-C₂₀ 芳烷酰基，C₆-C₁₈ 芳酰基，C₁-C₆ 烷基氨基甲酰基，C₁-C₆ 烷氧基羰基，苄氧羰基，C₁-C₁₀ 酰氧基-C₁-C₆ 烷基，优选 C₁-C₁₀ 烷酰氧基-C₁-C₆ 烷基，苯甲酰氧基-C₁-C₆ 烷基，苄氧羰氧基-C₁-C₆ 烷基或 C₁-C₆ 烷氧羰氧基-C₁-C₆ 烷基，一药用阳离子如 Na⁺，K⁺，Mg²⁺，Ca²⁺，Al³⁺ 或一铵离子，必要时被 C₁-C₁₀ 烷基，C₁-C₁₀ 羟烷基，C₁-C₈ 烷氧基-C₁-C₁₀ 烷基，苯基，苄基或 C₁-C₁₀ (可被羟基或 C₁-C₈ 烷氧基取代 1-3 次) 取代 1-3 次，或者一碱性氨基酸衍生物阳离子，其中存在的芳基部分必要时可被取代，

R⁷ 代表基团 YR⁸，其中

Y 代表 $-\text{SO}_2-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CONR}^9$ 或 $-\text{SO}_2\text{NR}^9$,
和

R^8 和 R^9 代表 $[\text{C}-\text{U}]_r-\text{D}-\text{W}$, 其中

C 代表一键, 或一支化的或非支化的脂族 C_1-C_{10} 烷二基, 或环脂族 C_3-C_{10} 烷二基, 或一支化的或非支化的 C_2-C_{10} 烯二基或环烯二基, 或一 C_2-C_{10} 炔二基或或 C_2-C_{10} 亚烷二基, 其中每个基团可含有一个或多个 C-C 多价键,

U 代表一键或氢或选自以下杂原子苯团的基团:

$-\text{CO}-$, $-\text{O}(\text{CO})-$, $-(\text{CO})-\text{O}-$, $-(\text{CO})\text{NR}-$, $-\text{NR}(\text{CO})-$, $-\text{O}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{NR}$,

其中 R 代表 C_1-C_3 烷基, C_1-C_8 烷酰基, C_7-C_{10} 芳烷酰基, C_6-C_{12} 芳酰基或氢,

r 为 1, 2, 3 或 4,

D 代表一键或氢原子或一支化的或非支化的脂族 C_1-C_{10} 烷二基, 或一支化的或非支化的 C_2-C_{10} 烯二基, 一 C_2-C_{10} 炔二基, 或 $-\text{C}_2-\text{C}_{10}$ 亚烷二基, 其中每个基团可含有一个或多个 C-C 多价键,

W 代表氢或一 (C_3-C_{10}) 环脂族烷基、烯基、炔基或亚烷基, 或一 C_6-C_{10} 芳基, 或一 5 元或 6 元杂芳基, 其中 C, D 和 W 中至少之一不代表一键, 而且只有在 C 代表一键时, U 才具有杂原子基团的意义, 和

C, D 和/或 W 若不代表键或氢, 其本身最好被选自如下的至多 5 个相同的或不同的基团取代: 羟基, 卤素, 氰基, 三氟甲基, 硝基, 羧基, C_1-C_{12} 烷基, C_3-C_8 环烷基, C_6-C_{12} 芳基,

$C_7 - C_{16}$ 芳烷基, $C_3 - C_{12}$ 烯基, $C_3 - C_{12}$ 炔基, $C_1 - C_{12}$ 烷氧基, $C_1 - C_{12}$ 烷氧基- $C_1 - C_{12}$ 烷基, $C_1 - C_{12}$ 烷氧基- $C_1 - C_{12}$ 烷氧基, $C_6 - C_{12}$ 芳氧基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷氧基, $C_1 - C_8$ 羟烷基, $-O-[CH_2]_x C_7 H_{(2x+1-9)} F_9$, $-OCF_2 Cl$, $OCF_2-CHFCl$,

$C_1 - C_{12}$ 烷基羰基, $C_3 - C_8$ 环烷基羰基, $C_6 - C_{12}$ 芳基羰基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷基羰基, 肉桂酰基, $C_3 - C_{12}$ 烯基羰基, $C_3 - C_{12}$ 炔基羰基。

$C_1 - C_{12}$ 烷氧羰基, $C_1 - C_{12}$ 烷氧基- $C_1 - C_{12}$ 烷氧羰基, $C_6 - C_{12}$ 芳氧羰基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷氧羰基, $C_3 - C_8$ 环烷氧羰基, $C_3 - C_{12}$ 烯氧羰基, $C_3 - C_{12}$ 炔氧羰基,

$C_1 - C_{12}$ 烷羰氧基, $C_3 - C_8$ 环烷羰氧基, $C_6 - C_{12}$ 芳羰氧基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷羰氧基, 肉桂酰氧基, $C_3 - C_{12}$ 烯羰氧基, $C_3 - C_{12}$ 炔羰氧基,

$C_1 - C_{12}$ 烷氧羰氧基, $C_1 - C_{12}$ 烷氧基- $C_1 - C_{12}$ 烷氧羰氧基, $C_6 - C_{12}$ 芳氧羰氧基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷氧羰氧基, $C_3 - C_8$ 环烷氧羰氧基, $C_3 - C_{12}$ 烯氧羰氧基, $C_3 - C_{12}$ 炔氧羰氧基,

氨基甲酰基, $N - (C_1 - C_{12})$ 烷基氨基甲酰基, $N, N - 二 - (C_1 - C_{12})$ 烷基氨基甲酰基, $N - (C_3 - C_8)$ 环烷基氨基甲酰基, $N - (C_6 - C_{16})$ 芳基氨基甲酰基, $N - (C_7 - C_{16})$ 芳烷基氨基甲酰基, $N - (C_1 - C_{10})$ 烷基- $N - (C_6 - C_{16})$ 芳基氨基甲酰基, $N - (C_1 - C_{10})$ 烷基- $N - (C_7 - C_{16})$ 芳烷基氨基甲酰基,

$N - ((C_1 - C_{10}) - \text{烷氧基} - (C_1 - C_{10}) \text{烷基}) \text{氨基甲酰基}$,

$N - ((C_6 - C_{16}) \text{芳氧基} - (C_1 - C_{10}) \text{烷基}) \text{氨基甲酰基}$,

$N - ((C_7 - C_{16}) \text{芳烷氧基} - (C_1 - C_{10}) \text{烷基}) \text{氨基甲酰基}$,

$N - (C_1 - C_{10}) \text{烷基} - N - ((C_1 - C_{10}) \text{烷氧基} - (C_1 - C_{10}) \text{烷基}) \text{氨基甲酰基}$,

$N - (C_1 - C_{10}) \text{烷基} - N - ((C_6 - C_{16}) \text{芳氧基} - (C_1 - C_{10}) \text{烷基}) \text{氨基甲酰基}$,

$N - (C_1 - C_{10}) \text{烷基} - N - ((C_7 - C_{16}) \text{芳烷氧基} - (C_1 - C_{10}) \text{烷基}) \text{氨基甲酰基}$,

氨基甲酰氧基, $N - (C_1 - C_{12}) \text{烷基氨基甲酰氧基}$, N , N -二- $(C_1 - C_{12}) \text{烷基氨基甲酰氧基}$, $N - (C_3 - C_8) \text{环烷基氨基甲酰氧基}$, $N - (C_6 - C_{16}) \text{芳基氨基甲酰氧基}$, $N - (C_7 - C_{16}) \text{芳烷基氨基甲酰氧基}$, $N - (C_1 - C_{10}) \text{烷基} - N - (C_6 - C_{12}) \text{芳基氨基甲酰氧基}$, $N - (C_1 - C_{10}) \text{烷基} - N - (C_7 - C_{16}) \text{芳烷基}$,

$N - ((C_1 - C_{10}) \text{烷氧基} - (C_1 - C_{10}) \text{烷基}) \text{氨基甲酰氧基}$,

$N - ((C_6 - C_{16}) \text{芳氧基} - (C_1 - C_{10}) \text{烷基}) \text{氨基甲酰氧基}$,

N - ((C₇ - C₁₆) 芳烷氧基 - (C₁ - C₁₀) 烷基) 氨基甲酰氧基,

N - (C₁ - C₁₀) 烷基 - N - ((C₁ - C₁₀) 烷氧基 - (C₁ - C₁₀) 烷基) 氨基甲酰氧基,

N - (C₁ - C₁₀) 烷基 - N - ((C₆ - C₁₆) 芳氧基 - (C₁ - C₁₀) 烷基) 氨基甲酰氧基,

N - (C₁ - C₁₀) 烷基 - N - ((C₇ - C₁₆) 芳烷氧基 - (C₁ - C₁₀) 烷基) 氨基甲酰氧基,

氨基, C₁ - C₁₂ 烷氨基, 二 (C₁ - C₁₂) 烷氨基, C₃ - C₈ 环烷氨基, C₃ - C₁₂ 烯氨基, C₃ - C₁₂ 炔氨基, N - (C₆ - C₁₂) 芳氨基, N - (C₇ - C₁₁) 芳烷氨基, N - (C₁ - C₁₀) 烷基 - (C₇ - C₁₀) 芳烷氨基, N - (C₁ - C₁₀) 烷基 - N - (C₆ - C₁₂) 芳氨基, C₁ - C₁₂ 烷氧基氨基, C₁ - C₁₂ 烷氧基 - (C₁ - C₁₀) 烷氨基,

C₁ - C₁₂ 烷酰氨基, C₃ - C₈ 环烷酰氨基, C₆ - C₁₂ 芳酰氨基, C₇ - C₁₆ 芳烷酰氨基, C₁ - C₁₂ 烷酰基 - N - C₁ - C₁₀ 烷氨基, C₃ - C₈ 环烷酰基 - N - (C₁ - C₁₀) 烷氨基, C₆ - C₁₂ 芳酰基 - N - (C₁ - C₁₀) 烷氨基, C₇ - C₁₁ 芳烷酰基 - N - (C₁ - C₁₀) 烷氨基,

C₁ - C₁₂ 烷酰氨基 - C₁ - C₈ 烷基, C₃ - C₈ 环烷酰氨基 - C₁ - C₈ 烷基, C₆ - C₁₆ 芳酰氨基 - C₁ - C₈ 烷基, C₇ - C₁₆ 芳烷酰氨基 - C₁ - C₈ 烷基, 氨基 - C₁ - C₁₀ 烷基, N -

($C_1 - C_{10}$) 烷氨基 - $C_1 - C_{10}$ 烷基, N, N - 二($C_1 - C_{10}$) 烷氨基 - ($C_1 - C_{10}$) 烷基, ($C_3 - C_8$) 环烷氨基 - ($C_1 - C_{10}$) 烷基,

$C_1 - C_{12}$ 烷硫基, $C_1 - C_{12}$ 烷亚磺酰基, $C_1 - C_{12}$ 烷磺酰基, $C_6 - C_{16}$ 芳硫基, $C_6 - C_{16}$ 芳亚磺酰基, $C_6 - C_{16}$ 芳磺酰基, ($C_7 - C_{16}$) 芳烷硫基, ($C_7 - C_{16}$) 芳烷亚磺酰基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷磺酰基,

氨基磺酰基, N - ($C_1 - C_{10}$) 烷基氨基磺酰基, N, N - 二($C_1 - C_{10}$) 烷基氨基磺酰基, $C_3 - C_8$ 环烷基氨基磺酰基,

N - ($C_6 - C_{16}$) 芳基氨基磺酰基,

N - ($C_7 - C_{16}$) 芳烷基氨基磺酰基,

N - ($C_1 - C_{10}$) 烷基 - N - ($C_6 - C_{16}$) 芳基氨基磺酰基,

N - ($C_1 - C_{10}$) 烷基 - N - ($C_6 - C_{16}$) 芳烷基氨基磺酰基,

$C_1 - C_{10}$ 烷基亚磺酰氨基,

N - (($C_1 - C_{10}$) 烷基) - ($C_1 - C_{10}$) 烷基亚磺酰氨基,

$C_7 - C_{16}$ 芳烷基亚磺酰氨基

N - (($C_1 - C_{10}$) 烷基 - ($C_7 - C_{16}$) 芳烷基亚磺酰氨基,

其中含有芳基的基团, 其芳基本身可以被 1, 2, 3, 4 或 5 个相同或不同的选自如下的基团取代: 羟基, 卤素, 氰基, 三氟甲基, 硝基, 羧基, ($C_1 - C_{12}$) 烷基, ($C_3 - C_8$) 环烷基, $C_6 - C_{12}$ 芳基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷基, $C_3 - C_{12}$ 烯基, $C_3 - C_{12}$ 炔

基, $C_1 - C_{12}$ 烷氧基, $C_1 - C_{12}$ 烷氧基- $C_1 - C_{12}$ 烷基,
 $C_1 - C_{12}$ 烷氧基- $C_1 - C_{12}$ 烷氧基, $C_6 - C_{12}$ 芳氧基, C_7
 $-C_{16}$ 芳烷氧基, $C_1 - C_8$ 羟烷基, $-O-[CH_2]_x C_f H_{(2f+1-g)} F_g$,
 $-OCF_2Cl$, $-OCF_2-CHFCI$,

($C_1 - C_{12}$) 烷羰基, $C_3 - C_8$ 环烷羰基, $C_6 - C_{12}$ 芳
羰基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷羰基, 肉桂酰基, $C_3 - C_{12}$ 烯羰基,
 $C_3 - C_{12}$ 炔羰基,

$C_1 - C_{12}$ 烷氧羰基, $C_1 - C_{12}$ 烷氧基- $C_1 - C_{12}$ 烷氧羰
基, $C_6 - C_{12}$ 芳氧羰基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷氧羰基, $C_3 - C_8$ 环烷
氧羰基, $C_3 - C_{12}$ 烯氧羰基, $C_3 - C_{12}$ 炔氧羰基,

$C_1 - C_{12}$ 烷羰氧基, $C_3 - C_8$ 环烷羰氧基, $C_6 - C_{12}$ 芳
羰氧基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷羰氧基, 肉桂酰氧基, $C_3 - C_{12}$ 烯羰氧
基, $C_3 - C_{12}$ 炔羰氧基,

$C_1 - C_{12}$ 烷氧羰氧基, $C_1 - C_{12}$ 烷氧基- $C_1 - C_{12}$ 烷氧
羰氧基, $C_6 - C_{12}$ 芳氧羰氧基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷氧羰氧基, $C_3 -$
 C_8 环烷氧羰氧基, $C_3 - C_{12}$ 烯氧羰氧基, $C_3 - C_{12}$ 炔氧羰氧
基,

氨基甲酰基, $N - (C_1 - C_{12})$ 烷基氨基甲酰基, $N, N - 二$
($C_1 - C_{12}$) 烷基氨基甲酰基, $N - (C_3 - C_8)$ 环烷基氨基甲
酰基, $N - (C_6 - C_{16})$ 芳基氨基甲酰基, $N - (C_7 - C_{16})$ 芳
烷基氨基甲酰基, $N - (C_1 - C_{10})$ 烷基- $N - (C_6 - C_{16})$ 芳
基氨基甲酰基, $N - (C_1 - C_{10})$ 烷基- $N - (C_7 - C_{16})$ 芳

烷基氨基甲酰基,

$N - ((C_1 - C_{10}) \text{ 烷氧基} - (C_1 - C_{10}) \text{ 烷基}) \text{ 氨基甲酰基},$

$N - ((C_6 - C_{16}) \text{ 芳氧基} - (C_1 - C_{10}) \text{ 烷基}) \text{ 氨基甲酰基},$

$N - ((C_7 - C_{16}) \text{ 芳烷氧基} - (C_1 - C_{10}) \text{ 烷基}) \text{ 氨基甲酰基},$

$N - (C_1 - C_{10}) \text{ 烷基} - N - ((C_1 - C_{10}) \text{ 烷氧基} - (C_1 - C_{10}) \text{ 烷基}) \text{ 氨基甲酰基},$

$N - (C_1 - C_{10}) \text{ 烷基} - N - ((C_6 - C_{16}) \text{ 芳氧基} - (C_1 - C_{10}) \text{ 烷基}) \text{ 氨基甲酰基},$

$N - (C_1 - C_{10}) \text{ 烷基} - N - ((C_7 - C_{16}) \text{ 芳烷氧基} - (C_1 - C_{10}) \text{ 烷基}) \text{ 氨基甲酰基},$

氨基甲酰氧基, $N - (C_1 - C_{12}) \text{ 烷基氨基甲酰氧基}, N, N - \text{二} (C_1 - C_{12}) \text{ 烷基氨基甲酰氧基}, N - (C_3 - C_8) \text{ 环烷基氨基甲酰氧基}, N - (C_6 - C_{16}) \text{ 芳基氨基甲酰氧基}, N - (C_7 - C_{16}) \text{ 芳烷基氨基甲酰氧基}, N - (C_1 - C_{10}) \text{ 烷基} - N - (C_6 - C_{12}) \text{ 芳基氨基甲酰氧基}, N - (C_1 - C_{10}) \text{ 烷基} - N - (C_7 - C_{16}) \text{ 芳烷基氨基甲酰氧基},$

$N - ((C_1 - C_{10}) \text{ 烷氧基} - (C_1 - C_{10}) \text{ 烷基}) \text{ 氨基甲酰氧基},$

$N - ((C_6 - C_{16}) \text{ 芳氧基} - (C_1 - C_{10}) \text{ 烷基}) \text{ 氨基甲酰}$

$N - ((C_7 - C_{16}) \text{芳烷氧基} - (C_1 - C_{10}) \text{烷基}) \text{氨基甲酰氧基}$,

$N - (C_1 - C_{10}) \text{烷基} - N - ((C_1 - C_{10}) \text{烷氧基} - (C_1 - C_{10}) \text{烷基}) \text{氨基甲酰氧基}$,

$N - (C_1 - C_{10}) \text{烷基} - N - ((C_6 - C_{16}) \text{芳氧基} - (C_1 - C_{10}) \text{烷基}) \text{氨基甲酰氧基}$,

$N - (C_1 - C_{10}) \text{烷基} - N - ((C_7 - C_{16}) \text{芳烷氧基} - (C_1 - C_{10}) \text{烷基}) \text{氨基甲酰氧基}$,

氨基, $(C_1 - C_{12})$ 烷氨基, 二 $(C_1 - C_{12})$ 烷氨基, $(C_3 - C_8)$ 环烷氨基, $(C_3 - C_{12})$ 烯氨基, $(C_3 - C_{12})$ 炔氨基, $N - (C_6 - C_{12})$ 芳氨基, $N - (C_7 - C_{11})$ 芳烷氨基, $N - (C_1 - C_{10})$ 烷基 - $N - (C_7 - C_{16})$ 芳烷氨基, $N - (C_1 - C_{10})$ 烷基 - $N - (C_6 - C_{12})$ 芳氨基, $(C_1 - C_{12})$ 烷氧氨基, $(C_1 - C_{12})$ 烷氧基 - $N - (C_1 - C_{10})$ 烷氨基,

$C_1 - C_{12}$ 烷酰氨基, $C_3 - C_8$ 环烷酰氨基, $C_6 - C_{12}$ 芳酰氨基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷酰氨基, $(C_1 - C_{12})$ 烷酰基 - $N - (C_1 - C_{10})$ 烷氨基, $(C_3 - C_8)$ 环烷酰基 - $N - (C_1 - C_{10})$ 烷氨基, $(C_6 - C_{12})$ 芳酰基 - $N - (C_1 - C_{10})$ 烷氨基, $(C_7 - C_{11})$ 芳烷酰基 - $N - (C_1 - C_{10})$ 烷氨基,

$(C_1 - C_{12})$ 烷酰氨基 - $(C_1 - C_8)$ 烷基, $(C_3 - C_8)$ 环烷酰氨基 - $(C_1 - C_8)$ 烷基, $(C_6 - C_{16})$ 芳酰氨基

基- $(C_1 - C_8)$ 烷基, $(C_7 - C_{16})$ 芳烷酰氨基- $(C_1 - C_8)$ 烷基, 氨基- $(C_1 - C_{10})$ 烷基, $N - (C_1 - C_{10})$ 烷氨基- $(C_1 - C_{10})$ 烷基, $N, N - 二(C_1 - C_{10})$ 烷氨基- $(C_1 - C_{10})$ 烷基, $(C_3 - C_8)$ 环烷氨基- $(C_1 - C_{10})$ 烷基,

$C_1 - C_{12}$ 烷硫基, $C_1 - C_{12}$ 烷亚磺酰基, $C_1 - C_{12}$ 烷磺酰基, $C_6 - C_{16}$ 芳硫基, $C_6 - C_{16}$ 芳亚磺酰基, $C_6 - C_{16}$ 芳磺酰基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷硫基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷亚磺酰基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷磺酰基,

氮磺酰基, $N - (C_1 - C_{10})$ 烷基氮磺酰基, $N, N - 二(C_1 - C_{10})$ 烷基氮磺酰基, $(C_3 - C_8)$ 环烷基氮磺酰基,

$N - (C_6 - C_{16})$ 芳基氮磺酰基,

$N - (C_7 - C_{16})$ 芳烷基氮磺酰基,

$N - (C_1 - C_{10})$ 烷基- $N - (C_6 - C_{16})$ 芳基氮磺酰基,

$N - (C_1 - C_{10})$ 烷基- $N - (C_7 - C_{16})$ 芳烷基氮磺酰基,

$C_1 - C_{10}$ 烷基,

$N - ((C_1 - C_{10})$ 烷基- $(C_1 - C_{10})$ 烷基亚磺酰氨基,

$(C_7 - C_{16})$ 芳烷基亚磺酰氨基,

$N - ((C_1 - C_{10})$ 烷基- $(C_7 - C_{16})$ 芳烷基亚磺酰氨基,

或者 R^8 和 R^9 连接在3-6碳原子上, $-NR^8R^9$ 形成一杂环基, N 为杂原子,

或者

R^9 具有 R^6 的含义, 和代表 $[C-U]_r-D-W$ 但 $-SO_2H$ 除外, 以及

R^4 代表 $C_1 - C_{10}$ 烷基, 必要时被羟基, $(C_1 - C_6)$ 烷氧基取代, 醛基, 亚氨基, $N - (C_1 - C_8)$ 烷亚氨基, 乙缩醛基, 硫代乙缩醛基, 环状缩醛基或一另外的醛相应基团, 或 $-CH_2OR^5$, 其中

R^5 代表氢或在药理条件下最好在肝中可解离的药用醇保护基团, 以及

n 为 0 或 1,

f 为 1 - 8, 最好为 1 - 5,

g 为 0, 1 - $(2f + 1)$ 和

x 为 0 - 8, 最好为 0 或 1。

3. 按权利要求 1 或 2 所述的式 I 化合物, 其中

X 代表单键和 Y 代表 $-SO_2-$ 或 $-CO-$, 或者

X 代表 $-CO-$ 和 Y 代表 $-SO_2-$, $-CO-$ 或 $-CONR^9$,

其中:

R^1 , R^2 和 R^3 相同或不同, 代表氢, $C_1 - C_6$ 烷基, $C_1 -$

C₆ 烷氧基, 卤素尤其是氟氯, 羟基, 氨基, 羟基-C₁-C₄ 烷基,

R⁶ 代表氢, C₁-C₂₀ 烷基或-N-保护基如酰基, C₁-C₂₀ 烷酰基, C₁-C₂₀ 烯酰基, C₁-C₂₀ 炔酰基, C₇-C₂₀ 芳烷酰基, C₆-C₁₈ 芳酰基, C₁-C₆ 烷基氨基甲酰基, C₁-C₆ 烷氧基羰基, 苄氧羰基, C₁-C₁₀ 酰氧基-C₁-C₆ 烷基, 优选 C₁-C₁₀ 烷酰氧基-C₁-C₆ 烷基, 苯甲酰氧基-C₁-C₆ 烷基, 苄氧羰氧基-C₁-C₆ 烷基或 C₁-C₆ 烷氧羰氧基-C₁-C₆ 烷基, 一药用阳离子如 Na⁺, K⁺, Mg²⁺, Ca²⁺, Al³⁺ 或一铵离子, 必要时被 C₁-C₁₆ 烷基, C₁-C₁₆ 羟烷基, C₁-C₈ 烷氧基-C₁-C₁₆ 烷基, 苯基, 苄基或 C₁-C₁₆ (可被羟基或 C₁-C₈ 烷氧基取代 1-3 次) 取代 1-3 次, 或者一碱性氨基酸衍生物阳离子, 其中存在的芳基部分必要时可被取代,

R⁷ 代表基团 YR⁸, 其中

Y 具有上述含义, 和

R⁸ 和 R⁹ 代表 [C-U]_r-D-W, 其中

C 代表一键, 或者一支化的或非支化的脂族 (C₁-C₁₂) 烷二基或者一支化的 C₂-C₁₂ 烯二基, C₂-C₁₂ 炔二基或 C₂-C₁₂ 亚烷二基, 并可含有一个或多个 C-C 多价键,

U 代表一键 或氢或选自如下的一个杂原子基团: -(CO)NR⁷, -NR⁷(CO)-, -O-, -SO-, -SO₂-, 其中 R 代表 C₁-C₈ 烷基, C₁-C₈ 烷酰基, C₇-C₁₀ 芳烷酰基, C₆-C₁₂ 芳酰基, 或氢,

r 为 1 或 2

D 代表一鍵或氢或一支化的或非支化的脂族 $C_1 - C_8$ 烷二基或一支化的或非支化的 $C_2 - C_8$ 烯二基或 $C_2 - C_8$ 炔二基和

W 代表氢或 $-C_3 - C_{10}$ 环脂族烷基, 烯基, 炔基或亚烷基, 或 $C_6 - C_{10}$ 芳基, 或 5 元或 6 元杂芳基, 其中 C, D 和 W 中至少之一不代表一个键, 而且只有在 C 不代表一鍵 U 才具有杂原子基团的含义,

C, D 和 / 或 W 若不代表键或氢, 其本身最好被选自如下的至多 5 个相同或不同的取代基取代: 羟基, 卤素, 氰基, 三氟甲基, 硝基, 羧基, $C_1 - C_{12}$ 烷基, $C_3 - C_8$ 环烷基, $C_6 - C_{12}$ 芳基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷基, $C_3 - C_{12}$ 烯基, $C_3 - C_{12}$ 炔基, $C_1 - C_{12}$ 烷氧基, $C_1 - C_{12}$ 烷氧基- $C_1 - C_{12}$ 烷基, $C_1 - C_{12}$ 烷氧基- $C_1 - C_{12}$ 烷氧基, $C_6 - C_{12}$ 芳氧基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷氧基, $C_1 - C_8$ 羟烷基, $-O-(CH_2)_x C f H (2f+1-g) Fg$, $-OCF_2 Cl$, $-OCF_2 -CHFCl$,

$C_1 - C_{12}$ 烷基羰基, $C_3 - C_8$ 环烷基羰基, $C_6 - C_{12}$ 芳基羰基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷基羰基, 肉桂酰基, $C_3 - C_{12}$ 烯基羰基, $C_3 - C_{12}$ 炔基羰基,

$C_1 - C_{12}$ 烷氧羰基, $C_1 - C_{12}$ 烷氧基- $C_1 - C_{12}$ 烷氧羰基, $C_6 - C_{12}$ 芳氧羰基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷氧羰基, $C_3 - C_8$ 环烷氧羰基, $C_3 - C_{12}$ 烯氧羰基, $C_3 - C_{12}$ 炔氧羰基,

$C_1 - C_{12}$ 烷羰氧基, $C_3 - C_8$ 环烷羰氧基, $C_6 - C_{12}$ 芳羰氧基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷羰氧基, 肉桂酰氧基, $C_3 - C_{12}$ 烯羰氧基, $C_3 - C_{12}$ 炔羰氧基,

氨基甲酰基, $N-(C_1-C_{12})$ 烷基氨基甲酰基, N, N -二
 $-(C_1-C_{12})$ 烷基氨基甲酰基, $N-(C_3-C_8)$ 环烷基氨基
 甲酰基, $N-(C_6-C_{16})$ -芳基氨基甲酰基, $N-(C_7-C_{16})$
 芳烷基氨基甲酰基, $N-(C_1-C_{10})$ 烷基- $N-(C_6-C_{16})$
 芳基氨基甲酰基, $N-(C_1-C_{10})$ 烷基- $N-(C_7-C_{16})$ 芳
 烷基氨基甲酰基,

$N-((C_1-C_{10})\text{-烷基}-(C_1-C_{10})\text{烷基})$ 氨基甲
 酰基,

$N-((C_6-C_{16})\text{芳氧基}-(C_1-C_{10})\text{烷基})$ 氨基甲酰
 基,

$N-((C_7-C_{16})\text{芳烷基氧基}-(C_1-C_{10})\text{烷基})$ 氨基甲
 酰基,

$N-(C_1-C_{10})$ 烷基- $N-((C_1-C_{10})\text{烷基氧基}-$
 $(C_1-C_{10})\text{烷基})$ 氨基甲酰基,

$N-(C_1-C_{10})$ 烷基- $N-((C_6-C_{16})\text{芳氧基}-$
 $(C_1-C_{10})\text{烷基})$ 氨基甲酰基,

$N-(C_1-C_{10})$ 烷基- $N-((C_7-C_{16})\text{芳烷基氧基}-$
 $(C_1-C_{10})\text{烷基})$ 氨基甲酰基,

氨基, $C_1 - C_{12}$ 烷氨基, 二($C_1 - C_{12}$) 烷氨基, $C_3 - C_8$ 环烷氨基, $C_3 - C_{12}$ 烯氨基, $C_3 - C_{12}$ 炔氨基, $N - (C_6 - C_{12})$ 芳氨基, $N - (C_7 - C_{11})$ 芳烷氨基, $N - (C_1 - C_5)$ 烷基-($C_7 - C_{10}$) 芳烷氨基, $N - (C_1 - C_5)$ 烷基-N-($C_6 - C_{12}$) 芳氨基, $C_1 - C_{12}$ 烷氧基氨基, $C_1 - C_{12}$ 烷氧基-($C_1 - C_{10}$) 烷氨基,

$C_1 - C_{12}$ 烷酰氨基, $C_3 - C_8$ 环烷酰氨基, $C_6 - C_{12}$ 芳酰氨基, $C_7 - C_{10}$ 芳烷酰氨基, $C_1 - C_{12}$ 烷酰基-N- $C_1 - C_{10}$ 烷氨基, $C_3 - C_8$ 环烷酰基-N-($C_1 - C_{10}$) 烷氨基, $C_6 - C_{12}$ 芳酰基-N-($C_1 - C_{10}$) 烷氨基, $C_7 - C_{11}$ 芳烷酰基-N-($C_1 - C_{10}$) 烷氨基,

$C_1 - C_{12}$ 烷酰氨基- $C_1 - C_8$ 烷基, $C_3 - C_8$ 环烷酰氨基- $C_1 - C_8$ 烷基, $C_6 - C_{10}$ 芳酰氨基- $C_1 - C_8$ 烷基, $C_7 - C_{10}$ 芳烷酰氨基- $C_1 - C_8$ 烷基, 氨基- $C_1 - C_{10}$ 烷基, $N - (C_1 - C_{10})$ 烷氨基- $C_1 - C_{10}$ 烷基, N , N -二($C_1 - C_{10}$) 烷氨基-($C_1 - C_{10}$) 烷基, ($C_3 - C_8$) 环烷氨基-($C_1 - C_{10}$) 烷基,

$C_1 - C_{12}$ 烷硫基, $C_1 - C_{12}$ 烷亚磺酰基, $C_1 - C_{12}$ 烷磺酰基, $C_6 - C_{10}$ 芳硫基, $C_6 - C_{10}$ 芳亚磺酰基, $C_6 - C_{10}$ 芳磺酰基, ($C_7 - C_{10}$) 芳烷硫基, ($C_7 - C_{10}$) 芳烷亚磺酰基, $C_7 - C_{10}$ 芳烷磺酰基,

其中含有芳基的基团，其芳基本身可以被 1, 2, 3, 4 或 5 个相同或不同的选自如下的基团取代：氢，羟基，卤素，氰基，三氟甲基，硝基，羧基， $(C_1 - C_{12})$ 烷基， $(C_3 - C_8)$ 环烷基， $C_6 - C_{12}$ 芳基， $C_7 - C_{10}$ 芳烷基， $C_3 - C_{12}$ 烯基， $C_3 - C_{12}$ 炔基， $C_1 - C_{12}$ 烷氧基， $C_1 - C_{12}$ 烷氧基- $C_1 - C_{12}$ 烷基， $C_1 - C_{12}$ 烷氧基- $C_1 - C_{12}$ 烷氧基， $C_6 - C_{12}$ 芳氧基， $C_7 - C_{10}$ 芳烷氧基， $C_1 - C_8$ 羟烷基， $-O-[CH_2]_x C_F H_{(2f+1-g)} F_g$ ， $-OCF_2Cl$ ， $-OCF_2-CHFCl$ ，

$(C_1 - C_{12})$ 烷羰基， $C_3 - C_8$ 环烷羰基， $C_6 - C_{12}$ 芳羰基， $C_7 - C_{10}$ 芳烷羰基，肉桂酰基， $C_3 - C_{12}$ 烯羰基， $C_3 - C_{12}$ 炔羰基，

$C_1 - C_{12}$ 烷氧羰基， $C_1 - C_{12}$ 烷氧基- $C_1 - C_{12}$ 烷氧羰基， $C_6 - C_{12}$ 芳氧羰基， $C_7 - C_{10}$ 芳烷氧羰基， $C_3 - C_8$ 环烷氧羰基， $C_3 - C_{12}$ 烯氧羰基， $C_3 - C_{12}$ 炔氧羰基，

$C_1 - C_{12}$ 烷羰氧基， $C_3 - C_8$ 环烷羰氧基， $C_6 - C_{12}$ 芳羰氧基， $C_7 - C_{10}$ 芳烷羰氧基，肉桂酰氧基， $C_3 - C_{12}$ 烯羰氧基， $C_3 - C_{12}$ 炔羰氧基，

氨基甲酰基, $N-(C_1-C_{12})$ 烷基氨基甲酰基, N, N -二
 (C_1-C_{12}) 烷基氨基甲酰基, $N-(C_3-C_8)$ 环烷基氨基甲
 酰基, $N-(C_6-C_{16})$ 芳基氨基甲酰基, $N-(C_7-C_{16})$ 芳
 烷基氨基甲酰基, $N-(C_1-C_{10})$ 烷基- $N-(C_6-C_{16})$ 芳
 基氨基甲酰基, $N-(C_1-C_{10})$ 烷基- $N-(C_7-C_{16})$ 芳
 烷基氨基甲酰基,

$N-((C_1-C_{10})$ 烷氧基- (C_1-C_{10}) 烷基) 氨基甲酰
 基,

$N-((C_6-C_{16})$ 芳氧基- (C_1-C_{10}) 烷基) 氨基甲酰
 基,

$N-((C_7-C_{16})$ 芳烷氧基- (C_1-C_{10}) 烷基) 氨基甲
 酰基,

$N-(C_1-C_{10})$ 烷基- $N-((C_1-C_{10})$ 烷氧基-
 (C_1-C_{10}) 烷基) 氨基甲酰基,

$N-(C_1-C_{10})$ 烷基- $N-((C_6-C_{16})$ 芳氧基-
 (C_1-C_{10}) 烷基) 氨基甲酰基,

$N-(C_1-C_{10})$ 烷基- $N-((C_7-C_{16})$ 芳烷氧基-
 (C_1-C_{10}) 烷基) 氨基甲酰基,

氨基, $(C_1 - C_{12})$ 烷氨基, 二 $(C_1 - C_{12})$ 烷氨基,
 $(C_3 - C_8)$ 环烷氨基, $(C_3 - C_{12})$ 烯氨基, $(C_3 - C_{12})$
 炔氨基, $N - (C_6 - C_{12})$ 芳氨基, $N - (C_7 - C_{11})$ 芳烷氨
 基, $N - (C_1 - C_5)$ 烷基 - $N - (C_7 - C_{10})$ 芳烷氨基, $N -$
 $(C_1 - C_5)$ 烷基 - $N - (C_6 - C_{12})$ 芳氨基, $(C_1 - C_{12})$
 烷氧氨基, $(C_1 - C_{12})$ 烷氧基 - $N - (C_1 - C_{10})$ 烷氨基,

$C_1 - C_{12}$ 烷酰氨基, $C_3 - C_8$ 环烷酰氨基, $C_6 - C_{12}$ 芳
 酰氨基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷酰氨基, $(C_1 - C_{12})$ 烷酰基 - $N -$
 $(C_1 - C_{10})$ 烷氨基, $(C_3 - C_8)$ 环烷酰基 - $N - (C_1 -$
 $C_{10})$ 烷氨基, $(C_6 - C_{12})$ 芳酰基 - $N - (C_1 - C_{10})$ 烷氨
 基, $(C_7 - C_{11})$ 芳烷酰基 - $N - (C_1 - C_{10})$ 烷氨基,

$(C_1 - C_{12})$ 烷酰氨基 - $(C_1 - C_8)$ 烷基, $(C_3 -$
 $C_8)$ 环烷酰氨基 - $(C_1 - C_8)$ 烷基, $(C_6 - C_{16})$ 芳酰氨
 基 - $(C_1 - C_8)$ 烷基, $(C_7 - C_{16})$ 芳烷酰氨基 - $(C_1 -$
 $C_8)$ 烷基, 氨基 - $(C_1 - C_{10})$ 烷基, $N - (C_1 - C_{10})$ 烷
 氨基 - $(C_1 - C_{10})$ 烷基, $N, N -$ 二 $(C_1 - C_{10})$ 烷氨基 -
 $(C_1 - C_{10})$ 烷基, $(C_3 - C_8)$ 环烷氨基 - $(C_1 - C_{10})$
 烷基,

$C_1 - C_{12}$ 烷硫基, $C_1 - C_{12}$ 烷亚磺酰基, $C_1 - C_{12}$ 烷磺
 酰基, $C_6 - C_{16}$ 芳硫基, $C_6 - C_{16}$ 芳亚磺酰基, $C_6 - C_{16}$ 芳
 磺酰基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷硫基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷亚磺酰基, $C_7 -$
 C_{16} 芳烷磺酰基,

或者

R^8 和 R^9 可连接在 3 - 6 碳原子上, 其中 $-NR^8R^9$ 形成以 N 作为杂原子的杂环,

或者 R^9 具有 R^6 的含义并代表 $[C-U]_r-D-W$, 但 $-SO_2H$ 含义除外, 以及

R^4 代表甲基或 $-CH_2OR^5$, 其中

R^5 代表氢或可以在药用条件下尤其是在肝中解离的药用醇保护基团, 以及

n 为 0 或 1,

f 为 1 - 8, 优选 1 - 5,

g 为 0, 1 - $(2f + 1)$ 和

x 为 0 - 8, 优选 0 或 1。

4. 按照权利要求 1 - 3 中一项或多项所述的式 I 化合物, 其中:

A 为 R^3 和 B 为 XNR^6R^7 ,

X 代表单价键和 Y 代表 $-SO_2$ 或 CO , 或者

X 代表 CO 和 Y 代表 $-SO_2$ 或 $-CONR^9$, 和

R^1 , R^2 和 R^3 相同或不同, 并代表氢或 $C_1 - C_8$ 烷基, $C_1 - C_8$ 烷氧基, 羟基, 氟或氯,

R^6 代表氢, $C_1 - C_{12}$ 烷基, 或 $-N-$ 保护基团如酰基, $C_1 - C_{18}$ 烷酰基, $C_1 - C_{18}$ 烯酰基, 必要时被取代的苯甲酰基, 1, 2, 3 或 4 价药用阳离子, 尤其是 Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} , 或一铵离子, 必要时被 $C_1 - C_{12}$ 烷基, $C_1 - C_{12}$ 羟

烷基, $C_1 - C_4$ 烷氧基 $-C_1 - C_{10}$ 烷基, 苯基, 苄基或 $C_1 - C_{12}$ 烷基(可被 $C_1 - C_8$ 烷氧基或羟基取代 1-3 次)取代 1-3 次, 其中的芳基可被取代, 或一碱性氨基酸衍生物阳离子, 其中

Y 具有如上含义, 和

R⁸ 代表 $[C-U]_r - D - W$, 其中

C 代表一键或 $C_1 - C_6$ 烷二基,

U 代表一键或氢或 $-O-$,

r 为 1,

D 代表一键或氢或非支化的脂族 $C_1 - C_8$ 烷二基, 和

W 代表氢, $C_6 - C_{12}$ 芳基或 5 元或 6 元杂芳基, 其中 C, D 或 W 中至少之一不代表一键, 而且只有在 C 不代表键和 D 和/或 W 不代表键时, U 才具有上述杂原子基团的含义, 而且若 W 不代表键, 其本身最好被至多 3 个选自如下的取代基取代:

羟基, 卤素, 氰基, 三氟甲基, 硝基, 羧基, $C_1 - C_8$ 烷基, $C_6 - C_8$ 环烷基, $C_6 - C_{12}$ 芳基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷基, $C_3 - C_8$ 烯基, $C_3 - C_8$ 炔基, $C_1 - C_8$ 烷氧基, $C_1 - C_8$ 烷氧基 $-C_1 - C_8$ 烷基, $C_6 - C_{12}$ 芳氧基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷氧基, $C_1 - C_8$ 羟烷基, $-O-(CH_2)_x C f H(2f+1-g) F g$,

$C_1 - C_8$ 烷氧羰基, $C_6 - C_{12}$ 芳氧羰基, $C_7 - C_{14}$ 芳烷氧羰基, $C_3 - C_8$ 环烷氧羰基,

$C_1 - C_8$ 烷羰氧基, $C_3 - C_8$ 环烷羰氧基, $C_6 - C_{12}$ 芳羰氧基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷羰氧基, 肉桂酰氧基,

氨基甲酰基, $N-(C_1 - C_{12})$ 烷基氨基甲酰基, N, N-二

($C_1 - C_{12}$) 烷基氨基甲酰基, $N - (C_3 - C_8)$ 环烷基氨基甲酰基, $N - (C_6 - C_{16})$ 芳基氨基甲酰基, $N - (C_7 - C_{16})$ 芳烷基氨基甲酰基, $N - (C_1 - C_{10})$ 烷基 - $N - (C_6 - C_{16})$ 芳基氨基甲酰基, $N - (C_1 - C_{10})$ 烷基 - $N - (C_7 - C_{16})$ 芳烷基氨基甲酰基,

$N - ((C_1 - C_{10}) \text{ 烷氧基} - (C_1 - C_{10}) \text{ 烷基})$ 氨基甲酰基,

$N - ((C_6 - C_{16}) \text{ 芳氧基} - (C_1 - C_{10}) \text{ 烷基})$ 氨基甲酰基,

$N - ((C_7 - C_{16}) \text{ 芳烷氧基} - (C_1 - C_{10}) \text{ 烷基})$ 氨基甲酰基,

$N - (C_1 - C_{10})$ 烷基 - $N - ((C_1 - C_{10}) \text{ 烷氧基} - (C_1 - C_{10}) \text{ 烷基})$ 氨基甲酰基,

$N - (C_1 - C_{10})$ 烷基 - $N - ((C_6 - C_{16}) \text{ 芳氧基} - (C_1 - C_{10}) \text{ 烷基})$ 氨基甲酰基,

$N - (C_1 - C_{10})$ 烷基 - $N - ((C_7 - C_{16}) \text{ 芳烷氧基} - (C_1 - C_{10}) \text{ 烷基})$ 氨基甲酰基,

氨基, $C_1 - C_8$ 烷氨基, 二($C_1 - C_8$) 烷氨基, $C_3 - C_8$ 环烷氨基, $N - (C_6 - C_{12})$ 芳氨基, $N - (C_7 - C_{11})$ 芳烷基氨基, $N - (C_1 - C_3)$ 烷基 - $N - (C_7 - C_{11})$ 芳烷基氨基,

$C_1 - C_{10}$ 烷酰氨基, $C_3 - C_8$ 环烷酰氨基, $C_6 - C_{12}$ 芳酰氨基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷酰氨基, $C_1 - C_{10}$ 烷酰基 - $N - C_1 -$

C_{10} 烷氨基, $C_3 - C_8$ 环烷酰基 $-N - C_1 - C_{10}$ 烷氨基, $C_6 - C_{12}$ 芳酰基 $-N - C_1 - C_{10}$ 烷氨基, $C_7 - C_{11}$ 芳烷酰基 $-N - (C_1 - C_{10})$ 烷氨基,

$C_1 - C_{12}$ 烷酰氨基 $-(C_1 - C_6)$ 烷基, $C_3 - C_8$ 环烷酰氨基 $-C_1 - C_8$ 烷基, $C_6 - C_{16}$ 芳酰氨基 $-C_1 - C_6$ 烷基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷酰氨基 $-C_1 - C_6$ 烷基,

$C_1 - C_8$ 烷硫基, $C_1 - C_8$ 烷亚磺酰基, $C_1 - C_8$ 烷磺酰基, $C_6 - C_{12}$ 芳硫基, $C_6 - C_{12}$ 芳亚磺酰基, $C_6 - C_{12}$ 芳磺酰基, $C_7 - C_{14}$ 芳烷硫基, $C_7 - C_{14}$ 芳烷亚磺酰基, $C_7 - C_{14}$ 芳烷磺酰基,

含有芳基的基团, 其芳基本身最好被 1, 2, 3, 4 或 5 个选自如下的相同或不同取代基取代: 氢, 羟基, 卤素, 氰基, 三氟甲基, 硝基, 羧基, $C_1 - C_8$ 烷基, $C_3 - C_8$ 环烷基, $C_6 - C_{12}$ 芳基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷基, $C_3 - C_{12}$ 烯基, $C_3 - C_{12}$ 炔基, $C_1 - C_8$ 烷氧基, $C_1 - C_6$ 烷氧基 $-C_1 - C_6$ 烷基, $C_6 - C_{12}$ 芳氧基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷氧基, $-O - [CH_2]_x C_f H(2f+1-g) F_g$,

$C_1 - C_{12}$ 烷氧羰基, $C_3 - C_8$ 环烷氧羰基,

$C_1 - C_{12}$ 烷羰氧基, $C_3 - C_8$ 环烷羰基,

氨基甲酰基, $N - (C_1 - C_8)$ 烷基氨基甲酰基, $N, N - 二(C_1 - C_8)$ 烷基氨基甲酰基, $N - (C_3 - C_8)$ 环烷基氨基甲酰基, $N - (C_6 - C_{16})$ 芳基氨基甲酰基, $N - (C_7 - C_{16})$ 芳烷基氨基甲酰基, $N - (C_1 - C_8)$ 烷基 $-N - (C_6 - C_{16})$ 芳

基氨基甲酰基, $N-(C_1-C_8)$ 烷基- $N-(C_7-C_{16})$ 芳烷基氨基甲酰基,

$N-((C_1-C_6)$ 烷氧基- (C_1-C_6) 烷基)氨基甲酰基,

$N-((C_6-C_{16})$ 芳氧基- (C_1-C_6) 烷基)氨基甲酰基,

$N-((C_7-C_{16})$ 芳烷基氧基- (C_1-C_6) 烷基)氨基甲酰基,

$N-(C_1-C_8)$ 烷基- $N-((C_1-C_6)$ 烷氧基- (C_1-C_6) 烷基)氨基甲酰基,

$N-(C_1-C_8)$ 烷基- $N-((C_6-C_{16})$ 芳氧基- (C_1-C_6) 烷基)氨基甲酰基,

$N-(C_1-C_8)$ 烷基- $N-((C_7-C_{16})$ 芳烷基氧基- (C_1-C_6) 烷基)氨基甲酰基,

氨基, C_1-C_6 烷氨基, 二- (C_1-C_6) 烷氨基, C_3-C_8 环烷氨基, $N-(C_6-C_{12})$ 芳氨基, $N-(C_7-C_{11})$ 芳烷基氨基, $N-(C_1-C_3)$ 烷基- (C_7-C_{11}) 芳烷基氨基, $N-(C_1-C_3)$ 烷基- (C_6-C_{12}) 芳氨基, C_1-C_8 烷氧氨基,

C_1-C_8 烷酰氨基, C_3-C_8 环烷酰氨基, C_6-C_{12} 芳酰氨基, C_7-C_{12} 芳烷基酰氨基, C_1-C_8 烷酰基- $N-(C_1-C_6)$ 烷氨基, C_3-C_8 环烷酰基- $N-C_1-C_6$ 烷氨基, C_6-

C_{12} 芳酰基-N-(C_1-C_{10})烷基, C_7-C_{11} 芳烷酰基-N-(C_1-C_6)烷基,

C_1-C_8 烷酰氨基- C_1-C_4 烷基, C_3-C_8 环烷酰氨基- C_1-C_4 烷基, C_6-C_{12} 芳酰氨基- C_1-C_4 烷基, C_7-C_{12} 芳烷酰氨基- C_1-C_4 烷基,

R^9 代表氢, C_1-C_6 烷基, 苯基, 必要时被单取代, 或

R^8 和 R^9 连接在 $-(CH_2)_i-$ 上, 其中 $-NR^8R^9$ 形成一个环, 且 i 代表 3, 4, 5 和 6,

R^4 代表甲基或 $-CH_2OR^5$, 其中

R^5 代表氢, 或在药用条件下尤其是在肝中可解离的药用醇保护基团, 和

n 为 0 或 1,

f 为 1-8, 优选 1-5,

g 为 0, 1-($2f+1$) 和

x 为 0-8, 优选 0 或 1。

5. 按权利要求 1-4 中一项或多项所述的式 I 化合物, 其中

A 代表 R^5 和 B 代表 $-XNR^6R^7$,

X 代表一单键和 Y 代表 $-SO_2$, 或者

X 代表 $-CO-$ 和 Y 代表 $-SO_2-$ 或 $-CONR^9$,

R^1 , R^2 和 R^3 代表氢,

R^6 代表氢, C_1-C_{12} 烷基或者酰基如 C_1-C_{12} 烷酰基, C_1-C_{12} 烯酰基, 必要时被取代的苯甲酰基, 或一 1, 2 或 3 价药用阳离子尤其是 Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} 或一铵离子, 其必要时被 C_1-C_{12} 烷基, C_1-C_{12} 羟烷基, C_1-C_4 烷氧基- C_1-C_6 烷基, 苯基, 苄基或 C_1-C_{12} 烷基(可被羟基或 C_1-C_4 烷氧基取代 1-3 次)取代 1-3 次, 例如 $NH_3^+C(CH_2OH)_3$, 或一碱性氨基酸衍生物阳离子,

R^7 代表基团 YR^8 , 但 $-SO_2H$ 除外, 其中

Y 代表如上含义, 和

R^8 代表 $(C-U)_r-D-W$, 其中

C 代表一键或 C_1-C_4 烷二基,

U 代表一键, 氢或 $-O-$,

r 为 1,

D 代表一键, 氢或 C_1-C_4 烷二基,

W 代表氢或一苯基, 其中 C, D 和 W 中至少之一不代表一键, 而且只有在 C 不代表一键时 U 才具有 $-O-$ 含义, 以及

W 被下述基团取代: 氢, 氟, 氯, C_1-C_6 烷基, C_3-C_8 环烷基, C_6-C_{12} 芳基, C_7-C_{10} 芳烷基, C_3-C_{12} 烯基, 苯基, C_1-C_6 烷氧基, 苯氧基, $-O-[CH_2]_x C_f H_{(2f+1-g)} F_g$

氨基甲酰基, $N-(C_1-C_{10})$ 烷基氨基甲酰基, $N, N-$
 $二(C_1-C_8)$ 烷基氨基甲酰基, $N-(C_3-C_8)$ 环烷基氨基
 甲酰基, N -苯基氨基甲酰基, $N-(C_7-C_{11})$ 苯烷基氨基甲
 酰基, $N-(C_1-C_8)$ 烷基- $N-(C_6-C_{10})$ 苯基氨基甲酰
 基, $N-(C_1-C_8)$ 烷基- $N-(C_7-C_{11})$ 苯烷基氨基甲酰
 基,

$N-((C_1-C_{10})$ 烷氧基- (C_1-C_8) 烷基) 氨基甲酰
 基,

$N-($ 苯氧基- (C_1-C_8) 烷基) 氨基甲酰基,

$N-((C_7-C_{10})$ 苯烷氧基- (C_1-C_8) 烷基) 氨基甲
 酰基,

$N-(C_1-C_8)$ 烷基- $N-((C_1-C_8)$ 烷氧基-
 (C_1-C_8) 烷基) 氨基甲酰基,

$N-(C_1-C_8)$ 烷基- $N-((C_6-C_{12})$ 苯氧基-
 (C_1-C_8) 烷基) 氨基甲酰基,

$N-(C_1-C_8)$ 烷基- $N-((C_7-C_{12})$ 苯烷氧基-
 (C_1-C_8) 烷基) 氨基甲酰基,

C_1-C_8 烷酰氨基, C_3-C_8 环烷酰氨基, C_6-C_{12} 苯
 氨基, C_7-C_{11} 苯烷酰氨基, C_1-C_8 烷酰基- $N-C_1-$
 C_{10} 烷氨基, C_3-C_8 环烷酰基- $N-(C_1-C_8)$ 烷氨基,
 苯甲酰基- $N-(C_1-C_{10})$ 烷氨基, C_7-C_{11} 苯烷酰基- N
 $-C_1-C_8$ 烷氨基,

C_1-C_{10} 烷酰氨基- C_1-C_8 烷基, C_3-C_8 环烷酰氨

基— $C_1 - C_8$ 烷基，苯氨基— $C_1 - C_8$ 烷基， $C_7 - C_{11}$ 苯烷
酰氨基— $C_1 - C_8$ 烷基，

其中含有芳基的基团，其芳基本身可被 1, 2, 3, 4 或 5 个选
自如下的相同或不同取代基取代：羟基，羧基， $C_1 - C_4$ 烷氧基，
苯氧基，苄氧基，氟，氯，三氟甲基， $-O-[CH_2]_x C_6H_{(2x+1-9)} F_9$ ，

$C_1 - C_8$ 烷氧羰基，苯氧羰基， $C_7 - C_{11}$ 苯烷氧羰基， $C_3 - C_8$ 环烷氧羰基，

$C_1 - C_{12}$ 烷羧氧基， $C_3 - C_8$ 环烷羧氧基，苯甲酰氧基，
 $C_7 - C_{11}$ 苯烷羧氧基，

$C_1 - C_8$ 烷氧羧氧基， $C_6 - C_{12}$ 苯氧羧氧基， $C_7 - C_{11}$ 苯
烷氧羧氧基， $C_3 - C_8$ 环烷氧羧氧基，

氨基甲酰基， $N - (C_1 - C_8)$ 烷基氨基甲酰基， $N, N - 二$
 $(C_1 - C_8)$ 烷基氨基甲酰基， $N - (C_3 - C_8)$ 环烷基氨基甲
酰基， $N - 苯基氨基甲酰基$ ， $N - (C_7 - C_{11})$ 苯烷基氨基甲酰
基，羟基— $(C_1 - C_4)$ 烷基氨基甲酰基，酰氧基— $C_1 - C_4$ 烷
基氨基甲酰基，

氨基甲酰氧基， $N - (C_1 - C_8)$ 烷基氨基甲酰氧基， $N, N - 二$
 $(C_1 - C_8)$ 烷基氨基甲酰氧基， $N - (C_3 - C_8)$ 环烷基
氨基甲酰氧基，

R^3 代表氢, $C_1 - C_4$ 烷基, 苯基,

R^4 代表 $-CH_2OR^5$, 其中

R^5 代表氢, $C_1 - C_{12}$ 烷基, 必要时被取代的苄基, $C_1 - C_{18}$ 烷酰基, $C_1 - C_{18}$ 烯酰基, 必要时被取代的苯甲酰基 和

n 为 0,

f 为 1 - 5,

g 为 0, 1 - (2 f + 1) 和

x 为 0 或 1。

6. 按权利要求 1 - 5 中一项或多项所述的式 I 化合物, 其中

A 代表 R^3 和 B 代表 $-XNR^6R^7$,

X 代表 $-CO-$,

R^1 , R^2 和 R^3 代表氢,

R^6 代表氢, $C_1 - C_6$ 烷基, $C_1 - C_{18}$ 烷酰基, $C_1 - C_{18}$ 烯酰基, 苯甲酰基, -1 或 2 价药用阳离子尤其是 Na^+ , K^+ , Mg^{2+} 或 Ca^{2+} 或一铵离子, 其必要时被 $C_1 - C_6$ 烷基, $C_1 - C_6$ 羟烷基, $C_1 - C_4$ 烷氧基- $C_1 - C_6$ 烷基, 苯基, 苄基或 $C_1 - C_6$ 烷基 (其中可被羟基或 $C_1 - C_4$ 烷氧基取代 1 - 3 次) 取代 1 - 3 次,

R^7 代表基团 YR^8 但 $-SO_2H$ 除外, 其中

Y 代表 $-SO_2-$ 和

R^8 代表 $(C-U)_r-D-W$, 其中

C 代表一链或直链 $C_1 - C_4$ 烷二基,

U 代表一链, 氢或 $-O-$,

r 为 1,

D 代表一鍵, 氢或直链 $C_1 - C_4$ 烷二基,

W 代表氢或苯基, 其中 C, D 和 W 中至少之一不代表一鍵而且只有当 C 不代表一鍵时 U 才具有一 O 一含义, 和

W 被如下基团取代: 氢, 氟, 氯, $C_1 - C_6$ 烷基, $C_3 - C_8$ 环烷基, $C_7 - C_{10}$ 苯烷基, 苯基, $C_1 - C_6$ 烷氧基, 苯氧基,
 $-O-[CH_2]_x C_6 H_{(2f+1-g)} F_g$

氨基甲酰基, $N-(C_1 - C_{10})$ 烷基氨基甲酰基, $N, N-$
 $二(C_1 - C_8)$ 烷基氨基甲酰基, $N-(C_3 - C_8)$ 环烷基氨基
甲酰基, N —苯基氨基甲酰基, $N-(C_7 - C_{11})$ 苯烷基氨基甲
酰基, $N-(C_1 - C_8)$ 烷基— $N-(C_6 - C_{10})$ 苯基氨基甲
酰基, $N-(C_1 - C_8)$ 烷基— $N-(C_7 - C_{11})$ 苯烷基氨基
甲酰基,

$N-((C_1 - C_8) \text{ 烷氧基} - (C_1 - C_4) \text{ 烷基})$ 氨基甲
酰基,

$N-(\text{苯氧基} - (C_1 - C_8) \text{ 烷基})$ 氨基甲酰基,

$N-((C_7 - C_{10}) \text{ 苯烷氧基} - (C_1 - C_4) \text{ 烷基})$ 氨基
甲酰基,

$N-(C_1 - C_6) \text{ 烷基} - N-((C_1 - C_8) \text{ 烷氧基} (C_1$
 $- C_4) \text{ 烷基})$ 氨基甲酰基,

$N-(C_1 - C_6) \text{ 烷基} - N-((C_6 - C_{12}) \text{ 苯氧基} -$
 $(C_1 - C_4) \text{ 烷基})$ 氨基甲酰基,

$N-(C_1 - C_6) \text{ 烷基} - N-((C_7 - C_{10}) \text{ 苯烷氧基} -$

($C_1 - C_6$) 烷基) 氨基甲酰基,

$C_1 - C_6$ 烷酰氨基, $C_3 - C_8$ 环烷酰氨基, $C_6 - C_{12}$ 苯氨基, $C_7 - C_{11}$ 苯烷酰氨基, $C_1 - C_6$ 烷酰基-N- $C_1 - C_6$ 烷氨基, $C_3 - C_8$ 环烷酰基-N-($C_1 - C_6$) 烷氨基, 苯甲酰基-N-($C_1 - C_6$) 烷氨基, $C_7 - C_{11}$ 苯烷酰基-N-($C_1 - C_6$) 烷氨基,

$C_1 - C_{10}$ 烷酰氨基-($C_1 - C_2$) 烷基, $C_3 - C_8$ 环烷酰氨基-($C_1 - C_2$) 烷基, 苯甲酰氨基-($C_1 - C_2$) 烷基, $C_7 - C_{11}$ 苯烷酰氨基-($C_1 - C_2$) 烷基,

其中含有芳基的基团, 其芳基本身最好为 1, 2, 3, 4 或 5 个选自如下的相同或不同基团取代:

羟基, 羧基, $C_1 - C_6$ 烷氧基, 苯氧基, 苄氧基, 氟, 氯, 三氟甲基,

$C_1 - C_6$ 烷氧羰基, 苯氧羰基, $C_7 - C_{11}$ 苯烷氧羰基, $C_3 - C_8$ 环烷氧羰基,

$C_1 - C_{12}$ 烷氧羰基, $C_3 - C_8$ 环烷氧羰基, 苯甲酰氧基氧羰基, $C_7 - C_{11}$ 苯烷氧羰基,

氨基甲酰基, N-($C_1 - C_6$) 烷基氨基甲酰基, N, N-二($C_1 - C_6$) 烷基氨基甲酰基, N-($C_3 - C_8$) 环烷基氨基甲酰基, N-苯基氨基甲酰基, N-($C_7 - C_{11}$) 苯烷基氨基甲酰基,

基, 羟基-($C_1 - C_4$) 烷基氨基甲酰基, 酰氧基-($C_1 - C_4$) 烷基氨基甲酰基,

氨基甲酰氧基, $N-(C_1 - C_6)$ 烷基氨基甲酰氧基, N, N -二($C_1 - C_6$) 烷基氨基甲酰氧基, $N-(C_3 - C_8)$ 环烷基氨基甲酰氧基,

R^4 代表 $-CH_2$, OR^5 , 其中

R^5 代表氢, $C_1 - C_{12}$ 烷基, 必要时被取代的苯基, $C_1 - C_{18}$ 烷酰基, $C_1 - C_{18}$ 烯酰基, 必要时被取代的苯甲酰基, 和 n 为 0,

f 为 1-5,

g 为 0, 1-($2f+1$) 和

x 为 0 或 1。

7. 按权利要求 1-6 所述的方法, 其特征在于, 在 R^6 上进行成盐作用, 生成药用可转换盐。

8. 治疗纤维性疾病的按权利要求 1-7 所述化合物。

9. 用作纤维变性抑制剂的权利要求 1-7 所述化合物。

10. 含有权利要求 1-7 所述的式 I 化合物和必要时的药用载体的药物。

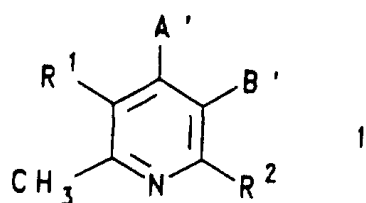
11. 权利要求 1-7 所述式 I 化合物用于治疗骨胶原和骨胶原类似物的物质代谢紊乱中的用途。

1 2。权利要求 1 - 7 所述式 I 化合物在治疗纤维疾病中的用途。

1 3。权利要求 1 - 7 所述式 I 化合物在治疗肝纤维变性中的用途。

1 4。制备治疗纤维性疾病药物的方法，其特征在于，该药物含有权利要求 1 - 7 所述的化合物。

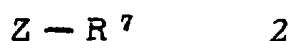
1 5。制备权利要求 1 - 7 中一项或多项所述的式 I 化合物的方法，其中 X 代表单键， $R^1 - R^9$ 具有权利要求 1 - 6 所述的定义，其特征在于：式 I 化合物：



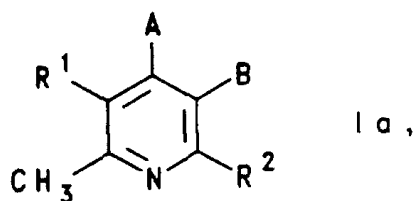
式中 $A' = R^3$ 和 $B' = NHR^6$ 或

$A' = NHR^6$ 和 $B' = R^3$ ，

与式 2 磺酸衍生物（其中 Z 代表离去基团）



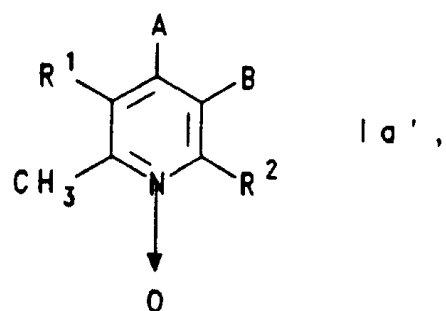
反应生成式 Ia 化合物



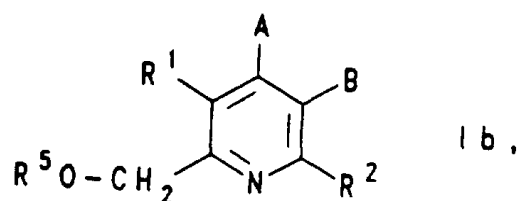
式中 $A = R^3$ 和 $B = -NHR^6R^7$ 或

$A = -NHR^6R^7$ 和 $B = R^3$,

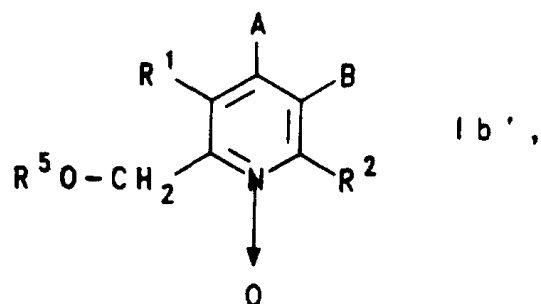
必要时可将上述化合物氧化或式 I a' 化合物



或者在式 I a 化合物的甲基上进行单卤代并接着与 HOR^6 反应生成式 I b 化合物:



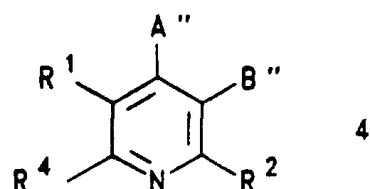
必要时上述化合物可接着氧化成其吡啶-N-氧化物 (式 I b'):



或者式 I a' 化合物与在酸范围内酐反应生成式 I b 化合物。

16. 制备权利要求 1-7 中一项或多项所述化合物的方法，其中 X 代表 $-\text{CO}-$ ， $\text{R}^1 - \text{R}^7$ 具有权利要求 1-3 所述定义，其特征在于，

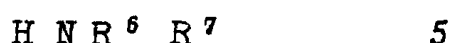
式 4 化合物



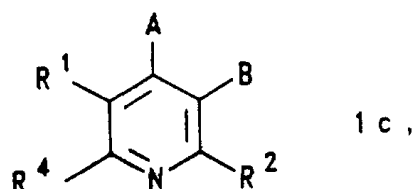
式中 $\text{A}'' = \text{R}^3$ 和 $\text{B}'' = -\text{CO}_2\text{H}$ 或

$\text{A}'' = -\text{CO}_2\text{H}$ 和 $\text{B}'' = \text{R}^3$ ，

与式 5 化合物



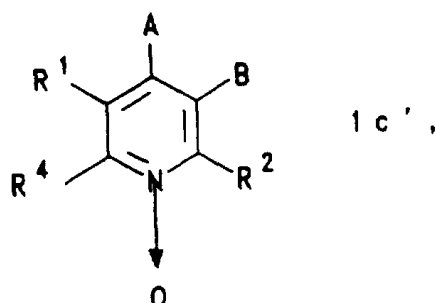
反应生成式 I c 化合物



式中 $\text{A} = \text{R}^3$ 和 $\text{B} = -\text{CONR}^6\text{R}^7$ 或

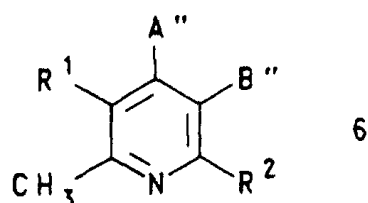
$\text{A} = -\text{CO}-\text{NHR}^6\text{R}^7$ 和 $\text{B} = \text{R}^3$ ，

必要时该化合物可氧化成式 I c' 的吡啶-N-氧化物:



17. 制备权利要求 1—7 中一项或多项所述化合物的方法, 其中式 I 中, X 代表 CO, 和 Y 代表 SO₂, R¹—R⁹ 具有权利要求 1—6 所述含义, 其特征在于:

式 6 化合物



A'' = R³ 和 B'' = —CO₂R 或

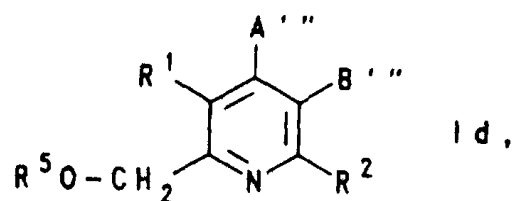
A'' = —CO₂R 和 B'' = R³, R 代表氢和 C₁—C₅ 烷基,

与卤化剂 7 在甲基基团上反应, 该卤化的化合物与式 H₂N R⁶ 胺反应, 接着与式 2 羧酸衍生物反应:



式中 Z 代表离去基团,

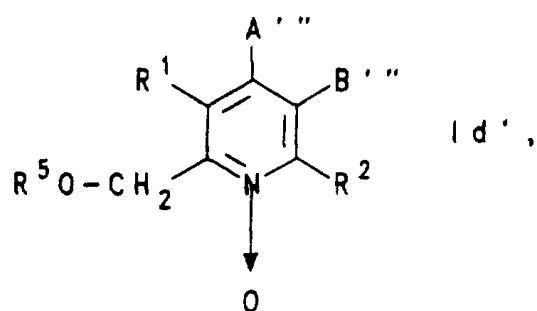
并接着与 MOR^5 反应生成式 I d 化合物:



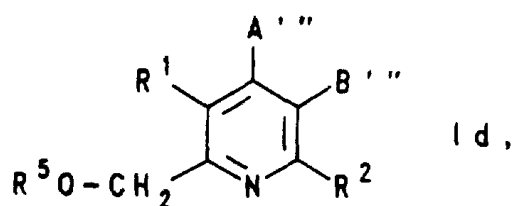
式中 $A''' = R^8$ 和 $B''' = -CONHR^6R^7$ 或

$A''' = -CONHR^6R^7$ 和 $B''' = R^3$,

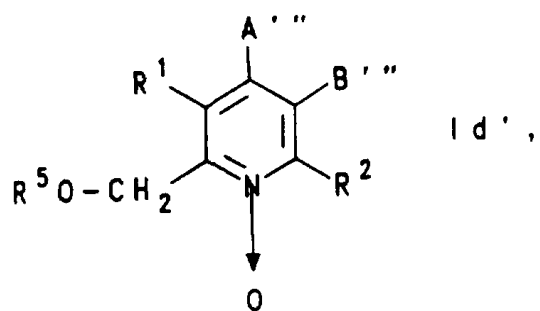
必要时把该化合物氧化成式 I d' 化合物:



或者在卤化反应之后, 式 6 化合物首先与 MOR^5 反应, 然后与式 R^6NH_2 或 HNR^6R^7 胺反应, 接下与式 2 化合物反应生成式 I d 化合物,



其中必要时接下氧化成式 I d' 吡啶-N-氧化物。



4 -或 5 - (硫) 酰亚氨基 - 和 (亚
磺) 酰氨基吡啶及其吡啶 - N - 氧化物

本发明涉及 4 - 或 5 - (硫) 酰亚氨基 - 和 (亚磺) 酰氨基吡啶和其吡啶 - N - 氧化物, 以及作为药物治疗纤维性疾病的用途。

抑制脯氨酰氨酶和赖氨酸羟化酶的化合物, 通过骨胶原特定的羟基化反应作用, 可非常有选择性地抑制骨胶原生物合成。在该过程中, 蛋白质键合的脯氨酸或赖氨酸通过脯氨酰氨酶或赖氨酸羟化酶而羟基化。若这一反应被抑制物阻止, 则产生一非功能性的羟基化不足的骨胶原分子, 这些骨胶原分子只能以较小量从细胞释放到细胞外区域。此外, 这些羟基化不足的骨胶原分子还不能嵌入骨胶原基质中并非常易于蛋白水解而分解。这种作用的结果是降低了细胞外沉积骨胶原的数量。

因此脯氨酰氨酶的抑制物是治疗那些骨胶原沉积对疾病的形成起关键作用的疾病的合适物质。这些疾病例如有肺、肝和皮肤的纤维变性以及动脉粥样硬化。

已经知道, 脯氨酰氨酶可被吡啶 - 2, 4 - 和 - 2, 5 - 二羧酸抑制 [见 K. Kajamaa 等, Eur. J. Biochem, 138 (1984) 239 - 245]。但这些化合物在细胞组织内仅在很高的浓度下才作为抑制剂起作用 (Tschank, G 等, Biochem. J. 238 (1987) 625 - 633)。在 J. Med. Chem. 1992,

35, 800-804页中, 叙述了吡啶-2, 5-二羧酸的5-磺酰亚胺化合物。

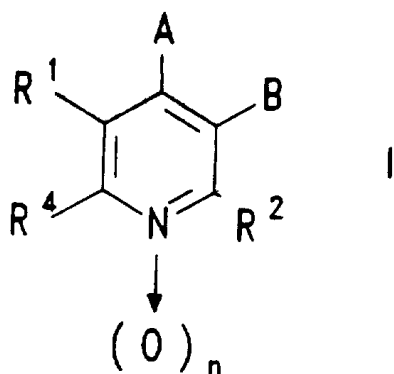
DE-A-3432094公开了在酯烷基部分具有1-6个碳原子的吡啶-2, 4-和-2, 5-二羧酸二酯作为药物抑制脯氨酰氨基酸酶和赖氨酸羟化酶。

这些低烷基二酯有个缺点, 即它们在组织内分解成酸的速度太快, 在细胞内的作用区不能维持足够高的浓度, 因此不适于用来加工成药物。

DE-A-3703959, DE-A-3703962和DE-A-3703963公开了吡啶-2, 4-和-2, 5-二羧酸的酯/酰胺混合物, 高级烷基二酯和二酰胺, 在动物模型中可有效地抑制骨胶原的生物合成。

现需寻找一种化合物, 它们比现有已知化合物的抗纤维变性性更强。

上述任务通过制备式I所示4-或5-(硫)酰亚氨基-和(磺)酰氨基吡啶和其转换化合物以及它的吡啶-N-氧化物而得到解决:



$A = R^8$ 和 $B = -XNR^6R^7$ 或

$B = R^8$ 和 $A = -XNR^6R^7$ 和

X 为单键或 $-CO-$,

R^1 , R^2 和 R^3 相同或不同, 分别为氢, 取代的或未取代的 C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, 卤素, 尤其是氟氯或溴, 氨基, 羟基, 氨基,

R^6 为氢, C_1-C_{20} 烷基, 或 $-N-$ 保护基如酰基, C_1-C_{20} 烷酰基, C_1-C_{20} 烯酰基, C_1-C_{20} 炔酰基, C_7-C_{20} 芳烷酰基, C_6-C_{18} 芳酰基, C_1-C_6 烷基氨基甲酰基, C_1-C_6 烷氧羰基, 苄氧羰基, C_1-C_{10} 酰氧基- C_1-C_6 烷基, 优选 C_1-C_{10} 烷酰氧基- C_1-C_6 烷基, 苯甲酰氧基- C_1-C_6 烷基, 苄氧羰氧基- C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧羰氧基- C_1-C_6 烷基, 一药用阳离子如 Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Al^{3+} 或一铵离子, 必要时被 C_1-C_{10} 烷基, C_1-C_{10} 羟烷基, $C_{10}-C_{18}$ 烷氧基- C_1-C_{10} 烷基, 苯基, 苄基或 C_1-C_{16} 烷基 (可被羟基或 C_1-C_8 烷氧基取代 1-3 次) 取代 1-3 次, 或一碱性氨基酸衍生物阳离子, 其中存在的芳基部分必要时可被取代,

R^7 为基团 YR^8 , 其中

Y 为 $-SO_2$, $-CO-$, $-CONR^9$ 或 $-SO_2NR^9$,

R^8 和 R^9 为 $[C-U]_r-D-W$, 其中

C 代表一键或一支化的或非支化的脂族 C_1-C_{10} 烷二基或环脂族 C_3-C_{10} 烷二基, 或一支化的或非支化的 C_2-C_{10} 烯二基或环烯二基, 或一 C_2-C_{10} 炔二基或一 C_2-C_{10} 亚烷二基, 其

中上述基团可含有一个或多个C - C多价键,

U代表一键或氢或选自以下杂原子基团的基团:

-CO-, -O(CO)-, -(CO)-O-, -(CO)NR-, -NR(CO)-, -O-, -SO-, -SO₂-, -NR,

其中R代表C₁ - C₈烷基, C₁ - C₈烷酰基, C₇ - C₁₀芳烷酰基, C₆ - C₁₀芳酰基或氢,

r为1, 2, 3或4,

D代表一键或氢原子或一支化的或非支化的脂族C₁ - C₁₀烷二基, 或一支化的或非支化的C₁ - C₁₀烯二基, -C₂ - C₁₀炔二基, 或-C₂ - C₁₀亚烷二基, 其中每个基团可含有一个或多个C - C多价键,

W代表一键, 或氢, 或-C₂ - C₁₀环脂族烷基、烯基、炔基或亚烷基, 或-C₆ - C₁₀芳基, 或5-元或6-元杂芳基, 其中C, D和W基团中, 至少之一不代表键, 而且只有C不代表一键时, U才具有杂原子基团的含义, 以及

C, D和/或W若不代表键或氢, 其本身最好被取代, 或者

R⁸和R⁹连接在3-6碳原子上, -NR⁸R⁹形成一以N为杂原子的杂环, 或者

R⁹具有R⁶的含义, 以及代表[C - U]_r-D-W, 但-SO₂H除外, 以及

R⁴代表这样的基团, 其中尤其是在肝中可转换成羧酸根或其盐, 但酯和酰胺除外, 和

n为0或1,

f为1-8, 优选1-5,

g为0, 1-(2f+1)和

X 为 0-8, 优选 0 或 1。

优选的式 I 化合物是:

X 代表一单键或 $-\text{CO}-$,

R^1 , R^2 和 R^3 相同或不同, 代表氢, (C_1-C_6) 烷基, C_1-C_6 烷氧基, 卤素尤其是氟氯溴, 氰基, 羟基, 氨基, 必要时被 C_1-C_4 烷基, 羟基- C_1-C_4 烷基, C_1-C_6 烷氧基取代或二取代,

R^6 代表氢, C_1-C_{20} 烷基或 $-\text{N}-$ 保护基如酰基, C_1-C_{20} 烷酰基, C_1-C_{20} 烯酰基, C_1-C_{20} 炔酰基, C_7-C_{20} 芳烷酰基, C_6-C_{18} 芳酰基, C_1-C_6 烷基氨基甲酰基, C_1-C_6 烷氧基羰基, 苄氧羰基, C_1-C_{10} 酰氧基- C_1-C_6 烷基, 优选 C_1-C_{10} 烷酰氧基- C_1-C_6 烷基, 苯甲酰氧基- C_1-C_6 烷基, 苄氧羰氧基- C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧羰氧基- C_1-C_6 烷基, 一药用阳离子如 Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Al^{3+} 或一铵离子, 必要时被 C_1-C_{16} 烷基, C_1-C_{16} 羟烷基, C_1-C_8 烷氧基- C_1-C_{16} 烷基, 苯基, 苄基或 C_1-C_{16} (可被羟基或 C_1-C_8 烷氧基取代 1-3 次) 取代 1-3 次, 或者一碱性氨基酸衍生物阳离子, 其中存在的芳基部分必要时可被取代,

R^7 代表基团 YR^8 , 其中

Y 代表 $-\text{SO}_2-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CONR}^9$ 或 $-\text{SO}_2\text{NR}^9$, 和

R^8 和 R^9 代表 $[\text{C}-\text{U}]_r-\text{D}-\text{W}$, 其中

C 代表一键, 或一支化的或非支化的脂族 C_1-C_{16} 烷二基, 或环脂族 C_3-C_{10} 烷二基, 或一支化的或非支化的 C_2-C_{16} 烯二

基或环烯二基，或 $-C_2-C_{10}$ 炔二基或 C_2-C_{10} 亚烷二基，其中每个基团可含有一个或多个C-C多价键，

U代表一键或氢或选自以下杂原子基团的基团：

$-CO-$ ， $-O(CO)-$ ， $-(CO)-O-$ ， $-(CO)NR-$ ， $-NR(CO)-$ ， $-O-$ ， $-SO-$ ， $-SO_2-$ ， $-NR$ ，

其中R代表 C_1-C_8 烷基， C_1-C_8 烷酰基， C_7-C_{10} 芳烷酰基， C_6-C_{12} 芳酰基或氢，

r为1，2，3或4，

D代表一键或氢原子或一支化的或非支化的脂族 C_1-C_{10} 烷二基，或一支化的或非支化的 C_2-C_{10} 烯二基， $-C_2-C_{10}$ 炔二基，或 $-C_2-C_{10}$ 亚烷二基，其中每个基团可含有一个或多个C-C多价键，

W代表氢或一(C_3-C_{10})环脂族烷基、烯基、炔基或亚烷基，或 $-C_6-C_{10}$ 芳基，或一5元或6元杂芳基，其中C，D和W中至少之一不代表一键，而且只有在C代表一键时，U才具有杂原子基团的意义，和

C，D和/或W若不代表键或氢，其本身最好被选自如下的至多5个相同的或不同的基团取代：羟基，卤素，氰基，三氟甲基，硝基，羧基， C_1-C_{12} 烷基， C_3-C_8 环烷基， C_6-C_{12} 芳基， C_7-C_{10} 芳烷基， C_3-C_{12} 烯基， C_3-C_{12} 炔基， C_1-C_{12} 烷氧基， C_1-C_{12} 烷氧基- C_1-C_{12} 烷基， C_1-C_{12} 烷氧基- C_1-C_{12} 烷氧基， C_6-C_{12} 芳氧基， C_7-C_{10} 芳烷氧基， C_1-C_8 羟烷基， $-O-[CH_2]_x C_F H_{(2f+1-g)} F_g$ ， $-OCF_2Cl$ ， $-OCF_2-CHFCI$ ，

C_1-C_{12} 烷基羰基， C_3-C_8 环烷基羰基， C_6-C_{12} 芳

基羰基, $C_7 - C_{10}$ 芳烷基羰基, 肉桂酰基, $C_3 - C_{12}$ 烯基羰基, $C_3 - C_{12}$ 炔基羰基。

$C_1 - C_{12}$ 烷氧羰基, $C_1 - C_{12}$ 烷氧基- $C_1 - C_{12}$ 烷氧羰基, $C_6 - C_{12}$ 芳氧羰基, $C_7 - C_{10}$ 芳烷氧羰基, $C_3 - C_8$ 环烷氧羰基, $C_3 - C_{12}$ 烯氧羰基, $C_3 - C_{12}$ 炔氧羰基,

$C_1 - C_{12}$ 烷羰氧基, $C_3 - C_8$ 环烷羰氧基, $C_6 - C_{12}$ 芳羰氧基, $C_7 - C_{10}$ 芳烷羰氧基, 肉桂酰氧基, $C_3 - C_{12}$ 烯羰氧基, $C_3 - C_{12}$ 炔羰氧基,

$C_1 - C_{12}$ 烷氧羰氧基, $C_1 - C_{12}$ 烷氧基- $C_1 - C_{12}$ 烷氧羰氧基, $C_6 - C_{12}$ 芳氧羰氧基, $C_7 - C_{10}$ 芳烷氧羰氧基, $C_3 - C_8$ 环烷氧羰氧基, $C_3 - C_{12}$ 烯氧羰氧基, $C_3 - C_{12}$ 炔氧羰氧基,

氨基甲酰基, $N - (C_1 - C_{12})$ 烷基氨基甲酰基, $N, N - 二 - (C_1 - C_{12})$ 烷基氨基甲酰基, $N - (C_3 - C_8)$ 环烷基氨基甲酰基, $N - (C_6 - C_{10})$ 芳基氨基甲酰基, $N - (C_7 - C_{10})$ 芳烷基氨基甲酰基, $N - (C_1 - C_{10})$ 烷基- $N - (C_6 - C_{10})$ 芳基氨基甲酰基, $N - (C_1 - C_{10})$ 烷基- $N - (C_7 - C_{10})$ 芳烷基氨基甲酰基,

$N - ((C_1 - C_{10}) - 烷氧基 - (C_1 - C_{10}) 烷基) 氨基甲酰基,$

$N - ((C_6 - C_{10}) 芳氧基 - (C_1 - C_{10}) 烷基) 氨基甲酰基,$

$N - ((C_7 - C_{10}) 芳烷氧基 - (C_1 - C_{10}) 烷基) 氨基甲酰基,$

$N-(C_1-C_{10})$ 烷基- $N-((C_1-C_{10})$ 烷氧基-
 (C_1-C_{10}) 烷基)氨基甲酰基,

$N-(C_1-C_{10})$ 烷基- $N-((C_6-C_{16})$ 芳氧基-
 (C_1-C_{10}) 烷基)氨基甲酰基,

$N-(C_1-C_{10})$ 烷基- $N-((C_7-C_{16})$ 芳烷氧基-
 (C_1-C_{10}) 烷基)氨基甲酰基,

氨基甲酰氧基, $N-(C_1-C_{12})$ 烷基氨基甲酰氧基, N, N -
二- (C_1-C_{12}) 烷基氨基甲酰氧基, $N-(C_3-C_8)$ 环
烷基氨基甲酰氧基, $N-(C_6-C_{16})$ 芳基氨基甲酰氧基, N -
 (C_7-C_{16}) 芳烷基氨基甲酰氧基, $N-(C_1-C_{10})$ 烷基-
 $N-(C_6-C_{12})$ 芳基氨基甲酰氧基, $N-(C_1-C_{10})$ 烷基
- $N-(C_7-C_{16})$ 芳烷基,

$N-((C_1-C_{10})$ 烷氧基- (C_1-C_{10}) 烷基)氨基甲酰
氧基,

$N-((C_6-C_{16})$ 芳氧基- (C_1-C_{10}) 烷基)氨基甲酰
氧基,

$N-((C_7-C_{16})$ 芳烷氧基- (C_1-C_{10}) 烷基)氨基甲
酰氧基,

$N-(C_1-C_{10})$ 烷基- $N-((C_1-C_{10})$ 烷氧基-
 (C_1-C_{10}) 烷基)氨基甲酰氧基,

$N-(C_1-C_{10})$ 烷基- $N-((C_6-C_{16})$ 芳氧基-
 (C_1-C_{10}) 烷基)氨基甲酰氧基,

$N-(C_1-C_{10})$ 烷基- $N-((C_7-C_{16})$ 芳烷氧基-

($C_1 - C_{10}$) 烷基) 氨基甲酰氧基,

氨基, $C_1 - C_{12}$ 烷氨基, 二($C_1 - C_{12}$) 烷氨基, $C_3 - C_8$ 环烷氨基, $C_3 - C_{12}$ 烯氨基, $C_3 - C_{12}$ 炔氨基, $N - (C_6 - C_{12})$ 芳氨基, $N - (C_7 - C_{11})$ 芳烷氨基, $N - (C_1 - C_{10})$ 烷基-($C_7 - C_{10}$) 芳烷氨基, $N - (C_1 - C_{10})$ 烷基-N-($C_6 - C_{12}$) 芳氨基, $C_1 - C_{12}$ 烷氧基氨基, $C_1 - C_{12}$ 烷氧基-($C_1 - C_{10}$) 烷氨基,

$C_1 - C_{12}$ 烷酰氨基, $C_3 - C_8$ 环烷酰氨基, $C_6 - C_{12}$ 芳酰氨基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷酰氨基, $C_1 - C_{12}$ 烷酰基-N- $C_1 - C_{10}$ 烷氨基, $C_3 - C_8$ 环烷酰基-N-($C_1 - C_{10}$) 烷氨基, $C_6 - C_{12}$ 芳酰基-N-($C_1 - C_{10}$) 烷氨基, $C_7 - C_{11}$ 芳烷酰基-N-($C_1 - C_{10}$) 烷氨基,

$C_1 - C_{12}$ 烷酰氨基- $C_1 - C_8$ 烷基, $C_3 - C_8$ 环烷酰氨基- $C_1 - C_8$ 烷基, $C_6 - C_{16}$ 芳酰氨基- $C_1 - C_8$ 烷基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷酰氨基- $C_1 - C_8$ 烷基, 氨基- $C_1 - C_{10}$ 烷基, $N - (C_1 - C_{10})$ 烷氨基- $C_1 - C_{10}$ 烷基, N , N -二($C_1 - C_{10}$) 烷氨基-($C_1 - C_{10}$) 烷基, ($C_3 - C_8$) 环烷氨基-($C_1 - C_{10}$) 烷基,

$C_1 - C_{12}$ 烷硫基, $C_1 - C_{12}$ 烷亚磺酰基, $C_1 - C_{12}$ 烷磺酰基, $C_6 - C_{16}$ 芳硫基, $C_6 - C_{16}$ 芳亚磺酰基, $C_6 - C_{16}$ 芳磺酰基, ($C_7 - C_{16}$) 芳烷硫基, ($C_7 - C_{16}$) 芳烷亚磺酰基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷磺酰基,

氮磺酰基, $N-(C_1-C_{10})$ 烷基氮磺酰基, N, N -二
 (C_1-C_{10}) 烷基氮磺酰基, C_3-C_8 环烷基氮磺酰基,
 $N-(C_6-C_{10})$ 芳基氮磺酰基,
 $N-(C_7-C_{10})$ 芳烷基氮磺酰基,
 $N-(C_1-C_{10})$ 烷基- $N-(C_6-C_{10})$ 芳基氮磺酰基,
 $N-(C_1-C_{10})$ 烷基- $N-(C_6-C_{10})$ 芳烷基氮磺酰基,

C_1-C_{10} 烷基亚磺酰氨基,
 $N-((C_1-C_{10}) \text{ 烷基})-(C_1-C_{10})$ 烷基亚磺酰氨基,
 基,

C_7-C_{10} 芳烷基亚磺酰氨基
 $N-((C_1-C_{10}) \text{ 烷基})-(C_7-C_{10})$ 芳烷基亚磺酰氨基,
 基,

其中含有芳基的基团, 其芳基本身可以被 1, 2, 3, 4 或 5 个
 相同或不同的选自如下的基团取代: 羟基, 卤素, 氰基, 三氟甲基,
 硝基, 羧基, (C_1-C_{12}) 烷基, (C_3-C_8) 环烷基, C_6-C_{12} 芳基,
 C_7-C_{10} 芳烷基, C_3-C_{12} 烯基, C_3-C_{12} 炔基, C_1-C_{12} 烷氧基,
 C_1-C_{12} 烷氧基- C_1-C_{12} 烷氧基, C_6-C_{12} 芳氧基, C_7-C_{10} 芳烷氧基,
 C_1-C_8 羟烷基, $-O-[CH_2]_x C_1 H_{(2x+1-g)} F_g$,
 $-OCF_2Cl$, $-OCF_2-CHFCl$,

(C_1-C_{12}) 烧碳基, C_3-C_8 环烧碳基, C_6-C_{12} 芳
 碳基, C_7-C_{10} 芳烧碳基, 肉桂酰基, C_3-C_{12} 烯碳基,
 C_3-C_{12} 炔碳基,

$C_1 - C_{12}$ 烷氧羰基, $C_1 - C_{12}$ 烷氧基- $C_1 - C_{12}$ 烷氧羰基, $C_6 - C_{12}$ 芳氧羰基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷氧羰基, $C_3 - C_8$ 环烷氧羰基, $C_3 - C_{12}$ 烯氧羰基, $C_3 - C_{12}$ 炔氧羰基,

$C_1 - C_{12}$ 烷羰氧基, $C_3 - C_8$ 环烷羰氧基, $C_6 - C_{12}$ 芳羰氧基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷羰氧基, 肉桂酰氧基, $C_3 - C_{12}$ 烯羰氧基, $C_3 - C_{12}$ 炔羰氧基,

$C_1 - C_{12}$ 烷氧羰氧基, $C_1 - C_{12}$ 烷氧基- $C_1 - C_{12}$ 烷氧羰氧基, $C_6 - C_{12}$ 芳氧羰氧基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷氧羰氧基, $C_3 - C_8$ 环烷氧羰氧基, $C_3 - C_{12}$ 烯氧羰氧基, $C_3 - C_{12}$ 炔氧羰氧基,

氨基甲酰基, $N - (C_1 - C_{12})$ 烷基氨基甲酰基, $N, N - 二(C_1 - C_{12})$ 烷基氨基甲酰基, $N - (C_3 - C_8)$ 环烷基氨基甲酰基, $N - (C_6 - C_{16})$ 芳基氨基甲酰基, $N - (C_7 - C_{16})$ 芳烷基氨基甲酰基, $N - (C_1 - C_{10})$ 烷基- $N - (C_6 - C_{16})$ 芳基氨基甲酰基, $N - (C_1 - C_{10})$ 烷基- $N - (C_7 - C_{16})$ 芳烷基氨基甲酰基,

$N - ((C_1 - C_{10})$ 烷氧基- $(C_1 - C_{10})$ 烷基)氨基甲酰基,

$N - ((C_6 - C_{16})$ 芳氧基- $(C_1 - C_{10})$ 烷基)氨基甲酰基,

$N - ((C_7 - C_{16})$ 芳烷氧基- $(C_1 - C_{10})$ 烷基)氨基甲酰基,

$N-(C_1-C_{10})$ 烷基- $N-((C_1-C_{10})$ 烷氧基-
(C_1-C_{10})烷基)氨基甲酰基,

$N-(C_1-C_{10})$ 烷基- $N-((C_6-C_{16})$ 芳氧基-
(C_1-C_{10})烷基)氨基甲酰基,

$N-(C_1-C_{10})$ 烷基- $N-((C_7-C_{16})$ 芳烷氧基-
(C_1-C_{10})烷基)氨基甲酰基,

氨基甲酰氧基, $N-(C_1-C_{12})$ 烷基氨基甲酰氧基, N,N -
二(C_1-C_{12})烷基氨基甲酰氧基, $N-(C_3-C_8)$ 环烷基
氨基甲酰氧基, $N-(C_6-C_{16})$ 芳基氨基甲酰氧基, $N-(C_7$ -
 $C_{16})$ 芳烷基氨基甲酰氧基, $N-(C_1-C_{10})$ 烷基- $N-$
(C_6-C_{12})芳基氨基甲酰氧基, $N-(C_1-C_{10})$ 烷基- $N-$
($C_7-C_{16})$ 芳烷基氨基甲酰氧基,

$N-((C_1-C_{10})$ 烷氧基-(C_1-C_{10})烷基)氨基甲酰
氧基,

$N-((C_6-C_{16})$ 芳氧基-(C_1-C_{10})烷基)氨基甲酰
氧基,

$N-((C_7-C_{16})$ 芳烷氧基-(C_1-C_{10})烷基)氨基甲
酰氧基,

$N-(C_1-C_{10})$ 烷基- $N-((C_1-C_{10})$ 烷氧基-
(C_1-C_{10})烷基)氨基甲酰氧基,

$N-(C_1-C_{10})$ 烷基- $N-((C_6-C_{16})$ 芳氧基-
(C_1-C_{10})烷基)氨基甲酰氧基,

$N-(C_1-C_{10})$ 烷基 - $N-((C_7-C_{16})$ 芳烷基 - (C_1-C_{10}) 烷基) 氨基甲酰氧基,

氨基, (C_1-C_{12}) 烷基氨基, 二 (C_1-C_{12}) 烷基氨基, (C_3-C_8) 环烷基氨基, (C_3-C_{12}) 烯氨基, (C_3-C_{12}) 炔氨基, $N-(C_6-C_{12})$ 芳氨基, $N-(C_7-C_{11})$ 芳烷基氨基, $N-(C_1-C_{10})$ 烷基 - $N-(C_7-C_{16})$ 芳烷基氨基, $N-(C_1-C_{10})$ 烷基 - $N-(C_6-C_{12})$ 芳氨基, (C_1-C_{12}) 烷氧氨基, (C_1-C_{12}) 烷氧基 - $N-(C_1-C_{10})$ 烷基氨基,

C_1-C_{12} 烷酰氨基, C_3-C_8 环烷酰氨基, C_6-C_{12} 芳酰氨基, C_7-C_{16} 芳烷酰氨基, (C_1-C_{12}) 烷酰基 - $N-(C_1-C_{10})$ 烷基氨基, (C_3-C_8) 环烷酰基 - $N-(C_1-C_{10})$ 烷基氨基, (C_6-C_{12}) 芳酰基 - $N-(C_1-C_{10})$ 烷基氨基, (C_7-C_{11}) 芳烷酰基 - $N-(C_1-C_{10})$ 烷基氨基,

(C_1-C_{12}) 烷酰氨基 - (C_1-C_8) 烷基, (C_3-C_8) 环烷酰氨基 - (C_1-C_8) 烷基, (C_6-C_{16}) 芳酰氨基 - (C_1-C_8) 烷基, (C_7-C_{16}) 芳烷酰氨基 - (C_1-C_8) 烷基, 氨基 - (C_1-C_{10}) 烷基, $N-(C_1-C_{10})$ 烷基氨基 - (C_1-C_{10}) 烷基, N, N - 二 (C_1-C_{10}) 烷基氨基 - (C_1-C_{10}) 烷基, (C_3-C_8) 环烷基氨基 - (C_1-C_{10}) 烷基,

$C_1 - C_{12}$ 烷基, $C_1 - C_{12}$ 烷亚磺酰基, $C_1 - C_{12}$ 烷磺酰基, $C_6 - C_{16}$ 芳基, $C_6 - C_{16}$ 芳亚磺酰基, $C_6 - C_{16}$ 芳磺酰基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷亚磺酰基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷磺酰基,

氨基磺酰基, $N - (C_1 - C_{10})$ 烷基氨基磺酰基, $N, N - 二(C_1 - C_{10})$ 烷基氨基磺酰基, $(C_3 - C_8)$ 环烷基氨基磺酰基,

$N - (C_6 - C_{16})$ 芳基氨基磺酰基,

$N - (C_7 - C_{16})$ 芳烷基氨基磺酰基,

$N - (C_1 - C_{10})$ 烷基 - $N - (C_6 - C_{16})$ 芳基氨基磺酰基,

$N - (C_1 - C_{10})$ 烷基 - $N - (C_7 - C_{16})$ 芳烷基氨基磺酰基,

$C_1 - C_{10}$ 烷基,

$N - ((C_1 - C_{10})$ 烷基 - $(C_1 - C_{10})$ 烷基亚磺酰氨基,

$(C_7 - C_{16})$ 芳烷基亚磺酰氨基,

$N - ((C_1 - C_{10})$ 烷基 - $(C_7 - C_{16})$ 芳烷基亚磺酰氨基,

或者 R^8 和 R^9 连接在 3 - 6 碳原子上, $-NR^8 R^9$ 形成一杂环基, N 为杂原子,

或者

R^9 具有 R^6 的含义, 和代表 $[C-U]_R - D - W$ 但 $-SO_2 H$ 除外, 以及

R^4 代表 $C_1 - C_{10}$ 烷基, 必要时被羟基, $(C_1 - C_6)$ 烷氧基取代, 醛基, 亚氨基, $N - (C_1 - C_8)$ 烷亚氨基, 乙缩醛基, 硫代乙缩醛基, 环状缩醛基或一另外的醛相应基团, 或

$-\text{CH}_2, \text{OR}^5$, 其中

R^5 代表氢或在药理条件下最好在肝中可解离的药用醇保护基团, 以及

n 为 0 或 1,

f 为 1 - 8, 最好为 1 - 5,

g 为 0, 1 - ($2f + 1$) 和

x 为 0 - 8, 最好为 0 或 1。

芳基、芳氧基、杂芳基或杂芳氧基化合物尤其是指苯基、双苯基、或萘基化合物, 或者带有 1, 2 或 3 个氮和/或氧和/或硫原子的未取代的 5 元和 6 元杂芳环, 如吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、咪唑、噻吩、噁唑和噻唑衍生物以及苯并环节衍生物。

作为醇保护基团尤其可以考虑取代的或未取代的甲醚, 乙醚, 苄基醚, 甲硅烷基醚, 酯, 碳酸酯或磺酸酯。

作为取代的甲基醚有:

甲氧基甲基、甲硫基甲基、叔丁硫基甲基、(苄基二甲基甲硅烷基) 甲氧基甲基、苄氧基甲基、对甲氧基苄氧基甲基、(4 - 甲氧苯氧) 甲基、愈创木酚甲基、叔丁氧甲基、4 - 戊氧甲基、甲硅烷氧甲基、2 - 甲氧乙氧甲基、2, 2, 2 - 三氯乙氧甲基、双(2 - 氯乙氧) 甲基、2 - (三甲基甲硅烷基) 乙氧甲基、四氢吡喃基、3 - 溴四氢呋喃基、四氢硫代吡喃基、1 - 甲氧环己基、4 - 甲氧四氢吡喃基、4 - 甲氧四氢硫代吡喃基、4 - 甲氧四氢硫代吡喃基 - S, S - 二氧代、1 - (2 - 氯 - 4 - 甲基) 苯基) - 4 - 甲氧吡啶 - 4 - 基、1, 4 - 二噁烷 - 2 - 基、四氢呋喃基、四氢硫代呋喃基甲基醚。

作为取代的乙基醚有：

1-乙氧乙基、1-(2-氯乙氧基)乙基、1-甲基-1-甲氧乙基、1-甲基-1-苄氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基甲硅烷基乙基、2-(苯基氢硒基)乙基、叔丁基、烯丙基、对氯苯基、对甲氧苄基、2,4-二硝苯基、苄基乙基醚。

作为取代的苄基醚有：

对甲氧基苄基、3,4-二甲氧苄基、邻-硝基苄基、对硝基苄基、对卤代苄基、2,6-二氯苄基、对氰基苄基、对苯基苄基、2-和4-吡啶甲基、3-甲基-2-吡啶甲基-N-氧基、二苯基甲基、P, P'-二硝基二苯甲基、三苯基甲基、 α -萘基二苯基甲基、对甲氧基苯基二苯基甲基、二(对甲氧苯基)苯甲基、三(对甲氧苯基)甲基、4-(4'-溴苯酰氧基)苯基二苯基甲基、4,4',4''-三(4,5-二氯苯二酰亚氨基)甲基、4,4',4''-三(乙酰丙酰氧基苯基)甲基、4,4',4''-三(苯甲酰氧基)甲基、3-(咪唑-1,4'-甲基)双(4',4''-二甲氧苯基)甲基、1,1-双(4-甲氧苯基)-1'-萘基甲基、9-蒎基、9-(9-苯基)咕吨基、9-(9-苯基-10-氧代)蒎基苄基醚。

作为甲硅烷基醚的有：

三甲基甲硅烷基醚，三乙基甲硅烷基醚，三异丙基甲硅烷基醚，二甲基异丙基甲硅烷基醚，二乙基异丙基甲硅烷基醚，二甲基hexyl甲硅烷基醚，叔丁基二甲基甲硅烷基醚，叔丁基二苯基甲硅烷基醚，三苄基甲硅烷基醚，三一对二甲苯基甲硅烷基醚，二苯基甲基甲硅烷

基醚，叔丁基甲氧基苯基甲硅烷基醚。

作为酯的有：

甲酸、苯甲酸、乙酸、丁酸、戊酸、己酸、庚酸、辛酸、癸酸、月桂酸、棕榈酸、硬脂酸、氯代乙酸、二氯乙酸、三氯乙酸、三氟乙酸、甲氧乙酸、三苯基甲氧乙酸、苯氧乙酸、对一氯苯氧乙酸、对氯苯基乙酸、3-苯基丙酸、4-氧代戊酸、4, 4-(亚乙基二硫代)戊酸、新戊酸、金刚烷酸、巴豆酸、4-甲氧巴豆酸、苯甲酸、对苯基苯甲酸、2, 4, 6-三甲基苯甲酸、2-甲基苯甲酸、2-甲基丙酸、3-甲基丁酸、4-甲基戊酸、2-乙基丁酸酯，以及与单不饱和或多不饱和脂肪酸形成的酯，所述脂肪酸例如有：油酸，山梨酸，亚油酸，亚麻酸，与 Trolox 和胆汁酸形成的酯，例如牛胆酸，结石酸，鹅胆酸和乌索酸形成的酯。

碳酸组分也可以含有其他羧基。在这种情况下，一个或多个羧基被式 I 基团（式中 $R_4 = CH_2OH$ ）酯化。二元和多元羧酸的例子有草酸，丙二酸，琥珀酸，马来酸，富马酸，柠檬酸，邻苯二甲酸，间苯二甲酸，对苯二甲酸和己二酸。

作为碳酸酯的有：

甲基、9-苄基甲基、乙基、2, 2, 2-三氟乙基、2-(三甲基甲硅烷基)乙基、2-(苯磺酰)乙基、2-(三苯基膦鎓基)乙基、异丁基、乙烯基、烯丙基、对硝基苄基、苄基、对甲氧基苄基、3, 4-三甲氧苄基、邻硝基苄基、对硝基苄基、S-苄基硫代碳酸酯、4-乙氧-1-萘基、甲基一二硫代碳酸酯。

其他酯有：

2, 6-二氯-4-甲基苯氧基乙酸酯，2, 6-二氯-4-

(1, 1, 3, 3-四甲基丁基, 苯氧基乙酸酯, 2, 4-双(1, 1-二甲基丙基)苯氧乙酸酯, 氯代二苯基乙酸酯, 异丁酸酯, 单琥珀酸酯, (E)-2-甲基-2-丁烯酸酯, O-(甲氧羰基)苯甲酸酯, 对苯甲酸酯, α -萘酸酯, 硝酸酯, N, N, N', N'-四甲基偶磷二酰胺酯, N-苯基氨基甲酸酯, 硼酸酯, 二甲基胂酰基硫基酯, 2, 4-二硝基苯基次磺酸酯。

作为磺酸酯的有:

硫酸酯, 甲磺酸酯, 苄基磺酸酯, 甲苯磺酸酯。

尤其优选下述保护基团:

$C_1 - C_{20}$ 烷酰基, $C_1 - C_{20}$ 烯酰基, $C_1 - C_{20}$ 炔酰基, $C_1 - C_{18}$ 烷基氨基甲酰基, 二($C_1 - C_{18}$) 烷基氨基甲酰基, N-($C_3 - C_8$) 环烷氨基甲酰基, $C_1 - C_{18}$ 烷氧羰基, $C_6 - C_{12}$ 芳氧羰基, $C_7 - C_{11}$ 芳烷氧羰基, 尤其是苄氧羰基, $C_6 - C_{12}$ 芳羰基, $C_7 - C_{11}$ 芳烷羰基, $C_1 - C_{18}$ 烷基, 必要时取代的 $C_7 - C_{18}$ 芳烷基, $C_1 - C_{12}$ 烷氧基- $C_1 - C_{12}$ 烷基, 氨基甲酰基- $C_1 - C_6$ 烷基酯, $C_1 - C_{18}$ 酰氧基- $C_1 - C_6$ 烷基, 优选 $C_1 - C_{18}$ 烷酰氧基- $C_1 - C_6$ 烷基, 苄氧基- $C_1 - C_6$ 烷基, 苄氧羰氧基- $C_1 - C_6$ 烷基, $C_1 - C_{18}$ 烷氧羰氧基- $C_1 - C_6$ 烷基, 这些基团必要时可带有其他基团, 四氢吡喃基, 氨基羧酯或与多肽/多肽衍生物的酯, 优选与二肽和三肽的酯, 其特别是在端羧基酯化。

在含有氨基酸的成分中, 优选天然的 α -氨基酸, 其中的氨基可用氨基保护基衍生。

氨基保护基团尤其优选那些在下述文献中叙述的基团:

R. Geiger and
W. König "The Peptides" Volume 3, "Protection of Functional Groups in Peptide Synthesis", E. G. Gross,

J. Meienhofer Edit, Academic Press, New York (1981), in particular pages 7 - 46.

也可选用在 A. Hubbuch "Schutzgruppen in der Peptidsynthese, Kontakte 3/79 (14-23页)" 中叙述的基团。

尤其推荐下列氨基保护基团：

乙酰氨基甲基，1-金刚烷氧基羰基，1-(1-金刚烷基)-1-甲基-乙氧羰基，烯丙氧羰基，叔丁氧羰基，1-(4-双苯基)-1-甲基-乙氧羰基， α ， α -二甲基-3，5-二甲氧苄氧羰基，4-二羟基硼基苄氧羰基，9-芴甲氧基羰基，异硼氧基羰基，1-甲基-环丁氧羰基，4-甲氧苄氧羰基，甲磺酰乙氧羰基，4-吡啶甲氧基羰基，2，2，2-三氯-叔丁氧羰基，苄氧羰基，卤素取代的苄氧羰基，4-硝基苄氧羰基，2-膦酰基乙氧羰基，苯磺酰乙氧基羰基，甲苯磺酰乙氧基羰基，2，3，5-三甲基-4-甲氧基-苯磺酰基。

优选下述的式 I 化合物：其中

X 代表一单键和 Y 代表 $-SO_2$ 或 $-CO-$ ，或者

X 代表 $-CO-$ 和 Y 代表 $-SO_2-$ ， $-CO-$ 或 $-CONR^9$ ，

R^1 ， R^2 和 R^3 相同或不同，分别为氢， C_1-C_6 烷基， C_1-C_6 烷氧基，卤素，尤其是氟或溴，羟基，氨基，羟基- C_1-C_4 烷基，

R^6 为氢， C_1-C_{20} 烷基，或 $-N-$ 保护基如酰基， C_1-C_{20} 烷酰基， C_1-C_{20} 烯酰基， C_1-C_{20} 炔酰基， C_7-C_{20} 芳烷酰基， C_6-C_{18} 芳酰基， C_1-C_6 烷基氨基甲酰基， C_1-C_6 烷氧羰基，苄氧羰基， C_1-C_{10} 酰氧基- C_1-C_6 烷基，优选 C_1-C_{10} 烷酰氧基- C_1-C_6 烷基，苯甲酰氧基- C_1

$-C_6$ 烷基, 苄氧羰氧基 $-C_1 - C_6$ 烷基或 $C_1 - C_6$ 烷氧羰氧基
 $-C_1 - C_6$ 烷基, 一药用阳离子如 Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} ,
 Al^{3+} 或一铵离子, 必要时被 $C_1 - C_{16}$ 烷基, $C_1 - C_{16}$ 羟烷
 基, $C_{10} - C_8$ 烷氧基 $-C_1 - C_{16}$ 烷基, 苯基, 苄基或 $C_1 - C_{16}$
 烷基 (可被羟基或 $C_1 - C_8$ 烷氧基取代 1-3 次) 取代 1-3 次,
 或一碱性氨基酸衍生物阳离子, 其中存在的芳基部分必要时可被取
 代,

R^7 代表 YR^8 基团, 其中

Y 具有如上含义, 以及

R^8 和 R^9 代表 $[C-D]_r - D - W$, 其中

C 代表一键, 或一支化的或非支化的脂族 $C_1 - C_{12}$ 烷二基, 或
 一支化的或非支化的 $C_2 - C_{12}$ 烯二基, $-C_2 - C_{12}$ 炔二基或
 $-C_2 - C_{12}$ 亚烷二基, 其中可含有 1 个或多个 $C-C$ 多价键,

U 代表一键或氢或选自如下的杂原子基团: $-(CO)NR-$,
 $-NR(CO)-$, $-O-$, $-SO-$, $-SO_2-$, 其中 R 代表
 $C_1 - C_8$ 烷基, $C_1 - C_8$ 烷酰基, $C_7 - C_{10}$ 芳烷酰基, $C_6 -$
 C_{12} 芳酰基, 或氢,

r 为 1 或 2,

D 代表一键或氢, 或一支化的或非支化的脂族 $C_1 - C_8$ 烷二
 基, 或一支化的或非支化的 $C_2 - C_8$ 烯二基或 $C_2 - C_8$ 炔二基,
 和

W 代表氢, 或 $-C_3 - C_{10}$ 环脂族烷基, 烯基, 炔基, 或亚烷
 基, 或 $-C_6 - C_{16}$ 芳基, 或一 5 元或 6 元杂芳基, 其中 C , D 或
 W 中至少之一不代表一键, 而且只有在 C 不代表一键, U 才具有杂原

子基团的含义,

C, D 和 / 或 W 若不代表键或氢, 其本身最好被选自如下的至多 5 个相同的或不同的基团取代: 羟基, 卤素, 氰基, 三氟甲基, 硝基, 羧基, $C_1 - C_{12}$ 烷基, $C_3 - C_8$ 环烷基, $C_6 - C_{12}$ 芳基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷基, $C_3 - C_{12}$ 烯基, $C_3 - C_{12}$ 炔基, $C_1 - C_{12}$ 烷氧基, $C_1 - C_{12}$ 烷氧基- $C_1 - C_{12}$ 烷基, $C_1 - C_{12}$ 烷氧基- $C_1 - C_{12}$ 烷氧基, $C_6 - C_{12}$ 芳氧基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷氧基, $C_1 - C_8$ 羟烷基, $-O-[CH_2]_x C_1 H_{(2l+1-g)} F_g$, $-OCF_2Cl$, $-OCF_2-CHFCI$,

$C_1 - C_{12}$ 烷基羰基, $C_3 - C_8$ 环烷基羰基, $C_6 - C_{12}$ 芳基羰基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷基羰基, 肉桂酰基, $C_3 - C_{12}$ 烯基羰基, $C_3 - C_{12}$ 炔基羰基。

$C_1 - C_{12}$ 烷氧羰基, $C_1 - C_{12}$ 烷氧基- $C_1 - C_{12}$ 烷氧羰基, $C_6 - C_{12}$ 芳氧羰基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷氧羰基, $C_3 - C_8$ 环烷氧羰基, $C_3 - C_{12}$ 烯氧羰基, $C_3 - C_{12}$ 炔氧羰基,

$C_1 - C_{12}$ 烷羰氧基, $C_3 - C_8$ 环烷羰氧基, $C_6 - C_{12}$ 芳羰氧基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷羰氧基, 肉桂酰氧基, $C_3 - C_{12}$ 烯羰氧基, $C_3 - C_{12}$ 炔羰氧基,

$C_1 - C_{12}$ 烷氧羰氧基, $C_1 - C_{12}$ 烷氧基- $C_1 - C_{12}$ 烷氧羰氧基, $C_6 - C_{12}$ 芳氧羰氧基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷氧羰氧基, $C_3 - C_8$ 环烷氧羰氧基, $C_3 - C_{12}$ 烯氧羰氧基, $C_3 - C_{12}$ 炔氧羰氧基,

氨基甲酰基, $N - (C_1 - C_{12})$ 烷基氨基甲酰基, $N, N - 二 - (C_1 - C_{12})$ 烷基氨基甲酰基, $N - (C_3 - C_8)$ 环烷基氨基

甲酰基, $N-(C_6-C_{16})$ -芳基氨基甲酰基, $N-(C_7-C_{16})$
 芳烷基氨基甲酰基, $N-(C_1-C_{10})$ 烷基- $N-(C_6-C_{16})$
 芳基氨基甲酰基, $N-(C_1-C_{10})$ 烷基- $N-(C_7-C_{16})$ 芳
 烷基氨基甲酰基,

$N-((C_1-C_{10})\text{-烷基氧基}-(C_1-C_{10})\text{烷基})$ 氨基甲
 酰基,

$N-((C_6-C_{16})\text{芳氧基}-(C_1-C_{10})\text{烷基})$ 氨基甲酰
 基,

$N-((C_7-C_{16})\text{芳烷基氧基}-(C_1-C_{10})\text{烷基})$ 氨基甲
 酰基,

$N-(C_1-C_{10})$ 烷基- $N-((C_1-C_{10})\text{烷基氧基}-(C_1-C_{10})\text{烷基})$ 氨基甲酰基,

$N-(C_1-C_{10})$ 烷基- $N-((C_6-C_{16})\text{芳氧基}-(C_1-C_{10})\text{烷基})$ 氨基甲酰基,

$N-(C_1-C_{10})$ 烷基- $N-((C_7-C_{16})\text{芳烷基氧基}-(C_1-C_{10})\text{烷基})$ 氨基甲酰基,

氨基, C_1-C_{12} 烷氨基, 二(C_1-C_{12})烷氨基, C_3-C_8 环烷氨基, C_3-C_{12} 烯氨基, C_3-C_{12} 炔氨基, $N-(C_6-C_{12})$ 芳氨基, $N-(C_7-C_{11})$ 芳烷基氨基, $N-(C_1-C_{10})$ 烷基- (C_7-C_{10}) 芳烷基氨基, $N-(C_1-C_{10})$ 烷基- $N-(C_6-C_{12})$ 芳氨基, C_1-C_{12} 烷氧基氨基, C_1-C_{12} 烷氧基- (C_1-C_{10}) 烷氨基,

$C_1 - C_{12}$ 烷酰氨基, $C_3 - C_8$ 环烷酰氨基, $C_6 - C_{12}$ 芳酰氨基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷酰氨基, $C_1 - C_{12}$ 烷酰基 - N - $C_1 - C_{10}$ 烷氨基, $C_3 - C_8$ 环烷酰基 - N - ($C_1 - C_{10}$) 烷氨基, $C_6 - C_{12}$ 芳酰基 - N - ($C_1 - C_{10}$) 烷氨基, $C_7 - C_{11}$ 芳烷酰基 - N - ($C_1 - C_{10}$) 烷氨基,

$C_1 - C_{12}$ 烷酰氨基 - $C_1 - C_8$ 烷基, $C_3 - C_8$ 环烷酰氨基 - $C_1 - C_8$ 烷基, $C_6 - C_{16}$ 芳酰氨基 - $C_1 - C_8$ 烷基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷酰氨基 - $C_1 - C_8$ 烷基, 氨基 - $C_1 - C_{10}$ 烷基, N - ($C_1 - C_{10}$) 烷氨基 - $C_1 - C_{10}$ 烷基, N, N - 二($C_1 - C_{10}$) 烷氨基 - ($C_1 - C_{10}$) 烷基, ($C_3 - C_8$) 环烷氨基 - ($C_1 - C_{10}$) 烷基,

$C_1 - C_{12}$ 烷硫基, $C_1 - C_{12}$ 烷亚磺酰基, $C_1 - C_{12}$ 烷磺酰基, $C_6 - C_{16}$ 芳硫基, $C_6 - C_{16}$ 芳亚磺酰基, $C_6 - C_{16}$ 芳磺酰基, ($C_7 - C_{16}$) 芳烷硫基, ($C_7 - C_{16}$) 芳烷亚磺酰基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷磺酰基,

其中含有芳基的基团, 其芳基本身可以被 1, 2, 3, 4 或 5 个相同或不同的选自如下的基团取代氢羟基, 卤素, 氰基, 三氟甲基, 硝基, 羧基, ($C_1 - C_{12}$) 烷基, ($C_3 - C_8$) 环烷基, $C_6 - C_{12}$ 芳基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷基, $C_3 - C_{12}$ 烯基, $C_3 - C_{12}$ 炔基, $C_1 - C_{12}$ 烷氧基, $C_1 - C_{12}$ 烷氧基 - $C_1 - C_{12}$ 烷基, $C_1 - C_{12}$ 烷氧基 - $C_1 - C_{12}$ 烷氧基, $C_6 - C_{12}$ 芳氧基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷氧基, $C_1 - C_8$ 羟烷基, $-O-[CH_2]_x C_7 H_{(2f+1-g)} F_g$, $-OCF_2Cl$, $-OCF_2-CHFCI$,

($C_1 - C_{12}$) 烷羰基, $C_3 - C_8$ 环烷羰基, $C_6 - C_{12}$ 芳羰基, $C_7 - C_{10}$ 芳烷羰基, 肉桂酰基, $C_3 - C_{12}$ 烯羰基, $C_3 - C_{12}$ 炔羰基,

$C_1 - C_{12}$ 烷氧羰基, $C_1 - C_{12}$ 烷氧基 - $C_1 - C_{12}$ 烷氧羰基, $C_6 - C_{12}$ 芳氧羰基, $C_7 - C_{10}$ 芳烷氧羰基, $C_3 - C_8$ 环烷氧羰基, $C_3 - C_{12}$ 烯氧羰基, $C_3 - C_{12}$ 炔氧羰基,

$C_1 - C_{12}$ 烷羧基, $C_3 - C_8$ 环烷羧基, $C_6 - C_{12}$ 芳羧基, $C_7 - C_{10}$ 芳烷羧基, 肉桂酰氧基, $C_3 - C_{12}$ 烯羧基, $C_3 - C_{12}$ 炔羧基,

氨基甲酰基, $N - (C_1 - C_{12})$ 烷基氨基甲酰基, $N, N - 二(C_1 - C_{12})$ 烷基氨基甲酰基, $N - (C_3 - C_8)$ 环烷基氨基甲酰基, $N - (C_6 - C_{10})$ 芳基氨基甲酰基, $N - (C_7 - C_{10})$ 芳烷基氨基甲酰基, $N - (C_1 - C_{10})$ 烷基 - $N - (C_6 - C_{10})$ 芳基氨基甲酰基, $N - (C_1 - C_{10})$ 烷基 - $N - (C_7 - C_{10})$ 芳烷基氨基甲酰基,

$N - ((C_1 - C_{10}) \text{烷氧基} - (C_1 - C_{10}) \text{烷基}) \text{氨基甲酰基}$,

$N - ((C_6 - C_{16}) \text{芳氧基} - (C_1 - C_{10}) \text{烷基}) \text{氨基甲酰基}$,

$N - ((C_7 - C_{16}) \text{芳烷氧基} - (C_1 - C_{10}) \text{烷基}) \text{氨基甲酰基}$,

$N - (C_1 - C_{10}) \text{烷基} - N - ((C_1 - C_{10}) \text{烷氧基} - (C_1 - C_{10}) \text{烷基}) \text{氨基甲酰基}$,

$N - (C_1 - C_{10}) \text{烷基} - N - ((C_6 - C_{16}) \text{芳氧基} - (C_1 - C_{10}) \text{烷基}) \text{氨基甲酰基}$,

$N - (C_1 - C_{10}) \text{烷基} - N - ((C_7 - C_{16}) \text{芳烷氧基} - (C_1 - C_{10}) \text{烷基}) \text{氨基甲酰基}$,

氨基, $(C_1 - C_{12}) \text{烷氨基}$, 二 $(C_1 - C_{12}) \text{烷氨基}$,
 $(C_3 - C_8) \text{环烷氨基}$, $(C_3 - C_{12}) \text{烯氨基}$, $(C_3 - C_{12}) \text{炔氨基}$, $N - (C_6 - C_{12}) \text{芳氨基}$, $N - (C_7 - C_{11}) \text{芳烷氨基}$, $N - (C_1 - C_5) \text{烷基} - (C_7 - C_{10}) \text{芳烷氨基}$, $N - (C_1 - C_5) \text{烷基} - (C_6 - C_{12}) \text{芳氨基}$, $(C_1 - C_{12}) \text{烷氧氨基}$, $(C_1 - C_{12}) \text{烷氧基} - N - (C_1 - C_{10}) \text{烷氨基}$,

$C_1 - C_{12} \text{烷酰氨基}$, $C_3 - C_8 \text{环烷酰氨基}$, $C_6 - C_{12} \text{芳酰氨基}$, $C_7 - C_{16} \text{芳烷酰氨基}$, $(C_1 - C_{12}) \text{烷酰基} - N - (C_1 - C_{10}) \text{烷氨基}$, $(C_3 - C_8) \text{环烷酰基} - N - (C_1 -$

C_{10}) 烷基, ($C_6 - C_{12}$) 芳酰基 - N - ($C_1 - C_{10}$) 烷基
基, ($C_7 - C_{11}$) 芳烷酰基 - N - ($C_1 - C_{10}$) 烷基,

($C_1 - C_{12}$) 烷酰氨基 - ($C_1 - C_8$) 烷基, ($C_3 - C_8$) 环烷酰氨基 - ($C_1 - C_8$) 烷基, ($C_6 - C_{16}$) 芳酰氨基 - ($C_1 - C_8$) 烷基, ($C_7 - C_{16}$) 芳烷酰氨基 - ($C_1 - C_8$) 烷基, 氨基 - ($C_1 - C_{10}$) 烷基, N - ($C_1 - C_{10}$) 烷基 - ($C_1 - C_{10}$) 烷基, N, N - 二($C_1 - C_{10}$) 烷基 - ($C_1 - C_{10}$) 烷基, ($C_3 - C_8$) 环烷氨基 - ($C_1 - C_{10}$) 烷基,

$C_1 - C_{12}$ 烷硫基, $C_1 - C_{12}$ 烷亚磺酰基, $C_1 - C_{12}$ 烷磺酰基, $C_6 - C_{16}$ 芳硫基, $C_6 - C_{16}$ 芳亚磺酰基, $C_6 - C_{16}$ 芳磺酰基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷硫基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷亚磺酰基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷磺酰基,

或者 R^8 和 R^9 连接在 3 - 6 碳原子上, $-NR^8 R^9$ 形成一杂环基, m, N 为杂原子,

或者

R^9 具有 R^6 的含义, 和代表 $[C-U]_R-D-W$ 但 $-SO_2 H$ 除外, 以及

R^4 代表甲基或 $-CH_2 OR^5$, 其中

R^5 代表氢或在药理条件下最好在肝中可解离的药用醇保护基团, 以及

n 为 0 或 1,

f 为 1-8, 最好为 1-5,

g 为 0, 1-(2f+1) 和

x 为 0-8, 最好为 0 或 1。

优选下述的保护基团:

C₁-C₂₀ 烷酰基, C₁-C₂₀ 烯酰基, C₁-C₂₀ 炔酰基,
C₁-C₁₈ 烷基氨基甲酰基, 二(C₁-C₁₈ 烷基氨基甲酰基, N-(
(C₃-C₈) 环烷基氨基甲酰基, C₁-C₁₈ 烷氧羰基, C₆-
C₁₂ 芳氧羰基, C₇-C₁₁ 芳烷氧羰基, 尤其是苄氧羰基, C₆-
C₁₂ 芳羰基, C₇-C₁₁ 芳烷羰基, C₁-C₁₈ 烷基, 必要时取代
的苄基, (C₁-C₆) 烷氧基-(C₁-C₁₂) 烷基, 氨基甲酰基-
(C₁-C₁₂) 烷基酯, (C₁-C₁₈) 酰氧基-(C₁-C₆)
烷基, 尤其是 C₁-C₁₈ 烷酰氧基-C₁-C₆ 烷基, 苄氧基-
C₁-C₆ 烷基, 苄氧羰氧基(C₁-C₆) 烷基, (C₁-C₁₈)
烷氧羰氧基-(C₁-C₆) 烷基, 其中这些基团必要时还可带有其
他基团, 四氢吡喃, 氨基酸酯, 或与多肽/多肽衍生物的酯, 优选与
二肽和三肽形成的酯, 其在端羧基上酯化。

尤其优选下述的式 I 化合物, 其中

A 代表 R³ 和 B 代表 -X N R⁶ R⁷,

X 代表一单键和 Y 代表 -S O₂ 或 C O, 或者

X 代表 C O 和 Y 代表 -C O N R⁹, 以及

R¹, R² 和 R³ 相同或不同, 分别代表氢或 C₁-C₃ 烷基,
C₁-C₃ 烷氧基, 羟基, 氟或氯,

R⁶ 代表氢, C₁-C₁₂ 烷基或 N-保护基如酰基, C₁-C₁₈

烷酰基, $C_1 - C_8$ 烯酰基, 必要时取代的苯甲酰基, 一个 1, 2, 3 或 4 价的药用阳离子尤其是 Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} 或一铵离子, 其必要时可被 $C_1 - C_{12}$ 烷基, $C_1 - C_{12}$ 羟烷基, $C_1 - C_4$ 烷氧基- $C_1 - C_{10}$ 烷基, 苯基, 苄基或 $C_1 - C_{12}$ 烷基 (其可被羟基, 或 $C_1 - C_8$ 烷氧基取代 1-3 次) 取代 1-3 次, 其中的芳基可被取代, 或一碱性氨基酸衍生物阳离子,

R^7 代表基团 $Y R^8$, 其中

Y 代表上述含义, 和

R^8 代表 $\{C-U\}_r - D - W$, 其中

C 代表一单键或 $-C_1 - C_8$ 烷二基,

U 为一键或氢或 $-O-$,

r 为 1,

D 代表一键或氢或一支化的脂族 $C_1 - C_8$ 烷二基, 和

W 代表氢, $C_6 - C_{12}$ 芳基, 或一 5 元或 6 元杂芳基, 其中 C , D 和 W 中至少之一不代表一键, 且只有 C 不代表一键时, U 才具有杂原子基团的含义, 而且 W 若不代表氢时, 其本身最好被选自如下的至多 3 个相同或不同的取代基取代:

羟基, 卤素, 氰基, 三氟甲基, 硝基, 羧基, $C_1 - C_8$ 烷基, $C_3 - C_8$ 环烷基, $C_6 - C_{12}$ 芳基, $C_7 - C_{10}$ 芳烷基, $C_3 - C_8$ 烯基, $C_3 - C_8$ 炔基, $C_1 - C_8$ 烷氧基, $C_1 - C_8$ 烷氧基- $C_1 - C_8$ 烷基, $C_6 - C_{12}$ 芳氧基, $C_7 - C_{10}$ 芳烷氧基, $C_1 - C_8$ 羟烷基, $-O-(CH_2)_x C_f H_{(2f+1-g)} F_g$,

$C_1 - C_8$ 烷氧羰基, $C_6 - C_{12}$ 芳氧羰基, $C_7 - C_{10}$ 芳烷氧羰基, $C_3 - C_8$ 环烷氧羰基, $C_1 - C_8$ 烷氧羰基, $C_3 - C_8$

环烷氧基, $C_6 - C_{12}$ 芳氧基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷氧基, 肉桂酰氧基,

$C_1 - C_{12}$ 烷氧基, $C_1 - C_{12}$ 烷氧基- $C_1 - C_{12}$ 烷氧基, $C_6 - C_{12}$ 芳氧基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷氧基, $C_3 - C_8$ 环烷氧基, $C_3 - C_{12}$ 烯氧基, $C_3 - C_{12}$ 炔氧基,

氨基甲酰基, $N - (C_1 - C_{12})$ 烷基氨基甲酰基, $N, N - 二 - (C_1 - C_{12})$ 烷基氨基甲酰基, $N - (C_3 - C_8)$ 环烷基氨基甲酰基, $N - (C_6 - C_{16})$ 芳基氨基甲酰基, $N - (C_7 - C_{16})$ 芳烷基氨基甲酰基, $N - (C_1 - C_{10})$ 烷基- $N - (C_6 - C_{16})$ 芳基氨基甲酰基, $N - (C_1 - C_{10})$ 烷基- $N - (C_7 - C_{16})$ 芳烷基氨基甲酰基,

$N - ((C_1 - C_{10}) - 烷氧基 - (C_1 - C_{10}) 烷基)$ 氨基甲酰基,

$N - ((C_6 - C_{16}) 芳氧基 - (C_1 - C_{10}) 烷基)$ 氨基甲酰基,

$N - ((C_7 - C_{16}) 芳烷氧基 - (C_1 - C_{10}) 烷基)$ 氨基甲酰基,

$N - (C_1 - C_{10}) 烷基 - N - ((C_1 - C_{10}) 烷氧基 - (C_1 - C_{10}) 烷基)$ 氨基甲酰基,

$N - (C_1 - C_{10}) 烷基 - N - ((C_6 - C_{16}) 芳氧基 - (C_1 - C_{10}) 烷基)$ 氨基甲酰基,

$N - (C_1 - C_{10}) 烷基 - N - ((C_7 - C_{16}) 芳烷氧基 - (C_1 - C_{10}) 烷基)$ 氨基甲酰基,

氨基, $C_1 - C_8$ 烷氨基, 二($C_1 - C_8$) 烷氨基, $C_3 - C_8$ 环烷氨基, $N - C_6 - C_{12}$ 芳氨基, $N - (C_7 - C_{11})$ 芳烷氨基, $N - C_1 - C_8$ 烷基- $N - (C_7 - C_{11})$ 芳烷氨基,

$C_1 - C_{10}$ 烷酰氨基, $C_3 - C_8$ 环烷酰氨基, $C_6 - C_{12}$ 芳酰氨基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷酰氨基, $C_1 - C_{10}$ 烷酰基- $N - C_1 - C_{10}$ 烷氨基, $C_3 - C_8$ 环烷酰基- $N - (C_1 - C_{10})$ 烷氨基, $C_6 - C_{12}$ 芳酰基- $N - (C_1 - C_{10})$ 烷氨基, $C_7 - C_{11}$ 芳烷酰基- $N - (C_1 - C_{10})$ 烷氨基,

$C_1 - C_{12}$ 烷酰氨基- $C_1 - C_8$ 烷基, $C_3 - C_8$ 环烷酰氨基- $C_1 - C_8$ 烷基, $C_6 - C_{16}$ 芳酰氨基- $C_1 - C_8$ 烷基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷酰氨基- $C_1 - C_8$ 烷基,

$C_1 - C_8$ 烷硫基, $C_1 - C_8$ 烷亚磺酰基, $C_1 - C_8$ 烷磺酰基, $C_6 - C_{12}$ 芳硫基, $C_6 - C_{12}$ 芳亚磺酰基, $C_6 - C_{16}$ 芳磺酰基, $(C_7 - C_{14})$ 芳烷硫基, $(C_7 - C_{14})$ 芳烷亚磺酰基, $C_7 - C_{14}$ 芳烷磺酰基,

其中含有芳基的基团, 其芳基本身可以被 1, 2, 3, 4 或 5 个相同或不同的选自如下的基团取代: 氢, 羟基, 卤素, 氰基, 三氟甲基, 硝基, 羧基, $(C_1 - C_8)$ 烷基, $(C_3 - C_8)$ 环烷基, $C_6 - C_{12}$ 芳基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷基, $C_3 - C_{12}$ 烯基, $C_3 - C_{12}$ 炔基, $C_1 - C_8$ 烷氧基, $C_1 - C_8$ 烷氧基- $C_1 - C_8$ 烷

基, $C_6 - C_{12}$ 芳氧基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷基,

$-O-(CH_2)_x C_f H_{(2f+1-g)} F_g$,

$C_1 - C_{12}$ 烷氧羰基, $C_3 - C_8$ 环烷氧羰基,

$C_1 - C_{12}$ 烷羰氧基, $C_3 - C_8$ 环烷羰氧基,

氨基甲酰基, $N-(C_1 - C_8)$ 烷基氨基甲酰基, N, N -二
($C_1 - C_8$) 烷基氨基甲酰基, $N-(C_3 - C_8)$ 环烷基氨基甲
酰基, $N-(C_6 - C_{16})$ 芳基氨基甲酰基, $N-(C_7 - C_{16})$
芳烷基氨基甲酰基, $N-(C_1 - C_8)$ 烷基- $N-(C_6 - C_{16})$
芳基氨基甲酰基, $N-(C_1 - C_8)$ 烷基- $N-(C_7 - C_{16})$ 芳
烷基氨基甲酰基,

$N-((C_1 - C_8)$ 烷氧基- $(C_1 - C_8)$ 烷基)氨基甲酰
基,

$N-((C_6 - C_{16})$ 芳氧基- $(C_1 - C_8)$ 烷基)氨基甲酰
基,

$N-((C_7 - C_{16})$ 芳烷基- $(C_1 - C_8)$ 烷基)氨基甲
酰基,

$N-(C_1 - C_8)$ 烷基- $N-((C_1 - C_8)$ 烷氧基-
($C_1 - C_8$) 烷基)氨基甲酰基,

$N-(C_1 - C_8)$ 烷基- $N-((C_6 - C_{16})$ 芳氧基-
($C_1 - C_8$) 烷基)氨基甲酰基,

$N-(C_1 - C_8)$ 烷基- $N-((C_7 - C_{16})$ 芳烷基-

($C_1 - C_8$) 烷基) 氨基甲酰基,

氨基, $C_1 - C_8$ 烷氨基, 二($C_1 - C_8$) 烷氨基, $C_3 - C_8$ 环烷氨基, $N - (C_6 - C_{12})$ 芳氨基, $N - (C_7 - C_{11})$ 芳烷氨基, $N - (C_1 - C_3)$ 烷基-($C_7 - C_{11})$ 芳烷氨基, $N - (C_1 - C_3)$ 烷基-($C_6 - C_{12})$ 芳氨基, $C_1 - C_8$ 烷氧基氨基,

$C_1 - C_8$ 烷酰氨基, $C_3 - C_8$ 环烷酰氨基, $C_6 - C_{12}$ 芳酰氨基, $C_7 - C_{10}$ 芳烷酰氨基, ($C_1 - C_8$) 烷酰基-N-($C_1 - C_8$) 烷氨基, ($C_3 - C_8$) 环烷酰基-N-($C_1 - C_6$) 烷氨基, ($C_6 - C_{12}$) 芳酰基-N-($C_1 - C_{10}$) 烷氨基, ($C_7 - C_{11}$) 芳烷酰基-N-($C_1 - C_6$) 烷氨基,

($C_1 - C_8$) 烷酰氨基-($C_1 - C_4$) 烷基, ($C_3 - C_8$) 环烷酰氨基-($C_1 - C_4$) 烷基, ($C_6 - C_{12}$) 芳酰氨基-($C_1 - C_4$) 烷基, ($C_7 - C_{12}$) 芳烷酰氨基-($C_1 - C_4$) 烷基,

R^9 代表氢, $C_1 - C_8$ 烷基, 苯基, 必要时可被取代, 或

R^8 和 R^9 连接在 $(-CH_2-)_i$ 上, 其中 $-NR^8 R^9$ 形成一环, 且 i 代表 3, 4, 5 和 6, 以及代表 $[C-U]_r - D - W$ 其中 $-SO_2H$ 除外,

R^4 代表甲基或 $-CH_2OR^5$, 其中

R^5 代表氢或一在药用条件下特别是在肝中可离解的药用醇保护基, 以及

n 为 0 或 1,

f 为 1-8, 优选 1-5,

g 为 0, 1-(2f+1) 和

x 为 0-8, 优选 0 或 1。

尤其优选如下的保护基团:

C₁-C₁₈ 烷酰基, C₁-C₁₈ 烯酰基, C₁-C₁₈ 烷基氨基甲酰基, 二(C₁-C₈) 烷基氨基甲酰基, N-(C₃-C₈) 环烷基氨基甲酰基, C₁-C₁₈ 烷氧羰基, C₆-C₁₂ 芳氧羰基, C₇-C₁₁ 芳烷氧羰基, 尤其是苄氧羰基, C₆-C₁₂ 芳羰基, C₇-C₁₁ 芳烷羰基, C₁-C₁₂ 烷基, C₁-C₆ 烷氧基-C₁-C₆ 烷基, 氨基甲酰基-C₁-C₈ 烷酯基, C₁-C₁₈ 酰氧基-C₁-C₆ 烷基, 优选 C₁-C₁₈ 烷酰氧基-C₁-C₆ 烷基, 苄氧基-C₁-C₆ 烷基, 苄氧羰氧(C₁-C₆) 烷基, C₁-C₆ 烷氧羰氧基-(C₁-C₆) 烷基, 其中这些基团必要时可带有其他基团, 氨基酸酯或四氢吡喃。

特别优选下面的式 I 化合物, 其中:

A 代表 R³ 和 B 代表 -XNR⁶R⁷,

X 代表一单键和 Y 代表 -SO₂-, 或

X 代表 -CO- 和 Y 代表 -SO₂ 或 -CONR⁹,

R¹, R² 和 R³ 代表氢,

R⁶ 代表氢, C₁-C₁₂ 烷基, 或一酰基如 C₁-C₁₈ 烷酰基, C₁-C₁₈ 烯酰基, 必要时取代的苯甲酰基, 1, 2 或 3 价的药用阳离子尤其是 Na⁺, K⁺, Mg²⁺, Ca²⁺ 或一铵离子, 其

必要时可被 $C_1 - C_{12}$ 烷基, $C_1 - C_{12}$ 羟烷基, $C_1 - C_4$ 烷氧基- $C_1 - C_8$ 烷基, 苯基, 苄基或 $C_1 - C_{12}$ 烷基 (其必要时可被羟基或 $C_1 - C_4$ 烷氧基取代 1-3 次) 取代 1-3 次, 例如

$NH_3 + C(CH_2OH)_3$ 或一碱性氨基酸衍生物阳离子,

R^7 代表基团 YR^8 但 $-SO_2H$ 除外, 其中

Y 代表如上含义, 以及

R^8 代表 $(C-U)_r - D - W$, 其中

C 为一键或 $C_1 - C_4$ 烷二基,

U 代表一氧, 氢或 $-O-$,

r 为 1,

D 代表一氧, 氢或 $C_1 - C_4$ 烷二基,

W 代表氢或一苯基, 其中 C , D 和 W 中至少之一不代表一氧, 而且只有当 C 不代表一氧时, U 才代表 $-O-$, 并且 W 被氢, 氟, 氯, $C_1 - C_8$ 烷基, $C_3 - C_8$ 环烷基, $C_6 - C_{12}$ 芳基, $C_7 - C_{16}$ 芳烷基, $C_3 - C_{12}$ 烯基, 苯基, $C_1 - C_8$ 烷氧基, 苯氧基, $-O-(CH_2)_x C_f H_{(2f+1-g)} F_g$,

氨基甲酰基, $N-(C_1 - C_{10})$ 烷基氨基甲酰基, N, N -二 $(C_1 - C_8)$ 烷基氨基甲酰基, $N-(C_3 - C_8)$ 环烷基氨基甲酰基, N -苯基氨基甲酰基, $N-(C_7 - C_{11})$ 苯烷基氨基甲酰基, $N-(C_1 - C_8)$ 烷基- $N-(C_6 - C_{16})$ 苯基氨基甲酰基, $N-(C_1 - C_8)$ 烷基- $N-(C_7 - C_{11})$ 苯烷基氨基甲酰基,

$N-((C_1 - C_{10})$ 烷氧基- $(C_1 - C_8)$ 烷基)氨基甲酰

基,

N-(苯氧基-(C₁-C₈)烷基)氨基甲酰基,

N-((C₇-C₁₀)苯烷氧基-(C₁-C₈)烷基)氨基甲酰基,

N-(C₁-C₈)烷基-N-((C₁-C₈)烷氧基-(C₁-C₈)烷基)氨基甲酰基,

N-(C₁-C₈)烷基-N-((C₈-C₁₂)苯氧基-(C₁-C₈)烷基)氨基甲酰基,

N-(C₁-C₈)烷基-N-((C₇-C₁₀)苯烷氧基-(C₁-C₈)烷基)氨基甲酰基,

C₁-C₈烷酰氨基, C₃-C₈环烷酰氨基, C₈-C₁₂苯氨基, C₇-C₁₁苯烷酰氨基, C₁-C₈烷酰基-N-(C₁-C₁₀)烷氨基, C₃-C₈环烷酰基-N-(C₁-C₈)烷氨基, 苯甲酰基-N-(C₁-C₁₀)烷氨基, C₇-C₁₁苯基烷酰基-N-(C₁-C₈)烷氨基,

C₁-C₁₀烷酰氨基-C₁-C₈烷基, C₃-C₈环烷酰氨基-C₁-C₈烷基, 苯氨基-C₁-C₈烷基, C₇-C₁₁苯烷酰氨基-C₁-C₈烷基。

其中含有芳基的基团, 其芳基本身可被选自如下的 1, 2, 3, 4 或 5 个相同或不同的取代基取代: 羟基, 羧基, C₁-C₄烷氧基, 苯氧基, 苄氧基, 氟, 氯, 三氟甲基, -O-[CH₂]_xC₆H_(2x+1-9)F₉

$C_1 - C_6$ 烷氧羰基, 苯氧羰基, $C_7 - C_{11}$ 苯烷氧羰基, $C_3 - C_8$ 环烷氧羰基,

$C_1 - C_{12}$ 烷羰氧基, $C_3 - C_8$ 环烷羰氧基, 苄甲酰氧基, $C_7 - C_{11}$ 苯烷基羰氧基,

$C_1 - C_6$ 烷氧羰氧基, $C_6 - C_{12}$ 苯氧羰氧基, $C_7 - C_{11}$ 苯烷氧羰氧基, $C_3 - C_8$ 环烷氧羰氧基,

氨基甲酰基, $N - (C_1 - C_6)$ 烷基氨基甲酰基, $N, N - 二(C_1 - C_6)$ 烷基氨基甲酰基, $N - (C_3 - C_8)$ 环烷基氨基甲酰基, $N - 苯基氨基甲酰基$, $N - (C_7 - C_{11})$ 苯烷基氨基甲酰基, 羟基- $(C_1 - C_4)$ 烷基氨基甲酰基, 酰氧基- $(C_1 - C_4)$ 烷基氨基甲酰基,

氨基甲酰氧基, $N - (C_1 - C_6)$ 烷基氨基甲酰氧基, $N, N - 二(C_1 - C_6)$ 烷基氨基甲酰氧基, $N - (C_3 - C_8)$ 环烷基氨基甲酰氧基,

R^9 代表氢, $C_1 - C_4$ 烷基, 苯基,

R^4 代表 $-CH_2$, $O R^5$, 其中

R^5 代表氢, $C_1 - C_{12}$ 烷基, 必要时取代的苄基, $C_1 - C_{18}$ 烷酰基, $C_1 - C_{18}$ 烯酰基, 必要时取代的苯甲酰基,

n 为 0,

f 为 1-5,

g 为 0, 1- $(2f+1)$ 和

x 为 0 或 1。

最优选的是下述的式 I 化合物, 其中

A 代表 R^3 和 B 代表 $-XNR^6R^7$,

X 代表 $-CO-$,

R^1 , R^2 和 R^3 代表氢,

R^6 代表氢, C_1-C_8 烷基, C_1-C_{10} 烷酰基, C_1-C_{18} 烯酰基, 苯甲酰基, 或一 1 或 2 价药用阳离子, 尤其为 Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , 或 Ca^{2+} , 或一铵离子, 其必要时可被 C_1-C_8 烷基, C_1-C_8 羟烷基, C_1-C_8 烷氧基- C_1-C_8 -烷基, 苯基, 苄基或 C_1-C_8 烷基 (必要时被羟基或 C_1-C_4 烷氧基取代 1-3 次) 取代,

R^7 代表基团 YR^8 , 但 $-SO_2H$ 除外,

Y 代表 $-SO_2-$,

R^8 代表 $[C-U]_r-D-W$, 其中

C 代表一链或直链 C_1-C_4 烷二基,

U 代表一链, 氢或 $-O-$,

r 为 1,

D 代表一链, 氢或直链 C_1-C_4 烷二基,

W 代表氢, 或苯基, 其中 C, D 和 W 中至少之一不代表一链, 而且只有当 C 不代表一链时 U 才具有 $-O-$ 含义, 且 W 被氢, 氟, 氯, C_1-C_8 烷基, C_1-C_8 环烷基, C_7-C_{10} 苯烷基, 苯基, C_1-C_8 烷氧基, 苯氧基, $-O-[CH_2]_xC_7H_{(2r+1-9)}F_9$

氨基甲酰基, $N-(C_1-C_{10})$ 烷基氨基甲酰基, N,N -二 (C_1-C_8) 烷基氨基甲酰基, $N-(C_1-C_8)$ 环烷基氨基甲酰基, N -苯基氨基甲酰基, $N-(C_7-C_{11})$ 苯烷基氨基甲酰基

基, $N-(C_1-C_8)$ 烷基- $N-(C_6-C_{10})$ 苯基氨基甲酰基,
 $N-(C_1-C_8)$ 烷基- $N-(C_7-C_{11})$ 苯烷基氨基甲酰基,

$N-((C_1-C_3)$ 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基) 氨基甲酰基,

$N-($ 苯氧基- (C_1-C_8) 烷基) 氨基甲酰基,

$N-((C_7-C_{10})$ 苯烷氧基- (C_1-C_4) 烷基) 氨基甲酰基,

$N-(C_1-C_8)$ 烷基- $N-((C_1-C_3)$ 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基) 氨基甲酰基,

$N-(C_1-C_8)$ 烷基- $N-((C_6-C_{12})$ 苯氧基- (C_1-C_4) 烷基) 氨基甲酰基,

$N-(C_1-C_8)$ 烷基- $N-((C_7-C_{10})$ 苯烷氧基- (C_1-C_4) 烷基) 氨基甲酰基,

C_1-C_8 烷酰氨基, C_3-C_8 环烷酰氨基, C_6-C_{12} 苯氨基, C_7-C_{11} 苯烷酰氨基, C_1-C_8 烷酰基- $N-(C_1-C_8)$ 烷氨基, C_3-C_8 环烷酰基- $N-(C_1-C_8)$ 烷氨基, 苯甲酰基- $N-(C_1-C_8)$ 烷氨基, C_7-C_{11} 苯烷酰基- $N-(C_1-C_8)$ 烷氨基,

C_1-C_{10} 烷酰氨基- C_1-C_2 烷基, C_3-C_8 环烷酰氨基- (C_1-C_2) 烷基, 苯甲酰氨基- (C_1-C_2) 烷基, C_7-C_{11} 苯烷酰氨基- C_1-C_2 烷基,

其中含有芳基的基团, 其芳基本身可被选自如下的 1, 2, 3, 4 或 5 个相同或不同的取代基取代: 羟基, 羧基, C_1-C_8 烷氧

基，苯氧基，苄氧基，氟，氯，三氟甲基，

$C_1 - C_9$ 烷氧羰基，苯氧羰基， $C_7 - C_{11}$ 苯烷氧羰基， $C_3 - C_8$ 环烷氧羰基，

$C_1 - C_{12}$ 烷羧氧基， $C_3 - C_8$ 环烷羧氧基，苄甲酰氧基， $C_7 - C_{11}$ 苯烷基羧氧基，

氨基甲酰基， $N - (C_1 - C_6)$ 烷基氨基甲酰基， $N, N - 二(C_1 - C_6)$ 烷基氨基甲酰基， $N - (C_3 - C_8)$ 环烷基氨基甲酰基， $N - 苄基氨基甲酰基$ ， $N - (C_7 - C_{11})$ 苯烷基氨基甲酰基，羟基- $(C_1 - C_4)$ 烷基氨基甲酰基，酰氧基- $(C_1 - C_4)$ 烷基氨基甲酰基，

氨基甲酰氧基， $N - (C_1 - C_6)$ 烷基氨基甲酰氧基， $N, N - 二(C_1 - C_6)$ 烷基氨基甲酰氧基， $N - (C_3 - C_8)$ 环烷基氨基甲酰氧基，

R^4 为 $-CH_2OR^5$ ，其中

R^5 代表氢， $C_1 - C_{12}$ 烷基，必要时取代的苄基， $C_1 - C_{18}$ 烷酰基， $C_1 - C_{18}$ 烯酰基，必要时取代的苯甲酰基，

n 为 0，

f 为 1-5，

g 为 0，1- $(2f+1)$ 和

x 为 0 或 1。

本发明还涉及式 I 化合物或其药用盐在制备治疗纤维性疾病的药物中的用途。

本发明还涉及用作药物的式 I 化合物。

本发明尤其涉及用作纤维变性抑制剂] 的式 I 化合物。

本发明还涉及式 I 化合物的制备方法。

式 I 化合物，其中 X 代表单键， R^4 代表 CH_3 ， OR^5 ，可按如下方法制备：

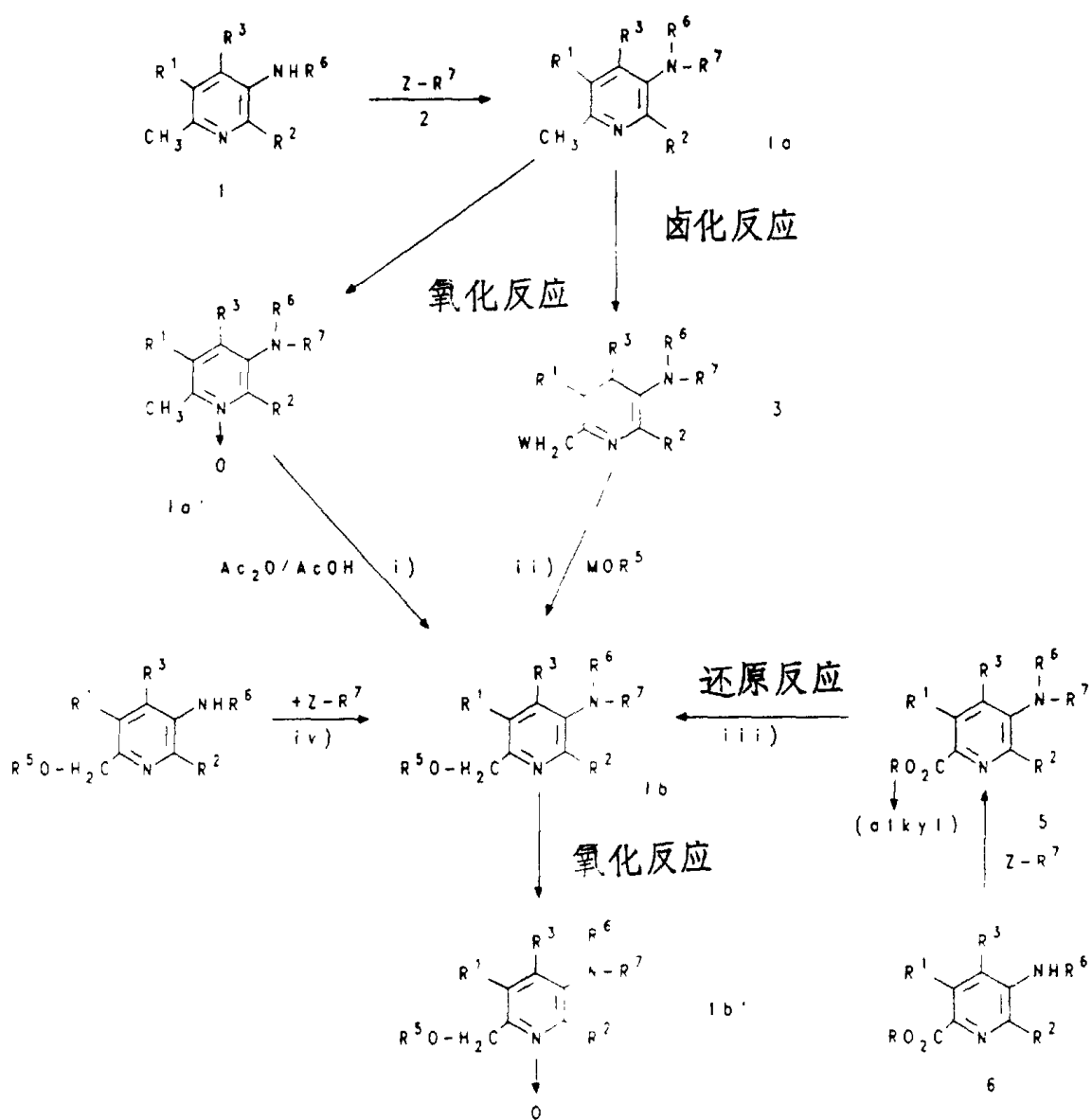
(i) 式 1 a ' 2-甲基吡啶与酐在酸性介质中反应，或者

(i i) 式 3 的 2-卤代甲基吡啶与反应试剂 MOR^5 反应，或者

(i i i) 还原式 5 的吡啶-2-羧酸衍生物，或者

(i v) 式 4 的 2-羟基甲基吡啶衍生物与式 2 的磺酸衍生物反应 (见反应流程 1)。

反应流程 1 描述了式 1 a，1 a '，1 b 和 1 b ' 所示化合物的制备，其中 X 代表一单键：



式 1 化合物与式 2 磺酸或羧酸衍生物（其中 Z 代表可亲核解离的离去基团尤其为 F, Cl, Br, I 或甲苯磺酸酯）反应，生成式 I a 化合物，其中 R⁴ 代表甲基。该反应在极性非质子传递溶剂或溶剂混合物中进行。尤其选用如下溶剂：二氯甲烷，四氯甲烷，乙酸丁酯，乙酸乙酯，甲苯，四氢呋喃，二甲氧基乙烷，1, 4-二噁烷，乙腈，N, N-二甲基甲酰胺，N, N-二甲基乙酰胺，二甲基亚砷，硝基甲烷和/或吡啶，必要时使用酸接受剂如氨，三乙基胺，三丁基胺，反应温度在 0 °C—180 °C 之间，优选 0 °C—80 °C。

必要时接着进行氧化反应生成式 I a' 吡啶-N-氧化物。

也可以采用下述文献叙述的氧化反应方法：

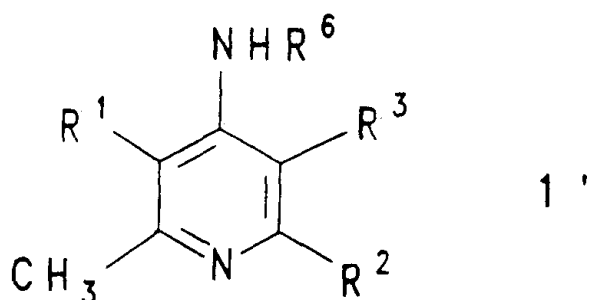
"E. Klinsberg, Pyridine and its Derivatives, Interscience Publishers, New York, 1961, Part 2, 93" beschrieben. Die Oxidation mit Wasserstoffperoxid ist beispielsweise in "E. Ochiai, J. Org. Chem. 18, 534 (1953)" beschrieben. Die Verfahrensbedingungen können im Detail der deutschen Patentanmeldung P 38 26 471.4, 38 28 140.6, 39 24 093.2, 40 01 002.3 sowie den DE-A-37 03 959, 37 03 962 und 37 03 963 entnommen werden.

若需制备式 I 化合物，其中 R⁴ = -CH₂, OR⁴（化合物 I b 或 I b'），则使式 I a 化合物（2-甲基吡啶）用 N-卤代酰胺如 N-溴琥珀酰亚胺或 N-氯苯邻二甲酰亚胺卤化，或用三氯异氰酸卤化（Chem Ber 120, 649-651 (1987)）。

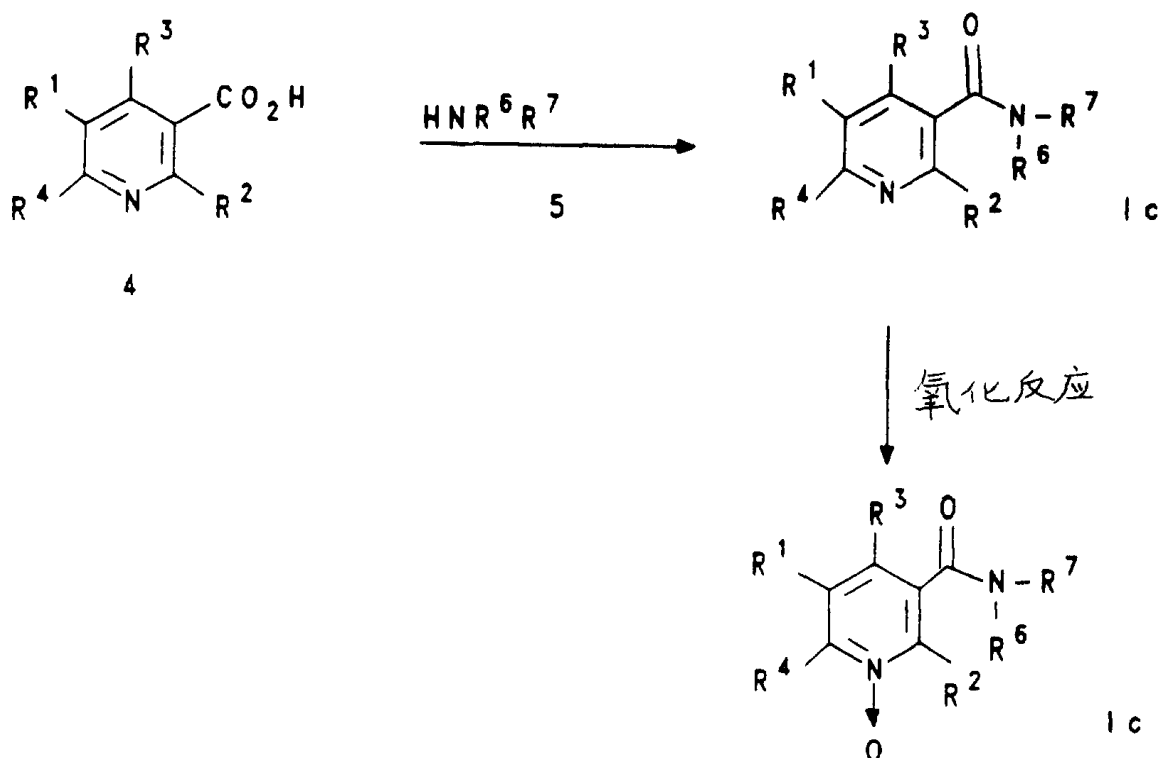
按本领域技术人员常用方法进行式 3 的 2-甲基吡啶卤化物与式 M OR⁵ 碱的反应，生成式 I b 化合物，所述制备方法在 P 4 1 3 6 3 4 6. 9 中有叙述。接下可进行氧化反应生成相应的式 I b' 吡啶-N-氧化物（见生成式 I a' 化合物的氧化反应）。

选择地，式 I b 化合物也可通过式 I a' 吡啶-N-氧化物的转换来制备（方法 i）。转换反应在 0 °C 用三氟乙酐进行，或在 80 — 120 °C 在酸如乙酸存在下用乙酐进行（式 I b， $R^5 = Ac$ ）。该转换反应在下面的文献中也有叙述：A. R. Lagowski, J. M. "Chemistry of the Heterocyclic N-Oxides", Academic Press, New York, 1972, N2, 352 — 365 页。接下按已知方法进行皂化生成式 I b 化合物（ $R^5 = H$ ）。为此尤其可使用碱金属氢氧化物或碳酸盐在甲醇，乙醇或水等中的溶液。

上述的按反应流程 1 制备式 I a，I a'，I b 和 I b' 所示的在 5 一位具有 NR^6 或 YR^8 基团的化合物的反应步骤，也适用于制备这样的化合物，其中在 4 一位具有上述基团。为此从式 I' 化合物出发：



反应流程 2 描述了式 I c 或 I c' 化合物的制备，其中 $X = -CO-$ ，



式4化合物, 其中R⁴ = 甲基和-CH₂OR⁵, 从下述文献中已知: T. Sugiyama等, Chem Lett 1982, 917-920 和J. K. Seydel等, J. Med Chem. 1976, 19, 483-493。

式4化合物与式5酰胺的反应按下面的相应方法进行:
Houben-Weyl; Methode der Organischen Chemie, Band K, Kapitel 19, 636-637页。为了本发明目的, 也可以用助反应试剂活化上述二反应试剂。

进行碳酸活化反应的助反应试剂可以是本领域技术人员已知的物质如亚硫酸氯, 甲酰氯, 新戊酰氯, N, N'-羰基二咪唑, 或氯甲酸酯衍生物。不必总要分离式4化合物的活化衍生物。大多数情况下, 在制备结束后, 它们就地反应, 或作为粗产物与式5酰胺反应。

按照本发明，式5化合物首先与一无机碱或有机碱如氢氧化钠或钾，叔丁酸钾，碳酸钾，醇钾，氢化钾，酰胺钾，铵，三乙胺，三丁基胺，吡啶，在 -20°C 至 $+150^{\circ}\text{C}$ ，优选 0°C — 80°C 下进行反应，该反应混合物与式4化合物或其活化形式进行反应。反应在惰性溶剂中进行，例如：二氯甲烷，甲醇，乙醇，丙酮，乙酸乙酯，甲苯，四氢呋喃，乙腈，N，N—二甲基甲酰胺，N，N—二甲基乙酰胺，硝基甲烷，二甲基亚砷或上述溶剂的混合物。

作为制备式Ic化合物的其他方法，也可以按下述方法，使式4化合物与式5磺酰胺衍生物或碳酸酰胺衍生物通过N，N'—二环己基碳化二亚酰胺和4—N，N—二甲基氨基吡啶进行缩合，J. Med. Chem., 1992, 35, 800—804，其中叙述了吡啶—2,5—二碳酸—2—甲酯的5—磺酰基亚酰胺的制备。

也可以应用肽化学中的已知缩合方法和缩合反应试剂。

式I化合物，其中 R^4 代表 $-\text{CH}_2$ ， OR^5 ，X代表 $-\text{CO}-$ 和Y代表 SO_2 ，可按下述方法制备：

(i) 式12所示的6—卤代甲基吡啶衍生物与式 MOR^5 反应试剂反应，或者

(ii) 式13所示的6—羟甲基吡啶衍生物与式9所示的磺酰胺衍生物反应，或者

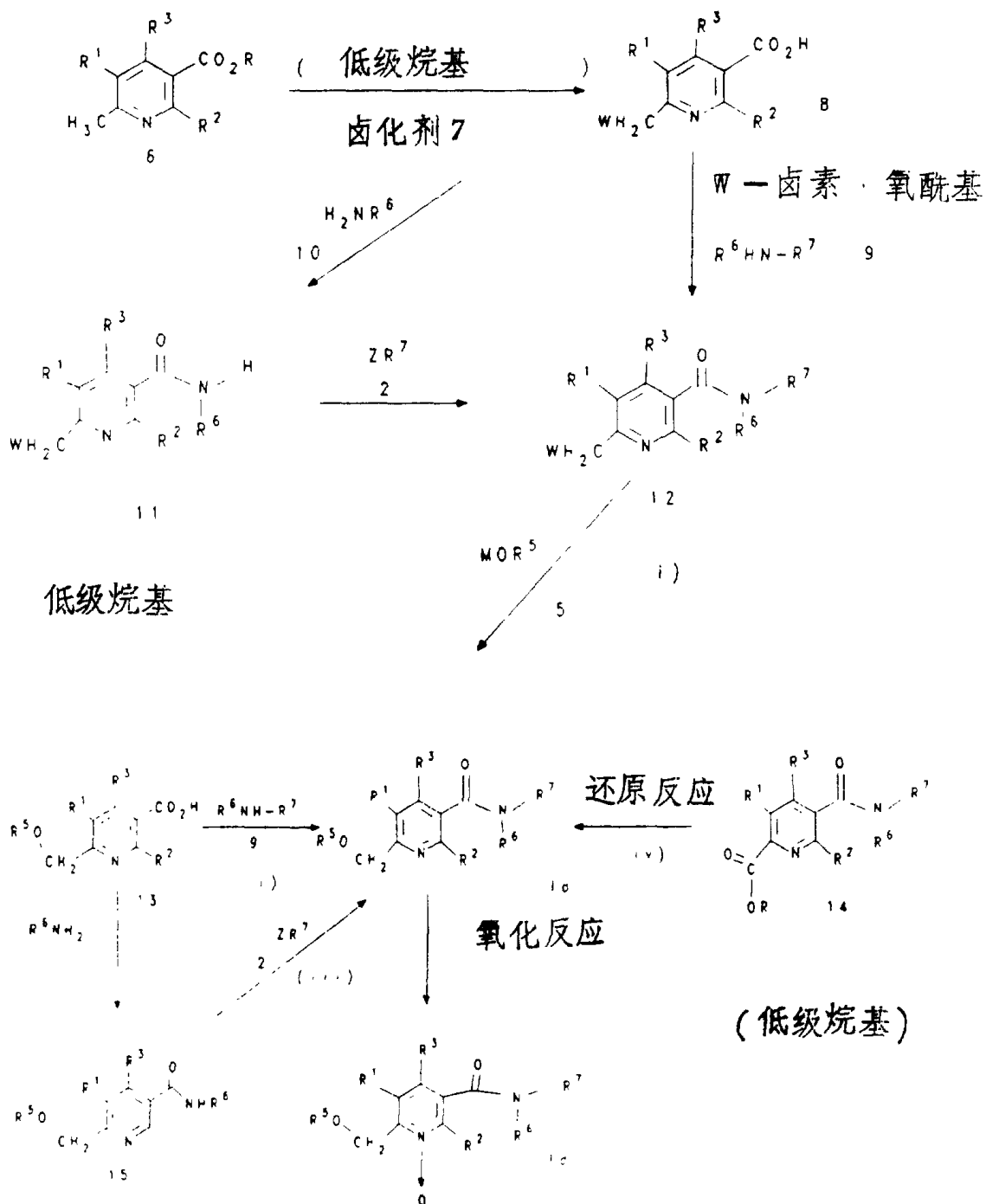
(iii) 式15所示的6—羟甲基吡啶—3—碳酸酰胺衍生物与式2所示的磺酸衍生物反应，或者

(iv) 还原式14所示的吡啶—2—碳酸(酯)(见反应流程3)，

其中式13或15所示化合物可按已知方法由式6方法制备。

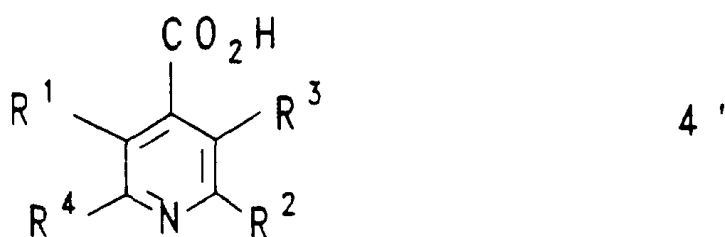
反应流程3描述了式I d 或I d ' 化合物的制备, 其中X = -C O-, 和Y = S O₂ :

反应流程 3



制备式 I a' 吡啶-N-氧化物的其他反应已在反应流程 1 中叙述。

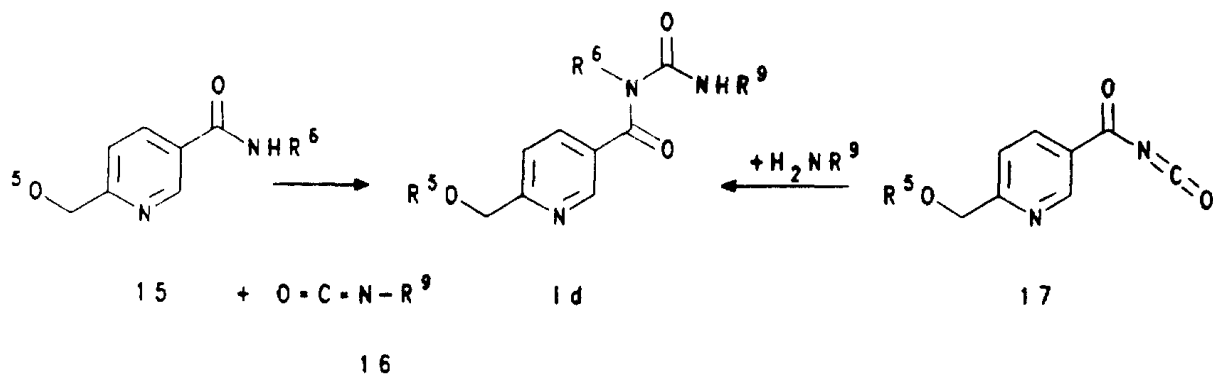
上述的按反应流程 2 制备在 5 位具有 $-\text{CO}-\text{NR}^6-\text{YR}^8$ 基团的式 I c 或 I c' 化合物的反应步骤，也适用于制备在 4 一位具有上述基团的化合物。为此将从式 4 化合物出发：



为了按照反应流程 1 和 2 制备式 I (I a, I a', I b, I b', I c, I c') 化合物，可以使用 R^6 代表氢的化合物。若 R^6 代表药用阳离子，最好在最后进行成盐反应。作为成盐剂例如考虑有：N-烷基胺，羟烷基胺和烷氧烷基胺，例如 2-乙醇胺，3-丙醇胺，2-甲氧基乙胺，2-乙氧基乙胺和 α, α, α -三(羟甲基)胺，或碱性氨基酸如组氨酸，精氨酸和赖氨酸。

反应流程 4 描述了式 I d 化合物的制备，其中

X 代表 CO 和 Y 代表 CONR^9 。



其合成是：

(i) 式 1 5 酰胺与相应的式 1 5 异氰酸酯反应，或者

(i i) 式 1 7 羰基异氰酸酯与 H_2N-R^2 胺反应，

必要时接着进行氧化反应生成 N-氧化物 (I d')。

本发明式 I 化合物具有有价值的药理特性并具有抗纤维变性活性，尤其是在肝中。

抗纤维活性可以在四氯化碳感应的肝纤维模型中测定。为此用 CCl_4 (1 ml / Kg) (溶解在橄榄油) 每周两次处理鼠。试验物质经 O S 或经会阴内每天一次或甚至每天两次给药，试验物溶解在适当的载体溶剂中。定期测定肝纤维变性程度，按 Kivirikko 等 (Anal. Biochem. 19, 249 f (1967) 叙述的方法。通过确定羟脯氨酸，分析肝中的骨胶原份数。纤维发生的活性可通过放射免疫确定血清中骨胶原片断和原骨胶原肽来确定血清中骨胶原片断和原骨胶原肽来确定。在该模型中，本发明化合物以 1 — 100 mg / Kg 浓度有效。

纤维发生的活性可通过放射免疫确定血清中 III 型骨胶原的 N-端肽或 N 型骨胶原 (7 S-骨胶原或 N 型骨胶原 NC₁) N 或 C-端横交联区来确定。

为这一目的，测定下述鼠肝中羟脯氨酸浓度，骨胶原-III-肽浓度，7 S-骨胶原和 N 型骨胶原 NC 浓度：

a) 未经处理的鼠 (对照)

b) 用四氯化碳处理的鼠 (CCl_4 - 对照)

c) 先用四氯化碳然后用本发明化合物处理的鼠。(该方法在下

述文献中叙述：Rouiller, C., Experimental toxic injury of the Liver; in The Liver, C. Rouiller Vol. 2, 5. 335-476, New York, Academic Press, 1964)。

式 I 化合物可以药用制剂形式作为药物应用，所述制剂必要时可含有药用载体。本发明可以药用制剂形式作为治疗制剂应用，这些化合物可与适于肠内、经皮或肠胃外应用的适当药用有机或无机载体混合，例如，水，阿拉伯树胶，明胶，乳糖，淀粉，硬脂酸镁，滑石，植物油，聚烯醇，凡士林等。

口服药用，可以 $0.1 - 2.5 \text{ mg/Kg/天}$ ，最好以 $1 - 5 \text{ mg/Kg/天}$ 给药，肠胃外用药时，可以 $0.01 - 5 \text{ mg/Kg/天}$ ，最好以 $0.01 - 2.5 \text{ mg/Kg/天}$ ，尤其以 $0.5 - 1.0 \text{ mg/Kg/天}$ 给药。在严重情况下，也可提高剂量。但在多数情况下，小剂量已足够。上述数据基于体重约 7.5 Kg 的成年人。

本发明还包括本发明化合物在制备药剂方面的应用，所述药剂可用以治疗和预防上述物质代谢紊乱。

本发明还涉及含有一个或多个本发明式 I 化合物和/或药用盐的药剂。

所述药剂可按本领域已知方法制备。作为药物，本发明的药用活性化合物（有效物质）或可单独使用，或者最好与适当的药用助剂或载体混合，以片剂，丸剂，胶囊剂，栓剂，乳剂，悬浮剂或液剂形式使用，其中有效物质含量达约 9.5% ，优选 $10 - 75\%$ 。

合适的助剂或载体例如，除了溶剂，粘合剂，栓剂基质，片剂助剂和其他有效物质载体外，还有抗氧化剂，扩散剂，乳化剂，消泡

剂，矫味剂，保存剂，溶剂或染料。

下述实例用于说明本发明。

例 1

5 - { (4 - 氟苯磺酰基) 氨基 } - 2 - 羟甲基 - 吡啶

(a) 5 - { (4 - 氟苯磺酰基) 氨基 } 吡啶 - 2 - 羧酸甲酯

将 3.8 g (25 mmol) 5 - 氨基 - 吡啶 - 2 - 羧酸甲酯溶解在 75 ml 无水吡啶中并滴加 5.8 g (30 mmol) 4 - 氟苯磺酰氯，其中溶液的温度自加热至 35 °C。1 小时后在真空中浓缩，用水洗，吸滤，水洗及干燥，得到 7.3 g 产物，熔点 183 - 185 °C。

(b) 将 2.6 g (8.4 mmol) 上述化合物溶解在 100 ml 无水 1, 4 - 二噁烷中，在搅拌下于 15 - 20 °C 加入 20 ml 氢化锂铝在四氢呋喃的 1 M 溶液。向反应混合物中缓慢加入乙酸乙酯，接着加入 NH₄Cl 饱和水溶液并使 pH 值达 3。倾析出有机相，残余物用乙酸乙酯洗涤多次，干燥合并的有机相，浓缩，油状粗产物在硅胶上层析 (乙酸乙酯 / 甲醇 (19 : 1))。从相应的馏分中得到 1.6 g 标题化合物，无色晶体，熔点 88 - 90 °C。

例 2

4 - { ((苯磺酰基) 氨基) 羧基 } - 6 - 苄氧甲基 - 吡啶

(a) 6 - 氯甲基吡啶 - 4 - 羧酸甲酯氢氯化物

搅拌下并在冰冷却下，向 16.7 g (0.01 mol) 2 - 羟甲基吡啶 - 4 - 羧酸甲酯于 500 ml 二氯甲烷的溶液中滴加入溶解在 70 ml 二氯甲烷中的 30 ml 亚硫酸氯。加热至室温后搅拌 1 小时，真空浓缩，残余物用二乙酯处理，得到 23 g 产物，为无色晶

体，熔点 $116-118^{\circ}\text{C}$ 。

(b) 6-苄氧甲基吡啶-4-羧酸

向含有 14.4g (约 0.5mol) 80% 氢化钠的 500ml N,N -二甲基甲酰胺中滴加入 60ml (0.6mol) 苄基醇。于 60°C 搅拌 30 分钟，冷却至 20°C ，滴加入 23g (0.1mol) 例 2a 化合物，于 75°C 搅拌 2 小时。接着加入 300ml 水，真空中浓缩暗色溶液，用 2N HCl 使滤液 pH 达 4 ，滤出沉淀物，水洗后干燥，得到 10.8g 产物，熔点 $173-175^{\circ}\text{C}$ 。

(c) 将 2.4g (10mmol) 上述化合物悬浮在 50ml 无水四氢呋喃中，于 0°C 加入 1.5ml (1.1g , 11mmol) 三乙胺。 30 分钟后于 0°C 滴加 1.35ml (1.32g , 11mmol) 新戊酰氯并于 0°C 搅拌 2 小时。

在第二容器中，向 1.7g (11mmol) 苯磺酸酰胺于 50ml 无水四氢呋喃中加入 1.4g (11mmol) 叔丁酸钾中。加热至 50°C ，在该温度下搅拌 30 分钟，冷却至 20°C 。通过漏斗将该悬浮液加入上述反应溶液中，于 20°C 搅拌 1 小时， 50°C 下 2 小时和 70°C 下 2 小时。真空蒸除溶液，向残余物中加入饱和 NaHCO_3 水溶液并用二氯甲熔萃取。酸化后从水相中得到 0.4g 终产物。浓缩有机相，残余物在硅胶上层析 (乙酸乙酯/甲醇)。将相应馏份的残余物在乙醚中重结晶，得到 1.7g 标题化合物，为结晶物质，熔点约 80°C 。

例 3

5-(4-(氯苯磺酰基)氨基)-2-甲基吡啶

向 4.5g (41.7mmol) 5-氨基-2-甲基吡啶在

40 ml 无水吡啶中，于搅拌下滴加 11.4 g (54 mmol) 溶解在 15 ml 吡啶中的 4-氯苯磺酰氯，其中温度升至 35—40 °C。30 分钟后于真空浓缩，残余物用水处理，滤出沉淀物，并在乙醇/水 (2 : 1) 中重结晶，得到 10.2 g 标题化合物。熔点 158—160 °C。

例 4

5-[(4-氯苯磺酰基) 氨基]-2-羟甲基吡啶

搅拌下向 9.9 g (35 mmol) 上述实例 3 化合物在 400 ml 二氯甲烷中的溶液加入 9.4 g (39 mmol) 3-氯过苯甲酸。30 分钟后于 20 °C 导入氨气，得到与 3-氯苯甲酸成铵盐形式的 5-[(4-氯苯磺酰基) 氨基]-2-甲基吡啶-N-氧化物，过滤并干燥。

将残余物溶于 60 ml 冰乙酸中，于 80 °C 搅拌下滴加 70 ml 乙醚，于 100—105 °C 搅拌 1 小时，冷却至 80 °C，滴加 100 ml 甲醇，真空浓缩，残余物溶解在甲醇中并加入 250 ml 1.5N 的甲醇苛性钠中，接着真空浓缩，加入 200 ml 水，用 HCl 酸化至 pH 6，滤除副产物并用二氯甲烷萃取。有机相的残余物 (约 4 g) 在硅胶上层析 (乙酸乙酯/甲醇 (10 : 1))。从相应馏分中用乙酸乙酯重结晶得到 2.2 g 产物，熔点 156—157 °C。

例 5

5-[N-(4-氯苯磺酰基)-N-(2-甲基苯甲酰基) 氨基]-2-(2-甲基苯甲酰氧甲基) 吡啶

于 20 °C 向 0.45 g (15 mmol) 例 4 标题化合物于 100 ml 无水二氯甲烷中加入 0.22 ml (1.65 mmol) 三

乙胺和 0.194-N, N-二甲基氨基吡啶。15 分钟后, 滴加入 0.4 ml (465 mg, 3.0 mmol) 2-甲基苯甲酰氯, 搅拌 30 分钟, 浓缩, 用水处理残余物, 用乙酸乙酯溶解, 干燥并浓缩, 用乙酸乙酯硅胶层析, 从相应馏份用二异丙基醚/石油醚重结晶残余物, 得到 600 mg 标题化合物, 熔点 113-115 °C。

例 6

5-[(4-氯苯磺酰基)氨基]-2-甲基吡啶

按例 3 制备, 熔点 176-180 °C (水)

例 7

5-[(4-氯苯磺酰基)氨基]-2-甲基吡啶-N-氧化物

从例 6 化合物和 m-氯过苯甲酸中制备。

熔点: 123-124 °C (自乙醚中)

例 8

5-[(4-甲氧苯磺酰基)氨基]-2-甲基吡啶

按例 3 制备, 熔点 112-114 °C (自水中)。

例 9

5-[(4-甲氧苯磺酰基)氨基]-2-羟甲基吡啶

按例 4 方法, 自例 8 标题化合物制备, Fp 119-121 °C。

按例 3 方法, 从 5-氨基-2-甲基吡啶和相应磺酰氯中制得例 10-15 化合物。产物分别从水中分出。

例 10

5-[(4-三氟甲基苯磺酰基)氨基]-2-甲基吡啶

熔点: 131-133 °C

例 1 1

5 — [(4 — 三 氟 甲 氧 基 苯 磺 酰 基) 氨 基] — 2 — 甲 基 — 吡 啶

熔点: 6 8 — 7 0 °C

例 1 2

5 — [(4 — (2, 2, 2 — 三 氟 乙 氧 基) 苯 磺 酰 基) 氨 基] — 2 — 甲 基 — 吡 啶

熔点: 1 1 6 — 1 1 8 °C

例 1 3

5 — [(3 — 氟 苯 磺 酰 基) 氨 基] — 2 — 甲 基 — 吡 啶

熔点: 1 4 6 — 1 4 8 °C

例 1 4

5 — [(3, 5 — 双 [三 氟 甲 基] 苯 磺 酰 基) 氨 基] — 2 — 甲 基 — 吡 啶

熔点: 1 9 4 — 1 9 7 °C

例 1 5

5 — [(3 — 三 氟 甲 基 苯 磺 酰 基) 氨 基] — 2 — 甲 基 — 吡 啶

熔点: 9 5 — 9 7 °C

按例 4 方法, 从例 1 0 — 1 2, 1 4 和 1 5 化合物出发制备例 1 6 — 2 0 化合物。

例 1 6

5 — [(4 — 三 氟 甲 基 苯 磺 酰 基) 氨 基] — 2 — 羟 甲 基 — 吡 啶

熔点: 1 5 6 — 1 5 8 °C; 自乙醚中

例 1 7

5 — [(4 — 三 氟 甲 氧 基 苯 磺 酰 基) 氨 基] — 2 — 羟 甲 基 — 吡 啶

熔点: 115—117 °C; 自乙醚中

例 18

5—{ (4—{ 2, 2, 2—三氟乙氧基苯磺酰基) 氨基 }—2—羟甲基—吡啶

熔点: 122—123 °C; 自乙醚中

例 19

5—{ (3, 5—双 { 三氟甲基 } 苯磺酰基) 氨基 }—2—羟甲基—吡啶

熔点: 173—174 °C; 自乙醚中

例 20

5—{ (3—三氟甲基苯磺酰基) 氨基 }—2—羟甲基—吡啶

熔点: 115—116 °C; 自二乙醚中

下面的式 I 化合物, 其中 $X = -CO-$, 按上述实例方法, 和相应的反应流程 2 和 3 来制备。

例 21

3—{ ((苯磺酰基) 氨基) 羰基 }—6—苄氧基甲基—吡啶

(a) 6—苄氧基甲基吡啶—3—羧酸

在氮气氛下于 50 °C 将 0.93 g (40.5 mmol) 钠溶解于 60 ml 苄醇中。冷却至 0 °C, 加入 3.0 g (16.2 mmol) 溶解在 20 ml 苄醇中的 6—氯甲基吡啶—3—羧酸甲酯 (用三氯异氰酸氯化 6—甲基吡啶—3—羧酸甲酯制得), 并加入 0.243 g (1.62 mmol) 碘化钠, 加热混合物 8 小时至 80—90 °C。

冷却后浇入水中, 于 50 °C 搅拌 8 小时, 加入 200 ml 乙酸乙酯, 用稀 NaOH 萃取有机相两次。合并的水相于 0 °C 用浓 HCl 酸

化，滤出产物，水洗，于 60 °C 真空干燥，得到 1.4 g 化合物
(熔点 121—122 °C)。

(b) 向 1.22 g (5 mmol) 上述化合物在 100 ml 无水二氯甲烷中的溶液加入 0.79 g (5 mmol) 苯磺酰胺，
1.03 g (5 mmol) N, N'-二环己基碳化二亚胺和
0.61 g (5 mmol) 4-N, N-二甲基氨基吡啶，并于 20 °C
搅拌 20 小时。然后分离固体物质，滤液用 NaHCO₃ 水溶液处
理，水相用乙醚洗涤并用浓 HCl 酸化至 pH 2—3。过滤后，水洗并
干燥得到 0.9 g，熔点：178—179 °C。

例 2 2

3—[((苯磺酰基) 氨基) 羰基]—6—乙酰氧基甲基—吡啶

例 2 3

3—[((苯磺酰基) 氨基) 羰基]—6—(2—甲基丙酰) 氧甲基
—吡啶

例 2 4

3—[((苯磺酰基) 氨基) 羰基]—6—环己酰氧甲基—吡啶

例 2 5

3—[((苯磺酰基) 氨基) 羰基]—6—苯甲酰氧甲基—吡啶

例 2 6

3—[((苯磺酰基) 氨基) 羰基]—6—羟甲基—吡啶

例 2 7

3—[((苯磺酰基) 氨基) 羰基]—6—(2—甲基苯甲酰基) 氧
甲基—吡啶

例 2 8

3 - [((甲磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 羟甲基 - 吡啶

例 2 9

3 - [((甲磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 甲氧基甲基 - 吡啶

例 3 0

3 - [((甲磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 乙氧基甲基 - 吡啶

例 3 1

3 - [((甲磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 苯甲酰氧基甲基 - 吡啶

例 3 2

3 - [((甲磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - (2 - 甲基苯甲酰) 氧甲基 - 吡啶

例 3 3

3 - [((正丁磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - (2 - 甲基苯甲酰) 氧甲基 - 吡啶

例 3 4

3 - [((正丁磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 乙酰氧基甲基 - 吡啶

例 3 5

3 - [((4 - [2, 2, 2 - 三氟乙氧基] 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 羟甲基 - 吡啶

例 3 6

3 - [((4 - [2, 2, 2 - 三氟乙氧基] 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 甲氧基甲基 - 吡啶

例 3 7

3 - [((4 - [2, 2, 2 - 三氟乙氧基] 苯磺酰基) 氨基) 羰基]

—6—乙氧基甲基—吡啶

例 3 8

3—〔〔〔4—〔2, 2, 2—三氟乙氧基〕苯磺酰基〕氨基〕羰基〕—6—苄基氧甲基—吡啶

例 3 9

3—〔〔〔4—〔2, 2, 2—三氟乙氧基〕苯磺酰基〕氨基〕羰基〕—6—异丙氧甲基—吡啶

例 4 0

3—〔〔〔4—〔2, 2, 2—三氟乙氧基〕苯磺酰基〕氨基〕羰基〕—6—乙酰氧甲基—吡啶

例 4 1

3—〔〔〔4—〔2, 2, 3, 3, 4, 4, 4—六氟丁氧基〕苯磺酰基〕氨基〕羰基〕—6—羟甲基—吡啶

例 4 2

3—〔〔〔4—〔2, 2, 3, 3, 4, 4, 4—六氟丁氧基〕苯磺酰基〕氨基〕羰基〕—6—乙氧基甲基—吡啶

例 4 3

3—〔〔〔4—甲氧基苯磺酰基〕氨基〕羰基〕—6—乙氧基甲基—吡啶

例 4 4

3—〔〔〔4—甲氧基苯磺酰基〕氨基〕羰基〕—6—苯甲酰基甲基—吡啶

例 4 5

3—〔〔〔4—甲氧基苯磺酰基〕氨基〕羰基〕—6—乙酰氧甲基—

吡啶

例 4 6

3-〔〔〔4-甲氧基苯磺酰基〕氨基〕羰基〕-6-苯甲酰氧甲基-吡啶

例 4 7

3-〔〔〔4-〔2, 2, 3, 3, 4, 4, 4-七氟丁氧基〕苯磺酰基〕氨基〕羰基〕-6-(2-甲基苯甲酰)氧甲基-吡啶

例 4 8

3-〔〔〔4-〔2, 2, 3, 3, 4, 4, 4-七氟丁氧基〕苯磺酰基〕氨基〕羰基〕-6-异丙氧甲基-吡啶

例 4 9

3-〔〔〔4-苯氧基苯磺酰基〕氨基〕羰基〕-6-羟甲基-吡啶

a) 6-氯甲基-吡啶-3-羧酸

于 0℃ 将 1.28 g (3.2 mmol) 固态苛性钠小块

溶解在 250 ml 甲醇中, 并加入 5.92 g (3.2 mmol) 6-氯甲基吡啶-3-羧酸甲酯(用三氯异氰酸氯化 6-甲基吡啶-3-羧酸甲酯制得)。搅拌 18 小时后, 浓缩, 溶解在饱和的碳酸氢钠水溶液, 用乙酸乙酯萃取, 用浓 HCl 酸化水相, 过滤得到 2.43 g 第一产物, 熔点: 157-159℃。

水相用乙酸乙酯萃取三次, 干燥有机相, 浓缩, 分离后又得 0.9 g 产物, 熔点 159-161℃。

产率: 3.33 g

b) 按例 9 2 类似方法制得标题化合物

在氮气氛下向 1.5 g (8.8 mmol) 上述化合物于 300 ml 二氯甲烷溶液加入 2.19 g (8.8 mmol) 4-苯氧苯磺酸酰胺, 1.81 g (8.8 mmol) N, N'-二环己基碳化二亚胺和 1.07 g (8.8 mmol) 4-N, N-二甲基氨基吡啶并于 20 °C 搅拌 24 小时。过滤, 用 2 N HCl 溶液洗涤滤液, 浓缩有机相, 搅拌下加热于 200 ml 1, 4-二噁烷和 200 ml NaOH 水溶液的残余物混合物 5 小时至 80 °C (DC-监测)。

浓缩, 溶解于水中, 用乙醚洗涤用浓 HCl 酸化。所得粗产物在硅胶上层析, 洗脱剂乙酸乙酯/正庚烷/MeOH = 5 : 3 : 2, 从相应的馏份中得到 0.8 g 标题化合物, 为无色晶体。熔点: 253 - 254 °C。

例 5 0

3-[((正丁磺酰基) 氨基) 羰基] - 6-羟甲基-吡啶

例 5 1

3-[((正丁磺酰基) 氨基) 羰基] - 6-乙氧基甲基-吡啶

例 5 2

3-[((正丁磺酰基) 氨基) 羰基] - 6-苯甲酰氧甲基-吡啶

其中 X 代表单键的下述化合物按反应流程 1 制备。

例 5 3

5-[((苯磺酰基) 氨基) - 2-乙酰氧甲基-吡啶

例 5 4

5-[((苯磺酰基) 氨基) - 2-(2-甲基丙酰) 氧甲基-吡啶

例 5 5

5 — ((苯磺酰基) 氨基) — 2 — 环己酰氧甲基 — 吡啶

例 5 6

5 — ((苯磺酰基) 氨基) — 2 — 苯甲酰氧甲基 — 吡啶

例 5 7

5 — (1 — 苯磺酰基) 氨基) — 2 — 苄氧甲基 — 吡啶

例 5 8

5 — ((苯磺酰基) 氨基) — 2 — (2 — 甲基苯甲酰) 氧甲基 — 吡啶

例 5 9

5 — ((磺酰基) 氨基) — 2 — 羟甲基 — 吡啶

例 6 0

5 — ((甲磺酰基) 氨基) — 2 — 甲氧基甲基 — 吡啶

例 6 1

5 — ((甲磺酰基) 氨基) — 2 — 乙氧基甲基 — 吡啶

例 6 2

5 — ((甲磺酰基) 氨基) — 2 — 苯甲酰氧甲基 — 吡啶

例 6 3

5 — ((甲磺酰基) 氨基) — 2 — (2 — 甲基苯甲酰) 氧甲基 — 吡啶

例 6 4

5 — ((n — 丁磺酰基) 氨基) — 2 — (2 — 甲基苯甲酰) 氧甲基 — 吡啶

例 6 5

5 — ((n — 丁磺酰基) 氨基) — 2 — 乙酰氧甲基 — 吡啶

以下制备 $X = -CO-$ 和 $Y = -CONR^9-$ 的化合物。这些化合物按照 J. Agr. Food Chem. Vol. 21, No. 3, 1973, 和其中所引文献关于由相应吡啶-4(5)-羧酸酰胺-6-羟甲基衍生物制备苯甲酰基-3-苯基-脲的类似方法来制备。

例 6 6

3-[(((N-苯氨基) 羰基) 氨基) 羰基]-6-甲氧甲基吡啶
(a) 6-甲氧甲基吡啶-3-羧酸甲酯

向 5.2 g (0.28 mmol) 6-氯甲基-吡啶-3-羧酸甲酯在 500 ml 甲醇的溶液加入 5.4 ml (约 0.3 mmol) 30% 甲醇钠溶液和 4.5 g 碘化钠, 并回流加热 3 小时。反应混合物于真空浓缩, 用热的二异丙醚萃取残余物, 并用正庚烷/乙酸乙酯 (2:1) 进行硅胶层析, 得到 4.2.8 g 产物, 熔点: 34-36°C (自石油醚中)。

(b) 6-甲氧基甲基吡啶-3-羧酸酰胺

于 25°C 将 13.6 g (75 mmol) 上述酯于 100 ml 浓氨溶液中搅拌 1 小时。冷却后, 用浓盐酸中和直至出现结晶进行浓缩, 6.7 g 产物, 熔点: 150-152°C (自水中)。

(c) 将 2.5 g (15 mmol) 6-甲氧甲基吡啶-3-羧酸酰胺悬浮于 50 ml 无水二甲苯中, 加入 2.0 g (1.85 ml, 17 mmol) 异氰酸苯酯, 并搅拌 18 小时加热至 130°C。然后冷却反应混合物, 加入 10 ml 甲醇, 浓缩, 残余物用乙酸乙酯重结晶, 所得粗产物用二氯甲烷至 10% 甲醇部分在硅胶上层析 (70-200 μ m)。从相应的馏份中用二氯甲烷重结晶, 得到标题化合物 2.3 g, 熔点: 194-196°C。

例 6 7

3-[(((N-苯氨基) 羰基) 氨基) 羰基]-6-乙氧甲基吡啶

例 6 8

3-[(((N-丁氨基) 羰基) 氨基) 羰基]-6-甲氧甲基吡啶

3.3 g (20 mmol) 6-甲氧甲基吡啶-3-羧酸酰胺
(制备见例 6 6 b) 在含有 2.5 g (2.8 ml, 25 mmol)
异氰酸异丁基酯的无水二甲苯中, 按例 6 6 (c) 加热 8 小时至
130 °C。DC-监控后, 另加入 1 ml 异氰酸异丁基酯, 再加热 2
小时, 热滤除不溶物, 浓缩滤液, 用二异丙基醚结晶残余物。粗产物
用乙酸乙酯在硅胶上层析。浓缩相应的馏份, 用二异丙基醚重结晶,
得到 2.3 g 标题化合物, 熔点: 116-118 °C。

例 6 9

3-[(((N-丙氨基) 羰基) 氨基) 羰基]-6-苯甲酰氧甲基
-吡啶

例 7 0

3-[(((N-苯基-N-甲氨基) 羰基) 氨基) 羰基]-6-甲
氧基甲基-吡啶

例 7 1

3-[(((N-苯基-N-乙氨基) 羰基) 氨基) 羰基]-6-乙
氧基甲基-吡啶

例 7 2

3-[(((N-环己基氨基) 羰基) 氨基) 羰基]-6-乙氧基甲
基-吡啶

例 7 3

3-[((((N-环己基-N-乙氨基) 羰基) 氨基) 羰基) - 6-乙氧甲基-吡啶

例 7 4

3-[((((N-n-丁氨基) 羰基) 氨基) 羰基) - 6-乙酰氧甲基-吡啶

例 7 5

3-[((((N-n-丁氨基) 羰基) 氨基) 羰基) - 6-羟甲基-吡啶

例 7 6

3-[((((N-乙氨基) 羰基) 氨基) 羰基) - 6-乙酰氧甲基-吡啶

例 7 7

3-[((((N-乙氨基) 羰基) 氨基) 羰基) - 6-羟甲基-吡啶

例 7 8

3-[((((N-[4-氟苯基氨基) 羰基) 氨基) 羰基) - 6-羰基甲基-吡啶

例 7 9

3-[((((N-[4-氟苯基氨基) 羰基) 氨基) 羰基) - 6-乙氧基甲基-吡啶

例 8 0

3-[((((N-[4-氟苯基) - N-甲氨基) 羰基) 氨基) 羰基) - 6-羟甲基-吡啶

例 8 1

3-[(((N-[4-甲氧基苯基) 氨基) 羰基) 氨基) 羰基]-6-乙氧基甲基-吡啶

例 8 2

3-[(((N-[4-氟苯基) 氨基) 羰基) 氨基) 羰基]-6-苯甲酰氧甲基-吡啶

例 8 3

3-[(((N-乙氨基) 羰基) 氨基) 羰基]-6-苯甲酰氧甲基-吡啶

例 8 4

3-[(((N-苯基氨基) 羰基) 氨基) 羰基]-6-乙酰氧甲基-吡啶

例 8 5

3-[(((N-苯基氨基) 羰基) 氨基) 羰基]-6-羟甲基-吡啶

例 8 6

3-[(((N-苯基氨基) 羰基) 氨基) 羰基]-6-(2-甲基苯甲酰) 甲基-吡啶

例 8 7

3-[(((N-环己基氨基) 羰基) 氨基) 羰基]-6-乙酰氧甲基-吡啶

例 8 8

3-[(((N-环己基氨基) 羰基) 氨基) 羰基]-6-羟甲基-吡啶

例 8 9

3-[(((N-4-氟苯基氨基)羰基)氨基)羰基]-6-甲氧基甲基-吡啶

按例 6 6 和 6 8 类似方法, 使 1.7 g (10 mmol) 6-甲氧基甲基吡啶-3-羧酸酰胺与 1.8 g (13 mmol) 4-氟苯基异氰酸酯于 120 °C 反应 8 小时。滤出冷却后产生的黄色晶体, 用 50 ml 甲醇加热, 于 20 °C 过滤, 洗涤和干燥, 得到 2.6 g 产物, 熔点 222-224 °C (甲醇)。

例 9 0

3-[((苯磺酰基)氨基)羰基]-6-乙氧基甲基吡啶

(a) 6-乙氧基甲基吡啶-3-羧酸

从钠, 乙醇, 5 g (27 mmol) 6-氯甲基吡啶-3-羧酸甲酯和 0.4 g (2.7 mmol) 碘化钠出发, 按例 2 1 (a) 方法, 获得上述化合物, 得产物 4.8 g, 熔点: 95-96 °C (乙酸乙酯)。

(b) 按例 (4 9) 方法, 1.09 g (6 mmol) 6-乙氧基甲基吡啶-3-羧酸于 100 ml 无水二氯甲烷的溶液与 0.94 g

(6 mmol) 苯磺酰胺, 1.24 g (6 mmol) N, N'-二环己基碳化二亚胺和 0.73 g (6 mmol) 4-N, N-二甲氨基吡啶于 20 °C 搅拌 20 小时。滤出相应的 N, N'-二环己基脲, 溶解在碳酸氢钠水溶液中, 滤出不溶物, 残余物用浓 HCl 酸化。过滤后, 水洗和干燥, 得到 1.51 g 标题化合物, 熔点: 180-182 °C。

例 9 1

3-〔〔(4-丁氧苯磺酰基)氨基)羰基〕-6-甲氧甲基吡啶

在 N_2 气氛下,向0.99(5.26 mmol)6-氯甲基吡啶-3-羧酸〔按例49(a)制备〕在200 ml二氯甲烷,加入1.29(5.26 mmol)4-正丁氧苯磺酰胺,1.099(5.26 mmol) N,N' -二环己基碳化二亚胺和0.649(5.26 mmol)4- N,N -二甲氨基吡啶,并于20℃搅拌20小时。

滤出 N,N' -二环己基脲,真空浓缩,用热甲醇处理15分钟,浓缩,残余物用乙酸乙酯/甲醇(9:1)在硅胶上层析,从相应的馏分中得到0.889标题晶体化合物,熔点:218-220℃。

例 9 2

3-〔〔(4-正丁氧苯磺酰基)氨基)羰基〕-6-羟甲基吡啶

N_2 气氛下,将0.99(5.26 mmol)6-氯甲基吡啶-3-羧酸〔按例49(a)制备〕悬浮于200 ml二氯甲烷中,并加入1.29(5.26 mmol)4-正丁氧苯磺酰胺,1.099(5.26 mmol) N,N' -二环己基碳化二亚胺和0.649(5.26 mmol)4- N,N -二甲氨基吡啶,10分钟后产生一澄清溶液,1小时变混浊。混合物在20℃下再搅拌19小时。滤出沉淀的 N,N' -二环己基脲,浓缩滤液,残余物在100 ml 1N的碳酸钠中于50℃搅拌4小时于80℃搅拌2小时。真空浓缩,加水,用乙醚萃取二次,水相用浓HCl酸化,浓缩,加甲苯,真空浓缩,残余物用乙酸乙酯/甲醇(1:11)在硅胶上层析。从相应的馏份中获得0.869标题化合物,在乙酸乙酯中结晶,熔点

178—179℃。

下述化合物按例49和92类似方法制备：

例93

3—〔〔〔4—甲氧基苯磺酰基〕氨基〕羰基〕—6—羟甲基—吡啶

例94

3—〔〔〔4—乙氧基苯磺酰基〕氨基〕羰基〕—6—羟甲基—吡啶

例95

3—〔〔〔4—i—丙氧基苯磺酰基〕氨基〕羰基〕—6—羟甲基—吡啶

例96

3—〔〔〔4—n—戊氧基苯磺酰基〕氨基〕羰基〕—6—羟甲基—吡啶

例97

3—〔〔〔4—n—己氧基苯磺酰基〕氨基〕羰基〕—6—羟甲基—吡啶

例98

3—〔〔〔4—n—辛氧基苯磺酰基〕氨基〕羰基〕—6—羟甲基—吡啶

例99

3—〔〔〔4—c—己氧基苯磺酰基〕氨基〕羰基〕—6—羟甲基—吡啶

例100

3—〔〔〔4—〔c—己基甲氧基〕苯磺酰基〕氨基〕羰基〕—6—羟甲基—吡啶

例 1 0 1

3 — [((4 — 甲基苯磺酰基) 氨基) 羰基] — 6 — 羟甲基 — 吡啶

例 1 0 2

3 — [((4 — 乙基苯磺酰基) 氨基) 羰基] — 6 — 羟甲基 — 吡啶

例 1 0 3

3 — [((4 — ⁿ — 丙基苯磺酰基) 氨基) 羰基] — 6 — 羟甲基 — 吡啶

例 1 0 4

3 — [((4 — 双苯磺酰基) 氨基) 羰基] — 6 — 羟甲基 — 吡啶

例 1 0 5

3 — [((2 — 双苯磺酰基) 氨基) 羰基] — 6 — 羟甲基 — 吡啶

例 1 0 6

3 — [((4 — (4 — 氟苯氧基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] — 6 — 羟甲基 — 吡啶

例 1 0 7

3 — [((4 — (3 — 氟苯氧基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] — 6 — 羟甲基 — 吡啶

例 1 0 8

3 — [((4 — (4 — 氯苯氧基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] — 6 — 羟甲基 — 吡啶

例 1 0 9

3 — [((4 — (3, 5 — 二氯苯氧基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] — 6 — 羟甲基 — 吡啶

例 1 1 0

3-〔〔〔4-(3-三氟甲基苯氧基)苯磺酰基〕氨基〕羰基〕-6-羟甲基-吡啶

例 1 1 1

3-〔〔〔4-(4-三氟甲基苯氧基)苯磺酰基〕氨基〕羰基〕-6-羟甲基-吡啶

例 1 1 2

3-〔〔〔3-(4-氟苯氧基)苯磺酰基〕氨基〕羰基〕-6-羟甲基-吡啶

例 1 1 3

3-〔〔〔3-(3-氟苯氧基)苯磺酰基〕氨基〕羰基〕-6-羟甲基-吡啶

例 1 1 4

3-〔〔〔3-(4-氯苯氧基)苯磺酰基〕氨基〕羰基〕-6-羟甲基-吡啶

例 1 1 5

3-〔〔〔3-(3,5-二氯苯氧基)苯磺酰基〕氨基〕羰基〕-6-羟甲基-吡啶

例 1 1 6

3-〔〔〔4-(2-(苯氧基)乙氧基)苯磺酰基〕氨基〕羰基〕-6-羟甲基-吡啶

例 1 1 7

3-〔〔〔4-(2-(n-丁氧基)乙氧基)苯磺酰基〕氨基〕羰基〕-6-羟甲基-吡啶

例 1 1 8

3-[(4-(4-苯基-n-丁基)氨基羰基)苯磺酰基)氨基)羰基]-6-羟甲基-吡啶

例 1 1 9

3-[(4-(乙基氨基羰基)苯磺酰基)氨基)羰基]-6-羟甲基-吡啶

例 1 2 0

3-[(4-(n-丙基氨基羰基)苯磺酰基)氨基)羰基]-6-羟甲基-吡啶

例 1 2 1

3-[(4-(n-己基氨基羰基)苯磺酰基)氨基)羰基]-6-羟甲基-吡啶

例 1 2 2

3-[(4-(N, N-二-n-丁基氨基羰基)苯磺酰基)氨基)羰基]-6-羟甲基-吡啶

例 1 2 3

3-[(4-(环己基氨基羰基)苯磺酰基)氨基)羰基]-6-羟甲基-吡啶

例 1 2 4

3-[(4-(苄基氨基羰基)苯磺酰基)氨基)羰基]-6-羟甲基-吡啶

例 1 2 5

3-[(4-[(2-苯乙基)氨基羰基)苯磺酰基)氨基)羰基]-6-羟甲基-吡啶铵盐

于 N_2 气氛下，向 3.42 g (20 mmol) 6-氯甲基吡啶-3-羧酸于 200 ml 二氯甲烷的溶液加入 6.1 g (20 mmol) 4-((2-苯乙基)氨基羰基)苯磺酰胺，2.45 g (20 mmol) 4-N,N-二甲氨基吡啶和 4.12 g (20 mmol) N,N'-二环己基碳化二亚胺并在 20 °C 搅拌 20 小时。接下滤出 N,N'-二环己基脲，用二氯甲烷洗涤，浓缩滤液，加入 200 ml 1 N HCl，滤出沉淀并用水洗。将获得的产物 (13 g) 于 200 ml 1,4-二噁烷和 300 ml 1 N NaOH 中于 80 °C 搅拌 5 小时，接下浓缩，溶解在水中，用乙醚萃取，水相用浓 HCl 酸化。

滤出沉淀产物，然后溶于甲醇中并加入甲醇氨溶液。

加入乙醚后滤出晶体产物，用乙醚洗涤，得到 350 mg 标题化合物，熔点 188–190 °C，层析后从母液 (7 g) 中可另获得产物。

例 126

3-(((4-((3-苯基丙基)氨基羰基)苯磺酰基)氨基)羰基)-6-羟甲基-吡啶

例 127

3-(((4-((2-甲氧基乙基)氨基羰基)苯磺酰基)氨基)羰基)-6-羟甲基-吡啶

例 128

3-(((4-((2-乙氧基乙基)氨基羰基)苯磺酰基)氨基)羰基)-6-羟甲基-吡啶

例 1 2 9

3-[((4-((3-乙氧基丙基) 氨基羰基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基]-6-羟甲基-吡啶

例 1 3 0

3-[((3-(4-苯基-n-丁基) 氨基羰基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基]-6-羟甲基-吡啶

例 1 3 1

3-[((3-(乙氨基羰基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基]-6-羟甲基-吡啶

例 1 3 2

3-[((3-(n-丙氨基羰基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基]-6-羟甲基-吡啶

例 1 3 3

3-[((3-(n-己氨基羰基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基]-6-羟甲基-吡啶

例 1 3 4

3-[((3-(N, N-二-n-丁氨基羰基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基]-6-羟甲基-吡啶

例 1 3 5

3-[((3-(环己基氨基羰基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基]-6-羟甲基-吡啶

例 1 3 6

3-[((3-(苄基氨基羰基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基]-6-羟甲基-吡啶

例 1 3 7

3-〔〔〔3-(2-苯基乙基)氨基羰基)苯磺酰基)氨基)羰基〕-6-羟甲基-吡啶

例 1 3 8

3-〔〔〔3-(3-苯基丙基)氨基羰基)苯磺酰基)氨基)羰基〕-6-羟甲基-吡啶

例 1 3 9

3-〔〔〔3-(2-甲氧基乙基)氨基羰基)苯磺酰基)氨基)羰基〕-6-羟甲基-吡啶

例 1 4 0

3-〔〔〔3-(2-乙氧基乙基)氨基羰基)苯磺酰基)氨基)羰基〕-6-羟甲基-吡啶

例 1 4 1

3-〔〔〔3-(3-乙氧基丙基)氨基羰基)苯磺酰基)氨基)羰基〕-6-羟甲基-吡啶

例 1 4 2

3-〔〔〔4-(4-苯基-n-丁酰基氨基)苯磺酰基)氨基)羰基〕-6-羟甲基-吡啶

例 1 4 3

3-〔〔〔4-(乙酰基氨基)苯磺酰基)氨基)羰基〕-6-羟甲基-吡啶

例 1 4 4

3-〔〔〔4-(n-丙酰基氨基)苯磺酰基)氨基)羰基〕-6-羟甲基-吡啶

例 1 4 5

3-〔〔〔4-(n-己酰基氨基)苯磺酰基〕氨基〕羰基〕-6-羟甲基-吡啶

例 1 4 6

3-〔〔〔4-(苯甲酰基氨基)苯磺酰基〕氨基〕羰基〕-6-羟甲基-吡啶

例 1 4 7

3-〔〔〔4-(3-(苯基丙酰基氨基)苯磺酰基〕氨基〕羰基〕-6-羟甲基-吡啶

例 1 4 8

3-〔〔〔4-(2-苯基乙酰基氨基)苯磺酰基〕氨基〕羰基〕-6-羟甲基-吡啶

例 1 4 9

3-〔〔〔4-(2-(乙酰基氨基)苯磺酰基〕氨基〕羰基〕-6-羟甲基-吡啶

例 1 5 0

3-〔〔〔4-(2-(丁酰基氨基)乙基)苯磺酰基〕氨基〕羰基〕-6-羟甲基-吡啶

例 1 5 1

3-〔〔〔4-(2-(苯甲酰基氨基)乙基)苯磺酰基〕氨基〕羰基〕-6-羟甲基-吡啶

例 1 5 2

3-〔〔〔4-(2-〔〔2-氯-5-甲氧基苯甲酰基〕氨基〕乙基)苯磺酰基〕氨基〕羰基〕-6-羟甲基-吡啶钠盐

(a) 3-[[(4-(2-(2-氯-5-甲氧苯甲酰基)氨基)乙基)苯磺酰基)氨基]羰基]-6-氯甲基-吡啶钠盐

于20℃搅拌下,向5.5g(15 mmol)4-(2-(2-氯-5-甲氧苯甲酰基)氨基)乙基)苯磺酰胺于300 ml 四氢呋喃的溶液中,加入1.85g(16.5 mmol)叔丁醇钾并于50℃搅拌30分钟。冷却后,向该溶液中加入2.5796-氯甲基吡啶-3-羧酸和2.7g(16.5 mmol)N,N'-羰基二咪唑于70 ml 无水四氢呋喃中的溶液(加入前于50℃已搅拌30分钟)。该反应混合物于40-50℃搅拌2小时,冷却后真空浓缩,用水处理固体残余物,用200 ml 饱和碳酸氢钠水溶液和200 ml 二氯甲烷洗涤,得到7.3g产物,熔点192-193℃。

(b) 将2.7g(5 mmol)上述化合物悬浮于60 ml 1N NaOH中,搅拌下于80℃加入30 ml 1,4-二噁烷直至出现澄清溶液,1小时后(DC监控)冷却,真空浓缩,加入30 ml 水,用100 ml 二氯甲烷萃取一次,水相用浓HCl酸化至pH 1。所得晶体溶解于甲醇中,加入碳酸氢钠水溶液,浓缩,残余物用乙酸乙酯/甲醇(5:1)在硅胶上层析。

从相应馏份用0.44g 乙酸乙酯处理得到无色晶体标题化合物,熔点大于120℃(泡沫下)。

例 1 5 3

3-[[(3-(4-苯基-n-丁酰基氨基)苯磺酰基)氨基]羰基]-6-羟甲基-吡啶

例 1 5 4

3-[[(3-乙酰基氨基)苯磺酰基)氨基]羰基]-6-羟甲基

—吡啶

例 1 5 5

3—〔〔〔3—〔丙酰基氨基〕苯磺酰基〕氨基〕羰基〕—6—羟甲基—吡啶

例 1 5 6

3—〔〔〔3—〔n—己酰基氨基〕苯磺酰基〕氨基〕羰基〕—6—羟甲基—吡啶

例 1 5 7

3—〔〔〔3—〔苯甲酰基氨基〕苯磺酰基〕氨基〕羰基〕—6—羟甲基—吡啶

例 1 5 8

3—〔〔〔3—〔3—苯基丙酰基氨基〕苯磺酰基〕氨基〕羰基〕—6—羟甲基—吡啶

例 1 5 9

3—〔〔〔2—〔2—苯基乙酰基氨基〕苯磺酰基〕氨基〕羰基〕—6—羟甲基—吡啶

例 1 6 0

3—〔〔〔3—〔2—乙酰基氨基〕乙基〕苯磺酰基〕氨基〕羰基〕—6—羟甲基—吡啶

例 1 6 1

3—〔〔〔3—〔2—丁酰基氨基〕乙基〕苯磺酰基〕氨基〕羰基〕—6—羟甲基—吡啶

例 1 6 2

3—〔〔〔3—〔2—苯甲酰基氨基〕乙基〕苯磺酰基〕氨基〕羰基〕

基〕—6—羟甲基—吡啶

例 1 6 3

3—〔〔〔〔〔3—〔2—〔〔2—氯—5—甲氧基—苯甲酰基〕氨基〕乙基〕苯磺酰基〕氨基〕羰基〕—6—羟甲基—吡啶

例 1 6 4

3—〔〔〔〔〔〔4—氟苯基〕—2—氧乙基〕磺酰基〕氨基〕羰基〕—6—羟甲基—吡啶

例 1 6 5

3—〔〔〔〔〔〔3—氟苯基〕—2—氧乙基〕磺酰基〕氨基〕羰基〕—6—羟甲基—吡啶

例 1 6 6

3—〔〔〔〔〔〔2, 4—二氟苯基〕—2—氧乙基〕磺酰基〕氨基〕羰基〕—6—羟甲基—吡啶

例 1 6 7

3—〔〔〔〔〔〔4—氯苯基〕—2—氧乙基〕磺酰基〕氨基〕羰基〕—6—羟甲基—吡啶

例 1 6 8

3—〔〔〔〔〔〔3, 5—二氯苯基〕—2—氧乙基〕磺酰基〕氨基〕羰基〕—6—羟甲基—吡啶

例 1 6 9

3—〔〔〔〔〔〔3—三氟甲基苯基〕—2—氧乙基〕磺酰基〕氨基〕羰基〕—6—羟甲基—吡啶

例 1 7 0

3—〔〔〔〔〔〔4—三氟甲基苯基〕—2—氧乙基〕磺酰基〕氨基〕

羰基〕—6—羟甲基—吡啶

例 1 7 1

3—〔〔〔〔〔4—n—丁酰基苯基〕—2—氧乙基〕磺酰基〕氨基〕羰基〕—6—羟甲基—吡啶

例 1 7 2

3—〔〔〔〔〔2—乙氧基苯基〕—2—氧乙基〕磺酰基〕氨基〕羰基〕—6—羟甲基—吡啶

例 1 7 3

3—〔〔〔〔〔2—甲氧乙基〕磺酰基〕氨基〕羰基〕—6—羟甲基—吡啶

例 1 7 4

3—〔〔〔〔〔2—乙氧乙基〕磺酰基〕氨基〕羰基〕—6—羟甲基—吡啶

例 1 7 5

3—〔〔〔〔〔2—异丙氧乙基〕磺酰基〕氨基〕羰基〕—6—羟甲基—吡啶

例 1 7 6

3—〔〔〔〔〔2—n—丁氧乙基〕磺酰基〕氨基〕羰基〕—6—羟甲基—吡啶

例 1 7 7

3—〔〔〔〔〔2—苯甲酰基氧乙基〕磺酰基〕氨基〕羰基〕—6—羟甲基—吡啶

例 1 7 8

3—〔〔〔〔〔2—苯基乙基〕—2—氧乙基〕磺酰基〕氨基〕羰基〕

—6—羟甲基—吡啶

例 1 7 9

3—〔〔〔〔1—萘基磺酰基〕氨基〕羰基〕—6—羟甲基—吡啶

例 1 8 0

3—〔〔〔〔4—甲氧基—1—萘基〕磺酰基〕氨基〕羰基〕—6—羟甲基—吡啶

例 1 8 1

3—〔〔〔〔5—乙氧基—1—萘基〕磺酰基〕氨基〕羰基〕—6—羟甲基—吡啶

例 1 8 2

3—〔〔〔〔2—双苯基磺酰基〕氨基〕羰基〕—6—羟甲基—吡啶

例 1 8 3

3—〔〔〔〔4—甲氧基—2—双苯基〕磺酰基〕氨基〕羰基〕—6—羟甲基—吡啶

例 1 8 4

3—〔〔〔〔〔4—氟苯基〕—3—氧丙基〕磺酰基〕氨基〕羰基〕—6—羟甲基—吡啶

例 1 8 5

3—〔〔〔〔〔3—氟苯基〕—3—氧丙基〕磺酰基〕氨基〕羰基〕—6—羟甲基—吡啶

例 1 8 6

3—〔〔〔〔〔2, 4—二氟苯基〕—3—氧丙基〕磺酰基〕氨基〕羰基〕—6—羟甲基—吡啶

例 187

3-[((((4-氯苯基)-3-氧丙基)磺酰基)氨基)羰基)-6-羟甲基-吡啶

例 188

3-[((((3,5-二氯苯基)-3-氧丙基)磺酰基)氨基)羰基)-6-羟甲基-吡啶

例 189

3-[((((3-氟甲基苯基)-3-氧丙基)磺酰基)氨基)羰基)-6-羟甲基-吡啶

例 190

3-[((((4-氟甲基苯基)-3-氧丙基)磺酰基)氨基)羰基)-6-羟甲基-吡啶

例 191

3-[((((2-苯基乙基)-2-氧丙基)磺酰基)氨基)羰基)-6-羟甲基-吡啶

例 192

3-[((((4-氟苯基)-4-氧-n-丁基)磺酰基)氨基)羰基)-6-羟甲基-吡啶

例 193

3-[((((3-氟苯基)-4-氧-n-丁基)磺酰基)氨基)羰基)-6-羟甲基-吡啶

例 194

3-[((((2,4-二氟苯基)-4-氧-n-丁基)磺酰基)氨基)羰基)-6-羟甲基-吡啶

例 1 9 5

3-[((((4-氯苯基) - 4-氧-n-丁基) 磺酰基) 氨基) 羰基] - 6-羟甲基-吡啶

例 1 9 6

3-[((((3, 5-二氯苯基) - 4-氧-n-丁基) 磺酰基) 氨基) 羰基] - 6-羟甲基-吡啶

例 1 9 7

3-[((((3-三氟甲基苯基) - 4-氧-n-丁基) 磺酰基) 氨基) 羰基] - 6-羟甲基-吡啶

例 1 9 8

3-[((((4-三氟甲基苯基) - 4-氧-n-丁基) 磺酰基) 氨基) 羰基] - 6-羟甲基-吡啶

例 1 9 9

3-[((((4-n-丁氧基苯基) - 4-氧-n-丁基) 磺酰基) 氨基) 羰基] - 6-羟甲基-吡啶

例 2 0 0

3-[((((2-乙氧基苯基) - 4-氧-n-丁基) 磺酰基) 氨基) 羰基] - 6-羟甲基-吡啶

例 2 0 1

3-[(((4-甲氧基-n-丁基) 磺酰基) 氨基) 羰基] - 6-羟甲基-吡啶

例 2 0 2

3-[(((4-乙氧基-n-丁基) 磺酰基) 氨基) 羰基] - 6-羟甲基-吡啶

例 2 0 3

3-[((((4-异丙氧基-n-丁基) 磺酰基) 氨基) 羰基) -6-羟甲基-吡啶

例 2 0 4

3-[((((4-n-丁氧基-n-丁基) 磺酰基) 氨基) 羰基) -6-羟甲基-吡啶

例 2 0 5

3-[((((4-苄氧基-n-丁基) 磺酰基) 氨基) 羰基) -6-羟甲基-吡啶

例 2 0 6

3-[((((2-苄乙基) -4-氧-n-丁基) 磺酰基) 氨基) 羰基) -6-羟甲基-吡啶

例 2 0 7

3-[(((2-萘基磺酰基) 氨基) 羰基) -6-羟甲基-吡啶

例 2 0 8

3-[((((4-甲氧基-2-萘基) 磺酰基) 氨基) 羰基) -6-羟甲基-吡啶

例 2 0 9

3-[(((((4-氟苯基) -2-氧乙基) 磺酰基) 氨基) 羰基) -6-乙氧甲基-吡啶

例 2 1 0

3-[(((((3-氟苯基) -2-氧乙基) 磺酰基) 氨基) 羰基) -6-乙氧甲基-吡啶

例 2 1 1

3 — [((((2, 4 — 二氟苯基) — 2 — 氧乙基) 磺酰基) 氨基) 羰基] — 6 — 乙氧甲基 — 吡啶

例 2 1 3

3 — [((((4 — 氟苯基) — 2 — 氧乙基) 磺酰基) 氨基) 羰基] — 6 — 乙氧甲基 — 吡啶

例 2 1 4

3 — [((((3, 5 — 二氟苯基) — 2 — 氧乙基) 磺酰基) 氨基) 羰基] — 6 — 乙氧甲基 — 吡啶

例 2 1 5

3 — [((((3 — 三氟甲基苯基) — 2 — 氧乙基) 磺酰基) 氨基) 羰基] — 6 — 乙氧甲基 — 吡啶

例 2 1 6

3 — [((((4 — 三氟甲基苯基) — 2 — 氧乙基) 磺酰基) 氨基) 羰基] — 6 — 乙氧甲基 — 吡啶

例 2 1 7

3 — [((((4 — n — 丁氧基苯基) — 2 — 氧乙基) 磺酰基) 氨基) 羰基] — 6 — 乙氧甲基 — 吡啶

例 2 1 8

3 — [((((2 — 乙氧基苯基) — 2 — 氧乙基) 磺酰基) 氨基) 羰基] — 6 — 乙氧甲基 — 吡啶

例 2 1 9

3 — [(((2 — 甲氧基乙基磺酰基) 氨基) 羰基] — 6 — 乙氧甲基 — 吡啶

例 2 2 0

3-[((((2-乙氧基乙基) 磺酰基) 氨基) 羰基) -6-乙氧基
甲基-吡啶

例 2 2 1

3-[((((2-异丙氧乙基) 磺酰基) 氨基) 羰基) -6-乙氧基
甲基-吡啶

例 2 2 2

3-[((((2-n-丁氧乙基) 磺酰基) 氨基) 羰基) -6-乙氧基
甲基-吡啶

例 2 2 3

3-[((((2-苄氧乙基) 磺酰基) 氨基) 羰基) -6-乙氧基甲
基-吡啶

例 2 2 4

3-[((((2-苄乙基) -2-氧乙基) 磺酰基) 氨基) 羰基) -
6-乙氧基甲基-吡啶

例 2 2 5

3-[((((1-萘基磺酰基) 氨基) 羰基) -6-乙氧基甲基-吡啶

例 2 2 6

3-[((((4-甲氧基-1-萘基) 磺酰基) 氨基) 羰基) -6-
乙氧基甲基-吡啶

例 2 2 7

3-[((((5-乙氧基-1-萘基) 磺酰基) 氨基) 羰基) -6-
乙氧基甲基-吡啶

例 2 2 8

3-[(((2-双苯基磺酰基)氨基)羰基)-6-乙氧基甲基-吡啶

例 2 2 9

3-[((((4-甲氧基-2-双苯基)磺酰基)氨基)羰基)-6-乙氧基甲基-吡啶

例 2 3 0

3-[(((4-(4-氟苯氧基)苯基磺酰基)氨基)羰基)-6-乙氧基甲基)-吡啶

例 2 3 1

3-[(((4-(3-氟苯氧基)苯基磺酰基)氨基)羰基)-6-乙氧基甲基)-吡啶

例 2 3 2

3-[(((4-(4-氟苯氧基)苯基磺酰基)氨基)羰基)-6-乙氧基甲基)-吡啶

例 2 3 3

3-[(((4-(3, 5-二氯苯氧基)苯基磺酰基)氨基)羰基)-6-乙氧基甲基)-吡啶

例 2 3 4

3-[(((((4-氟苯基)-2-氧乙基)磺酰基)氨基)羰基)-6-乙酰氧基甲基-吡啶

例 2 3 5

3-[(((((3-氟苯基)-2-氧乙基)磺酰基)氨基)羰基)-6-乙酰氧基甲基-吡啶

例 2 3 6

3-〔〔〔〔2, 4-二氟苯基〕-2-氧乙基〕磺酰基〕氨基〕
羰基〕-6-乙酰氧基甲基-吡啶

例 2 3 7

3-〔〔〔〔4-氟苯基〕-2-氧乙基〕磺酰基〕氨基〕羰基〕
-6-乙酰氧基甲基-吡啶

例 2 3 8

3-〔〔〔〔3, 5-二氯苯基〕-2-氧乙基〕磺酰基〕氨基〕
羰基〕-6-乙酰氧基甲基-吡啶

例 2 3 9

3-〔〔〔〔3-三氟甲基苯基〕-2-氧乙基〕磺酰基〕氨基〕
羰基〕-6-乙酰氧基甲基-吡啶

例 2 4 0

3 - [((((4 - 三氟甲基苯基) - 2 - 氧乙基) 磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 乙酰氧甲基 - 吡啶

例 2 4 1

3 - [((((4 - n - 丁氧基苯基) - 2 - 氧乙基) 磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 乙酰氧甲基 - 吡啶

例 2 4 2

3 - [((((2 - 乙氧基苯基) - 2 - 氧乙基) 磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 乙酰氧甲基 - 吡啶

例 2 4 3

3 - [((((2 - 甲氧基乙基磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 乙酰氧甲基 - 吡啶

例 2 4 4

3 - [((((2 - 乙氧基乙基) 磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 乙酰氧甲基 - 吡啶

例 2 4 5

3 - [((((2 - 异丙氧基乙基) 磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 乙酰氧甲基 - 吡啶

例 2 4 6

3 - [((((2 - n - 丁氧基乙基) 磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 乙酰氧甲基 - 吡啶

例 2 4 7

3 - [((((2 - 苄氧基乙基) 磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 乙酰氧甲基 - 吡啶

例 2 4 8

3 - [((((2 - 苯基乙基) - 2 - 氧乙基) 磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 乙酰氧基甲基 - 吡啶

例 2 4 9

3 - [(((1 - 萘基磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 乙酰氧基甲基 - 吡啶

例 2 5 0

3 - [((((4 - 甲氧基 - 1 - 萘基) 磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 乙酰氧基甲基 - 吡啶

例 2 5 1

3 - [((((5 - 乙氧基 - 1 - 萘基) 磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 乙酰氧基甲基 - 吡啶

例 2 5 2

3 - [(((2 - 双苯基磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 乙酰氧基甲基 - 吡啶

例 2 5 3

3 - [((((4 - 甲氧基 - 2 - 双苯基) 磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 乙酰氧基甲基 - 吡啶

例 2 5 4

3 - [(((4 - (4 - 苯基 - n - 丁氨基羰基) 苯基磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 乙酰氧基甲基 - 吡啶

例 2 5 5

3 - [(((4 - (2 - 苯基乙基氨基羰基) 苯基磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 乙酰氧基甲基 - 吡啶

例 2 5 6

3 - [((4 - (3 - 苯基丙基氨基羰基) 苯基磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 乙酰氧基甲基 - 吡啶

例 2 5 7

3 - [((4 - (2 - 甲氧乙基) 氨基羰基) 苯基磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 乙酰氧基甲基 - 吡啶

例 2 5 8

3 - [((4 - (2 - 乙氧乙基) 氨基羰基) 苯基磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 乙酰氧基甲基 - 吡啶

例 2 5 9

3 - [((4 - (3 - 乙氧丙基) 氨基羰基) 苯基磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 乙酰氧基甲基 - 吡啶

例 2 6 0

3 - [((4 - 乙基磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 乙酰氧基甲基 - 吡啶

例 2 6 1

3 - [((4 - (n - 丙基磺酰基) 氨基) 羰基) - 乙酰氧基甲基 - 吡啶

例 2 6 2

3 - [((4 - (n - 己基磺酰基) 氨基) 羰基) - 乙酰氧基甲基 - 吡啶

例 2 6 3

3 - [((4 - (N, N - 丁基磺酰基) 氨基) 羰基) - 乙酰氧基甲基 - 吡啶

例 2 6 4

3 - [((4 - (环己基氨基羰基) 苯基磺酰基) 氨基) 羰基] - 6
- 乙酰氧甲基 - 吡啶

例 2 6 5

3 - [((4 - 苄基氨基羰基) 苯基磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 乙
酰氧甲基 - 吡啶

例 2 6 6

3 - [(((4 - (4 - 苯基丁酰基氨基) 苯基磺酰基) 氨基) 羰基)
- 6 - 乙酰氧甲基 - 吡啶

例 2 6 7

3 - [((4 - [2 - 乙酰基氨基] 乙基) 苯基磺酰基) 氨基) 羰
基] - 6 - 苯甲酰氧基甲基 - 吡啶

例 2 6 8

3 - [((4 - [2 - 丁酰基氨基] 乙基) 苯基) 磺酰基) 氨基) 羰
基] - 6 - (2 - 甲基丙酰基) 氧甲基 - 吡啶

例 2 6 9

3 - [((4 - [2 - 苯甲酰基氨基] 乙基) 苯基磺酰基) 氨基) 羰
基] - 6 - 苯甲酰氧甲基 - 吡啶

例 2 7 0

3 - [((4 - [2 - (2 - 氯 - 5 - 甲氧基 - 苯甲酰基) 氨基] 乙
基) 苯基磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - n - 丁酰氧甲基 - 吡啶

例 2 7 1

3 - [((4 - 乙酰氨基) 苯基磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 乙氧基
甲基 - 吡啶

例 2 7 2

3 - [(((4 - 丙酰氨基) 苯基磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 乙氧基甲基 - 吡啶

例 2 7 3

3 - [(((4 - n - 己酰氨基) 苯基磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 乙氧基甲基 - 吡啶

例 2 7 4

3 - [(((4 - 苯甲酰氨基) 苯基磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 乙氧基甲基 - 吡啶

例 2 7 5

3 - [(((4 - [3 - 苯基丙酰氨基] 苯基磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 乙氧基甲基 - 吡啶

例 2 7 6

3 - [(((4 - (2 - 苯基乙酰氨基) 苯基磺酰基) 氨基) 羰基] 苄氧甲基 - 吡啶

例 2 7 7

3 - [((((4 - 氟苯基) - 2 - 氧乙基) 磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 苯甲酰氧甲基 - 吡啶

例 2 7 8

3 - [((((3 - 氟苯基) - 2 - 氧乙基) 磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - (2 - 甲基苯甲酰基) 氧甲基 - 吡啶

例 2 7 9

3 - [((((2, 4 - 二氟苯基) - 2 - 氧乙基) 磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - (2 - 甲基丙酰) 氧甲基 - 吡啶

例 2 8 0

3 - [((((4 - 氯苯基) - 2 - 氧乙基) 磺酰基) 氨基) 羰基]
- 6 - 苄氧甲基 - 吡啶

例 2 8 1

3 - [((((3, 5 - 二氯苯基) - 2 - 氧乙基) 磺酰基) 氨基)
羰基] - 6 - 苄氧甲基 - 吡啶

例 2 8 2

3 - [((((3 - 三氟甲基苯基) - 2 - 氧乙基) 磺酰基) 氨基)
羰基] - 6 - 苄氧甲基 - 吡啶

例 2 8 3

3 - [((((4 - 三氟甲基苯基) - 2 - 氧乙基) 磺酰基) 氨基)
羰基] - 6 - 苄氧甲基 - 吡啶

例 2 8 4

3 - [((((4 - n - 丁氧苯基) - 2 - 氧乙基) 磺酰基) 氨基)
羰基] - 6 - (2 - 甲基丙酰) 氧甲基 - 吡啶

例 2 8 5

5 - [((((2 - 乙氧苯基) - 2 - 氧乙基) 磺酰基) 氨基) 羰基]
- 6 - 丙酰氧甲基 - 吡啶

例 2 8 6

3 - [(((2 - 甲氧乙基磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 苄氧甲基 -
吡啶

例 2 8 7

3 - [(((2 - 乙氧乙基) 磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 苄氧甲基
- 吡啶

例 2 8 8

3 - [(((2 - 异丙氧乙基) 磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 苯甲酰
氧甲基 - 吡啶

例 2 8 9

3 - [(((2 - n - 丁氧乙基) 磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - (2 -
甲基丙酰) 氧甲基 - 吡啶

例 2 9 0

3 - [(((2 - 苄氧乙基) 磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - n - 丁酰
氧甲基 - 吡啶

例 2 9 1

3 - [(((2 - 苯乙基) - 2 - 氧乙基) 磺酰基) 氨基) 羰基] -
6 - (2 - 甲基丙酰) 氧甲基 - 吡啶

例 2 9 2

3 - [((- 萘磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - (2 - 甲基丙酰) 氧甲
基 - 吡啶

例 2 9 3

3 - [(((4 - 甲氧基 - 1 - 萘) 磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 苯
甲酰氧甲基 - 吡啶

例 2 9 4

3 - [(((5 - 乙氧基 - 1 - 萘) 磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 -
(2 - 甲基丙酰氧) 甲基 - 吡啶

例 2 9 5

3 - [((2 - 双苯基磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 甲氧甲基 - 吡啶

例 2 9 6

3 - [(((4 - 甲氧基 - 2 - 双苯基) 磺酰基) 氨基) 羰基] - 6
- 吡啶

例 2 9 7

3 - [((((4 - n - 丁氧苯基) - 3 - 氧丙基) 磺酰基) 氨基)
羰基] - 6 - 乙氧甲基 - 吡啶

例 2 9 8

3 - [((((2 - 乙氧苯基) - 3 - 氧丙基) 磺酰基) 氨基) 羰
基] - 6 - 乙氧甲基 - 吡啶

例 2 9 9

3 - [(((3 - 甲氧丙基) 磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 乙酰氧甲
基 - 吡啶

例 3 0 0

3 - [(((3 - 乙氧丙基) 磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 乙酰氧甲
基 - 吡啶

例 3 0 1

3 - [(((3 - 异丙氧丙基) 磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 乙氧甲
基 - 吡啶

例 3 0 2

3 - [(((3 - n - 丁氧丙基) 磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - (2
- 甲丙酰) 氧甲基 - 吡啶

例 3 0 3

3 - [(((3 - 苄氧丙基) 磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 乙酰氧甲
基 - 吡啶

例3 0 4

3 - [((1 - 萘磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 甲氧甲基 - 吡啶

例3 0 5

3 - [(((4 - 甲氧基 - 1 - 萘) 磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 甲氧甲基 - 吡啶

例3 0 6

3 - [(((5 - 乙氧 - 1 - 萘) 磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 甲氧甲基 - 吡啶

例3 0 7

3 - [((2 - 双苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - (2 - 甲基丙酰) 氧甲基 - 吡啶

例3 0 8

3 - [(((4 - 甲氧基 - 2 - 双苯基) 磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 苄氧甲基 - 吡啶

按例2 1 (b) 和9 0 (b) 所述方法, 从6 - 苄氧甲基吡啶 - 3 - 羧酸 (见例2 1 (a)) 或6 - 乙氧甲基吡啶 - 3 - 羧酸 (见例9 0 (a)) 和相应的磺酰胺出发, 制备例3 0 9 - 3 1 8 所述化合物。

例3 0 9

3 - [((4 - ((n - 丁氨基) 羰基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 苄氧甲基 - 吡啶

熔点. 1 8 9 - 1 9 1 °C (自甲醇中)

例3 1 0

3 - [((4 - (2 - ((2 - 甲基丙酰基氨基) 乙基) 苯磺酰基)

氨基)羰基]-6-苄氧甲基-吡啶

熔点. 156-158℃(在乙酸乙酯/ n -庚烷/甲醇=5:3:2
中层析)

例3 1 1

3-[(4-(2-(4-甲基戊酰基)氨基)乙基)苯磺酰基)氨基)羰基]-6-苄氧甲基-吡啶

熔点. 109-111℃(在乙酸乙酯/ n -庚烷/甲醇=5:3:2
中层析)

例3 1 2

3-[(4-(2-(苄乙基)氨基)羰基)苯磺酰基)氨基)羰基]-6-苄氧甲基-吡啶

熔点. 175-176℃(自甲醇中)

例3 1 3

3-{(4-(2-苄乙基)氨基)羰基)苯磺酰基)氨基)羰基]-6-乙氧甲基-吡啶

熔点. 190-191℃(自甲醇中)

例3 1 4

3-[(4-(2-(环己基乙酰基)氨基)乙基)苯磺酰基)氨基)羰基]-6-乙氧甲基-吡啶

熔点. 201-202℃(自甲醇/异丙醚)

例3 1 5

3-[(4-(2-(己酰氨基)乙基)苯磺酰基)氨基)羰基]-6-乙氧甲基-吡啶

熔点. 175-177℃(自盐酸水溶液中)

例3 1 6

3 - [((4 - (2 - ((4 - 甲基戊酰基) 氨基) 乙基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 乙氧甲基 - 吡啶

熔点. 156 - 158 °C (自盐酸水溶液中)

例3 1 7

3 - [((4 - ((n - 丁氨基) 羰基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 乙氧甲基 - 吡啶

熔点. 206 - 208 °C (盐酸水溶液中)

例3 1 8

3 - [((3 - ((n - 丁氨基) 羰基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 乙氧甲基 - 吡啶

熔点. 214 - 216 °C (在乙酸乙酯 / n - 庚烷 / 甲酯醇 5 : 3 : 2 中层析)

例3 1 9

3 - [((2 - 氯 - 5 - (((2 - (4 - 氟苯基) 乙基) 氨基) 羰基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 羟甲基 - 吡啶 - 铵 - 盐

在二氯甲烷 / 甲醇 / 氨水 (10 : 4 : 0.25) 中层析, 得到浅棕色无定形物质。

制备按例 1 2 5 进行。

例3 2 0

3 - [((4 - ((2 - (4 - 甲氧苯基) 乙基) 氨基羰基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 羟甲基 - 吡啶

例3 2 1

3 - [((4 - ((2 - (3, 4 -二甲氧基苯基) 乙基) 氨基羰基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 羟甲基 - 吡啶

例3 2 2

3 - [((4 - ((2 - (2 -甲氧基苯基) 乙基) 氨基羰基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 羟甲基 - 吡啶

例3 2 3

3 - [((4 - ((2 - (4 -氟苯基) 乙基) 氨基羰基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 羟甲基 - 吡啶

例3 2 4

3 - [((4 - ((2 - (4 -氯苯基) 乙基) 氨基羰基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 羟甲基 - 吡啶

例3 2 5

3 - [((4 - (2 - ((5 -氯 - 2 -甲氧基苯甲酰基) 氨基) 乙基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 羟甲基 - 吡啶

例3 2 6

3 - [((4 - (2 - ((3, 4 -二甲氧基苯基 - 丙酰基) 氨基) 乙基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 羟甲基 - 吡啶

例3 2 7

3 - [((4 - (2 - ((2 -苯基乙酰基) 氨基) 乙基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 羟甲基 - 吡啶

例3 2 8

3 - [((4 - (2 - ((苯氧基乙酰基) 氨基) 乙基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 羟甲基 - 吡啶

例3 2 9

3 - [((4 - (2 - ((4 - 氟苯甲酰基) 氨基) 乙基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 羟甲基 - 吡啶

例3 3 0

3 - [((4 - (2 - ((4 - 甲基戊酰基) 氨基) 乙基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 羟甲基 - 吡啶

例3 3 1

3 - [((4 - (2 - ((环己酰基) 氨基) 乙基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 羟甲基 - 吡啶

例3 3 2

3 - [((4 - (2 - ((环己基乙酰基) 氨基) 乙基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 羟甲基 - 吡啶

按例 1 2 5 方法, 从 2. 4 6 g (1 4. 4 m m o l) 6 - 氯甲基吡啶 - 3 - 羧酸出发得到 1. 7 3 g 标题化合物。

熔点 1 4 0 - 1 4 2 °C, 用二氯甲烷/甲醇/氨水 (1 0 : 4 : 0.2) 在硅胶上层析。

例3 3 3

3 - [((4 - (2 - ((2 - 甲基丙酰基) 氨基) 乙基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 羟甲基 - 吡啶 - 铵盐

按例 1 2 5 方法, 从 2. 4 6 g (1 4. 4 m m o l) 6 - 氯甲基吡啶 - 3 - 羧酸出发得到 2. 4 8 标题化合物。

熔点 1 7 8 - 1 8 0 °C, 按例 3 3 2 方法层析

例3 3 4

3 - [((4 - (2 - ((3, 4 -二甲氧基苯甲酰基) 氨基) 乙基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 羟甲基 - 吡啶

例3 3 5

3 - [((4 - (2 - ((3, 4 -二乙氧基苯甲酰基) 氨基) 乙基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 羟甲基 - 吡啶

例3 3 6

3 - [((4 - (2 - ((4 -ⁿ -丁氧基苯甲酰基) 氨基) 乙基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 羟甲基 - 吡啶

例3 3 7

3 - [((4 - ((5 -氯 - 2 -甲氧基苯甲酰基) 氨基) 甲基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 羟甲基 - 吡啶

例3 3 8

3 - [((4 - ((3, 4 -二甲苯基 - 丙酰基) 氨基) 甲基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 羟甲基 - 吡啶

例3 3 9

3 - [((4 - ((2 -苯基乙酰基) 氨基) 甲基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 羟甲基 - 吡啶

例3 4 0

3 - [((4 - ((苯氧基乙酰基) 氨基) 甲基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 羟甲基 - 吡啶

例3 4 1

3 - [((4 - ((4 -氟苯甲酰基) 氨基) 甲基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 羟甲基 - 吡啶

例3 4 2

3 - [((4 - ((4 - 甲基戊酰基) 氨基) 甲基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 羟甲基 - 吡啶

例3 4 3

3 - [((4 - ((环己酰基) 氨基) 甲基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 羟甲基 - 吡啶

例3 4 4

3 - [((4 - ((环己基乙酰基) 氨基) 甲基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 羟甲基 - 吡啶

例3 4 5

3 - [((4 - ((2 - 甲基丙酰基) 氨基) 甲基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 羟甲基 - 吡啶

例3 4 6

3 - [((4 - ((3, 4 - 二甲氧基苯甲酰基) 氨基) 甲基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 羟甲基 - 吡啶

例3 4 7

3 - [((4 - ((3, 4 - 二乙氧基苯甲酰基) 氨基) 甲基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 羟甲基 - 吡啶

例3 4 8

3 - [((4 - ((4 - n - 丁氧基苯甲酰基) 氨基) 甲基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 羟甲基 - 吡啶

例3 4 9

3 - [((4 - ((2 - 苯乙基) 氨基羰基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 己酰氧甲基 - 吡啶

例3 5 0

3 - [((4 - ((2 - (4 - 甲氧基苯基) 乙基) 氨基羰基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 己酰氧甲基 - 吡啶

例3 5 1

3 - [((4 - ((2 - (3, 4 - 二甲氧基苯基) 乙基) 氨基羰基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 己酰氧甲基 - 吡啶

例3 5 2

3 - [((4 - ((2 - (3, 4 - 二甲氧基苯基) 乙基) 氨基羰基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 己酰氧甲基 - 吡啶

例3 5 3

3 - [((4 - ((2 - (4 - 氟苯基) 乙基) 氨基羰基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 己酰氧甲基 - 吡啶

例3 5 4

3 - [((4 - ((2 - (4 - 氯苯基) 乙基) 氨基羰基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 己酰氧甲基 - 吡啶

例3 5 5

3 - [((4 - ((2 - (4 - 甲氧基苯基) 乙基) 氨基羰基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 月桂酰氧基甲基 - 吡啶

例3 5 6

3 - [((4 - ((2 - (3, 4 - 二甲氧基苯基 - 丙酰基) 氨基) 乙基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 月桂酰氧基甲基 - 吡啶

例3 5 7

3 - [((4 - ((2 - (2 - 甲氧基苯基) 乙基) 氨基羰基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 月桂酰氧基甲基 - 吡啶

例3 5 8

3 - [((4 - ((2 - (4 - 氟苯基) 乙基) 氨基羰基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 月桂酰氧基甲基 - 吡啶

例3 5 9

3 - [((4 - ((2 - (4 - 氯苯基) 乙基) 氨基羰基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 月桂酰氧基甲基 - 吡啶

例3 6 0

3 - [((4 - ((2 - (环己基乙酰基) 氨基) 乙基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 月桂酰氧基甲基 - 吡啶

例3 6 1

3 - [((4 - (2 - (2 - 甲基丙酰基) 氨基) 乙基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 月桂酰氧基甲基 - 吡啶

例3 6 2

3 - [((4 - (2 - ((3, 4 - 二甲氧基苯甲酰基) 氨基) 乙基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 月桂酰氧基甲基 - 吡啶

例3 6 3

3 - [((4 - (2 - ((3, 4 - 二乙氧基苯甲酰基) 氨基) 乙基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 月桂酰氧基甲基 - 吡啶

例3 6 4

3 - [((4 - (2 - ((4 - n - 丁氧基苯甲酰基) 氨基) 乙基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 月桂酰氧基甲基 - 吡啶

例3 6 5

3 - [((4 - ((2 - (4 - 甲氧基苯基) 乙基) 氨基羰基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 棕榈酰氧基甲基 - 吡啶

例3 6 6

3 - [((4 - ((2 - (3, 4 -二甲氧基苯基) 乙基) 氨基羰基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 棕榈酰氧基甲基 - 吡啶

例3 6 7

3 - [((4 - ((2 - (2 -甲氧基苯基) 乙基) 氨基羰基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 月桂酰氧基甲基 - 吡啶

例3 6 8

3 - [((4 - ((2 - (4 -氟苯基) 乙基) 氨基羰基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 棕榈酰氧基甲基 - 吡啶

例3 6 9

3 - [((4 - ((2 - (4 -氯苯基) 乙基) 氨基羰基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 棕榈酰氧基甲基 - 吡啶

例3 7 0

3 - [((4 - (2 - ((环己基乙酰基) 氨基) 乙基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 棕榈酰氧基甲基 - 吡啶

例3 7 1

3 - [((4 - (2 - ((2 -甲基丙酰基) 氨基) 乙基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 棕榈酰氧基甲基 - 吡啶

例3 7 2

3 - [((4 - (2 - ((3, 4 -二甲氧基苯甲酰基) 氨基) 乙基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 棕榈酰氧基甲基 - 吡啶

例3 7 3

3 - [((4 - (2 - ((3, 4 -二乙氧基苯甲酰基) 氨基) 乙基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 棕榈酰氧基甲基 - 吡啶

例3 7 4

3 - [((4 - (2 - ((4 - n - 丁氧基苯甲酰基) 氨基) 乙基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 棕榈酰氧基甲基 - 吡啶

例3 7 5

3 - [((4 - ((2 - (4 - 甲氧基苯基) 乙基) 氨基羰基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 硬酯酰氧基甲基 - 吡啶

例3 7 6

3 - [((4 - ((2 - (3, 4 - 二甲氧基苯基) 乙基) 氨基羰基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 硬酯酰氧基甲基 - 吡啶

例3 7 7

3 - [((4 - ((2 - 苯基乙基) 氨基羰基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 硬酯酰氧基甲基 - 吡啶

例3 7 8

3 - [((4 - ((2 - (4 - 氟苯基) 乙基) 氨基羰基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 硬酯酰氧基甲基 - 吡啶

例3 7 9

3 - [((4 - ((2 - (4 - 氯苯基) 乙基) 氨基羰基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 硬酯酰氧基甲基 - 吡啶

例3 8 0

3 - [((4 - ((2 - (4 - 氯苯基) 氨基) 乙基) 氨基羰基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 硬酯酰氧基甲基 - 吡啶

例3 8 1

3 - [((4 - (2 - ((2 - 甲基丙酰基) 氨基) 乙基) 氨基羰基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 硬酯酰氧基甲基 - 吡啶

例3 8 2

3 - [((4 - (2 - ((3, 4 -二甲氧基苯甲酰基) 氨基) 乙基) 氨基羰基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 -硬酯酰氧基甲基 -吡啶

例3 8 3

3 - [((4 - (2 - ((3, 4 -二乙氧基苯甲酰基) 氨基) 乙基) 氨基羰基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 -硬酯酰氧基甲基 -吡啶

例3 8 4

3 - [((4 - (2 - ((4 - n -丁氧基苯甲酰基) 氨基) 乙基) 氨基羰基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 -硬酯酰氧基甲基 -吡啶

例3 8 5

3 - [((4 - (2 - ((2 -氯丁 -甲氧基苯甲酰基) 氨基) 乙基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 -亚油酰氧基甲基 -吡啶

例3 8 6

3 - [((4 - (2 - ((3, 4 -二甲氧基苯基丙酰基) 氨基) 乙基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 -亚油酰氧基甲基 -吡啶

例3 8 7

3 - [((4 - (2 - ((2 -苯基乙酰基) 氨基) 乙基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 -亚油酰氧基甲基 -吡啶

例3 8 8

3 - [((4 - (2 - ((苯氧基乙酰基) 氨基) 乙基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 -亚油酰氧基甲基 -吡啶

例3 8 9

3 - [((4 - (2 - ((4 - 氟苯甲酰基) 氨基) 乙基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - 亚油酰氧基甲基 - 吡啶

例3 9 0

3 - [((4 - ((2 - 苯基乙基) 氨基羰基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - (2 - 乙基丁酰) 氧甲基 - 吡啶

例3 9 1

3 - [((4 - ((2 - (4 - 甲氧基苯基) 乙基) 氨基羰基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - (2 - 乙基丁酰) 氧甲基 - 吡啶

例3 9 2

3 - [((4 - ((2 - (3, 4 - 二甲氧基苯基) 乙基) 氨基羰基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - (2 - 乙基丁酰) 氧甲基 - 吡啶

例3 9 3

3 - [((4 - ((2 - 甲氧基苯基) 乙基) 氨基羰基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - (2 - 乙基丁酰) 氧甲基 - 吡啶

例3 9 4

3 - [((4 - ((2 - (4 - 氟苯基) 乙基) 氨基羰基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - (2 - 乙基丁酰) 氧甲基 - 吡啶

例3 9 5

3 - [((4 - ((2 - (4 - 氟苯基) 乙基) 氨基羰基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - (2 - 乙基丁酰) 氧甲基 - 吡啶

例3 9 6

3 - [((4 - (2 - ((环己基乙酰基) 氨基) 乙基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - (2 - 甲基苯甲酰) 氧甲基 - 吡啶

例3 9 7

3 - [((4 - (2 - ((2 - 甲基丙酰基) 氨基) 乙基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - (2 - 甲基苯甲酰) 氧甲基 - 吡啶

例3 9 8

3 - [((4 - (2 - ((3, 4 - 二甲氧基苯甲酰基) 氨基) 乙基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - (2 - 甲基苯甲酰) 氧甲基 - 吡啶

例3 9 9

3 - [((4 - (2 - ((3, 4 - 二乙氧基苯甲酰基) 氨基) 乙基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - (2 - 甲基苯甲酰) 氧甲基 - 吡啶

例4 0 0

3 - [((4 - (2 - ((4 - n - 丁氧基苯甲酰基) 氨基) 乙基) 苯磺酰基) 氨基) 羰基] - 6 - (2 - 甲基苯甲酰) 氧甲基 - 吡啶

例4 0 1

3 - [((4 - ((n - 丁基氨基) 羰基) 苯磺酰基) - N - 乙酰氨基) 羰基] - 6 - 乙氧基甲基吡啶

按例3 1 7 方法，用氢化钠在四氢呋喃和乙酰氯中溶液制备。

例4 0 2

3 - [((4 - (2 - ((2 - 氯 - 5 - 甲氧基苯甲酰基) 氨基) 乙基) 苯磺酰基) - N - 乙酰氨基) 羰基] - 6 - 乙酰氧甲基 - 吡啶
熔点. 235℃ (分解) 从二甲醚中

例4 0 3

3 - [((4 - (2 - ((环己基乙酰基) 氨基) 乙基) 苯磺酰基)
- N - 月桂酰氧氨基) 羰基] - 6 - 羟甲基 - 吡啶

例4 0 4

3 - [((4 - (2 - ((环己基乙酰基) 氨基) 乙基) 苯磺酰基)
- N - 己酰氧甲基 - 吡啶

例4 0 5

3 - [((4 - (2 - ((2 - 氯 - 5 - 甲氧基苯甲酰基) 氨基) 乙
基) 苯磺酰基) - N - 硬酯酰氧氨基) 羰基] - 6 - 羟甲基 - 吡啶

例4 0 6

3 - [((4 - ((2 - 苯基乙基) 氨基羰基) 苯磺酰基) - N - 月
桂酰氨基) 羰基] - 6 - 羟甲基 - 吡啶

例4 0 7

3 - [((4 - ((2 - 苯乙基) 氨基羰基) 苯磺酰基) - N - 棕榈
酰氨基) 羰基] - 6 - 羟甲基 - 吡啶

例4 0 8

3 - [((4 - ((2 - 苯乙基) 氨基羰基) 苯磺酰基) - N - 月桂
酰氨基) 羰基] - 6 - 乙酰氧甲基 - 吡啶

例4 0 9

3 - [((4 - ((2 - 苯乙基) 氨基羰基) 苯磺酰基) - N - 硬酯
酰氨基) 羰基] - 6 - 羟甲基 - 吡啶