



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106132940 B

(45)授权公告日 2019.04.23

(21)申请号 201580005402.3

C07C 235/38(2006.01)

(22)申请日 2015.01.22

C07D 413/12(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 106132940 A

(56)对比文件

WO 03/101941 A2, 2003.12.11,

(43)申请公布日 2016.11.16

WO 2008/062035 A2, 2008.05.29,

(30)优先权数据

WO 2009/024528 A1, 2009.02.26,

1430004-0 2014.01.23 SE

WO 2004/108139 A2, 2004.12.16,

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

来源:Aurora Building Blocks等.提供的产品目录.《数据库REGISTRY(在线)》.2012,CAS登记号:1009280-55-0等.

2016.07.21

Navin B. Patel et al.. "Piperazine and thiourea containing analogs of phenyl acetic acid: Synthesis and their antimicrobial activity".《Chemistry & Biology Interface》.2011, 第1卷(第1期), 第79-94页.

(86)PCT国际申请的申请数据

Kavitha Kankanala et al.. "Nimesulide Based Novel Glycolamide Esters: Their Design, Synthesis, and Pharmacological Evaluation".《Journal of Chemistry》.2013, 第2013卷第1-8页.

PCT/SE2015/050060 2015.01.22

Michael C. Pirrung et al.. "Versatile, Fragrant, Convertible Isonitriles".《J. AM. CHEM. SOC.》.2006, 第128卷(第36期), 第11772-11773页.

(87)PCT国际申请的公布数据

审查员 周婵

W02015/112079 EN 2015.07.30

(73)专利权人 西可斯拉制药公司

权利要求书3页 说明书26页 附图22页

地址 瑞典哥德堡

(72)发明人 M·林斯霍滕

(74)专利代理机构 广州嘉权专利商标事务所有限公司 44205

代理人 江侧燕

(51)Int.Cl.

C07D 261/14(2006.01)

A61K 31/222(2006.01)

A61K 31/42(2006.01)

A61K 31/422(2006.01)

A61P 17/00(2006.01)

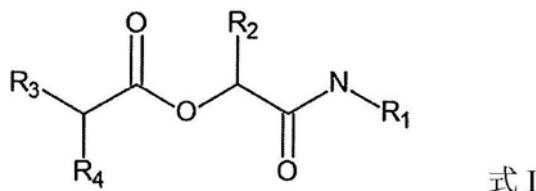
(54)发明名称

新的激肽释放酶7抑制剂

(57)摘要

本发明涉及抑制人激肽释放酶7(KLK7)(也称为丝氨酸蛋白酶角化层糜蛋白酶,SCCE)的活性的方法。本发明进一步涉及式I的KLK7抑制剂用于疾病的预防和治疗的用途,更具体的是用于皮肤病的治疗和预防。本发明还提供了被证明是CN KLK7抑制剂的新化合物。

1. 一种式I的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于皮肤病的预防、防止和/或治疗的药物中的用途，



其中，R₁选自异恶唑基、取代基取代的异恶唑基、苯基和取代基取代的苯基；

R₂选自氢、-C₁-C₆-烷基、C₁-C₃-烷氧基-C₁-C₆-烷基和苯基；

R₃选自苯基、取代基取代的苯基和环戊基甲基；

R₄选自氢、-C₁-C₆-烷基、取代的-C₁-C₆-烷基、苯甲酰胺基和苯基；

所述取代基选自-C₁-C₁₂-烷基、-C₂-C₁₂-烯基、-C₂-C₁₂-炔基、氟、氯、溴、碘、-C₃-C₁₂-环烷基、-O-C₁-C₁₂-烷基、-CH₂SCH₃和-NH-C₁-C₁₂-烷基。

2. 根据权利要求1所述的用途，

其中，R₁选自异恶唑基、取代基取代的异恶唑基、苯基、氟苯基和甲氧基苯基；

所述取代基选自-C₁-C₁₂-烷基、-C₂-C₁₂-烯基、-C₂-C₁₂-炔基、氟、氯、溴、碘、-C₃-C₁₂-环烷基和-NH-C₁-C₁₂-烷基。

3. 根据权利要求1所述的用途，其中，

R₃选自苯基、氟苯基、甲氧基苯基和环戊基甲基。

4. 根据权利要求1所述的用途，其中，

R₄选自氢、-C₁-C₆-烷基、-CH₂CH₂SCH₃、苯甲酰胺基和苯基。

5. 根据权利要求1-4中任一项所述的用途，其中所述皮肤病是炎症性皮肤病。

6. 根据权利要求1-4中任一项所述的用途，其中所述皮肤病是皮肤炎症。

7. 根据权利要求1-4中任一项所述的用途，其中所述皮肤病选自内瑟顿综合征、特应性皮炎、接触性皮炎、湿疹、牛皮癣、痤疮、表皮角化过度、棘皮症、表皮炎症和瘙痒。

8. 一种化妆或皮肤护理组合物，包括至少一种权利要求1所述的式I的化合物，或其药学上可接受的盐，所述组合物以适合局部给药的形式存在，且选自由软膏、洗液、擦剂、凝胶、糊剂、贴剂、喷雾、洗发水、肥皂、护发素和粉末组成的组。

9. 一种化合物，选自

[1-甲基-2-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基]-2-氧-乙基]2-(4-氯苯基)醋酸盐

1-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基甲酰基]丙基2-(4-氯苯基)醋酸盐

[1-甲基-2-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基]-2-氧-乙基]2-(4-甲氧基苯基)醋酸盐

1-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基甲酰基]丙基2-(4-甲氧基苯基)醋酸盐

[1-甲基-2-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基]-2-氧-乙基]3-环戊基丙酸

[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-2-氧-乙基]2-(4-甲氧基苯基)醋酸盐

1-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基甲酰基]丙基3-环戊基丙酸

[2-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基]-2-氧-1-苯基-乙基]2-(4-氯苯基)醋酸盐

[2-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基]-2-氧-1-苯基-乙基]3-环戊基丙酸

1-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基甲酰基]丙基2-(4-甲氧基苯基)醋酸盐

1-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基甲酰基]丙基2-(1,3-苯并二氧戊环-5-基)醋酸盐
 [2-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基]-2-氧-1-苯基-乙基]2-(4-甲氧基苯基)醋酸盐
 1-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基甲酰基]丙基2-(3,4-二氯苯基)醋酸盐
 1-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基甲酰基]丙基2-(3,4-二甲氧基苯基)醋酸盐
 [1-甲基-2-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基]-2-氧-乙基]2,2-联苯醋酸盐
 [2-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基]-2-氧-1-苯基-乙基]2-苯甲酰胺基-2-苯基-醋酸盐
 [1-甲基-2-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基]-2-氧-乙基]2-苯甲酰胺基-2-苯基-醋酸盐
 [2-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基]-2-氧-1-苯基-乙基]2,2-联苯醋酸盐
 [2-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基]-2-氧-乙基]2-苯甲酰胺基-2-苯基-醋酸盐
 [2-甲基-1-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基甲酰基]丙基]2-(4-氯苯基)醋酸盐
 [2-甲基-1-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基甲酰基]丙基]3-环戊基丙酸
 [2-甲基-1-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基甲酰基]丙基]2-苯甲酰胺基-2-苯基-醋酸盐
 [2-甲基-1-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基甲酰基]丙基]2,2-联苯醋酸盐
 [2-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基]-2-氧-乙基]2-(4-氯苯基)醋酸盐, 和
 [2-甲基-1-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基甲酰基]丙基]2-(4-甲氧基苯基)醋酸盐。

10. 一种化合物, 选自

[2-(4-甲氧苯胺基)-1-甲基-2-氧-乙基]2-(4-氯苯基)醋酸盐
 1-[(4-甲氧基苯基) 氨基甲酰基]丙基2-(4-氯苯基)醋酸盐
 1-[(4-氟苯基) 氨基甲酰基]丙基2-(4-氯苯基)醋酸盐
 1-(苯氨基甲酰基)丙基2-(4-氯苯基)醋酸盐
 [2-(4-甲氧苯胺基)-1-甲基-2-氧-乙基]3-环戊基丙酸
 1-[(4-甲氧基苯基) 氨基甲酰基]丙基3-环戊基丙酸
 [2-(4-甲氧苯胺基)-2-氧-1-苯基-乙基]2-(4-氯苯基)醋酸盐
 [2-(4-甲氧苯胺基)-2-氧-1-苯基-乙基]3-环戊基丙酸
 1-[(4-甲氧基苯基) 氨基甲酰基]丙基2-(4-甲氧基苯基)醋酸盐
 1-[(4-氟苯基) 氨基甲酰基]丙基3-环戊基丙酸
 1-[(4-氟苯基) 氨基甲酰基]丙基2-(4-甲氧基苯基)醋酸盐
 (2-苯胺基-1-甲基-2-氧-乙基)3-环戊基丙酸
 (2-苯胺基-2-氧-1-苯基-乙基)2-(4-氯苯基)醋酸盐
 1-(苯氨基甲酰基)丙基2-(4-甲氧基苯基)醋酸盐
 [2-(4-甲氧苯胺基)-2-氧-1-苯基-乙基]2-(4-甲氧基苯基)醋酸盐
 [2-(苄氨基)-2-氧-1-苯基-乙基]3-环戊基丙酸
 [2-(4-甲氧苯胺基)-2-氧-乙基]2-(4-甲氧基苯基)醋酸盐
 1-[(4-甲氧基苯基) 氨基甲酰基]丙基2,2-联苯醋酸盐
 1-[(4-氟苯基) 氨基甲酰基]丙基2,2-联苯醋酸盐
 1-(苯氨基甲酰基)丙基2,2-联苯醋酸盐
 [2-(4-甲氧苯胺基)-2-氧-乙基]2-苯甲酰胺基-2-苯基-醋酸盐
 [2-(4-氟苯胺基)-2-氧-乙基]2-苯甲酰胺基-2-苯基-醋酸盐
 (2-苯胺基-2-氧-乙基)2-苯甲酰胺基-2-苯基-醋酸盐

1-[(4-甲氧基苯基) 氨基甲酰基]丙基2-苯甲酰胺基-2-苯基-醋酸盐

1-[(4-氟苯基) 氨基甲酰基]丙基2-苯甲酰胺基-2-苯基-醋酸盐

(2-苯胺基-1-甲基-2-氧-乙基) 2-苯甲酰胺基-2-苯基-醋酸盐

[2-(4-甲氧苯胺基)-1-甲基-2-氧-乙基]2-苯甲酰胺基-2-苯基-醋酸盐

(2-苯胺基-2-氧-1-苯基-乙基) 2-苯甲酰胺基-2-苯基-醋酸盐

[2-(4-甲氧苯胺基)-2-氧-1-苯基-乙基]2,2-联苯醋酸盐

[2-(苄氨基)-1-甲基-2-氧-乙基]2-苯甲酰胺基-2-苯基-醋酸盐

[2-甲基-1-(苯氨基甲酰基)丙基]2-(4-氯苯基)醋酸盐

[1-[(4-甲氧基苯基) 氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]2-(4-氯苯基)醋酸盐

[2-甲基-1-(苯氨基甲酰基)丙基]2-苯甲酰胺基-2-苯基-醋酸盐

[2-甲基-1-(苯氨基甲酰基)丙基]2-(4-甲氧基苯基)醋酸盐

[1-[(4-甲氧基苯基) 氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]2-苯甲酰胺基-2-苯基-醋酸盐

[1-[(4-氟苯基) 氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]2-苯甲酰胺基-2-苯基-醋酸盐。

11. 一种药物组合物,包括权利要求9或10的化合物,该化合物与药学上可接受的佐剂、稀释剂和/或载体混合。

12. 权利要求9或10所述的化合物在制备用于皮肤病的预防、防止和/或治疗的药物中的用途。

13. 根据权利要求12所述的用途,其中皮肤病是炎症性皮肤病。

14. 根据权利要求12所述的用途,其中皮肤病是皮肤炎症。

15. 根据权利要求12所述的用途,其中皮肤病选自内瑟顿综合征、特应性皮炎、接触性皮炎、湿疹、牛皮癣、痤疮、表皮角化过度、棘皮症、表皮炎症和瘙痒。

16. 一种化妆或皮肤护理组合物,包括至少一种权利要求9或10的化合物,或其药学上可接受的盐,所述组合物以适合局部给药的形式存在,且选自由软膏、洗液、擦剂、凝胶、糊剂、贴剂、喷雾、洗发水、肥皂、护发素和粉末组成的组。

新的激肽释放酶7抑制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及抑制人激肽释放酶7 (KLK7) (也称为丝氨酸蛋白酶角化层糜蛋白酶, SCCE) 的活性的方法。本发明进一步涉及式I的KLK7抑制剂用于疾病的预防和治疗的用途, 更具体的是用于皮肤病的治疗和预防。本发明还提供了被证明是KLK7抑制剂的新化合物。

背景技术

[0002] KLK7 (hK7或角化层糜蛋白酶 (SCCE), Swissprot P49862) 是展示糜蛋白酶样活性的激肽释放酶基因家族的S1丝氨酸蛋白酶。KLK7主要在皮肤中表达, 且在皮肤生理学中似乎发挥重要作用 (Egelrud.1993.Purification and preliminary characterization of stratum corneum chymotryptic enzyme:a proteinase that may be involved in desquamation.*J. Invest. Dermatol.* 101, 200–204; Skytt et al.1995.Primary substrate specificity of recombinant human stratum corneum chymotryptic enzyme.*Biochem Biophys Res Commun* 211 586–589; Yousef et al.2000.The KLK7 (PRSS6) gene, encoding for the stratum corneum chymotryptic enzyme is a new member of the human kallikrein gene family-genomic characterization,mapping,tissue expression and hormonal regulation.*Gene* 254,119–1281)。

[0003] KLK7参与脱屑过程中角化鳞状上皮细胞的细胞间黏附结构的降解。脱屑过程被良好地控制并与角质细胞的从头产生形成微妙的平衡, 以维持角质层恒定的厚度。就这一点而言, 据报道, KLK7可以使角化粒蛋白角膜锁链蛋白 (corneodesmosin) 和桥粒芯胶黏蛋白1 (desmocollin1) 裂解 (Simon et al 2001.Refined characterization of corneodesmosin proteolysis during terminal differentiation of human epidermis and its relationship to desquamation.*J. Biol. Chem.* 276,20292–20299; Caubet et al.2004.Degradation of corneodesmosome proteins by two serine proteases of the kallikrein family, SCTE/KLK5/hK5and SCCE/KLK7/hK7.*J. Invest. Dermatol.* 122, 1235–1244; Brattsand et al.2005.A proteolytic cascade of kallikreins in the stratum corneum.*J. Invest. Dermatol.* 124,198–203。另外, 已经证明 β -葡糖脑苷脂酶和酸性鞘磷脂酶这两种脂质加工酶可以被KLK7降解。(Hachem et al.2005.Sustained serine proteases activity by prolonged increase in pH leads to degradation of lipid processing enzymes and profound alterations of barrier function and stratum corneum integrity.*J. Invest. Dermatol.* 125,510–520)。这两种脂质加工酶与它们的底物葡糖苷酰鞘氨醇类和鞘磷脂共分泌, 并将这些极性脂质前体加工为它们的更加非极性的产物, 如神经酰胺, 随后并入细胞外的层状膜。层状膜结构对功能性皮肤屏障是至关重要的。最后, KLK7被证明能激活促炎性细胞因子前白细胞介素-1 β (IL-1 β) (Nylander-Lundqvist&Egelrud.1997.Formation of active IL-1 β from pro-IL-1 β catalyzed by stratum corneum chymotryptic enzyme in vitro.*Acta Derm. Venereol.* 77,203–206)。

[0004] 几项研究将KLK7增强的活性与炎症性皮肤疾病 (如特应性皮炎、牛皮癣或内瑟顿

综合征)联系起来。增强的KLK7活性可能会引起角化粒的不受控制的降解,引起失调的脱屑,脂质加工酶的降解的增强引起受扰乱的层状膜结构或促炎性细胞因子(IL-1 β)的不受控制的激活。曾被证明,这可能会引起皮肤屏障功能受损和炎症(WO 2004/108139)。

[0005] KLK7活性在几个水平上被控制。多种因素可能是在炎症性皮肤病中KLK7活性增强的原因。首先,蛋白酶表达量可能会受到遗传因素的影响。这种基因联系,KLK7基因上的3'-UTR的多态性,已有描述(Vasilopoulos et al.2004.Genetic association between an AACC insertion in the 3' UTR of the stratum corneum chymotryptic enzyme gene and atopic dermatitis.J.Invest.Dermatol.123,62-66.)。作者假设,所描述的在激肽释放酶7的3'-UTR上的4对碱基对的插入使KLK7mRNA稳定及引起KLK7的过度表达。其次,由于KLK7通过板层小体分泌至角质层细胞外间隙作为酶原,其不能自动激活,需要通过另一种蛋白酶(如激肽释放酶5)激活(Caabet et al.同上)。这种激活酶的不受控制的活性会导致KLK7的过度活化。第三,活化的KLK7可以被天然抑制剂如LEKTI、ALP或弹性蛋白酶抑制剂(elafin)所抑制(Schechter et al.2005.Inhibition of human kallikreins 5and 7by the serine protease inhibitor lympho-epithelial Kazal-type inhibitor(LEKTI).Biol.Chem.386,1173-1184;Franzke et al.1996.Antileukoprotease inhibits stratum corneum chymotryptic enzyme-Evidence for a regulative function in desquamation.J.Biol.Chem.271,21886-21890)。这类抑制剂下降的表达或缺乏可能会导致KLK7活性增强。

[0006] 人们发现,编码LEKTI的spink基因的突变是内瑟顿综合征的病因(Descargues et al.2005.Spink5-deficient mice mimic Netherton syndrome through degradation of desmoglein 1by epidermal protease hyperactivity.Nat.Genet.37,56-65)及基因上的单点突变与特应性皮炎有关联(Walley et al.2001.Gene polymorphism in Netherton and common atopic disease.Nat.Genet.29,175-178;Nishio et al.2003.Association between polymorphisms in the SPINK5gene and atopic dermatitis in the Japanese.Genes Immun.4,515-517)。最后,控制KLK7活性的另一个层面是pH.KLK7在中性至微碱性的pH最佳,从皮肤的最内层至最外层存在中性至酸性的pH梯度。环境因素(如肥皂)可能会引起角质层的最外层的pH值增加,往KLK7的最佳pH值靠近,从而增加KLK7活性。

[0007] KLK7活性的增加与炎症性皮肤病有关联的假设由以下研究支持:首先,内瑟顿综合征患者在丝氨酸蛋白酶活性上显示出表型依赖的增加、角化粒减少、脂质加工酶 β -葡糖脑苷脂酶和酸性鞘磷脂酶的减少和屏障功能受损(Descargues et al.2006.Corneodesmosomal cadherins are preferential targets of stratum corneum trypsin-and chymotrypsin-like hyperactivity in Netherton syndrome.J.Invest.Dermatol.126,1622-1632;Hachem et al.2006.Serine protease activity and residual LEKTI expression determine phenotype in Netherton syndrome.J.Invest.Dermatol.126,1609-1621.)。其次,转基因小鼠过度表达人类激肽释放酶7表明了皮肤表型与在特应性皮炎患者中发现的皮肤表型类似。(Hansson et al.2002.Epidermal Overexpression of Stratum Corneum Chymotryptic Enzyme in Mice:A Model for Chronic Itchy Dermatitis.J.Invest.Dermatol.118,444-449;Ny&Egelrud.2003.Transgenic mice over-expressing a serine protease in the skin:

evidence of interferon gamma-independent MHC II expression by epidermal keratinocytes.Acta Derm.Venereol. 83, 322–327; Ny&Egelrud. 2004. Epidermal hyperproliferation and decreased skin barrier function in mice overexpressing stratum corneum chymotryptic enzyme.Acta Derm.Venereol. 84, 18–22)。再次,在特应性皮炎和牛皮癣患者的皮肤中的KLK7水平升高已被描述(Ekholm&Egelrud. 1999. Stratum corneum chymotryptic enzyme in psoriasis. Arch.Dermatol.Res. 291, 195–200)。因此, KLK7被认为是治疗炎症性皮肤疾病,如过敏性皮炎、牛皮癣或内瑟顿综合征的靶点,及需要它的特异性抑制剂。

[0008] WO 2004/108139描述某些取代的苯并恶嗪酮和噻吩并恶嗪酮(thienoxazinone)化合物作为KLK7的抑制剂。

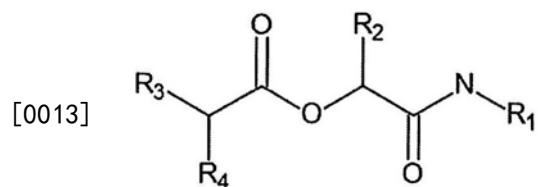
[0009] WO 2009/000878描述取代的吡咯-1,2-二甲酰胺化合物作为KLK7的抑制剂。

[0010] WO 2009/024527和WO 2009/024528描述环状缩肽类作为KLK7的抑制剂。

发明内容

[0011] 目前,本发明的发明人发现了KLK7的活性可以由式I的化合物抑制。

[0012] 因此,本发明提供了式I的化合物或其药学可接受的盐用于药品,更具体地说是用于皮肤病的预防、防止和/或治疗,



式 I

[0014] 其中,R₁选自芳基、取代芳基、杂芳基和取代杂芳基;

[0015] R₂选自氢、烷基、取代烷基、芳基、取代芳基;

[0016] R₃选自烷基、取代烷基、环烷基、取代环烷基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代杂芳基和-C₁-C₃-烷基-R₅,其中,R₅选自环烷基、取代环烷基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代杂芳基;

[0017] R₄是选自氢、烷基、取代烷基、芳基、取代芳基、杂芳基和取代杂芳基,和-NH-CO-R₆,其中R₆选自芳基、取代芳基、杂芳基和取代杂芳基。

[0018] 优选的,R₁选自苯基、取代苯基、异恶唑基、取代异恶唑基、杂芳基。

[0019] 优选的,R₂选自氢、-C₁-C₆-烷基、C₁-C₃-烷氧基-C₁-C₆-烷基和苯。

[0020] 优选的,R₃选自烷基、取代烷基、环烷基、取代环烷基、芳基、取代芳基和-C₁-C₃-烷基-R₅,其中R₅优选选自环烷基、取代环烷基、芳基和取代芳基。

[0021] 优选的,R₄选自氢、烷基、取代烷基、芳基、取代芳基和-NH-CO-R₆,其中,R₆优选是芳基和取代芳基。

[0022] 共价结合至R₂的碳的周围立体化学结构可以是(S)或(R)。优选的,共价结合至R₂的碳的周围立体化学结构可以是(S)。

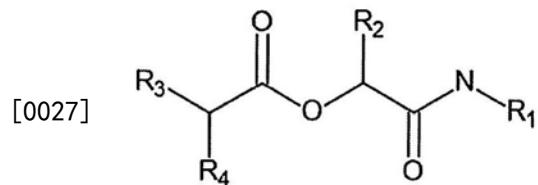
[0023] 本发明进一步涉及到式I的化合物及其药学上可接受的盐的用途,用于治疗皮肤病的药剂的制造。

[0024] 皮肤病可能是炎症性皮肤病。皮肤疾病可以选自内瑟顿综合征、特应性皮炎、接触

性皮炎、湿疹、牛皮癣、痤疮、表皮角化过度、棘皮症、表皮炎症、皮肤炎症和瘙痒。

[0025] 接受治疗的主体可以是哺乳动物，例如，人、狗、猫或马。

[0026] 本发明进一步提供了皮肤病的预防、防止和/或治疗的方法，其包括施用治疗有效量的式I化合物给需要该治疗的主体，



式 I

[0028] 其中，R₁选自芳基、取代芳基、杂芳基和取代杂芳基；

[0029] R₂选自氢、烷基、取代烷基、芳基、取代芳基；

[0030] R₃选自烷基、取代烷基、环烷基、取代环烷基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代杂芳基和-C₁-C₃-烷基-R₅，其中，R₅选自环烷基、取代环烷基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代杂芳基；R₄是选自氢、烷基、取代烷基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代杂芳基，和

[0031] -NH-CO-R₆，其中R₆选自芳基、取代芳基、杂芳基和取代杂芳基。

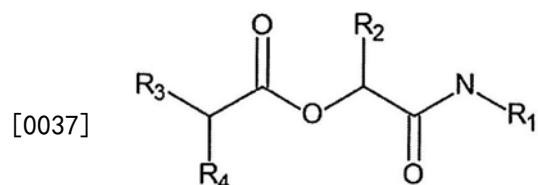
[0032] 皮肤病可能是炎症性皮肤病。皮肤疾病可以选自内瑟顿综合征、特应性皮炎、接触性皮炎、湿疹、牛皮癣、痤疮、表皮角化过度、棘皮症、表皮炎症、皮肤炎症和瘙痒。

[0033] 接受治疗的主体可以是哺乳动物，例如，人、狗、猫或马。

[0034] 本发明进一步提供了化妆或皮肤护理组合物，包括至少一种式I的化合物，或它的药学上可接受的盐，所述组合物以适合局部给药的形式存在，且选自由乳膏、软膏、洗液、擦剂、凝胶、糊剂、贴剂(stick)、喷雾、洗发水、肥皂、护发素和粉末组成的组。

[0035] 本发明进一步提供了式I的化合物或其药学上可接受的盐的用途，用于治疗或预防化妆的皮肤状况。

[0036] 本发明进一步提供了式I的化合物



式 I

[0038] 其中化合物选自

[0039] (1) [1-甲基-2-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基]-2-氧-乙基]2-(4-氯苯基) 醋酸盐

[0040] (3) 1-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基甲酰基]丙基2-(4-氯苯基) 醋酸盐

[0041] (7) [1-甲基-2-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基]-2-氧-乙基]2-(4-甲氧基苯基) 醋酸盐

[0042] (12) 1-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基甲酰基]丙基2-(4-甲氧基苯基) 醋酸盐

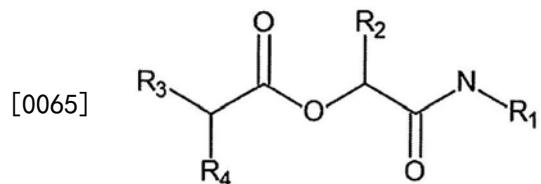
[0043] (14) [1-甲基-2-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基]-2-氧-乙基]3-环戊基丙酸

[0044] (15) [2-(4-甲氧基苯胺基)-1-甲基-2-氧-乙基]2-(4-甲氧基苯基) 醋酸盐

[0045] (16) 1-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基甲酰基]丙基3-环戊基丙酸

[0046] (17) [2-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基]-2-氧-1-苯基-乙基]2-(4-氯苯基) 醋酸盐

- [0047] (20) [2-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基]-2-氧-1-苯基-乙基]3-环戊基丙酸
- [0048] (23) 1-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基甲酰基]丙基2-(4-甲氧基苯基)醋酸盐
- [0049] (26) 1-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基甲酰基]丙基2-(1,3-苯并二氧戊环-5-基)醋酸盐
- [0050] (36) [2-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基]-2-氧-1-苯基-乙基]2-(4-甲氧基苯基)醋酸盐
- [0051] (39) 1-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基甲酰基]丙基2-(3,4-二氯苯基)醋酸盐
- [0052] (41) 1-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基甲酰基]丙基2-(3,4-二甲氧基苯基)醋酸盐
- [0053] (47) [1-甲基-2-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基]-2-氧-乙基]2,2-联苯醋酸盐
- [0054] (49) [2-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基]-2-氧-1-苯基-乙基]2-苯甲酰胺基-2-苯基-醋酸盐
- [0055] (52) [1-甲基-2-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基]-2-氧-乙基]2-苯甲酰胺基-2-苯基-醋酸盐
- [0056] (54) [2-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基]-2-氧-1-苯基-乙基]2,2-联苯醋酸盐
- [0057] (60) [2-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基]-2-氧-乙基]2-苯甲酰胺基-2-苯基-醋酸盐
- [0058] (70) [2-甲基-1-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基甲酰基]丙基]2-(4-氯苯基)醋酸盐
- [0059] (72) [2-甲基-1-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基甲酰基]丙基]3-环戊基丙酸
- [0060] (75) [2-甲基-1-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基甲酰基]丙基]2-苯甲酰胺基-2-苯基-醋酸盐
- [0061] (79) [2-甲基-1-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基甲酰基]丙基]2,2-联苯醋酸盐
- [0062] (81) [2-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基]-2-氧-乙基]2-(4-氯苯基)醋酸盐
- [0063] (84) [2-甲基-1-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基甲酰基]丙基]2-(4-甲氧基苯基)醋酸盐
- [0064] 本发明进一步提供了式I的化合物



式 I

- [0066] 其中化合物选自
- [0067] (4) [2-(4-甲氧基苯胺基)-1-甲基-2-氧-乙基]2-(4-氯苯基)醋酸盐
- [0068] (6) 1-[(4-甲氧基苯基) 氨基甲酰基]丙基2-(4-氯苯基)醋酸盐
- [0069] (8) 1-[(4-氟苯基) 氨基甲酰基]丙基2-(4-氯苯基)醋酸盐
- [0070] (9) 1-(苯氨基甲酰基)丙基2-(4-氯苯基)醋酸盐
- [0071] (10) [2-(4-甲氧基苯胺基)-1-甲基-2-氧-乙基]3-环戊基丙酸
- [0072] (11) 1-[(4-甲氧基苯基) 氨基甲酰基]丙基3-环戊基丙酸
- [0073] (13) [2-(4-甲氧基苯胺基)-2-氧-1-苯基-乙基]2-(4-氯苯基)醋酸盐
- [0074] (19) [2-(4-甲氧基苯胺基)-2-氧-1-苯基-乙基]3-环戊基丙酸
- [0075] (24) 1-[(4-甲氧基苯基) 氨基甲酰基]丙基2-(4-甲氧基苯基)醋酸盐
- [0076] (25) 1-[(4-氟苯基) 氨基甲酰基]丙基3-环戊基丙酸

- [0077] (30) 1-[(4-氟苯基) 氨基甲酰基]丙基2-(4-甲氧基苯基)醋酸盐
- [0078] (31) (2-苯胺基-1-甲基-2-氧-乙基)3-环戊基丙酸
- [0079] (32) (2-苯胺基-2-氧-1-苯基-乙基)2-(4-氯苯基)醋酸盐
- [0080] (34) 1-(苯氨基甲酰基)丙基2-(4-甲氧基苯基)醋酸盐
- [0081] (35) [2-(4-甲氧基苯胺基)-2-氧-1-苯基-乙基]2-(4-甲氧基苯基)醋酸盐
- [0082] (37) [2-(苄氨基)-2-氧-1-苯基-乙基]3-环戊基丙酸
- [0083] (42) [2-(4-甲氧基苯胺基)-2-氧-乙基]2-(4-甲氧基苯基)醋酸盐
- [0084] (43) 1-[(4-甲氧基苯基) 氨基甲酰基]丙基2,2-联苯醋酸盐
- [0085] (44) 1-[(4-氟苯基) 氨基甲酰基]丙基2,2-联苯醋酸盐
- [0086] (48) 1-(苯氨基甲酰基)丙基2,2-联苯醋酸盐
- [0087] (59) [2-(4-甲氧基苯胺基)-2-氧-乙基]2-苯甲酰胺基-2-苯基-醋酸盐
- [0088] (61) [2-(4-氟苯胺基)-2-氧-乙基]2-苯甲酰胺基-2-苯基-醋酸盐
- [0089] (62) (2-苯胺基-2-氧-乙基)2-苯甲酰胺基-2-苯基-醋酸盐
- [0090] (64) 1-[(4-甲氧基苯基) 氨基甲酰基]丙基2-苯甲酰胺基-2-苯基-醋酸盐
- [0091] (65) 1-[(4-氟苯基) 氨基甲酰基]丙基2-苯甲酰胺基-2-苯基-醋酸盐
- [0092] (66) (2-苯胺基-1-甲基-2-氧-乙基)2-苯甲酰胺基-2-苯基-醋酸盐
- [0093] (71) [2-(4-甲氧基苯胺基)-1-甲基-2-氧-乙基]2-苯甲酰胺基-2-苯基-醋酸盐
- [0094] (76) (2-苯胺基-2-氧-1-苯基-乙基)2-苯甲酰胺基-2-苯基-醋酸盐
- [0095] (78) [2-(4-甲氧基苯胺基)-2-氧-1-苯基-乙基]2,2-联苯醋酸盐
- [0096] (83) [2-(苄氨基)-1-甲基-2-氧-乙基]2-苯甲酰胺基-2-苯基-醋酸盐
- [0097] (91) [2-甲基-1-(苯氨基甲酰基)丙基]2-(4-氯苯基)醋酸盐
- [0098] (92) [1-[(4-甲氧基苯基) 氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]2-(4-氯苯基)醋酸盐
- [0099] (93) [2-甲基-1-(苯氨基甲酰基)丙基]2-苯甲酰胺基-2-苯基-醋酸盐
- [0100] (94) [2-甲基-1-(苯氨基甲酰基)丙基]2-(4-甲氧基苯基)醋酸盐
- [0101] (95) [1-[(4-甲氧基苯基) 氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]2-苯甲酰胺基-2-苯基-醋酸盐
- [0102] (96) [1-[(4-氟苯基) 氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]2-苯甲酰胺基-2-苯基-醋酸盐
- [0103] 根据本发明,共价结合至该化合物的R₂的碳的周围立体化学结构可以是(S)或(R)。优选的,根据本发明,共价结合至R₂的碳的周围立体化学结构可以是(S)。
- [0104] 本发明进一步提供了包括根据本发明的化合物与药学上可接受的佐剂、稀释剂和/或载体混合的药物组合物。
- [0105] 本发明进一步提供了根据本发明的化合物用于医药。
- [0106] 本发明进一步提供了根据本发明的化合物或药物组合物,用于皮肤病的预防、防止和/或治疗。皮肤病可以是炎症性皮肤病。炎症性皮肤病可以选自内瑟顿综合征、特应性皮炎、接触性皮炎、湿疹、牛皮癣、痤疮、表皮角化过度、棘皮症、表皮炎症、皮肤炎症和瘙痒。
- [0107] 应该理解的是,本发明所描述的式I的化合物是有效的KLK7抑制剂。然而,可能存在式I的各个化合物间的抑制效率的一些变化,发明人提供了可用于评价式I的化合物的抑制效率的合适的初步试验。例如,在本发明的实施例1中描述的“KLK7抑制剂测试”是一个可执行以初步评估化合物的效力的简单的测试。因此,当用本发明所描述的“KLK7抑制剂测

试”分析时,优先用于本发明所公开的方法和用途的式I的化合物是具有IC₅₀值小于10μM的化合物。当用本发明所描述的“KLK7抑制剂测试”分析时,更优选的,该化合物具有的IC₅₀值小于5μM,甚至更优选的,该化合物具有的IC₅₀值小于3μM,更优选的,该化合物具有的IC₅₀值小于2μM,例如,IC₅₀值小于1μM,最优选的,该化合物具有的IC₅₀值小于0.5μM,例如,IC₅₀值小于0.1μM。

附图说明

- [0108] 图1
- [0109] 化合物4的¹H-NMR波谱 (400MHz, DMSO-d₆)
- [0110] 图2
- [0111] 化合物6的¹H-NMR波谱 (400MHz, DMSO-d₆)
- [0112] 图3
- [0113] 化合物8的¹H-NMR波谱 (400MHz, DMSO-d₆)
- [0114] 图4
- [0115] 化合物9的¹H-NMR波谱 (500MHz, DMSO)
- [0116] 图5
- [0117] 化合物10的¹H-NMR波谱 (400MHz, DMSO-d₆)
- [0118] 图6
- [0119] 化合物11的¹H-NMR波谱 (400MHz, DMSO-d₆+CCl₄)
- [0120] 图7
- [0121] 化合物13的¹H-NMR波谱 (400MHz, DMSO-d₆)
- [0122] 图8
- [0123] 化合物14的¹H-NMR波谱 (400MHz, DMSO-d₆)
- [0124] 图9
- [0125] 化合物15的¹H-NMR波谱 (400MHz, DMSO-d₆)
- [0126] 图10
- [0127] 化合物16的¹H-NMR波谱 (400MHz, DMSO-d₆)
- [0128] 图11
- [0129] 化合物19的¹H-NMR波谱 (400MHz, DMSO-d₆)
- [0130] 图12
- [0131] 化合物20的¹H-NMR波谱 (400MHz, DMSO-d₆)
- [0132] 图13
- [0133] 化合物23的¹H-NMR波谱 (400MHz, DMSO-d₆+CCl₄)
- [0134] 图14
- [0135] 化合物24的¹H-NMR波谱 (500MHz, DMSO)
- [0136] 图15
- [0137] 化合物25的¹H-NMR波谱 (400MHz, DMSO-d₆)
- [0138] 图16
- [0139] 化合物30的¹H-NMR波谱 (400MHz, DMSO-d₆)

- [0140] 图17
- [0141] 化合物32的¹H-NMR波谱 (400MHz, DMSO-d₆)
- [0142] 图18
- [0143] 化合物36的¹H-NMR波谱 (400MHz, DMSO-d₆)
- [0144] 图19
- [0145] 化合物37的¹H-NMR波谱 (400MHz, DMSO-d₆)
- [0146] 图20
- [0147] 化合物48的¹H-NMR波谱 (400MHz, DMSO-d₆)
- [0148] 图21
- [0149] 化合物52的¹H-NMR波谱 (500MHz, DMSO)
- [0150] 图22
- [0151] 化合物60的¹H-NMR波谱 (500MHz, CDCl₃)
- [0152] 定义
- [0153] 本发明所使用的术语“烷基”指的是饱和的、直链或支链的烃自由基，例如，“C₁-C₃烷基”、“C₁-C₆烷基”或“C₁-C₁₂烷基”，分别包括1个至3个碳原子、1个至12个碳原子，或1个至6个碳原子。C₁-C₃烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基；C₁-C₆烷基的实例包括，但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、新戊基和正己基；及C₁-C₁₂烷基的实例包括，但不限于乙基、丙基、异丙基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基等。
- [0154] 本发明所使用的术语“取代烷基”指的是由一个、两个、三个或多个脂肪族取代基取代的烷基，例如，C₁-C₁₂烷基或C₁-C₆烷基。
- [0155] 合适的脂肪族取代基包括，但不限于-F、-Cl、-Br、-I、-OH、保护羟基、脂族醚、芳香醚、氧、-NO₂、-CN、卤素任选取代的-C₁-C₁₂-烷基(如全卤代烷基(perhaloalkyls))、卤素任选取代的-C₂-C₁₂烯基、卤素任选取代的-C₂-C₁₂-炔基、-NH₂、保护氨基、-NH-C₁-C₁₂-烷基、-NH-C₂-C₁₂-烯基、-NH-C₂-C₁₂-炔基、-NH-C₃-C₁₂-环烷基、-NH-芳基、-NH-杂芳基、-NH-杂环烷基、-二烷基氨基、-二芳基氨基、-二杂芳基氨基、-O-C₁-C₁₂-烷基、-O-C₂-C₁₂-烯基、-O-C₂-C₁₂-炔基、-O-C₃-C₁₂-环烷基、-O-芳基、-O-杂芳基、-O-杂环烷基、-C(O)-C₁-C₁₂-烷基、-C(O)-C₂-C₁₂-烯基、-C(O)-C₂-C₁₂-炔基、-C(O)-C₃-C₁₂-环烷基、-C(O)-芳基、-C(O)-杂芳基、-C(O)-杂环烷基、-CONH₂、-CONH-C₁-C₁₂-烷基、-CONH-C₂-C₁₂-烯基、-CONH-C₂-C₁₂-炔基、-CONH-C₃-C₁₂-环烷基、-CONH-芳基、-CONH-杂芳基、-CO₂-杂环烷基、-CO₂-C₁-C₁₂-烷基、-CO₂-C₂-C₁₂-烯基、-CO₂-C₂-C₁₂-炔基、-CO₂-C₃-C₁₂-环烷基、-CO₂-芳基、-CO₂-杂芳基、-CO₂-杂环烷基、-OCO₂-C₁-C₁₂-烷基、-OCO₂-C₂-C₁₂-烯基、-OCO₂-C₂-C₁₂-炔基、-OCO₂-C₃-C₁₂-环烷基、-OCO₂-芳基、-OCO₂-杂芳基、-OCO₂-杂环烷基、-OCONH₂、-OCONH-C₁-C₁₂-烷基、-OCONH-C₂-C₁₂-烯基、-OCONH-C₂-C₁₂-炔基、-OCONH-C₃-C₁₂-环烷基、-OCONH-芳基、-OCONH-杂芳基、-OCONH-杂环烷基、-NHC(O)-C₁-C₁₂-烷基、-NHC(O)-C₂-C₁₂-烯基、-NHC(O)-C₂-C₁₂-炔基、-NHC(O)-C₃-C₁₂-环烷基、-NHC(O)-芳基、-NHC(O)-杂芳基、-NHC(O)-杂环烷基、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NH-C₁-C₁₂-烷基、-NHC(O)NH-C₂-C₁₂-烯基、-NHC(O)NH-C₂-C₁₂-炔基、-NHC(O)NH-C₃-C₁₂-环烷基、-NHC(O)NH-芳基、-NHC(O)NH-杂芳基、-NHC(O)NH-杂环烷基。

基、-NHC(S)NH₂、-NHC(S)NH-C₁-C₁₂-烷基、-NHC(S)NH-C₂-C₁₂-烯基、-NHC(S)NH-C₂-C₁₂-炔基、-NHC(S)NH-C₃-C₁₂-环烷基、-NHC(S)NH-芳基、-NHC(S)NR-杂芳基、-NHC(S)NH-杂环烷基、-NHC(NH)NH₂、-NHC(NH)NH-C₁-C₁₂-烷基、-NHC(NH)NH-C₂-C₁₂-烯基、-NHC(NH)NH-C₂-C₁₂-炔基、-NHC(NH)NH-C₃-C₁₂-环烷基、-NHC(NH)NH-芳基、-NHC(NH)NH-杂芳基、-NHC(NH)NH-杂环烷基、-NHC(NH)-C₁-C₁₂烷基、-NHC(NH)-C₂-C₁₂-烯基、-NHC(NH)-C₂-C₁₂-炔基、-NHC(NH)-C₃-C₁₂-环烷基、-NHC(NH)-芳基、-NHC(NH)-杂芳基、-NHC(NH)-杂环烷基、-C(NR)NH-C₁-C₁₂-烷基、-C(NH)NH-C₂-C₁₂-烯基、-C(NH)NH-C₂-C₁₂-炔基、-C(NH)NH-C₃-C₁₂-环烷基、-C(NH)NH-芳基、-C(NH)NH-杂芳基、-C(NH)NH-杂环烷基、-S(0)-C₁-C₁₂-烷基、-S(0)-C₂-C₁₂-烯基、-S(0)-C₂-C₁₂-炔基、-S(0)-C₃-C₁₂-环烷基、-S(0)-芳基、-S(0)-杂芳基、-S(0)-杂环烷基、-SO₂NH₂、-SO₂NH-C₁-C₁₂-烷基、-SO₂NH-C₂-C₁₂-烯基、-SO₂NH-C₂-C₁₂-炔基、-SO₂NH-C₃-C₁₂-环烷基、-SO₂NH-芳基、-SO₂NH-杂芳基、-SO₂NH-杂环烷基、-NHSO₂-C₁-C₁₂-烷基、-NHSO₂-C₂-C₁₂-烯基、-NHSO₂-C₂-C₁₂-炔基、-NHSO₂-C₃-C₁₂-环烷基、-NHSO₂-芳基、-NHSO₂-杂芳基、-NHSO₂-杂环烷基、-CH₂NH₂、-CH₂SO₂CH₃、-芳基、-芳基烷基、-杂芳基、-杂芳基烷基、-杂环烷基、-C₃-C₁₂-环烷基、聚烷氧烷基、聚烷氧基、-甲氧基甲氧基、-甲氧基乙氧基、-SH、-S-C₁-C₁₂-烷基、-S-C₂-C₁₂-烯基、-S-C₂-C₁₂-炔基、-S-C₃-C₁₂-环烷基、-S-芳基、-S-杂芳基、-S-杂环烷基或甲硫基甲基。应该理解的是，芳基、杂芳基、烷基等可以被进一步取代。

[0156] 本发明所使用的术语“C₂-C₁₂-烯基”或“C₂-C₆-烯基”表示通过除去单个氢原子，衍生自含有2-12个或2-6个具有至少一个碳碳双键的碳原子的烃基的单价基团。烯基包括但不限于，例如，乙烯基、丙烯基、丁烯基、1-甲基-2-丁烯-1-基、二烯烃等。

[0157] 本发明所使用的术语“取代烯基”指的是由一个、两个、三个或多个脂肪族取代基取代的“C₂-C₁₂-烯基”或“C₂-C₆-烯基”(如前文所定义)。

[0158] 本发明所使用的术语“C₂-C₁₂-炔基”或“C₂-C₆-炔基”表示通过除去单个氢原子，衍生自含有2-12个或2-6个碳原子的具有至少一个碳-碳三键的烃基的单价基团。代表性的炔基包括但不限于，例如，乙炔基、1-丙炔基、1-丁炔等。

[0159] 本发明所使用的术语“取代炔基”指的是由一个、两个、三个或多个脂肪族取代基取代的“C₂-C₁₂-炔基”或“C₂-C₆-炔基”(如前文所定义)。

[0160] 本发明所使用的术语“C₁-C₃-烷氧基”和“C₁-C₆-烷氧基”指的是通过氧原子连接到母分子部分的C₁-C₃-烷基和C₁-C₆-烷基(如前文所定义)。C₁-C₃-烷氧基的实例包括但不限于，甲氧基、乙氧基、丙氧基。C₁-C₆-烷氧基的实例包括但不限于，甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、新戊氧基和正己氧基。

[0161] 本发明所使用的术语“卤(halo)”和“卤素(halogen)”指的是选自氟、氯、溴和碘的原子。

[0162] 本发明所使用的术语“芳基”指的是具有一个或两个芳香环的单环或双环碳环系，包括但不限于，苯基、萘基、四氢萘基、二氢茚基、茚基等。

[0163] 本发明所使用的术语“取代芳基”指的是由一个、两个、三个或多个芳香族取代基取代的芳基(如前文所定义)。

[0164] 芳香族取代基包括，但不限于-F、-Cl、-Br、-I、-OH、保护羟基、脂族醚、芳香醚、氧、-NO₂、-CN、卤素任选取代的-C₁-C₁₂-烷基(如全卤代烷基(perhaloalkyls))、卤素任选取代的-C₂-C₁₂烯基、卤素任选取代的-C₂-C₁₂-炔基、-NH₂、保护氨基、-NH-C₁-C₁₂-烷基、-NH-C₂-

C_{12} -烯基、 $-NH-C_2-C_{12}$ -烯基、 $-NH-C_3-C_{12}$ -环烷基、 $-NH$ -芳基、 $-NH$ -杂芳基、 $-NH$ -杂环烷基、 $-$ 二烷基氨基、 $-$ 二芳基氨基、 $-$ 二杂芳基氨基、 $-O-C_1-C_{12}$ -烷基、 $-O-C_2-C_{12}$ -烯基、 $-O-C_2-C_{12}$ -炔基、 $-O-C_3-C_{12}$ -环烷基、 $-O$ -芳基、 $-O$ -杂芳基、 $-O$ -杂环烷基、 $-C(0)-C_1-C_{12}$ -烷基、 $-C(0)-C_2-C_{12}$ -烯基、 $-C(0)-C_2-C_{12}$ -炔基、 $-C(0)-C_2-C_{12}$ -芳基、 $-C(0)-杂芳基$ 、 $-C(0)-杂环烷基$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH-C_1-C_{12}$ -烷基、 $-CONH-C_2-C_{12}$ -烯基、 $-CONH-C_2-C_{12}$ -炔基、 $-CONH-C_3-C_{12}$ -环烷基、 $-CONH$ -芳基、 $-CONH$ -杂芳基、 $-CONH$ -杂环烷基、 $-CO_2-C_1-C_{12}$ -烷基、 $-CO_2-C_2-C_{12}$ -烯基、 $-CO_2-C_2-C_{12}$ -炔基、 $-CO_2-C_3-C_{12}$ -环烷基、 $-CO_2$ -芳基、 $-CO_2$ -杂芳基、 $-CO_2$ -杂环烷基、 $-OCO_2-C_1-C_{12}$ -烷基、 $-OCO_2-C_2-C_{12}$ -烯基、 $-OCO_2-C_2-C_{12}$ -炔基、 $-OCO_2-C_3-C_{12}$ -环烷基、 $-OCO_2$ -芳基、 $-OCO_2$ -杂芳基、 $-OCO_2$ -杂环烷基、 $-OCO_2CONH_2$ 、 $-OCO_2NH-C_1-C_{12}$ -烷基、 $-OCO_2NH-C_2-C_{12}$ -烯基、 $-OCO_2NH-C_2-C_{12}$ -炔基、 $-OCO_2NH-C_2-C_{12}$ -芳基、 $-OCO_2NH-C_3-C_{12}$ -环烷基、 $-OCO_2NH-C_3-C_{12}$ -芳基、 $-OCO_2NH-C_3-C_{12}$ -杂芳基、 $-OCO_2NH-C_3-C_{12}$ -杂环烷基、 $-NHC(0)-C_1-C_{12}$ -烷基、 $-NHC(0)-C_2-C_{12}$ -烯基、 $-NHC(0)-C_2-C_{12}$ -炔基、 $-NHC(0)-C_3-C_{12}$ -环烷基、 $-NHC(0)$ -芳基、 $-NHC(0)$ -杂芳基、 $-NHC(0)$ -杂环烷基、 $-NHC(0)CO_2-C_1-C_{12}$ -烷基、 $-NHC(0)CO_2-C_2-C_{12}$ -烯基、 $-NHC(0)CO_2-C_2-C_{12}$ -炔基、 $-NHC(0)CO_2-C_3-C_{12}$ -环烷基、 $-NHC(0)CO_2$ -芳基、 $-NHC(0)CO_2$ -杂芳基、 $-NHC(0)CO_2$ -杂环烷基、 $-NHC(0)NH_2$ 、 $-NHC(0)NH-C_1-C_{12}$ -烷基、 $-NHC(0)NH-C_2-C_{12}$ -烯基、 $-NHC(0)NH-C_2-C_{12}$ -炔基、 $-NHC(0)NH-C_3-C_{12}$ -环烷基、 $-NHC(0)NH$ -芳基、 $-NHC(0)NH$ -杂芳基、 $-NHC(0)NH$ -杂环烷基、 $-NHC(S)NH_2$ 、 $-NHC(S)NH-C_1-C_{12}$ -烷基、 $-NHC(S)NH-C_2-C_{12}$ -烯基、 $-NHC(S)NH-C_2-C_{12}$ -炔基、 $-NHC(S)NH-C_3-C_{12}$ -环烷基、 $-NHC(S)NH$ -芳基、 $-NHC(S)NH$ -杂芳基、 $-NHC(S)NH$ -杂环烷基、 $-NHC(NH)NH_2$ 、 $-NHC(NH)NH-C_1-C_{12}$ -烷基、 $-NHC(NH)NH-C_2-C_{12}$ -烯基、 $-NHC(NH)NH-C_2-C_{12}$ -炔基、 $-NHC(NH)NH-C_3-C_{12}$ -环烷基、 $-NHC(NH)NH$ -芳基、 $-NHC(NH)NH$ -杂芳基、 $-NHC(NH)NH$ -杂环烷基、 $-NHC(NH)-C_1-C_{12}$ -烷基、 $-NHC(NH)-C_2-C_{12}$ -烯基、 $-NHC(NH)-C_2-C_{12}$ -炔基、 $-NHC(NH)-C_3-C_{12}$ -环烷基、 $-NHC(NH)-芳基$ 、 $-NHC(NH)-杂芳基$ 、 $-NHC(NH)-杂环烷基$ 、 $-C(NH)NH-C_1-C_{12}$ -烷基、 $-C(NH)NH-C_2-C_{12}$ -烯基、 $-C(NH)NH-C_2-C_{12}$ -炔基、 $-C(NH)NH-C_3-C_{12}$ -环烷基、 $-C(NH)NH$ -芳基、 $-C(NH)NH$ -杂芳基、 $-C(NH)NH$ -杂环烷基、 $-S(0)-C_1-C_{12}$ -烷基、 $-S(0)-C_2-C_{12}$ -烯基、 $-S(0)-C_2-C_{12}$ -炔基、 $-S(0)-C_3-C_{12}$ -环烷基、 $-S(0)$ -芳基、 $-S(0)$ -杂芳基、 $-S(0)$ -杂环烷基、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH-C_1-C_{12}$ -烷基、 $-SO_2NH-C_2-C_{12}$ -烯基、 $-SO_2NH-C_2-C_{12}$ -炔基、 $-SO_2NH-C_3-C_{12}$ -环烷基、 $-SO_2NH$ -芳基、 $-SO_2NH$ -杂芳基、 $-SO_2NH$ -杂环烷基、 $-NHSO_2-C_1-C_{12}$ -烷基、 $-NHSO_2-C_2-C_{12}$ -烯基、 $-NHSO_2-C_2-C_{12}$ -炔基、 $-NHSO_2-C_3-C_{12}$ -环烷基、 $-NHSO_2$ -芳基、 $-NHSO_2$ -杂芳基、 $-NHSO_2$ -杂环烷基、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2SO_2CH_3$ 、 $-$ 芳基、 $-$ 芳基烷基、 $-$ 杂芳基、 $-$ 杂芳基烷基、 $-$ 杂环烷基、 $-C_3-C_{12}$ -环烷基、聚烷氧烷基、聚烷氧基、 $-$ 甲氧基甲氧基、 $-$ 甲氧基乙氧基、 $-SH$ 、 $-S-C_1-C_{12}$ -烷基、 $-S-C_2-C_{12}$ -烯基、 $-S-C_2-C_{12}$ -炔基、 $-S-C_3-C_{12}$ -环烷基、 $-S$ -芳基、 $-S$ -杂芳基、 $-S$ -杂环烷基或甲硫基甲基。应该理解的是，芳基、杂芳基、烷基等可以被进一步取代。

[0165] 本发明所使用的术语“芳基烷基”指的是通过 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_6 烷基与母化合物相连的芳基。实例包括但不限于，苄基和苯乙基等。

[0166] 本发明所使用的术语“取代芳基烷基”指的是由一个、两个、三个或多个芳香族取代基取代的芳基烷基(如前文所定义)。

[0167] 本发明所使用的术语“杂芳基”指的是具有5到10个环原子的单环、双环或三环芳香自由基或芳香环，其中，至少一个环原子选自S、O和N；0个、1个或2个环原子是额外的杂原子，独立地选自S、O和N；剩余的环原子是碳，其中包含于环内的任何N或S可以被选择性地氧化。杂芳基包括但不限于，吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、恶唑

基、异恶唑基、噻二唑基、恶二唑基(oxadiazolyl)、苯硫基、呋喃基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并恶唑基、喹喔啉基等。芳杂环可以通过碳或杂原子连接至化学结构。

[0168] 本发明所使用的术语“取代杂芳基”指的是由一个、两个、三个或多个芳香族取代基取代的杂芳基(如前文所定义的)。

[0169] 本发明所使用的术语“环烷基”或“C₃-C₁₂-环烷基”表示通过除去单个氢原子，衍生自单环或双环饱和的碳环化合物的单价基团。实例包括但不限于，环丙基、环丁基、环戊基、环己基、双环[2.2.1]庚基和双环[2.2.2]辛基。

[0170] 本发明所使用的术语“取代C₃-C₁₂-环烷基”指的是由一个、两个、三个或多个脂肪族取代基取代的C₃-C₁₂-环烷基(如前文所定义)。

[0171] 本发明所使用的术语“杂环烷基”指的是非芳香族的5元、6元或7元环或二或三环基团稠合系统，其中(i)每环含有1至3个杂原子，该杂原子独立地选自氧、硫和氮，(ii)每个5元环有0至1个双键，及每个六元环有0至2个双键，(iii)氮和硫杂原子可以被选择性氧化，(iv)氮杂原子可以被选择性地季铵化，(v)以上所述的任何环可融合至苯环，及(vi)其余环原子是可选地被氨基取代的碳原子。代表性的杂环烷基包括但不限于，[1,3]二氧戊环、吡咯烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基、恶唑烷基、异恶唑烷基、吗啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基、喹喔啉基、哒嗪壬基(pyridazinonyl)和四氢呋喃基。

[0172] 本发明所使用的术语“取代杂环烷基”指的是由一个、两个、三个或多个脂肪族取代基取代的杂环烷基(如前文所定义)。

[0173] 本发明所使用的术语“杂芳基烷基”指的是通过C₁-C₃烷基或C₁-C₆烷基连接至母化合物的杂芳基。实例包括但不限于，吡啶甲基和吡啶乙基等。

[0174] 本发明所使用的术语“取代杂芳基烷基”指的是由一个、两个、三个或多个芳香族取代基独立取代的杂芳基烷基(如前文所定义)。

[0175] 本发明所使用的术语“C₁-C₃烷基氨基”指的是通过氮原子连接至母分子部分的一个或两个C₁-C₃烷基(如前文所定义)。C₁-C₃烷基氨基的实例包括但不限于，甲氨基、二甲氨基、乙氨基、二乙氨基和丙氨基。

[0176] 术语“烷基氨基”指的是具有-NH(C₁-C₁₂-烷基)结构的基团，其中C₁-C₁₂-烷基和前文所定义的一样。

[0177] 术语“二烷基氨基”指的是具有-N(C₁-C₁₂-烷基)(C₁-C₁₂-烷基)结构的基团，其中C₁-C₁₂-烷基和前文所定义的一样。二烷基氨基的实例包括但不限于，二甲氨基、二乙氨基、甲基乙基氨基、哌啶基等。

[0178] 术语“烷氧羰基”代表通过羰基(例如，甲氧羰基、乙氧羰基等)连接至母分子部分的酯基(即，烷氧基)。

[0179] 本发明所使用的术语“甲醛”指的是式-CHO的基团。

[0180] 本发明所使用的术语“羧基”指的是式-COOH的基团。

[0181] 本发明所使用的术语“甲酰胺”指的是式-C(=O)NH(C₁-C₁₂-烷基)或-C(=O)N(C₁-C₁₂-烷基)(C₁-C₁₂-烷基)、-C(=O)NH₂、-NHC(=O)(C₁-C₁₂-烷基)、(C₁-C₁₂-烷基)C(=O)(C₁-C₁₂-烷基)等的基团。

[0182] 本发明所使用的术语“药学上可接受的盐”包括酸加成盐和碱加成盐。这样的盐可以由常规方法形成，例如，通过标准技术(例如，在真空中或冷冻干燥法)，由本发明的化合

物的游离酸或游离碱形式与一个或多个当量的适当的酸或碱,任选地在溶剂或盐不溶于其中的媒介中反应,然后除去所述溶剂或所述媒介。盐也可以通过使用合适的离子交换树脂,将本发明的盐形式化合物的反离子与另一个反离子交换而制备。

[0183] 在本发明说明书的上下文中,术语“治疗”也包括“预防”,除非有相反的具体的说明。在本发明的上下文中,术语“治疗”进一步包括施用有效量的本发明化合物,以缓解已存在的疾病状态、急性或慢性的,或复发病症。这个定义还包括防止复发病症的预防性疗法和慢性紊乱的持续性疗法。

[0184] 本发明的化合物可以以常规药物组合物的形式通过任何途径施用,包括口服、肌肉注射、皮下给药、局部给药、鼻内给药、腹腔给药、胸内给药(*intrathoracially*)、静脉注射、硬膜外给药、鞘内给药、脑室内给药和注射到关节。

[0185] 在本发明的一个实施例中,给药途径可以是局部给药。

[0186] 在确定最适合特定的病人的个人疗法和剂量水平时,剂量取决于给药途径、疾病的严重程度、病人的年龄和体重及主治医师通常考虑的其它因素。

[0187] 为由本发明的化合物制备药物组合物,惰性的药学上可接受的载体可以是固体的或液体的。固体形式的制剂包括粉末、片剂、可分散的颗粒、胶囊、扁囊剂和栓剂。

[0188] 固体载体可以是一种或多种物质,其也可以作为稀释剂、调味剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、粘结剂或片剂崩解剂,它也可以是胶囊材料。

[0189] 在粉末中,载体是与本发明的细分的化合物或活性组分混合的细分的固体。在片剂中,活性组分与具有必要的结合特性的载体以合适的比例混合,且压制成所需的形状和大小。

[0190] 对于制备栓剂组合物,首先将低熔点的蜡(例如,脂肪酸甘油酯与可可油的混合物)融化,再将活性成分分散在其中,通过例如,搅拌。接着将熔化均匀的混合物倒入大小方便的模具中,使其冷却和凝固。

[0191] 合适的载体是碳酸镁、硬脂酸镁、滑石粉、乳糖、糖、果胶、糊精、淀粉、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点的蜡、可可油等。

[0192] 术语“组合物”也打算包括活性组分与胶囊材料的配方,该胶囊材料作为提供胶囊的载体,活性组分(有或没有其它载体)在其中被与其相联系的载体包围。同样地,也包括扁囊剂。

[0193] 片剂、粉末、扁囊剂和胶囊可以被用做为适合口服给药的固体剂型。

[0194] 液体形式的组合物包括溶液、悬浮液和乳液。例如,活性化合物的无菌水或丙二醇溶液是适合肠胃外给药的液体药剂。液体组合物也可以在溶液中在聚乙二醇水溶液中配制。

[0195] 用于口服给药的水溶液可以通过将活性组分溶解于水中和根据需要添加合适的着色剂、调味剂、稳定剂和增稠剂而制备。用于口服使用的水溶液可以通过将细分的活性组分和粘性材料(例如,天然合成树胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠)和其它制药配方领域已知的悬浮剂分散于水中而制备。

[0196] 根据给药方式,根据本发明的一个实施例的药物组合物包括0.05%至99%重量(重量百分比)的本发明的化合物,根据一个可选的实施例,包括0.10%至50%重量的本发明的化合物,所有的重量百分比是以总的组合物为基础。

[0197] 本发明的用于实践的治疗有效量可以通过使用已知的标准(包括年龄、体重和个体患者的反应)测定,由本领域技术人员在接受治疗或预防的疾病中的语境中进行理解。

[0198] 上述的包括依据本发明的化合物的制药组合物的主题被类似地应用于包括依据本发明的组合的制药组合物。

[0199] 本发明的另一个对象是如上文所公开的用于医药的化合物。

[0200] 本发明的另一个对象是一药物制剂,包括如上文所公开的化合物与药学上可接受的佐剂、稀释剂和/或载体混合。

[0201] 所预期的是,在此所描述的任何方法或组合物可以实现关于此处所描述的任何其它方法或组合物。

[0202] 当与术语“包括”一块使用于权利要求书和/或说明书中时,词语“一(a)”或“一(an)”指的是“一个(one)”,但其也与“一个或多个”、“至少一个”和“一个或多于一个”的意思相一致。

[0203] 当与以下的描述和附图结合考虑时,本发明的这些和其它实施例将会得到更好的领会与理解。然而,应该理解的是,表明本发明的不同实施例和它的许多具体细节的以下描述是提供用于说明,而不是限制。在不偏离本发明的精神下,在本发明范围内可以做许多替换、修改、添加和/或重组,本发明包括所有这样的替换、修改、添加和/或重组。

[0204] 实例

[0205] KLK7抑制剂测试

[0206] 底物: (MeO-Suc-Arg-Pro-Tyr-pNA)、醋酸盐、Peptide international, 批号# 906841,之前命名为S-2586

[0207] 酶: 0.62mg/ml活性人KLK7 (SCCE), 溶于0.3M NaCl, 10mM NaAc, pH4

[0208] 缓冲液: 10mM磷酸钠、0.5M NaCl, pH7.2

[0209] 将150μl溶于缓冲液中的底物(2.5mM)添加到96孔板(F8Polysorp Unfra,Nunc cat.no.469957)中。将10μl DMSO添加入空白孔及对照孔。

[0210] 将10μl溶于DMSO中的物质添加入孔中,使终浓度为20μM、10μM、5μM、2.5μM、1.25μM、0.625μM、0.3125μM和0.15625μM。

[0211] 将40μl活性KLK7 (SCCE) (在活性缓冲液中稀释至12.5μg/ml) 添加入除了空白以外的所有孔中,空白中添加入活性缓冲液。

[0212] 添加SCCE后,立即将板转移至Spectramax 250酶标仪(Molecular Devices),当释放pNa时,测定在37℃,405nm下的吸光度15min,每30s读数一次,以测定酶活力(V)。

[0213] 计算每个样品的平均值V(对于该物质,n=2,对于对照,n=4)。总活力的V%值的计算如下:(V_{抑制剂}/V_{对照}(无抑制剂)) × 100。

[0214] 在originPro中绘图和计算。

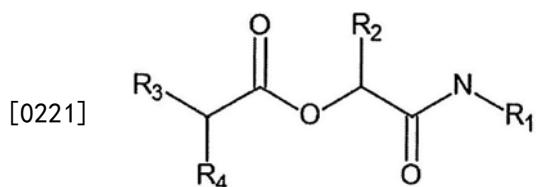
[0215] 将总活力(y) %与log[抑制剂](log x)对比绘图,剂量响应的函数

[0216] $y = A_1 + (A_2 - A_1) / (1 + 10^{((LOG(x_0) - x) * p)})$ 拟合至曲线,

[0217] 其中,A1=底部平台(bottom plateau),A2=顶部平台(top plateau),x0=EC₅₀及p=斜率(hill slope)。通过设定y=50,解出x后,计算IC₅₀浓度。采用IC₅₀值确定本发明的KLK7抑制剂。

[0218] 结果列于表1中。

[0219] 表1

[0220] 式I化合物的IC₅₀值

式 I

[0222] 其中R₁、R₂、R₃和R₄定义如下表1。

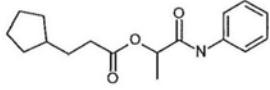
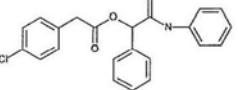
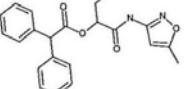
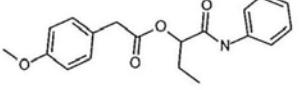
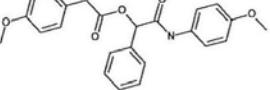
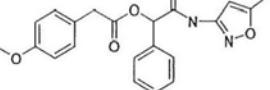
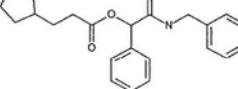
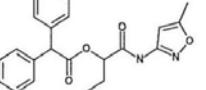
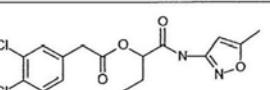
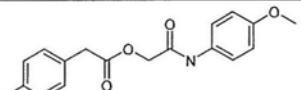
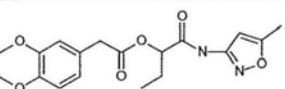
[0223]

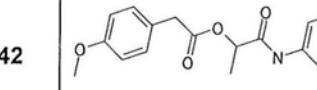
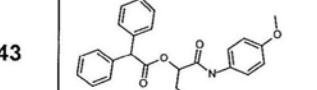
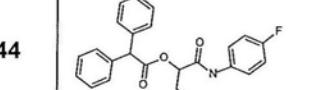
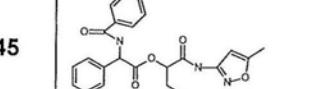
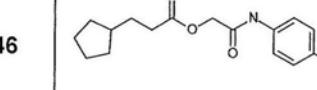
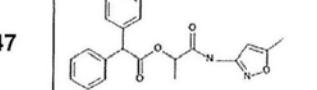
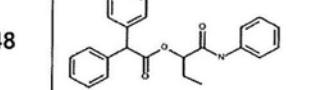
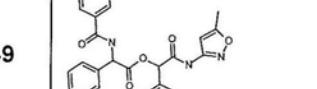
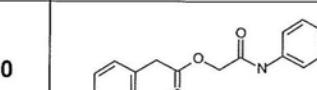
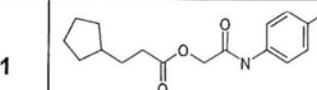
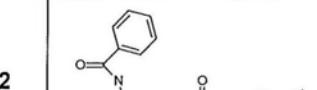
化合物	结构	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	IC ₅₀ (μM)
1		5-甲基-3-异恶唑基-	-甲基	4-氯苯基-	-H	0.039
2		4-氟苯基-	-甲基	4-氯苯基-	-H	0.07
3		5-甲基-3-异恶唑基-	-乙基	4-氯苯基-	-H	0.08
4		4-甲氧基苯基-	-甲基	4-氯苯基-	-H	0.08
5		-苯基	-甲基	4-氯苯基-	-H	0.09
6		4-甲氧基苯基-	-乙基	4-氯苯基-	-H	0.12
7		5-甲基-3-异恶唑基-	-甲基	4-甲氧基苯基	-H	0.13
8		4-氟苯基-	-乙基	4-氯苯基-	-H	0.14

[0224]

化合物	结构	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	IC ₅₀ (μM)
9		-苯基	-乙基	4-氯苯基-	-H	0.15
10		4-甲氧基苯基-	-甲基	环戊基甲基-	-H	0.15
11		4-甲氧基苯基-	-乙基	环戊基甲基-	-H	0.15
12		5-甲基-3-异恶唑基-	-乙基	4-甲氧基苯基-	-H	0.15
13		4-甲氧基苯基-	-苯基	4-氯苯基-	-H	0.17
14		5-甲基-3-异恶唑基-	-甲基	环戊基甲基-	-H	0.18
15		4-甲氧基苯基-	-甲基	4-甲氧基苯基-	-H	0.18
16		5-甲基-3-异恶唑基-	-乙基	环戊基甲基-	-H	0.19
17		5-甲基-3-异恶唑基-	-苯基	4-氯苯基-	-H	0.19
18		5-甲基-3-异恶唑基-	-丙基	-苯基	-苯基	0.22
19		4-甲氧基苯基-	-苯基	环戊基甲基-	-H	0.23

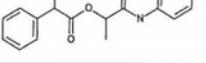
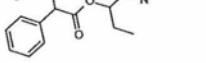
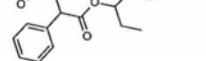
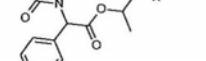
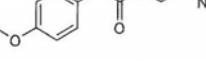
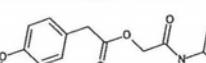
化合物	结构	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	IC ₅₀ (μM)	
20		5-甲基-3-异恶唑基-	-苯基	环戊基甲基-	-H	0.23	
21		-苯基	-甲基	4-甲氧基苯基	-H	0.26	
22		4-氟苯基-	-甲基	环戊基甲基-	-H	0.26	
23		5-甲基-3-异恶唑基-	-乙基	4-甲氧基苯基	-H	0.27	
24		4-甲氧基苯基-	-乙基	4-甲氧基苯基	-H	0.28	
[0225]	25		4-氟苯基-	-乙基	环戊基甲基-	-H	0.31
	26		5-甲基-3-异恶唑基-	-乙基	1, 3-苯并二氧戊环基-	-H	0.32
	27		5-甲基-3-异恶唑基-	-丁基	-苯基	-苯基	0.33
	28		5-甲基-3-异恶唑基-	-乙基	-苯基	-苯基	0.34
	29		4-氟苯基-	-苯基	4-氯苯基-	-H	0.35
	30		4-氟苯基-	-乙基	4-甲氧基苯基-	-H	0.36

化合物	结构	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	IC ₅₀ (μM)
31		-苯基	-甲基	环戊基 甲基-	-H	0.37
32		-苯基	-苯基	4-氯苯基-	-H	0.38
33		5-甲基-3- 异恶唑基-	-乙基	-苯基	-苯基	0.39
34		-苯基	-乙基	4-甲氧基 苯基-	-H	0.39
35		4-甲氧基 苯基-	-苯基	4-甲氧基 苯基-	-H	0.41
[0226]						
36		5-甲基-3- 异恶唑基-	-苯基	4-甲氧基 苯基-	-H	0.43
37		-苯基	-苯基	环戊基 甲基-	-H	0.46
38		5-甲基-3- 异恶唑基-	甲氧基- 丙基-	-苯基	-苯基	0.47
39		5-甲基-3- 异恶唑基-	-乙基	3, 4-二氯 苯基-	-H	0.48
40		4-甲氧基 苯基-	-H	4-氯苯基-	-H	0.55
41		5-甲基-3- 异恶唑基-	-乙基	3, 4-二甲氧 基苯基-	-H	0.58

化合物	结构	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	IC ₅₀ (μM)	
42		4-氟苯基-	-甲基	4-甲氧基苯基-	-H	0.59	
43		4-甲氧基苯基-	-乙基	-苯基	-苯基	0.63	
44		4-氟苯基-	-乙基	-苯基	-苯基	0.64	
45		5-甲基-3-异恶唑基-	-乙基	苯甲酰胺基	-苯基	0.66	
46		4-甲氧基苯基-	-H	环戊基甲基-	-H	0.69	
[0227]	47		5-甲基-3-异恶唑基-	-甲基	-苯基	-苯基	0.74
	48		-苯基	-乙基	-苯基	-苯基	0.76
	49		5-甲基-3-异恶唑基-	-苯基	苯甲酰胺基	-苯基	0.78
	50		4-氟苯基-	-H	4-氯苯基-	-H	0.79
	51		4-氟苯基-	-H	环戊基甲基-	-H	0.83
	52		5-甲基-3-异恶唑基-	-甲基	-苯甲酰胺基	-苯基	0.95

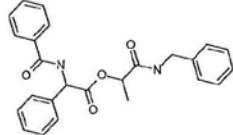
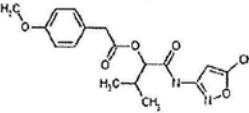
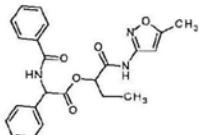
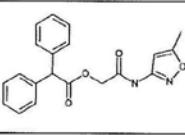
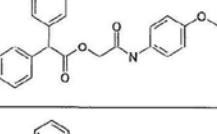
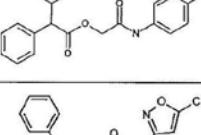
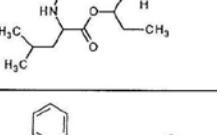
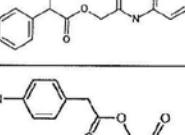
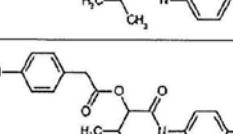
[0228]

化合物	结构	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	IC ₅₀ (μM)
53		-苯基	-甲基	-苯基	-苯基	1.10
54		5-甲基-3-异恶唑基-	-苯基	-苯基	-苯基	1.1
55		-苯基	-H	环戊基 甲基-	-H	1.11
56		4-氟苯基-	-苯基	4-甲氧基 苯基-	-H	1.17
57		4-甲氧基 苯基-	-甲基	-苯基	-苯基	1.18
58		5-甲基-3-异恶唑基-	-H	环戊基 甲基-	-H	1.20
59		4-甲氧基 苯基-	-H	-苯甲酰胺基	-苯基	1.23
60		5-甲基-3-异恶唑基-	-H	-苯甲酰胺基	-苯基	1.47
61		4-氟苯基-	-H	-苯甲酰胺基	-苯基	1.51
62		-苯基	-H	-苯甲酰胺基	-苯基	1.56

化合物	结构	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	IC50 (μM)
63		4-氟苯基-	-甲基	-苯基	-苯基	1.62
64		4-甲氧基苯基-	-乙基	-苯甲酰胺基	-苯基	1.7
65		4-氟苯基-	-乙基	-苯甲酰胺基	-苯基	1.79
66		-苯基	-甲基	-苯甲酰胺基	-苯基	1.85
67		4-氟苯基-	-H	4-甲氧基苯基-	-H	2.28
68		4-甲氧基苯基-	-H	4-甲氧基苯基-	-H	2.31
69		5-甲基-3-异恶唑基-	-H	环戊基甲基-	-H	2.7
70		5-甲基-3-异恶唑基-	-异丙基	4-氯苯基-	-H	2.7
71		4-甲氧基苯基-	-甲基	-苯甲酰胺基	-苯基	2.76
72		5-甲基-3-异恶唑基-	-异丙基	环戊基甲基-	-H	2.78

[0230]

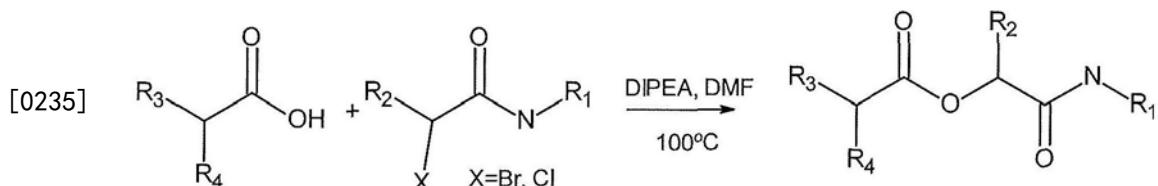
化合物	结构	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	IC ₅₀ (μM)
73		5-甲基-3-异恶唑基-	-H	4-氯苯基-	-H	2.9
74		5-甲基-3-异恶唑基-	-H	4-甲氧基苯基-	-H	3.05
75		5-甲基-3-异恶唑基-	-异丙基	-苯甲酰胺基	-苯基	3.26
76		-苯基	-苯基	-苯甲酰胺基	-苯基	3.34
77		-苯基	-H	4-甲氧基苯基-	-H	3.89
78		4-甲氧基苯基-	-苯基	-苯基	-苯基	4.33
79		5-甲基-3-异恶唑基-	-异丙基	-苯基	-苯基	4.56
80		5-甲基-3-异恶唑基-	-H	-苯基	-苯基	4.70
81		5-甲基-3-异恶唑基	-H	4-氯苯基-	-H	5.0
82		5-甲基-3-异恶唑基-	-乙基	-苯甲酰胺基	2-甲磺酰基乙基-	5.5

化合物	结构	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	IC ₅₀ (μM)	
[0231]	83		-苯基	-甲基	-苯甲酰胺基	-苯基	5.89
	84		5-甲基-3-异恶唑基-	-异丙基	4-甲氧基苯基-	-H	6.25
	85		5-甲基-3-异恶唑基-	-乙基	-苯甲酰胺基	-苯基	6.43
	86		5-甲基-3-异恶唑基-	-H	-苯基	-苯基	6.64
	87		4-甲氧基苯基-	-H	-苯基	-苯基	7.39
	88		4-氟苯基-	-H	-苯基	-苯基	8.49
	89		5-甲基-3-异恶唑基-	-乙基	-苯甲酰胺基	-异丁基	9.1
	90		-苯基	-H	-苯基	-苯基	11.2
	91		-苯基	-异丙基	4-氯苯基-	-H	4.1
	92		4-甲氧基苯基-	-异丙基	4-氯苯基-	-H	3.8

化合物	结构	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	IC ₅₀ (μM)
[0232]	93 	-苯基	-异丙基	-苯甲酰胺基	-苯基	2.3
	94 	-苯基	-异丙基	4-甲氧基苯基-	-H	3.6
	95 	4-甲氧基苯基-	-异丙基	-苯甲酰胺基	-苯基	6.3
	96 	4-氟苯基-	-异丙基	-苯甲酰胺基	-苯基	3.7

[0233] 一般合成过程

[0234] 在圆底烧瓶中装入相应的酸A (3.6mmol)、DIPEA (3.6mmol) 和DMF (1mL)。在搅拌下添加入适当的2-溴代-或2-氯代-取代乙酰胺B (3.0mmol)。将所得的混合物在100℃下搅拌2h。然后将其冷却至环境温度，倒入NaHCO₃溶液 (2%，7mL) 中。油性产品在环境温度下保持(2-5h)后凝固，将沉淀物滤出，用NaHCO₃溶液 (2%，2×7mL)、2-丙醇和水的混合物 (1:1, 7mL)、水 (7mL) 洗涤，干燥。粗物质从异丙醇中重结晶。



[0236] 实例1

[0237] [1-甲基-2-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基]-2-氧-乙基]2-(4-氯苯基) 醋酸盐

[0238] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆+CCl₄) δppm: 1.43 (3H, d, J=6.4Hz, CH₃) , 2.38 (3H, s, CH₃) , 3.69 (2H, m, CH₂) , 5.09 (1H, q, J=6.4Hz, OCH) , 6.60 (1H, s, 异恶唑) , 7.27 (4H, s, Ar) , 10.89 (4H, br s, NH) 。

[0239] 实例3

[0240] 1-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基甲酰基]丙基2-(4-氯苯基) 醋酸盐

[0241] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆+CCl₄) δppm: 0.92 (3H, t, J=7.2Hz, CH₃) , 1.81 (2H, m, CH₂) , 2.38 (3H, s, CH₃) , 3.70 (2H, s, CH₂) , 4.94 (1H, m, OCH) , 6.61 (1H, s, 异恶唑) , 7.27 (4H, s, Ar) , 10.93 (1H, br s, NH) 。

[0242] 实例4

[0243] [2-(4-甲氧苯胺基)-1-甲基-2-氧-乙基]2-(4-氯苯基) 醋酸盐

[0244] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) 图1

- [0245] 实例6
[0246] 1-[(4-甲氧基苯基) 氨基甲酰基]丙基2-(4-氯苯基)醋酸盐
[0247] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) 图2
[0248] 实例7
[0249] [1-甲基-2-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基]-2-氧-乙基]2-(4-甲氧基苯基)醋酸盐
[0250] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆+CCl₄) δ ppm: 1.42 (3H, d, J=6.8Hz, CH₃) , 2.38 (3H, s, CH₃) , 3.60 (2H, s, CH₂) , 3.75 (3H, s, OCH₃) , 5.05 (1H, q, J=6.8Hz, OCH) , 6.61 (1H, s, 异恶唑) , 6.79 (2H, d, J=8.4Hz, Ar) , 7.15 (2H, d, J=8.4Hz, Ar) , 10.93 (1H, br s, NH) 。
[0251] 实例8
[0252] 1-[(4-氟苯基) 氨基甲酰基]丙基2-(4-氯苯基)醋酸盐
[0253] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) 图3
[0254] 实例9
[0255] 1-(苯氨基甲酰基)丙基2-(4-氯苯基)醋酸盐
[0256] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO) 图4
[0257] 实例10
[0258] [2-(4-甲氧苯胺基)-1-甲基-2-氧-乙基]3-环戊基丙酸
[0259] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) 图5
[0260] 实例11
[0261] 1-[(4-甲氧基苯基) 氨基甲酰基]丙基3-环戊基丙酸
[0262] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆+CCl₄) 图6
[0263] 实例13
[0264] [2-(4-甲氧苯胺基)-2-氧-1-苯基-乙基]2-(4-氯苯基)醋酸盐
[0265] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) 图7
[0266] 实例14
[0267] [1-甲基-2-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基]-2-氧-乙基]3-环戊基丙酸
[0268] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) 图8
[0269] 实例15
[0270] [2-(4-甲氧苯胺基)-1-甲基-2-氧-乙基]2-(4-甲氧基苯基)醋酸盐
[0271] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) 图9
[0272] 实例16
[0273] 1-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基甲酰基]丙基3-环戊基丙酸
[0274] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) 图10
[0275] 实例19
[0276] [2-(4-甲氧苯胺基)-2-氧-1-苯基-乙基]3-环戊基丙酸
[0277] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) 图11
[0278] 实例20
[0279] [2-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基]-2-氧-1-苯基-乙基]3-环戊基丙酸
[0280] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) 图12
[0281] 实例23

- [0282] 1-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基甲酰基]丙基2-(4-甲氧基苯基)醋酸盐
 [0283] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆+CCl₄) 图13
- [0284] 实例24
 [0285] 1-[(4-甲氧基苯基) 氨基甲酰基]丙基2-(4-甲氧基苯基)醋酸盐
 [0286] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO) 图14
- [0287] 实例25
 [0288] 1-[(4-氟苯基) 氨基甲酰基]丙基3-环戊基丙酸
 [0289] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) 图15
- [0290] 实例30
 [0291] 1-[(4-氟苯基) 氨基甲酰基]丙基2-(4-甲氧基苯基)醋酸盐
 [0292] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) 图16
- [0293] 实例32
 [0294] (2-苯胺基-2-氧-1-苯基-乙基) 2-(4-氯苯基)醋酸盐
 [0295] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) 图17
- [0296] 实例35
 [0297] [2-(4-甲氧苯胺基)-2-氧-1-苯基-乙基]2-(4-甲氧基苯基)醋酸盐
 [0298] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆+CCl₄) δ ppm: 3.65–3.75 (5H, m, CH₂, OCH₃) , 3.76 (3H, s, OCH₃) , 5.98 (1H, s, OCH) , 6.76 (2H, d, J=8.0Hz, Ar) , 6.81 (2H, d, J=8.0Hz, Ar) , 7.21 (2H, d, J=8.0Hz, Ar) , 7.26–7.38 (3H, m, Ar) , 7.45 (2H, d, J=8.0Hz, Ar) , 7.53 (2H, d, J=6.8Hz, Ar) , 9.91 (1H, br s, NH) 。
- [0299] 实例36
 [0300] [2-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基]-2-氧-1-苯基-乙基]2-(4-甲氧基苯基)醋酸盐
 [0301] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) 图18
- [0302] 实例37
 [0303] [2-(苄氨基)-2-氧-1-苯基-乙基]3-环戊基丙酸
 [0304] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) 图19
- [0305] 实例42
 [0306] [2-(4-甲氧苯胺基)-2-氧-乙基]2-(4-氯苯基)醋酸盐
 [0307] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆+CCl₄) δ ppm: 1.44 (3H, d, J=6.8Hz, CH₃) , 3.63 (2H, m, CH₂) , 3.75 (3H, s, OCH₃) , 5.07 (1H, q, J=6.8Hz, CH) , 6.80 (2H, d, J=8.4Hz, Ar) , 6.96 (2H, m, Ar) , 7.18 (2H, d, J=8.4Hz, Ar) , 7.58 (2H, m, Ar) , 9.74 (1H, br s, NH) 。
- [0308] 实例44
 [0309] 1-[(4-氟苯基) 氨基甲酰基]丙基2,2-联苯醋酸盐
 [0310] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d₆+CCl₄) δ ppm: 0.87 (3H, t, J=7.5Hz, CH₃) , 1.82 (2H, m, CH₂) , 4.97 (1H, m, OCH) , 5.21 (1H, s, CH) , 6.99 (2H, m, Ar) , 7.18–7.38 (10H, m, Ar) , 7.59 (2H, m, Ar) , 9.87 (1H, br s, NH) 。
- [0311] 实例47
 [0312] [1-甲基-2-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基]-2-氧-乙基]2,2-联苯醋酸盐
 [0313] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆+CCl₄) δ ppm: 1.42 (3H, d, J=6.8Hz, CH₃) , 2.39 (3H, s,

CH₃) , 5.11 (1H, q, J=6.8Hz, OCH) , 5.16 (1H, s, CH) , 6.64 (1H, s, 异恶唑) , 7.15–7.35 (10H, m, Ar) , 11.01 (1H, s, NH) 。

[0314] 实例48

[0315] 1-(苯氨基甲酰)丙基2,2-联苯醋酸盐

[0316] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) 图20

[0317] 实例52

[0318] [1-甲基-2-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基]-2-氧-乙基]2-苯甲酰胺基-2-苯基-醋酸盐

[0319] ¹H-NMR (500MHz, DMSO) 图21

[0320] 实例60

[0321] [2-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基]-2-氧-乙基]2-苯甲酰胺基-2-苯基-醋酸盐

[0322] ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) 图22

[0323] 实例79

[0324] [2-甲基-1-[(5-甲基异恶唑-3-基) 氨基甲酰基]丙基]2,2-联苯醋酸盐

[0325] ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆+CCl₄) δppm: 0.75 (3H, d, J=6.5Hz, CH₃) , 0.78 (3H, d, J=6.5Hz, CH₃) , 2.09 (1H, m, CH) , 2.35 (3H, s, CH₃) , 4.83 (1H, d, J=5.0Hz, OCH) , 5.32 (1H, s, CH) , 6.61 (1H, s, 异恶唑) , 7.20–7.39 (10H, m, Ar) , 11.17 (1H, s, NH) 。

[0326] 实例94

[0327] [2-甲基-1-(苯氨基甲酰基)丙基]2-(4-甲氧基苯基)醋酸盐

[0328] ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆+CCl₄) δppm: 0.94 (6H, d, J=6.5Hz, CH₃) , 2.19 (1H, m, CH) , 3.66 (2H, m, CH₂) , 3.76 (3H, s, OCH₃) , 4.80 (1H, d, J=5.5Hz, OCH) , 6.81 (2H, d, J=8.5Hz, Ar) , 6.99 (1H, t, J=7.3Hz, Ar) , 7.18–7.26 (4H, m, Ar) , 7.56 (2H, d, J=8.0Hz, Ar) , 9.66 (1H, s, NH) 。

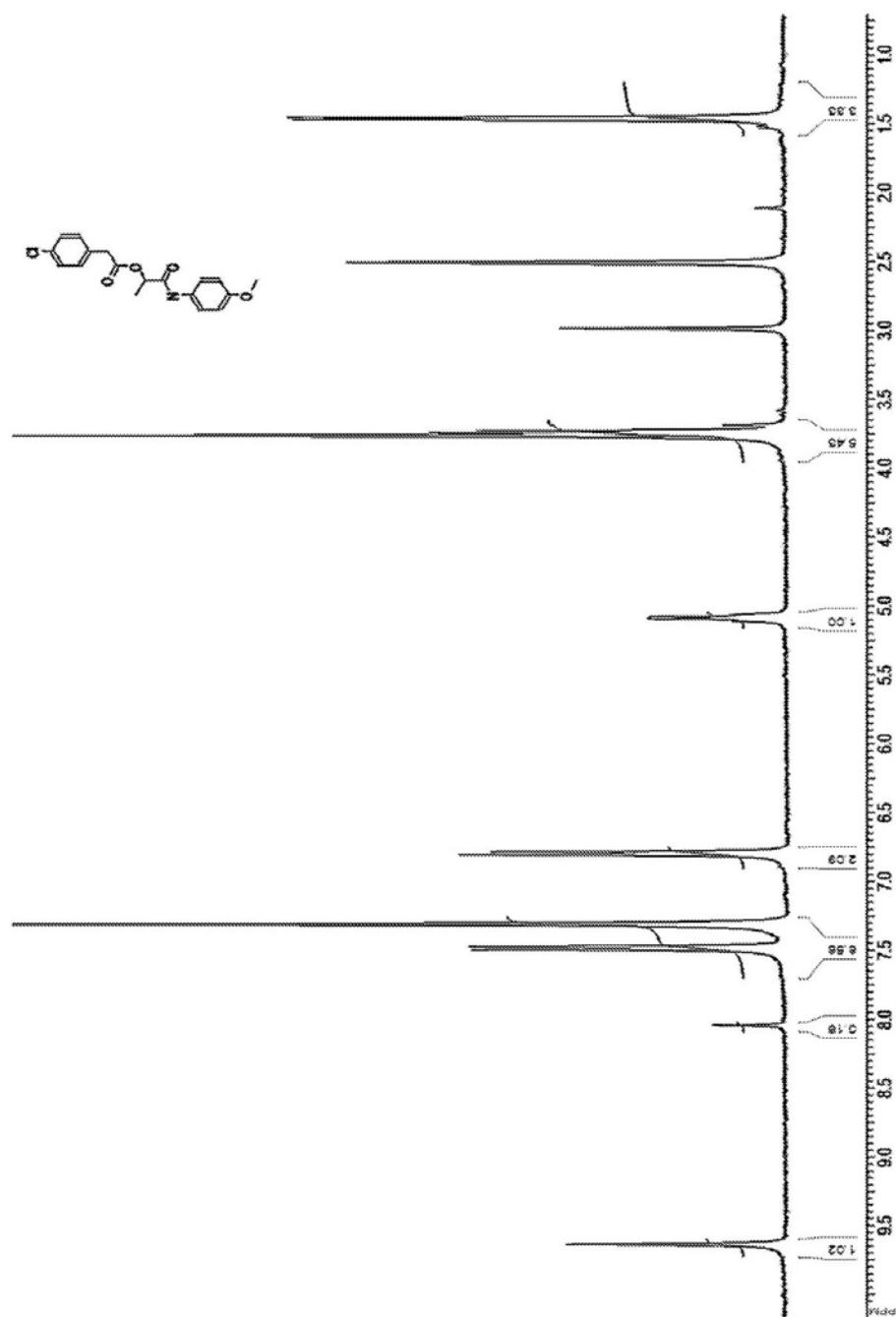


图1

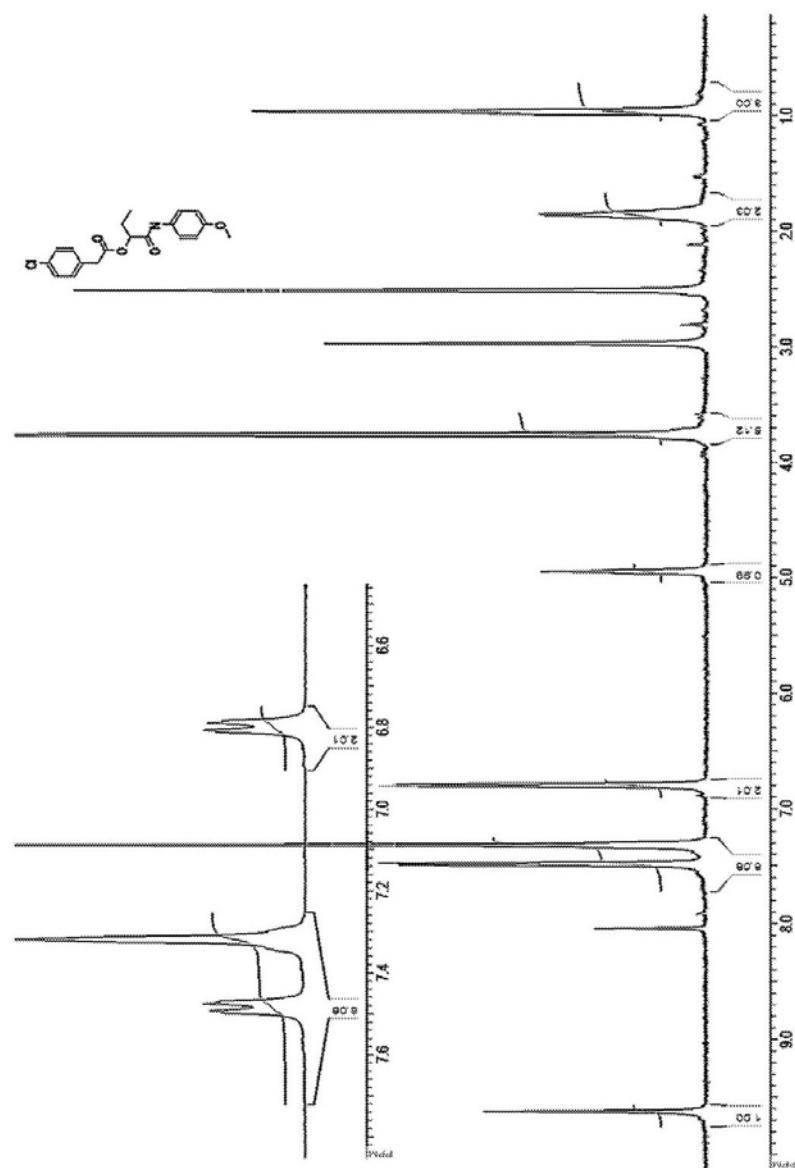


图2

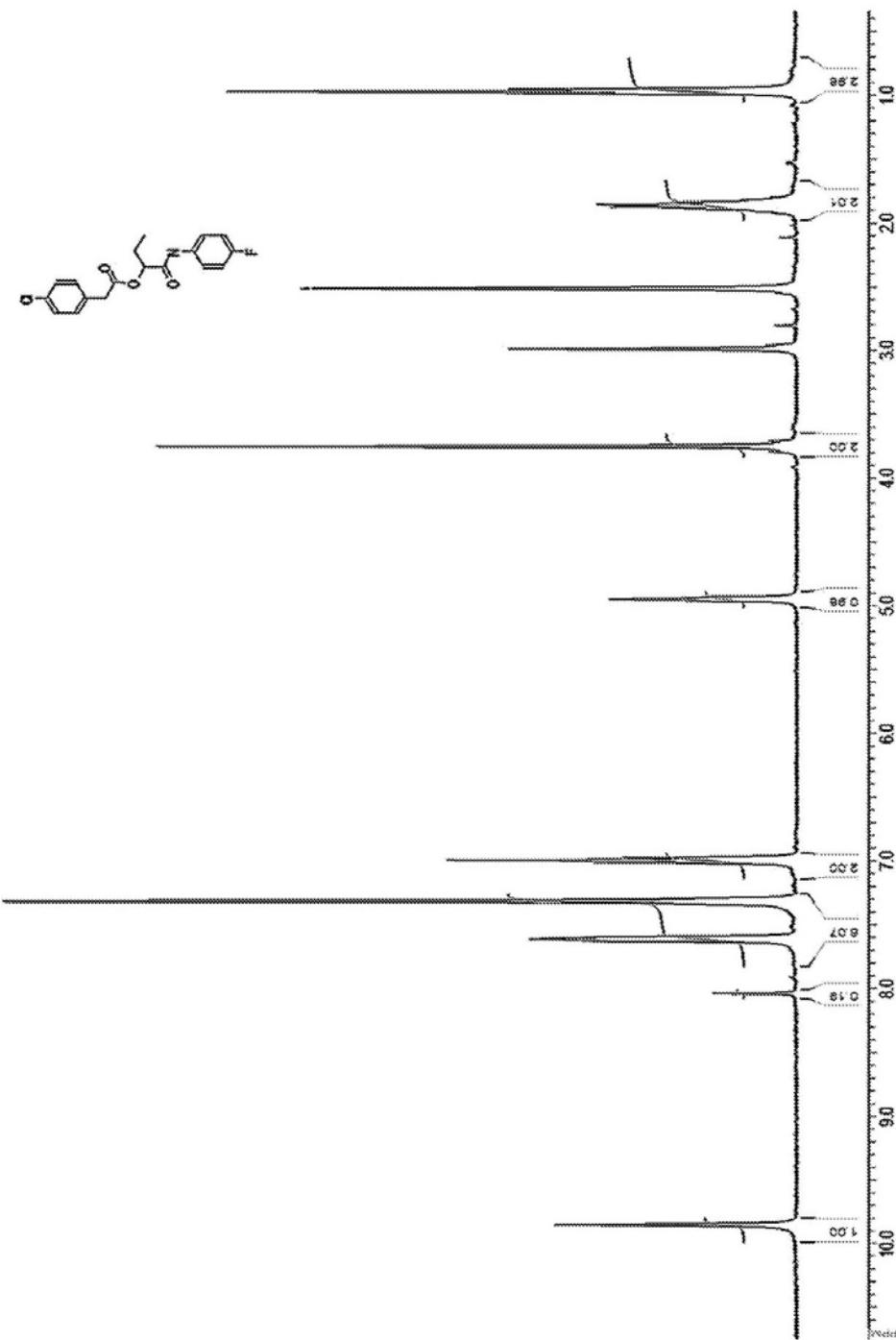


图3

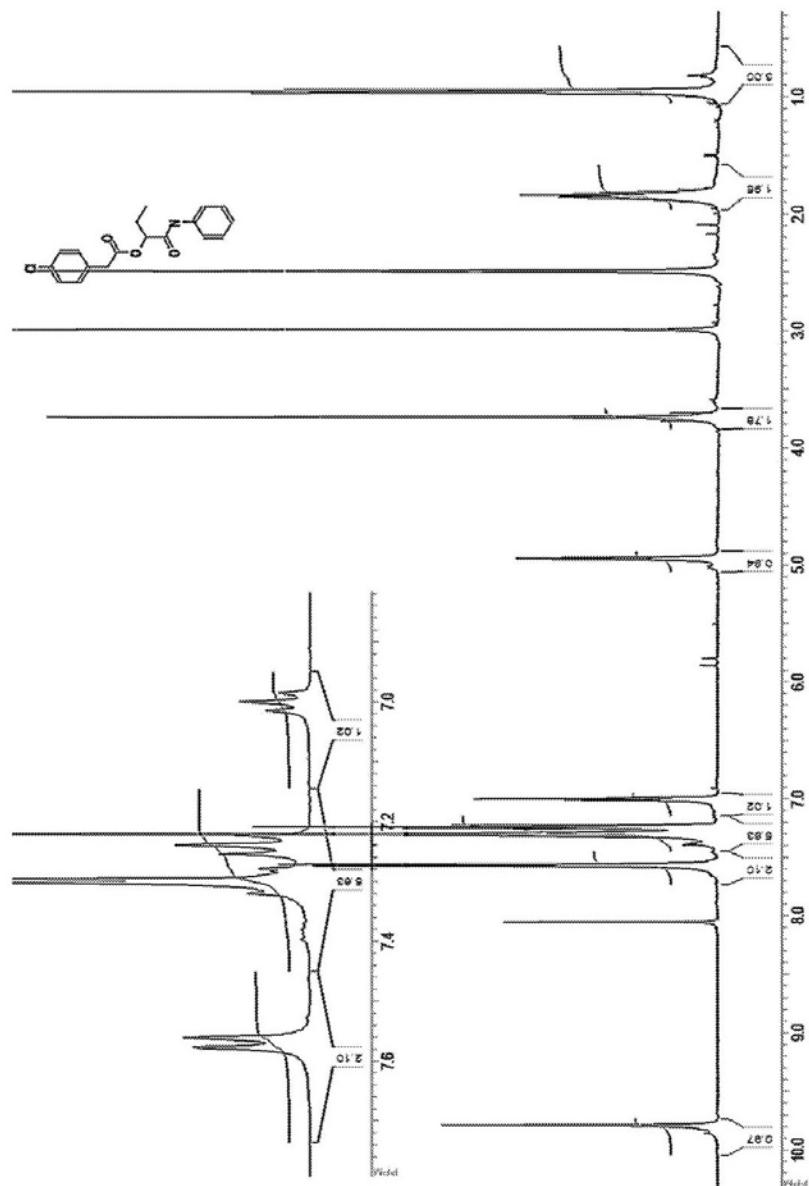


图4

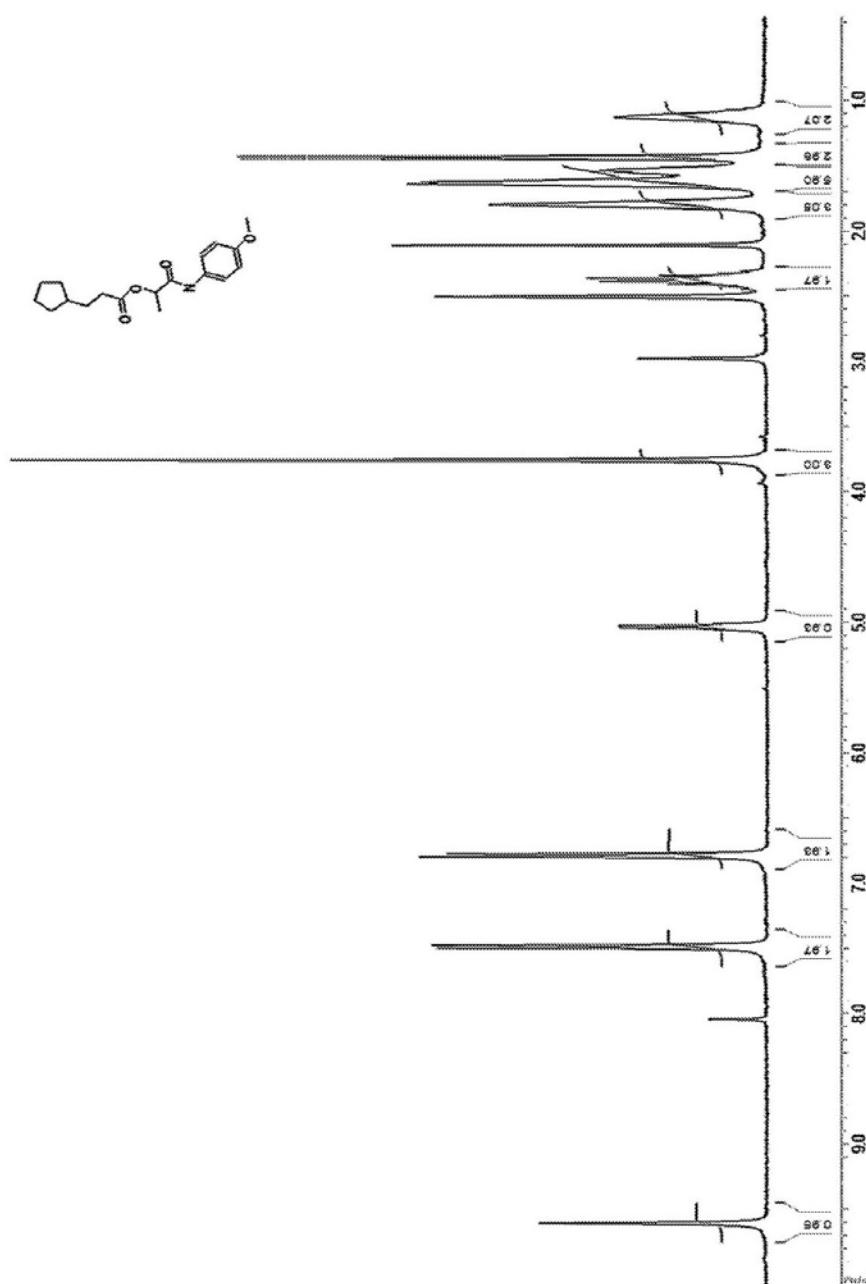


图5

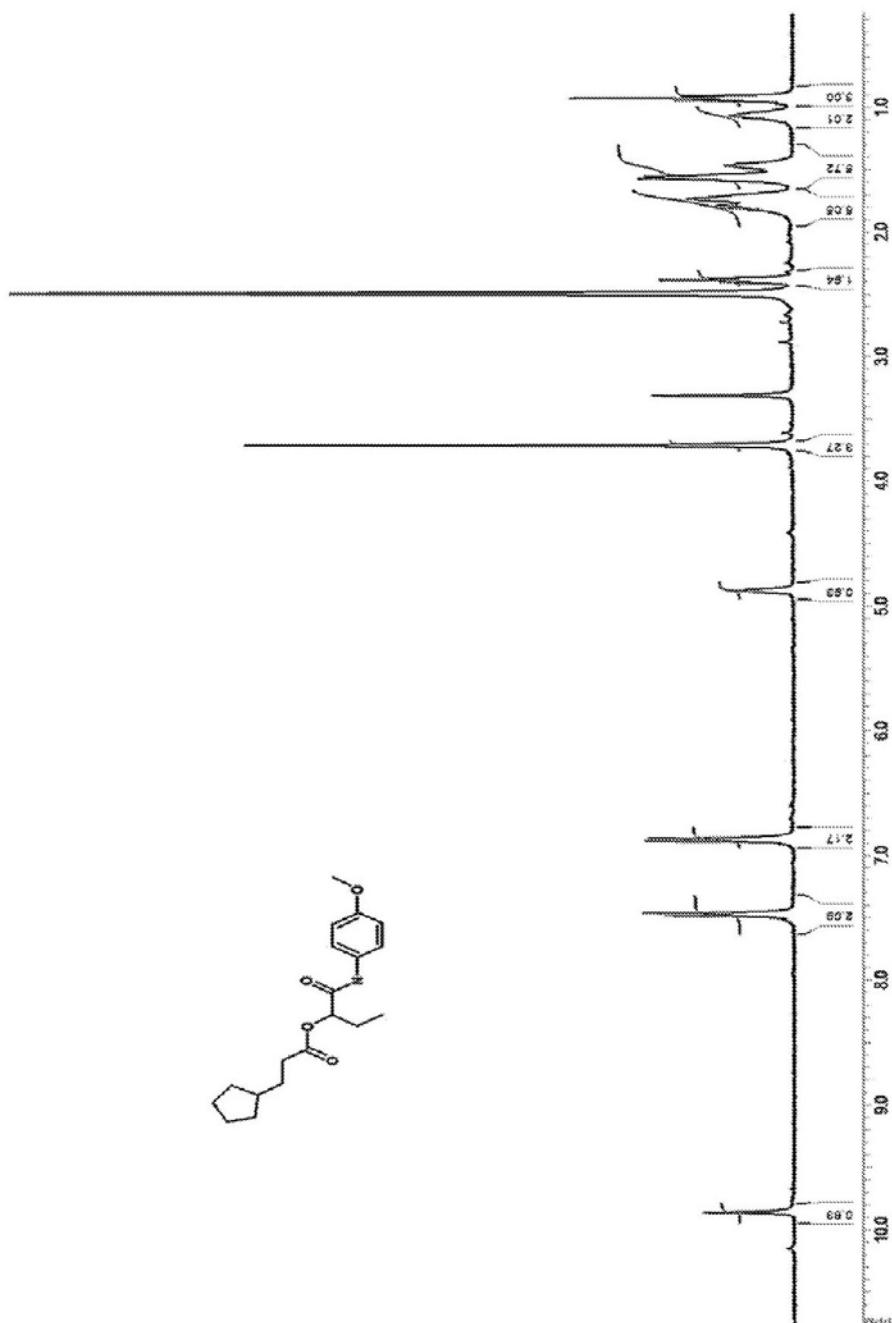


图6

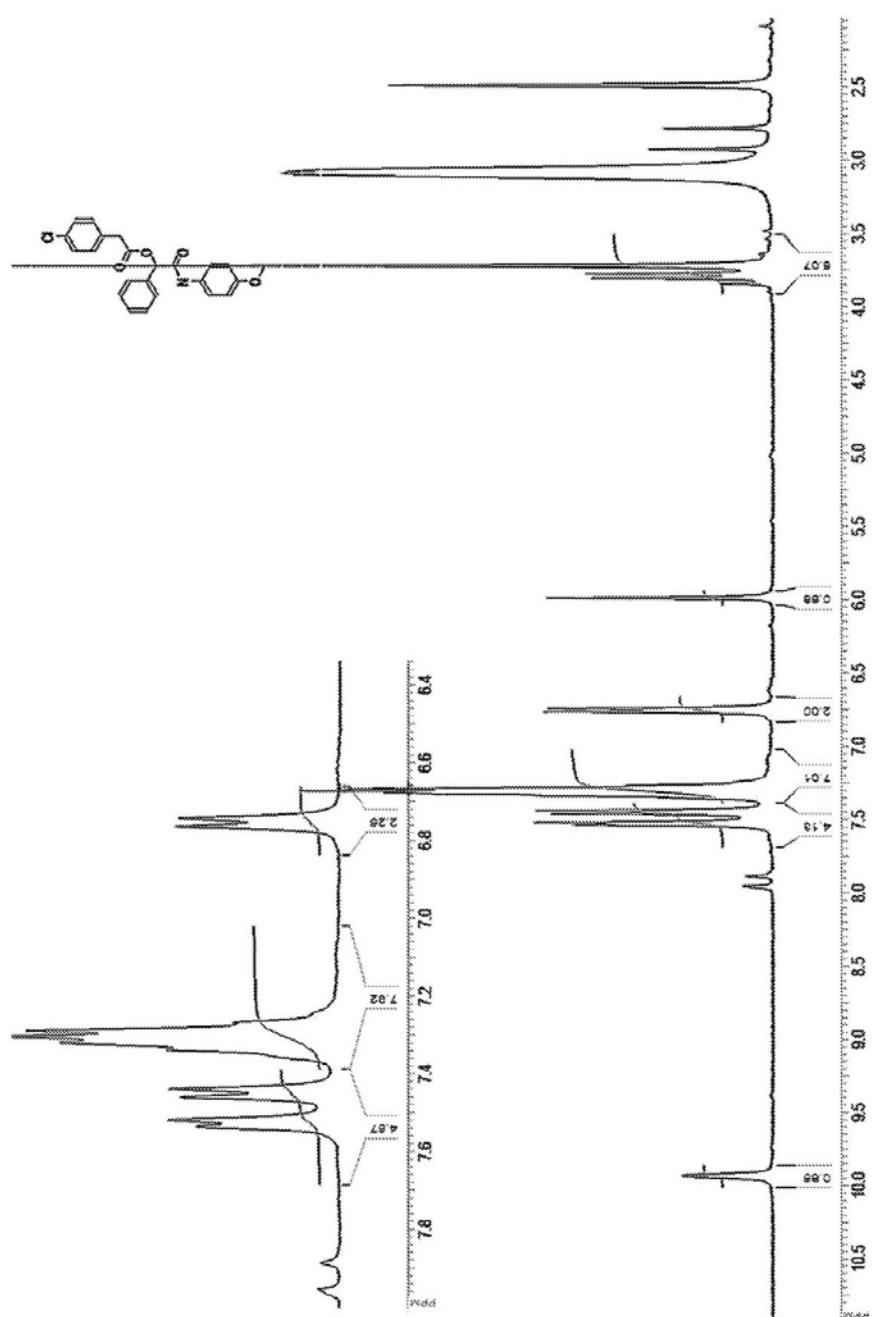


图7

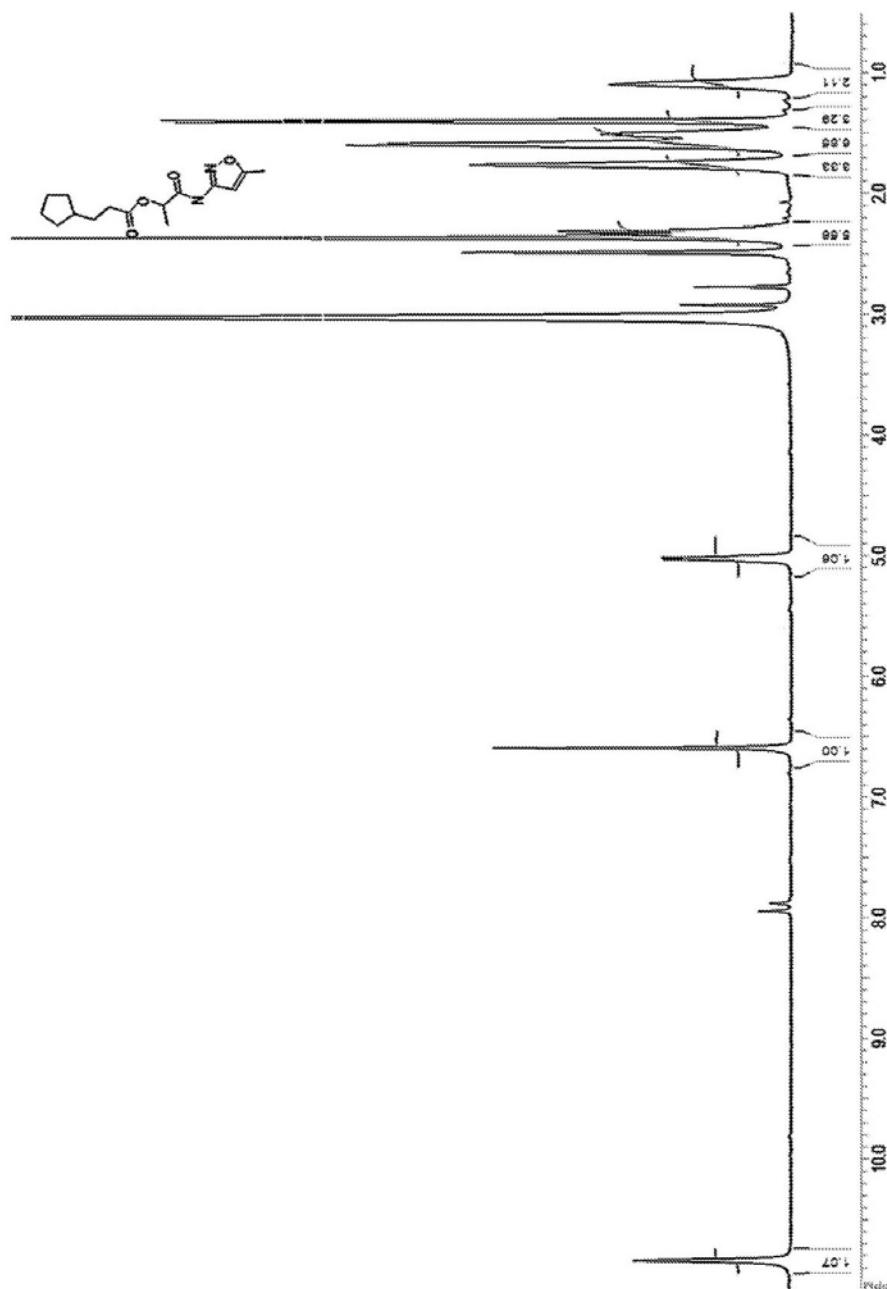


图8

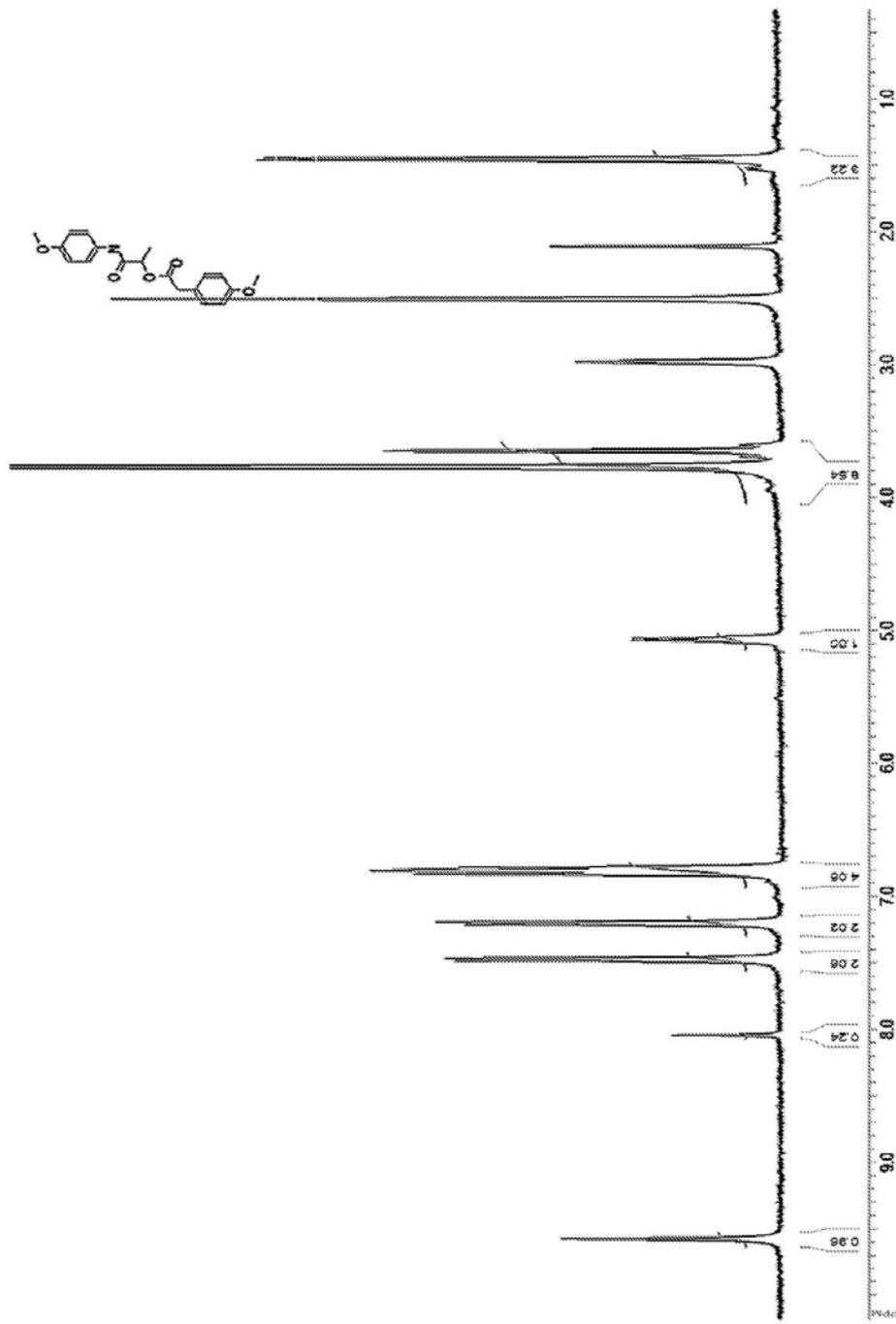


图9

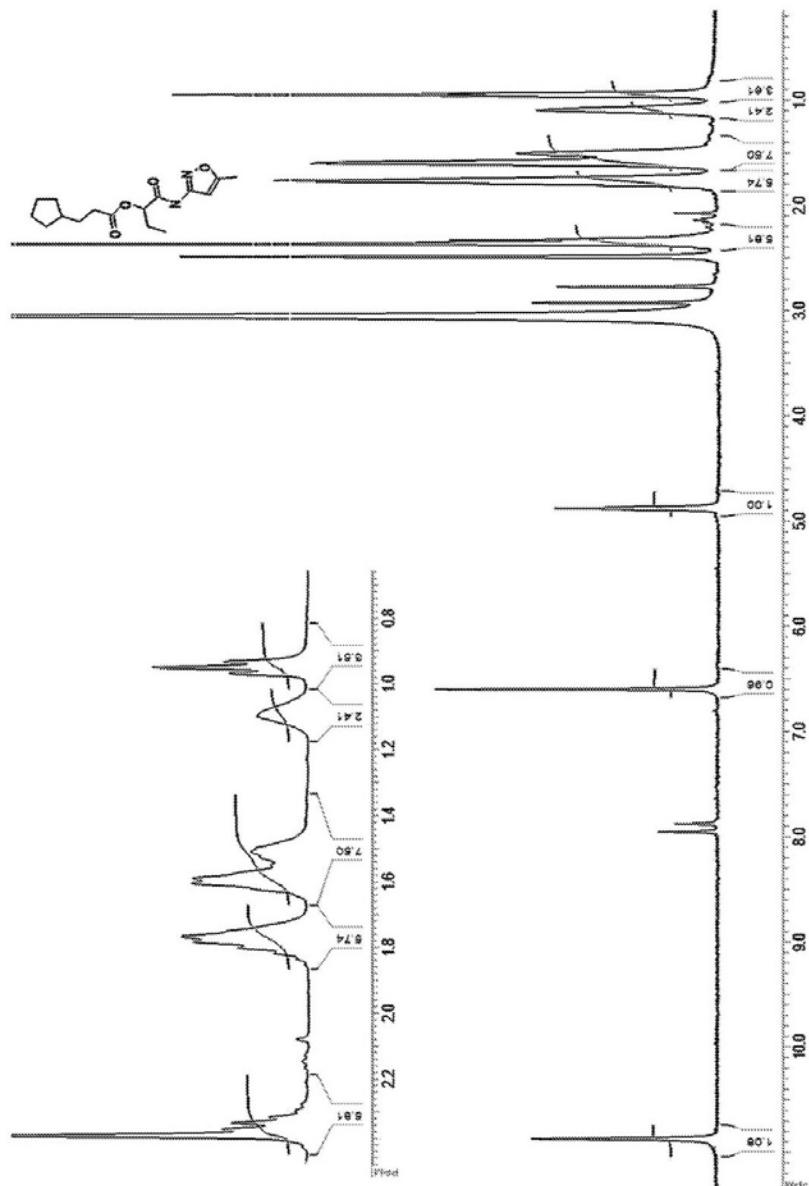


图10

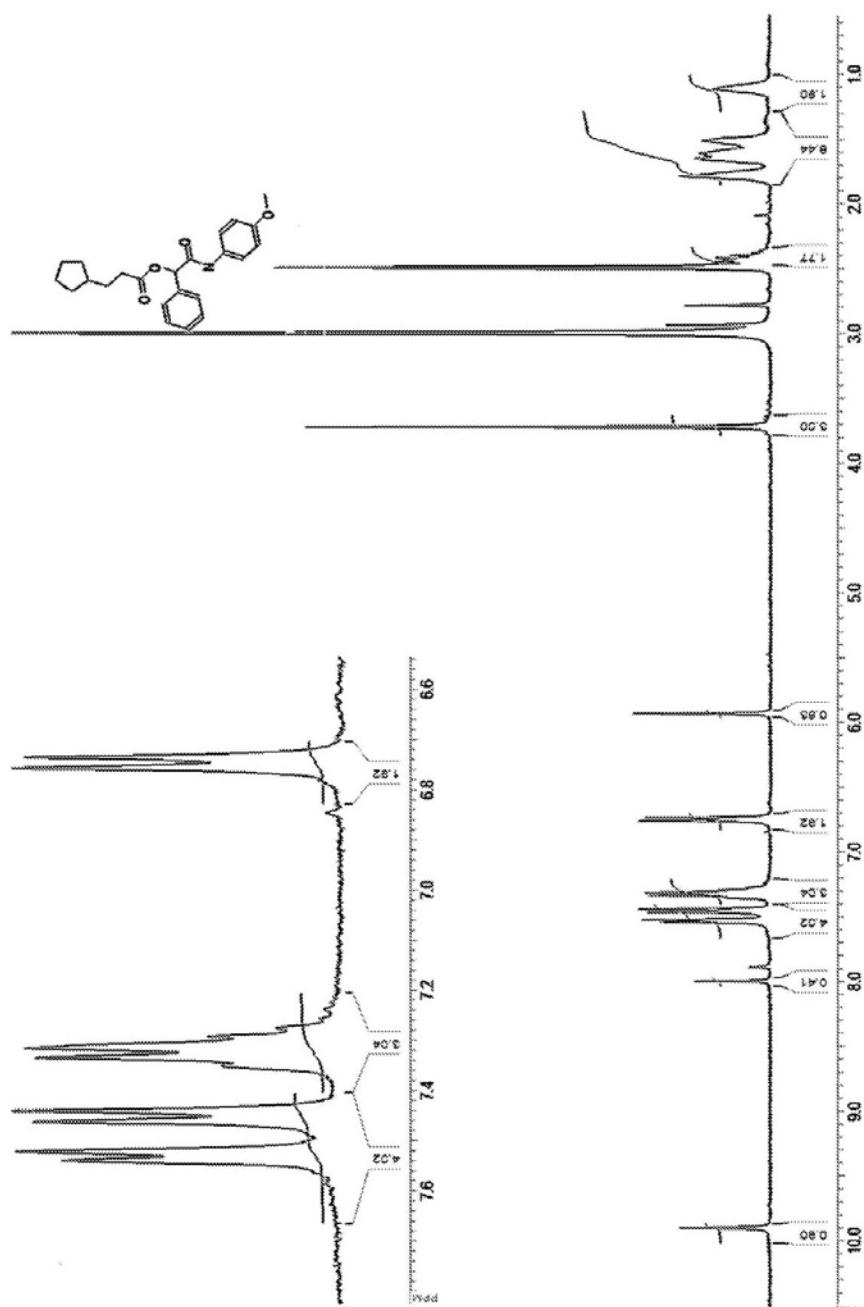


图11

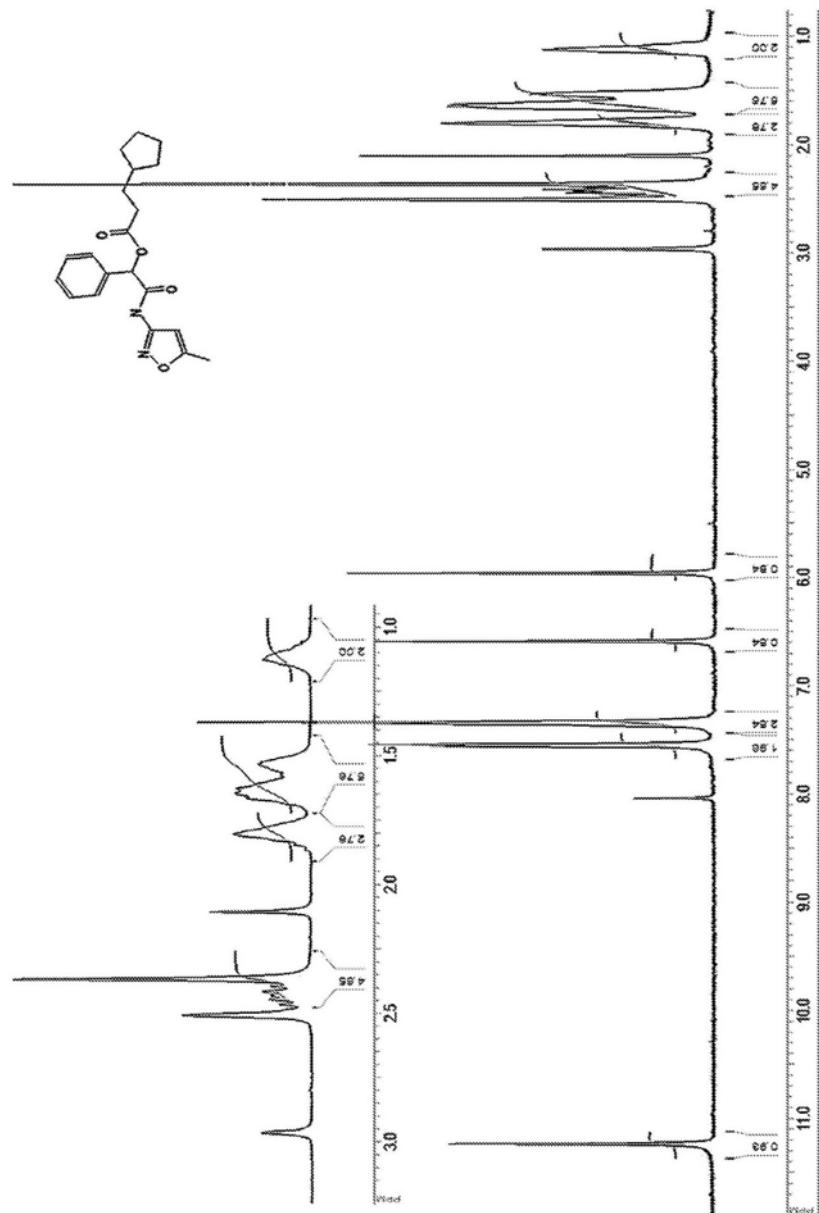


图12

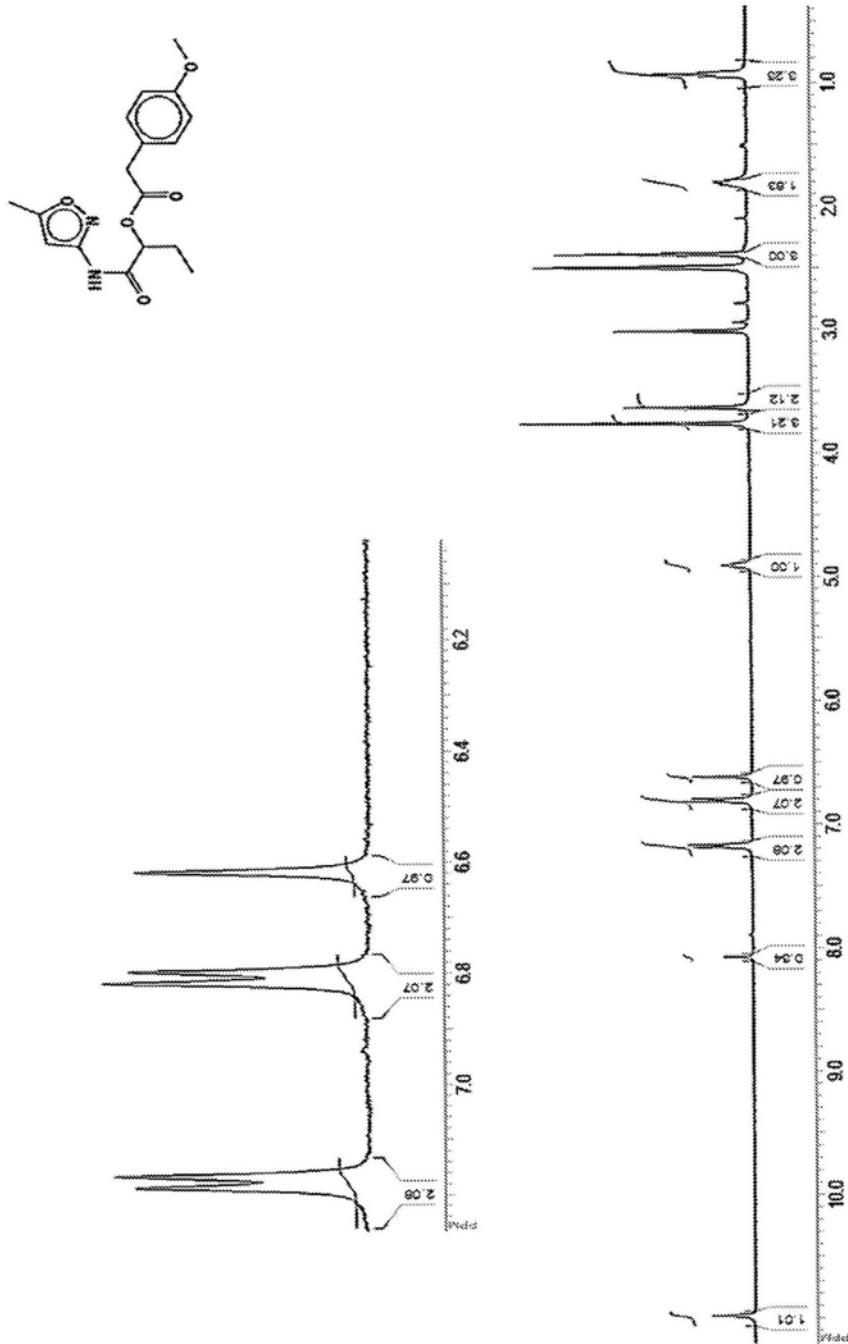


图13

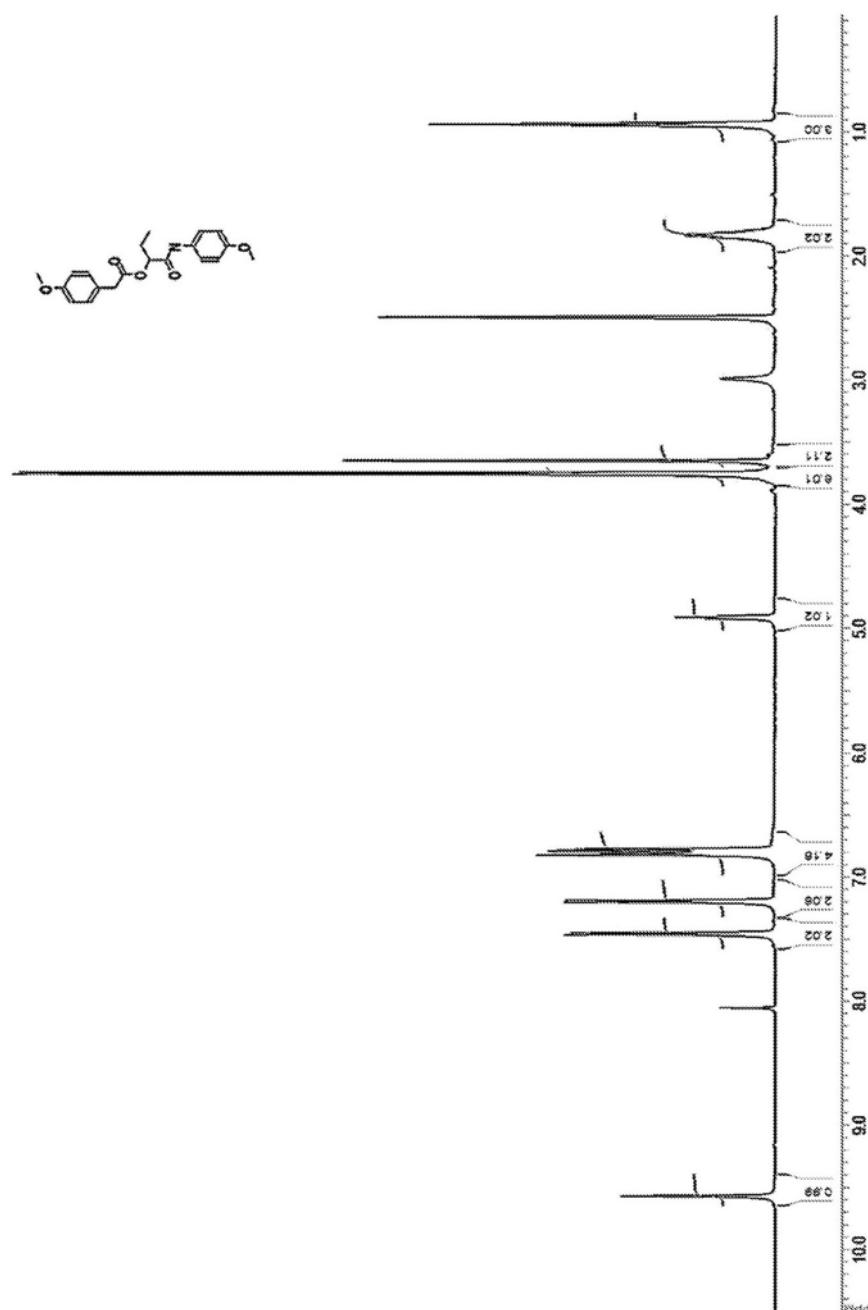


图14

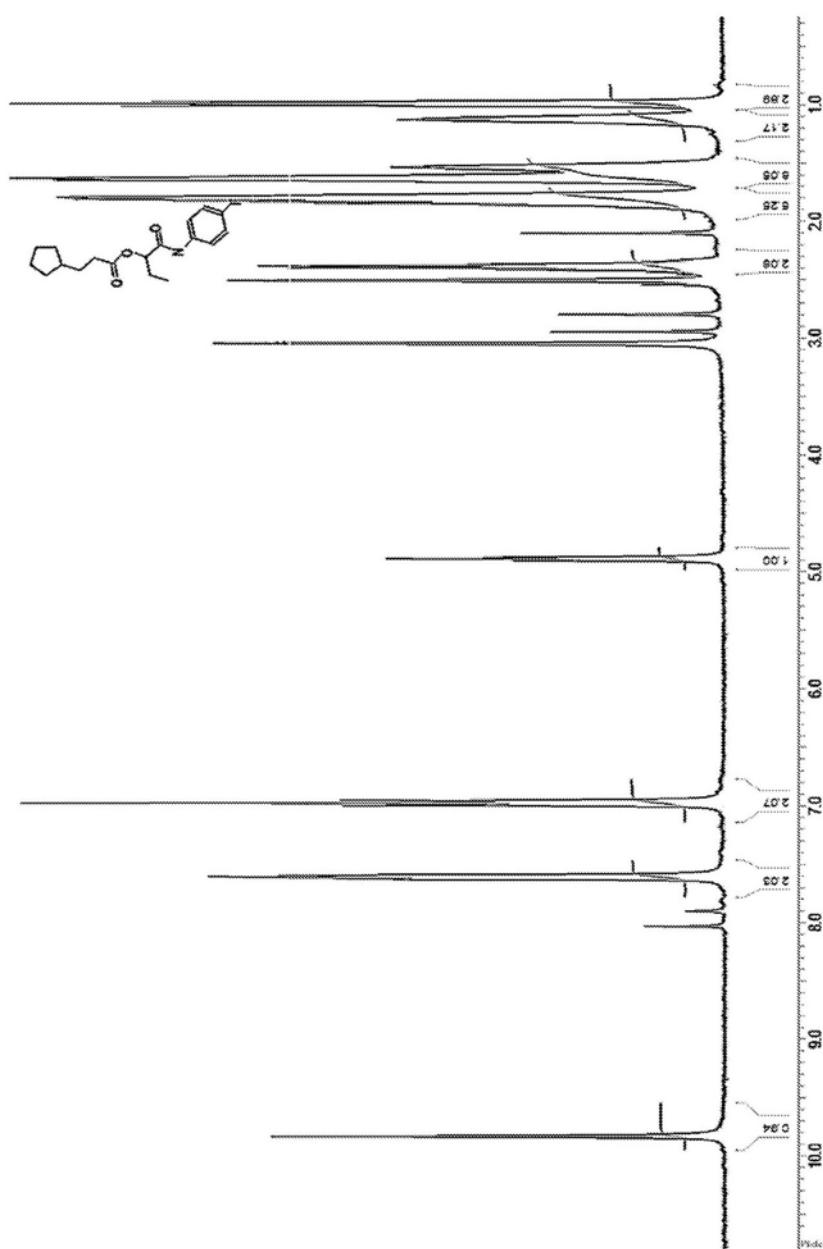


图15

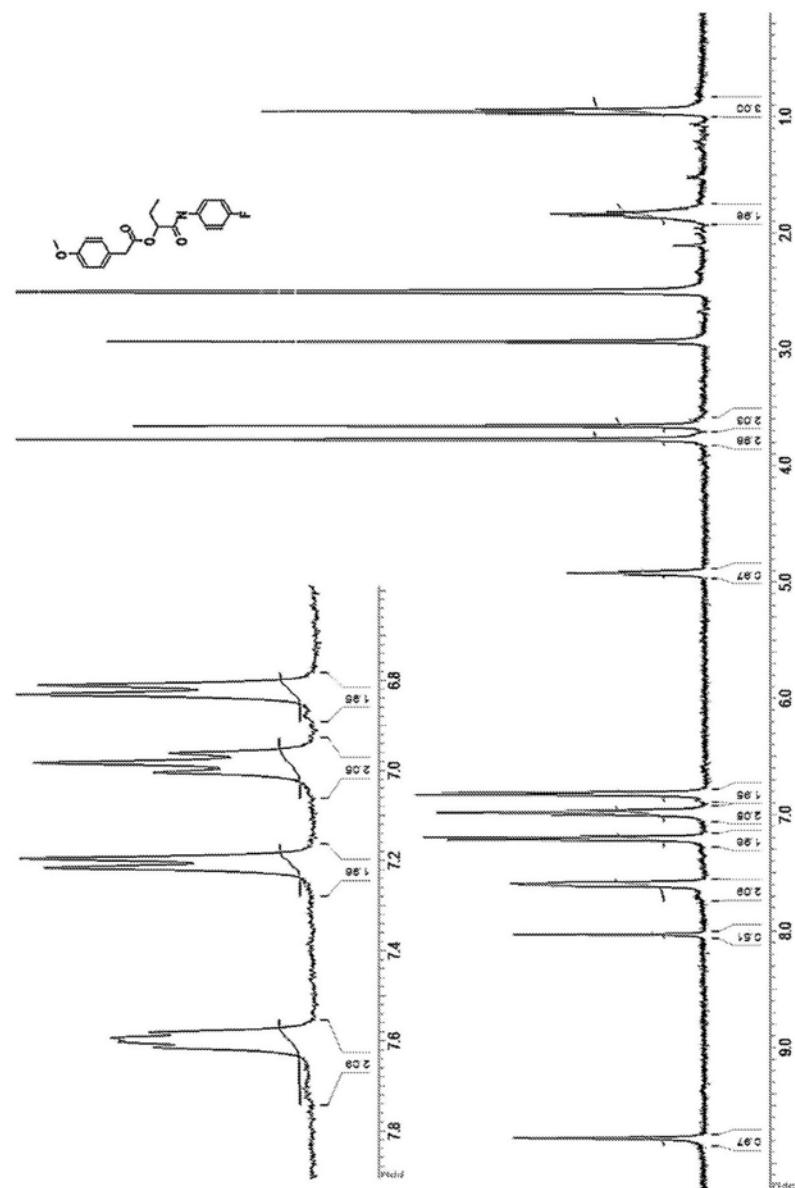


图16

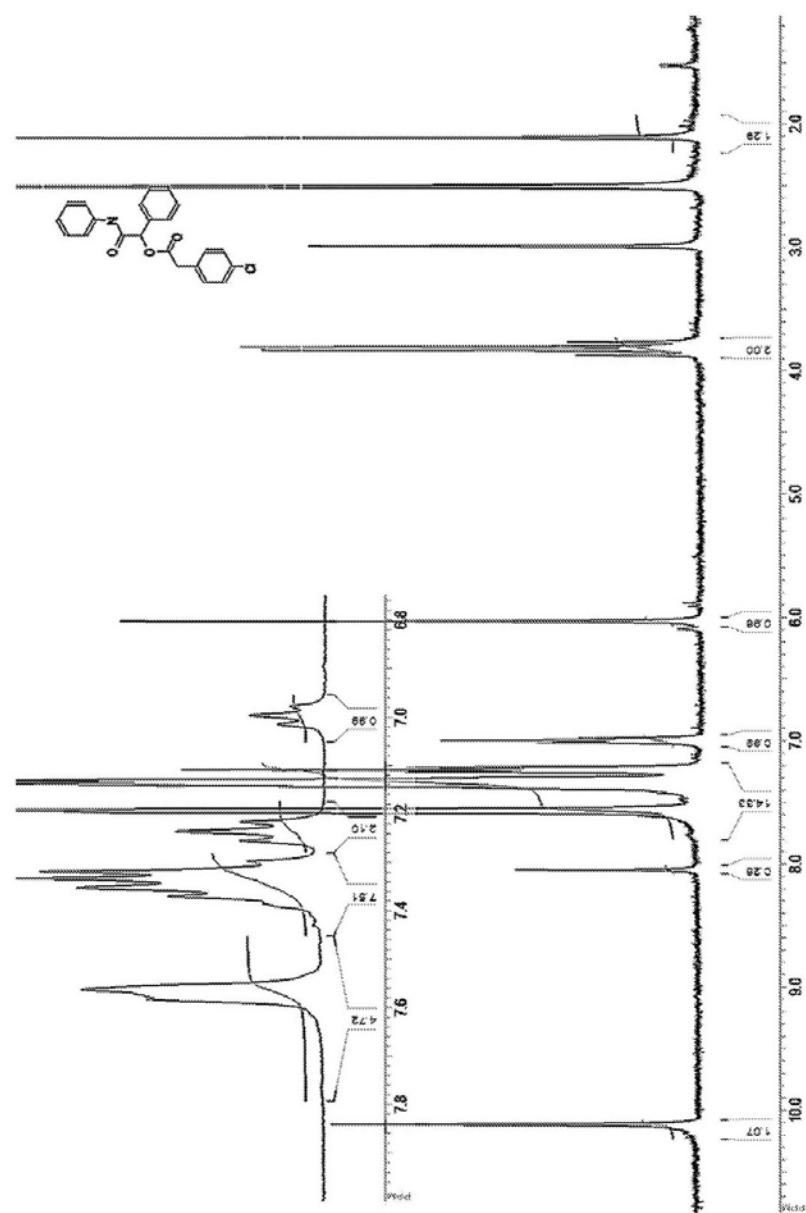


图17

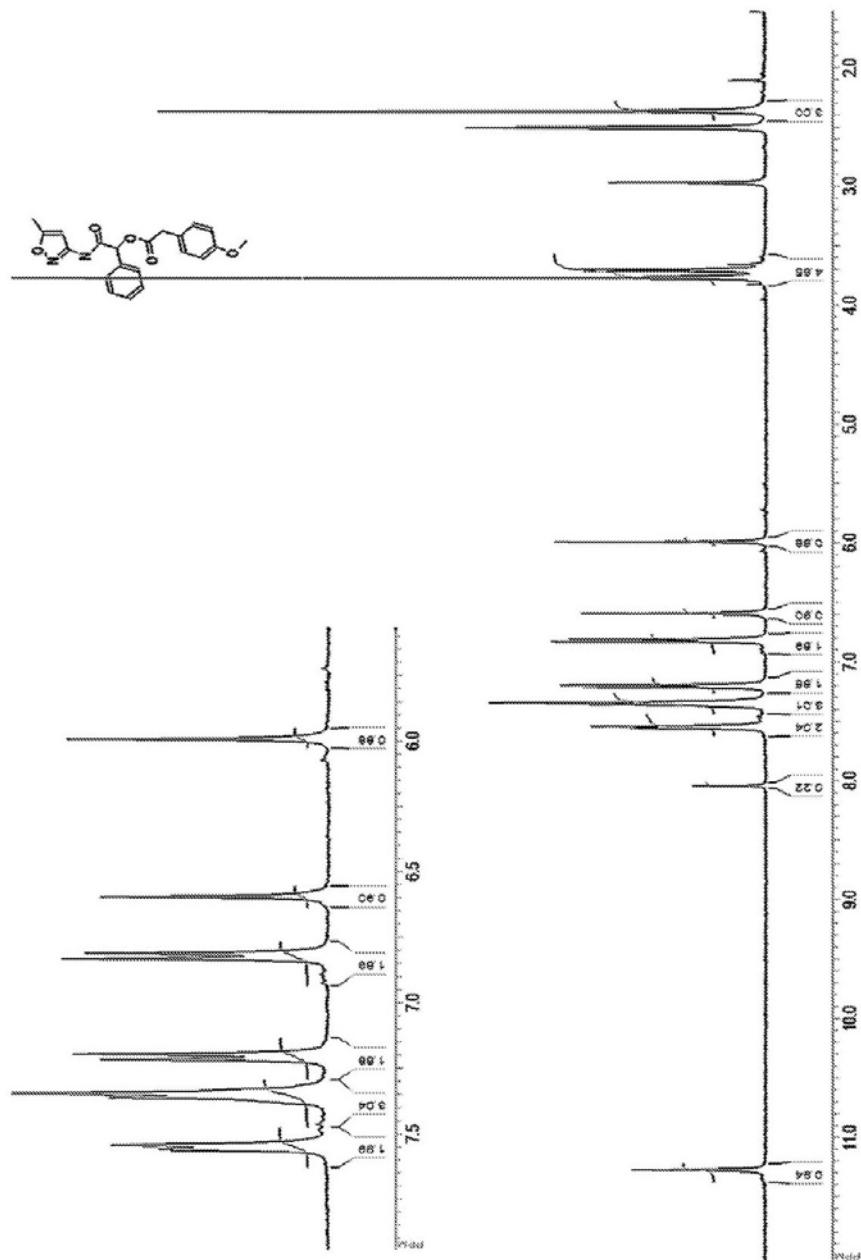


图18

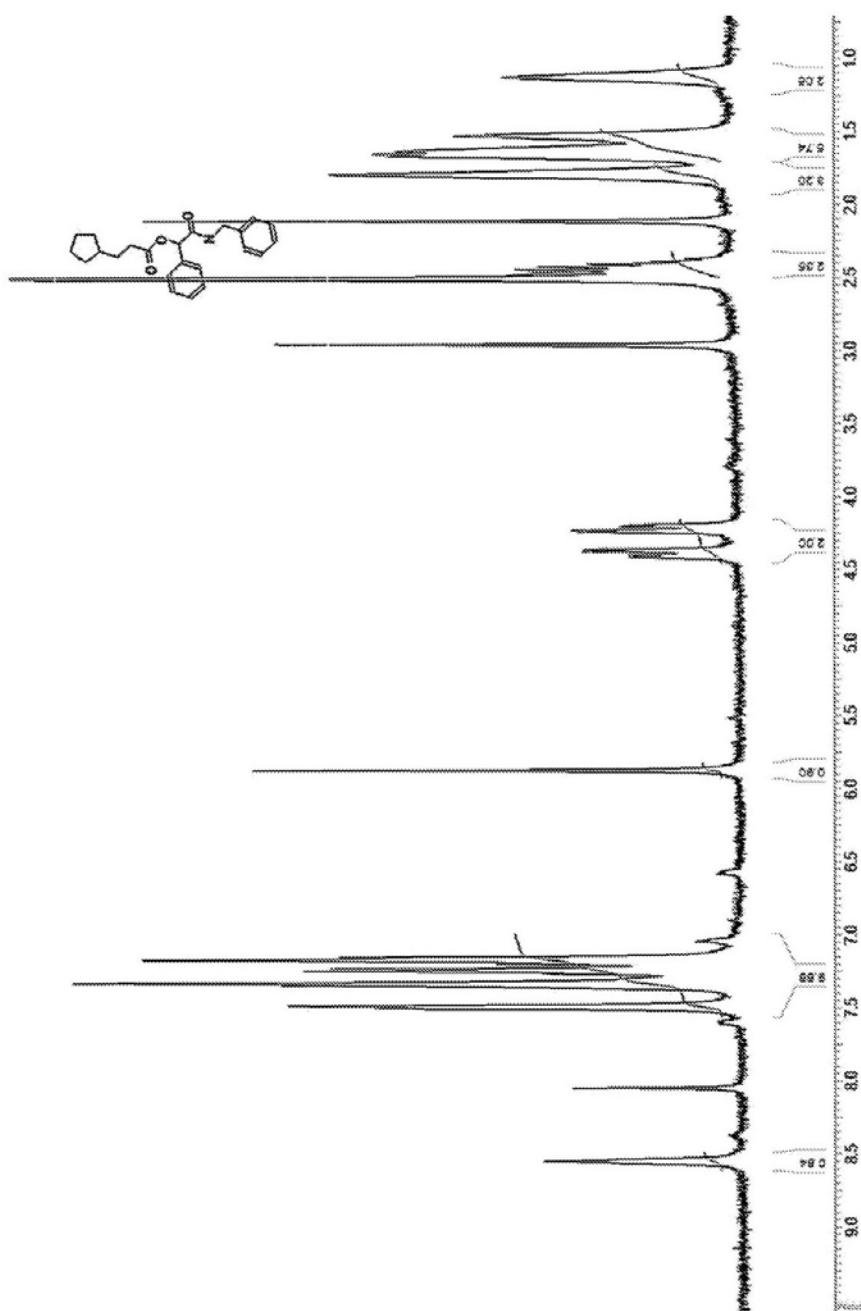


图19

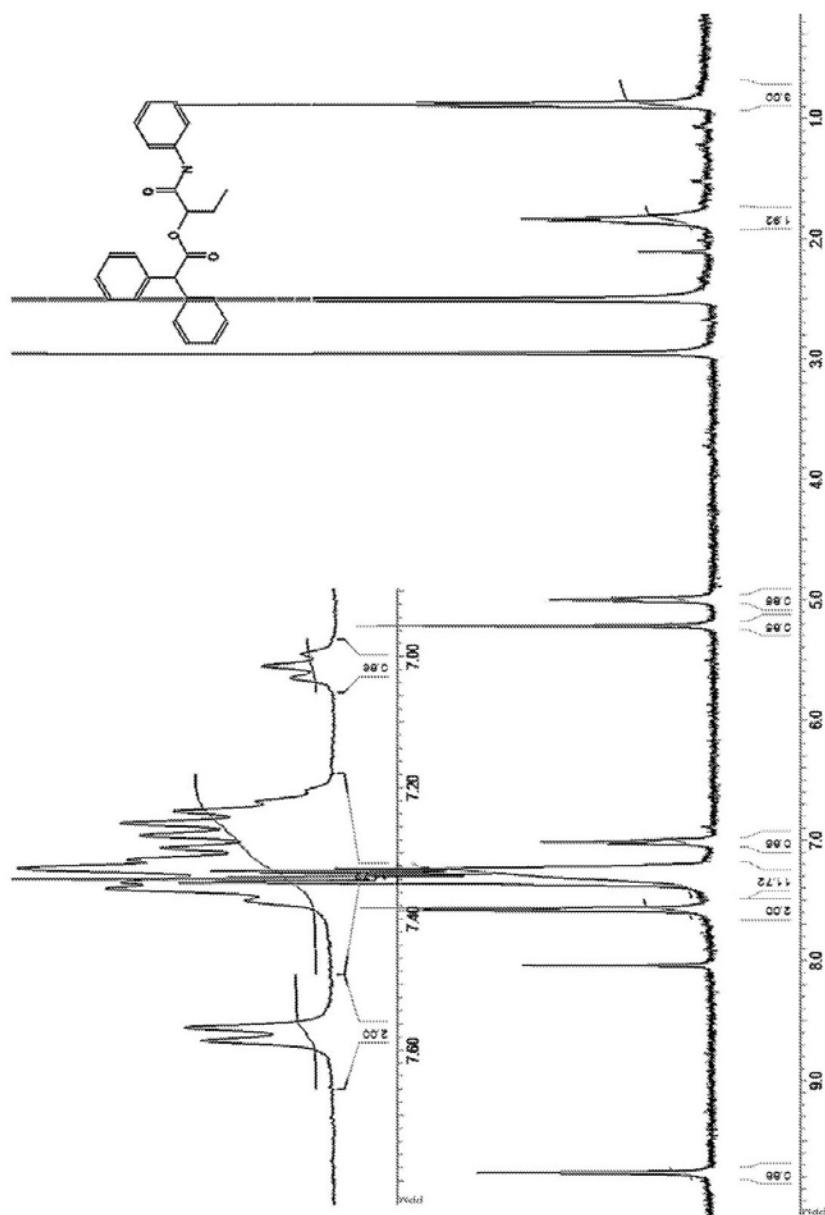


图20

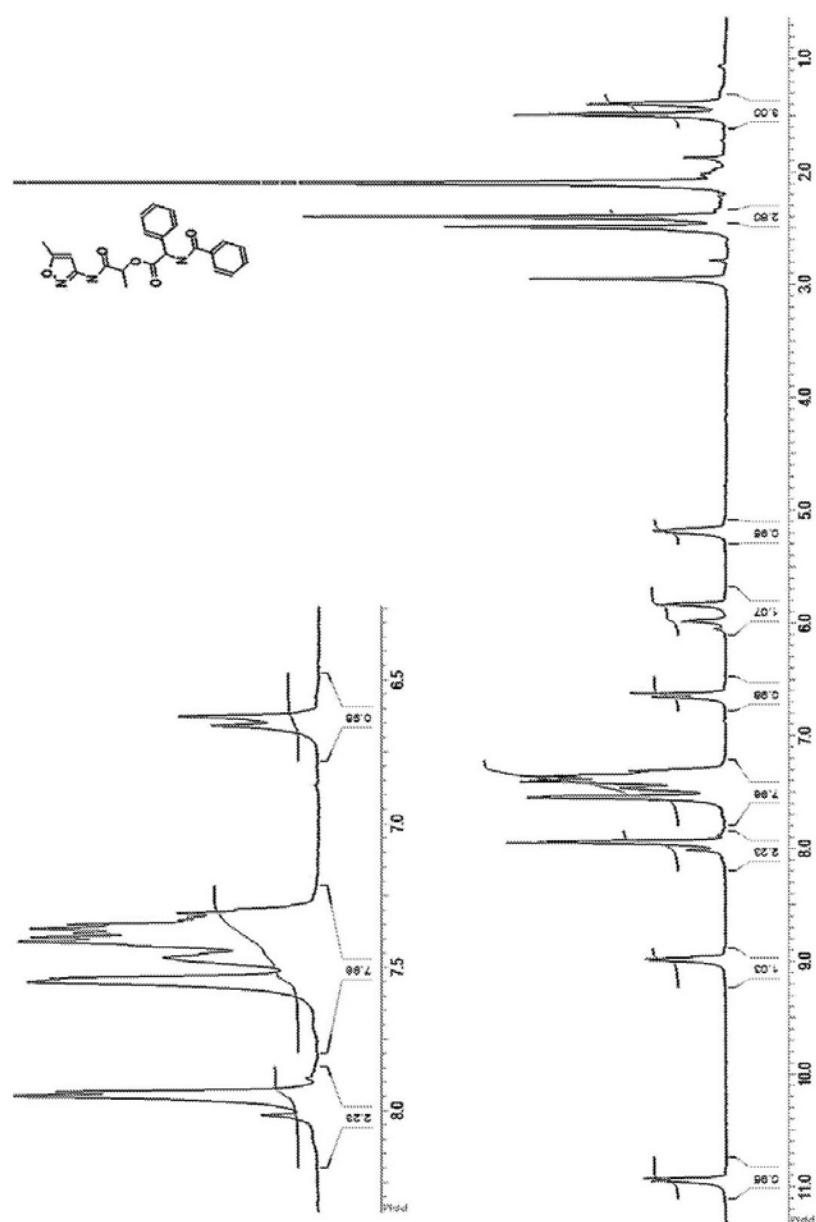


图21

