(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 114555569 B
(45)授权公告日 2024.10.29

(21)申请号 202080064393.6

(22)申请日 2020.07.16

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114555569 A

(43)申请公布日 2022.05.27

(30)优先权数据
62/875,409 2019.07.17 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.03.14

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2020/000668 2020.07.16

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/009567 EN 2021.01.21

(73)专利权人 祖玛珍生物科学有限公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 拉朱·莫汉 约翰·努斯
詹森·哈里斯 袁沈东

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
专利代理师 贺淑东 武晶晶

(51)Int.Cl.
C07D 307/00(2006.01)
C07C 311/60(2006.01)
C07D 333/78(2006.01)
A61K 31/343(2006.01)
A61K 31/381(2006.01)
A61K 31/64(2006.01)
A61P 1/16(2006.01)
A61P 11/00(2006.01)
A61P 31/12(2006.01)
A61P 11/06(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)
A61P 25/16(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61P 3/00(2006.01)
A61P 3/04(2006.01)
A61P 3/10(2006.01)
A61P 9/10(2006.01)

(56)对比文件
CN 107428696 A,2017.12.01
WO 2018136890 A1,2018.07.26

审查员 李雅琴

权利要求书5页 说明书50页

(54)发明名称

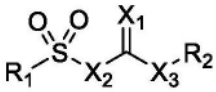
NLRP3调节剂

(57)摘要

本文描述了NLRP3调节剂和利用NLRP3调节剂治疗疾病、病症或病况的方法。本文还描述了含有这样的化合物的药物组合物。

CN 114555569 B

1.一种具有式(I)结构的化合物,或其药学上可接受的盐:



式(I);

其中:

X_1是O;

X_2是-N(R_5)-;

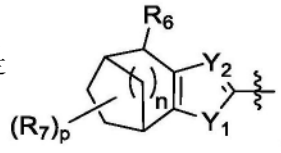
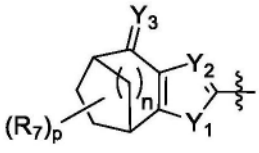
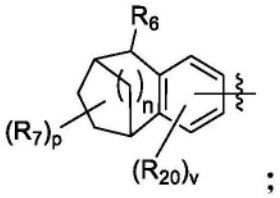
X_3是-N(R_5)-;

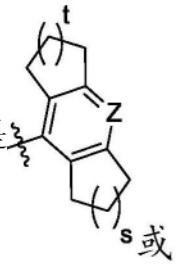
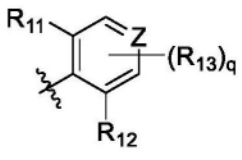
Y_1是O或S;

Y_2是C(R_9);

Y_3是O或N(R_{10});

Z是C(R_{19});

R_1是  、  或  ;

R_2是  或  ;

每个R_5是氢;

R_6是-OH或-C_1-C_6烷基-OH;

每个R_7独立地选自C_1-C_6烷基;

R_9是氢;

R_{10}是-OH或-O-C_1-C_6烷基;

R_{11}是C_1-C_6烷基;

R_{12}是C_1-C_6烷基;

每个R_{13}独立地选自卤素、C_1-C_6烷基和C_1-C_6卤代烷基;

R_{19}是氢、卤素、-CN、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;

每个R_{20}独立地选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6杂烷基;

n是1或2;

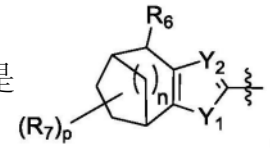
p是0、1、2、3或4;

q是0、1或2;

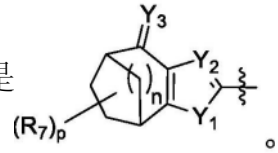
s是1、2或3;

t是1、2或3;并且

v是0。

2.根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R_1是  。

3.根据权利要求2所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R_6是-OH。

4.根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R_1是  。

5.根据权利要求4所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中Y_3是N(R_{10})。

6.根据权利要求5所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R_{10}是-OH。

7.根据权利要求4所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中Y_3是O。

8.根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中Y_1是O。

9.根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中每个R_7是-CH_3。

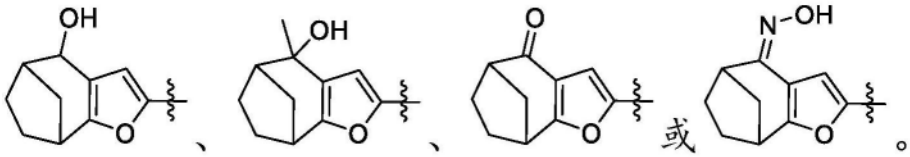
10.根据权利要求9所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中p是1。

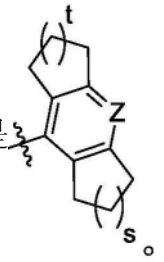
11.根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中p是0。

12.根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中n是1。

13.根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中n是2。

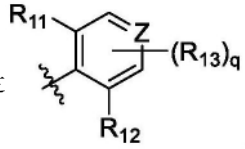
14.根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R_1是



15.根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R_2是  。

16.根据权利要求15所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中s是1。

17.根据权利要求15所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中t是1。

18.根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R_2是  。

19.根据权利要求18所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中每个R_{13}独立地选自卤素。

20.根据权利要求18所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中q是1。

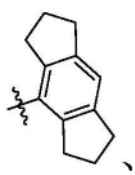
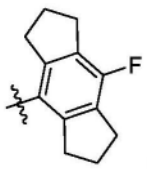
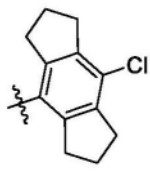
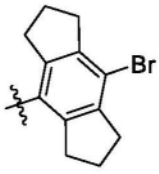
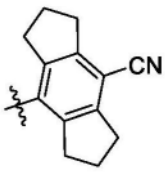
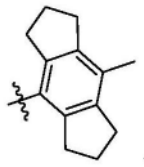
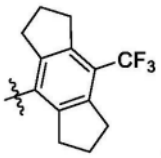
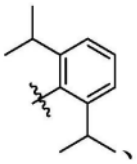
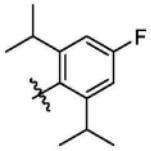
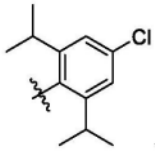
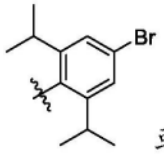
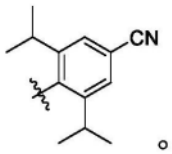
21.根据权利要求18所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中q是0。

22.根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R_{19}是氢或卤素。

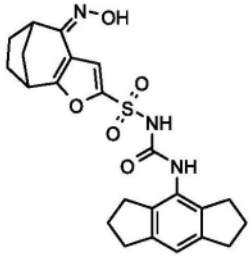
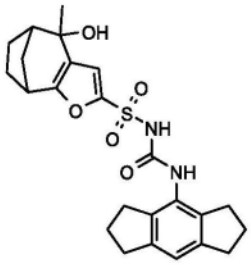
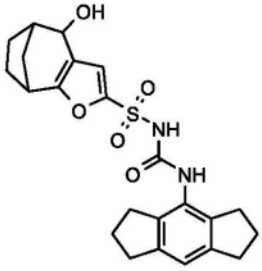
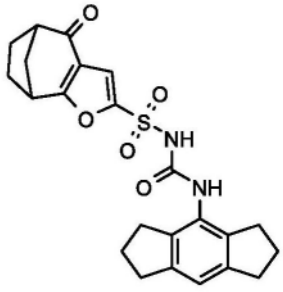
23.根据权利要求22所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R_{19}是氢。

24.根据权利要求22所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R_{19}是卤素。

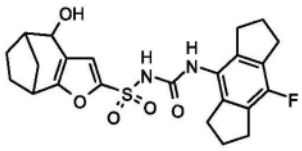
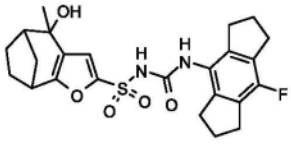
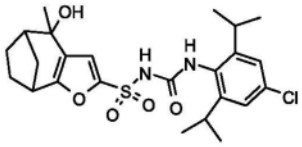
25.根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R_2是

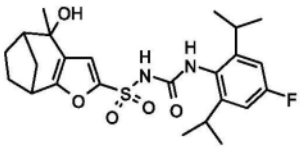
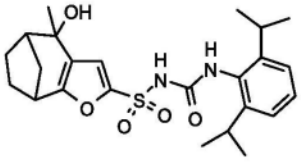
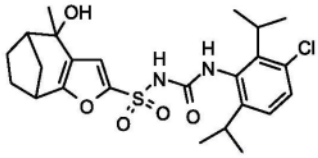
 、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  或  。

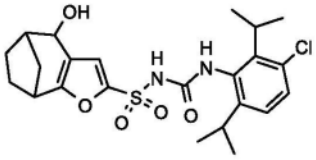
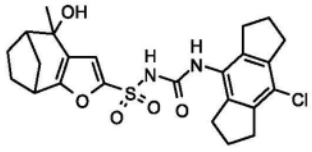
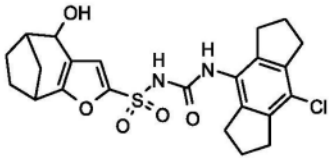
26.一种化合物,选自:

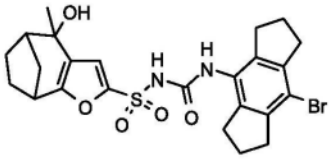
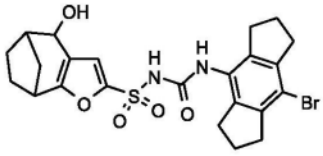
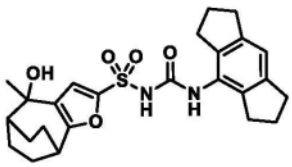
 、  、  、  和;或其药学上可接受的盐。

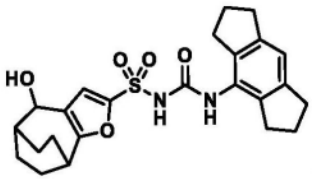
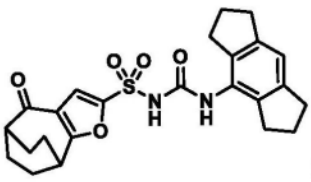
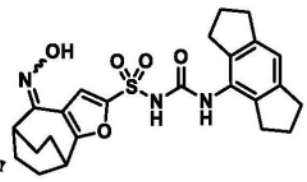
27.一种化合物,选自:

 、  、  、

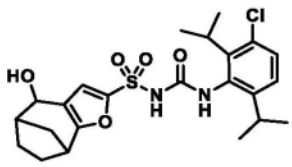
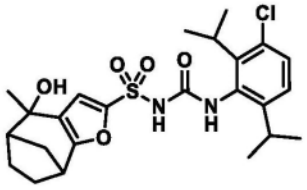
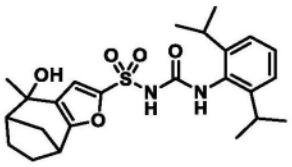
 、  、  、

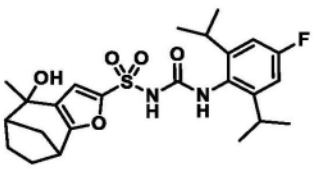
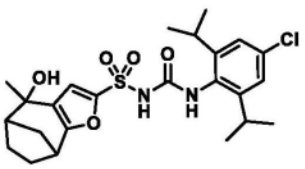
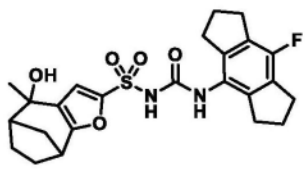
 、  、  、

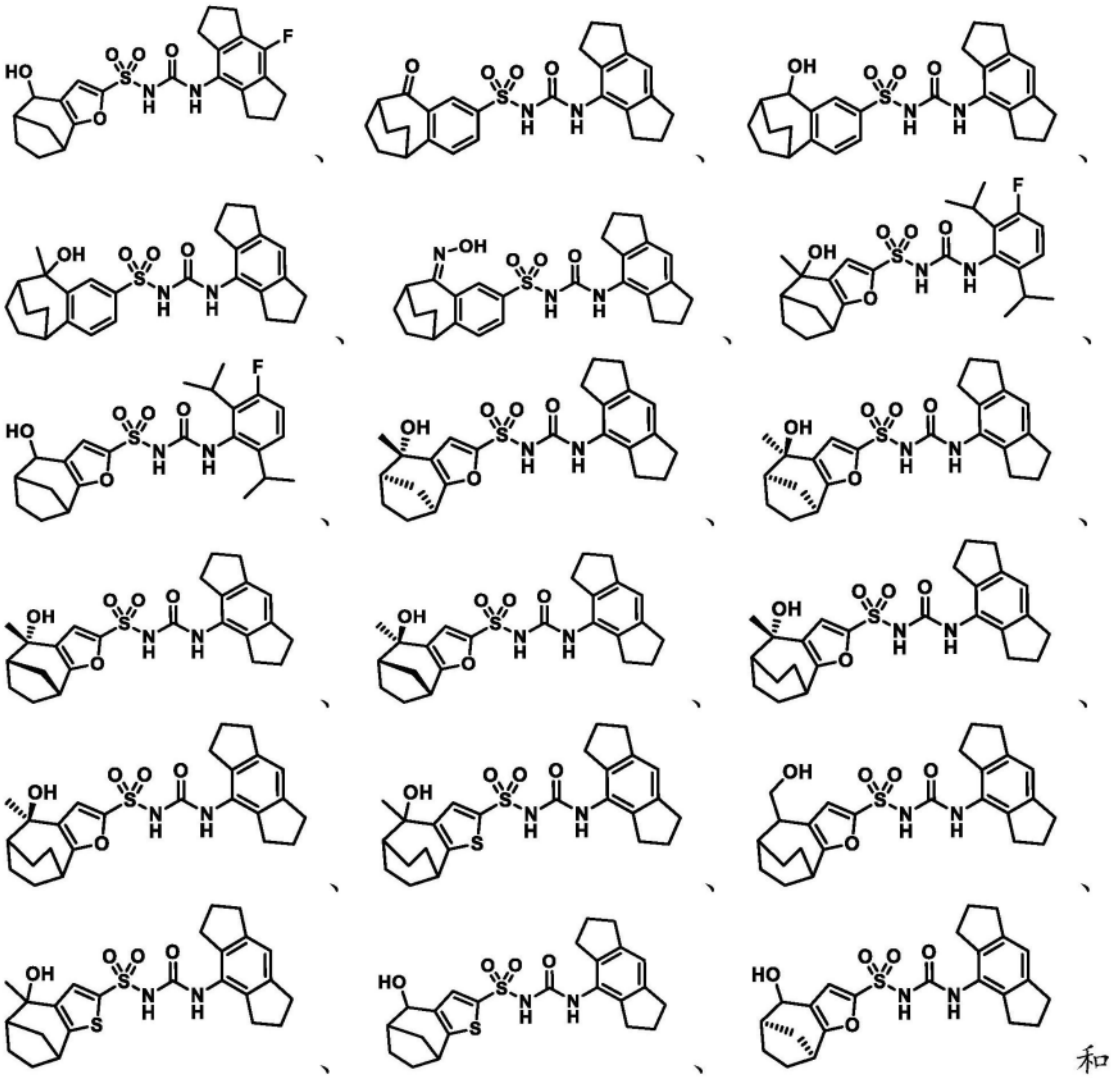
 、  、  、

 、  和  ；或其药学上可接受的盐。

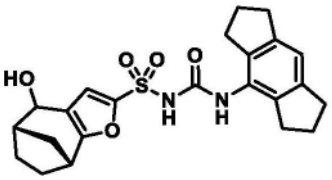
28.一种化合物,选自：

 、  、  、

 、  、  、



和



或其药学上可接受的盐。

;

29.一种药物组合物,其包含根据权利要求1-28中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的赋形剂。

NLRP3调节剂

[0001] 交叉引用

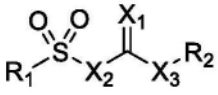
[0002] 本申请要求于2019年7月17日提交的美国临时申请号62/875,409的权益,其通过引用以其整体并入本文。

背景技术

[0003] NOD样受体(NLR)家族的含热蛋白结构域的蛋白3(NLRP3)炎性小体是先天免疫反应和炎性过程的关键组分,其异常活性在诸如冷吡啉相关周期性综合征(CAPS)的遗传性疾病以及诸如多发性硬化症、2型糖尿病、阿尔茨海默病和动脉粥样硬化等复杂疾病中具有致病性。目前对NLRP3相关疾病的治疗包括靶向IL-1的生物制剂。考虑到NLRP3的小分子抑制剂在提高安全性、患者舒适度和依从性方面的潜力,它们为这些生物制剂提供了有吸引力的替代品。

发明内容

[0004] 在一方面,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0005] 

式(I);

[0006] 其中:

[0007] X_1是O、S、N(R_3)或C(NO_2)(R_4);

[0008] X_2是-N(R_5)-或-C(R_5)$_2$-;

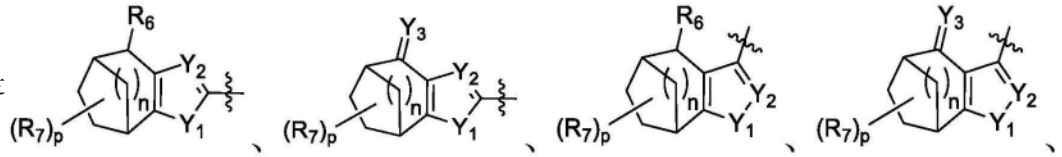
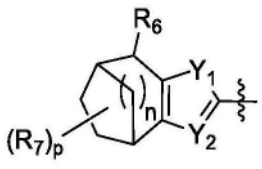
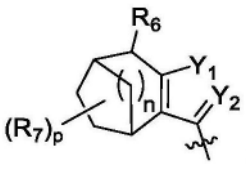
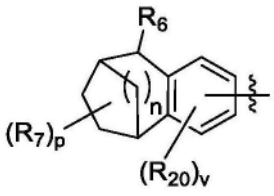
[0009] X_3是-N(R_5)-或-C(R_5)$_2$-;

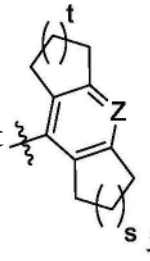
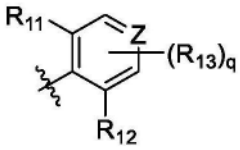
[0010] Y_1是O、S或N(R_8);

[0011] Y_2是N或C(R_9);

[0012] Y_3是O或N(R_{10});

[0013] Z是N或C(R_{19});

[0014] R_1是  、、、、  、  或  ;

[0015] R_2是  或  ；

[0016] R_3是-OR_{14}、-CN、-NO_2或-S(=O)$_2R_{15}$；

[0017] R_4是氢、C_1-C_6烷基或C_1-C_6杂烷基；

[0018] 每个R_5独立地选自氢、C_1-C_6烷基和C_1-C_6杂烷基；

[0019] R_6是-OH、-C_1-C_6烷基-OH或-NH(R_{16})；

[0020] 每个R_7独立地选自C_1-C_6烷基、-C_1-C_6烷基-CO_2R_{18}、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6杂烷基；或者R_6和R_7结合形成5元或6元杂芳环；

[0021] R_8是氢、C_1-C_6烷基或C_1-C_6杂烷基；

[0022] R_9是氢、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6杂烷基；

[0023] R_{10}是-OH或-O-C_1-C_6烷基；

[0024] R_{11}是C_1-C_6烷基；

[0025] R_{12}是C_1-C_6烷基；

[0026] 每个R_{13}独立地选自卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6杂烷基；

[0027] R_{14}是氢或C_1-C_6烷基；

[0028] R_{15}是C_1-C_6烷基；

[0029] R_{16}是氢、C_1-C_6烷基或-C(O)-C_1-C_6烷基；

[0030] R_{18}是氢或C_1-C_6烷基；

[0031] R_{19}是氢、卤素、-CN、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6杂烷基；

[0032] 每个R_{20}独立地选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6杂烷基；

[0033] n是1或2；

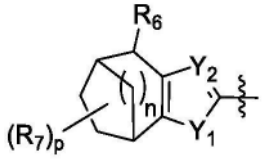
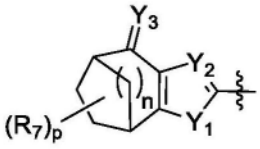
[0034] p是0、1、2、3或4；

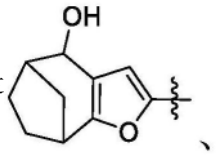
[0035] q是0、1或2；

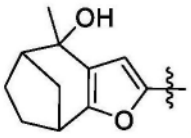
[0036] s是1、2或3；

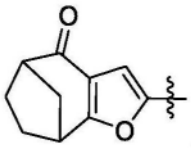
[0037] t是1、2或3；并且

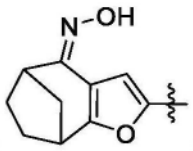
[0038] v是0、1或2。

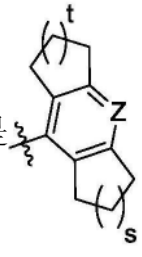
[0039] 在一些实施方案中为式(I)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R_1是  。在一些实施方案中为式(I)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R_6是-OH。在一些实施方案中为式(I)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R_1是  。在一些实施方案中为式(I)化合物，或其药学上可接受的盐或

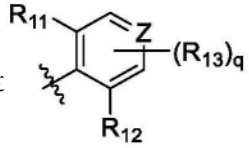
溶剂化物，其中Y_3是N(R_{10})。在一些实施方案中为式(I)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R_{10}是-OH。在一些实施方案中为式(I)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中Y_3是O。在一些实施方案中为式(I)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中Y_2是C(R_9)。在一些实施方案中为式(I)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R_9选自氢和C_1-C_6烷基。在一些实施方案中为式(I)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R_9是氢。在一些实施方案中为式(I)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中Y_1是O。在一些实施方案中为式(I)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中每个R_7独立地选自C_1-C_6烷基。在一些实施方案中为式(I)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中每个R_7是-CH_3。在一些实施方案中为式(I)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中p是1。在一些实施方案中为式(I)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中p是2。在一些实施方案中为式(I)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中p是3。在一些实施方案中为式(I)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中p是0。在一些实施方案中为式(I)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中n是1。在一些实施方案中为式(I)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中n是2。在一些实施方案中为式(I)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R_1是 

、 

、 

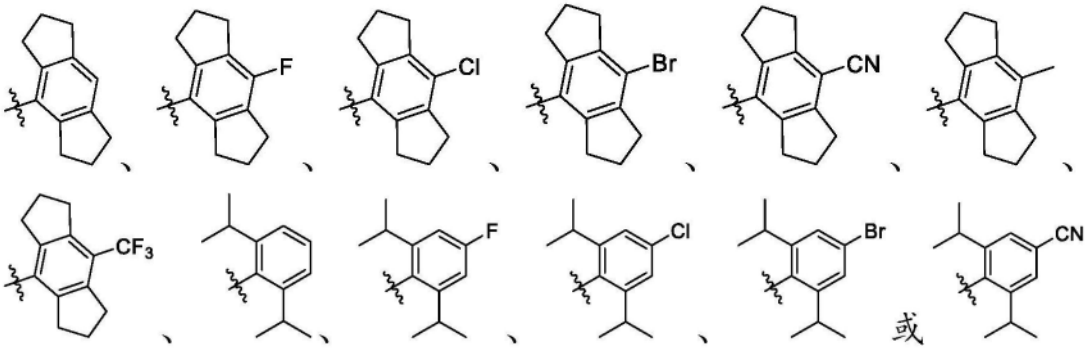
或 

。在一些实施方案中为式(I)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R_2是 

。在一些实施方案中为式(I)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中s是1。在一些实施方案中为式(I)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中t是1。在一些实施方案中为式(I)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R_2是 

。在一些实施方案中为式(I)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中每个R_{13}独立地选自卤素、C_1-C_6烷基和C_1-C_6卤代烷基。在一些实施方案中为式(I)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中q是1。在一些实施方案中为式(I)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中q是0。在一些实施方案中为式(I)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中Z是C(R_{19})。在一些实施方案中为式(I)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R_{19}是氢、卤素、-CN、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在一些实施方案中为式(I)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其

中R_{19}是氢。在一些实施方案中为式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_{19}是卤素。在一些实施方案中为式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_2是



在一些实施方案中为式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X_2是-N(R_5)-。在一些实施方案中为式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X_3是-N(R_5)-。在一些实施方案中为式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_5是氢。在一些实施方案中为式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X_3是-CH_2-。在一些实施方案中为式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X_1是O。

[0040] 在另一方面,本文描述了一种药物组合物,其包含式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,和药学上可接受的赋形剂。

[0041] 在一些实施方案中,本文描述了一种治疗有需要的患者的代谢性疾病的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,本文描述了一种治疗有需要的患者的代谢性疾病的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中该代谢性疾病选自2型糖尿病、动脉粥样硬化、肥胖症和痛风。

[0042] 在一些实施方案中,本文描述了一种治疗有需要的患者的肝病的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,本文描述了一种治疗有需要的患者的肝病的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中该肝病选自非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、酒精性脂肪性肝炎(ASH)、病毒性肝炎和肝硬化。

[0043] 在一些实施方案中,本文描述了一种治疗有需要的患者的肺病的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,本文描述了一种治疗有需要的患者的肺病的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中该肺病选自哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)和肺特发性纤维化。

[0044] 在一些实施方案中,本文描述了一种治疗有需要的患者的中枢神经系统疾病的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,本文描述了一种治疗有需要的患者的中枢神经系统疾病的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中该中枢神经系统疾病选自阿尔茨海默病、多发性硬化症、肌萎缩侧索硬化症和帕金森病。

[0045] 在一些实施方案中,本文描述了一种治疗有需要的患者的炎性或自身免疫性疾病的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化

物。在一些实施方案中,本文描述了一种治疗有需要的患者的炎性或自身免疫性疾病的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中该炎性或自身免疫性疾病选自类风湿性关节炎、多发性硬化症、银屑病、狼疮、炎性肠病、克罗恩病和溃疡性结肠炎。

[0046] 在一些实施方案中,本文描述了一种治疗有需要的患者的心血管疾病的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,本文描述了一种治疗有需要的患者的心血管疾病的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中该心血管疾病是动脉粥样硬化或中风。

[0047] 援引并入

[0048] 本说明书中提及的所有出版物、专利和专利申请均通过引用并入本文,其程度如同特别地且单独地指出每个单独的出版物、专利或专利申请通过引用而并入。

具体实施方式

[0049] 定义

[0050] 在本公开内容的上下文中,将使用若干术语。

[0051] 除非另外定义,否则本文使用的所有技术和科学术语与所要求保护的主题所属的通常理解具有相同的含义。在本文的术语有多个定义的情况下,以本节为准。本文提及的所有专利、专利申请、出版物和公开的核苷酸和氨基酸序列(例如,可在GenBank或其他数据库中获得的序列)均通过引用并入本文。当提及URL或其他这样的标识符或地址时,应当理解这样的标识符可能发生变化,并且互联网上的特定信息可能变化不定,但可以通过搜索互联网找到等效信息。对此的引用证明了这样的信息的可用性和公开传播。

[0052] 应当理解,以上总体描述和以下详细描述仅是示例性和解释性的,而不是对要求保护的任何主题的限制。在本申请中,除非另有明确说明,否则单数的使用包括复数。必须注意,除非上下文另有明确规定,否则如在说明书和所附权利要求中使用的单数形式“一”、“一个”和“该”包括复数指代。在本申请中,除非另有说明,否则“或”的使用是指“和/或”。此外,术语“包括”以及其他形式的使用是非限制性的。

[0053] 本文使用的章节标题仅用于组织目的,不应解释为限制所描述的主题。

[0054] 标准化学术语的定义可以在参考著作中找到,包括但不限于Carey和Sundberg“Advanced Organic Chemistry第四版”A卷(2000)和B卷(2001),Plenum Press,New York。除非另外指出,否则质谱、NMR、HPLC、蛋白质化学、生物化学、重组DNA技术和药理学的常规方法。

[0055] 除非提供明确定义,否则本文所述的与分析化学、合成有机化学以及医药和药物化学结合使用的命名法以及其中的实验室程序和技术是本领域公认的。标准技术可用于化学合成、化学分析、药物制备、制剂和递送以及患者的治疗。标准技术可用于重组DNA、寡核苷酸合成以及组织培养和转化(例如,电穿孔、脂质转染)。可以例如使用制造商规格的试剂盒或如本领域中通常完成的或如本文所述的那样执行反应和纯化技术。前述技术和程序通常可以通过常规方法执行并且如在整个本说明书中引用和讨论的各种一般和更具体的参考文献中所述。

[0056] 应当理解,本文所述的方法和组合物不限于本文所述的特定方法、方案、细胞系、构造体和试剂,因此可以变化。还应理解,本文使用的术语仅出于描述特定实施方案的目的,并不旨在限制本文所述的方法、化合物、组合物的范围。

[0057] 如本文所用,C_1-C_x包括C_1-C_2、C_1-C_3……C_1-C_x。C_1-C_x是指构成其指定部分的碳原子数(不包括任选的取代基)。

[0058] “烷基”基团是指仅由碳和氢原子组成的直链或支链烃链基团,没有不饱和现象。在一些实施方案中,“烷基”基团可以具有1至6个碳原子(无论在本文何时出现,诸如“1至6”的数字范围是指给定范围内的每个整数;例如,“1至6个碳原子”是指烷基可以由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子等直到6个碳原子(包括6个碳原子)组成,但是本定义也涵盖未指定数值范围的术语“烷基”的出现)。本文所述的化合物的烷基可指定为“C_1-C_6烷基”或类似名称。仅举例来说,“C_1-C_6烷基”指示烷基链中有1至6个碳原子,即,烷基链选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基和己基。烷基可以是取代的或未取代的。根据结构,烷基可以是单价基团或二价基团(即,亚烷基)。

[0059] “烷氧基”是指“-O-烷基”基团,其中烷基如本文所定义。

[0060] 术语“烯基”是指仅由碳和氢原子组成的直链或支链烃链基团,其包含至少一个碳-碳双键。烯基的非限制性示例包括-CH=CH_2、-C(CH_3)=CH_2、-CH=$CHCH_3$、-CH=C(CH_3)$_2$和-C(CH_3)=$CHCH_3$。在一些实施方案中,烯基可以具有2至6个碳。烯基可以是取代的或未取代的。根据结构,烯基可以是单价基团或二价基团(即,亚烯基)。

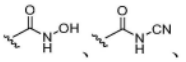
[0061] 术语“炔基”是指仅由碳和氢原子组成的直链或支链烃链基团,其包含至少一个碳-碳三键。炔基的非限制性示例包括-C≡CH、-C≡CCH_3、-C≡CCH_2CH_3和-C≡$CCH_2CH_2CH_3$。在一些实施方案中,炔基可以具有2至6个碳。炔基可以是取代的或未取代的。根据结构,炔基可以是单价基团或二价基团(即,亚炔基)。

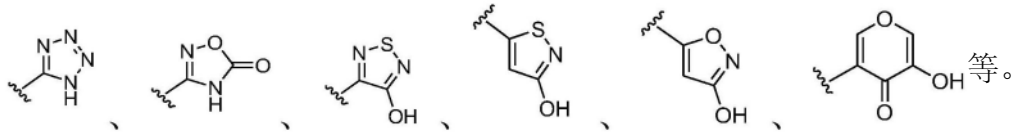
[0062] “氨基”是指-NH_2基团。

[0063] 术语“烷基胺”或“烷氨基”是指-N(烷基)$_x$$H_y$基团,其中烷基如本文所定义,且x和y选自x=1,y=1和x=2,y=0。当x=2时,烷基与它们所附接的氮一起可以任选地形成环状环体系。“二烷氨基”是指-N(烷基)$_2$基团,其中烷基如本文所定义。

[0064] 术语“芳族”是指具有包含4n+2个π电子的离域π-电子体系的平面环,其中n是整数。芳族环可以由五个、六个、七个、八个、九个或多于九个原子形成。芳族化合物可以被任选地取代。术语“芳族”包括芳基(例如,苯基、萘基)和杂芳基(例如,吡啶基、喹啉基)。

[0065] 如本文所用,术语“芳基”是指其中形成环的每个原子是碳原子的芳族环。芳基环可以由五个、六个、七个、八个、九个或多于九个碳原子形成。芳基可以被任选地取代。芳基的示例包括但不限于苯基和萘基。根据结构,芳基可以是单价基团或二价基团(即,亚芳基)。

[0066] “羧基”是指-CO_2H。在一些实施方案中,羧基部分可以由“羧酸生物电子等排体”代替,“羧酸生物电子等排体”是指表现出与羧酸部分相似的物理和/或化学特性的官能团或部分。羧酸生物电子等排体具有与羧酸基团相似的生物学特性。具有羧酸部分的化合物可以具有与羧酸生物电子等排体交换的羧酸部分,并且与含有羧酸的化合物相比具有相似的物理和/或生物学特性。例如,在一个实施方案中,羧酸生物电子等排体会在生理pH下电离至与羧酸基团大致相同的程度。羧酸的生物电子等排体的示例包括但不限于  、



等。

[0067] 术语“环烷基”是指单环或多环非芳族基团,其中形成环的每个原子(即,骨架原子)是碳原子。环烷基可以是饱和的或部分不饱和的。环烷基可以与芳族环稠合(在这种情况下,环烷基通过非芳族环碳原子键合)。在一些实施方案中,环烷基包括具有3至10个环原子的基团。

[0068] 术语“杂芳基”或“杂芳族”是指包括一个或多个选自氮、氧和硫的环杂原子的芳基。包含N的“杂芳族”或“杂芳基”部分是指其中环的至少一个骨架原子是氮原子的芳族基团。

[0069] “杂环烷基”基团或“杂脂环”基团是指环烷基,其中至少一个骨架环原子是选自氮、氧和硫的杂原子。基团可以与芳基或杂芳基稠合。术语杂脂环还包括碳水化合物的所有环状形式,包括但不限于单糖、二糖和寡糖。除非另有说明,否则杂环烷基在环中具有2至10个碳。应理解,当提及杂环烷基中的碳原子数时,杂环烷基中的碳原子数与构成杂环烷基(即,杂环烷基环的骨架原子)的原子总数(包括杂原子)不同。

[0070] 术语“卤代”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

[0071] 术语“卤代烷基”是指被一个或多个卤素取代的烷基。卤素可以相同或不同。卤代烷基的非限制性示例包括-CH_2Cl、-CF_3、-CHF_2、-CH_2CF_3、-CF_2CF_3等。

[0072] 术语“氟代烷基”和“氟代烷氧基”分别包括被一个或多个氟原子取代的烷基和烷氧基。氟代烷基的非限制性示例包括-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-CH_2CF_3、-CF_2CF_3、-$CF_2CF_2CF_3$、-$CF(CH_3)_3$等。氟代烷氧基的非限制性示例包括-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、-OCH_2CF_3、-OCF_2CF_3、-$OCF_2CF_2CF_3$、-$OCF(CH_3)_2$等。

[0073] 术语“杂烷基”是指其中一个或多个骨架链原子选自碳以外的原子(例如,氧、氮、硫、磷、硅或其组合)的烷基。杂原子可以位于杂烷基的任何内部位置。示例包括但不限于-CH_2-O-CH_3、-CH_2-CH_2-O-CH_3、-CH_2-NH-CH_3、-CH_2-CH_2-NH-CH_3、-CH_2-N(CH_3)-CH_3、-CH_2-CH_2-NH-CH_3、-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3、-CH_2-S-CH_2-CH_3、-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3、-CH_2-CH_2-$S(O)_2$-CH_3、-CH_2-NH-OCH_3、-CH_2-O-Si(CH_3)$_3$、-CH_2-CH=N-OCH_3和-CH=CH-N(CH_3)-CH_3。此外,至多两个杂原子可以是连续的,例如-CH_2-NH-OCH_3和-CH_2-O-Si(CH_3)$_3$。除去杂原子的数目,“杂烷基”可以具有1至6个碳原子。

[0074] 术语“键”或“单键”是指两个原子之间的化学键,或当通过键连接的原子被认为是较大子结构的一部分时,指两个部分之间的化学键。

[0075] 术语“部分”是指分子的特定段或官能团。化学部分通常是公认的嵌入或附加到分子中的化学实体。

[0076] 如本文所用,单独出现且没有数字指定的取代基“R”是指选自烷基、卤代烷基、杂烷基、烯基、环烷基、芳基、杂芳基(通过环碳键合)和杂环烷基的取代基。

[0077] “任选”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可能会或可能不会发生,并且该描述包括事件或情况发生的实例和不发生的实例。

[0078] 术语“任选地取代”或“取代”是指所提及的基团可以被单独且独立地选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环烷基、-OH、烷氧基、芳氧基、烷硫基、芳硫基、烷基亚砜、芳基亚砜、

烷基砜、芳基砜、-CN、炔烃、C_1-C_6烷基炔烃、卤素、酰基、酰氧基、-CO_2H、-CO_2-烷基、硝基、卤代烷基、氟代烷基和氨基(包括单取代和双取代的氨基基团(例如,-NH_2、-NHR、-N(R)$_2$))及其保护衍生物的一个或多个附加基团取代。例如,任选的取代基可以是L^sR^s,其中每个L^s独立地选自键、-O-、-C(=O)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-、-NH-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、S(=O)$_2$NH-、-NHS(=O)$_2$、-OC(O)NH-、-NHC(O)O-、-(C_1-C_6烷基)-或-(C_2-C_6烯基)-;并且每个R^s独立地选自H、(C_1-C_6烷基)、(C_3-C_8环烷基)、芳基、杂芳基、杂环烷基和C_1-C_6杂烷基。可形成上述取代基的保护性衍生物的保护基团在诸如上述Greene和Wuts的来源中找到。

[0079] 如本文所用,术语"约"或"大约"是指在给定值或范围的20%以内,优选10%以内,更优选5%以内。

[0080] 如本文所用,术语"治疗有效量"是指当施用至有需要的哺乳动物时,NLRP3抑制剂的量有效地至少部分地改善或至少部分地预防与皮肤老化相关的病况。

[0081] 如本文所用,术语"表达"包括多核苷酸转录成mRNA并翻译成肽、多肽或蛋白质的过程。

[0082] 术语"调节"包括取决于靶分子的活性或表达的降低或增加。

[0083] 术语"激活剂"在本说明书中用于表示导致指定受体激活的任何分子种类,无论在局部施用该种类时该种类本身与受体结合还是该种类的代谢物与受体结合。因此,激活剂可以是受体的配体,或者它可以是代谢成受体配体的激活剂,即在组织中形成并且是实际配体的代谢物。

[0084] 术语"患者"或"哺乳动物"是指人类、非人类灵长动物、犬、猫、牛、羊、猪、鼠或其他兽医或实验室哺乳动物。本领域技术人员认识到,降低一种哺乳动物的病理学严重程度的疗法对该疗法对另一种哺乳动物的效果具有预示意义。

[0085] "药学上可接受的盐"包括酸加成盐和碱加成盐。本文所述的任何一种化合物的药学上可接受的盐旨在涵盖任何和所有药学上合适的盐形式。本文所述化合物的优选药学上可接受的盐是药学上可接受的酸加成盐和药学上可接受的碱加成盐。

[0086] "药学上可接受的酸加成盐"是指保留游离碱的生物学有效性和特性的那些盐,其在生物学上或其他方面不是不期望的,并且是与诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氢碘酸、氢氟酸、亚磷酸等无机酸形成的。还包括与有机酸形成的盐,该有机酸是诸如脂肪族单羧酸和二羧酸、苯基取代的链烷酸、羟基链烷酸、链烷二酸、芳族酸、脂族和芳族磺酸等,并且包括例如乙酸、三氟乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对-甲苯磺酸、水杨酸等。因此,示例性的盐包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯盐、溴盐、碘盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、辛酸盐、异丁酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、苯甲酸甲酯、二硝基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐等。还考虑氨基酸的盐,诸如精氨酸盐、葡糖酸盐和半乳糖醛酸盐(参见例如Berge S.M.等人,"Pharmaceutical Salts,"Journal of Pharmaceutical Science,66:1-19(1997))。碱性化合物的酸加成盐是通过将游离碱形式与足量的所需酸接触以产生盐来制备的。

[0087] "药学上可接受的碱加成盐"是指保留游离酸的生物学有效性和特性的那些盐,其

在生物学或其他方面不是不期望的。这些盐是通过向游离酸中添加无机碱或有机碱来制备的。在一些实施方案中,药学上可接受的碱加成盐是与金属或胺(诸如碱金属和碱土金属或有机胺)形成的。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。衍生自有机碱的盐包括但不限于以下各项的盐:伯胺、仲胺和叔胺、包括天然存在的取代胺在内的取代胺、环状胺和碱性离子交换树脂,例如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、N,N-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、海巴胺、胆碱、甜菜碱、乙二胺、二氨基联苯、N-甲基葡糖胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、多胺树脂等。参见上述的Berge等人。

[0088] 如本文所用,“治疗”或“减轻”或“改善”在本文中可互换使用。这些术语指的是获得有益或期望结果的方法,包括但不限于治疗益处和/或预防益处。“治疗益处”是指根除或改善正在治疗的潜在病症。此外,治疗益处可通过根除或改善与潜在病症相关的一种或多种生理症状从而在患者中观察到改善而实现,尽管患者仍然患有潜在病症。对于预防益处,将组合物施用于有发生特定疾病风险的患者,或施用于报告疾病的一种或多种生理症状的患者,即使尚未做出该疾病的诊断。

[0089] NLRP3调节剂

[0090] NLRP3是一种细胞内信号传导分子,可感知许多病原体衍生的因素、环境因素和宿主衍生的因素。激活后,NLRP3与含有胱天蛋白酶激活和募集结构域(ASC)的凋亡相关斑点样蛋白结合。然后ASC聚合形成称为ASC斑点的大聚集体。

[0091] 聚合的ASC与半胱氨酸蛋白酶胱天蛋白酶-1结合形成称为炎性小体的复合物。这导致活性胱天蛋白酶-1的激活,其切割促炎细胞因子IL-1β和IL-18的前体形式(分别称为pro-IL-1β和pro-IL-18),从而激活这些细胞因子。胱天蛋白酶-1还介导一种称为细胞焦亡的炎性细胞死亡。ASC斑点聚集体还可以募集和激活胱天蛋白酶-8,其能够处理pro-IL-1β和pro-IL-18并引发凋亡式细胞死亡。

[0092] 胱天蛋白酶-1将pro-IL-1β和pro-IL-18切割成其活性形式,这些活性形式从细胞中分泌出来。活性胱天蛋白酶-1还切割焦孔素D(gasdermin-D)以触发细胞焦亡。通过其对细胞焦亡途径的控制,胱天蛋白酶-1还介导诸如IL-33的警报素(alarmin)分子和高速泳动族蛋白B1(HMGB1)的释放。胱天蛋白酶-1还切割细胞内的IL-1R2,导致其降解并释放IL-1α。在人类细胞中,胱天蛋白酶-1还可以控制IL-37的加工和分泌。许多其他胱天蛋白酶-i底物,诸如细胞骨架和糖酵解途径的组分可能导致胱天蛋白酶-I依赖性炎症。

[0093] 依赖于NLRP3的ASC斑点被释放到细胞外环境中,在那里它们可以激活胱天蛋白酶-1,诱导胱天蛋白酶-1底物的加工并传播炎症。衍生自NLRP3炎性小体激活的活性细胞因子是炎症的重要驱动因素,并与其他细胞因子途径相互作用以形成对感染和损伤的免疫反应。例如,IL-1β信号传导诱导促炎细胞因子IL-6和TNF的分泌。在没有T细胞受体参与的情况下,IL-1β和IL-18与IL-23协同诱导记忆CD4Th17细胞和γδT细胞产生IL-17。IL-18和IL-12还协同诱导记忆T细胞和NK细胞产生IFN-γ,从而驱动Th1反应。

[0094] 遗传性CAPS疾病Muckle-Wells综合征(MWS)、家族性寒冷型自身炎性综合征(FCAS)和新生儿期发病的多系统炎性疾病(NOMID)是由NLRP3的功能获得性突变引起的,因此将NLRP3定义为炎性过程的关键组分。NLRP3还与许多复杂疾病(特别是包括代谢性病症,

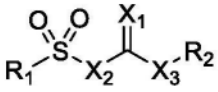
诸如2型糖尿病、动脉粥样硬化、肥胖症和痛风)的发病机制有关。

[0095] NLRP3在中枢神经系统疾病中的作用正在显现,并且肺病也已被证明受NLRP3的影响。此外,NLRP3在肝病、肾病和衰老的发展中发挥作用。许多这些关联是使用NLRP3 KO小鼠定义的,但也有关于NLRP3在这些疾病中的特异性激活的见解。在2型糖尿病(T2D)中,胰岛淀粉样蛋白多肽在胰腺中的沉积激活NLRP3和IL-1β信号传导,从而导致细胞死亡和炎症。

[0096] 目前对NLRP3相关疾病的治疗包括靶向IL-1的生物制剂。这些生物制剂是重组IL-1受体拮抗剂阿那白滞素(anakinra)、中和性IL-1β抗体卡那单抗(canakinumab)和可溶性诱饵IL1受体利纳西普(rilonacept)。这些方法已被证明在CAPS的治疗中是成功的,并且这些生物制剂已用于其他IL-1β相关疾病的临床试验。考虑到NLRP3的小分子抑制剂在提高安全性(与生物制剂相比,感染风险最小化且易于戒断)、患者舒适度和依从性方面的潜力,它们为这些生物制剂提供了有吸引力的替代品。

[0097] 本文所述的式(I)、(Ia)或(Ib)化合物是NLRP3调节剂。本文所述的式(I)、(Ia)或(Ib)化合物以及包含这些化合物的组合物可用于治疗NLRP3相关疾病,包括但不限于2型糖尿病、动脉粥样硬化、肥胖症和痛风。

[0098] 在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0099] 

[0100] 式(I);

[0101] 其中:

[0102] X_1是O、S、N(R_3)或C(NO_2)(R_4);

[0103] X_2是-N(R_5)-或-C(R_5)$_2$-;

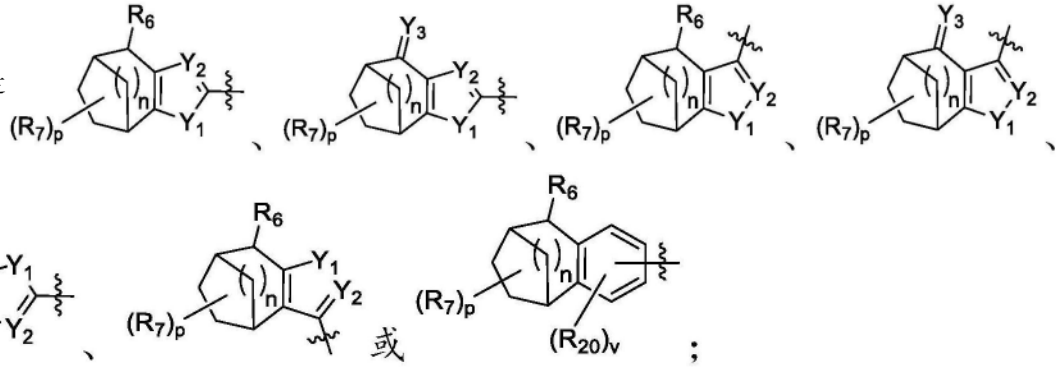
[0104] X_3是-N(R_5)-或-C(R_5)$_2$-;

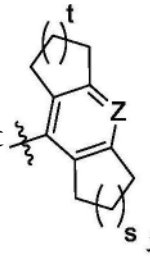
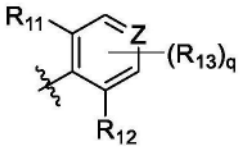
[0105] Y_1是O、S或N(R_8);

[0106] Y_2是N或C(R_9);

[0107] Y_3是O或N(R_{10});

[0108] Z是N或C(R_{19});

[0109] R_1是 

[0110] R_2是  或  ；

[0111] R_3是-OR_{14}、-CN、-NO_2或-$S(=O)_2R_{15}$；

[0112] R_4是氢、C_1-C_6烷基或C_1-C_6杂烷基；

[0113] 每个R_5独立地选自氢、C_1-C_6烷基和C_1-C_6杂烷基；

[0114] R_6是-OH、-C_1-C_6烷基-OH或-$NH(R_{16})$；

[0115] 每个R_7独立地选自C_1-C_6烷基、-C_1-C_6烷基-CO_2R_{18}、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6杂烷基；或者R_6和R_7结合形成5元或6元杂芳环；

[0116] R_8是氢、C_1-C_6烷基或C_1-C_6杂烷基；

[0117] R_9是氢、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6杂烷基；

[0118] R_{10}是-OH或-O-C_1-C_6烷基；

[0119] R_{11}是C_1-C_6烷基；

[0120] R_{12}是C_1-C_6烷基；

[0121] 每个R_{13}独立地选自卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6杂烷基；

[0122] R_{14}是氢或C_1-C_6烷基；

[0123] R_{15}是C_1-C_6烷基；

[0124] R_{16}是氢、C_1-C_6烷基或-C(O)-C_1-C_6烷基；

[0125] R_{18}是氢或C_1-C_6烷基；

[0126] R_{19}是氢、卤素、-CN、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6杂烷基；

[0127] 每个R_{20}独立地选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6杂烷基；

[0128] n是1或2；

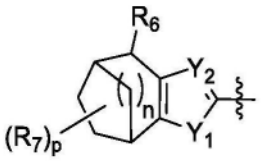
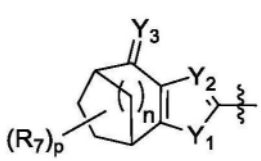
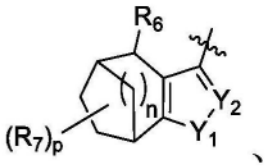
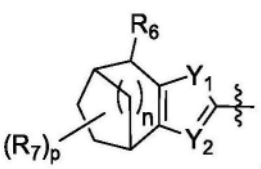
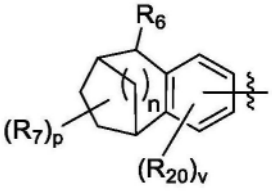
[0129] p是0、1、2、3或4；

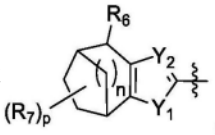
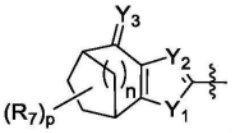
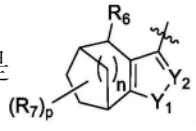
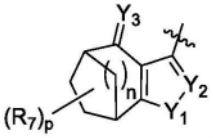
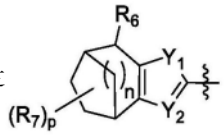
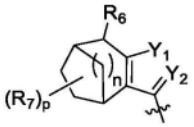
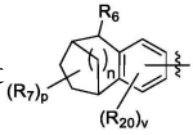
[0130] q是0、1或2；

[0131] s是1、2或3；

[0132] t是1、2或3；并且

[0133] v是0、1或2。

[0134] 在一些实施方案中为式(I)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R_1是  、  、  、  或  。在一些实施方案中为式(I)化合物，或其药学上

可接受的盐或溶剂化物，其中R_1是  。在一些实施方案中为式(I)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R_1是  。在一些实施方案中为式(I)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R_1是  。在一些实施方案中为式(I)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R_1是  。在一些实施方案中为式(I)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R_1是  。在一些实施方案中为式(I)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R_1是  。在一些实施方案中为式(I)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R_1是  。

[0135] 在一些实施方案中为式(I)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R_6是-OH。在一些实施方案中为式(I)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R_6是-C_1-C_6烷基-OH。在一些实施方案中为式(I)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R_6是-NH(R_{16})。在一些实施方案中为式(I)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R_6是-NH(R_{16})并且R_{16}是氢。在一些实施方案中为式(I)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R_6是-NH(R_{16})并且R_{16}是C_1-C_6烷基。在一些实施方案中为式(I)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R_6是-NH(R_{16})并且R_{16}是-C(O)-C_1-C_6烷基。

[0136] 在一些实施方案中为式(I)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中每个R_7独立地选自C_1-C_6烷基、-C_1-C_6烷基-CO_2R_{18}、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6杂烷基。在一些实施方案中为式(I)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中每个R_7独立地选自C_1-C_6烷基、-C_1-C_6烷基-CO_2R_{18}和C_1-C_6卤代烷基。在一些实施方案中为式(I)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中每个R_7独立地选自C_1-C_6烷基。在一些实施方案中为式(I)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中每个R_7是-CH_3。

[0137] 在一些实施方案中，本文提供了式(I)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中p是0、1、2或3。在一些实施方案中，本文提供了式(I)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中p是0。在一些实施方案中，本文提供了式(I)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中p是1。在一些实施方案中，本文提供了式(I)化合物，或其药学上可接

受的盐或溶剂化物,其中p是2。在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p是3。在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p是4。

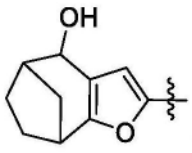
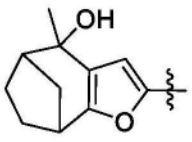
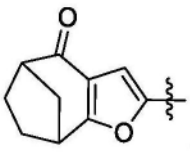
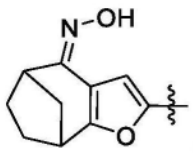
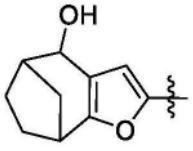
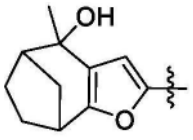
[0138] 在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中n是1。在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中n是2。

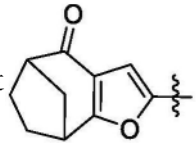
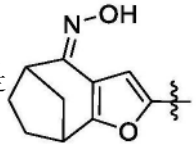
[0139] 在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中v是0。在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中v是1。在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中v是2。

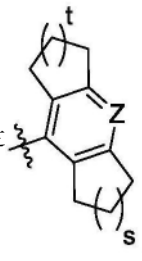
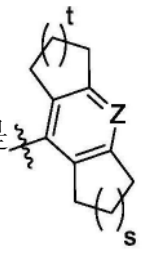
[0140] 在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Y_3是O。在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Y_3是$N(R_{10})$。在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Y_3是$N(R_{10})$并且R_{10}是-OH。在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Y_3是$N(R_{10})$并且R_{10}是-O-C_1-C_6烷基。

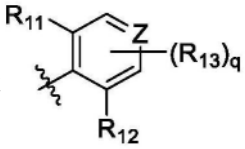
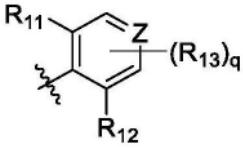
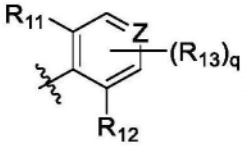
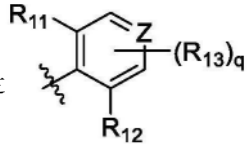
[0141] 在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Y_1是O。在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Y_1是S。在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Y_1是$N(R_8)$。在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Y_1是$N(R_8)$并且R_8是氢或C_1-C_6烷基。

[0142] 在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Y_2是N。在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Y_2是$C(R_9)$。在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Y_2是$C(R_9)$并且R_9选自氢和C_1-C_6烷基。在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Y_2是$C(R_9)$并且R_9是氢。在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Y_2是$C(R_9)$并且R_9是C_1-C_6烷基。

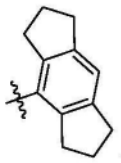
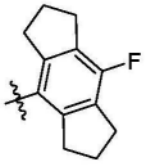
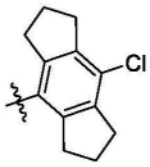
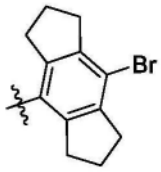
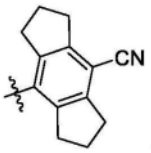
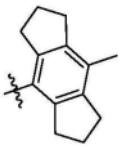
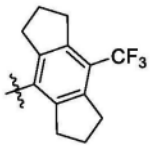
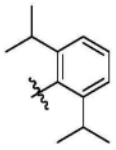
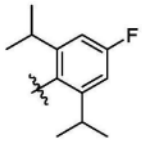
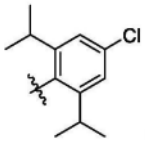
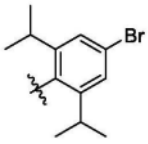
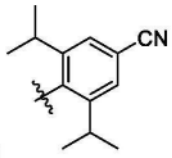
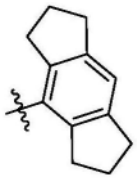
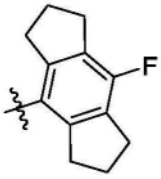
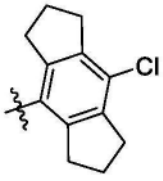
[0143] 在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_1是  、  、  或  。在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_1是  。在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_1是  。在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上

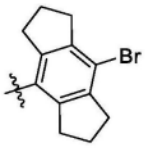
可接受的盐或溶剂化物,其中R_1是  。在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_1是  。

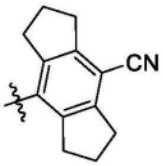
[0144] 在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_2是  。在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_2是  ,s是1,并且t是1。

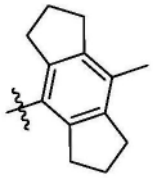
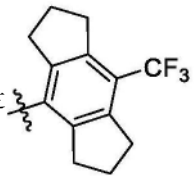
[0145] 在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_2是  。在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_2是  并且q是0。在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_2是  并且每个R_{13}独立地选自卤素、C_1-C_6烷基和C_1-C_6卤代烷基。在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_2是  ,q是1,并且R_{13}独立地选自卤素、C_1-C_6烷基和C_1-C_6卤代烷基。在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Z是N。在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Z是$C(R_{19})$。在一些实施方案中,本文提供了式(I)化

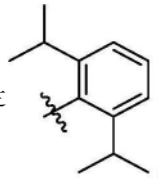
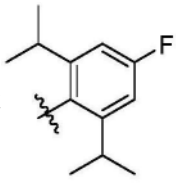
合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Z是C(R_{19})并且R_{19}是氢、卤素、-CN、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Z是C(R_{19})并且R_{19}是氢。在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Z是C(R_{19})并且R_{19}是卤素。在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Z是C(R_{19})并且R_{19}是F。在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Z是C(R_{19})并且R_{19}是Cl。在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Z是C(R_{19})并且R_{19}是Br。在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Z是C(R_{19})并且R_{19}是-CN。在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Z是C(R_{19})并且R_{19}是C_1-C_6烷基。在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Z是C(R_{19})并且R_{19}是C_1-C_6卤代烷基。

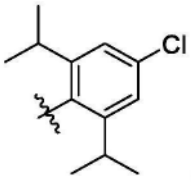
[0146] 在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_2是  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  或。在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_2是  。在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_2是  。在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_2是  。在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合

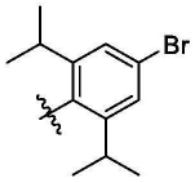
供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_2是 

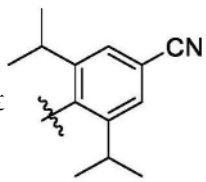
。在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_2是 

。在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_2是 
。在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_2是 

。在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_2是 
。在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_2是 

。在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_2是 

。在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_2是 

。在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_2是 

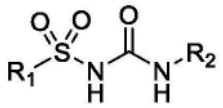
。

[0147] 在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X_2是-N(R_5)-。在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X_2是-N(R_5)-并且R_5是氢。在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X_2是-N(R_5)-并且R_5是C_1-C_6烷基。在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X_2是-C(R_5)$_2$-。在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X_2是-C(R_5)$_2$-并且每个R_5是氢。

[0148] 在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X_3是-N(R_5)-。在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X_3是-N(R_5)-并且R_5是氢。在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X_3是-N(R_5)-并且R_5是C_1-C_6烷基。在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X_3是-C(R_5)$_2$-。在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X_3是-C(R_5)$_2$-并且每个R_5是氢。

[0149] 在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X_1是O。在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X_1是S。在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X_1是N(R_3)。在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X_1是C(NO_2)(R_4)。

[0150] 在一些实施方案中,本文提供了式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0151] 

式(Ia);

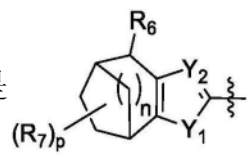
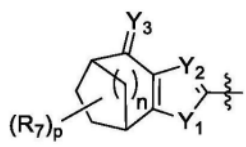
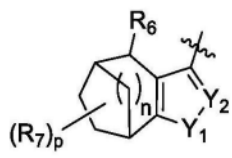
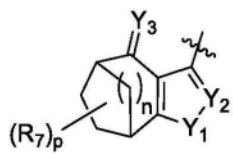
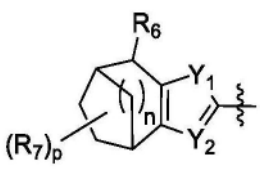
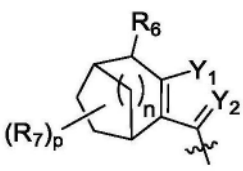
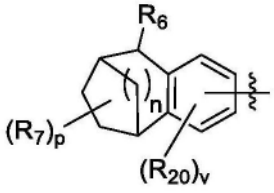
[0152] 其中:

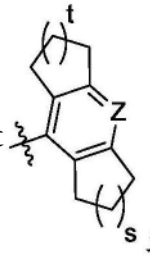
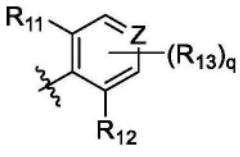
[0153] Y_1是O、S或N(R_8);

[0154] Y_2是N或C(R_9);

[0155] Y_3是O或N(R_{10});

[0156] Z是N或C(R_{19});

[0157] R_1是  、  、  、  、  、  或  ;

[0158] R_2是  或  ；

[0159] R_6是-OH、-C_1-C_6烷基-OH或-NH(R_{16})；

[0160] 每个R_7独立地选自C_1-C_6烷基、-C_1-C_6烷基-CO_2R_{18}、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6杂烷基；或者R_6和R_7结合形成5元或6元杂芳环；

[0161] R_8是氢、C_1-C_6烷基或C_1-C_6杂烷基；

[0162] R_9是氢、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6杂烷基；

[0163] R_{10}是-OH或-O-C_1-C_6烷基；

[0164] R_{11}是C_1-C_6烷基；

[0165] R_{12}是C_1-C_6烷基；

[0166] 每个R_{13}独立地选自卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6杂烷基；

[0167] R_{16}是氢、C_1-C_6烷基或-C(O)-C_1-C_6烷基；

[0168] R_{18}是氢或C_1-C_6烷基；

[0169] R_{19}是氢、卤素、-CN、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6杂烷基；

[0170] 每个R_{20}独立地选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6杂烷基；

[0171] n是1或2；

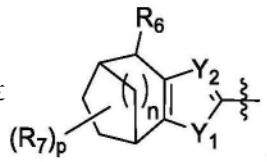
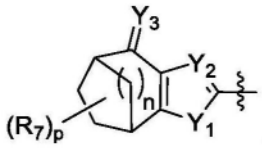
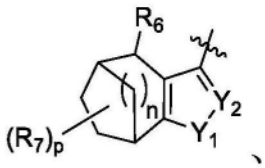
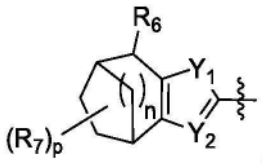
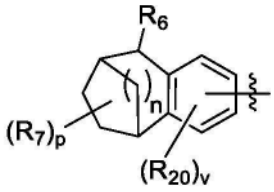
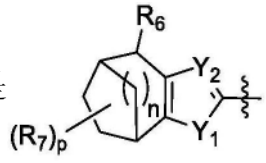
[0172] p是0、1、2、3或4；

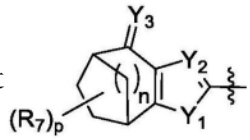
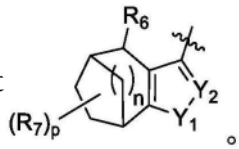
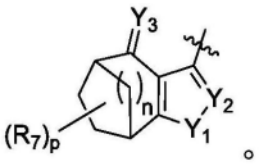
[0173] q是0、1或2；

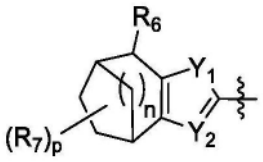
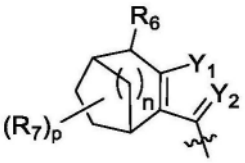
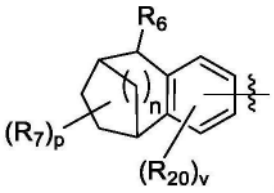
[0174] s是1、2或3；

[0175] t是1、2或3；并且

[0176] v是0、1或2。

[0177] 在一些实施方案中为式(Ia)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R_1是  、  、  、  或  。在一些实施方案中为式(Ia)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R_1是  。在一些实施方案中为式(Ia)化合

物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_1是  在一些实施方案中为式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_1是  在一些实施方案中为式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_1是  。

在一些实施方案中为式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_1是  在一些实施方案中为式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_1是  在一些实施方案中为式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_1是  。

[0178] 在一些实施方案中为式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_6是-OH。在一些实施方案中为式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_6是-C_1-C_6烷基-OH。在一些实施方案中为式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_6是-NH(R_{16})。在一些实施方案中为式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_6是-NH(R_{16})并且R_{16}是氢。在一些实施方案中为式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_6是-NH(R_{16})并且R_{16}是C_1-C_6烷基。在一些实施方案中为式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_6是-NH(R_{16})并且R_{16}是-C(O)-C_1-C_6烷基。

[0179] 在一些实施方案中为式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个R_7独立地选自C_1-C_6烷基、-C_1-C_6烷基-CO_2R_{18}、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6杂烷基。在一些实施方案中为式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个R_7独立地选自C_1-C_6烷基、-C_1-C_6烷基-CO_2R_{18}和C_1-C_6卤代烷基。在一些实施方案中为式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个R_7独立地选自C_1-C_6烷基。在一些实施方案中为式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个R_7是-CH_3。

[0180] 在一些实施方案中,本文提供了式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_6和R_7结合形成5元或6元杂芳环。在一些实施方案中,本文提供了式(Ia)化合物,或

其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R_6和R_7结合形成选自噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、三唑基、四唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基和噻二唑基的5元杂芳环。在一些实施方案中，本文提供了式(Ia)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R_6和R_7结合形成选自吡啶基、嘧啶基、吡嗪基和哒嗪基的6元杂芳环。

[0181] 在一些实施方案中，本文提供了式(Ia)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中p是0、1、2或3。在一些实施方案中，本文提供了式(Ia)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中p是0。在一些实施方案中，本文提供了式(Ia)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中p是1。在一些实施方案中，本文提供了式(Ia)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中p是2。在一些实施方案中，本文提供了式(Ia)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中p是3。在一些实施方案中，本文提供了式(Ia)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中p是4。

[0182] 在一些实施方案中，本文提供了式(Ia)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中n是1。在一些实施方案中，本文提供了式(Ia)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中n是2。

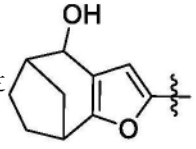
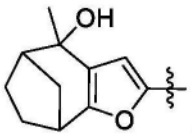
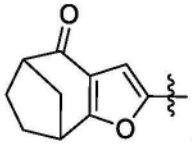
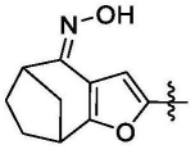
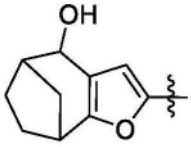
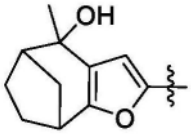
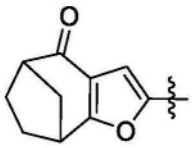
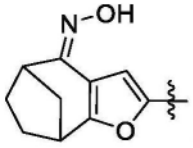
[0183] 在一些实施方案中，本文提供了式(Ia)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中v是0。在一些实施方案中，本文提供了式(Ia)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中v是1。在一些实施方案中，本文提供了式(Ia)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中v是2。

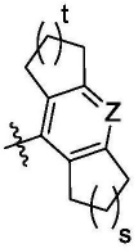
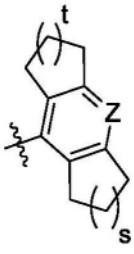
[0184] 在一些实施方案中，本文提供了式(Ia)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中Y_3是O。在一些实施方案中，本文提供了式(Ia)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中Y_3是$N(R_{10})$。在一些实施方案中，本文提供了式(Ia)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中Y_3是$N(R_{10})$并且R_{10}是-OH。在一些实施方案中，本文提供了式(Ia)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中Y_3是$N(R_{10})$并且R_{10}是-O-C_1-C_6烷基。

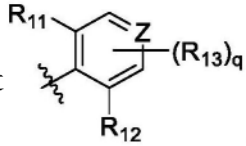
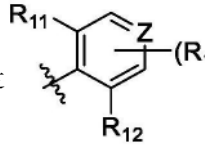
[0185] 在一些实施方案中，本文提供了式(Ia)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中Y_1是O。在一些实施方案中，本文提供了式(Ia)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中Y_1是S。在一些实施方案中，本文提供了式(Ia)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中Y_1是$N(R_8)$。在一些实施方案中，本文提供了式(Ia)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，Y_1是$N(R_8)$并且R_8是氢或C_1-C_6烷基。

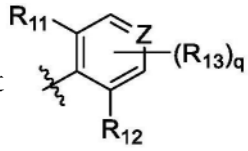
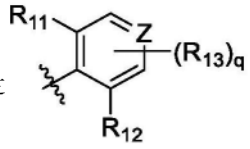
[0186] 在一些实施方案中，本文提供了式(Ia)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中Y_2是N。在一些实施方案中，本文提供了式(Ia)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中Y_2是$C(R_9)$。在一些实施方案中，本文提供了式(Ia)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中Y_2是$C(R_9)$并且R_9选自氢和C_1-C_6烷基。在一些实施方案中，本文提供了式(Ia)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中Y_2是$C(R_9)$并且R_9是氢。在一些实施方案中，本文提供了式(Ia)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中Y_2是$C(R_9)$并且R_9是C_1-C_6烷基。

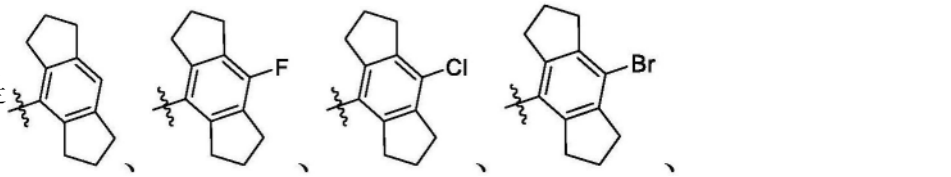
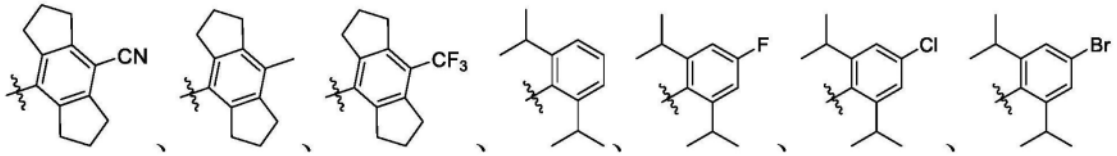
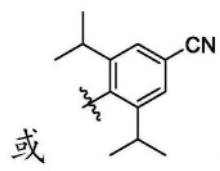
[0187] 在一些实施方案中，本文提供了式(Ia)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化

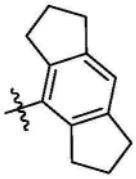
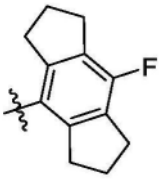
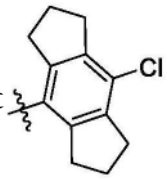
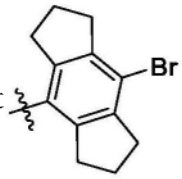
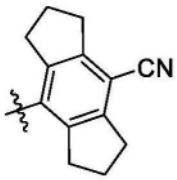
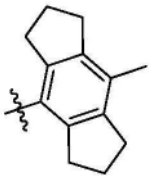
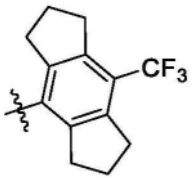
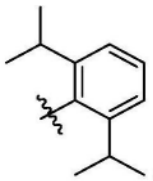
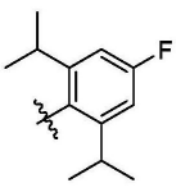
物,其中R_1是  、  、  或  。在一些实施方案中,本文提供了式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_1是  。在一些实施方案中,本文提供了式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_1是  。在一些实施方案中,本文提供了式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_1是  。在一些实施方案中,本文提供了式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_1是  。

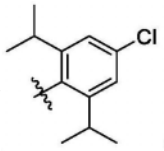
[0188] 在一些实施方案中,本文提供了式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_2是  。在一些实施方案中,本文提供了式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_2是  ,s是1,并且t是1。

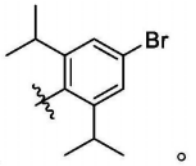
[0189] 在一些实施方案中,本文提供了式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_2是  。在一些实施方案中,本文提供了式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_2是  并且q是0。在一些实施方案中,本文提

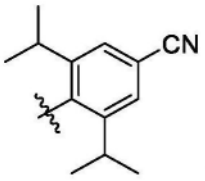
供了式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_2是  并且每个R_{13}独立地选自卤素、C_1-C_6烷基和C_1-C_6卤代烷基。在一些实施方案中,本文提供了式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_2是  q是1,并且R_{13}独立地选自卤素、C_1-C_6烷基和C_1-C_6卤代烷基。在一些实施方案中,本文提供了式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Z是N。在一些实施方案中,本文提供了式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Z是C(R_{19})。在一些实施方案中,本文提供了式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Z是C(R_{19})并且R_{19}是氢、卤素、-CN、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在一些实施方案中,本文提供了式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Z是C(R_{19})并且R_{19}是氢。在一些实施方案中,本文提供了式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Z是C(R_{19})并且R_{19}是卤素。在一些实施方案中,本文提供了式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Z是C(R_{19})并且R_{19}是F。在一些实施方案中,本文提供了式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Z是C(R_{19})并且R_{19}是Cl。在一些实施方案中,本文提供了式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Z是C(R_{19})并且R_{19}是Br。在一些实施方案中,本文提供了式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Z是C(R_{19})并且R_{19}是-CN。在一些实施方案中,本文提供了式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Z是C(R_{19})并且R_{19}是C_1-C_6烷基。在一些实施方案中,本文提供了式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Z是C(R_{19})并且R_{19}是C_1-C_6卤代烷基。

[0190] 在一些实施方案中,本文提供了式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_2是    或 。在一些实施方案中,本文提供了式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或

溶剂化物,其中R_2是  在一些实施方案中,本文提供了式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_2是  在一些实施方案中,本文提供了式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_2是  在一些实施方案中,本文提供了式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_2是  在一些实施方案中,本文提供了式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_2是  在一些实施方案中,本文提供了式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_2是  在一些实施方案中,本文提供了式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_2是  在一些实施方案中,本文提供了式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_2是  在一些实施方案中,本文提供了式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_2是  在一些实施

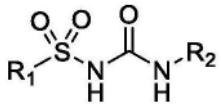
方案中为式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_2是 

在一些实施方案中为式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_2是 

在一些实施方案中为式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_2是 

。

[0191] 在一些实施方案中,本文提供了式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0192] 

式(Ib);

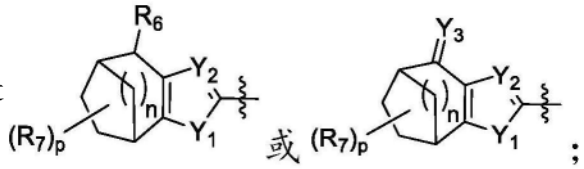
[0193] 其中:

[0194] Y_1是O;

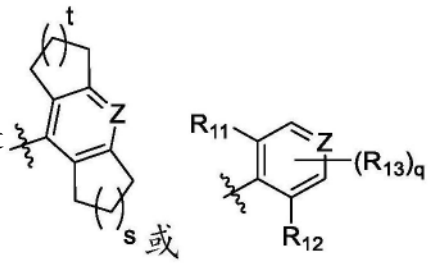
[0195] Y_2是C(R_9);

[0196] Y_3是O或N(R_{10});

[0197] Z是N或C(R_{19});

[0198] R_1是 

;

[0199] R_2是 

;

[0200] R_6是-OH、-C_1-C_6烷基-OH或-NH(R_{16});

[0201] 每个R_7独立地选自C_1-C_6烷基、-C_1-C_6烷基-CO_2R_{18}、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6杂烷基;或者R_6和R_7结合形成5元或6元杂芳环;

[0202] R_9是氢、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6杂烷基;

[0203] R_{10}是-OH或-O-C_1-C_6烷基;

[0204] R_{11}是C_1-C_6烷基;

[0205] R_{12}是C_1-C_6烷基；

[0206] 每个R_{13}独立地选自卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6杂烷基；

[0207] R_{16}是氢、C_1-C_6烷基或-C(O)-C_1-C_6烷基；

[0208] R_{18}是氢或C_1-C_6烷基；

[0209] R_{19}是氢、卤素、-CN、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6杂烷基；

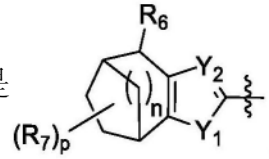
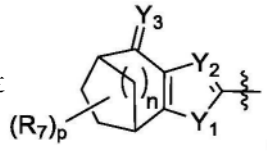
[0210] n是1或2；

[0211] p是0、1、2、3或4；

[0212] q是0、1或2；

[0213] s是1、2或3；并且

[0214] t是1、2或3。

[0215] 在一些实施方案中为式(Ib)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R_1是  。在一些实施方案中为式(Ib)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R_1是  。

[0216] 在一些实施方案中为式(Ib)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R_6是-OH。在一些实施方案中为式(Ib)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R_6是-C_1-C_6烷基-OH。在一些实施方案中为式(Ib)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R_6是-NH(R_{16})。在一些实施方案中为式(Ib)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R_6是-NH(R_{16})并且R_{16}是氢。在一些实施方案中为式(Ib)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R_6是-NH(R_{16})并且R_{16}是C_1-C_6烷基。在一些实施方案中为式(Ib)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R_6是-NH(R_{16})并且R_{16}是-C(O)-C_1-C_6烷基。

[0217] 在一些实施方案中为式(Ib)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中每个R_7独立地选自C_1-C_6烷基、-C_1-C_6烷基-CO_2R_{18}、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6杂烷基。在一些实施方案中为式(Ib)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中每个R_7独立地选自C_1-C_6烷基、-C_1-C_6烷基-CO_2R_{18}和C_1-C_6卤代烷基。在一些实施方案中为式(Ib)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中每个R_7独立地选自C_1-C_6烷基。在一些实施方案中为式(Ib)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中每个R_7是-CH_3。

[0218] 在一些实施方案中，本文提供了式(Ib)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R_6和R_7结合形成5元或6元杂芳环。在一些实施方案中，本文提供了式(Ib)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R_6和R_7结合形成选自噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、三唑基、四唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基和噻二唑基的5元杂芳环。在一些实施方案中，本文提供了式(Ib)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R_6和R_7结合形成选自吡啶基、嘧啶基、吡嗪基和哒嗪基的6元杂芳环。

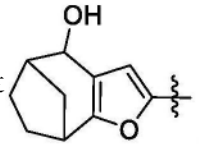
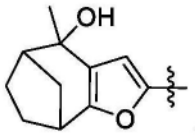
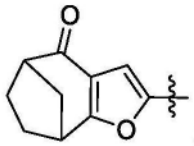
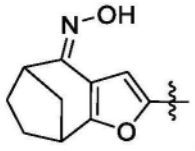
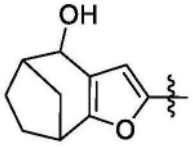
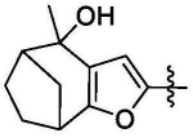
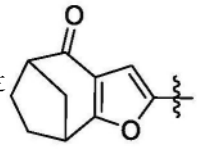
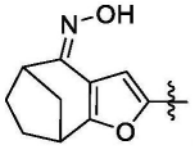
[0219] 在一些实施方案中，本文提供了式(Ib)化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中p是0、1、2或3。在一些实施方案中，本文提供了式(Ib)化合物，或其药学上可接受的

盐或溶剂化物,其中p是0。在一些实施方案中,本文提供了式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p是1。在一些实施方案中,本文提供了式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p是2。在一些实施方案中,本文提供了式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p是3。在一些实施方案中,本文提供了式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p是4。

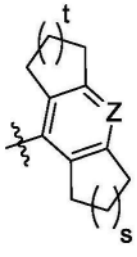
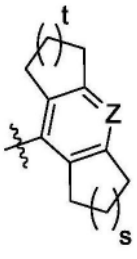
[0220] 在一些实施方案中,本文提供了式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中n是1。在一些实施方案中,本文提供了式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中n是2。

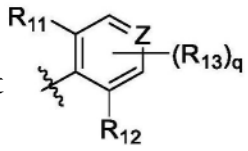
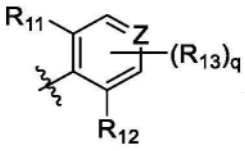
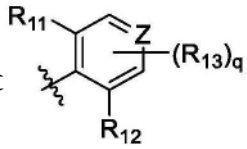
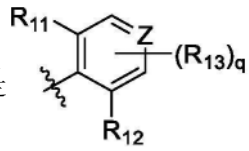
[0221] 在一些实施方案中,本文提供了式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Y_3是O。在一些实施方案中,本文提供了式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Y_3是$N(R_{10})$。在一些实施方案中,本文提供了式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Y_3是$N(R_{10})$并且R_{10}是-OH。在一些实施方案中,本文提供了式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Y_3是$N(R_{10})$并且R_{10}是-O-C_1-C_6烷基。

[0222] 在一些实施方案中,本文提供了式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Y_2是$C(R_9)$并且R_9选自氢和C_1-C_6烷基。在一些实施方案中,本文提供了式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Y_2是$C(R_9)$并且R_9是氢。在一些实施方案中,本文提供了式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Y_2是$C(R_9)$并且R_9是C_1-C_6烷基。

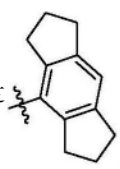
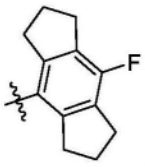
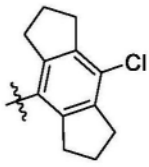
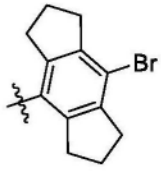
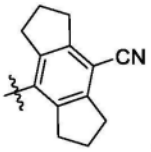
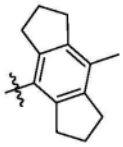
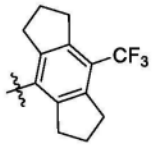
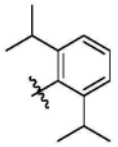
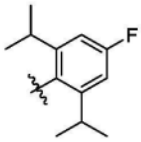
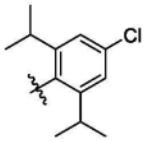
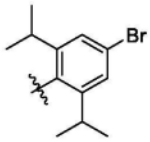
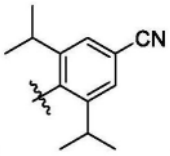
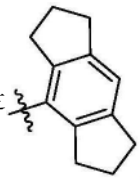
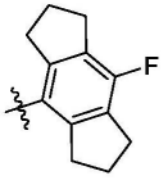
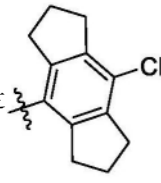
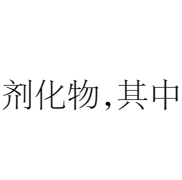
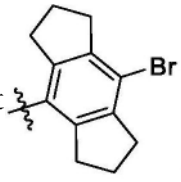
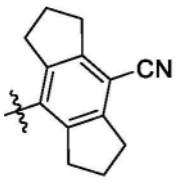
[0223] 在一些实施方案中,本文提供了式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_1是  、  、  或  。在一些实施方案中,本文提供了式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_1是  。在一些实施方案中,本文提供了式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_1是  。在一些实施方案中,本文提供了式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_1是  。在一些实施方案中,本文提供了式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_1是  。

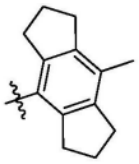
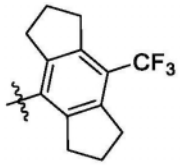
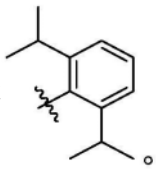
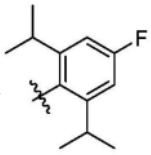
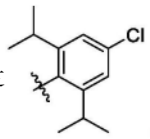
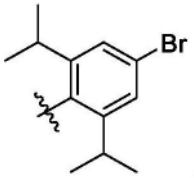
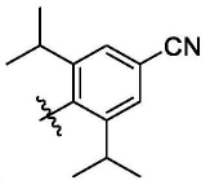
[0224] 在一些实施方案中,本文提供了式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化

物,其中R_2是  在一些实施方案中,本文提供了式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_2是  ,s是1,并且t是1。

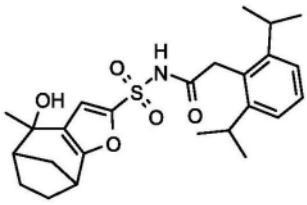
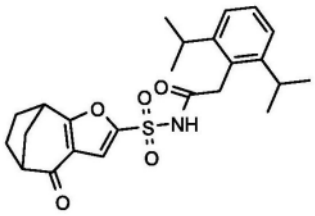
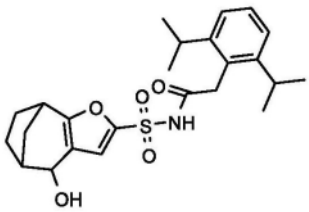
[0225] 在一些实施方案中,本文提供了式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_2是  在一些实施方案中,本文提供了式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_2是  并且q是0。在一些实施方案中,本文提供了式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_2是  并且每个R_{13}独立地选自卤素、C_1-C_6烷基和C_1-C_6卤代烷基。在一些实施方案中,本文提供了式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_2是  q是1,并且R_{13}独立地选自卤素、C_1-C_6烷基和C_1-C_6卤代烷基。在一些实施方案中,本文提供了式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Z是N。在一些实施方案中,本文提供了式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Z是C(R_{19})。在一些实施方案中,本文提供了式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Z是C(R_{19})并且R_{19}是氢、卤素、-CN、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在一些实施方案中,本文提供了式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Z是C(R_{19})并且R_{19}是氢。在一些实施方案中,本文提供了式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Z是C(R_{19})并且R_{19}是卤素。在一些实施方案中,本文提供了式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Z是C(R_{19})并且R_{19}是F。在一些实施方案中,本文提供了式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Z是C(R_{19})并且R_{19}是Cl。在一些实施方案中,本文提供了式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Z是C(R_{19})并且R_{19}是Br。在一些实施方案中,本文提供了式(Ib)化合物,

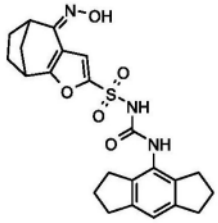
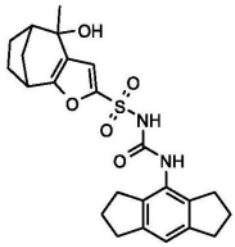
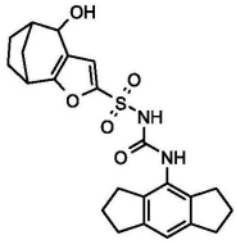
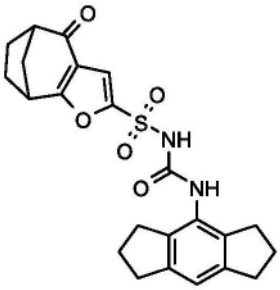
或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Z是$C(R_{19})$并且R_{19}是-CN。在一些实施方案中,本文提供了式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Z是$C(R_{19})$并且R_{19}是C_1-C_6烷基。在一些实施方案中,本文提供了式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Z是$C(R_{19})$并且R_{19}是C_1-C_6卤代烷基。

[0226] 在一些实施方案中,本文提供了式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_2是  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  。在一些实施方案中,本文提供了式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_2是  。在一些实施方案中,本文提供了式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_2是  。在一些实施方案中,本文提供了式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_2是  。在一些实施方案中,本文提供了式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_2是  。在一些实施方案中,本文提供了式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_2是  。在一些实施方案中,本文提供了式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_2是  。在一些实施方案中,本文提供了式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶

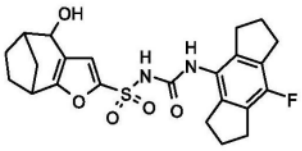
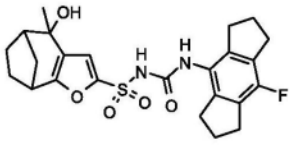
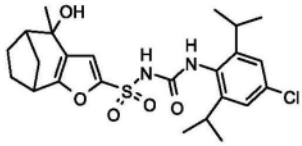
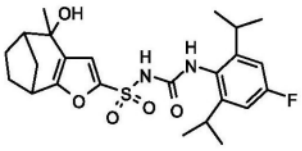
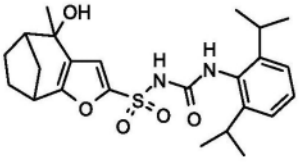
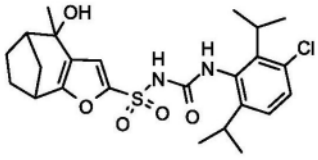
剂化物,其中R_2是  在一些实施方案中,本文提供了式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_2是  在一些实施方案中,本文提供了式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_2是  在一些实施方案中,本文提供了式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_2是  在一些实施方案中,本文提供了式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_2是  在一些实施方案中,本文提供了式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_2是  在一些实施方案中为式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_2是 

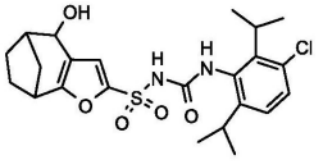
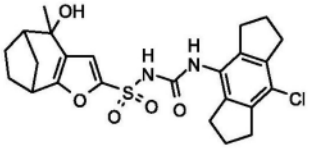
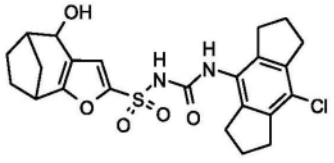
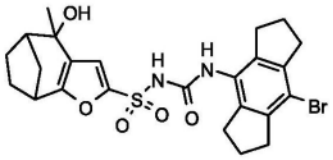
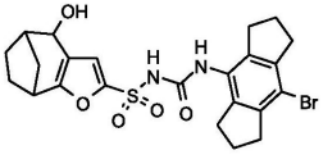
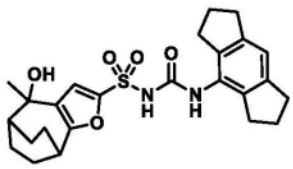
[0227] 在一些实施方案中,本文提供了选自以下的化合物:

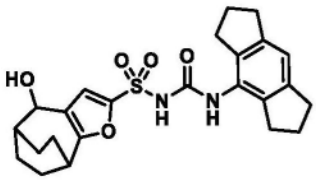
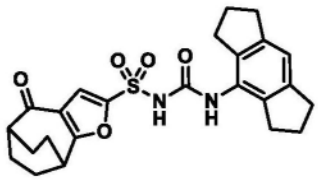
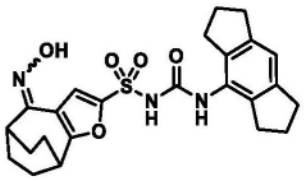

、

、

、

[0228]

、

、

和

或其药学上可接受的盐或溶剂化物。
;

[0229] 在一些实施方案中,本文提供了选自以下的化合物:

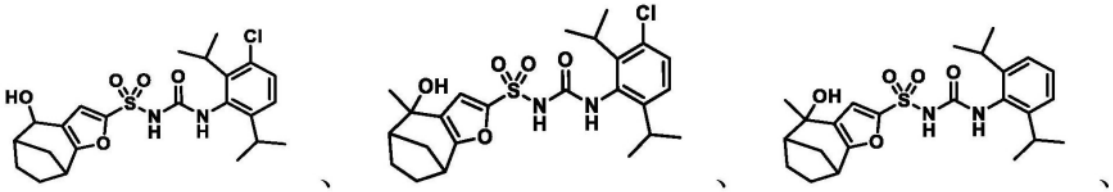

、

、

、

、

、

、

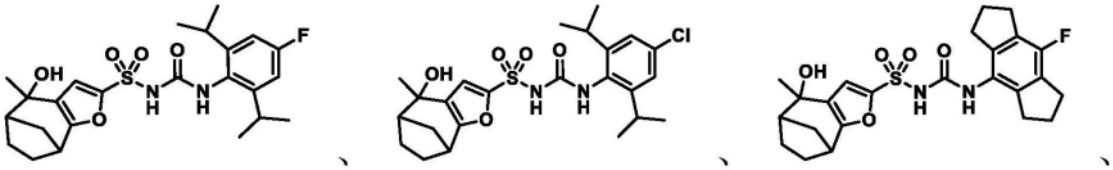
[0230]

、

、

、

、

、

、

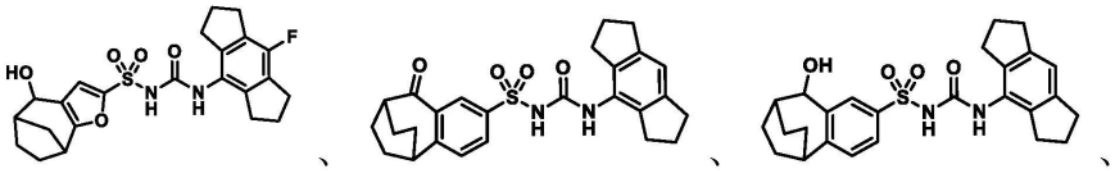
 、  和  ；或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

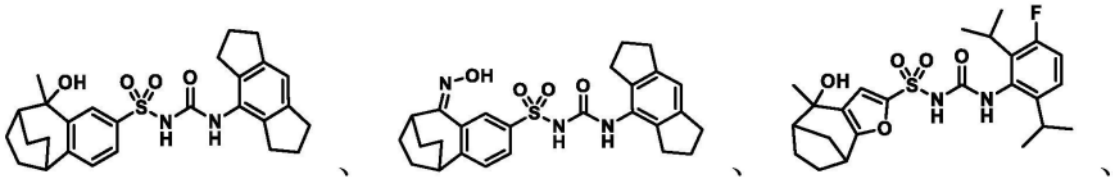
[0231] 在一些实施方案中,本文提供了选自以下的化合物:

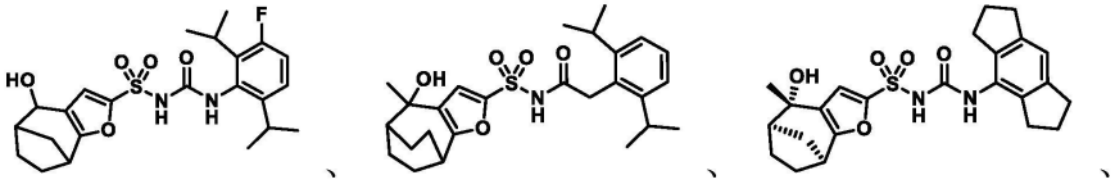
[0232]



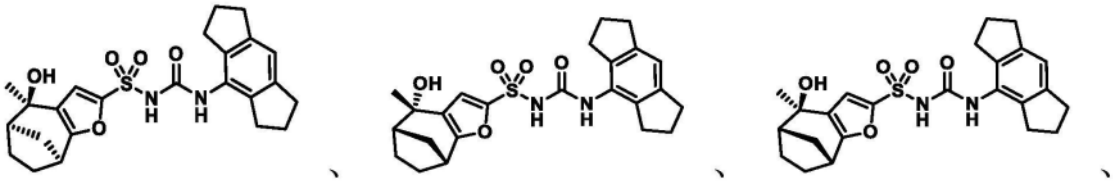


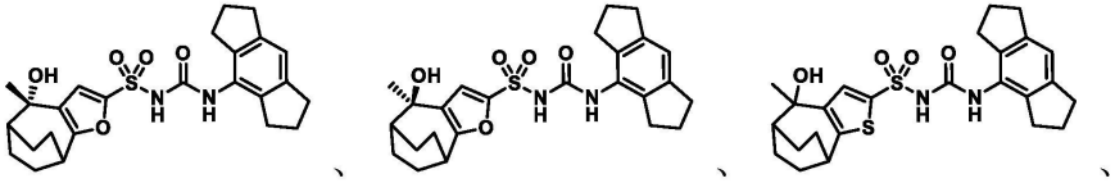


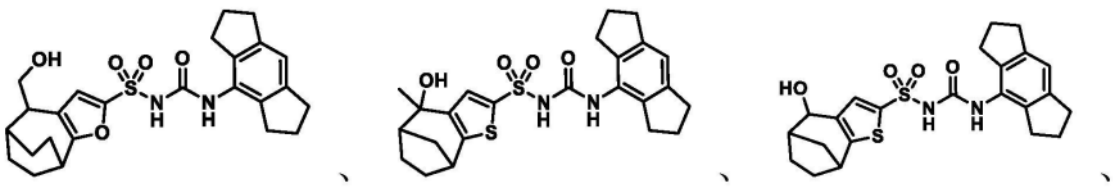


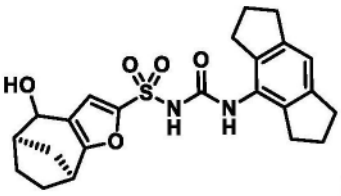
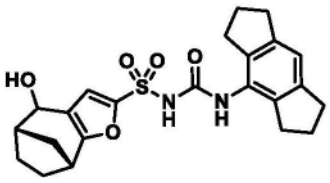


[0233]








和

；或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0234] 本文考虑以上针对各种变量描述的基团的任何组合。在整个说明书中，本领域技术人员可以选择基团及其取代基以提供稳定的部分和化合物。

[0235] 在一些实施方案中，治疗剂(例如，式(I)、(Ia)或(Ib)化合物)作为药学上可接受的盐存在于药物组合物中。在一些实施方案中，上述任何化合物适用于本文所述的任何方法或组合物。

[0236] 本文公开的化合物的其他形式

[0237] 异构体

[0238] 此外，在一些实施方案中，本文所述的化合物以几何异构体的形式存在。在一些实施方案中，本文所述的化合物具有一个或多个双键。本文提出的化合物包括所有顺式(cis、syn、entgegen(E))和反式(trans、anti、zusammen(Z))异构体及其相应的混合物。在一些情况下，化合物以互变异构体的形式存在。本文所述的化合物包括本文所述的式内的所有可能的互变异构体。在一些情况下，本文所述的化合物具有一个或多个手性中心并且每个中心以R构型或S构型存在。本文所述的化合物包括所有非对映异构体、对映异构体和差向异构体形式及其相应的混合物。在本文提供的化合物和方法的附加实施方案中，由单个制备步骤、组合或互变产生的对映异构体和/或非对映异构体的混合物可用于本文所述的应用。在一些实施方案中，将本文所述的化合物通过外消旋混合物的手性色谱拆分制备为光学纯的对映异构体。在一些实施方案中，将本文所述的化合物通过使化合物的外消旋混合物与旋光拆分剂反应以形成一对非对映异构体化合物、分离非对映异构体和回收光学纯对映异构体来制备为其单独的立体异构体。在一些实施方案中，优选可解离的复合物(例如，结晶的非对映体盐)。在一些实施方案中，非对映异构体具有不同的物理特性(例如，熔点、沸点、溶解度、反应性等)并且通过利用这些不同来分离。在一些实施方案中，非对映异构体通过手性色谱或优选通过基于溶解度差异的分离/拆分技术来分离。在一些实施方案中，然后通过不导致外消旋化的任何实际方法回收光学纯的对映异构体以及拆分剂。

[0239] 标记的化合物

[0240] 在一些实施方案中，本文所述的化合物以其同位素标记的形式存在。在一些实施方案中，本文公开的方法包括通过施用这样的同位素标记的化合物来治疗疾病的方法。在一些实施方案中，本文公开的方法包括通过将这样的同位素标记的化合物作为药物组合物施用来治疗疾病的方法。因此，在一些实施方案中，本文公开的化合物包括同位素标记的化合物，其与本文所述的化合物相同，但一个或多个原子被原子质量或质量数不同于自然界中通常存在的原子质量或质量数的原子取代。掺入本文所述的化合物中的同位素的示例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯化物的同位素，分别如^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{17}O、^{18}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F和^{36}Cl。包含上述同位素和/或其他原子的其他同位素的本文所述的化合物及其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物、水合物或衍生物都在本发明的范围内。某些同位素标记的化合物，例如掺入放射性同位素(诸如^{3}H和^{14}C)的那些化合物，可用于药物和/或底物组织分布测

定。氚(即,^{3}H)和碳-14(即,^{14}C)同位素因其易于制备和可检测性而特别优选。此外,用诸如氘(即,^{2}H)的重同位素取代会产生某些治疗优势,这是由于更高的代谢稳定性,例如增加的体内半衰期或减少的剂量要求。在一些实施方案中,通过任何合适的方法制备同位素标记的化合物、其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物、水合物或衍生物。

[0241] 在一些实施方案中,本文所述的化合物通过其他方式标记,包括但不限于使用生色团或荧光部分、生物发光标记或化学发光标记。

[0242] 药学上可接受的盐

[0243] 在一些实施方案中,本文所述的化合物以其药学上可接受的盐的形式存在。在一些实施方案中,本文公开的方法包括通过施用这样的药学上可接受的盐来治疗疾病的方法。在一些实施方案中,本文公开的方法包括通过将这样的药学上可接受的盐作为药物组合物施用来治疗疾病的方法。

[0244] 在一些实施方案中,本文所述的化合物具有酸性或碱性基团,因此与多种无机或有机碱以及无机和有机酸中的任一种反应,以形成药学上可接受的盐。在一些实施方案中,这些盐是在本文所述化合物的最终分离和纯化过程中原位制备的,或者是通过单独地使纯化的游离形式的化合物与合适的酸或碱反应并分离由此形成的盐来制备的。

[0245] 溶剂化物

[0246] 在一些实施方案中,本文所述的化合物以溶剂化物的形式存在。在一些实施方案中为通过施用这样的溶剂化物治疗疾病的方法。本文进一步描述了通过将这些溶剂化物作为药物组合物施用来治疗疾病的方法。

[0247] 溶剂化物含有化学计量或非-化学计量量的溶剂,并且在一些实施方案中,其在与诸如水、乙醇等药学上可接受的溶剂结晶的过程中形成。当溶剂为水时形成水合物,或者当溶剂为醇时形成醇化物。本文所述的化合物的溶剂化物可以在本文所述的方法中方便地制备或形成。仅举例来说,本文所述的化合物的水合物可方便地通过使用包括但不限于二噁烷、四氢呋喃或MeOH的有机溶剂从水性/有机溶剂混合物中重结晶来制备。此外,本文提供的化合物以非溶剂化和溶剂化形式存在。一般而言,对于本文提供的化合物和方法的一些目的而言,溶剂化形式被认为等同于非溶剂化形式。

[0248] 化合物的合成

[0249] 在一些实施方案中,本文所述的化合物的合成是使用化学文献中描述的方式、使用本文所述的方法或通过其组合来完成的。此外,本文提出的溶剂、温度和其他反应条件可能有所不同。

[0250] 在其他实施方案中,用于合成本文所述化合物的起始材料和试剂是合成的或获自商业来源,诸如但不限于Sigma-Aldrich、FischerScientific(Fischer Chemicals)和AcrosOrganics。

[0251] 在进一步的实施方案中,本文所述的化合物和具有不同取代基的其他相关化合物是使用本文所述的技术和材料以及本领域公认的技术和材料合成的,例如Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis,第1-17卷(John Wiley&Sons,1991);Rodd's Chemistry of Carbon Compounds,第1-5卷和补充卷(Elsevier Science Publishers,1989);Organic Reactions,第1-40卷(John Wiley&Sons,1991),Larock's Comprehensive Organic Transformations(VCH Publishers Inc.,1989),March,Advanced Organic

Chemistry第四版(Wiley 1992);Carey和Sundberg,Advanced Organic Chemistry第四版,A卷和B卷(Plenum2000,2001)以及Green和Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis第三版(Wiley 1999)(这样的公开内容均通过引用并入)中所述。用于制备如本文所公开的化合物的一般方法可以来源于反应,并且可以通过使用合适的试剂和条件来修改反应,以引入如本文提供的式中存在的各种部分。作为指导,可以使用以下合成方法。

[0252] 保护基团的使用

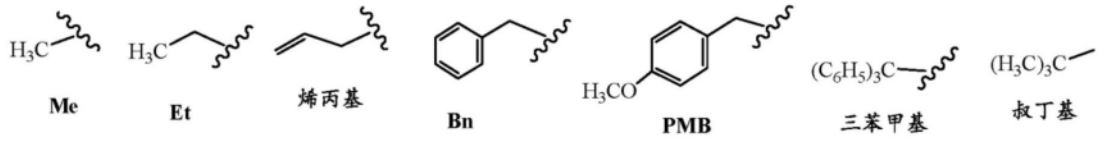
[0253] 在所描述的反应中,可能需要保护在最终产物中需要的反应性官能团,例如羟基、氨基、亚氨基、硫基或羧基,以避免它们不必要地参与反应。保护基团用于将部分或全部反应性部分封端并防止这样的基团参与化学反应,直到保护基团被去除。优选地,每个保护基团可以通过不同的方式去除。在完全不同的反应条件下裂解的保护基团满足差异去除的要求。

[0254] 保护基团可以通过酸、碱、还原条件(例如,氢解)和/或氧化条件去除。三苯甲基、二甲氧基三苯甲基、乙缩醛和叔丁基二甲基硅烷基等基团是酸不稳定的,可用于在存在被Cbz基团(其可通过氢解去除)和Fmoc基团(其是碱不稳定的)保护的氨基的情况下保护羧基和羟基反应性部分。在被诸如氨基甲酸叔丁酯的酸不稳定基团或酸碱稳定但可水解去除的氨基甲酸酯封端的胺存在下,羧酸和羟基反应性部分可以用诸如但不限于甲基、乙基和乙酰基等碱不稳定基团封端。

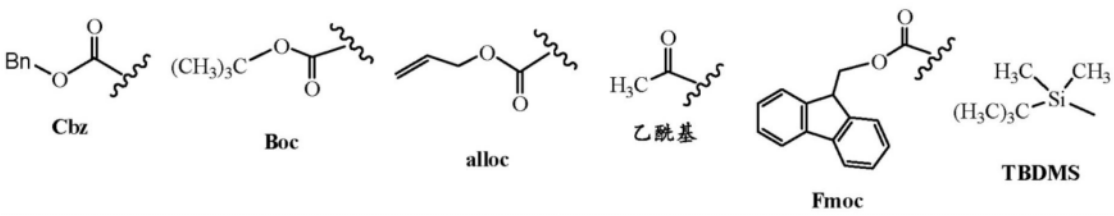
[0255] 羧酸和羟基反应性部分也可以用诸如苄基的可水解去除的保护基团封端,而能够与酸形成氢键的胺基团可以用诸如Fmoc的碱不稳定基团封端。羧酸反应性部分可以通过转化为本文示例的简单酯化合物(包括转化为烷基酯)来保护,或者它们可以用诸如2,4-二甲氧基苄基的可氧化去除的保护基团封端,而共存的氨基可以用氟化物不稳定的甲硅烷基氨基甲酸酯封端。

[0256] 烯丙基封端基团在酸保护基团和碱保护基团的存在下是有用的,因为烯丙基封端基团是稳定的并且随后可以被金属或π-酸催化剂去除。例如,烯丙基封端的羧酸可以在酸不稳定的氨基甲酸叔丁酯或碱不稳定的乙酸胺保护基团存在下用Pd^0催化的反应移除保护。又一种形式的保护基团是可以附接化合物或中间体的树脂。只要残基附接在树脂上,该官能团就会被封端而不能反应。一旦从树脂中释放出来,官能团就可以进行反应。

[0257] 封端/保护基团通常可以选自:



[0258]



[0259] 在Greene和Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis,第三版,John Wiley&Sons,New York,NY,1999以及Kocienski,Protective Groups,Thieme Verlag,New York,NY,1994(这样的公开内容通过引用并入本文)中描述了其他保护基团,以及适用于保

护基团的产生和去除的技术的详细描述。

[0260] 治疗和预防方法

[0261] 在一些实施方案中为一种治疗有需要的患者的代谢性疾病的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(I)、(Ia)或(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中为一种治疗有需要的患者的代谢性疾病的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(I)、(Ia)或(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中代谢性疾病选自2型糖尿病、动脉粥样硬化、肥胖症和痛风。在一些实施方案中为一种治疗有需要的患者的2型糖尿病的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(I)、(Ia)或(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中为一种治疗有需要的患者的动脉粥样硬化的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(I)、(Ia)或(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中为一种治疗有需要的患者的肥胖症的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(I)、(Ia)或(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中为一种治疗有需要的患者的痛风的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(I)、(Ia)或(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0262] 在一些实施方案中为一种治疗有需要的患者的肝病的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(I)、(Ia)或(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中为一种治疗有需要的患者的肝病的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(I)、(Ia)或(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中肝病选自非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、酒精性脂肪性肝炎(ASH)、病毒性肝炎或肝硬化。

[0263] 在一些实施方案中为一种治疗有需要的患者的肺病的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(I)、(Ia)或(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中肺病选自哮喘、COPD和肺特发性纤维化。

[0264] 在一些实施方案中为一种治疗有需要的患者的中枢神经系统疾病的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(I)、(Ia)或(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中中枢神经系统疾病选自阿尔茨海默病、多发性硬化症、肌萎缩侧索硬化症和帕金森病。

[0265] 在一些实施方案中为一种治疗有需要的患者的炎性或自身免疫性疾病的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(I)、(Ia)或(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中为一种治疗有需要的患者的炎性或自身免疫性疾病的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(I)、(Ia)或(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中该疾病是类风湿性关节炎。在一些实施方案中为一种治疗有需要的患者的炎性或自身免疫性疾病的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(I)、(Ia)或(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中该疾病是多发性硬化症。在一些实施方案中为一种治疗有需要的患者的炎性或自身免疫性疾病的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(I)、(Ia)或(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中该疾病是银屑病。在一些实施方案中为一种治疗有需要的患者的炎性或自身免疫性疾病的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(I)、(Ia)或(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中该疾病是狼疮。在一些实施方案中为一种治疗有需要的患者的炎性或自身免疫性疾病的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(I)、(Ia)或(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中该疾病是肠道疾病。在一些实施方案中为一种治疗有需要的患者的炎性或自身免疫性疾病的

方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(I)、(Ia)或(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中该疾病是克罗恩病。在一些实施方案中为一种治疗有需要的患者的炎性或自身免疫性疾病的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(I)、(Ia)或(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中该疾病是溃疡性结肠炎。

[0266] 在一些实施方案中为一种治疗有需要的患者的心血管疾病的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(I)、(Ia)或(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中为一种治疗有需要的患者的心血管疾病的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(I)、(Ia)或(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中心血管疾病是动脉粥样硬化或中风。在一些实施方案中为一种治疗有需要的患者的动脉粥样硬化的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(I)、(Ia)或(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中为一种治疗有需要的患者的中风的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(I)、(Ia)或(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0267] 药物组合物和施用方法

[0268] 本文所述的NLRP3抑制剂以适合施用的生物相容形式施用于对象,以治疗或预防疾病、病症或病况。如本文所述的NLRP3抑制剂的施用可以呈任何药理学形式,包括单独或与药学上可接受的载体组合的治疗有效量的NLRP3抑制剂。

[0269] 在某些实施方案中,本文所述的化合物作为纯化学品施用。在其他实施方案中,本文所述的化合物与药学上合适的或可接受的载体(在本文中也称为药学上合适的(或可接受的)赋形剂、生理学上合适的(或可接受的)赋形剂或生理学上合适的(或可接受的)载体)组合,该载体基于所选择的施用途径和标准药学实践而选择,例如在Remington:The Science and Practice of Pharmacy(Gennaro,第21版,Mack Pub.Co.,Easton,PA(2005))中所述。

[0270] 因此,本文提供了一种药物组合物,其包含至少一种本文所述的化合物或药学上可接受的盐,以及一种或多种药学上可接受的载体。如果载体与组合物的其他成分相容并且对组合物的接受者(即,对象)无害,则载体(或赋形剂)是可接受的或合适的。

[0271] 在一些实施方案中为一种药物组合物,其包含药学上可接受的载体和式(I)、(Ia)或(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中为一种药物组合物,其包含药学上可接受的载体和式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中为一种药物组合物,其包含药学上可接受的载体和式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中为一种药物组合物,其包含药学上可接受的载体和式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0272] 另一实施方案提供了一种药物组合物,其基本上由药学上可接受的载体和式(I)、(Ia)或(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物组成。在一些实施方案中为一种药物组合物,其基本上由药学上可接受的载体和式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物组成。在一些实施方案中为一种药物组合物,其基本上由药学上可接受的载体和式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物组成。在一些实施方案中为一种药物组合物,其基本上由药学上可接受的载体和式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物组成。

[0273] 在某些实施方案中,如本文所述的化合物基本上是纯的,因为它含有少于约5%或

少于约1％或少于约0.1％的其他有机小分子,诸如在合成方法的一个或多个步骤中产生的污染中间体或副产物。

[0274] 这些制剂包括适合口服、局部、含服、肠胃外(例如,皮下、肌内、皮内或静脉内)或气雾剂施用的那些制剂。

[0275] 示例性的药物组合物以药物制剂的形式(例如,固体、半固体或液体形式)使用,其包括一种或多种所公开的化合物作为活性成分,与适合外部、肠内或肠胃外应用的有机或无机载体或赋形剂混合。在一些实施方案中,活性成分例如与用于片剂、丸剂、胶囊、栓剂、溶液、乳液、悬浮液和任何其他适合使用的形式的药学上可接受的常用无毒载体复合。药物组合物中包含的活性目标化合物的量足以对疾病的过程或状况产生所需的效果。

[0276] 在一些实施方案中,本文所述的NLRP3抑制剂以适合局部施用的生物相容形式施用于对象,以治疗或预防皮肤疾病、病症或病况。“适合局部施用的生物相容形式”是指待施用的NLRP3抑制剂的形式,其中抑制剂的治疗效果超过任何毒性作用。如本文所述的NLRP3抑制剂的施用可以呈任何药理学形式,包括单独或与药学上可接受的载体组合的治疗有效量的NLRP3抑制剂。

[0277] NLRP3抑制剂的局部施用可以以气雾剂、半固体药物组合物、粉末或溶液的形式呈现。术语“半固体组合物”是指适合施用于皮肤的药膏、乳膏、软膏、胶冻或其他具有基本上相似稠度的药物组合物。Lea and Febiger(1970)出版的Lachman、Lieberman和Kanig的The Theory and Practice of Industrial Pharmacy第17章以及Mack Publishing Company出版Remington's Pharmaceutical Sciences第15版(1975)第67章的给出了半固体组合物的示例。

[0278] 真皮或皮肤贴片是另一种透皮递送本文所述的治疗或药物组合物的方法。贴片可以提供诸如DMSO的吸收促进剂以增加化合物的吸收。贴片可以包括控制药物递送到皮肤的速率的那些贴片。贴片可以提供多种给药系统,分别包括储层系统或单片系统。例如,储层设计可以具有四层:直接接触皮肤的黏合剂层、控制药物分子扩散的控制膜、药物分子储层和抗水衬背。这样的设计在指定的时间段内递送均匀量的药物,递送速率必须小于不同类型皮肤的饱和极限。例如,单片设计通常只有三层:黏合剂层、含有化合物的聚合物基质和防水衬背。这样的设计为皮肤带来饱和量的药物。因此,递送由皮肤控制。随着贴片中的药物量减少至低于饱和水平,递送速率下降。

[0279] 在一个实施方案中,局部组合物可以例如采用基于聚丙烯酸或聚丙烯酰胺的水凝胶形式;作为药膏,例如以聚乙二醇(PEG)作为载体,如标准药膏DAB 8(50％PEG 300、50％PEG 1500);或作为乳液,尤其是基于油包水或水包油的微乳液,任选地添加脂质体。合适的渗透促进剂(夹带剂)包括亚砜衍生物,诸如二甲亚砜(DMSO)或癸基甲基亚砜(癸基-MSO)和transcutol(二乙二醇单乙醚)或环糊精;以及吡咯烷酮,例如2-吡咯烷酮、N-甲基-2-吡咯烷酮、2-吡咯烷酮-5-羧酸或可生物降解的N-(2-羟乙基)-2-吡咯烷酮及其脂肪酸酯;脲衍生物,诸如十二烷基脲、1,3-双十二烷基脲、1,3-二苯基脲;以及萜烯,例如D-柠檬烯、薄荷酮、α-萜品醇、香芹酮、氧化柠檬烯或1,8-桉树脑。

[0280] 药膏、糊剂、乳膏和凝胶也可以含有赋形剂,诸如淀粉、黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅氧烷、膨润土、硅酸和滑石,或其混合物。粉末和喷雾剂也可以含有赋形剂,诸如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末,或这些物质的混合物。可以将纳米晶抗

微生物金属的溶液通过常规用于制造气溶胶药物的任何已知方法转化为气溶胶或喷雾剂。通常,这样的方法包括加压或提供用于给溶液容器加压的装置(通常使用惰性载气)并且使加压气体通过小的孔口。喷雾剂还可以含有常规推进剂,诸如氯氟烃和挥发性未取代烃(诸如丁烷和丙烷)。

[0281] 载体还可以含有其他药学上可接受的赋形剂,用于改变或维持制剂的pH、渗透压、黏度、透明度、颜色、无菌性、稳定性、溶解速率或气味。抗皮肤老化组合物还可以进一步包含抗氧化剂、防晒剂、天然类视黄醇(例如,视黄醇)和常见于皮肤处理组合物中的其他添加剂。

[0282] 在用于制备固体组合物(诸如片剂)的一些实施方案中,将主要活性成分与药物载体(例如,诸如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨糖醇、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸镁、磷酸二钙或树胶等常规压片成分以及例如水的其他药物稀释剂)混合以形成含有所公开化合物或其无毒药学上可接受的盐的均质混合物的固体预制剂组合物。当将这些预制剂组合物称为均质时,是指活性成分均匀地分散在整个组合物中,使得组合物很容易细分成同样有效的单位剂型,诸如片剂、丸剂和胶囊。

[0283] 在用于口服施用的固体剂型(胶囊、片剂、丸剂、糖衣丸、粉末、颗粒剂等)中,将主题组合物与一种或多种药学上可接受的载体诸如柠檬酸钠或磷酸二钙,和/或以下中的任一种混合:(1)填充剂或装填剂,诸如淀粉、纤维素、微晶纤维素、硅化微晶纤维素、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和/或硅酸;(2)黏合剂,例如羧甲基纤维素、羟丙甲纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯胶;(3)保湿剂,诸如甘油;(4)崩解剂,诸如交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠、琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;(5)溶液阻滞剂,诸如石蜡;(6)吸收促进剂,诸如季铵化合物;(7)润湿剂,例如多库酯钠、鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯;(8)吸收剂,诸如高岭土和膨润土;(9)润滑剂,诸如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠及其混合物;以及(10)着色剂。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,在一些实施方案中,组合物包含缓冲剂。在一些实施方案中,相似类型的固体组合物也在使用诸如乳糖或牛奶糖以及高分子量聚乙二醇等赋形剂的软填充和硬填充明胶胶囊中用作填充剂。

[0284] 在一些实施方案中,片剂是通过压制或模制制成的,任选地具有一种或多种辅助成分。在一些实施方案中,使用黏合剂(例如,明胶或羟丙基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如,羟基乙酸淀粉钠或交联羧甲基纤维素钠)、表面活性剂或分散剂制备压制片剂。在一些实施方案中,通过在合适的机器中对用惰性液体稀释剂润湿的主题组合物的混合物进行模制来制备模制片剂。在一些实施方案中,片剂和其他固体剂型(诸如糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒剂)被刻痕或制备有包衣和壳(诸如肠溶包衣和其他包衣)。

[0285] 用于吸入或吹入的组合物包括在药学上可接受的水性或有机溶剂或其混合物中的溶液和悬浮液,以及粉末。用于口服施用的液体剂型包括药学上可接受的乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆剂和酏剂。除了主题组合物,在一些实施方案中,液体剂型包含惰性稀释剂(例如,水或其他溶剂)、增溶剂和乳化剂,诸如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油类(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢呋喃甲醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯、环糊精及其混合物。

[0286] 在一些实施方案中,除主题组合物外,悬浮液还含有悬浮剂,例如乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇和脱水山梨糖醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂和黄蓍胶及其混合物。

[0287] 在一些实施方案中,除主题组合物外,粉剂和喷雾剂还含有赋形剂,诸如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末,或这些物质的混合物。在一些实施方案中,喷雾剂还含有常规推进剂,诸如氯氟烃和挥发性未取代烃(诸如丁烷和丙烷)。

[0288] 备选地,本文公开的组合物和化合物可通过气雾剂施用。这是通过制备含有该化合物的水性气溶胶、脂质体制剂或固体颗粒来实现的。在一些实施方案中,使用非水性(例如,碳氟化合物推进剂)悬浮液。

[0289] 在一些实施方案中,使用声波雾化器,因为它们使药剂最小化地暴露于剪切,剪切会导致包含在主题组合物中的化合物的降解。通常,通过将主题组合物的水溶液或悬浮液与常规药学上可接受的载体和稳定剂一起配制来制备水性气雾剂。载体和稳定剂随特定主题组合物的要求而变化,但通常包括非离子表面活性剂(吐温类(Tweens)、普朗尼克类(Pluronics)或聚乙二醇)、无害蛋白质如血清白蛋白、脱水山梨糖醇酯、油酸、卵磷脂、氨基酸如甘氨酸、缓冲剂、盐、糖或糖醇。气溶胶通常由等渗溶液制备。

[0290] 适合用于肠胃外施用的药物组合物包含主题组合物与一种或多种药学上可接受的无菌等渗水性或非水性溶液、分散体、悬浮液或乳液或在临用前重构为无菌可注射溶液或分散体的无菌粉末的组合,在一些实施方案中,其含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂、使制剂与预期接受者的血液等渗的溶质,或者悬浮剂或增稠剂。

[0291] 用于药物组合物的合适的水性和非水性载体的示例包括水、乙醇、多元醇(诸如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)及其合适的混合物、植物油(诸如橄榄油)以及可注射的有机酯(诸如油酸乙酯)和环糊精。例如,通过使用包衣材料(诸如卵磷脂)、在分散体的情况下保持所需的颗粒大小以及使用表面活性剂来保持适当的流动性。

[0292] 包含至少一种本文所述化合物的组合物的剂量不同,其取决于患者(例如,人)的状况,即疾病的阶段、一般健康状况、年龄和其他因素。

[0293] 药物组合物以适合待治疗(或预防)的疾病的方式施用。合适的剂量以及合适的施用持续时间和频率将由诸如患者的状况、患者疾病的类型和严重程度、活性成分的具体形式和施用方法等因素决定。一般而言,合适的剂量和治疗方案以足以提供治疗和/或预防益处(例如,改善的临床结果诸如更频繁的完全或部分缓解,或更长的无病和/或总生存期,或症状严重程度的减轻)的量提供组合物。最佳剂量通常使用实验模型和/或临床试验确定。在一些实施方案中,最佳剂量取决于患者的体质量、体重或血容量。

[0294] 口服剂量通常在约1.0mg至约1000mg的范围内,每天1至4次或更多次。

[0295] 可以根据剂量制剂的药代动力学参数和使用的施用途径来重复剂量施用。

[0296] 将组合物配制成剂量单位形式对于施用的便利性和剂量的均匀性特别有利。如本文所用的剂量单位形式是指适合作为待治疗哺乳动物对象的单位剂量的物理离散单位;每个单位含有经计算以产生所需治疗效果的预定量活性化合物以及所需的药物载体。剂量单位形式的规格依赖于并直接取决于(a)NLRP3抑制剂的独特特性和要达到的特定治疗效果,以及(b)将这样的活性化合物复合用于治疗个体敏感性的技术中固有的局限性。具体剂量可以由本领域普通技术人员容易地计算出来,例如根据患者的近似体重或体表面积或要占

据的身体空间的体积。剂量也将根据所选的特定施用途径计算。确定用于治疗的适当剂量所需的计算的进一步细化由本领域普通技术人员常规进行。鉴于本文公开的NLRP3抑制剂在靶细胞测定制剂中的活性,本领域技术人员无需过度实验即可进行这样的计算。确切的剂量结合标准剂量反应研究确定。应当理解,实际施用的组合物的量将由从业者根据相关情况确定,这些情况包括待治疗的一种或多种病况、待施用的组合物的选择、个体患者的年龄、体重和反应、患者症状的严重程度以及选择的施用途径。

[0297] 这样的NLRP3抑制剂的毒性和治疗功效可以通过细胞培养物或实验动物中例如用于确定LD_{50}(对50%的群体致死的剂量)和ED_{50}(对50%的群体治疗有效的剂量)的标准药学程序来确定。毒性和治疗效果之间的剂量比是治疗指数,它可以表示为比值LD_{50}/ED_{50}。优选表现出大治疗指数的NLRP3抑制剂。虽然可以使用表现出毒副作用的NLRP3抑制剂,但应注意设计将这样的抑制剂靶向受影响组织部位的递送系统,以便最小化对未感染细胞的潜在损害,从而减少副作用。

[0298] 从细胞培养试验和动物研究中获得的数据可用于制定用于人类的剂量范围。这样的NLRP3抑制剂的剂量优选地位于包括具有很少或没有毒性的ED_{50}的循环浓度范围内。剂量可在该范围内根据所用剂型和所用施用途径变化。对于本文所述方法中使用的任何NLRP3抑制剂,可以从细胞培养试验中开始估计治疗有效剂量。可以在动物模型中配制剂量以达到循环血浆浓度范围,该范围包括在细胞培养中确定的IC_{50}(即,实现症状的最大抑制的一半时NLRP3抑制剂的浓度)。这样的信息可用于更准确地确定人体的有用剂量。例如,可以通过高效液相色谱法测量血浆中的水平。

[0299] 实施例

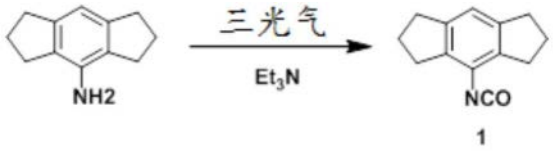
[0300] 以下实施例为了说明的目的而提供,并不旨在限制本文提供的权利要求的范围。这些实施例中和整个本说明书中的所有文献引用均出于由此服务的所有法律目的通过引用并入本文。用于合成本文所述化合物的起始材料和试剂是可以合成的或可以获自商业来源,诸如但不限于Sigma-Aldrich、Acros Organics、Fluka和Fischer Scientific。

[0301] 本文使用如在J.Org.Chem.2007 72(1):23A-24A中所定义的标准缩写和首字母缩略词。本文使用的其他缩写和首字母缩略词如下:

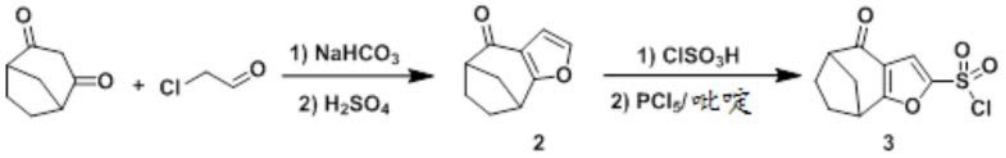
[0302]

AcOH	乙酸
DMF	二甲基甲酰胺
DMP	Dess-Martin 高碘烷
dppf	(二苯基膦基)二茂铁
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
eq	当量
HBTU	*N,N,N′,N′*-四甲基-*O*-(1*H*-苯并三唑-1-基)脲鎓六氟磷酸盐
LC-MS	液相色谱-质谱法
MeOH	甲醇
TEA	三乙胺
rt	室温

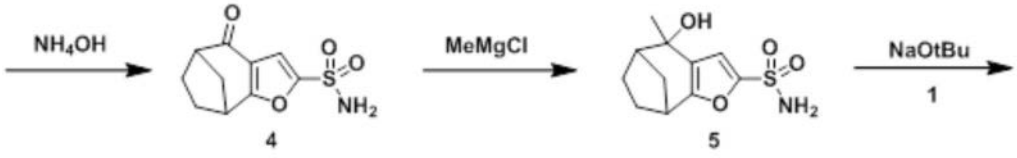
[0303] 实施例1:N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨甲酰基)-4-羟基-4-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-甲桥环庚三烯并[b]呋喃-2-磺酰胺(6)的合成

[0304] 

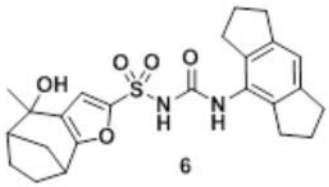
1



2 3

[0305] 

4 5



6

[0306] 将1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-胺(2g,1.0当量)和三甲胺(2.26mL,1.2当量)溶解在无水THF(50mL)中。于0℃向溶液中添加三光气(1.14g,0.33当量)。将所得的混合物于室温搅拌5分钟,然后将反应在密封管中于85℃加热2小时。将反应混合物冷却至室温并

真空去除THF。将残留物悬浮在无水己烷(100mL)中并通过2英寸硅胶垫过滤。将滤液真空浓缩以获得白色晶体4-异氰酰基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(1)(1.88g,81%)。

[0307] 向碳酸氢钠(3.53g,42mmol)和氯乙醛(6.6g 50wt%的水溶液)在水(50mL)中的冷却(0℃)溶液中以1mL/分钟的速率逐滴添加双环[3.2.1]辛烷-2,4-二酮(4.88g,35mmol)在水(30mL)和DMF(15mL)中的溶液。将混合物于室温搅拌18小时并添加乙酸乙酯(100mL)。用50%H_2SO_4将pH调节至约1,并将所得的混合物剧烈搅拌3小时。收集有机层并用乙酸乙酯(3x 40mL)萃取酸性层。用水、饱和$NaHCO_3$、盐水洗涤合并的有机萃取物,并用Na_2SO_4干燥。将溶剂减压蒸发并通过硅胶快速色谱法纯化残留物以得到5,6,7,8-四氢-4H-5,8-甲桥环庚三烯并[b]呋喃-4-酮(2)(1.06g)。

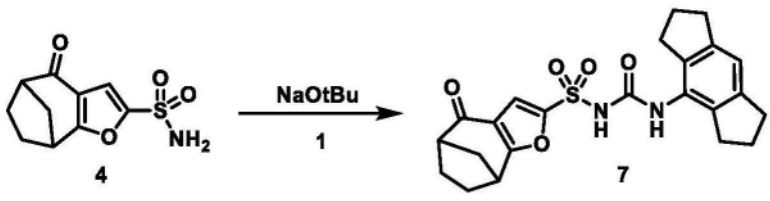
[0308] 在N_2下将5,6,7,8-四氢-4H-5,8-甲桥环庚三烯并[b]呋喃-4-酮(2)(1.0g,1.0当量)的二氯甲烷(10mL)溶液冷却至-10℃并在两分钟内逐滴添加氯磺酸(0.72g,1.0当量)。移除冷却浴并在N_2下将反应于室温搅拌18小时。将反应冷却至-10℃并逐滴添加吡啶(540mg,1.1当量)。将反应混合物于-10℃搅拌30分钟,然后添加固体PCl_5(1.4g,1.1当量)。于<0℃搅拌30分钟后,移除冷却浴并将反应于室温搅拌过夜。将反应混合物冷却至0℃,并添加冰水淬灭。将混合物搅拌30分钟。分离二氯甲烷层并用二氯甲烷(20mL)萃取水相。用水洗涤合并的有机层并用硫酸钠干燥。将溶液真空蒸发以产生粗4-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-甲桥环庚三烯并[b]呋喃-2-磺酰氯(3)(1.6g)。

[0309] 向粗4-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-甲桥环庚三烯并[b]呋喃-2-磺酰氯(3)(1.6g)的THF(10mL)溶液中添加浓NH_4OH(3mL)。将所得的混合物于室温搅拌3小时。将反应用50mL乙酸乙酯稀释并用水(2x30mL)洗涤。通过柱色谱法纯化粗混合物以获得4-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-甲桥环庚三烯并[b]呋喃-2-磺酰胺(4)(942mg,58%)。

[0310] 于0℃向4-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-甲桥环庚三烯并[b]呋喃-2-磺酰胺(4)(100mg,1.0当量)的THF(2mL)溶液中添加MeMgCl(1mL,3M于THF中)。将所得的混合物于室温搅拌3小时。于0℃用1N HCl淬灭反应并用乙酸乙酯(2x 15mL)萃取。在硅胶柱上纯化粗混合物以获得4-羟基-4-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-甲桥环庚三烯并[b]呋喃-2-磺酰胺(5)(87mg)。

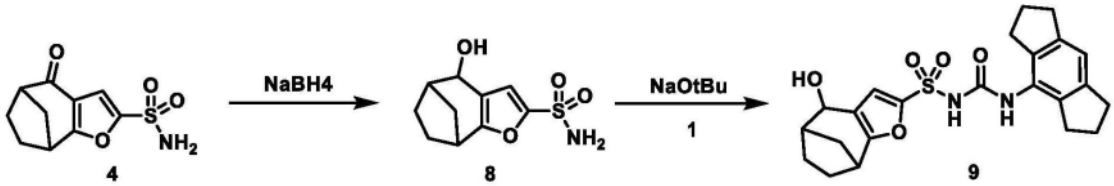
[0311] 向4-羟基-4-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-甲桥环庚三烯并[b]呋喃-2-磺酰胺(5)(58mg,1.0当量)的无水THF(4mL)溶液中添加粉末叔丁醇钠(21.6mg,1.0当量)。将混合物于室温搅拌15分钟并逐滴添加4-异氰酰基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(1)(45mg,1.0当量)的无水THF(1mL)溶液。将所得的混合物于室温搅拌2小时。真空去除溶剂。将残留物悬浮在乙酸乙酯(30mL)中,用1N HCl(3x 20mL)、水和盐水洗涤。在硅胶柱上纯化粗混合物以获得呈白色固体的N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨甲酰基)-4-羟基-4-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-甲桥环庚三烯并[b]呋喃-2-磺酰胺(6)(25mg)。LCMS:457.4$(M+H)^+$。

[0312] 实施例2:N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨甲酰基)-4-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-甲桥环庚三烯并[b]呋喃-2-磺酰胺(7)的合成

[0313] 

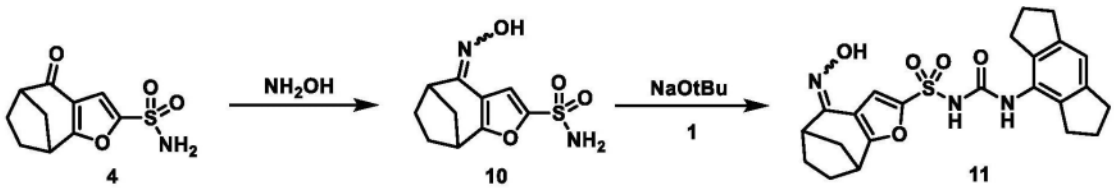
[0314] 通过将4-羟基-4-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-甲桥环庚三烯并[b]呋喃-2-磺酰胺(5)替换为4-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-甲桥环庚三烯并[b]呋喃-2-磺酰胺(4),以与实施例1最后一步中所述相似的方法制备N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨甲酰基)-4-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-甲桥环庚三烯并[b]呋喃-2-磺酰胺(7)。LCMS:441.0(M+H)$^+$。

[0315] 实施例3:N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨甲酰基)-4-羟基-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-甲桥环庚三烯并[b]呋喃-2-磺酰胺(9)的合成

[0316] 

[0317] 于0℃向4-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-甲桥环庚三烯并[b]呋喃-2-磺酰胺(4)(100mg,1.0当量)的MeOH(4mL)溶液中添加$NaBH_4$(30mg,2.0当量)。将所得的混合物于0℃搅拌1小时。于0℃用1N HCl淬灭反应,并用乙酸乙酯(2x 15mL)萃取混合物。通过柱色谱法纯化粗混合物以获得4-羟基-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-甲桥环庚三烯并[b]呋喃-2-磺酰胺(8)(78mg)。

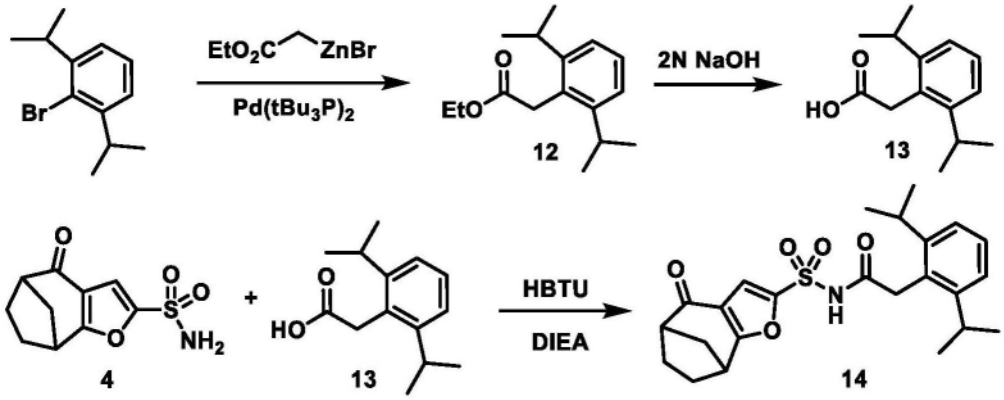
[0318] 通过将4-羟基-4-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-甲桥环庚三烯并[b]呋喃-2-磺酰胺(5)替换为4-羟基-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-甲桥环庚三烯并[b]呋喃-2-磺酰胺(8),以与实施例1最后一步中所述相似的方法制备N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨甲酰基)-4-羟基-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-甲桥环庚三烯并[b]呋喃-2-磺酰胺(9)。LCMS:443.1(M+H)$^+$。实施例4:N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨甲酰基)-4-(肟基)-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-甲桥环庚三烯并[b]呋喃-2-磺酰胺(11)的合成

[0319] 

[0320] 将4-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-甲桥环庚三烯并[b]呋喃-2-磺酰胺(100mg,1.0当量)和NH_2OH 50wt%水溶液(82mg,3.0当量)溶解在EtOH(5mL)中。向溶液中添加一滴乙酸。将所得的混合物于80℃加热15小时。真空去除溶剂。将残留物溶解在乙酸乙酯(40mL)中,用水和盐水洗涤,并在硅胶柱上纯化以获得(E/Z混合物)4-(肟基)-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-甲桥环庚三烯并[b]呋喃-2-磺酰胺(10)(79mg)。

[0321] 通过将4-羟基-4-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-甲桥环庚三烯并[b]呋喃-2-磺酰胺(5)替换为4-(肟基)-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-甲桥环庚三烯并[b]呋喃-2-磺酰胺(10),以与实施例1最后一步中所述相似的方法制备N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨甲酰基)-4-(肟基)-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-甲桥环庚三烯并[b]呋喃-2-磺酰胺(11)。LCMS:456.1(M+H)$^+$。

[0322] 实施例5:2-(2,6-二异丙基苯基)-N-((4-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-甲桥环庚三烯并[b]呋喃-2-基)磺酰基)乙酰胺(14)的合成

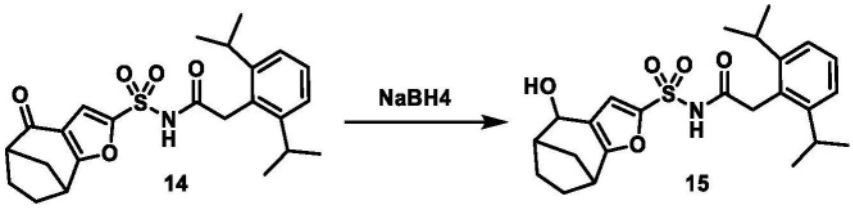
[0323] 

[0324] 向2-溴-1,3-二异丙苯(1.0g,1.0当量)的无水THF(20mL)溶液中添加Pd(tBu$_3$P)$_2$(420mg,0.2当量)。通过N_2鼓泡将混合物脱气5分钟然后添加(2-乙氧基-2-氧代乙基)溴化锌(II)(0.5M于THF中,16.5mL,2.0当量)。将所得的混合物于65℃加热30分钟。将反应用饱和NH_4Cl淬灭并用乙酸乙酯(2x 40mL)萃取。真空浓缩有机相。在硅胶柱上纯化粗混合物以获得2-(2,6-二异丙基苯基)乙酸乙酯(12)(1.0g)。

[0325] 向2-(2,6-二异丙基苯基)乙酸乙酯(12)(1.0g)的THF(10mL)溶液中添加2N NaOH(30mL)。将混合物于80℃加热1小时。真空去除THF,然后用浓HCl将pH调节至1。用乙酸乙酯(2x 30mL)萃取混合物以获得2-(2,6-二异丙基苯基)乙酸(13)(0.81g)。

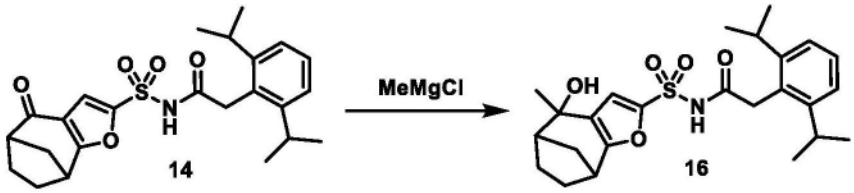
[0326] 于0℃向2-(2,6-二异丙基苯基)乙酸(13)(55mg,1.0当量)的DMF(5mL)溶液中添加HBTU(100mg,1.05当量)和DIEA(50mg,1.5当量)。将混合物于0℃搅拌15分钟,然后添加4-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-甲桥环庚三烯并[b]呋喃-2-磺酰胺(4)(60mg,1.0当量)。将所得的混合物于室温搅拌5小时。将反应混合物用乙酸乙酯(30mL)稀释,用水(3x 20mL)和盐水洗涤。在硅胶柱上纯化粗混合物以获得2-(2,6-二异丙基苯基)-N-((4-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-甲桥环庚三烯并[b]呋喃-2-基)磺酰基)乙酰胺(14)(85mg,77%)。LCMS:444.2$(M+H)^+$。

[0327] 实施例6:2-(2,6-二异丙基苯基)-N-((4-羟基-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-甲桥环庚三烯并[b]呋喃-2-基)磺酰基)乙酰胺(15)的合成

[0328] 

[0329] 于0℃向2-(2,6-二异丙基苯基)-N-((4-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-甲桥环庚三烯并[b]呋喃-2-基)磺酰基)乙酰胺(14)(30mg,1.0当量)的MeOH(4mL)溶液中添加$NaBH_4$(11mg,5.0当量)。将所得的混合物于0℃搅拌1小时。于0℃用1N HCl淬灭反应并用乙酸乙酯(2x 10mL)萃取混合物。通过柱色谱法纯化粗混合物以获得2-(2,6-二异丙基苯基)-N-((4-羟基-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-甲桥环庚三烯并[b]呋喃-2-基)磺酰基)乙酰胺(15)(18mg)。LCMS:446.0$(M+H)^+$。

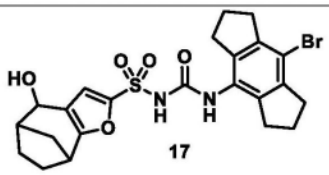
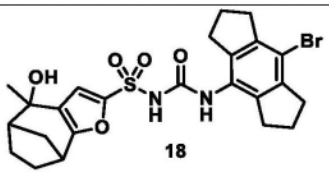
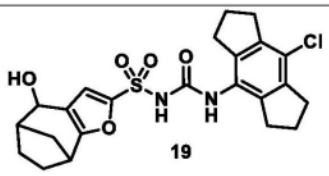
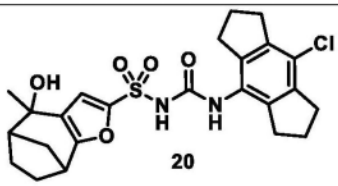
[0330] 实施例7:2-(2,6-二异丙基苯基)-N-((4-羟基-4-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-甲桥环庚三烯并[b]呋喃-2-基)磺酰基)乙酰胺(16)的合成

[0331] 

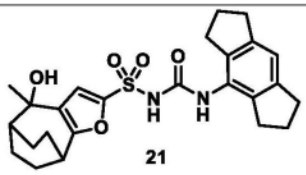
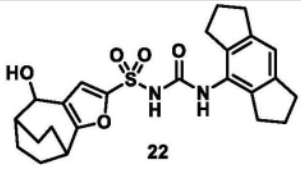
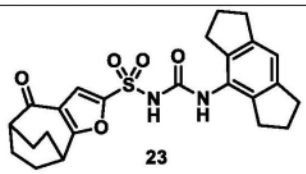
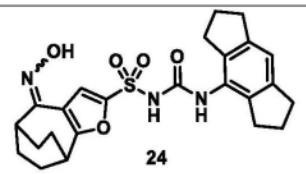
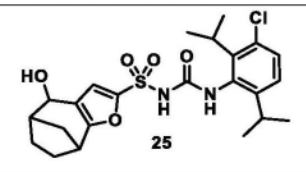
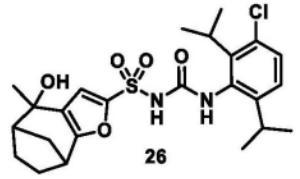
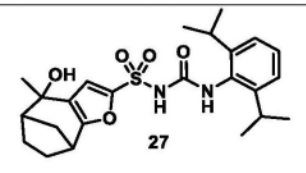
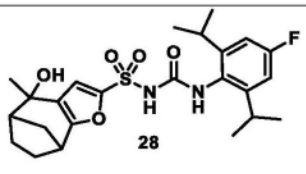
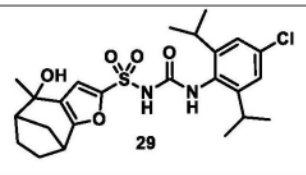
[0332] 于0℃向2-(2,6-二异丙基苯基)-N-((4-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-甲桥环庚三烯并[b]呋喃-2-基)磺酰基)乙酰胺(14)(30mg,1.0当量)的THF(2mL)溶液中添加MeMgCl(0.2mL,3M于THF中)。将所得的混合物于室温搅拌3小时。于0℃用1N HCl淬灭反应并用乙酸乙酯(2x 10mL)萃取。在硅胶柱上纯化粗混合物以获得2-(2,6-二异丙基苯基)-N-((4-羟基-4-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-甲桥环庚三烯并[b]呋喃-2-基)磺酰基)乙酰胺(16)(17mg)。LCMS:460.3(M+H)$^+$。

[0333] 通过与前述实施例中所述相似的程序制备了化合物17-20。

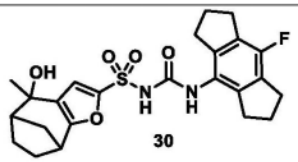
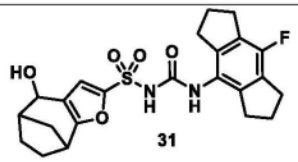
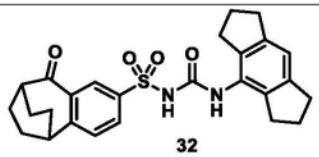
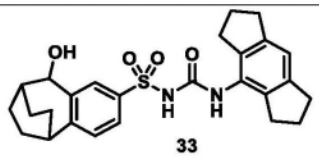
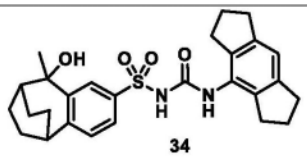
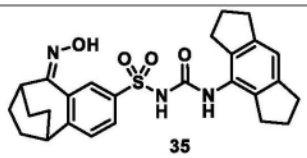
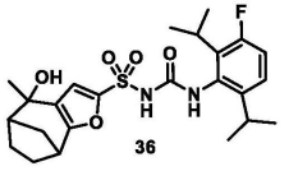
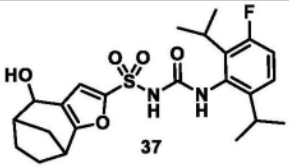
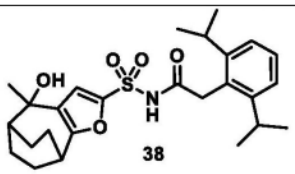
[0334]

化合物	结构	名称	MS [M+H]$^+$
17		N-((8-溴-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨甲酰基)-4-羟基-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-甲桥环庚三烯并[b]呋喃-2-磺酰胺	521.1
18		N-((8-溴-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨甲酰基)-4-羟基-4-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-甲桥环庚三烯并[b]呋喃-2-磺酰胺	535.2
19		N-((8-氯-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨甲酰基)-4-羟基-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-甲桥环庚三烯并[b]呋喃-2-磺酰胺	477.1
20		N-((8-氯-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨甲酰基)-4-羟基-4-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-甲桥环庚三烯并[b]呋喃-2-磺酰胺	491.2

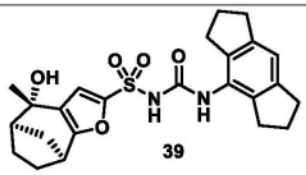
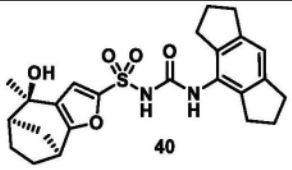
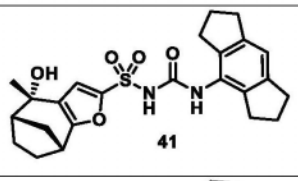
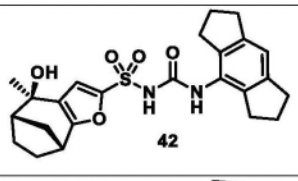
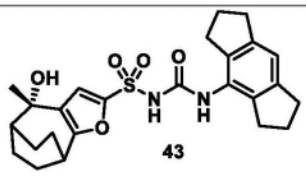
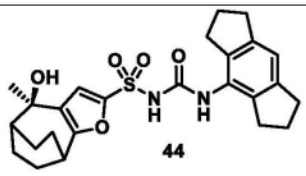
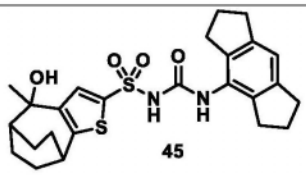
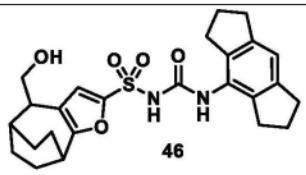
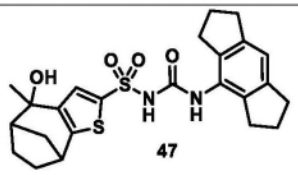
[0335]

21	 21	N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨甲酰基)-4-羟基-4-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-乙桥环庚三烯并[b]呋喃-2-磺酰胺	493.6 (+Na)
22	 22	N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨甲酰基)-4-羟基-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-乙桥环庚三烯并[b]呋喃-2-磺酰胺	457.6
23	 23	N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨甲酰基)-4-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-乙桥环庚三烯并[b]呋喃-2-磺酰胺	455.4
24	 24	N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨甲酰基)-4-(肟基)-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-乙桥环庚三烯并[b]呋喃-2-磺酰胺	470.6
25	 25	N-((3-氯-2,6-二异丙基苯基)氨甲酰基)-4-羟基-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-甲桥环庚三烯并[b]呋喃-2-磺酰胺	481.2
26	 26	N-((3-氯-2,6-二异丙基苯基)氨甲酰基)-4-羟基-4-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-甲桥环庚三烯并[b]呋喃-2-磺酰胺	495.2
27	 27	N-((2,6-二异丙基苯基)氨甲酰基)-4-羟基-4-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-甲桥环庚三烯并[b]呋喃-2-磺酰胺	461.2
28	 28	N-((4-氟-2,6-二异丙基苯基)氨甲酰基)-4-羟基-4-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-甲桥环庚三烯并[b]呋喃-2-磺酰胺	479.2
29	 29	N-((4-氯-2,6-二异丙基苯基)氨甲酰基)-4-羟基-4-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-甲桥环庚三烯并[b]呋喃-2-磺酰胺	495.2

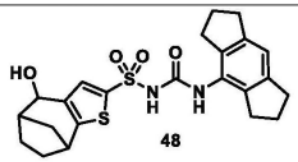
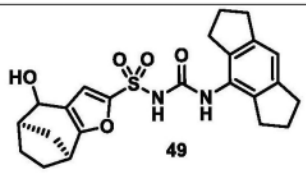
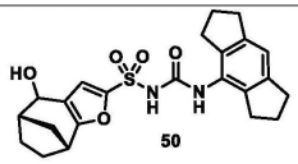
[0336]

30	 30	N-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨甲酰基)-4-羟基-4-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-甲桥环庚三烯并[b]呋喃-2-磺酰胺	475.2
31	 31	N-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨甲酰基)-4-羟基-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-甲桥环庚三烯并[b]呋喃-2-磺酰胺	461.1
32	 32	N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨甲酰基)-9-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-5,8-乙桥苯并[7]轮烯-2-磺酰胺	465.4
33	 33	N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨甲酰基)-9-羟基-6,7,8,9-四氢-5H-5,8-乙桥苯并[7]轮烯-2-磺酰胺	467.5
34	 34	N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨甲酰基)-9-羟基-9-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-5,8-乙桥苯并[7]轮烯-2-磺酰胺	503.2 (+Na)
35	 35	(Z)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨甲酰基)-9-(肟基)-6,7,8,9-四氢-5H-5,8-乙桥苯并[7]轮烯-2-磺酰胺	480.3
36	 36	N-((3-氟-2,6-二异丙基苯基)氨甲酰基)-4-羟基-4-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-甲桥环庚三烯并[b]呋喃-2-磺酰胺	479.2
37	 37	N-((3-氟-2,6-二异丙基苯基)氨甲酰基)-4-羟基-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-甲桥环庚三烯并[b]呋喃-2-磺酰胺	465.2
38	 38	2-(2,6-二异丙基苯基)-N-((4-羟基-4-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-乙桥环庚三烯并[b]呋喃-2-基)磺酰基)乙酰胺	496.7 (+Na)

[0337]

39		(4S,5R,8S)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨甲酰基)-4-羟基-4-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-甲桥环庚三烯并[b]呋喃-2-磺酰胺	457.2
40		(4R,5R,8S)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨甲酰基)-4-羟基-4-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-甲桥环庚三烯并[b]呋喃-2-磺酰胺	457.2
41		(4S,5S,8R)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨甲酰基)-4-羟基-4-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-甲桥环庚三烯并[b]呋喃-2-磺酰胺	457.2
42		(4R,5S,8R)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨甲酰基)-4-羟基-4-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-甲桥环庚三烯并[b]呋喃-2-磺酰胺	457.2
43		(S)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨甲酰基)-4-羟基-4-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-乙桥环庚三烯并[b]呋喃-2-磺酰胺	471.1
44		(R)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨甲酰基)-4-羟基-4-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-乙桥环庚三烯并[b]呋喃-2-磺酰胺	471.1
45		N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨甲酰基)-4-羟基-4-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-乙桥环庚三烯并[b]噻吩-2-磺酰胺	487.4
46		N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨甲酰基)-4-(羟甲基)-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-乙桥环庚三烯并[b]呋喃-2-磺酰胺	471.2
47		N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨甲酰基)-4-羟基-4-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-甲桥环庚三烯并[b]噻吩-2-磺酰胺	473.5

[0338]

48		N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨甲酰基)-4-羟基-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-甲桥环庚三烯并[b]噻吩-2-磺酰胺	459.6
49		(5R,8S)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨甲酰基)-4-羟基-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-甲桥环庚三烯并[b]呋喃-2-磺酰胺	443.1
50		(5S,8R)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨甲酰基)-4-羟基-5,6,7,8-四氢-4H-5,8-甲桥环庚三烯并[b]呋喃-2-磺酰胺	443.1

[0339] 实施例8:小鼠BMDM IL-1b试验

[0340] 将来自C57BL6胫骨和股骨的小鼠骨髓细胞在补充有20ng/mL MCSF(BMDM培养基)的完全Isocov培养基中以5000万个细胞/15cm培养皿的密度进行培养。每3天更换一次新鲜培养基,在第7天对衍生自骨髓的巨噬细胞进行收集、洗涤和计数。将细胞以每孔5x10^{4}个细胞的密度接种到96孔板中的100uL BMDM培养基中并培养过夜。于37℃用200ng/mL超纯LPS-B5刺激细胞3小时,然后添加预稀释的化合物。添加化合物后30分钟,添加5mM ATP进行二次刺激45分钟。刺激后,将板短暂离心,并从每个孔中收获50uL上清液。使用预包被的试剂盒,用1:10和1:100稀释的上清液进行小鼠IL-1b的ELISA。基于预先滴定的标准来计算IL-1b浓度,并使用Levenberg Marquardt阻尼最小二乘法生成化合物抑制IC50。

[0341] IC_{50}值如下表所示。

[0342]

化合物	IL-1b (IC_{50})	化合物	IL-1b (IC_{50})	化合物	IL-1b (IC_{50})	化合物	IL-1b (IC_{50})
6	A	**7**	A	**9**	A	**11**	A
14	C	**15**	C	**16**	B	**17**	B
18	A	**19**	A	**20**	A	**21**	A
22	A	**23**	A	**24**	A	**25**	B
26	B	**27**	A	**28**	B	**29**	B

[0343]

化合物	IL-1b (IC_{50})	化合物	IL-1b (IC_{50})	化合物	IL-1b (IC_{50})	化合物	IL-1b (IC_{50})
30	A	**31**	A	**32**	A	**33**	B
34	B	**35**	B	**36**	A	**37**	B
38	B	**39**	B	**40**	A	**41**	A
42	A	**43**	A	**44**	A	**45**	A
46	A	**47**	A	**48**	A	**49**	B
50	A						

[0344] A:IC_{50}＜100nM;B:IC_{50}≥100nM且＜1uM;C:IC_{50}≥1uM且≤10uM

[0345] 实施例9:人单核细胞IL-1b试验

[0346] 使用Ficoll梯度从新鲜供体血液中收获人PBMC。将10mL RPMI中的5000万个PBMC细胞接种到15cm未经组织培养处理的培养皿中并于37℃温育1小时。在温育结束时,轻轻摇动培养基并去除非贴壁细胞。轻刮收获贴壁细胞并计数。将富集的贴壁细胞以每孔$2x10^4$个细胞接种到96孔板中并用200ng/mL超纯LPS-B5刺激3小时,然后添加预稀释的化合物。添加化合物后30分钟,添加5mM ATP进行二次刺激45分钟。刺激后,将板短暂离心,并从每个孔中收获50uL上清液。使用预包被的试剂盒,用1:10和1:100稀释的上清液进行人IL-1b的ELISA。基于预先滴定的标准来计算IL-1b浓度,并使用Levenberg Marquardt阻尼最小二乘法生成化合物抑制IC50。

[0347] 本文所述的实施例和实施方案仅用于说明目的,并且在一些实施方案中,各种修改或改变将被包括在本公开内容的范围和所附权利要求的范围内。