



(10) 授权公告号 CN 115605209 B

(45) 授权公告日 2024.12.17

(21) 申请号 202180035570.2

(22) 申请日 2021.03.15

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 115605209 A

(43) 申请公布日 2023.01.13

(30) 优先权数据
62/990,363 2020.03.16 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2022.11.15

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2021/022397 2021.03.15

(87) PCT国际申请的公布数据
W02021/188450 EN 2021.09.23

(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 徐爱文 武晶晶

(51) Int.Cl.
C07D 311/54 (2006.01)
A61K 31/64 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 209/56 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 107207431 A, 2017.09.26
EP 2119705 A1, 2009.11.18
审查员 苟静

权利要求书4页 说明书60页

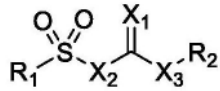
(54) 发明名称

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。本文还描述了含有此类化合物的药物组合物。

1. 一种式 (I') 的化合物或其药学上可接受的盐:



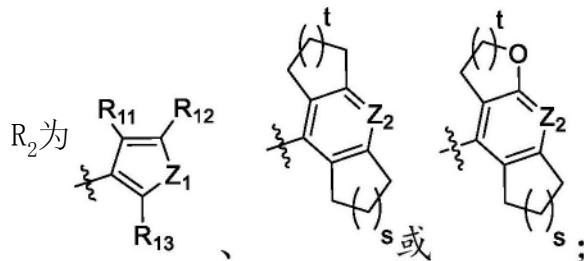
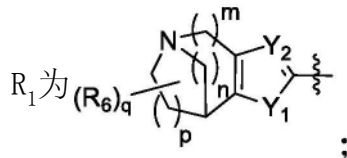
式 (I') ;

其中:

X₁为O;

X₂为-N(R₄)-;

X₃为-N(R₅)-;



Y₁为O或S;

Y₂为C(R₉);

Z₁为-C(R₁₇)=C(R₁₇)-;

Z₂为C(R₁₉);

R₄为氢;

R₅为氢;

R₉为氢;

R₁₁和R₁₂独立地选自氢、卤素和C₁-C₆烷基;或R₁₁和R₁₂结合形成5元环烷基环;

R₁₃为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆炔基、C₃-C₅环烷基或C₂-C₉杂芳基,其中C₂-C₉杂芳基任选被1个R₁₆取代;

R₁₆为C₁-C₆烷氧基;

R₁₇各自独立地选自氢和卤素;

R₁₉为氢、卤素或-CN;

m为1;

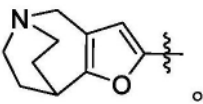
n为2;

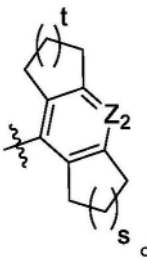
p为1;

q为0;

s为1;以及

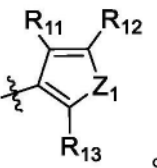
t为1。

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R₁为 。

3. 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R₂为 。

4. 根据权利要求3所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R₁₉为氢。

5. 根据权利要求3所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R₁₉为卤素。

6. 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R₂为 。

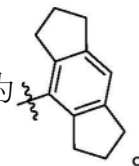
7. 根据权利要求6所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R₁₇各自为氢。

8. 根据权利要求6所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R₁₃为任选地被1个R₁₆取代的C₂-C₉杂芳基。

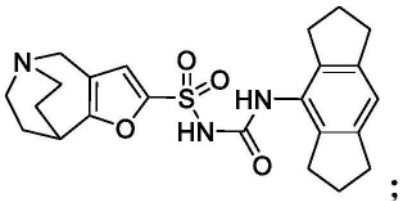
9. 根据权利要求8所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R₁₃为任选地被1个R₁₆取代的吡啶基。

10. 根据权利要求6所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R₁₃为C₁-C₆烷基。

11. 根据权利要求6所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R₁₃为C₃-C₅环烷基。

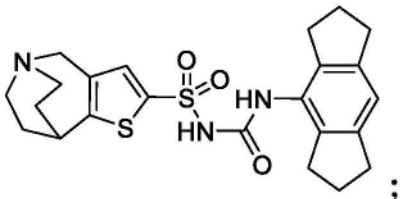
12. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R₂为 。

13. 一种化合物,其为:



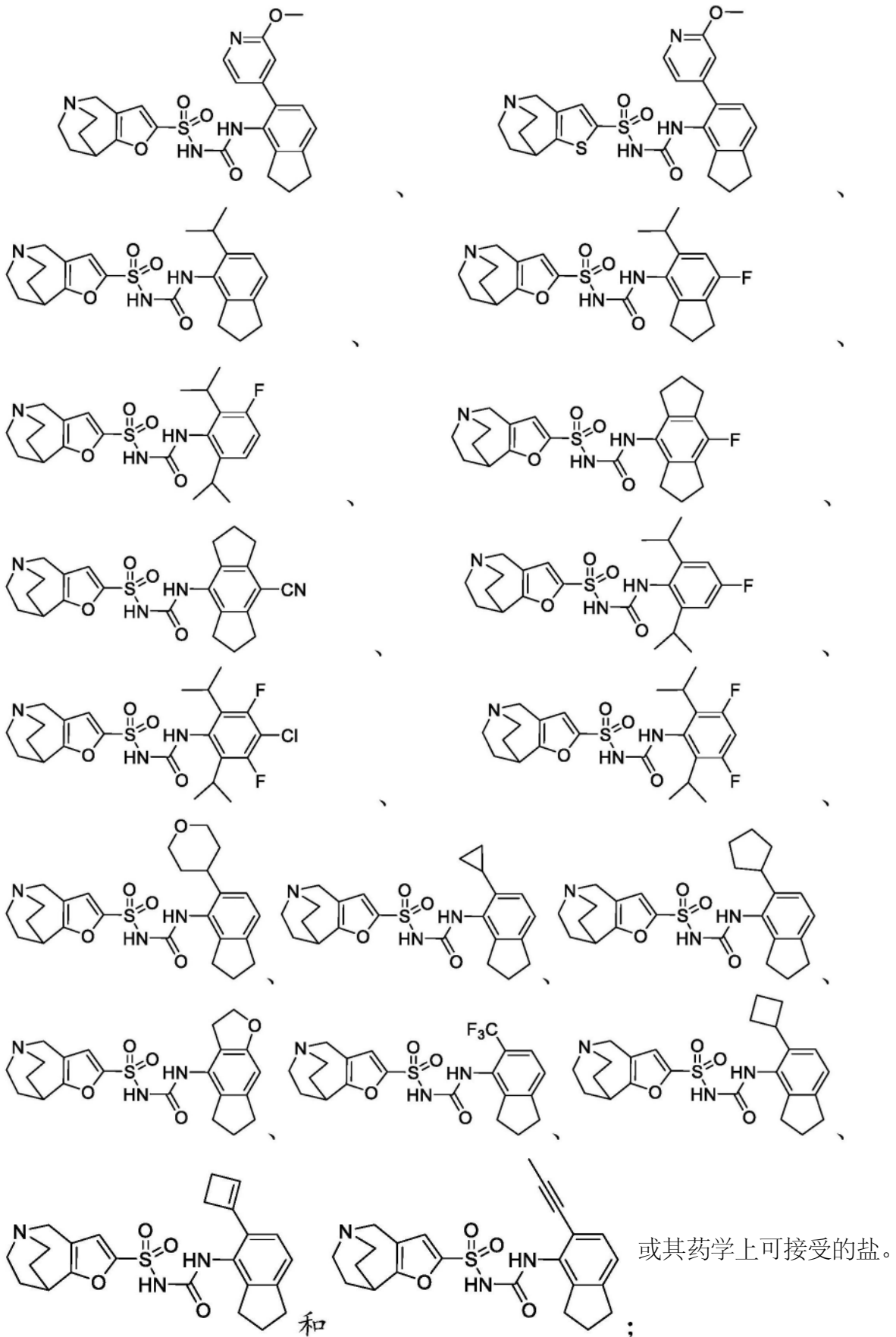
或其药学上可接受的盐。

14. 一种化合物,其为:



或其药学上可接受的盐。

15. 一种化合物,其选自:



16. 一种药物组合物,其包含如权利要求1-15中任一项所述的化合物或其药学上可接

受的盐以及药学上可接受的赋形剂。

17. 如权利要求1-15中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或如权利要求16所述的药物组合物在制备用于在患者中治疗炎性或自身免疫性疾病的药物中的用途。

18. 根据权利要求17所述的用途,其中所述炎性或自身免疫性疾病选自类风湿性关节炎、多发性硬化、银屑病、狼疮和炎性肠病。

19. 根据权利要求17所述的用途,其中所述炎性或自身免疫性疾病是克罗恩病。

20. 根据权利要求17所述的用途,其中所述炎性或自身免疫性疾病是溃疡性结肠炎。

NLRP3调节剂

[0001] 交叉引用

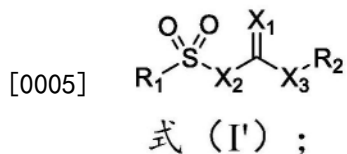
[0002] 本申请要求于2020年3月16日提交的美国临时申请号62/990,363的权益,其全部内容通过引用并入本文。

背景技术

[0003] NOD样受体 (NLR) 家族,含吡啶结构域的蛋白3 (NLRP3) 炎性小体是先天免疫应答和炎性过程的关键组分,并且其异常活性在遗传病症如cryopyrin相关的周期性综合征 (CAPS) 和复杂疾病如多发性硬化、2型糖尿病、阿尔茨海默病和动脉粥样硬化中是致病性的。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的小分子抑制剂具有改善安全性和患者舒适性和依从性的潜力,它们为这些生物制剂提供了有吸引力的替代方案。

发明内容

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



[0006] 其中:

[0007] X_1 为O、S或N(R_3) ;

[0008] X_2 为-N(R_4) -或-C(R_4)₂- ;

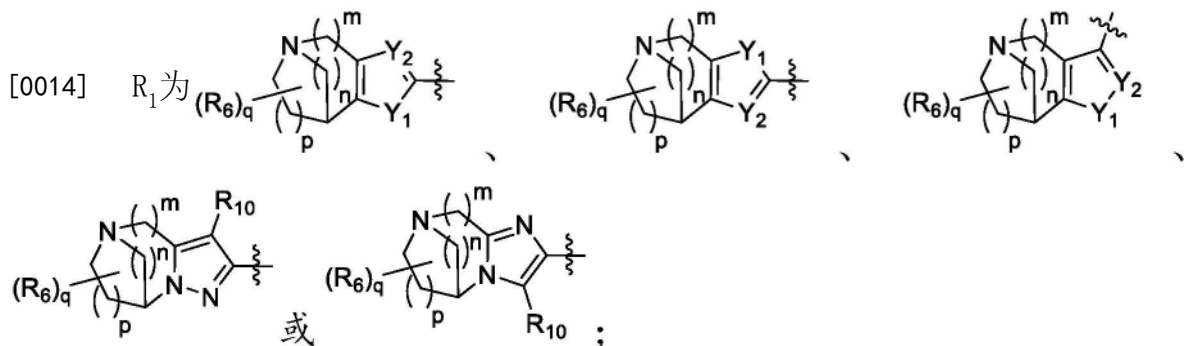
[0009] X_3 为-N(R_5) -或-C(R_5)₂- ;

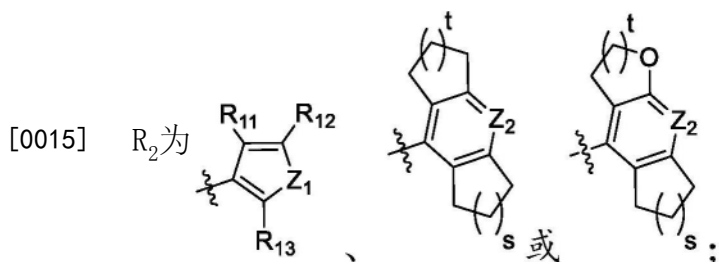
[0010] Y_1 为O、S或N(R_6) ;

[0011] Y_2 为N或C(R_7) ;

[0012] Z_1 为O、S、N(R_8) 或-C(R_{17})=C(R_{17})- ;

[0013] Z_2 为N或C(R_{19}) ;





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

[0017] R_4 各自独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 $-C_1-C_6$ 烷基- OR_7 和 $-C_1-C_6$ 烷基- $N(R_7)_2$;

[0018] R_5 各自独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 $-C_1-C_6$ 烷基- OR_7 和 $-C_1-C_6$ 烷基- $N(R_7)_2$;

[0019] R_6 各自独立地选自 C_1-C_6 烷基、 $-C_1-C_6$ 烷基- CO_2R_{18} 、 C_1-C_6 卤代烷基、 $-C_1-C_6$ 烷基- OR_7 和 $-C_1-C_6$ 烷基- $N(R_7)_2$;

[0020] R_7 各自独立地选自氢和 C_1-C_6 烷基;

[0021] R_8 为氢、 C_1-C_6 烷基、 $-C_1-C_6$ 烷基- OR_7 、 $-C_1-C_6$ 烷基- $N(R_7)_2$ 或 C_3-C_6 环烷基;

[0022] R_9 为氢、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或 C_3-C_6 环烷基;

[0023] R_{10} 为氢、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 $-C_1-C_6$ 烷基- OR_7 或 $-C_1-C_6$ 烷基- $N(R_7)_2$;

[0024] R_{11} 和 R_{12} 独立地选自氢、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 $-C_1-C_6$ 烷基- OR_7 和 $-C_1-C_6$ 烷基- $N(R_7)_2$;或 R_{11} 和 R_{12} 结合形成5元或6元环烷基环;

[0025] R_{13} 为氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_5 环烷基、 C_2-C_9 杂环烷基、苯基或 C_2-C_9 杂芳基,其中 C_3-C_5 环烷基、 C_2-C_9 杂环烷基、苯基和 C_2-C_9 杂芳基任选被1、2、3或4个 R_{16} 取代;

[0026] R_{14} 为氢或 C_1-C_6 烷基;

[0027] R_{15} 为 C_1-C_6 烷基;

[0028] R_{16} 各自独立地选自卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、 C_3-C_6 环烷基、 C_2-C_9 杂环烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_2-C_9 杂芳基,其中 C_3-C_6 环烷基、 C_2-C_9 杂环烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_2-C_9 杂芳基任选地被1、2或3个选自卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷氧基和 C_1-C_6 卤代烷氧基的基团取代;

[0029] R_{17} 各自独立地选自氢、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 $-C_1-C_6$ 烷基- OR_7 和 $-C_1-C_6$ 烷基- $N(R_7)_2$;

[0030] R_{18} 为氢或 C_1-C_6 烷基;

[0031] R_{19} 为氢、卤素、 $-CN$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 $-C_1-C_6$ 烷基- OR_7 或 $-C_1-C_6$ 烷基- $N(R_7)_2$;

[0032] m 为0、1或2;

[0033] n 为1、2或3;

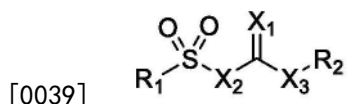
[0034] p 为0、1或2;

[0035] q 为0、1、2、3或4;

[0036] s 为1、2或3;以及

[0037] t 为1、2或3。

[0038] 在另一方面,本文提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物:



式 (I) ;

[0040] 其中:

[0041] X_1 为 O、S 或 $N(R_3)$;

[0042] X_2 为 $-N(R_4)-$ 或 $-C(R_4)_2-$;

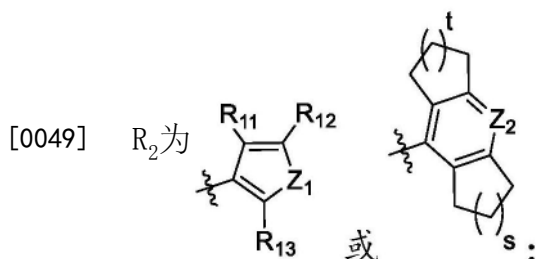
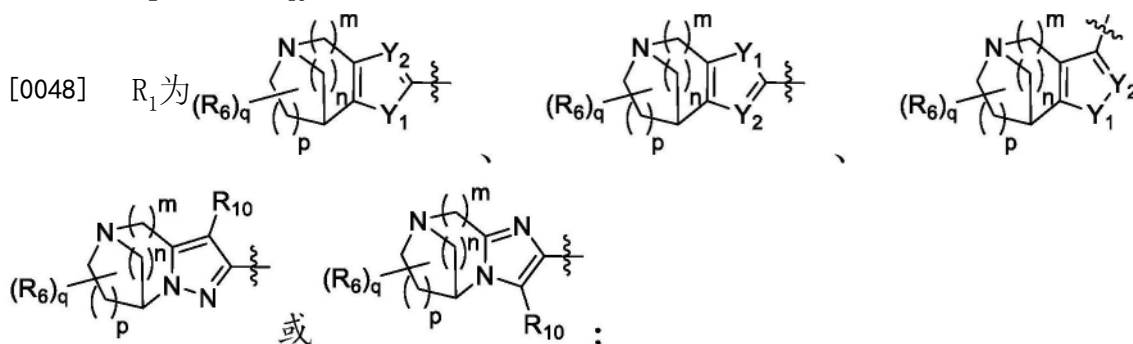
[0043] X_3 为 $-N(R_5)-$ 或 $-C(R_5)_2-$;

[0044] Y_1 为 O、S 或 $N(R_8)$;

[0045] Y_2 为 N 或 $C(R_9)$;

[0046] Z_1 为 O、S、N(R_3) 或 $-C(R_{17})=C(R_{17})-$;

[0047] Z_2 为 N 或 $C(R_{19})$;



[0050] R_3 为氢、 $-OR_{14}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 或 $-S(=O)_2R_{15}$;

[0051] R_4 各自独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 $-C_1-C_6$ 烷基- OR_7 和 $-C_1-C_6$ 烷基- $N(R_7)_2$;

[0052] R_5 各自独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 $-C_1-C_6$ 烷基- OR_7 和 $-C_1-C_6$ 烷基- $N(R_7)_2$;

[0053] R_6 各自独立地选自 C_1-C_6 烷基、 $-C_1-C_6$ 烷基- CO_2R_{18} 、 C_1-C_6 卤代烷基、 $-C_1-C_6$ 烷基- OR_7 和 $-C_1-C_6$ 烷基- $N(R_7)_2$;

[0054] R_7 各自独立地选自氢和 C_1-C_6 烷基 ;

[0055] R_8 为氢、 C_1-C_6 烷基、 $-C_1-C_6$ 烷基- OR_7 、 $-C_1-C_6$ 烷基- $N(R_7)_2$ 或 C_3-C_6 环烷基 ;

[0056] R_9 为氢、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或 C_3-C_6 环烷基 ;

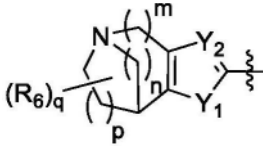
[0057] R_{10} 为氢、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 $-C_1-C_6$ 烷基- OR_7 或 $-C_1-C_6$ 烷基- $N(R_7)_2$;

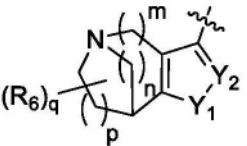
[0058] R_{11} 和 R_{12} 独立地选自卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 $-C_1-C_6$ 烷基- OR_7 和 $-C_1-C_6$ 烷基- $N(R_7)_2$; 或 R_{11} 和 R_{12} 结合形成 5 元或 6 元环烷基环 ;

[0059] R_{13} 为苯基或 C_2-C_9 杂芳基, 其中苯基和 C_2-C_9 杂芳基任选地被 1、2、3 或 4 个 R_{16} 取代 ;

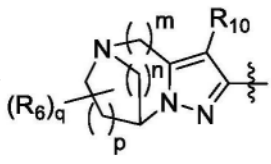
[0060] R_{14} 为氢或 C_1-C_6 烷基 ;

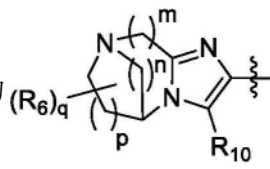
- [0061] R_{15} 为 C_1 - C_6 烷基；
- [0062] R_{16} 各自独立地选自卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_2 - C_9 杂环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_2 - C_9 杂芳基，其中 C_3 - C_6 环烷基、 C_2 - C_9 杂环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_2 - C_9 杂芳基任选地被1、2或3个选自卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基和 C_1 - C_6 卤代烷氧基的基团取代；
- [0063] R_{17} 各自独立地选自氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 $-C_1$ - C_6 烷基- OR_7 和 $-C_1$ - C_6 烷基- $N(R_7)_2$ ；
- [0064] R_{18} 为氢或 C_1 - C_6 烷基；
- [0065] R_{19} 为氢、卤素、 $-CN$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 $-C_1$ - C_6 烷基- OR_7 或 $-C_1$ - C_6 烷基- $N(R_7)_2$ ；
- [0066] m 为0、1或2；
- [0067] n 为1、2或3；
- [0068] p 为0、1或2；
- [0069] q 为0、1、2、3或4；
- [0070] s 为1、2或3；以及
- [0071] t 为1、2或3。
- [0072] 在一些实施方案中是一种式(I')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化

物,其中 R_1 为  在一些实施方案中是一种式(I')或(I)的化合物或其药

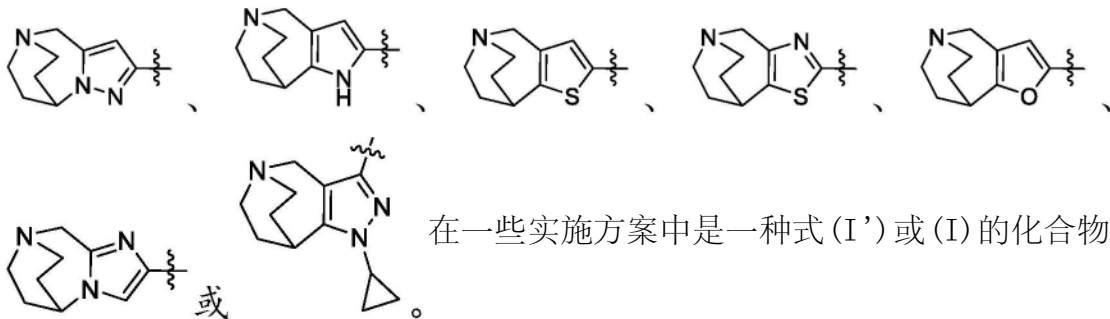
学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 为  在一些实施方案中是一种式(I')

或(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 Y_2 为 $C(R_9)$ 。在一些实施方案中是一种式(I')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_9 为氢或 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中是一种式(I')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_9 为氢。在一些实施方案中是一种式(I')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 Y_2 为 N 。在一些实施方案中是一种式(I')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 Y_1 为 O 。在一些实施方案中是一种式(I')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 Y_1 为 S 。在一些实施方案中是一种式(I')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 Y_1 为 $N(R_8)$ 。在一些实施方案中是一种式(I')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_8 为氢、 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_6 环烷基。在一些实施方案中是一种式(I')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_8 为氢。在一些实施方案中是一种式(I')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_8 为 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中是一种式(I')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_8 为 C_3 - C_6 环烷基。在一些实施方案中是一种式(I')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶

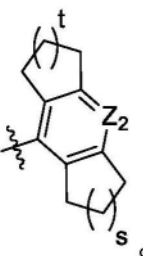
剂化物,其中 R_1 为  在一些实施方案中是一种式(I')或(I)的化合物或

其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 为  在一些实施方案中是一种

式(I')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_{10} 为氢。在一些实施方案中是一种式(I')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_6 各自独立地选自 C_1-C_6 烷基。在一些实施方案中是一种式(I')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_6 各自为 $-CH_3$ 。在一些实施方案中是一种式(I')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中q为1。在一些实施方案中是一种式(I')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中q为2。在一些实施方案中是一种式(I')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中q为3。在一些实施方案中是一种式(I')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中q为0。在一些实施方案中是一种式(I')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中n为2。在一些实施方案中是一种式(I')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中n为1。在一些实施方案中是一种式(I')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中m为1。在一些实施方案中是一种式(I')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1。在一些实施方案中是一种式(I')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 为



在一些实施方案中是一种式(I')或(I)的化合物或其药学

上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_2 为  在一些实施方案中是一种式(I')或(I)的

化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中s为1。在一些实施方案中是一种式(I')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中t为1。在一些实施方案中是一种式(I')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 Z_2 为C(R_{19})。在一些实施方案中是一种式(I')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_{19} 为氢。在一些实施方案中是一种式(I')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 Z_2 为N。在

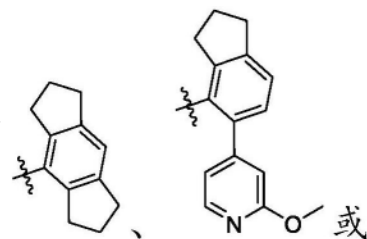
一些实施方案中是一种式(I')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₂



为 在一些实施方案中是一种式(I')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐或

溶剂化物,其中Z₁为S。在一些实施方案中是一种式(I')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Z₁为O。在一些实施方案中是一种式(I')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Z₁为-C(R₁₇)=C(R₁₇)-。在一些实施方案中是一种式(I')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₁₇各自为氢。在一些实施方案中是一种式(I')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₁₁和R₁₂组合形成5元或6元环烷基环。在一些实施方案中是一种式(I')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₁₃为任选被1、2、3或4个R₁₆取代的苯基。在一些实施方案中是一种式(I')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₁₃为任选被1、2、3或4个R₁₆取代的C₂-C₉杂芳基。在一些实施方案中是一种式(I')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₁₃为任选被1、2、3或4个R₁₆取代的吡啶基。在一些实施方案中是一种式(I')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₁₆各自独立地选自卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基和C₁-C₆烷氧基。在一些实施方案中是一种式(I')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₁₆各自为C₁-C₆烷氧基。在一些实施方案中是一种式(I')或(I)

的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₂为



在一些实施方案中是一种式(I')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐

或溶剂化物,其中X₂为-N(R₄)-。在一些实施方案中是一种式(I')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₄各自为氢。在一些实施方案中是一种式(I')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X₃为-N(R₅)-。在一些实施方案中是一种式(I')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X为-C(R₅)₂-。在一些实施方案中是一种式(I')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₅各自为氢。在一些实施方案中是一种式(I')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X₁为O。

[0073] 在另一方面,本文描述了一种药物组合物,其包含式(I')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及药学上可接受的赋形剂。

[0074] 在一些实施方案中,本文描述了一种在有需要的患者中治疗代谢疾病的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(I')或(I)的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,本文描述了一种在有需要的患者中治疗代谢疾病的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(I')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述

代谢疾病选自2型糖尿病、动脉粥样硬化、肥胖症和痛风。

[0075] 在一些实施方案中,本文描述了一种在有需要的患者中治疗肝病的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(I')或(I)的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,本文描述了一种在有需要的患者中治疗肝病的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(I')或(I)的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肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪肝炎(NASH)、酒精性脂肪肝炎(ASH)、病毒性肝炎和肝硬化。

[0076] 在一些实施方案中,本文描述了一种在有需要的患者中治疗肺病的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(I')或(I)的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,本文描述了一种在有需要的患者中治疗肺病的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(I')或(I)的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、慢性阻塞性肺病(COPD)和肺特异性纤维化。

[0077] 在一些实施方案中,本文描述了一种在有需要的患者中治疗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')或(I)的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,本文描述了一种在有需要的患者中治疗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')或(I)的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、肌萎缩性侧索硬化和帕金森病。

[0078] 在一些实施方案中,本文描述了一种在有需要的患者中治疗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')或(I)的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,本文描述了一种在有需要的患者中治疗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')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中炎性或自身免疫性疾病选自类风湿性关节炎、多发性硬化、银屑病、狼疮、炎性肠病、克罗恩病和溃疡性结肠炎。

[0079] 在一些实施方案中,本文描述了一种在有需要的患者中治疗心血管疾病的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(I')或(I)的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,本文描述了一种在有需要的患者中治疗心血管疾病的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(I')或(I)的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。

[0080] 援引并入

[0081] 在本说明书中提到的所有出版物、专利和专利申请都通过引用并入本文,其程度与每个单独的出版物、专利或专利申请被具体地和单独地指出通过引用并入的程度相同。

具体实施方式

[0082] 定义

[0083] 在本公开内容的上下文中,将使用多个术语。

[0084] 除非另有限定,否则本文所用的所有技术和科学术语具有与所要求保护的主体所属的通常理解相同的含义。在本文的术语有多个定义的情况下,以本部分定义为准。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)通过引用并入本文。在参考URL或其他这样的标识符或地址的情况下,应当理解,这样的标识符可以改变,并且因特网上的特定信息可以来回变化,但是通过搜索因特网可以找到等效的信息。对其的引用证明了这种信息的可用性和公开传播。

[0085] 应当理解,前面的一般性描述和下面的详细描述仅仅是示例性和解释性的,而不是对所要求保护的任何主题的限制。在本申请中,除非另外特别说明,单数的使用包括复数。必须注意,除非上下文明确地另外指明,本说明书和所附权利要求中所用的单数形式“一种(a、an)”和“该(the)”包括复数指代物。在本申请中,除非另有说明,“或”的使用表示“和/或”。此外,使用术语“包括(including)”以及其他形式,例如“包括(include、includes、included)”不是限制性的。

[0086] 本文使用的章节标题仅用于组织目的,而不应被解释为限制所描述的主题。

[0087] 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4版”A卷(2000)和B卷(2001),Plenum Press,New York。除非另有说明,使用质谱、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。

[0088] 除非提供具体定义,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相关使用的命名法以及实验室程序和技术是本领域公认的那些。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)。反应和纯化技术可以例如使用制造商规格的试剂盒或如本领域通常实现的或如本文所述进行。上述技术和程序通常可以用常规方法和如在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进行。

[0089] 应当理解,本文所述的方法和组合物不限于本文所述的具体方法、方案、细胞系、构建体和试剂,并且因此可以变化。还应理解,本文所用的术语仅用于描述特定实施方案的目的,而不旨在限制本文所述的方法、化合物、组合物的范围。

[0090] 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)。

[0091] “烷基”基团是指仅由碳和氢原子组成的不含不饱和度的直链或支链烃链原子团。在一些实施方案中,“烷基”基团可具有1至6个碳原子(无论何时在本文中出现,数值范围如“1至6”是指给定范围内的每个整数;例如,“1至6个碳原子”是指烷基基团可由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子等组成,最多并包括6个碳原子,但本定义也涵盖其中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基团可被指定为“ C_1-C_6 烷基”或类似的名称。仅作为实例,“ C_1-C_6 烷基”表示烷基链中有1-6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。烷基基团可以是取代或未取代的。取决于结构,烷基基团可以是单价原子团或二价原子团(即,亚烷基)。

[0092] “烷氧基(alkoxy)”是指“-O-烷基”基团,其中烷基如本文所定义。

[0093] 术语“烯基(alkenyl)”是指仅由碳和氢原子组成的直链或支链烃链原子团基团,其含有至少一个碳-碳双键。烯基基团的非限制性实例包括 $-CH=CH_2$ 、 $-C(CH_3)=CH_2$ 、 $-CH=CHCH_3$ 、 $-CH=C(CH_3)_2$ 和 $-C(CH_3)=CHCH_3$ 。在一些实施方案中,烯基基团可具有2至6个碳。烯基基团可以是取代或未取代的。取决于结构,烯基基团可以是单价原子团或二价原子团(即,亚烯基基团)。

[0094] 术语“炔基(alkynyl)”是指仅由碳和氢原子组成的直链或支链烃链原子团基团,其含有至少一个碳-碳三键。炔基基团的非限制性实例包括 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv CCH_3$ 、 $-C\equiv CCH_2CH_3$ 和 $-C\equiv CCH_2CH_2CH_3$ 。在一些实施方案中,炔基基团可以具有2至6个碳。炔基基团可以是取代或未取代的。取决于结构,炔基基团可以是单价原子团或二价原子团(即,亚炔基基团)。

[0095] “氨基”是指 $-NH_2$ 基团。

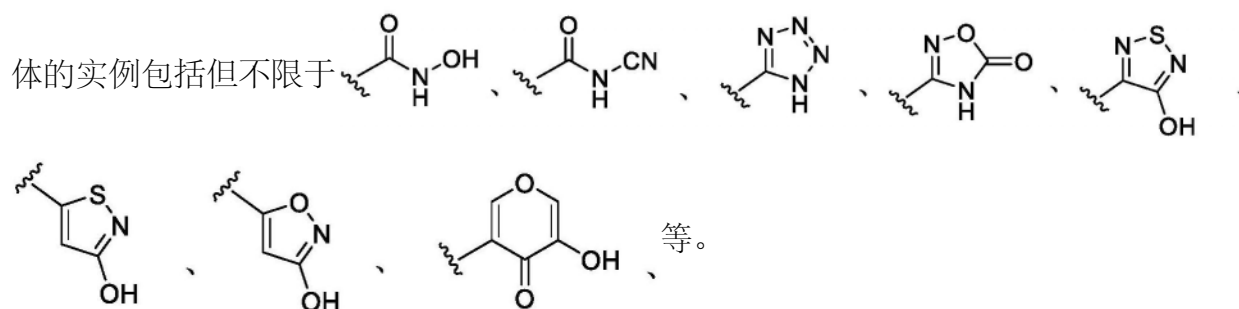
[0096] 术语“烷基胺”或“烷基氨基”是指 $-N(\text{烷基})_xH_y$ 基团,其中烷基如本文所定义并且 x 和 y 选自 $x=1, y=1$ 和 $x=2, y=0$ 。当 $x=2$ 时,烷基基团与其所连接的氮一起可任选地形成环状环系统。“二烷基氨基(dialkylamino)”是指 $-N(\text{烷基})_2$ 基团,其中烷基如本文所定义。

[0097] 术语“芳族(aromatic)”是指具有含 $4n+2\pi$ 个电子的离域 π -电子体系的平面环,其中 n 为整数。芳族环可由五个、六个、七个、八个、九个或多于九个原子形成。芳族化合物可以任选地被取代。术语“芳族”包括芳基基团(例如,苯基、萘基)和杂芳基基团(例如,吡啶基、喹啉基)两者。

[0098] 如本文所用,术语“芳基(aryl)”是指其中形成环的每个原子是碳原子的芳族环。芳基环可由五个、六个、七个、八个、九个或多于九个碳原子形成。芳基基团可以任选地被取代。芳基的实例包括但不限于苯基和萘基。取决于结构,芳基基团可以是单价原子团或二价原子团(即,亚芳基基团)。

[0099] “羧基(carboxy)”是指 $-CO_2H$ 。在一些实施方案中,羧基部分可以被“羧酸生物电子等排体(carboxylic acid bioisostere)”替代,“羧酸生物电子等排体”是指表现出与羧酸部分类似的物理和/或化学性质的官能团或部分。羧酸生物电子等排体具有与羧基基团类似的生物性质。具有羧基部分的化合物可以将羧基部分与羧酸生物电子等排体交换,并且当与含羧基的化合物相比时具有类似的物理和/或生物学性质。例如,在一个实施方案中,羧酸生物电子等排体在生理pH下电离至与羧基基团大致相同的程度。羧基的生物电子等排

体的实例包括但不限于



等。

[0100] 术语“环烷基(cycloalkyl)”是指单环或多环非芳族原子团,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,环烷基基团包括具有从3至10个环原子的基团。

[0101] 术语“杂芳基(heteroaryl)”或可替代地“杂芳族(heteroaromatic)”是指包含一个或多个选自氮、氧和硫的环杂原子的芳基基团。含N的“杂芳族”或“杂芳基”部分是指其中环的骨架原子中的至少一个为氮原子的芳族基团。

[0102] “杂环烷基(heterocycloalkyl)”基团或“杂脂环基(heteroalicyclic)”基团是指一种环烷基基团,其中至少一个骨架环原子是选自氮、氧和硫的杂原子。该原子团可以与芳基或杂芳基稠合。术语杂脂环基还包括碳水化合物的所有环形式,包括但不限于单糖、二糖

和寡糖。除非另有说明,杂环烷基在环中具有从2至10个碳。应当理解,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的原子(即杂环烷基环的骨架原子)(包括杂原子)的总数不同。

[0103] 术语“卤代(halo)”或可替代地“卤素(halogen)”是指氟、氯、溴和碘。

[0104] 术语“卤代烷基(haloalkyl)”是指被一个或多个卤素取代的烷基基团。卤素可以相同或它们可以不同。卤代烷基的非限制性实例包括 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 等。

[0105] 术语“氟烷基(fluoroalkyl)”和“氟烷氧基(fluoroalkoxy)”分别包括被一个或多个氟原子取代的烷基和烷氧基基团。氟烷基的非限制性实例包括 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CH}_3)_3$ 等。氟烷氧基基团的非限制性实例包括 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}(\text{CH}_3)_2$ 等。

[0106] 术语“杂烷基(heteroalkyl)”是指其中一个或多个骨架链原子选自除碳以外的原子(例如,氧、氮、硫、磷、硅或其组合)的烷基原子团。杂原子可以位于杂烷基基团的任何内部位置。实例包括但不限于 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 。此外,至多两个杂原子可以是连续的,例如 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 。除杂原子数外,“杂烷基”可具有从1至6个碳原子。

[0107] 术语“键(bond)”或“单键(single bond)”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两个部分之间的化学键。

[0108] 术语“部分(moiety)”是指分子的特定片段或官能团。化学部分通常是嵌入或附加到分子上的公认化学实体。

[0109] 如本文所用,取代基“R”自身出现并且没有数字标号是指选自烷基、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。

[0110] “任选的(optional)”或“任选地(optionally)”是指随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生,并且该描述包括该事件或情况发生的情况和不发生的情况。

[0111] 术语“任选取代的”或“取代的”是指所提及的基团可以被一个或多个分别且独立地选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环烷基、 $-\text{OH}$ 、烷氧基、芳氧基、烷硫基、芳硫基、烷基亚砷、芳基亚砷、烷基砷、芳基砷、 $-\text{CN}$ 、炔烃(alkyne)、 C_1-C_6 烷基炔烃、卤代、酰基、酰氧基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2-$ 烷基、硝基、卤代烷基、氟代烷基和氨基(包括单取代和二取代的氨基基团(例如, $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}$ 、 $-\text{N}(\text{R})_2$))及其受保护的衍生物的另外的基团取代。举例而言,任选的取代基可为 L^sR^s ,其中 L^s 各自独立地选自键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})-$ 或 $-(\text{C}_2-\text{C}_6\text{烯基})-$;且 R^s 各自独立地选自 H 、 $(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ 、 $(\text{C}_3-\text{C}_8\text{环烷基})$ 、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见于诸如上述Greene和Wuts的来源。

[0112] 如本文所用,术语“约(about)”或“大约(approximately)”意指在给定值或范围的20%内,优选10%内,并且更优选5%内。

[0113] 如本文所用,术语“治疗有效量(therapeutically effective amount)”是指当向

有需要的哺乳动物施用,有效地至少部分改善或至少部分预防与皮肤老化相关的病况的NLRP3抑制剂的量。

[0114] 本文所用的术语“表达(expression)”包括多核苷酸转录成mRNA并翻译成肽、多肽或蛋白质的过程。

[0115] 术语“调节(modulate)”包括根据靶分子减少或增加活性或表达。

[0116] 术语“激活剂(activator)”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,而不管当局部施用该种类时,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的配体(即在组织中形成并且是实际配体的代谢物)的激活剂。

[0117] 术语“患者(patient)”或“哺乳动物(mammal)”是指人、非人灵长类动物、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,降低一种哺乳动物中病理严重程度的疗法可预测该疗法对另一种哺乳动物物种的效果。

[0118] “药学上可接受的盐”包括酸加成盐和碱加成盐两者。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。本文所述的化合物的优选的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。

[0119] “药学上可接受的酸加成盐”是指保留游离碱的生物有效性和性质,不是生物学上或其他方面不期望的,并且与无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氢碘酸、氢氟酸、亚磷酸等形成的那些盐。还包括与有机酸形成的盐,所述有机酸例如脂肪族单羧酸和脂肪族二羧酸、苯基取代的链烷酸、羟基链烷酸、链烷二酸、芳族酸、脂肪族磺酸和芳族磺酸等,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、氯代苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、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。还考虑了氨基酸的盐,例如精氨酸盐、葡萄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通过使游离碱形式与足量的所需酸接触以产生盐来制备。

[0120] “药学上可接受的碱加成盐”是指保留游离酸的生物有效性和性质,不是生物学上或其他方面不期望的那些盐。这些盐通过向游离酸中加入无机碱或有机碱来制备。在一些实施方案中,药学上可接受的碱加成盐与金属或胺,例如碱金属和碱土金属或有机胺形成。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物质的盐:伯胺、仲胺和叔胺、取代的胺(包括天然存在的取代的胺)、环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、二环己基胺、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(hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、乙二胺、乙二苯胺、N-甲基葡萄糖胺、葡萄糖胺(glucosamine)、甲基葡萄糖胺(methylglucamine)、可可碱、嘌呤类、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、多胺树脂等。参见

Berge等人,同上。

[0121] 如本文所用,“治疗(treatment、treating)”或“减轻(palliating)”或“改善(ameliorating)”在本文中可互换使用。这些术语是指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”是指根除或改善所治疗的潜在病症。此外,通过根除或改善与潜在病症相关的一种或多种生理症状实现治疗益处,使得在患者中观察到改善,尽管患者仍然患有潜在病症。为了预防益处,将组合物施用于处于发展特定疾病的风险中的患者,或施用于报告疾病的一种或多种生理症状的患者,即使尚未作出该疾病的诊断。

[0122] NLRP3调节剂

[0123] NLRP3是一种细胞内信号分子,其感测许多病原体衍生的、环境衍生的和宿主衍生的因子。在激活时,NLRP3结合含有半胱天冬酶激活和募集结构域(ASC)的细胞凋亡相关的斑点样蛋白。然后ASC聚合形成大的聚集体,称为ASC斑点。

[0124] 聚合的ASC与半胱氨酸蛋白酶半胱天冬酶-1(caspase-1)结合形成称为炎性小体(inflammasome)的复合物。这导致活性半胱天冬酶-1的激活,其剪切促炎细胞因子IL-1 β 和IL-18的前体形式(分别称为pro-IL-1 β 和pro-IL-18),从而激活这些细胞因子。半胱天冬酶-1还介导一种称为细胞焦亡(pyroptosis)的炎性细胞死亡。ASC斑点聚集体可以募集并激活半胱天冬酶-8,其能够加工pro-IL-1 β 和pro-IL-18并引发凋亡性细胞死亡。

[0125] 半胱天冬酶-1将pro-IL-1 β 和pro-IL-18剪切为它们的活性形式,其从细胞分泌。活性半胱天冬酶-1还剪切gasdermin-D以引发细胞焦亡。半胱天冬酶-1通过其对焦性细胞死亡途径的控制还介导警报素(alarmin)分子如IL-33和高迁移率族蛋白B1(high mobility group box1protein,HMGB1)的释放。半胱天冬酶-1还剪切细胞内IL-1R2,导致其降解并允许释放IL-1 α 。在人细胞中,半胱天冬酶-1还可以控制IL-37的加工和分泌。许多其他半胱天冬酶-i底物如细胞骨架和糖酵解途径的组分可导致半胱天冬酶-1依赖性炎症。

[0126] NLRP3依赖性ASC斑点释放到细胞外环境中,在那里它们可以激活半胱天冬酶-1、诱导半胱天冬酶-1底物的加工并传播炎症。源自NLRP3炎性小体激活的活性细胞因子是炎症的重要驱动因子,并且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应答。例如,IL-1 β 信号传导诱导促炎细胞因子IL-6和TNF的分泌。IL-1 β 和IL-18协同IL-23诱导记忆性CD4 Th17细胞和 γ δ T细胞在没有T细胞受体参与的情况下产生IL-17。IL-18和IL-12还协同诱导驱动Th1应答的记忆T细胞和NK细胞产生IFN- γ 。

[0127] 遗传的CAPS疾病Muckle-Wells综合征(MWS)、家族性寒冷性自身炎症综合征(FCAS)和新生儿期发病的多系统炎性疾病(NOMID)均由NLRP3中功能获得性突变引起,因此将NLRP3定义为炎症过程的关键组分。NLRP3还涉及许多复杂疾病的发病机制,尤其包括代谢病症诸如2型糖尿病、动脉粥样硬化、肥胖症和痛风。

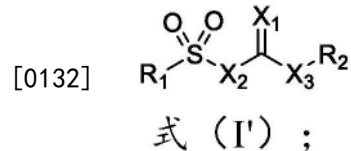
[0128] NLRP3在中枢神经系统疾病中的作用正在显现,并且肺病也已经显示受NLRP3影响。此外,NLRP3在肝病、肾病和衰老的发展中起作用。这些关联中的许多是使用NLRP3 KO小鼠定义的,但是也已经洞察了NLRP3在这些疾病中的特异性激活。在2型糖尿病(T2D)中,胰岛淀粉样多肽在胰腺中的沉积激活NLRP3和IL-1 β 信号传导,导致细胞死亡和炎症。

[0129] 目前对NLRP3相关疾病的治疗包括靶向IL-1的生物制剂。它们是重组IL-1受体拮抗剂阿那白滞素(anakinra)、中和IL-1 β 抗体卡那单抗(canakinumab)和可溶性诱饵IL1受

体利纳西普 (riloncept)。这些方法被证明在治疗CAPS中是成功的,并且这些生物制剂已经用于其他IL-1 β 相关疾病的临床试验中。考虑到NLRP3的小分子抑制剂具有改善安全性(与生物制剂相比,感染的风险最小并且易于戒断)和患者舒适性和依从性的潜力,它们为这些生物制剂提供了有吸引力的替代方案。

[0130] 本文所述的式(I')、(I)或(Ia)的化合物是NLRP3调节剂。本文所述的式(I')、(I)或(Ia)的化合物和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。

[0131] 在一些实施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



[0133] 其中:

[0134] X₁为O、S或N(R₃) ;

[0135] X₂为-N(R₄) -或-C(R₄)₂- ;

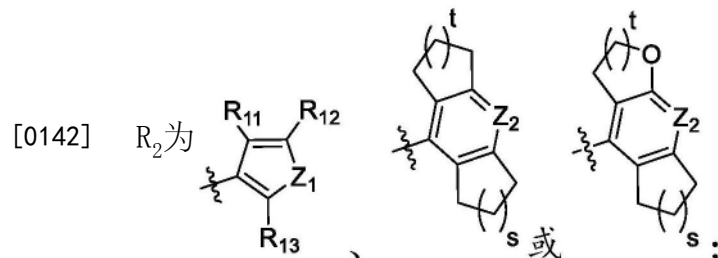
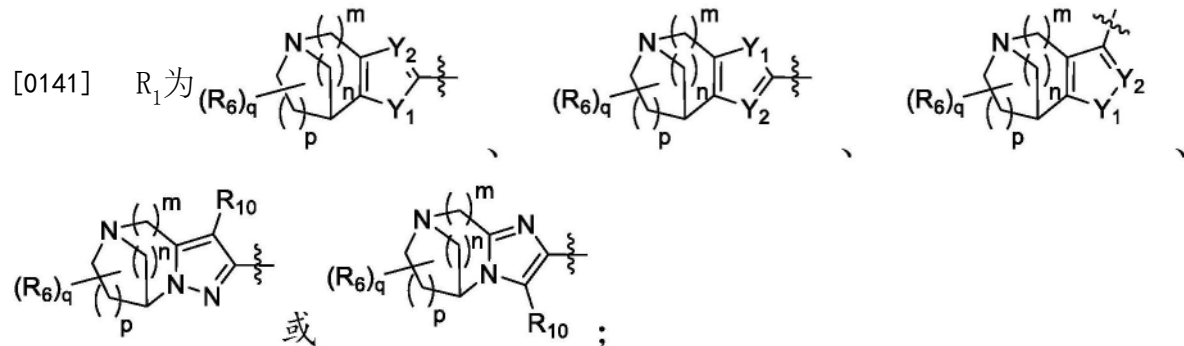
[0136] X₃为-N(R₅) -或-C(R₅)₂- ;

[0137] Y₁为O、S或N(R₈) ;

[0138] Y₂为N或C(R₉) ;

[0139] Z₁为O、S、N(R₃) 或-C(R₁₇) =C(R₁₇)- ;

[0140] Z₂为N或C(R₁₉) ;



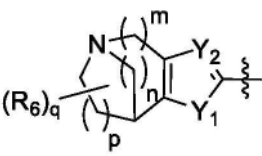
[0143] R₃为氢、-OR₁₄、-CN、-NO₂或-S(=O)₂R₁₅ ;

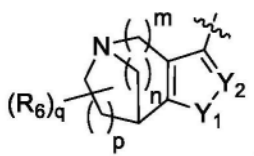
[0144] R₄各自独立地选自氢、C₁-C₆烷基、-C₁-C₆烷基-OR₇和-C₁-C₆烷基-N(R₇)₂ ;

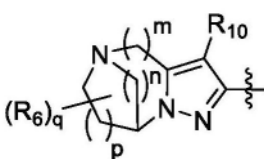
[0145] R₅各自独立地选自氢、C₁-C₆烷基、-C₁-C₆烷基-OR₇和-C₁-C₆烷基-N(R₇)₂ ;

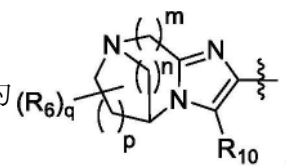
[0146] R₆各自独立地选自C₁-C₆烷基、-C₁-C₆烷基-CO₂R₁₈、C₁-C₆卤代烷基、-C₁-C₆烷基-OR₇和-C₁-C₆烷基-N(R₇)₂ ;

- [0147] R_7 各自独立地选自氢和 C_1 - C_6 烷基;
- [0148] R_8 为氢、 C_1 - C_6 烷基、 $-C_1$ - C_6 烷基- OR_7 、 $-C_1$ - C_6 烷基- $N(R_7)_2$ 或 C_3 - C_6 环烷基;
- [0149] R_9 为氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 C_3 - C_6 环烷基;
- [0150] R_{10} 为氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 $-C_1$ - C_6 烷基- OR_7 或 $-C_1$ - C_6 烷基- $N(R_7)_2$;
- [0151] R_{11} 和 R_{12} 独立地选自氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 $-C_1$ - C_6 烷基- OR_7 和 $-C_1$ - C_6 烷基- $N(R_7)_2$;或 R_{11} 和 R_{12} 结合形成5元或6元环烷基环;
- [0152] R_{13} 为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_5 环烷基、 C_2 - C_9 杂环烷基、苯基或 C_2 - C_9 杂芳基,其中 C_3 - C_5 环烷基、 C_2 - C_9 杂环烷基、苯基和 C_2 - C_9 杂芳基任选被1、2、3或4个 R_{16} 取代;
- [0153] R_{14} 为氢或 C_1 - C_6 烷基;
- [0154] R_{15} 为 C_1 - C_6 烷基;
- [0155] R_{16} 各自独立地选自卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_2 - C_9 杂环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_2 - C_9 杂芳基,其中 C_3 - C_6 环烷基、 C_2 - C_9 杂环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_2 - C_9 杂芳基任选地被1、2或3个选自卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基和 C_1 - C_6 卤代烷氧基的基团取代;
- [0156] R_{17} 各自独立地选自氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 $-C_1$ - C_6 烷基- OR_7 和 $-C_1$ - C_6 烷基- $N(R_7)_2$;
- [0157] R_{18} 为氢或 C_1 - C_6 烷基;
- [0158] R_{19} 为氢、卤素、 $-CN$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 $-C_1$ - C_6 烷基- OR_7 或 $-C_1$ - C_6 烷基- $N(R_7)_2$;
- [0159] m 为0、1或2;
- [0160] n 为1、2或3;
- [0161] p 为0、1或2;
- [0162] q 为0、1、2、3或4;
- [0163] s 为1、2或3;以及
- [0164] t 为1、2或3。
- [0165] 在一些实施方案中是一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其

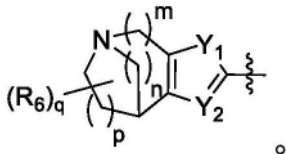
中 R_1 为  在一些实施方案中是一种式(I')的化合物或其药学上可接受

的盐或溶剂化物,其中 R_1 为  在一些实施方案中是一种式(I')的化合物

或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 为  在一些实施方案中是一

种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₁为  在一些

些实施方案中是一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₁为



[0166] 在一些实施方案中是一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中m为1。在一些实施方案中是一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中m为0。在一些实施方案中是一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中m为2。

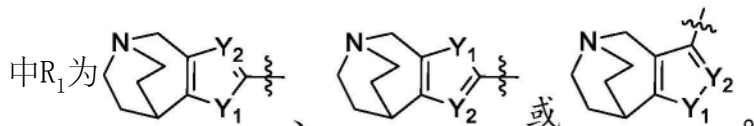
[0167] 在一些实施方案中是一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1。在一些实施方案中是一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为0。在一些实施方案中是一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为2。

[0168] 在一些实施方案中是一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中m为1且p为1。

[0169] 在一些实施方案中是一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₇各自独立地选自-C₁-C₆烷基、-C₁-C₆烷基-CO₂R₁₈、C₁-C₆卤代烷基和C₁-C₆杂烷基。在一些实施方案中是一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₇各自独立地选自C₁-C₆烷基、-C₁-C₆烷基-CO₂R₁₈和C₁-C₆卤代烷基。在一些实施方案中是一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₇各自独立地选自C₁-C₆烷基。在一些实施方案中是一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₇各自为-CH₃。

[0170] 在一些实施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中q为0、1、2或3。在一些实施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中q为0。在一些实施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中q为1。在一些实施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中q为2。在一些实施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中q为3。在一些实施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中q为4。

[0171] 在一些实施方案中是一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其

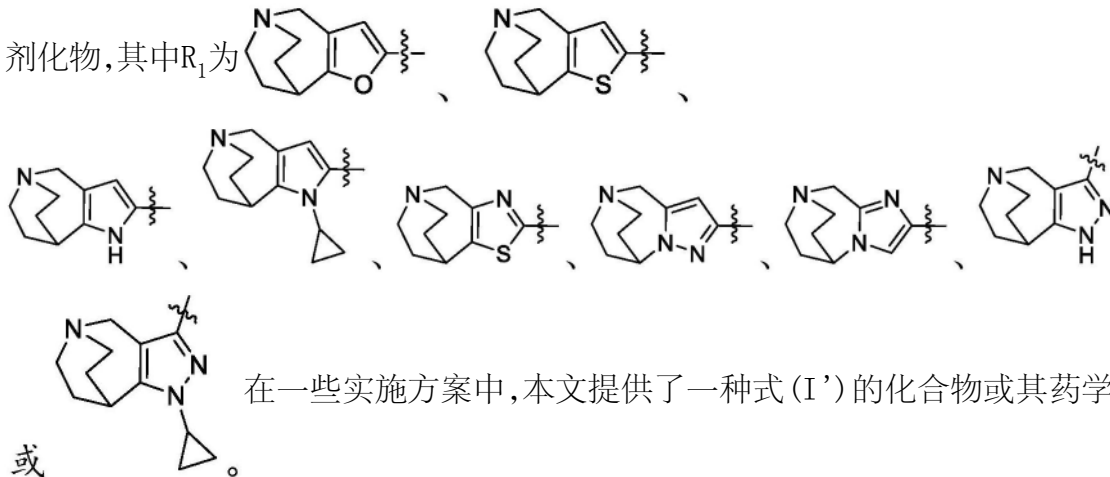


[0172] 在一些实施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Y₁为O。在一些实施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Y₁为S。在一些实施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其

药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 Y_1 为 $N(R_8)$ 。在一些实施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 Y_1 为 $N(R_8)$ 且 R_8 为氢或 C_1-C_6 烷基。

[0173] 在一些实施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 Y_2 为 N 。在一些实施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 Y_2 为 $C(R_9)$ 。在一些实施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 Y_2 为 $C(R_9)$ 且 R_9 选自氢和 C_1-C_6 烷基。在一些实施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 Y_2 为 $C(R_9)$ 且 R_9 为氢。在一些实施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 Y_2 为 $C(R_9)$ 且 R_9 为 C_1-C_6 烷基。

[0174] 在一些实施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 为



在一些实施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其药学上可接受
或

的盐或溶剂化物,其中 R_1 为

在一些实施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 为

提供了一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 为

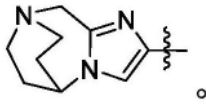
在一些实施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,

其中 R_1 为

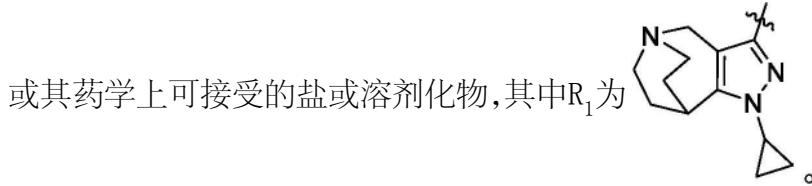
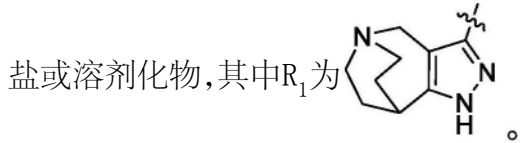
可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 为

(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 为

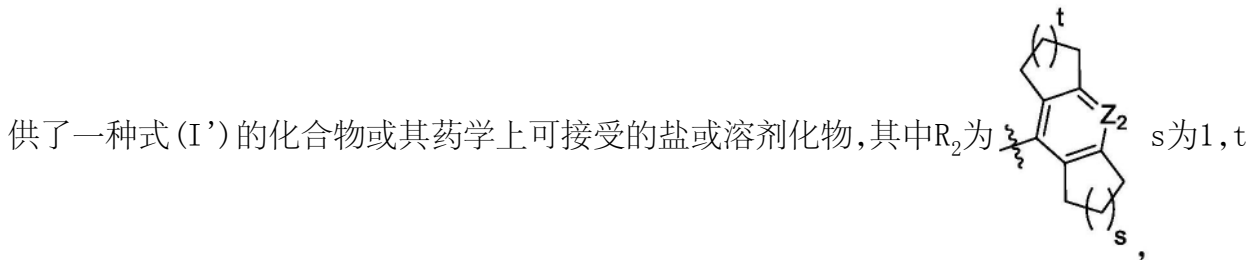
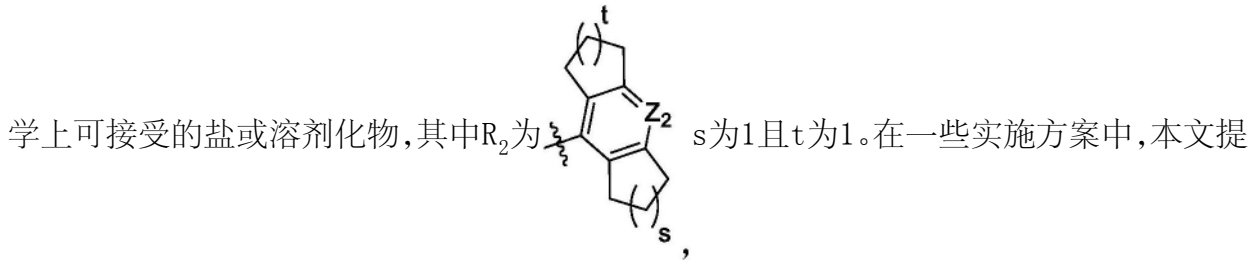
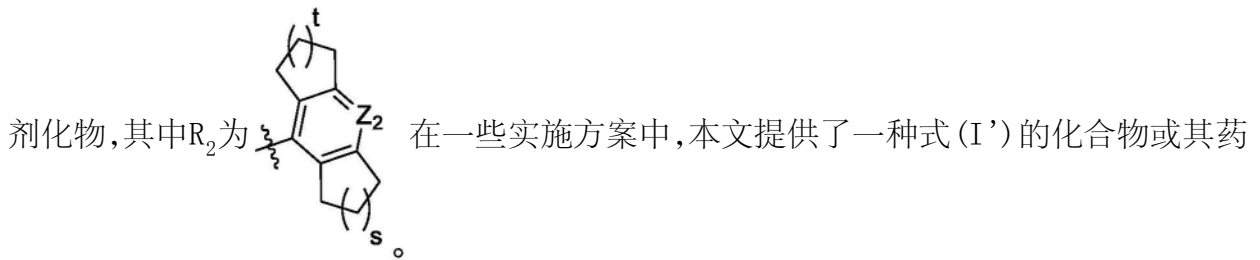
案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 为



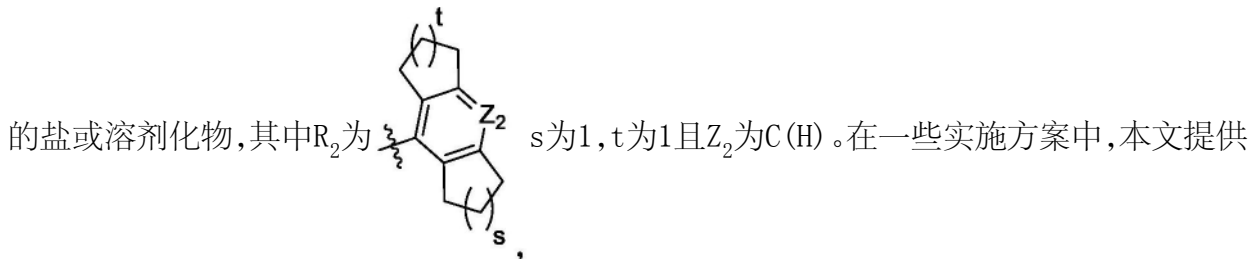
在一些实施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其药学上可接受的



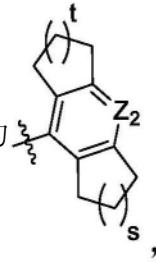
[0175] 在一些实施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶



为1且Z₂为C(R₁₀)。在一些实施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其药学上可接受

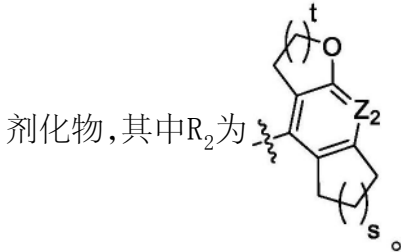


了一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₂为



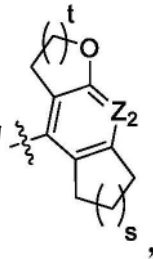
且Z₂为N。

[0176] 在一些实施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶



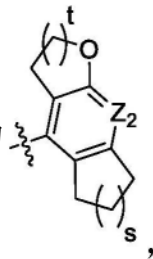
在一些实施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其药

学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₂为



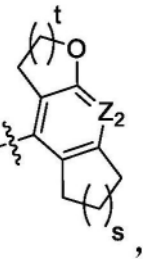
s为1且t为1。在一些实施方案中,本文提

供了一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₂为



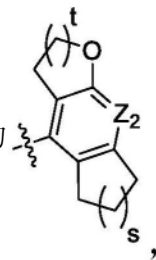
为1且Z₂为C(R₁₀)。在一些实施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其药学上可接受

的盐或溶剂化物,其中R₂为



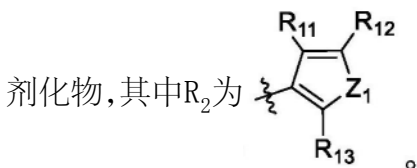
s为1, t为1且Z₂为C(H)。在一些实施方案中,本文提供

了一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₂为

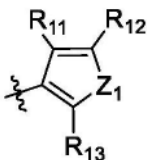


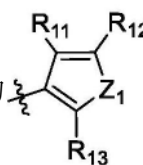
且Z₂为N。

[0177] 在一些实施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶

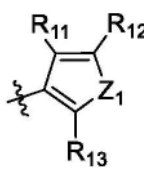


在一些实施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其药

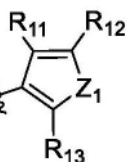


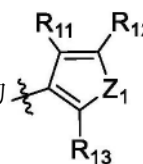
一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₂为  且Z₁为-C

(R₁₇)=C(R₁₇)-。在一些实施方案中,本文提供了式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或

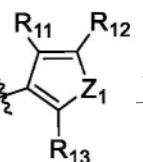
溶剂化物,其中R₂为  Z₁为-C(R₁₇)=C(R₁₇)-,且R₁₇各自独立地选自氢和卤素。在

一些实施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其

中R₂为  且Z₁为-C(H)=C(H)-。在一些实施方案中,本文提供了式(I')的化合物或

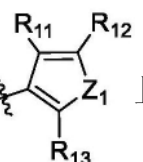
其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₂为  且R₁₁和R₁₂组合形成5元或6元环烷基

环。在一些实施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化

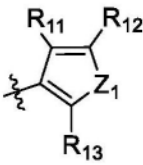
物,其中R₂为  且R₁₁和R₁₂组合形成5元环烷基环。在一些实施方案中,本文提供了

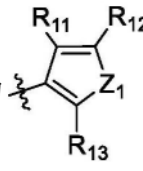
一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₂为  且R₁₁和R₁₂独

立选自氢、卤素和C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其药学

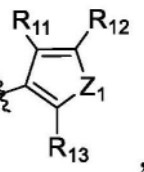
上可接受的盐或溶剂化物,其中R₂为  且R₁₃为任选被1、2或3个R₁₆取代的C₂-C₉杂芳

基。在一些实施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化

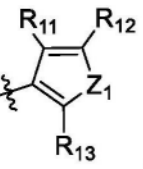
物,其中 R_2 为  且 R_{13} 为任选被1或2个 R_{16} 取代的吡啶基。在一些实施方案中,本文提

供了一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_2 为  R_{13} 为任

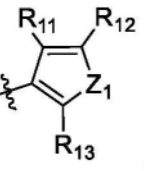
选被1或2个 R_{16} 取代的吡啶基,且 R_{16} 各自独立地选自卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基和 C_1 - C_6 烷氧基。在一些实施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶

剂化物,其中 R_2 为  R_{13} 为任选被1个 R_{16} 取代的吡啶基,且 R_{16} 选自卤素、 C_1 - C_6 烷基、

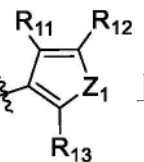
C_1 - C_6 卤代烷基和 C_1 - C_6 烷氧基。在一些实施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其药

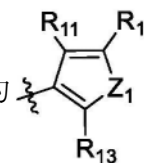
学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_2 为  R_{13} 为任选被1个 R_{16} 取代的吡啶基,且 R_{16}

为 C_1 - C_6 烷氧基。在一些实施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其药学上可接受的

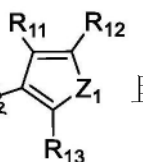
盐或溶剂化物,其中 R_2 为  且 R_{13} 为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_5 环烷基或

C_2 - C_9 杂环烷基。在一些实施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其药学上可接受的

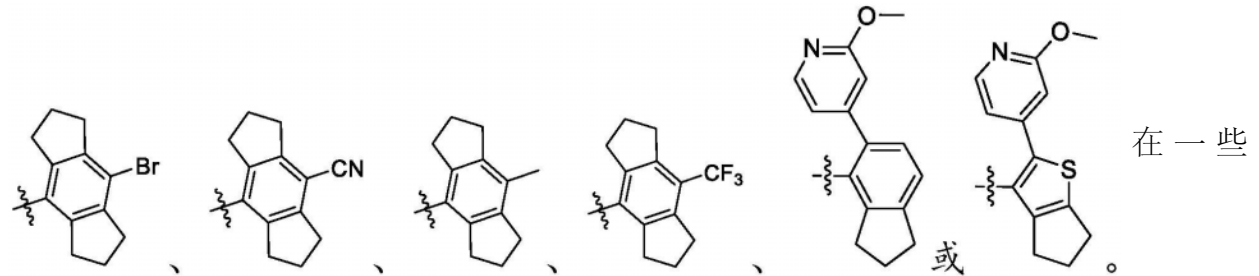
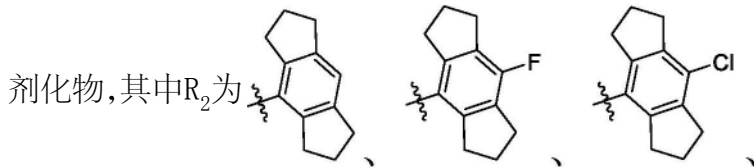
盐或溶剂化物,其中 R_2 为  且 R_{13} 为 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中,本文提供了一种

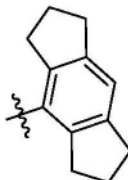
式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_2 为  且 R_{13} 为 C_1 - C_6 卤代

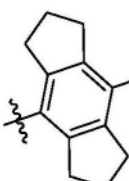
烷基。在一些实施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂

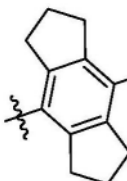
化物,其中 R_2 为  且 R_{13} 为 C_3 - C_5 环烷基。

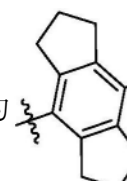
[0178] 在一些实施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶

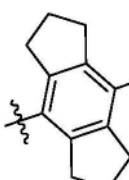


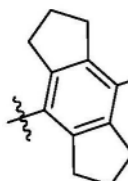
实施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₂为 。 在一些实施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐

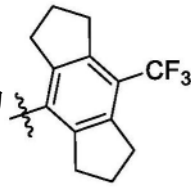
或溶剂化物,其中R₂为 。 在一些实施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或

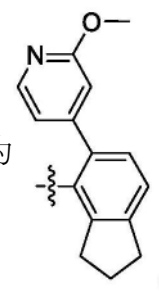
其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₂为 。 在一些实施方案中,本文提供了

一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₂为 。 在一些实

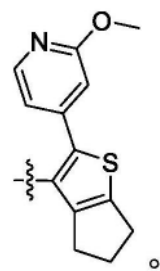
施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₂为 。 在一些实施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其药学上可接受的

盐或溶剂化物,其中R₂为 。 在一些实施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物

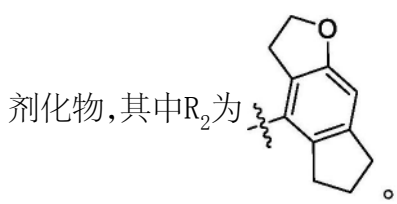
或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₂为  在一些实施方案中,本文提供

了一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₂为  在一些实

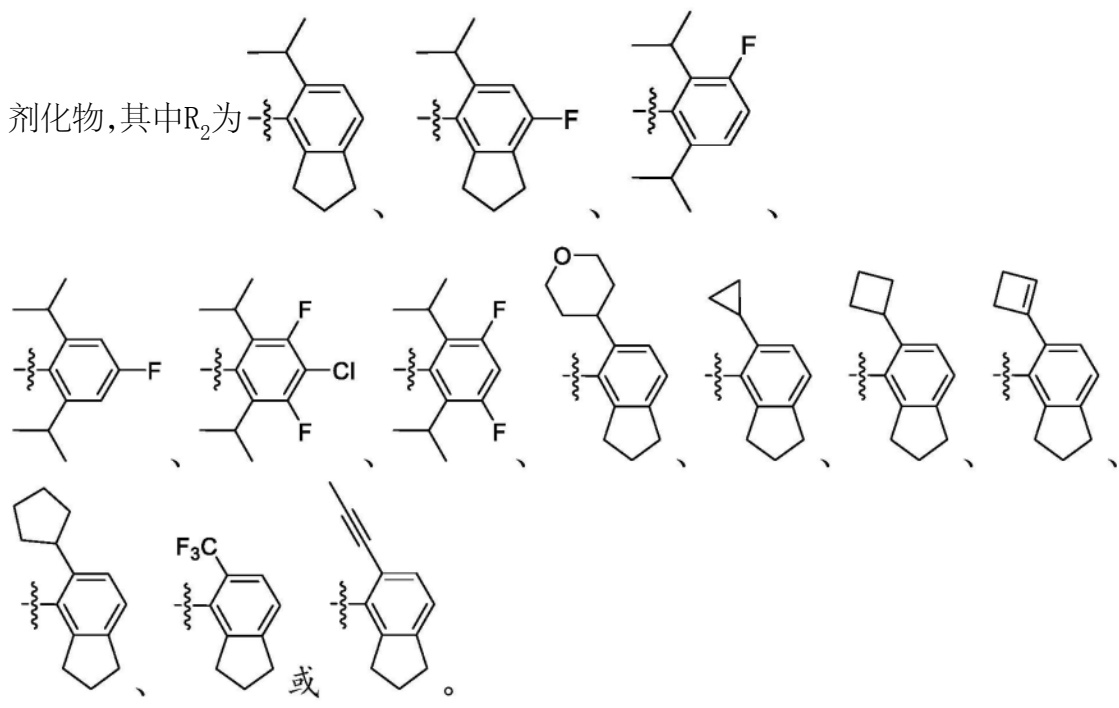
施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₂为



[0179] 在一些实施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶



[0180] 在一些实施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶

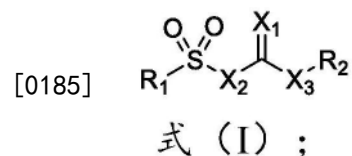


[0181] 在一些实施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 X_2 为 $-N(R_5)-$ 。在一些实施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 X_2 为 $-N(R_5)-$ 且 R_5 为氢。在一些实施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 X_2 为 $-N(R_5)-$ 且 R_5 为 C_1-C_6 烷基。在一些实施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 X_2 为 $-C(R_5)_2-$ 。在一些实施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 X_2 为 $-C(R_5)_2-$ 且 R_5 各自为氢。

[0182] 在一些实施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 X_3 为 $-N(R_5)-$ 。在一些实施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 X_3 为 $-N(R_5)-$ 且 R_5 为氢。在一些实施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 X_3 为 $-N(R_5)-$ 且 R_5 为 C_1-C_6 烷基。在一些实施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 X_3 为 $-C(R_5)_2-$ 。在一些实施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 X_3 为 $-C(R_5)_2-$ 且 R_5 各自为氢。

[0183] 在一些实施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 X_1 为O。在一些实施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 X_1 为S。在一些实施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 X_1 为 $N(R_3)$ 。在一些实施方案中,本文提供了一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 X_1 为 $C(NO_2)(R_4)$ 。

[0184] 在一些实施方案中,本文提供了一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



[0186] 其中:

[0187] X_1 为O、S或 $N(R_3)$;

[0188] X_2 为 $-N(R_4)-$ 或 $-C(R_4)_2-$;

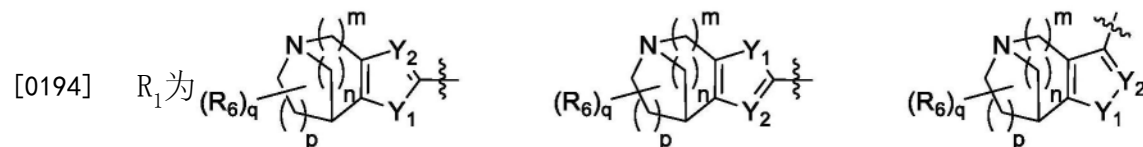
[0189] X_3 为 $-N(R_5)-$ 或 $-C(R_5)_2-$;

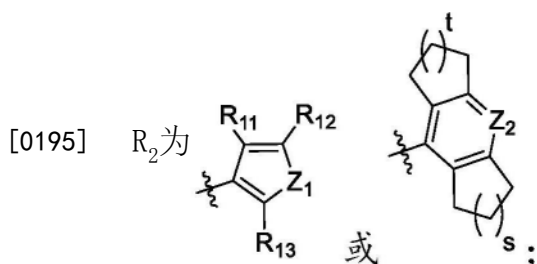
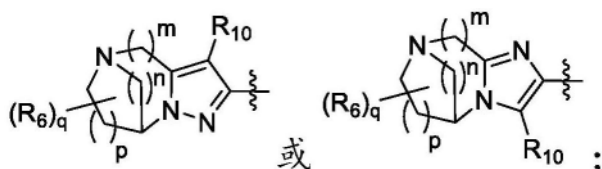
[0190] Y_1 为O、S或 $N(R_8)$;

[0191] Y_2 为N或 $C(R_9)$;

[0192] Z_1 为O、S、 $N(R_3)$ 或 $-C(R_{17})=C(R_{17})-$;

[0193] Z_2 为N或 $C(R_{19})$;





[0196] R_3 为氢、 $-OR_{14}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 或 $-S(=O)_2R_{15}$;

[0197] R_4 各自独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 $-C_1-C_6$ 烷基- OR_7 和 $-C_1-C_6$ 烷基- $N(R_7)_2$;

[0198] R_5 各自独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 $-C_1-C_6$ 烷基- OR_7 和 $-C_1-C_6$ 烷基- $N(R_7)_2$;

[0199] R_6 各自独立地选自 C_1-C_6 烷基、 $-C_1-C_6$ 烷基- CO_2R_{18} 、 C_1-C_6 卤代烷基、 $-C_1-C_6$ 烷基- OR_7 和 $-C_1-C_6$ 烷基- $N(R_7)_2$;

[0200] R_7 各自独立地选自氢和 C_1-C_6 烷基;

[0201] R_8 为氢、 C_1-C_6 烷基、 $-C_1-C_6$ 烷基- OR_7 、 $-C_1-C_6$ 烷基- $N(R_7)_2$ 或 C_3-C_6 环烷基;

[0202] R_9 为氢、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或 C_3-C_6 环烷基;

[0203] R_{10} 为氢、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 $-C_1-C_6$ 烷基- OR_7 或 $-C_1-C_6$ 烷基- $N(R_7)_2$;

[0204] R_{11} 和 R_{12} 独立地选自卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 $-C_1-C_6$ 烷基- OR_7 和 $-C_1-C_6$ 烷基- $N(R_7)_2$;或 R_{11} 和 R_{12} 结合形成5元或6元环烷基环;

[0205] R_{13} 为苯基或 C_2-C_9 杂芳基,其中苯基和 C_2-C_9 杂芳基任选地被1、2、3或4个 R_{16} 取代;

[0206] R_{14} 为氢或 C_1-C_6 烷基;

[0207] R_{15} 为 C_1-C_6 烷基;

[0208] R_{16} 各自独立地选自卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、 C_3-C_6 环烷基、 C_2-C_9 杂环烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_2-C_9 杂芳基,其中 C_3-C_6 环烷基、 C_2-C_9 杂环烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_2-C_9 杂芳基任选地被1、2或3个选自卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷氧基和 C_1-C_6 卤代烷氧基的基团取代;

[0209] R_{17} 各自独立地选自氢、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 $-C_1-C_6$ 烷基- OR_7 和 $-C_1-C_6$ 烷基- $N(R_7)_2$;

[0210] R_{18} 为氢或 C_1-C_6 烷基;

[0211] R_{19} 为氢、卤素、 $-CN$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 $-C_1-C_6$ 烷基- OR_7 或 $-C_1-C_6$ 烷基- $N(R_7)_2$;

[0212] m 为0、1或2;

[0213] n 为1、2或3;

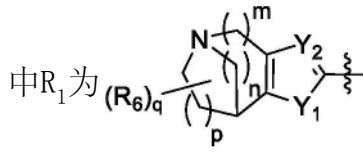
[0214] p 为0、1或2;

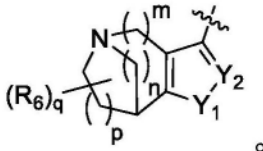
[0215] q 为0、1、2、3或4;

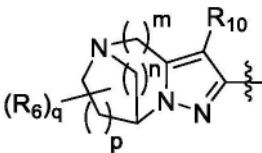
[0216] s 为1、2或3;以及

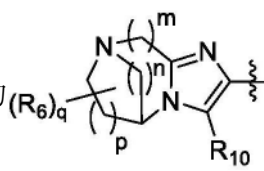
[0217] t 为1、2或3。

[0218] 在一些实施方案中是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其

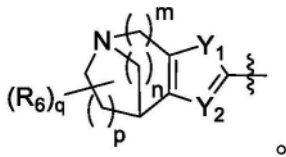


盐或溶剂化物,其中 R_1 为  在一些实施方案中是一种式 (I) 的化合物或其

药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 为  在一些实施方案中是一种式

(I) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 为  在一些实施

方案中是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 为



[0219] 在一些实施方案中是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 m 为1。在一些实施方案中是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 m 为0。在一些实施方案中是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 m 为2。

[0220] 在一些实施方案中是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 p 为1。在一些实施方案中是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 p 为0。在一些实施方案中是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 p 为2。

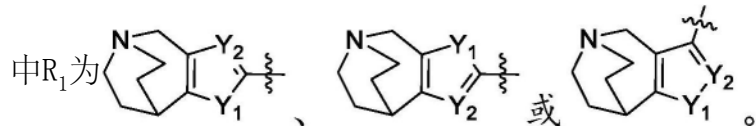
[0221] 在一些实施方案中是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 m 为1且 p 为1。

[0222] 在一些实施方案中是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 各自独立地选自 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。在一些实施方案中是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 各自独立地选自 C_1 - C_6 烷基、 $-C_1$ - C_6 烷基- CO_2R_{18} 和 C_1 - C_6 卤代烷基。在一些实施方案中是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 独立地选自 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中是一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 各自为 $-CH_3$ 。

[0223] 在一些实施方案中,本文提供了一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 q 为0、1、2或3。在一些实施方案中,本文提供了一种式 (I) 的化合物或其药学上

可接受的盐或溶剂化物,其中q为0。在一些实施方案中,本文提供了一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中q为1。在一些实施方案中,本文提供了一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中q为2。在一些实施方案中,本文提供了一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中q为3。在一些实施方案中,本文提供了一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中q为4。

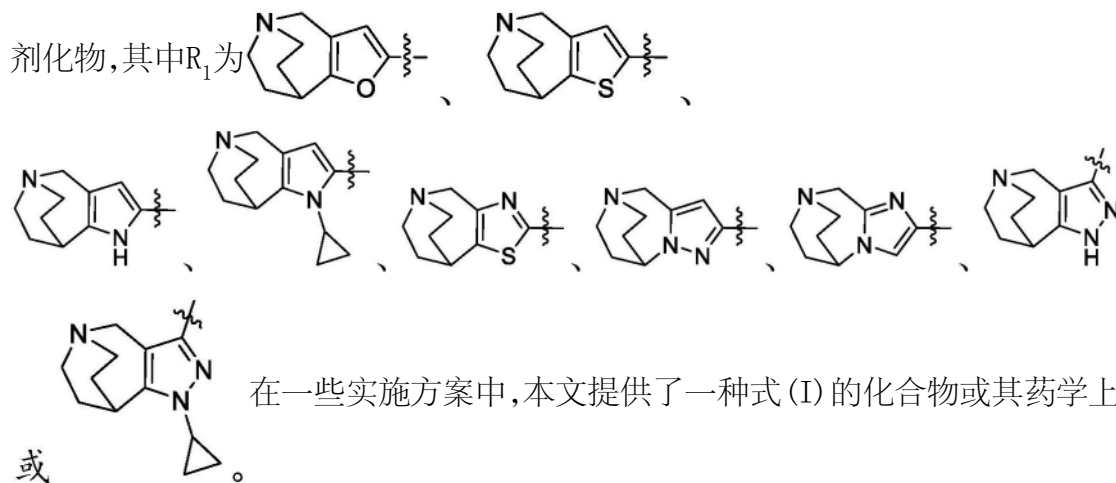
[0224] 在一些实施方案中是一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其

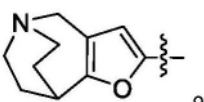


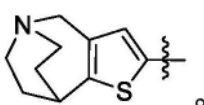
[0225] 在一些实施方案中,本文提供了一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Y₁为O。在一些实施方案中,本文提供了一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Y₁为S。在一些实施方案中,本文提供了一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Y₁为N(R₈)。在一些实施方案中,本文提供了一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Y₁为N(R₈)且R₈为氢或C₁-C₆烷基。

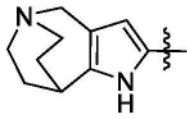
[0226] 在一些实施方案中,本文提供了一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Y₂为N。在一些实施方案中,本文提供了一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Y₂为C(R₉)。在一些实施方案中,本文提供了一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Y₂为C(R₉)且R₉选自氢和C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,本文提供了一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Y₂为C(R₉)且R₉为氢。在一些实施方案中,本文提供了一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Y₂为C(R₉)且R₉为C₁-C₆烷基。

[0227] 在一些实施方案中,本文提供了一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶

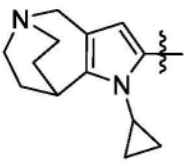


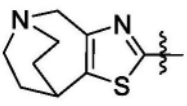
盐或溶剂化物,其中R₁为  。

物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₁为  。

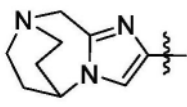
供了一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₁为  在

一些实施方案中,本文提供了一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₁

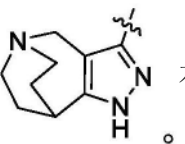
为  在一些实施方案中,本文提供了一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的

盐或溶剂化物,其中R₁为  在一些实施方案中,本文提供了一种式 (I) 的化合

物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₁为  在一些实施方案中,本文提

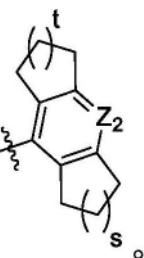
供了一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₁为  在一

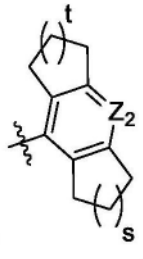
些实施方案中,本文提供了一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₁

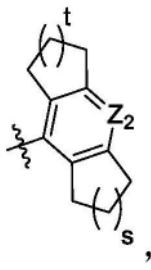
为  在一些实施方案中,本文提供了一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐

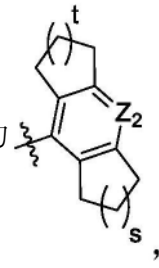
或溶剂化物,其中R₁为  。

[0228] 在一些实施方案中,本文提供了一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶

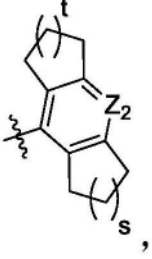
剂化物,其中R₂为  。

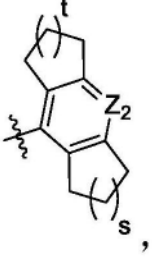
上可接受的盐或溶剂化物,其中R₂为  s为1且t为1。在一些实施方案中,本文提供

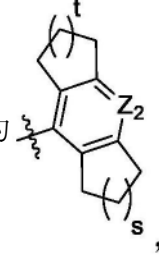
了一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_2 为  s 为 1, t 为 1

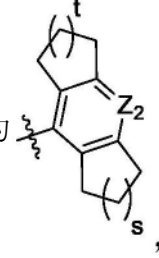


且 Z_2 为 $C(R_{19})$ 。在一些实施方案中, 本文提供了一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐

或溶剂化物, 其中 R_2 为  s 为 1, t 为 1 且 Z_2 为 $C(H)$ 。在一些实施方案中, 本文提供了一

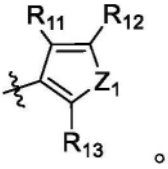


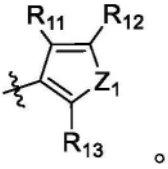
种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_2 为  s 为 1, t 为 1 且 Z_2

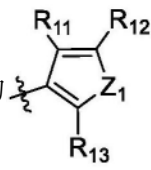


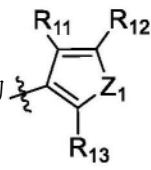
为 N 。

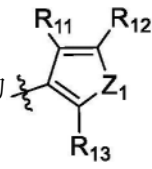
[0229] 在一些实施方案中, 本文提供了一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶

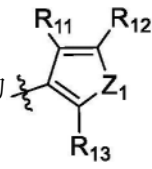
剂化物, 其中 R_2 为  在一些实施方案中, 本文提供了一种式 (I) 的化合物或其药学



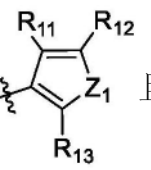
上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_2 为  且 Z_1 为 S 。在一些实施方案中, 本文提供了一

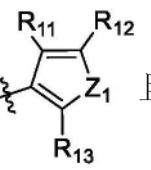


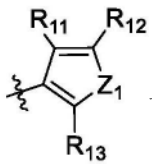
种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_2 为  且 Z_1 为 $-C(R_{17}) =$



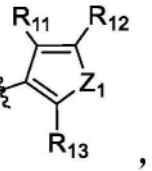
$C(R_{17}) -$ 。在一些实施方案中, 本文提供了一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂

化物, 其中 R_2 为  且 Z_1 为 $-C(H) = C(H) -$ 。在一些实施方案中, 本文提供了式 (I) 的化

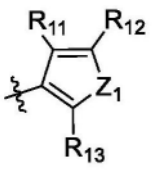


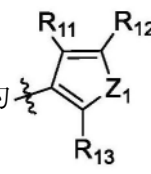
合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_2 为  且 R_{11} 和 R_{12} 组合形成5元或6元

环烷基环。在一些实施方案中,本文提供了一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶

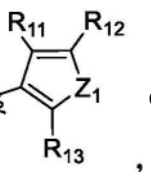
剂化物,其中 R_2 为  q 为1,且 R_{13} 为任选被1、2或3个 R_{16} 取代的 C_2-C_9 杂芳基。在一些

实施方案中,本文提供了一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_2 为

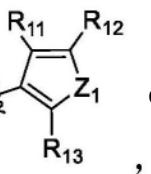
 q 为1,且 R_{13} 为任选被1或2个 R_{16} 取代的吡啶基。在一些实施方案中,本文提供了

一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_2 为  R_{13} 为任选被1

或2个 R_{16} 取代的吡啶基,且 R_{16} 各自独立地选自卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基和 C_1-C_6 烷氧基。在一些实施方案中,本文提供了一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化

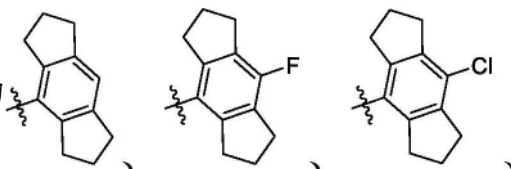
物,其中 R_2 为  q 为1, R_{13} 为任选被1个 R_{16} 取代的吡啶基,且 R_{16} 选自卤素、 C_1-C_6 烷

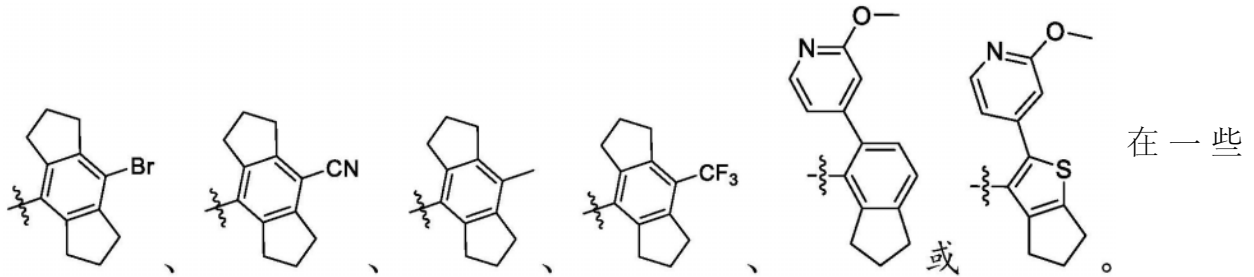
基、 C_1-C_6 卤代烷基和 C_1-C_6 烷氧基。在一些实施方案中,本文提供了式(I)的化合物或其药学

上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_2 为  q 为1, R_{13} 为任选地被1个 R_{16} 取代的吡啶基,

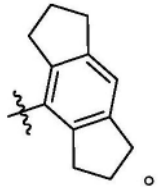
且 R_{16} 为 C_1-C_6 烷氧基。

[0230] 在一些实施方案中,本文提供了一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶

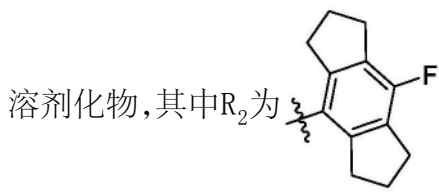
剂化物,其中 R_2 为 



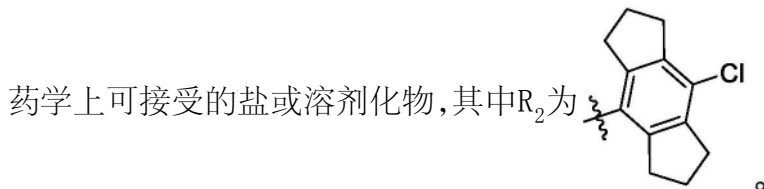
实施方案中,本文提供了一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₂为



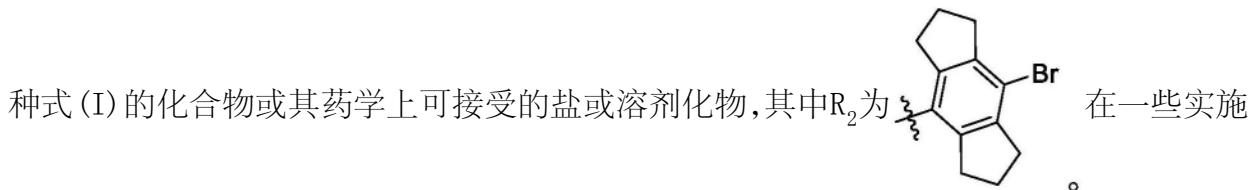
在一些实施方案中,本文提供了一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或



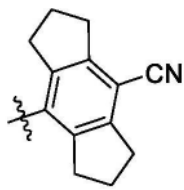
溶剂化物,其中R₂为



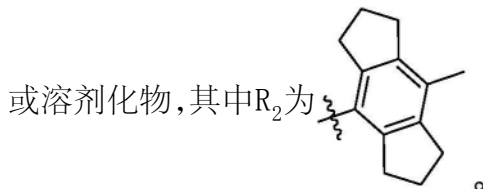
药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₂为



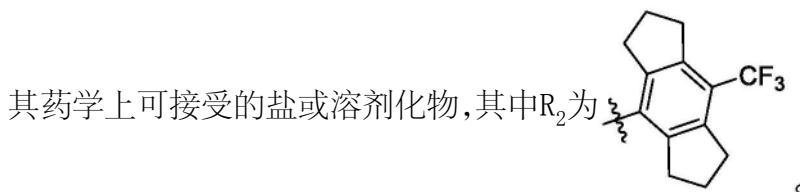
种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₂为



在一些实施方案中,本文提供了一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐

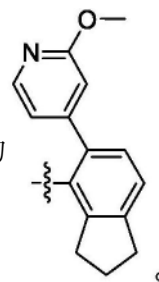


或溶剂化物,其中R₂为



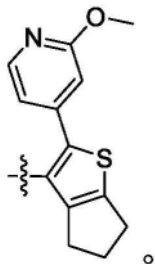
其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₂为

一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_2 为



在一些实施

方案中, 本文提供了一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_2 为

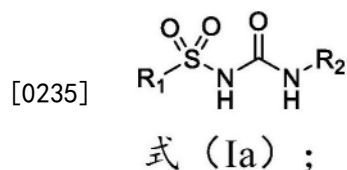


[0231] 在一些实施方案中, 本文提供了一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 X_2 为 $-N(R_5)-$ 。在一些实施方案中, 本文提供了一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 X_2 为 $-N(R_5)-$ 且 R_5 为氢。在一些实施方案中, 本文提供了一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 X_2 为 $-N(R_5)-$ 且 R_5 为 C_1-C_6 烷基。在一些实施方案中, 提供了一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 X_2 为 $-C(R_5)_2-$ 。在一些实施方案中, 本文提供了一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 X_2 为 $-C(R_5)_2-$ 且 R_5 各自为氢。

[0232] 在一些实施方案中, 本文提供了一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 X_3 为 $-N(R_5)-$ 。在一些实施方案中, 本文提供了一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 X_3 为 $-N(R_5)-$ 且 R_5 为氢。在一些实施方案中, 本文提供了一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 X_3 为 $-N(R_5)-$ 且 R_5 为 C_1-C_6 烷基。在一些实施方案中, 提供了一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 X_3 为 $-C(R_5)_2-$ 。在一些实施方案中, 本文提供了一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 X_3 为 $-C(R_5)_2-$ 且 R_5 各自为氢。

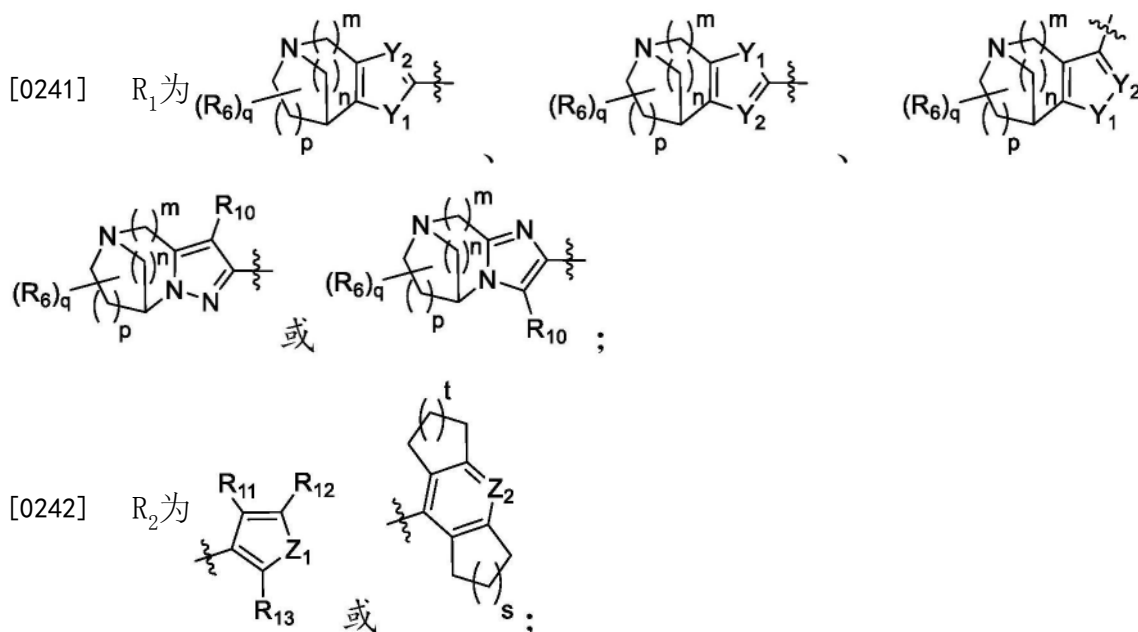
[0233] 在一些实施方案中, 本文提供了一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 X_1 为 O。在一些实施方案中, 本文提供了一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 X_1 为 S。在一些实施方案中, 本文提供了一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 X_1 为 $N(R_3)$ 。在一些实施方案中, 本文提供了一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 X_1 为 $C(NO_2)(R_4)$ 。

[0234] 在一些实施方案中, 本文提供了一种式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



[0236] 其中:

- [0237] Y_1 为O、S或N(R_8)；
 [0238] Y_2 为N或C(R_9)；
 [0239] Z_1 为O、S、N(R_3)或 $-C(R_{17})=C(R_{17})-$ ；
 [0240] Z_2 为N或C(R_{19})；



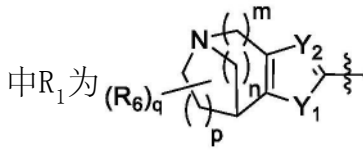
- [0243] R_6 各自独立地选自 C_1-C_6 烷基、 $-C_1-C_6$ 烷基- CO_2R_{18} 、 C_1-C_6 卤代烷基、 $-C_1-C_6$ 烷基- OR_7 和 $-C_1-C_6$ 烷基- $N(R_7)_2$ ；
 [0244] R_7 各自独立地选自氢和 C_1-C_6 烷基；
 [0245] R_8 为氢、 C_1-C_6 烷基、 $-C_1-C_6$ 烷基- OR_7 、 $-C_1-C_6$ 烷基- $N(R_7)_2$ 或 C_3-C_6 环烷基；
 [0246] R_9 为氢、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或 C_3-C_6 环烷基；
 [0247] R_{10} 为氢、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 $-C_1-C_6$ 烷基- OR_7 或 $-C_1-C_6$ 烷基- $N(R_7)_2$ ；
 [0248] R_{11} 和 R_{12} 独立地选自卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 $-C_1-C_6$ 烷基- OR_7 和 $-C_1-C_6$ 烷基- $N(R_7)_2$ ；或 R_{11} 和 R_{12} 结合形成5元或6元环烷基环；
 [0249] R_{13} 为苯基或 C_2-C_9 杂芳基，其中苯基和 C_2-C_9 杂芳基任选地被1、2、3或4个 R_{16} 取代；
 [0250] R_{16} 各自独立地选自卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、 C_3-C_6 环烷基、 C_2-C_9 杂环烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_2-C_9 杂芳基，其中 C_3-C_6 环烷基、 C_2-C_9 杂环烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_2-C_9 杂芳基任选地被1、2或3个选自卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷氧基和 C_1-C_6 卤代烷氧基的基团取代；
 [0251] R_{17} 各自独立地选自氢、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 $-C_1-C_6$ 烷基- OR_7 和 $-C_1-C_6$ 烷基- $N(R_7)_2$ ；
 [0252] R_{18} 为氢或 C_1-C_6 烷基；
 [0253] R_{19} 为氢、卤素、 $-CN$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 $-C_1-C_6$ 烷基- OR_7 或 $-C_1-C_6$ 烷基- $N(R_7)_2$ ；
 [0254] m 为0、1或2；
 [0255] n 为1、2或3；
 [0256] p 为0、1或2；

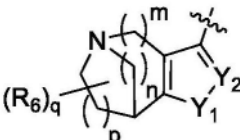
[0257] q为0、1、2、3或4；

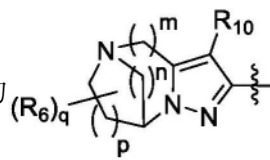
[0258] s为1、2或3；以及

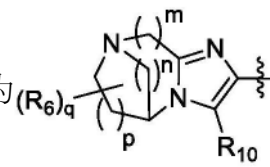
[0259] t为1、2或3。

[0260] 在一些实施方案中是一种式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其

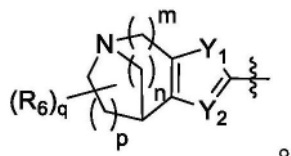


在一些实施方案中是一种式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₁为  。

在一些实施方案中是一种式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₁为  。

在一些实施方案中是一种式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₁为  。

在一些实施方案中是一种式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₁为



[0261] 在一些实施方案中是一种式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中m为1。在一些实施方案中是一种式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中m为0。在一些实施方案中是一种式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中m为2。

[0262] 在一些实施方案中是一种式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1。在一些实施方案中是一种式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为0。在一些实施方案中是一种式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为2。

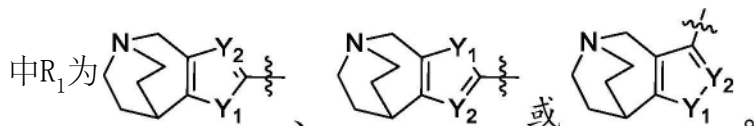
[0263] 在一些实施方案中是一种式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中m为1且p为1。

[0264] 在一些实施方案中是一种式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₇各自独立地选自C₁-C₆烷基、-C₁-C₆烷基-CO₂R₁₈、C₁-C₆卤代烷基和C₁-C₆杂烷基。在一些实施方案中是一种式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₇各自独立地选自C₁-C₆烷基、-C₁-C₆烷基-CO₂R₁₈和C₁-C₆卤代烷基。在一些实施方案中是一种式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₇独立地选自C₁-C₆烷基。在一些实施方案中是

一种式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_7 各自为 $-CH_3$ 。

[0265] 在一些实施方案中, 本文提供了一种式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 q 为 0、1、2 或 3。在一些实施方案中, 本文提供了一种式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 q 为 0。在一些实施方案中, 本文提供了一种式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 q 为 1。在一些实施方案中, 本文提供了一种式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 q 为 2。在一些实施方案中, 本文提供了一种式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 q 为 3。在一些实施方案中, 本文提供了一种式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 q 为 4。

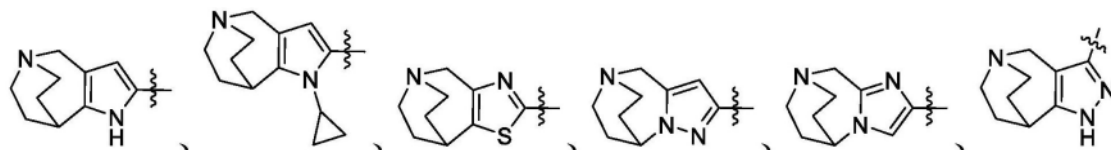
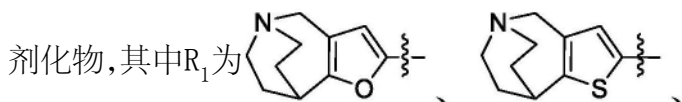
[0266] 在一些实施方案中是一种式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其

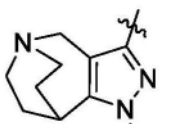
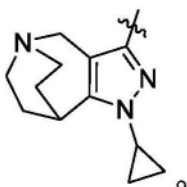
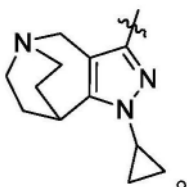


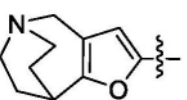
[0267] 在一些实施方案中, 本文提供了一种式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 Y_1 为 O。在一些实施方案中, 本文提供了一种式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 Y_1 为 S。在一些实施方案中, 本文提供了一种式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 Y_1 为 $N(R_8)$ 。在一些实施方案中, 本文提供了一种式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 Y_1 为 $N(R_8)$ 且 R_8 为氢或 C_1-C_6 烷基。

[0268] 在一些实施方案中, 本文提供了一种式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 Y_2 为 N。在一些实施方案中, 本文提供了一种式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 Y_2 为 $C(R_9)$ 。在一些实施方案中, 本文提供了一种式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 Y_2 为 $C(R_9)$ 且 R_9 选自氢和 C_1-C_6 烷基。在一些实施方案中, 本文提供了一种式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 Y_2 为 $C(R_9)$ 且 R_9 为氢。在一些实施方案中, 本文提供了一种式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 Y_2 为 $C(R_9)$ 且 R_9 为 C_1-C_6 烷基。

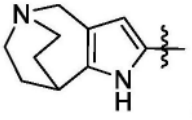
[0269] 在一些实施方案中, 本文提供了一种式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶

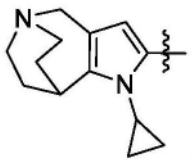


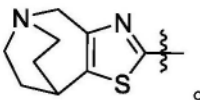
[0270]  在一些实施方案中, 本文提供了一种式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_1 为  或 。

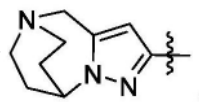
上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_1 为 。在一些实施方案中, 本文提供了一种式

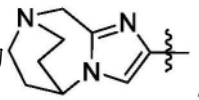
(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₁为 。在一些实施方案中,

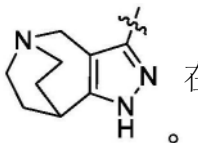
本文提供了一种式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₁为 。在一些实施方案中,本文提供了一种式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的

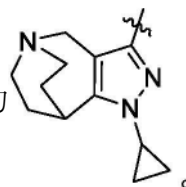
盐或溶剂化物,其中R₁为 。在一些实施方案中,本文提供了一种式 (Ia) 的化合

物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₁为 。在一些实施方案中,本文提

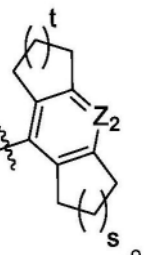
供了一种式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₁为 。在

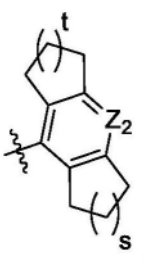
一些实施方案中,本文提供了一种式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₁为 。在一些实施方案中,本文提供了一种式 (Ia) 的化合物或其药学上可

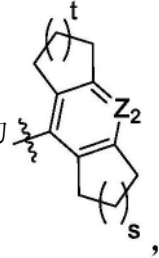
接受的盐或溶剂化物,其中R₁为 。在一些实施方案中,本文提供了一种式 (Ia) 的

化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₁为 。

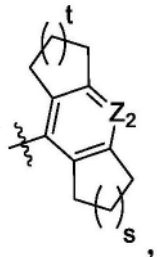
[0271] 在一些实施方案中,本文提供了一种式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶

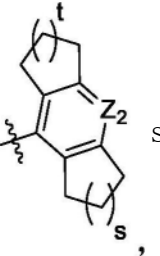
剂化物,其中R₂为 。在一些实施方案中,本文提供了一种式 (Ia) 的化合物或其药学

上可接受的盐或溶剂化物,其中R₂为 , s为1且t为1。在一些实施方案中,本文提供

了一种式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_2 为  s 为 1, t 为 1

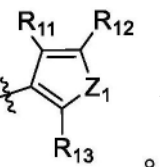
且 Z_2 为 $C(R_{19})$ 。在一些实施方案中, 本文提供了一种式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐

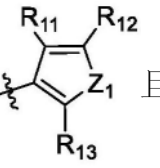
或溶剂化物, 其中 R_2 为  s 为 1, t 为 1 且 Z_2 为 $C(H)$ 。在一些实施方案中, 本文提供了一

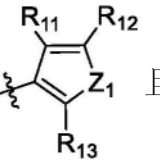
种式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_2 为  s 为 1, t 为 1 且 Z_2

为 N 。

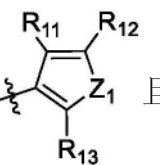
[0272] 在一些实施方案中, 本文提供了一种式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶

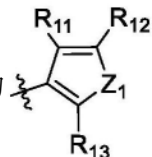
剂化物, 其中 R_2 为  在一些实施方案中, 本文提供了一种式 (Ia) 的化合物或其药

学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_2 为  且 Z_1 为 S 。在一些实施方案中, 本文提供了

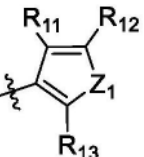
一种式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_2 为  且 Z_1 为 $-C$

$(R_{17}) = C(R_{17}) -$ 。在一些实施方案中, 本文提供了一种式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的

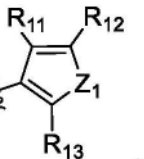
盐或溶剂化物, 其中 R_2 为  且 Z_1 为 $-C(H) = C(H) -$ 。在一些实施方案中, 本文提供了

式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_2 为  且 R_{11} 和 R_{12} 组合形

成 5 元或 6 元环烷基环。在一些实施方案中, 本文提供了一种式 (Ia) 的化合物或其药学上可

接受的盐或溶剂化物, 其中 R_2 为  q 为 1, 且 R_{13} 为任选被 1、2 或 3 个 R_{16} 取代的 C_2-C_9 杂

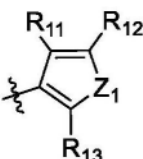
芳基。在一些实施方案中, 本文提供了一种式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂

化物, 其中 R_2 为  q 为 1, 且 R_{13} 为任选被 1 或 2 个 R_{16} 取代的吡啶基。在一些实施方案

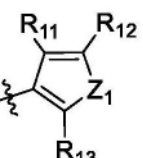
中, 本文提供了一种式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_2 为

 q 为 1, R_{13} 为任选被 1 或 2 个 R_{16} 取代的吡啶基, 且 R_{16} 各自独立地选自卤素、 C_1-C_6 烷

基、 C_1-C_6 卤代烷基和 C_1-C_6 烷氧基。在一些实施方案中, 本文提供了一种式 (Ia) 的化合物或

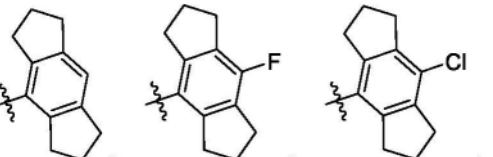
其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_2 为  q 为 1, R_{13} 为任选被 1 个 R_{16} 取代的吡

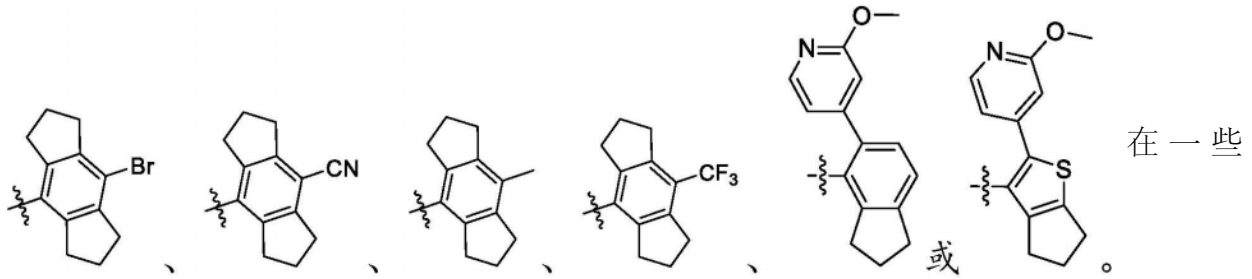
啶基, 且 R_{16} 选自卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基和 C_1-C_6 烷氧基。在一些实施方案中, 本文提

供了式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_2 为  q 为 1, R_{13} 为

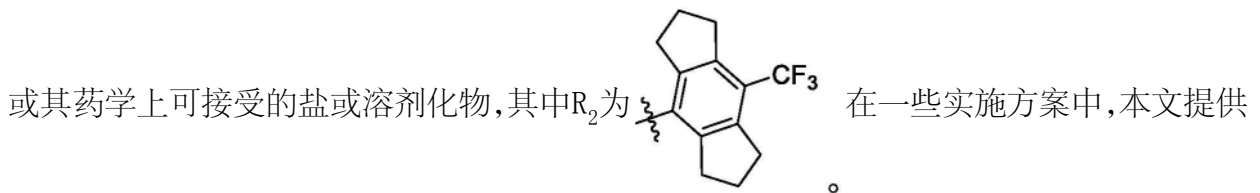
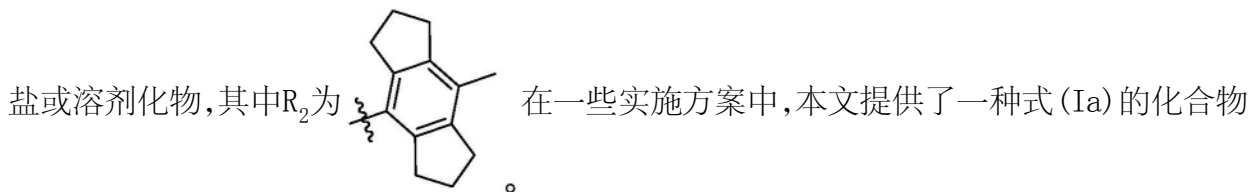
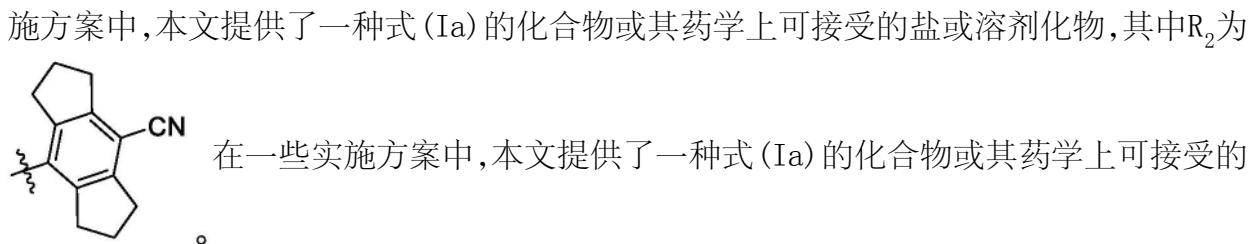
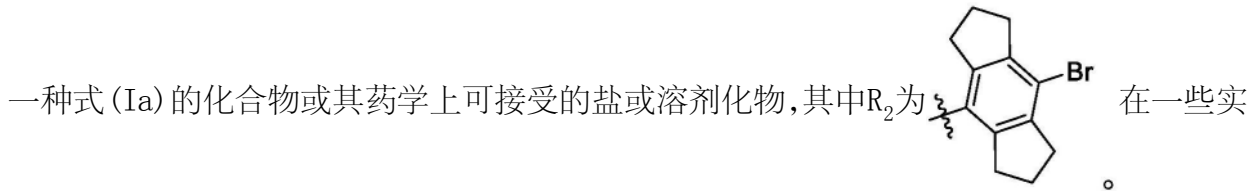
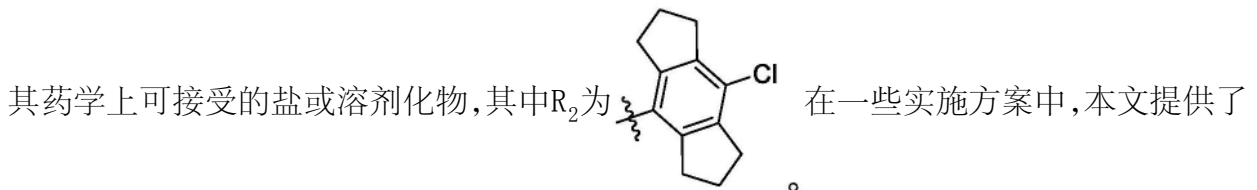
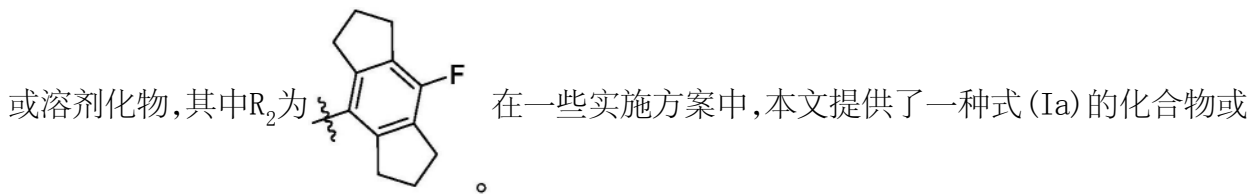
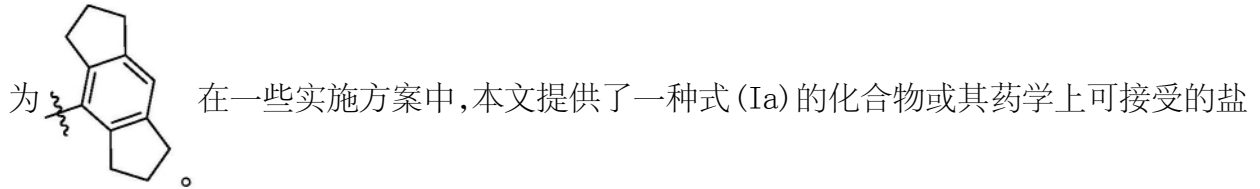
任选地被 1 个 R_{16} 取代的吡啶基, 且 R_{16} 为 C_1-C_6 烷氧基。

[0273] 在一些实施方案中, 本文提供了一种式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶

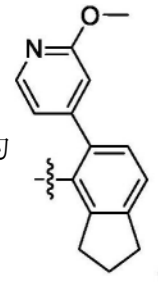
剂化物, 其中 R_2 为 



实施方案中,本文提供了一种式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₂

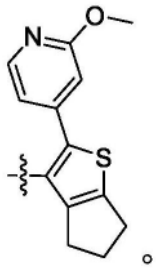


了一种式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₂为

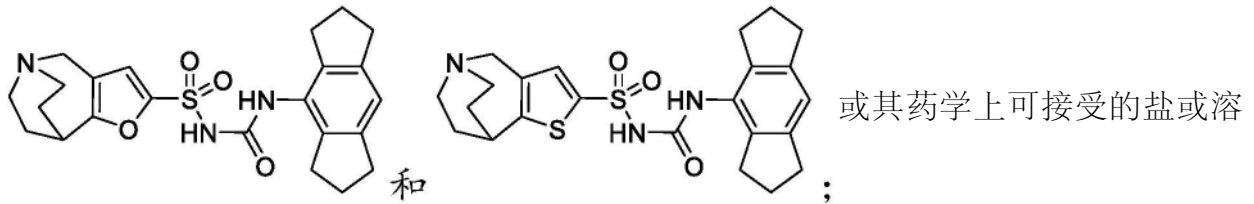


在一些实

施方案中,本文提供了一种式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₂为

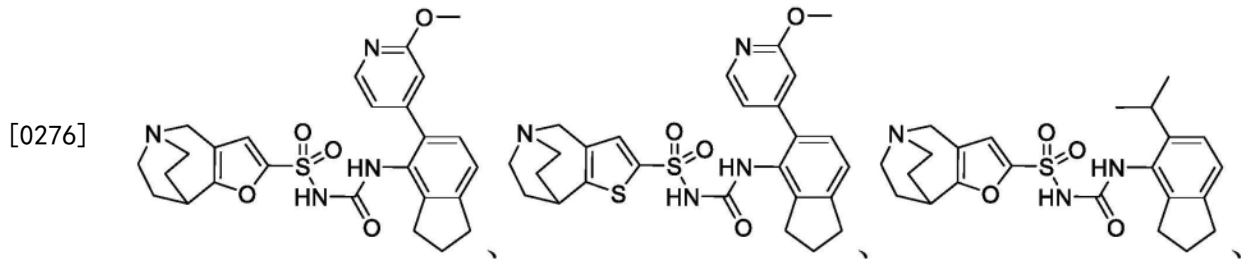


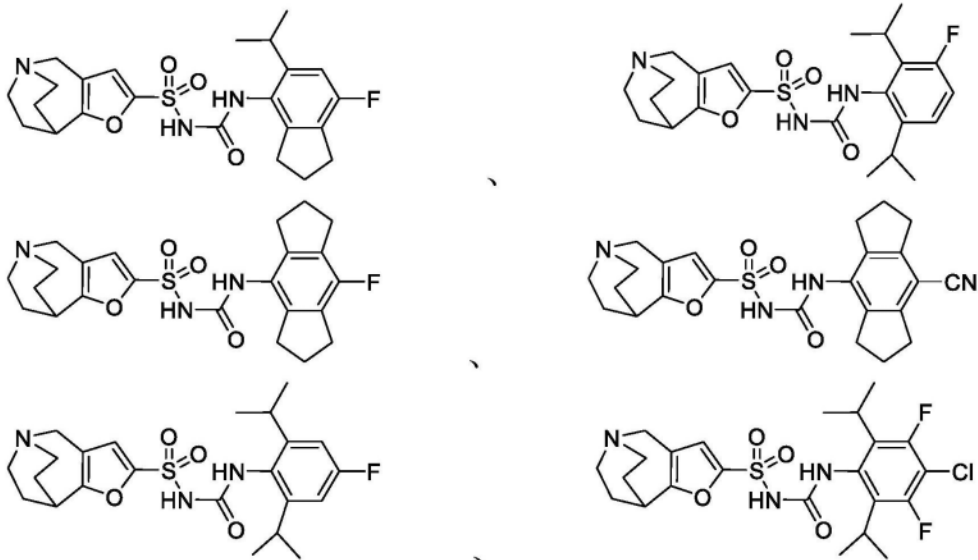
[0274] 在一些实施方案中,本文提供了一种选自以下的化合物:



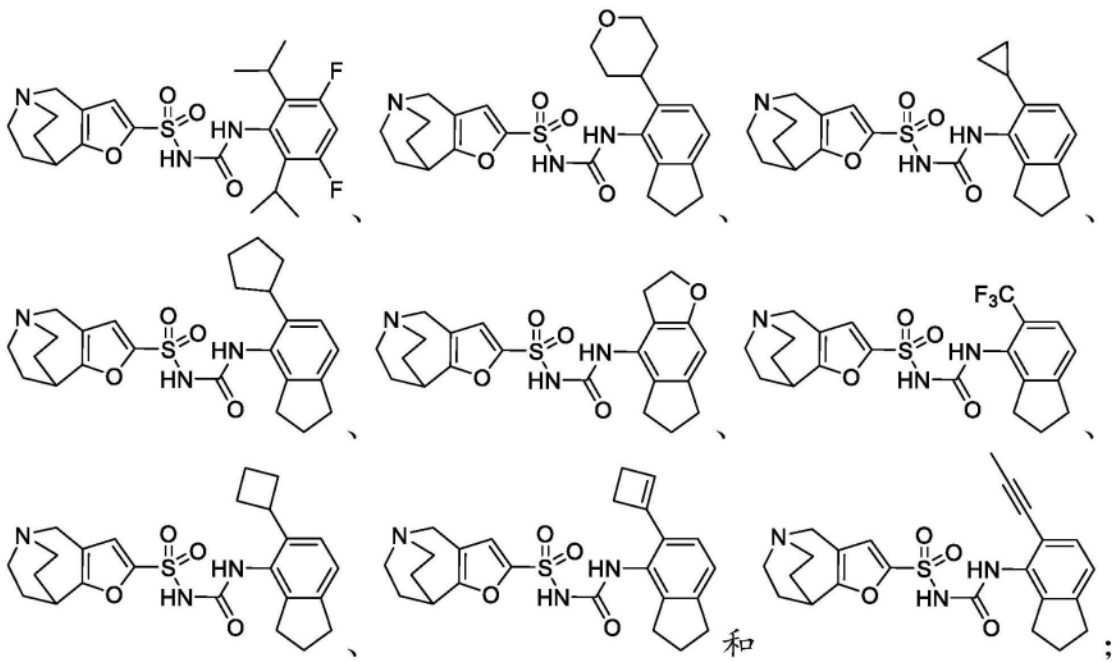
剂化物。

[0275] 在一些实施方案中,本文提供了一种选自以下的化合物:





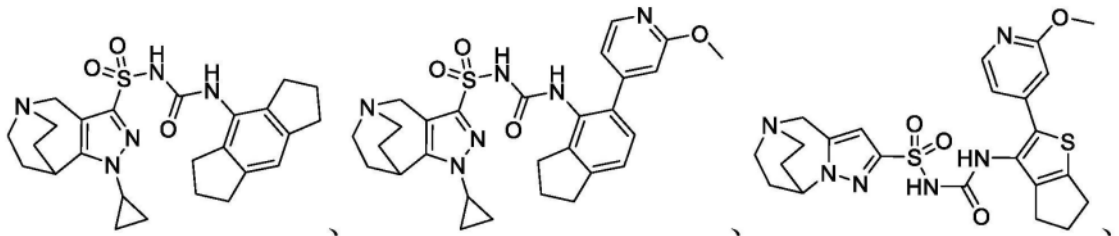
[0277]

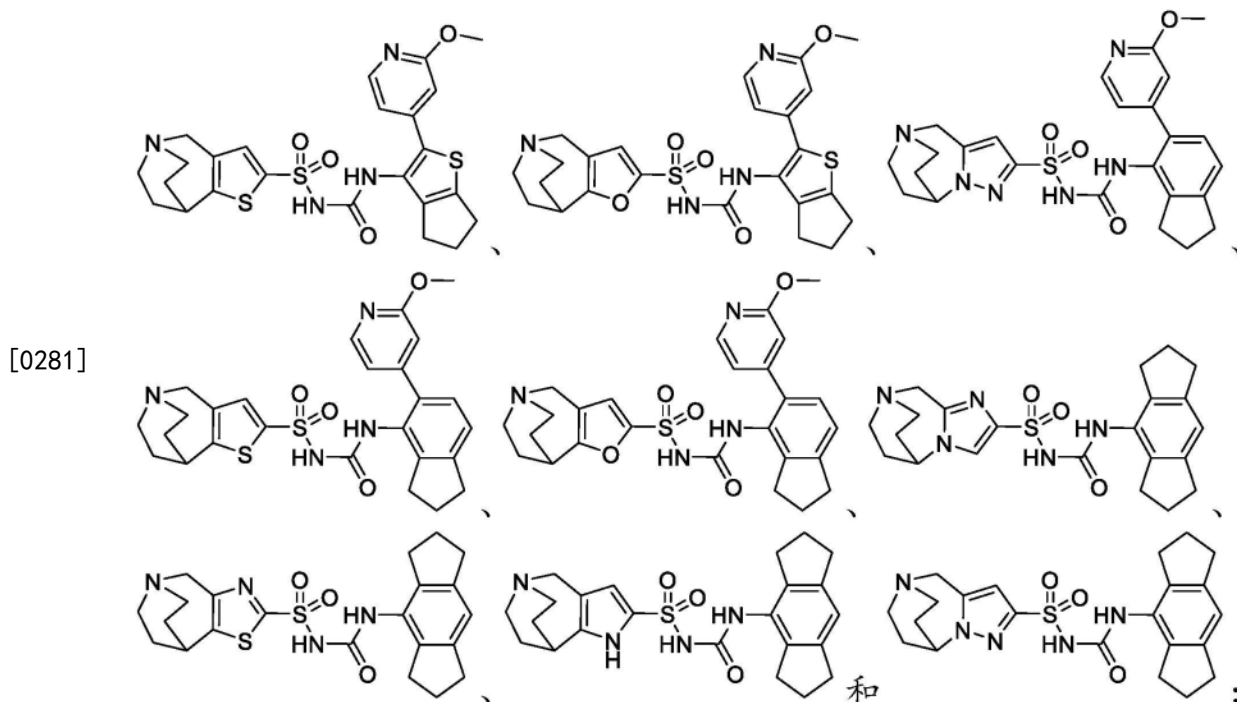


[0278] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0279] 在一些实施方案中,本文提供了一种选自以下的化合物:

[0280]





[0282] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0283] 本文考虑了用于各种变量的上述基团的任何组合。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。

[0284] 在一些实施方案中,治疗剂(例如,式(I')、(I)或(Ia)的化合物)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,上文所述的任何化合物适用于本文所述的任何方法或组合物。

[0285] 本文公开的化合物的进一步形式

[0286] 异构体

[0287] 此外,在一些实施方案中,本文所述的化合物作为几何异构体存在。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。本文提供的化合物包括所有顺式异构体(cis isomer)、反式异构体(trans isomer)、顺式异构体(syn isomer)、反式异构体(anti isomer)、反式异构体(entgegen isomer)和顺式异构体(zusammen isomer)及其相应的混合物。在一些情况下,化合物作为互变异构体存在。本文所述的化合物包括本文所述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以及其相应的混合物。在本文提供的化合物和方法的另外的实施方案中,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,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,通过使化合物的外消旋混合物与光学活性拆分剂反应以形成一对非对映异构化合物,分离非对映异构体并回收光学纯的对映异构体,将本文所述的化合物制备为其单独的立体异构体。在一些实施方案中,优选可离解的络合物(例如,结晶非对映异构体盐)。在一些实施方案中,非对映异构体具有不同的物理性质(例如,熔点、沸点、溶解度、反应性等)并且通过利用这些差异进行分离。在一些实施方案中,非对映体通过手性色谱法分离或优选通过基于溶解度差异的分离/拆分技术分离。在一

些实施方案中,然后通过不会导致外消旋化的任何实用方法回收光学纯的对映异构体以及拆分剂。

[0288] 标记的化合物

[0289] 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此类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施用作为药物组合物的此类同位素标记的化合物来治疗疾病的方法。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,其与本文所述的那些相同,但事实上一个或多个原子被具有与自然界中通常发现的原子质量或质量数不同的原子质量或质量数的原子替代。掺入本文所述化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素,例如,分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。含有上述同位素和/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如 ^3H 和 ^{14}C 的那些,可用于药物和/或底物组织分布测定。由于其易于制备和可检测性,特别优选氘化的同位素,即, ^3H 和碳-14(即 ^{14}C)。此外,由于代谢稳定性更高,用重同位素例如氘(即 ^2H)取代产生某些治疗优势,例如体内半衰期延长或剂量需求降低。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。

[0290] 在一些实施方案中,本文所述的化合物通过其他方式标记,包括但不限于使用发色团或荧光部分、生物发光标记或化学发光标记。

[0291] 药学上可接受的盐

[0292] 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此类药学上可接受的盐治疗疾病的方法。在一些实施方案中,本文公开的方法包括通过施用作为药物组合物的此类药学上可接受的盐来治疗疾病的方法。

[0293] 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,并且因此与许多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,这些盐在本文所述化合物的最终分离和纯化期间原位制备,或通过使游离形式的纯化的化合物与合适的酸或碱单独反应并分离由此形成的盐来制备。

[0294] 溶剂化物

[0295] 在一些实施方案中,本文所述的化合物作为溶剂化物存在。在一些实施方案中,提供了通过施用此类溶剂化物来治疗疾病的方法。本文还描述了通过施用作为药物组合物的此类溶剂化物来治疗疾病的方法。

[0296] 溶剂化物含有化学计量或非化学计量的量的溶剂,并且在一些实施方案中,在与药学上可接受的溶剂如水、乙醇等结晶的过程中形成。当溶剂是水时形成水合物或者当溶剂是醇时形成醇化物。本文所述的化合物的溶剂化物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方便地通过使用包括但不限于二氧六环、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以及溶剂化形式存在。通常,出于本文提供的化合物和方法的目的,溶剂化形式被认为等同于非溶剂化形式。

[0297] 化合物的合成

[0298] 在一些实施方案中,本文所述的化合物的合成使用化学文献中所述的手段,使用本文所述的方法或通过其组合来实现。此外,本文给出的溶剂、温度和其他反应条件可以变化。

[0299] 在其他实施方案中,用于合成本文所述的化合物的起始材料和试剂是合成的或从商业来源,例如但不限于Sigma-Aldrich、FischerScientific (Fischer Chemicals) 和AcrosOrganics获得。

[0300] 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使用本文所述的技术和材料以及本领域公认的那些来合成,例如描述于Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis,第1-17卷(John Wiley and Sons,1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds,第1-5卷和补充材料(Elsevier Science Publishers,1989);Organic Reactions,第1-40卷(John Wiley and Sons,1991),Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.,1989),March, Advanced Organic Chemistry第4版,(Wiley 1992);Carey和Sundberg,Advanced Organic Chemistry第4版,卷A和卷B(Plenum 2000,2001),以及Green和Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis第3版,(Wiley 1999) (所有这些文献都通过引用并入本文以用于该公开内容)中的那些。制备本文所公开的化合物的一般方法可衍生自反应,并且可通过使用适当的试剂和条件来修改反应,以引入本文所提供的式中发现的各种部分。作为指导,可以使用下列合成方法。

[0301] 保护基团的用途

[0302] 在所述反应中,可能需要保护反应性官能团,例如羟基、氨基、亚氨基、硫基或羧基基团,其中这些基团在最终产物中是期望的,以避免它们不期望地参与反应。保护基团用于封端一些或所有反应性部分,并防止这些基团参与化学反应,直到去除保护基团。优选每个保护基团可通过不同的方式去除。在完全不同的反应条件下剪切的保护基团满足差别去除的要求。

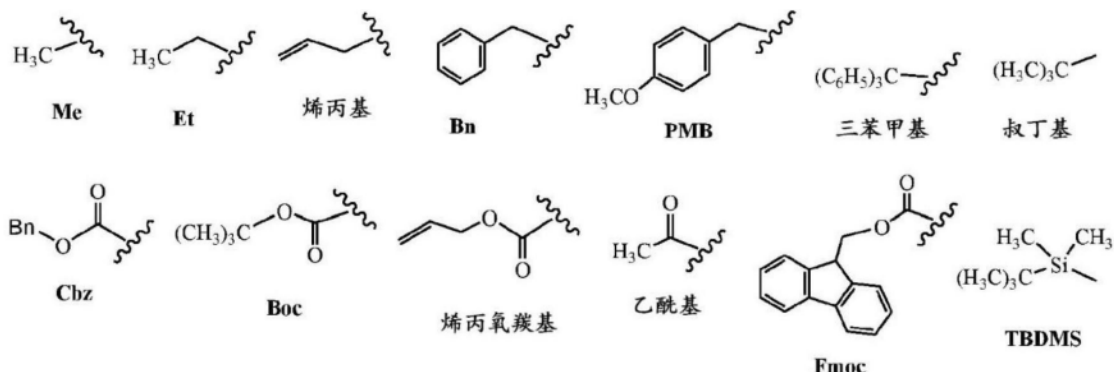
[0303] 保护基团可以通过酸、碱、还原条件(例如举例而言,氢解)和/或氧化条件去除。诸如三苯甲基、二甲氧基三苯甲基、缩醛和叔丁基二甲基甲硅烷基等基团是酸不稳定的,并且可用于在用Cbz基团(其可通过氢解去除)和Fmoc基团(其是碱不稳定的)保护的氨基存在下保护羧基和羟基反应性部分。羧酸和羟基反应性部分可以在被酸不稳定基团如氨基甲酸叔丁酯或被酸和碱稳定但可水解去除的氨基甲酸酯封端的胺存在下用碱不稳定基团如但不限于甲基、乙基和乙酰基封端。

[0304] 羧酸和羟基反应性部分也可以用水解可去除的保护基团如苄基基团封端,而能够与酸氢键合的胺基基团可以用碱不稳定基团如Fmoc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(其包括转化为烷基酯)来保护,或者它们可以用可氧化去除的保护基团如2,4-二甲氧基苄基封端,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。

[0305] 烯丙基封端基团在酸和碱保护基团的存在下是有用的,因为前者是稳定的并且可以随后通过金属或 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酯胺保护基团的存在下用Pd⁰-催化的反应脱保护。保护基团的另

一种形式是可以连接化合物或中间体的树脂。只要残基连接到树脂上,该官能团就被封端并且不能反应。一旦从树脂释放,该官能团可用于反应。

[0306] 通常,封端/保护基团可选自:



[0308] 其他保护基团加上可用于产生保护基团和去除它们的技术的详细描述描述于Greene和Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版, John Wiley&Sons, New York, NY, 1999以及Kocienski, *Protective Groups*, Thieme Verlag, New York, NY, 1994, 其通过引用并入本文以用于此类公开内容)。

[0309] 治疗和预防方法

[0310] 在一些实施方案中是一种在有需要的患者中治疗代谢疾病的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(I')、(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中是一种在有需要的患者中治疗代谢疾病的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(I')、(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述代谢疾病选自2型糖尿病、动脉粥样硬化、肥胖症和痛风。在一些实施方案中是一种在有需要的患者中治疗2型糖尿病的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(I')、(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中是一种在有需要的患者中治疗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')、(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中是一种在有需要的患者中治疗肥胖症的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(I')、(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中是一种在有需要的患者中治疗痛风的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(I')、(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0311] 在一些实施方案中是一种在有需要的患者中治疗肝病的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(I')、(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中是一种在有需要的患者中治疗肝病的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(I')、(I)或(Ia)的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肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪肝炎(NASH)、酒精性脂肪肝炎(ASH)、病毒性肝炎或肝硬化。

[0312] 在一些实施方案中是一种在有需要的患者中治疗肺病的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(I')、(I)或(Ia)的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。

[0313] 在一些实施方案中是一种在有需要的患者中治疗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')、(I)或(Ia)的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、肌萎缩性侧索硬化和帕金森

病。

[0314] 在一些实施方案中是一种在有需要的患者中治疗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')、(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中是一种在有需要的患者中治疗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')、(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中疾病为类风湿性关节炎。在一些实施方案中是一种在有需要的患者中治疗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')、(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中疾病为多发性硬化。在一些实施方案中是一种在有需要的患者中治疗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')、(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中疾病为银屑病。在一些实施方案中是一种在有需要的患者中治疗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')、(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中疾病为狼疮。在一些实施方案中是一种在有需要的患者中治疗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')、(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中疾病为肠道疾病。在一些实施方案中是一种在有需要的患者中治疗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')、(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中疾病为克罗恩病。在一些实施方案中是一种在有需要的患者中治疗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')、(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中疾病为溃疡性结肠炎。

[0315] 在一些实施方案中是一种在有需要的患者中治疗心血管疾病的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(I')、(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中是一种在有需要的患者中治疗心血管疾病的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(I')、(I)或(Ia)的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。在一些实施方案中是一种在有需要的患者中治疗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')、(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中是一种在有需要的患者中治疗中风的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(I')、(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0316] 药物组合物和施用方法

[0317] 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。本文所述的NLRP3抑制剂的施用可以是以任何药理学形式,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。

[0318] 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(本文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例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro,第21版Mack Pub.Co.,Easton,PA(2005))中所述的标准药学实践而选择。

[0319] 因此,本文提供了一种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的药物组合物。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。

[0320] 在一些实施方案中是一种药物组合物,其包含药学上可接受的载体和式(I')、(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中是一种药物组合物,其包含药学上可接受的载体和式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中是一种药物组合物,其包含药学上可接受的载体和式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中是一种药物组合物,其包含药学上可接受的载体和式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0321] 另一个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')、(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物组成。在一些实施方案中是一种药物组合物,其基本上由药学上可接受的载体和式(I')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物组成。在一些实施方案中是一种药物组合物,其基本上由药学上可接受的载体和式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物组成。在一些实施方案中是一种药物组合物,其基本上由药学上可接受的载体和式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物组成。

[0322] 在某些实施方案中,如本文所述的化合物是基本上纯的,因为其含有小于约5%、或小于约1%、或小于约0.1%的其他有机小分子,例如在合成方法的一个或多个步骤中产生的污染性中间体或副产物。

[0323] 这些制剂包括适合于口服、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。

[0324] 示例性的药物组合物以药物制剂的形式使用,例如以固体、半固体或液体形式,其包括一种或多种公开的化合物作为活性成分,与适合于外部、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,将活性成分与例如用于片剂、弹丸剂、胶囊剂、栓剂、溶液剂、乳剂、混悬剂和适合使用的任何其他形式的通常无毒的药学上可接受的载体混合。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病况产生所需的效果。

[0325] 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,其中抑制剂的治疗作用超过任何毒性作用。本文所述的NLRP3抑制剂的施用可以是任何药理学形式,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。

[0326] NLRP3抑制剂的局部施用可以气溶胶、半固体药物组合物、粉剂或溶液剂的形式存在。术语“半固体组合物”是指软膏剂、乳膏剂、油膏剂、胶冻剂或适用于皮肤的基本上类似稠度的其他药物组合物。半固体组合物的实例在由Lea and Febiger(1970)出版的The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Lachman, Lieberman和Kanig的第17章和由Mack Publishing Company出版的Remington's Pharmaceutical Sciences,第15版(1975)的第67章中给出。

[0327] 皮肤的(dermal)或皮肤(skin)贴剂是另一种用于透皮递送本文所述的治疗或药物组合物的方法。贴剂可提供吸收增强剂如DMSO以增加化合物的吸收。贴剂可包括控制药物递送至皮肤的速率的那些。贴剂可提供多种给药系统,分别包括储库系统(reservoir

system) 或整体单层系统 (monolithic system)。储库设计可以例如具有四层: 直接接触皮肤的粘合层、控制药物分子扩散的控制膜、药物分子储库和防水背衬。这种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。整体单层设计例如通常仅具有三层: 粘合层、含有所述化合物的聚合物基质和防水背衬。这种设计为皮肤带来了饱和量的药物。因此, 递送由皮肤控制。当贴剂中的药物量减少到饱和水平以下时, 递送速率下降。

[0328] 在一个实施方案中, 局部组合物可以例如采取基于聚丙烯酸或聚丙烯酰胺的水凝胶的形式; 作为软膏剂, 例如以聚乙二醇 (PEG) 作为载体, 如标准软膏剂 DAB 8 (50% PEG 300、50% PEG 1500); 或作为乳剂, 尤其是基于油包水或水包油的微乳剂, 任性地添加有脂质体。合适的渗透促进剂 (夹带剂 (entraining agent)) 包括亚砷衍生物, 例如二甲亚砷 (DMSO) 或癸基甲基亚砷 (癸基-MSO) 和卡必醇 (二甘醇单乙醚) 或环糊精; 以及吡咯烷酮类, 例如 2-吡咯烷酮、N-甲基-2-吡咯烷酮、2-吡咯烷酮-5-羧酸或生物可降解的 N-(2-羟乙基)-2-吡咯烷酮及其脂肪酸酯; 脲衍生物, 例如十二烷基脲、1,3-双十二烷基脲和 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-桉油醇。

[0329] 软膏剂、糊剂、乳膏剂和凝胶剂还可含有赋形剂, 例如淀粉、黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸和滑石或其混合物。粉剂和喷雾剂还可以含有赋形剂, 例如乳糖、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。纳米晶抗微生物金属的溶液剂可以通过常规用于制备气雾剂药物的任何已知方法转化成气雾剂或喷雾剂。通常, 这种方法包括加压或提供用于加压溶液剂容器的装置, 通常使用惰性载气, 并使加压气体通过小孔。喷雾剂可另外含有常规抛射剂, 例如氯氟烃和挥发性未取代的烃如丁烷和丙烷。

[0330] 载体还可以含有其他药学上可接受的赋形剂, 用于改变或保持制剂的 pH、摩尔渗透压浓度、粘度、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包含抗氧化剂、防晒剂、天然类视黄醇 (例如, 视黄醇) 和通常存在于皮肤护理组合物中的其他添加剂。

[0331] 在用于制备固体组合物如片剂的一些实施方案中, 将主要活性成分与药物载体 (例如常规压片成分如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨醇、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、磷酸二钙或树胶和其他药物稀释剂例如水) 混合, 以形成含有所公开的化合物或其非毒性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, 使得组合物容易细分成同等有效的单位剂型, 例如片剂、丸剂和胶囊剂。

[0332] 在用于口服施用的固体剂型 (胶囊剂、片剂、丸剂、糖锭剂、粉剂、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) 填充剂或增量剂, 例如淀粉、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) 粘合剂, 例如举例而言, 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) 致湿剂, 例如甘油; (4) 崩解剂, 例如交联维酮、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、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠; (5) 溶液阻滞剂, 例如石蜡; (6) 吸收促进剂, 例如季铵化合物; (7) 湿润剂, 例如举例而言, 多库酯钠、鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯; (8) 吸收剂, 例如高岭土和膨润

土；(9) 润滑剂，例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂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，类似类型的固体组合物也用作使用诸如乳糖或奶糖类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的填充剂。

[0333] 在一些实施方案中，片剂通过任选地与一种或多种辅助成分一起压制或模制来制备。在一些实施方案中，使用粘合剂（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模制用惰性液体稀释剂润湿的主题组合物的混合物来制备模制片剂。在一些实施方案中，将片剂和其他固体剂型（例如糖锭剂、胶囊剂、丸剂和颗粒剂）配制或制备为具有包衣和壳（例如肠溶衣和其他包衣）。

[0334] 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剂和混悬剂以及粉剂。用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂和酏剂。除了主题组合物之外，在一些实施方案中，液体剂型含有惰性稀释剂，例如举例而言，水或其他溶剂、增溶剂和乳化剂如乙醇、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（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。

[0335] 在一些实施方案中，除主题组合物外，混悬剂还含有助悬剂，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。

[0336] 在一些实施方案中，除主题组合物之外，粉剂和喷雾剂还含有赋形剂，例如乳糖、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，喷雾剂另外含有常规抛射剂，例如氯氟烃和挥发性未取代的烃如丁烷和丙烷。

[0337] 本文公开的组合物和化合物可替代地通过气雾剂施用。这通过制备含有所述化合物的水性气雾剂、脂质体制剂或固体颗粒来实现。在一些实施方案中，使用非水性（例如，碳氟化合物抛射剂）混悬剂。在一些实施方案中，使用声波喷雾器是因为它们使药剂暴露于剪切最小化，剪切导致包含在主题组合物中的化合物降解。通常，水性气雾剂通过将主题组合物的水溶液剂或混悬剂与常规药学上可接受的载体和稳定剂一起配制来制备。载体和稳定剂根据具体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（Tween）、普朗尼克（Pluronic）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。气雾剂通常由等渗溶液剂制备。

[0338] 适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剂、分散液剂、混悬剂或乳剂或在临用前重构为无菌可注射溶液剂或分散液剂的无菌粉剂的组合，其在一些实施方案中含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂、使制剂与预期接受者的血液等渗的溶质或助悬剂或增稠剂。

[0339] 用于药物组合物的合适的水性和非水性载体的实例包括水、乙醇、多元醇（例如甘油、丙二醇、聚乙二醇等）及其合适的混合物、植物油（例如橄榄油）和可注射的有机酯（例如油酸乙酯）和环糊精。例如，通过使用包衣材料如卵磷脂，通过在分散液剂的情况下保持所需的粒度，以及通过使用表面活性剂来保持适当的流动性。

[0340] 包含至少一种本文所述的化合物的组合物的剂量根据患者(例如人)的病况,即疾病的阶段、一般健康状况、年龄和其他因素而不同。

[0341] 药物组合物以适于待治疗(或预防)的疾病的方式施用。合适的剂量和合适的施用持续时间和频率将由诸如患者的病况、患者疾病的类型和严重性、活性成分的具体形式和施用方法等因素决定。通常,合适的剂量和治疗方案提供了足以提供治疗和/或预防益处(例如,改善的临床结局,例如更频繁的完全或部分缓解,或更长的无病和/或总体生存期,或减轻症状严重性)的量的组合物。最佳剂量通常使用实验模型和/或临床试验来确定。在一些实施方案中,最佳剂量取决于患者的身体质量、体重或血容量。

[0342] 口服剂量通常为从约1.0mg至约1000mg,每天一至四次或更多次。

[0343] 根据剂量制剂的药物动力学参数和使用的施用途径,可以重复剂量施用。

[0344] 尤其有利的是将组合物配制成为易于施用和剂量均匀的剂量单位形式。本文所用的剂量单位形式是指适合作为待治疗的哺乳动物对象的单位剂量的物理离散单位;每个单位含有预定量的活性化合物,经计算与所需的药物载体结合产生所需的治疗效果。剂量单位形式的规格由(a)NLRP3抑制剂的独特特征和要达到的特定治疗效果以及(b)配混这种活性化合物用于治疗个体敏感性的领域中固有的限制决定,并直接取决于这些因素。具体剂量可由本领域普通技术人员例如根据患者的近似体重或体表面积或待占据的身体空间的体积较容易地计算。剂量也将根据所选择的特定施用途径来计算。本领域普通技术人员通常对确定治疗的适当剂量所必需的计算进行进一步的细化。本领域技术人员根据本文公开的NLRP3抑制剂在靶细胞测定制剂中的活性,无需过度实验即可进行此类计算。结合标准剂量反应研究确定精确剂量。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来确定,所述相关情况包括待治疗的一种或多种病症、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和所选择的施用途径。

[0345] 此类NLRP3抑制剂的毒性和治疗功效可通过标准药理学程序在细胞培养物或实验动物中测定,例如用于测定LD₅₀(使50%的群体致死的剂量)和ED₅₀(在50%的群体中治疗有效的剂量)。毒性和治疗效果之间的剂量比率是治疗指数,并且其可以表示为比率LD₅₀/ED₅₀。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性副作用的NLRP3抑制剂,但是应当小心设计将此类抑制剂靶向受影响组织部位的递送系统,以便使对未感染细胞的潜在损害最小化,从而减少副作用。

[0346] 从细胞培养物测定和动物研究获得的数据可用于配制用于人的剂量范围。此类NLRP3抑制剂的剂量优选在包括ED₅₀的循环浓度范围内,而毒性很小或无毒性。剂量可以在该范围内变化,这取决于所用的剂型和所用的施用途径。对于本文所述方法中使用的任何NLRP3抑制剂,治疗有效剂量最初可从细胞培养物测定中估计。可在动物模型中配制剂量以实现包括如在细胞培养物中测定的IC₅₀(即,实现症状的半数最大抑制的NLRP3抑制剂的浓度)的循环血浆浓度范围。这些信息可用于更准确地确定人的有用剂量。血浆中的水平可以例如通过高效液相色谱法测量。

[0347] 实施例

[0348] 提供以下实施例是为了说明的目的,而不是为了限制本文提供的权利要求的范围。这些实施例和本说明书全文中的所有文献引文均以引用方式并入本文以用于所提供的法律目的。用于合成本文所述的化合物的起始材料和试剂可以是合成的或可以从商业

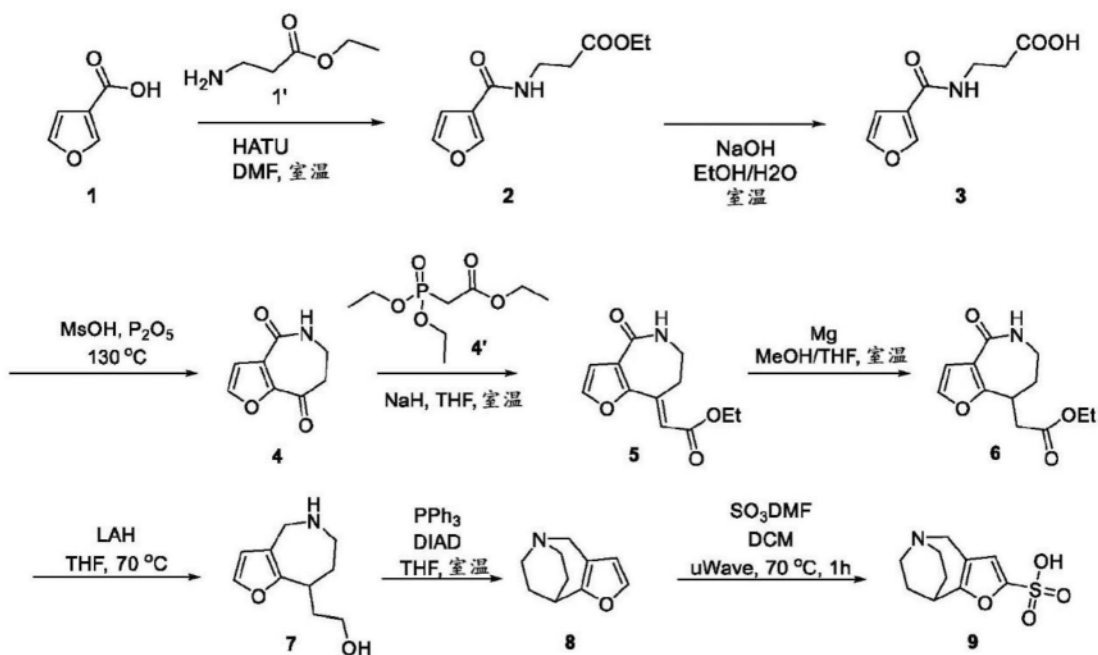
来源,例如但不限于Sigma-Aldrich、Acros Organics、Fluka和Fischer Scientific获得。

[0349] 本文使用了J.Org.Chem.2007 72(1):23A-24A中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:

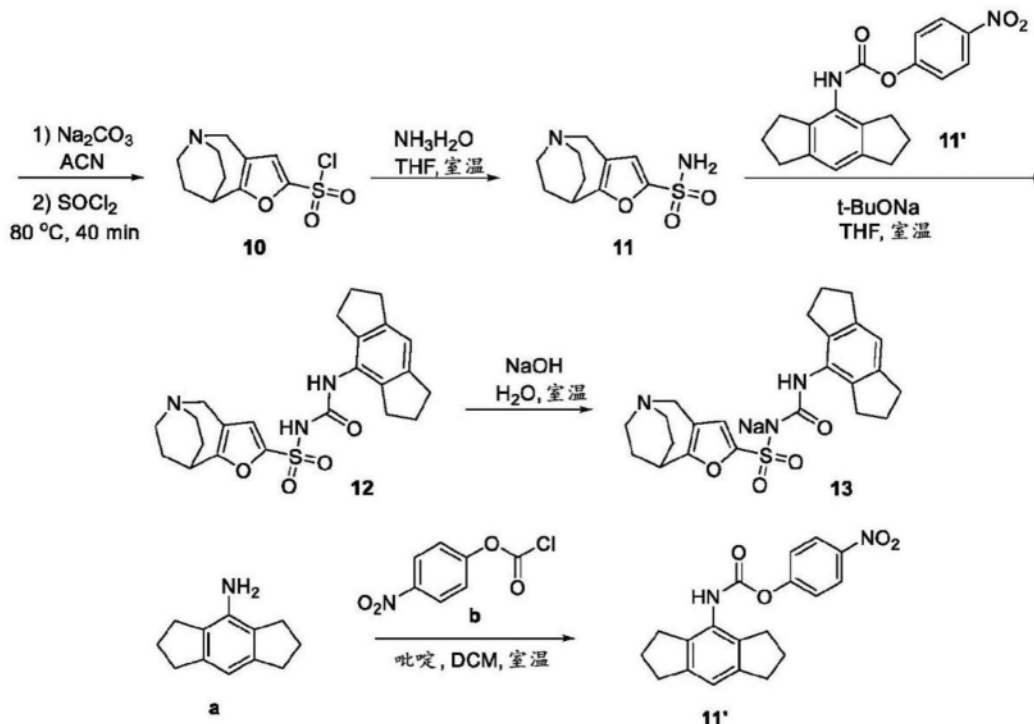
[0350]

THF	四氢呋喃
ACN	乙腈
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
EtOH	乙醇
MeOH	甲醇
DCM	二氯甲烷
EtOAc	乙酸乙酯
HATU	O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐
DIEA	N,N-二异丙基乙胺
P ₂ O ₅	五氧化二磷
MsOH	甲磺酸
NaH	氢化钠
Mg	镁
LiAlH ₄	氢化铝锂
PPh ₃	三苯基膦
DIAD	偶氮二甲酸二异丙酯
SO ₃ .DMF	N,N-二甲基甲酰胺三氧化硫络合物
SOCl ₂	氯化亚砷
NH ₄ OH	氢氧化铵
t-BuONa	叔丁醇钠
NaOH	氢氧化钠
Mw	微波
OVN	过夜
rt	室温
SM	起始原料

[0351] 实施例1:((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)((4,6,7,8-四氢-5,8-桥亚乙基呋喃并[3,2-c]氮杂~~革~~-2-基)磺酰基)氨基钠(sodium((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)((4,6,7,8-tetrahydro-5,8-ethanofuro[3,2-c]azepin-2-yl)sulfonyl)amide)(13)的合成



[0352]



[0353] 在0℃下向1 (5.0g, 44mmol, 1.0当量) 的DMF (50mL) 溶液中加入HATU (25.5g, 67mmol, 1.5当量)、DIEA (23.0g, 178mmol, 4当量) 和1' (10.3g, 67mmol, 1.5当量)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用水稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化以得到化合物2 (9g)。

[0354] 向2 (9.0g, 42mmol, 1.0当量) 的EtOH (190mL) 溶液中加入NaOH (5.4g, 136mmol, 190mL水中3当量)。将反应混合物在室温下搅拌2h。用1N HCl将pH调节至2。将混合物用水稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并真空浓缩得到化合物3 (6g)。

[0355] 向3 (5.0g, 27mmol, 1.0当量) 的MsOH (150mL) 溶液中加入500mL RBF, P₂O₅。将反应混

合物在130℃下搅拌过夜。将混合物倒在冰/水上,然后用Na₂CO₃将pH调节至10。将混合物用DCM萃取,将合并的有机层用水、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化以得到化合物4(2.5g)。

[0356] 向4' (12.2g, 54mmol, 1.5当量)的THF (60mL)溶液中加入NaH(1.26g, 54mmol, 1.5当量)。搅拌30min后,加入4(6g, 36mmol, 1当量)。将混合物在室温下搅拌过夜。在0℃下滴加水(20mL)。将混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化以得到化合物5(11.9g)。

[0357] 向5(2.0g, 8.5mmol, 1当量)的MeOH/THF (100/10mL)溶液中加入Mg(1.2g, 34mmol, 4当量)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将混合物倒入冰冷的2N HCl(50mL)中。酸性溶液用Na₂CO₃处理至pH 8.5-9。将混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化以得到化合物6(1.7g)。

[0358] 向6(1.7g, 7.2mmol, 1当量)的THF (100mL)溶液中加入LAH(5.4g, 143mmol, 20当量)。将反应混合物在70℃下搅拌过夜。将混合物用水和NaOH水溶液淬灭。将混合物过滤,并用甲醇洗涤固体。将溶液真空浓缩,并将残余物通过硅胶色谱法纯化以得到化合物7(700mg)。

[0359] 在0℃下向PPh₃(2.2g, 8.3mmol, 3当量)及DIAD(1.7g, 8.3mmol, 3当量)的THF(100mL)溶液中加入7(500mg, 2.7mmol, 1当量)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将溶液真空浓缩,并将残余物通过硅胶色谱法纯化以得到化合物8(330mg)。

[0360] 在微波管中向8(326mg, 2.0mmol, 1当量)的DCM(10mL)溶液中加入SO₃DMF(918mg, 6.0mmol, 3当量)。将混合物在微波中于70℃加热1h。当反应完成时,析出深色固体。倾析溶剂并将固体溶解于水(20mL)中并冻干,得到化合物9的粗混合物(400mg),其不经进一步纯化即直接使用。

[0361] 向9(670mg, 2.76mmol, 1当量)的ACN(5mL)溶液中加入Na₂CO₃(584mg, 5.51mmol, 2当量)。将混合物在室温下搅拌30min,然后减压蒸发至干燥。然后加入SOCl₂(10mL)。将混合物加热至80℃保持40min,然后蒸发至干燥,得到10,将其直接用于下一步骤。

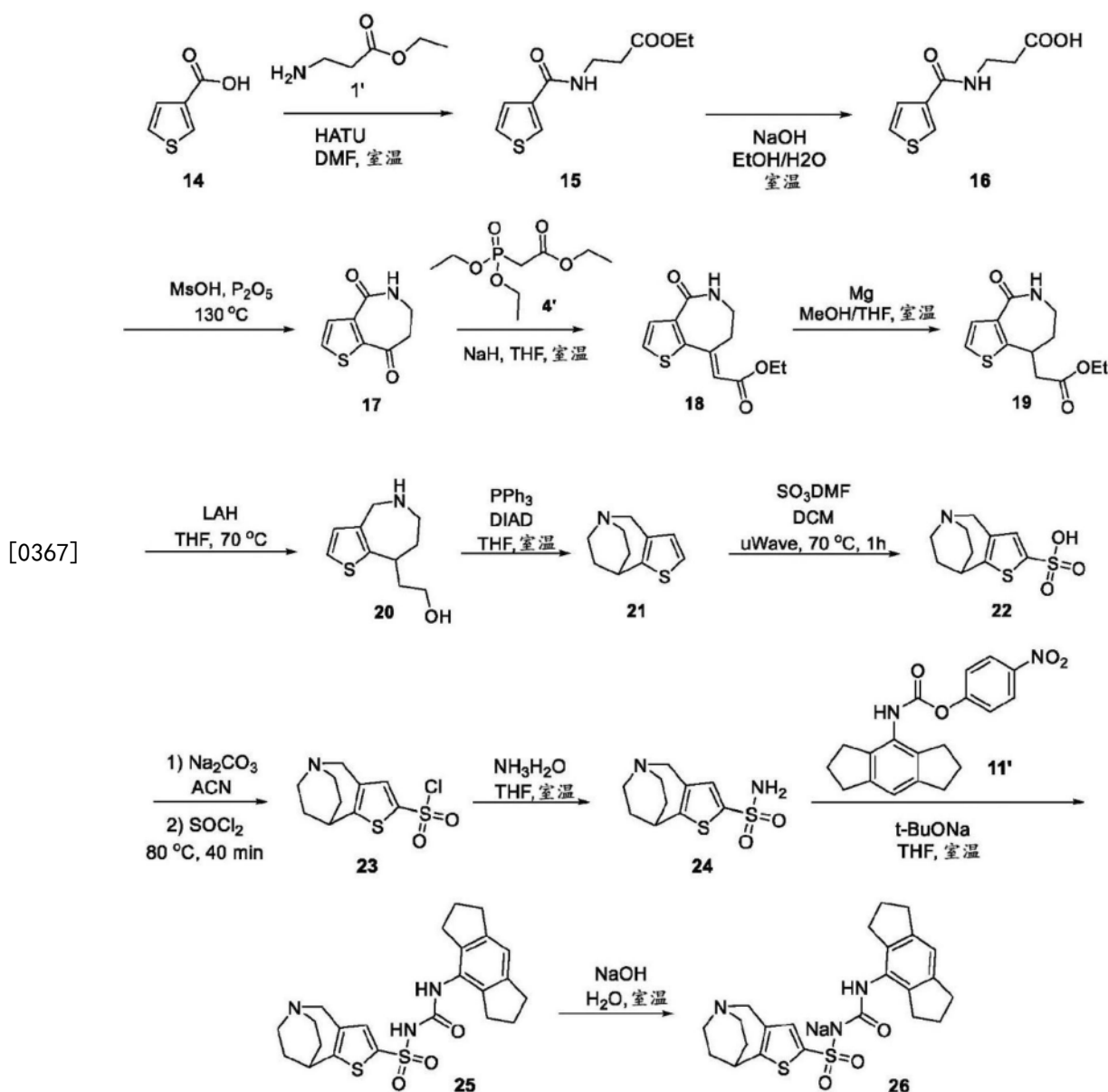
[0362] 在0℃下向10的THF(5mL)溶液中缓慢加入NH₄OH(5mL)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物真空浓缩,并将残余物通过硅胶色谱纯化以得到11(270mg)。

[0363] 在N₂中于0℃向11(120mg, 0.50mmol, 1.0当量)的无水THF(15mL)溶液中加入t-BuONa溶液(240mg, 2.5mmol, 5.0当量)。将混合物在室温下搅拌15min。然后在0℃下将11'(250mg, 0.75mmol, 1.5当量)的溶液加入反应混合物中,并在室温下搅拌3h。将反应混合物真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化以得到12(200mg)。LCMS: [M+1]⁺=442。

[0364] 在0℃下向NaOH水溶液(22.7mL, 0.02N NaOH)中加入12(200mg, 0.454mmol, 1.0当量)。将反应物在室温下搅拌30min。然后将混合物冻干,得到呈浅黄色固体状的化合物13。LCMS: [M-Na+1]⁺=442.15。¹HNMR(400MHz, CD₃OD) δ6.85(s, 1H), 6.67(s, 1H), 3.87(s, 2H), 3.22-3.10(m, 2H), 3.04-2.95(m, 3H), 2.81(t, J=7.2Hz, 4H), 2.06-1.91(m, 8H)。

[0365] 在N₂中于0℃向a(3.8g, 21.97mmol, 1.0当量)的无水DCM(50mL)溶液中缓慢加入吡啶(10.97mL, 136.24mmol, 6.0当量)和b(3.99g, 19.77mmol, 0.9当量)。然后将反应混合物在室温搅拌2h。将混合物用DCM(300mL)稀释并用0.6M HCl(300mL)洗涤。将有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩以得到11'(6.5g),其不经进一步纯化而使用。

[0366] 实施例2: ((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基) ((4,6,7,8-四氢-5,8-桥亚乙基噻吩并[3,2-c]氮杂~~革~~-2-基)磺酰基)氨基钠(sodium((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl) carbamoyl) ((4,6,7,8-tetrahydro-5,8-ethanothieno[3,2-c]azepin-2-yl) sulfonyl) amide) (26)的合成



[0368] 将14 (2.0g, 15.6mmol, 1.0当量)、DIEA (8.1g, 62.4mmol, 4.0当量) 和HATU (9.0g, 23.4mmol, 1.5当量) 的DMF (30mL) 混合物在室温下搅拌30min。然后在0℃加入1' (3.6g, 23.4mmol, 1.5当量), 并将反应混合物在室温搅拌过夜。将混合物用水 (150mL) 稀释并用EtOAc (80mL×3) 萃取。将合并的有机层用水 (100mL×3)、盐水 (100mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化以得到15 (3.06g)。

[0369] 在0℃下向15 (3.06g, 13.46mmol, 1.0当量) 的EtOH (30mL) 和H₂O (10mL) 溶液中缓慢加入NaOH (1.62g, 40.39mmol, 3.0当量)。将反应混合物在室温下搅拌2h。用3M HCl将pH调节至2。将混合物用EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的有机层用水 (80mL×3)、盐水 (50mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并真空浓缩, 得到化合物16 (2.4g), 其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0370] 在室温下向16 (1.94g, 9.7mmol, 1.0当量)的MsOH (40mL) 溶液中加入 P_2O_5 (6.9g, 48.7mmol, 5.0当量) 溶液。将反应混合物在130℃下搅拌过夜。将反应混合物倒入冰水 (200mL) 中并用DCM萃取。将合并的有机层真空浓缩, 并通过硅胶色谱纯化以得到化合物17 (1.24g)。

[0371] 在0℃下向4' (1.56g, 6.95mmol, 1.2当量) 的溶液中加入NaH (1.26g, 54mmol, 1.5当量)。在0℃下搅拌30min后, 加入17 (1.05g, 5.8mmol, 1.0当量)。将混合物在室温下搅拌过夜。在0℃下滴加水 (40mL)。将混合物用EtOAc (30mL × 3) 萃取。将合并的有机层用水 (40mL × 3)、盐水 (40mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩, 得到化合物18 (1.2g), 其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0372] 向5 (1.2g, 4.78mmol, 1.0当量) 的MeOH (40mL) 和THF (4mL) 溶液中加入Mg (470mg, 19.10mmol, 4.0当量)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用3M HCl调节pH至1, 并用DCM (30mL × 3) 萃取。将合并的有机层用 $NaHCO_3$ (45mL)、盐水 (45mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并真空浓缩以得到19 (1.2g)。

[0373] 向19 (1.2g, 50.14mmol, 1.0当量) 的THF (40mL) 溶液中加入LAH (3.8g, 100.29mmol, 20.0当量)。将反应混合物在80℃下搅拌过夜。将混合物冷却并用冰水 (10mL)、氢氧化钠 (3N, 5mL) 和水 (30mL) 淬灭。将混合物过滤, 并用EtOAc (15mL × 3) 萃取滤液。将合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化以得到20 (270mg)。

[0374] 在0℃下向7 (270mg, 1.37mmol, 1.0当量) 和 PPh_3 (1.26g, 4.79mmol, 3.5当量) 的无水THF (50mL) 混合物中缓慢加入DIAD (830mg, 4.11mmol, 3.0当量)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将混合物真空浓缩, 并将残余物通过硅胶色谱法纯化以得到21 (180mg)。

[0375] 将21 (156mg, 0.87mmol, 1.0当量) 和 $SO_3 \cdot DMF$ (400mg, 2.61mmol, 3.0当量) 的DCM (5mL) 混合物在微波下于70℃搅拌1h。将混合物真空浓缩, 得到22 (200mg), 其不经进一步纯化直接使用。

[0376] 在80℃下将22 (90mg, 0.35mmol, 1.0当量) 的 $SOCl_2$ (4mL) 溶液搅拌1h。将反应混合物真空浓缩, 得到23, 其未经进一步纯化即用于下一步骤。

[0377] 在0℃下向23的THF (10mL) 溶液中缓慢加入 NH_4OH (3mL)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化以得到24 (45mg)。

[0378] 在 N_2 中于0℃向11 (25mg, 0.1mmol, 1.0当量) 的无水THF (3mL) 溶液中加入t-BuONa 溶液 (47mg, 0.48mmol, 5.0当量)。将混合物在室温下搅拌15min。然后在0℃下将11' (50mg, 0.15mmol, 1.5当量) 的溶液加入反应混合物中, 并在室温下搅拌3h。将反应混合物真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化以得到25 (36mg)。LCMS: $[M+1]^+ = 458$ 。

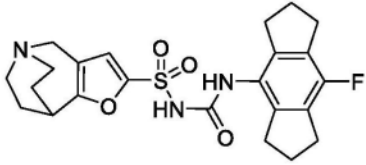
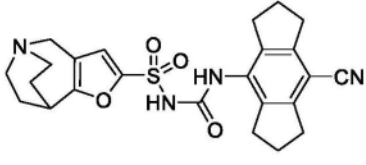
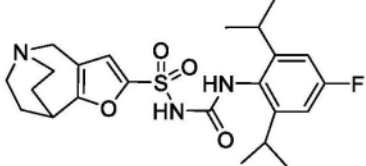
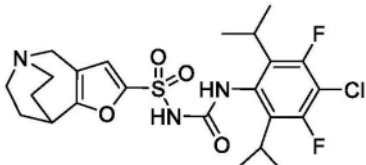
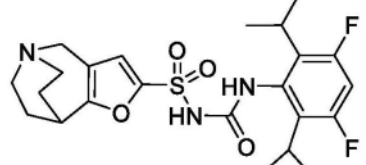
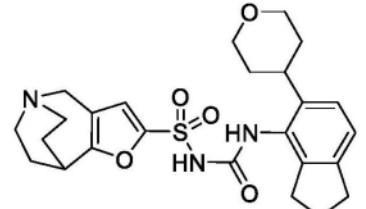
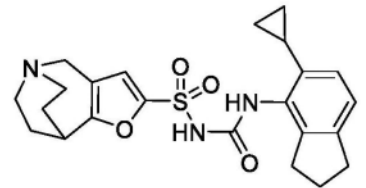
[0379] 在0℃下向NaOH水溶液 (7.8mL, 0.01N NaOH) 中加入25 (36mg, 0.078mmol, 1.0当量)。将反应物在室温下搅拌30min。然后将混合物冻干, 得到呈浅黄色固体状的化合物26 (36mg)。LCMS: 2.75min, $[M-Na+1]^+ = 458.1$ 。 1H NMR (400MHz, D_2O) δ 7.32 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.16 ~ 3.09 (m, 3H), 3.20 ~ 2.95 (m, 2H), 2.88 (t, J = 7.2Hz, 4H), 2.66 (t, J = 7.2Hz, 4H), 2.07 ~ 2.01 (m, 8H)。

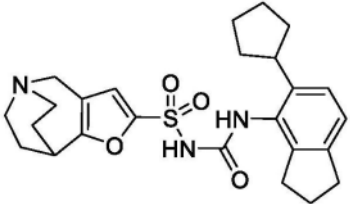
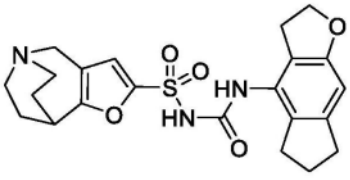
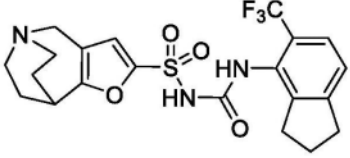
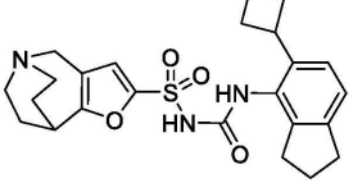
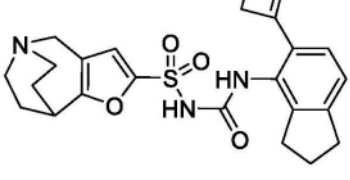
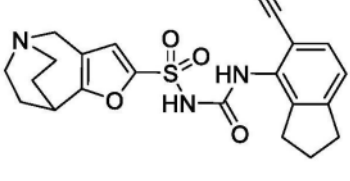
[0380] 通过与前述实施例中所所述类似的方法制备化合物27-44。

[0381]

化合物	结构	名称	LCMS: [M+1] ⁺
27		N-((5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基乙酰基)-4,6,7,8-四氢-5,8-桥亚乙基咪喃并[3,2-c]氮杂萘-2-磺酰胺	509
28		N-((5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基乙酰基)-4,6,7,8-四氢-5,8-桥亚乙基噻吩并[3,2-c]氮杂萘-2-磺酰胺	525
29		N-((5-异丙基-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基乙酰基)-4,6,7,8-四氢-5,8-桥亚乙基咪喃并[3,2-c]氮杂萘-2-磺酰胺	444
30		N-((7-氟-5-异丙基-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基乙酰基)-4,6,7,8-四氢-5,8-桥亚乙基咪喃并[3,2-c]氮杂萘-2-磺酰胺	462
31		N-((3-氟-2,6-二异丙基苯基)氨基乙酰基)-4,6,7,8-四氢-5,8-桥亚乙基咪喃并[3,2-c]氮杂萘-2-磺酰胺	464

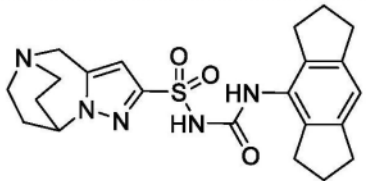
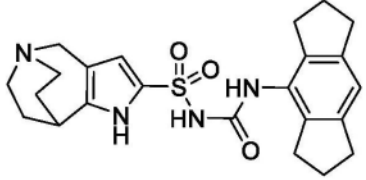
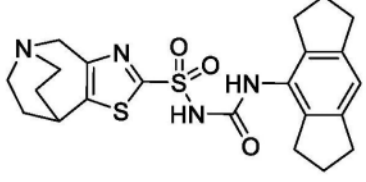
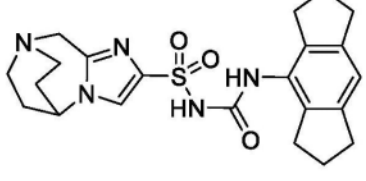
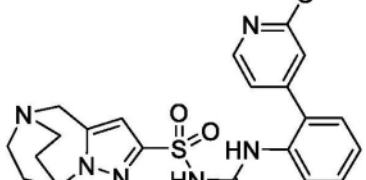
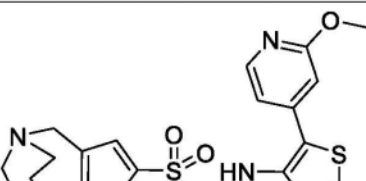
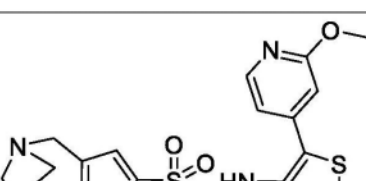
[0382]

32		N-((8-氟-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4,6,7,8-四氢-5,8-桥亚乙基咪喃并[3,2-c]氮杂萘-2-磺酰胺	460
33		N-((8-氰基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4,6,7,8-四氢-5,8-桥亚乙基咪喃并[3,2-c]氮杂萘-2-磺酰胺	467
34		N-((4-氟-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)-4,6,7,8-四氢-5,8-桥亚乙基咪喃并[3,2-c]氮杂萘-2-磺酰胺	464
35		N-((4-氯-3,5-二氟-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)-4,6,7,8-四氢-5,8-桥亚乙基咪喃并[3,2-c]氮杂萘-2-磺酰胺	516
36		N-((3,5-二氟-2,6-二异丙基苯基)氨基甲酰基)-4,6,7,8-四氢-5,8-桥亚乙基咪喃并[3,2-c]氮杂萘-2-磺酰胺	482
37		N-((5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)-4,6,7,8-四氢-5,8-桥亚乙基咪喃并[3,2-c]氮杂萘-2-磺酰胺	486
38		N-((5-环丙基-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)-4,6,7,8-四氢-5,8-桥亚乙基咪喃并[3,2-c]氮杂萘-2-磺酰胺	442

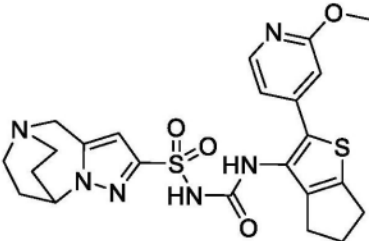
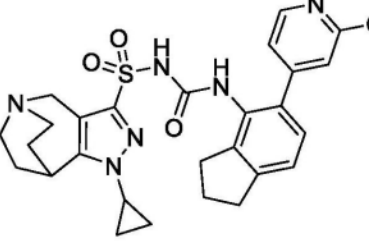
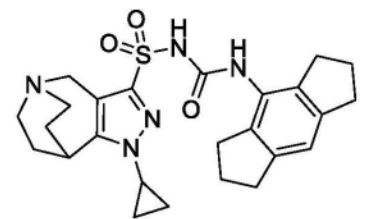
39		N-((5-环戊基-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)-4,6,7,8-四氢-5,8-桥亚乙基咪喃并[3,2-c]氮杂萘-2-磺酰胺	470
40		N-((3,5,6,7-四氢-2H-茛并[5,6-b]咪喃-4-基)氨基甲酰基)-4,6,7,8-四氢-5,8-桥亚乙基咪喃并[3,2-c]氮杂萘-2-磺酰胺	444
41		N-((5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)-4,6,7,8-四氢-5,8-桥亚乙基咪喃并[3,2-c]氮杂萘-2-磺酰胺	470
42		N-((5-环丁基-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)-4,6,7,8-四氢-5,8-桥亚乙基咪喃并[3,2-c]氮杂萘-2-磺酰胺	456
43		N-((5-(环丁-1-烯-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)-4,6,7,8-四氢-5,8-桥亚乙基咪喃并[3,2-c]氮杂萘-2-磺酰胺	454
44		N-((5-(丙-1-炔-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)-4,6,7,8-四氢-5,8-桥亚乙基咪喃并[3,2-c]氮杂萘-2-磺酰胺	440

[0383]

[0384] 通过与前述实施例中所述类似的方法制备化合物45-54。

化合物	结构	名称
45		N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H,6H-5,8-桥亚乙基吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-2-磺酰胺
46		N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4,6,7,8-四氢-1H-5,8-桥亚乙基吡咯并[3,2-c]氮杂革-2-磺酰胺
47		N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4,6,7,8-四氢-5,8-桥亚乙基噻唑并[4,5-c]氮杂革-2-磺酰胺
48		N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H,9H-5,8-桥亚乙基咪唑并[1,2-a][1,4]二氮杂革-2-磺酰胺
49		N-((5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H,6H-5,8-桥亚乙基吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-2-磺酰胺
50		N-((2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-5,6-二氢-4H-环戊二烯并[b]噻吩-3-基)氨基甲酰基)-4,6,7,8-四氢-5,8-桥亚乙基吡喃并[3,2-c]氮杂革-2-磺酰胺
51		N-((2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-5,6-二氢-4H-环戊二烯并[b]噻吩-3-基)氨基甲酰基)-4,6,7,8-四氢-5,8-桥亚乙基噻吩并[3,2-c]氮杂革-2-磺酰胺

[0385]

52		N-((2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-5,6-二氢-4H-环戊二烯并[b]噻吩-3-基)氨基乙酰基)-7,8-二氢-4H,6H-5,8-桥亚乙基吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂草-2-磺酰胺
[0386] 53		1-环丙基-N-((5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基乙酰基)-4,6,7,8-四氢-1H-5,8-桥亚乙基吡唑并[4,3-c]氮杂草-3-磺酰胺
54		1-环丙基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基乙酰基)-4,6,7,8-四氢-1H-5,8-桥亚乙基吡唑并[4,3-c]氮杂草-3-磺酰胺

[0387] 实施例3:小鼠BMDM IL-1b测定

[0388] 将来自C57BL6胫骨和股骨的小鼠骨髓细胞在补充有20ng/mL的MCSF的完全Isocov培养基(BMDM培养基)中以5千万个细胞/15cm皮氏培养皿的密度培养。每3天更换新鲜培养基,在第7天收集骨髓来源的巨噬细胞,洗涤并计数。将细胞以每孔 5×10^4 个细胞的密度接种到96孔板中的100uL的BMDM培养基中并培养过夜。在37℃下用200ng/mL超纯LPS-B5刺激细胞3h,然后加入预稀释的化合物。加入化合物30min后,加入5mM ATP进行第二次刺激,持续45min。刺激后,将板短暂离心,从每个孔中收集50μL上清液。使用预包装的试剂盒用1:10和1:100稀释的上清液进行小鼠IL-1b的ELISA。基于预滴定标准计算IL-1b浓度,并使用Levenberg Marquardt阻尼最小二乘法产生化合物抑制IC₅₀。

[0389] IC₅₀值如下表所示。

化合物	IL-1b (IC ₅₀)	化合物	IL-1b (IC ₅₀)
13	A	26	A

[0391] A: IC₅₀ < 100nM

[0392] 实施例4:人全血(HWB) IL-1b测定

[0393] 如Tran等人“Whole blood assay as a model for in vitro evaluation of inflammasome activation and subsequent caspase-mediated interleukin-1beta release”PLoS ONE 14(4):e0214999. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214999> 所述进行测定。即,将新鲜抽取的具有抗凝剂的人全血与测试化合物在不同滴定点于37℃在5%CO₂中温育0.5h。随后在37℃下用100ng/mL LPS引发细胞3.5h,接着用5mM ATP再刺激45min。收获上清液并使用市售ELISA试剂盒分析人IL-1b浓度。

[0394] IC₅₀值如下表所示。

化合物	HWB IL-1b (IC ₅₀)	化合物	HWB IL-1b (IC ₅₀)	化合物	HWB IL-1b (IC ₅₀)	化合物	HWB IL-1b (IC ₅₀)
12	A	13	A	25	A	26	A
27	A	28	A	29	A	30	A
31	A	32	A	33	B	34	B
35	A	36	B	37	B	38	A
39	B	40	A	41	A	42	B
43	B	44	B				

[0396] A: IC₅₀ < 1μM; 1μM ≤ B: IC₅₀ ≤ 10μM。

[0397] 实施例5: 人单核细胞IL-1b测定

[0398] 使用Ficoll梯度从新鲜供体血液收获人PBMC。将在10mL RPMI中的5千万个PBMC细胞接种到15cm非组织培养物处理的皮氏培养皿上, 并且在37°C温育1h。在温育结束时, 轻轻摇动培养基并去除未贴壁的细胞。轻轻刮下收获贴壁的细胞并计数。将富集的贴壁的细胞以2×10⁴个细胞/孔接种到96孔板中, 并用200ng/mL超纯LPS-B5刺激3h, 然后加入预稀释的化合物。加入化合物30min后, 加入5mM ATP进行第二次刺激, 持续45min。刺激后, 将板短暂离心, 从每个孔中收集50μL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。基于预滴定标准计算IL-1b浓度, 并使用Levenberg Marquardt阻尼最小二乘法产生化合物抑制IC₅₀。

[0399] 本文描述的实施例和实施方案仅用于说明的目的, 并且在一些实施方案中, 各种修改或改变将包括在公开内容的范围和所附权利要求的范围内。