

[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94117623.1

[51]Int.Cl⁶

C07D213 / 89

[43]公开日 1995年8月23日

[22]申请日 94.11.2

[30]优先权

[32]93.11.2 [33]DE[31]P4337271.6

[32]94.3.29 [33]DE[31]P4410881.8

[32]94.9.23 [33]DE[31]P4433928.3

[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 K-H·巴林豪斯

G·查奇克 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 侯天军

C07D237 / 10 A61K 31 / 44

A61K 31 / 495

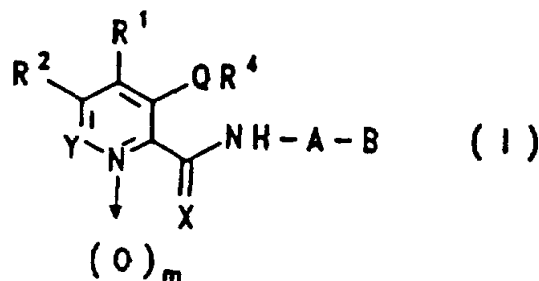
说明书页数:

附图页数:

[54]发明名称 取代的杂环羧酰胺、它们的制备及作为药物的应用

[57]摘要

本发明涉及式 I 化合物，其制备方法和作为药物的应用。这些化合物特别可用于抑制胶原蛋白生物合成，和用作脯氨酰基羟化酶抑制剂及纤维变性抑制剂。



炔基氧基、 $-\text{OCF}_2\text{Cl}$ 或 $-\text{O}-\text{CF}_2-\text{CHFCl}$, (C_1-C_6) 烷硫基, (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) 烷氧基羰基, 氨基甲酰基, $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基氨基甲酰基、 $\text{N}, \text{N}-\text{二}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基氨基甲酰基, (C_1-C_6) 烷基羰基氧基, (C_3-C_8) 环烷基, 苯基, 苄基, 苯氧基, 苄氧基, 苯胺基, $\text{N}-\text{甲基}$ 苯胺基, 苯硫基, 苯磺酰基, 苯亚磺酰基, 氨磺酰基, $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基氨磺酰基, 或 $\text{N}, \text{N}-\text{二}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基氨磺酰基; 该亚烷基或者被取代的 $(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ 芳氧基、 $(\text{C}_7-\text{C}_{11})$ 芳烷基、 $(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ 芳基或 $(\text{C}_7-\text{C}_{11})$ 芳烷基取代, 上述取代的基团可在芳核上带有 1, 2, 3, 4 或 5 个相同或不同的下列取代基: 卤, 氰基, 硝基, 三氟甲基, (C_1-C_6) 烷基, (C_1-C_6) 烷氧基, $-\text{O}-[\text{CH}_2]_x-\text{C}_t\text{H}_{(2t+1-g)}\text{Hal}_g$, $-\text{O}-\text{CF}_2\text{Cl}$, $-\text{O}-\text{CF}_2-\text{CHFC}$, (C_1-C_6) 烷硫基, (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) 烷氧基羰基, 氨基甲酰基, $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基氨基甲酰基, $\text{N}, \text{N}-\text{二}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基氨基甲酰基, (C_1-C_6) 烷基羰基氧基, (C_3-C_8) 环烷基, 氨磺酰基, $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基氨磺酰基或 $\text{N}, \text{N}-\text{二}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基氨磺酰基; 该亚烷基或者被 α -氨基酸的 α -碳原子上的取代基 R^5 取代, 可以使用天然 $\text{L}-\text{氨基酸}$ 及其 $\text{D}-\text{异构体}$ 。

B 是酸性基, 选自 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CONHCOR}''''$ 、 $-\text{CONHSOR}''''$ 、 $\text{CONHSO}_2\text{R}''''$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{CF}_3$ 、四唑基、咪唑基、或 3-羟基异恶唑基, 其中的 R'''' 是芳基、杂芳基、 (C_3-C_7) 环烷基或 (C_1-C_4) 烷

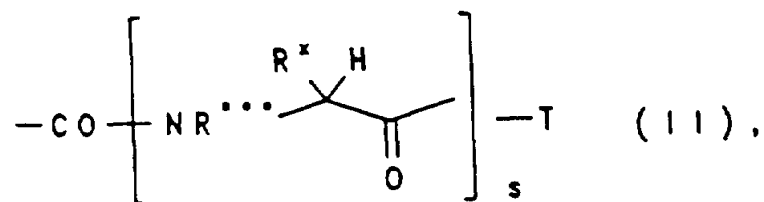
基，它们可非强制性地被 (C_6-C_{12}) 芳基、杂芳基、OH、SH、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 硫代烷基、 (C_1-C_4) 烷基亚磺酰基、 (C_1-C_4) 烷基磺酰基、 CF_3 、Cl、Br、F、I、 NO_2 、 $-COOH$ 、 (C_2-C_5) 烷氧基羰基、 NH_2 、单 (C_1-C_4) 烷基氨基、二 (C_1-C_4) 烷基氨基或 (C_1-C_4) 全氟烷基单取代，

R^1 、 R^2 和 R^3 可相同或不同，表示：氢，羟基，卤，氰基，三氟甲基，硝基，羧基， (C_1-C_{20}) 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) 环烷基氧基— (C_1-C_2) 烷基， (C_3-C_8) 环烷基氧基— (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) 环烷基氧基— (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_7-C_{16}) 芳基链烯基， (C_7-C_{16}) 芳基链炔基， (C_2-C_{20}) 链烯基， (C_2-C_{20}) 链炔基， (C_1-C_{20}) 烷氧基， (C_2-C_{20}) 链烯基氧基， (C_2-C_{20}) 链炔基氧基，视黄基氧基， (C_1-C_{20}) 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_{16}) 羟烷基， (C_6-C_{16}) 芳氧基— (C_1-C_8) 烷基， (C_7-C_{16})

芳烷氧基—(C₁—C₈) 烷基, (C₆—C₁₂) 芳氧基—(C₁—C₈) 烷氧基—(C₁—C₆) 烷基, (C₇—C₁₂) 芳烷氧基—(C₁—C₈) 烷氧基—(C₁—C₆) 烷基, (C₂—C₂₀) 链烯基氧基—(C₁—C₆) 烷基, (C₂—C₂₀) 链炔基氧基—(C₁—C₆) 烷基, 视黄基氧基—(C₁—C₆) 烷基, —O—[CH₂—]_x—C_fH_(2f+1-g)F_g, —OCF₂Cl, —OCF₂—CHFCl; (C₁—C₂₀) 烷基羰基, (C₃—C₈) 环烷基羰基, (C₆—C₁₂) 芳基羰基, (C₇—C₁₆) 芳烷基羰基, 肉桂酰基, (C₂—C₂₀) 链烯基羰基, (C₂—C₂₀) 链炔基羰基, (C₁—C₂₀) 烷氧基羰基, (C₁—C₁₂) 烷氧基—(C₁—C₁₂) 烷氧基羰基, (C₆—C₁₂) 芳氧基羰基, (C₇—C₁₆) 芳烷氧基羰基, (C₃—C₈) 环烷氧基羰基, (C₂—C₂₀) 链烯基氧基羰基, 视黄基氧基羰基, (C₂—C₂₀) 链炔基氧基羰基, (C₆—C₁₂) 芳氧基—(C₁—C₆) 烷氧基羰基, (C₇—C₁₆) 芳烷氧基—(C₁—C₆) 烷氧基羰基, (C₃—C₈) 环烷基—(C₁—C₆) 烷氧基羰基, (C₃—C₈) 环烷氧基—(C₁—C₆) 烷氧基羰基; (C₁—C₁₂) 烷基羰基氧基, (C₃—C₈) 环烷基羰基氧基, (C₆—C₁₂) 芳基羰基氧基, (C₇—C₁₆) 芳烷基羰基氧基, 肉桂酰氧基, (C₂—C₁₂) 链烯基羰基氧基, (C₂—C₁₂) 链炔基羰基氧基, (C₁—C₁₂) 烷氧基羰基氧基, (C₁—C₁₂) 烷氧基—(C₁—C₁₂) 烷氧基羰基氧基, (C₆—C₁₂) 芳氧基羰基氧基, (C₇—C₁₆) 芳烷氧基羰基氧基, (C₃—C₈) 环烷氧基羰基氧基, (C₂—C₁₂) 链烯基氧基羰基氧基, (C₂—C₁₂) 链炔基氧基羰基氧基; 氨基甲酰基, N—(C₁—C₁₂) 烷基氨基甲酰基, N, N—二(C₁—C₁₂) 烷基氨基甲酰基, N—(C₃—C₈) 环烷基氨基甲酰基, N,

N —二 (C_3 — C_8) 环烷基氨基甲酰基, N — (C_1 — C_{10}) 烷基— N — (C_3 — C_8) 环烷基氨基甲酰基, N — ((C_3 — C_8) 环烷基— (C_1 — C_6) 烷基) 氨基甲酰基, N — (C_1 — C_6) 烷基— N — ((C_3 — C_8) 环烷基— (C_1 — C_6) 烷基) 氨基甲酰基, N — (+) —脱氢枞酸基氨基甲酰基, N — (C_1 — C_6) 烷基— N — (+) —脱氢枞酸基氨基甲酰基, N — (C_1 — C_{12}) 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_{18}) 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_{12}) 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, 或者 $CON(CH_2)_h$, 其中的 CH_2 基可被 O 、 S 、 N — (C_1 — C_8) 烷基亚氨基、 N — (C_3 — C_8) 环烷基亚氨基、 N — (C_3 — C_8) 环烷基— (C_1 — C_4) 烷基亚氨基、 N — (C_6 — C_{12}) 芳基亚氨基、 N — (C_7 — C_{16}) 芳烷基亚氨基或 N — (C_1 — C_4) 烷氧基— (C_1 — C_6) 烷基亚氨基取代, 且 h 是 3 至 7;

或者 R^1 、 R^2 或 R^3 表示式 II 所示氨基甲酰基



其中：

R^x 是包括 L—和 D—氨基酸的 α —氨基酸的取代基，

S 是 1, 2, 3, 4 或 5, 和

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

R^* 、 R^{**} 和 R^{***} 可相同或不同，表示氢、(C₆—C₁₂) 芳基、(C₇—C₁₁) 芳烷基、(C₁—C₈) 烷基、(C₃—C₈) 环烷基、(+)—脱氢枞酸基、(C₁—C₈) 烷氧基—(C₁—C₈) 烷基、(C₇—C₁₂) 芳烷氧基—(C₁—C₈) 烷基、(C₆—C₁₂) 芳氧基—(C₁—C₈) 烷基、(C₁—C₁₀) 烷酰基、取代或未取代的 (C₇—C₁₆) 芳烷酰基或者取代或未取代的 (C₆—C₁₂) 芳酰基，或者

R^* 与 R^{**} 一起形成 $-\text{[CH}_2\text{]}_h$ ，其中的 CH₂ 基团可以被 O、S、SO、SO₂、N—酰氨基、N—(C₁—C₁₀) 烷氧基羰基亚氨基、N—(C₁—C₈) 烷基亚氨基、N—(C₃—C₈) 环烷基亚氨基、N—(C₃—C₈) 环烷基—(C₁—C₄) 烷基亚氨基、N—(C₆—C₁₂) 芳基亚氨基、N—(C₇—C₁₆) 芳烷基亚氨基或 N—(C₁—C₄) 烷氧基—(C₁—C₆) 烷基亚氨基

代替，并且 h 是 3 至 7；

或者 R^1 、 R^2 或 R^3 表示：氨基甲酰氧基，N—(C₁—C₁₂) 烷基氨基甲酰氧基，N，N—二(C₁—C₁₂) 烷基氨基甲酰氧基，N—(C₃—C₈) 环烷基氨基甲酰氧基，N—(C₆—C₁₂) 芳基氨基甲酰氧基，N—(C₇—C₁₆) 芳烷基氨基甲酰氧基，N—(C₁—C₁₀) 烷基—N—(C₆—C₁₂) 芳基氨基甲酰氧基，N—(C₁—C₁₀) 烷基—N—(C₇—C₁₆) 芳烷基氨基甲酰氧基，N—(C₁—C₁₀) 烷基—N—(C₆—C₁₂) 芳氧基—(C₁—C₁₀) 烷基) 氨基甲酰氧基，N—((C₇—C₁₆) 芳烷基氧基—(C₁—C₁₀) 烷基) 氨基甲酰氧基，N—(C₁—C₁₀) 烷基—N—((C₁—C₁₀) 烷基氧基—(C₁—C₁₀) 烷基) 氨基甲酰氧基，N—(C₁—C₁₀) 烷基—N—((C₆—C₁₂) 芳氧基—(C₁—C₁₀) 烷基) 氨基甲酰氧基，N—(C₁—C₁₀) 烷基—N—((C₇—C₁₆) 芳烷基氧基—(C₁—C₁₀) 烷基) 氨基甲酰氧基；氨基，(C₁—C₁₂) 烷基氨基，二(C₁—C₁₂) 烷基氨基，(C₃—C₈) 环烷基氨基，(C₃—C₁₂) 链烯基氨基，(C₃—C₁₂) 链炔基氨基，N—(C₆—C₁₂) 芳基氨基，N—(C₇—C₁₁) 芳烷基氨基，N—烷基—芳烷基氨基，N—烷基—芳基氨基，(C₁—C₁₂) 烷基氨基，(C₁—C₁₂) 烷基—N—(C₁—C₁₀) 烷基氨基；(C₁—C₁₂) 烷酰基氨基，(C₃—C₈) 环烷酰基氨基，(C₆—C₁₂) 芳酰基氨基，(C₇—C₁₆) 芳烷酰基氨基，(C₁—C₁₂) 烷酰基—N—(C₁—C₁₀) 烷基氨基，(C₃—C₈) 环烷酰基—N—(C₁—C₁₀) 烷基氨基，(C₆—C₁₂) 芳酰基—N—(C₁—C₁₀) 烷基氨基，(C₇—C₁₁) 芳烷酰基—N—(C₁—C₁₀) 烷

基氨基；(C₁—C₁₂) 烷酰基氨基—(C₁—C₈) 烷基，(C₃—C₈) 环烷酰基氨基—(C₁—C₈) 烷基，(C₆—C₁₂) 芳酰基氨基—(C₁—C₈) 烷基，(C₇—C₁₆) 芳烷酰基氨基—(C₁—C₈) 烷基，氨基—(C₁—C₁₀) 烷基，N—(C₁—C₁₀) 烷基氨基—(C₁—C₁₀) 烷基，N，N—二(C₁—C₁₀) 烷基氨基—(C₁—C₁₀) 烷基，(C₃—C₈) 环烷基氨基—(C₁—C₁₀) 烷基，(C₁—C₂₀) 烷硫基，(C₁—C₂₀) 烷基亚磺酰基，(C₁—C₂₀) 烷基磺酰基，(C₆—C₁₂) 芳硫基，(C₆—C₁₂) 芳基亚磺酰基，(C₆—C₁₂) 芳基磺酰基，(C₇—C₁₆) 芳烷硫基，(C₇—C₁₆) 芳烷基亚磺酰基，(C₇—C₁₆) 芳烷基磺酰基，(C₁—C₁₂) 烷硫基—(C₁—C₆) 烷基，(C₁—C₁₂) 烷基亚磺酰基—(C₁—C₆) 烷基，(C₁—C₁₂) 烷基磺酰基—(C₁—C₆) 烷基，(C₆—C₁₂) 芳硫基—(C₁—C₆) 烷基，(C₆—C₁₂) 芳基亚磺酰基—(C₁—C₆) 烷基，(C₆—C₁₂) 芳基磺酰基—(C₁—C₆) 烷基，(C₇—C₁₆) 芳烷硫基(C₁—C₆) 烷基，(C₇—C₁₆) 芳烷基亚磺酰基—(C₁—C₆) 烷基，(C₇—C₁₆) 芳烷基磺酰基—(C₁—C₆) 烷基；氨基磺酰基，N—(C₁—C₁₀) 烷基氨基磺酰基，N，N—二(C₁—C₁₀) 烷基氨基磺酰基，(C₃—C₈) 环烷基氨基磺酰基，N—(C₆—C₁₂) 芳基氨基磺酰基，N—(C₇—C₁₆) 芳烷基氨基磺酰基，N—(C₁—C₁₀) 烷基—N—(C₆—C₁₂) 芳基氨基磺酰基，N—(C₁—C₁₀) 烷基—N—(C₇—C₁₆) 芳烷基氨基磺酰基，(C₁—C₁₀) 烷基磺酰氨基，N—((C₁—C₁₀) 烷基)—(C₁—C₁₀) 烷基磺酰氨基，(C₇—C₁₆) —芳烷基磺酰氨基或 N—((C₁—C₁₀) 烷基)—(C₇—C₁₆) 芳烷基磺酰氨基；

其中取代基 R_1 、 R_2 和 R_3 含有芳基的，可在其芳基上带有 1 至 5 个相同或不同的选自下列的基团：羟基，卤，氰基，三氟甲基，硝基，羧基， (C_1-C_{16}) 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) 环烷基氧基— (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) 环烷基氧基— (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_{16}) 链烯基， (C_2-C_{12}) 链炔基， (C_1-C_{16}) 烷氧基， (C_1-C_{16}) 链烯基氧基， (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， $-O-[CH_2-]_x-C_rH_{(2r+1-g)}F_g$ ， $-OCF_2Cl$ ， $-OCF_2-CHFCl$ ； (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， (C_1-C_{12}) 烷氧基羰基， (C_1-C_{12}) 烷氧基— $(C_1-$

C_{12}) 烷氧基羰基, (C_6-C_{12}) 芳氧基羰基, (C_7-C_{16}) 芳烷氧基羰基,
 (C_3-C_8) 环烷氧基羰基, (C_2-C_{12}) 链烯基氧基羰基, (C_2-C_{12}) 链
 炔基氧基羰基, (C_6-C_{12}) 芳氧基—(C_1-C_6) 烷氧基羰基, (C_7-C_{16})
 芳烷氧基—(C_1-C_6) 烷氧基羰基, (C_3-C_8) 环烷基—(C_1-C_6)
 烷氧基羰基, (C_3-C_8) 环烷氧基—(C_1-C_6) 烷氧基羰基; (C_1-C_{12})
 烷基羰基氧基, (C_3-C_8) 环烷基羰基氧基, (C_6-C_{12}) 芳基羰
 基氧基, (C_7-C_{16}) 芳烷基羰基氧基, 肉桂酰氧基, (C_2-C_{12}) 链烯
 基羰基氧基, (C_2-C_{12}) 链炔基羰基氧基, (C_1-C_{12}) 烷氧基羰基氧
 基, (C_1-C_{12}) 烷氧基—(C_1-C_{12}) 烷氧基羰基氧基, (C_6-C_{12}) 芳
 氧基羰基氧基, (C_7-C_{16}) 芳烷氧基羰基氧基, (C_3-C_8) 环烷氧基羰
 基氧基, (C_2-C_{12}) 链烯基氧基羰基氧基, (C_2-C_{12}) 链炔基氧基羰
 基氧基; 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,
 N—二(C_3-C_8) 环烷基氨基甲酰基, N—(C_1-C_{10}) 烷基—N—(C_3-C_8)
 环烷基氨基甲酰基, N—((C_3-C_8) 环烷基—(C_1-C_6) 烷基)
 氨基甲酰基, N—(C_1-C_6) 烷基—N—((C_3-C_8) 环烷基—
 (C_1-C_6) 烷基) 氨基甲酰基, N—(+)-脱氢枞酸基氨基甲酰基,
 N—(C_1-C_6) 烷基—N—(+)-脱氢枞酸基氨基甲酰基, N—(C_6-C_{12})
 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}) —N—
 (C_7-C_{16}) —芳烷基氨基甲酰基, N—((C_1-C_{16}) 烷氧基—(C_1-

C₁₀) 烷基) 氨基甲酰基, N—(C₆—C₁₆) 芳氧基—(C₁—C₁₀) 烷基) 氨基甲酰基, N—(C₇—C₁₆) 芳烷氧基—(C₁—C₁₀) 烷基) 氨基甲酰基, N—(C₁—C₁₀) 烷基—N—(C₁—C₁₀) 烷氧基—(C₁—C₁₀) 烷基) 氨基甲酰基, N—(C₁—C₁₀) 烷基—N—(C₆—C₁₂) 芳氧基—(C₁—C₁₀) 烷基) 氨基甲酰基, N—(C₁—C₁₀) 烷基—N—(C₇—C₁₆) 芳烷氧基—(C₁—C₁₀) 烷基) 氨基甲酰基, 或者 CON(CH₂)_h, 其中的 CH₂ 基团可被 O、S、N—(C₁—C₈) 烷基亚氨基、N—(C₃—C₈) 环烷基亚氨基、N—(C₃—C₈) 环烷基—(C₁—C₄) 烷基亚氨基、N—(C₆—C₁₂) 芳基亚氨基、N—(C₇—C₁₆) 芳烷基亚氨基或 N—(C₁—C₄) 烷氧基—(C₁—C₆) 烷基亚胺基代替, 且 h 是 3 至 7; 氨基甲酰氧基, N—(C₁—C₁₂) 烷基氨基甲酰氧基, N, N—二(C₁—C₁₂) 烷基氨基甲酰氧基, N—(C₃—C₈) 环烷基氨基甲酰氧基, N—(C₆—C₁₆) 芳基氨基甲酰氧基, N—(C₇—C₁₆) 芳烷基氨基甲酰氧基, N—(C₁—C₁₀) 烷基—N—(C₆—C₁₂) 芳基氨基甲酰氧基, N—(C₁—C₁₀) 烷基—N—(C₇—C₁₆) 芳烷基氨基甲酰氧基, N—(C₁—C₁₀) 烷基氨基甲酰氧基, N—(C₆—C₁₂) 芳氧烷—(C₁—C₁₀) 烷基) 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—C₁₂) 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) 烷基氨基, 二 (C₁—C₁₂) 烷基氨基, (C₃—C₈) 环烷
 基氨基, (C₃—C₁₂) 链烯基氨基, (C₃—C₁₂) 链炔基氨基, N—(C₆—
 C₁₂) 芳基氨基, N—(C₇—C₁₁) 芳烷基氨基, N—烷基—芳烷基氨基,
 N—烷基—芳基氨基, (C₁—C₁₂) 烷氧基氨基, (C₁—C₁₂) 烷氧基—N—
 (C₁—C₁₀) 烷基氨基; (C₁—C₁₂) 烷酰基氨基, (C₃—C₈) 环烷酰基氨
 基, (C₆—C₁₂) 芳酰基氨基, (C₇—C₁₆) 芳烷酰基氨基, (C₁—C₁₂) 烷
 酰基—N—(C₁—C₁₀) 烷基氨基, (C₃—C₈) 环烷酰基—N—(C₁—
 C₁₀) 烷基氨基, (C₆—C₁₂) 芳酰基—N—(C₁—C₁₀) 烷基氨基, (C₇—
 C₁₁) 芳烷酰基—N—(C₁—C₁₀) 烷基氨基; (C₁—C₁₂) 烷酰基氨基—
 (C₁—C₈) 烷基, (C₃—C₈) 环烷酰基氨基—(C₁—C₈) 烷基, (C₆—
 C₁₂) 芳酰基氨基—(C₁—C₈) 烷基, (C₇—C₁₆) 芳烷酰基氨基—(C₁—
 C₈) 烷基, 氨基—(C₁—C₁₀) 烷基, N—(C₁—C₁₀) 烷基氨基—(C₁—
 C₁₀) 烷基, N, N—二 (C₁—C₁₀) 烷基氨基—(C₁—C₁₀) 烷基, (C₃—
 C₈) 环烷基氨基—(C₁—C₁₀) 烷基; (C₁—C₁₂) 烷硫基, (C₁—C₁₂) 烷
 基亚磺酰基, (C₁—C₁₂) 烷基磺酰基, (C₆—C₁₆) 芳硫基, (C₆—C₁₆)
 芳基亚磺酰基, (C₆—C₁₆) 芳基磺酰基, (C₇—C₁₆) 芳烷硫基, (C₇—
 C₁₆) 芳烷基亚磺酰基或 (C₇—C₁₆) 芳烷基磺酰基,

R¹ 和 R² 或者 R² 和 R³ 形成链 [CH₂]₀, 饱和的或含有 c=c 双键
 不饱和链中的一个或两个 CH₂ 基可非强制地被 O、S、SO、SO₂ 或
 NR' 代替, 且 O 是 3, 4 或 5, 和

R' 是氢、(C₆—C₁₂) 芳基、(C₁—C₈) 烷基、(C₁—C₈) 烷氧基—

(C₁—C₈) 烷基、(C₇—C₁₂) 芳烷基氧基—(C₁—C₈) 烷基、(C₆—C₁₂) 芳氧基—(C₁—C₈) 烷基、(C₁—C₁₀) 烷酰基、取代或未取代的(C₇—C₁₆) 芳烷酰基或者取代或未取代的(C₆—C₁₂) 芳酰基，

其中，取代基 R¹ 和 R² 或 R² 和 R³ 与带有它们的吡啶或哒嗪一起优选形成 5, 6, 7, 8—四氢异喹啉环，5, 6, 7, 8—四氢喹啉环或 5, 6, 7, 8—四氢肉啉环，或者

R¹ 和 R² 或 R² 和 R³ 形成碳环的或杂环的 5—或 6—员芳香环，

其中，取代基 R¹ 和 R² 或 R² 和 R³ 与带有它们的吡啶或哒嗪一起优选形成下列取代或未取代的杂环体系：

噻吩并吡啶，

呋喃并吡啶，

吡啶并吡啶，

嘧啶并吡啶，

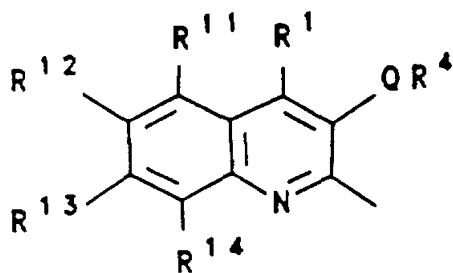
咪唑并吡啶，

噻唑并吡啶，

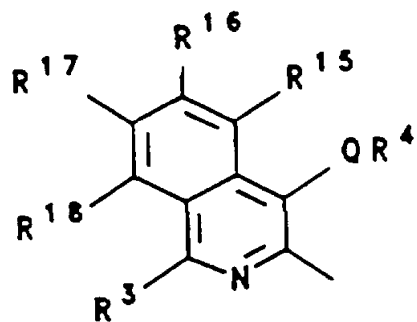
噁唑并吡啶，

喹啉，异喹啉和肉啉，

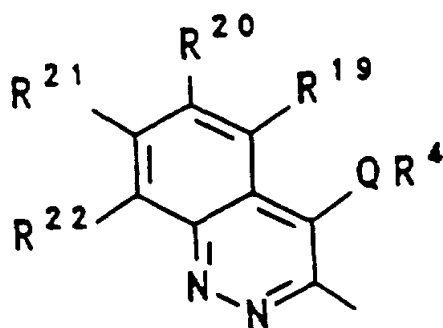
其中，喹啉、异喹啉或肉啉优选符合下式 1a、1b 和 1c



1 a



1 b



1 c

上式中的取代基 R^{11} 至 R^{22} 相互独立地同 R^1 、 R^2 和 R^3 的定义，

如果 Q 是一个键，则 R^4 是卤、氰基或三氟甲基，

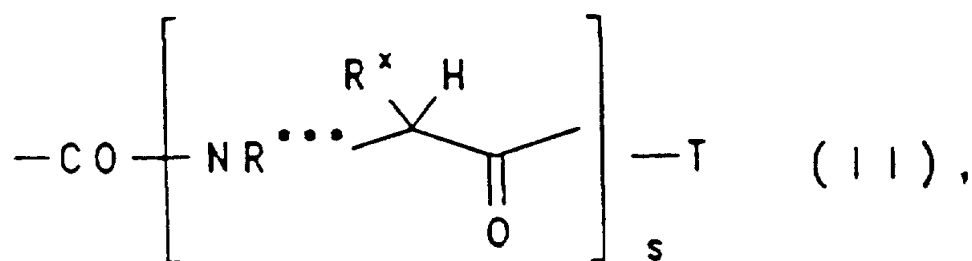
或者如果 Q 是 O 、 S 或 NR' ，则 R^4 是支链或直链 (C_1 — C_{20}) 烷基、式 $[CH_2]_x - C_f H_{(2f+1-g)} F_g$ 所示的未取代饱和氟代烷基、(C_6 — C_{16}) 芳基、(C_7 — C_{16}) 芳烷基、杂芳基或杂芳烷基，其中，上述基团被一个或多个选自下列的基团取代：

羟基，卤，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, (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—(C₁—C₁₂) 烷氧基, (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—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—C₁₂) 链炔基, (C₁—C₁₂) 烷氧基, (C₁—C₁₂) 烷氧基—(C₁—C₁₂) 烷基, (C₁—C₁₂) 烷氧基—(C₁—C₁₂) 烷氧基, (C₁—C₁₂) 烷氧基—(C₁—C₈) 烷氧基—(C₁—C₈) 烷基, (C₆—C₁₂) 芳氧基, (C₇—C₁₆) 芳烷氧基, (C₆—C₁₂) 芳氧基—(C₁—C₆) 烷氧基, (C₇—C₁₆) 芳烷氧基—(C₁—C₆) 烷氧基, (C₁—C₈) 羟烷基, (C₆—C₁₆) 芳氧基—(C₁—C₈) 烷基, (C₇—C₁₆) 芳烷氧基—(C₁—C₈) 烷基, (C₆—C₁₂) 芳氧基—(C₁—C₈) 烷氧基—(C₁—C₆) 烷基, (C₇—C₁₂) 芳烷氧基—(C₁—C₈) 烷氧基—(C₁—C₆) 烷基, —O—[CH₂—]_x—C_fH_(2f+1-g)F_g, —OCF₂Cl, —OCF₂—CHFCl; (C₁—C₁₂) 烷基羰基, (C₃—C₈) 环烷基羰基, (C₆—C₁₂) 芳基羰基, (C₇—C₁₆) 芳烷基羰基, 肉桂酰基, (C₂—C₁₂) 链烯基羰基, (C₂—C₁₂) 链炔基羰基, (C₁—C₁₂) 烷氧基羰基, (C₁—C₁₂) 烷氧基—(C₁—C₁₂) 烷氧基羰基, (C₆—C₁₂) 芳氧基羰基, (C₇—C₁₆) 芳烷氧基羰基, (C₃—C₈) 环烷氧基羰基, (C₂—C₁₂) 链烯基氧基羰基, (C₂—C₁₂) 链炔基氧基羰基, (C₆—C₁₂) 芳氧基—(C₁—C₆) 烷氧基羰基, (C₇—C₁₆) 芳烷氧基—(C₁—

C_6) 烷氧基羰基, (C_3-C_8) 环烷基— (C_1-C_6) 烷氧基羰基, (C_3-C_8) 环烷氧基— (C_1-C_6) 烷氧基羰基; (C_1-C_{12}) 烷基羰基氧基, (C_3-C_8) 环烷基羰基氧基, (C_6-C_{12}) 芳基羰基氧基, (C_7-C_{16}) 芳烷基羰基氧基, 肉桂酰氧基, (C_2-C_{12}) 链烯基羰基氧基, (C_2-C_{12}) 链炔基羰基氧基, (C_1-C_{12}) 烷氧基羰基氧基, (C_1-C_{12}) 烷氧基— (C_1-C_{12}) 烷氧基羰基氧基, (C_6-C_{12}) 芳氧基羰基氧基, (C_7-C_{16}) 芳烷氧基羰基氧基, (C_3-C_8) 环烷氧基羰基氧基, (C_2-C_{12}) 链烯基氧基羰基氧基, (C_2-C_{12}) 链炔基氧基羰基氧基; 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, N—二 (C_3-C_8) 环烷基氨基甲酰基, N— (C_1-C_{10}) 烷基—N— (C_3-C_8) 环烷基氨基甲酰基, N— (C_3-C_8) 环烷基— (C_1-C_6) 烷基) 氨基甲酰基, N— (C_1-C_6) 烷基—N— (C_3-C_8) 环烷基— (C_1-C_6) 烷基) 氨基甲酰基, N—(+)-脱氢枞酸基氨基甲酰基, N— (C_1-C_6) 烷基—N—(+)-脱氢枞酸基氨基甲酰基, N— (C_6-C_{12}) 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—(C₁—C₁₀) 烷基—N—((C₆—C₁₂) 芳氧基—(C₁—C₁₀) 烷基) 氨基甲酰基, N—(C₁—C₁₀) 烷基—N—((C₇—C₁₆) 芳烷氧基—(C₁—C₁₀) 烷基) 氨基甲酰基, 或者 CON(CH₂)_h, 其中的 CH₂ 基可被 O、S、N—(C₁—C₈) 烷基亚氨基、N—(C₃—C₈) 环烷基亚氨基、N—(C₃—C₈) 环烷基—(C₁—C₄) 烷基亚氨基、N—(C₆—C₁₂) 芳基亚氨基、N—(C₇—C₁₆) 芳烷基亚氨基或 N—(C₁—C₄) 烷氧基—(C₁—C₆) 烷基亚氨基代替, 且 h 是 3 至 7; 或者被式 II 所示氨基甲酰基取代



其中:

R^x 是包括 L—和 D—氨基酸的 α—氨基酸的取代基,

S 是 1, 2, 3, 4 或 5, 和

T 是 OH, OR 或 NR^{*}R^{**}, 其中:

R^* 、 R^{**} 和 R^{***} 可相同或不同，表示氢、 (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、 $(+)$ —脱氢枞酸基、 (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、取代或未取代的 (C_7-C_{16}) 芳烷酰基或者取代或未取代的 (C_6-C_{12}) 芳酰基，或者

R^* 与 R^{**} 一起形成— $[CH_2]_h$ ，其中的 CH_2 基团可以被O、S、SO、 SO_2 、N—酰氨基、N— (C_1-C_{10}) 烷氧基羰基亚氨基、N— (C_1-C_8) 烷基亚氨基、N— (C_3-C_8) 环烷基亚氨基、N— (C_3-C_8) 环烷基— (C_1-C_4) 烷基亚氨基、N— (C_6-C_{12}) 芳基亚氨基、N— (C_7-C_{16}) 芳烷基亚氨基或N— (C_1-C_4) 烷氧基— (C_1-C_6) 烷基亚氨基取代，并且h是3至7；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_{12}) 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}) 烷基氨基甲酰氧基，N— (C_6-C_{12}) 芳氧烷— (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_{12}) 芳氧基— (C_1-C_{10}) 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) 烷基氨基, 二(C₁—C₁₂) 烷基氨基, (C₃—C₈) 环烷基氨基, (C₃—C₁₂) 链烯基氨基, (C₃—C₁₂) 链炔基氨基, N—(C₆—C₁₂) 芳基氨基, N—(C₇—C₁₁) 芳烷基氨基, N—烷基—芳烷基氨基, N—烷基—芳基氨基, (C₁—C₁₂) 烷氧基氨基, (C₁—C₁₂) 烷氧基—N—(C₁—C₁₀) 烷基氨基; (C₁—C₁₂) 烷酰基氨基, (C₃—C₈) 环烷酰基氨基, (C₆—C₁₂) 芳酰基氨基, (C₇—C₁₆) 芳烷酰基氨基, (C₁—C₁₂) 烷酰基—N—(C₁—C₁₀) 烷基氨基, (C₃—C₈) 环烷酰基—N—(C₁—C₁₀) 烷基氨基, (C₆—C₁₂) 芳酰基—N—(C₁—C₁₀) 烷基氨基, (C₇—C₁₁) 芳烷酰基—N—(C₁—C₁₀) 烷基氨基; (C₁—C₁₂) 烷酰基氨基—(C₁—C₈) 烷基, (C₃—C₈) 环烷酰基氨基—(C₁—C₈) 烷基, (C₆—C₁₂) 芳酰基氨基—(C₁—C₈) 烷基, (C₇—C₁₆) 芳烷酰基氨基—(C₁—C₈) 烷基, 氨基—(C₁—C₁₀) 烷基, N—(C₁—C₁₀) 烷基氨基—(C₁—C₁₀) 烷基, N, N—二(C₁—C₁₀) 烷基氨基—(C₁—C₁₀) 烷基, (C₃—C₈) 环烷基氨基—(C₁—C₁₀) 烷基; (C₁—C₁₂) 烷硫基, (C₁—C₁₂) 烷基亚磺酰基, (C₁—C₁₂) 烷基磺酰基, (C₆—C₁₂) 芳硫基, (C₆—C₁₂) 芳基亚磺酰基, (C₆—C₁₂) 芳基磺酰基, (C₇—C₁₆) 芳烷硫基, (C₇—C₁₆) 芳烷基亚磺酰基, (C₇—C₁₆) 芳烷基磺酰基; 氨基磺酰基, N—(C₁—C₁₀) 烷基氨基磺酰基, N, N—二(C₁—C₁₀) 烷基氨基磺酰基, (C₃—C₈) 环烷基氨基磺酰基, N—(C₆—C₁₂) 芳基氨基磺酰基, N—(C₇—C₁₆) 芳烷基氨基磺酰基, N—(C₁—C₁₀) 烷基

—N—(C₆—C₁₂) 芳基氨基磺酰基, N—(C₁—C₁₀) 烷基—N—(C₇—C₁₆) 芳烷基氨基磺酰基, (C₁—C₁₀) 烷基磺酰氨基, N—((C₁—C₁₀) 烷基)—(C₁—C₁₀) 烷基磺酰氨基, (C₇—C₁₆)—芳烷基磺酰氨基或 N—((C₁—C₁₀) 烷基)—(C₇—C₁₆) 芳烷基磺酰氨基; 其中, 上述取代基中含有芳核的, 可在其芳基上带有 1 至 5 个相同或不同的选自下列的基团: 羟基, 卤, 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—(C₁—C₁₂) 烷氧基, (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—C₆) 烷基, (C₆—C₁₂) 芳基, (C₇—C₁₆) 芳烷基, (C₂—C₁₂) 链烯基, (C₂—C₁₂) 链炔基, (C₁—C₁₂) 烷氧基, (C₁—C₁₂) 烷氧基—(C₁—C₁₂) 烷基, (C₁—C₁₂) 烷氧基—(C₁—C₁₂) 烷氧基, (C₁—C₁₂) 烷氧基—(C₁—C₈) 烷氧基—(C₁—C₈) 烷基, (C₆—C₁₂) 芳氧基, (C₇—C₁₆) 芳烷氧基, (C₆—C₁₂) 芳氧基—(C₁—C₆) 烷氧基, (C₇—C₁₆) 芳烷氧基—(C₁—C₆) 烷氧基, (C₁—C₈) 羟烷基, (C₆—C₁₆) 芳氧基—(C₁—C₈) 烷基, (C₇—C₁₆) 芳烷氧基—(C₁—C₈) 烷基, (C₆—C₁₂) 芳氧基—(C₁—C₈) 烷氧基—(C₁—C₆) 烷基, (C₇—C₁₂) 芳烷氧基—(C₁—C₈) 烷氧基—(C₁—C₆) 烷基, —O—

$[\text{CH}_2]_x - \text{C}_t\text{H}_{(2t+1-d)}\text{F}_d$, $-\text{OCF}_2\text{Cl}$, $-\text{OCF}_2-\text{CHFCl}$; $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ 烷基羰基, (C_3-C_8) 环烷基羰基, $(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ 芳基羰基, $(\text{C}_7-\text{C}_{16})$ 芳烷基羰基, $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ 烷氧基羰基, $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ 烷氧基— $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ 烷氧基羰基, $(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ 芳氧基羰基, $(\text{C}_7-\text{C}_{16})$ 芳烷氧基羰基, (C_3-C_8) 环烷氧基羰基, $(\text{C}_2-\text{C}_{12})$ 链烯基氧基羰基, $(\text{C}_2-\text{C}_{12})$ 链炔基氧基羰基, $(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ 芳氧基— (C_1-C_6) 烷氧基羰基, $(\text{C}_7-\text{C}_{16})$ 芳烷氧基— (C_1-C_6) 烷氧基羰基, (C_3-C_8) 环烷基— (C_1-C_6) 烷氧基羰基, (C_3-C_8) 环烷氧基— (C_1-C_6) 烷氧基羰基; $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ 烷基羰基氧基, (C_3-C_8) 环烷基羰基氧基, $(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ 芳基羰基氧基, $(\text{C}_7-\text{C}_{16})$ 芳烷基羰基氧基, 肉桂酰氧基, $(\text{C}_2-\text{C}_{12})$ 链烯基羰基氧基, $(\text{C}_2-\text{C}_{12})$ 链炔基羰基氧基, $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ 烷氧基羰基氧基, $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ 烷氧基— $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ 烷氧基羰基氧基, $(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ 芳氧基羰基氧基, $(\text{C}_7-\text{C}_{16})$ 芳烷氧基羰基氧基, (C_3-C_8) 环烷氧基羰基氧基, $(\text{C}_2-\text{C}_{12})$ 链烯基氧基羰基氧基, $(\text{C}_2-\text{C}_{12})$ 链炔基氧基羰基氧基; 氨基甲酰基, $\text{N}-$ $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ 烷基氨基甲酰基, $\text{N}, \text{N}-$ 二 $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ 烷基氨基甲酰基, $\text{N}-$ (C_3-C_8) 环烷基氨基甲酰基, $\text{N}, \text{N}-$ 二 (C_3-C_8) 环烷基氨基甲酰基, $\text{N}-$ $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基— $\text{N}-$ (C_3-C_8) 环烷基氨基甲酰基, $\text{N}-$ (C_3-C_8) 环烷基— (C_1-C_6) 烷基) 氨基甲酰基, $\text{N}-$ (C_1-C_6) 烷基— $\text{N}-$ (C_3-C_8) 环烷基— (C_1-C_6) 烷基) 氨基甲酰基, $\text{M}-$ $(+)$ 一脱氢枞酸基氨基甲酰基, $\text{N}-$ (C_1-C_6) 烷基— $\text{N}-$ $(+)$ 一脱氢枞酸基氨基甲酰基, $\text{N}-$ $(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ 芳

基氨基甲酰基, N—(C₇—C₁₆) 芳烷基氨基甲酰基, N—(C₁—C₁₀)
烷基—N—(C₆—C₁₆) 芳基氨基甲酰基, N—(C₁—C₁₀) 烷基—N—
(C₇—C₁₆) —芳烷基氨基甲酰基, N—((C₁—C₁₀) 烷氧基—(C₁—
C₁₀) 烷基) 氨基甲酰基, N—((C₆—C₁₆) 芳氧基—(C₁—C₁₀) 烷
基) 氨基甲酰基, N—((C₇—C₁₆) 芳烷氧基—(C₁—C₁₀) 烷基) 氨
基甲酰基, N—(C₁—C₁₀) 烷基—N—((C₁—C₁₀) 烷氧基—(C₁—
C₁₀) 烷基) 氨基甲酰基, N—(C₁—C₁₀) 烷基—N—((C₆—C₁₂) 芳
氧基—(C₁—C₁₀) 烷基) 氨基甲酰基, N—(C₁—C₁₀) 烷基—N—
(C₇—C₁₆) 芳烷氧基—(C₁—C₁₀) 烷基) 氨基甲酰基, 或者 CON
(CH₂)_h, 其中的 CH₂ 基可被 O、S、N—(C₁—C₈) 烷基亚氨基、N—
(C₃—C₈) 环烷基亚氨基、N—(C₃—C₈) 环烷基—(C₁—C₄) 烷基亚
氨基、N—(C₆—C₁₂) 芳基亚氨基、N—(C₇—C₁₆) 芳烷基亚氨基或
N—(C₁—C₄) 烷氧基—(C₁—C₆) 烷基亚氨基取代, 且 h 是 3 至 7;
氨基甲酰氧基, N—(C₁—C₁₂) 烷基氨基甲酰氧基, N, N—二(C₁—
C₁₂) 烷基氨基甲酰氧基, N—(C₃—C₈) 环烷基氨基甲酰氧基, N—
(C₆—C₁₆) 芳基氨基甲酰氧基, N—(C₇—C₁₆) 芳烷基氨基甲酰氧基,
N—(C₁—C₁₀) 烷基—N—(C₆—C₁₂) 芳基氨基甲酰氧基, N—(C₁—
C₁₀) 烷基—N—(C₇—C₁₆) 芳烷基氨基甲酰氧基, N—(C₁—C₁₀) 烷
基氨基甲酰氧基, N—((C₆—C₁₂) 芳氧基—(C₁—C₁₀) 烷基) 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—C₁₂) 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) 烷基氨基, 二(C₁—C₁₂) 烷基氨基, (C₃—C₈) 环烷基氨基, (C₃—C₁₂) 链烯基氨基, (C₃—C₁₂) 链炔基氨基, N—(C₆—C₁₂) 芳基氨基, N—(C₇—C₁₁) 芳烷基氨基, N—烷基—芳烷基氨基, N—烷基—芳基氨基, (C₁—C₁₂) 烷氧基氨基, (C₁—C₁₂) 烷氧基—N—(C₁—C₁₀) 烷基氨基; (C₁—C₁₂) 烷酰基氨基, (C₃—C₈) 环烷酰基氨基, (C₆—C₁₂) 芳酰基氨基, (C₇—C₁₆) 芳烷酰基氨基, (C₁—C₁₂) 烷酰基—N—(C₁—C₁₀) 烷基氨基, (C₃—C₈) 环烷酰基—N—(C₁—C₁₀) 烷基氨基, (C₆—C₁₂) 芳酰基—N—(C₁—C₁₀) 烷基氨基, (C₇—C₁₁) 芳烷酰基—N—(C₁—C₁₀) 烷基氨基; (C₁—C₁₂) 烷酰基氨基—(C₁—C₈) 烷基, (C₃—C₈) 环烷酰基氨基—(C₁—C₈) 烷基, (C₆—C₁₂) 芳酰基氨基—(C₁—C₈) 烷基, (C₇—C₁₆) 芳烷酰基氨基—(C₁—C₈) 烷基, 氨基—(C₁—C₁₀) 烷基, N—(C₁—C₁₀) 烷基氨基—(C₁—C₁₀) 烷基, N, N—二(C₁—C₁₀) 烷基氨基—(C₁—C₁₀) 烷基, (C₃—C₈) 环烷基氨基—(C₁—C₁₀) 烷基; (C₁—C₁₂) 烷硫基, (C₁—C₁₂) 烷基亚磺酰基, (C₁—C₁₂) 烷基磺酰基, (C₆—C₁₆) 芳硫基, (C₆—C₁₆) 芳烷基亚磺酰基, (C₆—C₁₆) 芳基磺酰基, (C₇—C₁₆) 芳烷硫基, (C₇—C₁₆) 芳烷基亚磺酰基或 (C₇—C₁₆) 芳烷基磺酰基, 以及

如果 Q 表示 NR', 则 R⁴ 是 R'', 其中的 R' 和 R'' 可相同或不同,

表示氢、(C₆—C₁₂) 芳基、(C₇—C₁₁) 芳烷基、(C₁—C₈) 烷基、(C₁—C₈) 烷氧基—(C₁—C₈) 烷基、(C₇—C₁₂) 芳烷氧基—(C₁—C₈) 烷基、(C₆—C₁₂) 芳氧基—(C₁—C₈) 烷基、(C₁—C₁₀) 烷酰基、取代或未取代的 (C₇—C₁₆) 芳烷酰基或取代或未取代的 (C₆—C₁₂) 芳酰基，或者

R' 和 R'' 一起形成—[CH₂]_h，其中的 CH₂ 基可被 O、S、N—酰亚胺基或 N—(C₁—C₁₀) 烷氧基羰基亚氨基代替，以及

f 为 1 至 8，

g 是 0 或 1 至 (2f+1)，

x 是 0 至 3，

h 是 3 至 7，

但不包括 3—苄氧基吡啶—2—甲酸 (L—苏氨酸) 酰胺和 3—苄氧基吡啶—2—甲酸 ((Fmoc phg) L—苏氨酸) 酰胺的盐酸盐。

2. 权利要求 1 的式 I 所示化合物，其中：

Q 是 O、S、NR' 或一个键，

X 是 O，

Y 是 CR³，或者如果 R¹ 与 R² 成环，则 Y 是 N 或 CR³，

m 是 0 或 1。

3. 权利要求 1 或 2 的式 I 所示化合物，其中：

Q 是 O、NR' 或一个键，和

X 是 O。

4. 权利要求 1 或 2 的式 I 所示化合物，其中：

Q 是 S，和

X 是 O，和

m 是 0 或 1。

5. 权利要求 1，2 或 4 的式 I 所示化合物，其中：

Q 是 S，

X 是 O，和

m 是 0。

6. 权利要求 1 至 3 中任一要求的式 I 所示化合物，及其药理活性盐，其中：

Q 是 O、NR' 或一个键，

X 是 O，

Y 是 CR³，或者如果 R¹ 与 R² 成环，则 Y 是 N 或 CR³，

m 是 0 或 1，

A 是 (C₁—C₃) 亚烷基，亚烷基可非强制性地被卤、氰基、三氟甲基、(C₁—C₆) 烷基、(C₁—C₆) 羟烷基、(C₁—C₆) 烷氧基或—O—[CH₂]_x—C_tH_(2t+1-g)F_g 取代一次，或者

A 是—CHR⁵—，其中的 R⁵ 是 α-氨基酸、特别是天然 L-氨基酸及其 D-异构体的 α-碳原子上的一个取代基，

B 是 CO₂H，

R² 是：氢，(C₁—C₂₀) 烷基，(C₂—C₂₀) 链烯基，(C₂—C₂₀) 链炔

基, (C_1-C_{20}) 烷氧基, (C_2-C_{20}) 链烯基氧基, (C_2-C_{20}) 链炔基氧基, 视黄基氧基, (C_1-C_{20}) 烷氧基— (C_1-C_3) 烷基, (C_2-C_{20}) 链烯基氧基— (C_1-C_3) 烷基, 视黄基氧基— (C_1-C_3) 烷基, (C_2-C_{20}) 链炔基氧基— (C_1-C_3) 烷基, 卤, 氰基, 三氟甲基, (C_1-C_8) 羟烷基, (C_1-C_{20}) 烷酰基, (C_7-C_{16}) 芳烷酰基, (C_6-C_{12}) 芳酰基, (C_6-C_{12}) 芳基, (C_7-C_{16}) 芳烷基, $-O-[CH_2]_x-C_fH_{(2f+1-g)}$, F_8 , $NR'R''$, (C_1-C_{10}) 烷硫基, (C_1-C_{10}) 烷基亚磺酰基, (C_1-C_{10}) 烷基磺酰基, (C_6-C_{12}) 芳硫基, (C_6-C_{12}) 芳基亚磺酰基, (C_6-C_{12}) 芳基磺酰基, (C_7-C_{12}) 芳烷硫基, (C_7-C_{12}) 芳烷基亚磺酰基, (C_7-C_{12}) 芳烷基磺酰基、 (C_6-C_{12}) 芳氧基, (C_7-C_{16}) 芳烷氧基, 羧基, (C_1-C_{20}) 烷氧基羰基, (C_1-C_{12}) 烷氧基— (C_1-C_{12}) 烷氧基羰基, (C_6-C_{12}) 芳氧基羰基, (C_7-C_{16}) 芳烷氧基羰基, (C_3-C_8) 环烷氧基羰基, (C_2-C_{20}) 链烯基氧基羰基, 视黄基氧基羰基, (C_2-C_{20}) 链炔基氧基羰基, (C_3-C_8) 环烷基— (C_1-C_6) 烷氧基羰基, (C_3-C_8) 环烷氧基— (C_1-C_6) 烷氧基羰基, (C_6-C_{12}) 芳氧基— (C_1-C_6) 烷氧基羰基, (C_7-C_{16}) 芳烷氧基— (C_1-C_6) 烷氧基羰基; 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,N -二 (C_3-C_8) 环烷基氨基甲酰基, $N-(C_1-C_{10})$ 烷基— $N-(C_3-C_8)$ 环烷基氨基甲酰基, $N-((C_3-C_8)$ 环烷基— (C_1-C_6) 烷基)氨基甲酰基, $N-(C_1-C_6)$ 烷基— $N-((C_3-C_8)$ —环烷基—

(C₁—C₆) 烷基) 氨基甲酰基, N—(+)—脱氢枞酸基氨基甲酰基, N—(C₁—C₆) 烷基—N—(+) 脱氢枞酸基氨基甲酰基, N—(C₆—C₁₂) 芳基氨基甲酰基, N—(C₇—C₁₆) 芳烷基氨基甲酰基, N—(C₁—C₁₀) 烷基—N—(C₆—C₁₆) 芳基氨基甲酰基, N—(C₁—C₁₀) 烷基—N—(C₇—C₁₆) 芳烷基氨基甲酰基, N—((C₁—C₁₂) 烷氧基—(C₁—C₁₀) 烷基) 氨基甲酰基, N—((C₆—C₁₂) 芳氧基—(C₁—C₁₀) 烷基) 氨基甲酰基, N—((C₇—C₁₆) 芳烷氧基—(C₁—C₁₀) 烷基) 氨基甲酰基, N—(C₁—C₁₀) 烷基—N—((C₁—C₁₀) 烷氧基—(C₁—C₁₀) 烷基) 氨基甲酰基, N—(C₁—C₁₀) 烷基—N—((C₆—C₁₂) 芳氧基—(C₁—C₁₀) 烷基) 氨基甲酰基, N—(C₁—C₁₀) 烷基—N—((C₇—C₁₆) 芳烷氧基—(C₁—C₁₀) 烷基) 氨基甲酰基, CON(CH₂)_h, 其中的 CH₂ 基团可以被 O、S、N—(C₁—C₈) 烷基亚氨基、N—(C₃—C₈) 环烷基亚氨基、N—(C₃—C₈) 环烷基—(C₁—C₄) 烷基亚氨基、N—(C₆—C₁₂) 芳基亚氨基、N—(C₇—C₁₆) 芳烷基亚氨基或 N—(C₁—C₄) 烷氧基—(C₁—C₆) 烷基亚氨基代替, 以及 h 为 3 至 7,

上述基团中的芳基可如同定义 R¹ 和 R³ 时的那样被取代,

R¹ 和 R³ 可以相同或不同, 表示: 氢, 卤, (C₁—C₁₂) 烷基, (C₁—C₁₂) 烷氧基, —O—[CH₂]_x—C_fH_(2f+1-g)Hal_g, (C₁—C₁₂) 烷氧基—(C₁—C₁₂) 烷基, (C₁—C₈) 烷氧基—(C₁—C₁₂) 烷氧基, (C₁—C₁₂) 烷氧基—(C₁—C₈) 烷氧基—(C₂—C₆) 烷基, (C₇—C₁₁) 芳烷氧基,

(C_3-C_8) 环烷基, (C_3-C_8) 环烷基— (C_1-C_8) 烷基, (C_3-C_8) 环烷氧基, (C_3-C_8) 环烷基— (C_1-C_8) 烷氧基, (C_3-C_8) 环烷基氧基— (C_1-C_8) 烷基, (C_3-C_8) 环烷基氧基— (C_1-C_8) 烷氧基, (C_3-C_8) 环烷基— (C_1-C_6) 烷基— (C_1-C_6) 烷氧基, (C_3-C_8) 环烷基— (C_1-C_6) 烷氧基— (C_1-C_6) 烷基, (C_3-C_8) 环烷氧基— (C_1-C_6) 烷氧基— (C_1-C_6) 烷基, NR^YR^Z , (C_1-C_8) 烷硫基, (C_1-C_8) 烷基亚磺酰基或 (C_1-C_8) 烷基磺酰基, (C_6-C_{12}) 芳硫基, (C_6-C_{12}) 芳基亚磺酰基, (C_6-C_{12}) 芳基磺酰基, (C_7-C_{12}) 芳烷硫基, (C_7-C_{11}) 芳烷基亚磺酰基, (C_7-C_{11}) 芳烷基磺酰基, 取代的 (C_6-C_{12}) 芳氧基— (C_1-C_6) 烷基、 (C_7-C_{11}) 芳烷氧基— (C_1-C_6) 烷基、 (C_6-C_{12}) 芳氧基— (C_1-C_6) 烷氧基— (C_1-C_6) 烷基、 (C_7-C_{11}) 芳烷氧基— (C_1-C_6) 烷氧基— (C_1-C_6) 烷基、 (C_6-C_{12}) 芳氧基、 (C_7-C_{11}) 芳烷氧基、 (C_6-C_{12}) 芳氧基— (C_1-C_6) 烷氧基或 (C_7-C_{11}) 芳烷氧基— (C_1-C_6) 烷氧基, 这些取代的基团中的芳基带有 1、2、3、4 或 5 个相同或不同选自下列的基团: 氢, 卤, 氟基, 硝基, 三氟甲基, (C_1-C_{16}) 烷基, (C_1-C_{16}) 链烯基, (C_1-C_6) 羟烷基, (C_1-C_{16}) 烷氧基, (C_1-C_{16}) 链烯基氧基, $-O-[CH_2]_x-$ $C_4H_{(2x+1-8)}F_8$, $-OCF_2Cl$, $-O-CF_2-CHFCl$, (C_1-C_6) 烷硫基, (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) 烷氧基羰基, 氨基甲酰基, $N-(C_1-C_4)$ 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) 烷基羰基氧基, $(C_3-$

C₈) 环烷基氨基甲酰基, 苯基, 苄基, 苯氧基, 苄氧基, NR^YR^Z, 苯硫基, 苯基磺酰基, 苯基亚磺酰基, 氨基磺酰基, N—(C₁—C₄) 烷基氨基磺酰基或 N, N—二(C₁—C₄) 烷基氨基磺酰基, 或者这些取代的基团中的芳基非强制性地带有至多 3 个上述相同或不同的取代基且这些芳烷氧基中的 2 个相邻的碳原子一起带有链—[CH₂—] 和/或—CH=CH—CH=CH—, 其中该链中的 CH₂ 基团可非强制性地被 O、S、SO、SO₂ 或 NR' 代替,

R¹ 和 R² 或 R² 和 R³ 形成链 [CH₂]₀, 其中 0 是 3、4 和 5, 或者 R¹ 和 R² 或 R² 和 R³ 与带有它们的吡啶或哒嗪一起形成肉啉环、喹啉环或异喹啉环,

如果 Q 是一个键, 则 R⁴ 是氟、氯或溴;

或者如果 Q 是 O 或 NR', R⁴ 表示: 可含有至多 3 个碳—碳多重键的直链或支链 (C₁—C₂₀) 烷基, 式 [CH₂]_x—C_fH_(2f+1-8)F₈ 所示的未取代饱和氟代烷基, (C₆—C₁₆) 芳基和在烷基链中可含有至多 2 个 C—C 多重键的 (C₇—C₁₆) 芳基烷基, 或者杂芳基或杂芳基烷基, 其中这些基团被一种或多种下列基团取代: 羟基, 氟, 氯, 氰基, 三氟甲基, 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) 环烷基氧基—(C₁—C₁₂) 烷基, (C₃—C₈) 环烷基氧基—(C₁—C₁₂) 烷氧基, (C₃—C₈) 环烷基—(C₁—C₈) 烷基—(C₁—C₆) 烷氧基, (C₃—C₈) 环烷氧基—(C₁—C₈) 烷氧基—(C₁—

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}) 链炔基, (C_1-C_{12}) 烷氧基, (C_1-C_{12}) 烷氧基— (C_1-C_{12})
 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}) 芳烷基, (C_6-C_{12}) 芳氧基—
 (C_1-C_6) 烷氧基, (C_7-C_{16}) 芳烷基— (C_1-C_6) 烷氧基, (C_1-C_8)
 C_8) 羟烷基, $-O-[CH_2]_x-C_fH_{(2f+1-g)}F_g$; (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,
 (C_1-C_{12}) 烷氧基羰基, (C_1-C_{12}) 烷氧基— (C_1-C_{12}) 烷氧基羰基,
 (C_6-C_{12}) 芳氧基羰基, (C_7-C_{16}) 芳烷基氧基羰基, (C_3-C_8) 环烷氧
基羰基, (C_2-C_{12}) 链烯基氧基羰基, (C_2-C_{12}) 链炔基氧基羰基,
 (C_3-C_8) 环烷基— (C_1-C_6) 烷氧基羰基, (C_1-C_{12}) 烷基羰基氧基,
 (C_3-C_8) 环烷基羰基氧基, (C_6-C_{12}) 芳基羰基氧基, (C_7-C_{16}) 芳
烷基羰基氧基; 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,
 $N, N-$ 二 (C_3-C_8) 环烷基氨基甲酰基, $N-(C_1-C_{10})$ 烷基— $N-$
 (C_3-C_8) 环烷基氨基甲酰基, $N-(C_3-C_8)$ 环烷基— (C_1-C_6)
烷基) 氨基甲酰基, $N-(C_1-C_6)$ 烷基— $N-(C_3-C_8)$ 环烷基—
 (C_1-C_6) 烷基) 氨基甲酰基, $N-(+)$ —脱氢枞酸基氨基甲酰基,
 $N-(C_1-C_6)$ 烷基— $N-(+)$ —脱氢枞酸基氨基甲酰基, $N-(C_6-C_{12})$
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—(C₇—C₁₆) 芳烷基氨基甲酰基, N—((C₁—C₁₀) 烷氧基—(C₁—C₁₀) 烷基) 氨基甲酰基, N—((C₆—C₁₆) 芳氧基—(C₁—C₁₀) 烷基) 氨基甲酰基, N—((C₇—C₁₆) 芳烷氧基—(C₁—C₁₀) 烷基) 氨基甲酰基, CON(CH₂)_h, 其中的 CH₂ 基团可以被 O、N—(C₁—C₈) 烷基亚氨基、N—(C₃—C₈) 一环烷基亚氨基、N—(C₃—C₈) 环烷基—(C₁—C₄) 烷基亚氨基、N—(C₆—C₁₂) 芳基亚氨基、或 N—(C₇—C₁₆) 芳烷基亚氨基代替, 且 h 为 3 至 6,

其中, 上述基团中含有芳基的, 可在其芳基上带有 1 至 5 个相同或不同的选自下列的基团: 羟基, 氟, 氯, 氰基, 三氟甲基, 羧基, (C₁—C₁₂) 烷基, (C₃—C₈) 环烷基, (C₁—C₆) 烷氧基, (C₃—C₈) 环烷氧基, (C₁—C₁₂) 烷氧基羰基, N—(C₁—C₆) 烷基氨基甲酰基, N, N—二(C₁—C₆) 烷基氨基甲酰基或 N—(C₃—C₈) 环烷基氨基甲酰基, 以及

如果 Q 表示 NR', R⁴ 则表示 R'', 其中的 R' 和 R'' 可相同或不同, 表示: 氢, (C₁—C₈) 烷基或者可非强制性地被氟、氯或 (C₁—C₄) 烷氧基取代一次的 (C₇—C₁₁) 芳烷基,

R^Y 和 R^Z 可相同或不同, 表示: 氢, (C₆—C₁₂) 芳基, (C₁—C₁₀) 烷基, (C₃—C₁₀) 环烷基, (C₁—C₈) 烷氧基—(C₁—C₈) 烷基, (C₇—C₁₂) 芳烷氧基—(C₁—C₈) 烷基, (C₆—C₁₂) 芳氧基—(C₁—C₈) 烷基, (C₁—C₁₀) 烷酰基, 取代或未取代的 (C₇—C₁₆) 芳烷酰基或者取代或未取代的 (C₆—C₁₂) 芳酰基, 或者

R^Y 和 R^Z 一起形成 $-\text{[CH}_2\text{]}_h$, 其中的 CH_2 基团可以被 O、S、N—
($\text{C}_1\text{—C}_4$) 烷酰基亚氨基或 N—($\text{C}_1\text{—C}_4$) 烷氧基羰基亚氨基代替, 和

f 是 1 至 8,

g 是 0 或 1 至 $(2f+1)$,

h 是 3 至 6,

x 是 0 至 3, 和

n 是 3 或 4,

但不包括 3—苄氧基吡啶—2—甲酸 (L—苏氨酸) 酰胺和 3—苄氧基吡啶—2—甲酸 ((Fmoc—phg) L—苏氨酸) 酰胺的盐酸盐。

7. 按照权利要求 1 到 3 和 6 的式 I 化合物及其药理活性盐,
其中:

Q 是 O、 NR' 或一个键,

X 是 O,

Y 是 CR^3 或如果 R^1 和 R^2 形成环, Y 是 N 或 CR^3 ,

m 是 0,

A 是 ($\text{C}_1\text{—C}_3$) 亚烷基, 它可非强制性地被卤素、氟基、三氟甲基、($\text{C}_1\text{—C}_6$) 烷基、($\text{C}_1\text{—C}_6$) 羟烷基、($\text{C}_1\text{—C}_6$) 烷氧基或 $-\text{O}-$
 $[\text{CH}_2]_x-\text{C}_f\text{H}_{(2f+1-g)}\text{F}_g$ 取代一次, 或

A 是 $-\text{CHR}^5-$, 其中 R^5 是 α -氨基酸, 特别是天然 L-氨基酸
和其 D-异构体的 α -碳原子的取代基之一;

B 是 CO_2H ;

R_2 是氢, $(C_1—C_{20})$ 烷基, $(C_2—C_{20})$ 链烯基, $(C_2—C_{20})$ 链烯基
 氧基, $(C_2—C_{20})$, 链炔基氧基, 视黄基氧基, $(C_1—C_{20})$ 烷氧基—
 $(C_1—C_3)$ 烷基, $(C_1—C_{20})$ 烷氧基— $(C_1—C_3)$ 烷基, $(C_2—C_{20})$ 链
 烯基氧基— $(C_1—C_3)$ 烷基, 视黄基氧基— $(C_1—C_3)$ 烷基, $(C_2—$
 $C_{20})$ 链炔基氧基— $(C_1—C_3)$ 烷基, $(C_1—C_{20})$ 烷氧基, 卤素, 氰基,
 三氟甲基, $(C_1—C_{16})$ 羟烷基, $(C_1—C_{20})$ —烷酰基, $(C_7—C_{12})$ 芳烷
 酰基, $(C_6—C_{12})$ 芳酰基, $—O—[CH_2]_X—C_4H_{(2x+1-g)}F_g$, $NR'R''$,
 $(C_1—C_{10})$ 烷硫基, $(C_1—C_{10})$ 烷基亚磺酰基, $(C_1—C_{10})$ 烷基磺酸基,
 $(C_6—C_{12})$ 芳硫基, $(C_6—C_{12})$ 芳基亚磺酰基, $(C_6—C_{12})$ 芳基磺酰基,
 $(C_7—C_{12})$ 芳烷硫基, $(C_7—C_{12})$ 芳烷基亚磺酰基, $(C_7—C_{12})$ 芳烷基
 磺酰基, $(C_6—C_{12})$ 芳氧基, $(C_7—C_{16})$ 芳烷氧基, 羧基, $(C_1—C_{20})$
 烷氧基羰基, $(C_1—C_{12})$ 烷氧基— $(C_1—C_{12})$ 烷氧基羰基, $(C_6—$
 $C_{12})$ 芳氧基羰基, $(C_7—C_{16})$ 芳烷氧基羰基, $(C_3—C_6)$ 环烷氧基羰
 基, $(C_2—C_{20})$ 链烯基氧基羰基, 视黄基氧基羰基, $(C_2—C_{20})$ 链炔
 基氧基羰基, $(C_3—C_8)$ 环烷基— $(C_1—C_6)$ 烷氧基羰基, $(C_3—C_8)$ 环
 烷氧基— $(C_1—C_6)$ 烷氧基羰基, $(C_6—C_{12})$ 芳氧基— $(C_1—C_6)$ 烷
 氧基羰基, $(C_7—C_{16})$ 芳烷氧基— $(C_1—C_6)$ 烷氧基羰基, 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, $N, N—二(C_3—C_8)$
 环烷基氨基甲酰基, $N—(C_1—C_{10})$ 烷基— $N—(C_3—C_8)$ 环烷基氨
 基甲酰基, $N—(C_3—C_8)$ 环烷基— $(C_1—C_6)$ 烷基氨基甲酰基, $N—$

(C_1-C_6) 烷基—N— ((C_3-C_8) 环烷基— (C_1-C_6) 烷基) 氨基甲酰基, N— (+) —脱氢枞酸基氨基甲酰基, N— (C_1-C_6) 烷基—N— (+) —脱氢枞酸基氨基甲酰基, N— (C_6-C_{12}) 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_{12}) 芳烷基氨基甲酰基, N— ((C_1-C_{12}) 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_{12}) 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, 或 $CON(CH_2)_h$ 其中 CH_2 基可被 O, S, N— (C_1-C_6) 烷基亚氨基, N— (C_3-C_8) 环烷基亚氨基, N— (C_3-C_8) 环烷基— (C_1-C_4) 烷基亚氨基, N— (C_6-C_{12}) 芳基亚氨基, N— (C_7-C_{16}) 芳烷基亚氨基或 N— (C_1-C_4) 烷氧基— (C_1-C_6) 烷基亚氨基代替, 和 h 是 3 到 6,

其中芳基能以 R^1 和 R^3 定义中对芳基的取代方式被取代,

R^1 和 R^3 相同或不同, 是: 氢, 卤素, (C_1-C_{12}) 烷基, (C_1-C_{12}) —烷氧基, $-O-[CH_2]_x-C_rH_{(2r+1-8)}Hal_g$, (C_1-C_{12}) 烷氧基— (C_1-C_{12}) 烷基, (C_1-C_8) 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_2-C_6) 烷基, (C_7-C_{11}) 芳烷

氧基, (C₃—C₈) 环烷基, (C₃—C₈) 环烷基—(C₁—C₈) 烷基, (C₃—C₈) 环烷氧基, (C₃—C₈) 环烷基—(C₁—C₈) 烷氧基, (C₃—C₈) 环烷氧基—(C₁—C₈) 烷基, (C₃—C₈) 环烷氧基—(C₁—C₈) 烷氧基, (C₃—C₈) 环烷基—(C₁—C₆) 烷基—(C₁—C₆) 烷氧基, (C₃—C₈) 环烷基—(C₁—C₆) 烷氧基—(C₁—C₆) 烷基, (C₃—C₈) 环烷氧基—(C₁—C₆) 烷氧基—(C₁—C₆) 烷基, NR^YR^Z, (C₁—C₈) 烷硫基, (C₁—C₈) 烷基亚磺酰基或 (C₁—C₈) 烷基磺酰基, (C₆—C₁₂) 芳硫基, (C₆—C₁₂) 芳基亚磺酰基, (C₆—C₁₂) 芳基磺酰基, (C₇—C₁₂) 芳烷硫基, (C₇—C₁₁) 芳烷基亚磺酰基, (C₇—C₁₁) 芳烷基磺酰基, 取代的 (C₆—C₁₂) 芳氧基—(C₁—C₆) 烷基、(C₇—C₁₁) 芳烷氧基—(C₁—C₆) 烷基、(C₆—C₁₂) 芳氧基—(C₁—C₆) 烷氧基—(C₁—C₆) 烷基、(C₇—C₁₁) 芳烷基氧基—(C₁—C₆) 烷氧基—(C₁—C₆) 烷基、(C₆—C₁₂) 芳氧基、(C₇—C₁₁) 芳烷氧基、(C₆—C₁₂) 芳氧基—(C₁—C₆) 烷氧基或 (C₇—C₁₁) 芳烷氧基—(C₁—C₆) 烷氧基, 上述取代的基团中的芳基香基团带 1、2、3、4 和 5 个相同或不同的选自下列基团: 氢, 卤素, 氰基, 硝基, 三氟甲基, (C₁—C₁₂) 烷基, (C₁—C₁₂) 链烯基, (C₁—C₆) 羟烷基, (C₁—C₁₂) 烷氧基, (C₁—C₁₂) 链烯基氧基, —O—[CH₂]_x—C_tH_(2t+1-8)F₈, —OCF₂Cl, —O—CF₂—CHFCl, (C₁—C₆) 烷硫基, (C₁—C₆) 烷基亚磺酰基, (C₁—C₆) 烷基磺酰基, (C₁—C₆) 烷基羰基, (C₁—C₆) 烷氧基羰基, 氨基甲酰基, N—(C₁—C₄) 烷基氨基甲酰基, N, N—二(C₁—C₄) 烷基氨基甲酰基, (C₁—C₆) 烷基羰

基氧基, (C₃—C₈) 环烷基氨基甲酰基, 苯基, 苄基, 苯氧基, 苄氧基, NR^YR^Z, 苯硫基, 苯基磺酰基, 苯基亚磺酰基, 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; 或者芳香基团可带至多 3 个上述相同或不同取代基, 和芳烷氧基基团的两个相邻碳原子一起带一个链—[CH₂]_n—和/或—CH=CH—CH=CH—, 其中该链的 CH₂ 基团可被 O, S, SO, SO₂ 或 NR^Y 代替,

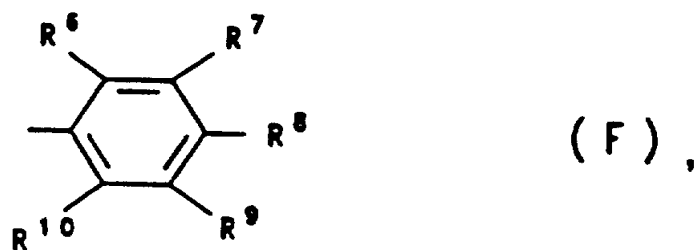
R¹ 和 R² 或 R² 和 R³ 能形成 [CH₂]_o, 其中 o 是 3、4 或 5, 和如果 Q 是一个键, 则 R⁴ 是氯;

或如果 Q 是 O 或 NR', 则 R⁴ 是可带 1 个或两个 C—C 多键的支化或未支化的 (C₁—C₁₀) 烷基, 或未取代的式

—O—[CH₂]_x—C_tH_(2t+1-2s)F_s 的氟代烷基或 (C₁—C₈) 烷氧基—(C₁—C₆) 烷基, (C₁—C₆) 烷氧基—(C₁—C₄) 烷氧基—(C₁—C₄) 烷基或式 Z 基团,



其中 E 是式 F 的取代苯基基团



或 (C₃—C₈) 环烷基, 其中

V 是 0、1、2、3、4、5 或 6, w 是 0 或 1, 和 t 是 0、1、2 或 3, 限制条件是: 如 w 是 1, 则 V 不等于 0, 且 R⁶、R⁷、R⁸、R⁹ 和 R¹⁰ 相同或不同地表示氢, 卤素, 氟基, 硝基, 三氟甲基, (C₁—C₆) 烷基, (C₃—C₈) 环烷基, (C₁—C₆) 烷氧基, —O—[CH₂]_x—C_tH_(2t+1-g)F_g, —OCF₂Cl, —O—CF₂—CHFCl, (C₁—C₆) 烷硫基, (C₁—C₆) 羟烷基, (C₁—C₆) 烷氧基—(C₁—C₆) 烷氧基, (C₁—C₆) 烷氧基—(C₁—C₆) 烷基, (C₁—C₆) 烷基亚磺酰基, (C₁—C₆) 烷基磺酰基, (C₁—C₆) 烷基羰基, (C₁—C₈) 烷氧基羰基, 氨基甲酰基, N—(C₁—C₈) 烷基氨基甲酰基, N, N—二(C₁—C₈) 烷基氨基甲酰基, 可非强制性地被氟、氯、溴、三氟甲基或 (C₁—C₆) 烷氧基取代的 (C₇—C₁₁) 芳烷基, N—(C₃—C₈) 环烷基氨基甲酰基, N—(C₃—C₈) 环烷基—(C₁—C₄) 烷基氨基甲酰基, (C₁—C₆) 烷基羰基氧基, 苯基, 苄基, 苯氧基, 苄氧基, NR^YR^Z 如氨基、苯胺基、N—甲基苯胺基, 苯硫基, 苯基磺酰基, 苯基亚磺酰基, 氨磺酰基, N—(C₁—C₈) 烷基氨磺酰基或 N, N—二(C₁—C₈) 烷基氨磺酰基, 或两个相邻的取代基一起形成链—[CH₂—]_n—CH=CH—CH=CH—, 链中的 CH₂ 基可非强制性地被 O, S, SO, SO₂ 或 NR^Y 代替, 和其中杂芳基基团可带 1、2

或 3 个、环烷基基团可带 1 个选自上述的取代基，和

如果 Q 为 NR'，则 R⁴ 是 R''，其中

R' 是氢或甲基，和

R'' 是苄基，和

如果 R¹ 和/或 R³ 为 (C₆—C₁₂) 芳氧基，(C₇—C₁₁) 芳烷氧基，(C₆—C₁₂) 芳氧基—(C₁—C₆) 烷氧基，(C₇—C₁₁) 芳烷氧基—(C₁—C₆) 烷氧基或相应的含端环烷基的基团，则基团 R'' 优选为式 D 基团

OZ (D),

或者如果 R¹ 和/或 R³ 为 (C₇—C₁₁) 芳烷基，(C₆—C₁₁) 芳氧基—(C₁—C₆) 烷基，(C₇—C₁₁) 芳烷氧基—(C₁—C₆) 烷基或相应的含端环烷基的基团，则 R'' 优选为式 Z 基团，

R^Y 和 R^Z 可相同或不同，是：氢，(C₆—C₁₂) 芳基，(C₁—C₁₀) 烷基，(C₃—C₁₀) 环烷基，(C₁—C₈) 烷氧基—(C₁—C₈) 烷基，(C₇—C₁₂) 芳烷氧基—(C₁—C₈) 烷基，(C₆—C₁₂) 芳氧基—(C₁—C₈) 烷基，(C₁—C₁₀) 烷酰基，取代或未取代的 (C₇—C₁₆) 芳烷酰基或者取代或未取代的 (C₆—C₁₂) 芳酰基，或

R^Y 和 R^Z 一起形成—(CH₂)_n—，其中的 CH₂ 基可被 O, S, N—(C₁—C₄) 烷酰基亚氨基或 N—(C₁—C₄) 烷酰基亚氨基或 N—(C₁—C₄) 烷氧基羰基亚氨基代替，和

f 是 1 到 8，

g 是 0 或 1 到 (2f+1)

h 是 3 到 6

x 是 0 到 3 和

n 是 3 或 4,

但不包括 3-苄氧基吡啶-2-甲酸 (L-苏氨酸) 酰胺和 3-苄氧基吡啶-2-甲酸 ((Fmoc-phg) L-苏氨酸) 酰胺的盐酸盐。

8. 按照权利要求 1 到 5 的化合物及其药理活性盐, 其中

Q 是 O

X 是 O

Y 是 CR^3 和如果 R^1 和 R^2 形成环, Y 是 N,

m 是 0

A 是 $-CHR^5-$, 其中 R^5 是 α -氨基酸特别是天然 L-氨基酸或其 D-异构体的 α -碳原子的取代基,

B 是 CO_2H ,

R^2 是氢, 溴, 氯, 氟基, (C_1-C_{18}) 烷基, (C_1-C_8) 烷氧基, (C_1-C_{18}) 烷氧基甲基, (C_2-C_{18}) 链烯基氧基甲基, (C_2-C_{18}) 链炔基氧基甲基, 氨基甲酰基, N- (C_1-C_{10}) 烷基氨基甲酰基, N- (C_1-C_{12}) 烷氧基- (C_1-C_4) 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_{12}) 苯基氨基甲酰基, N- (C_7-C_{12}) 苯烷基氨基甲酰基, N- (C_1-C_6) 烷基-N- (C_6-C_{12}) 苯基氨基甲酰基, N- (C_1-C_6) 烷基-N- (C_7-C_{12}) 苯烷基氨基甲酰基, N- (C_1-C_6) 烷氧基- (C_1-C_6) 烷基氨基甲酰基, 羧基, (C_1-C_{20}) 烷氧基羰基, (C_2-C_{20}) 链

烯基氧基羰基，视黄基羰基，(C₃—C₈) 环烷氧基羰基，(C₃—C₈) 环烷基—(C₁—C₆) 烷氧基羰基，(C₃—C₈) 环烷氧基—(C₁—C₆) 烷氧基羰基，苯基—(C₁—C₆) 烷氧基羰基，苯氧基—(C₁—C₆) 烷氧基羰基或苄氧基—(C₁—C₆) 烷氧基羰基，其中苯基基团按在 R¹ 和 R³ 和两者之一中定义的方式被取代，

R¹ 或 R³ 中一个是氢，另一个是：氢，氟，氯，(C₁—C₈) 烷基，(C₁—C₁₀) 烷氧基，(C₅—C₆) 环烷基，(C₅—C₆) 环烷基—(C₁—C₆) 烷基，(C₅—C₆) 环烷氧基，(C₅—C₆) 环烷基—(C₁—C₆) 烷氧基，(C₅—C₆) 环烷氧基—(C₁—C₆) 烷基，(C₅—C₆) 环烷氧基—(C₁—C₆) 烷氧基，(C₅—C₆) 环烷基—(C₁—C₄) 烷基—(C₁—C₄) 烷氧基，(C₅—C₆) 环烷基—(C₁—C₄) 烷氧基—(C₁—C₂) 烷基，(C₅—C₆) 环烷氧基—(C₁—C₄) 烷氧基—(C₁—C₂) 烷基，—O—[CH₂]_x—C₄H_(2x+1-g)F_g，(C₁—C₆) 烷氧基—(C₁—C₆) 烷基，(C₁—C₆) 烷氧基—(C₁—C₆) 烷氧基，(C₁—C₆) 烷氧基—(C₁—C₄) 烷氧基—(C₁—C₂) 烷基，取代的 (C₆—C₁₂) 苯氧基、(C₇—C₁₁) 苯基烷氧基、(C₆—C₁₂) 苯氧基—(C₁—C₆) 烷氧基或 (C₇—C₁₁) 苯基烷氧基—(C₁—C₆) 烷氧基、苯氧基—(C₁—C₄) 烷基、(C₇—C₁₁) 苯基烷氧基—(C₁—C₄) 烷基、苯氧基—(C₁—C₄) 烷氧基—(C₁—C₂) 烷基或 (C₇—C₁₁) 苯基烷氧基—(C₁—C₄) 烷氧基—(C₁—C₂) 烷基，其中的芳香基团被 1, 2 或 3 个相同或不同的下列基团取代：氟，氯，氟基，三氟甲基，(C₁—C₁₂) 烷基，(C₂—C₁₂) 链烯基，(C₂—C₁₂) 链烯基氧基

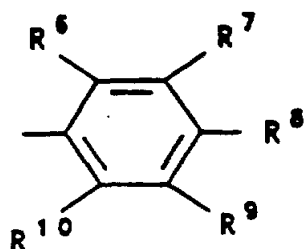
或 (C₁—C₁₂) 烷氧基,

R¹ 和 R² 与带有它们的吡啶形成 5, 6, 7, 8—四氢异喹啉环,

R⁴ 是支化或未支化的 (C₁—C₁₀) 烷基, (C₁—C₄) 烷氧基—(C₁—C₄) 烷基或式 Z 基团,



其中 E 是: 式 F 的取代的苯基,



(F),

或 (C₃—C₈) 环烷基, 其中 V 是 0, 1, 2 或 3, w 是 0 和 t 可为 0 或 1, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ 和 R¹⁰ 相同或不同地为氢, 氟, 氯, 氰基, 三氟甲基, (C₁—C₆) 烷基, (C₁—C₆) 烷氧基, —O—[CH₂]_x—C_tH_(2t+1-g)F_g, N—(C₁—C₈) 烷基氨基甲酰基, N, N—二(C₁—C₆) 烷基氨基甲酰基, N—(C₃—C₆) 环烷基氨基甲酰基, N—(+)-脱氢枞酸基氨基羰基, 或 (C₇—C₁₁) 苯基烷基氨基甲酰基, 它可被氟、氯、三氟甲基或 (C₁—C₆) 烷氧基取代, 或 R⁶ 和 R⁷ 或 R⁷ 和 R⁸ 与带有它们的苯环形成萘衍生物。

如果 R¹ 或 R³ 为 (C₆—C₁₂) 苯氧基, (C₇—C₁₁) 苯基烷氧基, (C₆—C₁₂) 苯氧基—(C₁—C₆) 烷氧基, (C₇—C₁₁) 苯基烷氧基—(C₁—C₆) 烷氧基, (C₅—C₆) 环烷氧基, (C₅—C₆) 环烷基氧基—(C₁—C₆) 烷氧基, (C₅—C₆) 环烷氧基—(C₁—C₆) 烷氧基或 (C₅—C₆) 环烷基—(C₁—C₄) 烷基—(C₁—C₄) 烷氧基, 则基团⁴ 特别是式 D 基团

OZ (D),

或者如果 R¹ 或 R³ 为苯基, 苯氧基—(C₁—C₆) 烷基, (C₇—C₁₁) 苯基烷基, (C₇—C₁₁) 苯基烷氧基—(C₁—C₄) 烷基, (C₅—C₆)—环烷基, (C₅—C₆) 环烷基—(C₁—C₆) 烷基, (C₅—C₆) 环烷氧基—(C₁—C₄) 烷基, (C₅—C₆) 环烷基—(C₁—C₄) 烷氧基—(C₁—

C₂) 烷基或 (C₅—C₆) 环烷氧基—(C₁—C₄) 烷氧基—(C₁—C₂) 烷基, 则基团 R⁴ 特别是式 Z 基团, 其中, 在 两种情况下:

V 是 1, 2, 3 或 4, w 是 0 和 t 是 0, 或

V 是 1, 2, 3 或 4, w 是 1 和 t 是 0, 或

V 是 1, 2, 3 或 4, w 是 1 和 t 是 1, 和

f 是 1 到 4, g 是 0 或 1 到 (2f+1), x 是 0 或 1,

但不包括 3—苄氧基吡啶—2—甲酸 (L—苏氨酸) 酰胺和 3—苄氧基吡啶—2—甲酸 ((Fmoc—phg) L—苏氨酸) 酰胺的盐酸盐。

9. 按照权利要求 1 到 6 的化合物及其药理活性盐, 其中

Q 是 O,

X 是 O,

Y 是 CR³,

m 是 0,

A 是—CH₂—基, 可非强制性地被甲基取代,

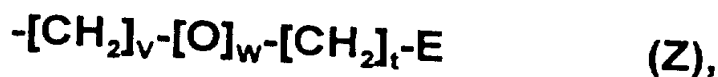
B 是—CO₂H,

R² 是: 氢, (C₁—C₈) 烷氧基, (C₁—C₁₆) 烷氧基甲基, (C₂—C₁₆) 链烯基氧基甲基, 视黄基氧基甲基, N—(C₁—C₁₀) 烷基氨基甲酰基, N—((C₁—C₁₂) 烷氧基—(C₁—C₃) 烷基) 氨基甲酰基, N, N—二(C₁—C₈) 烷基氨基甲酰基, N—(C₅—C₆) 环烷基氨基甲酰基, N—苯基氨基甲酰基, N—苯基—(C₁—C₄) 烷基氨基甲酰基, 羧基, (C₁—C₁₆) 烷氧基羰基, (C₂—C₁₆) 链烯基氧基羰基, 视黄基氧基羰基

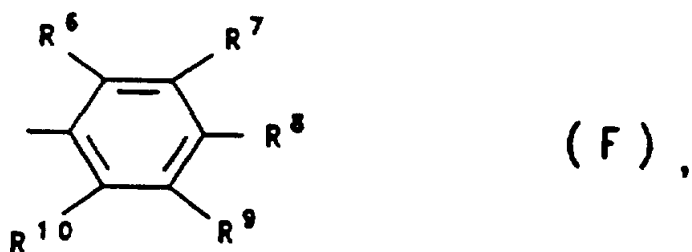
基, (C₅—C₆) 环烷氧基羰基, (C₅—C₆) 环烷基—(C₁—C₆) 烷氧基羰基或苯基—(C₁—C₆) 烷氧基羰基, 其中苯基按在 R¹ 和 R³ 和两者之一中定义的方式被取代,

R¹ 或 R³ 中, 一个是氢, 另一个是: 氢, (C₁—C₁₀) 烷氧基, (C₅—C₆) 环烷基氧基, (C₅—C₆) 环烷基—(C₁—C₂) 烷氧基, —O—[CH₂]_x—C_fH_(2f+1-g)F_g, (C₁—C₄) 烷氧基—(C₁—C₄) 烷氧基, 取代的 (C₆—C₁₂) 苯氧基、(C₇—C₁₁) 苯基烷氧基、(C₆—C₁₂) 苯氧基—(C₁—C₄) 烷氧基或 (C₇—C₁₁) 苯基烷氧基—(C₁—C₄) 烷氧基, 其中的芳香基团被 1, 2 或 3 个相同或不同的选自下列的取代基取代: 氟, 氯, 氰基, 三氟甲基, (C₁—C₁₀) 烷基, (C₁—C₁₀) 烷氧基或 (C₁—C₁₀) 链烯基氧基, 和

R⁴ 是支化或未支化 (C₁—C₈) 烷基或式 Z 的基团



其中: E 是式 F 的取代的苯基,



或 (C₃—C₈) 环烷基, 其中 V 是 0, 1, 2, 3, w 是 0 和 t 是 0 或 1, 和其中 R⁶、R⁷、R⁸、R⁹ 和 R¹⁰ 相同或不同地为氢, 氟, 氯, 氰基, 三氟甲基, (C₁—C₆) 烷基, (C₁—C₆) 烷氧基, —O— [CH₂—] x—C_tH_(2t+1-g)F_g, N—(C₁—C₈) 烷基氨基甲酰基, N, N—二 (C₁—C₆) 烷基氨基甲酰基, N—(C₃—C₆) 环烷基氨基甲酰基, N—(+)—脱氢枞酸基氨基羰基取代的苄基, 和 f 是 1 到 4, g 是 0 或 1 到 (2f+1) 和 x 是 0 或 1。

10. 按照权利要求 1 到 3 和 6 到 9 的化合物及其药理活性盐, 其中: Q 是 O,

X 是 O,

Y 是 CR³,

m 是 0,

B 是—CO₂H,

A 是—CH₂—基,

R¹ 是氢、(C₁—C₆) 烷氧基或—O— [CH₂] x—C_tH_(2t+1-g)F_g,

R² 是: 氢, N—(C₁—C₁₀) 烷基氨基甲酰基, N—((C₁—C₁₂) 烷氧基—(C₁—C₃) 烷基) 氨基甲酰基, N, N—二 (C₁—C₈) 烷基氨基甲酰基, N—(C₅—C₆) 环烷基氨基甲酰基, N—苯基氨基甲酰基,

N—苯基 (C₁—C₄) 烷基氨基甲酰基, 羧基, (C₁—C₁₆) 烷氧基羰基, (C₂—C₁₀) 链烯基氧基羰基, 视黄基氧基羰基, (C₅—C₆) 环烷基羰基, (C₅—C₆) 环烷基—(C₁—C₆) 烷氧基羰基或苯基—(C₁—C₆) 烷氧基羰基, 其中的苯基被 1 个或 2 个相同或不同的选自下列基团取代: 氟, 氯, 氰基, 三氟甲基, (C₁—C₁₀) 烷基, (C₁—C₁₀) 链烯基氧基或 (C₁—C₁₀) 烷氧基, 和

R³ 是氢、(C₁—C₅) 烷氧基或 (C₅—C₆) 环烷基—(C₁—C₂) 烷氧基, 其中取代其 R¹ 和 R³ 之一是氢,

R⁴ 是: 支化或未支化的 (C₁—C₆) 烷基, 或 2—苯基乙基或被 1 个或 2 个选自氟、氯、氰基、三氟甲基、(C₁—C₆) 烷基、(C₁—C₆) 烷氧基、—O—[CH₂]_x—C_tH_(2t+1-g)F_g、N—(C₁—C₈) 烷基氨基甲酰基、N, N—二 (C₁—C₆) 烷基氨基甲酰基、N—(C₃—C₆) 环烷基氨基甲酰基或 N—(+)-脱氢枞酸基氧基羰基的基团取代的苄基, 和 f 是 1 到 4, g 是 0 或 1 到 (2f+1) 和 x 是 1。

11. 按照权利要求 1 到 3 和 6 到 10 的化合物及其药理活性盐, 其中:

Q 是 O,

X 是 O,

Y 是 CR³,

m 是 0,

A 是—CH₂—基,

B 是 $-\text{CO}_2\text{H}$,

R^1 是氢,

R^2 是氢, N— $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基氨基甲酰基, N $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ 烷氧基— (C_1-C_3) 烷基) 氨基甲酰基, N—环己基氨基甲酰基, N—苯基氨基甲酰基, N—(苯基— (C_1-C_2) 烷基) 氨基甲酰基, 对于后两种基团, 苯基基团能带有氟取代基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基取代基或 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷氧基取代基, 羧基, $(\text{C}_1-\text{C}_{16})$ 烷氧基羰基, $(\text{C}_2-\text{C}_{16})$ 链烯基氧基羰基, 视黄基氧基羰基, (C_5-C_6) 环烷氧基羰基或苯甲氧基羰基,

R^3 是氢、 (C_1-C_6) 烷氧基或 2—(环己基) 乙氧基, 其中取代基 R^2 和 R^3 之一是氢,

R^4 是支化或未支化 (C_1-C_4) 烷基基团或可被氟、氯、三氟甲基、 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_3) 烷氧基取代一次的苄基。

12. 按照权利要求 1 到 3 和 6 的化合物, 其中

Q 是 O,

X 是 O,

Y 是 CR^3 , 其中 R^3 是氢,

m 是 0,

A 是 $-\text{CH}_2-$ 基,

B 是 $-\text{CO}_2\text{H}$,

R^1 和 R^2 与带有它们的吡啶一起形成带未取代苯并残基的异喹

啉环，和

R^4 是甲基。

13. 按照权利要求 1 到 3 和 6 的化合物，其中：

Q 是 O。

X 是 O，

Y 是 CR^3 ，

m 是 0，

A 是 $-CH_2-$ 基，

B 是 $-CO_2H$ ，

R^1 是氢，

R^2 和 R^3 与带它们有的吡啶一起形成带有未取代的苯并残基的
喹啉环，和

R^4 是甲基。

14. 按照权利要求 1, 2, 4 和 5 的化合物，其中：

Q 是 S，

X 是 O，

Y 是 CR^3 ，

m 是 0，

A 是 $-CH_2-$ 基，

B 是 $-CO_2H$ ，

R^1 是氢，

R^2 是氢, N—(C₁—C₁₀) 烷基氨基甲酰基, N((C₁—C₁₂) 烷氧基—(C₁—C₃) 烷基) 氨基甲酰基, N—环己基氨基甲酰基, N—苯基氨基甲酰基, N—(苯基—(C₁—C₂) 烷基) 氨基甲酰基, 对于后两种基团, 苯基能带有氟、(C₁—C₁₀) 烷基或 (C₁—C₁₀) 烷氧基取代基, 羧基, (C₁—C₁₆) 烷氧基羰基, (C₂—C₁₆) 链烯基氧基羰基, 视黄基氧基羰基, (C₅—C₆) 环烷氧基羰基或苜氧基羰基,

R^3 是氢、(C₁—C₆) 烷氧基或 2—(环己基)—乙氧基, 其中取代 R^2 和 R^3 之一是氢, 和

R^4 是支化或未支化 (C₁—C₄) 烷基或被氟, 氟, 三氟甲基, (C₁—C₄) 烷基或 (C₁—C₃) 烷氧基取代一次的苜基。

15. 按照权利要求 1, 2, 4, 5 和 14 的化合物, 其中:

Q 是 S,

X 是 O,

Y 是 CR³,

m 是 0,

A 是—CH₂—基,

B 是—CO₂H,

R^1 是氢,

R^2 是羧基或 (C₁—C₁₆) 烷氧基羰基,

R^3 是氢, 和

R^4 是支化或未支化 (C₁—C₄) 烷基。

16. 按照权利要求 1 到 15 的化合物, 以及 3—苜氧基吡啶—2—甲酸 L—苏氨酸酰胺和 3—苜氧基吡啶—2—甲酸 (Fomc—phg—L—苏氨酸) 酰胺用作药物。

17. 按照权利要求 1 到 16 的化合物用于抑制胶原蛋白生物合成。

18. 按照权利要求 1 到 16 的化合物作脯氨酸羟化酶抑制剂

19. 按照权利要求 1 到 16 的化合物作纤维性变性抑制剂。

20. 按照权利要求 1 到 16 的化合物用于制备防治纤维变性疾病。

21. 按照权利要求 1 到 16 的化合物用于制备防治肝的纤维变性疾病的药物。

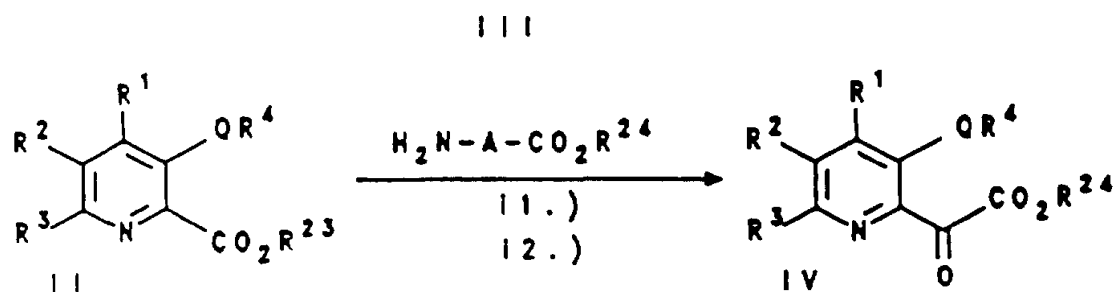
22. 按照权利要求 1 到 16 的化合物用于制备防治肺的纤维变性疾病的药物。

23. 按照权利要求 1 到 16 的化合物用于制备防治皮肤的纤维变性疾病的药物。

24. 制备按照权利要求 1 和 15 的式 I 化合物的方法, 其中 A 是取代的亚烷基, B 是 CO_2H , Y 是 CR^3 和 m 是 0 或 1, 它包括:

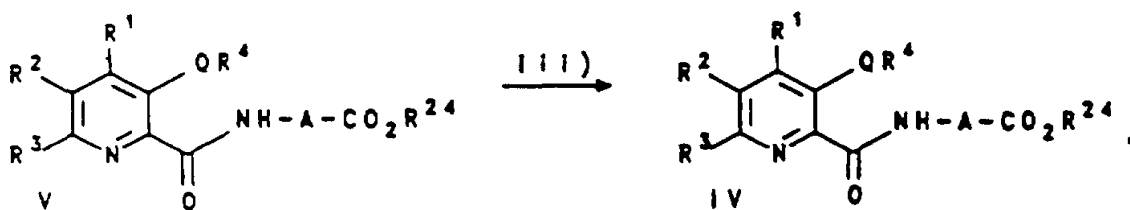
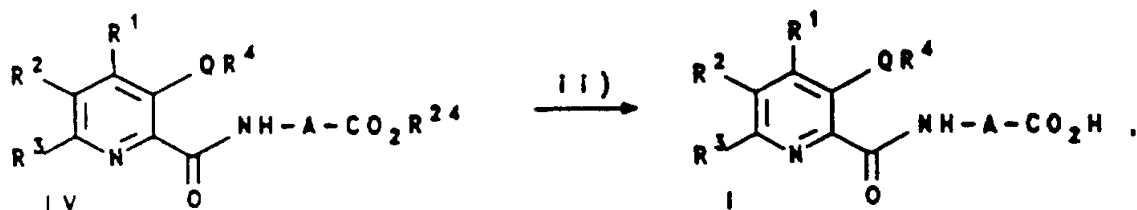
i1) 将式 II (R^{23} 为 H) 的吡啶—2—甲酸与式 III (R^{24} 为 (C_1 — C_{16}) 烷基或苜基) 的氨基酸酯反应以形成式 IV 的酰胺酯, 或

i2) 在氨解条件下将式 II (R^{23} 的是低级烷基) 吡啶—2—甲酸酯反应以生成式 IV 化合物; 和



ii) 将式 I 化合物从其式 IV 的酯中释放出来；且，如果需要，

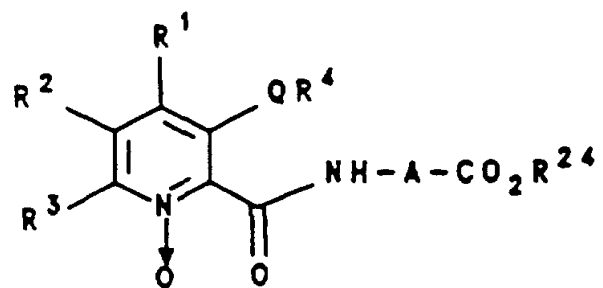
iii) 通过用 R^4X 将式 V (R^4 是 H) 烷基化制备式 IV (R^4 是烷基) 化合物，



化物 (IV')

其中 X 是离去基团，特别是卤素， OSO_2ME ， OSO_2 苯基，和，如果需要，

iv) 当 Q 为 O, S 或 NR' 时，将式 N—化合物转化成其吡啶 IV 氧化物 (IV')



IV'

和如果需要，将后者水解以形成 I' (R²⁴为 H) 化合物。

取代的杂环羧酰胺、它们的制备 及作为药物的应用

本发明涉及取代的杂环羧酰胺、它们的制备方法及其用作脯氨酸基—4—羟化酶的抑制剂的用途以及用作治疗纤维变性疾病的药物的用途。

抑制脯氨酸羟化酶和赖氨酸羟化酶的化合物，通过影响胶原蛋白专一的羟化反应，可以非常有效地选择性抑制胶原蛋白的生物合成。在这些反应过程中，结合于蛋白质上的脯氨酸或赖氨酸分别被脯氨酸羟化酶或赖氨酸羟化酶羟化。如果这一反应被抑制剂阻止，则会产生一种无功能的、亚羟化胶原蛋白分子，它只能被细胞少量分泌到细胞外空间。另外，亚羟化的胶原蛋白不能掺入胶原蛋白基质中且非常易于蛋白分解。这些效果减小了寄存在细胞外的胶原蛋白的总量。

因此，脯氨酸基羟化酶抑制剂适用于治疗主要是由于胶原蛋白寄存引起的疾病。这些疾病主要包括肺、肝和皮肤的纤维变性（烧伤、受伤以及外科手术后的硬皮病和结瘢）以及动脉粥样硬化。

已知吡啶—2, 4—二甲酸和吡啶—2, 5—二甲酸可有效地抑制脯氨酸羟化酶 (K. Majamaa 等, Eur. J. Biochem. 138 (1984) 239—

245)。但是，这些化合物只有在很高浓度下在细胞培养皿中才能用作活性抑制剂 (Tschank, G. 等, Biochem. J. 238 (1987) 625—633)

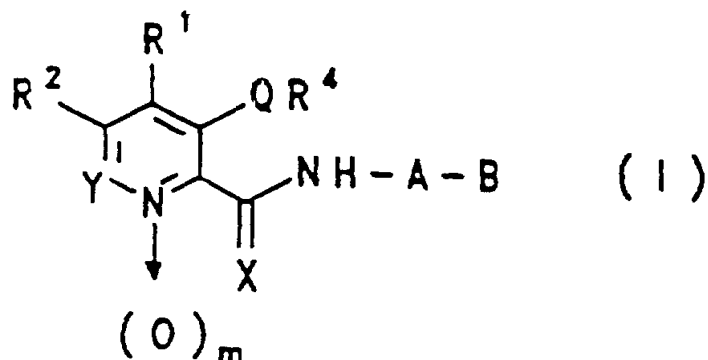
吡啶—2, 4 (5) —二甲酸酯 (盐) 的前药也是已知的, 它们被描述于较老的德国申请 P42 33 124. 2、P42 38 506. 7 和 P42 09 424. 0 中。

脯氨酰基—4—羟化酶的抑制剂 N—乙二酰基甘氨酸被公开于 J. Med. chem. 1992, 35, 2652 (cunliffe 等) 和 EP—A—O457 163 (Frändlin 等) 中。

Biochem. Soc. Trans. 1991, 19, 812—815 (Baader 等) 公开了羟基喹啉羧酸甘氨酸酰胺和羟基肉喹啉羧酸甘氨酸酰胺。Liebig's Ann. chem. 1986, 1—20, (Kessler 等) 公开了 3—苄氧基吡啶—2—甲酸 (L—苏氨酸) 酰胺、3—苄氧基吡啶—2—甲酸 (Fmoc—Phg) —苏氨酸) 酰胺。

现在已出人意料地发现, 在酰胺官能基邻位上具有醚取代基、硫醚取代基或氨基取代基的杂环羧酰胺对脯氨酰基—4—羟化酶有很强的抑制作用。

本发明化合物是下列通式 I 所示化合物及其药理活性盐,



其中：

Q 是 O、S、NR' 或一个键，

X 是 O 或 S，

Y 是 C—R³，或者如果 R¹ 和 R² 成环，Y 是 N 或 CR³，

m 是 0 或 1，

A 是 (C₁—C₄) 亚烷基，它可非强制性地被一种或两种下列取代基取代：卤，氟基，硝基，三氟甲基，(C₁—C₆) 烷基，(C₁—C₆) 羟烷基，(C₁—C₆) 烷氧基，—O—[CH₂]_x—C_tH_(2t+1-8)Hal_g、特别是 (C₁—C₈) 氟代烷氧基、(C₁—C₈) 氟代链烯基氧基、(C₁—C₈) 氟代链炔基氧基、—OCF₂Cl 或 —O—CF₂—CHFCl，(C₁—C₆) 烷硫基，(C₁—C₆) 烷基亚磺酰基，(C₁—C₆) 烷基磺酰基，(C₁—C₆) 烷基羰基，(C₁—C₆) 烷氧基羰基，氨基甲酰基，N—(C₁—C₄) 烷基氨基甲酰基、N，N—二(C₁—C₄) 烷基氨基甲酰基，(C₁—C₆) 烷基羰基氧基，(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，或 N, N—二 (C₁—C₄) 烷基氨磺酰基；该亚烷基或者被取代的 (C₆—C₁₂) 芳氧基、(C₇—C₁₁) 芳烷基、(C₆—C₁₂) 芳基或 (C₇—C₁₁) 芳烷基取代，上述取代的基团可在芳核上带有 1, 2, 3, 4 或 5 个相同或不同的下列取代基：卤，氟基，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，—O—CF₂Cl，—O—CF₂—CHFCl，(C₁—C₆) 烷硫基，(C₁—C₆) 烷基亚磺酰基，(C₁—C₆) 烷基磺酰基，(C₁—C₆) 烷基羰基，(C₁—C₆) 烷氧基羰基，氨基甲酰基，N—(C₁—C₄) 烷基氨基甲酰基，N, N—二 (C₁—C₄) 烷基氨基甲酰基，(C₁—C₆) 烷基羰基氧基，(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；该亚烷基或者被 α—氨基酸的 α—碳原子上的取代基 R⁵ 取代，可以使用天然 L—氨基酸及其 D—异构体。

B 是酸性基，选自—CO₂H、—CONHCOR'''、—CONHSOR'''、CONHSO₂R'''、—NHSO₂CF₃、四唑基、咪唑基、或 3—羟基异恶唑基，其中的 R''' 是芳基、杂芳基、(C₃—C₇) 环烷基或 (C₁—C₄) 烷基，它们可非强制性地被 (C₆—C₁₂) 芳基、杂芳基、OH、SH、(C₁—C₄) 烷基、(C₁—C₄) 烷氧基、(C₁—C₄) 硫代烷基、(C₁—C₄) 烷基亚磺酰基、(C₁—C₄) 烷基磺酰基、CF₃、Cl、Br、F、I、NO₂、—COOH、(C₂—C₅) 烷氧基羰基、NH₂、单 (C₁—C₄ 烷基) 氨基、二 (C₁—C₄ 烷基) 氨基或 (C₁—C₄) 全氟烷基单取代，

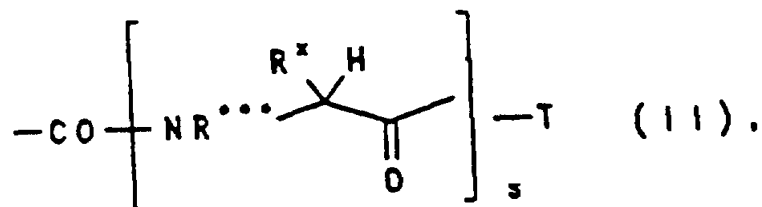
R¹、R² 和 R³ 可相同或不同，表示：氢，羟基，卤，氟基，三氟

甲基, 硝基, 羧基, (C_1-C_{20}) 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) 环烷基氧基— (C_1-C_2) 烷基, (C_3-C_8)
 (C_3-C_8) 环烷基氧基— (C_1-C_{12}) 烷氧基, (C_3-C_8) 环烷基— (C_1-C_8)
 (C_3-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) 环烷基氧基— (C_1-C_8) 烷氧基— (C_1-C_6)
 (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_7-C_{16}) 芳基链烯基,
 (C_7-C_{16}) 芳基链炔基, (C_2-C_{20}) 链烯基, (C_2-C_{20}) 链炔基, (C_1-C_{20})
 (C_20) 烷氧基, (C_2-C_{20}) 链烯基氧基, (C_2-C_{20}) 链炔基氧基, 视黄
 基氧基, (C_1-C_{20}) 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)
 (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_{16}) 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)
 (C_6) 烷基, (C_2-C_{20}) 链烯基氧基— (C_1-C_6) 烷基, (C_2-C_{20}) 链炔
 基氧基— (C_1-C_6) 烷基, 视黄基氧基— (C_1-C_6) 烷基, —O—
 $[CH_2-]_x-C_1H_{(2f+1-g)}F_g$, —OCF₂Cl, —OCF₂—CHFCl; (C_1-C_{20}) 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_2-C_{20}) 链烯基羰基, (C_2-C_{20}) 链炔基羰基, (C_1-C_{20}) 烷氧基羰基, (C_1-C_{12}) 烷氧基— (C_1-C_{12}) 烷氧基羰基, (C_6-C_{12}) 芳氧基羰基, (C_7-C_{16}) 芳烷氧基羰基, (C_3-C_8) 环烷氧基羰基, (C_2-C_{20}) 链烯基氧基羰基, 视黄基氧基羰基, (C_2-C_{20}) 链炔基氧基羰基, (C_6-C_{12}) 芳氧基— (C_1-C_6) 烷氧基羰基, (C_7-C_{16}) 芳烷氧基— (C_1-C_6) 烷氧基羰基, (C_3-C_8) 环烷基— (C_1-C_6) 烷氧基羰基, (C_3-C_8) 环烷氧基— (C_1-C_6) 烷氧基羰基; (C_1-C_{12}) 烷基羰基氧基, (C_3-C_8) 环烷基羰基氧基, (C_6-C_{12}) 芳基羰基氧基, (C_7-C_{16}) 芳烷基羰基氧基, 肉桂酰氧基, (C_2-C_{12}) 链烯基羰基氧基, (C_2-C_{12}) 链炔基羰基氧基, (C_1-C_{12}) 烷氧基羰基氧基, (C_1-C_{12}) 烷氧基— (C_1-C_{12}) 烷氧基羰基氧基, (C_6-C_{12}) 芳氧基羰基氧基, (C_7-C_{16}) 芳烷氧基羰基氧基, (C_3-C_8) 环烷氧基羰基氧基, (C_2-C_{12}) 链烯基氧基羰基氧基, (C_2-C_{12}) 链炔基氧基羰基氧基; 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, N—二 (C_3-C_8) 环烷基氨基甲酰基, N— (C_1-C_{10}) 烷基—N— (C_3-C_8) 环烷基氨基甲酰基, N (C_3-C_8) 环烷基— (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— (C_1-C_6) 烷基—N— (C_3-C_8) 环烷基— (C_1-C_6) 烷基) 氨基甲酰基, N—(+)-脱氢枞酸基氨基甲酰基, N— (C_1-C_6) 烷基—N—(+)-脱氢枞酸基氨基甲酰基, N— (C_6-C_{12}) 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, $N-((C_1-C_{18})$ 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, $N-((C_7-$
 $C_{16})$ 共烷氧基— (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— $N-((C_6-C_{12})$ 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, 或者 $CON(CH_2)_h$, 其中的 CH_2 基可被 O、
 S、 $N-(C_1-C_8)$ 烷基亚氨基、 $N-(C_3-C_8)$ 环烷基亚氨基、 $N-$
 (C_3-C_8) 环烷基— (C_1-C_4) 烷基亚氨基、 $N-(C_6-C_{12})$ 芳基亚氨
 基、 $N-(C_7-C_{16})$ 芳烷基亚氨基或 $N-(C_1-C_4)$ 烷氧基— $(C_1-$
 $C_6)$ 烷基亚氨基代替, 且 h 是 3 至 7;

或者 R^1 、 R^2 或 R^3 表示式 II 所示氨基甲酰基



其中：

R* 是包括 L—和 D—氨基酸的 α —氨基酸的取代基，

S 是 1, 2, 3, 4 或 5, 和

T 是 OH, OR 或 NR*, R**, 其中：

R*, R** 和 R*** 可相同或不同, 表示氢、(C₆—C₁₂) 芳基、(C₇—C₁₁) 芳烷基、(C₁—C₈) 烷基、(C₃—C₈) 环烷基、(+)-脱氢枞酸基、(C₁—C₈) 烷氧基—(C₁—C₈) 烷基、(C₇—C₁₂) 芳烷氧基—(C₁—C₈) 烷基、(C₆—C₁₂) 芳氧基—(C₁—C₈) 烷基、(C₁—C₁₀) 烷酰基、取代或未取代的 (C₇—C₁₆) 芳烷酰基或者取代或未取代的 (C₆—C₁₂) 芳酰基, 或者

R* 与 R** 一起形成—[CH₂]^h, 其中的 CH₂ 基团可以被 O、S、SO、SO₂、N—酰氨基、N—(C₁—C₁₀) 烷氧基羰基亚氨基、N—(C₁—C₈) 烷基亚氨基、N—(C₃—C₈) 环烷基亚氨基、N—(C₃—C₈) 环烷基—(C₁—C₄) 烷基亚氨基、N—(C₆—C₁₂) 芳基亚氨基、N—(C₇—C₁₆) 芳烷基亚氨基或 N—(C₁—C₄) 烷氧基—(C₁—C₆) 烷基亚氨基代替, 并且 h 是 3 至 7;

或者 R¹、R² 或 R³ 表示：氨基甲酰氧基, N—(C₁—C₁₂) 烷基氨基甲酰氧基, N, N—二(C₁—C₁₂) 烷基氨基甲酰氧基, N—(C₃—C₈) 环烷基氨基甲酰氧基, N—(C₆—C₁₂) 芳基氨基甲酰氧基, N—(C₇—C₁₆) 芳烷基氨基甲酰氧基, N—(C₁—C₁₀) 烷基—N—(C₆—C₁₂) 芳基氨基甲酰氧基, N—(C₁—C₁₀) 烷基—N—(C₇—C₁₆) 芳烷

基氨基甲酰氧基, N—(C₁—C₁₀) 烷基氨基甲酰氧基, N—((C₆—C₁₂) 芳氧基—(C₁—C₁₀) 烷基) 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—C₁₂) 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) 烷基氨基, 二(C₁—C₁₂) 烷基氨基, (C₃—C₈) 环烷基氨基, (C₃—C₁₂) 链烯基氨基, (C₃—C₁₂) 链炔基氨基, N—(C₆—C₁₂) 芳基氨基, N—(C₇—C₁₁) 芳烷基氨基, N—烷基—芳烷基氨基, N—烷基—芳基氨基, (C₁—C₁₂) 烷氧基氨基, (C₁—C₁₂) 烷氧基—N—(C₁—C₁₀) 烷基氨基; (C₁—C₁₂) 烷酰基氨基, (C₃—C₈) 环烷酰基氨基, (C₆—C₁₂) 芳酰基氨基, (C₇—C₁₆) 芳烷酰基氨基, (C₁—C₁₂) 烷酰基—N—(C₁—C₁₀) 烷基氨基, (C₃—C₈) 环烷酰基—N—(C₁—C₁₀) 烷基氨基, (C₆—C₁₂) 芳酰基—N—(C₁—C₁₀) 烷基氨基, (C₇—C₁₁) 芳烷酰基—N—(C₁—C₁₀) 烷基氨基; (C₁—C₁₂) 烷酰基氨基—(C₁—C₈) 烷基, (C₃—C₈) 环烷酰基氨基—(C₁—C₈) 烷基, (C₆—C₁₂) 芳酰基氨基—(C₁—C₈) 烷基, (C₇—C₁₆) 芳烷酰基氨基—(C₁—C₈) 烷基, 氨基—(C₁—C₁₀) 烷基, N—(C₁—C₁₀) 烷基氨基—(C₁—C₁₀) 烷基, N, N—二(C₁—C₁₀) 烷基氨基—(C₁—C₁₀) 烷基, (C₃—C₈) 环烷基氨基—(C₁—C₁₀) 烷基, (C₁—C₂₀) 烷硫基, (C₁—C₂₀) 烷基亚磺酰基, (C₁—C₂₀) 烷基磺酰基,

(C_6-C_{12}) 芳硫基, (C_6-C_{12}) 芳基亚磺酰基, (C_6-C_{12}) 芳基磺酰基,
 (C_7-C_{16}) 芳烷基硫基, (C_7-C_{16}) 芳烷基亚磺酰基, (C_7-C_{16}) 芳烷基
 磺酰基, (C_1-C_{12}) 烷基硫基— (C_1-C_6) 烷基, (C_1-C_{12}) 烷基亚磺酰
 基— (C_1-C_6) 烷基, (C_1-C_{12}) 烷基磺酰基— (C_1-C_6) 烷基, (C_6-C_{12})
 (C_6-C_{12}) 芳硫基— (C_1-C_6) 烷基, (C_6-C_{12}) 芳基亚磺酰基— (C_1-C_6)
 (C_6-C_{12}) 芳基磺酰基— (C_1-C_6) 烷基, (C_7-C_{16}) 芳烷基硫
 基— (C_1-C_6) 烷基, (C_7-C_{16}) 芳烷基亚磺酰基— (C_1-C_6) 烷基, (C_7-C_{16})
 (C_7-C_{16}) 芳烷基磺酰基— (C_1-C_6) 烷基; 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_{12}) 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_{12}) 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}) 烷基磺
 酰氨基, N— (C_1-C_{10}) 烷基— (C_1-C_{10}) 烷基磺酰氨基, (C_7-C_{16})
 (C_7-C_{16}) 芳烷基磺酰氨基或 N— (C_1-C_{10}) 烷基— (C_7-C_{16}) 芳烷
 基磺酰氨基;

其中取代基 R_1 、 R_2 和 R_3 含有芳基的, 可在其芳基上带有 1 至 5
 个相同或不同的选自下列的基团: 羟基, 卤, 氰基, 三氟甲基, 硝
 基, 羧基, (C_1-C_{16}) 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})
 (C_3-C_8) 环烷氧基— (C_1-C_{12}) 烷基, (C_3-C_8) 环烷
 基氧基— (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) 环烷基氧基— (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_{16}) 链烯基, (C_2-C_{12}) 链炔基, (C_1-C_{16}) 烷氧基, (C_1-C_{16}) 链烯基氧基, (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— $[CH_2-]_x-C_r H_{(2r+1-g)} F_g$, — OCF_2Cl , — $OCF_2-CHFCl$; (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, (C_1-C_{12}) 烷氧基羰基, (C_1-C_{12}) 烷氧基— (C_1-C_{12}) 烷氧基羰基, (C_6-C_{12}) 芳氧基羰基, (C_7-C_{16}) 芳烷氧基羰基, (C_3-C_8) 环烷氧基羰基, (C_2-C_{12}) 链烯基氧基羰基, (C_2-C_{12}) 链炔基氧基羰基, (C_6-C_{12}) 芳氧基— (C_1-C_6) 烷氧基羰基, (C_7-C_{16}) 芳烷氧基— (C_1-C_6) 烷氧基羰基, (C_3-C_8) 环烷基— (C_1-C_6) 烷氧基羰基, (C_3-C_8) 环烷氧基— (C_1-C_6) 烷氧基羰基; (C_1-C_{12}) 烷基羰基氧基, (C_3-C_8) 环烷基羰基氧基, (C_6-C_{12}) 芳基羰

基氧基, (C₇—C₁₆) 芳烷基羰基氧基, 肉桂酰氧基, (C₂—C₁₂) 链烯基羰基氧基, (C₂—C₁₂) 链炔基羰基氧基, (C₁—C₁₂) 烷氧基羰基氧基, (C₁—C₁₂) 烷氧基—(C₁—C₁₂) 烷氧基羰基氧基, (C₆—C₁₂) 芳氧基羰基氧基, (C₇—C₁₆) 芳烷氧基羰基氧基, (C₃—C₈) 环烷氧基羰基氧基, (C₂—C₁₂) 链烯基氧基羰基氧基, (C₂—C₁₂) 链炔基氧基羰基氧基; 氨基甲酰基, N—(C₁—C₁₂) 烷基氨基甲酰基, N, N—二(C₁—C₁₂) 烷基氨基甲酰基, N—(C₃—C₈) 环烷基氨基甲酰基, N, N—二(C₃—C₈) 环烷基氨基甲酰基, N—(C₁—C₁₀) 烷基—N—(C₃—C₈) 环烷基氨基甲酰基, N—((C₃—C₈) 环烷基—(C₁—C₆) 烷基) 氨基甲酰基, N—(C₁—C₆) 烷基—N—((C₃—C₈) 环烷基—(C₁—C₆) 烷基) 氨基甲酰基, N—(+)-脱氢枞酸基氨基甲酰基, N—(C₁—C₆) 烷基—N—(+)-脱氢枞酸基氨基甲酰基, N—(C₆—C₁₂) 芳基氨基甲酰基, N—(C₇—C₁₆) 芳烷基氨基甲酰基, N—(C₁—C₁₀) 烷基—N—(C₆—C₁₆) 芳基氨基甲酰基, N—(C₁—C₁₀) —N—(C₇—C₁₆) —芳烷基氨基甲酰基, N—((C₁—C₁₆) 烷氧基—(C₁—C₁₀) 烷基) 氨基甲酰基, N—((C₆—C₁₆) 芳氧基—(C₁—C₁₀) 烷基) 氨基甲酰基, N—((C₇—C₁₆) 芳烷氧基—(C₁—C₁₀) 烷基) 氨基甲酰基, N—(C₁—C₁₀) 烷基—N—((C₁—C₁₀) 烷氧基—(C₁—C₁₀) 烷基) 氨基甲酰基, N—(C₁—C₁₀) 烷基—N—((C₆—C₁₂) 芳氧基—(C₁—C₁₀) 烷基) 氨基甲酰基, N—(C₁—C₁₀) 烷基—N—((C₇—C₁₆) 芳烷氧基—(C₁—C₁₀) 烷基) 氨基甲酰基, 或者 CON

$(\text{CH}_2)_h$, 其中的 CH_2 基团可被 O、S、N— $(\text{C}_1\text{—C}_8)$ 烷基亚氨基、N— $(\text{C}_3\text{—C}_8)$ 环烷基亚氨基、N— $(\text{C}_3\text{—C}_8)$ 环烷基— $(\text{C}_1\text{—C}_4)$ 烷基亚氨基、N— $(\text{C}_6\text{—C}_{12})$ 芳基亚氨基、N— $(\text{C}_7\text{—C}_{16})$ 芳烷基亚氨基或 N— $(\text{C}_1\text{—C}_4)$ 烷氧基— $(\text{C}_1\text{—C}_6)$ 烷基亚胺基代替, 且 h 是 3 至 7; 氨基甲酰氧基, N— $(\text{C}_1\text{—C}_{12})$ 烷基氨基甲酰氧基, N, N—二 $(\text{C}_1\text{—C}_{12})$ 烷基氨基甲酰氧基, N— $(\text{C}_3\text{—C}_8)$ 环烷基氨基甲酰氧基, N— $(\text{C}_6\text{—C}_{16})$ 芳基氨基甲酰氧基, N— $(\text{C}_7\text{—C}_{16})$ 芳烷基氨基甲酰氧基, N— $(\text{C}_1\text{—C}_{10})$ 烷基—N— $(\text{C}_6\text{—C}_{12})$ 芳基氨基甲酰氧基, N— $(\text{C}_1\text{—C}_{10})$ 烷基—N— $(\text{C}_7\text{—C}_{16})$ 芳烷基氨基甲酰氧基, N— $(\text{C}_1\text{—C}_{10})$ 烷基氨基甲酰氧基, N— $(\text{C}_6\text{—C}_{12})$ 芳氧烷— $(\text{C}_1\text{—C}_{10})$ 烷基) 氨基甲酰氧基, 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, N— $(\text{C}_1\text{—C}_{10})$ 烷基—N— $(\text{C}_1\text{—C}_{10})$ 烷氧基— $(\text{C}_1\text{—C}_{10})$ 烷基) 氨基甲酰氧基, N— $(\text{C}_1\text{—C}_{10})$ 烷基—N— $(\text{C}_6\text{—C}_{12})$ 芳氧基— $(\text{C}_1\text{—C}_{10})$ 烷基) 氧基甲酰氧基, N— $(\text{C}_1\text{—C}_{10})$ 烷基—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, $(\text{C}_1\text{—C}_{12})$ 烷基氨基, 二 $(\text{C}_1\text{—C}_{12})$ 烷基氨基, $(\text{C}_3\text{—C}_8)$ 环烷基氨基, $(\text{C}_3\text{—C}_{12})$ 链烯基氨基, $(\text{C}_3\text{—C}_{12})$ 链炔基氨基, N— $(\text{C}_6\text{—C}_{12})$ 芳基氨基, N— $(\text{C}_7\text{—C}_{11})$ 芳烷基氨基, N—烷基—芳烷基氨基, N—烷基—芳基氨基, $(\text{C}_1\text{—C}_{12})$ 烷氧基氨基, $(\text{C}_1\text{—C}_{12})$ 烷氧基—N— $(\text{C}_1\text{—C}_{10})$ 烷基氨基; $(\text{C}_1\text{—C}_{12})$ 烷酰基氨基, $(\text{C}_3\text{—C}_8)$ 环烷酰基氨基, $(\text{C}_6\text{—C}_{12})$ 芳酰基氨基, $(\text{C}_7\text{—C}_{16})$ 芳烷酰基氨基, $(\text{C}_1\text{—C}_{12})$ 烷

酰基—N—(C₁—C₁₀) 烷基氨基, (C₃—C₈) 环烷酰基—N—(C₁—C₁₀) 烷基氨基, (C₆—C₁₂) 芳酰基—N—(C₁—C₁₀) 烷基氨基, (C₇—C₁₁) 芳烷酰基—N—(C₁—C₁₀) 烷基氨基; (C₁—C₁₂) 烷酰基氨基—(C₁—C₈) 烷基, (C₃—C₈) 环烷酰基氨基—(C₁—C₈) 烷基, (C₆—C₁₂) 芳酰基氨基—(C₁—C₈) 烷基, (C₇—C₁₆) 芳烷酰基氨基—(C₁—C₈) 烷基, 氨基—(C₁—C₁₀) 烷基, N—(C₁—C₁₀) 烷基氨基—(C₁—C₁₀) 烷基, N, N—二(C₁—C₁₀) 烷基氨基—(C₁—C₁₀) 烷基, (C₃—C₈) 环烷基氨基—(C₁—C₁₀) 烷基; (C₁—C₁₂) 烷硫基, (C₁—C₁₂) 烷基亚磺酰基, (C₁—C₁₂) 烷基磺酰基, (C₆—C₁₆) 芳硫基, (C₆—C₁₆) 芳基亚磺酰基, (C₆—C₁₆) 芳基磺酰基, (C₇—C₁₆) 芳烷硫基, (C₇—C₁₆) 芳烷基亚磺酰基或 (C₇—C₁₆) 芳烷基磺酰基,

R¹ 和 R² 或者 R² 和 R³ 形成链 [CH₂]₀, 饱和的或含有 c=c 双键不饱和链中的一个或两个 CH₂ 基可非强制地被 O、S、SO、SO₂ 或 NR' 代替, 且 O 是 3, 4 或 5, 和

R' 是氢、(C₆—C₁₂) 芳基、(C₁—C₈) 烷基、(C₁—C₈) 烷氧基—(C₁—C₈) 烷基、(C₇—C₁₂) 芳烷基氧基—(C₁—C₈) 烷基、(C₆—C₁₂) 芳氧基—(C₁—C₈) 烷基、(C₁—C₁₀) 烷酰基、取代或未取代的 (C₇—C₁₆) 芳烷酰基或者取代或未取代的 (C₆—C₁₂) 芳酰基,

其中, 取代基 R¹ 和 R² 或 R² 和 R³ 与带有它们的吡啶或达嗪一起优选形成 5, 6, 7, 8—四氢异喹啉环, 5, 6, 7, 8—四氢喹啉环或 5, 6, 7, 8—四氢肉啉环, 或者

R^1 和 R^2 或 R^2 和 R^3 形成碳环的或杂环的 5—或 6—员芳香环，
 其中，取代基 R^1 和 R^2 或 R^2 和 R^3 与带有它们的吡啶或哒嗪一起优选形成下列取代或未取代的杂环体系：

噻吩并吡啶，

呋喃并吡啶，

吡啶并吡啶，

嘧啶并吡啶，

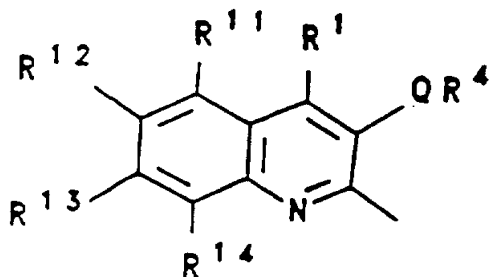
咪唑并吡啶，

噻唑并吡啶，

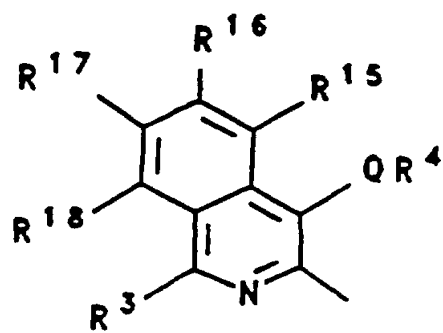
噁唑并吡啶，

喹啉，异喹啉和肉喹啉，

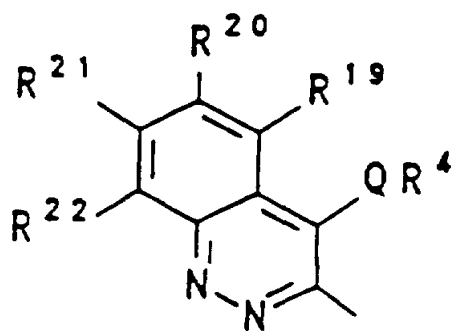
其中，喹啉、异喹啉或肉喹啉优选符合下式 1a、1b 和 1c



1 a



1 b



1 c

上式中的取代基 R^{11} 至 R^{22} 相互独立地同 R^1 、 R^2 和 R^3 的定义，

如果 Q 是一个键，则 R^4 是卤、氰基或三氟甲基，

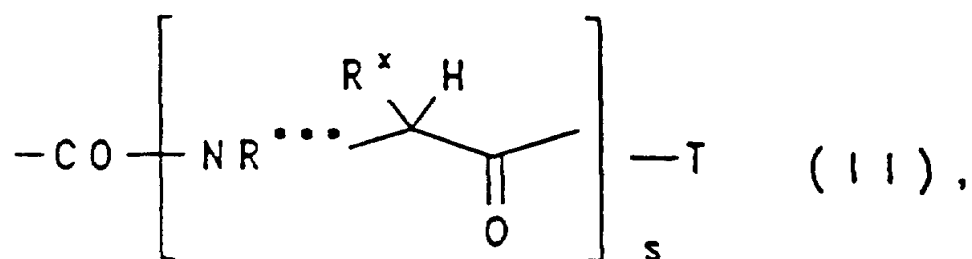
或者如果 Q 是 O 、 S 或 NR' ，则 R^4 是支链或直链 (C_1 — C_{20}) 烷基、式 $[CH_2]_x - C_t H_{(2t+1-g)} F_g$ 所示的未取代饱和氟代烷基、(C_6 — C_{16}) 芳基、(C_7 — C_{16}) 芳烷基、杂芳基或杂芳烷基，其中，上述基团被一个或多个选自下列的基团取代：

羟基，卤，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}) 链炔基, (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, $-O-[CH_2-]_x-C_fH_{(2f+1-g)}F_g$, $-OCF_2Cl$, $-OCF_2-CHFCl$; (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_2-C_{12}) 链烯基羰基, (C_2-C_{12}) 链炔基羰基, (C_1-C_{12}) 烷氧基羰基, (C_1-C_{12}) 烷氧基— (C_1-C_{12}) 烷氧基羰基, (C_6-C_{12}) 芳氧基羰基, (C_7-C_{16}) 芳烷氧基羰基, (C_3-C_8) 环烷氧基羰基, (C_2-C_{12}) 链烯基氧基羰基, (C_2-C_{12}) 链炔基氧基羰基, (C_6-C_{12}) 芳氧基— (C_1-C_6) 烷氧基羰基, (C_7-C_{16}) 芳烷氧基— (C_1-C_6) 烷氧基羰基, (C_3-C_8) 环烷基— (C_1-C_6) 烷氧基羰基, (C_3-C_8) 环烷氧基— (C_1-C_6) 烷氧基羰基; (C_1-C_{12}) 烷基羰基氧基, (C_3-C_8) 环烷基羰基氧基, (C_6-C_{12}) 芳基羰基氧基, (C_7-C_{16}) 芳烷基羰基氧基, 肉桂酰氧基, (C_2-C_{12}) 链烯基羰基氧基, (C_2-C_{12}) 链炔基羰基氧基, (C_1-C_{12}) 烷氧基羰基氧基, (C_1-C_{12}) 烷氧基— (C_1-C_{12}) 烷氧基羰基氧基, (C_6-C_{12}) 芳氧基羰基氧基, (C_7-C_{16})

C_{16}) 芳烷氧基羰基氧基, (C_3-C_8) 环烷氧基羰基氧基, (C_2-C_{12}) 链烯基氧基羰基氧基, (C_2-C_{12}) 链炔基氧基羰基氧基; 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, $N, N-二(C_3-C_8)$ 环烷基氨基甲酰基, $N-(C_1-C_{10})$ 烷基— $N-(C_3-C_8)$ 环烷基氨基甲酰基, $N-((C_3-C_8)$ 环烷基— (C_1-C_6) 烷基) 氨基甲酰基, $N-(C_1-C_6)$ 烷基— $N-((C_3-C_8)$ 环烷基— (C_1-C_6) 烷基) 氨基甲酰基, $N-(+)$ —脱氢枞酸基氨基甲酰基, $N-(C_1-C_6)$ 烷基— $N-(+)$ —脱氢枞酸基氨基甲酰基, $N-(C_6-C_{12})$ 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— $N-((C_6-C_{12})$ 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, 或者 $CON(CH_2)_h$, 其中的 CH_2 基可被 O、S、 $N-(C_1-C_8)$ 烷基亚氨基、 $N-(C_3-C_8)$ 环烷基亚氨基、 $N-(C_3-C_8)$ 环烷基— (C_1-C_4) 烷基亚氨基、 $N-(C_6-C_{12})$ 芳基亚氨基、 $N-(C_7-C_{16})$ 芳烷基亚氨基或 $N-(C_1-$

C₄) 烷氧基—(C₁—C₆) 烷基亚氨基代替，且 h 是 3 至 7；或者被式 II 所示氨基甲酰基取代



其中：

R^x 是包括 L—和 D—氨基酸的 α—氨基酸的取代基，

S 是 1, 2, 3, 4 或 5, 和

T 是 OH, OR 或 NR^{*}R^{**}, 其中：

R^{*}、R^{**} 和 R^{***} 可相同或不同，表示氢、(C₆—C₁₂) 芳基、(C₇—C₁₁) 芳烷基、(C₁—C₈) 烷基、(C₃—C₈) 环烷基、(+)-脱氢枞酸基、(C₁—C₈) 烷氧基—(C₁—C₈) 烷基、(C₇—C₁₂) 芳烷氧基—(C₁—C₈) 烷基、(C₆—C₁₂) 芳氧基—(C₁—C₈) 烷基、(C₁—C₁₀) 烷酰基、取代或未取代的 (C₇—C₁₆) 芳烷酰基或者取代或未取代的 (C₆—C₁₂) 芳酰基，或者

R^* 与 R^{**} 一起形成 $-\text{[CH}_2\text{]}_h$, 其中的 CH_2 基团可以被 O、S、SO、 SO_2 、N—酰氨基、N—(C₁—C₁₀) 烷氧基羰基亚氨基、N—(C₁—C₈) 烷基亚氨基、N—(C₃—C₈) 环烷基亚氨基、N—(C₃—C₈) 环烷基—(C₁—C₄) 烷基亚氨基、N—(C₆—C₁₂) 芳基亚氨基、N—(C₇—C₁₆) 芳烷基亚氨基或 N—(C₁—C₄) 烷氧基—(C₁—C₆) 烷基亚氨基代替, 并且 h 是 3 至 7; 氨基甲酰氧基, N—(C₁—C₁₂) 烷基氨基甲酰氧基, N, N—二(C₁—C₁₂) 烷基氨基甲酰氧基, N—(C₃—C₈) 环烷基氨基甲酰氧基, N—(C₆—C₁₂) 芳基氨基甲酰氧基, N—(C₇—C₁₆) 芳烷基氨基甲酰氧基, N—(C₁—C₁₀) 烷基—N—(C₆—C₁₂) 芳基氨基甲酰氧基, N—(C₁—C₁₀) 烷基—N—(C₇—C₁₆) 芳烷基氨基甲酰氧基, N—(C₁—C₁₀) 烷基氨基甲酰氧基, N—((C₆—C₁₂) 芳氧烷—(C₁—C₁₀) 烷基) 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—C₁₂) 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) 烷基氨基, 二(C₁—C₁₂) 烷基氨基, (C₃—C₈) 环烷基氨基, (C₃—C₁₂) 链烯基氨基, (C₃—C₁₂) 链炔基氨基, N—(C₆—C₁₂) 芳基氨基, N—(C₇—C₁₁) 芳烷基氨基, N—烷基—芳烷基氨基, N—烷基—芳基氨基, (C₁—C₁₂) 烷氧基氨基, (C₁—C₁₂) 烷氧基—N—(C₁—C₁₀) 烷基氨基; (C₁—C₁₂) 烷

酰基氨基, (C₃—C₈) 环烷酰基氨基, (C₆—C₁₂) 芳酰基氨基, (C₇—C₁₆) 芳烷酰基氨基, (C₁—C₁₂) 烷酰基—N—(C₁—C₁₀) 烷基氨基, (C₃—C₈) 环烷酰基—N—(C₁—C₁₀) 烷基氨基, (C₆—C₁₂) 芳酰基—N—(C₁—C₁₀) 烷基氨基, (C₇—C₁₁) 芳烷酰基—N—(C₁—C₁₀) 烷基氨基; (C₁—C₁₂) 烷酰基氨基—(C₁—C₈) 烷基, (C₃—C₈) 环烷酰基氨基—(C₁—C₈) 烷基, (C₆—C₁₂) 芳酰基氨基—(C₁—C₈) 烷基, (C₇—C₁₆) 芳烷酰基氨基—(C₁—C₈) 烷基, 氨基—(C₁—C₁₀) 烷基, N—(C₁—C₁₀) 烷基氨基—(C₁—C₁₀) 烷基, N, N—二(C₁—C₁₀) 烷基氨基—(C₁—C₁₀) 烷基, (C₃—C₈) 环烷基氨基—(C₁—C₁₀) 烷基; (C₁—C₁₂) 烷硫基, (C₁—C₁₂) 烷基亚磺酰基, (C₁—C₁₂) 烷基磺酰基, (C₆—C₁₂) 芳硫基, (C₆—C₁₂) 芳基亚磺酰基, (C₆—C₁₂) 芳基磺酰基, (C₇—C₁₆) 芳烷硫基, (C₇—C₁₆) 芳烷基亚磺酰基, (C₇—C₁₆) 芳烷基磺酰基; 氨基磺酰基, N—(C₁—C₁₀) 烷基氨基磺酰基, N, N—二(C₁—C₁₀) 烷基氨基磺酰基, (C₃—C₈) 环烷基氨基磺酰基, N—(C₆—C₁₂) 芳基氨基磺酰基, N—(C₇—C₁₆) 芳烷基氨基磺酰基, N—(C₁—C₁₀) 烷基—N—(C₆—C₁₂) 芳基氨基磺酰基, N—(C₁—C₁₀) 烷基—N—(C₇—C₁₆) 芳烷基氨基磺酰基, (C₁—C₁₀) 烷基磺酰氨基, N—((C₁—C₁₀) 烷基)—(C₁—C₁₀) 烷基磺酰氨基, (C₇—C₁₆) —芳烷基磺酰氨基或 N—((C₁—C₁₀) 烷基—(C₇—C₁₆) 芳烷基磺酰氨基; 其中, 上述取代基中含有芳核的, 可在其芳基上带有 1 至 5 个相同或不同的选自下列的基团: 羟基, 卤, 氰基, 三氟甲基, 硝基, 羧基, (C₁—C₁₂)

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}) 链炔基, (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, $-O-[CH_2-]_x-C_4H_{(2x+1-g)}F_g$, $-OCF_2Cl$, $-OCF_2-CHFCl$; (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, (C_1-C_{12}) 烷氧基羰基, (C_1-C_{12}) 烷氧基— (C_1-C_{12}) 烷氧基羰基, (C_6-C_{12}) 芳氧基羰基, (C_7-C_{16}) 芳烷氧基羰基, (C_3-C_8) 环烷氧基羰基, (C_2-C_{12}) 链烯基氧基羰基, (C_2-C_{12}) 链炔基氧基羰基, (C_6-C_{12}) 芳氧基— (C_1-C_6) 烷氧基羰基, (C_7-C_{16}) 芳

烷氧基—(C₁—C₆) 烷氧基羰基, (C₃—C₈) 环烷基—(C₁—C₆) 烷氧基羰基, (C₃—C₈) 环烷氧基—(C₁—C₆) 烷氧基羰基; (C₁—C₁₂) 烷基羰基氧基, (C₃—C₈) 环烷基羰基氧基, (C₆—C₁₂) 芳基羰基氧基, (C₇—C₁₆) 芳烷基羰基氧基, 肉桂酰氧基, (C₂—C₁₂) 链烯基羰基氧基, (C₂—C₁₂) 链炔基羰基氧基, (C₁—C₁₂) 烷氧基羰基氧基, (C₁—C₁₂) 烷氧基—(C₁—C₁₂) 烷氧基羰基氧基, (C₆—C₁₂) 芳氧基羰基氧基, (C₇—C₁₆) 芳烷氧基羰基氧基, (C₃—C₈) 环烷氧基羰基氧基, (C₂—C₁₂) 链烯基氧基羰基氧基, (C₂—C₁₂) 链炔基氧基羰基氧基; 氨基甲酰基, N—(C₁—C₁₂) 烷基氨基甲酰基, N, N—二(C₁—C₁₂) 烷基氨基甲酰基, N—(C₃—C₈) 环烷基氨基甲酰基, N, N—二(C₃—C₈) 环烷基氨基甲酰基, N—(C₁—C₁₀) 烷基—N—(C₃—C₈) 环烷基氨基甲酰基, N—((C₃—C₈) 环烷基—(C₁—C₆) 烷基) 氨基甲酰基, N—(C₁—C₆) 烷基—N—((C₃—C₈) 环烷基—(C₁—C₆) 烷基) 氨基甲酰基, M—(+)-脱氢枞酸基氨基甲酰基, N—(C₁—C₆) 烷基—N—(+)-脱氢枞酸基氨基甲酰基, N—(C₆—C₁₂) 芳基氨基甲酰基, N—(C₇—C₁₆) 芳烷基氨基甲酰基, N—(C₁—C₁₀) 烷基—N—(C₆—C₁₆) 芳基氨基甲酰基, N—(C₁—C₁₀) 烷基—N—(C₇—C₁₆) 芳烷基氨基甲酰基, N—((C₁—C₁₀) 烷氧基—(C₁—C₁₀) 烷基) 氨基甲酰基, N—((C₆—C₁₆) 芳氧基—(C₁—C₁₀) 烷基) 氨基甲酰基, N—((C₇—C₁₆) 芳烷氧基—(C₁—C₁₀) 烷基) 氨基甲酰基, N—(C₁—C₁₀) 烷基—N—((C₁—C₁₀) 烷氧基—(C₁—

C_{10}) 烷基) 氨基甲酰基, $N-(C_1-C_{10})$ 烷基— $N-(C_6-C_{12})$ 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, 或者 CON
 $(CH_2)_h$, 其中的 CH_2 基可被 O 、 S 、 $N-(C_1-C_8)$ 烷基亚氨基、 $N-$
 (C_3-C_8) 环烷基亚氨基、 $N-(C_3-C_8)$ 环烷基— (C_1-C_4) 烷基亚
 氨基、 $N-(C_6-C_{12})$ 芳基亚氨基、 $N-(C_7-C_{16})$ 芳烷基亚氨基或
 $N-(C_1-C_4)$ 烷氧基— (C_1-C_6) 烷基亚氨基取代, 且 h 是 3 至 7;
 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
 基氨基甲酰氧基, $N-(C_6-C_{12})$ 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— $N-(C_6-C_{12})$ 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}) 链烯基氨基, (C_3-C_{12}) 链炔基氨基, $N-(C_6-C_{12})$ 芳基
 氨基, $N-(C_7-C_{11})$ 芳烷基氨基, N -烷基—芳烷基氨基, N -烷

基—芳基氨基，(C₁—C₁₂) 烷氧基氨基，(C₁—C₁₂) 烷氧基—N—(C₁—C₁₀) 烷基氨基；(C₁—C₁₂) 烷酰基氨基，(C₃—C₈) 环烷酰基氨基，(C₆—C₁₂) 芳酰基氨基，(C₇—C₁₆) 芳烷酰基氨基，(C₁—C₁₂) 烷酰基—N—(C₁—C₁₀) 烷基氨基，(C₃—C₈) 环烷酰基—N—(C₁—C₁₀) 烷基氨基，(C₆—C₁₂) 芳酰基—N—(C₁—C₁₀) 烷基氨基，(C₇—C₁₁) 芳烷酰基—N—(C₁—C₁₀) 烷基氨基；(C₁—C₁₂) 烷酰基氨基—(C₁—C₈) 烷基，(C₃—C₈) 环烷酰基氨基—(C₁—C₈) 烷基，(C₆—C₁₂) 芳酰基氨基—(C₁—C₈) 烷基，(C₇—C₁₆) 芳烷酰基氨基—(C₁—C₈) 烷基，氨基—(C₁—C₁₀) 烷基，N—(C₁—C₁₀) 烷基氨基—(C₁—C₁₀) 烷基，N，N—二(C₁—C₁₀) 烷基氨基—(C₁—C₁₀) 烷基，(C₃—C₈) 环烷基氨基—(C₁—C₁₀) 烷基；(C₁—C₁₂) 烷硫基，(C₁—C₁₂) 烷基亚磺酰基，(C₁—C₁₂) 烷基磺酰基，(C₆—C₁₆) 芳硫基，(C₆—C₁₆) 芳烷亚磺酰基，(C₆—C₁₆) 芳基磺酰基，(C₇—C₁₆) 芳烷硫基，(C₇—C₁₆) 芳烷亚磺酰基或 (C₇—C₁₆) 芳烷基磺酰基，以及

如果 Q 表示 NR'，则 R⁴ 是 R''，其中的 R' 和 R'' 可相同或不同，表示氢、(C₆—C₁₂) 芳基、(C₇—C₁₁) 芳烷基、(C₁—C₈) 烷基、(C₁—C₈) 烷氧基—(C₁—C₈) 烷基、(C₇—C₁₂) 芳烷氧基—(C₁—C₈) 烷基、(C₆—C₁₂) 芳氧基—(C₁—C₈) 烷基、(C₁—C₁₀) 烷酰基、取代或未取代的 (C₇—C₁₆) 芳烷酰基或取代或未取代的 (C₆—C₁₂) 芳酰基，或者

R' 和 R'' 一起形成—[CH₂]_h，其中的 CH₂ 基可被 O、S、N—

酰亚胺基或 N—(C₁—C₁₀) 烷氧基羰基亚氨基代替, 以及

f 为 1 至 8,

g 是 0 或 1 至 (2f+1),

x 是 0 至 3,

h 是 3 至 7,

但不包括 3—苄氧基吡啶—2—甲酸 (L—苏氨酸) 酰胺和 3—苄氧基吡啶—2—甲酸 ((Fmoc phg) L—苏氨酸) 酰胺的盐酸盐。

一般情况下, 芳基意指碳环的和杂环的芳香环系。特别地, 它包括苯基取代的、二苯基取代的、萘基取代的或未取代的具有 1, 2 或 3 氮和/或氧和/或硫原子的 5—和 6—员杂芳环, 如吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、三唑基、噻吩基、噁唑基和噻唑基的衍生基及其苯并稠合衍生基。

本发明还包括式 I 化合物的盐。

在式 I 式化合物和酸性基团 (即基团 B、R¹、R²、R³ 和 R⁴) 上、特别是在基团 B、R² 和/或 R⁴ 上可以与碱性试剂发生一次、二次或三次成盐反应。

使用的碱性试剂的示例为: 碱金属和碱土金属、元素周期表第三和第四主族元素、以及过渡金属元素的醇盐、氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐、磷酸氢盐、有机金属化合物; 胺, 它可非强制性地被 (C₁—C₈) 羟烷基、(C₁—C₄) 烷氧基—(C₁—C₈) 烷基、苯基、苄基或 (C₁—

C₈) 烷基取代 1—3 次, 上述取代基可被羟基或 (C₁—C₄) 烷氧基取代 1—3 次, 例如三羟甲基氨基甲烷 (缓冲液)、2—氨基乙醇、3—氨基丙醇、羟基氨, 二甲基羟基氨、2—甲氧基乙胺、3—乙氧基丙胺; 以及碱性氨基酸和氨基酸衍生物, 如氨基酸酯、组氨酸、精氨酸及赖氨酸以及它们的衍生物; 以及含有碱性基团的药物, 如^RAmiloride、^RVerapamil 和 β—阻断剂。

本发明还涉及式 I 所示化合物以及 3—苄氧基吡啶—2—甲酸 (L—苏氨酸) 酰胺和 3—苄氧基吡啶—2—甲酸 (Fmoc—Phg) L—苏氨酸) 酰胺的盐酸盐用作药物的应用。

具有下列定义的式 I 化合物用途很大:

Q 是 O、S、NR' 或一个键,

X 是 O,

Y 是 CR³, 或者如果 R¹ 与 R² 成环, 则 Y 是 N 或 CR³,

m 是 0 或 1。

其中的 Q 是 O、NR' 或一个键, X 是 O 的式 I 化合物非常重要。

其中的 Q 是 S、且 X 是 O 的式 I 化合物也非常重要。

具有下列定义的式 I 化合物特别重要:

Q 是 O、NR' 或一个键,

X 是 O,

Y 是 CR³, 或者如果 R¹ 与 R² 成环, 则 Y 是 N 或 CR³,

m 是 0 或 1,

A 是 (C_1-C_3) 亚烷基, 亚烷基可非强制性地被卤、氰基、三氟甲基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 羟烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基或 $-O-[CH_2]_x-C_tH_{(2t+1-g)}F_g$ 取代一次, 或者

A 是 $-CHR^5-$, 其中的 R^5 是 α -氨基酸、特别是天然 L-氨基酸及其 D-异构体的 α -碳原子上的一个取代基,

B 是 CO_2H ,

R^2 是: 氢, (C_1-C_{20}) 烷基, (C_2-C_{20}) 链烯基, (C_2-C_{20}) 链炔基, (C_1-C_{20}) 烷氧基, (C_2-C_{20}) 链烯基氧基, (C_2-C_{20}) 链炔基氧基, 视黄基氧基, (C_1-C_{20}) 烷氧基— (C_1-C_3) 烷基, (C_2-C_{20}) 链烯基氧基— (C_1-C_3) 烷基, 视黄基氧基— (C_1-C_3) 烷基, (C_2-C_{20}) 链炔基氧基— (C_1-C_3) 烷基, 卤, 氰基, 三氟甲基, (C_1-C_8) 羟烷基, (C_1-C_{20}) 烷酰基, (C_7-C_{16}) 芳烷酰基, (C_6-C_{12}) 芳酰基, (C_6-C_{12}) 芳基, (C_7-C_{16}) 芳烷基, $-O-[CH_2]_x-C_tH_{(2t+1-g)}F_g$, $NR'R''$, (C_1-C_{10}) 烷硫基, (C_1-C_{10}) 烷基亚磺酰基, (C_1-C_{10}) 烷基磺酰基, (C_6-C_{12}) 芳硫基, (C_6-C_{12}) 芳基亚磺酰基, (C_6-C_{12}) 芳基磺酰基, (C_7-C_{12}) 芳烷硫基, (C_7-C_{12}) 芳烷基亚磺酰基, (C_7-C_{12}) 芳烷基磺酰基、 (C_6-C_{12}) 芳氧基, (C_7-C_{16}) 芳烷氧基, 羧基, (C_1-C_{20}) 烷氧基羰基, (C_1-C_{12}) 烷氧基— (C_1-C_{12}) 烷氧基羰基, (C_6-C_{12}) 芳氧基羰基, (C_7-C_{16}) 芳烷氧基羰基, (C_3-C_8) 环烷氧基羰基, (C_2-C_{20}) 链烯基氧基羰基, 视黄基氧基羰基, (C_2-C_{20}) 链炔基氧基羰基, (C_3-C_8) 环烷基— (C_1-C_6) 烷氧基羰

基, (C₃—C₈) 环烷氧基—(C₁—C₆) 烷氧基羰基, (C₆—C₁₂) 芳氧基—(C₁—C₆) 烷氧基羰基, (C₇—C₁₆) 芳烷氧基—(C₁—C₆) 烷氧基羰基; 氨基甲酰基, N—(C₁—C₁₂) 烷基氨基甲酰基, N, N—二(C₁—C₁₂) 烷基氨基甲酰基, N—(C₃—C₈) 环烷基氨基甲酰基, N, N—二(C₃—C₈) 环烷基氨基甲酰基, N—(C₁—C₁₀) 烷基—N—((C₃—C₈) 环烷基氨基甲酰基, N—((C₃—C₈) 环烷基—(C₁—C₆) 烷基) 氨基甲酰基, N—(C₁—C₆) 烷基—N—((C₃—C₈) 环烷基—(C₁—C₆) 烷基) 氨基甲酰基, N—(+)—脱氢枞酸基氨基甲酰基, N—(C₁—C₆) 烷基—N—(+) 脱氢枞酸基氨基甲酰基, N—(C₆—C₁₂) 芳基氨基甲酰基, N—(C₇—C₁₆) 芳烷基氨基甲酰基, N—(C₁—C₁₀) 烷基—N—(C₆—C₁₆) 芳基氨基甲酰基, N—(C₁—C₁₀) 烷基—N—(C₇—C₁₆) 芳烷基氨基甲酰基, N—((C₁—C₁₂) 烷氧基—(C₁—C₁₀) 烷基) 氨基甲酰基, N—((C₆—C₁₂) 芳氧基—(C₁—C₁₀) 烷基) 氨基甲酰基, N—((C₇—C₁₆) 芳烷氧基—(C₁—C₁₀) 烷基) 氨基甲酰基, N—(C₁—C₁₀) 烷基—N—((C₁—C₁₀) 烷氧基—(C₁—C₁₀) 烷基) 氨基甲酰基, N—(C₁—C₁₀) 烷基—N—((C₆—C₁₂) 芳氧基—(C₁—C₁₀) 烷基) 氨基甲酰基, N—(C₁—C₁₀) 烷基—N—((C₇—C₁₆) 芳烷氧基—(C₁—C₁₀) 烷基) 氨基甲酰基, CON(CH₂)_n, 其中的 CH₂ 基团可以被 O、S、N—(C₁—C₈) 烷基亚氨基、N—(C₃—C₈) 环烷基亚氨基、N—(C₃—C₈) 环烷基—(C₁—C₄) 烷基亚氨基、N—(C₆—C₁₂) 芳基亚氨基、N—(C₇—C₁₆)

芳烷基亚氨基或 N—(C₁—C₄) 烷氧基—(C₁—C₆) 烷基亚氨基代替，以及 h 为 3 至 7，

上述基团中的芳基可如同定义 R¹ 和 R³ 时的那样被取代，

R¹ 和 R³ 可以相同或不同，表示：氢，卤，(C₁—C₁₂) 烷基，(C₁—C₁₂) 烷氧基，—O—[CH₂]_x—C_tH_{2t+1-8}Hal_g，(C₁—C₁₂) 烷氧基—(C₁—C₁₂) 烷基，(C₁—C₈) 烷氧基—(C₁—C₁₂) 烷氧基，(C₁—C₁₂) 烷氧基—(C₁—C₈) 烷氧基—(C₂—C₆) 烷基，(C₇—C₁₁) 芳烷氧基，(C₃—C₈) 环烷基，(C₃—C₈) 环烷基—(C₁—C₈) 烷基，(C₃—C₈) 环烷氧基，(C₃—C₈) 环烷基—(C₁—C₈) 烷氧基，(C₃—C₈) 环烷基氧基—(C₁—C₈) 烷基，(C₃—C₈) 环烷基氧基—(C₁—C₈) 烷氧基，(C₃—C₈) 环烷基—(C₁—C₆) 烷基—(C₁—C₆) 烷氧基，(C₃—C₈) 环烷基—(C₁—C₆) 烷氧基—(C₁—C₆) 烷基，(C₃—C₈) 环烷氧基—(C₁—C₆) 烷氧基—(C₁—C₆) 烷基，NR^YR^Z，(C₁—C₈) 烷硫基，(C₁—C₈) 烷基亚磺酰基或 (C₁—C₈) 烷基磺酰基，(C₆—C₁₂) 芳硫基，(C₆—C₁₂) 芳基亚磺酰基，(C₆—C₁₂) 芳基磺酰基，(C₇—C₁₂) 芳烷硫基，(C₇—C₁₁) 芳烷基亚磺酰基，(C₇—C₁₁) 芳烷基磺酰基，取代的 (C₆—C₁₂) 芳氧基—(C₁—C₆) 烷基、(C₇—C₁₁) 芳烷氧基—(C₁—C₆) 烷基、(C₆—C₁₂) 芳氧基—(C₁—C₆) 烷氧基—(C₁—C₆) 烷基、(C₇—C₁₁) 芳烷氧基—(C₁—C₆) 烷氧基—(C₁—C₆) 烷基、(C₆—C₁₂) 芳氧基、(C₇—C₁₁) 芳烷氧基、(C₆—C₁₂) 芳氧基—(C₁—C₆) 烷氧基或 (C₇—C₁₁) 芳烷氧基—(C₁—C₆) 烷氧基，这些取代的基团中的芳基

带有 1、2、3、4 或 5 个相同或不同选自下列的基团：氢，卤，氟基，硝基，三氟甲基， (C_1-C_{16}) 烷基， (C_1-C_{16}) 链烯基， (C_1-C_6) 羟烷基， (C_1-C_{16}) 烷氧基， (C_1-C_{16}) 链烯基氧基， $-O-[CH_2]_x-C_fH_{(2f+1-g)}F_g$ ， $-OCF_2Cl$ ， $-O-CF_2-CHFCl$ ， (C_1-C_6) 烷硫基， (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) 烷氧基羰基，氨基甲酰基， $N-(C_1-C_4)$ 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) 烷基羰基氧基， (C_3-C_8) 环烷基氨基甲酰基，苯基，苄基，苯氧基，苄氧基， NR^YR^Z ，苯硫基，苯基磺酰基，苯基亚磺酰基，氨磺酰基， $N-(C_1-C_4)$ 烷基氨磺酰基或 N,N -二 (C_1-C_4) 烷基氨磺酰基，或者这些取代的基团中的芳基非强制性地带有至多 3 个上述相同或不同的取代基且这些芳烷氧基中的 2 个相邻的碳原子一起带有链 $-[CH_2-]$ 和/或 $-CH=CH-CH=CH-$ ，其中该链中的 CH_2 基团可非强制性地被 O 、 S 、 SO 、 SO_2 或 NR' 代替，

R^1 和 R^2 或 R^2 和 R^3 形成链 $[CH_2]_o$ ，其中 O 是 3、4 和 5，或者 R^1 和 R^2 或 R^2 和 R^3 与带有它们的吡啶或哒嗪一起形成肉啉环、喹啉环或异喹啉环，

如果 Q 是一个键，则 R^4 是氟、氯或溴；

或者如果 Q 是 O 或 NR' ， R^4 表示：可含有至多 3 个碳—碳多重键的直链或支链 (C_1-C_{20}) 烃基，式 $[CH_2]_x-C_fH_{(2f+1-g)}F_g$ 所示的未取代饱和氟代烷基， (C_6-C_{16}) 芳基和在烃基链中可含有至多 2 个

C—C 多重键的 (C₇—C₁₆) 芳基炔基, 或者杂芳基或杂芳基炔基, 其中这些基团被一种或多种下列基团取代: 羟基, 氟, 氯, 氰基, 三氟甲基, 羧基, (C₁—C₁₂) 烷基, (C₃—C₈) 环烷基, (C₃—C₈) 环烷基—(C₁—C₁₂) 烷基, (C₃—C₈) 环烷基—(C₁—C₁₂) 烷基, (C₃—C₈) 环烷基—(C₁—C₁₂) 烷基, (C₃—C₈) 环烷基—(C₁—C₁₂) 烷基, (C₃—C₈) 环烷基—(C₁—C₁₂) 烷基, (C₃—C₈) 环烷基—(C₁—C₈) 烷基—(C₁—C₆) 烷基, (C₃—C₈) 环烷基—(C₁—C₈) 烷基—(C₁—C₈) 烷基, (C₆—C₁₂) 芳基, (C₇—C₁₆) 芳烷基, (C₂—C₁₂) 链烯基, (C₂—C₁₂) 链炔基, (C₁—C₁₂) 烷基, (C₁—C₁₂) 烷基—(C₁—C₁₂) 烷基, (C₁—C₁₂) 烷基—(C₁—C₈) 烷基—(C₁—C₈) 烷基, (C₆—C₁₂) 芳基, (C₇—C₁₆) 芳烷基, (C₆—C₁₂) 芳基—(C₁—C₆) 烷基, (C₇—C₁₆) 芳烷基—(C₁—C₆) 烷基, (C₁—C₈) 羟烷基, —O—[CH₂—]_x—C₇H_(2x+1-g)F_g; (C₁—C₁₂) 烷基羰基, (C₃—C₈) 环烷基羰基, (C₆—C₁₂) 芳基羰基, (C₇—C₁₆) 芳烷基羰基, (C₁—C₁₂) 烷基羰基, (C₁—C₁₂) 烷基—(C₁—C₁₂) 烷基羰基, (C₆—C₁₂) 芳基羰基, (C₇—C₁₆) 芳烷基羰基, (C₃—C₈) 环烷基羰基, (C₂—C₁₂) 链烯基羰基, (C₂—C₁₂) 链炔基羰基, (C₃—C₈) 环烷基—(C₁—C₆) 烷基羰基, (C₁—C₁₂) 烷基羰基, (C₃—C₈) 环烷基羰基, (C₆—C₁₂) 芳基羰基, (C₇—C₁₆) 芳烷基羰基; 氨基甲酰基, N—(C₁—C₁₂) 烷基氨基甲酰基, N, N—二(C₁—C₁₂) 烷基氨基甲酰基, N—(C₃—C₈) 环烷基氨基甲酰基,

N, N -二 (C_3-C_8) 环烷基氨基甲酰基, $N-(C_1-C_{10})$ 烷基— $N-(C_3-C_8)$ 环烷基氨基甲酰基, $N-((C_3-C_8)$ 环烷基— (C_1-C_6) 烷基)氨基甲酰基, $N-(C_1-C_6)$ 烷基— $N-((C_3-C_8)$ 环烷基— (C_1-C_6) 烷基)氨基甲酰基, $N-(+)$ —脱氢枞酸基氨基甲酰基, $N-(C_1-C_6)$ 烷基— $N-(+)$ —脱氢枞酸基氨基甲酰基, $N-(C_6-C_{12})$ 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, $CON(CH_2)_h$, 其中的 CH_2 基团可以被 O 、 $N-(C_1-C_8)$ 烷基亚氨基、 $N-(C_3-C_8)$ —环烷基亚氨基、 $N-(C_3-C_8)$ 环烷基— (C_1-C_4) 烷基亚氨基、 $N-(C_6-C_{12})$ 芳基亚氨基、或 $N-(C_7-C_{16})$ 芳烷基亚氨基代替, 且 h 为 3 至 6,

其中, 上述基团中含有芳基的, 可在其芳基上带有 1 至 5 个相同或不同的选自下列的基团: 羟基, 氟, 氯, 氰基, 三氟甲基, 羧基, (C_1-C_{12}) 烷基, (C_3-C_8) 环烷基, (C_1-C_6) 烷氧基, (C_3-C_8) 环烷氧基, (C_1-C_{12}) 烷氧基羰基, $N-(C_1-C_6)$ 烷基氨基甲酰基, N, N -二 (C_1-C_6) 烷基氨基甲酰基或 $N-(C_3-C_8)$ 环烷基氨基甲酰基, 以及

如果 Q 表示 NR' , R^4 则表示 R'' , 其中的 R' 和 R'' 可相同或不

同，表示：氢，(C₁—C₈) 烷基或者可非强制性地被氟、氯或 (C₁—C₄) 烷氧基取代一次的 (C₇—C₁₁) 芳烷基，

R^Y 和 R^Z 可相同或不同，表示：氢，(C₆—C₁₂) 芳基，(C₁—C₁₀) 烷基，(C₃—C₁₀) 环烷基，(C₁—C₈) 烷氧基—(C₁—C₈) 烷基，(C₇—C₁₂) 芳烷氧基—(C₁—C₈) 烷基，(C₆—C₁₂) 芳氧基—(C₁—C₈) 烷基，(C₁—C₁₀) 烷酰基，取代或未取代的 (C₇—C₁₆) 芳烷酰基或者取代或未取代的 (C₆—C₁₂) 芳酰基，或者

R^Y 和 R^Z 一起形成—[CH₂]_h，其中的 CH₂ 基团可以被 O、S、N—(C₁—C₄) 烷酰基亚氨基或 N—(C₁—C₄) 烷氧基羰基亚氨基代替，和 f 是 1 至 8，

g 是 0 或 1 至 (2f+1)，

h 是 3 至 6，

x 是 0 至 3，和

n 是 3 或 4，

优选具有下列定义的式 (I) 化合物，其中：

Q 是 O、NR' 或一个键，

X 是 O，

Y 是 CR³ 或如果 R¹ 和 R² 形成环，Y 是 N 或 CR³，

m 是 0，

A 是 (C₁—C₃) 亚烷基，它可非强制性地被卤素、氟基、三氟甲基、(C₁—C₆) 烷基、(C₁—C₆) 羟烷基、(C₁—C₆) 烷氧基或—O—

$[\text{CH}_2]_x-\text{C}_t\text{H}_{(2t+1-g)}\text{F}_g$ 取代一次, 或

A 是 $-\text{CHR}^5-$, 其中 R^5 是 α -氨基酸, 特别是天然 L-氨基酸和其 D-异构体的 α -碳原子的取代基之一;

B 是 CO_2H ;

R_2 是氢, $(\text{C}_1-\text{C}_{20})$ 烷基, $(\text{C}_2-\text{C}_{20})$ 链烯基, $(\text{C}_2-\text{C}_{20})$ 链烯基氧基, $(\text{C}_2-\text{C}_{20})$, 链炔基氧基, 视黄基氧基, $(\text{C}_1-\text{C}_{20})$ 烷氧基— (C_1-C_3) 烷基, $(\text{C}_1-\text{C}_{20})$ 烷氧基— (C_1-C_3) 烷基, $(\text{C}_2-\text{C}_{20})$ 链烯基氧基— (C_1-C_3) 烷基, 视黄基氧基— (C_1-C_3) 烷基, $(\text{C}_2-\text{C}_{20})$ 链炔基氧基— (C_1-C_3) 烷基, $(\text{C}_1-\text{C}_{20})$ 烷氧基, 卤素, 氰基, 三氟甲基, $(\text{C}_1-\text{C}_{16})$ 羟烷基, $(\text{C}_1-\text{C}_{20})$ -烷酰基, $(\text{C}_7-\text{C}_{12})$ 芳烷酰基, $(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ 芳酰基, $-\text{O}-[\text{CH}_2]_x-\text{C}_t\text{H}_{(2t+1-g)}\text{F}_g$, $\text{NR}'\text{R}''$, $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷硫基, $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基亚磺酰基, $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基磺酸基, $(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ 芳硫基, $(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ 芳基亚磺酰基, $(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ 芳基磺酰基, $(\text{C}_7-\text{C}_{12})$ 芳烷硫基, $(\text{C}_7-\text{C}_{12})$ 芳烷基亚磺酰基, $(\text{C}_7-\text{C}_{12})$ 芳烷基磺酰基, $(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ 芳氧基, $(\text{C}_7-\text{C}_{16})$ 芳烷氧基, 羧基, $(\text{C}_1-\text{C}_{20})$ 烷氧基羰基, $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ 烷氧基— $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ 烷氧基羰基, $(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ 芳氧基羰基, $(\text{C}_7-\text{C}_{16})$ 芳烷氧基羰基, (C_3-C_6) 环烷氧基羰基, $(\text{C}_2-\text{C}_{20})$ 链烯基氧基羰基, 视黄基氧基羰基, $(\text{C}_2-\text{C}_{20})$ 链炔基氧基羰基, (C_3-C_8) 环烷基— (C_1-C_6) 烷氧基羰基, (C_3-C_8) 环烷氧基— (C_1-C_6) 烷氧基羰基, $(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ 芳氧基— (C_1-C_6) 烷氧基羰基, $(\text{C}_7-\text{C}_{16})$ 芳烷氧基— (C_1-C_6) 烷氧基羰基, 氨基甲酰

基, N—(C₁—C₁₂) 烷基氨基甲酰基, N, N—二(C₁—C₁₂) 烷基氨基甲酰基, N—(C₃—C₈) 环烷基氨基甲酰基, N, N—二(C₃—C₈) 环烷基氨基甲酰基, N—(C₁—C₁₀) 烷基—N—(C₃—C₈) 环烷基氨基甲酰基, N—(C₃—C₈) 环烷基—(C₁—C₆) 烷基氨基甲酰基, N—(C₁—C₆) 烷基—N—((C₃—C₈) 环烷基—(C₁—C₆) 烷基) 氨基甲酰基, N—(+)-脱氢枞酸基氨基甲酰基, N—(C₁—C₆) 烷基—N—(+)-脱氢枞酸基氨基甲酰基, N—(C₆—C₁₂) 芳基氨基甲酰基, N—(C₇—C₁₆) 芳烷基氨基甲酰基, N—(C₁—C₁₀) 烷基—N—(C₆—C₁₆) 芳基氨基甲酰基, N—(C₁—C₁₀) 烷基—N—(C₇—C₁₂) 芳烷基氨基甲酰基, N—((C₁—C₁₂) 烷氧基—(C₁—C₁₀) 烷基) 氨基甲酰基, N—((C₆—C₁₆) 芳氧基—(C₁—C₁₀) 烷基) 氨基甲酰基, N—((C₇—C₁₆) 芳烷基氧基—(C₁—C₁₀) 烷基) 氨基甲酰基, N—(C₁—C₁₀) 烷基—N—((C₁—C₁₀) 烷氧基—(C₁—C₁₀) 烷基) 氨基甲酰基, N—(C₁—C₁₀) 烷基—N—((C₆—C₁₂) 芳氧基—(C₁—C₁₀) 烷基) 氨基甲酰基, N—(C₁—C₁₀) 烷基—N—((C₇—C₁₆) 芳烷基氧基—(C₁—C₁₀) 烷基) 氨基甲酰基, 或 CON(CH₂)_h 其中 CH₂ 基可被 O, S, N—(C₁—C₆) 烷基亚氨基, N—(C₃—C₈) 环烷基亚氨基, N—(C₃—C₈) 环烷基—(C₁—C₄) 烷基亚氨基, N—(C₆—C₁₂) 芳基亚氨基, N—(C₇—C₁₆) 芳烷基亚氨基或 N—(C₁—C₄) 烷氧基—(C₁—C₆) 烷基亚氨基代替, 和 h 是 3 到 6,

其中芳基能以 R¹ 和 R³ 定义中对芳基的取代方式被取代,

R^1 和 R^3 相同或不同, 是: 氢, 卤素, (C_1-C_{12}) 烷基, (C_1-C_{12}) 烷氧基, $-O-[CH_2]_x-C_7H_{(2x+1-g)}Hal_g$, (C_1-C_{12}) 烷氧基— (C_1-C_{12}) 烷基, (C_1-C_8) 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_2-C_6) 烷基, (C_7-C_{11}) 芳烷氧基, (C_3-C_8) 环烷基, (C_3-C_8) 环烷基— (C_1-C_8) 烷基, (C_3-C_8) 环烷氧基, (C_3-C_8) 环烷基— (C_1-C_8) 烷氧基, (C_3-C_8) 环烷氧基— (C_1-C_8) 烷基, (C_3-C_8) 环烷氧基— (C_1-C_8) 烷氧基, (C_3-C_8) 环烷基— (C_1-C_6) 烷基— (C_1-C_6) 烷氧基, (C_3-C_8) 环烷基— (C_1-C_6) 烷氧基— (C_1-C_6) 烷基, (C_3-C_8) 环烷氧基— (C_1-C_6) 烷氧基— (C_1-C_6) 烷基, NR^YR^Z , (C_1-C_8) 烷硫基, (C_1-C_8) 烷基亚磺酰基或 (C_1-C_8) 烷基磺酰基, (C_6-C_{12}) 芳硫基, (C_6-C_{12}) 芳基亚磺酰基, (C_6-C_{12}) 芳基磺酰基, (C_7-C_{12}) 芳烷硫基, (C_7-C_{11}) 芳烷基亚磺酰基, (C_7-C_{11}) 芳烷基磺酰基, 取代的 (C_6-C_{12}) 芳氧基— (C_1-C_6) 烷基、 (C_7-C_{11}) 芳烷氧基— (C_1-C_6) 烷基、 (C_6-C_{12}) 芳氧基— (C_1-C_6) 烷氧基— (C_1-C_6) 烷基、 (C_7-C_{11}) 芳烷基氧基— (C_1-C_6) 烷氧基— (C_1-C_6) 烷基、 (C_6-C_{12}) 芳氧基、 (C_7-C_{11}) 芳烷氧基、 (C_6-C_{12}) 芳氧基— (C_1-C_6) 烷氧基或 (C_7-C_{11}) 芳烷氧基— (C_1-C_6) 烷氧基, 上述取代的基团中的芳基芳香基团带 1、2、3、4 和 5 个相同或不同的选自下列基团: 氢, 卤素, 氰基, 硝基, 三氟甲基, (C_1-C_{12}) 烷基, (C_1-C_{12}) 链烯基, (C_1-C_6) 羟烷基, (C_1-C_{12}) 烷氧基, (C_1-C_{12}) 链烯基氧基, $-O-$

$[\text{CH}_2]_x-\text{C}_t\text{H}_{(2t+1-s)}\text{F}_s$, $-\text{OCF}_2\text{Cl}$, $-\text{O}-\text{CF}_2-\text{CHFCl}$, (C_1-C_6) 烷
 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) 烷氧基羰基, 氨基甲酰基, $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基氨
 基甲酰基, $\text{N}, \text{N}-$ 二 (C_1-C_4) 烷基氨基甲酰基, (C_1-C_6) 烷基羰
 基氧基, (C_3-C_8) 环烷基氨基甲酰基, 苯基, 苄基, 苯氧基, 苄氧
 基, NR^YR^Z , 苯硫基, 苯基磺酰基, 苯基亚磺酰基, 氨基磺酰基, $\text{N}-$
 (C_1-C_4) 烷基氨基磺酰基或 $\text{N}, \text{N}-$ 二 (C_1-C_4) 烷基氨基磺酰基; 或者
 芳香基团可带至多 3 个上述相同或不同取代基, 和芳烷氧基基团的
 两个相邻碳原子一起带一个链 $-\text{[CH}_2\text{]}_x-$ 和/或 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$
 $\text{CH}-$, 其中该链的 CH_2 基团可被 O , S , SO , SO_2 或 NR^Y 代替,

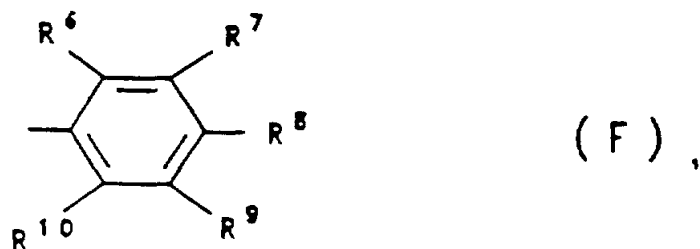
R^1 和 R^2 或 R^2 和 R^3 能形成 $[\text{CH}_2]_o$, 其中 o 是 3、4 或 5, 和
 如果 Q 是一个键, 则 R^4 是氯;

或如果 Q 是 O 或 NR' , 则 R^4 是可带 1 个或两个 $\text{C}-\text{C}$ 多键的支
 化或未支化的 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基, 或未取代的式

$-\text{O}-[\text{CH}_2]_x-\text{C}_t\text{H}_{(2t+1-s)}\text{F}_s$ 的氟代烷基或 (C_1-C_8) 烷氧基 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$
 (C_6) 烷基, (C_1-C_6) 烷氧基 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷氧基 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基或
 式 Z 基团,



其中 E 是式 F 的取代苯基基团



或 (C₃—C₈) 环烷基, 其中

V 是 0、1、2、3、4、5 或 6, w 是 0 或 1, 和 t 是 0、1、2 或 3, 限制条件是: 如 w 是 1, 则 V 不等于 0, 且 R⁶、R⁷、R⁸、R⁹ 和 R¹⁰ 相同或不同地表示氢, 卤素, 氰基, 硝基, 三氟甲基, (C₁—C₆) 烷基, (C₃—C₈) 环烷基, (C₁—C₆) 烷氧基, —O—[CH₂]_x—C_tH_(2t+1-8)F₈, —OCF₂Cl, —O—CF₂—CHFCl, (C₁—C₆) 烷硫基, (C₁—C₆) 羟烷基, (C₁—C₆) 烷氧基—(C₁—C₆) 烷氧基, (C₁—C₆) 烷氧基—(C₁—C₆) 烷基, (C₁—C₆) 烷基亚磺酰基, (C₁—C₆) 烷基磺酰基, (C₁—C₆) 烷基羰基, (C₁—C₈) 烷氧基羰基, 氨基甲酰基, N—(C₁—C₈) 烷基氨基甲酰基, N, N—二(C₁—C₈) 烷基氨基甲酰基, 可非强制性地被氟、氯、溴、三氟甲基或 (C₁—C₆) 烷氧基取代的 (C₇—C₁₁) 芳烷基, N—(C₃—C₈) 环烷基氨基甲酰基, N—(C₃—C₈) 环烷基—(C₁—C₄) 烷基氨基甲酰基, (C₁—C₆) 烷基羰基氧基, 苯基, 苄基, 苯氧基, 苄氧基, NR^yR^z 如氨基、苯胺基、N—甲基苯胺基, 苯硫基,

苯基磺酰基, 苯基亚磺酰基, 氨磺酰基, N—(C₁—C₈) 烷基氨磺酰基或 N, N—二(C₁—C₈) 烷基氨磺酰基, 或两个相邻的取代基一起形成链—[CH₂—]_n—CH=CH—CH=CH—, 链中的 CH₂ 基可非强制性地被 O, S, SO, SO₂ 或 NR^Y 代替, 和其中杂芳基基团可带 1、2 或 3 个、环烷基基团可带 1 个选自上述的取代基, 和

如果 Q 为 NR', 则 R⁴ 是 R", 其中

R' 是氢或甲基, 和

R" 是苄基, 和

如果 R¹ 和/或 R³ 为 (C₆—C₁₂) 芳氧基, (C₇—C₁₁) 芳烷氧基, (C₆—C₁₂) 芳氧基—(C₁—C₆) 烷氧基, (C₇—C₁₁) 芳烷氧基—(C₁—C₆) 烷氧基或相应的含端环烷基的基团, 则基团 R" 优选为式 D 基团

OZ (D),

或者如果 R¹ 和/或 R³ 为 (C₇—C₁₁) 芳烷基, (C₆—C₁₁) 芳氧基—(C₁—C₆) 烷基, (C₇—C₁₁) 芳烷氧基—(C₁—C₆) 烷基或相应的含端环烷基的基团, 则 R" 优选为式 Z 基团,

R^Y 和 R^Z 可相同或不同, 是: 氢, (C₆—C₁₂) 芳基, (C₁—C₁₀) 烷基, (C₃—C₁₀) 环烷基, (C₁—C₈) 烷氧基—(C₁—C₈) 烷基, (C₇—C₁₂) 芳烷氧基—(C₁—C₈) 烷基, (C₆—C₁₂) 芳氧基—(C₁—C₈) 烷基, (C₁—C₁₀) 烷酰基, 取代或未取代的 (C₇—C₁₆) 芳烷酰基或者取代或未取代的 (C₆—C₁₂) 芳酰基, 或

R^Y 和 R^Z 一起形成—(CH₂)_h—, 其中的 CH₂ 基可被 O, S, N—

(C₁—C₄) 烷酰基亚氨基或 N—(C₁—C₄) 烷氧基羰基亚氨基代替, 和

f 是 1 到 8,

g 是 0 或 1 到 (2f+1)

h 是 3 到 6

x 是 0 到 3 和

n 是 3 或 4。

特别优选具有下列定义的式 I 化合物, 其中:

Q 是 O

X 是 O

Y 是 CR³ 和如果 R¹ 和 R² 形成环, Y 是 N,

m 是 0

A 是—CHR⁵—, 其中 R⁵ 是 α—氨基酸特别是天然 L—氨基酸或其 D—异构体的 α—碳原子的取代基,

B 是 CO₂H,

R² 是氢, 溴, 氯, 氰基, (C₁—C₁₈) 烷基, (C₁—C₈) 烷氧基, (C₁—C₁₈) 烷氧基甲基, (C₂—C₁₈) 链烯基氧基甲基, (C₂—C₁₈) 链炔基氧基甲基, 氨基甲酰基, N—(C₁—C₁₀) 烷基氨基甲酰基, N—((C₁—C₁₂) 烷氧基—(C₁—C₄) 烷基) 氨基甲酰基, N, N—二(C₁—C₈) 烷基氨基甲酰基, N—(C₃—C₈) 环烷基氨基甲酰基, N—(C₆—C₁₂) 苯基氨基甲酰基, N—(C₇—C₁₂) 苯烷基氨基甲酰基, N—(C₁—C₆) 烷基—N—(C₆—C₁₂) 苯基氨基甲酰基, N—(C₁—C₆) 烷基—

N—(C₇—C₁₂) 苯烷基氨基甲酰基, N—((C₁—C₆) 烷氧基—(C₁—C₆) 烷基) 氨基甲酰基, 羧基, (C₁—C₂₀) 烷氧基羰基, (C₂—C₂₀) 链烯基氧基羰基, 视黄基羰基, (C₃—C₈) 环烷氧基羰基, (C₃—C₈) 环烷基—(C₁—C₆) 烷氧基羰基, (C₃—C₈) 环烷氧基—(C₁—C₆) 烷氧基羰基, 苯基—(C₁—C₆) 烷氧基羰基, 苯氧基—(C₁—C₆) 烷氧基羰基或苄氧基—(C₁—C₆) 烷氧基羰基, 其中苯基基团按在 R¹ 和 R³ 和两者之一中定义的方式被取代,

R¹ 或 R³ 中一个是氢, 另一个是: 氢, 氟, 氯, (C₁—C₈) 烷基, (C₁—C₁₀) 烷氧基, (C₅—C₆) 环烷基, (C₅—C₆) 环烷基—(C₁—C₆) 烷基, (C₅—C₆) 环烷氧基, (C₅—C₆) 环烷基—(C₁—C₆) 烷氧基, (C₅—C₆) 环烷氧基—(C₁—C₆) 烷基, (C₅—C₆) 环烷氧基—(C₁—C₆) 烷氧基, (C₅—C₆) 环烷基—(C₁—C₄) 烷基—(C₁—C₄) 烷氧基, (C₅—C₆) 环烷基—(C₁—C₄) 烷氧基—(C₁—C₂) 烷基, (C₅—C₆) 环烷氧基—(C₁—C₄) 烷氧基—(C₁—C₂) 烷基, —O—[CH₂]_x—C_rH_(2r+1-b)F_b, (C₁—C₆) 烷氧基—(C₁—C₆) 烷基, (C₁—C₆) 烷氧基—(C₁—C₆) 烷氧基, (C₁—C₆) 烷氧基—(C₁—C₄) 烷氧基—(C₁—C₂) 烷基, 取代的 (C₆—C₁₂) 苯氧基、(C₇—C₁₁) 苯基烷氧基、(C₆—C₁₂) 苯氧基—(C₁—C₆) 烷氧基或 (C₇—C₁₁) 苯基烷氧基—(C₁—C₆) 烷氧基、苯氧基—(C₁—C₄) 烷基、(C₇—C₁₁) 苯基烷氧基—(C₁—C₄) 烷基、苯氧基—(C₁—C₄) 烷氧基—(C₁—C₂) 烷基或 (C₇—C₁₁) 苯基烷氧基—(C₁—C₄) 烷氧基—(C₁—C₂) 烷基, 其中的芳香

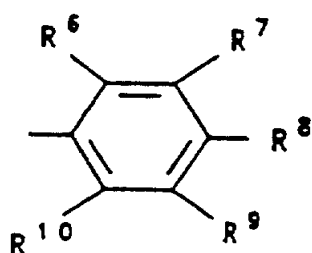
基团被 1, 2 或 3 个相同或不同的下列基团取代: 氟, 氯, 氰基, 三氟甲基, (C₁—C₁₂) 烷基, (C₂—C₁₂) 链烯基, (C₂—C₁₂) 链烯基氧基或 (C₁—C₁₂) 烷氧基,

R¹ 和 R² 与带有它们的吡啶形成 5, 6, 7, 8—四氢异喹啉环,

R⁴ 是支化或未支化的 (C₁—C₁₀) 烷基, (C₁—C₄) 烷氧基—(C₁—C₄) 烷基或式 Z 基团,



其中 E 是: 式 F 的取代的苯基,



(F),

或 (C₃—C₈) 环烷基, 其中 V 是 0, 1, 2 或 3, w 是 0 和 t 可为 0 或 1, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ 和 R¹⁰ 相同或不同地为氢, 氟, 氯, 氰基, 三氟甲基, (C₁—C₆) 烷基, (C₁—C₆) 烷氧基, —O—[CH₂]_x—C_tH_(2t+1-8)F₈, N—(C₁—C₈) 烷基氨基甲酰基, N, N—二(C₁—C₆) 烷基氨基甲酰基, N—(C₃—C₆) 环烷基氨基甲酰基, N—(+)-脱氢枞酸基氨基羰基, 或 (C₇—C₁₁) 苯基烷基氨基甲酰基, 它可被氟、氯、三氟甲基或 (C₁—C₆) 烷氧基取代, 或 R⁶ 和 R⁷ 或 R⁷ 和 R⁸ 与带有它们的苯环形成萘衍生物。

如果 R¹ 或 R³ 为 (C₆—C₁₂) 苯氧基, (C₇—C₁₁) 苯基烷氧基, (C₆—C₁₂) 苯氧基—(C₁—C₆) 烷氧基, (C₇—C₁₁) 苯基烷氧基—(C₁—C₆) 烷氧基, (C₅—C₆) 环烷氧基, (C₅—C₆) 环烷基氧基—(C₁—C₆) 烷氧基, (C₅—C₆) 环烷氧基—(C₁—C₆) 烷氧基或 (C₅—C₆) 环烷基—(C₁—C₄) 烷基—(C₁—C₄) 烷氧基, 则基团 R 特别是式 D 基团

OZ (D),

或者如果 R¹ 或 R³ 为苯基, 苯氧基—(C₁—C₆) 烷基, (C₇—C₁₁) 苯基烷基, (C₇—C₁₁) 苯基烷氧基—(C₁—C₄) 烷基, (C₅—C₆)—环烷基, (C₅—C₆) 环烷基—(C₁—C₆) 烷基, (C₅—C₆) 环烷

氧基—(C₁—C₄)烷基, (C₅—C₆)环烷基—(C₁—C₄)烷氧基—(C₁—C₂)烷基或 (C₅—C₆)环烷氧基—(C₁—C₄)烷氧基—(C₁—C₂)烷基, 则基团 R⁴ 特别是式 Z 基团, 其中, 在两种情况下:

V 是 1, 2, 3 或 4, w 是 0 和 t 是 0, 或

V 是 1, 2, 3 或 4, w 是 1 和 t 是 0, 或

V 是 1, 2, 3 或 4, w 是 1 和 t 是 1, 和

f 是 1 到 4, g 是 0 或 1 到 (2f+1), x 是 0 或 1。

特别优选具有下列定义的式 I 化合物, 其中:

Q 是 O,

X 是 O,

Y 是 CR³,

m 是 0,

A 是—CH₂—基, 可非强制性地被甲基取代,

B 是—CO₂H,

R² 是: 氢, (C₁—C₈)烷氧基, (C₁—C₁₆)烷氧基甲基, (C₂—C₁₆)链烯基氧基甲基, 视黄基氧基甲基, N—(C₁—C₁₀)烷基氨基甲酰基, N—((C₁—C₁₂)烷氧基—(C₁—C₃)烷基)氨基甲酰基, N, N—二(C₁—C₈)烷基氨基甲酰基, N—(C₅—C₆)环烷基氨基甲酰基, N—苯基氨基甲酰基, N—苯基—(C₁—C₄)烷基氨基甲酰基, 羧基, (C₁—C₁₆)烷氧基羰基, (C₂—C₁₆)链烯基氧基羰基, 视黄基氧基羰基, (C₅—C₆)环烷氧基羰基, (C₅—C₆)环烷基—(C₁—C₆)烷氧基

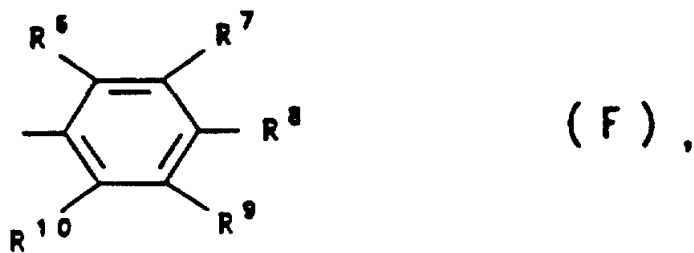
羰基或苯基—(C₁—C₆) 烷氧基羰基，其中苯基按在 R¹ 和 R³ 和两者之一中定义的方式被取代。

R¹ 或 R³ 中，一个是氢，另一个是：氢，(C₁—C₁₀) 烷氧基，(C₅—C₆)·环烷基氧基，(C₅—C₆) 环烷基—(C₁—C₂) 烷氧基，—O—[CH₂]_x—C_fH_(2f+1-g)F_g，(C₁—C₄) 烷氧基—(C₁—C₄) 烷氧基，取代的 (C₆—C₁₂) 苯氧基、(C₇—C₁₁) 苯基烷氧基、(C₆—C₁₂) 苯氧基—(C₁—C₄) 烷氧基或 (C₇—C₁₁) 苯基烷氧基—(C₁—C₄) 烷氧基，其中的芳香基团被 1, 2 或 3 个相同或不同的选自下列的取代基取代：氟，氯，氰基，三氟甲基，(C₁—C₁₀) 烷基，(C₁—C₁₀) 烷氧基或 (C₁—C₁₀) 链烯基氧基，和

R⁴ 是支化或未支化 (C₁—C₈) 烷基或式 Z 的基团



其中：E 是式 F 的取代的苯基，



或 (C₃—C₈) 环烷基, 其中 V 是 0, 1, 2, 3, w 是 0 和 t 是 0 或 1, 和其中 R⁶、R⁷、R⁸、R⁹ 和 R¹⁰ 相同或不同地为氢, 氟, 氯, 氰基, 三氟甲基, (C₁—C₆) 烷基, (C₁—C₆) 烷氧基, —O—[CH₂]_x—C_tH_(2t+1-g)F_g, N—(C₁—C₈) 烷基氨基甲酰基, N, N—二(C₁—C₆) 烷基氨基甲酰基, N—(C₃—C₆) 环烷基氨基甲酰基, N—(+)-脱氢枞酸基氨基羰基取代的苄基, 和 f 是 1 到 4, g 是 0 或 1 到 (2f+1) 和 x 是 0 或 1。

特别优选具有下列定义的式 I 化合物, 其中:

Q 是 O,

X 是 O,

Y 是 CR³,

m 是 0,

B 是—CO₂H,

A 是—CH₂—基,

R¹ 是氢、(C₁—C₆) 烷氧基或—O—[CH₂]_x—C_tH_(2t+1-g)F_g,

R² 是: 氢, N—(C₁—C₁₀) 烷基氨基甲酰基, N—((C₁—C₁₂) 烷氧基—(C₁—C₃) 烷基) 氨基甲酰基, N, N—二(C₁—C₈) 烷基氨基甲酰基, N—(C₅—C₆) 环烷基氨基甲酰基, N—苯基氨基甲酰基, N—苯基(C₁—C₄) 烷基氨基甲酰基, 羧基, (C₁—C₁₆) 烷氧基羰基, (C₂—

C₁₀) 链烯基氧基羰基, 视黄基氧基羰基, (C₅—C₆) 环烷基羰基, (C₅—C₆) 环烷基—(C₁—C₆) 烷氧基羰基或苯基—(C₁—C₆) 烷氧基羰基, 其中的苯基被 1 个或 2 个相同或不同的选自下列基团取代: 氟, 氯, 氰基, 三氟甲基, (C₁—C₁₀) 烷基, (C₁—C₁₀) 链烯基氧基或 (C₁—C₁₀) 烷氧基, 和

R³ 是氢、(C₁—C₅) 烷氧基或 (C₅—C₆) 环烷基—(C₁—C₂) 烷氧基, 其中取代其 R¹ 和 R³ 之一是氢,

R⁴ 是: 支化或未支化的 (C₁—C₆) 烷基, 或 2-苯基乙基或被 1 个或 2 个选自氟、氯、氰基、三氟甲基、(C₁—C₆) 烷基、(C₁—C₆) 烷氧基、—O—[CH₂]_x—C_fH_(2f+1-g)F_g、N—(C₁—C₈) 烷基氨基甲酰基、N, N—二(C₁—C₆) 烷基氨基甲酰基、N—(C₃—C₆) 环烷基氨基甲酰基或 N—(+)-脱氢枞酸基氨基羰基的基团取代的苄基, 和 f 是 1 到 4, g 是 0 或 1 到 (2f+1) 和 x 是 1。

最优选具有下列定义的式 (I) 化合物, 其中:

Q 是 O,

X 是 O,

Y 是 CR³,

m 是 0,

A 是—CH₂—基,

B 是—CO₂H,

R¹ 是氢,

R^2 是：氢，N—(C₁—C₁₀) 烷基氨基甲酰基，N((C₁—C₁₂) 烷氧基—(C₁—C₃) 烷基) 氨基甲酰基，N—环己基氨基甲酰基，N—苯基氨基甲酰基，N—(苯基—(C₁—C₂) 烷基) 氨基甲酰基，对于后两种基团，苯基基团能带有氟取代基、(C₁—C₁₀) 烷基取代基或(C₁—C₁₀) 烷氧基取代基，羧基，(C₁—C₁₆) 烷氧基羰基，(C₂—C₁₆) 链烯基氧基羰基，视黄基氧基羰基，(C₅—C₆) 环烷氧基羰基或苯甲氧基羰基，

R^3 是氢、(C₁—C₆) 烷氧基或 2—(环己基) 乙氧基，其中取代基 R^2 和 R^3 之一是氢，

R^4 是支化或未支化 (C₁—C₄) 烷基基团或可被氟、氯、三氟甲基、(C₁—C₄) 烷基或 (C₁—C₃) 烷氧基取代一次的苄基。

还最优选具有下列定义的式 I 化合物，其中：

Q 是 S，

X 是 O，

Y 是 CR³，

m 是 0，

A 是—CH₂—基，

B 是—CO₂H，

R^1 是氢，

R^2 是：氢，N—(C₁—C₁₀) 烷基氨基甲酰基，N—((C₁—C₁₂) 烷氧基—(C₁—C₃) 烷基) 氨基甲酰基，N—环己基氨基甲酰基，N—

苯基氨基甲酰基, N—(苯基—(C₁—C₂) 烷基) 氨基甲酰基, 对于后两种基团, 苯基能带有氟、(C₁—C₁₀) 烷基或 (C₁—C₁₀) 烷氧基取代基, 羧基, (C₁—C₁₆) 烷氧基羰基, (C₂—C₁₆) 链烯基氧基羰基, 视黄基氧基羰基, (C₅—C₆) 环烷氧基羰基或苄氧基羰基,

R³ 是氢、(C₁—C₆) 烷氧基或 2—(环己基)—乙氧基, 其中取代 R² 和 R³ 之一是氢, 和

R⁴ 是支化或未支化 (C₁—C₄) 烷基或被氟, 氯, 三氟甲基, (C₁—C₄) 烷氧基或 (C₁—C₃) 烷氧基取代一次的苄基。

还最优选具有下列定义的式 (I) 化合物, 其中:

Q 是 S,

X 是 O,

Y 是 CR³,

m 是 0,

A 是—CH₂—基,

B 是—CO₂H,

R¹ 是氢,

R² 是羧基或 (C₁—C₁₆) 烷氧基羰基,

R³ 是氢, 和

R⁴ 是支化或未支化 (C₁—C₄) —烷基。

还最优选具有下列定义的式 (I) 化合物, 其中:

Q 是 O,

X 是 O,

Y 是 CR^3 , 其中 R^3 是氢,

m 是 0,

A 是 $-CH_2-$ 基,

B 是 $-CO_2H$,

R^1 和 R^2 与带有它们的吡啶一起形成带未取代苯并残基的异喹啉环, 和

R^4 是甲基。

还最优选具有下列定义的式 I 化合物, 其中:

Q 是 O。

X 是 O,

Y 是 CR^3 ,

m 是 0,

A 是 $-CH_2-$ 基,

B 是 $-CO_2H$,

R^1 是氢,

R^2 和 R^3 与带有它们的吡啶一起形成带有未取代的苯并残基的喹啉环, 和

R^4 是甲基。

本发明也包括式 (I) 化合物的前药, 该前药通过在体内释放式 I 化合物及其盐来抑制胶原蛋白生物合成。

最后本发明也包括前药，它通过释放式 I 化合物及其盐发挥体内抑制脯氨酰基—4—羟化酶的作用。

前药基团是在体内能：

—转化成式 I 化合物羧酸酯基的化学基团，和/或

—能从酰胺氮原子上断裂下来的化学基团，和/或

—能转化成吡啶环的化学基团

这些适宜的前药基团是本领域熟练人员公知的。

下列前药基团受到特别注意：

羧酸酯基，酯基，酰胺基，羟甲基，和醛基，和它们的衍生基；吡啶 N—原子、N—氧化物和 N—烷基衍生基；和吡啶环，1，4—二氢吡啶衍生基或四氢吡啶衍生基。

本发明涉及使用式 (I) 化合物和其药理上可用的盐以抑制胶原蛋白的生物合成。

本发明涉及使用式 (I) 化合物及其药理上可用的盐以抑制脯氨酰基—4—羟化酶。

本发明也涉及使用式 (I) 化合物及其药理上可用的盐以制备防治纤维变性疾病的药物。

本发明也涉及使用式 (I) 化合物及其药理上可用的盐以制备防治肝、肺和皮肤纤维变性疾病的药物。

最后，本发明涉及用式 I 化合物作药物。

本发明特别涉及用式 I 化合物作纤维变性抑制剂。

本发明也涉及制备式 I 化合物的方法。

其中 A 是取代的亚烷基, B 是 CO_2H , Y 是 CR^3 和 m 是 0 或 1 的式 I 化合物用下列步骤制备:

i1) 将式 II 的吡啶—2—甲酸 (R^{23} 是 H) 与式 III 的氨基酸酯反应以生成式 IV 的酰胺酯, 或

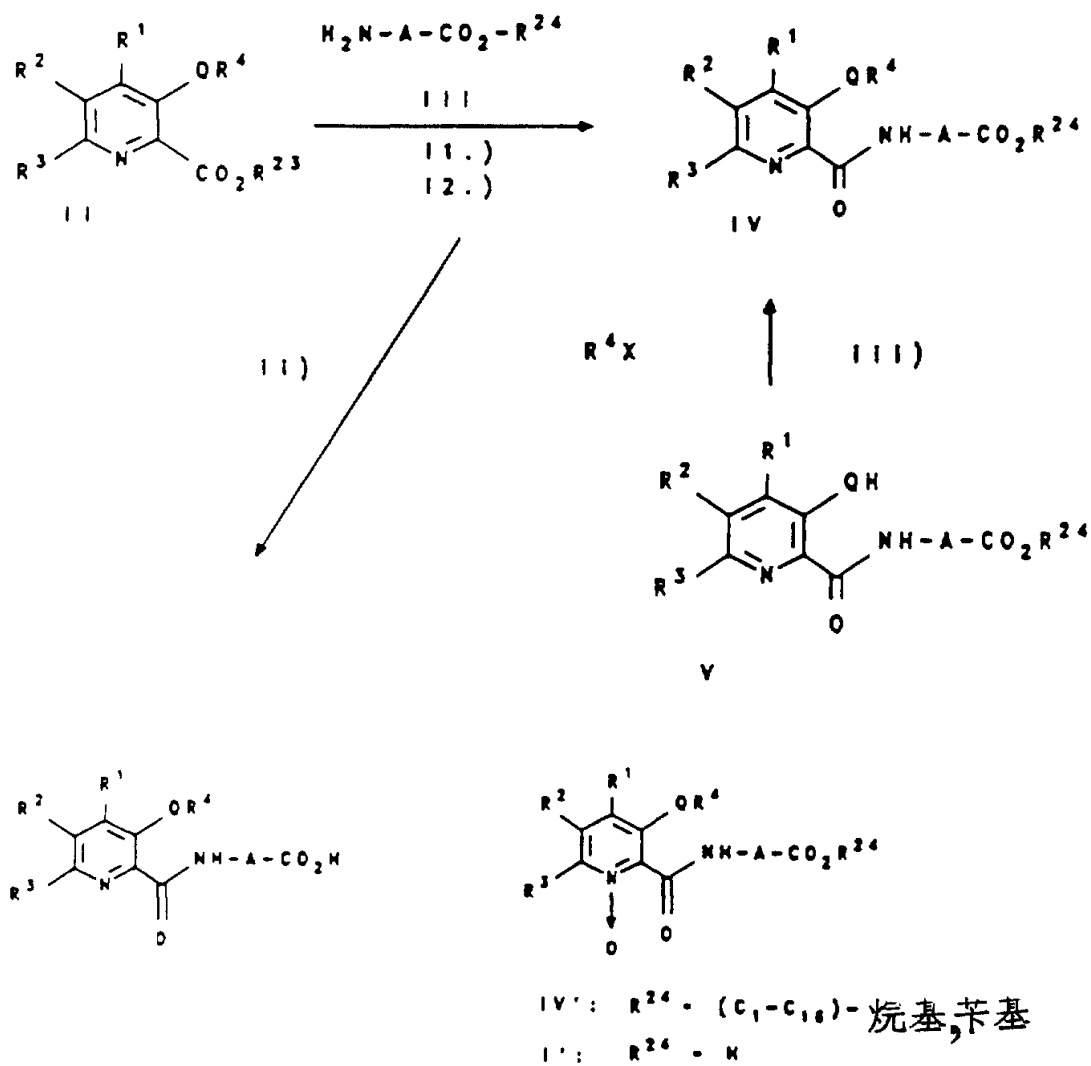
i2) 将式 II 的吡啶—2—甲酸酯 (R^{23} 是低级烷基) 在氨解条件下反应以生成式 IV 化合物; 和

ii) 将式 I 化合物从其式 IV 的酯中释放出来, 如果需要,

iii) 用 R^4X 烷基化式 V 化合物以制备式 IV 化合物, 如果需要,

iv) 如果 Q 是 O 或 NR' , 转化式 IV 化合物成它们的吡啶 N—氧化物 IV' (R^{24} 是 $(\text{C}_1—\text{C}_{16})$ 烷基或苄基) 且后者被水解以生成式 I' 的吡啶 N—氧化物 (R^{24} 是 H)

方案 1



R^{23} 是 H 或 $(\text{C}_1-\text{C}_{16})$ -烷基

R^{24} 是氢或(C₁—C₁₆)烷基或苄基,

X是离去基团,特别是卤素、OSO₂Me或OSO₂—苯基。

羧基的活化方法和缩合反应在肽化学中是周知的且是酰胺生成(反应 i1) 的适宜方法。

本领域熟练技术人员公知的物质如亚硫酸二氯,草酰氯,新戊酰氯,氯甲酸酯衍生物或N, N¹—羰基二咪唑能用作羧酸活化的反应试剂。式 II 化合物的活化衍生物就地制备并与式 III 酰胺衍生物反应。

适宜缩合剂的例子是N, N¹—二环己基碳化二亚胺/N—羟基—1H—苯并三唑和N—乙基吗啉的混合物。

适宜的溶剂是二氯甲烷,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,二甲亚砷,硝基甲烷和/或吡啶。

其中R¹和R³是氢和R²是羧基、氨基甲酰基或酯基的式 I 化合物按方案 1, 2 和 3 所述的方式制备。

方案 2 说明了其中R²是羧酸取代基或其衍生基团和R和R³是氢的式 II 化合物的制备。

式 XI 的 3—取代的 5—羧基吡啶—2—甲酸酯和它们的式 XII 的异构体由 VII 的吡啶—2, 5—二甲酸二酯制备。

式 VII 的吡啶—2, 5—二甲酸酯的氧化描述在 J. chem. soc. perkin.

Trans, 2, 1978, 34—38 和 J. org. chem. 25. (1960) 565 到 568 (M. L. Peterson) 中。

用亚硫酸二氯氯化(氯化)式 VIII 的吡啶 N—氧化物和 3—氯吡啶—2, 5—二甲酸二酯(式 IX) 与醇盐(Q 是 O 或 S) 的反应按类似于专利申请 CH6586511 (LONZA) 描述的方法进行, 其中 M 是一价或二价金属离子, 优选选自元素周期表第一或第二主族的金属。

按类似于已知文献 (CA: vol. 68, 1968, 68840h), 式 XII 的单酯在水解条件下由式 Xb 的取代的吡啶—2, 5—二甲酸二酯制备。

按 J. Delarge 在 Pharmaceutica Acta Helvetiae 44, 637—643, 1969 描述的使用 Cu(II) 盐选择性水解的方法代表了另一种由式 Xb 的二酯制备式 XII 化合物的方法。

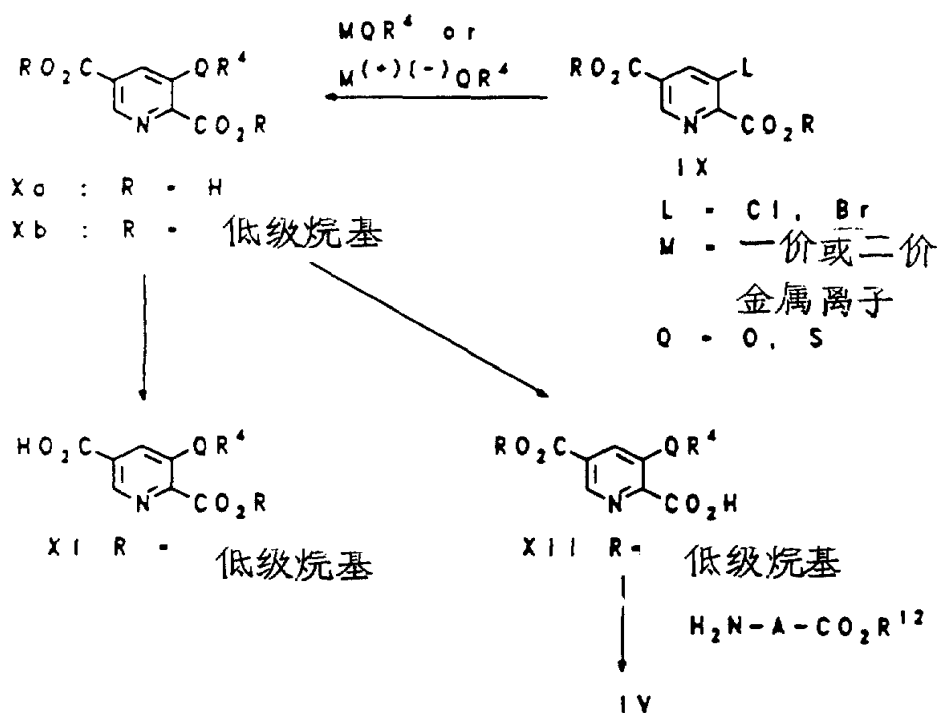
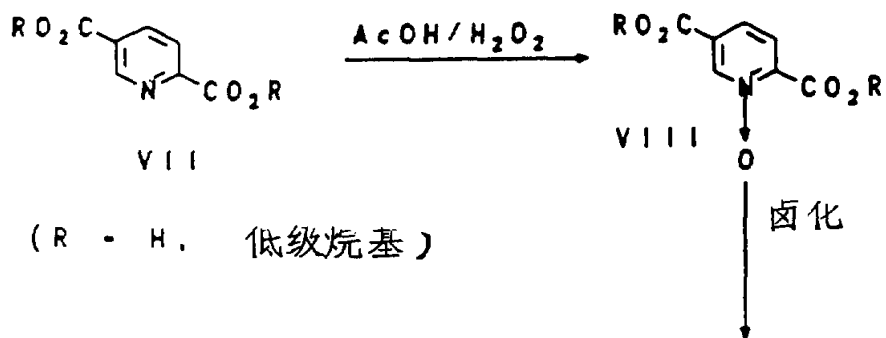
这样获得的式 XII 的化合物与式 III 的氨基酸酯反应以形成式 IV 化合物 (方案 2)

式 XI 的吡啶—2—甲酸酯—5—甲酸能在酯化条件下由式 Xa 的取代的吡啶—2, 5—二羧酸制备 (见 CA: vol. 68, 1968, 68840h)。适宜的条件是例如在硫酸中用甲醇酯化, 必须选择反应时间以使只形成付产物量的完全酯化的二酯或使二酯作为付产品分离出来。

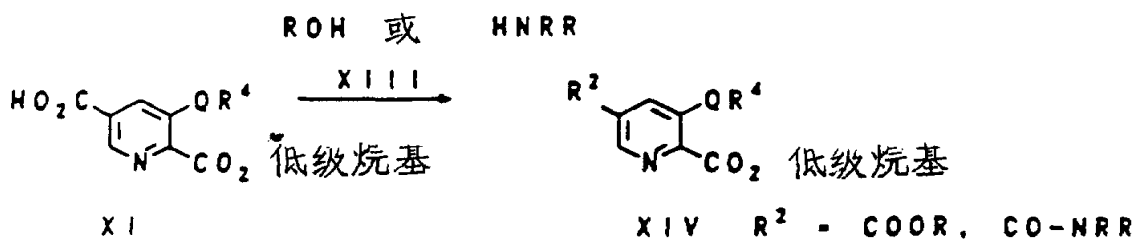
式 XI 化合物用胺或醇转化成式 XIV 的 5—羧酸衍生物 (方案 3)。

这些物质然后被水解以形成式 II 化合物 (R^{23} 是氢), 它随后类似方案 1 反应。

方案 2

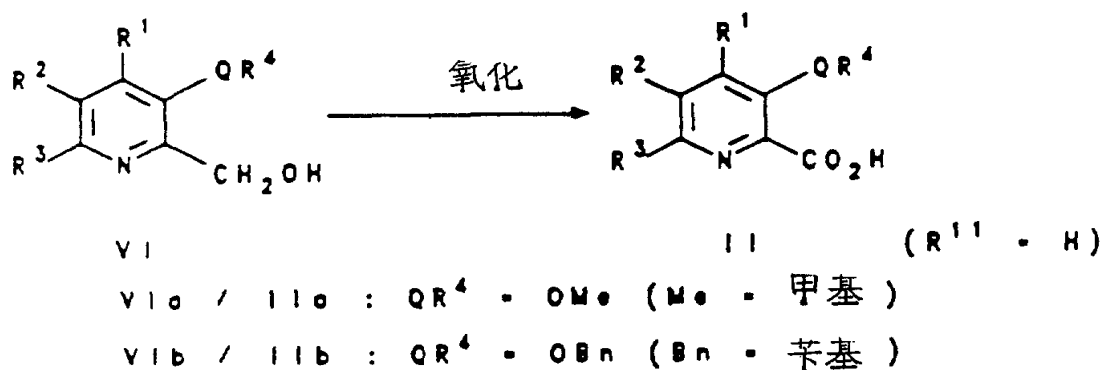


方案 3



EP—A—0 304 732, EP—A—0 321 385 和 EP—A—0 208 452 中公开的式 VIa 的 2—羟甲基吡啶可以用作制备 4—位取代的衍生物(R¹)的中间体。

方案 4



也可按照这些文献中介绍的类似方式得到式 VIb 的 3—O—苄基衍生物。

使式 VIa 和 VIb 的化合物与氧化剂、最好与 KM_nO₄ 在碱水介质中反应,生成式 II 的吡啶—2—甲酸衍生物(参见方案 4)。

举例来说,在 DE—A—353046 中公开了取代的吡啶—2—甲酸的制备;在 J. Med. Chem(1975,18,第 1—8 页,Villani 等人)中公开了 3—(3—氯苯氧基)吡啶—2—甲酸和 3—(3—甲基苯氧基)吡啶—

2—甲酸的制备；在 J. Med. Chem. (1974, 17, 第 172—181 页, French 等人) 中公开了 3,5—二乙氧基吡啶—2—甲酸的制备；在 J. Med. Chem. (1974, 17, 第 1065—1071, Blank 等人) 中公开了 3—甲硫基吡啶—2—甲酸和 3—苄硫基吡啶—2—甲酸的制备；以及在 CH—PS 658 651 中公开了 3—甲氧基吡啶—2,5—二甲酸的制备。

式 I 化合物是脯氨酰—4—羟化酶抑制剂。这种酶的抑制作用是按照 Kaule 和 Gunzler 在 *Annal Biochem* [184, 210—297 (1990)] 中介绍的方法测定的。

式 I 的新型化合物具有有价值的药用性能, 尤其是显示出抗纤维变性活性。

举例来说, 抗纤维变性作用可使用四氯化碳诱发的肝纤维变性模型来确定。为此, 用溶于橄榄油的 CCl_4 (1ml/kg) 将大鼠一周处理两次。每日服用被测物, 合适的话, 每天甚至两次, 口服或者腹腔注射(溶于合适的药用溶剂)。肝纤维变性的程度通过组织结构测定, 按照 Kivirikko 等人介绍的方法 (*Anal. Biochem.* 19, 249f, (1967)), 借助于测定羟基甘氨酸来分析肝中胶原比例。可通过放射免疫法测定血清中胶原片段和原骨胶原肽的方法测定纤维变性活性。在该模型中, 本发明新型化合物在 1—100mg/kg 浓度是活性的。

通过放射免疫法测定血清中胶原 III 型的 N—端基前肽或胶原 IV 型的 N—端基或 C—端基交联区 (7S 胶原或 IV 型胶原 NC_1) 可测定纤维变性活性。

为此目的,测定 a)未治疗的大鼠(对照)、b)服用四氯化碳(CCl_4 对照)的大鼠、c)先服用 CCl_4 、再服用本发明新型化合物的大鼠的肝中羟基丙氨酸、原骨胶原Ⅲ肽、7S 胶原和Ⅳ型胶原 NC 的浓度(这种试验方法在 Rouiller, C., Experimental toxic injury of the liver; 在 The Liver, C. Rouiller, Vol. 2, 5. 355—476, New York, Academic Press, 1964 中做了说明)。

本发明新型化合物也可证明在下述体系中是活性的。

抑制体内肝的脯氨酰—4—羟化酶:

用该模型证明敏锐抑制体内脯氨酰—4—羟化酶。为此,给雌性和雄性大鼠(健康的或诱发肝纤维变性)腹腔注射、肌肉注射或口服被测物或相应的载体,之后,腹腔内注射 ^{14}C —L—丙氨酸($250\mu\text{Ci}/\text{kg}$ 体重)。之后,进行第二次腹腔内注射 ^{14}C —L—丙氨酸($250\mu\text{Ci}/\text{kg}$ 体重)。最后,给戊基巴比妥麻醉的动物放血并摘除肝脏。按照公开的手册(文献 1 和 2)的方法,通过用胃蛋白酶和一部分硫酸铵沉淀物消化来纯化肝胶原。水解纯化的肝胶原,并采用离子交换色谱法,借助于氨基酸分析来测定 ^{14}C —丙氨酸。 ^{14}C —羟基丙氨酸/ $[^{14}\text{C}$ —羟基丙氨酸+ ^{14}C —丙氨酸]的商的下降表明了脯氨酰—4—羟化酶的抑制情况。2,2'—二吡啶基用作参照物(1: Chojkier, M, 1986, "Hepatocyte collagen production in vivo in normal rats", J. Clin. Invest, 78: 333—339 和 2: Ogata I. 等人, 1991, "Minor contribution of hepatocytes to collagen production in normal and early fibrotic livers", Hepatology 14:

361—367)。

在细胞培养基中抑制脯氨酸—4—羟化酶：

以下细胞类用于测试细胞培养基中脯氨酸—4—羟化酶的抑制剂：

正常人皮肤纤维细胞, (NHDF), 大鼠肝脏上皮细胞(ref, 1)和取自大鼠肝脏的基本脂肪贮存细胞(ref, 2)。为此, 在抑制剂存在下培养细胞。同时, 在这一阶段新合成的胶原蛋白用 4—³H—L—丙氨酸和¹⁴C—丙氨酸代谢法示踪。然后, 按照 Chojkier 等人的方法(ref, 3)测定被测物对胶原蛋白羟基化程度的影响。2, 2'—二吡啶基用作参照物(1 : Schrode W. Mecke D., Gebhard R., 1990, "Induction of glutamine synthetase in periportal hepatocytes by cocultivation with a liver epithelial cell line", Eur. J. Cell. Biol. 53:35—41; 2: Blomhoff, R, Berg T. 1990, "Isolation and cultivation of rat liver stellate cells", Methods Enzymol. 190:59—71; 和 3: Chojkier, M. Peterkofsky, B. Bateman, J. 1980, "A new method for determining the extent of proline hydroxylation by measuring changes in the ration of [4—³H]:[¹⁴C]proline in collagenase digests", Anal. Biochem. 108:385—393)。

式 I 化合物可用作药物制剂形式的药物, 它们含有所述化合物, 合适的活, 连同可药用赋型剂。这类化合物可用作药物, 例如呈这些化合物与药用有机或无机赋型剂的混合物形式, 所述赋型剂适用于经肠、经皮或肠胃外给药, 其例子有水、阿拉伯树胶、明胶、乳糖、淀

粉、硬脂酸镁、滑石、植物油、聚亚烷基二醇、凡士林,等等。

为此,它们可以以 0.1—25mg/kg/天、最好 1—5mg/kg/天的剂量口服,或以 0.01—5mg/kg/天、最好 0.01—2.5mg/kg/天、特别是 0.5—1.0mg/kg/天的剂量肠胃外给药。在严重的病情下也可提高剂量。不过在许多情况下,较小剂量已足够。这些数据适于约 75kg 体重的成人。

式 I 的新型化合物命名为取代的杂环羧酸甘氨酸酰胺、最好是以下实施例中的吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺。

这种命名的方式可以理解为意指取代的 N—羧甲基吡啶—2—甲酰胺类。

另一种理解是把它们分类为取代的 N—(吡啶基—2—羧基)甘氨酸类。

实施例 1

3—甲氧基—4—(2,2,2—三氟乙氧基)吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺

a) 2—甲基—3—甲氧基—4—氯吡啶 N—氧化物

将 11.2g (80.5mmol) 3—甲氧基—2—甲基—4(1H)—吡啶酮在 100ml 三氯氧化磷中加热回流 10 小时。之后,将混合物浓缩,向每 2ml 体积浓缩物中加入 30ml 甲苯,再次进行浓缩并将残余物溶于 150ml 水中,然后用 K_2CO_3 将混合物的 pH 调节到 11;然后用二氯甲烷萃取这种混合物,有机相用水洗涤、干燥脱除溶剂。

在标准条件下,使用溶于二氯甲烷的间氯过苯甲酸,由该淡棕色

油(9g)得到 8g 产物, m. p. 88—89°C(石油醚)。

b) 2—甲基—3—甲氧基—4—(2,2,2—三氟乙氧基)吡啶—N—氧化物

于-20°C, 在搅拌和氮气气氛下, 将 6.7g 叔丁醇钾分成若干份加到 20ml 三氟乙醇中。在混合物升到 0°C 后, 分若干份加入 5.2g (30mmol) 2—甲基—3—甲氧基—4—氟吡啶 N—氧化物中。混合物加热回流 3 小时, 然后冷却到室温, 然后再加入 3.45g 叔丁醇钾, 并将混合物加热回流 2 小时。冷却之后, 将 40ml 水加到反应混合物中, 然后用二氯甲烷萃取; 萃取液用 MgSO₄ 干燥并真空脱除溶剂。得到的油状产物进行进一步反应。

c) 3—甲氧基—4—(2,2,2—三氟乙氧基)—2—羟甲基吡啶

将 8g (33.8mmol) 上述化合物溶于 16ml 冰醋酸中, 于 80°C 搅拌下, 将 24ml 乙酸酐加到这种混合物中。反应混合物于 110°C 加热 2 小时, 然后冷却到 80°C; 往里滴加 40ml 甲醇。之后, 真空浓缩混合物, 油状残余物加入 75ml 2N NaOH 的甲醇溶液中, 同时将混合物搅拌 30 分钟。用活性炭处理和过滤之后, 真空浓缩混合物, 并向残余物中加入 50ml 水, 之后用二氯甲烷萃取; 萃液用 MgSO₄ 干燥和浓缩, 残余物用二异丙基醚处理。得到 3.9g 无色晶体形式的产物, m. p. 107—108°C。

d) 3—甲氧基—4—(2,2,2—三氟乙氧基)吡啶—2—甲酸

将 0.8g (3.3mmol) 上述醇溶于由 0.3g 氢氧化钾和 25ml 水构成

的溶液,并于 100℃及搅拌下,分若干加入 1.6g 高锰酸钾。颜色退去后,从热混合物中吸滤掉形成的二氧化锰,并且热水洗两遍,滤液真空浓缩到 1/3 体积,用浓盐酸水溶液调节到 pH 为 1,并真空浓缩;残余物用无水乙醇处理并滤除不溶物。由滤液得到 0.73g 产物, m. p. 157℃。

e) 3—甲氧基—4—(2,2,2—三氟乙氧基)吡啶—2—甲酸(甘氨酸乙酯)酰胺

将 0.58g(2.3mmol)上述羧酸悬浮于 100ml 无水四氢呋喃中,之后,于 20℃搅拌下加入 322mg(2.3mmol)甘氨酸乙酯盐酸盐、0.64ml (5mmol)N—乙基吗啉、350mg(2.6mmol)1—羟基—1H—苯并三唑和 537mg(2.6mmol)N,N'—二环己基碳化二亚胺,然后,混合物于 20℃搅拌 48 小时。滤除不溶物并真空浓缩滤液;残余物溶于乙酸乙酯并滤除不溶物;滤液与 100ml 饱和碳酸氢钠水溶液一起搅拌,将有机相干燥并真空浓缩;残余物用二异丙醚结晶。得到 0.45g 无色晶状产物, m. p. 80—82℃。

f) 将 0.4g(1.2mmol)上述酯加到 50ml 1.5N 氢氧化钠的甲醇溶液中,并将这种混合物于 20℃搅拌 30 分钟。然后,真空浓缩,将残余物溶于 50ml 水中,用浓盐酸水溶液将混合物调节到 pH 为 1,滤除少量不溶物,真空浓缩滤液,残余物用 50ml 无水乙醇处理;过滤该混合物,浓缩滤液并用乙醚使之结晶。得到 0.32g 标题化合物, m. p. 163—165℃(有气体挥发)。

实施例 2

4—氯—3—甲氧基吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺

a) 4—氯—2—羟甲基—3—甲氧基吡啶

将 30g(173mmol) 4—氯—3—甲氧基—2—甲基吡啶 N—氧化物 (参见实施例 1a) 溶于 100ml 冰醋酸中, 之后, 于 80℃ 搅拌下, 将 150ml 乙酸酐滴加入, 并将混合物于 110℃ 搅拌 2 小时。之后, 将混合物冷却到 80℃, 并滴加 200ml 甲醇; 然后将混合物加热沸腾 15 分钟, 冷却后, 真空浓缩; 残余物溶于甲醇中, 并让混合物流入 300ml 1.5N 氢氧化钠的甲醇溶液中, 该混合物于 20℃ 搅拌 30 分钟, 并真空浓缩; 将残余物溶于水中, 并用二氯甲烷将这种混合物萃取三遍, 干燥和浓缩有机相; 残余物用石油醚结晶。得到 23g 产物, m. p. 64—66℃。

b) 4—氯—3—甲氧基吡啶—2—甲酸

将 8.65g(50mmol) 上述醇溶于由 0.8g 氢氧化钾和 60ml 水构成的混合物, 之后, 于 60℃ 搅拌下, 分若干份加入高锰酸钾直至不再腿色为止 (12g, 75mmol)。于 60℃ 保持 1 小时后, 吸滤出二氧化锰, 然后用热水洗涤, 将滤液真空浓缩到 200ml, 冷却下用浓 HCl 水溶液将 pH 调至 1。研磨后, 在冷却下结晶析出产物。通过用石油醚处理, 从母液得到另外的产物。总量为 4.2g, m. p. 116—117℃ (有气体挥发)。

c) 4—氯—3—甲氧基吡啶—2—甲酸(甘氨酸乙酯)酰胺

将 4.7g(25mmol) 上述羧酸悬浮于 200ml 无水二氯甲烷中, 之

后,于 20℃ 搅拌下顺序加入 3.5g(25mmol)甘氨酸乙酯盐酸盐,6.4ml (50mmol)N—乙基吗啉、3.8g(28mmol)1—羟基—1H—苯并三唑和 5.15g(25mmol) N,N'—二环己基碳化二亚胺,然后,混合物于 20℃ 搅拌下 20 分钟。滤除不溶物,有机相与碳酸钠饱和水溶液一起摇动,干燥并真空浓缩;使用乙酸乙酯在硅胶上层析残余物(6g 油),得到 5.4g 油状产物。

d)通过水解上述乙酯得到标题产物。为此,将 0.7g(2.6mmol)这种酯溶于 50ml 甲醇/水(3 : 1)中,之后,于 20℃ 搅拌下,加入 170mg (7mmol)氢氧化锂。30 分钟后,真空浓缩混合物;用浓盐酸水溶液使残余物的 pH 为 1,并将该混合物真空浓缩;残余物用无水乙醇处理两遍并浓缩乙醇相;残余物用热乙酸乙酯处理,并用油泵抽真空干燥无定形残余物。得到 0.31g 标题化合物。

实施例 3

4—丁氧基—3—甲氧基吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺

m. p. 137—139℃(有气体逸出,使用四氢呋喃)。

按类似方式制备实施例 4—16:

实施例 4

3,4—二甲氧基吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺

实施例 5

3—乙氧基—4—(3—甲氧基苄氧基)吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺

实施例 6

4—己氧基—3—甲氧基吡啶—2—甲酸甘氨酸

实施例 7

3—甲氧基—4—(3—甲基—1—丁氧基)吡啶—2—甲酸甘氨酸

实施例 8

4—(4—氟苄氧基)—3—甲氧基吡啶—2—甲酸甘氨酸

实施例 9

3—甲氧基—4—(4—三氟甲基苄氧基)吡啶—2—甲酸甘氨酸

实施例 10

3—甲氧基—4—(2,2,3,3,3—五氟丙氧基)吡啶—2—甲酸甘氨酸

实施例 11

4—(2,2,3,3,4,4,4—七氟丁氧基)—3—甲氧基吡啶—2—甲酸甘氨酸

实施例 12

4—(3—甲氧基苄氧基)—3—甲氧基吡啶—2—甲酸甘氨酸

实施例 13

3—乙氧基—4—(2,2,2—三氟乙氧基)吡啶—2—甲酸甘氨酸

实施例 14

4—丁氧基—3—乙氧基吡啶—2—甲酸甘氨酸

实施例 15

3—甲氧基—4—((苯氧基乙基)氧基)吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺

实施例 16

3—乙氧基—4—苄氧基吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺

实施例 17

3,6—二甲氧基吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺

a) 3,6—二甲氧基—2—甲基吡啶 N—氧化物

将 1.15g(50mmol)钠溶于 100ml 无水甲醇中,之后,于 20℃ 搅拌下,加入 7.4g(40mmol)3—甲氧基—2—甲基—6—硝基吡啶 N—氧化物。然后,将混合物加热回流 3 小时,冷却后真空浓缩;残余物溶于水,并将混合物用二氯甲烷萃取;干燥和浓缩有机相,残余物用二异丙基醚结晶。得到 7g 产物, m. p. 63—65℃

b) 3,6—二甲氧基—2—羟甲基吡啶

按实施例 1C) 类似方式,使 7g(41.4mmol) 上述化合物与冰醋酸/乙酸酐反应,用 1.5N 氢氧化钠甲醇溶液水解所得乙酸酯,得到 5.6g 油状产物,该产物在 C) 中进一步反应。

c) 3,6—二甲氧基吡啶—2—甲酸

将 5.6g(33mmol) 上述化合物和 2.4g 氢氧化钾溶于 150ml 水中,之后,于 60℃ 搅拌下,分若干份加入 15g(100mmol) 高锰酸钾。然后,吸滤出形成的二氧化锰,并用热水洗两遍;合并的水相浓缩到 100ml,在冰冷却下用浓盐酸水溶液调节到 pH 为 1,真空浓缩;用乙酸乙酯和乙醇处理残余物,从该混合物中滤掉不溶物,真空浓缩滤

液。用乙醚结晶残余物。得到 4g 产物, m. p. 131—132°C (有气体逸出)。

d) 3,6—二甲氧基吡啶—2—甲酸(甘氨酸乙酯)酰胺

将 2.2g (12mmol) 上述羧酸悬浮于 300ml 无水二氯甲烷中, 之后, 搅拌下加入 1.68g (12mmol) 甘氨酸乙酯盐酸盐、3.25ml (25mmol) N—乙基吗啉、1.62g (12mmol) 1—羟基—1H—苯并三唑和 5.2g (12mmol) N—环己基—N'—(2—吗啉代乙基) 碳化二亚胺·甲基对甲苯磺酸盐 (CMC), 然后将混合物于 20°C 搅拌 20 小时。之后, 滤出少量不溶物, 滤液与水一起摇动一次, 再与饱和碳酸氢钠水溶液一起摇动; 将有机相干燥并真空浓缩, 残余物用二异丙基醚结晶。得到 2g 产物, m. p. 93—95°C。

e) 通过用溶于 60ml 甲醇/水 (3 : 1) 中的 120mg 氢氧化钠水解 0.6g (2.24mmol) 上述乙酯得到标题化合物。真空浓缩后, 酸化残余物, 并于 20°C 用四氢呋喃萃取; 真空浓缩滤液, 用乙醚结晶黄色的树脂状残余物。得到 0.14g 标题化合物, m. p. 130°C (分解), 它是强疏水性的。然后, 将得自浓缩的反应混合物的残余物用每次 50ml 热丙酮萃取三遍, 并用乙醚结晶浓缩残余物。另外得到 0.35g 标题化合物, m. p. 155°C (分解)。

实施例 18

3,5—二乙氧基吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺

实施例 19

3—甲氧基—6—(3—甲基—1—丁氧基)吡啶—2—甲酸甘氨酸
胺

m. p. 105—107°C(使用盐酸水溶液, pH3—4)

实施例 20

3—苄氧基—4—(3—乙氧基丙氧基)吡啶—2—甲酸甘氨酸胺

m. p. 118—120°C(使用丙酮)

按照¹H—NMR, 该产物含有约 15% 3—羟基衍生物。

实施例 21

3—苄氧基—4—己氧基吡啶—2—甲酸甘氨酸胺

m. p. 130—132°C(盐酸水溶液)

实施例 22

6—(2—丁氧基乙氧基)—3—甲氧基吡啶—2—甲酸甘氨酸胺

实施例 23

6—((2—环己基)乙基)氧基—3—甲氧基吡啶—2—甲酸甘氨酸

胺

m. p. 70°C起(从 50°C起熔结, 使用盐酸水溶液, pH3)

实施例 24

3—乙氧基—6—甲基吡啶—2—甲酸甘氨酸胺

实施例 25

6—苄氧基—3—甲氧基吡啶—2—甲酸甘氨酸胺

实施例 26

3—甲氧基吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺

m. p. 142—144°C

实施例 27.1

3—甲氧基吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺无定形物质,其制法是通过水解3—甲氧基吡啶—2—甲酸(甘氨酸乙酯)酰胺, m. p. 141—142°C(有气体逸出,使用乙醚)。

这种乙酯是通过催化氢化 4—氯—3—甲氧基吡啶—2—甲酸(甘氨酸乙酯)酰胺(见实施例 2C)得到的,后者是由 4—氯—3—甲氧基吡啶—2—甲酸(m. p. 119—120°C,由 4—氯—3—甲氧基—2—甲基吡啶 N—氧化物与乙酸酐/冰醋酸反应、随后氧化 2—羟甲基吡啶衍生物得到)(见实施例 2a,b)和甘氨酸乙酯盐酸盐得到的。

实施例 27.2

3—甲氧基吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺盐酸盐

a) 4—氯—3—甲氧基吡啶—2—甲酸(甘氨酸苄基酯)酰胺

按实施例 90 a) 的类似方式,由 4—氯—3—甲氧基—2—甲酸(见实施例 2b)、甘氨酸苄基酯对甲苯磺酸盐、N—乙基吗啉、1—羟基—1H—苯并三唑和 CMC 制备, m. p. 57—58°C。

b) 在氢化反应器中,使用披钨木炭(10%),在甲醇/四氧呋喃(1:1)中氢化上述产物得到标题化合物。除掉催化剂和脱除溶剂之后,用丙酮结晶产物, m. p. 168°C(起泡)。

实施例 28

3-乙氧基吡啶-2-甲酸甘氨酸酰胺

实施例 29

3-丙氧基吡啶-2-甲酸甘氨酸酰胺

实施例 30

3-丁氧基吡啶-2-甲酸甘氨酸酰胺

a) 3-正丁氧基吡啶-2-甲酸

于 20°C 搅拌下, 将 6g (150mmol) NaH (60%, 于矿物油中) 分若干份加到 9.8g (70mmol) 溶于 150ml N,N-二甲基乙酰胺中的 3-羟基吡啶-2-甲酸中。30 分钟后, 滴加 15ml (140mmol) 丁基溴, 混合物于 95—125°C 加热 2.5 小时。冷却之后, 混合物经真空浓缩、用碳酸氢钠水溶液处理并用二氯甲烷萃取; 干燥之后, 使用乙酸乙酯在硅胶上层析纯化残余物。

将由此得到的 13g 油状产物引入 250ml 1.5N 氢氧化钠的甲醇溶液中, 然后于 20°C 将混合物搅拌 30 分钟并真空浓缩, 将残余物溶于 200ml 水中, 并将该混合物用二氯甲烷萃取, 水相用浓盐酸水溶液调节到 pH 为 1; 在真空中进行浓缩, 残余物用乙酸乙酯萃取, 再用无水乙醇萃取。浓缩得到的溶液, 并用丙酮结晶残余物。得到 9.3g 产物 (m. p. 93—95°C), 按照¹H-NMR 测定, 该产物仍含有约 20% 3-羟基吡啶-2-甲酸。

b) 于 20°C 搅拌下, 将 2.8g (20mmol) 甘氨酸乙酯盐酸盐、5.2ml (40mmol) N-乙基吗啉、2.7g (20mmol) 1-羟基-1H-苯并三唑和

3.0ml (20mmol) N,N'-二异丙基碳化二亚胺加入到 4g (20mmol) 溶于 200ml 无水四氢呋喃和 100ml 无水乙腈中的上述产物,然后将混合物于 20℃ 搅拌 20 小时。

处理(用碳酸氢钠溶液处理,脱除析出的二异丙基脲)之后,经硅胶层析(乙酸乙酯/正庚烷,再用纯乙酸乙酯)得到 3.5g 油状产物,它仍含有 N,N'-二异丙基脲。

于 20℃ 搅拌下,将该混合物引入 150ml 1.5N 氢氧化钠的甲醇溶液中,并将整个混合物搅拌 30 分钟。

之后,将得到的混合物真空浓缩,残余物溶于水;这种混合物再用 200ml 二氯甲烷萃取,用浓盐酸水溶液将水相调节成 pH 为 1;残余物用无水乙醇处理,再用 N,N'-二甲基甲酰胺处理,过滤各萃取液以除去不溶物,然后浓缩,每种残余物用乙酸乙酯结晶。由乙醇相得到 1.65g 标题化合物(按照 $^1\text{H-NMR}$ 测定稍有污染, m. p. 170℃, 有气体逸出),由二甲基甲酰胺相又得到 0.63g 标题化合物 (m. p. 182℃, 有气体逸出)。

实施例 31

3-(4-氯苄氧基)吡啶-2-甲酸甘氨酸酰胺

a) 3-(4-氯苄氧基)吡啶-2-甲酸 4-氯苄基酯

按照实施例 30 a) 的类似方式,用溶于 N,N-二甲基乙酰胺中的 5.2g (约 130mmol, 60%) 氯化钠和 19.3g (120mmol) 4-氯苄基氯对 8.4g (60mmol) 3-羟基吡啶-2-甲酸进行烷基化(3 小时,

110℃)。真空浓缩和用碳酸氢钠溶液萃取后,用庚烷/乙酸乙酯(1:1)在硅胶上纯化残余物,并用二异丙醚由合适的级分结晶出 14.8g 产物, m. p. 92—94℃。

b) 3—(4—氯苄氧基)吡啶—2—甲酸

用 200ml 1.5N 氢氧化钠的甲醇溶液水解 9.7g(25mmol)上述酯(24 小时, 20℃)。处理(浓缩, 残余物溶于水中, 用二氯甲烷萃取和酸化)后, 得到 6.5g 产物, m. p. 144℃(使用水, 分解)。

c) 3—(4—氯苄氧基)吡啶—2—甲酸(甘氨酸乙酯)酰胺

按照实施例 17d) 的类似方式, 使 3.2g(12mmol)上述吡啶—2—甲酸与 1.7g(12mmol)甘氨酸乙酯盐酸盐、1.62g(12mmol) 1—羟基—1(H)—苯并三唑、3.3ml(25mmol) N—乙基吗啉和 5.2g(12mmol) N—环己基—N'—(2—吗啉代乙基)碳化二亚胺 甲基对甲苯磺酸盐反应。处理后, 用二异丙基醚结晶出 3.0g 产物。 m. p. 106—108℃。

d) 水解上述乙酯得到标题化合物。

将 120mg(5mmol)氢氧化锂加到 0.9g(2.5mmol)该乙酯溶于 60ml 甲醇/水(3:1)溶液中, 混合物于 20℃搅拌 1 小时。之后, 将其真空浓缩, 所得水相调节到 pH 为 3, 吸滤出所得沉淀, 水洗和真空干燥。得到 0.52g 标题化合物, m. p. 155—157℃。

实施例 32

3—(3—甲氧基苄氧基)吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺

a) 3—(3—甲氧基苄氧基)吡啶—2—甲酸 3—甲氧基苄基酯

按照实施例 38 a) 类似方式, 由 8.4g (60mmol) 3-羟基吡啶-2-甲酸和 3-甲氧基苄基氯反应, 再在硅胶上层析, 得到 10g 无色油状产物, 后者可进行进一步反应。

b) 3-(3-甲氧基苄氧基)吡啶-2-甲酸

将 10g 上述酯在 300ml 1.5N 氢氧化钠的甲醇溶液中水解。得到 7.5g 产物, m. p. 147°C (分解, 盐酸水溶液)。

c) 3-(3-甲氧基苄氧基)吡啶-2-甲酸(甘氨酸乙酯)酰胺

按照实施例 31 c), 使 3.2g (12mmol) 上述羧酸反应。分离出 3.6g 油状粗产物, 按照¹H-NMR 谱, 该产物含有 N-乙基吗啉。由该粗产物得到(从二异丙基醚/乙酸乙酯中)纯物质, m. p. 135—137°C。

d) 用 0.4g NaOH 的 60ml 甲醇溶液水解 2.1g (6mmol) 上述产物。酸化到 pH 为 3 之后, 得到 1.6g 无色晶体形式的标题化合物, m. p. 89—91°C (盐酸水溶液)。

实施例 33

3-(2-苯基乙氧基)吡啶-2-甲酸甘氨酸酰胺的钠盐

a) 3-(2-苯基乙氧基)吡啶-2-甲酸

按照实施例 30a) 的类似方式, 用 NaH/2-苯基乙基溴的 N,N-二甲基乙酰胺溶液烷基化 8.4g (60mmol) 3-羟基吡啶-2-甲酸。按照实施例 30a) 的类似方式, 用氢氧化钠的甲醇溶液水解通过柱色谱法纯化后得到的 10g 油状产物。得到 3g 产物 (m. p. 145°C (起泡, 丙酮)), 按照¹H-NMR 谱分析, 该产物含有约 25% 3-羟基吡啶羧酸。

b) 3—((2—苯基乙基)氧基)吡啶—2—甲酸(甘氨酸乙酯)酰胺

按照实施例 30b) 的类似方式, 使 2.9g 上述化合物与甘氨酸乙酯盐酸盐、N—乙基吗啉、1—羟基—1H—苯并三唑和 N,N—二环己基碳化二亚胺反应。处理之后, 用乙酸乙酯在硅胶上层析粗产物。3—羟基吡啶—2—甲酸(甘氨酸乙酯)酰胺先作为付产物洗脱出, 再用石油醚由合适的级分结晶; 1.1g (m. p. 86—88°C, 在紫外光中为强荧光性)。之后, 用二异丙醚由合适的级分结晶产物, 得到 1.7g 产物, m. p. 73—75°C。

c) 通过用 100ml 1N 氢氧化钠的甲醇溶液水解 0.99g (3mmol) 上述乙酯得到标题化合物。混合物于 20°C 搅拌 1 小时后, 将其浓缩, 残余物溶于少量水中; 将得到的混合物用二氯甲烷萃取, 并用冰冷却的同时酸化水相, 用浓盐酸水溶液调节到 pH 为 1, 然后真空浓缩; 残余物用四氢呋喃洗两遍, 浓缩萃取液; 将残余物溶于少量水/四氢呋喃 (1 : 1), 并将 252mg (3mmol) 碳酸氢钠加到该溶液中。将这种混合物浓缩至干, 残余物用无水乙醇结晶。得到 0.38g 标题化合物的钠盐, m. p. >300°C。

实施例 34

3—(4—三氟甲基苄氧基)吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺

m. p. 161—163°C (使用盐酸水溶液, pH3)

实施例 35

3—(4—异丙基苄氧基)吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺钠盐。

m. p. 108°C (分解, 使用二异丙基醚)

实施例 36

3-(4-氟苄氧基)吡啶-2-甲酸甘氨酸酰胺

m. p. 135—138°C (使用盐酸水溶液, pH3—4)

实施例 37

3-(4-(2-(4-甲氧基苯基)乙基氨基)羰基)苄氧基)吡啶-
2-甲酸甘氨酸酰胺

m. p. 168—170°C (使用二氯甲烷)

按类似方式制备以下实施例 38—64:

实施例 38

3-(2,4-二氟苄氧基)吡啶-2-甲酸甘氨酸酰胺

实施例 39

3-(3-氟苄氧基)吡啶-2-甲酸甘氨酸酰胺

实施例 40

3-(3-氟苄氧基)吡啶-2-甲酸甘氨酸酰胺

实施例 41

3-(3,4-二氟苄氧基)吡啶-2-甲酸甘氨酸酰胺

实施例 42

3-(3-三氟甲基苄氧基)吡啶-2-甲酸甘氨酸酰胺

实施例 43

3-(4-三氟甲氧基苄氧基)吡啶-2-甲酸甘氨酸酰胺

实施例 44

3—(3—乙氧基苄氧基)吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺

实施例 45

3—(4—氟基苄氧基)吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺

实施例 46

3—((2—吡啶基甲基)氧基)吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺盐酸盐

实施例 47

3—((3—吡啶基甲基)氧基)吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺盐酸盐

实施例 48

3—((4—吡啶基甲基)氧基)吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺盐酸盐

实施例 49

3—((2—噻吩基甲基)氧基)吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺

实施例 50

3—(3,5—二甲氧基苄氧基)吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺

实施例 51

3—环己基氧基吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺

实施例 52

3—(3—苯基丙氧基)吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺

实施例 53

3—(4—苯基丁氧基)吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺

实施例 54

3—(((4—甲氧基—2—吡啶基)甲基)氧基)吡啶—2—甲酸甘氨酸
酰胺

实施例 55

3—(((4—乙氧基—2—吡啶基)甲基)氧基)吡啶—2—甲酸甘氨酸
酰胺

实施例 56

3—甲硫基吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺

实施例 57

3—苄硫基吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺

实施例 58

3—(3—氯苯氧基)吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺

实施例 59

3—(3—甲氧基苯氧基)吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺

实施例 60

3—苯氧基吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺

实施例 61

3—丁氧基吡啶—2—甲酸 L—丙氨酸酰胺

实施例 62

3—丁氧基吡啶—2—甲酸 D—丙氨酸酰胺

实施例 63

3—苄氧基吡啶—2—甲酸 β—丙氨酸酰胺

实施例 64

3—(3—甲基丁氧基)吡啶—2—甲酸 L—亮氨酸酰胺

实施例 65

4—甲氧基异喹啉—3—甲酸甘氨酸酰胺

a) 按照 M. Suzuki 等人, 在 Synthesis (1978, 461) 中介绍的方法制备 1,2—二氢—4—羟基—1—氧代异喹啉—3—甲酸甲酯。

b) 使用溶于甲醇/乙腈的(三甲基甲硅烷基)—重氮甲烷, 由 a) 制得 1,2—二氢—4—甲氧基—1—氧代异喹啉—3—甲酸甲酯, m. p. 177—179°C (乙酸乙酯/庚烷)。

c) 使用三氯氧化磷, 由 b) 得到 1—氯—4—甲氧基异喹啉—3—甲酸甲酯, m. p. 108°C (乙酸乙酯)。

d) 使用氢/pd/c, 由 c) 得到 4—甲氧基异喹啉—3—甲酸甲酯, m. p. 129°C (使用甲基叔丁基醚)。

e) 通过水解, 由 d) 得到 4—甲氧基异喹啉—3—甲酸, m. p. 185—189°C (使用盐酸水溶液)。

f) 使用甘氨酸甲酯盐酸盐、DCC、HOBT、THF 和 NEM, 由 e) 得到 4—甲氧基异喹啉—3—甲酸(甘氨酸甲酯)酰胺油状物(粗产物)。

g) 水解上述甲酯得到标题化合物, m. p. 147°C (使用盐酸水溶液)。

按照类似方式, 分别由相应的异喹啉—3—甲酸或其 5,6,7,8—四氢衍生物得到实施例 66—76:

实施例 66

4—乙氧基异喹啉—3—甲酸甘氨酸

实施例 67

4—丙氧基异喹啉—3—甲酸甘氨酸

实施例 68

4—(3—甲基丁氧基)异喹啉—3—甲酸甘氨酸

实施例 69

4—甲氧基—5,6,7,8—四氢异喹啉—3—甲酸甘氨酸

实施例 70

4—(3—甲基丁氧基)—5,6,7,8—四氢异喹啉—3—甲酸甘氨酸

胺

实施例 71

4—乙氧基—5,6,7,8—四氢异喹啉—3—甲酸甘氨酸

实施例 72

4—苄氧基—5,6,7,8—四氢异喹啉—3—甲酸甘氨酸

实施例 73

4—苄氧基异喹啉—3—甲酸甘氨酸

实施例 74

4—(3—甲氧基苄氧基)—5,6,7,8—四氢异喹啉—3—甲酸甘氨酸

酰胺

实施例 75

7—溴—4—甲氧基异喹啉—3—甲酸甘氨酸

实施例 76

7—甲氧基—4—甲氧基异喹啉—3—甲酸甘氨酸

实施例 77

3—甲氧基—6—((3—甲基丁氧基)甲基)吡啶—2—甲酸甘氨酸

实施例 78

3—甲氧基—6—((环己基氧基)甲基)吡啶—2—甲酸甘氨酸

实施例 79

3—甲氧基—6—苄氧基甲基吡啶—2—甲酸甘氨酸

按照方案 1, 2 和 3 介绍的方法制备实施例 80—91。

实施例 80

5—羧基—3—甲氧基吡啶—2—甲酸甘氨酸

使用 50ml 1N NaOH 的甲醇溶液于 20°C 水解 270mg 得自实施例 81 的标题化合物 30 分钟后, 真空浓缩混合物, 残余物溶于 50ml 水, 用乙醚萃取该溶液, 水相用浓盐酸水溶液调节到 pH 为 1, 然后真空浓缩; 使用乙酸乙酯, 从残余物中共沸脱除水份, 残余物用乙醇处理, 并浓缩该混合物; 残余物用乙醚结晶。得到 230mg 标题化合物, m. p. 173°C (有气体逸出, 于 170°C 开始熔结), 按照¹H—NMR 谱, 它还含有约 20% 杂质。

使用 50mg 1.5N NaOH 的甲醇溶液水解 0.45g 5—((1—丁氧

基)羰基)—3—甲氧基吡啶—2—甲酸 N—(((1—丁氧基)羰基)甲基)酰胺 [m. p. 80—81°C 使用石油醚)] 也得到标题化合物。得到 0.23g 标题化合物, m. p. 198—200°C (使用乙醇相, 其残余物浓缩后用乙醚结晶)。按照¹H—NMR 谱和 MS 分析, 该物质含有约 5—10% 其乙酯。

以类似方式得到 2—羰基—3—甲氧基吡啶—5—甲酸甘氨酸, m. p. 65°C 起 (45°C 起熔结, 起泡, 使用乙醚, 吸湿)。

实施例 81

5—甲氧基羰基—3—甲氧基吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺

a) 5—甲氧基羰基吡啶—2—甲酸 1—氧化物

将 12g (60mmol) 吡啶—2,5—二甲酸二甲酯悬浮于 30ml 冰醋酸中, 之后, 于 20°C 搅拌下加入 13ml 过氧化氢 (35%)。然后, 将混合物加热到 100°C (内温), 同时进行搅拌, 于 50°C 形成透明溶液。混合物于 100°C 搅拌 90 分钟后, 让其冷却到 20°C, 吸滤出晶体沉淀, 并用水洗涤; 干燥后, 得到 7.5g 产物, m. p. 160°C (分解)。

b) 3—氯吡啶—2,5—二甲酸二甲酯

将 17ml 亚硫酸氯、35ml 无水氯仿和 1.5ml N,N—二甲基甲酰胺加热到 60°C, 同时进行搅拌, 然后在该温度下分若干份加入 7.5g 上述产物。混合物于 60°C 再搅拌 60 分钟, 冷却后, 真空蒸掉溶剂和过量试剂, 残余物中加二氯甲烷, 吸滤出 N,N—二甲基甲酰胺·HCl 复合物, 并用二氯甲烷洗涤。冷却的同时, 将 15ml 三乙胺和 10ml 甲醇

加到母液中,并将混合物搅拌 30 分钟。真空蒸发浓缩后,将残余物溶于 50ml 水中,然后将该混合物用 3 份二氯甲烷萃取;干燥并浓缩有机相,用正庚烷和正庚烷:乙酸乙酯(3:1)在硅胶上层析残余物。用石油醚、由合适的级分结晶出 5.3g 产物, m. p. 36—38°C。

c) 3—甲氧基吡啶—2,5—二甲酸

将 53g (0.231mol) 上述二酯溶于 500ml 甲醇中,之后于 20°C 搅拌下,加入 150ml (0.81mol) 甲醇钠(30%, 于甲醇中),由此温度升到 30°C。加热回流混合物 4.5 小时,于 20°C 加入 300ml 水,然后将混合物于 35°C 搅拌 30 分钟。真空蒸掉过量乙醇,冷却的同时,用半浓盐酸水溶液将水相调节到 pH 为 2,吸滤出无色晶体产物并干燥。得到 49g, m. p. 185°C (有气体逸出); 255°C (分解)。

d) 3—甲氧基吡啶—2,5—二甲酸二甲酯,参见实施例 90a)

e) 5—甲氧基羰基—3—甲氧基吡啶—2—甲酸

该化合物作为与异构单甲酯(参见实施例 90a)) 的混合物,由 3.4g (15mmol) 的上述二酯通过氢氧化钠的甲醇(0.54g NaOH (13.5mmol)) 稀溶液水解而得到。除了 0.8g 未反应的二酯之外,还得到 1.8g 单酯混合物, m. p. 152°C。

f) 5—甲氧基羰基—3—甲氧基吡啶—2—甲酸(甘氨酸苄酯)酰胺

类似实施例 90b), 在 N—乙基吗啉、1—羟基—1H—苯并三唑和 CMC 的存在下,将 1.8g 上述混合物与 2.9g (8.6mmol) 甘氨酸苄酯对甲苯磺酸盐缩合。处理之后,将 2.3g 油状混合物在使用二氯甲烷(在

至多 2% 甲醇的存在下) 的硅胶柱上层析。得到 0.82g 产物, m. p. 108°C。亦可离析得 0.6g 油状异构体。

g) 标题化合物可通过将 650mg 上述苯酯溶于 100ml 四氧呋喃/甲醇(1:1) 中, 并在氢化器中使用 Pd/C 对其加氢化而得到。在将催化剂吸滤出后, 立即浓缩滤液, 残余物用二乙醚结晶。得到 380mg 无色晶体状产物, m. p. 158—160°C。

实施例 82

5—(3—戊氧基)羰基—3—甲氧基吡啶—2—甲酸甘氨酸

实施例 83

5—环己氧基羰基—3—甲氧基吡啶—2—甲酸甘氨酸

实施例 84

5—(正丁基氨基羰基)—3—甲氧基吡啶—2—甲酸甘氨酸

实施例 85

5—(2—甲基—2—丁基氨基羰基)—3—甲氧基吡啶—2—甲酸
甘氨酸

实施例 86

5—(环己基氨基羧基)—3—甲氧基吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺

a) 5—(环己基氨基羧基)—3—甲氧基吡啶—2—甲酸

类似实施例 90b), 该产物由 5—羧基—3—甲氧基吡啶—2—甲酸和环己胺得到,

m. p. 155°C (在 80°C 熔结, 使用盐酸溶液提纯)。

b) 5—(环己基氨基羧基)—3—甲氧基吡啶—2—甲酸(甘氨酸乙酯)酰胺

类似实施例 90c), 该产物由上述化合物得到, m. p. 187—188°C (使用乙醚)。

c) 无色晶体状标题化合物以类似实施例 90c) 的方法将上述化合物水解而得,

m. p. 110°C (起泡沫, 在 240°C 变成深黑色)。

实施例 87

5—(环己基氨基羧基)—3—乙氧基吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺

实施例 88

5—((2—苯乙基)氨基羧基)—3—甲氧基吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺

实施例 89

5—((+)—脱氢枞酸基氨基羧基)—3—甲氧基吡啶—2—甲酸

甘氨酸酰胺

a) 5—((+)—脱氢枞酸基氨基羰基)—3—甲氧基吡啶—2—甲酸

按实施例 90a) 类似方式, 该树脂状产物由 5—羧基—3—甲氧基吡啶—2—甲酸和 (+)—脱氢枞酸基胺得到。

b) 5—((+)—脱氢枞酸基氨基羰基)—3—甲氧基吡啶—2—甲酸(甘氨酸乙酯)酰胺

类似实施例 90c), 该产物由上述化合物得到, m. p. 由 150°C 开始起泡(在 120°C 熔结, 使用乙醚)

c) 标题化合物以类似实施例 90d) 的方法将上述化合物水解而得,

m. p. 215°C (在 150°C 熔结, 使用盐酸水溶液)。

实施例 90

5—((2—(4—氟苯基)乙基)氨基羰基)—3—甲氧基吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺

a) 5—羧基—3—甲氧基吡啶—2—甲酸甲酯

将 10g (50.7mmol) 3—甲氧基吡啶—2,5—二甲酸(实施例 81c) 悬浮于 150ml 无水甲醇中, 然后, 加入 2ml 浓硫酸, 将混合物回流加热 3 小时。真空蒸去一半甲醇, 将残液引入 400ml 冰水中; 吸滤出晶体残余物, 用水洗涤; 将残余物溶于饱和的碳酸氢钠水溶液中, 将混

合物每次用 80ml 二氯甲烷萃取二次;将碳酸氢盐相边冷却,边用半浓盐酸水溶液调节至 pH 为 1,吸滤出沉淀产物。得到 5g 无色结晶状物质, m. p. 196~197°C。由二氯甲烷相得到 1.7g 二甲酯, m. p. 53~55°C(使用石油醚提纯)。

b) 5—(((2—(4—氟苯基)乙基)氨基)羧基)—3—甲氧基吡啶—2—甲酸

将 3.2g 5—羧基—3—甲氧基吡啶—2—甲酸甲酯悬浮于 300ml 无水二氯甲烷中,然后,在 20°C 边搅拌边依次加入 2.0ml (15mmol) 2—(4—氟苯基)—乙胺, 1.95ml (15mmol) N—乙基吗啉, 2.2g (16.5mmol) 1—羟基—1H—苯并三唑和 6.35g (15mmol) N—环己基—N'—(2—吗啉乙基)碳化二亚胺甲基对甲苯磺酸盐, 摇动混合物 24 小时。滤出未溶解物,分别用碳酸氢钠水溶液, 1N 盐酸和水萃取有机相各三次,然后干燥并浓缩有机相。得 3.7g 甲酯, m. p. 168~169°C,再将其引入 150ml 1.5N NaOH 的甲醇溶液。30 分钟后,浓缩混合物,并将其溶于 100ml 水中,将此混合物用浓盐酸调节 pH 至 1;吸滤出结晶沉淀,用水洗涤并干燥。得 3.4g 产物, m. p. 110°C(起泡,于 75°C 熔结)

c) 5—(((2—(4—氟苯基)乙基)氨基)羧基)—3—甲氧基吡啶—2—甲酸(甘氨酸乙酯)酰胺

与实施例 90a) 相类似,将 3.2g (10mmol) 上述化合物与 1.4g (10mmol) 甘氨酸乙酯盐酸盐, N—乙基吗啉, 1—羟基—1H—苯并三

唑和 CMC 反应。类似的处理结果后,用二异丙醚结晶得 2.8g 无色结晶产物, m. p. 170~171°C。

d) 标题化合物由将 1.0g 上述甘氨酸乙酯于 20°C 在 1.5N NaOH 的甲醇溶液中水解而得到。0.95g 产物由 pH 为 3 的水介质中结晶析出, m. p. 206°C (起泡)。

实施例 91

5—((2—(4—甲氧基苯基)乙基)氨基羰基)—3—乙氧基吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺

实施例 92 至 105 由相应的式 II 的取代吡啶—2—甲酸衍生物和甘氨酸乙酯盐酸盐,并由随后对甘氨酸乙酯化合物的水解而得到。

实施例 92

5—氯—3—乙氧基吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺

实施例 93

5—氯—3—甲氧基吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺

实施例 94

5—环己氧基甲基—3—甲氧基吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺

实施例 95

5—(3—甲基丁基)氧基甲基—3—甲氧基吡啶—2—甲酸甘氨酸

胺

实施例 96

5—苄氧基甲基—3—乙氧基吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺

实施例 97

3—((环己基)甲氧基)吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺

实施例 98

3—((2—环己基)乙氧基)吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺

实施例 99

3—((3—环己基)丙氧基)吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺

实施例 100

3—(3—甲基丁氧基)吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺

实施例 101

3—己氧基吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺

实施例 102

3—(4—乙基苄氧基)吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺

实施例 103

3—(4—丙基苄氧基)吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺

实施例 104

3—(4—丁基苄氧基)吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺

实施例 105

3—(4—叔丁基苄氧基吡啶)—2—甲酸甘氨酸酰胺

实施例 106 至 188 的制备类似实施例 80 至 91

实施例 106

5—甲氧基羰基—3—(2—甲基—1—丙氧基)吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺

a) 3—(2—甲基—1—丙氧基)吡啶—2,5—二甲酸

类似实施例 81C), 将 3.5g (146mmol) 钠溶于 350ml 2—甲基—1—丙醇(异丁醇)中, 然后, 于 20°C 一边搅拌, 一边将 13.7g (55mmol) 3—氯吡啶—2—甲酸乙酯 5—甲酸甲酯(类似实施例 81b) 制得) 加入。然后于 80°C 将混合物搅拌 90 分钟, 然后, 冷却后真空浓缩; 将残余物引入 200ml 1N NaOH 甲醇溶液中, 并于 20°C 搅拌混合物。15 分钟后, 溶液变得混浊。直到溶液变清, 加入水, 搅拌 1 小时, 然后真空浓缩; 用盐酸使水溶液酸化, 并吸滤出结晶状产物, 洗涤和干燥, 得 10.6g 二甲酸, m. p. 192°C (分解)。

b) 3—(2—甲基—1—丙氧基)吡啶—2,5—二甲酸二甲酯

在酯化条件(甲醇/硫酸)下由上述二甲酸反应, 并进行处理(用水洗涤和用乙酸乙酯萃取)后, 得到油状产物。

c) 5—甲氧基羰基—3—(2—甲基—1—丙氧基)吡啶—2—甲酸(甘氨酸苄酯)酰胺

将溶于 50ml 甲醇的 0.48g (12mmol) NaOH 加入 25ml 甲醇中的 3.2g (12mmol) 上述二酯中, 于 65°C 搅拌混合物 90 分钟。然后一边冷

却,一边用稀盐酸酸化混合物,并从甲醇中真空吸滤。如此获得的 2.5g(10mmol)单酯混合物以类似实施例 90b)的方式在 20℃于 250ml 二氯甲烷中、与 3.4g(10mmol)甘氨酸苄酯对甲苯磺酸盐、1.4g(10mmol)1—羟基—(1H)—苯并三唑、2.6ml(20mmol) N—乙基吗啉和 4.3g(10mmol)CMC 一起搅拌 24 小时。

吸滤出未溶物质,滤液用碳酸氢钠水溶液、稀盐酸和水萃取;干燥和浓缩有机相,残留物用正己烷/乙酸乙酯(1:1)在硅胶柱上层析。从合适的级分得到 0.8g 无色产物, m. p. 103—105℃。也得到 1.1g 树脂状异构产物。

d)将 0.7g 上述化合物溶于 100ml 四氢呋喃/甲醇(1:1)中,并在氢化器中使用碳上的 Pd(10%)加氢而获得标题产物。然后吸滤去催化剂,浓缩滤液;残余物用二异丙醚结晶,得 0.45g 标题化合物, m. p. 约 70℃(起泡沫)。

异构化合物用类似的方式得到, m. p. 约 60℃(起泡沫,使用二异丙醚)。

实施例 107

5—乙氧基羰基—3—(2—甲基—1—丙氧基)吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺

实施例 108

5—甲氧基羰基—3—(3—甲基—1—丁氧基)吡啶—2—甲酸甘

氨酰胺

实施例 109

5—乙氧基羰基—3—乙氧基吡啶—2—甲酸甘氨酸

实施例 110

5—乙氧基羰基—3—(1—丙氧基)吡啶—2—甲酸甘氨酸

实施例 111

5—乙氧基羰基—3—(1—丙氧基)吡啶—2—甲酸甘氨酸

实施例 112

3—苄氧基—5—乙氧基羰基吡啶—2—甲酸甘氨酸

实施例 113

3—(4—氟苄氧基)—5—乙氧基羰基吡啶—2—甲酸甘氨酸

实施例 114

5—乙氧基羰基—3—(4—氟苄氧基)吡啶—2—甲酸甘氨酸

实施例 115

5—乙氧基羰基—3—(4—三氟甲基—苄氧基)吡啶—2—甲酸甘

氨酰胺

实施例 116

5—乙氧基羰基—3—(4—(三氟甲氧基)苄氧基)—吡啶—2—甲
酸甘氨酸

实施例 117

5—乙氧基羰基—3—(4—(2—丙基)苄氧基)吡啶—2—甲酸甘

氨酰胺

实施例 118

3—(4—乙氧基苄氧基)—5—乙氧基羰基吡啶—2—甲酸甘氨酸
胺

实施例 119

5—乙氧基羰基—3—(3,4—二甲氧基苄氧基)吡啶—2—甲酸甘
氨酸

实施例 120

5—乙氧基羰基—3—(2—(4—氟苯基)乙氧基)吡啶—2—甲酸
甘氨酸

实施例 121

5—乙氧基羰基—3—(2,2,2—三氟乙氧基)吡啶—2—甲酸甘氨
酰胺

实施例 122

3—环己氧基—5—乙氧基羰基吡啶—2—甲酸甘氨酸

实施例 123

5—乙氧基羰基—3—(萘基—2—甲氧基)吡啶—2—甲酸甘氨酸
胺

实施例 124

5—乙氧基羰基—3—(萘基—1—甲氧基)吡啶—2—甲酸甘氨酸
胺

实施例 125

5—羧基—3—(2—甲基—1—丙氧基)吡啶—2—甲酸甘氨酸

标题化合物如下制得：将 0.3g 实施例 106 的标题化合物于 20℃ 在 50ml 氢氧化钠的甲醇水溶液中水解。然后真空浓缩该混合物，并用乙醚萃取；在冷却的同时，用盐酸水溶液酸化水相，浓缩水相，用乙酸乙酯共沸脱水，用丙酮处理残余物；浓缩溶液，用石油醚结晶残余物。得 0.27g 产物，m. p. 80℃(起泡)。

实施例 126

5—羧基—3—(3—甲基—1—丁氧基)吡啶—2—甲酸甘氨酸

实施例 127

5—羧基—3—乙氧基吡啶—2—甲酸甘氨酸

实施例 128

5—羧基—3—丙氧基吡啶—2—甲酸甘氨酸

实施例 129

5—羧基—3—(2—丙氧基)吡啶—2—甲酸甘氨酸

实施例 130

3—苄氧基—5—羧基吡啶—2—甲酸甘氨酸

实施例 131

5—羧基—3—(4—氟苄氧基)—2—甲酸甘氨酸

实施例 132

5—羧基—3—(4—氟苄氧基)吡啶—2—甲酸甘氨酸

实施例 133

5—羧基—3—((4—三氟甲基)苄氧基)吡啶—2—甲酸甘氨酸

实施例 134

5—羧基—3—((4—三氟甲氧基)苄氧基)—2—甲酸甘氨酸

实施例 135

5—羧基—3—(4—(2—丙基)苄氧基)吡啶—2—甲酸甘氨酸

实施例 136

5—羧基—3—(4—乙氧基苄氧基)吡啶—2—甲酸甘氨酸

实施例 137

5—羧基—3—(3,4—二甲氧基苄氧基)吡啶—2—甲酸甘氨酸

实施例 138

5—羧基—3—(2—(4—氟苯基)乙氧基)吡啶—2—甲酸甘氨酸

胺

实施例 139

5—羧基—3—(2,2,2—三氟乙氧基)吡啶—2—甲酸甘氨酸

实施例 140

5—羧基—3—环己氧基吡啶—2—甲酸甘氨酸

实施例 141

5—羧基—3—(萘基—2—甲氧基)吡啶—2—甲酸甘氨酸

实施例 142

5—羧基—3—(萘基—1—甲氧基)吡啶—2—甲酸甘氨酸

实施例 143

5—(3—戊氧基)羰基—3—(2—甲基—1—丙氧基)吡啶—2—甲
酸甘氨酸酰胺

实施例 144

5—(3—戊氧基)羰基—3—(3—甲基—1—丁氧基)吡啶—2—甲
酸甘氨酸酰胺

实施例 145

3—乙氧基吡啶—5—(3—戊氧基)羰基—2—甲酸甘氨酸酰胺

实施例 146

5—(3—戊氧基)羰基—3—丙氧基吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺

实施例 147

5—(3—戊氧基)羰基—3—(2—丙氧基)吡啶—2—甲酸甘氨酸
酰胺

实施例 148

3—苄氧基—5—(3—戊氧基)羰基吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺

实施例 149

3—(4—氟苄氧基)—5—(3—戊氧基)羰基吡啶—2—甲酸甘氨酸
酰胺

实施例 150

3—(4—氟苄氧基)—5—(3—戊氧基)羰基吡啶—2—甲酸甘氨酸
酰胺

实施例 151

5—(3—戊氧基)羰基—3—((4—三氟甲基)苄氧基)吡啶—2—
甲酸甘氨酸酰胺

实施例 152

5—(3—戊氧基)羰基—3—((4—三氟甲氧基)苄氧基)吡啶—
2—甲酸甘氨酸酰胺

实施例 153

5—(3—戊氧基)羰基—3—(4—(2—丙基)苄氧基)吡啶—2—甲
酸甘氨酸酰胺

实施例 154

3—(4—乙氧基苄氧基)—5—(3—戊氧基)羰基吡啶—2—甲酸
甘氨酸酰胺

实施例 155

3—(3,4—二甲氧基苄氧基)—5—(3—戊氧基)羰基吡啶—2—
甲酸甘氨酸酰胺

实施例 156

3—(2—(4—氟苯基)乙氧基)—5—(3—戊氧基)羰基吡啶—2—
甲酸甘氨酸酰胺

实施例 157

5—(3—戊氧基)羰基—3—(2,2,2—三氟乙氧基)吡啶—2—甲
酸甘氨酸酰胺

实施例 158

3—环己氧基—5—(3—戊氧基)羰基吡啶—2—甲酸甘氨酸

实施例 159

3—(萘基—2—甲氧基)—5—(3—戊氧基)羰基吡啶—2—甲酸
甘氨酸

实施例 160

3—(萘基—1—甲氧基)—5—(3—戊氧基)羰基吡啶—2—甲酸
甘氨酸

实施例 161

5—(4—庚氧基)羰基—3—(2—甲基—1—丙氧基)吡啶—2—甲
酸甘氨酸

实施例 162

5—(4—庚氧基)羰基—3—乙氧基吡啶—2—甲酸甘氨酸

实施例 163

3—苜氧基—5—(4—庚氧基)羰基吡啶—2—甲酸甘氨酸

实施例 164

3—(4—氟苜氧基)—5—(4—庚氧基)羰基吡啶—2—甲酸甘
氨酸

实施例 165

3—(4—氟苜氧基)—5—(4—庚氧基)吡啶—2—甲酸甘氨酸

实施例 166

5—(4—庚氧基)羰基—3—(4—(2—丙基)苄氧基)吡啶—2—甲

酸甘氨酸酰胺

实施例 167

3—(2—甲基—1—丙氧基)—5—(5—壬氧基)羰基吡啶—2—甲

酸甘氨酸酰胺

实施例 168

3—苄氧基—5—(5—壬氧基)羰基吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺

实施例 169

3—(4—氟苄氧基)—5—(5—壬氧基)羰基吡啶—2—甲酸甘氨酸

酰胺 实施例 170

5—(5—壬氧基)羰基—3—(4—(2—丙基)苄氧基)吡啶—2—甲

酸甘氨酸酰胺

实施例 171

5—牻牛儿基氧基羰基—3—乙氧基吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺

实施例 172

3—苄氧基—5—(牻牛儿基氧基羰基)吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺

实施例 173

3—(4—氟苄氧基)—5—(牻牛儿基氧基羰基)吡啶—2—甲酸甘

氨酸酰胺

实施例 174

3—(4—氟苄氧基)—5—(牻牛儿基氧基羰基)吡啶—2—甲酸甘

氨酰胺

实施例 175

5—牻牛儿基氧基羰基—3—(2—丙氧基)吡啶—2—甲酸甘氨酸
胺

实施例 176

5—法呢基氧基羰基—3—(2—丙氧基)吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺

实施例 177

3—苜氧基—5—(法呢基氧基羰基)吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺

实施例 178

5—法呢基氧基羰基—3—(4—氟苜氧基)吡啶—2—甲酸甘氨酸
胺

实施例 179

5—法呢基氧基羰基—3—乙氧基吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺

实施例 180

3—甲氧基—5—(视黄基氧基羰基)吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺

实施例 181

3—乙氧基—5—(视黄基氧基羰基)吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺

实施例 182

3—(2—丙氧基)—5—(视黄基氧基羰基)吡啶—2—甲酸甘氨酸
胺

实施例 183

3—苄氧基—5—(视黄基氧基羰基)吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺

实施例 184

3—(4—氟苄氧基)—5—(视黄基氧基羰基)吡啶—2—甲酸甘氨酸

酰胺

实施例 185

3—(3—甲氧基苄氧基)—5—(视黄基氧基羰基)吡啶—2—甲酸

甘氨酸酰胺

实施例 186

5—苄氧基羰基—3—(4—(2—丙氧基)苄氧基)吡啶—2—甲酸

甘氨酸酰胺

实施例 187

5—苄氧基羰基—3—(4—氟苄氧基)吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺

实施例 188

5—丁氧基羰基—3—苄氧基吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺

实施例 189

5—(((4—乙氧基苯基)氨基)羰基)—3—甲氧基羰基—2—甲酸

甘氨酸酰胺,与实施例 191 相类似。

实施例 190

5—(((4—乙氧基苯基)氨基)羰基)—3—苄氧基吡啶—2—甲酸

甘氨酸酰胺

实施例 191

5—(((4—(1—丁氧基)苯基)氨基)羧基)—3—甲氧基吡啶—
2—甲酸甘氨酸酰胺

a)5—(((4—(1—丁氧基)苯基)氨基)羧基)—3—甲氧基吡啶—
2—甲酸甲酯

与实施例 90b) 相类似, 将 3.2g (15mmol) 5—羧基—3—甲氧基吡啶—2—甲酸甲酯(参见实施例 90a)) 与 2.5g (15mmol) 4—正丁氧基苯胺及上述实施例 90b) 所述的试剂反应, 使用乙醚结晶, 得到 3.9g 产物, m. p. 138~141°C。

b)5—(((4—(1—丁氧基)苯基)氨基)羧基)—3—甲氧基吡啶—
2—甲酸

将 3.2g 上述酯于 20°C 用 100ml 1.5N NaOH 的甲醇溶液水解。从盐酸水溶液中得到 2.7g 产物, m. p. 128~130°C, 120°C 起熔结。

c)5—(((4—(1—丁氧基)苯基)氨基)羧基)—3—甲氧基吡啶—
2—甲酸 N—((己氧羧基)甲基)酰胺

将 2.7g (7.8mmol) 上述吡啶—2—甲酸于 20°C 与 1.1g (7.8mmol) 甘氨酸乙酯盐酸盐, 3.0ml (23.4mmol) 的 N—乙基吗啉, 1.2g (8.6mmol) 1—羟基—1H—苯并三唑和 3.3g (7.8mmol) CMC 一起在 500ml 无水二氯甲烷中搅拌 24 小时。

滤去不溶物, 依次每次用 200ml 水、碳酸氢钠溶液、1N 盐酸和水萃取有机相, 用硫酸镁干燥, 真空浓缩; 用乙醚结晶残余液, 得 2.4g 产物, m. p. 193—195°C。

d) 上述标题化合物如下制得: 将 1.0g 上述甘氨酸酯于 20°C 在 100ml 1.5N 氢氧化钠的甲醇溶液中水解。30 分钟后, 真空浓缩混合液, 将残液溶于水; 用乙醚萃取溶液, 水溶液用盐酸调节至 pH 为 3。当溶液用冰冷却时, 结晶出 390mg 标题化合物, m. p. 230°C, 于 193°C 熔结。

实施例 192

5—(((4—(1—丁氧基)苯基)氨基)羰基)—3—(4—氟苄氧基)吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺

实施例 193

5—(((4—(1—丁氧基)苯基)氨基)羰基)—3—苄氧基吡啶—3—甲酸甘氨酸酰胺

实施例 194

3—(2—甲基—1—丙氧基)吡啶—2,5—二甲酸二甘氨酸酰胺
m. p. 103~105°C (使用乙酸乙酯)

实施例 195

5—(N,N—二乙基氨基羰基)—3—乙氧基吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺, 无定形物, 使用 N,N—二乙胺, 类似实施例 223 的方式制备。

实施例 196

5—(N—苄基—N—甲基氨基羰基)—3—甲氧基吡啶—2—甲酸甘氨酸酰胺

实施例 197

5—法呢基氧基羰基—3—甲氧基吡啶—2—甲酸甘氨酸

实施例 198

5—牻牛儿基氧基羰基—3—甲氧基吡啶—2—甲酸甘氨酸

实施例 199

5—(法呢基氧基甲基)—3—甲氧基吡啶—2—甲酸甘氨酸

实施例 200

5—(法呢基氧基甲基)—3—甲氧基吡啶—2—甲酸甘氨酸

实施例 201

5—视黄基氧基甲基—3—甲氧基吡啶—2—甲酸甘氨酸

实施例 202

5—视黄基氧基甲基—3—乙氧基吡啶—2—甲酸甘氨酸

实施例 203

N—(羧甲基)—4—甲氧基肉脞—3—羧酰胺

实施例 204 至 209 以类似实施例 191 的方式制备：

实施例 204

5—(((4—1—己氧基)苯基)氨基)羰基)—3—甲氧基吡啶—2—
甲酸 N—(羧甲基)酰胺

a) 5—(((4—(1—己氧基)苯基)氨基)羰基)—3—甲氧基—2—
甲酸甲酯, 由 5—羧基—3—甲氧基吡啶—2—甲酸甲酯和 4—己氧基
苯胺制得, m. p. 118—119°C (使用二乙醚)。

b) 5—(((4—(1—己氧基)苯基)氨基)羰基)—3—甲氧基吡啶—2—甲酸, 160—162°C, 于 148°C 熔结, (使用盐酸水溶液/四氢呋喃)

c) 5—(((4—(1—己氧基)苯基)氨基)羰基)—3—甲氧基吡啶—2—甲酸 N—((乙氧基羰基)甲基)酰胺以与实施例 191c) 的方式, 由 4.2g 上述化合物制得。用乙酸乙酯结晶, 得到 4.0g 产物, m. p. 157—159°C。

d) 标题化合物如下制得, 将 1.2g 上述酯于 20°C 使用 100ml 1.5N 氢氧化钠的甲醇溶液水解, 真空浓缩后, 用盐酸水溶液在水/四氢呋喃中酸化至 pH 为 1; 真空浓缩混合物, 残液用丙酮结晶, 得 840mg 产物, m. p. 193—195°C。

实施例 205

5—(((4—(1—癸氧基)苯基)氨基)羰基)—3—甲氧基吡啶—2—甲酸 N—(羧甲基)酰胺

实施例 206

5—(((4—(1—癸基)苯基)氨基)羰基)—3—甲氧基吡啶—2—甲酸 N—(羧甲基)酰胺

a) 5—(((4—(1—癸基)苯基)氨基)羰基)—3—甲氧基吡啶—2—甲酸 N—((乙氧基羰基)甲基)酰胺是由 5—(((4—正癸基苯基)氨基)羰基)—3—甲氧基吡啶—2—甲酸 (m. p. 160°C, 分解)、使用盐酸水溶液/THF 和甘氨酸乙酯盐酸盐制得, m. p. 155—157°C (使用二异丙醚)。

b) 将 1.5g 上述酯在 200ml 1N 氢氧化钠的甲醇溶液中水解, 由盐酸/四氢呋喃中离析出 1.4g 标题化合物, m. p. 195°C (分解)。

实施例 207

5—(((4—牻牛儿基氧基苯基)氨基)羰基)—3—甲氧基吡啶—
2—甲酸 N—(羧甲基)酰胺

实施例 208

5—(((4—(1—辛氧基)苯基)氨基)羰基)—3—甲氧基吡啶—
2—甲酸 N—(羧甲基)酰胺

实施例 209

5—(((3—(1—辛氧基)丙基)氨基)羰基)—3—甲氧基吡啶—
2—甲酸 N—(羧甲基)酰胺

实施例 210

5—((1—丁氧基)甲基)—3—甲氧基吡啶—2—甲酸 N—(羧甲
基)酰胺

实施例 211

5—((1—己氧基)甲基)—3—甲氧基吡啶—2—甲酸 N—(羧甲
基)酰胺

实施例 212

5—((1—辛氧基)甲基)—3—甲氧基吡啶—2—甲酸 N—(羧甲
基)酰胺

实施例 213

5—((1—己—3—烯基氧基)甲基)—3—甲氧基吡啶—2—甲酸
N—(羧甲基)酰胺

实施例 214

5—((1—癸氧基)甲基)—3—甲氧基吡啶—2—甲酸 N—(羧甲
基)酰胺

实施例 215

5—((1—十二烷氧基)甲基)—3—甲氧基吡啶—2—甲酸 N—
(羧甲基)酰胺

实施例 216

5—((1—十六烷氧基)甲基)—3—甲氧基吡啶—2—甲酸 N—
(羧甲基)酰胺

实施例 217

3—(4—(((+))—脱氢枞酸基氧基)羧基)苄氧基)吡啶—2—甲
酸 N—(羧甲基)酰胺

a) 4—(((+))—脱氢枞酸基氧基)羧基)氧甲基苯由 4—氧甲基
苯甲酸和(+))—脱氢枞酸基胺制得, m. p. 170—172°C (由乙酸乙酯/
己烷(1 : 1)结晶)。

b) 3—(4—(((+))—脱氢枞酸基氧基)羧基)苄氧基)吡啶—2—
甲酸 N—((乙氧基羧基)甲基)酰胺, m. p. 约 80°C (无定形物, 使用乙
酸乙酯)。

c) 标题化合物通过水解上述酯而得到, m. p. 125°C (起泡, 使用

二异丙醚)。

实施例 218

3—甲氧基喹啉—2—甲酸 N—(羧甲基)酰胺

a) 2—乙酰基—3—羟基喹啉, 由 D. W. Bayne 等人在 J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1975, 782 公开 (m. p. 106°C, 在盐酸水溶液提纯)。

b) 2—乙酰基—3—甲氧基喹啉; 使用丙酮中的碳酸钾/甲基碘, 由 a) 制得, 油状粗产物。

c) 3—甲氧基喹啉—2—甲酸, 使用在水/二噁烷中的次氯酸钾由 b) 制得, m. p. 123°C (使用甲基叔丁基醚提纯)。

d) 3—甲氧基喹啉—2—甲酸 N—((甲氧基羰基)甲基)酰胺, 使用 DCC, HOBT, THF, NEM 和甘氨酸甲酯盐酸盐由 c) 制得。

e) 通过水解上述酯制得标题化合物, m. p. 106°C (使用乙酸乙酯提纯)。

实施例 219

5—(((4—(1—丁氧基)苯基)氨基)羰基)—3—氯吡啶—2—甲酸 N—(羧甲基)酰胺

a) 5—羧基—3—氯吡啶—2—甲酸甲酯以类似实施例 90a) 的方式制备, m. p. 182~184°C (使用盐酸水溶液)。

b) 5—(((1—丁氧基)苯基)氨基)羧基)—3—氯吡啶—2—甲酸甲酯由上述化合物、使用草酰氯和 4—(1—丁氧基)苯胺制得, m. p. 121—123°C (使用乙醚提纯)。

c) 5—(((4—(1—丁氧基)苯基)氨基)羧基)—3—氯吡啶—2—甲酸由水解 b) 的产物而得, m. p. 163—164°C (使用盐酸水溶液)。

d) 5—(((4—(1—丁氧基)苯基)氨基)羧基)—3—氯吡啶—2—甲酸 N—((乙氧基羧基)甲基)酰胺以与实施例 90b0 相类似的方式、通过缩合(N—乙基吗啉, 1—羟基—1H—苯并三唑和 CMC)由上述物质和甘氨酸乙酯盐酸盐而得到, m. p. 177—179°C (使用乙醇)。

e) 标题化合物通过水解上述酯而得到, m. p. 190°C (分解, 使用盐酸水溶液)。

实施例 220

3—(N—苄基—N—甲基氨基)—5—(((4—(1—丁氧基)苯基)氨基)羧基)吡啶—2—甲酸 N—(羧甲基)酰胺

将 0.5g (1.23mmol) 实施例 219 的标题化合物在 10ml N—苄基—N—甲基胺中先于 100—110°C 搅拌 2 小时, 再于 130°C 继续搅拌 2 小时。混合物冷却后, 将其引入 100ml 1N 盐酸中, 将半结晶的沉淀物收集于二氯甲烷中, 滤去不溶物, 结晶残液; 得 0.2g 标题化合物, m. p. 155—157°C。

实施例 221

3—(N—苄基氨基)—5—(((4—(1—丁氧基)苯基)氨基)羰基)吡啶—2—甲酸 N—(羧甲基)酰胺

将 0.5g(1.23mmol) 实施例 219 的标题化合物在 10ml 苄胺中先在 120℃ 搅拌 2 小时,然后在 135℃ 搅拌 1.5 小时。混合物冷却后,酸化,将树脂状沉淀溶于二氯甲烷中;干燥该溶液,浓缩,残液在使用乙酸乙酯(加入至多 20% 甲醇)的硅胶柱上层析,用二异丙醚由合适的级分结晶出 0.1g 标题化合物, m. p. 185~190℃。

实施例 222

3—(4—氯苄氧基)吡啶—2—甲酸 N—(羧甲基)酰胺 1—氧化物

a) 3—(4—氯苄氧基)吡啶—2—甲酸 N—((乙氧基)甲基)酰胺 1—氧化物

将 0.7g(2mmol) 实施例 31C) 的化合物溶于二氯甲烷中,并与 1.41g 3—氯过苯甲酸反应。在混合物于 20℃ 搅拌 1 小时后,通入氨水直至不再形成沉淀;滤去沉淀物,浓缩滤液,用二乙醚结晶油状残液, m. p. 70—72℃。

b) 通过水解 0.3g 上述化合物而得到 0.18g 标题化合物, m. p. 206—208℃(于 200℃ 熔结,使用盐酸水溶液)。

实施例 223

5—(((3—(1—丁氧基)丙基)氨基)羰基)—3—甲氧基吡啶—2—甲酸 N—(羧甲基)酰胺

a) 5—(((3—(1—丁氧基)丙基)氨基)羰基)—3—甲氧基吡啶—2—甲酸甲酯

将溶于四氢呋喃的 1.7ml 草酰氯(20mmol)和 2 滴 N,N—二甲基甲酰胺于 10℃ 一边搅拌,一边滴加入 100ml 无水四氢呋喃中的 2.1g(10mmol)5—羰基—3—甲氧基吡啶—2—甲酸甲酯中,将反应混合物于 10℃ 搅拌 30 分钟,于 20℃ 搅拌 1 小时。然后浓缩,残液溶于二氯甲烷;于 0℃ 向溶液中加入溶于二氯甲烷的 6.8ml(50mmol)三乙胺,再加入 1.3g(1.5ml,10mmol)3—丁氧基丙胺。

30 分钟后,使混合物升温至室温,用水、碳酸氢钠和 1N 盐酸水溶液提取;干燥和浓缩有机相,残液用二乙醚/(3:1)结晶。得 2.3g 产物,m. p. 51—53℃。

b) 5—(((3—(1—丁氧基)丙基)氨基)羰基)—3—甲氧基吡啶—2—甲酸 N—((苄氧基羰基)甲基)酰胺

将上述化合物用标准程序水解,将用油泵干燥得到的 1.5g(5mmol)无定形 5—(((3—(1—丁氧基)丙基)氨基)羰基)—3—甲氧基吡啶—2—甲酸与甘氨酸苄酯对甲苯磺酸盐、N—乙基吗啉、1—羟基—1H—苯并三唑和 CMC(如上所述)反应。用丙酮结晶出 1.42g 产物,m. p. 97—99℃。

c) 将 1.3g 上述苄酯在加氢器中用 Pd/C(10%)于 100ml 四氢呋喃/甲醇(1:1)中加氢。用乙醚结晶出 0.8g 标题化合物,m. p. 155—157℃。

实施例 224

5—(((3—(1—十二烷氧基)丙基)氨基)羰基)—3—甲氧基吡啶—2—甲酸 N—(羧甲基)酰胺

a) 5—(((3—十二烷氧基丙基)氨基)羰基)—3—甲氧基吡啶—2—甲酸 N—((苄氧基羰基)甲基)酰胺以与实施例 223 的方式使用 3—十二烷氧基丙胺制得, m. p. 109~111°C (使用二异丙醚)。

b) 将 1.3g 上述苄酯如 223c) 所述加氢。由石油醚提纯得 0.9g 标题化合物, m. p. 120°C。

实施例 225

5—(((2—甲氧基乙基)氨基)羰基)—3—甲氧基吡啶—2—甲酸 N—(羧甲基)酰胺

标题化合物以类似实施例 223 的方式用 2—甲氧基乙胺制备

a) 5—(((2—甲氧基乙基)氨基)羰基)—3—甲氧基吡啶—2—甲酸, m. p. 160—161°C (气体逸出, 用乙酸乙酯提纯)

b) 5—(((2—甲氧基乙基)氨基)羰基)—3—甲氧基吡啶—2—甲酸 N—((苄氧基羰基)甲基)酰胺通过使用二异丙基醚结晶得到, m. p. 129—131°C。

c) 标题化合物如上所述由苄酯得到, m. p. 186—188°C (使用乙醚提纯)

实施例 226

外消旋 N—(3—苄氧基吡啶—2—羰基)丙氨酸, m. p. 186~

187°C(戊烷/乙酸乙酯提纯)

实施例 227

N—(3—苄氧基吡啶—2—羰基)—L—苯基丙氨酸, m. p. 100—

101°C(使用戊烷/乙酸乙酯)

实施例 228

5—((1—丁氧基)羰基)—3—甲氧基吡啶—2—甲酸 N—(羧甲基)酰胺三氟乙酸盐

a) 3—甲氧基吡啶—2,5—二甲酸二—(1—丁基)酯

将 5.0g 3—甲氧基吡啶—2,5—二甲酸二甲酯(参见实施例 90a))溶于 100ml 1—丁醇中,然后,加入 1.5ml 浓硫酸,混合物加热至沸腾 2 小时,同时部分溶解蒸发。当混合物冷却后,真空浓缩,残液溶于二氯甲烷中;该溶液用饱和碳酸氢钠水溶液萃取,干燥和浓缩有机相。得 6g 油状粗产物。

b) 双[5—((1—丁氧基)羰基)—3—甲氧基吡啶—2—甲酸]—Cu(II)配合物

将溶于 10ml 甲醇的 6g(20mmol)上述产物加入在 100ml 甲醇中的 4.8g(20mmol)Cu(NO₃)₂·3H₂O 中,混合物加热沸腾 4 小时。然后,冷却至 0—5°C,吸滤出晶状沉淀,用二乙醚洗涤。得 4.2g 兰绿色晶状产物, m. p. 267°C(分解)。

c) 5—((1—丁氧基)羰基)—3—甲氧基吡啶—2—甲酸

将 4g 上述铜配合物悬浮于 75ml 1,4—二噁烷中,一边搅拌,一

边通入 H_2S 气体 30 分钟,通过 Kiese lguhr 吸滤出沉淀(CuS),然后用 1,4—二噁烷洗涤(继续导入 H_2S 不引起进一步沉淀);真空浓缩滤液。残余物用石油醚结晶, m. p. $96\sim 98^\circ C$ 。

d) 5—((1—丁氧基)羰基)—3—甲氧基吡啶—2—甲酸 N—((叔丁氧基羰基)甲基)酰胺

将 0.76g(3mmol)上述吡啶甲酸与 0.52g(3mmol)甘氨酸叔丁酯盐酸盐、1.2ml(9mmol) N—乙基吗啉、0.45g(3.3mmol) 1—羟基—(1H)—苯并三唑和 1.3g(3mmol)CMC 缩合。得 0.8g 产物, m. p. $50\sim 52^\circ C$ (使用石油醚)。

e) 标题化合物如下制得:于 $20^\circ C$ 向二氯甲烷中的 0.4g 上述叔丁酯中加入 2.7ml 三氟乙酸。20 小时后,真空浓缩混合物,得无色晶状强吸湿性的 0.2g 产物,产物由吸滤得到,在吸滤器上潮解。

实施例 229

5—乙氧基羰基—3—甲氧基吡啶—2—甲酸 N—(羧甲基)酰胺

实施例 230

3—甲氧基—5—((1—丙氧基)羰基)吡啶—2—甲酸 N—(羧甲基)酰胺

实施例 231

5—((1—己氧基)羰基)—3—甲氧基吡啶—2—甲酸 N—(羧甲基)酰胺

实施例 232

3—甲氧基—5—((1—戊氧基)羰基)吡啶—2—甲酸 N—(羧甲基)酰胺

实施例 233

5—((1—庚氧基)羰基)—3—甲氧基吡啶—2—甲酸 N—(羧甲基)酰胺

实施例 234

3—甲氧基—5—((1—辛氧基)羰基)吡啶—2—甲酸 N—(羧甲基)酰胺

实施例 235—238 以与实施例 228 类似的方式由 3—(2—丙氧基)吡啶—2,5—二甲酸或相应的二烷基酯制备。

实施例 235

5—乙氧基羰基—3—(2—丙氧基)吡啶—2—甲酸 N—(羧甲基)酰胺

实施例 236

5—((1—丁氧基)羰基)—3—(2—丙氧基)吡啶—2—甲酸 N—(羧甲基)酰胺

实施例 237

5—((1—己氧基)羰基)—3—(2—丙氧基)吡啶—2—甲酸 N—(羧甲基)酰胺

实施例 238

5—((1—辛氧基)羰基)—3—(2—丙氧基)吡啶—2—甲酸 N—

(羧甲基)酰胺

实施例 239

5—羧基—3—(甲硫基)吡啶—2—甲酸 N—(羧甲基)酰胺二钠盐

a) 3—(甲硫基)吡啶—2,5—二甲酸

搅拌下将 4.6g (12mmol) 3—氯吡啶—2,5—二甲酸二甲酯于 20℃ 溶于 30ml 二甲基亚砷中, 然后, 加入 5.0g (70mmol) 硫代甲醇钠, 此时温度升至 80℃。反应混合物于 140℃ 加热 1 小时, 然后冷却, 加入水, 分离出油层, 向 DMSO 相中加入浓盐酸 (pH1), 吸滤出沉淀产物。得到 2.8g 黄色晶状产物, m. p. 223℃ (分解)。

b) 3—(甲硫基)吡啶—2,5—二甲酸二甲酯

将 50ml 1,4—二噁烷、40ml 四氢呋喃和 0.5ml 浓硫酸加入 150ml 甲醇中的 2.8g 上述化合物中, 混合物回流加热 2 小时, 这时形成溶液。溶液冷却后, 真空浓缩, 向残液中加入 100ml 碳酸氢钠水溶液; 该混合物用二氯甲烷萃取, 干燥和浓缩有机相。得 1.4g 黄色晶状产物, m. p. 103—105℃。

C) 5—甲氧基羧基—3—(甲硫基)吡啶—2—甲酸—Cu(II) 配合物

使 1.3g 上述 3—甲硫基吡啶—3,5—二甲酸二甲酯以类似实施例 228b) 的方式反应, 得 1.3g 绿色/晶状产物, m. p. >330℃。

d) 5—甲氧基—3—(甲硫基)吡啶—2—甲酸

使 1.3g 上述化合物以类似实施例 228C) 的方式反应, 得 0.72g 产物, m. p. 183—185°C。

e) 5—甲氧基羰基—3—(甲硫基)吡啶—2—甲酸 N—(((1—丁氧基)羰基)甲基)酰胺

该化合物通过将 0.68g(3mmol) 上述吡啶甲酸与 0.91g(3mmol) 甘氨酸 1—丁酯对甲苯磺酸盐、1—羟基—1H—苯并三唑、N—乙基吗啉和 CMC 缩合而得。得到 0.55g 淡黄色产物, m. p. 47—49°C (石油醚)。

f) 标题化合物通过 0.45g(1.3mmol) 上述酯用 50ml 1N NaOH (甲醇) 溶液水解而得。30 分钟后, 浅黄色溶液变混浊。2 小时后, 吸滤出沉淀, 用甲醇洗涤 2 次, 真空干燥。得 0.32g 标题化合物, m. p. 345°C (分解)。