

[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 95103573.8

[51]Int.Cl⁶

C07D213/81

[43]公开日 1995 年 11 月 22 日

[22]申请日 95.3.24

[30]优先权

[32]94.3.25 [33]DE[31]P4410454.5

[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·瓦德曼 K-H·巴林豪斯

G·沙科

M·比克尔

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

代理人 黄泽雄

C07D237/24 A61K 31/44

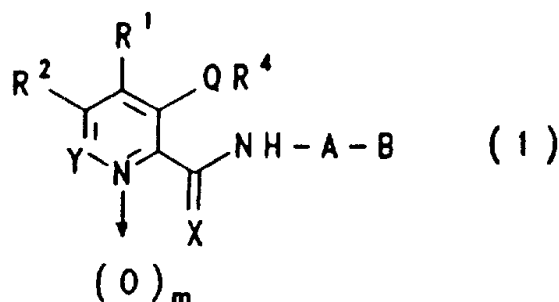
说明书页数:

附图页数:

[54]发明名称 取代的杂环羧酸酰胺、其制法和药物用途

[57]摘要

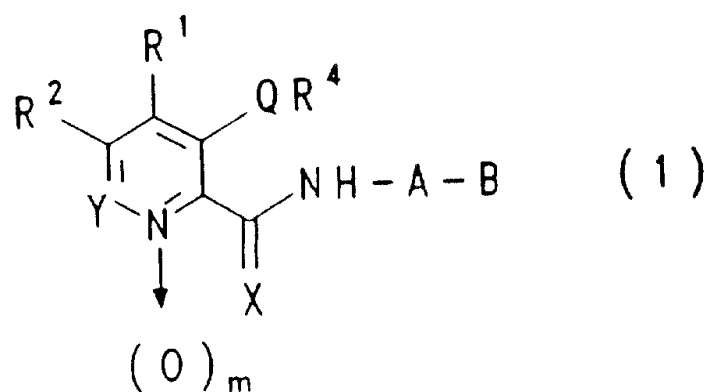
本发明涉及通式 I 的取代的杂环羧酸酰胺, 这类化合物作为药物具有治疗纤维性疾病和作为脯氨酸羟化酶和胶原生物合成抑制剂的用途。



(BJ)第 1456 号

权利要求书

1. 通式 1 化合物



式中

Q 为 O、S 或 NR^Y ,

X 为 O 或 S,

Y 为 C—R³ 或 N,

m 为 0 或 1

A 为 (C_1-C_4) —亚烷基, 任选地被 1 个或 2 个如下取代基取代: 卤素、氟基、硝基、三氟甲基、 (C_1-C_6) —烷基、 (C_1-C_6) —羟烷基、 (C_1-C_6) —烷氧基, $-O-[CH_2]_x-C_fH_{2f+1-g}Hal_g$, 尤其是 (C_1-C_8) —氟烷氧基, (C_1-C_8) —氟链烯氧基, (C_1-C_8) —氟炔氧基, $-OCF_2Cl$ 或 $-O-CF_2CHFCI$, (C_1-C_6) —烷硫基, (C_1-C_6) —烷亚磺酰基, (C_1-C_6) —烷磺酰基, (C_1-C_6) —烷羰基,

(C₁—C₆)—烷氧羰基, 氨甲酰基, N—(C₁—C₄)—烷基氨甲酰基, N, N—二—(C₁—C₄)—烷基氨甲酰基, (C₁—C₆)—烷氧羰基, (C₃—C₈)—环烷基, 苯基, 苄基, 苯氧基, 苄氧基, 苯胺基, N—甲基苯胺基, 苯硫基, 苯磺酰基, 苯亚磺酰基, 氨磺酰基, N—(C₁—C₄)—烷基氨磺酰基, N, N—二—(C₁—C₄)—烷基氨磺酰基或

被一个以下基团取代的 (C₁—C₄)—亚烷基: 取代的 (C₆—C₁₂)—芳氧基, (C₇—C₁₁)—芳烷氧基, (C₆—C₁₂)—芳基或 (C₇—C₁₁)—芳烷基, 在其芳基上可有 1、2、3、4 或 5 个相同的或不同的如下取代基团: 卤素、氰基、硝基、三氟甲基、(C₁—C₆)—烷基, (C₁—C₆)—烷氧基, —O—[CH₂]_x—C_tH_{2t+1-g}Hal_g, —OCF₂Cl, —O—CF₂—CHFCl, (C₁—C₆)—烷硫基, (C₁—C₆)—烷亚磺酰基, (C₁—C₆)—烷磺酰基, (C₁—C₆)—烷基羰基, (C₁—C₆)—烷氧羰基, 氨甲酰基, N—(C₁—C₄)—烷基胺甲酰基, N, N—二—(C₁—C₄)—烷基氨甲酰基, (C₁—C₆)—烷氧羰基, (C₃—C₈)—环烷基, 氨磺酰基, N—(C₁—C₄)—烷基氨磺酰基或 N, N—二—(C₁—C₄)—烷基氨磺酰基, 或

为被取代基 R^x 取代的 (C₁—C₄)—亚烷基, R^x 带有 α—氨基酸的 α—碳原子, α—氨基酸为天然 L—氨基酸或其 D—异构体;

B 为一种酸性基团, 选自—CO₂H, —CONHCOR^{'''}, —CONHSOR^{'''}, CONHSO₂R^{'''}, —NHSO₂CF₃, 四唑基、咪唑基或 3—羟基异噁唑基,

其中 R''' 为芳基, 杂芳基, (C₃—C₇)—环烷基或 (C₁—C₄)—烷基, 任选地被如下基团作单取代: (C₆—C₁₂)—芳基、杂芳基, OH、SH、(C₁—C₄)—烷基, (C₁—C₄)—烷氧基, (C₁—C₄)—硫代烷基, —亚磺酰基, 或—磺酰基, CF₃, Cl、Br、F、I、—NO₂、—COOH、(C₂—C₅)—烷氧羰基, NH₂, 单—或二—(C₁—C₄—烷基)氨基或 (C₁—C₄)—全氟烷基,

R¹ 和 R³ 相同或不相同, 为氢, (C₁—C₈)—烷基, (C₁—C₈)—烷氧基, 卤素, 腈基、羟基、氨基, 它任选地被 (C₁—C₆)—烷基作单或二取代或为羟基—(C₁—C₆)—烷基、(C₁—C₆)—烷氧羰基, R² 为羧酸的电子等排基或—[CH₂]_p—CO—NR⁵R⁶ 基团, 其中 p=0、1、2、3 或 4

R⁵ 为氢, (C₁—C₆)—烷基或 N—保护基如 (C₁—C₈)—链烷酰基, (C₁—C₆)—烷胺甲酰基, (C₁—C₆)—烷氧羰基, 苄氧羰基, (C₁—C₁₀)—酰氧—(C₁—C₆)—烷基, 苯甲酰氧—(C₁—C₆)—烷基, 苄氧羰氧—(C₁—C₆)—烷基, 或 (C₁—C₆)—烷氧羰氧基—(C₁—C₆)—烷基, 一个 1、2、3 或 4 价生理可接受的阳离子, 铵离子它任选地被 1—3 个如下基团取代: (C₁—C₈)—羟烷基, (C₁—C₄)—烷氧—(C₁—C₈)—烷基, 苯基, 苄基或 (C₁—C₈)—烷基, 在这些基团上又可被羟基或 (C₁—C₄)—烷氧基或—碱性氨基酸衍生物的阳离子取代,

R^6 为式 I 的一个基团，但 $-\text{SO}_2\text{H}$ 除外，



式中

G 为 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 或 $-\text{CO}$

K 为一个键或 $-\text{NR}^7-$ ，

C 为一个链或为直链或支链的脂族 (C_1-C_{16}) 烷二基，或环脂族 (C_3-C_{10}) 烷二基，直链或支链 (C_2-C_{16}) 链烯二基或环烯二基，(C_2-C_{16}) 炔二基，或 (C_2-C_{16}) 烯炔二基，在每个基团上可含一个或多个 $\text{C}=\text{C}$ 复键，

U 为一个键、氢或选自如下的含杂原子的基团： $-\text{CO}-$ ， $-\text{O}(\text{CO})-$ ， $-(\text{CO})-\text{O}-$ ， $(\text{CO})\text{NR}-$ ， $-\text{NR}-(\text{CO})-$ ， $-\text{O}-$ ， $-\text{SO}-$ ， $-\text{SO}_2-$ ， $-\text{NR}$ ，其中 R 为 (C_1-C_3) 烷基或氢，

r 为 1、2、3 或 4，

D 为一个键、氢或一直链或支链脂族 (C_1-C_{10}) 烷二基，直链或支链 (C_2-C_{10}) 烯二基，(C_2-C_{10}) 炔二基，或 (C_2-C_{10}) 烯炔二基，每个上面也可有一个或多个 $\text{C}=\text{C}$ 复键，

W 为一个单键，氢或 (C_3-C_{10}) 环脂族的烷基，链烯基，炔基或

烯炔基, (C_6-C_{16}) —芳基或 5—或 6—员杂芳基, 其中当 C 不是单键时或当 D 和 (或) W 不是单键时, 变量 C, D 或 W 中至少一个不是单键并且 U 为一杂原子基, 和

C, D 和 (或) W: 若它们不是单键或氢时, 尤其可被如下的直至 5 个相同或不同取代基 V 取代:

V 为醇 VOH 的基团, V 为:

(C_1-C_{10}) —酰氧— (C_1-C_6) —烷基, 优选为 (C_1-C_{10}) —烷酰氧— (C_1-C_6) —烷基, 苯甲酰氧— (C_1-C_6) —烷基, 苄氧羰氧— (C_1-C_6) —烷基或烷氧羰氧— (C_1-C_6) —烷基, 或直链、支链或环状脂族 (C_1-C_{20}) —烷基, 或直链、支链或环状 (C_2-C_{16}) —链烯基, (C_2-C_{16}) —炔基或相应的 (C_4-C_{16}) —烯炔基, 其中的基团还可含有一个或多个复键, 或

(C_6-C_{16}) —芳基, (C_7-C_{16}) —芳烷基, 或 5—或 6—员杂芳基, 5—或 6—员杂芳烷基, 其中, 上述基团上尤其可含有一个或多个如下取代基团:

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_3-C_8) 环烷基— (C_1-C_{12}) —烷基, (C_3-C_8) 环烷氧基, (C_3-C_8) 环烷基— (C_1-C_{12}) —烷氧基, (C_3-C_8) 环烷氧基— (C_1-C_{12}) —烷基, (C_3-C_8) 环烷氧基— (C_1-C_{12}) —烷氧基, (C_3-C_8) 环烷基— (C_1-C_6) —烷氧基,

(C_3-C_8) 环烷基— (C_1-C_8) —烷基— (C_1-C_6) 烷基, (C_3-C_8) 环烷基— (C_1-C_8) —烷基— (C_1-C_6) —烷基, (C_3-C_8) 环烷基— (C_1-C_8) —烷基— (C_1-C_8) 烷基, (C_6-C_{12}) —芳基 (C_7-C_{16}) —芳烷基, (C_2-C_{12}) —链烯基, (C_2-C_{12}) —炔基, (C_1-C_{12}) —烷基, (C_1-C_{12}) —烷基— (C_1-C_{12}) —烷基,, (C_1-C_{12}) —烷基— (C_1-C_{12}) —烷基, (C_1-C_{12}) —烷基— (C_1-C_8) —烷基— (C_1-C_8) —烷基, (C_6-C_{12}) —芳基, (C_7-C_{16}) —芳烷基, (C_6-C_{12}) —芳基— (C_1-C_6) —烷基, (C_7-C_{16}) —芳烷基— (C_1-C_6) —烷基, (C_1-C_8) —烷基, (C_6-C_{16}) —芳基— (C_1-C_8) —烷基, (C_7-C_{16}) —芳烷基— (C_1-C_8) —烷基, (C_6-C_{12}) —芳基— (C_1-C_8) —烷基— (C_1-C_6) —烷基, (C_7-C_{12}) —芳烷基— (C_1-C_8) —烷基— (C_1-C_6) —烷基, $-O-[CH_2]_x-C_6H_{2r+1}F_8$, $-OCF_2Cl$, $-OCF_2-CHF-Cl$,

(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, 肉桂酰基, (C_2-C_{12}) —链烯基, (C_2-C_{12}) —炔基,

(C_1-C_{12}) —烷基, (C_1-C_{12}) —烷基— (C_1-C_{12}) —烷基, (C_6-C_{12}) —芳基, (C_7-C_{16}) —芳烷基, (C_3-C_{10}) —环烷基, (C_2-C_{12}) —链烯基, (C_2-C_{12}) —炔基,

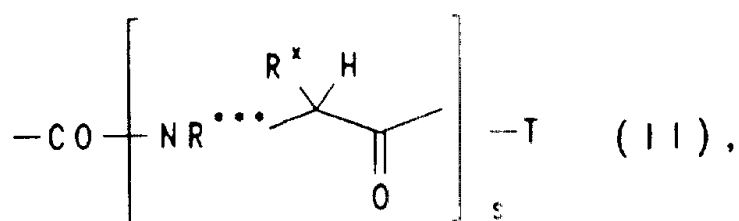
(C₁—C₁₂)—烷羰氧基, (C₃—C₈)—环烷羰氧基, (C₆—C₁₂)—芳羰氧基, (C₇—C₁₆)—芳烷羰氧基, 肉桂酰氧基, (C₂—C₁₂)—链烯羰氧基, (C₂—C₁₂)—炔羰氧基,

(C₁—C₁₂)—烷氧羰氧基, (C₁—C₁₂)—烷氧基—(C₁—C₁₂)—烷氧羰氧基, (C₆—C₁₂)—芳氧羰氧基, (C₇—C₁₆)—芳烷氧羰氧基, (C₃—C₈)—环烷氧羰氧基, (C₂—C₁₂)—链烯氧羰氧基, (C₂—C₁₂)—炔氧羰氧基,

氨甲酰基, N—(C₁—C₁₂)—烷胺甲酰基, N, N—二—(C₁—C₁₂)—烷胺甲酰基, N—(C₃—C₈)—环烷胺甲酰基, N, N—二—(C₃—C₈)—环烷胺甲酰基, N—(C₁—C₁₀)—烷基—N—(C₃—C₈)—环烷胺甲酰基, N—((C₃—C₈)—环烷基—N—(C₁—C₆)—烷基)—胺甲酰基, N—(C₁—C₆)—烷基—N—((C₃—C₈)—环烷基—(C₁—C₆)—烷基)—胺甲酰基, N—(+)-去氢氢化松香醇基胺甲酰基, N—(C₁—C₆)—烷基—N—(+)-去氢氢化松香醇基胺甲酰基, N—(C₆—C₁₂)—芳胺甲酰基, N—(C₇—C₁₆)—芳烷胺甲酰基, N—(C₁—C₁₀)—烷基—N—(C₆—C₁₆)—芳胺甲酰基, N—(C₁—C₁₀)—烷基—N—(C₇—C₁₆)—芳烷胺甲酰基, N—((C₁—C₁₀)—烷氧基—(C₁—C₁₀)—烷基)—胺甲酰基, N—((C₆—C₁₆)—芳氧基—N—(C₁—C₁₀)—烷基)—胺甲酰基, N—((C₇—C₁₆)—芳烷氧基—(C₁—C₁₀)—烷基)—胺甲酰基, N—(C₁—C₁₀)—烷基—N—((C₁—C₁₀)—烷氧基)—(C₁—C₁₀)—烷基)—胺甲酰基, N—(C₁—C₁₀)—

烷基—N—((C₆—C₁₂)—芳氧基)—(C₁—C₁₀)—烷基)胺甲酰基,
 N—(C₁—C₁₀)—烷基—N—((C₇—C₁₆)—芳烷氧基)—(C₁—
 C₁₀)—烷基)胺甲酰基, CON(CH₂)_h, 式中一个 CH₂ 可被如下基团
 替代: O, S, N—(C₁—C₈)—烷亚胺基, N—(C₃—C₈)—环烷亚
 胺基, N—(C₃—C₈)—环烷基—(C₁—C₄)—烷亚胺基, N—(C₆—
 C₁₂)—芳亚胺基, N—(C₇—C₁₆)—芳烷亚胺基或 N—(C₁—C₄)—
 烷氧基—(C₁—C₆)—烷亚胺基, h 为 3 到 6, 或

被通式 II 的胺甲酰基取代



其中

R^x 为 α-氨基酸的取代基。这类氨基酸包括 L—和 D—氨基酸,

S 为 1, 2, 3, 4 或 5,

T 为 OH, OR 或 NR^{*}R^{**}, 其中

R^{***} 为氢或 (C_1-C_4) —烷基,

R^* 和 R^{**} 相同或不相同, 为氢, (C_6-C_{12}) —芳基, (C_7-C_{11}) —芳烷基, (C_1-C_8) —烷基, (C_3-C_8) —环烷基, $(+)$ —去氢氢化松香醇基, (C_1-C_8) —烷氧基 — (C_1-C_8) —烷基, (C_7-C_{12}) —芳烷氧基 — (C_1-C_8) —烷基, (C_6-C_{12}) —芳氧基 — (C_1-C_8) —烷基, (C_1-C_{10}) 链烷酰基, 任选取代的 (C_7-C_{16}) 芳烷酰基, 任选取代的 (C_6-C_{12}) 芳酰基, 或

R^* 和 R^{**} 共同代表 — $[CH_2]_h$, 其中一个 CH_2 基可被如下基团替代: O, S, SO, SO_2 , N—酰亚胺基, N— (C_1-C_{10}) —烷氧羰亚胺基, N— (C_1-C_8) —烷亚胺基, N— (C_3-C_8) —环烷亚胺基, N— (C_3-C_8) —环烷基 — (C_1-C_4) 烷亚胺基, N— (C_6-C_{12}) —芳亚胺基, N— (C_7-C_{16}) —芳烷亚胺基或 N— (C_1-C_4) —烷氧 — (C_1-C_6) 烷亚胺基, h 为 3 到 7, 或被以下基团取代,

氮甲酰氧基, N— (C_1-C_{12}) —烷胺甲酰氧基, N, N—二— (C_1-C_{12}) —烷胺甲酰氧基, N— (C_3-C_8) —环烷胺甲酰氧基, N— (C_6-C_{12}) —芳胺甲酰氧基, N— (C_7-C_{16}) —芳烷胺甲酰氧基, N— (C_1-C_{10}) —烷基 — N— (C_6-C_{12}) —芳胺甲酰氧基, N— (C_1-C_{10}) —烷基 — N— (C_7-C_{16}) —芳烷胺甲酰氧基, N— (C_1-C_{10}) —烷基 — N— (C_6-C_{12}) —芳氧基 — (C_1-C_{10}) —烷基) 胺甲酰氧基, N— (C_7-C_{16}) —芳烷氧基 — (C_1-C_{10}) —烷基) 胺甲酰氧基, N— (C_1-C_{10}) —烷基 — N— (C_1-C_{10}) —烷氧基 —

(C_1-C_{10})—烷基) 胺甲酰氧基, $N-(C_1-C_{10})$ —烷基— $N-$
((C_6-C_{12}) —芳氧基)—(C_1-C_{10})—烷基) 胺甲酰氧基, $N-$
(C_1-C_{10})—烷基— $N-(C_7-C_{16})$ —芳烷氧基)—(C_1-C_{10})—
烷基) 胺甲酰氧基,

氨基, (C_1-C_{12})—烷胺基, 二—(C_1-C_{12})—烷胺基, (C_3-C_8)—
环烷胺基, (C_3-C_{12})—链烯胺基, (C_3-C_{12})—炔胺基, $N-(C_6-$
 $C_{12})$ —芳胺基, $N-(C_7-C_{11})$ —芳烷胺基, N —烷基—芳烷胺基,
 N —烷基—芳胺基, (C_1-C_{12})—烷氧胺基, (C_1-C_{12})—烷氧基— $N-$
(C_1-C_{10})—烷胺基,

(C_1-C_{12})—链烷酰胺基, (C_3-C_8)—环烷酰胺基, (C_6-C_{12})—芳
酰胺基, (C_7-C_{16})—芳烷酰胺基, (C_1-C_{12})—烷酰基— $N-(C_1-$
 $C_{10})$ —烷胺基, (C_3-C_8)—环烷酰基— $N-(C_1-C_{10})$ —烷胺基,
(C_6-C_{12})—芳酰基— $N-(C_1-C_{10})$ —烷胺基, (C_7-C_{11})—芳烷酰
基— $N-(C_1-C_{10})$ —烷胺基,

(C_1-C_{12})—烷酰胺基—(C_1-C_8)—烷基, (C_3-C_8)—环烷酰胺基
—(C_1-C_8)—烷基, (C_6-C_{12})—芳酰胺基— $N-(C_1-C_8)$ —烷基,
(C_7-C_{16})—芳烷酰胺基— $N-(C_1-C_8)$ —烷基, 氨基—(C_1-
 $C_{10})$ —烷基, $N-(C_1-C_{10})$ —烷胺基—($C_1-C_{10})$ —烷基, $N, N-$

二—(C₁—C₁₀)—烷胺基—(C₁—C₁₀)—烷基, (C₂—C₆)—环烷胺基—(C₁—C₁₀)—烷基, (C₁—C₁₂)—烷巯基, (C₁—C₁₂)—烷亚磺酰基, (C₁—C₁₂)—烷磺酰基, (C₆—C₁₂)—芳巯基, (C₆—C₁₂)—芳亚磺酰基, (C₆—C₁₂)—芳磺酰基, (C₇—C₁₆)—芳烷巯基, (C₇—C₁₆)—芳烷亚磺酰基, (C₇—C₁₆)—芳烷磺酰基,

氨磺酰基, N—(C₁—C₁₀)—烷胺磺酰基, N, N—二—(C₁—C₁₀)—
 烷胺磺酰基, (C₃—C₈)—环烷胺磺酰基, N—(C₆—C₁₂)—芳胺磺
 酰基, N—(C₇—C₁₆)—芳烷胺磺酰基, N—(C₁—C₁₀)—烷基—N—
 (C₆—C₁₂)—芳胺磺酰基, N—(C₁—C₁₀)—烷基—N—(C₇—C₁₆)—
 芳烷胺磺酰基, (C₁—C₁₀)—烷基磺酰胺基, N—((C₁—C₁₀)—烷
 基)—(C₁—C₁₀)—烷磺酰氨基, (C₇—C₁₆)—芳烷磺酰胺基, 或被
 N—((C₁—C₁₀)—烷基)—(C₇—C₁₆)—芳烷磺酰胺基取代, 其中
 取代基上的芳基又可被 1 到 5 个相同或不相同的如下基团取代:

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_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,

(C₁—C₁₂) — 烷羧基, (C₃—C₈) — 环烷羧基, (C₆—C₁₂) — 芳羧基,

(C₇—C₁₆) —芳烷羰基。

(C₁—C₁₂) —烷氧羰基, (C₁—C₁₂) —烷氧基—(C₁—C₁₂) —烷氧羰基, (C₆—C₁₂) —芳氧羰基, (C₇—C₁₆) —芳烷氧羰基, (C₃—C₈) —环烷氧羰基, (C₂—C₁₂) —链烯氧羰基, (C₂—C₁₂) —炔氧羰基。

(C₁—C₁₂) —烷羰氧基, (C₃—C₈) —环烷羰氧基, (C₆—C₁₂) —芳羰氧基, (C₇—C₁₆) —芳烷羰氧基, 肉桂酰氧基, (C₂—C₁₂) —链烯羰氧基, (C₂—C₁₂) 炔羰氧基。

(C₁—C₁₂) —烷氧羰氧基, (C₁—C₁₂) —烷氧基—(C₁—C₁₂) —烷氧羰氧基, (C₆—C₁₂) —芳氧羰氧基, (C₇—C₁₆) —芳烷氧羰氧基, (C₃—C₈) —环烷氧羰氧基, (C₂—C₁₂) —链烯氧羰氧基, (C₂—C₁₂) —炔氧羰氧基,

氮甲酰基, N—(C₁—C₁₂) —烷胺甲酰基, N, N—二—(C₁—C₁₂) —烷胺甲酰基, N—(C₃—C₈) —环烷胺甲酰基, N, N—二—(C₃—C₈) —环烷胺甲酰基, N—(C₁—C₁₀) —烷基—N—(C₃—C₈) —环烷胺甲酰基, N—((C₃—C₈) —环烷基—(C₁—C₆) —烷基)—氮甲酰基, N—(C₁—C₆) —烷基—N—((C₃—C₈) —环烷基—(C₁—C₆) —烷基)—氮甲酰基,

N—(+)-去氢氢化松香醇基胺甲酰基, N—(C₁—C₆) —烷基—N—

(十) 去氢氢化松香醇基胺甲酰基, $N-(C_6-C_{12})$ —芳胺甲酰基, $N-(C_7-C_{16})$ —芳烷胺甲酰基, $N-(C_1-C_{10})$ —烷基— $N-(C_6-C_{16})$ —芳胺甲酰基, $N-(C_1-C_{10})$ —烷基— $N-(C_7-C_{16})$ —芳烷胺甲酰基, $N-((C_1-C_{10})\text{—烷基—}(C_1-C_{10})\text{—烷基})$ 胺甲酰基, $N-((C_6-C_{16})\text{—芳氧基—}(C_1-C_{10})\text{—烷基})$ —胺甲酰基, $N-((C_7-C_{16})\text{—芳烷氧基—}(C_1-C_{10})\text{—烷基})$ 胺甲酰基, $N-(C_1-C_{10})$ —烷基— $N-((C_1-C_{10})\text{—烷基—}(C_1-C_{10})\text{—烷基})$ 胺甲酰基, $N-(C_1-C_{10})$ —烷基— $N-((C_6-C_{12})\text{—芳氧基—}(C_1-C_{10})\text{—烷基})$ 胺甲酰基, $N-(C_1-C_{10})$ —烷基— $N-((C_7-C_{16})\text{—芳烷氧基—}(C_1-C_{10})\text{—烷基})$ 胺甲酰基, $CON(CH_2)_h$, 式中一个 CH_2 可被如下基团替代: O , S , $N-(C_1-C_8)$ —烷亚胺基, $N-(C_3-C_8)$ —环烷亚胺基, $N-(C_3-C_8)$ —环烷基— (C_1-C_4) —烷亚胺基, $N-(C_6-C_{12})$ —芳亚胺基, $N-(C_7-C_{16})$ —芳烷亚胺基或 $N-(C_1-C_4)$ —烷氧基— (C_1-C_6) —烷亚胺基, h 为 3 到 7,

氨甲酰氧基, $N-(C_1-C_{12})$ —烷胺甲酰氧基, N,N —二— (C_1-C_{12}) —烷胺甲酰氧基, $N-(C_3-C_8)$ —环烷胺甲酰氧基, $N-(C_6-C_{16})$ —芳胺甲酰氧基, $N-(C_7-C_{16})$ —芳烷胺甲酰氧基, $N-(C_1-C_{10})$ —烷基— $N-(C_6-C_{12})$ —芳胺甲酰氧基, $N-(C_1-C_{10})$ —烷基— $N-(C_7-C_{16})$ —芳烷胺甲酰氧基, $N-((C_1-C_{10})\text{—烷基—}$

胺甲酰氧基, $N-(C_6-C_{12})$ —芳氧基— (C_1-C_{10}) —烷基—胺
 甲酰氧基, $N-(C_7-C_{16})$ —芳烷氧基— (C_1-C_{10}) —烷基—胺甲
 酰氧基, $N-(C_1-C_{10})$ —烷基— $N-(C_1-C_{10})$ —烷氧基— (C_1-C_{10}) —烷基—胺甲酰氧基, $N-(C_1-C_{10})$ —烷基— $N-(C_6-C_{12})$ —芳氧基— (C_1-C_{10}) —烷基—胺甲酰氧基, $N-(C_1-C_{10})$ —烷基— $N-(C_7-C_{16})$ —芳烷氧基— (C_1-C_{10}) —烷基—胺甲酰氧基,

氨基, (C_1-C_{12}) —烷胺基, 二— (C_1-C_{12}) —烷胺基, (C_3-C_8) —
 环烷胺基, (C_3-C_{12}) —链烯胺基, (C_3-C_{12}) —炔胺基, $N-(C_6-C_{12})$ —芳胺基, $N-(C_7-C_{11})$ —芳烷胺基, N —烷基—芳烷胺基,
 N —烷基—芳胺基, (C_1-C_{12}) —烷氧胺基, (C_1-C_{12}) —烷氧基— $N-(C_1-C_{10})$ —烷胺基,

(C_1-C_{12}) —链烷酰胺基, (C_3-C_8) —环烷酰胺基, (C_6-C_{12}) —芳
 酰胺基, (C_7-C_{16}) —芳基烷酰胺基, (C_1-C_{12}) —烷酰基— $N-(C_1-C_{10})$ —烷胺基, (C_3-C_8) —环烷酰基— $N-(C_1-C_{10})$ —烷胺基,
 (C_6-C_{12}) —芳酰基— $N-(C_1-C_{10})$ —烷胺基, (C_7-C_{11}) —芳烷酰
 基— $N-(C_1-C_{10})$ —烷胺基,

(C_1-C_{12}) —链烷酰胺基— (C_1-C_8) —烷基, (C_3-C_8) —环烷酰胺

基—(C₁—C₈)—烷基, (C₆—C₁₂)—芳酰胺基—(C₁—C₈)—烷基,
 (C₇—C₁₆)—芳烷酰胺基—(C₁—C₈)—烷基, 氨基—(C₁—C₁₀)—
 烷基, N—(C₁—C₁₀)—烷胺基—(C₁—C₁₀)—烷基, N, N—二—
 (C₁—C₁₀)—烷胺基—(C₁—C₁₀)—烷基, (C₃—C₈)—环烷胺基—
 (C₁—C₁₀)—烷基,

(C₁—C₁₂)—烷硫基, (C₁—C₁₂)—烷亚磺酰基, (C₁—C₁₂)—烷磺酰
 基, (C₆—C₁₆)—芳硫基, (C₆—C₁₆)—芳亚磺酰基, (C₆—C₁₆)—芳
 磺酰基, (C₇—C₁₆)—芳烷硫基, (C₇—C₁₆)—芳烷亚磺酰基, (C₇—
 C₁₆)—芳烷磺酰基,

R⁷ 为氢, (C₁—C₈)—烷基, (C₆—C₁₂)—芳基, (C₇—C₁₁)—芳烷基,
 杂芳基,

上面的基团可带有 1, 2, 或 3 个相同或不同的如下基团:

氟, 氯, 三氟甲基, 腈基, (C₁—C₆)—烷基, (C₁—C₆)—烷氧基,
 (C₁—C₆)—烷胺甲酰基, 二—(C₁—C₆)—烷胺甲酰基, (C₃—C₆)—
 环烷胺甲酰基, (C₁—C₆)—烷氧羰基,

R⁴ 为 (C₇—C₂₀)—烷基, (C₆—C₁₆)—芳基, (C₇—C₁₆)—芳烷基, 杂
 芳基或杂芳烷基,

其中这些基团可被一个或多个取代基 V 取代, 或

R¹ 和 R⁴ 可形成—[CH₂]₀—链, 该饱和链上的或具有一个 C=C 双键

的不饱和链上的一个或二个 CH_2 基可任选地被 O、S、SO、 SO_2 或 NR' 替代， $\text{O}=3、4$ 或 5 ，且

R^Y 为 $(\text{C}_6\text{—C}_{12})$ —芳基， $(\text{C}_3\text{—C}_8)$ —烷基， $(\text{C}_1\text{—C}_8)$ —烷氧— $(\text{C}_1\text{—C}_8)$ —烷基， $(\text{C}_7\text{—C}_{12})$ —芳烷氧— $(\text{C}_1\text{—C}_8)$ —烷基， $(\text{C}_6\text{—C}_{12})$ —芳氧— $(\text{C}_1\text{—C}_8)$ —烷基， $(\text{C}_1\text{—C}_{10})$ —烷酰基，任选取代的 $(\text{C}_7\text{—C}_{16})$ —芳烷酰基，任选取代的 $(\text{C}_6\text{—C}_{12})$ —芳酰基。

$$f=1\sim 8,$$

$$g=0、1\sim (2f+1)$$

$$x=0\sim 3$$

$$h=3\sim 6。$$

2. 权利要求 1 的式 1 化合物，其中，

$$\text{Q}=\text{O}、$$

$$\text{X}=\text{O}、$$

$$\text{Y}=\text{N} \text{ 或 } \text{CR}^3$$

$$m=0$$

A 为 $(\text{C}_1\text{—C}_3)$ —亚烷基，任选地被卤素、氰基、三氟甲基、 $(\text{C}_1\text{—C}_6)$ —烷基、 $(\text{C}_1\text{—C}_6)$ —羟烷基、 $(\text{C}_1\text{—C}_6)$ —烷氧基、 —O—
 $[\text{CH}_2]_x\text{—C}_f\text{H}_{2f+1-g}\text{F}_g$ 作单取代，或

A 代表 $\text{—CHR}^{\text{X}}\text{—}$ ， R^{X} 为 α —氨基酸尤其是天然的 L—氨基酸和它的 D—异构体的 α —碳原子的取代基

B 为 $\text{—CO}_2\text{H}$ ，

R^1 和 R^3 为氢,

R^2 为 $-\text{CO}-\text{NR}^5\text{R}^6$ 基, 其中

R^5 为氢, (C_1-C_6) —烷基或 N- 保护基如 (C_1-C_8) —链烷酰基, (C_1-C_6) —烷胺甲酰基, (C_1-C_6) —烷氧羰基, 苄基羰基, $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ —酰氧— (C_1-C_6) —烷基, 优选为 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ —链烷酰氧— (C_1-C_6) —烷基, 苯甲酰氧— (C_1-C_6) —烷基, 苄氧羰氧— (C_1-C_6) —烷基, 或 (C_1-C_6) —烷氧羰氧基— (C_1-C_6) —烷基, 1、2、3 或 4 价生理可接受的阳离子, 尤其是 Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Al^{3+} 或铵离子, 任选地被如下基团取代 1—3 次: (C_1-C_8) —羟烷基, (C_1-C_4) —烷氧— (C_1-C_8) —烷基, 苯基, 苄基或 (C_1-C_8) —烷基, 在其上可被羟基或 (C_1-C_4) —烷氧基取代 1—3 次, 或为一个碱性氨基酸衍生物的阳离子,

R^6 为式 I 的一个基, 但 $-\text{SO}_2\text{H}$ 除外,



式中

G 为 $-\text{SO}_2-$ 或 $-\text{CO}-$,

K 为一个键,

C 为一个键或为直链或支链的脂族 $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ —烷二基, 或直链或支链的 $(\text{C}_2-\text{C}_{12})$ —链烯二基, $(\text{C}_2-\text{C}_{12})$ —炔二基, 或 $(\text{C}_2-$

C_{12}) —链烯炔二基, 链上可含有一个或多个 C—C 复键,

U 为一个键、氢或选自如下的杂原子基: —(CO)NR—, —NR(CO)—, —O—, —SO—, —SO₂—, 其中 R 为 (C₂—C₃)—烷基或氢,

r 为 1 或 2,

D 为一个键、氢或直链或支链脂族 (C₁—C₈)—烷二基, 直链或支链 (C₂—C₈)—链烯二基, 或 (C₂—C₈)—炔二基,

W 为一个键, 氢或 (C₃—C₁₀)—环脂族的烷基, 链烯基, 炔基或烯炔基, (C₆—C₁₆)—芳基或 5- 或 6- 员杂芳基, 其中当 C 不是单键时或当 D 和 (或) W 不是单键时, 变量 C, D 或 W 中至少一个不是单键并且 U 为一杂原子基, 和

C, D 和 (或) W: 若它们不是单键或氢时, 尤其可被如下的直至 5 个相同或不同取代基取代: 羟基, 卤素, 氰基, 三氟甲基, 硝基, 羧基, (C₁—C₁₂)—烷基, (C₃—C₈) 环烷基, (C₃—C₈) 环烷基—(C₁—C₁₂)—烷基, (C₃—C₈) 环烷氧基, (C₃—C₈) 环烷基—(C₁—C₁₂)—烷氧基, (C₃—C₈) 环烷氧基—(C₁—C₁₂)—烷基, (C₃—C₈) 环烷基—(C₁—C₈)—烷基—(C₁—C₆)—烷氧基, (C₃—C₈) 环烷基—(C₁—C₈)—烷氧基—(C₁—C₆)—烷基, (C₃—C₈) 环烷氧基—(C₁—C₈)—烷氧基—(C₁—C₆)—烷基, (C₃—C₈) 环烷氧基—(C₁—C₈)—烷氧基—(C₁—C₈) 烷氧基, (C₆—C₁₂)—芳基, (C₇—C₁₆)—芳烷基, (C₂—C₁₂)—链烯基, (C₂—

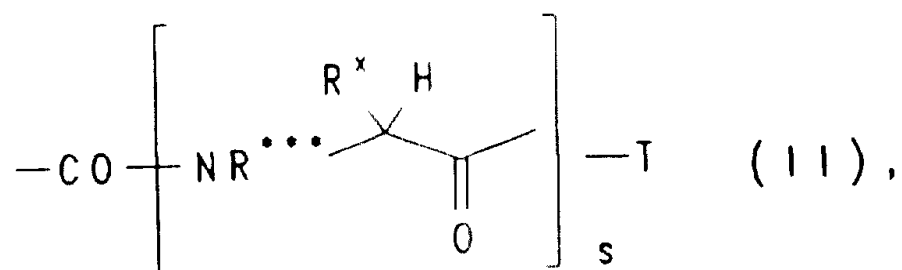
C_{12}) — 炔基, $(C_1—C_{12})$ — 烷氧基, $(C_1—C_{12})$ — 烷氧基— $(C_1—C_{12})$ — 烷基, $(C_1—C_{12})$ — 烷氧基— $(C_1—C_{12})$ — 烷氧基, $(C_1—C_{12})$ — 烷氧基— $(C_1—C_8)$ — 烷氧基— $(C_1—C_8)$ — 烷基, $(C_6—C_{12})$ — 芳氧基, $(C_7—C_{16})$ — 芳烷氧基, $(C_6—C_{12})$ — 芳氧基— $(C_1—C_6)$ — 烷氧基, $(C_7—C_{16})$ — 芳烷氧基— $(C_1—C_6)$ — 烷氧基, $(C_1—C_8)$ — 羟烷基, $(C_6—C_{16})$ — 芳氧基— $(C_1—C_8)$ — 烷基, $(C_7—C_{16})$ — 芳烷氧基— $(C_1—C_8)$ — 烷基, $(C_6—C_{12})$ — 芳氧基— $(C_1—C_8)$ — 烷氧基— $(C_1—C_6)$ — 烷基, $(C_7—C_{12})$ — 芳烷氧基— $(C_1—C_8)$ — 烷氧基— $(C_1—C_6)$ — 烷基, $-O-[CH_2]_x-C_4H_{2f+1-g}F_g$, $-OCF_2Cl$, $-OCF_2-CHFCl$,

$(C_1—C_{12})$ — 烷羰基, $(C_3—C_8)$ — 环烷羰基, $(C_6—C_{12})$ — 芳羰基, $(C_7—C_{16})$ — 芳烷羰基, 肉桂酰基, $(C_2—C_{12})$ — 链烯羰基, $(C_2—C_{12})$ — 炔羰基,

$(C_1—C_{12})$ — 烷氧羰基, $(C_1—C_{12})$ — 烷氧— $(C_1—C_{12})$ — 烷氧羰基, $(C_6—C_{12})$ — 芳氧羰基, $(C_7—C_{16})$ — 芳烷氧羰基, $(C_3—C_{10})$ — 环烷氧羰基, $(C_2—C_{12})$ — 烯氧羰基, $(C_2—C_{12})$ — 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, $(C_2—C_{12})$ — 烯羰氧基, $(C_2—C_{12})$ — 炔羰氧基,

氨甲酰基, $N—(C_1—C_{12})$ — 烷胺甲酰基, $N, N—二—(C_1—C_{12})$ — 烷胺甲酰基, $N—(C_3—C_8)$ — 环烷胺甲酰基, $N, N—二—(C_3—$

C_8)—环烷胺甲酰基, $N-(C_1-C_{10})$ —烷基— $N-(C_3-C_8)$ —环
 烷胺甲酰基, $N-((C_3-C_8)-\text{环烷基})(C_1-C_6)-\text{烷基})$ —胺甲
 酰基, $N-(C_1-C_6)-\text{烷基}-N-((C_3-C_8)-\text{环烷基}-(C_1-C_6))$ —烷基—胺甲酰基, $N-(+)$ 去氢氢化松香醇基胺甲酰基, $N-$
 $(C_1-C_6)-\text{烷基}-N-(+)$ 去氢氢化松香醇基胺甲酰基, $N-(C_6-C_{12})$ —芳胺甲酰基, $N-(C_7-C_{16})$ —芳烷胺甲酰基, $N-(C_1-C_{10})$ —烷基— $N-(C_6-C_{16})$ —芳胺甲酰基, $N-(C_1-C_{10})$ —烷基
 — $N-(C_7-C_{16})$ —芳烷胺甲酰基, $N-((C_1-C_{10})-\text{烷氧基}-(C_1-C_{10})-\text{烷基})$ 胺甲酰基, $N-((C_6-C_{16})-\text{芳氧基}-(C_1-C_{10})-\text{烷基})$ —胺甲酰基, $N-((C_7-C_{16})-\text{芳烷氧基}-(C_1-C_{10})-\text{烷基})$ 胺甲酰基, $N-(C_1-C_{10})$ —烷基— $N-((C_1-C_{10})-\text{烷氧基})-(C_1-C_{10})-\text{烷基})$ 胺甲酰基, $N-(C_1-C_{10})$ —
 烷基— $N-((C_6-C_{12})-\text{芳氧基})-(C_1-C_{10})-\text{烷基})$ 胺甲酰基,
 $N-(C_1-C_{10})$ —烷基— $N-((C_7-C_{16})-\text{芳烷氧基})-(C_1-C_{10})-\text{烷基})$ 胺甲酰基, $CON(CH_2)_h$, 式中一个 CH_2 可被如下基团
 替代: O, S, $N-(C_1-C_8)$ —烷亚胺基, $N-(C_3-C_8)$ —环烷亚
 胺基, $N-(C_3-C_8)-\text{环烷基}-(C_1-C_4)-\text{烷亚胺基}$, $N-(C_6-C_{12})$ —芳亚胺基, $N-(C_7-C_{16})$ —芳烷亚胺基或 $N-(C_1-C_4)-\text{烷氧基}-(C_1-C_6)-\text{烷亚胺基}$, h 为 3 到 6, 或被通式 II 的一个氨
 甲酰基取代



其中

R^{x} 为 α -氨基酸的取代基, 这种氨基酸有 L—和 D—氨基酸,

S 为 1, 2, 3, 4 或 5,

T 为 OH, OR 或 $\text{NR}^* \text{R}^{**}$, 其中

R^{***} 为氢或 (C_1-C_4) —烷基,

R^* 和 R^{**} 相同或不相同, 为氢, $(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ —芳基, $(\text{C}_7-\text{C}_{11})$ —芳烷基, (C_1-C_8) —烷基, (C_3-C_8) —环烷基, (+)—去氢氢化松香醇基, (C_1-C_8) —烷氧基, (C_1-C_8) —烷基, $(\text{C}_7-\text{C}_{12})$ —芳烷氧基— (C_1-C_8) —烷基, $(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ —芳氧基— (C_1-C_8) —烷基, $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ —烷酰基, 任选取代的 $(\text{C}_7-\text{C}_{16})$ —芳烷酰基, 任选取代的 $(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ 芳酰基, 或

R^* 和 R^{**} 共同代表— $[\text{CH}_2]_n$, 其中一个 CH_2 基可被如下基团替代:

O, S, SO, SO_2 , N—酰亚胺基, N— $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ —烷氧羰亚胺基, N—

(C₁—C₈) — 烷亚胺基, N— (C₃—C₈) — 环烷亚胺基, N— (C₃—C₈) — 环烷基— (C₁—C₄) 烷亚胺基, N— (C₆—C₁₂) — 芳亚胺基, N— (C₇—C₁₆) — 芳烷亚胺基或 N— (C₁—C₄) — 烷氧— (C₁—C₆) — 烷亚胺基, h 为 3 到 7, 或被以下基团取代:

氨甲酰氧基, N— (C₁—C₁₀) — 烷胺甲酰氧基, N, N—二— (C₁—C₁₂) — 烷胺甲酰氧基, N— (C₃—C₈) — 环烷胺甲酰氧基, N— (C₆—C₁₂) — 芳胺甲酰氧基, N— (C₇—C₁₆) — 芳烷胺甲酰氧基, N— (C₁—C₁₀) — 烷基—N— (C₆—C₁₂) — 芳胺甲酰氧基, N— (C₁—C₁₀) — 烷基—N— (C₇—C₁₆) — 芳烷胺甲酰氧基, N— ((C₁—C₁₀) — 烷基) 胺甲酰氧基, N— ((C₆—C₁₂) — 芳氧基) — (C₁—C₁₀) — 烷基) 胺甲酰氧基, N— ((C₇—C₁₆) — 芳烷氧基) — (C₁—C₁₀) — 烷基) 胺甲酰氧基, N— (C₁—C₁₀) — 烷基—N— ((C₁—C₁₀) — 烷氧基) — (C₁—C₁₀) — 烷基) 胺甲酰氧基, N— (C₁—C₁₀) — 烷基—N— ((C₆—C₁₂) — 芳氧基) — ((C₁—C₁₀) — 烷基) 胺甲酰氧基, N— (C₁—C₁₀) — 烷基—N— ((C₇—C₁₆) — 芳烷氧基) — (C₁—C₁₀) — 烷基) 胺甲酰氧基,

氨基, (C₁—C₁₂) — 烷胺基, 二— (C₁—C₁₂) — 烷胺基, (C₃—C₈) — 环烷胺基, (C₃—C₁₂) — 链烯胺基, (C₃—C₁₂) — 炔胺基, N— (C₆—C₁₂) — 芳胺基, N— (C₇—C₁₆) — 芳烷胺基, N— 烷基—芳烷胺基, N— 烷基—芳胺基, (C₁—C₁₂) — 烷氧胺基, (C₁—C₁₂) — 烷氧基—N—

(C₁—C₁₀) — 烷胺基,

(C₁—C₁₂) — 链烷酰胺基, (C₃—C₈) — 环烷酰胺基, (C₆—C₁₂) — 芳酰胺基, (C₇—C₁₆) 芳烷酰胺基, (C₁—C₁₂) — 烷酰基—N— (C₁—C₁₀) — 烷胺基, (C₃—C₈) — 环烷酰基—N— (C₁—C₁₀) — 烷胺基, (C₆—C₁₂) — 芳酰基—N— (C₁—C₁₀) — 烷胺基, (C₇—C₁₁) — 芳烷酰基—N— (C₁—C₁₀) — 烷胺基,

(C₁—C₁₂) — 烷酰胺基— (C₁—C₈) — 烷基, (C₃—C₈) — 环烷酰胺基— (C₁—C₈) — 烷基, (C₆—C₁₂) — 芳酰胺基— (C₁—C₈) — 烷基, (C₇—C₁₆) — 芳烷酰胺基— (C₁—C₈) — 烷基, 氨基— (C₁—C₁₀) — 烷基, N— (C₁—C₁₀) — 烷胺基— (C₁—C₁₀) — 烷基, N, N—二— (C₁—C₁₀) — 烷胺基— (C₁—C₁₀) — 烷基, (C₃—C₈) — 环烷胺基— (C₁—C₁₀) — 烷基, (C₁—C₁₂) — 烷巯基, (C₁—C₁₂) — 烷亚磺酰基, (C₁—C₁₂) — 烷磺酰基, (C₆—C₁₂) — 芳巯基, (C₆—C₁₂) — 芳亚磺酰基, (C₆—C₁₂) — 芳磺酰基, (C₇—C₁₆) — 芳烷巯基, (C₇—C₁₆) — 芳烷亚磺酰基, (C₇—C₁₆) — 芳烷磺酰基,

其中取代基上的芳基又可被 1 到 5 个相同或不相同的如下基团取代:

羟基, 卤素, 氰基, 三氟甲基, 硝基, 羧基, (C₁—C₁₂) — 烷基,

(C₃—C₈)—环烷基, (C₆—C₁₂)—芳基, (C₇—C₁₆)—芳烷基, (C₁—C₁₂)—烷氧基, (C₁—C₁₂)—烷氧基—(C₁—C₁₂)—烷基, (C₁—C₁₂)—烷氧基—(C₁—C₁₂)—烷氧基, (C₆—C₁₂)—芳氧基, (C₇—C₁₆)—芳烷氧基, (C₁—C₈)—羟烷基, —O—[CH₂]_xC₄H_{2x+1-g}F_g, OCF₂Cl, OCF₂—CHFCl,

(C₁—C₁₂)—烷羰基, (C₃—C₈)—环烷羰基, (C₆—C₁₂)—芳羰基, (C₇—C₁₆)—芳烷羰基,

(C₁—C₁₂)—烷氧羰基, (C₁—C₁₂)—烷氧基—(C₁—C₁₂)—烷氧羰基, (C₆—C₁₂)—芳氧羰基, (C₇—C₁₆)—芳烷氧羰基, (C₃—C₈)—环烷氧羰基, (C₂—C₁₂)—链烯氧羰基, (C₂—C₁₂)—炔氧羰基。

(C₁—C₁₂)—烷羰氧基, (C₃—C₈)—环烷羰氧基, (C₆—C₁₂)—芳羰氧基, (C₇—C₁₆)—芳烷羰氧基, 肉桂酰氧基, (C₂—C₁₂)—链烯羰氧基, (C₂—C₁₂)—炔羰氧基。

氨甲酰基, N—(C₁—C₁₂)—烷胺甲酰基, N, N—二—(C₁—C₁₂)—烷胺甲酰基, N—(C₃—C₈)—环烷胺甲酰基, N, N—二—(C₃—C₈)—环烷胺甲酰基, N—(C₁—C₁₀)—烷基—N—(C₃—C₈)—环烷胺甲酰基, N—((C₃—C₈)—环烷基—(C₁—C₆)—烷基)—胺甲酰基, N—(C₁—C₆)—烷基—N—((C₃—C₈)—环烷基—(C₁—

C_8) —烷基) —胺甲酰基,
 N —(+) 去氢氢化松香醇基胺甲酰基, N —(C_1 — C_6) —烷基— N —
 (+) 去氢氢化松香醇基胺甲酰基, N —(C_6 — C_{12}) —芳胺甲酰基, N —
 (C_7 — C_{16}) —芳烷胺甲酰基, N —(C_1 — C_{10}) —烷基— N —(C_6 —
 C_{16}) —芳胺甲酰基, N —(C_1 — C_{10}) —烷基— N —(C_7 — C_{16}) —芳烷
 胺甲酰基, N —((C_1 — C_{10}) —烷氧基—(C_1 — C_{10}) —烷基) 胺甲酰
 基, N —((C_6 — C_{16}) —芳氧基—(C_1 — C_{10}) —烷基) —胺甲酰基,
 N —((C_7 — C_{16}) —芳烷氧基—(C_1 — C_{10}) —烷基) 胺甲酰基, N —
 (C_1 — C_{10}) —烷基— N —((C_1 — C_{10}) —烷氧基)—(C_1 — C_{10}) —烷
 基) 胺甲酰基, N —(C_1 — C_{10}) —烷基— N —((C_6 — C_{12}) —芳氧
 基)—(C_1 — C_{10}) —烷基) 胺甲酰基, N —(C_1 — C_{10}) —烷基— N —
 ((C_7 — C_{16}) —芳烷氧基)—(C_1 — C_{10}) —烷基) 胺甲酰基, CON
 (CH_2)_h, 式中一个 CH_2 可被如下基团替代: O , S , N —(C_1 — C_8) —
 烷亚胺基, N —(C_3 — C_8) —环烷亚胺基, N —(C_3 — C_8) —环烷基—
 (C_1 — C_4) —烷亚胺基, N —(C_6 — C_{12}) —芳亚胺基, N —(C_7 —
 C_{16}) —芳烷亚胺基或 N —(C_1 — C_4) —烷氧基—(C_1 — C_6) —烷亚胺
 基, h 为 3 到 6,

氨基, (C_1 — C_{12}) —烷胺基, 二—(C_1 — C_{12}) —烷胺基, (C_3 — C_8) —
 环烷胺基, (C_3 — C_{12}) —链烯胺基, (C_3 — C_{12}) —炔胺基, N —(C_6 —
 C_{12}) —芳胺基, N —(C_7 — C_{11}) —芳烷胺基, N —烷基—芳烷胺基,

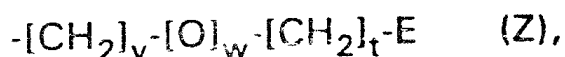
N—烷基—芳胺基, $(C_1—C_{12})$ —烷氧胺基, $(C_1—C_{12})$ —烷氧基—N—
 $(C_1—C_{10})$ —烷胺基,

$(C_1—C_{12})$ —烷酰胺基, $(C_3—C_8)$ —环烷酰胺基, $(C_6—C_{12})$ —芳酰胺基, $(C_7—C_{16})$ —芳烷酰胺基, $(C_1—C_{12})$ —烷酰基—N— $(C_1—C_{10})$ —烷胺基, $(C_3—C_8)$ —环烷酰基—N— $(C_1—C_{10})$ —烷胺基, $(C_6—C_{12})$ —芳酰基—N— $(C_1—C_{10})$ —烷胺基, $(C_7—C_{11})$ —芳烷酰基—N— $(C_1—C_{10})$ —烷胺基,

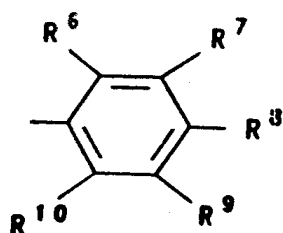
$(C_1—C_{12})$ —烷酰胺基— $(C_1—C_8)$ —烷基, $(C_3—C_8)$ —环烷酰胺基— $(C_1—C_8)$ —烷基, $(C_6—C_{12})$ —芳酰胺基— $(C_1—C_8)$ —烷基, $(C_7—C_{16})$ —芳烷酰胺基— $(C_1—C_8)$ —烷基, 氨基— $(C_1—C_{10})$ —烷基, N— $(C_1—C_{10})$ —烷胺基— $(C_1—C_{10})$ —烷基, N, N—二— $(C_1—C_{10})$ —烷胺基— $(C_1—C_{10})$ —烷基, $(C_3—C_8)$ —环烷胺基— $(C_1—C_{10})$ —烷基,

$(C_1—C_{12})$ —烷巯基, $(C_1—C_{12})$ —烷亚磺酰基, $(C_1—C_{12})$ —烷磺酰基, $(C_6—C_{16})$ —芳巯基, $(C_6—C_{16})$ —芳亚磺酰基, $(C_6—C_{16})$ —芳磺酰基, $(C_7—C_{16})$ —芳烷巯基, $(C_7—C_{16})$ —芳烷亚磺酰基, $(C_7—C_{16})$ —芳烷磺酰基,

R^4 为直链或支链 (C_7-C_{20}) —烷基, 其上可含有多至 3 个 C—C 复键,
 或 (C_1-C_{12}) —烷氧— (C_1-C_8) —烷基, (C_1-C_{12}) —烷氧—
 (C_1-C_8) —烷氧— (C_1-C_8) —烷基, $[CH_2]_x C_4 H_{(2x+1-8)} F_8$ 或 (C_6-C_{12}) —芳基,
 (C_7-C_{11}) —芳烷基, 杂芳基, 杂芳烷基, (C_3-C_8) —环烷基, (C_3-C_8) —环烷基—
 (C_1-C_6) —烷基, (C_6-C_{14}) —芳氧— (C_1-C_8) —烷基, 杂芳氧— (C_1-C_8) —烷基,
 (C_3-C_8) —环烷氧— (C_1-C_8) —烷基, (C_7-C_{16}) —芳烷氧—
 (C_1-C_8) —烷基, 杂芳烷氧— (C_1-C_8) —烷基,
 (C_6-C_{14}) —芳氧— (C_1-C_8) —烷氧— (C_1-C_8) —烷基, 杂芳
 烷基— (C_1-C_8) —烷氧— (C_1-C_8) —烷基, (C_3-C_8) —环烷
 氧— (C_1-C_8) —烷氧— (C_1-C_6) —烷基,
 (C_7-C_{16}) —芳烷氧— (C_1-C_8) —烷氧— (C_1-C_8) —烷基,
 杂芳烷氧— (C_1-C_8) —烷氧— (C_1-C_8) —烷基,
 (C_3-C_8) —环烷— (C_1-C_6) —烷氧— (C_1-C_6) —烷基, 或
 式 Z 表示的一个基团,



式中 E 代表式 F 的取代的苯基



(F)

或一个取代的杂芳基，或是一个取代的 (C_3-C_8) 环烷基，其中 $v=0, 1, 2, 3, 4, 5, 6$, $w=0, 1$, $t=0, 1, 2, 3$ ，其限制条件是，若 $w=1$, $v \neq 0$; R^6, R^7, R^8, R^9 和 R^{10} 相同或不相同，为氢、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、(C_1-C_6)—烷基，(C_3-C_8)—环烷基，(C_1-C_6)—烷氧基， $-O-[CH_2]_x C_t H_{(2t+1-s)}$ F_s ， $-OCF_2Cl$ ， $-OCF_2-CHFCl$ ，(C_1-C_6)—烷基硫基，(C_1-C_6)—羟烷基，(C_1-C_6)—烷氧—(C_1-C_6)—烷氧基，(C_1-C_6)—烷氧—(C_1-C_6)—烷基，(C_1-C_6)—烷亚磺酰基，(C_1-C_6)—烷磺酰基，(C_1-C_6)—烷羰基，(C_1-C_8)—烷氧羰基，氨基甲酰基， $N-(C_1-C_8)$ —烷胺甲酰基， N, N —二—(C_1-C_8)—烷胺甲酰基，任选地被氟、氯、溴、三氟甲基和 (C_1-C_6)—烷氧取代的 (C_7-C_{11})—芳烷胺甲酰基， $N-(C_3-C_8)$ —环烷胺甲酰基， $N-(C_3-C_8)$ —环烷—(C_1-C_4)—烷胺甲酰基，(C_1-C_6)—烷羰氧基，苯基，苄基，苯氧基，苄氧基， $NR' R''$ ，如氨基、苯胺基、 N —甲基苯胺基、苯硫基、苯磺酰基、苯亚磺酰基、氨基磺酰基， $N-(C_1-C_8)$ —烷胺磺酰基或 N ，

N—二—(C₁—C₈)—烷胺磺酰基，或是两个相邻的取代基共同代表一个—[CH₂]_n链或—CH=CH—CH=CH—链，其中链上的一个CH₂—基可任选地被O、S、SO、SO₂或NR¹替代，其中，R'和R''共同代表—[CH₂]_h，其中一个CH₂基可被O、S、N—(C₁—C₄)—链烷酰亚胺基或N—(C₁—C₄)—烷氧羰亚胺基所替代，且

$$f=1\sim 8$$

$$g=0、1\text{ 到 } (2f+1),$$

$$h=3\sim 6。$$

$$x=0\sim 3,$$

$$n=3\text{ 或 }4。$$

3. 权利要求1或2的式1化合物，其中，

$$Q=O,$$

$$X=O,$$

$$Y=CR^3,$$

$$m=0$$

A为—CHR^x—，R^x为α—氨基酸的α—C碳的取代基，氨基酸尤其是天然的L—氨基酸或其D—异构体，

$$B=CO_2H,$$

$$R^1\text{ 和 }R^3\text{ 为氢},$$

$$R^2\text{ 为—CONR}^5R^6\text{ 基团，其中}$$

$$R^5\text{ 为氢，(C}_1\text{—C}_3\text{)—烷基，(C—C}_4\text{)—链烷酰基或1、2或3价生}$$

理可接受的阳离子,尤其是 Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 或铵离子,必要时,它可任选地被如下取代基作 1—3 次取代: $(\text{C}_1\text{—C}_8)$ —羟基、 $(\text{C}_1\text{—C}_4)$ —烷氧基、 $(\text{C}_1\text{—C}_8)$ —烷基,苯基、苄基、或 $(\text{C}_1\text{—C}_8)$ —烷基,这些基团本身又可被羟基和 (或) $(\text{C}_1\text{—C}_4)$ —烷氧基作 1—3 次取代,

R^6 为式 I 的一个基,但 $-\text{SO}_2\text{H}$ 除外,



其中

G 为 $-\text{SO}_2-$,

K 为单键,

C 为单键或 $(\text{C}_1\text{—C}_6)$ —链烷二基,

U 为单键、氢或 $-\text{O}-$,

r 为 1,

D 为单键、氢或直链脂族 $(\text{C}_1\text{—C}_6)$ —链烷二基,

W 为单键,氢、 $(\text{C}_6\text{—C}_{10})$ —芳基,或 5—或 6—员杂芳基,其中若 C 不是单键时或若 D 和 (或) W 不是单键时,变量 C, D 或 W 中至少一个不是单键,且 U 只为杂芳基,

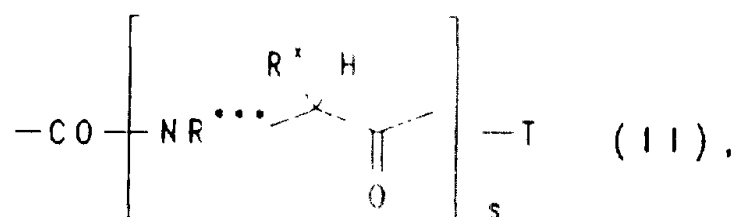
C, D 和 (或) W: 若它们不是单键或氢时,尤其可被多至 3 个相同或不同的如下取代基取代: 羟基,卤素,氰基,三氟甲基,硝基,羧

基, (C_1-C_{12}) —烷基, (C_3-C_8) 环烷基, (C_3-C_8) 环烷基— (C_1-C_{12}) —烷基, (C_3-C_8) 环烷氧基, (C_3-C_8) 环烷基— (C_1-C_{12}) —烷氧基, (C_3-C_8) 环烷氧基— (C_1-C_{12}) —烷基, (C_3-C_8) 环烷氧基— (C_1-C_{12}) —烷氧基, (C_3-C_8) 环烷基— (C_1-C_8) —烷基— (C_1-C_6) —烷氧基, (C_3-C_8) 环烷基— (C_1-C_8) —烷氧基— (C_1-C_6) 烷基, (C_3-C_8) 环烷氧基— (C_1-C_8) —烷氧基— (C_1-C_6) —烷基, (C_3-C_8) 环烷氧基— (C_1-C_8) —烷氧基— (C_1-C_6) —烷氧基, (C_6-C_{12}) —芳基, (C_7-C_{16}) —芳烷基, (C_2-C_{12}) —烯基, (C_2-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_1-C_{12}) —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_6-C_{12}) —芳氧基— (C_1-C_6) —烷氧基, (C_7-C_{16}) —芳烷氧基— (C_1-C_6) —烷氧基, (C_1-C_8) —羟烷基, (C_6-C_{16}) —芳氧基— (C_1-C_8) —烷基, (C_7-C_{16}) —芳烷氧基— (C_1-C_8) —烷基, (C_6-C_{12}) —芳烷氧基— (C_1-C_8) —烷氧基— (C_1-C_6) —烷基, (C_7-C_{12}) —芳烷氧基— (C_1-C_8) —烷氧基— (C_1-C_6) —烷基, $-O-[CH_2]_x-C_7H_{2x+1-g}HalF_g$, (C_1-C_{12}) —烷氧羰基, (C_1-C_{12}) —烷氧— (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,

(C₁—C₁₂) — 烷羰氧基, (C₃—C₈) — 环烷羰氧基, (C₆—C₁₂) — 芳羰氧基, (C₇—C₁₆) — 芳烷羰氧基, 肉桂酰氧基,

氨甲酰基, N—(C₁—C₁₂) — 烷胺甲酰基, N, N—二—(C₁—C₁₂) — 烷胺甲酰基, N—(C₃—C₈) — 环烷胺甲酰基, N, N—二—(C₃—C₈) — 环烷胺甲酰基, N—(C₁—C₁₀) — 烷基—N—(C₃—C₈) — 环烷胺甲酰基, N—((C₃—C₈) — 环烷基—N—(C₁—C₆) — 烷基) — 胺甲酰基, N—(C₁—C₆) — 烷基—N—(C₃—C₈) — 环烷基—(C₁—C₆) — 烷基) 胺甲酰基, N—(+) 去氢氢化松香醇基胺甲酰基, N—(C₁—C₆) — 烷基—N—(+) 去氢氢化松香醇基胺甲酰基, N—(C₆—C₁₂) — 芳胺甲酰基, N—(C₇—C₁₆) — 芳烷胺甲酰基, N—(C₁—C₁₀) — 烷基—N—(C₆—C₁₆) — 芳胺甲酰基, N—(C₁—C₁₀) — 烷基—N—(C₇—C₁₆) — 芳烷胺甲酰基, N—((C₁—C₁₀) — 烷氧基—(C₁—C₁₀) — 烷基) 胺甲酰基, N—((C₆—C₁₆) — 芳氧基—(C₁—C₁₀) — 烷基) — 胺甲酰基, N—((C₇—C₁₆) — 芳烷氧基—(C₁—C₁₀) — 烷基) 胺甲酰基, N—(C₁—C₁₀) — 烷基—N—((C₁—C₁₀) — 烷氧基) — (C₁—C₁₀) — 烷基) 胺甲酰基, N—(C₁—C₁₀) — 烷基—N—((C₆—C₁₂) — 芳氧基) — (C₁—C₁₀) — 烷基) 胺甲酰基, N—(C₁—C₁₀) — 烷基—N—((C₇—C₁₆) — 芳烷氧基) — (C₁—C₁₀) — 烷基) 胺甲酰基, CON(CH₂)_n, 式中一个 CH₂ 可被如下基团替代: O, S, N—(C₁—C₈) — 烷亚胺基, N—(C₃—C₈) — 环烷亚

胺基, N—(C₃—C₈)—环烷基 (C₁—C₄)—烷亚胺基, N—(C₆—C₁₂)—芳亚胺基, N—(C₇—C₁₆)—芳烷亚胺基或 N—(C₁—C₄)—烷氧基—(C₁—C₆)—烷亚胺基, h 为 3 到 7, 或被通式 II 的胺甲酰基取代,



其中

R^x 为 α—氨基酸的取代基, 这种氨基酸有 L—和 D—氨基酸,

S 为 1, 2, 3, 4 或 5,

T 为 OH, OR 或 NR^{*}R^{**}, 其中

R^{**} 为氢或 (C₁—C₄)—烷基,

R^{*} 和 R^{**} 相同或不相同, 为氢、苯基、苄基、苯乙基、(C₁—C₈)—烷基、(C₃—C₆)—环烷基、(+)-去氢氢化松香醇基, (C₁—C₈)—烷氧—(C₁—C₈)—烷基, 苯基—(C₁—C₆)—烷氧—(C₁—

C_8)—烷基, $(C_6—C_{12})$ 苯氧— $(C_1—C_8)$ —烷基, 或

R^* 和 R^{**} 共同为 $—[CH_2]_h$, 其中一个 CH_2 基可被如下基团替代: O, S, SO, SO_2 , N—酰亚胺基, N— $(C_1—C_{20})$ —烷氧羰亚胺基, N— $(C_1—C_8)$ —烷亚胺基, N— $(C_3—C_8)$ —环烷亚胺基, N— $(C_3—C_8)$ —环烷— $(C_1—C_4)$ —烷亚胺基, N—苯亚胺基, N—苄亚胺基或 N— $(C_1—C_4)$ —烷氧— $(C_1—C_6)$ —烷亚胺基, h 为 3~7, 或被如下基团取代:

氨基、 $(C_1—C_{12})$ —烷基胺基, 二— $(C_1—C_{12})$ —烷基胺基, $(C_3—C_8)$ —环烷胺基, N— $(C_6—C_{12})$ —芳胺基, N— $(C_7—C_{11})$ —芳烷胺基, $(C_1—C_{12})$ —链烷酰胺基, $(C_3—C_8)$ —环烷酰胺基, $(C_6—C_{12})$ —芳酰胺基, $(C_7—C_{16})$ —芳烷酰胺基, $(C_1—C_{12})$ —链烷酰—N— $(C_1—C_{10})$ —烷基胺基, $(C_3—C_8)$ —环烷酰—N— $(C_1—C_{10})$ —烷基胺基, $(C_6—C_{12})$ —芳酰—N— $(C_1—C_{10})$ —烷基胺基, $(C_7—C_{11})$ —芳烷酰—N— $(C_1—C_{10})$ —烷基胺基, $(C_1—C_{12})$ —链烷酰胺基— $(C_1—C_6)$ —烷基, $(C_3—C_8)$ —环烷酰胺基— $(C_1—C_8)$ —烷基, $(C_6—C_{12})$ —芳酰胺基— $(C_1—C_6)$ —烷基, $(C_7—C_{16})$ —芳烷酰胺基— $(C_1—C_6)$ —烷基, 氨基— $(C_1—C_{10})$ —烷基, N— $(C_1—C_{10})$ —烷基胺基— $(C_1—C_{10})$ —烷基, N, N—二— $(C_1—C_{10})$ —烷基胺基— $(C_1—C_{10})$ —烷基, $(C_3—C_8)$ —环烷胺基— $(C_1—C_{10})$ —烷基, $(C_1—C_{12})$ —烷基巯基, $(C_1—C_{12})$ —烷亚磺酰基, $(C_1—C_{12})$ —烷磺酰基, $(C_6—C_{12})$ —芳巯基,

(C₆—C₁₂)—芳亚磺酰基, (C₆—C₁₂)—芳磺酰基, (C₇—C₁₂)—芳烷基, (C₇—C₁₂)—芳烷亚磺酰基, (C₇—C₁₂)—芳烷磺酰基, 在以上基团的芳环上又可被 1—5 个相同的或不同的如下基团取代:

氢、羟基、卤素、氰基、三氟甲基、硝基、羧基、(C₁—C₈)—烷基、(C₃—C₈)—环烷基, (C₆—C₁₂)—芳基, (C₇—C₁₆)—芳烷基, (C₂—C₁₂)—链烯基, (C₂—C₁₂)—炔基, (C₁—C₈)—烷氧基, (C₁—C₆)—烷氧—(C₁—C₆)—烷基, (C₆—C₁₂)—芳氧基, (C₇—C₁₆)—芳烷氧基, —O—[CH₂]_xC₄H_{2x+1}—F₈, (C₁—C₁₂)—烷氧羰基, (C₃—C₈)—环烷氧羰基, (C₁—C₁₂)—烷羧基, (C₃—C₈)—环烷羧基,

氨甲酰基, N—(C₁—C₁₂)—烷胺甲酰基, N, N—二—(C₁—C₁₂)—烷胺甲酰基, N—(C₃—C₈)—环烷胺甲酰基, N, N—二—环—(C₃—C₈)—烷胺甲酰基, N—(C₁—C₁₀)—烷基—N—(C₃—C₈)—环烷胺甲酰基, N—((C₃—C₈)—环烷—(C₁—C₆)—烷基)胺甲酰基, N—(C₁—C₆)—烷基—N—((C₃—C₈)—环烷—(C₁—C₆)—烷基)胺甲酰基, N—(+)—去氢氢化松香醇基胺甲酰基, N—(C₁—C₆)—烷基—N—(+)—去氢氢化松香醇基胺甲酰基, N—(C₆—C₁₂)—芳胺甲酰基, N—(C₇—C₁₆)—芳烷胺甲酰基, N—((C₁—C₁₀)—烷基—N—(C₆—C₁₆)—芳胺甲

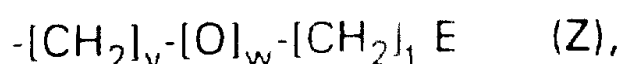
酰基, $N-(C_1-C_{10})$ —烷基— $N-(C_7-C_{16})$ —芳烷胺甲酰基,
 $N-((C_1-C_{10})$ —烷氧— (C_1-C_{10}) —烷基)—胺甲酰基, $N-$
 $((C_6-C_{16})$ —芳氧— (C_1-C_{10}) —烷基)—胺甲酰基, $N-$
 $((C_7-C_{16})$ —芳烷氧— (C_1-C_{10}) —烷基)—胺甲酰基, $N-(C_1-$
 $C_{10})$ —烷基— $N-((C_1-C_{10})$ —烷氧— (C_1-C_{10}) —烷基)—胺甲
酰基, $N-(C_1-C_{10})$ —烷基— $N-((C_6-C_{12})$ —芳氧— $(C_1-$
 $C_{10})$ —烷基)—胺甲酰基, $N-(C_1-C_{10})$ —烷基— $N-((C_7-$
 $C_{16})$ —芳烷氧— (C_1-C_{10}) —烷基)—胺甲酰基, $CON(CH_2)_h$, 其
中一个 CH_2 可被如下基团替代: O 、 S 、 $N-(C_1-C_8)$ —烷亚胺基,
 $N-(C_3-C_8)$ —环烷亚胺基, $N-(C_3-C_8)$ —环烷基— $(C_1-$
 $C_4)$ —烷亚胺基, $N-(C_6-C_{12})$ —芳亚胺基, $N-(C_7-C_{16})$ —
芳烷亚胺基或 $N-(C_1-C_4)$ —烷氧— (C_1-C_6) —烷亚胺基,
 h 为 3~7

氨基、 (C_1-C_6) —烷胺基, 二— (C_1-C_6) —烷胺基, $(C_3-$
 $C_8)$ —环烷胺基, $N-(C_6-C_{12})$ —芳胺基, $N-(C_7-C_{11})$ —芳
烷胺基, $N-(C_1-C_3)$ —烷基— (C_7-C_{11}) —芳烷胺基, $N-$
 (C_1-C_3) —烷基— (C_6-C_{12}) —芳胺基, (C_1-C_8) —烷氧胺基,
 (C_1-C_8) —链烷酰胺基, (C_3-C_8) —环烷酰胺基, (C_6-C_{12}) —
芳酰胺基, (C_7-C_{12}) —芳烷酰胺基, (C_1-C_8) —烷酰— $N-(C_1-$
 $C_6)$ —烷胺基, (C_3-C_8) —环烷酰— $N-(C_1-C_6)$ —烷胺基,

(C₆—C₁₂) —芳酰—N— (C₁—C₁₀) —烷基, (C₇—C₁₁) —芳酰—N— (C₁—C₆) —烷基,

(C₁—C₈) —链烷酰胺基— (C₁—C₄) —烷基, (C₃—C₈) —环烷酰胺基— (C₁—C₄) —烷基, (C₆—C₁₂) —芳烷酰胺基— (C₁—C₄) —烷基, 和 (C₇—C₁₂) —芳烷酰胺基— (C₁—C₄) —烷基,

R⁴ 为直链或支链 (C₇—C₂₀) —烷基, 其中可含有 1 或 2 个 C—C 复键, 或是 (C₁—C₈) —烷氧— (C₁—C₆) —烷基, (C₁—C₆) —烷氧— (C₁—C₄) —烷基— (C₁—C₄) —烷基, 或是式 Z 表示的一个基团:



其中 E 为式 F 表示的取代苯基



或是 (C₃—C₈) —环烷基, 式 Z 和 F 中

v=0、1、2、3, w=0、1, t=0、1, 但限制条件是, 若 w=1, v

不是零； R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 相同或不相同，为氢、氟、氯、氰基、三氟甲基、 (C_1-C_6) —烷基， (C_1-C_6) —烷氧基， $-O-[CH_2]_xC_6H_{2x+1-g}F_g$ ， $N-(C_1-C_8)$ —烷胺甲酰基， N,N —二— (C_1-C_8) —烷胺甲酰基， $N-(C_3-C_8)$ —环烷胺甲酰基，任选被氟、氯、三氟甲基、和 (C_1-C_6) —烷氧基取代的 (C_7-C_{11}) —苯胺甲酰基。

4. 权利要求 1 到 3 中的一项或多项的式 1 化合物，其中，

$Q=O$ ，

$X=O$ ；

$Y=CR^3$ ，

$m=0$

A 为 $-CHR^x-$ ，其中 R^x 为 α —氨基酸的 α —碳原子的取代基，尤其为氢，

$B=CO_2H$ ，

R^1 和 R^3 为氢，

R^2 为 $-CONR^5R^6$ 基，其中

R^5 为氢或 1、2 或 3 价生理可接受的阳离子，尤其是 Na^+ 、 K^+ 、

Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 或 $H_3N^+C(CH_2OH)_3$ (三羟甲胺盐)，

R^6 为式 I 所示的基团，但 $-SO_2H$ 除外，

$-G-K-[C-U]_r-D-W$

(II)

其中

G 为 $-\text{SO}_2-$,

K 为单键,

C 为单键,

U 为单键,

r 为 1,

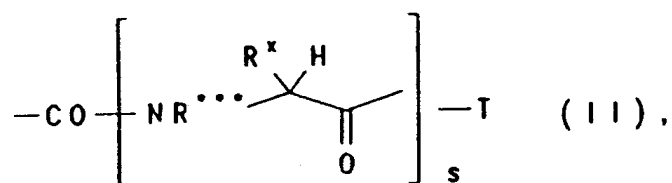
D 为单键或 (C_1-C_4) —链烷二基,

W 为氢或苯基, 其上可被 1, 2, 3, 4 或 5 个如下基团取代: 氟、

氯、腈基、三氟甲基、 (C_1-C_6) —烷基, 苯基, (C_1-C_6) —
烷氧基, 苯氧基、 $-\text{O}-[\text{CH}_2]_x\text{C}_t\text{H}_{2t+1-g}\text{F}_g$,

氮甲酰基, $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ —烷胺甲酰基, N, N —二— (C_1-C_8) —烷胺甲酰基, $\text{N}-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ —环烷胺甲酰基, $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ —烷基— $\text{N}-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ —环烷胺甲酰基, $\text{N}-((\text{C}_3-\text{C}_6)$ —环烷基— (C_1-C_4) 烷基) 胺甲酰基, $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ —烷基— $\text{N}-((\text{C}_3-\text{C}_6)$ 环烷基— (C_1-C_4) 烷基) 胺甲酰基, $\text{N}-(+)$ 去氢氢化松香醇基胺甲酰基, $\text{N}-(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ —苯胺甲酰基, N —苯基— (C_1-C_4) —烷胺甲酰基, $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ —烷基— N —苯胺甲酰基, $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ —烷基— N —苯基— (C_1-C_4) —烷胺甲酰基, $\text{N}-((\text{C}_1-\text{C}_6)$ —烷

氧—(C₁—C₆)—烷基) 胺甲酰基, N—(苯氧—(C₁—C₆)—烷基) 胺甲酰基, CON(CH₂)_h, 其中一个 CH₂ 基可被 O、N—(C₁—C₆)—烷基亚胺基替代, h 为 3~5, 或 通式 II 的氨基甲酰基取代



式中

R^x 为 α-氨基酸的取代基, 这些氨基酸有 L—和 D—氨基酸

s 为 1、2、3、4 或 5,

T 为 OH、OR 或 NR^{*}R^{**}, 其中

R^{***} 为氢或 (C₁—C₄)—烷基,

R^{*} 和 R^{**} 相同或不相同, 为氢、苯基、苄基、苯乙基、(C₁—C₈)—烷基、(C₃—C₆)—环烷基、(+)-去氢氢化松香醇基, (C₁—C₈)—烷氧—(C₁—C₈)—烷基, (C₇—C₁₂)—苯烷氧基—(C₁—C₈)—烷基, (C₆—C₁₂)—苯氧—(C₁—C₈)—烷基, 或

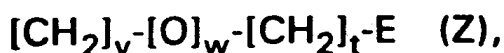
R^{*} 和 R^{**} 共同代表—[CH₂]_h, 其中一个 CH₂ 基可被如下基团替代:

O, S, SO, SO₂, N—酰亚胺基, N—(C₁—C₁₀)—烷氧羰亚胺基,

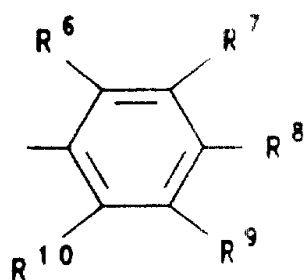
N—(C₁—C₈)—烷亚胺基, N—(C₃—C₈) 环烷亚胺基, N—(C₃—C₈) 环烷基—(C₁—C₄)—烷亚胺基, N—苯亚胺基, N—苄亚胺基或 N—(C₁—C₄)—烷氧—(C₁—C₆)—烷亚胺基, h 为 3~5; (C₁—C₈)—链烷酰胺基, (C₃—C₈)—环烷酰胺基, (C₆—C₁₂)—苯胺基, (C₇—C₁₁)—苯烷酰胺基, (C₁—C₈)—烷酰基—N—(C₁—C₁₀)—烷胺基, (C₃—C₆)—环烷酰—N—(C₁—C₆)—烷胺基, 苯甲酰—N—(C₁—C₁₀)—烷胺基, (C₇—C₁₁)—苯烷酰—N—(C₁—C₆)—烷胺基,

(C₁—C₁₀)—链烷酰胺基—(C₁—C₂)—烷基, (C₃—C₈)—环烷酰胺基—(C₁—C₂)—烷基, 苯甲酰胺基—(C₁—C₂)—烷基, (C₇—C₁₄)—苯烷酰胺基—(C₁—C₂)—烷基, 在那些含苯环的基团上, 苯环可被如下基团取代: 氢、羟基、氟、氯、三氟甲基、(C₁—C₆)—烷基, (C₁—C₈)—烷氧基,

R⁴ 为直链或支链 (C₇—C₁₂)—烷基, 链上可含有 1 个或 2 个 C—C 复键, 或为 (C₁—C₄)—烷氧—(C₁—C₆)—烷基, (C₁—C₄)—烷氧—(C₁—C₄)—烷氧—(C₁—C₄)—烷基, 或式 Z 所示的基团:



其中 E 为式 F 所示的取代苯基或 (C₃—C₈)—环烷基,



(F),

式中 $v=0, 1, 2$ 或 3 , $w=0$, $t=0$, R^6, R^7, R^8, R^9 和 R^{10} 相同或不相同, 且为氢、氟、氯、氰基、三氟甲基、 (C_1-C_6) —烷基, (C_1-C_6) —烷氧基, $[-O-(CH_2)]_x C_f H_{2f+1-g} F_g$, $N-(C_1-C_8)$ —烷胺甲酰基, N, N —二 (C_1-C_8) —烷胺甲酰基, $N-(C_3-C_8)$ —环烷胺甲酰基, 任选地被氟、氯、三氟甲基、和 (C_1-C_6) —烷氧基取代的 (C_7-C_{11}) —苯胺甲酰基, 和

n 为 0 ,

f 为 $1\sim 5$,

g 为 $0, 1\sim (2f+1)$,

x 为 0 或 1 。

5. 用作制备治疗纤维化疾病和 (或) 作为胶原生物合成抑制剂的

的药物的权利要求 1 到 4 的一项或多项中的化合物。

6. 用作抑制脯氨酸羟化酶的按权利要求 1 到 4 的一项或多项中的化合物。

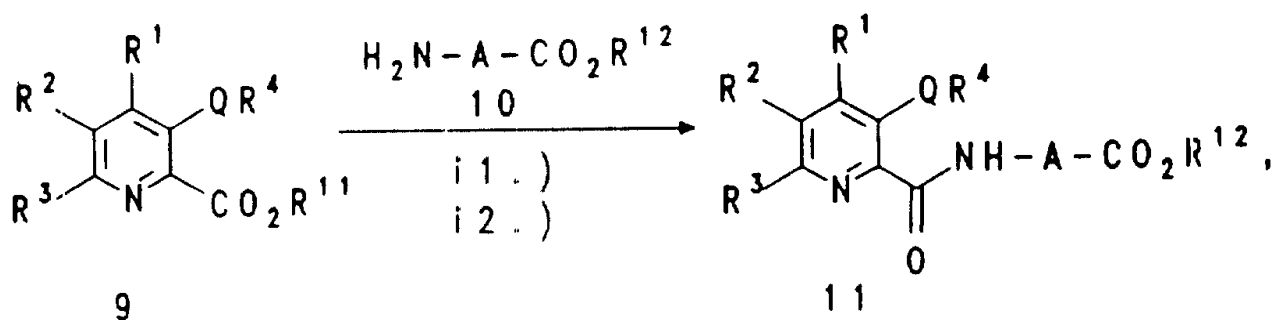
7. 用作药物的权利要求 1 到 4 的一项或多项中的化合物。

8. 含有权利要求 1 到 4 中一项或多项的一种或多种通式 1 的化合物的药物。

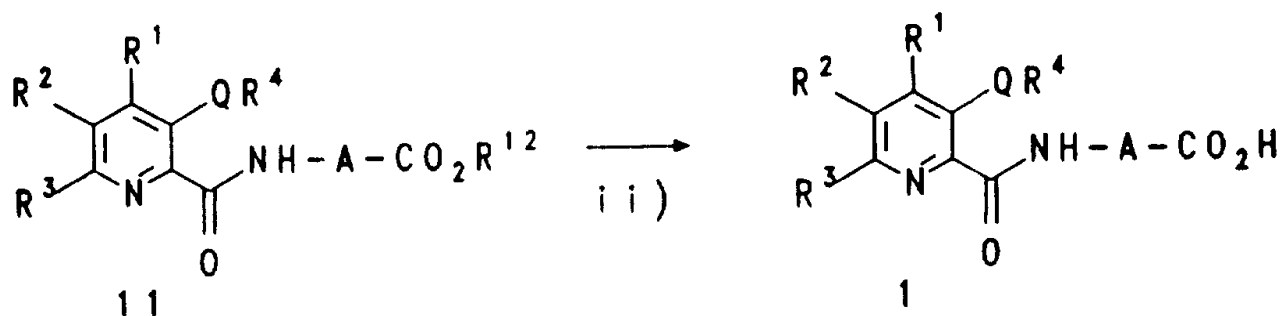
9. 权利要求 1 到 4 的通式 1 化合物的制备方法, 式中 A 为取代的亚烷基, B 为 CO_2H , Y 为 CR^3 和 $m=0$ 和 1, 其中

i1) 式 9 的吡啶—2—羧酸 ($\text{R}^{11}=\text{H}$) 与式 10 的氨基酯反应生成式 1 的酰胺基酯, 或

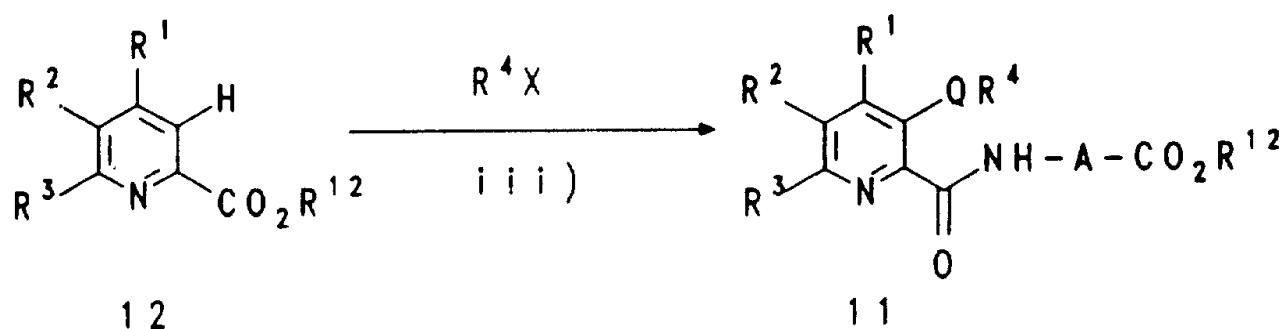
i2) 式 9 的吡啶—2—羧—酸酯 ($\text{R}^{11}=\text{低碳烷基}$) 在氨解条件下生成式 1 的化合物:



ii) 式 11 化合物经水解制备式 1 化合物

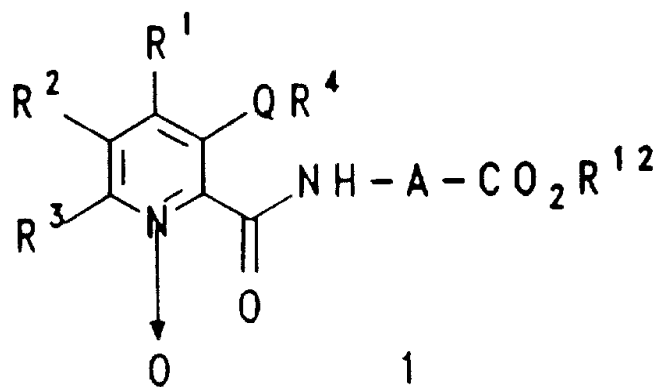


iii) 式 12 化合物用 R^4X 烷化, 制备式 11 化合物,



其中 X 为离去基团, 尤其是卤素、 OSO_2Me 或 OSO_2 —苯基, 并且任选地

iV) 若 $Q=O$ 和 NR^Y , 式 1 化合物转变为吡啶—N—氧化物 (1')



说 明 书

取代的杂环羧酸酰胺、其制法和药物用途

本发明涉及取代的杂环羧酸酰胺、其制备方法和作为脯氨酸—4—羟化酶抑制剂的用途，以及作为治疗纤维化疾病的药物的用途。

抑制脯氨酸—和赖氨酸羟化酶的抑制剂通过影响胶原特异的羟化反应而对胶原生物合成有非常选择性的阻断作用。在此过程中，与蛋白结合的脯氨酸或赖氨酸分别被脯氨酸—或赖氨酸羟化酶羟化。该反应若被抑制剂阻断，无功能的低羟化的胶原分子则生成，从而只有极少量的胶原分子可由细胞中释放到细胞外空间中。此外，低羟化有胶原不能构建胶原基质，非常容易发生蛋白水解而分解。该效应的结果是使细胞外贮存的胶原总量减低了。

因此，脯氨酸羟化酶抑制剂是适于治疗如下疾病的物质，即与胶原的贮积有至关重要作用的病症，属于这类的疾病有肺、肝和皮肤纤维组织形成（硬皮病）以及动脉硬化。

已知脯氨酸羟化酶可有效地被吡啶—2, 4—和—2, 5—二羧酸抑制（K, Majamaa 等, Eur. J. Biochem. 138: (1984) 239—245）。

这些化合物在细胞培养时只有在非常高浓度时才是有作用的抑制剂 (Tschank. G 等, Biochem. J. 238 (1987) 625—633)。吡啶—2, 4—(5)—二羧酸的前药也是已知的。这些在德国的老专利 P4233124. 3、P42 38 506. 7 和 P. 4209424. 0 中叙述了。

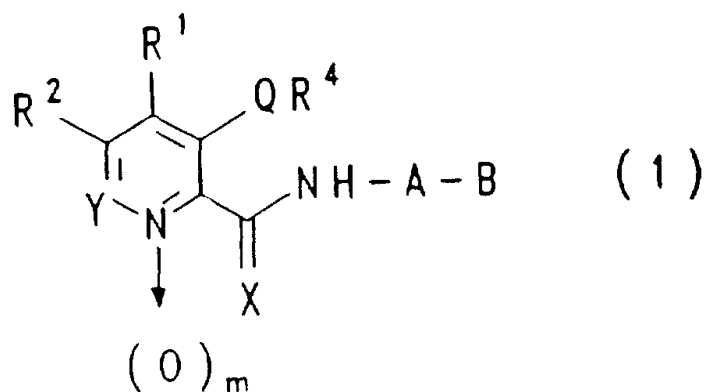
N-草酰甘氨酸作为脯氨酸 4-羟化酶抑制剂在 J. Med. chem. 1992, 35; 2652—2658 中和 EP-A-0457163 (Baoder 等) 中是已知的。

羟基异喹啉—和羟基喹啉羧酸甘氨酸酰胺在 Biochem. Soc. Trans. 1991. 19: 812—815 (Franklin 等) 是已知的。

现在意外地发现，在杂环羧酸酰胺的酰胺基的邻位有醚—、硫醚—或氮—基取代基或在酰胺基的对位有一个酸性基时是脯氨酸—4—羟化酶的非常强效的抑制剂。

本发明的式 I 羧酸在体内可抑制胶原的生物合成。在同时提交的文本 HOE 94/F077 中叙述了本发明的式 I 羧酸的相应的酯类前药。

本发明化合物相应于通式 1:



式中

Q 为 O、S 或 NR^Y ,

X 为 O 或 S,

Y 为 $\text{C}-\text{R}^3$ 或 N,

m 为 0 或 1

A 为 (C_1-C_4) —亚烷基, 任选地被 1 个或 2 个如下取代基取代: 卤素、氰基、硝基、三氟甲基、 (C_1-C_6) —烷基、 (C_1-C_6) —羟烷基、 (C_1-C_6) —烷氧基, $-\text{O}-[\text{CH}_2]_x-\text{C}_f\text{H}_{2f+1-g}\text{Hal}_g$, 尤其是 (C_1-C_8) —氟烷氧基, (C_1-C_8) —氟链烯氧基, (C_1-C_8) —氟炔氧基, $-\text{OCF}_2\text{Cl}$ 或 $-\text{O}-\text{CF}_2\text{CHFCl}$, (C_1-C_6) —烷基硫基, (C_1-C_6) —烷基亚磺酰基, (C_1-C_6) —烷基磺酰基, (C_1-C_6) —烷基羰基, (C_1-C_6) —烷氧羰基, 氨基甲酰基, $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ —烷基氨基甲酰基, N , N —二— (C_1-C_4) —烷基氨基甲酰基, (C_1-C_6) —烷基羰氧基, (C_3-C_8) —环烷基, 苯基, 苄基, 苯氧基, 苄氧基, 苯胺基, N —甲基苯胺基, 苯硫基, 苯磺酰基, 苯亚磺酰基, 氨基磺酰基, $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ —烷基氨基磺酰基, N , N —二— (C_1-C_4) —烷基氨基磺酰基或

被一个以下基团取代的 (C_1-C_4) —亚烷基: 取代的 $(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ —芳氧基, $(\text{C}_7-\text{C}_{11})$ —芳烷氧基, $(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ —芳基或 $(\text{C}_7-\text{C}_{11})$ —

芳烷基，在其芳基上可有 1、2、3、4 或 5 个相同的或不同的如下取代基团：卤素、氟基、硝基、三氟甲基、 (C_1-C_6) —烷基， (C_1-C_6) —烷氧基， $-O-[CH_2]_x-C_fH_{2f+1-g}Hal_g$ ， $-OCF_2Cl$ ， $-O-CF_2-CHFCl$ ， (C_1-C_6) —烷基巯基， (C_1-C_6) —烷基亚磺酰基， (C_1-C_6) —烷基磺酰基， (C_1-C_6) —烷基羰基， (C_1-C_6) —烷氧羰基，氨基甲酰基， $N-(C_1-C_4)$ —烷基胺甲酰基， N,N —二— (C_1-C_4) —烷基氨基甲酰基， (C_1-C_6) —烷基羧基， (C_3-C_8) —环烷基，氨基磺酰基， $N-(C_1-C_4)$ —烷基氨基磺酰基或 N,N —二— (C_1-C_4) —烷基氨基磺酰基，或

为被取代基 R^x 取代的 (C_1-C_4) —亚烷基， R^x 带有 α —氨基酸的 α —碳原子， α —氨基酸为天然 L—氨基酸或其 D—异构体；

B 为一种酸性基团，选自 $-CO_2H$ ， $-CONHCOR'''$ ， $-CONHSOR'''$ ， $CONHSO_2R'''$ ， $-NHSO_2CF_3$ ，四唑基、咪唑基或 3—羟基异噁唑基，其中 R''' 为芳基，杂芳基， (C_3-C_7) —环烷基或 (C_1-C_4) —烷基，任选地被如下基团作单取代： (C_6-C_{12}) —芳基、杂芳基，OH、SH、 (C_1-C_4) —烷基， (C_1-C_4) —烷氧基， (C_1-C_4) —硫代烷基，—亚磺酰基，或—磺酰基， CF_3 ，Cl、Br、F、I、 $-NO_2$ 、 $-COOH$ 、 (C_2-C_5) —烷氧羰基， NH_2 ，单—或二— (C_1-C_4) —烷基氨基或 (C_1-C_4) —全氟烷基，

R^1 和 R^3 相同或不相同，为氢， (C_1-C_8) —烷基， (C_1-C_8) —烷氧基，卤素，尤其是氟、氯或溴，腈基，羟基，氨基，任选被 $(C_1-$

C₆) —烷基作单—或双取代, 或为羟基—(C₁—C₆) —烷基, (C₁—C₆) —烷羰氧基,

R² 为羧酸的电子等排物基团, 尤其为 2—咪唑基, 5—四唑基, 3—羟基吡唑基, 3—羟基异噻唑基, 3—羟基异恶唑基或是—[CH₂]_p—CONR⁵R⁶ 基, 其中

p=0、1、2、3 或 4,

R⁵ 为氢, (C₁—C₆) —烷基或 N—保护基如 (C₁—C₈) —链烷酰基, (C₁—C₆) —烷基氨基甲酰基, (C₁—C₆) —烷氧羰基, 苄基羰基, (C₁—C₁₀) —酰氧—(C₁—C₆) —烷基, 优选为 (C₁—C₁₀) —链烷酰氧—(C₁—C₆) —烷基, 苯甲酰氧—(C₁—C₆) —烷基, 苄氧羰氧—(C₁—C₆) —烷基, 或 (C₁—C₆) —烷氧羰氧基—(C₁—C₆) —烷基, 一种 1、2、3 或 4 价生理可接受的阳离子, 尤其是 Na⁺, K⁺, Mg²⁺, Ca²⁺, Al³⁺ 或铵离子, 任选地被 1—3 个如下基团取代: (C₁—C₈) —羟烷基, (C₁—C₄) —烷基—(C₁—C₈) —烷基, 苯基, 苄基或 (C₁—C₈) —烷基, 在其上可被羟基或 (C₁—C₄) —烷氧基或—碱性氨基酸衍生物衍生物的阳离子作 1—3 次取代,

R⁶ 为式 I 的一个基, 但—SO₂H 除外,



式中

G 为 —SO— 、 $\text{—SO}_2\text{—}$ 或 —CO— ，

K 为一个键或 $\text{—NR}^7\text{—}$ ，

C 为一个键或为直链或支链的脂族 ($\text{C}_1\text{—C}_{16}$) — 烷二基，或环脂族 ($\text{C}_3\text{—C}_{10}$) — 烷二基，直链或支链 ($\text{C}_2\text{—C}_{16}$) — 链烯二基或环烯二基，($\text{C}_2\text{—C}_{16}$) — 炔二基，或 ($\text{C}_2\text{—C}_{16}$) — 烯炔二基，在每个基团上可含一个或多个 C—C 复键，

U 为一个键、氢或选自如下的含杂原子的基团： —CO— ， —O— ， $(\text{CO})\text{—}$ ， $\text{—}(\text{CO})\text{—O—}$ ， $(\text{CO})\text{NR—}$ ， $\text{—NR—}(\text{CO})\text{—}$ ， —O— ， —SO— ， $\text{—SO}_2\text{—}$ ， NR— ，其中 R 为 ($\text{C}_1\text{—C}_3$) — 烷基或氢，

r 为 1、2、3 或 4，

D 为一个键、氢或一直链或支链脂族 ($\text{C}_1\text{—C}_{10}$) — 烷二基，直链或支链 ($\text{C}_2\text{—C}_{10}$) — 烯二基，($\text{C}_2\text{—C}_{10}$) — 炔二基，或 ($\text{C}_2\text{—C}_{10}$) — 烯炔二基，每个上面也可有一个或多个 C—C 复键，

W 为一个键，氢或 ($\text{C}_3\text{—C}_{10}$) 环脂族的烷基，烯基，炔基或烯炔基，($\text{C}_6\text{—C}_{16}$) — 芳基或 5- 或 6- 员杂芳基，其中当 C 不是单键时或当 D 和 (或) W 不是单键时，变量 C, D 或 W 中至少一个不是单键并且 U 为一杂原子基，和

C, D 和 (或) W: 若它们不是单键或氢时，尤其可被多至 5 个相同

或不同的如下取代基取代：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_3-C_8) 环烷基— (C_1-C_{12}) —烷基， (C_3-C_8) 环烷氧基， (C_3-C_8) 环烷基— (C_1-C_{12}) —烷氧基， (C_3-C_8) 环烷氧基— (C_1-C_{12}) —烷基， (C_3-C_8) 环烷氧基— (C_1-C_{12}) —烷氧基， (C_3-C_8) 环烷基— (C_1-C_8) —烷基— (C_1-C_6) —烷氧基， (C_3-C_8) 环烷基— (C_1-C_8) —烷氧基— (C_1-C_6) 烷基， (C_3-C_8) 环烷氧基— (C_1-C_8) —烷氧基— (C_1-C_6) —烷基， (C_3-C_8) 环烷氧基— (C_1-C_8) —烷氧基— (C_1-C_8) 烷氧基， (C_6-C_{12}) —芳基 (C_7-C_{16}) —芳烷基， (C_2-C_{12}) —链烯基， (C_2-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_1-C_{12}) —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_6-C_{12}) —芳氧基— (C_1-C_6) —烷氧基， (C_7-C_{16}) —芳烷氧基— (C_1-C_6) —烷氧基， (C_1-C_8) —羟烷基， (C_6-C_{16}) —芳氧基— (C_1-C_8) —烷基， (C_7-C_{16}) —芳烷氧基— (C_1-C_8) —烷基， (C_6-C_{12}) —芳氧基— (C_1-C_8) —烷氧— (C_1-C_6) —烷基， (C_7-C_{12}) —芳烷氧基— (C_1-C_8) —烷氧基— (C_1-C_6) —烷基， $-O-[CH_2]_x-C_tH_{2t+1-g}F_g$ ， $-OCF_2Cl$ ， $-OCF_2-F_g$ ，

(C_1-C_{12}) —烷基羰基， (C_3-C_8) —环烷羰基， (C_6-C_{12}) —芳基羰基， (C_7-C_{16}) —芳烷羰基，肉桂酰基， (C_2-C_{12}) —链烯羰基， $(C_2-$

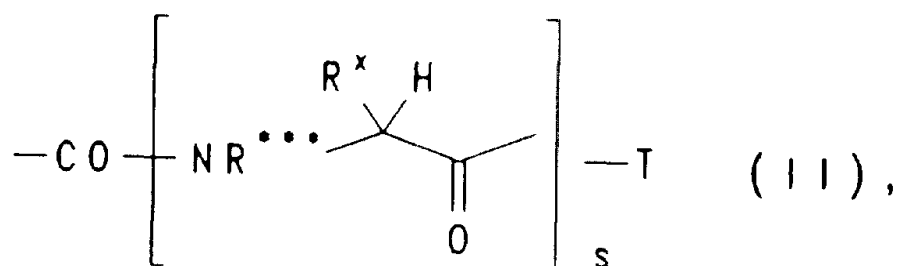
C_{12}) —炔羰基,

$(C_1—C_{12})$ —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, $(C_3—C_{10})$ —环烷氧羰基, $(C_2—C_{12})$ —链烯氧羰基, $(C_2—C_{12})$ —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, $(C_2—C_{12})$ —链烯羰氧基, $(C_2—C_{12})$ —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, $(C_2—C_{12})$ —链烯氧羰氧基, $(C_2—C_{12})$ —炔氧羰氧基,

氮甲酰基, $N—(C_1—C_{12})$ —烷基氮甲酰基, $N, N—二—(C_1—C_{12})$ —烷基氮甲酰基, $N—(C_3—C_8)$ —环烷基氮甲酰基, $N, N—二—(C_3—C_8)$ —环烷基氮甲酰基, $N—(C_1—C_{10})$ —烷基— $N—(C_3—C_8)$ —环烷基氮甲酰基, $N—((C_3—C_8)$ —环烷基— $N—(C_1—C_6)$ —烷基)—基氮甲酰基, $N—(C_1—C_6)$ —烷基— $N—(C_3—C_8)$ —环烷基— $(C_1—C_6)$ —烷基—氮甲酰基, $N—(+)$ 去氢氢化松香醇基氮甲酰基, $N—(C_1—C_6)$ —烷基— $N—(+)$ 去氢氢化松香醇基氮甲酰基, $N—(C_6—C_{12})$ —芳胺甲酰基, $N—(C_7—C_{16})$ —芳烷胺甲酰基, $N—(C_1—C_{10})$ —烷基— $N—(C_6—C_{16})$ —芳胺甲酰基, $N—(C_1—C_{10})$ —烷基— $N—(C_7—C_{16})$ —芳烷胺甲酰基, $N—$

(C_1-C_{10}) —烷氧基— (C_1-C_{10}) —烷基) 氮甲酰基, $N-(C_6-C_{16})$ —芳氧基— (C_1-C_{10}) —烷基)—氮甲酰基, $N-(C_7-C_{16})$ —芳烷氧基— (C_1-C_{10}) —烷基) 氮甲酰基, $N-(C_1-C_{10})$ —烷基— $N-(C_1-C_{10})$ —烷氧基)— (C_1-C_{10}) —烷基) 氮甲酰基, $N-(C_1-C_{10})$ —烷基— $N-(C_6-C_{12})$ —芳氧基— (C_1-C_{10}) —烷基) 氮甲酰基, $N-(C_1-C_{10})$ —烷基— $N-(C_7-C_{16})$ —芳烷氧基— (C_1-C_{10}) —烷基) 氮甲酰基, $CON(CH_2)_h$, 式中一个 CH_2 可被如下基团替代: O , S , $N-(C_1-C_8)$ —烷亚胺基, $N-(C_3-C_8)$ —环烷亚胺基, $N-(C_3-C_8)$ —环烷基— (C_1-C_4) —烷亚胺基, $N-(C_6-C_{12})$ —芳亚胺基, $N-(C_7-C_{16})$ —芳烷亚胺基或 $N-(C_1-C_4)$ —烷氧基— (C_1-C_6) —烷亚胺基, h 为 3 到 6, 或 C , D 和 (或) W 被一个通式 II 的胺甲酰基取代:



其中

R^x 为 α -氨基酸的取代基, 属于这种氨基酸的有 L-和 D-氨基酸,
S 为 1, 2, 3, 4 或 5,

T 为 OH, OR 或 NR^*R^{**} , 其中

R^{***} 为氢或 (C_1-C_4) -烷基,

R^* 和 R^{**} 相同或不相同, 为氢, (C_6-C_{12}) 芳基, (C_7-C_{11}) 芳烷基,
 (C_1-C_8) 烷基, (C_3-C_8) 环烷基, (+)-去氢氢化松香醇基, (C_1-C_8) 烷氧基— (C_1-C_8) -烷基, (C_7-C_{12}) -芳烷氧基— (C_1-C_8) -烷基, (C_6-C_{12}) 芳氧基— (C_1-C_8) 烷基, (C_1-C_{10}) 链烷酰基, 任选取代的 (C_7-C_{16}) 芳烷酰基, 任选取代的 (C_6-C_{12}) 芳酰基, 或

R^* 和 R^{**} 共同代表 $-[CH_2]_h$, 其中 CH_2 基可被如下基团替代: O, S, SO, SO_2 , N-酰亚胺基, N— (C_1-C_{10}) -烷氧羰亚胺基, N— (C_1-C_8) -烷亚胺基, N— (C_3-C_8) -环烷亚胺基, N— (C_3-C_8) -环烷基— (C_1-C_4) 烷亚胺基, N— (C_6-C_{12}) -芳亚胺基, N— (C_7-C_{16}) -芳烷亚胺基或 N— (C_1-C_4) -烷氧— (C_1-C_6) -烷亚胺基,
h 为 3 到 7, 或 C, D 和 (或) W 被以下基团取代:

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

$\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ —烷基— $\text{N}-(\text{C}_7-\text{C}_{16})$ —芳烷基氨基甲酰氧基, $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ —烷基氨基甲酰氧基, $\text{N}-(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ —芳氧基— $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ —烷基氨基甲酰氧基, $\text{N}-(\text{C}_7-\text{C}_{16})$ —芳烷氧基— $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ —烷基氨基甲酰氧基, $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ —烷基— $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ —烷氧基— $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ —烷基氨基甲酰氧基, $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ —烷基— $\text{N}-(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ —芳氧基— $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ —烷基氨基甲酰氧基, $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ —烷基— $\text{N}-(\text{C}_7-\text{C}_{16})$ —芳烷氧基— $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ —烷基氨基甲酰氧基,

氨基, $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ —烷胺基, 二 $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ —烷胺基, (C_3-C_8) —环烷胺基, $(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ —链烯胺基, $(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ —炔胺基, $\text{N}-(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ —芳胺基, $\text{N}-(\text{C}_7-\text{C}_{11})$ —芳烷胺基, N —烷基—芳烷胺基, N —烷基—芳胺基, $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ —烷氧胺基, $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ —烷氧基— $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ —烷胺基,

$(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ —烷酰胺基, (C_3-C_8) —环烷酰胺基, $(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ —芳酰胺基, $(\text{C}_7-\text{C}_{16})$ —芳烷酰胺基, $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ —烷酰基— $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ —烷胺基, (C_3-C_8) —环烷酰基— $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ —烷胺基, $(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ —芳酰基— $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ —烷胺基, $(\text{C}_7-\text{C}_{11})$ —芳烷酰基— $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ —烷胺基,

(C_1-C_{12}) —烷酰胺基— (C_1-C_8) —烷基, (C_3-C_8) —环烷酰胺基— (C_1-C_8) —烷基, (C_6-C_{12}) —芳酰胺基— (C_1-C_8) —烷基, (C_7-C_{16}) —芳烷酰胺基— (C_1-C_8) —烷基, 氨基— (C_1-C_{10}) —烷基, N— (C_1-C_{10}) —烷胺基— (C_1-C_{10}) —烷基, N, N—二— (C_1-C_{10}) —烷胺基— (C_1-C_{10}) —烷基, (C_3-C_8) —环烷胺基— (C_1-C_{10}) —烷基, (C_1-C_{12}) —烷巯基, (C_1-C_{12}) —烷亚磺酰基, (C_1-C_{12}) —烷酰磺基, (C_6-C_{12}) —芳巯基, (C_6-C_{12}) —芳亚磺酰基,

(C_6-C_{12}) —芳磺酰基, (C_7-C_{16}) —芳烷巯基, (C_7-C_{16}) —芳烷亚磺酰基, (C_7-C_{16}) —芳烷磺酰基,

氨磺酰基, N— (C_1-C_{10}) —烷胺磺酰基, N, N—二— (C_1-C_{10}) —烷胺磺酰基, (C_3-C_8) —环烷胺磺酰基, N— (C_6-C_{12}) —芳胺磺酰基, N— (C_7-C_{16}) —芳烷胺磺酰基, N— (C_1-C_{10}) —烷基—N— (C_6-C_{12}) —芳胺磺酰基, N— (C_1-C_{10}) —烷基—N— (C_7-C_{16}) —芳烷胺磺酰基, (C_1-C_{10}) —烷基磺酰胺基, N— (C_1-C_{10}) —烷基— (C_1-C_{10}) —烷磺酰氨基, (C_7-C_{16}) —芳烷磺酰胺基, 或被 N— (C_1-C_{10}) —烷基— (C_7-C_{16}) —芳烷磺酰胺基取代, 其中取代基上的芳基又可被 1 到 5 个相同或不相同的如下基团取代:
 羟基, 卤素, 氰基, 三氟甲基, 硝基, 羧基, (C_1-C_{12}) —烷基,

(C₃—C₈) —环烷基, (C₆—C₁₂) —芳基, (C₇—C₁₆) —芳烷基, (C₁—C₁₂) —烷氧基, (C₁—C₁₂) —烷氧基—(C₁—C₁₂) —烷基, (C₁—C₁₂) —烷氧基—(C₁—C₁₂) —烷氧基, (C₆—C₁₂) —芳氧基, (C₇—C₁₆) —芳烷氧基, (C₁—C₈) —羟烷基,

(C₁—C₁₂) —烷基, (C₃—C₈) —环烷基, (C₆—C₁₂) —芳基, (C₇—C₁₆) —芳烷基,

(C₁—C₁₂) —烷氧基, (C₁—C₁₂) —烷氧基—(C₁—C₁₂) —烷氧基, (C₆—C₁₂) —芳氧基, (C₇—C₁₆) —芳烷氧基, (C₃—C₈) —环烷氧基, (C₂—C₁₂) —链烯氧基, (C₂—C₁₂) —炔氧基。

(C₁—C₁₂) —烷基, (C₃—C₈) —环烷基, (C₆—C₁₂) —芳基, (C₇—C₁₆) —芳烷基, 肉桂酰氧基, (C₂—C₁₂) —链烯基, (C₂—C₁₂) 炔基。

(C₁—C₁₂) —烷氧基, (C₁—C₁₂) —烷氧基—(C₁—C₁₂) —烷氧基, (C₆—C₁₂) —芳氧基, (C₇—C₁₆) —芳烷氧基, (C₃—C₈) —环烷氧基, (C₂—C₁₂) —链烯氧基, (C₂—C₁₂) —炔氧基,

氨甲酰基, $N-(C_1-C_{12})$ —烷胺甲酰基, N,N —二— (C_1-C_{12}) —
 烷胺甲酰基, $N-(C_3-C_8)$ —环烷胺甲酰基, N,N —二— (C_3-C_8) —
 C_8 —环烷胺甲酰基, $N-(C_1-C_{10})$ —烷基— $N-(C_3-C_8)$ —环
 烷胺甲酰基, $N-((C_3-C_8)$ —环烷基— (C_1-C_6) —烷基)—氨
 甲酰基, $N-(C_1-C_6)$ —烷基— $N-((C_3-C_8)$ —环烷基— $(C_1-$
 $C_6)$ —烷基)—氨甲酰基,

$N-(+)$ 去氢氢化松香醇基胺甲酰基, $N-(C_1-C_6)$ —烷基— $N-$
 $(+)$ 去氢氢化松香醇基胺甲酰基, $N-(C_6-C_{12})$ —芳胺甲酰基, $N-$
 (C_7-C_{16}) —芳烷胺甲酰基, $N-(C_1-C_{10})$ —烷基— $N-(C_6-$
 $C_{16})$ —芳胺甲酰基, $N-(C_1-C_{10})$ —烷基— $N-(C_7-C_{16})$ —芳烷
 胺甲酰基, $N-((C_1-C_{10})$ —烷氧基— (C_1-C_{10}) —烷基)胺甲酰
 基, $N-((C_6-C_{16})$ —芳氧基— (C_1-C_{10}) —烷基)—胺甲酰基,
 $N-((C_7-C_{16})$ —芳烷氧基— (C_1-C_{10}) —烷基)胺甲酰基, $N-$
 (C_1-C_{10}) —烷基— $N-((C_1-C_{10})$ —烷氧基)— (C_1-C_{10}) —烷
 基胺甲酰基, $N-(C_1-C_{10})$ —烷基— $N-((C_6-C_{12})$ —芳氧
 基)— (C_1-C_{10}) —烷基胺甲酰基, $N-(C_1-C_{10})$ —烷基— $N-$
 $((C_7-C_{16})$ —芳烷氧基)— (C_1-C_{10}) —烷基胺甲酰基, CON
 $(CH_2)_n$, 式中一个 CH_2 可被如下基团替代: O , S , $N-(C_1-C_8)$ —
 烷亚胺基, $N-(C_3-C_8)$ —环烷亚胺基, $N-(C_3-C_8)$ —环烷基—
 (C_1-C_4) —烷亚胺基, $N-(C_6-C_{12})$ —芳亚胺基, $N-(C_7-$
 $C_{16})$ —芳烷亚胺基或 $N-((C_1-C_4)$ —烷氧基— (C_1-C_6) —烷亚胺

基, h 为 3 到 7,

氨甲酰氧基, $N-(C_1-C_{12})$ —烷胺甲酰氧基, N, N —二— (C_1-C_{12}) —烷胺甲酰氧基, $N-(C_3-C_8)$ —环烷胺甲酰氧基, $N-(C_6-C_{16})$ —芳胺甲酰氧基, $N-(C_7-C_{16})$ —芳烷胺甲酰氧基, $N-(C_1-C_{10})$ —烷基— $N-(C_6-C_{12})$ —芳胺甲酰氧基, $N-(C_1-C_{10})$ —烷基— $N-(C_7-C_{16})$ —芳烷胺甲酰氧基, $N-((C_1-C_{10})$ —烷基—胺甲酰氧基, $N-((C_6-C_{12})$ —芳氧基— (C_1-C_{10}) —烷基—胺甲酰氧基, $N-((C_7-C_{16})$ —芳烷氧基— (C_1-C_{10}) —烷基—胺甲酰氧基, $N-(C_1-C_{10})$ —烷基— $N-((C_1-C_{10})$ —烷氧基— (C_1-C_{10}) —烷基—胺甲酰氧基, $N-((C_1-C_{10})$ —烷基— $N-((C_6-C_{12})$ —芳氧基— (C_1-C_{10}) —烷基—胺甲酰氧基, $N-(C_1-C_{10})$ —烷基— $N-((C_7-C_{16})$ —芳烷氧基— (C_1-C_{10}) —烷基—胺甲酰氧基,

氨基, (C_1-C_{12}) —烷胺基, 二— (C_1-C_{12}) —烷胺基, (C_3-C_8) —环烷胺基, (C_3-C_{12}) —链烯胺基, (C_3-C_{12}) —炔胺基, $N-(C_6-C_{12})$ —芳胺基, $N-(C_7-C_{11})$ —芳烷胺基, N —烷基—芳烷胺基, N —烷基—芳胺基, (C_1-C_{12}) —烷氧胺基, (C_1-C_{12}) —烷氧基— $N-(C_1-C_{10})$ —烷胺基,

(C₁—C₁₂) —链烷酰胺基, (C₃—C₈) —环烷酰胺基, (C₆—C₁₂) —芳酰胺基, (C₇—C₁₆) —芳基烷酰胺基, (C₁—C₁₂) —烷酰基—N—(C₁—C₁₀) —烷胺基, (C₃—C₈) —环烷酰基—N—(C₁—C₁₀) —烷胺基, (C₆—C₁₂) —芳酰基—N—(C₁—C₁₀) —烷胺基, (C₇—C₁₁) —芳烷酰基—N—(C₁—C₁₀) —烷胺基,

(C₁—C₁₂) —链烷酰胺基—(C₁—C₈) —烷基, (C₃—C₈) —环烷酰胺基—(C₁—C₈) —烷基, (C₆—C₁₂) —芳酰胺基—(C₁—C₈) —烷基, (C₇—C₁₆) —芳烷酰胺基—(C₁—C₈) —烷基, 氨基—(C₁—C₁₀) —烷基, N—(C₁—C₁₀) —烷胺基 (C₁—C₁₀) —烷基, N, N—二—(C₁—C₁₀) —烷胺基—(C₁—C₁₀) —烷基, (C₃—C₈) —环烷胺基—(C₁—C₁₀) —烷基,

(C₁—C₁₂) —烷巯基, (C₁—C₁₂) —烷亚磺酰基, (C₁—C₁₂) —烷磺酰基, (C₆—C₁₆) —芳巯基, (C₆—C₁₆) —芳亚磺酰基, (C₆—C₁₆) —芳磺酰基, (C₇—C₁₆) —芳烷巯基, (C₇—C₁₆) —芳烷亚磺酰基, (C₇—C₁₆) —芳烷磺酰基,

R⁷ 为氢, (C₁—C₈) —烷基, (C₆—C₁₂) —芳基, (C₇—C₁₁) —芳烷基, 杂芳基,

上面的基团可带有 1, 2, 或 3 个相同或不同的如下基团:

氟，氯，三氟甲基，腈基， (C_1-C_6) —烷基， (C_1-C_6) —烷氧基， (C_1-C_6) —烷胺甲酰基，二— (C_1-C_6) —烷胺甲酰基， (C_3-C_6) —环烷胺甲酰基， (C_1-C_6) —烷氧羰基，

R^4 为直链或支链 (C_7-C_{20}) —烷基， (C_6-C_{16}) —芳基， (C_7-C_{16}) —芳烷基，杂芳基或杂芳烷基，其中，这些基团可被一个或多个如下基团取代：

(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_2-C_{12}) —链烯羰基， (C_2-C_{12}) —炔羰基，

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_3-C_8) —环烷基— (C_1-C_{12}) —烷基， (C_3-C_8) —环烷氧基， (C_3-C_8) —环烷基— (C_1-C_{12}) —烷氧基， (C_3-C_8) —环烷氧基— (C_1-C_{12}) —烷基， (C_3-C_8) —环烷氧基— (C_1-C_{12}) —烷氧基， (C_3-C_8) —环烷基— (C_1-C_8) —烷基— (C_1-C_6) —烷氧基， (C_3-C_8) —环烷基— (C_1-C_8) —烷氧基— (C_1-C_6) —烷基， (C_3-C_8) —环烷氧基— (C_1-C_8) —烷氧基— (C_1-C_8) —烷基， (C_3-C_8) —环烷氧基— (C_1-C_8) —烷氧基— (C_1-C_8) —烷氧基， (C_6-C_{12}) —芳基， (C_7-C_{16}) —芳烷基， (C_2-C_{12}) —链烯基， (C_2-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_1-C_{12}) —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_6-C_{12}) —芳氧基— (C_1-C_6) —烷氧基, (C_7-C_{16}) —芳烷氧基— (C_1-C_6) —烷氧基, (C_1-C_8) —羟烷基, (C_6-C_{16}) —芳氧基— (C_1-C_8) —烷基, (C_7-C_{16}) —芳烷氧基— (C_1-C_8) —烷基, (C_6-C_{12}) —芳氧基— (C_1-C_8) —烷氧基— (C_1-C_6) —烷基, (C_7-C_{12}) —芳烷氧基— (C_1-C_8) —烷氧基— (C_1-C_6) —烷基, $-O-[CH_2]_x-C_6H_{2f+1}F_g$, $-OCF_2Cl$, $-OCF_2-CHF-$
 Cl ,

(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_2-C_{12}) —链烯羰基, (C_2-C_{12}) —炔羰基,

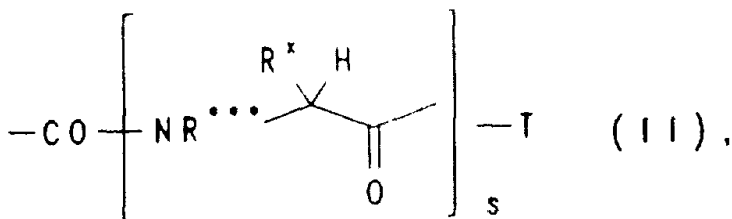
(C_1-C_{12}) —烷氧羰基, (C_1-C_{12}) —烷氧基— (C_1-C_{12}) —烷氧羰基,
 (C_6-C_{12}) —芳氧羰基, (C_7-C_{16}) —芳烷氧羰基, (C_3-C_{10}) —环烷氧羰基,
 (C_2-C_{12}) —链烯氧羰基, (C_2-C_{12}) —炔氧羰基,

(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_2-C_{12}) —链烯羰氧基,
 (C_2-C_{12}) —炔羰氧基,

(C₁—C₁₂)—烷氧羰氧基, (C₁—C₁₂)—烷氧基—(C₁—C₁₂)—烷氧羰氧基, (C₆—C₁₂)—芳氧羰氧基, (C₇—C₁₆)—芳烷氧羰氧基, (C₃—C₈)—环烷氧羰氧基, (C₂—C₁₂)—链烯氧羰氧基, (C₂—C₁₂)—炔氧羰氧基,

氨甲酰基, N—(C₁—C₁₂)—烷胺甲酰基, N, N—二—(C₁—C₁₂)—烷胺甲酰基, N—(C₃—C₈)—环烷胺甲酰基, N, N—二—(C₃—C₈)—环烷胺甲酰基, N—(C₁—C₁₀)—烷基—N—(C₃—C₈)—环烷胺甲酰基, N—((C₃—C₈)—环烷基—(C₁—C₆)—烷基)—胺甲酰基, N—(C₁—C₆)—烷基—N—(C₃—C₈)—环烷基—(C₁—C₆)—烷基)氨甲酰基, N—(+)-去氢氢化松香醇基胺甲酰基, N—(C₁—C₆)—烷基—N—(+)-去氢氢化松香醇基胺甲酰基, N—(C₆—C₁₂)—芳胺甲酰基, N—(C₇—C₁₆)—芳烷胺甲酰基, N—(C₁—C₁₀)—烷基—N—(C₆—C₁₆)—芳胺甲酰基, N—(C₁—C₁₀)—烷基—N—(C₇—C₁₆)—芳烷胺甲酰基, N—((C₁—C₁₀)—烷氧基—(C₁—C₁₀)—烷基)胺甲酰基, N—((C₆—C₁₆)—芳氧基—(C₁—C₁₀)—烷基)—胺甲酰基, N—((C₇—C₁₆)—芳烷氧基—(C₁—C₁₀)—烷基)胺甲酰基, N—(C₁—C₁₀)—烷基—N—((C₁—C₁₀)—烷氧基)—(C₁—C₁₀)—烷基)胺甲酰基, N—(C₁—C₁₀)—烷基—N—((C₆—C₁₂)—芳氧基)—(C₁—C₁₀)—烷基)胺甲酰基,

N—(C₁—C₁₀)—烷基—N((C₇—C₁₆)—芳烷氧基—(C₁—C₁₀)—
烷基)胺甲酰基, CON(CH₂)_h, 式中一个 CH₂ 可被如下基团替代: O,
S, N—(C₁—C₈)—烷亚胺基, N—(C₃—C₈)—环烷亚胺基, N—
(C₃—C₈)—环烷基—(C₁—C₄)—烷亚胺基, N—(C₆—C₁₂)—芳亚
胺基, N—(C₇—C₁₆)—芳烷亚胺基或 N—(C₁—C₄)—烷氧基—
(C₁—C₆)—烷亚胺基, h 为 3 到 6, 或被通式 II 的胺甲酰基取代



其中

R^x 为 α -氨基酸的取代基, 这种氨基酸有 L-和 D-氨基酸,

S 为 1, 2, 3, 4 或 5,

T 为 OH, OR 或 NR^*R^{**} , 其中

R^{***} 为氢或 (C_1-C_4) —烷基,

R^* 和 R^{**} 相同或不相同, 为氢, (C_6-C_{12}) —芳基, (C_7-C_{11}) —芳烷基, (C_1-C_8) —烷基, (C_3-C_8) —环烷基, $(+)$ —去氢氢化松香醇基, (C_1-C_8) —烷氧基— (C_1-C_8) —烷基, (C_7-C_{12}) —芳烷氧基— (C_1-C_8) —烷基, (C_6-C_{12}) —芳氧基— (C_1-C_8) —烷基, (C_1-C_{10}) —烷酰基, 任选取代的 (C_7-C_{16}) —芳烷酰基, 任选取代的 (C_6-C_{12}) —芳酰基, 或

R^* 和 R^{**} 共同代表 $-[CH_2]_h$, 其中 CH_2 基可被如下基团替代: O, S, SO, SO_2 , N—酰亚胺基, N— (C_1-C_{10}) —烷氧羰亚胺基, N— (C_1-C_8) —烷亚胺基, N— (C_3-C_8) —环烷亚胺基, N— (C_3-C_8) —环烷基— (C_1-C_4) —烷亚胺基, N— (C_6-C_{12}) —芳亚胺基, N— (C_7-C_{16}) —芳烷亚胺基或 N— (C_1-C_4) —烷氧— (C_1-C_6) —烷亚胺基, h 为 3 到 7, 或被以下基团取代:

氨甲酰氧基, N— (C_1-C_{12}) —烷胺甲酰氧基, N, N—二— (C_1-C_{12}) —烷胺甲酰氧基, N— (C_3-C_8) —环烷胺甲酰氧基, N— (C_6-C_{12}) —芳胺甲酰氧基, N— (C_7-C_{16}) —芳烷胺甲酰氧基, N— (C_1-C_{10}) —烷基—N— (C_6-C_{12}) —芳胺甲酰氧基, N— (C_1-C_{10}) —烷基—N— (C_7-C_{16}) —芳烷胺甲酰氧基, N— (C_1-C_{10}) —烷基—N— (C_6-C_{12}) —芳氧基— (C_1-C_{10}) —烷基—胺甲酰氧基, N— (C_7-C_{16}) —芳烷氧基— (C_1-C_{10}) —烷基—胺甲酰氧基, N— (C_1-C_{10}) —烷基—N— (C_1-C_{10}) —烷氧基— $(C_1-$

C_{10})—烷基) 胺甲酰氧基, N —(C_1 — C_{10})—烷基— N —(C_7 — C_{16})—芳氧基)—(C_1 — C_{10})—烷基) 胺甲酰氧基, N —(C_1 — C_{10})—烷基— N —((C_7 — C_{16})—芳氧基)—(C_1 — C_{10})—烷基) 胺甲酰氧基,

氨基, (C_1 — C_{12})—烷胺基, 二—(C_1 — C_{12})—烷胺基, (C_3 — C_8)—环烷胺基, (C_3 — C_{12})—链烯胺基, (C_3 — C_{12})—炔胺基, N —(C_6 — C_{12})—芳胺基, N —(C_7 — C_{11})—芳烷胺基, N —烷基—芳烷胺基, N —烷基—芳胺基, (C_1 — C_{12})—烷氧胺基, (C_1 — C_{12})—烷氧基— N —(C_1 — C_{10})—烷胺基,

(C_1 — C_{12})—烷酰胺基, (C_3 — C_8)—环烷酰胺基, (C_6 — C_{12})—芳酰胺基, (C_7 — C_{16})—芳烷酰胺基, (C_1 — C_{12})—烷酰基— N —(C_1 — C_{10})—烷胺基, (C_3 — C_8)—环烷酰基— N —(C_1 — C_{10})—烷胺基, (C_6 — C_{12})—芳酰基— N —(C_1 — C_{10})—烷胺基, (C_7 — C_{11})—芳烷酰基— N —(C_1 — C_{10})—烷胺基,

(C_1 — C_{12})—烷酰胺基— N —(C_1 — C_8)—烷基, (C_3 — C_8)—环烷酰胺基—(C_1 — C_8)—烷基, (C_6 — C_{12})—芳酰胺基— N —(C_1 — C_8)—烷基, (C_7 — C_{16})—芳烷酰胺基—(C_1 — C_8)—烷基, 氨基—(C_1 — C_{10})—烷基, N —(C_1 — C_{10})—烷胺基—(C_1 — C_{10})—烷基, N , N —二—(C_1 — C_{10})—烷胺基—(C_1 — C_{10})—烷基, (C_3 — C_8)—环烷胺

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， $(C_6—C_{12})$ —芳硫基， $(C_6—C_{12})$ —芳亚磺酰基，

$(C_6—C_{12})$ —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， $N—(C_1—C_{10})$ —烷胺磺酰基， $N, N—二—(C_1—C_{10})$ —烷胺磺酰基， $N—(C_3—C_8)$ —环烷胺磺酰基， $N—(C_6—C_{12})$ —芳胺磺酰基， $N—(C_7—C_{16})$ —芳烷胺磺酰基， $N—(C_1—C_{10})$ —烷基— $N—(C_6—C_{12})$ —芳胺磺酰基， $N—(C_1—C_{10})$ —烷基— $N—(C_7—C_{16})$ —芳烷胺磺酰基， $(C_1—C_{10})$ —烷基磺酰胺基， $N—((C_1—C_{10})—烷基)—(C_1—C_{10})—烷基磺酰胺基$ ， $(C_7—C_{16})$ —芳烷磺酰胺基，或被 $N—((C_1—C_{10})—烷基)—(C_7—C_{16})$ —芳烷磺酰胺基取代，其中取代基上的芳基又可被 1 到 5 个相同或不相同的如下基团取代：

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， $(C_1—C_{12})$ —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，

(C₁—C₁₂) — 烷羰基, (C₃—C₈) — 环烷羰基, (C₆—C₁₂) — 芳羰基,
 (C₇—C₁₆) — 芳烷羰基,
 (C₁—C₁₂) — 烷氧羰基, (C₁—C₁₂) — 烷氧基—(C₁—C₁₂) — 烷氧羰基,
 (C₆—C₁₂) — 芳氧羰基, (C₇—C₁₆) — 芳烷氧羰基, (C₃—C₈) —
 环烷氧羰基, (C₂—C₁₂) — 链烯氧羰基, (C₂—C₁₂) — 炔氧羰基。

(C₁—C₁₂) — 烷羧基, (C₃—C₈) — 环烷羧基, (C₆—C₁₂) — 芳羧基,
 (C₇—C₁₆) — 芳烷羧基, 肉桂酰氧基, (C₂—C₁₂) — 链烯羧基,
 (C₂—C₁₂) 炔羧基。

(C₁—C₁₂) — 烷氧羧基, (C₁—C₁₂) — 烷氧基—(C₁—C₁₂) — 烷氧羧基,
 (C₆—C₁₂) — 芳氧羧基, (C₇—C₁₆) — 芳烷氧羧基, (C₃—C₈) — 环烷氧羧基,
 (C₂—C₁₂) — 链烯氧羧基, (C₂—C₁₂) — 炔氧羧基,

氮甲酰基, N—(C₁—C₁₂) — 烷胺甲酰基, N, N—二—(C₁—C₁₂) —
 烷胺甲酰基, N—(C₃—C₈) — 环烷胺甲酰基, N, N—二—(C₃—C₈) —
 环烷胺甲酰基, N—(C₁—C₁₀) — 烷基—N—(C₃—C₈) — 环烷胺甲酰基,
 N—((C₃—C₈) — 环烷基—(C₁—C₆) — 烷基) — 胺甲酰基, N—(C₁—C₆) — 烷基—N—((C₃—C₈) — 环烷基—(C₁—C₆) — 烷基) — 氮甲酰基, N—(+) 去氢氢化松香醇基胺甲酰基,

$N-(C_1-C_6)-\text{烷基}-N-(+)-\text{去氢氢化松香醇基胺甲酰基}$, $N-(C_6-C_{12})-\text{芳胺甲酰基}$, $N-(C_7-C_{16})-\text{芳烷胺甲酰基}$, $N-(C_1-C_{10})-\text{烷基}-N-(C_6-C_{16})-\text{芳胺甲酰基}$, $N-(C_1-C_{10})-\text{烷基}-N-(C_7-C_{16})-\text{芳烷胺甲酰基}$, $N-((C_1-C_{10})-\text{烷氧基}-(C_1-C_{10})-\text{烷基})\text{胺甲酰基}$, $N-((C_6-C_{16})-\text{芳氧基}-(C_1-C_{10})-\text{烷基})\text{胺甲酰基}$, $N-((C_7-C_{16})-\text{芳烷氧基}-(C_1-C_{10})-\text{烷基})\text{胺甲酰基}$, $N-(C_1-C_{10})-\text{烷基}-N-((C_1-C_{10})-\text{烷氧基})-(C_1-C_{10})-\text{烷基})\text{胺甲酰基}$, $N-(C_1-C_{10})-\text{烷基}-N-((C_6-C_{12})-\text{芳氧基}-(C_1-C_{10})-\text{烷基})\text{胺甲酰基}$, $N-(C_1-C_{10})-\text{烷基}-N-((C_7-C_{16})-\text{芳烷氧基})-(C_1-C_{10})-\text{烷基})\text{胺甲酰基}$, $CON(CH_2)_h$, 式中一个 CH_2 可被如下基团替代: O, S, $N-(C_1-C_8)-\text{烷亚胺基}$, $N-(C_3-C_8)-\text{环烷亚胺基}$, $N-(C_3-C_8)-\text{环烷基}-(C_1-C_4)-\text{烷亚胺基}$, $N-(C_6-C_{12})-\text{芳亚胺基}$, $N-(C_7-C_{16})-\text{芳烷亚胺基}$ 或 $N-(C_1-C_4)-\text{烷氧基}-(C_1-C_6)-\text{烷亚胺基}$, h 为 3 到 7,

氨甲酰氧基 , $N-(C_1-C_{12})-\text{烷胺甲酰氧基}$, $N,N\text{-二}-(C_1-C_{12})-\text{烷胺甲酰氧基}$, $N-(C_3-C_8)-\text{环烷胺甲酰氧基}$, $N-(C_6-C_{16})-\text{芳胺甲酰氧基}$, $N-(C_7-C_{16})-\text{芳烷胺甲酰氧基}$, $N-(C_1-C_{10})-\text{烷基}-N-(C_6-C_{12})-\text{芳胺甲酰氧基}$, $N-(C_1-C_{10})-\text{烷基}-N-(C_7-C_{16})-\text{芳烷胺甲酰氧基}$, $N-((C_1-C_{10})-\text{烷基})$

胺甲酰氧基, $N-(C_6-C_{12})$ 芳氧基) — (C_1-C_{10}) 烷基) — 胺
 甲酰氧基, $N-(C_7-C_{16})$ 芳烷氧基 — (C_1-C_{10}) — 烷基) 胺甲
 酰氧基, $N-(C_1-C_{10})$ — 烷基 $N-(C_1-C_{10})$ 烷氧基) — $(C_1-$
 $C_{10})$ — 烷基) 胺甲酰氧基, $N-(C_1-C_{10})$ — 烷基 — $N-(C_6-$
 $C_{12})$ — 芳氧基) — (C_1-C_{10}) — 烷基) 胺甲酰氧基, $N-(C_1-$
 $C_{10})$ — 烷基 — $N-(C_7-C_{16})$ 芳烷氧基) — (C_1-C_{10}) — 烷
 基) 胺甲酰氧基,

氨基, (C_1-C_{12}) — 烷胺基, 二 — (C_1-C_{12}) — 烷胺基, (C_3-C_8) —
 环烷胺基, (C_3-C_{12}) — 链烯胺基, (C_3-C_{12}) — 炔胺基, $N-(C_6-$
 $C_{12})$ — 芳胺基, $N-(C_7-C_{11})$ — 芳烷胺基, N — 烷基 — 芳烷胺基,
 N — 烷基 — 芳胺基, (C_1-C_{12}) 烷氧胺基, (C_1-C_{12}) — 烷氧基 — $N-$
 (C_1-C_{10}) — 烷胺基,

(C_1-C_{12}) — 烷酰胺基, (C_3-C_8) — 环烷酰胺基, (C_6-C_{12}) — 芳酰
 胺基, (C_7-C_{16}) — 芳烷酰胺基, (C_1-C_{12}) — 烷酰基 — $N-(C_1-$
 $C_{10})$ — 烷胺基, (C_3-C_8) — 环烷酰基 — $N-(C_1-C_{10})$ — 烷胺基,
 (C_6-C_{12}) — 芳酰基 — $N-(C_1-C_{10})$ — 烷胺基, (C_7-C_{11}) — 芳烷酰
 基 — $N-(C_1-C_{10})$ — 烷胺基, (C_1-C_{12}) — 烷酰胺基 — (C_1-C_8) —
 烷基, (C_3-C_8) — 环烷酰胺基 — (C_1-C_8) — 烷基, (C_6-C_{12}) — 芳
 酰胺基 — (C_1-C_8) — 烷基, (C_7-C_{16}) — 芳烷酰胺基 — (C_1-C_8) —

烷基, 氨基—(C₁—C₁₀)—烷基, N—(C₁—C₁₀)—烷胺基—(C₁—C₁₀)—烷基, N, N—二—(C₁—C₁₀)—烷胺基—(C₁—C₁₀)—烷基, (C₃—C₈)—环烷胺基—(C₁—C₁₀)—烷基,

(C₁—C₁₂)—烷基, (C₁—C₁₂)—烷亚磺酰基, (C₁—C₁₂)—烷磺酰基, (C₆—C₁₆)—芳基, (C₆—C₁₆)—芳亚磺酰基, (C₆—C₁₆)—芳磺酰基, (C₇—C₁₆)—芳烷基, (C₇—C₁₆)—芳烷亚磺酰基, (C₇—C₁₆)—芳烷磺酰基,

R¹ 和 R⁴ 可形成—[CH₂]₀ 链, 该饱和链上的或具有一个 C=C 双键的不饱和链上的一个或二个 CH₂ 基可任选地被 O、S、SO、SO₂ 或 NR' 替代, O=3、4 或 5, 且

R^Y 为 (C₆—C₁₂)—芳基, (C₅—C₈)—烷基, (C₁—C₈)—烷氧—(C₁—C₈)—烷基, (C₇—C₁₂)—芳烷氧—(C₁—C₈)—烷基, (C₆—C₁₂)—芳氧—(C₁—C₈)—烷基, (C₁—C₁₀)—烷酰基, 任选取代的 (C₇—C₁₆)—芳烷酰基, 任选取代的 (C₆—C₁₂)—芳酰基。

若 Q 的意义为 NR^Y, 则 R⁴ 的含义为 R^Z, 其中 R^Y 和 R^Z 相同或不相同, 且为 (C₆—C₁₂)—芳基, (C₅—C₈)—烷基, (C₁—C₈)—烷氧—(C₁—C₈)—烷基, (C₇—C₁₂)—芳烷氧—(C₁—C₈)—烷基, (C₆—C₁₂)—芳氧—(C₁—C₈)—烷基, (C₁—C₁₀)—烷酰基, 任选取代的 (C₇—C₁₆)—芳烷酰基, 任选取代的 (C₆—C₁₂)—芳酰基, 或

R^Y 和 R^Z 共同代表 $[\text{CH}_2]_h$, 其中一个 CH_2 —基可被 O、S、N—酰亚胺基或 N— $(\text{C}_1\text{—C}_{10})$ —烷氧羰亚胺基替代, 并且

$$f=1\sim 8$$

$$g=0、1\sim (2f+1),$$

$$x=0\sim 3,$$

$$h=3\sim 6。$$

芳基—、芳氧基—、杂芳基—或杂芳氧基化合物可尤其理解为苯基—、联苯基—或萘基—或未取代的 5 负—和 6 负的, 且具有 1、2 或 3 个氮—、和 (或) 氧—和 (或) 硫原子的杂芳环, 如吡啶基—、哒嗪基—、嘧啶基—、吡嗪基—、咪唑基—、三唑基、噻吩基—、噁唑基—和噻唑基衍生物, 以及它们的苯并稠合衍生物, 卤素是指氟、氯、溴和碘, 尤其是氟、氯和溴。

本发明还包括通过 I 化合物的盐。

式 I 化合物的酸性基团可与碱性试剂一次、二次或三次成盐, 尤其是在基团 B、 R^2 和 R^4 上成盐。

所用的试剂例如是碱金属和碱土金属的周期表第 3、4 主族元素和过渡系统元素的醇盐、氢氧化物、在碳酸盐、碳酸氢盐、磷酸氢盐, 金属有机化物。

胺类, 任选被如下基团作 1—3 次取代: $(\text{C}_1\text{—C}_8)$ —羟烷基、 $(\text{C}_1\text{—C}_4)$ —烷氧— $(\text{C}_1\text{—C}_8)$ —烷基, 苯基, 苄基或 $(\text{C}_1\text{—C}_8)$ —烷基, 这些基团上又可被羟基或 $(\text{C}_1\text{—C}_4)$ —烷氧基作 1—3 次取代, 有

代表性的是三羟甲基氨基甲烷缓冲物, 2—氨基乙醇、3—氨基丙醇、羟氨、二甲基羟胺, 2—甲氧基乙胺、3—乙氧基丙胺和

碱性氨基酸及其衍生物, 如氨基酸酯, 组氨酸、精氨酸和赖氨酸及它们的衍生物, 以及

含有碱性基团的药物, 如阿米洛利, 维拉帕米及 β —阻滞剂。

本发明还涉及作为药用的式 I 化合物。

式 I 化合物优选为:

$Q=O$ 、

$X=O$ 、

$Y=N$ 或 CR^3

$m=0$

A 为 (C_1-C_3) —亚烷基, 任选地被卤素、氟基、三氟甲基、 (C_1-C_6) —烷基、 (C_1-C_6) —羟烷基、 (C_1-C_6) —烷氧基、 $-O-$
 $[CH_2]_x-C_tH_{2t+1-g}F_g$ 作单取代, 或

A 代表 $-CHR^X-$, R^X 为 α —氨基酸尤其是天然的 L—氨基酸和它的 D—异构体 的 α —碳原子的取代基

B 为 $-CO_2H$,

R^1 和 R^3 为氢,

R^2 为 $-CO-NR^5R^6$ 基, 其中

R^5 为氢, (C_1-C_6) —烷基或 N— 保护基如 (C_1-C_8) —链烷酰基, (C_1-C_6) —烷胺甲酰基, (C_1-C_6) —烷氧羰基, 苄基羰基, $(C_1-$

C_{10}) —酰氧— ($C_1—C_6$) —烷基, 优选为 ($C_1—C_{10}$) —链烷酰氧— ($C_1—C_6$) —烷基, 苯甲酰氧— ($C_1—C_6$) —烷基, 苄氧羰氧— ($C_1—C_6$) —烷基, 或 ($C_1—C_6$) —烷氧羰氧基— ($C_1—C_6$) —烷基, 1、2、3 或 4 价生理可接受的阳离子, 尤其是 Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Al^{3+} 或铵离子, 任选地被如下基团取代 1—3 次: ($C_1—C_8$) —羟烷基, ($C_1—C_4$) —烷氧— ($C_1—C_8$) —烷基, 苯基, 苄基或 ($C_1—C_8$) —烷基, 在其上可被羟基或 ($C_1—C_4$) —烷氧基取代 1—3 次, 或为一个碱性氨基酸衍生物的阳离子,

R^6 为式 I 的一个基, 但 $—SO_2H$ 除外,



式中

G 为 $—SO_2—$ 或 $—CO—$,

K 为一个键,

C 为一个键或为直链或支链的脂族 ($C_1—C_{12}$) —烷二基, 或直链或支链的 ($C_2—C_{12}$) —链烯二基, ($C_2—C_{12}$) —炔二基, 或 ($C_2—C_{12}$) —链烯炔二基, 链上可含有一个或多个 C—C 复键,

U 为一个键、氢或选自如下的杂原子基: $—(CO)NR—$, $—NR(CO)—$, $—O—$, $—SO—$, $—SO_2—$, 其中 R 为 ($C_2—C_3$) —烷基或氢,

r 为 1 或 2,

D 为一个键、氢或直链或支链脂族 (C_1 — C_8) — 烷二基, 直链或支链 (C_2 — C_8) — 链烯二基, 或 (C_2 — C_8) — 炔二基,

W 为一个键, 氢或 (C_3 — C_{10}) 环脂族的烷基, 链烯基, 炔基或烯炔基, (C_6 — C_{16}) — 芳基或 5- 或 6- 员杂芳基, 其中当 C 不是单键时或当 D 和 (或) W 不是单键时, 变量 C, D 或 W 中至少一个不是单键并且 U 为一杂原子基, 和

C, D 和 (或) W: 若它们不是单键或氢时, 尤其可被如下的直至 5 个相同或不同取代基取代: 羟基, 卤素, 氟基, 三氟甲基, 硝基, 羧基, (C_1 — C_{12}) — 烷基, (C_3 — C_8) 环烷基, (C_3 — C_8) 环烷基—(C_1 — C_{12}) — 烷基, (C_3 — C_8) 环烷氧基, (C_3 — C_8) 环烷基—(C_1 — C_{12}) — 烷氧基, (C_3 — C_8) 环烷氧基—(C_1 — C_{12}) — 烷基, (C_3 — C_8) 环烷氧基—(C_1 — C_{12}) — 烷氧基, (C_3 — C_8) 环烷基—(C_1 — C_8) — 烷基—(C_1 — C_6) — 烷氧基, (C_3 — C_8) 环烷基—(C_1 — C_8) — 烷氧基—(C_1 — C_6) — 烷基, (C_3 — C_8) 环烷氧基—(C_1 — C_8) — 烷氧基—(C_1 — C_6) — 烷基, (C_3 — C_8) 环烷氧基—(C_1 — C_8) — 烷氧基—(C_1 — C_8) 烷氧基, (C_6 — C_{12}) — 芳基, (C_7 — C_{16}) — 芳烷基, (C_2 — C_{12}) — 链烯基, (C_2 — 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_1 — C_{12}) — 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_6 — C_{12}) — 芳氧基—(C_1 —

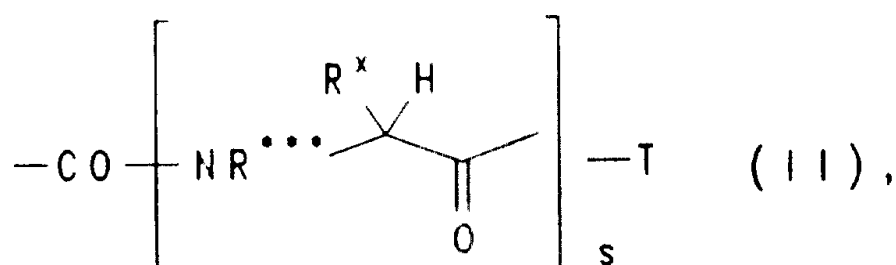
C_6) — 烷氧基, $(C_7—C_{16})$ — 芳烷氧基 — $(C_1—C_6)$ — 烷氧基, $(C_1—C_8)$ — 羟烷基, $(C_6—C_{16})$ — 芳氧基 — $(C_1—C_8)$ — 烷基, $(C_7—C_{16})$ — 芳烷氧基 — $(C_1—C_8)$ — 烷基, $(C_6—C_{12})$ — 芳氧基 — $(C_1—C_8)$ — 烷氧基 — $(C_1—C_6)$ — 烷基, $(C_7—C_{12})$ — 芳烷氧基 — $(C_1—C_8)$ — 烷氧基 — $(C_1—C_6)$ — 烷基, —O— $[CH_2]_x—C_fH_{2f+1-g}F_g$, —OCF₂Cl, —OCF₂—CHFCl,

$(C_1—C_{12})$ — 烷羰基, $(C_3—C_8)$ — 环烷羰基, $(C_6—C_{12})$ — 芳羰基, $(C_7—C_{16})$ — 芳烷羰基, 肉桂酰基, $(C_2—C_{12})$ — 链烯羰基, $(C_2—C_{12})$ — 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, $(C_3—C_{10})$ — 环烷氧羰基, $(C_2—C_{12})$ — 链烯氧羰基, $(C_2—C_{12})$ — 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, $(C_2—C_{12})$ — 链烯羰氧基, $(C_2—C_{12})$ — 炔羰氧基,

氨甲酰基, N— $(C_1—C_{12})$ — 烷胺甲酰基, N, N—二— $(C_1—C_{12})$ — 烷胺甲酰基, N— $(C_3—C_8)$ — 环烷胺甲酰基, N, N—二— $(C_3—C_8)$ — 环烷胺甲酰基, N— $(C_1—C_{10})$ — 烷基—N— $(C_3—C_8)$ — 环烷胺甲酰基, N— $(C_3—C_8)$ — 环烷基— $(C_1—C_6)$ — 烷基—胺甲酰基, N— $(C_1—C_6)$ — 烷基—N— $(C_3—C_8)$ — 环烷基— $(C_1—C_6)$ — 烷基—胺甲酰基, N— $(+)$ 去氢氢化松香醇基胺甲酰基,

$N-(C_1-C_6)-\text{烷基}-N-(+)$ 去氢氢化松香醇基胺甲酰基, $N-(C_6-C_{12})-\text{芳胺甲酰基}$, $N-(C_7-C_{16})-\text{芳烷胺甲酰基}$, $N-(C_1-C_{10})-\text{烷基}-N-(C_6-C_{16})-\text{芳胺甲酰基}$, $N-(C_1-C_{10})-\text{烷基}-N-(C_7-C_{16})-\text{芳烷胺甲酰基}$, $N-((C_1-C_{10})-\text{烷氧基}-(C_1-C_{10})-\text{烷基})-\text{胺甲酰基}$, $N-((C_6-C_{16})-\text{芳氧基}-(C_1-C_{10})-\text{烷基})-\text{胺甲酰基}$, $N-((C_7-C_{16})-\text{芳烷氧基}-(C_1-C_{10})-\text{烷基})-\text{胺甲酰基}$, $N-(C_1-C_{10})-\text{烷基}-N-((C_1-C_{10})-\text{烷氧基})-(C_1-C_{10})-\text{烷基})-\text{胺甲酰基}$, $N-(C_1-C_{10})-\text{烷基}-N-((C_6-C_{12})-\text{芳氧基})-(C_1-C_{10})-\text{烷基})-\text{胺甲酰基}$, $N-(C_1-C_{10})-\text{烷基}-N-((C_7-C_{16})-\text{芳烷氧基})-(C_1-C_{10})-\text{烷基})-\text{胺甲酰基}$, $CON(CH_2)_h$, 式中一个 CH_2 可被如下基团替代: O , S , $N-(C_1-C_8)-\text{烷亚胺基}$, $N-(C_3-C_8)-\text{环烷亚胺基}$, $N-(C_3-C_8)-\text{环烷基}-(C_1-C_4)-\text{烷亚胺基}$, $N-(C_6-C_{12})-\text{芳亚胺基}$, $N-(C_7-C_{16})-\text{芳烷亚胺基}$ 或 $N-(C_1-C_4)-\text{烷氧基}-(C_1-C_6)-\text{烷亚胺基}$, h 为 3 到 6, 或被通式 II 的一个氨基甲酰基取代



其中

R^x 为 α -氨基酸的取代基, 这种氨基酸有 L-和 D-氨基酸,

S 为 1, 2, 3, 4 或 5,

T 为 OH, OR 或 NR^*R^{**} , 其中

R^{***} 为氢或 (C_1-C_4) -烷基,

R^* 和 R^{**} 相同或不相同, 为氢, (C_6-C_{12}) -芳基, (C_7-C_{11}) -芳烷基, (C_1-C_8) -烷基, (C_3-C_8) -环烷基, $(+)$ -去氢氢化松香醇基, (C_1-C_8) -烷氧基— (C_1-C_8) -烷基, (C_7-C_{12}) -芳烷氧基— (C_1-C_8) -烷基, (C_6-C_{12}) -芳氧基— (C_1-C_8) -烷基, (C_1-C_{10}) -烷酰基, 任选取代的 (C_7-C_{16}) -芳烷酰基, 任选取代的 (C_6-C_{12}) 芳酰基, 或

R^* 和 R^{**} 共同代表— $[CH_2]_h$, 其中一个 CH_2 基可被如下基团替代: O, S, SO, SO_2 , N-酰亚胺基, N— (C_1-C_{10}) -烷氧羰亚胺基, N— (C_1-C_8) -烷亚胺基, N— (C_3-C_8) -环烷亚胺基, N— (C_3-C_8) -环烷基— (C_1-C_4) 烷亚胺基, N— (C_6-C_{12}) -芳亚胺基, N— (C_7-C_{16}) -芳烷亚胺基或 N— (C_1-C_4) -烷氧— (C_1-C_6) -烷亚胺基, h 为 3 到 7, 或被以下基团取代;

氨甲酰氧基, N—(C₁—C₁₂)—烷胺甲酰氧基, N, N—二—(C₁—C₁₂)—烷胺甲酰氧基, N—(C₃—C₈)—环烷胺甲酰氧基, N—(C₆—C₁₂)—芳胺甲酰氧基, N—(C₇—C₁₆)—芳烷胺甲酰氧基, N—(C₁—C₁₀)—烷基—N—(C₆—C₁₂)—芳胺甲酰氧基, N—(C₁—C₁₀)—烷基—N—(C₇—C₁₆)—芳烷胺甲酰氧基, N—((C₁—C₁₀)—烷基)胺甲酰氧基, N—((C₆—C₁₂)—芳氧基)—(C₁—C₁₀)—烷基)胺甲酰氧基, N—((C₇—C₁₆)—芳烷氧基)—(C₁—C₁₀)—烷基)胺甲酰氧基, N—(C₁—C₁₀)—烷基—N—((C₁—C₁₀)—烷氧基)—(C₁—C₁₀)—烷基)胺甲酰氧基, N—(C₁—C₁₀)—烷基—N—((C₆—C₁₂)—芳氧基)—(C₁—C₁₀)—烷基)胺甲酰氧基, N—(C₁—C₁₀)—烷基—N—((C₇—C₁₆)—芳烷氧基)—(C₁—C₁₀)—烷基)胺甲酰氧基,

氨基, (C₁—C₁₂)—烷胺基, 二—(C₁—C₁₂)—烷胺基, (C₃—C₈)—环烷胺基, (C₃—C₁₂)—链烯胺基, (C₃—C₁₂)—炔胺基, N—(C₆—C₁₂)—芳胺基, N—(C₇—C₁₆)—芳烷胺基, N—烷基—芳烷胺基, N—烷基—芳胺基, (C₁—C₁₂)—烷氧胺基, (C₁—C₁₂)—烷氧基—N—(C₁—C₁₀)—烷胺基,

(C₁—C₁₂)—链烷酰胺基, (C₃—C₈)—环烷酰胺基, (C₆—C₁₂)—芳酰胺基, (C₇—C₁₆)—芳烷酰胺基, (C₁—C₁₂)—烷酰基—N—(C₁—

C_{10}) — 烷胺基, $(C_3—C_8)$ — 环烷酰基—N— $(C_1—C_{10})$ — 烷胺基,
 $(C_6—C_{12})$ — 芳酰基—N— $(C_1—C_{10})$ — 烷胺基, $(C_7—C_{11})$ — 芳烷酰
 基—N— $(C_1—C_{10})$ — 烷胺基,

$(C_1—C_{12})$ — 烷酰胺基— $(C_1—C_8)$ — 烷基, $(C_3—C_8)$ — 环烷酰胺基
 — $(C_1—C_8)$ — 烷基, $(C_6—C_{12})$ — 芳酰胺基— $(C_1—C_8)$ — 烷基,
 $(C_7—C_{16})$ — 芳烷酰胺基— $(C_1—C_8)$ — 烷基, 氨基— $(C_1—C_{10})$ —
 烷基, N— $(C_1—C_{10})$ — 烷胺基 — $(C_1—C_{10})$ — 烷基, N, N—二—
 $(C_1—C_{10})$ — 烷胺基— $(C_1—C_{10})$ — 烷基, $(C_3—C_8)$ — 环烷胺基—
 $(C_1—C_{10})$ — 烷基, $(C_1—C_{12})$ — 烷巯基, $(C_1—C_{12})$ — 烷亚磺酰基,
 $(C_1—C_{12})$ — 烷磺酰基, $(C_6—C_{12})$ — 芳巯基, $(C_6—C_{12})$ — 芳亚磺酰
 基, $(C_6—C_{12})$ — 芳磺酰基, $(C_7—C_{16})$ — 芳烷巯基, $(C_7—C_{16})$ — 芳
 烷亚磺酰基, $(C_7—C_{16})$ — 芳烷磺酰基,

其中取代基上的芳基又可被 1 到 5 个相同或不相同的如下基团取
 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, $(C_1—$
 $C_{12})$ — 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 , $\text{OCF}_2\text{—CHFCl}$,

$(\text{C}_1\text{—C}_{12})$ — 烷羰基, $(\text{C}_3\text{—C}_8)$ — 环烷羰基, $(\text{C}_6\text{—C}_{12})$ — 芳羰基,
 $(\text{C}_7\text{—C}_{16})$ — 芳烷羰基,

$(\text{C}_1\text{—C}_{12})$ — 烷氧羰基, $(\text{C}_1\text{—C}_{10})$ — 烷氧基 — $(\text{C}_1\text{—C}_{12})$ — 烷氧羰基,
基, $(\text{C}_6\text{—C}_{12})$ — 芳氧羰基, $(\text{C}_7\text{—C}_{16})$ — 芳烷氧羰基, $(\text{C}_3\text{—C}_8)$ —
环烷氧羰基, $(\text{C}_2\text{—C}_{12})$ — 链烯氧羰基, $(\text{C}_2\text{—C}_{12})$ — 炔氧羰基。

$(\text{C}_1\text{—C}_{12})$ — 烷羰氧基, $(\text{C}_3\text{—C}_8)$ — 环烷羰氧基, $(\text{C}_6\text{—C}_{12})$ — 芳羰
氧基, $(\text{C}_7\text{—C}_{16})$ — 芳烷羰氧基, 肉桂酰氧基, $(\text{C}_2\text{—C}_{12})$ — 链烯羰
氧基, $(\text{C}_2\text{—C}_{12})$ — 炔羰氧基。

氨甲酰基, $\text{N—}(\text{C}_1\text{—C}_{12})$ — 烷胺甲酰基, $\text{N, N—二—}(\text{C}_1\text{—C}_{12})$ —
烷胺甲酰基, $\text{N—}(\text{C}_3\text{—C}_8)$ — 环烷胺甲酰基, $\text{N, N—二—}(\text{C}_3\text{—C}_8)$ —
 $\text{C}_8)$ — 环烷胺甲酰基, $\text{N—}(\text{C}_1\text{—C}_{10})$ — 烷基 — $\text{N—}(\text{C}_3\text{—C}_8)$ — 环
烷胺甲酰基, $\text{N—}((\text{C}_3\text{—C}_8)$ — 环烷基 — $(\text{C}_1\text{—C}_6)$ — 烷基) — 胺
甲酰基, $\text{N—}(\text{C}_1\text{—C}_6)$ — 烷基 — $\text{N—}((\text{C}_3\text{—C}_8)$ — 环烷基 — $(\text{C}_1\text{—C}_6)$ — 烷基) — 胺甲酰基,

$\text{N—}(\text{+})$ 去氢氢化松香醇基胺甲酰基, $\text{N—}(\text{C}_1\text{—C}_6)$ — 烷基 — N—
 (+) 去氢氢化松香醇基胺甲酰基, $\text{N—}(\text{C}_6\text{—C}_{12})$ — 芳胺甲酰基, N—
 $(\text{C}_7\text{—C}_{16})$ — 芳烷胺甲酰基, $\text{N—}(\text{C}_1\text{—C}_{10})$ — 烷基 — $\text{N—}(\text{C}_6\text{—}$

C_{16})—芳胺甲酰基, $N-(C_1-C_{10})$ —烷基— $N-(C_7-C_{16})$ —芳烷
 胺甲酰基, $N-((C_1-C_{10})$ —烷氧基— (C_1-C_{10}) —烷基)胺甲酰
 基, $N-((C_6-C_{16})$ —芳氧基— (C_1-C_{10}) —烷基)—胺甲酰基,
 $N-((C_7-C_{16})$ —芳烷氧基— (C_1-C_{10}) —烷基)胺甲酰基, $N-$
 (C_1-C_{10}) —烷基— $N-((C_1-C_{10})$ —烷氧基)— (C_1-C_{10}) —烷
 基)胺甲酰基, $N-(C_1-C_{10})$ —烷基— $N-((C_6-C_{12})$ —芳氧
 基)— (C_1-C_{10}) —烷基)胺甲酰基, $N-(C_1-C_{10})$ —烷基— $N-$
 $((C_7-C_{16})$ —芳烷氧基)— (C_1-C_{10}) —烷基)胺甲酰基, CON
 $(CH_2)_h$, 式中一个 CH_2 可被如下基团替代: O , S , $N-(C_1-C_8)$ —
 烷亚胺基, $N-(C_3-C_8)$ —环烷亚胺基, $N-(C_3-C_8)$ —环烷基—
 (C_1-C_4) —烷亚胺基, $N-(C_6-C_{12})$ —芳亚胺基, $N-(C_7-$
 $C_{16})$ —芳烷亚胺基或 $N-(C_1-C_4)$ —烷氧基— (C_1-C_6) —烷亚胺
 基, h 为 3 到 6,

氨基, (C_1-C_{12}) —烷胺基, 二— (C_1-C_{12}) —烷胺基, (C_3-C_8) —
 环烷胺基, (C_3-C_{12}) —链烯胺基, (C_3-C_{12}) —炔胺基, $N-(C_6-$
 $C_{12})$ —芳胺基, $N-(C_7-C_{11})$ —芳烷胺基, N —烷基—芳烷胺基,
 N —烷基—芳胺基, (C_1-C_{12}) —烷氧胺基, (C_1-C_{12}) —烷氧基— $N-$
 (C_1-C_{10}) —烷胺基,

(C_1-C_{12}) —烷酰胺基, (C_3-C_8) —环烷酰胺基, (C_6-C_{12}) —芳酰

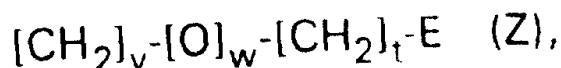
胺基, (C_7-C_{16}) —芳烷酰胺基, (C_1-C_{12}) —烷酰基—N— (C_1-C_{10}) —烷胺基, (C_3-C_8) —环烷酰基—N— (C_1-C_{10}) —烷胺基, (C_6-C_{12}) —芳酰基—N— (C_1-C_{10}) —烷胺基, (C_7-C_{11}) —芳烷酰基—N— (C_1-C_{10}) —烷胺基,

(C_1-C_{12}) —烷酰胺基— (C_1-C_8) —烷基, (C_3-C_8) —环烷酰胺基— (C_1-C_8) —烷基, (C_6-C_{12}) —芳酰胺基— (C_1-C_8) —烷基, (C_7-C_{16}) —芳烷酰胺基— (C_1-C_8) —烷基, 氨基— (C_1-C_{10}) —烷基, N— (C_1-C_{10}) —烷胺基— (C_1-C_{10}) —烷基, N, N—二— (C_1-C_{10}) —烷胺基— (C_1-C_{10}) —烷基, (C_3-C_8) —环烷胺基— (C_1-C_{10}) —烷基,

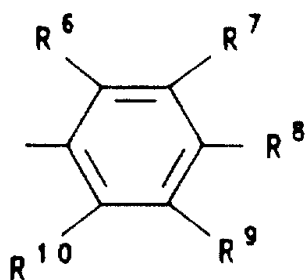
(C_1-C_{12}) —烷硫基, (C_1-C_{12}) —烷亚磺酰基, (C_1-C_{12}) —烷磺酰基, (C_6-C_{16}) —芳硫基, (C_6-C_{16}) —芳亚磺酰基, (C_6-C_{16}) —芳磺酰基, (C_7-C_{16}) —芳烷硫基, (C_7-C_{16}) —芳烷亚磺酰基, (C_7-C_{16}) —芳烷磺酰基,

R^4 为直链或支链 (C_7-C_{20}) —烷基, 其上可含有多至 3 个 C—C 复键, 或 (C_1-C_{12}) —烷氧— (C_1-C_8) —烷基, (C_1-C_{12}) —烷氧— (C_1-C_8) —烷氧— (C_1-C_8) —烷基, $[CH_2]_x C_6 H_{(2x+1-8)} F_8$ 或 (C_6-C_{12}) —芳基, (C_7-C_{11}) —芳烷基, 杂芳基, 杂芳烷基, $(C_3-$

C_8) —环烷基, $(C_3—C_8)$ 环烷基 — $(C_1—C_6)$ —烷基, $(C_6—C_{14})$ —芳氧 — $(C_1—C_8)$ —烷基, 杂芳氧 — $(C_1—C_8)$ —烷基, $(C_3—C_8)$ —环烷氧 — $(C_1—C_8)$ —烷基, $(C_7—C_{16})$ —芳烷氧 — $(C_1—C_8)$ —烷基, 杂芳烷氧 — $(C_1—C_8)$ —烷基, $(C_6—C_{14})$ —芳氧 — $(C_1—C_8)$ —烷氧 — $(C_1—C_8)$ —烷基, 杂芳烷基 — $(C_1—C_8)$ —烷氧 — $(C_1—C_8)$ —烷基, $(C_3—C_8)$ —环烷氧 — $(C_1—C_8)$ —烷氧 — $(C_1—C_6)$ —烷基, $(C_7—C_{16})$ —芳烷氧 — $(C_1—C_8)$ —烷氧 — $(C_1—C_8)$ —烷基, 杂芳烷氧 — $(C_1—C_8)$ —烷氧 — $(C_1—C_8)$ —烷基, $(C_3—C_8)$ —环烷 — $(C_1—C_6)$ —烷氧 — $(C_1—C_6)$ —烷基, 或由式 Z 表示的一个基团,



式中 E 代表式 F 的取代的苯基



(F) ,

或一个取代的杂芳基，或是一个取代的 (C_3-C_8) 环烷基，其中
 $v=0, 1, 2, 3, 4, 5, 6$, $w=0, 1$, $t=0, 1, 2, 3$ ，其限制条件
 是，若 $w=1$, $v \neq 0$ ； R^6, R^7, R^8, R^9 和 R^{10} 相同或不相同，
 为氢、卤素、氟基、硝基、三氟甲基、 (C_1-C_6) —烷基，
 (C_3-C_8) —环烷基， (C_1-C_6) —烷氧基， $-O-[CH_2]_x C_6H_{(2x+1-g)}F_g$ ，
 $-OCF_2Cl$ ， $-OCF_2-CHFC1$ ， (C_1-C_6) —烷硫基， (C_1-C_6) —
 羟烷基， (C_1-C_6) —烷氧— (C_1-C_6) —烷氧基， (C_1-C_6) —
 烷氧— (C_1-C_6) —烷基， (C_1-C_6) —烷亚磺酰基， (C_1-C_6) —
 磺酰基， (C_1-C_6) —烷基， (C_1-C_8) —烷氧羰基，氨基
 甲酰基， $N-(C_1-C_8)$ —烷胺甲酰基， N, N —二— (C_1-C_8) —
 烷胺甲酰基，任选地被氟、氯、溴、三氟甲基和 (C_1-C_6) —
 烷氧取代的 (C_7-C_{11}) —芳烷胺甲酰基， $N-(C_3-C_8)$ —
 环烷胺甲酰基， $N-(C_3-C_8)$ —环烷— (C_1-C_4) —烷胺甲酰
 基， (C_1-C_6) —烷氧羰基，苯基，苄基，苯氧基，苄氧基，
 $NR'R''$ ，如氨基、苯胺基、 N —甲基苯胺基、苯硫基、苯磺酰
 基、苯亚磺酰基、氨基磺酰基， $N-(C_1-C_8)$ —烷胺磺酰基或 N ，
 N —二— (C_1-C_8) —烷胺磺酰基，或是两个相邻的取代基共同
 代表一个 $-[CH_2]_n$ 链或 $-CH=CH-CH=CH-$ 链，其中链上的
 一个 CH_2 —基可任选地被 O, S, SO, SO_2 或 NR^1 替代，其中，
 R' 和 R'' 共同代表 $-[CH_2]_h$ ，其中一个 CH_2 基可被 O, S, N —

(C₁—C₄) —链烷酰亚胺基或 N— (C₁—C₄) —烷氧羰亚胺基所替代, 且

$$f=1\sim 8$$

$$g=0、1 \text{ 到 } (2f+1),$$

$$h=3\sim 6。$$

$$x=0\sim 3,$$

$$n=3 \text{ 或 } 4。$$

尤其优选的式 I 化合物中,

$$Q=O,$$

$$X=O,$$

$$Y=CR^3,$$

$$m=0$$

A 为—CHR^x—, R^x 为 α—氨基酸的 α—C 碳的取代基, 氨基酸尤其是天然的 L—氨基酸或其 D—异构体,

$$B=CO_2H,$$

R¹ 和 R³ 为氢,

R² 为—CONR⁵R⁶ 基, 其中

R⁵ 为氢, (C₁—C₃) —烷基, (C₁—C₄) —链烷酰基或 1、2 或 3 价生理可接受的阳离子, 尤其是 Na⁺、K⁺、Mg²⁺、Ca²⁺ 或铵离子, 必要时, 它可任选地被如下取代基作 1—3 次取代: (C₁—C₈) —羟烷基、(C₁—C₄) —烷氧 (C₁—C₈) —烷基, 苯基、苄基、或

(C₁—C₈)—烷基，这些基团本身又可被羟基和（或）(C₁—C₄)—烷氧基作 1—3 次取代，

R⁶ 为式 1 的一个基团，但—SO₂H 除外，



其中

G 为—SO₂—，

K 为单键，

C 为单键或 (C₁—C₆)—链烷二基，

U 为单键、氢或—O—，

r 为 1，

D 为单键、氢或直链脂族 (C₁—C₈)—链烷二基，

W 为单键、氢、(C₆—C₁₂)—芳基，或 5—或 6—员杂芳基，其

中若 C 不是单键时或若 D 和（或）W 不是单键时，变量 C, D

或 W 中至少一个不是单键，且 U 只为杂芳基，

C, D 和（或）W：若它们不是单键或氢时，尤其可被如下的直至 3 个相同或不同的如下取代基取代：羟基，卤素，氰基，三氟甲基，硝基，羧基，(C₁—C₁₂)—烷基，(C₃—C₈) 环烷基，(C₃—C₈) 环烷基—(C₁—C₁₂)—烷基，(C₃—C₈) 环烷氧基，(C₃—C₈) 环烷基—(C₁—C₁₂)—烷氧基，(C₃—C₈) 环烷氧基—(C₁—C₁₂)—烷基，(C₃—C₈)

环烷氧基— $(C_1—C_{12})$ —烷氧基, $(C_3—C_8)$ 环烷基— $(C_1—C_8)$ —
 烷基— $(C_1—C_6)$ —烷氧基, $(C_3—C_8)$ 环烷基— $(C_1—C_8)$ —烷氧基
 — $(C_1—C_6)$ 烷基, $(C_3—C_8)$ 环烷氧基— $(C_1—C_8)$ —烷氧基— $(C_1—$
 $C_6)$ —烷基, $(C_3—C_8)$ 环烷氧基— $(C_1—C_8)$ —烷氧基— $(C_1—C_8)$
 烷氧基, $(C_6—C_{12})$ —芳基, $(C_7—C_{16})$ —芳烷基, $(C_2—C_{12})$ —链烯
 基, $(C_2—C_{12})$ —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,
 $(C_1—C_{12})$ —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, $(C_6—C_{12})$ —芳氧基— $(C_1—$
 $C_6)$ —烷氧基, $(C_7—C_{16})$ —芳烷氧基— $(C_1—C_6)$ —烷氧基, $(C_1—$
 $C_8)$ —羟烷基, $(C_6—C_{16})$ —芳氧基— $(C_1—C_8)$ —烷基, $(C_7—$
 $C_{16})$ —芳烷氧基— $(C_1—C_8)$ —烷基, $(C_6—C_{12})$ —芳烷氧基— $(C_1—$
 $C_8)$ —烷氧基— $(C_1—C_6)$ —烷基, $(C_7—C_{12})$ —芳烷氧基— $(C_1—$
 $C_8)$ —烷氧基— $(C_1—C_6)$ —烷基, $-O-[CH_2]_x-C_fH_{(2f+1-g)}F_g$

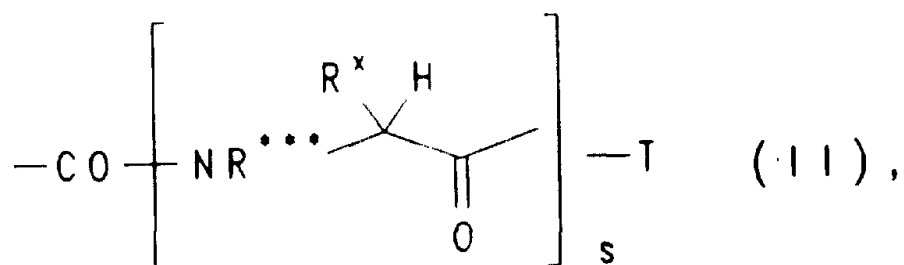
$(C_1—C_{12})$ —烷氧羰基, $(C_1—C_{12})$ —烷氧— $(C_1—C_{12})$ —烷氧羰基,
 $(C_6—C_{12})$ —芳氧羰基, $(C_7—C_{16})$ —芳烷氧羰基, $(C_3—C_8)$ —环烷
 氧羰基,

$(C_1—C_{12})$ —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

氨甲酰基, $N-(C_1-C_{12})$ - 烷胺甲酰基, N, N -二- (C_1-C_{12}) -
 烷胺甲酰基, $N-(C_3-C_8)$ - 环烷胺甲酰基, N, N -二- (C_3-C_8) -
 C_8 - 环烷胺甲酰基, $N-(C_1-C_{10})$ - 烷基- $N-(C_3-C_8)$ - 环
 烷胺甲酰基, $N-((C_3-C_8)$ - 环烷基- $N-(C_1-C_6)$ - 烷基) -
 胺甲酰基, $N-(C_1-C_6)$ - 烷基- $N-(C_3-C_8)$ - 环烷基- (C_1-C_6) - 烷基)
 胺甲酰基, $N-(+)$ 去氢氢化松香醇基胺甲酰基, $N-(C_1-C_6)$ - 烷基-
 $N-(+)$ 去氢氢化松香醇基胺甲酰基, $N-(C_6-C_{12})$ - 芳胺甲酰基,
 $N-(C_7-C_{16})$ - 芳烷胺甲酰基, $N-(C_1-C_{10})$ - 烷基- $N-(C_6-C_{16})$ -
 芳胺甲酰基, $N-(C_1-C_{10})$ - 烷基- $N-(C_7-C_{16})$ - 芳烷胺甲酰基,
 $N-((C_1-C_{10})$ - 烷氧基- (C_1-C_{10}) - 烷基) 胺甲酰基, $N-((C_6-C_{16})$ - 芳氧基-
 (C_1-C_{10}) - 烷基) - 胺甲酰基, $N-((C_7-C_{16})$ - 芳烷氧基- (C_1-C_{10}) -
 烷基) 胺甲酰基, $N-(C_1-C_{10})$ - 烷基- $N-((C_1-C_{10})$ - 烷氧基) -
 (C_1-C_{10}) - 烷基) 胺甲酰基, $N-(C_1-C_{10})$ - 烷基- $N-((C_6-C_{12})$ - 芳氧基) -
 (C_1-C_{10}) - 烷基) 胺甲酰基, $N-(C_1-C_{10})$ - 烷基- $N-((C_7-C_{16})$ - 芳烷氧基) -
 (C_1-C_{10}) - 烷基) 胺甲酰基, $CON(CH_2)_h$, 式中一个 CH_2 可被如下基团
 替代: O, S, $N-(C_1-C_8)$ - 烷亚胺基, $N-(C_3-C_8)$ - 环烷亚
 胺基, $N-(C_3-C_8)$ - 环烷基- (C_1-C_4) - 烷亚胺基, $N-(C_6-C_{12})$ - 芳
 亚胺基, $N-(C_7-C_{16})$ - 芳烷亚胺基或 $N-(C_1-C_4)$ -

烷氧基—(C₁—C₆)—烷亚胺基, h 为 3 到 7,

或被通式 II 的胺甲酰基取代



其中

R[×] 为 α—氨基酸的取代基, 这种氨基酸有 L—和 D—氨基酸,

s 为 1, 2, 3, 4 或 5,

T 为 OH, OR 或 NR^{*}R^{**}, 其中

R^{***} 为氢或 (C₁—C₄)—烷基,

R^{*} 和 R^{**} 相同或不相同, 为氢、苯基、苄基、苯乙基、(C₁—C₈)—

烷基、(C₃—C₆)—环烷基、(+)-去氢氢化松香醇基, (C₁—

C₈)—烷氧—(C₁—C₈)—烷基, 苯基—(C₁—C₆)—烷氧—(C₁—

C₈)—烷基, (C₆—C₁₂)—苯氧—(C₁—C₈)—烷基, 或

R^{*} 和 R^{**} 共同为—[CH₂]_h, 其中一个 CH₂ 基可被如下基团替代: O,

S, SO, SO₂, N—酰亚胺基, N—(C₁—C₂₀)—烷氧羰亚胺基, N—(C₁—C₈)—烷亚胺基, N—(C₃—C₈)—环烷亚胺基, N—(C₃—C₈)—环烷—(C₁—C₄)—烷亚胺基, N—苯亚胺基, N—苄亚胺基或 N—(C₁—C₄)—烷氧—(C₁—C₆)—烷亚胺基, h 为 3~7, 或被如下基团取代:

氨基、(C₁—C₁₂)—烷胺基, 二—(C₁—C₁₂)—烷胺基, (C₃—C₈)—环烷胺基, N—(C₆—C₁₂)—芳胺基, N—(C₇—C₁₁)—芳烷胺基, (C₁—C₁₂)—链烷酰胺基, (C₃—C₈)—环烷酰胺基, (C₆—C₁₂)—芳酰胺基, (C₇—C₁₆)—芳烷酰胺基, (C₁—C₁₂)—链烷酰—N—(C₁—C₁₀)—烷胺基, (C₃—C₈)—环烷酰—N—(C₁—C₁₀)—烷胺基, (C₆—C₁₂)—芳酰—N—(C₁—C₁₀)—烷胺基, (C₇—C₁₁)—芳烷酰—N—(C₁—C₁₀)—烷胺基, (C₁—C₁₂)—链烷酰胺基—(C₁—C₆)—烷基, (C₃—C₈)—环烷酰胺基—(C₁—C₈)—烷基, (C₆—C₁₂)—芳酰胺基—(C₁—C₆)—烷基, (C₇—C₁₆)—芳烷酰胺基—(C₁—C₆)—烷基, 氨基—(C₁—C₁₀)—烷基, N—(C₁—C₁₀)—烷胺基—(C₁—C₁₀)—烷基, N, N—二—(C₁—C₁₀)—烷胺基—(C₁—C₁₀)—烷基, (C₃—C₈)—环烷胺基—(C₁—C₁₀)—烷基, (C₁—C₁₂)—烷硫基, (C₁—C₁₂)—烷亚磺酰基, (C₁—C₁₂)—烷磺酰基, (C₆—C₁₂)—芳硫基, (C₆—C₁₂)—芳亚磺酰基, (C₆—C₁₂)—芳磺酰基, (C₇—C₁₂)—芳烷硫基, (C₇—C₁₂)—芳烷亚磺酰基, (C₇—C₁₂)—芳烷磺酰基,

在以上基团的芳环上又可被 1-5 个相同的或不同的如下基团取代：

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_2-C_{12}) —链烯基， (C_2-C_{10}) —炔基， (C_1-C_8) —烷氧基， (C_1-C_6) —烷氧— (C_1-C_6) —烷基， (C_6-C_{12}) —芳氧基， (C_7-C_{16}) —芳烷氧基， $-O-[CH_2]_xC_4H_{(2x+1-8)}F_8$ ， (C_1-C_{12}) —烷氧羰基， (C_3-C_8) —环烷氧羰基， (C_1-C_{12}) —烷羧基， (C_3-C_8) —环烷羧基，

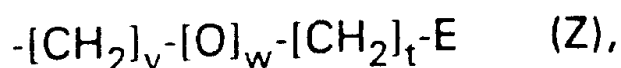
氮甲酰基， $N-(C_1-C_{12})$ —烷胺甲酰基， N,N —二— (C_1-C_{12}) —烷胺甲酰基， $N-(C_3-C_8)$ —环烷胺甲酰基， N,N —二环— (C_3-C_8) —烷胺甲酰基， $N-(C_1-C_{10})$ —烷基— $N-(C_3-C_8)$ —环烷胺甲酰基， $N-((C_3-C_8)$ —环烷— (C_1-C_6) —烷基)胺甲酰基， $N-(C_1-C_6)$ —烷基— $N-((C_3-C_8)$ —环烷— (C_1-C_6) —烷基)胺甲酰基， $N-(+)$ —去氢氢化松香醇基胺甲酰基， $N-(C_1-C_6)$ —烷基— $N-(+)$ —去氢氢化松香醇基胺甲酰基， $N-(C_6-C_{16})$ —芳胺甲酰基， $N-(C_7-C_{16})$ —芳烷胺甲酰基， $N-((C_1-C_{10})$ —烷基— $N-(C_6-C_{16})$ —芳胺甲酰基， $N-(C_1-C_{10})$ —烷基— $N-(C_7-C_{16})$ —芳烷胺甲酰基， $N-((C_1-C_{10})$ —烷氧— (C_1-C_{10}) —烷基)—胺甲酰基， $N-$

((C_6-C_{16}) 芳氧 ((C_1-C_{10}) 烷基) — 胺甲酰基, N—((C_7-C_{16}) 芳烷氧—((C_1-C_{10}) — 烷基) 胺甲酰基, N—((C_1-C_{10}) — 烷基—N—((C_1-C_{10}) — 烷氧—((C_1-C_{10}) 烷基) 胺甲酰基, N—((C_1-C_{10}) — 烷基—N—((C_6-C_{12}) — 芳氧—((C_1-C_{10}) — 烷基) 胺甲酰基, N—((C_1-C_{10}) — 烷基—N—((C_7-C_{16}) — 芳烷氧—((C_1-C_{10}) — 烷基) 胺甲酰基, $CON(CH_2)_h$, 其中一个 CH_2 可被如下基团替代: O、S、N—(C_1-C_8) — 烷亚胺基, N—(C_3-C_8) — 环烷亚胺基, N—(C_3-C_8) — 环烷基—(C_1-C_4) — 烷亚胺基, N—(C_6-C_{12}) — 芳亚胺基, N—(C_7-C_{16}) — 芳烷亚胺基或 N—(C_1-C_4) — 烷氧—(C_1-C_6) — 烷亚胺基, h 为 3~7

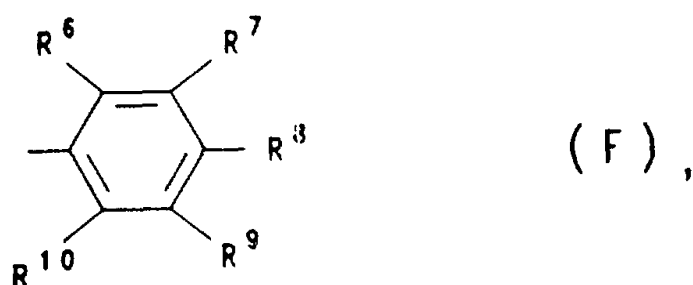
氨基、(C_1-C_6) — 烷胺基, 二—(C_1-C_6) — 烷胺基, (C_3-C_8) — 环烷胺基, N—(C_6-C_{12}) — 芳胺基, N—(C_7-C_{11}) — 芳烷胺基, N—(C_1-C_3) — 烷基—(C_7-C_{11}) — 芳烷胺基, N—(C_1-C_3) — 烷基—(C_6-C_{12}) — 芳胺基, (C_1-C_8) — 烷氧胺基, (C_1-C_8) — 链烷酰胺基, (C_3-C_8) — 环烷酰胺基, (C_6-C_{12}) — 芳酰胺基, (C_7-C_{12}) — 芳烷酰胺基, (C_1-C_8) — 烷酰—N—(C_1-C_6) — 烷胺基, (C_3-C_8) — 环烷酰—N—(C_1-C_6) — 烷胺基, (C_6-C_{12}) — 芳酰—N—(C_1-C_{10}) — 烷胺基, (C_7-C_{11}) — 芳烷酰—N—(C_1-C_6) — 烷胺基,

(C₁—C₈)—链烷酰胺基—(C₁—C₄)—烷基, (C₃—C₈)—环烷酰胺基—(C₁—C₄)—烷基, (C₆—C₁₂)—芳烷酰胺基—(C₁—C₄)—烷基, 和 (C₇—C₁₂)—芳烷酰胺基—(C₁—C₄)—烷基,

R⁴ 为直链或支链 (C₇—C₂₀)—烷基, 其中可含有 1 或 2 个 C—C 复键, 或是 (C₁—C₈)—烷氧—(C₁—C₆)—烷基, (C₁—C₆)—烷氧—(C₁—C₄)—烷氧—(C₁—C₄)—烷基, 或是式 Z 表示的一个基团:



其中 E 为式 F 表示的取代苯基



或是 (C₃—C₈)—环烷基, 式 Z 和 F 中

v=0、1、2、3, w=0、1, t=0、1, 但限制条件是, 若 w=1, v 不是零; R⁶、R⁷、R⁸、R⁹ 和 R¹⁰ 相同或不相同, 为氢、氟、氯、氰基、三氟甲基、(C₁—C₆)—烷基, (C₁—C₆)—烷氧基, —O—

$[\text{CH}_2]_x \text{C}_f \text{H}_{2f+1-g} \text{F}_g$, N—(C₁—C₈)—烷胺甲酰基, N, N—二—(C₁—C₈)—烷胺甲酰基, N—(C₃—C₈)—环烷胺甲酰基, 任选被氟、氯、三氟甲基、和 (C₁—C₆)—烷氧基取代的 (C₇—C₁₁)—苯烷胺甲酰基。

式 I 最为优选的化合物是, 其中

$\text{Q}=\text{O}$,

$\text{X}=\text{O}$,

$\text{Y}=\text{CR}^3$,

$m=0$

A 为—CHR^x—, 其中 R^x 为 α—氨基酸的 α—碳原子的取代基, 尤其为氢,

$\text{B}=\text{CO}_2\text{H}$,

R¹ 和 R³ 为氢,

R² 为—CONR⁵R⁶ 基, 其中

R⁵ 为氢或 1、2 或 3 价生理可接受的阳离子, 尤其是 Na⁺、K⁺、

Mg²⁺、Ca²⁺ 或 H₃N⁺C (CH₂OH)₃ (三羟甲胺盐),

R⁶ 为式 I 所示的基团, 但—SO₂H 除外,



其中

G 为 $-\text{SO}_2-$,

K 为单键,

C 为单键,

U 为单键,

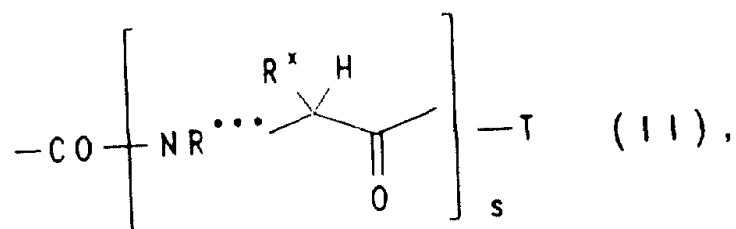
r 为 1,

D 为单键或 (C_1-C_4) —链烷二基,

W 为氢或苯基, 其上可被 1, 2, 3, 4 或 5 个如下基团取代: 氟、
氯、腈基、三氟甲基、 (C_1-C_6) —烷基, 苯基, (C_1-C_6) —
烷氧基, 苯氧基、 $-\text{O}-[\text{CH}_2]_x\text{C}_f\text{H}_{(2f+1-g)}\text{F}_g$,

氮甲酰基, $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ —烷胺甲酰基, N, N —二— (C_1-C_8) —烷胺甲酰基, $\text{N}-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ —环烷胺甲酰基, $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ —烷基— $\text{N}-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ —环烷胺甲酰基, $\text{N}-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ —环烷基— (C_1-C_4) 烷基)胺甲酰基, $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ —烷基— $\text{N}-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ 环烷基— (C_1-C_4) 烷基)胺甲酰基, $\text{N}-(+)$ 去氢氢化松香醇基胺甲酰基, $\text{N}-(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ —苯胺甲酰基, N —苯基— (C_1-C_4) —烷胺甲酰基, $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ —烷基— N —苯胺甲酰基, $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ —烷基— N —苯基— (C_1-C_4) —烷胺甲酰基, $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ —烷氧— (C_1-C_6) —烷基)胺甲酰基, $\text{N}-(\text{苯氧}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ —烷基)胺甲酰基, $\text{CON}(\text{CH}_2)_n$, 其中一个 CH_2 基可被 O、N—

(C₁—C₆)—烷亚胺基替代, h 为 3~5, 或为通式 II 的氮甲酰基取代



式中

R^x 为 α—氨基酸的取代基, 这些氨基酸有 L—和 D—氨基酸

s 为 1、2、3、4 或 5,

T 为 OH、OR 或 NR^{*}R^{**}, 其中

R^{**} 为氢或 (C₁—C₄)—烷基,

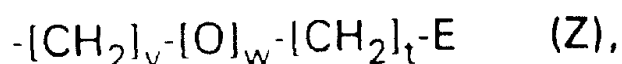
R^{*} 和 R^{**} 相同或不相同, 为氢、苯基、苄基、苯乙基、(C₁—C₈)—烷基、(C₃—C₆)—环烷基、(+)-去氢氢化松香醇基, (C₁—C₈)—烷氧—(C₁—C₈)—烷基, (C₇—C₁₂)—苯烷氧基—(C₁—C₈)—烷基, (C₆—C₁₂)—苯氧—(C₁—C₈)—烷基, 或

R^{*} 和 R^{**} 共同代表—[CH₂]_h, 其中一个 CH₂ 基可被如下基团替代:
O, S, SO, SO₂, N—酰亚胺基, N—(C₁—C₁₀)—烷氧羰亚胺基,
N—(C₁—C₈)—烷亚胺基, N—(C₃—C₈)—环烷亚胺基, N—(C₃—C₈)—环烷基—(C₁—C₄)—烷亚胺基, N—苯亚胺基, N—苄亚胺

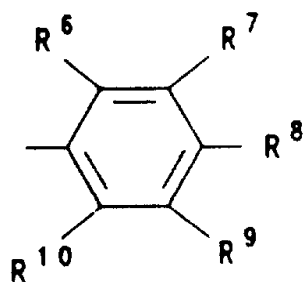
基或 $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_4)-\text{烷氧}-(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{烷亚胺基}$, h 为 3~5;
 $(\text{C}_1-\text{C}_8)-\text{链烷酰胺基}$, $(\text{C}_3-\text{C}_8)-\text{环烷酰胺基}$, $(\text{C}_6-\text{C}_{12})-\text{苯胺基}$, $(\text{C}_7-\text{C}_{11})-\text{苯烷酰胺基}$, $(\text{C}_1-\text{C}_8)-\text{烷酰基}-\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_{10})-\text{烷胺基}$, $(\text{C}_3-\text{C}_6)-\text{环烷酰}-\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{烷胺基}$, 苯甲酰— $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_{10})-\text{烷胺基}$, $(\text{C}_7-\text{C}_{11})-\text{苯烷酰}-\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{烷胺基}$,

$(\text{C}_1-\text{C}_{10})-\text{链烷酰胺基}-(\text{C}_1-\text{C}_2)-\text{烷基}$, $(\text{C}_3-\text{C}_8)-\text{环烷酰胺基}-(\text{C}_1-\text{C}_2)-\text{烷基}$, 苯甲酰胺基— $(\text{C}_1-\text{C}_2)-\text{烷基}$, $(\text{C}_7-\text{C}_{14})-\text{苯烷酰胺基}-(\text{C}_1-\text{C}_2)-\text{烷基}$, 在那些含苯环的基团上, 苯环可被如下基团取代: 氢、羟基、氟、氯、三氟甲基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{烷基}$, $(\text{C}_1-\text{C}_8)-\text{烷氧基}$,

R^4 为直链或支链 $(\text{C}_7-\text{C}_{12})-\text{烷基}$, 链上可含有 1 个或 2 个 $\text{C}-\text{C}$ 复键, 或为 $(\text{C}_1-\text{C}_4)-\text{烷氧}-(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{烷基}$, $(\text{C}_1-\text{C}_4)-\text{烷氧}-(\text{C}_1-\text{C}_4)-\text{烷氧}-(\text{C}_1-\text{C}_4)-\text{烷基}$, 或式 Z 所示的基团:



其中 E 为式 F 所示的取代苯基或 $(\text{C}_3-\text{C}_8)-\text{环烷基}$,



(F) ,

式中 $v=0, 1, 2$ 或 3 , $w=0$, $t=0$, R^6, R^7, R^8, R^9 和 R^{10} 相同或不相同, 且为氢、氟、氯、氰基、三氟甲基、 (C_1-C_6) —烷基, (C_1-C_6) —烷氧基, $-O-[CH_2]_xC_7H_{(2f+1-g)}F_g$, $N-(C_1-C_8)$ —烷胺甲酰基, N, N —二— (C_1-C_8) —烷胺甲酰基, $N-(C_3-C_8)$ —环烷胺甲酰基, 任选被氟、氯、三氟甲基、和 (C_1-C_6) —烷氧基取代的 (C_7-C_{11}) —苯烷胺甲酰基, 和

n 为 0 ,

f 为 $1\sim 5$,

g 为 $0, 1\sim (2f+1)$,

x 为 0 或 1 。

本发明涉及通式 1 化合物及其药用盐用于抑制胶原生物合成的用途。

本发明还涉及通式 1 化合物及其药用盐在制造针对纤维化疾病、尤其是肝、肺及皮肤纤维化疾病的药物中的应用。

本发明也涉及通式 1 化合物用于抑制脯氨酸羟化酶的用途。

本发明还涉及通式 1 化合物作为药物的用途。

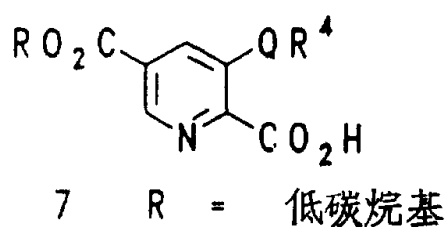
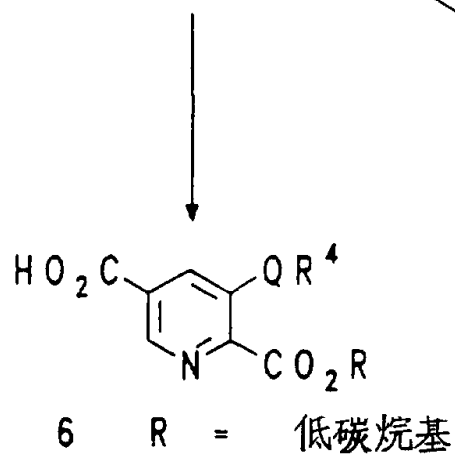
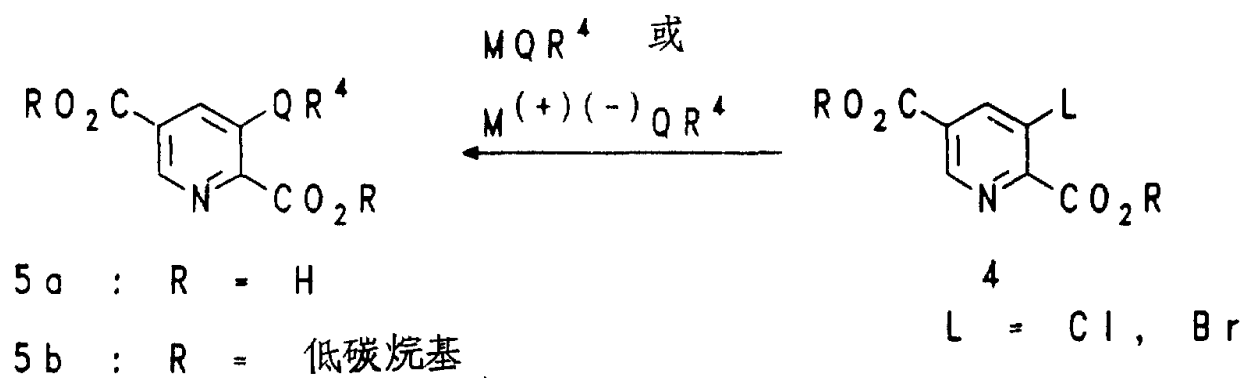
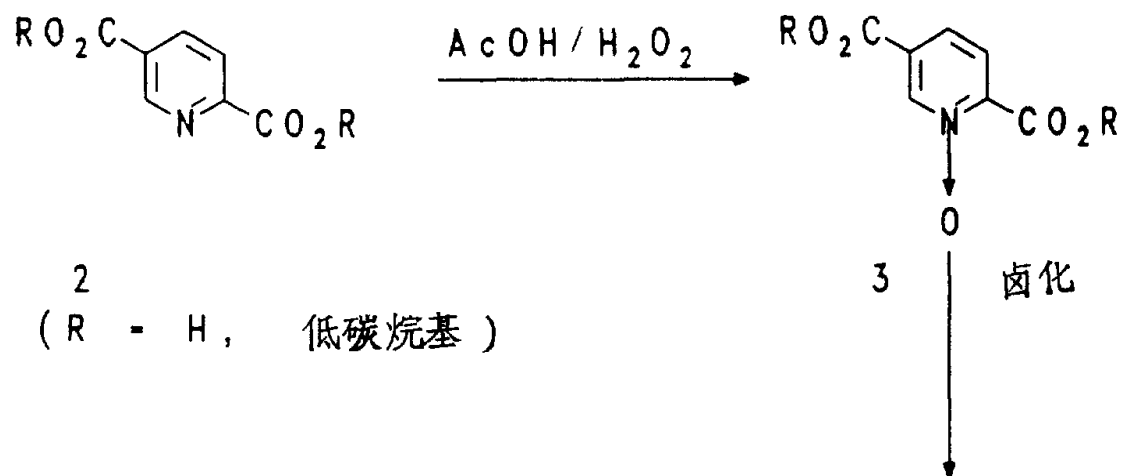
本发明尤其涉及用作治疗纤维化疾病和作为胶原生物合成的抑

制剂的式 1 化合物。

本发明还涉及制备通式 1 化合物的方法。

制备式 1 化合物, 式 1 中 A 代表一个取代的亚烷基, B 为 CO_2H , Y 为 CR^3 , m 为 0 和 1, 其制备方法按反应式 1、2 和 3 所述的反应进行。

反应式 1



按反应式 1

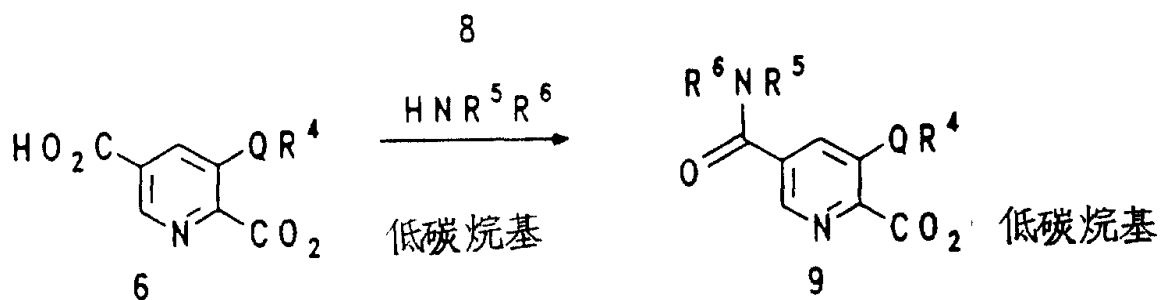
由式 2 的吡啶—2,5—二羧酸二酯制备式 6 的 3—取代的 5—羧基吡啶—2—羧酸酯。

式 2 的吡啶—2,5—二羧酸酯的氧化按照 J. Chem—Soc. Perkin Trans. 2. 1978, 34—38 和 J. Org. Chem 25, (1960) 565—568 (M. L. Peterson) 所述方法进行。

式 3 的吡啶—N—氧化物的卤化(氯化)用氯化亚砷进行, 优选在非极性溶剂中和任选加入催化剂进行, 3—氯吡啶—2,5—二羧酸二酯(式 4)与醇盐 MQR^4 (M =金属, $\text{Q}=\text{O}$) 反应, 反应是在醇 R^4OH 或在偶极性非质子性溶剂中进行的。

由取代的吡啶—2,5—二羧酸(参见 CA: Vol. 68, 1968, 68840h)在酯化条件下可制备式 6 的吡啶—2—羧酸酯—5—羧酯盐, 适宜的酯化条件是在硫酸存在下与甲醇反应, 反应时间是这样选定, 只使发生完全的酯化生成二酯的量很少, 或者可分离出作为副产物的二酯产物。

反应式 2

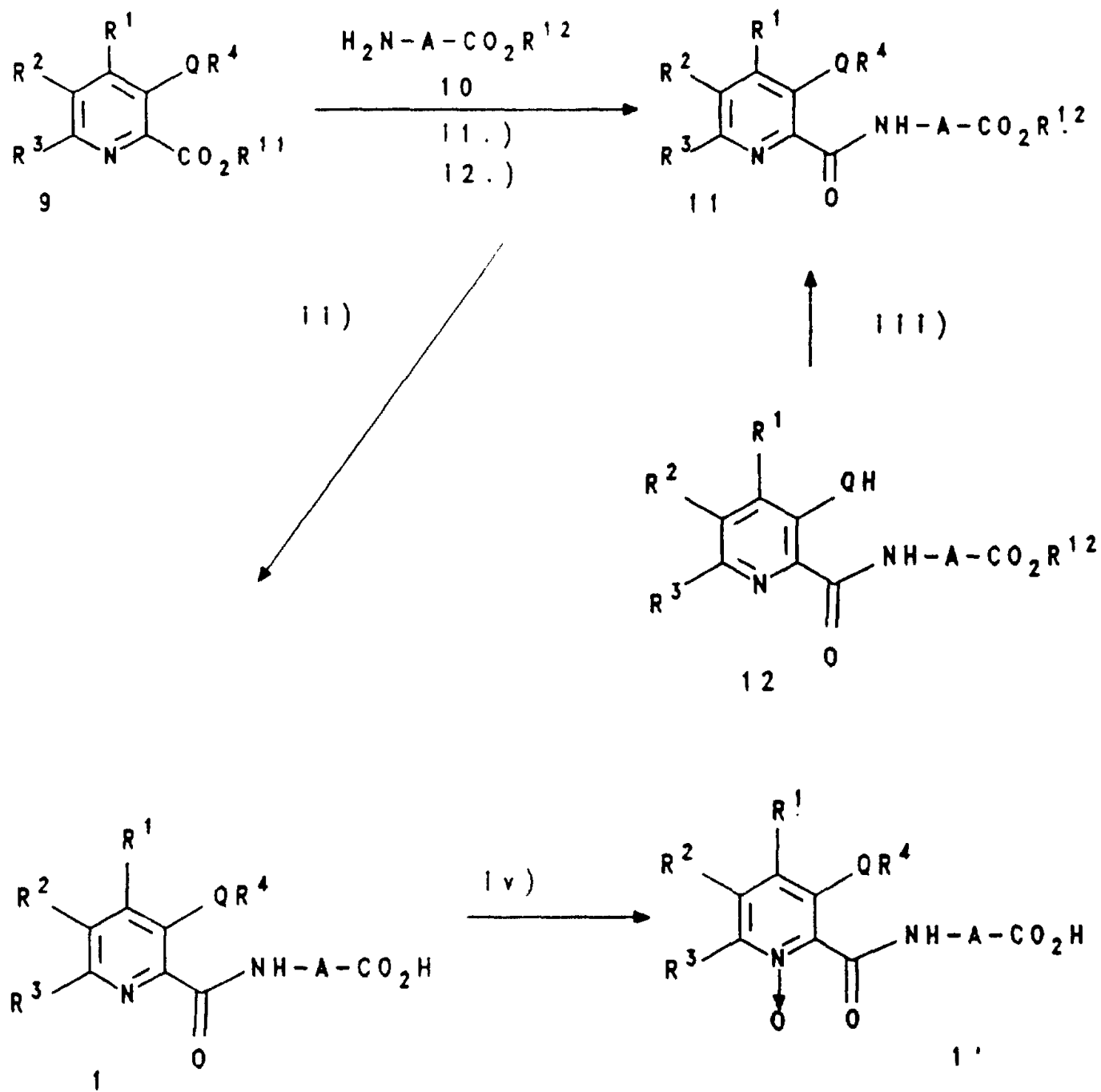


制备式 9 化合物是由式 6 化合物和式 8 的酰胺衍生物进行的，这两个反应试剂宜于用助试剂活化 (Houben—weyl: 有机化学方法，卷 1X，第 19 章，636—637 页)；参见反应式 2。

用于羧酸活化的试剂是本领域专家所熟知的物质，如氯化亚砷，草酰氯、新戊酰氯或氯甲酸酯衍生物。式 7 化合物的这些活化衍生物并非永远需要分离出。大多数情况下，宜于在制备时就地应用或作为粗产物与式 8 的磺酰胺衍生物反应。

式 8 化合物宜于首先与一无机碱或有机碱反应，例如氢氧化钠或钾，碳酸钠或钾，钠、钾的烷氧化物，钠、钾的氢化物，氨基钠或氨基钾，氨，三乙胺，三丁胺，吡啶，反应温度 $-20^{\circ}\text{C}\sim 150^{\circ}\text{C}$ ，优选为 $0^{\circ}\text{C}\sim 80^{\circ}\text{C}$ 。该反应混合物与式 6 的化合物或其活化形式反应。该反应在惰性溶剂中进行，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、二甲基亚砷或这些溶剂的混合物。

反应式 3



$R^{11}=H$, (C_1-C_3) —烷基, PG,

$R^{12}=H$, (C_1-C_8) —烷基, 苄基,

x=离去基团, 尤其是卤素、 OSO_2Me 、 OSO_2 苯基

按反应式 3

i1) 式 9 ($R^{11}=H$) 的吡啶—2—羧酸与式 10 的氨基酯反应, 生成式 11 的酰胺酯, 或

i2) 式 9 (R^{11} =低碳烷基) 的吡啶—2—羧酸酯在氨解条件下生成式 11 化合物; 和

ii) 由式 11 的酯游离出式 1 的化合物; 此时, 任选

iii) 式 11 化合物的制备是用 R^4X 对式 12 化合物进行烷基化来制备, 并任选地,

iv) 若 $Q=O$ 和 NR^Y 的式 1 化合物可转变成其吡啶—N—氧化物。

生成酰胺键 (反应 (i1)) 的适宜方法是羧基活化方法和肽化学中已知的缩合反应。

用于羧酸活化的试剂是专家熟知的物质, 如氯化亚砷、草酰氯、新戊酰氯、氯甲酸酯衍生物或 N, N' —羰基二咪唑。或 9 化合物的活化衍生物原地制出后即与式 10 的酰胺衍生物反应。

适宜的缩合剂例如是 N, N' —二环己基碳二亚胺/ N —羟基—1H—苯并三唑和 N —乙基吗啉合用。

适宜的溶剂有二氯甲烷、四氯化碳、乙酸丁酯、乙酸乙酯、甲

苯、四氢呋喃、乙二醇二甲醚，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。

式化合物是脯氨酸—4—羟化酶的抑制剂。对该酶的抑制作用是 Kaule 和 Gunzler 在 Anal. Biochem. 184, 291—297 (1990) 中所述的方法测定的。

本发明式 1 化合物具有有价值的药理作用，尤其是有抗纤维化作用，特别是肝脏、肺和皮肤（硬化病）的纤维化。

抗纤维化作用是在四氯化碳诱发的肝纤维化模型上测定。将溶解于橄榄油的 CCl_4 每周处理大鼠（1ml/kg）2 次。受试物质溶解于无毒溶剂中，经口或腹腔给药每日 1 次，必要时每日 2 次。肝纤维化程度用组织学方法测定，肝脏的胶原部分用羟基脯氨酸测定法分析，如 Kivirikko 等在 Anal Biochem. 19, 249 (1967) 中所叙述。对纤维生成作用的活性用放免方法测定血清中的胶原组分和前胶原肽的含量。本发明化合物于 1~100mg/kg 浓度下对此模型是有效的。

对纤维化生成作用的活性可用放免测定法测定血清中 III—型胶原的 N—端肽或 IV—型胶原（TS—胶原或 IV 型胶原 NC_1 ）的 N—端或 C—端的交叉网络程度。

为此，测定如下三组大鼠的肝脏中羟基脯氨酸—、前胶原—III—肽—、7S—胶原—和 IV 胶原—NC—浓度：

a) 未处理大鼠（对照组）

b) 用四氯化碳处理的大鼠 (CCl₄—对照组)

c) 先用 CCl₄ 处理, 后用本发明化合物处理的大鼠。测定方法按 C. Rouiller 所述的“肝脏的实验毒性损伤”, C. Rouiller 编 “The Liver”, 卷 2, 5, 335—476 页, 纽约, Academic Press, 1964 的方法。

式 1 化合物以药物制剂形成作为药品应用, 药剂中任选地含有可接受的药用载体。这类化合物可以作为治疗剂, 例如作为药物制剂而应用, 这些化合物与适用于胃肠道、经皮肤或胃肠道外给药的药用有机或无机载体中的一个相混合, 例如在制剂中含有水、阿拉伯胶、明胶、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、滑石粉、植物油、聚烯二醇、凡士林等等。

为此目的的口服剂量为 0.1~25mg/kg/日, 优选为 1—5mg/kg/日, 或肠胃道外用药的剂量为 0.01—5mg/kg/日, 优选为 0.01—2.5mg/kg/日, 尤其是 0.5—1.0mg/kg/日。在危重情况下剂量也可提高。在许多场合下用少剂量也是足够的。该剂量是以体重为 75kg 的成年人而定的。

实施例 1

5—[((4— ((((+) —去氢氢化松香醇基胺基) —L—缬氨酸) 羧基) —苯磺酰) 胺基) 羧基] —3— (2—甲基—1—丙氧基) 吡啶—2—羧酸—甘氨酸胺。

实施例 2

3—苄氧基—5—[((4— (((2— (4—氟苯基) 乙基) 羧基) 苯

磺酰基胺基) 羰基] 吡啶—2—羧酸—甘氨酸胺

实施例 3

3—苄氧基—5— [((4— ((环己胺基) 羰基) 苯磺酰基) 胺基) 羰基] —吡啶—2—羧酸—甘氨酸胺

实施例 4

3—苄氧基—5— [((4— (((二乙胺基) —L—缬氨酸) 羰基) 苯磺酰基) 胺基) 羰基] 吡啶—2—羧酸—甘氨酸胺

实施例 5

3—苄氧基—5— [((4— (N, N—二乙胺基羰基) 苯磺酰基) 胺基) 羰基] 吡啶—2—羧酸—甘氨酸胺

实施例 6

3—苄氧基—5— [((4— (2— ((2—氯—5—甲氧基苯甲酰) 胺基) 乙基) 苯磺酰基) 胺基) 羰基] 吡啶—2—羧酸—甘氨酸胺

实施例 7

3—苄氧基—5— [((4— (2—丙氧基) 苯基) 磺酰基) 胺基) 羰基] 吡啶—2—羧酸—甘氨酸胺

实施例 8

3— (4—氟苄氧基) —5— [((4— (2—丙氧基) 苯基) 磺酰基) 胺基) —羰基] 吡啶—2—羧酸—甘氨酸胺

实施例 9

3—苄氧基—5— [((正丁基磺酰基) 胺基) 羰基] 吡啶—2—羧酸

—甘氨酸胺

实施例 10

5—[（（正丁基磺酰基）胺基）羰基]—3—（4—氟苄氧基）吡啶
—2—羧酸—甘氨酸胺

实施例 11

5—[（（正丁基磺酰基）胺基）羰基]—3—（4—氟苄氧基）吡啶
—2—羧酸—甘氨酸胺

实施例 12

5—[（（正丁基磺酰基）胺基）羰基]—3—（3—甲氧基苄氧基）
吡啶—2—羧酸—甘氨酸胺

实施例 13

5—[（（4—（N，N—二乙胺基羰基）苯磺酰基）胺基）羰基]—
3—（4—（2—丙基）苄氧基）吡啶—2—羧酸—甘氨酸胺

实施例 14

5—[（（4—（N，N—二乙胺基羰基）苯磺酰基）胺基）羰基]—
3—（（2，5—二甲基）苄氧基）吡啶—2—羧酸—甘氨酸胺

实施例 15

N—[（（4—（N，N—二乙胺基羰基）苯磺酰基）胺基）羰基]—
3—（（3，5—二甲基）苄氧基）吡啶—2—羧酸—甘氨酸胺

实施例 16

5—[（（4—（2—（4—氟苯基）乙基）胺基羰基）苯磺酰基）胺

基) 羰基] —3— (4— (2—丙基) 苄氧基) 吡啶—2—羧酸—甘氨酸
酰胺