



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 117940126 A

(43) 申请公布日 2024. 04. 26

(21) 申请号 202280059495.8

穆库尔·贾因 阿比吉特·查特杰

(22) 申请日 2022.07.08

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理

(30) 优先权数据

有限责任公司 11204

202121030625 2021.07.08 IN

专利代理师 王达佐 何可

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(51) Int. Cl.

2024.03.01

A61K 31/40 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

C07D 205/04 (2006.01)

PCT/IB2022/056329 2022.07.08

C07C 311/00 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

A61P 31/18 (2006.01)

W02023/281455 EN 2023.01.12

A61P 29/00 (2006.01)

C07D 207/08 (2006.01)

(71) 申请人 兹杜斯生命科学有限公司

地址 印度古吉拉特邦甘地讷格尔

(72) 发明人 萨米尔·阿加瓦尔

德文·V·帕尔马尔

比努·菲利普 拉吉夫·莎玛

权利要求书5页 说明书26页

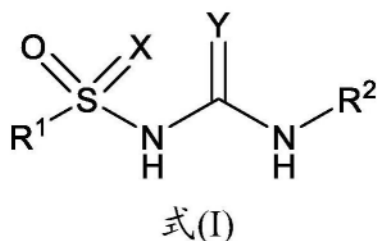
(54) 发明名称

用于冷吡啉相关周期性综合征 (CAPS) 的治疗

(57) 摘要

本发明涉及用于治疗冷吡啉相关周期性综合征 (CAPS) 的式 (I) 化合物的开发。具体地, 本发明提供用于治疗冷吡啉相关周期性综合征 (CAPS) 的 NLRP3 抑制剂或其药学上可接受的盐。发明还涉及用于治疗冷吡啉相关周期性综合征 (CAPS) 的包含式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

1. 用于治疗冷吡啉相关周期性综合征 (CAPS) 的方法, 其包括施用式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐,



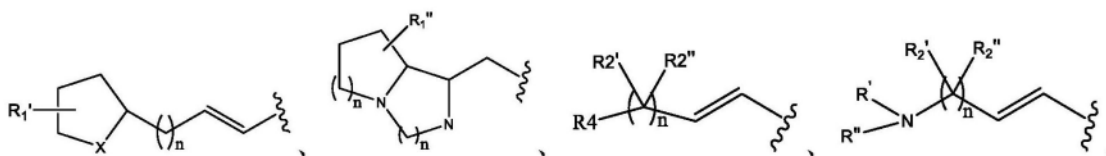
其中

X是O、NH或N-R<sup>3</sup>其中R<sup>3</sup>在每次出现时独立地选自氢, 羟基, 卤素, 硝基, 氰基, 卤代烷基, 任选取代的选自以下的基团: (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷氧基、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) 烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) 炔基、SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、硫醇基、硫代烷基、硫代烷氧基、SO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、苄基、芳基、杂芳基、杂环基;

Y是O、S;

R<sup>1</sup>在每次出现时独立地选自氢, 卤素, 卤代烷基, 氰基, 任选取代的选自以下的基团: (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 炔基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基N(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、苄基、叔丁氧基羰基、NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基)<sub>2</sub>、NH(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 烯基、N((C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 烯基)<sub>2</sub>、-N-杂环基、N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-杂环基、NR'R''、硫醇基、巯基烷基、SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、SO<sub>2</sub>(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、SO<sub>2</sub>-芳基、SO<sub>2</sub>-杂环基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 硫代烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 硫代烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-CO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、-CO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基、-CO-芳基、-CO-杂芳基、-CO-杂环基、4至7元杂环、7至14元双环杂环体系、任选地具有一个或多个杂原子的桥环或螺环体系;

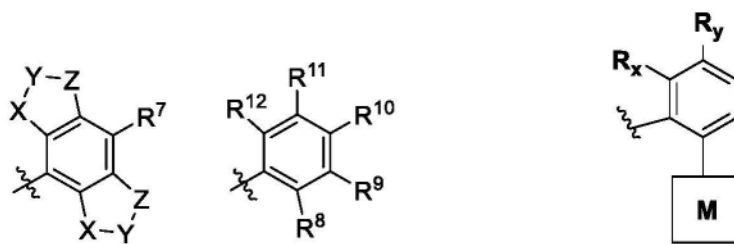
或者, R<sup>1</sup>选自



n独立地选自整数0至3;

R'、R''、R<sub>1</sub>'、R<sub>1</sub>''、R<sub>2</sub>'和R<sub>2</sub>''中的每一个在每次出现时独立地选自氢, 卤素, 卤代烷基, 氰基, 任选取代的选自以下的基团: (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 炔基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基N(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、苄基、叔丁氧基羰基、硫醇基、巯基烷基、SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、SO<sub>2</sub>(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、SO<sub>2</sub>-芳基、SO<sub>2</sub>-杂环基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 硫代烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 硫代烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-CO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、-CO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 卤代烷基、-CO-芳基、-CO-杂芳基、-CO-杂环基、4至7元杂环、7至14元双环杂环体系、任选地具有一个或多个杂原子的桥环或螺环体系; 在实施方案中, R'和R''任选地形成4至7元杂环体系,

R<sup>2</sup>选自以下环体系



其中X、Y、Z在每次出现时独立地表示C、N、S、SO<sub>2</sub>和O,其可以被任选地取代;

R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>和R<sup>12</sup>中的每一个在每次出现时独立地选自氢,卤素,氰基,酰胺,磺酰胺,酰基,羟基,任选取代的选自以下的基团:(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、苄基、芳基、杂芳基、杂环基;在一个实施方案中,R<sup>8</sup>和R<sup>9</sup>、R<sup>9</sup>和R<sup>10</sup>、R<sup>10</sup>和R<sup>11</sup>以及R<sup>11</sup>和R<sup>12</sup>在可能的情况下各自可以一起形成含有0至2个选自N、O和S(O)<sub>p</sub>的另外的杂原子的4至7元饱和或部分饱和的环;p=1至2,

R<sub>x</sub>和R<sub>y</sub>在每次出现时独立地选自氢、卤素、任选取代的选自(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基的基团;或者,R<sub>x</sub>和R<sub>y</sub>可以一起形成4至7元杂环体系;

‘M’选自芳基、杂芳基、杂环基;并且其中当上述定义的基团中的任一个被取代时,其上的取代选自上述的那些或可以选自氢,羟基,氰基,卤代,卤代烷基,卤代烷氧基,烷硫基,任选取代的选自以下的基团:

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、芳基、杂环基、杂芳基、-COR<sub>11</sub>、-CSR<sub>11</sub>、C(O)OR<sub>11</sub>、C(O)-R<sub>11</sub>、-C(O)-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>、-C(S)-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>基团,其中R<sub>11</sub>和R<sub>12</sub>中的每一个独立地选自氢,任选取代的选自以下的基团:(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基、芳基、杂芳基、杂环基基团。

2.如权利要求1所述的方法,其中所述式(I)化合物选自以下组:

N'-氰基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-N'-氰基-4-氟-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-3-(2-羟基丙-2-基)苯磺酰亚胺酰胺;

N'-氰基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)呋喃-2-磺酰亚胺酰胺;

(E)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2-(噻唑-2-基)乙烯磺酰胺;

(E)-2-(1-乙基-1H-咪唑-2-基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)乙烯磺酰胺;

(E)-2-(1-乙基-4-甲基-1H-咪唑-2-基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)乙烯磺酰胺;

(R,E)-2-(1-乙基吡咯烷-2-基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-乙磺酰胺;

(R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2-(吡咯烷-2-基)乙烯-1-磺酰胺;

(R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙烯-1-磺酰胺;

(S,E)-2-(1-乙基吡咯烷-2-基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)

基)-乙磺酰胺;

(R,E)-2-(1,2-二甲基吡咯烷-2-基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)乙烯-1-磺酰胺;

(S,E)-2-(1,2-二甲基吡咯烷-2-基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)乙烯-1-磺酰胺;

(S,E)-((2-(1,2-二甲基吡咯烷-2-基)乙烯基)磺酰基)((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)酰胺钠;

(R,E)-((2-(1,2-二甲基吡咯烷-2-基)乙烯基)磺酰基)((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)酰胺钾;

(R,E)-((2-(1,2-二甲基吡咯烷-2-基)乙烯基)磺酰基)((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)酰胺钠;

(E)-N'-氰基-2-((S)-1,2-二甲基吡咯烷-2-基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)乙烯-1-磺酰亚胺酰胺;

(E)-N'-氰基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2-((R)-1-甲基吡咯烷-2-基)乙烯-1-磺酰亚胺酰胺;

(E)-N'-氰基-2-((R)-1,2-二甲基吡咯烷-2-基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)乙烯-1-磺酰亚胺酰胺;

N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1-((1S,8aR)-3,3,8a-三甲基八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-基)甲磺酰胺

N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1-((4S,8aS)-2,3,3,8a-四甲基八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-4-基)甲磺酰胺;

(E)-3-(二甲基氨基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)丙-1-烯-1-磺酰胺;

(E)-((3-(二甲基氨基)-3-甲基丁-1-烯-1-基)磺酰基)((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)酰胺钠;

(S,E)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-甲基-1-(甲基-d)吡咯烷-2-基)乙烯-1-磺酰胺;

(R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-甲基-1-(甲基-d)吡咯烷-2-基)乙烯-1-磺酰胺;

(R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2-(1-(甲基-d)吡咯烷-2-基)乙烯-1-磺酰胺;

或以上任何化合物的药学上可接受的盐。

3.如权利要求1所述的方法,其中式(I)化合物或其药学上可接受的盐的治疗有效量选自1mg至500mg,优选地选自1mg至250mg,更优选地选自1mg至150mg。

4.如权利要求1所述的方法,其中式(I)化合物或其药学上可接受的盐通过口服、局部或肠胃外施用途施用,优选地通过口服施用途施用。

5.如权利要求1所述的方法,其中式(I)化合物或其药学上可接受的盐与其它合适的治疗剂组合施用。

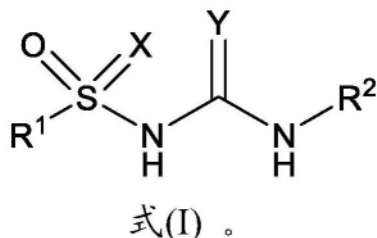
6.如权利要求1所述的方法,其中式(I)化合物或其药学上可接受的盐以药物组合物的

形式施用。

7. 如权利要求1或2所述的式(I)化合物用于制备用于治疗冷吡啉相关周期性综合征(CAPS)的药物的用途。

8. 如权利要求1或2所述的式(I)化合物的用途,其中所述化合物以选自1mg至500mg,优选地选自1mg至250mg,更优选地选自1mg至150mg的每日剂量范围施用。

9. 用于治疗冷吡啉相关周期性综合征(CAPS)的包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物,其中式(I)化合物是



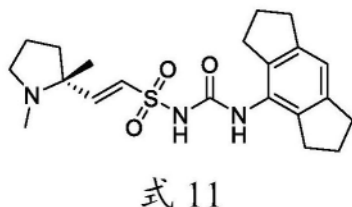
10. 如权利要求9所述的药物组合物,其中式(I)化合物或其药学上可接受的盐的治疗有效量选自1mg至500mg,优选地选自1mg至250mg,更优选地选自1mg至150mg。

11. 如权利要求9所述的药物组合物,其包含式(I)化合物和其它药学上可接受的赋形剂,并用于治疗冷吡啉相关周期性综合征(CAPS)。

12. 如权利要求9所述的药物组合物,其中式(I)化合物或其药学上可接受的盐与其它合适的治疗剂组合施用。

13. 如权利要求9所述的药物组合物用于制备用于治疗冷吡啉相关周期性综合征(CAPS)的药物的用途。

14. 用于治疗冷吡啉相关周期性综合征(CAPS)的方法,其包括施用式(11)化合物



或其药学上可接受的盐。

15. 如权利要求14所述的方法,其中式(11)化合物或其药学上可接受的盐的治疗有效量选自1mg至500mg,优选地选自1mg至250mg,更优选地选自1mg至150mg。

16. 如权利要求14所述的方法,其中式(11)化合物或其药学上可接受的盐通过口服、局部或肠胃外施用途施用,优选通过口服施用途施用。

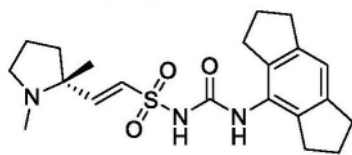
17. 如权利要求14所述的方法,其中式(11)化合物或其药学上可接受的盐与其它合适的治疗剂组合施用。

18. 如权利要求14所述的方法,其中式(11)化合物或其药学上可接受的盐以药物组合物的形式施用。

19. 如前述权利要求中任一项所述的式(11)化合物用于制备用于治疗冷吡啉相关周期性综合征(CAPS)的药物的用途。

20. 如前述权利要求中任一项所述的式(11)化合物的用途,其中所述化合物以选自1mg至500mg,优选地选自1mg至250mg,更优选地选自1mg至150mg的每日剂量范围施用。

21. 用于治疗冷吡啉相关周期性综合征 (CAPS) 的包含式 (11) 化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物, 其中式 (11) 化合物是



式(11)。

22. 如权利要求21所述的药物组合物, 其中式 (11) 化合物或其药学上可接受的盐的治疗有效量选自1mg至500mg, 优选地选自1mg至250mg, 更优选地选自1mg至150mg。

23. 如权利要求21所述的药物组合物, 其包含式 (11) 化合物和其它药学上可接受的赋形剂, 并用于治疗冷吡啉相关周期性综合征 (CAPS)。

24. 如权利要求21所述的药物组合物, 其中式 (11) 化合物或其药学上可接受的盐与其它合适的治疗剂组合施用。

25. 如权利要求21所述的药物组合物用于制备用于治疗冷吡啉相关周期性综合征 (CAPS) 的药物的用途。

26. 如权利要求21所述的药物组合物, 其中其它药学上可接受的赋形剂选自稀释剂、载体、粘合剂、崩解剂、润滑剂和表面活性剂。

27. 如前述权利要求中任一项所述的药物组合物, 其中稀释剂选自乳糖一水合物, 选自尤特奇的聚甲基丙烯酸酯、氯化钾、磺丁基醚 $\beta$ -环糊精、氯化钠和喷雾干燥的乳糖及其合适的组合。

28. 如前述权利要求中任一项所述的药物组合物, 其中载体选自乳糖、白糖、氯化钠、葡萄糖、尿素、淀粉、碳酸钙和高岭土、结晶纤维素、硅酸及其合适的组合。

29. 如前述权利要求中任一项所述的药物组合物, 其中粘合剂是选自卡波普 (carbopol) 的卡波姆、结冷胶、阿拉伯树胶、氢化植物油、选自尤特奇的聚甲基丙烯酸酯、黄原胶、乳糖和玉米醇溶蛋白及其合适的组合。

30. 如前述权利要求中任一项所述的药物组合物, 其中崩解剂选自碳酸氢盐、甲壳素、结冷胶、波拉克林钾、多库酯钠及其合适的组合。

31. 如前述权利要求中任一项所述的药物组合物, 其中润滑剂选自山嵛酸甘油酯、氢化植物油、硬脂酰富马酸钠、肉豆蔻酸及其合适的组合。

32. 如前述权利要求中任一项所述的药物组合物, 其中表面活性剂为选自烷基聚葡萄糖苷、椰油酰胺DEA、椰油酰胺MBA、椰油酰胺TEA、癸基麦芽糖苷和辛基葡萄糖苷的非离子表面活性剂; 选自花生酸和花生四烯酸的阴离子表面活性剂; 选自十六烷基三甲基溴化铵和氯化十六烷基吡啶的阳离子表面活性剂; 以及其合适的组合。

## 用于冷吡啉相关周期性综合征 (CAPS) 的治疗

### 技术领域

[0001] 本发明涉及用于治疗冷吡啉 (Cryopyrin) 相关周期性综合征 (CAPS) 的式 (I) 化合物的开发。具体地,本发明提供用于治疗冷吡啉相关周期性综合征 (CAPS) 的NLRP3抑制剂或其药学上可接受的盐。发明还涉及用于治疗冷吡啉相关周期性综合征 (CAPS) 的包含式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

### 背景技术

[0002] 核苷酸结合寡聚化结构域 (NOD) 样受体家族,含pyrin结构域蛋白3 (NLRP3或NALP3) 炎症小体是粘膜白细胞介素 (IL) -1 $\beta$ 的主要来源,并且炎症小体大多受到炎症相关应激的多个方面的激活。NLRP3是一种感知外源和内源性危险信号的胞质模式识别受体 (PRR)。NLRP3蛋白由三个结构域组成:富含亮氨酸的重复结构域 (LRR)、含有半胱天冬酶激活和募集结构域 (CARD) 的NOD (NACHT) 和pyrin结构域 (PYD)。激活后,NLRP3通过PYD-PYD相互作用寡聚化并触发含有CARD的接头凋亡相关斑点样蛋白 (ASC) 的组装。ASC原纤维组装成称为ASC斑点的大结构,并募集半胱天冬酶-1前体,导致其自身蛋白水解激活。激活的半胱天冬酶-1能够切割IL-1 $\beta$ 前体和IL-18前体,以产生炎症细胞因子IL-1 $\beta$ 和IL-18 (Guo等人,2015;Dinarello等人,2012)。

[0003] NLRP3炎症小体参与不同类型的疾病为设计靶向NLRP3炎症小体的药物提供了新的途径。到目前为止,NLRP3相关疾病的临床治疗分别用IL-1 $\beta$ 抗体或重组IL-1 $\beta$ 受体拮抗剂 (例如卡那单抗 (Canakinumab) 和阿那白滞素 (anakinra)) 靶向IL-1 $\beta$ 。此外,一些小分子化合物已经在体外对NLRP3炎症小体激活显示出抗炎作用,包括MCC950、 $\beta$ -羟基丁酸酯 (BHB)、Bay 11-7082、二甲基亚砜 (DMSO) 和I型干扰素。然而,这些抑制剂大多是相对非特异性的并且具有低疗效。对于靶向IL-1 $\beta$ 的抑制剂,需要注意的是,IL-1 $\beta$ 分泌并不是NLRP3炎症小体激活的唯一产物;相反,其他促炎细胞因子,包括高迁移率组蛋白B1 (HMGB1) 和IL-18,可能参与这些疾病的发病机制。此外,IL-1 $\beta$ 可以通过炎症小体非依赖性途径或其他炎症小体产生。因此,靶向IL-1 $\beta$ 的抑制剂除了阻止NLRP3炎症小体本身的激活外,还可能导致意想不到的免疫抑制作用。针对NLRP3炎症小体的药理学抑制剂可能是治疗NLRP3相关疾病的最佳选择。(Yang等人,2019)。

[0004] 冷吡啉相关周期性综合征 (CAPS) 是一种罕见的异质性自身炎症性疾病家族,以IL-1 $\beta$ 介导的全身炎症和涉及皮肤、关节、中枢神经系统和眼睛的临床症状为特征。CAPS与NLRP3中的激活突变有关,其中约200种突变已被定义。虽然一些突变被归类为良性突变,并且没有有害的临床表型,但大约有100种报告的突变导致慢性促炎表现。CAPS分为三个严重程度不断增加的临床亚组:家族性感冒自身炎症综合征 (FCAS)、Muckle-Wells综合征 (MWS) 和新生儿多系统炎症疾病 (NOMID),也称为慢性婴儿神经皮肤和关节综合征 (CINCA) (Booshehri等人,2019)。携带CAPS中出现的NLRP3突变形式的小鼠在新生儿期死亡,并且循环IL-1 $\beta$ 和IL-18的浓度增加 (Coll等人2015)。先前证明MCC950在MWS的小鼠模型中抑制NLRP3的激活。与健康对照组相比,来自具有低外显率NLRP3变体 (Q703K和V198M) 的患者的

外周血单核细胞 (PBMC) 在炎症小体激活后显示出增强的 IL-1 $\beta$  水平。此外, IL-1 $\beta$  的释放已被证明是 NLRP3 依赖性的, 因为它被 MCC950 阻断 (Schuh 等人, 2019)。IL-1 受体拮抗剂阿那白滞素通常用于控制该综合征的症状, 但当停止治疗时, 患者复发。

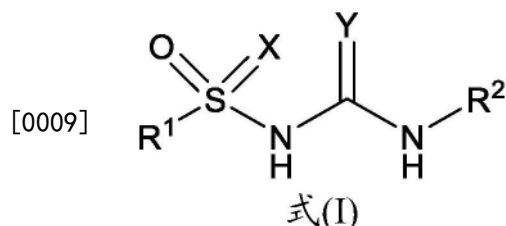
[0005] 在 1 期和 2 期发展的不同阶段, 存在靶向 NLRP3 炎症小体的各种试剂。(Freeman 等人, 2020)。MCC950、CY-09、OLT1177、曲尼司特、冬凌草甲素、NT-0167 等试剂显示出良好的治疗性质, 因为它们直接靶向 NLRP3 本身, 而不是 NLRP3 炎症小体激活的上游/下游的其他成分 (NEK7、ASC、半胱天冬酶-1 或 IL-1 $\beta$ )。此外, 这些抑制剂正在临床实践中使用, 或正在 II 期临床试验中进行研究, 已显示出相对较高的安全性 (Yang 等人, 2019)。

[0006] 先天免疫细胞中的 NLRP3 被病原体相关分子模式和死亡相关分子模式激活。由此产生的 NLRP3 炎症小体激活半胱天冬酶-1, 依次裂解并释放 IL-1 $\beta$  和 IL-18。NLRP3 炎症小体抑制剂具有消除包括 CAPS 的 IL-1 介导的疾病病理的潜能。

[0007] 所有目前的治疗方法都局限于可注射生物制品, 这些可注射生物制品通常具有有限的中枢神经系统 (CNS) 穿透, 中枢神经系统 (CNS) 穿透在患有严重 CNS 疾病的 NOMID 患者中尤为重要。因此, 作为靶向 IL-1 的生物制品的替代品, 对靶向性更强、优选小分子的化合物的临床需求仍未得到满足。

## 发明内容

[0008] 在实施方案中, 本发明提供适合用于治疗和预防冷吡啉相关周期性综合征 (CAPS) 的式 (I) 的治疗性化合物或其药学上可接受的盐。



[0010] 在另一实施方案中, 本发明提供用于治疗和预防冷吡啉相关周期性综合征 (CAPS) 的包含式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0011] 在又一实施方案中, 本发明提供适合用于治疗和预防冷吡啉相关周期性综合征 (CAPS) 的单独施用或者组合施用的式 (I) 的治疗性化合物和其药学上可接受的盐。

[0012] 在进一步的实施方案中, 本发明提供式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐用于治疗冷吡啉相关周期性综合征 (CAPS) 的用途。

[0013] 在另一实施方案中, 本发明提供使用式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物治疗冷吡啉相关周期性综合征 (CAPS) 的方法。

[0014] 在下文中进一步公开本发明的以上和其他实施方案。

[0015] 本发明提供用于预防和治疗冷吡啉相关周期性综合征 (CAPS) 和相关疾病的式 (I) 的治疗性化合物或其药学上可接受的盐。本发明还涉及可用于治疗冷吡啉相关周期性综合征 (CAPS) 的包含式 (I) 化合物或药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

## 具体实施方式

[0016] 定义:

[0017] 术语“治疗(treatment)”或“治疗(treat)”是指减缓、停止或延迟患者的疾病或临床症状的进展,如疾病、病症或病状的临床或诊断症状的减少或消除所证明的。

[0018] 术语“对象”是指哺乳动物。

[0019] 术语“有效量”在上下文中是指施用足以具有期望效果的药物的量。

[0020] “患者”包括人和动物两者。“哺乳动物”意指人和其它哺乳动物。

[0021] 术语“预防”是指首先阻止对象患上病症或疾病。

[0022] “对象”是哺乳动物,优选人类,但也可以是需要兽医治疗的动物,例如,伴侣动物(例如,狗、猫等)、农场动物(例如,牛、羊、猪、马等)和实验室动物(例如,大鼠、小鼠、豚鼠等)。

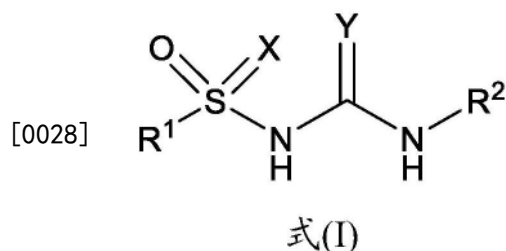
[0023] 如本文所用,“治疗”包括部分地或基本上实现以下结果中的一个或多个:部分地或完全地降低疾病、病症或综合征的程度。延迟、抑制或预防疾病、病症或综合征的进展包括例如延迟、抑制或预防冷吡啉相关周期性综合征(CAPS)的进展。

[0024] 本发明描述了治疗患有冷吡啉相关周期性综合征(CAPS)的对象的方法。

[0025] 在实施方案中,本发明提供适用于治疗冷吡啉相关周期性综合征(CAPS)的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0026] 在进一步的实施方案中,本发明提供式(I)化合物或其适合的药物组合物用于治疗冷吡啉相关周期性综合征(CAPS)的用途。

[0027] 方法包括向对象施用治疗有效量的根据式(I)的化合物,



[0029] 其互变异构形式、其立体异构体;其对映异构体;其代谢物;其氘类似物;其药学上可接受的盐;以及含有它们的药物组合物或其混合物,

[0030] 其中

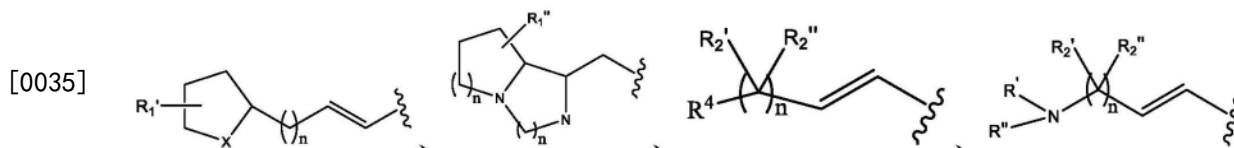
[0031] X是O、NH或N-R<sup>3</sup>其中R<sup>3</sup>在每次出现时独立地表示氢,羟基,卤素,硝基,氰基,卤代烷基,任选取代的选自以下的基团:(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)烷氧基、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)环烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)炔基、SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、硫醇基、硫代烷基、硫代烷氧基、SO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、苄基、芳基、杂芳基、杂环基;

[0032] Y是O、S;

[0033] R<sup>1</sup>在每次出现时独立地表示氢,卤素,卤代烷基,氰基,任选取代的选自以下的基团:(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基N(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、苄基、叔丁氧基羰基、NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基)<sub>2</sub>、NH(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基、N((C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基)<sub>2</sub>、-N-杂环基、N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-杂环基、NR'<sup>1</sup>R'<sup>2</sup>、硫醇基、巯基烷基、SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、SO<sub>2</sub>(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基、SO<sub>2</sub>-芳基、SO<sub>2</sub>-杂环基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)硫代烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)硫代烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-CO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-CO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基、-CO-芳基、-CO-杂芳基、-CO-杂

环基、4至7元杂环、7至14元双环杂环体系、任选地具有一个或多个杂原子的桥环或螺环体系；

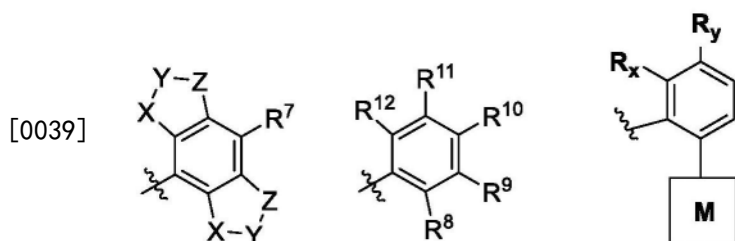
[0034] 在实施方案中， $R^1$ 表示：



[0036]  $n$ 独立地选自整数0至3；

[0037]  $R'$ 、 $R''$ 、 $R_1'$ 、 $R_1''$ 、 $R_2'$ 和 $R_2''$ 中的每一个在每次出现时独立地表示氢，卤素，卤代烷基，氰基，任选取代的选自以下的基团： $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 $(C_2-C_6)$ 烯基、 $(C_2-C_6)$ 炔基、 $(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $(C_3-C_7)$ 环烷基、 $(C_1-C_6)$ 烷基 $SO_2$ 、 $(C_1-C_6)$ 烷基 $N(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_1-C_6)$ 烷基 $N(C_3-C_7)$ 环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、苄基、叔丁氧基羰基、硫醇基、巯基烷基、 $SO_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $SO_2(C_3-C_7)$ 环烷基、 $SO_2$ -芳基、 $SO_2$ -杂环基、 $(C_1-C_6)$ 硫代烷基、 $(C_1-C_6)$ 硫代烷氧基、 $(C_1-C_6)$ 烷基 $SO_2NH_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CO(C_1-C_6)$ 烷基、 $-CO(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 $-CO$ -芳基、 $-CO$ -杂芳基、 $-CO$ -杂环基、4至7元杂环、7至14元双环杂环体系、任选地具有一个或多个杂原子的桥环或螺环体系；在实施方案中， $R'$ 和 $R''$ 任选地形成4至7元杂环体系。

[0038]  $R^2$ 选自以下环体系



[0040] 其中 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 在每次出现时独立地表示 $C$ 、 $N$ 、 $S$ 、 $SO_2$ 和 $O$ ，其可以被任选地取代；

[0041]  $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 和 $R^{12}$ 中的每一个在每次出现时独立地选自氢，卤素，氰基，酰胺，磺酰胺，酰基，羟基，任选取代的选自以下的基团： $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 $(C_3-C_6)$ 环烷基、 $(C_1-C_6)$ 烷氧基、苄基、芳基、杂芳基、杂环基；在一个实施方案中， $R^8$ 和 $R^9$ 、 $R^9$ 和 $R^{10}$ 、 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 以及 $R^{11}$ 和 $R^{12}$ 在可能的情况下各自可以一起形成含有0个至2个选自 $N$ 、 $O$ 和 $S(O)_p$ 的另外的杂原子的4至7元饱和的或部分饱和的环； $p=1$ 至2。

[0042]  $R_x$ 和 $R_y$ 在每次出现时独立地选自氢、卤素、任选取代的选自 $(C_1-C_6)$ 烷基的基团；或者， $R_x$ 和 $R_y$ 可以一起形成4至7元杂环体系；

[0043]  $M$ 选自芳基、杂芳基、杂环基；

[0044] 当上述定义的基团中的任一个被取代时，其上的取代可选自上述的那些或可以选自氢，羟基，氰基，卤代，卤代烷基，卤代烷氧基，烷硫基，任选取代的选自以下的基团： $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_2-C_6)$ 烯基、 $(C_2-C_6)$ 炔基、 $(C_3-C_{10})$ 环烷基、 $C_1-C_6$ 烷氧基、芳基、杂环基、杂芳基、 $-COR_{11}$ 、 $-CSR_{11}$ 、 $C(O)OR_{11}$ 、 $C(O)-R_{11}$ 、 $-C(O)-NR_{11}R_{12}$ 、 $-C(S)-NR_{11}R_{12}$ 、 $-SO_2R_{11}$ 基团，其中 $R_{11}$ 和 $R_{12}$ 中的每一个独立地选自氢，任选取代的选自以下的基团： $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_2-C_6)$ 烯基、 $(C_2-C_6)$ 炔基、 $(C_3-C_7)$ 环烷基、芳基、杂芳基、杂环基基团；

[0045] 在优选实施方案中，以上描述的基团(groups)、基团(radicals)可以选自：

[0046] “烷基”以及具有前缀“烷”的其它基团，例如烷氧基和烷酰基，意指如技术人员所

熟知的,其可进一步被氧原子取代的碳链,其可进一步是直链或支链的及其组合,除非碳链另有定义。烷基基团的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基等,在指定的碳原子数允许的情况下,例如 $C_{3-10}$ ,术语烷基还包括环烷基,以及与环烷基结构组合的直链或支链烷基链的组合。当没有指定碳原子数时,意指 $C_{1-6}$ 。取代的烷基包括被一个或多个选自以下的部分取代的烷基:卤代(例如,Cl、F、Br和I);卤代烷基(例如, $CF_3$ 、2-Br-乙基、 $CH_2F$ 、 $CH_2Cl$ 、 $CH_2CF_3$ 或 $CF_2CF_3$ );羟基;氨基;羧酸酯;酰胺基;烷基氨基;芳基氨基;烷氧基;芳氧基;硝基;叠氮基;氰基;硫代;磺酸;硫酸酯;磷酸;磷酸酯和膦酸酯以及在“任选取代的”的定义下描述的那些。

[0047] “烯基”意指含有至少一个碳-碳双键的碳链,并且其可以是直链的或支链的或其组合,除非碳链另有定义。烯基的实例包括但不限于乙烯基、烯丙基、异丙烯基、己烯基、戊烯基、庚烯基、1-丙烯基、2-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基等,在指定的碳原子数允许的情况下,例如 $C_{5-10}$ ,术语烯基还包括环烯基以及直链、支链和环状结构的组合。当没有指定碳原子数时,意指 $C_{2-6}$ 。

[0048] “炔基”意指含有至少一个碳-碳叁键的碳链,并且其可以是直链的或支链的或其组合。炔基的实例包括乙炔基、炔丙基、3-甲基-1-戊炔基等。当没有指定碳原子数时,意指。

[0049] 单独使用或与其它基团组合使用的“硫代烷基”基团表示与式-SR' (硫及其氧化形式)(其中R'表示氢、烷基或芳基基团)的基团连接的如上所定义的烷基基团,例如硫代甲基、甲基硫代甲基、苯基硫代甲基等,其可以任选地被取代。

[0050] 如本文所用,“碳环”或“碳环残基”旨在意指任何稳定的单环或双环或三环,其中任一个可以是饱和的、部分不饱和的或芳香族的。此类碳环的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、金刚烷基、环辛基、[3.3.0]二环辛烷、[4.3.0]二环壬烷、[4.4.0]二环癸烷(十氢化萘)、[2.2.2]二环辛烷、茛基、苯基、萘基、茛满基、金刚烷基或四氢萘基(四氢化萘)。在更广泛的观点中,术语碳环旨在包括(在适用的情况下)表示环烷基、苯基以及其它饱和、部分饱和或芳香族的残基的基团;

[0051] 术语“环烷基”和“环烯基”是指任选取代的、饱和的和不饱和的单环、双环或三环碳基团。在适当的情况下,环烷基或环烯基基团可以具有指定的碳原子数,例如, $C_3$ - $C_6$ 环烷基或环烯基在其范围内包括具有3、4、5或6个碳原子的碳环基团。此类取代基的实例可选自环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基等。取代的环烷基或环烯基包括被一个或多个选自以下的部分取代:卤代(例如,Cl、F、Br和I);卤代烷基(例如, $CF_3$ 、2-Br-乙基、 $CH_2F$ 、 $CH_2Cl$ 、 $CH_2CF_3$ 或 $CF_2CF_3$ );羟基;氨基;羧酸酯;酰胺基;烷基氨基;芳基氨基;烷氧基;芳氧基;硝基;叠氮基;氰基;硫代;磺酸;硫酸酯;磷酸;磷酸酯和膦酸酯以及在“任选取代的”的定义下描述的那些。

[0052] “烷氧基”是指指定碳原子数的直链或支链烷氧化物。

[0053] “芳基”意指含有碳环原子的单环或多环芳香族环体系。优选的芳基是单环或双环6至10元芳香族环体系。苯基和萘基是优选的芳基。

[0054] “杂环基”是指饱和的、部分饱和的或不饱和的芳族或非芳族的单环、双环或三环基团,其含有一个或多个选自氮、硫和氧的杂原子,进一步任选地包括硫的氧化形式,即 $SO$ 和 $SO_2$ 。杂环基体系可以通过该基团的任何数目的碳原子或杂原子连接到另一部分,并且可以是饱和的和不饱和的。杂环的实例包括四氢呋喃(THF)、二氢呋喃、1,4-二氧六环、吗啉、1,

4-二噻烷、哌嗪、哌啶、1,3-二氧戊环、咪唑啉、咪唑烷、吡咯烷、吡咯啉、四氢吡喃、二氢吡喃、氧硫杂环戊烷、二硫杂环戊烷、1,3-二氧六环、1,3-二噻烷、氧硫杂环己烷、硫代吗啉等。术语“杂环烷基”是指与如上文所定义的烷基基团连接的如上文所定义的杂环基团；

[0055] “杂芳基”意指含有至少一个选自O、S和N的环杂原子的芳香族或部分芳香族的杂环。因此，杂芳基包括与其它种类的环，例如芳基、环烷基和非芳香族的杂环稠合的杂芳基。杂芳基基团的实例包括：吡咯基、异噁唑基、异噻唑基、吡唑基、吡啶基、噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、噻唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、呋喃基、三嗪基、噻吩基、嘧啶基、苯并异噁唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、二氢苯并呋喃基、吲哚基、哒嗪基、吲唑基、异吲哚基、二氢苯并噻吩基、吲哚基、哒嗪基、吲唑基、异吲哚基、二氢苯并噻吩基、吲哚基、噻吩基、酞嗪基、喹唑啉基、茶啶基、咔唑基、苯并二氧戊环基、喹喔啉基、嘌呤基、呋喃基、异苣基呋喃基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、喹啉基、吲哚基、异喹啉基、二苯并呋喃基等。对于杂环基和杂芳基基团，包括含有形成1至3个环的3至15个碳原子的环和环体系。

[0056] 术语“卤代烷基”意指其中至少一个氢被卤素原子替代的烷基结构。在其中两个或更多个氢原子被卤素原子替代的某些实施方案中，卤素原子全部彼此相同。

[0057] “卤代烷氧基”基团选自与氧原子直接连接的如上文所定义的合适的卤代烷基，更优选选自氟甲氧基、氯甲氧基、氟乙氧基、氯乙氧基等的基团；

[0058] 在其中两个或更多个氢原子被卤素原子替代的某些其它实施方案中，卤素原子并非全部彼此相同。

[0059] “芳氧基烷基”意指被如本文所定义的芳氧基基团取代的烷基基团。

[0060] “芳氧基芳基”意指被如本文所定义的芳氧基基团取代的芳基基团。

[0061] “芳氧基杂芳基”意指被如本文所定义的芳氧基基团取代的杂芳基基团。

[0062] “卤代/卤素”是指氟、氯、溴、碘。通常优选氯和氟。

[0063] 在这些基团上的合适的基团和取代基可以选自在说明书中任何地方描述的那些。

[0064] 如本文所用的术语“取代的”意指指定原子上的任一个或多个氢被选择的指定基团替代，条件是不超过指定原子的正常化合价，并且取代产生稳定的化合物。如本文所用的术语“取代的”意指指定原子上的任一个或多个氢被选择的指定基团替代，条件是不超过指定原子的正常化合价，并且取代产生稳定的化合物。

[0065] “药物可接受的盐”是指所公开的化合物的衍生物，其中母体化合物通过制备其酸或碱盐而被修饰。药物可接受的盐的实例包括但不限于碱性残基的无机或有机酸盐。此类常规无毒盐包括但不限于衍生自无机酸和有机酸的那些盐，所述无机酸和有机酸选自1,2-乙二磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、2-羟基乙磺酸、乙酸、抗坏血酸、苯磺酸、苯甲酸、重碳酸、碳酸、柠檬酸、乙二胺四乙酸、乙二磺酸、乙磺酸、富马酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、谷氨酸、乙醇酸、乙醇肼酸(glycollyarsanilic)、己基间苯二甲酸(hexylresorcinic)、胍基乙酸、氢溴酸、盐酸、氢碘酸、羟基马来酸、羟基萘甲酸、羧乙基磺酸、乳酸、乳糖酸、-月桂基磺酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、萘磺酸、硝酸、草酸、双羧萘酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、聚半乳糖醛酸、丙酸、水杨酸、硬脂酸、次乙酸、琥珀酸、氨基磺酸、对氨基苯磺酸、硫酸、鞣酸、酒石酸和甲苯磺酸。

[0066] 术语“任选的”或“任选地”意指随后描述的事件或情形可能发生或可能不发生，并

且该描述包括该事件或情形发生的情况以及该事件或情形不发生的情况。例如,任选取代的烷基是指“烷基”或“取代的烷基”。此外,任选取代的基团包括未取代的基团。

[0067] 除非在说明书中另有说明,本文描述的结构还意指包括区别仅在于一个或多个同位素富集的原子存在的化合物。

[0068] 特别有用的化合物可以选自但不限于以下:

[0069] N'-氰基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺;

[0070] N'-氰基-4-氟-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-3-(2-羟基丙-2-基)苯磺酰亚胺酰胺;

[0071] N'-氰基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)呋喃-2-磺酰亚胺酰胺;

[0072] (E)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2-(噻唑-2-基)乙烯磺酰胺;

[0073] (E)-2-(1-乙基-1H-咪唑-2-基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)乙烯磺酰胺;

[0074] (E)-2-(1-乙基-4-甲基-1H-咪唑-2-基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)乙烯磺酰胺;

[0075] (R,E)-2-(1-乙基吡咯烷-2-基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-乙磺酰胺;

[0076] (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2-(吡咯烷-2-基)乙烯-1-磺酰胺;

[0077] (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙烯-1-磺酰胺;

[0078] (S,E)-2-(1-乙基吡咯烷-2-基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-乙磺酰胺;

[0079] (R,E)-2-(1,2-二甲基吡咯烷-2-基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)乙烯-1-磺酰胺;

[0080] (S,E)-2-(1,2-二甲基吡咯烷-2-基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)乙烯-1-磺酰胺;

[0081] (S,E)-((2-(1,2-二甲基吡咯烷-2-基)乙烯基)磺酰基)((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)酰胺钠;

[0082] (R,E)-((2-(1,2-二甲基吡咯烷-2-基)乙烯基)磺酰基)((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)酰胺钾;

[0083] (R,E)-((2-(1,2-二甲基吡咯烷-2-基)乙烯基)磺酰基)((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)酰胺钠;

[0084] (E)-N'-氰基-2-((S)-1,2-二甲基吡咯烷-2-基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)乙烯-1-磺酰亚胺酰胺;

[0085] (E)-N'-氰基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2-((R)-1-甲基吡咯烷-2-基)乙烯-1-磺酰亚胺酰胺;

- [0086] (E)-N'-氰基-2-((R)-1,2-二甲基吡咯烷-2-基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)乙烯-1-磺酰亚胺酰胺;
- [0087] N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1-((1S,8aR)-3,3,8a-三甲基八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-基)甲磺酰胺;
- [0088] N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1-((4S,8aS)-2,3,3,8a-四甲基八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-4-基)甲磺酰胺;
- [0089] (E)-3-(二甲基氨基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)丙-1-烯-1-磺酰胺;
- [0090] (E)-((3-(二甲基氨基)-3-甲基丁-1-烯-1-基)磺酰基)((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)酰胺钠;
- [0091] (S,E)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-甲基-1-(甲基-d)吡咯烷-2-基)乙烯-1-磺酰胺;
- [0092] (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-甲基-1-(甲基-d)吡咯烷-2-基)乙烯-1-磺酰胺;
- [0093] (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2-(1-(甲基-d)吡咯烷-2-基)乙烯-1-磺酰胺;
- [0094] 或以上任何化合物的药学上可接受的盐。
- [0095] 以下是在本发明化合物的制备的描述中使用的缩写列表:
- [0096]  $\mu\text{g}$ :微克
- [0097]  $^1\text{H}$  NMR:质子核磁共振
- [0098] bs:宽单峰
- [0099]  $\text{CDCl}_3$ :氘代氯仿
- [0100]  $\text{CHCl}_3$ :氯仿
- [0101] d:二重峰
- [0102] DAMP:损伤相关分子模式;
- [0103] DBU:1,8-二氮杂双环(5.4.0)十一碳-7-烯
- [0104] DCM:二氯甲烷
- [0105] dd:双二重峰
- [0106] DMAC:N,N-(二甲基乙酰胺)
- [0107] DMAP:4-(二甲基氨基)吡啶
- [0108] DMF:N,N-二甲基甲酰胺
- [0109] DMSO:二甲基亚砷
- [0110] dt:双三重峰
- [0111] EDTA:乙二胺四乙酸
- [0112] EtOAc:乙酸乙酯
- [0113] EtOH:乙醇
- [0114]  $\text{HCl(g)}$ :氯化氢(气体)
- [0115]  $\text{IL1}\beta$ :白细胞介素-1 $\beta$
- [0116]  $\text{K}_2\text{CO}_3$ :碳酸钾

- [0117] m: 多重峰
- [0118] MeOH: 甲醇
- [0119] mmol: 毫摩尔
- [0120] MS: 质谱
- [0121] N<sub>2</sub>: 氮气
- [0122] Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: 碳酸钠
- [0123] ng: 纳克
- [0124] NIS: N-碘琥珀酰亚胺
- [0125] PAMP: 病原体相关分子模式;
- [0126] PMA: 佛波醇12-十四酸酯13-乙酸酯
- [0127] POCl<sub>3</sub>: 磷酰氯
- [0128] RM: 反应混合物
- [0129] r. t.、RT: 室温
- [0130] s: 单峰
- [0131] t: 三重峰
- [0132] td: 三二重峰
- [0133] THF: 四氢呋喃
- [0134] TLC: 薄层色谱
- [0135] TLR: Toll样受体
- [0136] TNF $\alpha$ : 肿瘤坏死因子 $\alpha$
- [0137] WT: 野生型
- [0138] A441V: 丙氨酸441位至缬氨酸
- [0139] E692K: 谷氨酸692至赖氨酸
- [0140] A439V: 丙氨酸439位至缬氨酸
- [0141] A441V: 丙氨酸441位至缬氨酸
- [0142] A439V: 丙氨酸439位至缬氨酸

[0143] 术语“药物组合物”是指本文所述的NLRP3拮抗剂或其他化合物与其他化学组分(本文统称为“赋形剂”)的混合物,赋形剂例如载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、悬浮剂和/或增稠剂。该药物组合物促进NLRP3拮抗剂或其它化合物向生物体的施用。本领域中存在的施用化合物的多种技术,包括但不限于直肠施用、口服施用和静脉施用、气雾剂施用和胃肠外施用、眼部施用、肺部施用和局部施用。

[0144] 在实施方案中,本发明提供用于治疗和预防冷吡啉相关周期性综合征(CAPS)的有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,所述有效量可以选自1mg至500mg;优选地1mg至250mg并且更优选地1mg至150mg。

[0145] 在某些其它实施方案中,化合物以在每天提供约1mg至约50mg的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的量口服施用至对象。在某些实施方案中,化合物以在每天提供约1mg至约100mg的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的量口服施用至对象。在某些实施方案中,化合物以在每天提供约1mg至约150mg的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的量口服施用至对象。在某些实施方案中,化合物以在每天提供约1mg至约200mg的式(I)化合物或其药学

上可接受的盐的量口服施用至对象。在某些实施方案中,化合物以在每天提供约1mg至约250mg的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的量口服施用至对象。在某些实施方案中,化合物以在每天提供约1mg至约300mg的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的量口服施用至对象。在某些实施方案中,化合物以在每天提供约1mg至约350mg的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的量口服施用至对象。在某些实施方案中,化合物以在每天提供约1mg至约400mg的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的量口服施用至对象。在某些实施方案中,化合物以在每天提供约1mg至约450mg的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的量口服施用至对象。在某些实施方案中,化合物以在每天提供约1mg至约500mg的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的量口服施用至对象。

[0146] 在实施方案中,本发明提供有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐可以通过口服、局部、肠胃外、静脉内或肌内给药途径施用。在优选的实施方案中,本发明提供有效量的式(I)或其药学上可接受的盐通过口服途径施用。

[0147] 式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可以每日、每周向对象提供,如由医师向有需要的人开处方。

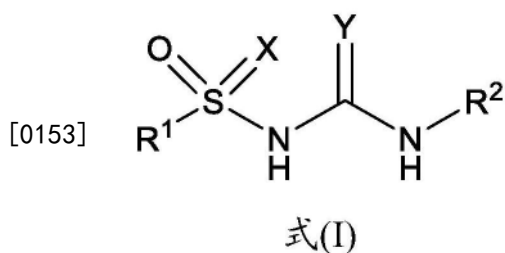
[0148] 在另一实施方案中,本发明提供治疗患有冷吡啉相关周期性综合征(CAPS)的对象的方法,其包括用式(I)化合物或其药学上可接受的盐或含有它们的适合的药物组合物治疗需要这种治疗的患者。

[0149] 在一种实施方案中,本发明提供式(I)化合物及其药学上可接受的盐与其他适合的试剂的组合,作为用于治疗冷吡啉相关周期综合征(CAPS)的治疗剂。

[0150] 在一种实施方案中,所使用的另外的治疗剂选自:白细胞介素-1 $\beta$ 的抑制剂(例如,利纳西普(Rilonacept)、卡那单抗(Canakinumab)和阿那白滞素(anakinra);免疫抑制剂(例如,甲氨蝶呤、巯基嘌呤、环磷酰胺)、代谢紊乱药物、糖皮质激素、非甾体抗炎药、Gasdermin D抑制剂(例如,死磺胺(Necrosulfonamide));Cox-2特异性抑制剂、TNF- $\alpha$ 结合蛋白(例如,英夫利西单抗(infliximab)、依那西普(Etanercept))、干扰素-13、干扰素、白细胞介素-2、抗组胺药、 $\beta$ -激动剂、BTK抑制剂、抗胆碱(anticholinergics)、抗癌药;抗病毒药物,例如:瑞德西韦、洛匹那韦/利托那韦、法匹拉韦、莫诺拉韦、达菲;抗疟疾药,例如:氯喹(Chloroquinone)、羟基氯喹;或其适合的药学上可接受的盐。与以下组合使用的实例:非酒精性脂肪性肝炎(NASH)和纤维化药物;抗癌药;抗生素,例如阿奇霉素;激素、芳香化酶抑制剂、秋水仙碱、抗凝剂、抗体、细胞因子、抗IL6药物;抗寄生虫药;疫苗;干扰素;药物偶联物(drug conjugate);最初为SARS开发的药物(ACE2蛋白诱饵);静脉注射维生素C;丝裂原活化蛋白激酶信号传导抑制剂(ex:BAY 43-9006);Syk抑制剂;mTOR抑制剂;抗体(利妥昔单抗(Rituxan));和BCR/ABL拮抗剂。

[0151] 在另一实施方案中,式(I)化合物以药物组合物的形式提供。

[0152] 在实施方案中,本发明提供用于治疗冷吡啉相关周期性综合征(CAPS)的包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物,其中式(I)化合物是



[0154] 在实施方案中,本发明提供用于治疗冷吡啉相关周期性综合征 (CAPS) 的包含式 (I) 化合物和适合的药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0155] 药学上可接受的赋形剂可以选自稀释剂、载体、粘合剂、崩解剂、润滑剂、表面活性剂等中的至少一种。

[0156] 在实施方案中,本发明提供用于治疗冷吡啉相关周期性综合征 (CAPS) 的包含式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物,其中式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐的有效量可以选自 1mg 至 500mg; 优选地 1mg 至 250mg, 更优选地 1mg 至 150mg。

[0157] 在实施方案中,本发明提供包含式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可以通过口服、局部、肠胃外、静脉内或肌肉内施用途施用。在优选的实施方案中,药物组合物可以通过口服施用途施用。

[0158] 在本发明的另一实施方案中,提供了用于制备式 (I) 化合物的稳定药物组合物的方法。

[0159] 稳定的药物组合物可以通过本领域技术人员已知的技术通过干式混合、湿法造粒或干法造粒方法来制备。因此,例如,

[0160] 在湿法造粒工艺中,将药物与一种或多种药用赋形剂混合,并如前所述用适合的结合溶液造粒,以形成湿颗粒,将湿颗粒干燥并任选地过筛。将干燥的颗粒与一种或多种其他地方描述的合适赋形剂混合,然后压缩成片剂或填充至胶囊中。

[0161] 在干式混合工艺中,将药物与所需的所有药用赋形剂混合。将共混物与一种或多种其他地方描述的合适赋形剂混合,然后将最终共混物压制成片剂或填充至胶囊中。

[0162] 在干法造粒工艺中,将药物与一种或多种药用赋形剂混合,并压缩成丸,并且使这些丸通过所需的筛。将过筛的颗粒与一种或多种其他地方描述的合适赋形剂混合,然后压缩成片剂或填充至胶囊中。

[0163] 在制剂中使用的一种或多种溶剂或媒介物选自水、丙酮、氯仿、二氯甲烷、乙醇、乙酸乙酯、甲醇、异丙醇及其组合以及本领域普通技术人员已知的其他此类材料。

[0164] 在另一实施方案中,本发明提供式 (I) 化合物及其药学上可接受的盐单独或与其他适合的试剂组合作为用于治疗冷吡啉相关周期性综合征 (CAPS) 的治疗剂的施用。

[0165] 在一种实施方案中,所使用的另外的治疗剂选自: 白细胞介素-1 $\beta$ 的抑制剂(例如,利纳西普、卡那单抗和阿那白滞素; 免疫抑制剂(例如,甲氨蝶呤、巯基嘌呤、环磷酰胺)、代谢紊乱药物、糖皮质激素、非甾体抗炎药、Gasdermin D 抑制剂(例如,死磺胺); Cox-2 特异性抑制剂、TNF- $\alpha$  结合蛋白(例如,英夫利西单抗、依那西普)、干扰素-13、干扰素、白细胞介素-2、抗组胺药、 $\beta$ -激动剂、BTK 抑制剂、抗胆碱、抗癌药; 抗病毒药物,例如: 瑞德西韦、洛匹那韦/利托那韦、法匹拉韦、莫诺拉韦、达菲; 抗疟疾药,例如: 氯喹、羟基氯喹; 或其适合的药学上可接受的盐。与以下组合使用的实例: 非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 和纤维化药物; 抗癌

药; 抗生素, 例如阿奇霉素; 激素、芳香化酶抑制剂、秋水仙碱、抗凝剂、抗体、细胞因子、抗 IL6 药物; 抗寄生虫药; 疫苗; 干扰素; 药物偶联物; 最初为 SARS 开发的药物 (ACE2 蛋白诱饵); 静脉注射维生素 C; 丝裂原活化蛋白激酶信号传导抑制剂 (ex: BAY 43-9006); Syk 抑制剂; mTOR 抑制剂; 抗体 (利妥昔单抗 (Rituxan)); 以及 BCR/ABL 拮抗剂。

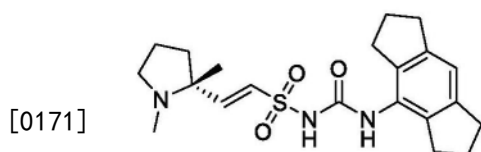
[0166] 本发明的组合物也可与其他活性成分组合使用。为了治疗沙粒病毒 (Arenaviridae virus) 感染, 优选地, 另一种活性治疗剂对沙粒病毒感染、特别是拉沙病毒 (Lassa virus) 和胡宁病毒 (Junin virus) 感染具有活性。这些其他活性治疗剂的非限制性实例是利巴韦林、法匹拉韦 (也称为 T-705 或 Avigan)、T-705 单磷酸盐、T-705-二磷酸盐、T-703 三磷酸盐、ST-193 及其混合物。

[0167] 本发明的化合物和组合物也旨在伴随提供给患有沙粒病毒感染的患者的一般护理使用, 所述一般护理包括胃肠外液体 (包括葡萄糖盐水和林格氏乳酸盐) 和营养、抗生素 (包括甲硝唑和头孢菌素类抗生素, 如头孢曲松和头孢呋辛) 和/或抗真菌预防, 解热镇痛药物、止吐药 (如甲氧氯普胺) 和/或止泻药、维生素和矿物质补充剂 (包括维生素 C 或/和 K 和硫酸锌)、抗炎药 (如布洛芬)、止痛药物和治疗患者群体中其他常见疾病的药物, 例如抗疟疾药物 (包括蒿甲醚和青蒿琥酯-苯茛醇 (Artesunate-lumefantrine) 组合疗法)、伤寒药 (包括喹诺酮类抗生素, 如环丙沙星, 大环内酯类抗生素, 例如阿奇霉素, 头孢菌素类抗生素, 诸如头孢曲松, 或氨基青霉素, 如氨苄青霉素) 或志贺菌病。

[0168] 本发明进一步公开了所述式 (I) 化合物或其适合的药物组合物用于治疗冷吡啉相关周期性综合征 (CAPS) 的用途。

[0169] 在另一实施方案中, 本发明提供了使用式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物治疗冷吡啉相关周期性综合征 (CAPS) 的方法。在优选的实施方案中, 使用式 (I) 化合物或其药物组合物治疗冷吡啉相关周期性综合征 (CAPS) 的方法。

[0170] 在优选的实施方案中, 本发明提供适用于治疗冷吡啉相关周期性综合征 (CAPS) 的式 (11) 化合物或其药学上可接受的盐。



式(11)

[0172] 在进一步优选的实施方案中, 本发明提供式 (11) 化合物或其适合的药物组合物用于治疗冷吡啉相关周期性综合征 (CAPS) 的用途。

[0173] 该方法包括向对象施用有效量的根据式 (11) 的化合物,

[0174] 在另一优选实施方案中, 本发明提供用于治疗冷吡啉相关周期性综合征 (CAPS) 的有效量的式 (11) 化合物或其药学上可接受的盐, 所述有效量可以选自 1mg 至 500mg; 优选地 1mg 至 250mg, 更优选地 1mg 至 150mg。

[0175] 在某些其它实施方案中, 化合物以在每天提供约 1mg 至约 50mg 的式 (11) 化合物或其药学上可接受的盐的量口服施用至对象。在某些实施方案中, 化合物以在每天提供约 1mg 至约 100mg 的式 (11) 化合物或其药学上可接受的盐的量口服施用至对象。在某些实施方案中, 化合物以在每天提供约 1mg 至约 150mg 的式 (11) 化合物或其药学上可接受的盐的量口服

施用至对象。在某些实施方案中,化合物以在每天提供约1mg至约200mg的式(11)化合物或其药学上可接受的盐的量口服施用至对象。在某些实施方案中,化合物以在每天提供约1mg至约250mg的式(11)化合物或其药学上可接受的盐的量口服施用至对象。在某些实施方案中,化合物以在每天提供约1mg至约300mg的式(11)化合物或其药学上可接受的盐的量口服施用至对象。在某些实施方案中,化合物以在每天提供约1mg至约350mg的式(11)化合物或其药学上可接受的盐的量口服施用至对象。在某些实施方案中,化合物以在每天提供约1mg至约400mg的式(11)化合物或其药学上可接受的盐的量口服施用至对象。在某些实施方案中,化合物以在每天提供约1mg至约450mg的式(11)化合物或其药学上可接受的盐的量口服施用至对象。在某些实施方案中,化合物以在每天提供约1mg至约500mg的式(11)化合物或其药学上可接受的盐的量口服施用至对象。。

[0176] 在另一优选实施方案中,本发明提供有效量的式(11)化合物或其药学上可接受的盐可以通过口服、局部、肠胃外、静脉内或肌内给药途径施用。在优选的实施方案中,本发明提供有效量的式(11)或其药学上可接受的盐通过口服途径给药。

[0177] 式(11)的化合物或其药学上可接受的盐可以每日、每周向对象提供,如由医师向有需要的人开处方。

[0178] 在一种优选实施方案中,本发明提供式(11)化合物及其药学上可接受的盐与其他适合的试剂的组合,作为用于治疗冷吡啉相关周期性综合征(CAPS)的治疗剂。

[0179] 其中其他适合的治疗剂可以选自:白细胞介素-1 $\beta$ 的抑制剂(例如,利纳西普、卡那单抗和阿那白滞素;免疫抑制剂(例如,甲氨蝶呤、巯基嘌呤、环磷酰胺)、代谢紊乱药物、糖皮质激素、非甾体抗炎药、Gasdermin D抑制剂(例如,死磺胺);Cox-2特异性抑制剂、TNF- $\alpha$ 结合蛋白(例如,英夫利西单抗、依那西普)、干扰素-13、干扰素、白细胞介素-2、抗组胺药、 $\beta$ -激动剂、BTK抑制剂、抗胆碱、抗癌药;抗病毒药物,例如:瑞德西韦、洛匹那韦/利托那韦、法匹拉韦、莫诺拉韦、达菲;抗疟疾药,例如:氯喹、羟基氯喹;或其适合的药学上可接受的盐。与以下组合使用的进一步实例也可以与式(11)的化合物组合用于治疗冷吡啉相关周期性综合征(CAPS):非酒精性脂肪性肝炎(NASH)和纤维化药物;抗癌药;抗生素,例如阿奇霉素;激素、芳香化酶抑制剂、秋水仙碱、抗凝剂、抗体、细胞因子、抗IL6药物;抗寄生虫药;疫苗;干扰素;药物偶联物;最初为SARS开发的药物(ACE2蛋白诱饵);静脉注射维生素C;丝裂原活化蛋白激酶信号传导抑制剂(ex:BAY 43-9006);Syk抑制剂;mTOR抑制剂;抗体(利妥昔单抗);以及BCR/ABL拮抗剂。

[0180] 在优选的实施方案中,本发明提供了用于治疗冷吡啉相关周期性综合征(CAPS)的包含式(11)化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0181] 在另一优选实施方案中,本发明提供了用于治疗冷吡啉相关周期性综合征(CAPS)的包含式(11)化合物和适合的药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0182] 药学上可接受的赋形剂可以选自稀释剂、载体、粘合剂、崩解剂、润滑剂、表面活性剂等中的至少一种。

[0183] 在另一优选实施方案中,本发明提供了用于治疗冷吡啉相关周期性综合征(CAPS)的包含式(11)化合物、其药学上可接受的盐和任选地其他适合的治疗剂的药物组合物。

[0184] 其中其他适合的治疗剂可以选自:白细胞介素-1 $\beta$ 的抑制剂(例如,利纳西普、卡那单抗和阿那白滞素;免疫抑制剂(例如,甲氨蝶呤、巯基嘌呤、环磷酰胺)、代谢紊乱药物、糖

皮质激素、非甾体抗炎药、Gasdermin D抑制剂(例如,死磺胺);Cox-2特异性抑制剂、TNF- $\alpha$ 结合蛋白(例如,英夫利西单抗、依那西普)、干扰素-13、干扰素、白细胞介素-2、抗组胺药、 $\beta$ -激动剂、BTK抑制剂、抗胆碱、抗癌药;抗病毒药物,例如:瑞德西韦、洛匹那韦/利托那韦、法匹拉韦、莫诺拉韦、达菲;抗疟疾药,例如:氯喹、羟基氯喹;或其适合的药学上可接受的盐。与以下组合使用的进一步实例也可以与式(11)的化合物组合用于治疗冷吡啉相关周期性综合征(CAPS):非酒精性脂肪性肝炎(NASH)和纤维化药物;抗癌药;抗生素,例如阿奇霉素;激素、芳香化酶抑制剂、秋水仙碱、抗凝剂、抗体、细胞因子、抗IL6药物;抗寄生虫药;疫苗;干扰素;药物偶联物;最初为SARS开发的药物(ACE2蛋白诱饵);静脉注射维生素C;丝裂原活化蛋白激酶信号传导抑制剂(ex:BAY 43-9006);Syk抑制剂;mTOR抑制剂;抗体(利妥昔单抗);以及BCR/ABL拮抗剂。

[0185] 在实施方案中,本发明提供用于治疗冷吡啉相关周期性综合征(CAPS)的包含式(11)化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物,其中式(11)化合物或其药学上可接受的盐的有效量可以选自1mg至500mg;优选地1mg至250mg,更优选地1mg至150mg。

[0186] 在另一实施方案中,本发明进一步公开了所述式(11)化合物或其适合的药物组合物用于治疗冷吡啉相关周期性综合征(CAPS)的用途。

[0187] 在另一实施方案中,本发明提供式(11)化合物的用途,其中该化合物以选自1mg至500mg、优选地选自1mg至250mg、更优选地选自1mg至150mg的每日剂量范围施用。

[0188] 在另一优选实施方案中,本发明提供了使用式(11)化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物治疗冷吡啉相关周期性综合征(CAPS)的方法。在优选实施方案中,使用式(11)化合物或其药物组合物治疗冷吡啉相关周期性综合征(CAPS)的方法。

[0189] 在本发明的另一个优选的实施方案中,提供制备式(11)化合物的稳定药物组合物的方法。

[0190] 可以通过本领域技术人员已知的技术通过干式混合、湿法造粒或干法造粒方法制备稳定的药物组合物。因此,例如,

[0191] 在湿法造粒工艺中,将药物与一种或多种药用赋形剂混合,并如前所述用合适的结合溶液造粒,以形成湿颗粒,将湿颗粒干燥并任选地过筛。将干燥的颗粒与一种或多种其他地方描述的合适赋形剂混合,然后压缩成片剂或填充至胶囊中。

[0192] 在干式混合工艺中,将药物与所需的所有药用赋形剂混合。将共混物与一种或多种其他地方描述的合适赋形剂混合,然后将最终共混物压制成片剂或填充至胶囊中。

[0193] 在干法造粒工艺中,将药物与一种或多种药用赋形剂混合,并压缩成丸,并且使这些丸通过所需的筛。将过筛的颗粒与一种或多种其他地方描述的合适赋形剂混合,然后压缩成片剂或填充至胶囊中。

[0194] 在制剂中使用的一种或多种溶剂或媒介物选自水、丙酮、氯仿、二氯甲烷、乙醇、乙酸乙酯、甲醇、异丙醇及其组合和本领域普通技术人员已知的其它此类材料。

[0195] 在实施方案中,本发明中描述的药学上可接受的赋形剂选自稀释剂、载体、粘合剂、崩解剂、润滑剂、表面活性剂等中的至少一种。

[0196] 稀释剂包括但不限于乳糖一水合物、选自尤特奇(Eudragit)的聚甲基丙烯酸酯、氯化钾、磺丁基醚 $\beta$ -环糊精、氯化钠和喷雾干燥的乳糖,其组合和本领域普通技术人员已知的其它此类材料。

[0197] 载体包括但不限于乳糖、白糖、氯化钠、葡萄糖、尿素、淀粉、碳酸钙和高岭土、结晶纤维素和硅酸,其组合和本领域普通技术人员已知的其它此类材料。

[0198] 粘合剂包括但不限于选自卡波普(carbopol)的卡波姆、结冷胶、阿拉伯树胶、氢化植物油,选自尤特奇的聚甲基丙烯酸酯、黄原胶、乳糖和玉米醇溶蛋白,其组合以及本领域普通技术人员已知的其它此类材料。

[0199] 崩解剂包括但不限于碳酸氢盐、甲壳素、结冷胶、波拉克林钾和多库酯钠,其组合和本领域普通技术人员已知的其它此类材料。

[0200] 使用的润滑剂包括但不限于山嵛酸甘油酯、氢化植物油、硬脂酰富马酸钠和肉豆蔻酸,其组合和本领域普通技术人员已知的其它此类材料。

[0201] 表面活性剂包括但不限于选自烷基聚葡萄糖苷、椰油酰胺DEA、椰油酰胺MBA、椰油酰胺TEA、癸基麦芽糖苷和辛基葡萄糖苷的非离子表面活性剂;选自花生酸(arachnidan acid)和花生四烯酸的阴离子表面活性剂;选自十六烷基三甲基溴化铵和氯化十六烷基吡啶的阳离子表面活性剂;其组合和本领域普通技术人员已知的其它此类材料。

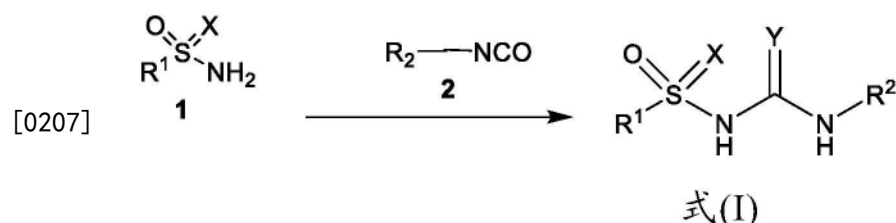
[0202] 用于制备的一般方法

[0203] 本发明的新化合物可以使用以下描述的反应和技术,以及有机合成领域技术人员已知的常规技术或本领域技术人员所理解的其变化形式来制备。

[0204] 反应可以在适于所用试剂和材料且适于受影响进行转化的溶剂中进行。优选的方法包括但不限于以下描述的那些方法,其中所有符号如前文所定义,除非以下另有定义。

[0205] 通式(I)的化合物可以如以下方案中所述连同在本领域技术人员的范围内适当的修改/变化来制备。

[0206] 方案1



[0208] 其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、X和Y中的每一个如先前所定义。可以通过本领域技术人员熟悉的各种方法使用报道的步骤制备化合物1和化合物2。在合适的条件下,在碱(如氢化钠)和合适的溶剂的存在下,用异氰酸酯衍生物(2)处理化合物(1),得到式(I)的化合物。

[0209] 进行如以上所述的方法步骤所需的具体反应条件、溶剂和其它参数都在本领域技术人员的能力范围内。

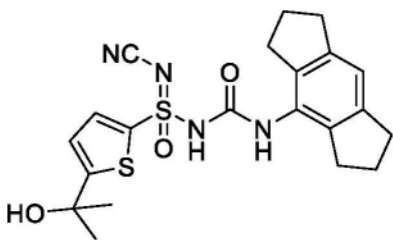
[0210] 通过描述实施本发明的优选方式的以下非限制性实施例进一步说明本发明。这些不以任何方式限制本发明的范围。

[0211] 实施例中给出的 $^1\text{H}$  NMR光谱数据(见下文)使用400MHz光谱仪(Bruker AVANCE-400)记录并以 $\delta$ 标度报告。除非另有说明,用于NMR的溶剂是 $\text{CDCl}_3$ ,使用TMS作为内标。

[0212] 实施例-1

[0213] N'-氰基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺

[0214]

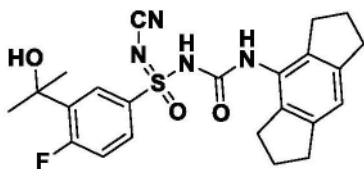


[0215]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 7.95 (bs, 1H), 7.23 (d,  $J$  = 4.0Hz, 1H), 6.82 (d,  $J$  = 4.0Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 2.77 (t,  $J$  = 7.2Hz, 4H), 2.68-2.65 (m, 4H), 1.94 (qui,  $J$  = 7.2Hz, 4H), 1.49 (s, 6H); MS (ESI):  $m/z$  (%) = 445.10 (100%) ( $M+H$ ) $^+$ , 443.10 (100%) ( $M-H$ ).

[0216] 实施例2

[0217] N'-氰基-4-氟-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-3-(2-羟基丙-2-基)苯磺酰亚胺酰胺

[0218]

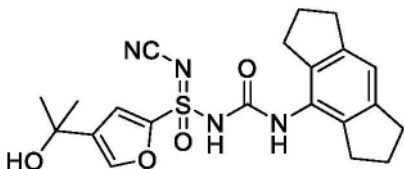


[0219]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO):  $\delta$  = 8.13 (dd,  $J$  = 2.4Hz,  $J$  = 7.6Hz, 1H), 8.00 (bs, 1H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 2.76-2.60 (m, 8H), 1.95-1.85 (m, 4H), 1.50 (s, 3H), 1.48 (s, 3H); MS (ESI):  $m/z$  (%) = 456.88 (100%) ( $M+H$ ) $^+$ .

[0220] 实施例-3

[0221] N'-氰基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)呋喃-2-磺酰亚胺酰胺

[0222]

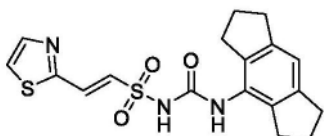


[0223]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 8.10 (bs, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 2.77 (t,  $J$  = 7.2Hz, 4H), 2.68 (t,  $J$  = 7.2Hz, 4H), 1.94 (qui,  $J$  = 7.2Hz, 4H), 1.38 (s, 6H); MS (ESI):  $m/z$  (%) = 429.20 (100%) ( $M+H$ ) $^+$ , 427.30 (100%) ( $M-H$ ).

[0224] 实施例4

[0225] (E)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2-(噻唑-2-基)乙烯磺酰胺

[0226]

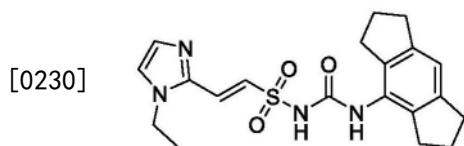


[0227]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ , D2O-X):  $\delta$  = 10.7 (br, s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.05 (d,  $J$  = 2.8Hz, 1H), 8.02 (d,  $J$  = 2.8Hz, 1H), 7.74 (d,  $J$  = 15.2Hz, 1H), 7.58 (d,  $J$  = 15.2Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 2.79 (t,  $J$  = 7.2Hz, 4H), 2.66 (t,  $J$  = 6.8Hz, 4H), 1.98-1.91 (m, 4H); MS (ESI):  $m/z$

(%) = 389.92 (100%) (M+H)<sup>+</sup>, 411.90 (20%) (M+Na)<sup>+</sup>.

[0228] 实施例5

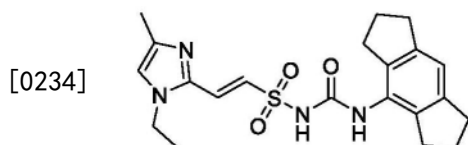
[0229] (E)-2-(1-乙基-1H-咪唑-2-基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)乙烯磺酰胺



[0231] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ = 10.55 (bs, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.29 (d, J = 14.8Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.16 (q, J = 7.2Hz, 2H), 2.82-2.78 (m, 4H), 2.67-2.64 (m, 4H), 1.98-1.91 (m, 4H), 4.16 (t, J = 7.2Hz, 3H); MS (ESI): m/z (%) = 401.15 (100%) (M+H)<sup>+</sup>; 423.15 (50%) (M+Na)<sup>+</sup>.

[0232] 实施例6

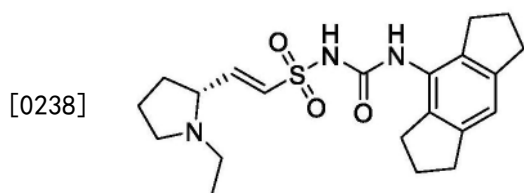
[0233] (E)-2-(1-乙基-4-甲基-1H-咪唑-2-基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)乙烯磺酰胺



[0235] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 10.55 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.36 (d, J = 14.8Hz, 1H), 7.21 (d, J = 14.8Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.08 (q, J = 7.2Hz, 2H), 2.80 (t, J = 7.2Hz, 4H), 2.66 (t, J = 7.2Hz, 4H), 2.12 (s, 3H), 1.98-1.91 (m, 4H), 1.27 (d, J = 7.2Hz, 3H); MS (ESI): m/z (%) = 415.18 (100%) (M+H)<sup>+</sup>.

[0236] 实施例-7

[0237] (R,E)-2-(1-乙基吡咯烷-2-基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-乙磺酰胺

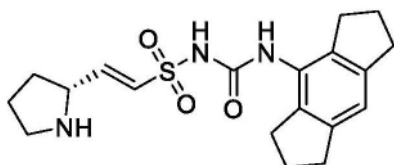


[0239] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8.03 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.87 (d, J = 14.8Hz, 1H), 6.60-6.54 (m, 1H), 3.27-3.16 (m, 3H), 2.80 (t, J = 7.2Hz, 4H), 2.67 (t, J = 7.2Hz, 4H), 2.35-2.33 (m, 2H), 2.09-1.94 (m, 6H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.03 (t, J = 7.2Hz, 3H); MS (ESI): m/z (%) = 404.20 (100%) (M+H)<sup>+</sup>.

[0240] 实施例-8

[0241] (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2-(吡咯烷-2-基)乙烯-1-磺酰胺

[0242]

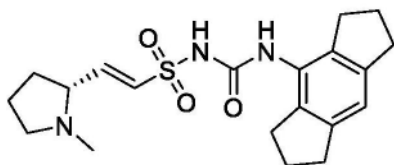


[0243]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =9.71 (brs, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.95 (d,  $J$ =15.2Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.36 (dd,  $J$ =7.2Hz,  $J$ =15.2Hz, 1H), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.18-3.03 (m, 2H), 2.77 (t,  $J$ =7.2Hz, 4H), 2.70 (t,  $J$ =7.2Hz, 4H), 2.14-2.07 (m, 4H), 2.03-1.80 (m, 6H), 1.70-1.60 (m, 1H); MS (ESI):  $m/z$  (%) = 376.10 (100%) ( $M+H$ ) $^+$ , 374.05 (100%) ( $M-1$ ).

[0244] 实施例-9

[0245] (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙烯-1-磺酰胺

[0246]

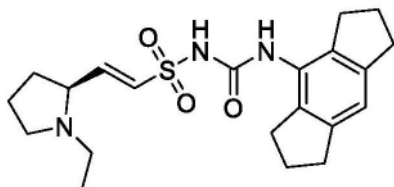


[0247]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =10.53 (brs, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.84 (d,  $J$ =15.2Hz, 1H), 6.53 (dd,  $J$ =7.6Hz,  $J$ =15.2Hz, 1H), 3.13-3.04 (m, 1H), 3.05-2.92 (m, 1H), 2.80 (t,  $J$ =7.2Hz, 4H), 2.67 (t,  $J$ =7.2Hz, 4H), 2.33-2.28 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.05-1.91 (m, 5H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.59-1.54 (m, 1H); MS (ESI):  $m/z$  (%) = 390.17 (100%) ( $M+H$ ) $^+$ , 388.07 (30%) ( $M-1$ ).

[0248] 实施例-10

[0249] (S,E)-2-(1-乙基吡咯烷-2-基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-乙磺酰胺

[0250]

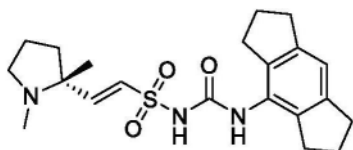


[0251]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =8.03 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.87 (d,  $J$ =14.8Hz, 1H), 6.60-6.54 (m, 1H), 3.27-3.16 (m, 3H), 2.80 (t,  $J$ =7.2Hz, 4H), 2.67 (t,  $J$ =7.2Hz, 4H), 2.35-2.33 (m, 2H), 2.09-1.94 (m, 6H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.03 (t,  $J$ =7.2Hz, 3H); MS (ESI):  $m/z$  (%) = 404.20 (100%) ( $M+H$ ) $^+$ .

[0252] 实施例-11

[0253] (R,E)-2-(1,2-二甲基吡咯烷-2-基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)乙烯-1-磺酰胺

[0254]



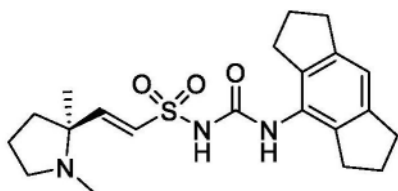
[0255]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =8.04 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.74 (d,  $J$ =15.6Hz, 1H),

6.65 (d,  $J=15.2\text{Hz}$ , 1H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.80 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 4H), 2.67 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 4H), 2.19 (s, 3H), 1.99-1.91 (m, 5H), 1.80-1.69 (m, 4H), 1.13 (s, 3H), MS (ESI):  $m/z$  (%) = 404.16 (100%) ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[0256] 实施例-12

[0257] (S,E)-2-(1,2-二甲基吡咯烷-2-基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)乙烯-1-磺酰胺

[0258]

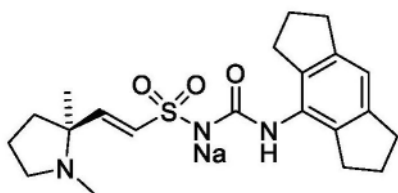


[0259] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 8.04 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.73 (d,  $J=15.2\text{Hz}$ , 1H), 6.65 (d,  $J=15.2\text{Hz}$ , 1H), 2.80 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 4H), 2.68 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 4H), 2.20 (s, 3H), 1.96 (m, 4H), 1.72 (m, 4H), 1.13 (s, 3H); MS (ESI):  $m/z$  (%) = 404.25 (100%) ( $M+1$ ).

[0260] 实施例-13

[0261] (S,E)-((2-(1,2-二甲基吡咯烷-2-基)乙烯基)磺酰基)((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)酰胺钠

[0262]

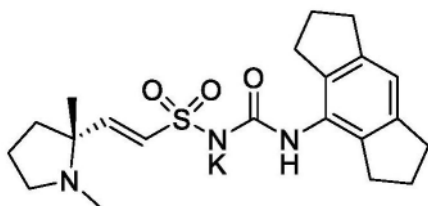


[0263] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 7.33 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.56 (d,  $J=15.2\text{Hz}$ , 1H), 6.16 (d,  $J=16\text{Hz}$ , 1H), 2.76 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 4H), 2.69 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 4H), 2.62 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.90 (m, 4H), 1.72 (m, 4H), 1.60 (m, 3H), 1.01 (s, 3H); MS (ESI):  $m/z$  (%) = 404.20 (100%) ( $M+1$ ).

[0264] 实施例-14

[0265] (R,E)-((2-(1,2-二甲基吡咯烷-2-基)乙烯基)磺酰基)((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)酰胺钾

[0266]



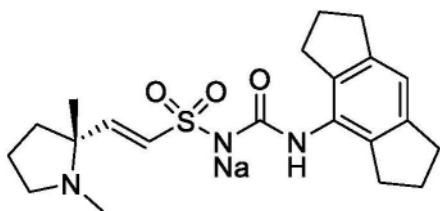
[0267] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 7.33 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.58 (d,  $J=15.6\text{Hz}$ , 1H), 6.18 (d,  $J=15.6\text{Hz}$ , 1H), 2.77-2.72 (m, 5H), 2.69 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 4H), 2.64-2.58 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.90 (quin,  $J=7.6\text{Hz}$ , 4H), 1.75-1.70 (m, 3H), 1.62-1.60 (m, 1H), 1.01 (s, 3H); MS (ESI):  $m/z$  (%) = 404.21 (100%) ( $M-K$ )<sup>+</sup>.

[0268] 实施例-15

[0269] (R,E)-((2-(1,2-二甲基吡咯烷-2-基)乙烯基)磺酰基)((1,2,3,5,6,7-六氢-s-

引达省-4-基)氨基甲酰基)酰胺钠

[0270]

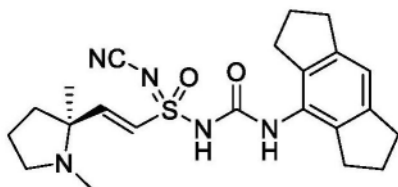


[0271]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 7.36 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.57 (d,  $J$  = 15.6Hz, 1H), 6.19 (d,  $J$  = 15.6Hz, 1H), 2.76 (t,  $J$  = 7.2Hz, 5H), 2.69 (t,  $J$  = 7.2Hz, 4H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.91 (quin,  $J$  = 7.6Hz, 4H), 1.74-1.68 (m, 3H), 1.62-1.60 (m, 1H), 1.01 (s, 3H); MS (ESI):  $m/z$  (%) = 404.17 (100%) ( $M$ -Na) $^+$ .

[0272] 实施例-16

[0273] (E)-N'-氰基-2-((S)-1,2-二甲基吡咯烷-2-基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)乙烯-1-磺酰亚胺酰胺

[0274]

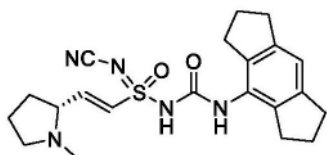


[0275]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 9.94 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 6.97 (d,  $J$  = 16.0Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.56-6.48 (m, 1H), 3.58 (br s, 1H), 3.24-3.12 (m, 1H), 2.77 (t,  $J$  = 7.2Hz, 4H), 2.69 (t,  $J$  = 7.2Hz, 7H), 2.10-1.99 (m, 3H), 1.95-1.88 (m, 5H), 1.53-1.36 (m, 3H); ESI-Q-TOF-MS:  $m/z$  [ $M$ -HCl+H] $^+$  计算值[C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S] $^+$ : 428.2120; 实测值: 428.2052

[0276] 实施例-17

[0277] (E)-N'-氰基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2-((R)-1-甲基吡咯烷-2-基)乙烯-1-磺酰亚胺酰胺

[0278]

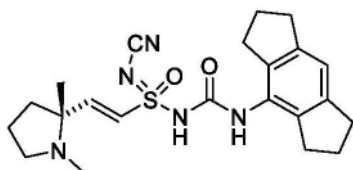


[0279]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 9.82 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.11-7.02 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.43-6.35 (m, 1H), 4.99 (br s, 1H), 3.62-3.61 (m, 1H), 3.09-3.07 (m, 1H), 2.77 (t,  $J$  = 7.2Hz, 7H), 2.70 (t,  $J$  = 7.2Hz, 4H), 2.33-2.27 (m, 1H), 2.1-1.88 (m, 7H); MS (TOF):  $m/z$  (%) = 414.1897 (100%) ( $M$ +H) $^+$ , 412.1765 (100%) ( $M$ -1) $^-$ .

[0280] 实施例-18

[0281] (E)-N'-氰基-2-((R)-1,2-二甲基吡咯烷-2-基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)乙烯-1-磺酰亚胺酰胺

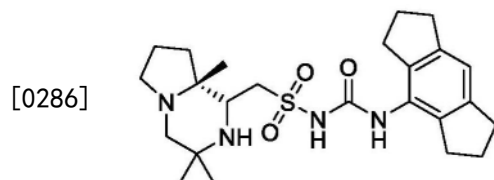
[0282]



[0283]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =9.98 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.94-6.90 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.54-6.51 (m, 1H), 2.77 (t, J=7.2Hz, 5H), 2.70 (t, J=7.2Hz, 5H), 2.62 (br s, 3H), 1.99-1.90 (br s, 2H), 1.97-1.93 (m, 6H), 1.48-1.46 (m, 3H); MS (TOF):  $m/z$  (%) = 428.2097 (100%) ( $M+H$ ) $^+$ , 426.1941 (60%) ( $M-1$ ) $^-$ .

[0284] 实施例-19

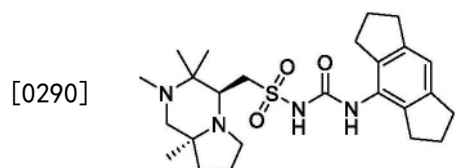
[0285] N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1-((1S,8aR)-3,3,8a-三甲基八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-基)甲磺酰胺



[0287]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =7.92 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.42-3.26 (m, 5H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.89-2.80 (m, 1H), 2.89-2.80 (m, 1H), 2.77 (t, J=7.2Hz, 4H), 2.73-2.67 (m, 4H), 2.58-2.44 (m, 1H), 2.38-2.33 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 4H), 1.69-1.61 (m, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.78 (s, 3H); MS (TOF):  $m/z$  (%) = 461.2537 (100%) ( $M+H$ ) $^+$ .

[0288] 实施例-20

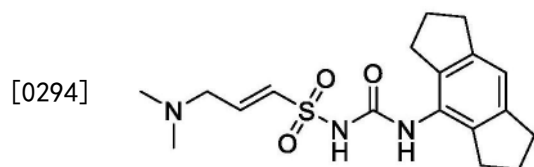
[0289] N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1-((4S,8aS)-2,3,3,8a-四甲基八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-4-基)甲磺酰胺



[0291]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =8.03 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.52-3.48 (m, 2H), 3.18-3.09 (m, 1H), 3.09-3.01 (m, 1H), 3.00-2.88 (m, 1H), 2.81 (t, J=7.2Hz, 4H), 2.70 (t, J=7.2Hz, 4H), 2.36-2.33 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.01-1.93 (m, 4H), 1.76-1.69 (m, 1H), 1.67-1.54 (m, 3H), 1.01-1.04 (m, 6H), 0.86 (s, 3H); MS (TOF):  $m/z$  (%) = 475.2709 (100%) ( $M+H$ ) $^+$ , 473.2593 (20%) ( $M-1$ ) $^-$ .

[0292] 实施例-21

[0293] (E)-3-(二甲基氨基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)丙-1-烯-1-磺酰胺

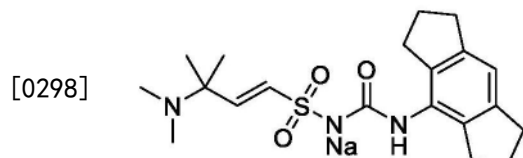


[0295]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =10.22 (brs, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.86 (d, J=15.2Hz, 1H), 6.62-6.55 (m, 1H), 3.27 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.79 (t, J=7.2Hz, 4H), 2.67 (t, J=7.2Hz, 4H), 2.30 (s, 6H), 1.99-1.91 (m, 4H); MS (ESI):  $m/z$  (%) = 364.1513 (100%) ( $M+H$ ) $^+$ .

[0296] 实施例-22

[0297] (E)-((3-(二甲基氨基)-3-甲基丁-1-烯-1-基)磺酰基)((1,2,3,5,6,7-六氢-s-

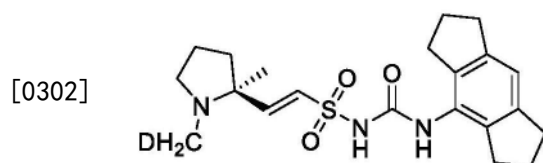
引达省-4-基)氨基甲酰基)磺胺钠



[0299]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 7.36 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.51 (d,  $J$  = 15.6Hz, 1H), 6.23 (d,  $J$  = 15.6Hz, 1H), 2.76 (t,  $J$  = 7.2Hz, 4H), 2.69 (t,  $J$  = 7.2Hz, 4H), 2.11 (s, 1H), 1.94-1.87 (m, 4H), 1.06 (s, 6H); MS (TOF):  $m/z$  (%) = 392.1987 (100%)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 390.1841 (20%)  $[\text{M}-1]^-$ .

### [0300] 实施例-23

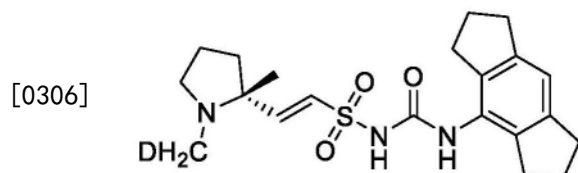
[0301] (S,E)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-甲基-1-(甲基-d)吡咯烷-2-基)乙烯-1-磺酰胺



[0303]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 7.93 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.71 (d,  $J$  = 15.2Hz, 1H), 6.60 (d,  $J$  = 15.6Hz, 1H), 2.85-2.83 (m, 1H), 2.80 (t,  $J$  = 7.2Hz, 4H), 2.73-2.71 (m, 1H), 2.67 (t,  $J$  = 7.2Hz, 4H), 2.15 (s, 2H), 1.95 (quin,  $J$  = 7.2Hz, 4H), 1.81-1.69 (m, 4H), 1.10 (s, 3H). ESI-Q-TOF-MS:  $m/z$  405.2268 (100%)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 403.1901 (100%)  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

### [0304] 实施例-24

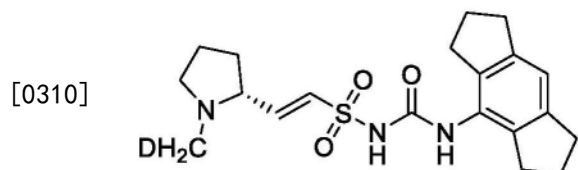
[0305] (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-甲基-1-(甲基-d)吡咯烷-2-基)乙烯-1-磺酰胺



[0307]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 7.94 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.72 (d,  $J$  = 15.2Hz, 1H), 6.61 (d,  $J$  = 15.2Hz, 1H), 2.88-2.83 (m, 1H), 2.80 (t,  $J$  = 7.2Hz, 4H), 2.75-2.71 (m, 1H), 2.67 (t,  $J$  = 7.2Hz, 4H), 2.15 (s, 2H), 1.95 (quin,  $J$  = 7.2Hz, 4H), 1.82-1.69 (m, 4H), 1.11 (s, 3H). ESI-Q-TOF-MS:  $m/z$  405.2104 (100%)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 403.1915 (100%)  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

### [0308] 实施例-25

[0309] (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2-(1-(甲基-d)吡咯烷-2-基)乙烯-1-磺酰胺



[0311]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 10.5 (br s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.86 (d,  $J$

=15.2Hz, 1H), 6.56 (dd,  $J_1=7.6\text{Hz}$ ,  $J_2=15.2\text{Hz}$ , 1H), 3.12-3.06 (m, 2H), 2.80 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 4H), 2.67 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 4H), 2.38-2.32 (m, 1H), 2.25 (s, 2H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.95 (quin,  $J=7.2\text{Hz}$ , 4H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.63-1.54 (m, 1H), ESI-Q-TOF-MS:  $m/z$  391.1956 (100%)  $[M+H]^+$ , 389.1756 (100%)  $[M-H]^-$ .

[0312] 评估在健康志愿者中和对CAPS突变的效力的体外研究:

[0313] 化合物11是一种强效NLRP3炎症小体抑制剂,其阻断来自激活的THP-1细胞、hPBMC (人外周血单核细胞) 和用LPS (脂多糖) 和ATP (三磷酸腺苷) 处理的全血的IL-1 $\beta$ 和IL-18分泌。对于全血测定,按照伦理委员会批准的方案,从健康志愿者采集人外周静脉血。将全血分布在96孔板中,并用LPS (500ng/mL) 预处理4小时。在无血清培养基存在下加入不同浓度的化合物11。用ATP (5mM) 诱导NLRP3炎症小体1小时。在1小时结束时收集上清液,并使用ELISA方法测定释放的IL-1 $\beta$ 。绘制细胞因子水平的抑制,获得半数最大抑制浓度。

[0314] 表1:化合物11对来自健康志愿者的PBMC中NLRP3介导的IL-1 $\beta$ 释放的半数最大抑制浓度

|        |              |                                     |
|--------|--------------|-------------------------------------|
| [0315] | 全血检测 (正常志愿者) | IC <sub>50</sub> (nM) 平均值 $\pm$ SD* |
|        | 化合物11        | 186 $\pm$ 32                        |

[0316] \*三名健康志愿者的平均数据

[0317] 体外药效学评价

[0318] 在体外药效学评价中,给药后在特定时间间隔抽取血液,并使用LPS和ATP诱导NLRP3。SAD和MAD研究中观察到测试的所有剂量对IL-1 $\beta$ 分泌的抑制率均超过90%。ED<sub>90</sub>达到低于400ng/mL。

[0319] 为了检验化合物11在CAPS条件下的效力,首先针对不同的CAPS突变测试化合物11的效力。当在正常志愿者中用LPS和ATP诱导或在CAPS患者志愿者中仅用LPS诱导时,含有单核细胞的人PBMC表达NLRP3。采用梯度法从志愿者分离人外周血单个核细胞 (hPBMC)。在用LPS和/或ATP激活之前,将hPBMC悬浮在完全生长培养基中并铺板过夜。得到化合物11对用各自的刺激物激活并且随后用化合物11处理的正常志愿者PBMC和CAPS患者PBMC的半数最大抑制浓度。化合物11在分离自健康志愿者的PBMC中显示出3.0-6.0nM的IC<sub>50</sub>。当在5种不同的CAPS患者志愿者PBMC中测试时,化合物11显示出2.2nM至31.3nM的效力。有趣的是,化合物11的效力优于已发表的MCC950的报告,MCC950是其中在类似的突变家族中效力较低的竞争分子。在A439V突变中正面交锋,化合物11为15.1nM和31.3nM,MCC950显示IC<sub>50</sub> $\geq$ 100nM。(Wellcome Open Research 2020,5:247)

[0320] 表2:化合物11对来自健康志愿者和CAPS志愿者的PBMC中NLRP3介导的IL-1 $\beta$ 释放的半数最大抑制浓度

| [0321] | 化合物11            | 健康志愿者       | CAPS 患者志愿者 |       |        |        |        |
|--------|------------------|-------------|------------|-------|--------|--------|--------|
|        | NLRP3 突变         | WT(野生型)     | A441V      | E692K | A439V  | A441V  | A439V  |
|        | IC <sub>50</sub> | 3.0-6.0 nM* | 2.7 nM     | 2.2nM | 15.1nM | 30.3nM | 31.3nM |

[0322] \*来自正常志愿者(NLRP3 WT)的PBMC用10ng LPS和5mM ATP刺激以激活炎症小体复合物,并测量分泌的IL-1 $\beta$ 。来自CAPS患者志愿者(NLRP3突变体)的PBMC用100ng LPS刺激以激活炎症小体复合物,并测量分泌的IL-1 $\beta$ 。

[0323] 在1期单次递增剂量临床研究中,化合物11在健康志愿者的血浆水平中显示出良好的药代动力学特征,具有剂量依赖性调节。在多次递增BID研究中,化合物11也实现了剂量依赖性的稳态水平。

[0324] 总之,在临床前研究和涉及具有野生型NLRP3的人类健康患者的研究中,化合物11在NLRP3介导的IL-1 $\beta$ 抑制中显示出nM效力,在临床中也显示出完美的转化。有趣的是,其在已证实具有限定获得的NLRP3的功能突变的CAPS患者中在NLRP3介导的IL-1 $\beta$ 抑制方面同样有效。

[0325] 化合物11在健康成人对象中的功效:

[0326] 方案标题:通过口服途径施用的化合物11的1期前瞻性研究,以研究在健康成人对象中的安全性、耐受性、药代动力学和药效学。

[0327] 目标:

[0328] 主要目标:

[0329] • 评估向健康对象施用的化合物11的安全性和耐受性。

[0330] 次要目标:

[0331] • 表征化合物11当以单次口服剂量施用至健康对象时的药代动力学。

[0332] • 评估化合物11在健康对象中的药效学特性。

[0333] 探索性:

[0334] • 分析和鉴定/量化在血浆和尿液中化合物11的独特代谢物。

[0335] • 评估化合物11在健康对象中的任何其他药效学特性。

[0336] 安全性标准:

[0337] • 记录生命体征,如体温、血压、呼吸速率、SpO<sub>2</sub>和桡动脉脉搏。

[0338] • 临床检查,包括一般检查以及全身检查(心血管系统(CVS)、呼吸系统(RS)、胃肠系统(GI)、中枢神经系统(CNS))

[0339] • ECG评估

[0340] • 临床实验室测试(即血液学、血清生物化学、尿液分析和血清学)

[0341] • 记录所有入选对象的不良事件(AE)的频率和严重程度。所有AE均使用以下进行分类:

[0342] ■ 因果关系

[0343] ■ 严重程度

[0344] ■严重性

[0345] 方法学:

[0346] 这是非盲 (open label) 研究,旨在评估向健康对象单次口服剂量施用化合物11后的安全性、耐受性、药代动力学 (PK) 和药效学 (PD)。

[0347] 在该研究中,每组包含六名对象,以递增的方式给予单次口服剂量的化合物11。最初,多达3个组 (包括25mg、50mg和100mg剂量) 的18名对象入选并给药。中期分析是在完成三个组后进行的,并提交给中央许可机关 (Central Licensing Authority)。

[0348] • 治疗持续时间:单次给药

[0349] • 如果对象健康,年龄在18岁至55岁 (含),体重指数 (BMI) 在18.5kg/m<sup>2</sup>至30.0kg/m<sup>2</sup> (含两端值) 之间,体重在50kg至100kg (含两端值) 范围内,在筛查和登记时具有正常QTc间期[QTcF≤450ms],同意遵守试验程序,并愿意采取高效避孕措施,则有资格纳入研究。

[0350] • 如果对象在过去3个月内有系统性病症/疾病的病史或存在;具有临床意义的过敏反应、不耐受或过敏的病史;14天内有COVID-19感染史或14天内与确诊的活性COVID-19阳性患者有接触;或者登记后5天内COVID-19检测呈阳性;收缩压大于140mmHg或小于100mmHg或舒张压大于90mmHg或小于60mmHg的对象;脉搏率小于55次/分钟或大于100次/分钟以及方案中定义的其他排除标准,则将其排除在研究之外。

[0351] • 邀请这些对象参与本研究。

[0352] • 根据活性图进行安全性和有效性评估。

[0353] 治疗组对象的编号:共有18名对象入选,即每个组S1 (25mg)、组S2 (50mg) 和组S3 (100mg) 中有6名对象。共有18名对象入选并服用该化合物胶囊。共有17名对象完成了研究。

[0354] 治疗持续时间:对象在28天的筛选期内入选,口服单剂量的化合物11胶囊,并在给药后随访长达48小时。

[0355] 结果

[0356] 在18名入选对象中,有17名对象完成了研究。所有18名对象均为亚洲人,男性对象。总体而言,本研究的平均 (范围) 年龄为37岁 (23至47岁),BMI为23.51kg/m<sup>2</sup> (19.71至28.01kg/m<sup>2</sup>)。在健康对象中,通过口服途径施用的化合物被发现是安全的并且直到100mg单剂量耐受性良好。没有对象因不良事件而退出研究。

[0357] 药代动力学和药代动力学结果

[0358] 药代动力学结果

[0359] 使用单独验证的LC-MS/MS测定法分析血浆和尿液样品以估计化合物。对浓度-时间数据进行药代动力学参数评估。

[0360] 组S1 (25mg剂量)

[0361] 总共6名健康男性对象接受了25mg剂量的化合物11。

[0362] 注:组S1中的1名对象撤回了他的同意并退出了研究。因此,该对象未用于药代动力学评估。

[0363] 药代动力学评估表明,该药物经口服吸收良好,达到最大血浆浓度的中值时间,即中值T<sub>max</sub>为1.500hr,在0.500hrs至2.000hrs范围内。平均消除半衰期为6.526±0.67hrs。平均C<sub>max</sub>和AUC<sub>0-t</sub>分别为3.393±0.72μg/mL和26.967±0.39hr\*μg/mL。平均血浆清除率为0.922±0.01L/hr,平均分布体积为8681.147±929.14mL。未改变的化合物的平均累积尿回

收百分比为93.26%。

[0364] 组S2 (50mg剂量)

[0365] 总共6名健康男性对象接受了50mg剂量的化合物11。

[0366] 药代动力学评估表明,该药物经口服吸收良好,达到最大血浆浓度的中值时间,即中值T<sub>max</sub>为1.000hr,在0.500hrs至2.000hrs范围内。平均消除半衰期为 $5.818 \pm 0.47$ hrs。平均C<sub>max</sub>和AUC<sub>0-t</sub>分别为 $5.724 \pm 0.52$ μg/mL和 $40.838 \pm 7.20$ hr\*μg/mL。平均血浆清除率为 $1.238 \pm 0.22$ L/hr,并且平均分布体积为 $10285.52 \pm 1174.32$ mL。未改变的化合物的平均累积尿液回收百分比为69.09%。

[0367] 组S3 (100mg剂量)

[0368] 总共6名健康男性对象接受了100mg剂量的化合物11。

[0369] 药代动力学评估表明,该药物经口服吸收良好,达到最大血浆浓度的中值时间,即中值T<sub>max</sub>为1.000hr,在0.500hrs至1.500hrs的范围内。平均消除半衰期为 $6.275 \pm 0.65$ hrs。平均C<sub>max</sub>和AUC<sub>0-t</sub>分别为 $11.489 \pm 1.01$ μg/mL和 $92.302 \pm 14.90$ hr\*μg/mL。平均血浆清除率为 $1.099 \pm 0.15$ L/hr,平均分布体积为 $9847.576 \pm 825.72$ mL。未改变的化合物的平均累积尿回收百分比为76.63%。

[0370] 总体而言,化合物11表现出从胃肠道快速口服吸收,在1.0至1.5小时达到最大浓度。从25mg至100mg剂量观察到化合物11的暴露 (C<sub>max</sub>&AUC) 的剂量相关增加。三种剂量的平均消除半衰期为约6.0-6.5h。大部分未改变的化合物11被回收在尿液中,这表明肾脏是化合物排泄的主要途径。

[0371] 药效学结果

[0372] 在给药前、3小时、6小时、12小时和24小时分离的血液用LPS和ATP体外激活,并在LPS/ATP处理和未处理的全血中测量分泌的IL-1β和IL18。

[0373] 按处理和时间点总结校正后的IL-1β全血浓度的描述性统计 (n、平均值、标准差)。BLQ水平设置为0。校正后的IL-1β全血浓度由以下得出: (处理样品中的IL-1β浓度-未处理样品中的IL-1β浓度)。

[0374] IL-1β抑制的百分比计算为:  $[(\text{给药前的处理浓度} - \text{给药前的未处理浓度}) - (\text{Rx时间点的处理浓度} - \text{Rx时间点的未处理浓度})] / (\text{给药前的处理浓度} - \text{给药前的未处理浓度}) * 100\%$ 。

[0375] 所有17名对象在施用化合物11后均显示出超过90%的IL-1β抑制。单剂量25mg、50mg和100mg的化合物11分别在给药后6小时、12小时和24小时显示出高于90%的体外IL-1β抑制。