



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 109071535 B

(45) 授权公告日 2021.10.08

(21) 申请号 201780024285.4

(22) 申请日 2017.04.19

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 109071535 A

(43) 申请公布日 2018.12.21

(30) 优先权数据
62/324,626 2016.04.19 US
62/460,519 2017.02.17 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2018.10.18

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2017/028384 2017.04.19

(87) PCT国际申请的公布数据
W02017/184746 EN 2017.10.26

(73) 专利权人 先天肿瘤免疫公司
地址 美国新泽西州

(72) 发明人 G·格利克 S·古什 W·R·鲁什
E·J·奥哈瓦

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
11247

代理人 安佩东 黄革生

(51) Int.Cl.
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(56) 对比文件
W0 2006091394 A2, 2006.08.31
W0 2005123079 A2, 2005.12.29
W0 2006098852 A2, 2006.09.21
W0 2006009832 A1, 2006.01.26
CN 1842336 A, 2006.10.04
ACS.RN:1027225-83-7.《STN Registry 数据库》.2008,CAS RN:1027225-83-7.

审查员 蒋薇薇

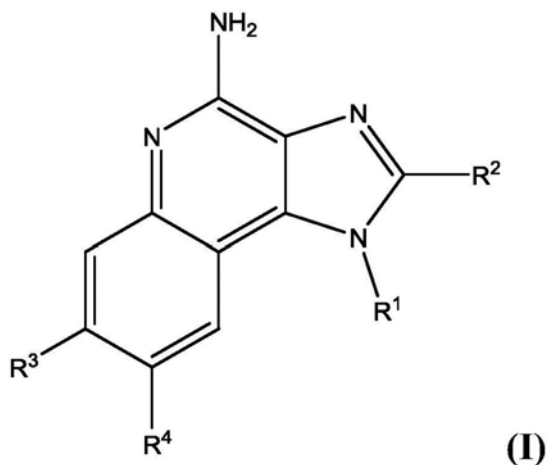
权利要求书4页 说明书76页

(54) 发明名称
NLRP3调节剂

(57) 摘要

本公开内容的特征在于调节(例如,激动或部分激动)NLRP3的化学实体(例如,化合物或化合物的药学上可接受的盐、和/或水合物、和/或共晶、和/或药物组合),其可用于例如在个体(例如,人)中治疗其中NLRP3活性的降低促成病况、疾病或病症(例如,癌症)的病理学和/或症状和/或进展的病况、疾病或病症(例如,与受抑制或受损的NLRP3信号传导相关的病况、疾病或病症)。本公开内容的特征还在于组合物以及使用 and 制造它们的其他方法。

1. 式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐:



其中:

R^1 是 H;

R^2 是:

(i) $Y-R^6$, 其中:

- Y 是直链的 C_{2-6} 亚烷基, 并且
- R^6 是 -OH;

或

(ii) $-(Y^1)_n-Y^2-(Y^3)_p-R^{6'}$, 其中:

- n 是 0;
- p 是 0;
- Y^1 和 Y^3 各自独立地是 C_{1-3} 亚烷基,
- Y^2 是包含 5-6 个环原子的亚杂环烷基, 其中 1 个环原子是 N(R^f), R^f 独立地选自 H、-C(O) C_{1-4} 烷基) 和 -S(O) $_{1-2}$ R^h , 并且

- $R^{6'}$ 是 H;

R^3 和 R^4 之一是氢并且另一个选自: $-C_{1-4}$ 烷基; $-C_{5-8}$ 环烷基; -苯基; 或 -杂芳基, 其中的杂芳基选自吡唑基、吡啶基、噻吩基和嘧啶基, 并且其中的杂芳基任选地被 1-3 个 R^d 取代;

在每次出现时, R^d 独立地是 C_{1-6} 烷基;

在每次出现时, R^h 独立地是 C_{1-6} 烷基。

2. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^3 是非氢取代基并且 R^4 是氢。

3. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^2 是 $Y-R^6$, 其中:

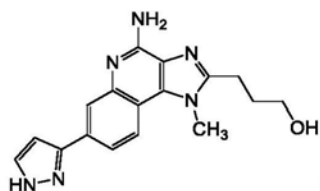
- Y 是直链的 C_{2-6} 亚烷基; 并且
- R^6 是 -OH。

4. 权利要求 3 所述的化合物, 其中 Y 是 C_3 亚烷基。

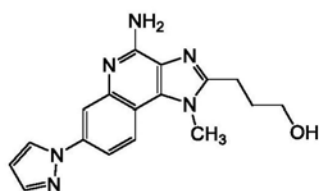
5. 权利要求 1-4 任意一项所述的化合物, 其中 R^3 和 R^4 之一是吡唑基、吡啶基或嘧啶基, 其中各基团任选地被 1-2 个 C_{1-6} 烷基取代; 并且另一个是 H。

6. 权利要求 1-4 任意一项所述的化合物, 其中 R^3 和 R^4 之一是吡唑基, 其任选地被 1-2 个 C_{1-6} 烷基取代; 并且另一个是 H。

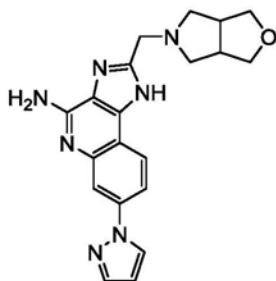
7. 化合物, 选自:



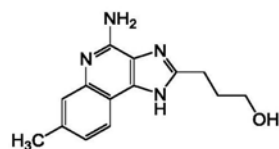
(化合物 107)、



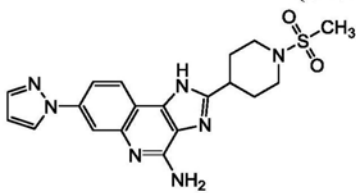
(化合物 108)、



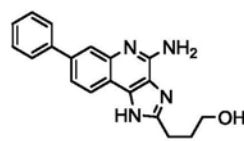
(化合物 109)、



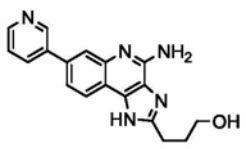
(化合物 111)、



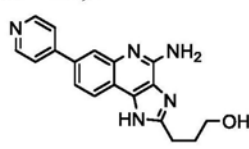
(化合物 114)、



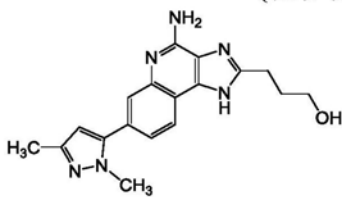
(化合物 145)、



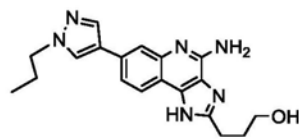
(化合物 147)、



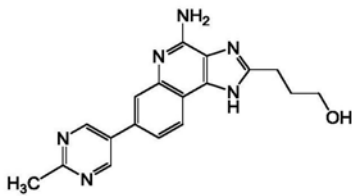
(化合物 149)、



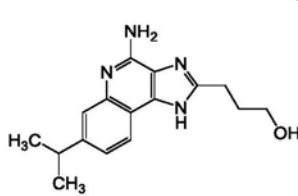
(化合物 151)、



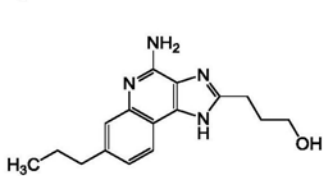
(化合物 153)、



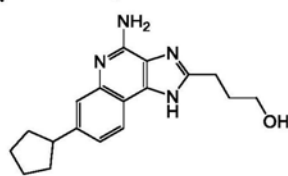
(化合物 155)、



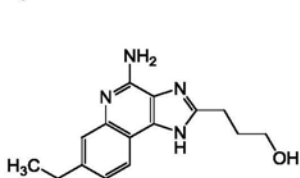
(化合物 159)、



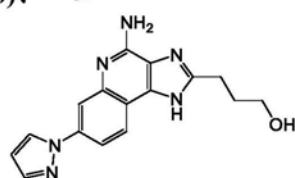
(化合物 160)、



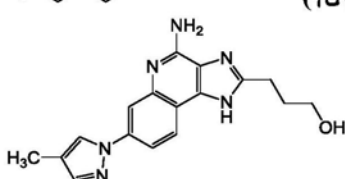
(化合物 161)、



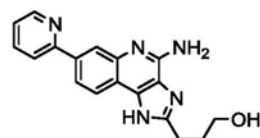
(化合物 162)、



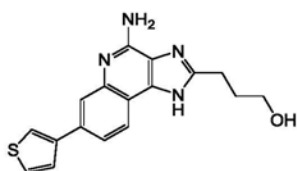
(化合物 178)、



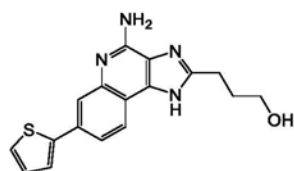
(化合物 181)、



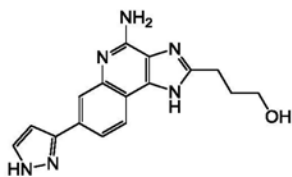
(化合物 185)、



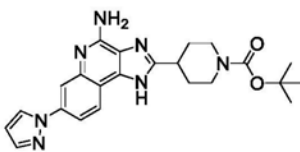
(化合物 186)、



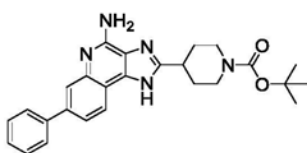
(化合物 187)、



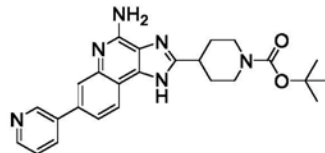
(化合物 189)、



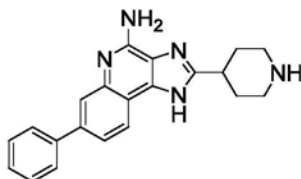
(化合物 218)、



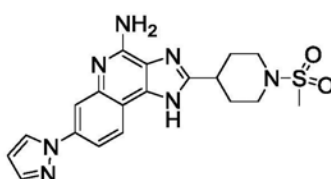
(化合物 219)、



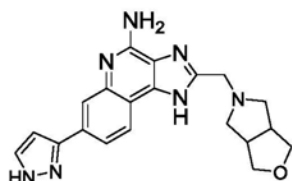
(化合物 221)、



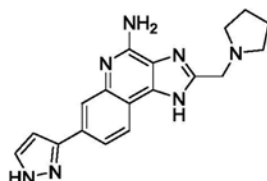
(化合物 222)、



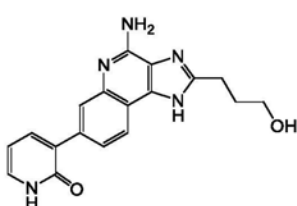
(化合物 223)、



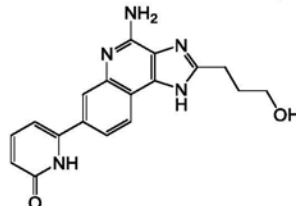
(化合物 232)、



(化合物 233)、



(化合物 238) 和



(化合物 239)

或其可药用盐。

8. 药物组合物,其包含权利要求1-7中任一项所述的化合物或盐和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

9. 权利要求1-7中任一项所述的化合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

10. 权利要求9所述的用途,其中所述癌症选自急性髓性白血病、肾上腺皮质癌、卡波西肉瘤、淋巴瘤、肛门癌、阑尾癌、畸胎瘤/横纹肌样瘤、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脑癌、乳腺癌、支气管肿瘤、类癌瘤、心脏肿瘤、宫颈癌、脊索瘤、慢性淋巴细胞白血病、慢性骨髓增生性肿瘤、结肠癌、结直肠癌、颅咽管瘤、子宫内膜癌、室管膜瘤、食道癌、成感觉神经细胞瘤、尤文肉瘤、眼癌、输卵管癌、胆囊癌、胃肠道类癌瘤、胃肠道间质瘤、生殖细胞瘤、毛细胞白血病、头颈癌、心脏癌、肝癌、下咽癌、胰腺癌、肾癌、喉癌、慢性粒细胞白血病、唇和口腔癌、肺癌、黑色素瘤、Merkel细胞癌、间皮瘤、骨肉瘤、卵巢癌、阴茎癌、咽癌、前列腺癌、直肠癌、唾液腺癌、皮肤癌、小肠癌、软组织肉瘤、睾丸癌、咽喉癌、甲状腺癌、尿道癌、子宫癌、阴道癌和外阴癌。

11. 权利要求10所述的用途,其中所述化合物与一种或多种选自手术、放射疗法、化学疗法、毒素疗法、免疫疗法、冷冻疗法或基因疗法,或其组合的另外的癌症疗法组合施用。

12. 权利要求11所述的用途,其中所述化合物与一种或多种选自下列的另外的化学治疗剂组合施用:烷化剂;抗代谢物;萜类化合物;拓扑异构酶;细胞毒性抗生素;激素;抗体;抗血管生成剂;细胞因子;血栓形成剂;生长抑制剂;驱虫剂;靶向免疫检查点受体的免疫检查点抑制剂。

13. 权利要求11所述的用途,其中所述免疫检查点受体选自CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-1-PD-L1、PD-1-PD-L2、T细胞免疫球蛋白和粘液素3、半乳糖凝集素9-TIM3、磷脂酰丝氨酸-TIM3、淋巴细胞活化基因3蛋白、MHC II类-LAG3、4-1BB-4-1BB配体、OX40-OX40配体、GITR、GITR配体-GITR、CD27、CD70-CD27、TNFRSF25、TNFRSF25-TL1A、CD40L、CD40-CD40配体、HVEM-LIGHT-LTA、HVEM、HVEM-BTLA、HVEM-CD160、HVEM-LIGHT、HVEM-BTLA-CD160、CD80、CD80-PDL-1、PDL2-CD80、CD244、CD48-CD244、ICOS、ICOS-ICOS配体、B7-H3、B7-H4、VISTA、TMIGD2、HHLA2-TMIGD2、Butyrophilins,选自BTNL2、Siglec家族、TIGIT和PVR家族成员、KIR、ILT和LIR、NKG2D和NKG2A、MICA和MICB、CD244、CD28、CD86-CD28、CD86-CTLA、CD80-CD28、磷脂酰丝氨酸、TIM3、磷脂酰丝氨酸-TIM3、SIRPA-CD47、VEGF、神经菌毛素、CD160、CD30和CD155。

14. 权利要求11所述的用途,其中所述化合物与一种或多种选自下列的另外的化学治疗剂组合施用:顺铂、卡铂、氮芥、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、异环磷酰胺、奥沙利铂、硫唑嘌呤、巯嘌呤、长春花生物碱、紫杉烷、喜树碱、安吡啶、依托泊苷、磷酸依托泊苷、替尼泊苷、放线菌素、蒽环霉素、多柔比星、柔红霉素、戊柔比星、伊达比星、表柔比星、博来霉素、光辉霉素、丝裂霉素、亮丙瑞林、戈舍瑞林、曲普瑞林、组氨瑞林、比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特、阿昔单抗、阿达木单抗、阿仑单抗、Atlizumab、巴利昔单抗、贝利木单抗、贝伐单抗、Bretuximab vedotin、卡那津单抗、西妥昔单抗、Ceertolizumab pegol、达珠单抗、地舒单抗、依库珠单抗、依法珠单抗、吉妥珠单抗、戈利木单抗、替伊莫单抗、英夫利昔单抗、易普利姆玛、Muromonab-CD3、那他珠单抗、奥伐木单抗、奥马珠单抗、帕利珠单抗、帕尼单抗、雷珠单抗、利妥昔单抗、托珠单抗、托西莫单抗、曲妥珠单抗、白细胞介素-2、吡嗪胺2,3-双加氧酶、IL-10、转化生长因子- β 、CD39、CD73腺苷-CD39-CD73和CXCR4-CXCL12。

15. 权利要求11所述的用途,其中所述化合物与一种或多种选自下列的另外的化学治疗剂组合施用:长春新碱、长春碱、长春瑞滨、长春花碱、紫杉醇、多西紫杉醇、伊立替康和/或拓扑替康。

NLRP3调节剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2016年4月19日提交的美国临时申请62/324,626和2017年2月17日提交的美国临时申请62/460,519的优先权,上述申请均整体并入本文作为参考。

技术领域

[0003] 本公开内容的特征在于调节(例如,激动或部分激动)NLRP3的化学实体(例如,化合物或化合物的药学上可接受的盐、和/或水合物、和/或共晶、和/或药物组合),其可用于例如在个体(例如,人)中治疗其中NLRP3活性的降低促成病况、疾病或病症(例如,癌症)的病理学和/或症状和/或进展的病况、疾病或病症(例如,与受抑制或受损的NLRP3信号传导相关的病况、疾病或病症)。本公开内容的特征还在于组合物以及使用 and 制造它们的其他方法。

[0004] 发明背景

[0005] 核苷酸结合寡聚化结构域样受体(“NLR”)包括检测病原体相关分子模式(“PAMP”)和内源分子的细胞内受体家族(参见,例如,.P.-Y.Ting等人,“NLR基因家族:标准命名法(The NLR gene family:a standard nomenclature)”,*Immunity*,vol.28,no.3,285-287页,2008)。

[0006] NLRP代表NLR的亚家族,其包括Pyrin结构域并且由诸如NLRP1、NLRP3、NLRP4、NLRP6、NLRP7和NLRP12等蛋白质构成。NLRP被认为与称为炎性小体的多蛋白复合体的形成有关(参见,例如C.Chaput等人,“肺病中的NOD样受体(NOD-like receptors in lung diseases)”,*Frontiers in Immunology*,第4卷,文章393,2013)。这些复合体通常包含一种或两种NLR蛋白、衔接子分子凋亡相关斑点样蛋白(ASC)和半胱天冬酶-1F前体(参见,例如Bauernfeind和V.Hornung,“炎性小体和病原体--炎性小体对微生物的感应(Of inflammasomes and pathogens—sensing of microbes by the inflammasome)”,*EMBO Molecular Medicine*,vol.5,no. 6,814-826页,2013)。

[0007] 一种这样的炎性小体由NLRP3骨架、ASC衔接子和半胱天冬酶-1形成(参见,例如,J.A.Hirota等人,“气道上皮核苷酸结合结构域和富含亮氨酸的重复蛋白3炎性小体被城市颗粒物激活)The airway epithelium nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat protein 3 inflammasome is activated by urban particulate matter”,*Journal of Allergy and Clinical Immunology*,vol.129,no.4,1116.e6-1125.e6页,2012),其表达被认为是由骨髓细胞和人支气管上皮细胞中的炎性细胞因子和TLR激动剂诱导的(同上)。据信NLRP3炎性小体介导IL-1 β 前体和 IL-18前体向IL-1 β 和IL-18的半胱天冬酶-1依赖性转化。此外,已经显示IL-1 β 和IL-18在治疗各种类型的癌症中起重要作用(参见,例如,*EMBO Mol Med.*2012 4:1276和*PLoS One* 2011 6:e24241)。已显示IL-18可以在结肠癌肿瘤模型中克服对检查点抑制剂的抗性(参见*Clin.Cancer Res.* 2016Jan 11.pii:clincanres.1655.2015)。

[0008] 发明概述

[0009] 本公开内容的特征在于调节(例如,激动或部分激动)NLRP3的化学实体(例如,化合物或化合物的药学上可接受的盐、和/或水合物、和/或共晶、和/或药物组合),其可用于例如在个体(例如,人)中治疗其中NLRP3活性的降低促成病况、疾病或病症(例如,癌症)的病理学和/或症状和/或进展的病况、疾病或病症(例如,与抑制或受损的NLRP3信号传导相关的病况、疾病或病症)。本公开内容的特征还在于组合物以及使用和制造它们的其他方法。

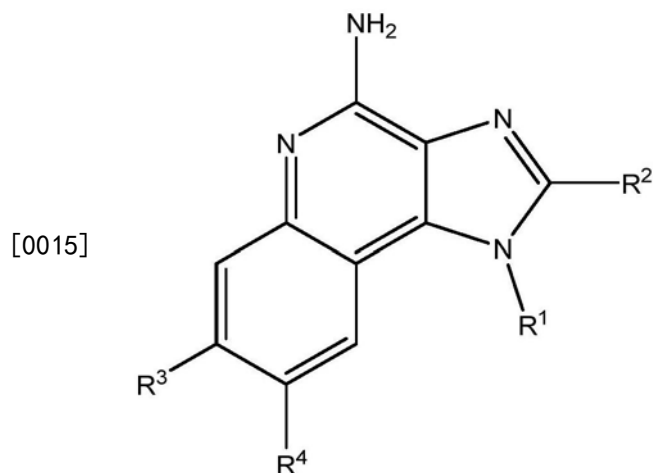
[0010] NLRP3的“激动剂”包括在蛋白质水平上直接结合或修饰NLRP3,从而例如通过激活、稳定化、改变分布或以其他方式使得NLRP3的活性增加的化合物。

[0011] 本文所述的某些激动NLRP3的程度比NLRP3完全激动剂小的化合物可在测定中起拮抗剂和激动剂的作用。这些化合物拮抗NLRP3完全激动剂对NLRP3的活化,因为它们阻止NLRP3相互作用的完全效果。然而,化合物本身也激活一些NLRP3活性,通常小于NLRP3完全激动剂的相应量。这些化合物可称为“NLRP3的部分激动剂”。

[0012] 在一些实施方案中,本文描述的化合物是NLRP3的激动剂(例如完全激动剂)。在其他实施方案中,本文描述的化合物是NLRP3的部分激动剂。

[0013] 通常,受体以活性(Ra)和非活性(Ri)构象存在。某些影响受体的化合物可以改变Ra与Ri的比率(Ra/Ri)。例如,完全激动剂增加Ra/Ri的比率并且可以引起“最大”的饱和效应。当与受体结合时,部分激动剂产生的反应低于完全激动剂(例如内源性激动剂)引发的反应。因此,部分激动剂的Ra/Ri小于完全激动剂的Ra/Ri。然而,部分激动剂的效力可以大于或小于完全激动剂的效力。

[0014] 在一个方面,式I化合物或其药学上可接受的盐的特征在于:



[0016] 其中R¹、R²、R³和R⁴可以如本文任何地方所定义。

[0017] 在一个方面,用于调节(例如,激动、部分激动、拮抗)NLRP3活性的方法的特征在于包括使NLRP3与本文所述的化学实体(例如,本文一般或具体描述的化合物或其药学上可接受的盐或含有它们的组合物)接触。方法包括体外方法,例如使包含一种或多种含有NLRP3的细胞(例如 THP-1细胞)的样品与化学实体接触。方法还可包括体内方法;例如,将化学实体施用于患有其中受抑制或受损的NLRP3信号传导促成疾病的病理学和/或症状和/或进展的疾病(例如,癌症;例如,难治性癌症)的个体(例如人)。

[0018] 另一方面,治疗癌症的方法的特征在于包括向需要这种治疗的个体施用有效量的本文所述的化学实体(例如,本文一般或具体描述的化合物或其药学上可接受的盐或含有

它们的组合物)。

[0019] 在另一方面,治疗其中NLRP3信号传导受抑制或受损促成疾病的病理学和/或症状和/或进展的疾病的方法的特征在于包括向需要这种治疗的个体施用有效量的本文所述的化学实体(例如,本文一般或具体描述的化合物或其药学上可接受的盐或含有它们的组合物)。

[0020] 在另一方面,治疗方法的特征在于包括向患有其中受抑制或受损的 NLRP3信号传导促成疾病的病理学和/或症状和/或进展的疾病的个体施用有效量的本文所述的化学实体(例如,本文一般或具体描述的化合物或其药学上可接受的盐或含有它们的组合物)。

[0021] 在另一方面,治疗方法包括向个体施用本文所述的化学实体(例如,本文一般或具体描述的化合物或其药学上可接受的盐或含有它们的组合物),其中所述化学实体以有效治疗其中受抑制或受损的NLRP3信号传导促成疾病的病理学和/或症状和/或进展的疾病的量施用,从而治疗疾病。实施方案可以包括以下一个或多个特征。

[0022] 化学实体可以与一种或多种另外的癌症疗法(例如,手术、放射疗法、化学疗法、毒素疗法、免疫疗法、冷冻疗法或基因疗法或其组合;例如,包括施用一种或多种(例如两种、三种、四种、五种、六种或多种)另外的化学治疗剂的化学疗法)组合施用。另外的化学治疗剂的非限制性实例选自烷化剂(例如,顺铂、卡铂、氮芥、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、异环磷酰胺和/或奥沙利铂);抗代谢物(例如,硫唑嘌呤和/或巯嘌呤);萜类化合物(例如,长春花生物碱和/或紫杉烷;例如长春新碱、长春碱、长春瑞滨和/或长春花碱,紫杉醇和/或多西紫杉醇);拓扑异构酶(例如,I型拓扑异构酶和/或2型拓扑异构酶;例如,喜树碱,例如伊立替康和/或拓扑替康;安吡啶、依托泊苷、磷酸依托泊苷和/或替尼泊苷);细胞毒性抗生素(例如,放线菌素、蒽环霉素、多柔比星、柔红霉素、戊柔比星、伊达比星、表柔比星、博来霉素、光辉霉素和/或丝裂霉素);激素(例如,促黄体激素释放激素激动剂;例如,亮丙瑞林、戈舍瑞林、曲普瑞林、组氨瑞林、比卡鲁胺、氟他胺和/或尼鲁米特);抗体(例如,阿昔单抗、阿达木单抗、阿仑单抗、Atlizumab、巴利昔单抗、贝利木单抗、贝伐单抗、Bretuximab vedotin、卡那津单抗(Canakinumab)、西妥昔单抗、Ceertolizumab pegol、达珠单抗、地舒单抗、依库珠单抗、依法珠单抗、吉妥珠单抗、戈利木单抗、戈利木单抗、替伊莫单抗、英夫利昔单抗、易普利姆玛、Muromonab-CD3、那他珠单抗、奥伐木单抗、奥马珠单抗、帕利珠单抗、帕尼单抗、雷珠单抗、利妥昔单抗、托珠单抗、托西莫单抗和/或曲妥珠单抗);抗血管生成剂;细胞因子;血栓形成剂;生长抑制剂;驱虫剂;靶向免疫检查点受体的免疫检查点抑制剂,所述免疫检查点受体选自CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-1-PD-L1、PD-1-PD-L2、T细胞免疫球蛋白和粘液素3(TIM3或 HAVCR2)、半乳糖凝集素9-TIM3、磷脂酰丝氨酸-TIM3、淋巴细胞活化基因3蛋白(LAG3)、MHC II类-LAG3、4-1BB-4-1BB配体、OX40-OX40配体、GITR、GITR配体-GITR、CD27、CD70-CD27、TNFRSF25、TNFRSF25-TL1A、CD40L、CD40-CD40配体、HVEM-LIGHT-LTA、HVEM、HVEM-BTLA、HVEM-CD160、HVEM-LIGHT、HVEM-BTLA-CD160、CD80、CD80-PDL-1、PDL2-CD80、CD244、CD48-CD244、CD244、ICOS、ICOS-ICOS配体、B7-H3、B7-H4、VISTA、TMIGD2、HHLA2-TMIGD2、Butyrophilins,包括BTNL2、Siglec家族、TIGIT和PVR家族成员、KIR、ILT和LIR、NKG2D和NKG2A、MICA和MICB、CD244、CD28、CD86-CD28、CD86-CTLA、CD80-CD28、磷脂酰丝氨酸、TIM3、磷脂酰丝氨酸-TIM3、SIRPA-CD47、VEGF、神经菌毛素、CD160、CD30和CD155(例如CTLA-4或PD1或PD-L1)和其他免疫调节剂,例如白细胞介素-2(IL-2)、吡嗪胺 2,3-双加氧

酶(IDO)、IL-10、转化生长因子- β (TGF β)、CD39、CD73腺苷-CD39-CD73和CXCR4-CXCL12。

[0023] 个体可能患有癌症;例如,个体已经历和/或正在经历和/或将经历一种或多种癌症疗法。

[0024] 癌症的非限制性实例包括急性髓性白血病、肾上腺皮质癌、卡波西肉瘤、淋巴瘤、肛门癌、阑尾癌、畸胎瘤/横纹肌样瘤、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脑癌、乳腺癌、支气管肿瘤、类癌瘤、心脏肿瘤、宫颈癌、脊索瘤、慢性淋巴细胞白血病、慢性骨髓增生性肿瘤、结肠癌、结直肠癌、颅咽管瘤、胆管癌、子宫内膜癌、室管膜瘤、食道癌、成感觉神经细胞瘤、尤文肉瘤、眼癌、输卵管癌、胆囊癌、胃肠道类癌瘤、胃肠道间质瘤、生殖细胞瘤、毛细细胞白血病、头颈癌、心脏癌、肝癌、下咽癌、胰腺癌、肾癌、喉癌、慢性粒细胞白血病、唇和口腔癌、肺癌、黑色素瘤、Merkel细胞癌、间皮瘤、口癌、口腔癌、骨肉瘤、卵巢癌、阴茎癌、咽癌、前列腺癌、直肠癌、唾液腺癌、皮肤癌、小肠癌、软组织肉瘤、睾丸癌、咽喉癌、甲状腺癌、尿道癌、子宫癌、阴道癌和外阴癌。

[0025] 在其他实施方案中,哺乳动物已被鉴定为患有癌症或感染性疾病。代表性的感染性疾病包括但不限于不动杆菌感染、放线菌病、非洲昏睡病、获得性免疫缺陷综合征、阿米巴病、无浆体病、炭疽、溶血隐秘杆菌感染、阿根廷出血热、蛔虫病、曲霉菌病、星状病毒感染、巴贝斯虫病、蜡样芽孢杆菌感染、细菌性肺炎、细菌性阴道病、拟杆菌感染、小袋纤毛虫、拜林蛔线虫感染、BK病毒感染、黑毛结节病、人芽囊原虫感染、芽生菌病、玻利维亚出血热、肉毒杆菌中毒、巴西出血热、布氏杆菌病、腺鼠疫、伯克霍尔德菌感染、布鲁里溃疡、杯状病毒感染、弯曲杆菌病、念珠菌病、猫抓病、蜂窝组织炎、南美锥虫病、软下疳、水痘、基孔肯亚热、衣原体、肺炎衣原体感染、霍乱、着色芽生菌病、支睾吸虫病、艰难梭菌感染、球孢子菌病、科罗拉多蜱热、普通感冒、克-雅病、克里米亚-刚果出血热、隐球菌病、隐孢子虫病、皮肤幼虫移行症、环孢子虫病、囊尾蚴病、巨细胞病毒感染、登革热、栅藻(Desmodesmus)感染、deintamoebiasis、白喉、裂头绦虫病、麦地那龙线虫病、埃博拉出血热、棘球蚴病、埃里希体病、蛲虫病、肠球菌感染、肠道病毒感染、流行性斑疹伤寒、红斑感染、幼儿急疹、姜片虫病、肝片吸虫病、致命性家族性失眠症、丝虫病、梭状芽孢杆菌性肌坏死引起的食物中毒、自由生活阿米巴感染、梭杆菌感染、气性坏疽、地霉菌病、Gerstmann-**Sträussler**-Scheinker综合征、贾第虫病、鼻疽、腭口线虫病、淋病、腹股沟肉芽肿、A组链球菌感染、B组链球菌感染、流感嗜血杆菌感染、手足口病、汉坦病毒肺综合征、Heartland病毒病、幽门螺杆菌感染、溶血性尿毒综合征、肾综合征出血热、甲型肝炎、乙型肝炎、丙型肝炎、丁型肝炎、戊型肝炎、单纯疱疹、组织胞浆菌病、钩虫感染、人博卡病毒感染、人伊氏埃里希体病(human ewingii ehrlichiosis)、人粒细胞无形体病、人偏肺病毒感染(human metapneumovirus infection)、人单核细胞埃里希体病、人乳头瘤病毒感染、人副流感病毒感染、膜壳绦虫病(hymenolepiasis)、EB病毒感染性单核细胞增多症、流行性感冒、等孢球虫病、川崎病、角膜炎、金氏金氏菌感染、库鲁病、拉沙热、军团菌病、庞蒂亚克热、利什曼病、麻风病、钩端螺旋体病、李斯特菌病、莱姆病、淋巴丝虫病、淋巴细胞性脉络丛脑膜炎、疟疾、马尔堡出血热、麻疹、中东呼吸综合征、类鼻疽、脑膜炎、脑膜炎球菌病、后殖吸虫病、微孢子虫病、传染性软疣、猴痘、腮腺炎、鼠型斑疹伤寒、支原体肺炎、足分枝菌病、蝇蛆病、新生儿结膜炎、变异型克雅病、诺卡菌病、盘尾丝虫病、副球孢子菌病、并殖吸虫病、巴氏杆菌病、头虱病、体虱病、阴虱病、盆腔炎、百日咳、瘟疫、肺炎、脊髓灰质炎、普氏菌感染、原发性阿米巴脑膜脑炎、进

行性多灶性白质脑病、鹦鹉热、Q热、狂犬病、回归热、呼吸道合胞病毒感染、鼻孢子虫病、鼻病毒感染、立克次体感染、立克次体痘、裂谷热、落基山斑疹热、轮状病毒感染、风疹、沙门氏菌病、严重急性呼吸道综合征、疥疮、血吸虫病、败血症、志贺菌病、带状疱疹、天花、孢子丝菌病、葡萄球菌食物中毒、葡萄球菌感染、葡萄球菌感染、类圆线虫病、亚急性硬化性全脑炎、梅毒、绦虫病、破伤风、tinea barabae、头癣、体癣、股癣、手癣、黑癣、足癣、甲癣、花斑癣、弓蛔虫病、沙眼、弓形虫病、旋毛虫病、毛滴虫病、鞭虫病、肺结核、土拉菌病、伤寒、解脲支原体感染、溪谷热、委内瑞拉出血热、病毒性肺炎、西尼罗热、白毛结节菌病、假结核耶尔森氏菌感染、耶尔森菌病、黄热病和接合菌病。

[0026] 化学实体可以肿瘤内施用。

[0027] 化学实体可以全身施用。

[0028] 该方法可以进一步包括识别个体。

[0029] 其他实施方案包括在发明详述和/或权利要求中描述的那些。

[0030] 附加定义

[0031] 为了便于理解本文所述的公开内容，下面定义了许多附加术语。通常，本文所用的命名法和本文所述的有机化学、药物化学和药理学中的实验室操作是本领域公知和常用的那些。除非另外定义，否则本文使用的所有技术和科学术语通常具有与本公开所属领域的普通技术人员通常理解的含义相同的含义。在整个说明书和所附附录中提及的每一份专利、申请、公开的申请和其他出版物均整体并入本文作为参考。

[0032] 如本文所用，术语“NLRP3”意指包括但不限于核酸、多核苷酸、寡核苷酸、有义和反义多核苷酸链、互补序列、肽、多肽、蛋白质、同源和/或直系同源NLRP3分子、同种型、前体、突变体、变体、衍生物、剪接变体、等位基因、不同物种及其活性片段。

[0033] 如本文所用，关于制剂、组合物或成分的术语“可接受的”是指对所治疗的个体的一般健康没有持久的有害影响。

[0034] “API”是指活性药物成分。

[0035] 如本文所用，术语“有效量”或“治疗有效量”是指足够量的所施用的化学实体（例如，显示线粒体解偶联剂活性的化合物或其药学上可接受的盐和/或水合物和/或共晶；例如化合物，例如氯硝柳胺或其药学上可接受的盐和/或水合物和/或共晶；例如化合物，例如氯硝柳胺类似物或其药学上可接受的盐和/或水合物和/或共晶），其将在一定程度上缓解所治疗的疾病或病症的一种或多种症状。结果包括减少和/或减轻疾病的体征、症状或原因，或生物系统的任何其他期望的改变。例如，治疗用途的“有效量”是产生疾病症状的临床显著降低所需的包含本文公开的化合物的组合物的量。任何个体病例中的适当“有效”量采用任何合适的技术、例如剂量递增研究来确定。

[0036] 术语“赋形剂”或“药学上可接受的赋形剂”是指药学上可接受的材料、组合物或载体，例如液体或固体填充剂、稀释剂、载体、溶剂或封装材料。在一个实施方案中，每种组分在与药物制剂的其他成分相容的意义上都是“药学上可接受的”，并且适合用于与人和动物的组织或器官接触而没有过多的毒性、刺激、过敏反应、免疫原性或其他问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。参见，例如，Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第21版; Lippincott Williams & Wilkins: 宾夕法尼亚州费城，2005年; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 第6版; Rowe等编辑; The Pharmaceutical Press and

the American Pharmaceutical Association: 2009; Handbook of Pharmaceutical Additives, 第3版; Ash和Ash编辑; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 第2版; Gibson编辑; CRC Press LLC: 佛罗里达州博卡拉顿, 2009年。

[0037] 术语“药学上可接受的盐”是指化合物的一种制剂, 其不会对其施用的生物体引起显著刺激, 并且不会消除化合物的生物活性和性质。在一些情况下, 药学上可接受的盐通过使本文所述的化合物与酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等反应而获得。在一些情况下, 药学上可接受的盐通过使本文所述的具有酸性基团的化合物与碱反应以形成盐例如铵盐、碱金属盐(例如钠盐或钾盐)、碱土金属盐(例如钙盐或镁盐)、有机碱(例如二环己胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、三(羟甲基) 甲胺)的盐、以及与氨基酸如精氨酸、赖氨酸等的盐而获得, 或通过之前确定的其他方法获得。药学上可接受的盐没有特别限制, 只要其可以用于药物中即可。本文所述化合物与碱形成的盐的实例包括: 其与无机碱如钠、钾、镁、钙和铝的盐; 其与有机碱如甲胺、乙胺和乙醇胺的盐; 其与碱性氨基酸如赖氨酸和鸟氨酸的盐; 和铵盐。盐可以是酸加成盐, 其具体例子是与下列的酸加成盐: 无机酸, 如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸和磷酸; 有机酸, 如甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸和乙磺酸; 酸性氨基酸, 如天冬氨酸和谷氨酸。

[0038] 术语“药物组合物”是指本文所述化合物与其他化学组分(本文统称为“赋形剂”)例如载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、助悬剂和/或增稠剂的混合物。药物组合物有助于化合物对生物体的给药。本领域存在多种施用化合物的技术, 包括但不限于: 直肠、口服、静脉内、气溶胶、胃肠外、眼、肺部和局部施用。

[0039] 术语“个体”是指动物, 包括但不限于灵长类动物(例如人)、猴子、牛、猪、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠或小鼠。术语“个体”和“患者”在本文中可互换使用, 指例如哺乳动物个体, 例如人。

[0040] 在治疗疾病或病症的上下文中, 术语“治疗”旨在包括减轻或消除病症、疾病或病况, 或与病症、疾病或病况相关的一种或多种症状; 或减缓疾病、病症或病况或其一种或多种症状的进展、扩散或恶化。“癌症治疗”是指以下一种或多种效果: (1) 在一定程度上抑制肿瘤生长, 包括(i) 减慢和(ii) 完全生长停滞; (2) 肿瘤细胞数量减少; (3) 维持肿瘤大小; (4) 肿瘤大小减小; (5) 抑制, 包括(i) 减少、(ii) 减慢或(iii) 完全预防肿瘤细胞浸润到外周器官中; (6) 抑制, 包括(i) 减少、(ii) 减慢或(iii) 完全预防转移; (7) 增强抗肿瘤免疫反应, 这可能导致(i) 维持肿瘤大小, (ii) 减小肿瘤大小, (iii) 减缓肿瘤生长, (iv) 减少、减缓或预防侵袭和/或(8) 在某种程度上缓解与该病症相关的一种或多种症状的严重程度或数量。

[0041] 术语“卤素”是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)。

[0042] 术语“烷基”是指含有指定数目的碳原子的烃链, 其可以是直链或支链。例如, C_{1-10} 表示该基团可具有1至10(含)个碳原子。非限制性实例包括甲基、乙基、异丙基、叔丁基、正己基。

[0043] 术语“卤代烷基”是指其中一个或多个氢原子被独立选择的卤素取代的烷基。

[0044] 术语“烷氧基”是指-O-烷基(例如-OCH₃)。

[0045] 术语“亚烷基”是指支链或直链的二价烷基(例如-CH₂-)。

[0046] 术语“链烯基”是指可以具有一个或多个碳-碳双键的直链或支链烃链。链烯基部分含有指定数目的碳原子。例如， C_{2-6} 表示该基团中可具有 2至6(含)个碳原子。

[0047] 术语“炔基”是指可以具有一个或多个碳-碳三键的直链或支链烃链。炔基部分含有指定数目的碳原子。例如， C_{2-6} 表示该基团中可具有2至6 (含)个碳原子。

[0048] 术语“芳基”是指6-碳单环、10-碳双环或14-碳三环芳环系统，其中每个环的0、1、2、3或4个原子可被取代基取代，并且其中包含单环基团的环是芳族的，其中包含双环或三环基团的稠合环中至少有一个是芳族的，例如四氢萘基。芳基的实例还包括苯基、萘基等。

[0049] 本文所用的术语“环烷基”包括具有3至10个碳，优选3至8个碳，更优选3至6个碳的饱和环烃基，其中环烷基可任选被取代。优选的环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基和环辛基。本文所用的术语“亚环烷基”是指二价环烷基。

[0050] 术语“杂芳基”是指芳族5-8元单环、8-12元双环或11-14元三环体系，并且，如果是单环，则具有1-3个杂原子，如果是双环，则具有1-6个杂原子，或者如果是三环，则具有1-9个杂原子，所述杂原子选自O、N或S(例如，如果分别为单环、双环或三环，则分别具有碳原子和1-3、1-6 或1-9个N、O或S杂原子)，其中每个环的0、1、2、3或4个原子可以被取代基取代，并且其中包含单环基团的环是芳族的，其中包含双环或三环基团的稠合环中至少有一个是芳族的(但并不必须是含有杂原子的环，例如四氢异喹啉基)。杂芳基的实例还包括吡啶基、呋喃基或咪唑基、咪唑基、苯并咪唑基、嘧啶基、噻吩基或噻吩基、喹啉基、吲哚基、噻唑基等。

[0051] 术语“杂环基”是指非芳族5-8元单环、8-12元双环或11-14元三环体系，如果是单环，则具有1-3个杂原子，如果是双环，则具有1-6个杂原子，或者如果是三环，则具有1-9个杂原子，所述杂原子选自O、N或S(例如，如果分别为单环、双环或三环，则分别具有碳原子和1-3、1-6或1-9 个N、O或S杂原子)，其中每个环的0、1、2或3个原子可以被取代基取代。杂环基的实例包括哌嗪基、吡咯烷基、二恶烷基、吗啉基、四氢呋喃基等。术语“亚杂环烷基”是指二价杂环基。

[0052] 另外，构成本发明实施方案的化合物的原子旨在包括这些原子的所有同位素形式。如本文所用，同位素包括具有相同原子序数但质量数不同的那些原子。作为一般而非限制性实例，氢的同位素包括氘和氚，碳的同位素包括 ^{13}C 和 ^{14}C 。

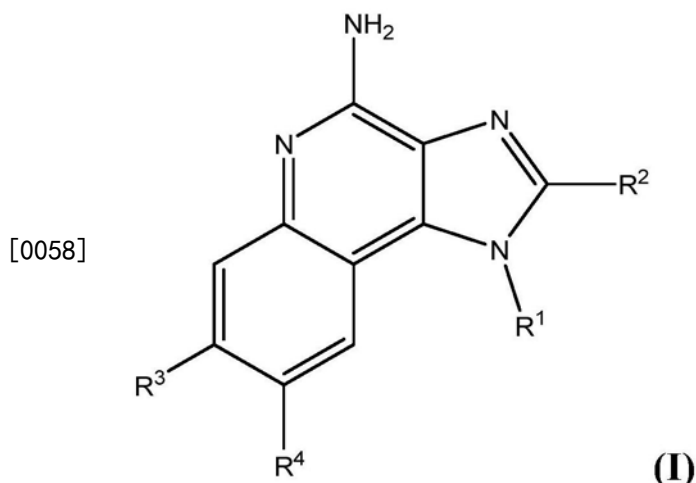
[0053] 在以下描述中阐述了本发明的一个或多个实施方案的细节。根据说明书以及权利要求，本发明的其他特征和优点将显而易见。

[0054] 发明详述

[0055] 本公开内容的特征在于调节(例如，激动或部分激动)NLRP3的化学实体(例如，化合物或化合物的药学上可接受的盐、和/或水合物、和/或共晶、和/或药物组合)，其可用于例如在个体(例如，人)中治疗其中NLRP3 活性的降低促成病况、疾病或病症(例如，癌症)的病理学和/或症状和/或进展的病况、疾病或病症(例如，与受抑制或受损的NLRP3信号传导相关的病况、疾病或病症)。本公开内容的特征还在于组合物以及使用 and 制造它们的其他方法。

[0056] 式I化合物

[0057] 在一个方面，式I化合物或其药学上可接受的盐的特征在于：



[0059] 其中：

[0060] R^1 是：

[0061] (i) 氢；

[0062] (ii) $X-R^5$ ，其中X是直链的 C_{2-6} 亚烷基并且 R^5 是氢、-OH、 C_{1-4} 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 CO_2R^a 、 $-CONR^bR^c$ 、氰基或 $-NR^bR^c$ ；

[0063] (iii) (C_{1-3} 亚烷基)芳基，其中的芳基任选地被1-3个 R^d 取代；或

[0064] (iv) (C_{1-3} 亚烷基)杂芳基，其中的杂芳基包含5-6个环原子，其中1-4个环原子各自独立地选自氮、氧和硫，并且其中的杂芳基任选地被1-3个 R^d 取代；

[0065] R^2 是：

[0066] (i) $Y-R^6$ ，其中：

[0067] ●Y是 C_{2-8} 亚烷基，其任选地被1-4个 R^e 取代；并且

[0068] ● R^6 是-OH、 CO_2R^a 、 $-CONR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 或包含5-6个环原子的杂芳基，其中1-4个环原子各自独立地选自氮、氧和硫；

[0069] 或

[0070] (ii) $-(Y^1)_n-Y^2-(Y^3)_p-R^6$ ，其中：

[0071] ●n和p各自独立地是0或1；

[0072] ● Y^1 和 Y^3 各自独立地是 C_{1-3} 亚烷基，其任选地被1-2个 R^e 取代，

[0073] ● Y^2 是 C_{3-6} 亚环烷基或包含3-8个环原子的亚杂环烷基，其中1-2个环原子各自独立地选自N、N(R^f)和氧，并且其中 Y^2 任选地进一步被1-4个 R^g 取代，并且

[0074] ● R^6 是-OH、 CO_2R^a 、 $-CONR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 或包含5-6个环原子的杂芳基，其中1-4个环原子各自独立地选自氮、氧和硫；

[0075] 或

[0076] (iii) $-Z^1-Z^2-Z^3-R^7$ ，其中：

[0077] ● Z^1 是 C_{1-3} 亚烷基，其任选地被1-6个F取代，

[0078] ● Z^2 是-N(R^f)-、-O-或-S-；

[0079] ● Z^3 是 C_{2-5} 亚烷基，其任选地被1-6个F取代，并且

[0080] ● R^7 是-OH、 CO_2R^a 、 $-CONR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 或包含5-6个环原子的杂芳基，其中1-4个环原子各自独立地选自氮、氧和硫；

- [0081] R^3 和 R^4 各自独立地选自：
- [0082] (i) 氢；
- [0083] (ii) 卤素；
- [0084] (iii) 氰基；
- [0085] (iv) CO_2R^a ；
- [0086] (v) $CONR^bR^c$ ；
- [0087] (vi) C_{1-4} 烷基；
- [0088] (vii) C_{1-4} 卤代烷基；
- [0089] (viii) C_{1-4} 烷氧基；和
- [0090] (ix) C_{1-4} 卤代烷氧基；
- [0091] R^a 是：
- [0092] (i) H；
- [0093] (ii) 任选地被1-2个独立地选自下列的取代基取代的 C_{1-6} 烷基： $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (C_{1-3} 烷基)、 $-N$ (C_{1-3} 烷基) $_2$ 、 $-N(H)$ ($C(=O)C_{1-3}$ 烷基)或氰基；
- [0094] (iii) 任选地被1-4个独立地选自下列的取代基取代的 C_{3-6} 环烷基： C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 F 、 Cl 、 Br 、 $-OH$ 、 C_{1-4} 烷氧基和 C_{1-4} 卤代烷氧基；或 (iv) 苄基，其中的苯基部分任选地被1-4个独立地选自下列的取代基取代： C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 F 、 Cl 、 Br 、 $-OH$ 、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、氰基、 CO_2 (C_{1-6} 烷基)、 $-CONR^jR^k$ 和 $-NR^jR^k$ ；
- [0095] R^b 和 R^c 每次出现时独立地选自： H 、 C_{1-4} 烷基、 $-C(O)$ (C_{1-4} 烷基)、 $-C(O)O$ (C_{1-4} 烷基)、 $-S(O)_{1-2}(R^h)$ 、 $-C(O)NR^jR^k$ 、 $-OH$ 和 C_{1-4} 烷氧基；或者 R^b 和 R^c 与它们各自连接的氮原子一起形成包含3-10个环原子的杂环基，其中1-3个环原子各自独立地选自 $N(R^f)$ 、 O 和 S ，并且其中的杂环基任选地进一步被1-4个 R^g 取代，
- [0096] 在每次出现时， R^d 独立地选自：
- [0097] (i) 卤素；
- [0098] (ii) 氰基；
- [0099] (iii) 任选地被1-2个独立地选自下列的取代基取代的 C_{1-6} 烷基： $-OH$ 、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^bR^c$ 、氰基和 $-NR^bR^c$ ；
- [0100] (iv) C_{2-6} 链烯基；
- [0101] (v) C_{2-6} 炔基；
- [0102] (vi) C_{1-4} 卤代烷基；
- [0103] (vii) C_{1-4} 烷氧基；
- [0104] (viii) C_{1-4} 卤代烷氧基；
- [0105] (ix) 任选地被1-4个独立选择的 C_{1-4} 烷基取代的 $-(C_{0-3}$ 亚烷基)- C_{3-6} 环烷基；
- [0106] (x) $-(C_{0-3}$ 亚烷基)-杂环基，其中的杂环基包含3-10个环原子，其中1-3个环原子各自独立地选自氮、氧和硫，其中的杂环基任选地被1-4个独立选择的 C_{1-4} 烷基取代；
- [0107] (xi) 任选地被1-3个 R^m 取代的 $-(C_{0-3}$ 亚烷基)-苯基；
- [0108] (xii) $-(C_{0-3}$ 亚烷基)-杂芳基，其中的杂芳基包含3-10个环原子，其中1-3个环原子各自独立地选自氮、氧和硫，其中的杂芳基任选地被1-3个 R^m 取代；
- [0109] (xiii) $-S(O)_{1-2}(R^h)$ ；和

[0110] (xiv) $-NR^bR^c$;

[0111] 在每次出现时, R^e 独立地选自: F、-OH、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 CO_2R^a 、-OC(O) R^h 、-CONR^bR^c和-NR^bR^c;

[0112] 在每次出现时, R^f 独立地选自: H、 C_{1-4} 烷基、-C(O)(C_{1-4} 烷基)、-C(O)O(C_{1-4} 烷基)、-C(O)NR^jR^k、-S(O)₁₋₂R^h、-OH和 C_{1-4} 烷氧基;

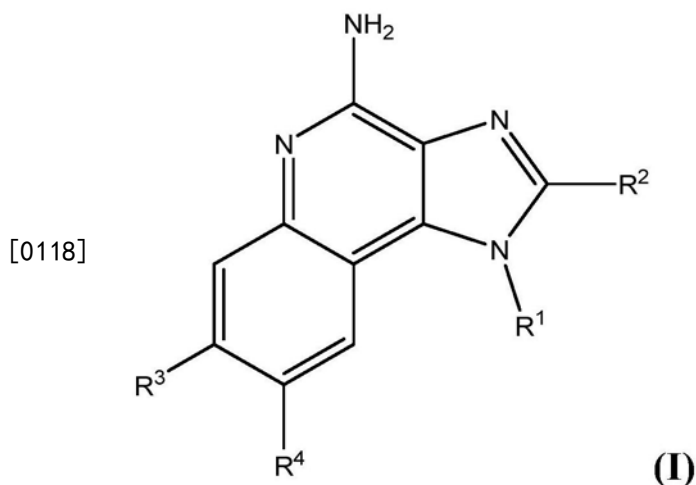
[0113] 在每次出现时, R^g 独立地选自: C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、F、-OH、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 CO_2R^a 、-CONR^jR^k和-NR^jR^k;

[0114] 在每次出现时, R^h 独立地选自: C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、任选地被1-3个 R^m 取代的苯基和包含3-10个环原子的杂芳基, 其中1-3个环原子各自独立地选自氮、氧和硫, 其中的杂芳基任选地被1-3个 R^m 取代;

[0115] 在每次出现时, R^j 和 R^k 独立地选自: H和 C_{1-4} 烷基; 并且

[0116] 在每次出现时, R^m 独立地选自: C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、F、Cl、Br、-OH、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、氰基、 CO_2R^a 、-CONR^jR^k和-NR^jR^k。

[0117] 另一方面, 式I化合物或其药学上可接受的盐的特征在于:



[0119] 其中:

[0120] R^1 是:

[0121] (i) H

[0122] (ii) $X-R^5$, 其中X是直链的 C_{1-6} 亚烷基并且 R^5 是氢、-OH、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 CO_2R^a 、-CONR^bR^c、氰基或-NR^bR^c;

[0123] (iii) (C_{1-3} 亚烷基)芳基, 其中的芳基任选地被1-3个 R^d 取代; 或

[0124] (iv) (C_{1-3} 亚烷基)杂芳基, 其中的杂芳基包含5-6个环原子, 其中1-4个环原子各自独立地选自氮、氧和硫, 并且其中的杂芳基任选地被1-3个 R^d 取代;

[0125] R^2 是:

[0126] (i) $Y-R^6$, 其中:

[0127] ●Y是 C_{2-8} 亚烷基, 其任选地被1-4个 R^e 取代; 并且

[0128] ● R^6 是-OH、 CO_2R^a 、-CONR^bR^c、-NR^bR^c或包含5-6个环原子的杂芳基, 其中1-4个环原子各自独立地选自氮、氧和硫;

[0129] 或

- [0130] (ii) $-(Y^1)_n-Y^2-(Y^3)_p-R^6$, 其中:
- [0131] ●n和p各自独立地是0或1;
- [0132] ● Y^1 和 Y^3 各自独立地是 C_{1-3} 亚烷基,其任选地被1-2个 R^e 取代,
- [0133] ● Y^2 是 C_{3-6} 亚环烷基或包含3-8个环原子的亚杂环烷基,其中1-2个环原子各自独立地选自N、N(R^f)和氧,并且其中 Y^2 任选地进一步被1-4个 R^e 取代,并且
- [0134] ● R^6 是H、-OH、 CO_2R^a 、-CONR^bR^c、-NR^bR^c或包含5-6个环原子的杂芳基,其中1-4个环原子各自独立地选自氮、氧和硫,其中当 Y^2 是任选地被1-4个 R^e 取代的 C_{3-6} 亚环烷基时, R^6 不能是H;
- [0135] 或
- [0136] (iii) $-Z^1-Z^2-Z^3-R^7$, 其中:
- [0137] ● Z^1 是 C_{1-3} 亚烷基,其任选地被1-6个F取代,
- [0138] ● Z^2 是-N(R^f)-、-O-或-S-;
- [0139] ● Z^3 是 C_{2-5} 亚烷基,其任选地被1-6个F取代,并且
- [0140] ● R^7 是-OH、 CO_2R^a 、-CONR^bR^c、-NR^bR^c或包含5-6个环原子的杂芳基,其中1-4个环原子各自独立地选自氮、氧和硫;
- [0141] R^3 和 R^4 各自独立地选自:
- [0142] (i) 氢;
- [0143] (ii) 卤素;
- [0144] (iii) 氰基;
- [0145] (iv) CO_2R^a ;
- [0146] (v) CONR^bR^c;
- [0147] (vi) 任选地被1-2个独立地选自下列的取代基取代的 C_{1-4} 烷基:-OH、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、- CO_2R^a 、-CONR^bR^c、氰基和-NR^bR^c;
- [0148] (vii) C_{1-4} 卤代烷基;
- [0149] (viii) C_{1-4} 烷氧基;
- [0150] (ix) C_{1-4} 卤代烷氧基;
- [0151] (x) $-(C_{1-3} \text{亚烷基})_y-C_{5-8} \text{环烷基}$, 其中的环烷基任选地被1-4个独立选择的 R^g 取代, 其中y是0或1;
- [0152] (xi) $-(C_{1-3} \text{亚烷基})_y \text{-杂环基}$, 其中的杂环基包含5-8个环原子, 其中1-3个环原子各自独立地选自N(R^f)、O和S, 其中的杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代和 R^g 的取代基取代, 其中y是0或1;
- [0153] (xii) 任选地被1-4个 R^d 取代的 $-(C_{1-3} \text{亚烷基})_y \text{-苯基}$, 其中y是0或1;
- [0154] (xiii) $-(C_{1-3} \text{亚烷基})_y \text{-杂芳基}$, 其中的杂芳基包含5-10个环原子, 其中1-4个环原子各自独立地选自N、N(R^f)、O和S, 其中的杂芳基任选地被1-3个 R^d 取代, 其中y是0或1;
- [0155] (xiv) 任选地被1-4个 R^d 取代的 $-Y-(C_6-C_{10} \text{芳基})$, 其中Y是O或S;
- [0156] (xv) $-Y \text{-杂芳基}$, 其中的杂芳基包含5-10个环原子, 其中1-3个环原子各自独立地选自N、N(R^f)、O和S, 其中的杂芳基任选地被1-3个 R^d 取代, 其中 Y是O或S;
- [0157] (xvi) $-SO_2(C_{1-6} \text{烷基})$; 和
- [0158] (xvii) $-NR^bR^c$;

[0159] R^a 是:

[0160] (i) H;

[0161] (ii) 任选地被1-2个独立地选自下列的取代基取代的 C_{1-6} 烷基: -OH、 $-NR^jR^k$ 、 $-N(H)(C(=O)C_{1-4} \text{烷基})$ 、 $-N(H)(C(=O)OC_{1-4} \text{烷基})$ 、 $-CO_2(C_{1-6} \text{烷基})$ 、 $-CONR^jR^k$ 或氰基;

[0162] (iii) 任选地被1-4个独立地选自下列的取代基取代的 C_{3-6} 环烷基: C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、F、Cl、Br、 $-NR^jR^k$ 、 $-N(H)(C(=O)C_{1-4} \text{烷基})$ 、 $-N(H)(C(=O)OC_{1-4} \text{烷基})$ 、 $-CO_2(C_{1-6} \text{烷基})$ 、 $-CONR^jR^k$ 、-OH、 C_{1-4} 烷氧基和 C_{1-4} 卤代烷氧基;或

[0163] (iv) 苄基,其中的苯基部分任选地被1-4个独立地选自下列的取代基取代: C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、F、Cl、Br、-OH、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 $-N(H)(C(=O)C_{1-4} \text{烷基})$ 、 $-N(H)(C(=O)OC_{1-4} \text{烷基})$ 、氰基、 $-CO_2(C_{1-6} \text{烷基})$ 、 $-CONR^jR^k$ 和 $-NR^jR^k$;

[0164] (v) 任选地被1-3个 R^m 取代的 C_{6-10} 芳基;

[0165] (vi) 包含5-10个环原子的杂芳基,其中1-3个环原子各自独立地选自氮、氧和硫,其中的杂芳基任选地被1-3个 R^m 取代;

[0166] R^b 和 R^c 每次出现时独立地选自: R^a 、 $-C(O)(R^a)$ 、 $-C(O)O(R^a)$ 、 $-S(O)_{1-2}(R^h)$ 和 $-C(O)NR^jR^k$;或者 R^b 和 R^c 与它们各自连接的氮原子一起形成包含3-10个环原子的杂环基,其中1-3个环原子各自独立地选自N(R^f)、O和S,并且其中的杂环基任选地进一步被1-4个 R^g 取代,

[0167] 在每次出现时, R^d 独立地选自:

[0168] (i) 卤素;

[0169] (ii) 氰基;

[0170] (iii) 任选地被1-2个独立地选自下列的取代基取代的 C_{1-6} 烷基: -OH、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^bR^c$ 、氰基和 $-NR^bR^c$;

[0171] (iv) C_{2-6} 链烯基;

[0172] (v) C_{2-6} 炔基;

[0173] (vi) C_{1-4} 卤代烷基;

[0174] (vii) C_{1-4} 烷氧基;

[0175] (viii) C_{1-4} 卤代烷氧基;

[0176] (ix) 任选地被1-4个独立选择的 C_{1-4} 烷基取代的 $-(C_{0-3} \text{亚烷基})-C_{3-6}$ 环烷基; (x) $-(C_{0-3} \text{亚烷基})$ -杂环基,其中的杂环基包含3-10个环原子,其中1-3个环原子各自独立地选自氮、氧和硫,其中的杂环基任选地被1-4个独立选择的 C_{1-4} 烷基取代;

[0177] (xi) 任选地被1-3个 R^m 取代的 $-(C_{0-3} \text{亚烷基})$ -苯基;

[0178] (xii) $-(C_{0-3} \text{亚烷基})$ -杂芳基,其中的杂芳基包含3-10个环原子,其中1-3个环原子各自独立地选自氮、氧和硫,其中的杂芳基任选地被1-3个 R^m 取代;

[0179] (xiii) $-S(O)_{1-2}(R^h)$;和

[0180] (xiv) $-NR^bR^c$;

[0181] (xv) -OH;

[0182] (xvi) $-S(O)_{1-2}(NR^bR^c)$;和

[0183] (xvii) $-C_{1-4}$ 烷硫基;

[0184] 在每次出现时, R^e 独立地选自:F、-OH、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 CO_2R^a 、 $-OC(O)R^h$ 、 $-CONR^bR^c$ 和 $-NR^bR^c$;

[0185] 在每次出现时, R^f 独立地选自: H 、 C_{1-4} 烷基、 $-C(O)(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)O(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)NR^jR^k$ 、 $-S(O)_{1-2}R^h$ 、 $-OH$ 和 C_{1-4} 烷氧基;

[0186] 在每次出现时, R^g 独立地选自: C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 F 、 $-OH$ 、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 CO_2R^a 、 $-CONR^jR^k$ 和 $-NR^jR^k$;

[0187] 在每次出现时, R^h 独立地选自: C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、任选地被 1-3 个 R^m 取代的苯基和包含 3-10 个环原子的杂芳基, 其中 1-3 个环原子各自独立地选自氮、氧和硫, 其中的杂芳基任选地被 1-3 个 R^m 取代;

[0188] 在每次出现时, R^j 和 R^k 独立地选自: H 和 C_{1-4} 烷基;

[0189] 在每次出现时, R^m 独立地选自: C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 F 、 Cl 、 Br 、 $-OH$ 、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、氰基、 CO_2R^a 、 $-CONR^jR^k$ 和 $-NR^jR^k$; 并且

[0190] (i) 条件是, 当 Y^1 是 CH_2 时, 则 R^1 不能是 $(C_{1-3} \text{ 亚烷基})$ 杂芳基, 其中的杂芳基包含 5 个环原子, 其中 1-4 个环原子各自独立地选自氮、氧和硫, 并且其中的杂芳基任选地被 1-3 个 R^d 取代。

[0191] 在一些实施方案中, 条件是 R^3 和 R^4 之一不是氢。

[0192] 变量 R^2

[0193] $-Y-R^6$

[0194] 在一些实施方案中, R^2 是 $Y-R^6$, 其中:

[0195] ● Y 是 C_{2-8} 亚烷基, 其任选地被 1-4 个 R^e 取代; 并且

[0196] ● R^6 是 $-OH$ 、 CO_2R^a 、 $-CONR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 或包含 5-6 个环原子的杂芳基, 其中 1-4 个环原子各自独立地选自氮、氧和硫。

[0197] 在一些实施方案中, Y 是直链的 C_{2-6} (例如 C_{2-4} 、 C_{2-3} 、 C_2) 亚烷基, 其任选地被 1-4 (例如 1-2、1) 个 R^e 取代。在一些实施方案中, Y 是直链的 C_{2-6} (例如 C_{2-4} 、 C_{2-3} 、 C_2) 亚烷基, 其是未取代的 (例如 C_2 亚烷基或 C_3 亚烷基; 例如 C_3 亚烷基)。

[0198] 在其它实施方案中, Y 是支链的 C_{3-6} (例如 C_{4-6} 、 C_{5-6}) 亚烷基, 其任选地被 1-4 (例如 1-2、1) 个 R^e 取代。在一些实施方案中, Y 是具有式 $R-CH(CH_3)-R^6$ 的结构, 其中 R 是 C_{1-4} 亚烷基。在一些实施方案中, Y 是支链的 C_{2-3} 亚烷基。在一些实施方案中, Y 是式 $-CH(CH_3)-$ 的 C_2 亚烷基。在一些实施方案中, Y 是式 $-C(CH_3)_2-$ 的 C_3 亚烷基。

[0199] 在一些实施方案中, R^6 是 $-OH$ 、 CO_2R^a 或 $-NR^bR^c$ 。

[0200] 在一些实施方案中, R^6 是 $-NR^bR^c$ 。

[0201] 在这些实施方案的某些方案中, R^b 和 R^c 每次出现时独立地选自: H 、 C_{1-4} 烷基、 $-C(O)(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)O(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-S(O)_{1-2}(R^h)$ 、 $-C(O)NR^jR^k$ 、 $-OH$ 和 C_{1-4} 烷氧基。

[0202] 在这些实施方案的某些方案中, R^b 和 R^c 每次出现时独立地选自: H 、 C_{1-4} 烷基、 $-C(O)(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)O(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-S(O)_{1-2}(R^h)$ 和 $-C(O)NR^jR^k$ 。

[0203] 在这些实施方案的某些方案中, R^b 和 R^c 每次出现时独立地选自: H 、 C_{1-4} 烷基和 $-C(O)(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 。

[0204] 在这些实施方案的某些方案中, R^b 和 R^c 每次出现时独立地选自: H 和 C_{1-4} 烷基。例如, R^6 可以是 $-NH_2$ 、 $-N(H)(C_{1-4} \text{ 烷基})$ (例如 $-NHCH_3$) 或 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ (例如 $-N(CH_3)_2$)。

[0205] 在这些实施方案的某些方案中, R^b 和 R^c 每次出现时独立地选自: H 和 $-C(O)(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 。例如, R^b 和 R^c 之一是 H , 并且另一个是 $-C(O)(C_{1-4} \text{ 烷基})$ (例如 $-C(O)(CH_3)$)。

[0206] 在这些实施方案的某些方案中, R^b 和 R^c 每次出现时独立地选自: C_{1-4} 烷基和-C(O)(C_{1-4} 烷基)。例如, R^b 和 R^c 之一是 C_{1-4} 烷基(例如 CH_3),并且另一个是-C(O)(C_{1-4} 烷基)(例如-C(O)(CH_3)。

[0207] 在一些实施方案中, R^6 是 CO_2R^a 。

[0208] 在这些实施方案的某些方案中, R^a 是任选地被-OH、- NH_2 、-NH(C_{1-3} 烷基)、-N(C_{1-3} 烷基)₂、-N(H)(C(=O) C_{1-3} 烷基)或氰基取代的 C_{1-6} 烷基。

[0209] 在这些实施方案的某些方案中, R^a 是未取代的 C_{1-6} 烷基(例如 CH_3 或 CH_2CH_3)。

[0210] 在一些实施方案中, R^6 是-OH(在一些实施方案中, R^2 是 $-CH_2CH_2CH_2OH$)。

[0211] $-(Y^1)_n-Y^2-(Y^3)_p-R^6$

[0212] 在一些实施方案中, R^2 是 $-(Y^1)_n-Y^2-(Y^3)_p-R^6$,其中:

[0213] ●n和p各自独立地是0或1;

[0214] ● Y^1 和 Y^3 各自独立地是 C_{1-3} 亚烷基,其任选地被1-2个 R^e 取代,

[0215] ● Y^2 是 C_{3-6} 亚环烷基或包含3-8个环原子的亚杂环烷基,其中1-2个环原子各自独立地选自N、N(R^f)和氧,并且其中 Y^2 任选地进一步被1-4个 R^g 取代,并且

[0216] ● R^6 是-OH、 CO_2R^a 、-CONR^b R^c 、-NR^b R^c 或包含5-6个环原子的杂芳基,其中1-4个环原子各自独立地选自氮、氧和硫。

[0217] 在一些实施方案中, R^2 是 $-(Y^1)_n-Y^2-(Y^3)_p-R^6$,其中:

[0218] ●n和p各自独立地是0或1;

[0219] ● Y^1 和 Y^3 各自独立地是 C_{1-3} 亚烷基,其任选地被1-2个 R^e 取代,

[0220] ● Y^2 是 C_{3-6} 亚环烷基或包含3-8个环原子的亚杂环烷基,其中1-2个环原子各自独立地选自N、N(R^f)和氧,并且其中 Y^2 任选地进一步被1-4个 R^g 取代,并且

[0221] ● R^6 是H、-OH、 CO_2R^a 、-CONR^b R^c 、-NR^b R^c 或包含5-6个环原子的杂芳基,其中1-4个环原子各自独立地选自氮、氧和硫,其中当 Y^2 是任选地被1-4个 R^g 取代的 C_{3-6} 亚环烷基时, R^6 不能是H;

[0222] 在一些实施方案中,n是0。

[0223] 在一些实施方案中,n是1。在这些实施方案的某些方案中, Y^1 是 CH_2 。

[0224] 在一些实施方案中, Y^2 是任选地被1-4个 R^g 取代的 C_{3-6} (例如 C_{3-5} 、 C_{3-4})亚环烷基。在一些实施方案中,p是0。在一些实施方案中,p是1;在这些实施方案的某些方案中, Y^3 是 C_{1-2} 亚烷基。

[0225] 在一些实施方案中, Y^2 是包含3-8(例如5-8、6-8、7-8、4-6、5-6)个环原子的亚杂环烷基,其中1-2(例如1)个环原子各自独立地选自N、N(R^f)和氧,并且其中 Y^2 任选地进一步被1-4个 R^g 取代。

[0226] 在一些实施方案中, Y^2 是包含3-6(例如4-6、5-6)个环原子的亚杂环烷基,其中1-2(例如1)个环原子各自独立地选自N、N(R^f)和氧,并且其中 Y^2 任选地进一步被1-4个 R^g 取代。

[0227] 在一些实施方案中, Y^2 是包含3-6(例如4-6、5-6)个环原子的亚杂环烷基,其中1-2个环原子各自独立地选自N和N(R^f),并且其中 Y^2 任选地进一步被1-4个 R^g 取代。

[0228] 在一些实施方案中, Y^2 是包含3-6(例如4-6、5-6)个环原子的亚杂环烷基,其中1个环原子是N(R^f),并且其中 Y^2 任选地进一步被1-4个 R^g 取代。

[0229] 在一些实施方案中, Y^2 是包含3-6(例如4-6、5-6)个环原子的亚杂环烷基,其中1个

环原子是N,并且其中Y²任选地进一步被1-4个R⁶取代。在这些实施方案的某些方案中,环原子N与Y¹(当存在时)或式(I)的咪唑环连接。在另一些实施方案中,环原子N与Y³(当存在时)或R⁶连接。在一些实施方案中,p是0。在一些实施方案中,p是1;在这些实施方案的某些方案中,Y³是C₂₋₃亚烷基。在另一些实施方案中,环原子N与式(I)的咪唑环连接。在另一些实施方案中,环原子N与R⁶连接。在另一个实施方案中,n是0,p是0并且环原子N与R⁶连接。

[0230] 在一些-(Y¹)_n-Y²-(Y³)_p-R⁶实施方案中,R⁶可以是以上结合变量Y所定义的。在一些实施方案中,R⁶可以是H。

[0231] $-Z^1-Z^2-Z^3-R^7$

[0232] 在一些实施方案中,R²是-Z¹-Z²-Z³-R⁷,其中:

[0233] ●Z¹是直链或支链的C₁₋₃亚烷基,其任选地被1-6个F取代,

[0234] ●Z²是-N(R^f)-、-O-或-S-;

[0235] ●Z³是直链或支链的C₂₋₅亚烷基,其任选地被1-6个F取代,并且

[0236] ●R⁷是-OH、CO₂R^a、-CONR^bR^c、-NR^bR^c或包含5-6个环原子的杂芳基,其中1-4个环原子各自独立地选自氮、氧和硫;

[0237] 在一些实施方案中,Z¹是CH₂。

[0238] 在一些实施方案中,Z²是-O-或-S-(例如-O-)。

[0239] 在一些实施方案中,Z²是-N(R^f)-。例如,Z²可以是-NH-、-N(C₁₋₄烷基)-或-NC(O)(C₁₋₄烷基)-(例如-NC(O)(CH₃)-)。

[0240] 在一些实施方案中,Z³是C₂₋₃亚烷基。

[0241] 在一些实施方案中,R⁷是-OH、CO₂R^a或-NR^bR^c。

[0242] 在一些实施方案中,R⁷是-NR^bR^c。

[0243] 在这些实施方案的某些方案中,R^b和R^c每次出现时独立地选自:H、C₁₋₄烷基、-C(O)(C₁₋₄烷基)、-C(O)O(C₁₋₄烷基)、-S(O)₁₋₂(R^h)、-C(O)NR^jR^k、-OH和C₁₋₄烷氧基。

[0244] 在这些实施方案的某些方案中,R^b和R^c每次出现时独立地选自:H、C₁₋₄烷基、-C(O)(C₁₋₄烷基)、-C(O)O(C₁₋₄烷基)、-S(O)₁₋₂(R^h)和-C(O)NR^jR^k。

[0245] 在这些实施方案的某些方案中,R^b和R^c每次出现时独立地选自:H、C₁₋₄烷基和-C(O)(C₁₋₄烷基)。

[0246] 在这些实施方案的某些方案中,R^b和R^c每次出现时独立地选自:H和C₁₋₄烷基。例如,R⁶可以是-NH₂、-N(H)(C₁₋₄烷基)(例如-NHCH₃)或-N(C₁₋₄烷基)₂(例如-N(CH₃)₂)。

[0247] 在这些实施方案的某些方案中,R^b和R^c每次出现时独立地选自:H和-C(O)(C₁₋₄烷基)。例如,R^b和R^c之一是H,并且另一个是-C(O)(C₁₋₄烷基)(例如-C(O)(CH₃))。

[0248] 在这些实施方案的某些方案中,R^b和R^c每次出现时独立地选自:C₁₋₄烷基和-C(O)(C₁₋₄烷基)。例如,R^b和R^c之一是C₁₋₄烷基(例如CH₃),并且另一个是-C(O)(C₁₋₄烷基)(例如-C(O)(CH₃))。

[0249] 在一些实施方案中,R⁷是CO₂R^a。

[0250] 在这些实施方案的某些方案中,R^a是任选地被-OH、-NH₂、-NH(C₁₋₃烷基)、-N(C₁₋₃烷基)₂、-N(H)(C(=O)C₁₋₃烷基)或氰基取代的C₁₋₆烷基。

[0251] 在这些实施方案的某些方案中,R^a是未取代的C₁₋₆烷基(例如CH₃或CH₂CH₃)。

[0252] 在一些实施方案中,R⁷是-OH。

- [0253] 变量 R^3 和 R^4
- [0254] 在一些实施方案中, R^3 和 R^4 各自独立地选自:
- [0255] (i) 氢;
- [0256] (ii) 卤素;
- [0257] (iii) 氰基;
- [0258] (iv) CO_2R^a ; 和
- [0259] (v) $CONR^bR^c$ 。
- [0260] 在一些实施方案中, R^3 和 R^4 各自独立地选自:
- [0261] (i) 氢;
- [0262] (ii) 卤素; 和
- [0263] (iv) CO_2R^a 。
- [0264] 在一些实施方案中, R^3 和 R^4 之一是氢, 并且另一个是非氢取代基。
- [0265] 在一些实施方案中, R^3 和 R^4 之一是氢, 并且另一个是卤素或 CO_2R^a 。
- [0266] 在一些实施方案中, R^3 和 R^4 之一是氢, 并且另一个是卤素 (例如Br)。
- [0267] 在一些实施方案中, R^3 和 R^4 之一是氢, 并且另一个是 CO_2R^a 。
- [0268] 在这些实施方案的某些方案中, R^a 是任选地被-OH、-NH₂、-NH(C₁₋₃烷基)、-N(C₁₋₃烷基)₂、-N(H)(C(=O)C₁₋₃烷基)或氰基取代的C₁₋₆烷基。
- [0269] 在这些实施方案的某些方案中, R^a 是未取代的C₁₋₆烷基 (例如CH₃或 CH₂CH₃)。
- [0270] 在一些实施方案中, R^3 是非氢取代基并且 R^4 是氢。
- [0271] 在一些实施方案中, R^3 是卤素或 CO_2R^a 并且 R^4 是氢。
- [0272] 在一些实施方案中, R^3 是卤素 (例如Br) 并且 R^4 是氢。
- [0273] 在一些实施方案中, R^3 是 CO_2R^a 并且 R^4 是氢。
- [0274] 在这些实施方案的某些方案中, R^a 是任选地被-OH、-NH₂、-NH(C₁₋₃烷基)、-N(C₁₋₃烷基)₂、-N(H)(C(=O)C₁₋₃烷基)或氰基取代的C₁₋₆烷基。
- [0275] 在这些实施方案的某些方案中, R^a 是未取代的C₁₋₆烷基 (例如CH₃或 CH₂CH₃)。
- [0276] 在一些实施方案中, R^3 是氢并且 R^4 是氢。
- [0277] 在一些实施方案中, R^3 和 R^4 各自独立地选自:
- [0278] (i) H;
- [0279] (ii) 卤素;
- [0280] (iii) 氰基;
- [0281] (vi) -(C₀₋₃亚烷基)-C₃₋₁₀环烷基, 其中的环烷基任选地被1-4个独立选择的 R^f 取代;
- [0282] (vii) -(C₀₋₃亚烷基)-杂环基, 其中的杂环基包含3-10个环原子, 其中1-3个环原子各自独立地选自N(R^e)、O和S, 其中的杂环基任选地被1-4个独立选择的 R^f 取代;
- [0283] (viii) 任选地被1-4个 R^g 取代的-(C₀₋₃亚烷基)-C₆₋₁₀芳基;
- [0284] (ix) -(C₀₋₃亚烷基)-杂芳基, 其中的杂芳基包含5-10个环原子, 其中1-4个环原子各自独立地选自N、N(R^e)、O和S, 其中的杂芳基任选地被1-3个 R^g 取代; 和
- [0285] (xiv) C₁₋₄卤代烷基。
- [0286] 在一些实施方案中, R^3 和 R^4 之一 (例如 R^3) 是:
- [0287] (ii) 卤素;

[0288] (iii) 氰基;

[0289] (vi) - (C₀₋₃亚烷基) - C₃₋₁₀环烷基, 其中的环烷基任选地被1-4个独立选择的R^f取代;

[0290] (vii) - (C₀₋₃亚烷基) - 杂环基, 其中的杂环基包含3-10个环原子, 其中1-3个环原子各自独立地选自N(R^e)、O和S, 其中的杂环基任选地被1-4个独立选择的R^f取代;

[0291] (viii) 任选地被1-4个R^g取代的 - (C₀₋₃亚烷基) - C₆₋₁₀芳基;

[0292] (ix) - (C₀₋₃亚烷基) - 杂芳基, 其中的杂芳基包含5-10个环原子, 其中1-4个环原子各自独立地选自N、N(R^e)、O和S, 其中的杂芳基任选地被1-3个R^g取代; 和

[0293] (xiv) C₁₋₄卤代烷基; 并且另一个(例如R⁴)是H。

[0294] 在一些实施方案中, R³和R⁴之一(例如R³)是 - (C₀₋₃亚烷基) - 杂芳基, 其中的杂芳基包含5-10个环原子, 其中1-4个环原子各自独立地选自N、N(R^e)、O和S, 其中的杂芳基任选地被1-3个R^g取代; 并且另一个(例如R⁴)是H。

[0295] 在一些实施方案中, R³和R⁴之一(例如R³)是包含5-10个环原子的杂芳基, 其中1-4个环原子各自独立地选自N、N(R^e)、O和S, 其中的杂芳基任选地被1-3个R^g取代; 并且另一个(例如R⁴)是H。

[0296] 代表性的杂芳基包括但不限于噻吩基、吡啶基、呋喃基、**噁**唑基、**噁**二唑基、吡咯基、咪唑基、三唑基、噻二唑基、吡唑基、异**噁**唑基、噻二唑基、吡喃基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基、噻唑基、苯并噻吩基、苯并**噁**二唑基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并三唑基、噌啉基、吲唑基、吲哚基、异喹啉基、异噻唑基、茶啉基、嘌呤基、噻吩并吡啶基、吡啶并[2,3-d]嘧啶基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、喹啉基、喹啉基、噻吩并[2,3-c]吡啶基、吡唑并[3,4-b]吡啶基、吡唑并[3,4-c]吡啶基、吡唑并[4,3-c]吡啶、吡唑并[4,3-b]吡啶基、四唑基、苯并二氢吡喃、2,3-二氢苯并[b][1,4]二**噁**英、苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯、2,3-二氢苯并呋喃、四氢喹啉、2,3-二氢苯并[b][1,4]氧硫杂环己二烯、异吲哚啉,

[0297] 在一些实施方案中, R³和R⁴之一(例如R³)是包含5-6个环原子的杂芳基, 其中1-4个环原子各自独立地选自N、N(R^e)、O和S, 其中的杂芳基任选地被1-2个R^g取代; 并且另一个(例如R⁴)是H。

[0298] 在一些实施方案中, R³和R⁴之一(例如R³)是包含5-6个环原子的杂芳基, 其中1-4个环原子各自独立地选自N和N(R^e), 其中的杂芳基任选地被1-2个R^g取代; 并且另一个(例如R⁴)是H。

[0299] 在一些实施方案中, R³和R⁴之一(例如R³)是包含5个环原子的杂芳基, 其中1个环原子独立地选自O和S(例如S), 其中的杂芳基任选地被1-2个R^g取代; 并且另一个(例如R⁴)是H。

[0300] 在一些实施方案中, R³和R⁴之一(例如R³)是吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基或吡嗪基, 其中各基团任选地被1-2个R^g取代; 并且另一个(例如R⁴)是H。

[0301] 在一些实施方案中, R³和R⁴之一(例如R³)是吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基或四唑基, 其中各基团任选地被1-2个R^g取代; 并且另一个(例如R⁴)是H。

[0302] 在一些实施方案中, R³和R⁴之一(例如R³)是N-连接的-吡唑基、N-连接的吡咯基、N-连接的咪唑基、N-连接的三唑基或N-连接的四唑基, 其任选地被1-2个R^g取代; 并且另一个(例如R⁴)是H。

[0303] 在一些实施方案中, R^3 和 R^4 之一 (例如 R^3) 是 C-连接的 -吡唑基、C-连接的吡咯基、C-连接的咪唑基、C-连接的三唑基或 C-连接的四唑基, 其任选地被 1-2 个 R^g 取代; 并且另一个 (例如 R^4) 是 H。在一些实施方案中, R^3 和 R^4 之一 (例如 R^3) 是吡唑基, 其任选地被 1-2 个 R^g 取代; 并且另一个 (例如 R^4) 是 H。

[0304] 在一些实施方案中, R^3 和 R^4 之一 (例如 R^3) 是 C-连接的吡唑基, 其任选地被 1-2 个 R^g 取代; 并且另一个 (例如 R^4) 是 H。

[0305] 在一些实施方案中, R^3 和 R^4 之一 (例如 R^3) 是 N-连接的吡唑基, 其任选地被 1-2 个 R^g 取代; 并且另一个 (例如 R^4) 是 H。

[0306] 在一些实施方案中, R^3 和 R^4 之一 (例如 R^3) 是呋喃基或噻吩基, 其任选地被 1-2 个 R^g 取代; 并且另一个 (例如 R^4) 是 H。

[0307] 在一些实施方案中, R^3 和 R^4 之一 (例如 R^3) 是噻吩基, 其任选地被 1-2 个 R^g 取代; 并且另一个 (例如 R^4) 是 H。

[0308] 在一些实施方案中, R^3 和 R^4 之一 (例如 R^3) 是 $-(C_{0-3}$ 亚烷基) - C_{6-10} 芳基, 其中的芳基任选地被 1-3 个 R^g 取代; 并且另一个 (例如 R^4) 是 H。

[0309] 在一些实施方案中, R^3 和 R^4 之一 (例如 R^3) 是 C_{6-10} 芳基 (例如苯基), 任选地被 1-3 个 R^g 取代; 并且另一个 (例如 R^4) 是 H。

[0310] 在一些实施方案中, R^3 和 R^4 之一 (例如 R^3) 是 $-(C_{0-3}$ 亚烷基) - 杂环基, 其中的杂环基包含 3-10 个环原子, 其中 1-3 个环原子各自独立地选自 N (R^e)、O 和 S, 其中的杂环基任选地被 1-4 个独立选择的 R^f 取代; 并且另一个 (例如 R^4) 是 H。

[0311] 在一些实施方案中, R^3 和 R^4 之一 (例如 R^3) 是包含 3-10 个环原子的杂环基, 其中 1-3 个环原子各自独立地选自 N (R^e)、O 和 S, 其中的杂环基任选地被 1-4 个独立选择的 R^f (例如氧代) 取代, 并且另一个 (例如 R^4) 是 H。

[0312] 变量 R^1

[0313] 在一些实施方案中, R^1 是氢。

[0314] 在一些实施方案中, R^1 是 $X-R^5$, 其中 X 是直链的 C_{1-6} 亚烷基并且 R^5 是氢、-OH、 C_{1-4} 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 CO_2R^a 、 $-CONR^bR^c$ 、氰基或 $-NR^bR^c$ 。

[0315] 在一些实施方案中, X 是直链的 C_{2-4} 亚烷基。在一些实施方案中, X 是直链的 C_{5-6} 亚烷基。

[0316] 在一些实施方案中, R^5 是 -OH、 C_{1-4} 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 CO_2R^a 或 $-NR^bR^c$ 。

[0317] 在一些实施方案中, R^5 是 -OH、 C_{1-4} 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 卤代烷氧基或 CO_2R^a 。

[0318] 在一些实施方案中, R^5 是 C_{1-4} 烷氧基或 $-C_{1-4}$ 卤代烷氧基 (例如 C_{1-4} 烷氧基, 例如 OCH_3)。

[0319] 在一些实施方案中, R^5 是 CO_2R^a 。

[0320] 在一些实施方案中, R^5 是 H。在这些实施方案的某些方案中, R^1 是未取代的 C_{1-2} 烷基 (例如 CH_3)。

[0321] 在这些实施方案的某些方案中, R^a 是任选地被 -OH、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-3}$ 烷基)、 $-N(C_{1-3}$ 烷基)₂、 $-N(H)(C(=O)C_{1-3}$ 烷基) 或 氰基取代的 C_{1-6} 烷基。

[0322] 在这些实施方案的某些方案中, R^a 是未取代的 C_{1-6} 烷基 (例如 CH_3 或 CH_2CH_3)。

[0323] 在一些实施方案中, R^1 是:

- [0324] (iii) (C_{1-3} 亚烷基)芳基,其中的芳基任选地被1-3个 R^d 取代;或
- [0325] (iv) (C_{1-3} 亚烷基)杂芳基,其中的杂芳基包含5-6个环原子,其中1-4个环原子各自独立地选自氮、氧和硫,并且其中的杂芳基任选地被1-3个 R^d 取代。
- [0326] 在一些实施方案中, R^1 是(C_{1-3} 亚烷基)芳基,其中的芳基任选地被1-3个(例如2个、1个) R^d 取代。
- [0327] 在一些实施方案中, R^1 是(C_{1-3} 亚烷基)苯基,其中的苯基任选地被1-3个(例如2个、1个) R^d 取代。
- [0328] 在一些实施方案中, R^1 是(C_{1-3} 亚烷基)芳基,其中的芳基任选地被1-3个(例如2个、1个) R^d 取代。
- [0329] 在一些实施方案中, R^1 是(C_{1-3} 亚烷基)苯基,其中的苯基任选地被1-3个(例如2个、1个) R^d 取代。
- [0330] 在一些实施方案中, R^1 是(C_{1-3} 亚烷基)苯基,其中的苯基被1个 R^d 取代。
- [0331] 在这些实施方案的某些方案中, R^d 或至少一个 R^d 是任选地被1-2个独立地选自下列的取代基取代的 C_{1-6} (例如 C_{1-4} 、 C_{1-3} 、 C_{1-2} 、 C_1)烷基:-OH、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^bR^c$ 、氰基和 $-NR^bR^c$ 。
- [0332] 在这些实施方案的某些方案中, R^d 或至少一个 R^d 是被1-2个独立地选自下列的取代基取代的 C_{1-6} (例如 C_{1-4} 、 C_{1-3} 、 C_{1-2} 、 C_1)烷基:-OH、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^bR^c$ 、氰基和 $-NR^bR^c$ 。例如, R^d 可以是 $-CH_2NR^bR^c$,例如 $-CH_2NH_2$ 。
- [0333] 非限制性组合
- [0334] [1]在一些实施方案中:
- [0335] R^2 是 $Y-R^6$,其中:
- [0336] ●Y是 C_{2-8} 亚烷基,其任选地被1-4个 R^e 取代;
- [0337] ● R^6 是 $-OH$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 或包含5-6个环原子的杂芳基,其中1-4个环原子各自独立地选自氮、氧和硫;并且 R^1 是氢。
- [0338] 在这些实施方案中的一些方案中, R^3 和 R^4 各自独立地选自:
- [0339] (i) H;
- [0340] (ii) 卤素;
- [0341] (iii) 氰基;
- [0342] (vi) - (C_{0-3} 亚烷基) - C_{3-10} 环烷基,其中的环烷基任选地被1-4个独立选择的 R^f 取代;
- [0343] (vii) - (C_{0-3} 亚烷基) - 杂环基,其中的杂环基包含3-10个环原子,其中1-3个环原子各自独立地选自N(R^e)、O和S,其中的杂环基任选地被1-4个独立选择的 R^f 取代;
- [0344] (viii) 任选地被1-4个 R^g 取代的 - (C_{0-3} 亚烷基) - C_{6-10} 芳基;
- [0345] (ix) - (C_{0-3} 亚烷基) - 杂芳基,其中的杂芳基包含5-10个环原子,其中1-4个环原子各自独立地选自N、N(R^e)、O和S,其中的杂芳基任选地被1-3个 R^g 取代;和
- [0346] (xiv) C_{1-4} 卤代烷基。
- [0347] 在一些实施方案中, R^3 和 R^4 之一(例如 R^3)是:
- [0348] (ii) 卤素;
- [0349] (iii) 氰基;
- [0350] (vi) - (C_{0-3} 亚烷基) - C_{3-10} 环烷基,其中的环烷基任选地被1-4个独立选择的 R^f 取代;

[0351] (vii) - (C₀₋₃亚烷基) - 杂环基, 其中的杂环基包含3-10个环原子, 其中1-3个环原子各自独立地选自N(R^e)、O和S, 其中的杂环基任选地被1-4个独立选择的R^f取代;

[0352] (viii) 任选地被1-4个R^g取代的 - (C₀₋₃亚烷基) - C₆₋₁₀芳基;

[0353] (ix) - (C₀₋₃亚烷基) - 杂芳基, 其中的杂芳基包含5-10个环原子, 其中1-4个环原子各自独立地选自N、N(R^e)、O和S, 其中的杂芳基任选地被1-3个R^g取代; 和

[0354] (xiv) C₁₋₄卤代烷基; 并且另一个(例如R⁴)是H。

[0355] 在一些实施方案中, R³和R⁴之一(例如R³)是 - (C₀₋₃亚烷基) - 杂芳基, 其中的杂芳基包含5-10个环原子, 其中1-4个环原子各自独立地选自N、N(R^e)、O和S, 其中的杂芳基任选地被1-3个R^g取代; 并且另一个(例如R⁴)是H。

[0356] 在一些实施方案中, R³和R⁴之一(例如R³)是包含5-10个环原子的杂芳基, 其中1-4个环原子各自独立地选自N、N(R^e)、O和S, 其中的杂芳基任选地被1-3个R^g取代; 并且另一个(例如R⁴)是H。

[0357] 代表性的杂芳基包括但不限于噻吩基、吡啶基、呋喃基、咪唑基、咪唑二唑基、吡咯基、咪唑基、三唑基、噻二唑基、吡唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡喃基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基、噻唑基、苯并噻吩基、苯并咪唑二唑基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并三唑基、噌啉基、吲唑基、吲哚基、异喹啉基、异噻唑基、萘啶基、嘌呤基、噻吩并吡啶基、吡啶并[2,3-d]嘧啶基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、喹啉基、喹啉基、噻吩并[2,3-c]吡啶基、吡啶并[3,4-b]吡啶基、吡唑并[3,4-c]吡啶基、吡唑并[4,3-c]吡啶、吡唑并[4,3-b]吡啶基、四唑基、苯并二氢吡喃、2,3-二氢苯并[b][1,4]二噻英、苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯、2,3-二氢苯并呋喃、四氢喹啉、2,3-二氢苯并[b][1,4]氧硫杂环己二烯、异吲哚啉,

[0358] 在一些实施方案中, R³和R⁴之一(例如R³)是包含5-6个环原子的杂芳基, 其中1-4个环原子各自独立地选自N、N(R^e)、O和S, 其中的杂芳基任选地被1-2个R^g取代; 并且另一个(例如R⁴)是H。

[0359] 在一些实施方案中, R³和R⁴之一(例如R³)是包含5-6个环原子的杂芳基, 其中1-4个环原子各自独立地选自N和N(R^e), 其中的杂芳基任选地被1-2个R^g取代; 并且另一个(例如R⁴)是H。

[0360] 在一些实施方案中, R³和R⁴之一(例如R³)是吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基或吡嗪基, 其中各基团任选地被1-2个R^g取代; 并且另一个(例如R⁴)是H。

[0361] 在一些实施方案中, R³和R⁴之一(例如R³)是吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基或四唑基, 其中各基团任选地被1-2个R^g取代; 并且另一个(例如R⁴)是H。

[0362] 在一些实施方案中, R³和R⁴之一(例如R³)是N-连接的-吡唑基、N-连接的吡咯基、N-连接的咪唑基、N-连接的三唑基或N-连接的四唑基, 其任选地被1-2个R^g取代; 并且另一个(例如R⁴)是H。

[0363] 在一些实施方案中, R³和R⁴之一(例如R³)是C-连接的-吡唑基、C-连接的吡咯基、C-连接的咪唑基、C-连接的三唑基或C-连接的四唑基, 其任选地被1-2个R^g取代; 并且另一个(例如R⁴)是H。在一些实施方案中, R³和R⁴之一(例如R³)是吡唑基, 其任选地被1-2个R^g取代; 并且另一个(例如R⁴)是H。

[0364] 在一些实施方案中, R³和R⁴之一(例如R³)是C-连接的吡唑基, 其任选地被1-2个R^g

取代;并且另一个(例如 R^4)是H。

[0365] 在一些实施方案中, R^3 和 R^4 之一(例如 R^3)是N-连接的吡唑基,其任选地被1-2个 R^g 取代;并且另一个(例如 R^4)是H。

[0366] 在一些实施方案中, R^3 和 R^4 之一(例如 R^3)是-(C_{0-3} 亚烷基)- C_{6-10} 芳基,其中的芳基任选地被1-3个 R^g 取代;并且另一个(例如 R^4)是H。

[0367] 在一些实施方案中, R^3 和 R^4 之一(例如 R^3)是 C_{6-10} 芳基(例如苯基),任选地被1-3个 R^g 取代;并且另一个(例如 R^4)是H。

[0368] 在一些实施方案中, R^3 和 R^4 之一(例如 R^3)是-(C_{0-3} 亚烷基)-杂环基,其中的杂环基包含3-10个环原子,其中1-3个环原子各自独立地选自N(R^e)、O和S,其中的杂环基任选地被1-4个独立选择的 R^f 取代;并且另一个(例如 R^4)是H。

[0369] 在一些实施方案中, R^3 和 R^4 之一(例如 R^3)是包含3-10个环原子的杂环基,其中1-3个环原子各自独立地选自N(R^e)、O和S,其中的杂环基任选地被1-4个独立选择的 R^f (例如氧代)取代,并且另一个(例如 R^4)是H。

[0370] [2]在一些实施方案中:

[0371] R^2 是 $Y-R^6$,其中:

[0372] ●Y是 C_{2-8} 亚烷基,其任选地被1-4个 R^e 取代;

[0373] ● R^6 是-OH、 CO_2R^a 、-CONR^b R^c 、-NR^b R^c 或包含5-6个环原子的杂芳基,其中1-4个环原子各自独立地选自氮、氧和硫;

[0374] R^1 是氢;并且

[0375] R^3 和 R^4 各自独立地选自:

[0376] (i) 氢;

[0377] (ii) 卤素;和

[0378] (iv) CO_2R^a 。

[0379] 在这些实施方案的某些方案中, R^3 和 R^4 之一不是氢。

[0380] [3]在一些实施方案中:

[0381] R^2 是 $Y-R^6$,其中:

[0382] ●Y是 C_{2-8} 亚烷基,其任选地被1-4个 R^e 取代;

[0383] ● R^6 是-OH、 CO_2R^a 、-CONR^b R^c 、-NR^b R^c 或包含5-6个环原子的杂芳基,其中1-4个环原子各自独立地选自氮、氧和硫;并且 R^1 是 $X-R^5$,其中X是直链的 C_{2-6} 亚烷基并且 R^5 是氢、-OH、 C_{1-4} 烷氧基、- C_{1-4} 卤代烷氧基、 CO_2R^a 、-CONR^b R^c 、氰基或-NR^b R^c 。

[0384] 在一些实施方案中, R^3 和 R^4 各自独立地选自:

[0385] (i) H;

[0386] (ii) 卤素;

[0387] (iii) 氰基;

[0388] (vi) -(C_{0-3} 亚烷基)- C_{3-10} 环烷基,其中的环烷基任选地被1-4个独立选择的 R^f 取代;

[0389] (vii) -(C_{0-3} 亚烷基)-杂环基,其中的杂环基包含3-10个环原子,其中1-3个环原子各自独立地选自N(R^e)、O和S,其中的杂环基任选地被1-4个独立选择的 R^f 取代;

[0390] (viii) 任选地被1-4个 R^g 取代的-(C_{0-3} 亚烷基)- C_{6-10} 芳基;

[0391] (ix) -(C_{0-3} 亚烷基)-杂芳基,其中的杂芳基包含5-10个环原子,其中1-4个环原子

各自独立地选自N、N(R^e)、O和S,其中的杂芳基任选地被1-3个R^s取代;和

[0392] (xiv) C₁₋₄卤代烷基。

[0393] 在一些实施方案中,R³和R⁴之一(例如R³)是:

[0394] (ii) 卤素;

[0395] (iii) 氰基;

[0396] (vi) - (C₀₋₃亚烷基) - C₃₋₁₀环烷基,其中的环烷基任选地被1-4个独立选择的R^f取代;

[0397] (vii) - (C₀₋₃亚烷基) - 杂环基,其中的杂环基包含3-10个环原子,其中1-3个环原子各自独立地选自N(R^e)、O和S,其中的杂环基任选地被1-4个独立选择的R^f取代;

[0398] (viii) 任选地被1-4个R^s取代的 - (C₀₋₃亚烷基) - C₆₋₁₀芳基;

[0399] (ix) - (C₀₋₃亚烷基) - 杂芳基,其中的杂芳基包含5-10个环原子,其中1-4个环原子各自独立地选自N、N(R^e)、O和S,其中的杂芳基任选地被1-3个R^s取代;和

[0400] (xiv) C₁₋₄卤代烷基;并且另一个(例如R⁴)是H。

[0401] 在一些实施方案中,R³和R⁴之一(例如R³)是 - (C₀₋₃亚烷基) - 杂芳基,其中的杂芳基包含5-10个环原子,其中1-4个环原子各自独立地选自N、N(R^e)、O和S,其中的杂芳基任选地被1-3个R^s取代;并且另一个(例如R⁴)是H。

[0402] 在一些实施方案中,R³和R⁴之一(例如R³)是包含5-10个环原子的杂芳基,其中1-4个环原子各自独立地选自N、N(R^e)、O和S,其中的杂芳基任选地被1-3个R^s取代;并且另一个(例如R⁴)是H。

[0403] 代表性的杂芳基包括但不限于噻吩基、吡啶基、呋喃基、咪唑基、咪唑二唑基、吡咯基、咪唑基、三唑基、噻二唑基、吡唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡喃基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基、噻唑基、苯并噻吩基、苯并咪唑二唑基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并三唑基、噌啉基、吲唑基、吲哚基、异喹啉基、异噻唑基、萘啶基、嘌呤基、噻吩并吡啶基、吡啶并[2,3-d]嘧啶基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、喹啉基、喹啉基、噻吩并[2,3-c]吡啶基、吡啶并[3,4-b]吡啶基、吡唑并[3,4-c]吡啶基、吡唑并[4,3-c]吡啶基、吡唑并[4,3-b]吡啶基、四唑基、苯并二氢吡喃、2,3-二氢苯并[b][1,4]二噻英、苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯、2,3-二氢苯并呋喃、四氢喹啉、2,3-二氢苯并[b][1,4]氧硫杂环己二烯、异吲哚啉,

[0404] 在一些实施方案中,R³和R⁴之一(例如R³)是包含5-6个环原子的杂芳基,其中1-4个环原子各自独立地选自N、N(R^e)、O和S,其中的杂芳基任选地被1-2个R^s取代;并且另一个(例如R⁴)是H。

[0405] 在一些实施方案中,R³和R⁴之一(例如R³)是包含5-6个环原子的杂芳基,其中1-4个环原子各自独立地选自N和N(R^e),其中的杂芳基任选地被1-2个R^s取代;并且另一个(例如R⁴)是H。

[0406] 在一些实施方案中,R³和R⁴之一(例如R³)是吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基或吡嗪基,其中各基团任选地被1-2个R^s取代;并且另一个(例如R⁴)是H。

[0407] 在一些实施方案中,R³和R⁴之一(例如R³)是吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基或四唑基,其中各基团任选地被1-2个R^s取代;并且另一个(例如R⁴)是H。

[0408] 在一些实施方案中,R³和R⁴之一(例如R³)是N-连接的-吡唑基、N-连接的吡咯基、N-连接的咪唑基、N-连接的三唑基或N-连接的四唑基,其任选地被1-2个R^s取代;并且另一

个(例如 R^4)是H。

[0409] 在一些实施方案中, R^3 和 R^4 之一(例如 R^3)是C-连接的-吡唑基、C-连接的吡咯基、C-连接的咪唑基、C-连接的三唑基或C-连接的四唑基,其任选地被1-2个 R^g 取代;并且另一个(例如 R^4)是H。在一些实施方案中, R^3 和 R^4 之一(例如 R^3)是吡唑基,其任选地被1-2个 R^g 取代;并且另一个(例如 R^4)是H。

[0410] 在一些实施方案中, R^3 和 R^4 之一(例如 R^3)是C-连接的吡唑基,其任选地被1-2个 R^g 取代;并且另一个(例如 R^4)是H。

[0411] 在一些实施方案中, R^3 和 R^4 之一(例如 R^3)是N-连接的吡唑基,其任选地被1-2个 R^g 取代;并且另一个(例如 R^4)是H。

[0412] 在一些实施方案中, R^3 和 R^4 之一(例如 R^3)是-(C_{0-3} 亚烷基)- C_{6-10} 芳基,其中的芳基任选地被1-3个 R^g 取代;并且另一个(例如 R^4)是H。

[0413] 在一些实施方案中, R^3 和 R^4 之一(例如 R^3)是 C_{6-10} 芳基(例如苯基),其任选地被1-3个 R^g 取代;并且另一个(例如 R^4)是H。

[0414] 在一些实施方案中, R^3 和 R^4 之一(例如 R^3)是-(C_{0-3} 亚烷基)-杂环基,其中的杂环基包含3-10个环原子,其中1-3个环原子各自独立地选自N(R^e)、O和S,其中的杂环基任选地被1-4个独立选择的 R^f 取代;并且另一个(例如 R^4)是H。

[0415] 在一些实施方案中, R^3 和 R^4 之一(例如 R^3)是包含3-10个环原子的杂环基,其中1-3个环原子各自独立地选自N(R^e)、O和S,其中的杂环基任选地被1-4个独立选择的 R^f (例如氧代)取代,并且另一个(例如 R^4)是H。

[0416] [4]在一些实施方案中:

[0417] R^2 是Y- R^6 ,其中:

[0418] ●Y是 C_{2-8} 亚烷基,其任选地被1-4个 R^e 取代;

[0419] ● R^6 是-OH、 CO_2R^a 、-CONR^bR^c、-NR^bR^c或包含5-6个环原子的杂芳基,其中1-4个环原子各自独立地选自氮、氧和硫;

[0420] R^1 是X- R^5 ,其中X是直链的 C_{2-6} 亚烷基并且 R^5 是氢、-OH、 C_{1-4} 烷氧基、- C_{1-4} 卤代烷氧基、 CO_2R^a 、-CONR^bR^c、氰基或-NR^bR^c;并且

[0421] R^3 和 R^4 各自独立地选自:

[0422] (i) 氢;

[0423] (ii) 卤素;和

[0424] (iv) CO_2R^a 。

[0425] 在这些实施方案的某些方案中, R^3 和 R^4 之一不是氢。

[0426] [5]在一些实施方案中:

[0427] R^2 是Y- R^6 ,其中:

[0428] ●Y是 C_{2-8} 亚烷基,其任选地被1-4个 R^e 取代;

[0429] ● R^6 是-OH、 CO_2R^a 、-CONR^bR^c、-NR^bR^c或包含5-6个环原子的杂芳基,其中1-4个环原子各自独立地选自氮、氧和硫;

[0430] R^1 是:

[0431] (iii) (C_{1-3} 亚烷基)芳基,其中的芳基任选地被1-3个 R^d 取代;或 (iv) (C_{1-3} 亚烷基)杂芳基,其中的杂芳基包含5-6个环原子,其中1-4个环原子各自独立地选自氮、氧和硫,并

且其中的杂芳基任选地被1-3个 R^d 取代。

[0432] 在一些实施方案中, R^3 和 R^4 各自独立地选自:

[0433] (i) H;

[0434] (ii) 卤素;

[0435] (iii) 氰基;

[0436] (vi) - (C_{0-3} 亚烷基) - C_{3-10} 环烷基, 其中的环烷基任选地被1-4个独立选择的 R^f 取代;

[0437] (vii) - (C_{0-3} 亚烷基) - 杂环基, 其中的杂环基包含3-10个环原子, 其中1-3个环原子各自独立地选自N(R^e)、O和S, 其中的杂环基任选地被1-4个独立选择的 R^f 取代;

[0438] (viii) 任选地被1-4个 R^g 取代的 - (C_{0-3} 亚烷基) - C_{6-10} 芳基;

[0439] (ix) - (C_{0-3} 亚烷基) - 杂芳基, 其中的杂芳基包含5-10个环原子, 其中1-4个环原子各自独立地选自N、N(R^e)、O和S, 其中的杂芳基任选地被1-3个 R^g 取代; 和

[0440] (xiv) C_{1-4} 卤代烷基。

[0441] 在一些实施方案中, R^3 和 R^4 之一(例如 R^3)是:

[0442] (ii) 卤素;

[0443] (iii) 氰基;

[0444] (vi) - (C_{0-3} 亚烷基) - C_{3-10} 环烷基, 其中的环烷基任选地被1-4个独立选择的 R^f 取代;

[0445] (vii) - (C_{0-3} 亚烷基) - 杂环基, 其中的杂环基包含3-10个环原子, 其中1-3个环原子各自独立地选自N(R^e)、O和S, 其中的杂环基任选地被1-4个独立选择的 R^f 取代;

[0446] (viii) 任选地被1-4个 R^g 取代的 - (C_{0-3} 亚烷基) - C_{6-10} 芳基;

[0447] (ix) - (C_{0-3} 亚烷基) - 杂芳基, 其中的杂芳基包含5-10个环原子, 其中1-4个环原子各自独立地选自N、N(R^e)、O和S, 其中的杂芳基任选地被1-3个 R^g 取代; 和

[0448] (xiv) C_{1-4} 卤代烷基; 并且另一个(例如 R^4)是H。

[0449] 在一些实施方案中, R^3 和 R^4 之一(例如 R^3)是 - (C_{0-3} 亚烷基) - 杂芳基, 其中的杂芳基包含5-10个环原子, 其中1-4个环原子各自独立地选自N、N(R^e)、O和S, 其中的杂芳基任选地被1-3个 R^g 取代; 并且另一个(例如 R^4)是H。

[0450] 在一些实施方案中, R^3 和 R^4 之一(例如 R^3)是包含5-10个环原子的杂芳基, 其中1-4个环原子各自独立地选自N、N(R^e)、O和S, 其中的杂芳基任选地被1-3个 R^g 取代; 并且另一个(例如 R^4)是H。

[0451] 代表性的杂芳基包括但不限于噻吩基、吡啶基、呋喃基、噁唑基、噁二唑基、吡咯基、咪唑基、三唑基、噻二唑基、吡唑基、异噁唑基、噻二唑基、吡喃基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基、噻唑基、苯并噻吩基、苯并噁二唑基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并三唑基、噌啉基、吲唑基、吲哚基、异喹啉基、异噻唑基、茶啉基、嘌呤基、噻吩并吡啶基、吡啶并[2,3-d]嘧啶基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、喹啉基、喹啉基、噻吩并[2,3-c]吡啶基、吡唑并[3,4-b]吡啶基、吡唑并[3,4-c]吡啶基、吡唑并[4,3-c]吡啶、吡唑并[4,3-b]吡啶基、四唑基、苯并二氢吡喃、2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英、苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯、2,3-二氢苯并呋喃、四氢喹啉、2,3-二氢苯并[b][1,4]氧硫杂环己二烯、异吲哚啉,

[0452] 在一些实施方案中, R^3 和 R^4 之一(例如 R^3)是包含5-6个环原子的杂芳基, 其中1-4个环原子各自独立地选自N、N(R^e)、O和S, 其中的杂芳基任选地被1-2个 R^g 取代; 并且另一个(例

如 R^4)是H。

[0453] 在一些实施方案中, R^3 和 R^4 之一(例如 R^3)是包含5-6个环原子的杂芳基,其中1-4个环原子各自独立地选自N和N(R^e),其中的杂芳基任选地被1-2个 R^g 取代;并且另一个(例如 R^4)是H。

[0454] 在一些实施方案中, R^3 和 R^4 之一(例如 R^3)是吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基或吡嗪基,其中各基团任选地被1-2个 R^g 取代;并且另一个(例如 R^4)是H。

[0455] 在一些实施方案中, R^3 和 R^4 之一(例如 R^3)是吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基或四唑基,其中各基团任选地被1-2个 R^g 取代;并且另一个(例如 R^4)是H。

[0456] 在一些实施方案中, R^3 和 R^4 之一(例如 R^3)是N-连接的-吡唑基、N-连接的吡咯基、N-连接的咪唑基、N-连接的三唑基或N-连接的四唑基,其任选地被1-2个 R^g 取代;并且另一个(例如 R^4)是H。

[0457] 在一些实施方案中, R^3 和 R^4 之一(例如 R^3)是C-连接的-吡唑基、C-连接的吡咯基、C-连接的咪唑基、C-连接的三唑基或C-连接的四唑基,其任选地被1-2个 R^g 取代;并且另一个(例如 R^4)是H。在一些实施方案中, R^3 和 R^4 之一(例如 R^3)是吡唑基,其任选地被1-2个 R^g 取代;并且另一个(例如 R^4)是H。

[0458] 在一些实施方案中, R^3 和 R^4 之一(例如 R^3)是C-连接的吡唑基,其任选地被1-2个 R^g 取代;并且另一个(例如 R^4)是H。

[0459] 在一些实施方案中, R^3 和 R^4 之一(例如 R^3)是N-连接的吡唑基,其任选地被1-2个 R^g 取代;并且另一个(例如 R^4)是H。

[0460] 在一些实施方案中, R^3 和 R^4 之一(例如 R^3)是-(C_{0-3} 亚烷基)- C_{6-10} 芳基,其中的芳基任选地被1-3个 R^g 取代;并且另一个(例如 R^4)是H。

[0461] 在一些实施方案中, R^3 和 R^4 之一(例如 R^3)是 C_{6-10} 芳基(例如苯基),其任选地被1-3个 R^g 取代;并且另一个(例如 R^4)是H。

[0462] 在一些实施方案中, R^3 和 R^4 之一(例如 R^3)是-(C_{0-3} 亚烷基)-杂环基,其中的杂环基包含3-10个环原子,其中1-3个环原子各自独立地选自N(R^e)、O和S,其中的杂环基任选地被1-4个独立选择的 R^f 取代;并且另一个(例如 R^4)是H。

[0463] 在一些实施方案中, R^3 和 R^4 之一(例如 R^3)是包含3-10个环原子的杂环基,其中1-3个环原子各自独立地选自N(R^e)、O和S,其中的杂环基任选地被1-4个独立选择的 R^f (例如氧代)取代,并且另一个(例如 R^4)是H。

[0464] [6]在一些实施方案中:

[0465] R^2 是Y- R^6 ,其中:

[0466] ●Y是 C_{2-8} 亚烷基,其任选地被1-4个 R^e 取代;

[0467] ● R^6 是-OH、 CO_2R^a 、-CONR^bR^c、-NR^bR^c或包含5-6个环原子的杂芳基,其中1-4个环原子各自独立地选自氮、氧和硫;

[0468] R^1 是:

[0469] (iii) (C_{1-3} 亚烷基)芳基,其中的芳基任选地被1-3个 R^d 取代;或 (iv) (C_{1-3} 亚烷基)杂芳基,其中的杂芳基包含5-6个环原子,其中1-4个环原子各自独立地选自氮、氧和硫,并且其中的杂芳基任选地被1-3个 R^d 取代,并且

[0470] R^3 和 R^4 各自独立地选自:

- [0471] (i) 氢;
- [0472] (ii) 卤素; 和
- [0473] (iv) CO_2R^a 。
- [0474] 在这些实施方案的某些方案中, R^3 和 R^4 之一不是氢。
- [0475] [7] 在一些实施方案中:
- [0476] R^2 是 $-(\text{Y}^1)_n-\text{Y}^2-(\text{Y}^3)_p-\text{R}^6$, 其中:
- [0477] ● n 和 p 各自独立地是 0 或 1;
- [0478] ● Y^1 和 Y^3 各自独立地是 C_{1-3} 亚烷基, 其任选地被 1-2 个 R^e 取代,
- [0479] ● Y^2 是 C_{3-6} 亚环烷基或包含 3-8 个环原子的亚杂环烷基, 其中 1-2 个环原子各自独立地选自 N 、 $\text{N}(\text{R}^f)$ 和氧, 并且其中 Y^2 任选地进一步被 1-4 个 R^g 取代, 并且
- [0480] ● R^6 是 $-\text{OH}$ 、 CO_2R^a 、 $-\text{CONR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 或包含 5-6 个环原子的杂芳基, 其中 1-4 个环原子各自独立地选自氮、氧和硫;
- [0481] 并且 R^1 是氢。
- [0482] [8] 在一些实施方案中:
- [0483] R^2 是 $-(\text{Y}^1)_n-\text{Y}^2-(\text{Y}^3)_p-\text{R}^6$, 其中:
- [0484] ● n 和 p 各自独立地是 0 或 1;
- [0485] ● Y^1 和 Y^3 各自独立地是 C_{1-3} 亚烷基, 其任选地被 1-2 个 R^e 取代,
- [0486] ● Y^2 是 C_{3-6} 亚环烷基或包含 3-8 个环原子的亚杂环烷基, 其中 1-2 个环原子各自独立地选自 N 、 $\text{N}(\text{R}^f)$ 和氧, 并且其中 Y^2 任选地进一步被 1-4 个 R^g 取代,
- [0487] ● R^6 是 H 、 $-\text{OH}$ 、 CO_2R^a 、 $-\text{CONR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 或包含 5-6 个环原子的杂芳基, 其中 1-4 个环原子各自独立地选自氮、氧和硫, 其中当 Y^2 是任选地被 1-4 个 R^g 取代的 C_{3-6} 亚环烷基时, R^6 不能是 H ;
- [0488] 并且 R^1 是氢或未取代的 C_{1-2} 烷基 (例如 CH_3)。
- [0489] 在组合 [7] 和 [8] 的一些实施方案中, R^3 和 R^4 各自独立地选自:
- [0490] (i) H ;
- [0491] (ii) 卤素;
- [0492] (iii) 氰基;
- [0493] (vi) $-(\text{C}_{0-3}$ 亚烷基) $-\text{C}_{3-10}$ 环烷基, 其中的环烷基任选地被 1-4 个独立选择的 R^f 取代;
- [0494] (vii) $-(\text{C}_{0-3}$ 亚烷基) - 杂环基, 其中的杂环基包含 3-10 个环原子, 其中 1-3 个环原子各自独立地选自 $\text{N}(\text{R}^e)$ 、 O 和 S , 其中的杂环基任选地被 1-4 个独立选择的 R^f 取代;
- [0495] (viii) 任选地被 1-4 个 R^g 取代的 $-(\text{C}_{0-3}$ 亚烷基) $-\text{C}_{6-10}$ 芳基;
- [0496] (ix) $-(\text{C}_{0-3}$ 亚烷基) - 杂芳基, 其中的杂芳基包含 5-10 个环原子, 其中 1-4 个环原子各自独立地选自 N 、 $\text{N}(\text{R}^e)$ 、 O 和 S , 其中的杂芳基任选地被 1-3 个 R^g 取代; 和
- [0497] (xiv) C_{1-4} 卤代烷基。
- [0498] 在一些实施方案中, R^3 和 R^4 之一 (例如 R^3) 是:
- [0499] (ii) 卤素;
- [0500] (iii) 氰基;
- [0501] (vi) $-(\text{C}_{0-3}$ 亚烷基) $-\text{C}_{3-10}$ 环烷基, 其中的环烷基任选地被 1-4 个独立选择的 R^f 取代;
- [0502] (vii) $-(\text{C}_{0-3}$ 亚烷基) - 杂环基, 其中的杂环基包含 3-10 个环原子, 其中 1-3 个环原子

各自独立地选自N(R^e)、O和S,其中的杂环基任选地被1-4个独立选择的R^f取代;

[0503] (viii) 任选地被1-4个R^g取代的-(C₀₋₃亚烷基)-C₆₋₁₀芳基;

[0504] (ix) -(C₀₋₃亚烷基)-杂芳基,其中的杂芳基包含5-10个环原子,其中1-4个环原子各自独立地选自N、N(R^e)、O和S,其中的杂芳基任选地被1-3个R^g取代;和

[0505] (xiv) C₁₋₄卤代烷基;并且另一个(例如R⁴)是H。

[0506] 在一些实施方案中,R³和R⁴之一(例如R³)是-(C₀₋₃亚烷基)-杂芳基,其中的杂芳基包含5-10个环原子,其中1-4个环原子各自独立地选自N、N(R^e)、O和S,其中的杂芳基任选地被1-3个R^g取代;并且另一个(例如R⁴)是H。

[0507] 在一些实施方案中,R³和R⁴之一(例如R³)是包含5-10个环原子的杂芳基,其中1-4个环原子各自独立地选自N、N(R^e)、O和S,其中的杂芳基任选地被1-3个R^g取代;并且另一个(例如R⁴)是H。

[0508] 代表性的杂芳基包括但不限于噻吩基、吡啶基、呋喃基、咪唑基、咪唑二唑基、吡咯基、咪唑基、三唑基、噻二唑基、吡唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡喃基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基、噻唑基、苯并噻吩基、苯并咪唑二唑基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并三唑基、噌啉基、吲唑基、吲哚基、异喹啉基、异噻唑基、萘啶基、嘌呤基、噻吩并吡啶基、吡啶并[2,3-d]嘧啶基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、喹啉基、喹啉基、噻吩并[2,3-c]吡啶基、吡唑并[3,4-b]吡啶基、吡唑并[3,4-c]吡啶基、吡唑并[4,3-c]吡啶、吡唑并[4,3-b]吡啶基、四唑基、苯并二氢吡喃、2,3-二氢苯并[b][1,4]二噻英、苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯、2,3-二氢苯并呋喃、四氢喹啉、2,3-二氢苯并[b][1,4]氧硫杂环己二烯、异吲哚啉,

[0509] 在一些实施方案中,R³和R⁴之一(例如R³)是包含5-6个环原子的杂芳基,其中1-4个环原子各自独立地选自N、N(R^e)、O和S,其中的杂芳基任选地被1-2个R^g取代;并且另一个(例如R⁴)是H。

[0510] 在一些实施方案中,R³和R⁴之一(例如R³)是包含5-6个环原子的杂芳基,其中1-4个环原子各自独立地选自N和N(R^e),其中的杂芳基任选地被1-2个R^g取代;并且另一个(例如R⁴)是H。

[0511] 在一些实施方案中,R³和R⁴之一(例如R³)是包含5个环原子的杂芳基,其中1个环原子独立地选自O和S(例如S),其中的杂芳基任选地被1-2个R^g取代;并且另一个(例如R⁴)是H。

[0512] 在一些实施方案中,R³和R⁴之一(例如R³)是吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基或吡嗪基,其中各基团任选地被1-2个R^g取代;并且另一个(例如R⁴)是H。

[0513] 在一些实施方案中,R³和R⁴之一(例如R³)是吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基或四唑基,其中各基团任选地被1-2个R^g取代;并且另一个(例如R⁴)是H。

[0514] 在一些实施方案中,R³和R⁴之一(例如R³)是N-连接的-吡唑基、N-连接的吡咯基、N-连接的咪唑基、N-连接的三唑基或N-连接的四唑基,其任选地被1-2个R^g取代;并且另一个(例如R⁴)是H。

[0515] 在一些实施方案中,R³和R⁴之一(例如R³)是C-连接的-吡唑基、C-连接的吡咯基、C-连接的咪唑基、C-连接的三唑基或C-连接的四唑基,其任选地被1-2个R^g取代;并且另一个(例如R⁴)是H。在一些实施方案中,R³和R⁴之一(例如R³)是吡唑基,其任选地被1-2个R^g取

代;并且另一个(例如 R^4)是H。

[0516] 在一些实施方案中, R^3 和 R^4 之一(例如 R^3)是C-连接的吡唑基,其任选地被1-2个 R^g 取代;并且另一个(例如 R^4)是H。

[0517] 在一些实施方案中, R^3 和 R^4 之一(例如 R^3)是N-连接的吡唑基,其任选地被1-2个 R^g 取代;并且另一个(例如 R^4)是H。

[0518] 在一些实施方案中, R^3 和 R^4 之一(例如 R^3)是呋喃基或噻吩基,其任选地被1-2个 R^g 取代;并且另一个(例如 R^4)是H。

[0519] 在一些实施方案中, R^3 和 R^4 之一(例如 R^3)是噻吩基,其任选地被1-2个 R^g 取代;并且另一个(例如 R^4)是H。

[0520] 在一些实施方案中, R^3 和 R^4 之一(例如 R^3)是-(C_{0-3} 亚烷基)- C_{6-10} 芳基,其中的芳基任选地被1-3个 R^g 取代;并且另一个(例如 R^4)是H。

[0521] 在一些实施方案中, R^3 和 R^4 之一(例如 R^3)是 C_{6-10} 芳基(例如苯基),其任选地被1-3个 R^g 取代;并且另一个(例如 R^4)是H。

[0522] 在一些实施方案中, R^3 和 R^4 之一(例如 R^3)是-(C_{0-3} 亚烷基)-杂环基,其中的杂环基包含3-10个环原子,其中1-3个环原子各自独立地选自N(R^e)、O和S,其中的杂环基任选地被1-4个独立选择的 R^f 取代;并且另一个(例如 R^4)是H。

[0523] 在一些实施方案中, R^3 和 R^4 之一(例如 R^3)是包含3-10个环原子的杂环基,其中1-3个环原子各自独立地选自N(R^e)、O和S,其中的杂环基任选地被1-4个独立选择的 R^f (例如氧代)取代,并且另一个(例如 R^4)是H。

[0524] 组合[1]-[8]任意一项的实施方案可以包括一个或多个如下特征。

[0525] Y可以是直链的 C_{2-6} (例如 C_{2-4} 、 C_{2-3} 、 C_2)亚烷基,其任选地被1-4(例如1-2、1)个 R^e 取代。在一些实施方案中,Y是直链的 C_{2-6} (例如 C_{2-4} 、 C_{2-3} 、 C_2)亚烷基,其是未取代的(例如 C_2 亚烷基或 C_3 亚烷基;例如 C_3 亚烷基)。

[0526] R^6 可以是-OH、 CO_2R^a 或- NR^bR^c 。

[0527] R^6 可以是- NR^bR^c 。

[0528] R^b 和 R^c 每次出现时可以独立地选自:H、 C_{1-4} 烷基、-C(O)(C_{1-4} 烷基)、-C(O)O(C_{1-4} 烷基)、-S(O) $_{1-2}$ (R^h)、-C(O)NR $^jR^k$ 、-OH和 C_{1-4} 烷氧基。

[0529] R^b 和 R^c 每次出现时可以独立地选自:H、 C_{1-4} 烷基、-C(O)(C_{1-4} 烷基)、-C(O)O(C_{1-4} 烷基)、-S(O) $_{1-2}$ (R^h)和-C(O)NR $^jR^k$ 。

[0530] R^b 和 R^c 每次出现时可以独立地选自:H、 C_{1-4} 烷基和-C(O)(C_{1-4} 烷基)。

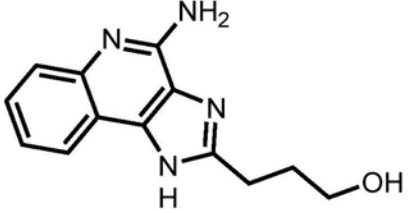
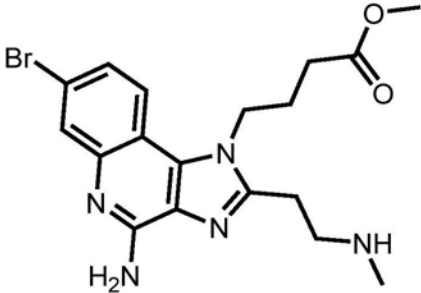
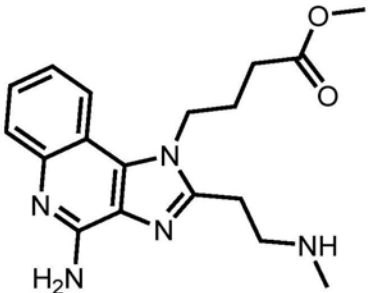
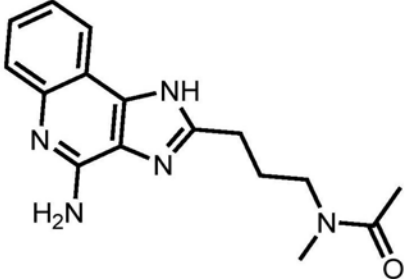
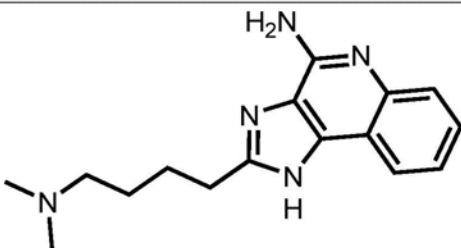
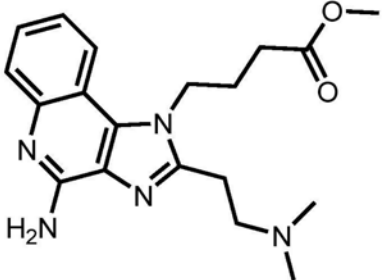
[0531] R^b 和 R^c 每次出现时可以独立地选自:H和 C_{1-4} 烷基。例如, R^6 可以是-NH $_2$ 、-N(H)(C_{1-4} 烷基)(例如-NHCH $_3$)或-N(C_{1-4} 烷基) $_2$ (例如-N(CH $_3$) $_2$)。

[0532] R^b 和 R^c 每次出现时可以独立地选自:H和-C(O)(C_{1-4} 烷基)。例如, R^b 和 R^c 之一是H,并且另一个是-C(O)(C_{1-4} 烷基)(例如-C(O)(CH $_3$))。

[0533] R^b 和 R^c 每次出现时可以独立地选自: C_{1-4} 烷基和-C(O)(C_{1-4} 烷基)。例如, R^b 和 R^c 之一是 C_{1-4} 烷基(例如CH $_3$),并且另一个是-C(O)(C_{1-4} 烷基)(例如-C(O)(CH $_3$))。

[0534] R^6 可以是 CO_2R^a 。 R^a 可以是任选地被-OH、-NH $_2$ 、-NH(C_{1-3} 烷基)、-N(C_{1-3} 烷基) $_2$ 、-N(H)(C(=O) C_{1-3} 烷基)或氰基取代的 C_{1-6} 烷基;例如 R^a 可以是未取代的 C_{1-6} 烷基(例如CH $_3$ 或CH $_2$ CH $_3$)。

- [0535] R^6 可以是-OH(在一些实施方案中, R^2 是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$)。
- [0536] X可以是直链的 C_{2-4} 亚烷基。在一些实施方案中,X是直链的 C_{5-6} 亚烷基。
- [0537] 该化合物具有权利要求28-52中描述的任何一个或多个特征(例如 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、n和p中的任何一个或多个; R^6 可以如 R^6 所定义)。
- [0538] R^5 可以是-OH、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 CO_2R^a 或 $-\text{NR}^bR^c$ 。
- [0539] R^5 可以是-OH、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷氧基或 CO_2R^a 。
- [0540] R^5 可以是 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 卤代烷氧基(例如 C_{1-4} 烷氧基、例如 OCH_3)。
- [0541] R^5 可以是 CO_2R^a 。 R^a 可以是任选地被-OH、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})(\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 或氰基取代的 C_{1-6} 烷基;例如 R^a 可以是未取代的 C_{1-6} 烷基(例如 CH_3 或 CH_2CH_3)。
- [0542] R^5 可以是H;例如 R^1 可以是未取代的 C_{1-2} 烷基(例如 CH_3)。
- [0543] R^1 可以是(C_{1-3} 亚烷基)芳基,其中的芳基任选地被1-3个(例如2个、1个) R^d 取代。
- [0544] R^1 可以是(C_{1-3} 亚烷基)苯基,其中的苯基任选地被1-3个(例如2个、1个) R^d 取代。
- [0545] R^1 可以是(C_{1-3} 亚烷基)芳基,其中的芳基被1-3个(例如2个、1个) R^d 取代。
- [0546] R^1 可以是(C_{1-3} 亚烷基)苯基,其中的苯基被1-3个(例如2个、1个) R^d 取代。
- [0547] R^1 可以是(C_{1-3} 亚烷基)苯基,其中的苯基被1个 R^d 取代。
- [0548] R^d 或至少一个 R^d 可以是任选地被1-2个独立地选自下列的取代基取代的 C_{1-6} (例如 C_{1-4} 、 C_{1-3} 、 C_{1-2} 、 C_1)烷基:-OH、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 $-\text{CO}_2R^a$ 、 $-\text{CONR}^bR^c$ 、氰基和 $-\text{NR}^bR^c$ 。
- [0549] R^d 或至少一个 R^d 可以是被1-2个独立地选自下列的取代基取代的 C_{1-6} (例如 C_{1-4} 、 C_{1-3} 、 C_{1-2} 、 C_1)烷基:-OH、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 $-\text{CO}_2R^a$ 、 $-\text{CONR}^bR^c$ 、氰基和 $-\text{NR}^bR^c$ 。例如, R^d 可以是 $-\text{CH}_2\text{NR}^bR^c$,例如 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 。
- [0550] R^3 和 R^4 之一(例如 R^4)可以是氢,并且另一个(例如 R^3)可以是非氢取代基。
- [0551] R^3 和 R^4 之一(例如 R^4)可以是氢,并且另一个(例如 R^3)可以是卤素或 CO_2R^a 。
- [0552] R^3 和 R^4 之一(例如 R^4)可以是氢,并且另一个(例如 R^3)可以是卤素(例如Br)。
- [0553] R^3 和 R^4 之一(例如 R^4)可以是氢,并且另一个(例如 R^3)可以是 CO_2R^a 。 R^a 可以是任选地被-OH、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})(\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 或氰基取代的 C_{1-6} 烷基;例如 R^a 可以是未取代的 C_{1-6} 烷基(例如 CH_3 或 CH_2CH_3)。
- [0554] R^3 可以是氢,并且 R^3 可以是氢。
- [0555] 在一些实施方案中,式I的化合物是选自下表1中的化合物。用于测试化合物的生物测定在实施例部分讨论。空白表格单元格表示缺少单元格对应列中指定类型的数据。活性范围:A= $\leq 1\mu\text{M}$;B= $>1\mu\text{M}, \leq 20\mu\text{M}$;C= $>20\mu\text{M}, \leq 100\mu\text{M}$;D= $>100\mu\text{M}$ 。
- [0556] 表1

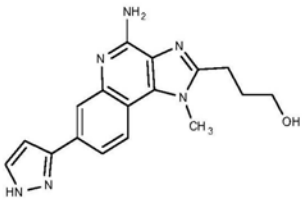
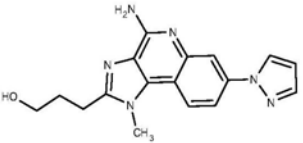
化合物	结构式	hNLRP3 激动剂 EC ₅₀ (μM)	TLR7 EC ₅₀ (μM)	TLR8 EC ₅₀ (μM)	LCMS [M+H] ⁺
101		C	C	C	243.0
102					
103					
104					
105					
106					

[0559] 及其药学上可接受的盐。

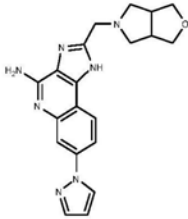
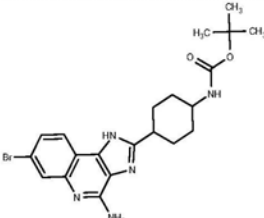
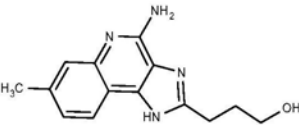
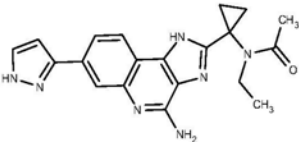
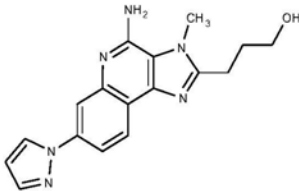
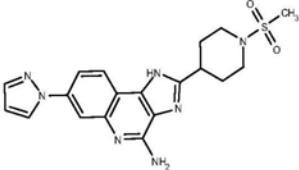
[0560] 在一些实施方案中,式I的化合物是选自下表2中的化合物。用于测试化合物的生物测定在实施例部分讨论。空白表格单元格表示缺少单元格对应列中指定类型的数据。活性范围:A= $\leq 1\mu\text{M}$;B= $>1\mu\text{M}, \leq 20\mu\text{M}$; C= $>20\mu\text{M}, \leq 100\mu\text{M}$;D= $>100\mu\text{M}$ 。

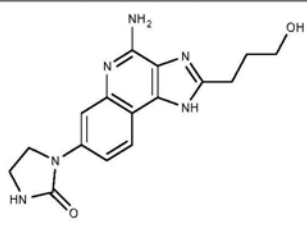
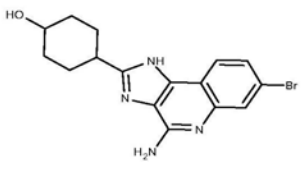
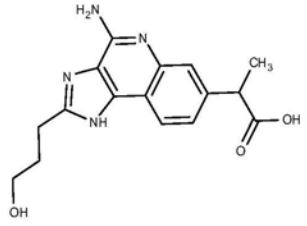
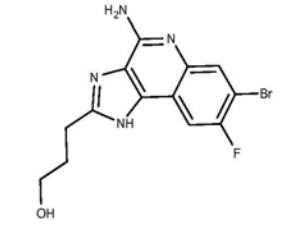
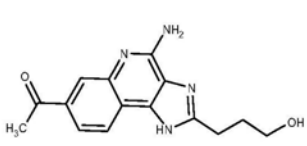
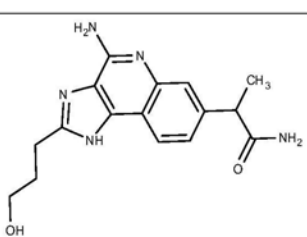
[0561] 表2.

[0562]

结构式	化合物	hNLRP3 激动剂 EC ₅₀ (μM)	TLR7 EC ₅₀ (μM)	TLR8 EC ₅₀ (μM)	LCMS [M+H] ⁺
	107	A	D	D	323.2
	108	A	D	D	323.2

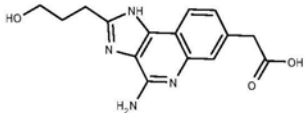
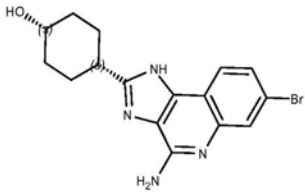
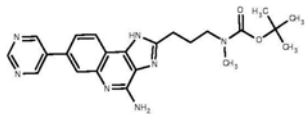
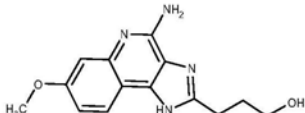
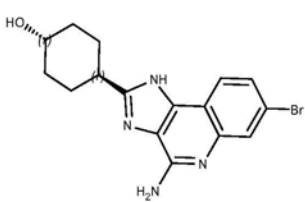
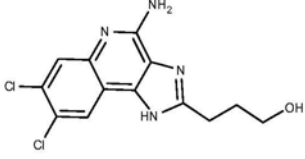
[0563]

	109	A			376.2
	110	B	D	D	460.2
	111	B	D	C	257.1
	112	B	D	D	376.0
	113	B	D	D	323.2
	114	B	D	D	412.1

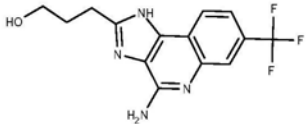
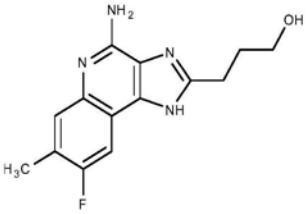
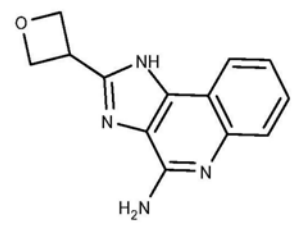
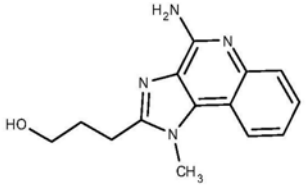
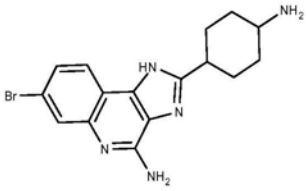
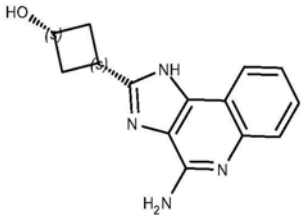
	115	B	D	D	327.3
	116	B			363.3
	117	B	D	D	314.9
	118	B	D	D	341.0
	119	B	D	D	285.1
	120	B	D	D	313.9

[0564]

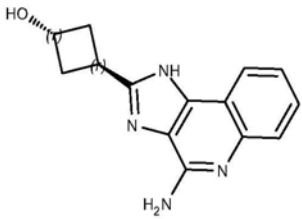
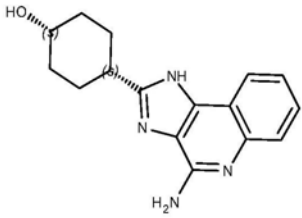
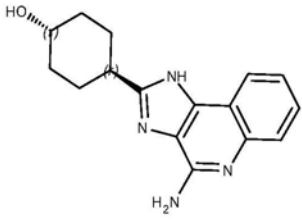
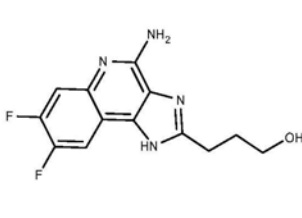
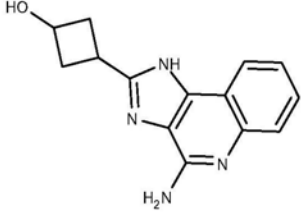
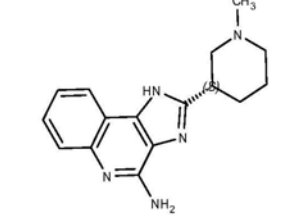
[0565]

	121	B	D	D	301.1
	122	B	D	D	363.2
	123	B	D	D	434.2
	124	B	D	D	273.1
	125	B	D	D	361.2
	126	B	D	D	311.0

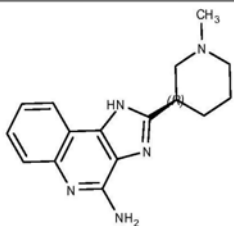
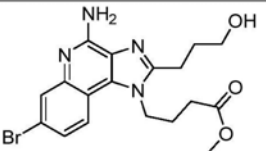
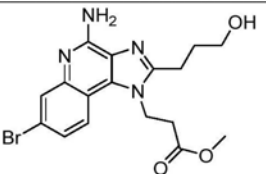
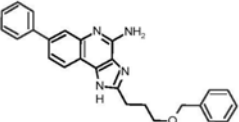
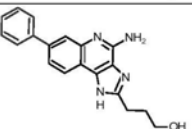
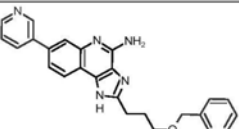
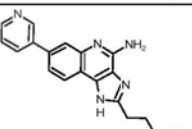
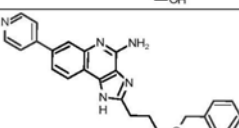
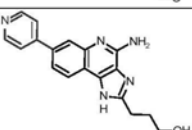
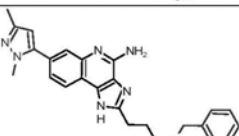
[0566]

	127	C	C	D	311.0
	128	C	D	C	275.1
	129	C	D	D	241.1
	130	C	D	D	257.1
	131	C	D	C	362.0
	132	C	D	D	255.1

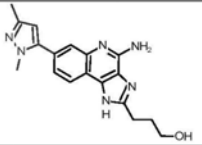
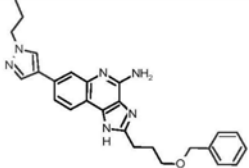
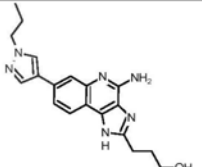
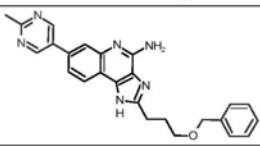
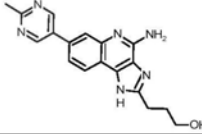
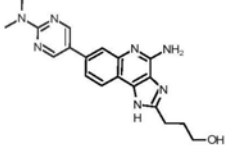
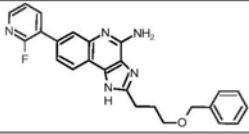
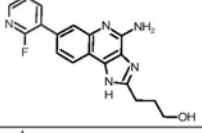
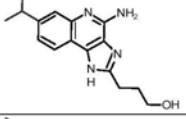
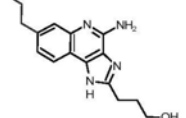
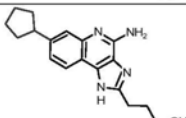
[0567]

	133	C	D	D	255.1
	134	C	D	D	283.3
	135	C	D	D	283.2
	136	C	D	D	279.1
	137	C	D	D	254.9
	138	C	D	D	282.0

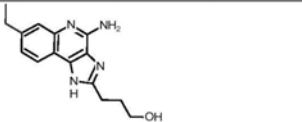
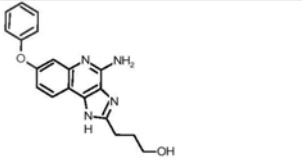
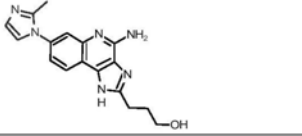
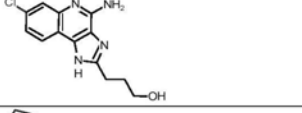
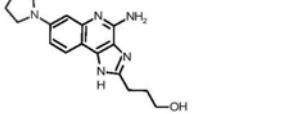
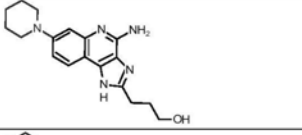
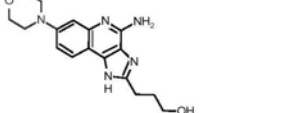
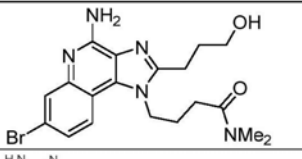
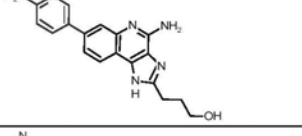
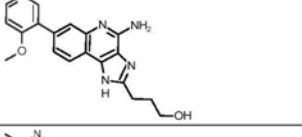
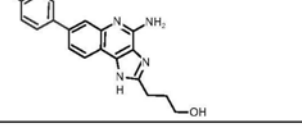
[0568]

	139	C	D	D	282.0
	141	B	D	D	421.1
	142	B	D	D	408.9
	144				409.2
	145	A	D	D	319.1
	146	C	D	D	410.2
	147	B	D	D	320.1
	148	C	D	D	410.2
	149	B	D	D	320.1
	150	D	D	D	427.2

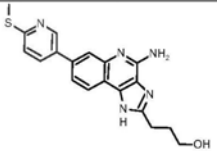
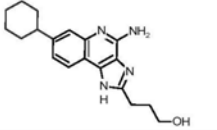
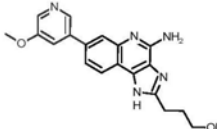
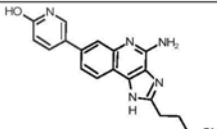
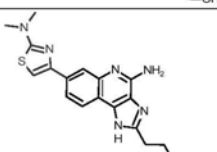
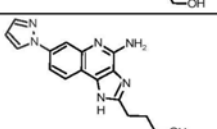
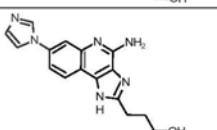
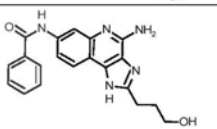
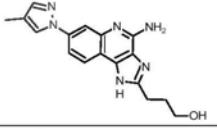
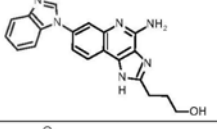
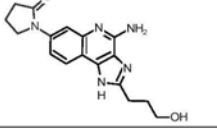
[0569]

	151	B	D	D	337.2
	152	C	D	D	441.2
	153	B	D	D	351.2
	154	B	D	D	425.2
	155	B	D	D	335.1
	156	D	D	D	364.2
	157	D	D	D	428.2
	158	B	D	D	338.1
	159	B	C	D	285.2
	160	A	C	D	285.2
	161	A	D	D	311.2

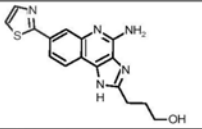
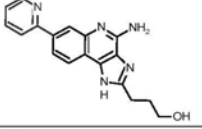
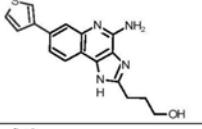
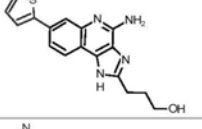
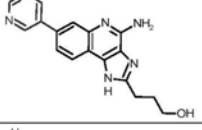
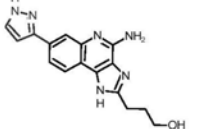
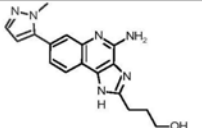
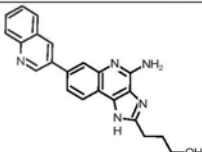
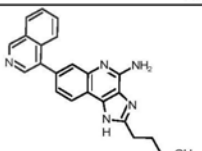
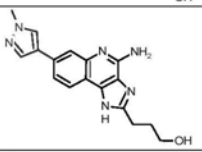
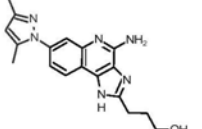
[0570]

	162	B	C	C	271.1
	163	C	D	D	335.1
	164	D	D	D	323.1
	165	C	C	C	277.1
	166	D	D	D	312.2
	167	D	D	D	326.2
	168	D	D	D	328.2
	169	B	D	D	
	170	D	D	D	335.1
	171	D	D	D	350.1
	172	D	D	D	334.1

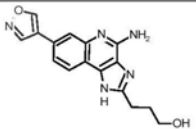
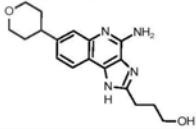
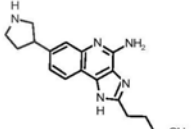
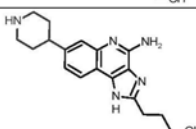
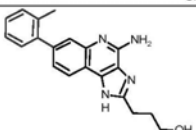
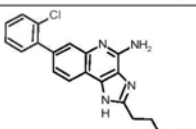
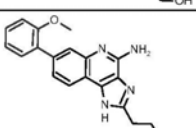
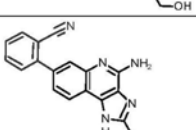
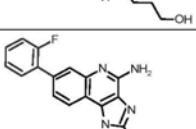
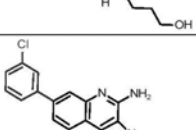
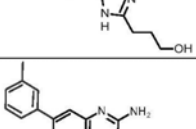
[0571]

	173	D	D	D	366.1
	174	C	D	D	325.2
	175	D	D	D	350.1
	176	D	D	D	336.1
	177	D	D	D	369.1
	178	A	D	C	309.1
	179	D	D	D	309.1
	180	D	D	D	362.1
	181	B	D	D	323.1
	182	D	D	D	359.1
	183	C	D	D	326.1

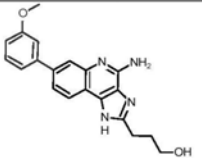
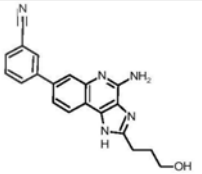
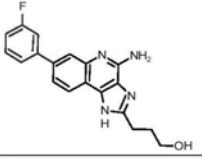
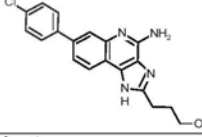
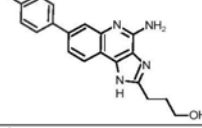
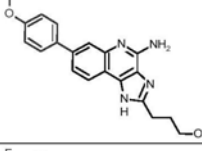
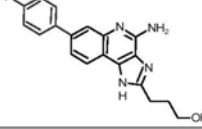
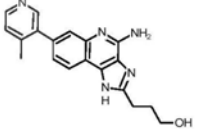
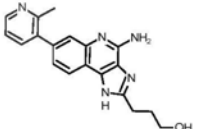
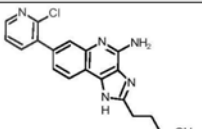
[0572]

	184	D	D	D	326.1
	185	A	D	D	320.1
	186	A	D	D	325.1
	187	A	D	D	325.1
	188	C	D	D	321.1
	189	A	D	D	309.1
	190	C	D	D	323.1
	191	D	D	D	370.1
	192	D	D	D	370.1
	193	C	D	D	323.1
	194	C	C	D	337.2

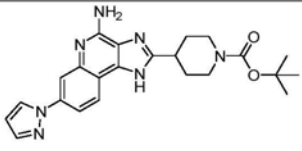
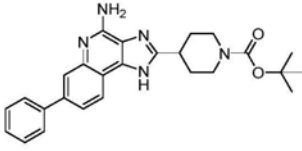
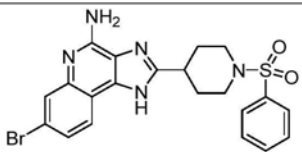
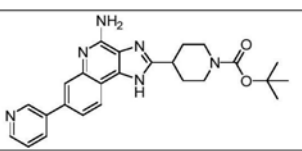
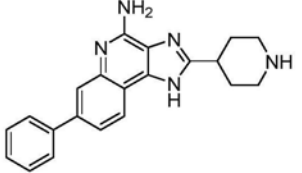
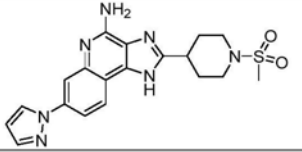
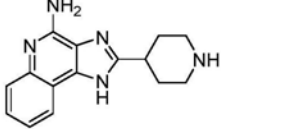
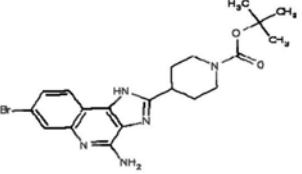
[0573]

	195	D	D	D	310.1
	196	D	D	D	327.2
	197	D	D		312.2
	198	D	D		326.2
	199	D	D	D	333.2
	200	D	D	D	353.1
	201	D	D	D	349.1
	202	D	D	D	344.1
	203	D	D	D	337.1
	204	D	D	D	353.1
	205	C	D	D	333.2

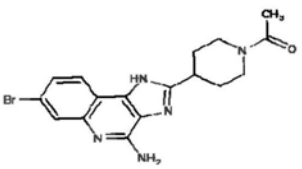
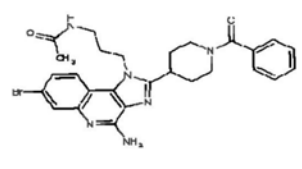
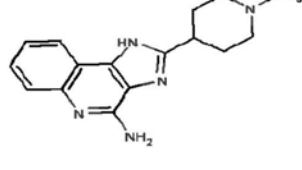
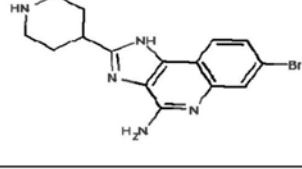
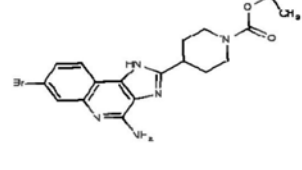
[0574]

	206	D	D	D	349.1
	207	D	D	D	344.1
	208	D	D	D	337.1
	209	D	D	D	353.1
	210	D	D	D	333.2
	211	D	D	D	349.1
	212	D	D	C	337.1
	213	D	B	D	334.1
	214	D	C	D	334.1
	215	D	C	C	354.1

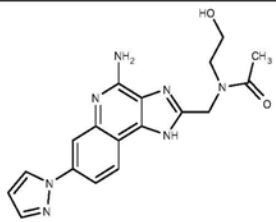
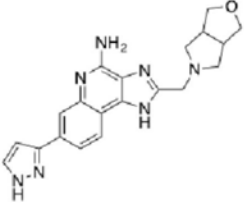
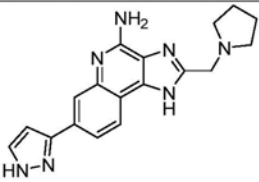
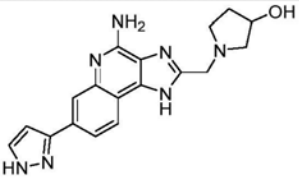
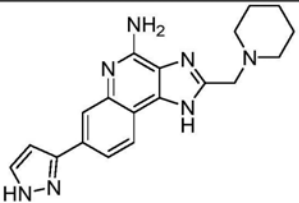
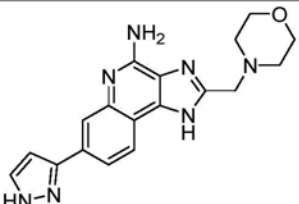
[0575]

	218	A	D	D	434.3
	219	A	D	D	444.3
	220	B	D	D	488.2
	221	B	D	D	445.3
	222	B	D	D	344.3
	223	B	D	D	412.1
	224	C	D	D	268.2
	225	B	D	D	446.1

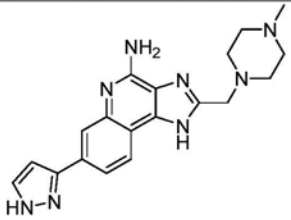
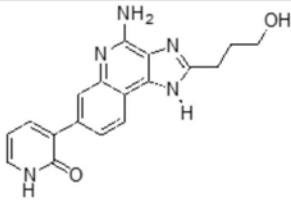
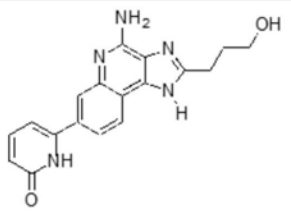
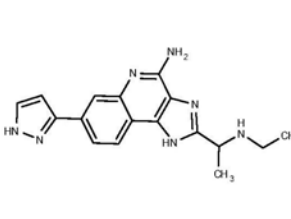
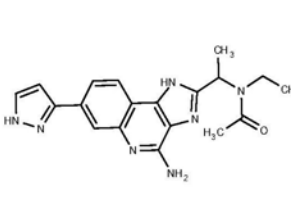
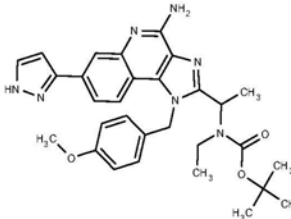
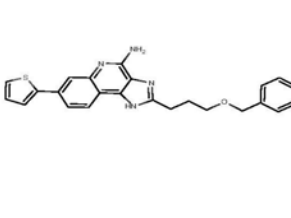
[0576]

	226	C	D	D	388.1
	227	C	D	D	551.3
	228	C	D	D	282.1
	229	C	D	D	348.1
	230	B	D	D	446.1

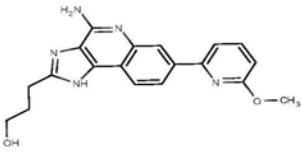
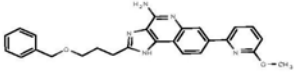
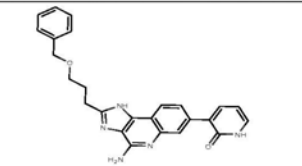
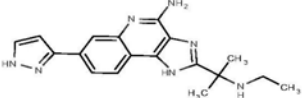
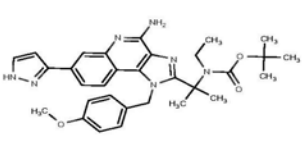
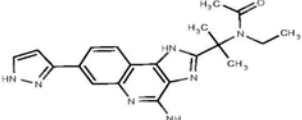
[0577]

	231	B			366.0
	232	B	D	D	376.2
	233	A	D	D	334.3
	234				
	235				
	236				

[0578]

	237				
	238	B	D	D	336.3
	239	B	D	D	336.1
	240	B	D	D	
	241	B	D	D	
	242	B	D	D	
	243	B			415.2

[0579]

	246	B	D	D	350.3
	247	B	D	D	440.1
	249	B	D	D	426.4
	251	B	D	D	336.1
	252	B	D	D	556.6
	253	B	D	D	378.4

[0580] 及其药学上可接受的盐。

[0581] 药物组合物和施用

[0582] 概述

[0583] 在一些实施方案中,化学实体(例如,调节(例如,激动或部分激动) NLRP3的化合物或其药学上可接受的盐、和/或水合物、和/或共晶、和/或药物组合)以药物组合物的形式施用,所述药物组合物包含化学实体和一种或多种药学上可接受的赋形剂,和任选的一种或多种如本文所述的其他治疗剂。

[0584] 在一些实施方案中,化学实体可以与一种或多种常规药物赋形剂组合施用。药学上可接受的赋形剂包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、自乳化药物递送

系统 (SEDDS), 例如 d- α -生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯、用于药物剂型的表面活性剂, 例如吐温、泊洛沙姆或其他类似的聚合物递送基质、血清蛋白, 如人血清白蛋白、缓冲物质如磷酸盐、三羟甲基氨基甲烷、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质, 如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素类物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物和羊毛脂。环糊精如 α -、 β - 和 γ -环糊精, 或化学改性的衍生物如羟烷基环糊精, 包括 2- 和 3-羟丙基- β -环糊精, 或其它增溶的衍生物也可用于增强本文所述化合物的递送。可以制备含有本文所述化学实体的剂型或组合物, 其含量为 0.005% - 100%, 余量由无毒赋形剂组成。预期的组合物可含有 0.001% - 100% 的本文提供的化学实体, 在一个实施方案中为 0.1 - 95%, 在另一个实施方案中为 75 - 85%, 在另一个实施方案中为 20 - 80%。制备这种剂型的实际方法对于本领域技术人员来说是已知的, 或者是显而易见的。例如, 参见 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第 22 版 (Pharmaceutical Press, London, UK. 2012)。

[0585] 施用途和组合物组成

[0586] 在一些实施方案中, 本文所述的化学实体或其药物组合物可通过任何可接受的施用途给予有需要的个体。可接受的施用途包括但不限于口腔、皮肤、宫颈内、窦内、气管内、肠内、硬膜外、间质、腹腔内、动脉内、支气管内、囊内、脑内、脑池内、冠状动脉内、皮内、导管内、十二指肠内、硬膜内、表皮内、食管内、胃内、牙龈内、回肠内 (intraileal)、淋巴管内、髓内、脑膜内、肌肉内、卵巢内、腹膜内、前列腺内、肺内、窦内 (intranasal)、脊柱内、滑膜内、睾丸内、鞘内、管内、肿瘤内、子宫内、血管内、静脉内、鼻、鼻饲、口服、胃肠外、经皮、硬膜外、直肠、呼吸 (吸入)、皮下、舌下、粘膜下、局部、透皮、经粘膜、经气管、输尿管、尿道和阴道。在一些实施方案中, 优选的施用途是胃肠外 (例如肿瘤内)。在一些实施方案中, 优选的给药途径是全身性给药。

[0587] 组合物可以配制用于胃肠外给药, 例如配制用于通过静脉内、肌肉内、皮下或甚至腹膜内途径注射。通常, 这种组合物可以制成注射剂, 可以是液体的溶液或悬浮液; 也可以制备适合用于在注射前加入液体制备溶液或悬浮液的固体形式; 并且制剂也可以乳化。根据本公开的内容, 这些制剂的制备对于本领域技术人员而言是已知的。

[0588] 适于注射使用的药物形式包括无菌水溶液或分散液; 包含芝麻油、花生油或丙二醇水溶液的制剂; 和用于临时制备无菌可注射溶液或分散液的无菌粉末。在所有情况下, 该形式必须是无菌的并且必须是流动的, 以至于它可以容易地注射。其还应在生产和储存条件下是稳定的, 并且必须防止微生物如细菌和真菌的污染。

[0589] 载体也可以是溶剂或分散介质, 其含有例如水、乙醇、多元醇 (例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)、其合适的混合物和植物油。例如, 通过使用涂层如卵磷脂, 在分散液的情况下通过保持所需的粒度, 以及通过使用表面活性剂, 可以保持适当的流动性。可以通过各种抗菌剂和抗真菌剂, 例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞等来防止微生物的作用。在许多情况下, 优选包含等渗剂, 例如糖或氯化钠。通过在组合物中使用延迟吸收的试剂, 例如单硬脂酸铝和明胶, 可以实现可注射组合物的延长吸收。

[0590] 通过将所需量的活性化合物与适当的溶剂和上面列举的各种其它成分 (如果需要) 混合, 然后过滤灭菌, 制备无菌可注射溶液。通常, 通过将各种灭菌的活性成分掺入无菌

载体中来制备分散体,所述无菌载体含有基础分散介质和选自上面列举的那些的所需其他成分。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末的情况下,优选的制备方法是真空干燥和冷冻干燥技术,其产生活性成分加上来自先前无菌过滤的溶液的任何其他所需成分的粉末。

[0591] 在例如Lammers等人的“瘤内注射对基于HPMA共聚物的药物递送系统的生物分布和治疗潜力的影响(Effect of Intratumoral Injection on the Biodistribution and the Therapeutic Potential of HPMA Copolymer-Based Drug Delivery Systems)”, Neoplasia.2006,10,788-795中讨论了肿瘤内注射。

[0592] 可用于直肠组合物如凝胶、乳膏、灌肠剂或直肠栓剂的药理学上可接受的赋形剂包括但不限于如下成分中的任何一种或多种:可可脂甘油酯、合成聚合物如聚乙烯吡咯烷酮、PEG(如PEG软膏)、甘油、甘油明胶、氢化植物油、泊洛沙姆、各种分子量的聚乙二醇和聚乙二醇脂肪酸酯的混合物、凡士林、无水羊毛脂、鲨鱼肝油、糖精钠、薄荷脑、甜杏仁油、山梨糖醇、苯甲酸钠、anoxid SBN、香草精油、气溶胶、苯氧乙醇中的对羟基苯甲酸酯、对羟基苯甲酸甲酯钠、对羟基苯甲酸丙酯钠、二乙胺、卡波姆(carbomers)、卡波姆(carbopol)、羟基苯甲酸甲酯、聚氧乙烯十六十八烷基醚、椰油酰基辛酸酯、异丙醇、丙二醇、液体石蜡、黄原胶、羧基-偏亚硫酸氢盐(carboxy-metabisulfite)、乙二胺四乙酸钠、苯甲酸钠、偏亚硫酸氢钾、葡萄柚籽提取物、甲基磺酰基甲烷(MSM)、乳酸、甘氨酸、维生素如维生素A和E以及乙酸钾。

[0593] 在一些实施方案中,栓剂可以通过将本文所述的化学实体与合适的无刺激性赋形剂或载体如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡混合来制备,所述赋形剂或载体在环境温度下为固体但在体温下为液体,因此可在直肠内熔化并释放出活性化合物。在其他实施方案中,用于直肠给药的组合物是灌肠剂的形式。

[0594] 在其他实施方案中,本文所述的化合物或其药物组合物适于通过口服给药(例如,固体或液体剂型)局部递送至消化道或胃肠道。

[0595] 用于口服给药的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这种固体剂型中,化学实体与一种或多种药学上可接受的赋形剂混合,例如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或:
a) 填充剂或增量剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸, b) 粘合剂,例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶, c) 保湿剂如甘油, d) 崩解剂如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠, e) 溶液延迟剂如石蜡, f) 吸收促进剂如季铵化合物, g) 润湿剂如鲸蜡醇和甘油单硬脂酸酯, h) 吸收剂如高岭土和膨润土, 和 i) 润滑剂,例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠,以及它们的混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型还可包含缓冲剂。类似类型的固体组合物也可用作软和硬填充明胶胶囊中的填充剂,使用诸如乳糖(lactose)或乳糖(milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等赋形剂。

[0596] 在一个实施方案中,组合物将采取单位剂型如丸剂或片剂的形式,因此组合物可以含有本文提供的化学实体以及稀释剂,例如乳糖、蔗糖、磷酸二钙等;润滑剂例如硬脂酸镁等;和粘合剂例如淀粉、阿拉伯树胶、聚乙烯吡咯烷酮、明胶、纤维素、纤维素衍生物等。在另一种固体剂型中,将粉末、丸、溶液或悬浮液(例如,在碳酸亚丙酯、植物油、PEG、泊洛沙姆124或甘油三酯中)包封在胶囊(明胶或纤维素胶囊)中。还包括其中本文提供的一种或多种化学实体或另外的活性剂在物理上是分开的单位剂型;例如,每种药物的颗粒剂(或胶囊中

的片剂) 胶囊; 双层片; 两室凝胶帽等。也包括肠溶包衣或延迟释放口服剂型。

[0597] 其他生理学上可接受的化合物包括润湿剂、乳化剂、分散剂或特别适用于防止微生物的生长或作用的防腐剂。各种防腐剂是众所周知的, 包括例如苯酚和抗坏血酸。

[0598] 在一些实施方案中, 赋形剂是无菌的并且通常不含不需要的物质。这些组合物可以通过常规的熟知的灭菌技术灭菌。对于各种口服剂型如片剂和胶囊剂, 不需要灭菌。USP/NF标准通常就足够了。

[0599] 在一些实施方案中, 固体口服剂型可进一步包括一种或多种在化学上和/或结构上使组合物易于将化学实体递送至胃或下胃肠道例如升结肠和/或横结肠和/或远端结肠和/或小肠的组分。示例性的制剂技术描述于例如 Filipski, K.J. 等人, Current Topics in Medicinal Chemistry, 2013, 13, 776-802 中, 其全文引入本文作为参考。

[0600] 实例包括上胃肠道靶向技术, 例如 Accordion Pill (Intec Pharma)、漂浮胶囊和能够粘附于粘膜壁的材料。

[0601] 其他实例包括下胃肠道靶向技术。为了靶向肠道中的各个区域, 可以采用多种肠溶/pH响应性包衣和赋形剂。这些材料通常是设计用于在特定 pH 范围内溶解或侵蚀的聚合物, 其基于所需药物释放的胃肠区域选择。这些材料还起到保护酸不稳定性药物免受胃液影响的作用, 或在活性成分可能刺激上胃肠道的情况下起到限制暴露的作用 (例如, 羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯系列, Coateric (聚乙酸乙烯酯邻苯二甲酸酯)、乙酸邻苯二甲酸纤维素、羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯、Eudragit 系列 (甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物) 和 Marcoat)。其他技术包括响应胃肠道中局部菌群的剂型、压力控制的结肠递送胶囊和 Pulsincap。

[0602] 眼部组合物可包含但不限于以下任何一种或多种: 粘性物质 (例如羧甲基纤维素、甘油、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇); 稳定剂 (例如 Pluronic (三嵌段共聚物)、环糊精类); 防腐剂 (例如, 苯扎氯铵、ETDA、SofZia (硼酸、丙二醇、山梨糖醇和氯化锌; Alcon Laboratories, Inc.)、Purite (稳定的氧氯络合物; Allergan, Inc.))。

[0603] 局部用组合物可包括软膏和乳膏。软膏是半固体制剂, 通常基于凡士林或其他石油衍生物。含有所选活性剂的乳膏通常是粘性液体或半固体乳液, 通常是水包油或油包水型的。乳膏基质通常是可水洗的, 并含有油相、乳化剂和水相。油相, 有时也称为“内部”相, 通常由凡士林和脂肪醇如十六烷醇或硬脂醇组成; 水相的体积通常 (但不一定) 超过油相的体积, 并且通常含有保湿剂。乳膏制剂中的乳化剂通常是非离子、阴离子、阳离子或两性表面活性剂。与其他载体或溶媒一样, 软膏基质应该是惰性的、稳定的、无刺激性的和非致敏性的。

[0604] 在任何前述实施方案中, 本文所述的药物组合物可包括以下的一种或多种: 脂质、双层间交联的多层囊泡、基于可生物降解的聚 (D, L-乳酸-共-乙醇酸) [PLGA]-或基于聚酐的纳米颗粒或微粒, 以及纳米多孔颗粒支撑的脂质双层。

[0605] 剂量

[0606] 剂量可以根据患者的需要、所治疗病症的严重程度和所用的具体化合物而变化。对于特定情况的适当剂量的确定可以由医学领域的技术人员确定。总日剂量可以在一天中分开并分批施用或通过提供连续递送的方式施用。

[0607] 在一些实施方案中, 本文所述的化合物以约 0.001 mg/Kg 至约 500 mg/Kg (例如, 约

0.001mg/Kg至约200mg/Kg;约0.01mg/Kg至约200 mg/Kg;约0.01mg/Kg至约150mg/Kg;约0.01mg/Kg至约100mg/Kg;约0.01mg/Kg至约50mg/Kg;约0.01mg/Kg至约10mg/Kg;约0.01mg/Kg至约5mg/Kg;约0.01mg/Kg至约1mg/Kg;约0.01mg/Kg至约 0.5mg/Kg;约0.01mg/Kg至约0.1mg/Kg;约0.1mg/Kg至约200mg/Kg;约0.1mg/Kg至约150mg/Kg;约0.1mg/Kg至约100mg/Kg;约0.1mg/Kg 至约50mg/Kg;约0.1mg/Kg至约10mg/Kg;约0.1mg/Kg至约5mg/Kg;约0.1mg/Kg至约1mg/Kg;约0.1mg/Kg至约0.5mg/Kg)的剂量施用。

[0608] 方案

[0609] 上述剂量可以每天给药(例如,以单剂量或两个或更多个分剂量的形式)或非每天给药(例如,每隔一天、每两天、每三天、每周一次、两周、每两周一次、每月一次)。

[0610] 在一些实施方案中,本文所述化合物的施用时间为1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月或更长时间。在另一个实施方案中,停止给药的时间段为1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月或更长时间。在一个实施方案中,将治疗化合物给予个体一段时间,然后间隔一段时间。在另一个实施方案中,将治疗化合物在第一时期给药,在第一时期后是第二时期并在第二时期停止给药,然后是第三时期并且在该时期开始给予治疗性化合物,在第三时期后是第四时期并在第四时期停止给药。在该实施方案的一个方面,治疗化合物的施用期后是停止施用期,并如此重复确定或不确定的时间段。在进一步的实施方案中,给药期为1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月或更长时间。在另一个实施方案中,停止给药的时间段为1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月或更长时间。

[0611] 治疗方法

[0612] 在一些实施方案中,提供了用于治疗患有其中NLRP3活性的降低或增加(例如降低,例如NLRP3信号传导受抑制或受损)促成病况、疾病或病症(例如,癌症)的病理学和/或症状和/或进展的病况、疾病或病症的个体的方法。

[0613] 适应症

[0614] 在本文所述的任何方法中,个体可患有癌症。在本文所述任何方法的一些实例中,哺乳动物已被鉴定为患有癌症,或已被诊断为患有癌症。

[0615] 癌症的非限制性实例包括急性髓性白血病、肾上腺皮质癌、卡波西肉瘤、淋巴瘤、肛门癌、阑尾癌、畸胎瘤/横纹肌样瘤、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脑癌、乳腺癌、支气管肿瘤、类癌瘤、心脏肿瘤、宫颈癌、脊索瘤、慢性淋巴细胞白血病、慢性骨髓增生性肿瘤、结肠癌、结直肠癌、颅咽管瘤、胆管癌、子宫内膜癌、室管膜瘤、食道癌、成感觉神经细胞瘤、尤文肉瘤、眼癌、输卵管癌、胆囊癌、胃肠道类癌瘤、胃肠道间质瘤、生殖细胞瘤、毛细胞白血病、头颈癌、心脏癌、肝癌、下咽癌、胰腺癌、肾癌、喉癌、慢性粒细胞白血病、唇和口腔癌、肺癌、黑色素瘤、Merkel细胞癌、间皮瘤、口癌、口腔癌、骨肉瘤、卵巢癌、阴茎癌、咽癌、前列腺

癌、直肠癌、唾液腺癌、皮肤癌、小肠癌、软组织肉瘤、睾丸癌、咽喉癌、甲状腺癌、尿道癌、子宫癌、阴道癌和外阴癌。

[0616] 用于诊断个体患有癌症或将哺乳动物鉴定为患有癌症的方法是本领域熟知的。例如,医学专业人员(例如,医生、助理医师或技术人员)可以通过观察哺乳动物中癌症的一种或多种症状来诊断哺乳动物的癌症。癌症症状的非限制性实例包括:疲劳、皮肤下触及的肿块或增厚区域、体重变化、黄疸、皮肤变黑或发红、不愈合的溃疡、现存痣的变化、肠或膀胱习惯的变化、持续性咳嗽或呼吸困难、吞咽困难、声音嘶哑、持续消化不良或进食后不适、持续性不明原因的肌肉或关节疼痛、持续性不明原因的发烧或盗汗、以及不明原因的出血或瘀伤。诊断个体患有癌症或将个体鉴定为患有癌症的方法可以进一步包括进行一种或多种诊断测试(例如,对活组织或血液样本进行一种或多种诊断测试)。

[0617] 在本文所述任何方法的一些实例中,个体可以是患有癌症的个体、被诊断为患有癌症的个体、或被鉴定为患有对先前施用的癌症治疗无反应的癌症的个体。用于诊断个体患有癌症或将哺乳动物鉴定为患有癌症的诊断测试是本领域已知的。

[0618] 在本文所述的任何方法中,个体可患有感染性疾病。在本文所述任何方法的一些实例中,个体已被鉴定为患有感染性疾病,或已被诊断为患有感染性疾病。例如,感染性疾病可由细菌、病毒、真菌、寄生虫或分枝杆菌引起。

[0619] 感染性疾病的非限制性实例包括:不动杆菌感染、放线菌病、非洲昏睡病、获得性免疫缺陷综合征、阿米巴病、无浆体病、炭疽、溶血隐秘杆菌感染、阿根廷出血热、蛔虫病、曲霉菌病、星状病毒感染、巴贝斯虫病、蜡样芽孢杆菌感染、细菌性肺炎、细菌性阴道病、拟杆菌感染、小袋纤毛虫、拜林蛔线虫感染、BK病毒感染、黑毛结节病、人芽囊原虫感染、芽生菌病、玻利维亚出血热、肉毒杆菌中毒、巴西出血热、布氏杆菌病、腺鼠疫、伯克霍尔德菌感染、布鲁里溃疡、杯状病毒感染、弯曲杆菌病、念珠菌病、猫抓病、蜂窝组织炎、南美锥虫病、软下疳、水痘、基孔肯亚热、衣原体、肺炎衣原体感染、霍乱、着色芽生菌病、支睾吸虫病、艰难梭菌感染、球孢子菌病、科罗拉多蜱热、普通感冒、克-雅病、克里米亚-刚果出血热、隐球菌病、隐孢子虫病、皮肤幼虫移行症、环孢子虫病、囊尾蚴病、巨细胞病毒感染、登革热、栅藻(Desmodemus)感染、deintamoebiasis、白喉、裂头绦虫病、麦地那龙线虫病、埃博拉出血热、棘球蚴病、埃里希体病、蛲虫病、肠球菌感染、肠道病毒感染、流行性斑疹伤寒、红斑感染、幼儿急疹、姜片虫病、肝片吸虫病、致命性家族性失眠症、丝虫病、梭状芽孢杆菌性肌坏死引起的食物中毒、自由生活阿米巴感染、梭杆菌感染、气性坏疽、地霉菌病、Gerstmann-**Sträussler**-Scheinker综合征、贾第虫病、鼻疽、腭口线虫病、淋病、腹股沟肉芽肿、A组链球菌感染、B组链球菌感染、流感嗜血杆菌感染、手足口病、汉坦病毒肺综合征、Heartland 病毒病、幽门螺杆菌感染、溶血性尿毒综合征、肾综合征出血热、甲型肝炎、乙型肝炎、丙型肝炎、丁型肝炎、戊型肝炎、单纯疱疹、组织胞浆菌病、钩虫感染、人博卡病毒感染、人伊氏埃里希体病(human ewingii ehrlichiosis)、人粒细胞无形体病、人偏肺病毒感染(human metapneumovirus infection)、人单核细胞埃里希体病、人乳头瘤病毒感染、人副流感病毒感染、膜壳绦虫病(hymenolepiasis)、EB病毒感染性单核细胞增多症、流行性感冒、等孢球虫病、川崎病、角膜炎、金氏金氏菌感染、库鲁病、拉沙热、军团菌病、庞蒂亚克热、利什曼病、麻风病、钩端螺旋体病、李斯特菌病、莱姆病、淋巴丝虫病、淋巴细胞性脉络丛脑膜炎、疟疾、马尔堡出血热、麻疹、中东呼吸综合征、类鼻疽、脑膜炎、脑膜炎球菌病、后殖吸虫病、微孢子虫病、传染性软

疣、猴痘、腮腺炎、鼠型斑疹伤寒、支原体肺炎、足分枝菌病、蝇蛆病、新生儿结膜炎、变异型克雅病、诺卡菌病、盘尾丝虫病、副球孢子菌病、并殖吸虫病、巴氏杆菌病、头虱病、体虱病、阴虱病、盆腔炎、百日咳、瘟疫、肺炎、脊髓灰质炎、普氏菌感染、原发性阿米巴脑膜脑炎、进行性多灶性白质脑病、鹦鹉热、Q热、狂犬病、回归热、呼吸道合胞病毒感染、鼻孢子虫病、鼻病毒感染、立克次体感染、立克次体痘、裂谷热、落基山斑疹热、轮状病毒感染、风疹、沙门氏菌病、严重急性呼吸道综合征、疥疮、血吸虫病、败血症、志贺菌病、带状疱疹、天花、孢子丝菌病、葡萄球菌食物中毒、葡萄球菌感染、葡萄球菌感染、类圆线虫病、亚急性硬化性全脑炎、梅毒、绦虫病、破伤风、tinea barabae、头癣、体癣、股癣、手癣、黑癣、足癣、甲癣、花斑癣、弓蛔虫病、沙眼、弓形虫病、旋毛虫病、毛滴虫病、鞭虫病、肺结核、土拉菌病、伤寒、解脲支原体感染、溪谷热、委内瑞拉出血热、病毒性肺炎、西尼罗热、白毛结节菌病、假结核耶尔森氏菌感染、耶尔森菌病、黄热病和接合菌病。

[0620] 用于诊断个体患有感染性疾病或将个体鉴定为患有感染性疾病的方法是本领域熟知的。例如，医学专业人员（例如，医师、助理医师或技术人员）可以通过观察个体中感染性疾病的一种或多种症状来诊断个体的感染性疾病。感染性疾病症状的非限制性实例包括：发烧、腹泻、疲劳和肌肉疼痛。诊断哺乳动物患有感染性疾病或将个体鉴定为患有感染性疾病的方法可以进一步包括进行一种或多种诊断测试（例如，对活组织或血液样品进行一种或多种诊断测试）。用于诊断个体患有感染性疾病或将个体鉴定为患有感染性疾病的诊断测试是本领域已知的。

[0621] 联合治疗

[0622] 本公开涉及单一疗法方案以及联合治疗方案。

[0623] 在一些实施方案中，本文所述的方法可进一步包括将一种或多种另外的疗法（例如，一种或多种另外的治疗剂和/或一种或多种治疗方案）与本文所述的化合物组合施用。

[0624] 在一些实施方案中，本文描述的方法可以进一步包括施用一种或多种另外的癌症疗法。

[0625] 一种或多种另外的癌症疗法可包括但不限于手术、放射疗法、化学疗法、毒素疗法、免疫疗法、冷冻疗法、癌症疫苗（例如，HPV疫苗、乙型肝炎疫苗、Oncophage、Provenge）和基因疗法，以及它们的组合。免疫疗法，包括但不限于过继性细胞治疗、干细胞和/或树突细胞的衍生、输血、灌洗和/或其他治疗，包括但不限于冷冻肿瘤。

[0626] 在一些实施方案中，一种或多种另外的癌症疗法是化学疗法，其可以包括施用一种或多种另外的化学治疗剂。

[0627] 在一些实施方案中，另外的化学治疗剂是免疫调节部分，例如免疫检查点抑制剂。在这些实施方案的某些方案中，免疫检查点抑制剂靶向选自下列的免疫检查点受体：CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-1-PD-L1、PD-1-PD-L2、T细胞免疫球蛋白和粘液素3（TIM3或HAVCR2）、半乳糖凝集素9-TIM3、磷脂酰丝氨酸-TIM3、淋巴细胞活化基因3蛋白（LAG3）、MHC II类-LAG3、4-1BB-4-1BB配体、OX40-OX40配体、GITR、GITR配体-GITR、CD27、CD70-CD27、TNFRSF25、TNFRSF25-TL1A、CD40L、CD40-CD40配体、HVEM-LIGHT-LTA、HVEM、HVEM-BTLA、HVEM-CD160、HVEM-LIGHT、HVEM-BTLA-CD160、CD80、CD80-PDL-1、PDL2-CD80、CD244、CD48-CD244、CD244、ICOS、ICOS-ICOS配体、B7-H3、B7-H4、VISTA、TMIGD2、HHLA2-TMIGD2、Butyrophilins，包括BTNL2、Siglec家族、TIGIT和PVR家族成员、KIR、ILT和LIR、NKG2D和

NKG2A、MICA 和MICB、CD244、CD28、CD86-CD28、CD86-CTLA、CD80-CD28、磷脂酰丝氨酸、TIM3、磷脂酰丝氨酸-TIM3、SIRPA-CD47、VEGF、神经菌毛素、CD160、CD30和CD155 (例如CTLA-4或PD1或PD-L1) 和其他免疫调节剂,例如白细胞介素-2 (IL-2)、吡咯嗪2,3-双加氧酶 (IDO)、IL-10、转化生长因子- β (TGF β)、CD39、CD73腺苷-CD39-CD73和 CXCR4-CXCL12。参见,例如, Postow, M. J. Clin. Oncol. 2015, 33, 1。

[0628] 在这些实施方案的某些方案中、免疫检查点抑制剂选自: Urelumab、PF-05082566、MEDI6469、TRX518、Varlilumab、CP-870893、Pembrolizumab (PD1)、Nivolumab (PD1)、Atezolizumab (以前称为 MPDL3280A) (PDL1)、MEDI4736 (PD-L1)、Avelumab (PD-L1)、PDR001 (PD1)、BMS-986016、MGA271、Lirilumab、IPH2201、Emactuzumab、INCB024360、Galunisertib、Ulocuplumab、BKT140、巴维昔单抗 (Bavituximab)、CC-90002、贝伐珠单抗 (Bevacizumab) 和MNRP1685A以及MGA271。

[0629] 在一些实施方案中,另外的化学治疗剂是STING激动剂。例如, STING激动剂可包括环状二核苷酸,例如cAMP、cGMP和cGAMP,以及包括一个或多个以下修饰特征的修饰的环状二核苷酸: (2'-O/3'-O键、硫代磷酸酯键、腺嘌呤和/或鸟嘌呤类似物、2'-OH修饰 (例如-OCH₃或取代,例如-F或N₃)。参见例如WO2014/189805。

[0630] 在一些实施方案中,另外的化学治疗剂是烷化剂。烷化剂之所以如此命名是因为它们能够在细胞中存在的条件下烷基化许多亲核官能团,包括但不限于癌细胞。在进一步的实施方案中,烷化剂包括但不限于顺铂、卡铂、氮芥、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、异环磷酰胺和/或奥沙利铂。在一个实施方案中,烷化剂可通过与生物学上重要的分子中的氨基、羧基、巯基和磷酸基团形成共价键来损害细胞功能,或者它们可通过修饰细胞的 DNA起作用。在进一步的实施方案中,烷化剂是合成的、半合成的或衍生物。

[0631] 在一些实施方案中,另外的化学治疗剂是抗代谢物。抗代谢物伪装成作为DNA构建块的嘌呤或嘧啶,并且通常阻止这些物质在细胞周期的“S”期掺入DNA,停止正常的发育和分裂。抗代谢物还可以影响RNA合成。在一个实施方案中,抗代谢物包括但不限于硫唑嘌呤和/或巯嘌呤。在进一步的实施方案中,抗代谢物是合成的、半合成的或衍生物。

[0632] 在一些实施方案中,另外的化学治疗剂是植物生物碱和/或萜类化合物。这些生物碱来源于植物并且通常通过阻止微管功能来阻断细胞分裂。在一个实施方案中,植物生物碱和/或萜类化合物是长春花生物碱、鬼臼毒素和/或紫杉烷。长春花生物碱通常与微管蛋白上的特定位点结合,通常在细胞周期的M期期间抑制微管蛋白组装成微管。在一个实施方案中,长春花生物碱来源于马达加斯加长春花 (*Catharanthus roseus*, 以前称为长春花 (*Vinca rosea*)), 但不限于此。在一个实施方案中,长春花生物碱包括但不限于长春新碱、长春碱、长春瑞滨和/或长春地辛。在一个实施方案中,紫杉烷包括但不限于紫杉醇 (Taxol)、紫杉醇 (Paclitaxel) 和/或多西紫杉醇。在另一个实施方案中,植物生物碱或萜类化合物是合成的、半合成的或衍生物。在进一步的实施方案中,鬼臼毒素是但不限于依托泊苷和 /或替尼泊苷。在一个实施方案中,紫杉烷是但不限于多西紫杉醇和/或沃塔紫杉醇 (ortataxel)。在一个实施方案中,癌症治疗剂是拓扑异构酶。拓扑异构酶是维持DNA拓扑结构的必需酶。I型或II型拓扑异构酶的抑制通过扰乱正常的DNA超螺旋干扰DNA的转录和复制。在进一步的实施方案中,拓扑异构酶是,但不限于,I型拓扑异构酶抑制剂或II型拓扑异构酶抑制剂。在一个实施方案中,I型拓扑异构酶抑制剂是但不限于喜树碱。在另一个实施

方案中,喜树碱是但不限于依沙替康(exatecan)、伊立替康、勒托替康(lurtotecan)、拓扑替康、BNP 1350、CKD 602、DB 67 (AR67) 和/或ST 1481。在一个实施方案中,II型拓扑异构酶抑制剂是但不限于表鬼臼毒素。在另一个实施方案中,表鬼臼毒素是但不限于安吡啉、依托泊苷、磷酸依托泊苷和/或替尼泊苷。在另一个实施方案中,拓扑异构酶是合成的、半合成的或衍生物,包括在自然界中发现的那些,例如但不限于表鬼臼毒素,它们是天然存在于美洲鬼臼(*Podophyllum peltatum*)根中的物质。

[0633] 在一些实施方案中,另外的化学治疗剂是二苯乙烯类化合物。在进一步的实施方案中,二苯乙烯类化合物包括但不限于白藜芦醇、白皮杉醇(Piceatannol)、赤松素(Pinosylvin)、紫檀芪(Pterostilbene)、 α -葡萄糖素(α -Viniferin)、白藜素A(Ampelopsin A)、白藜素E(Ampelopsin E)、Diptoindonesin C、Diptoindonesin F、 ϵ -葡萄糖素(Epsilon-Viniferin)、Flexuosol A、Gnetin H、Hemsleyanol D、Hopeaphenol、反式-Diptoindonesin B、Astringin、白藜芦醇苷(Piceid)和Diptoindonesin A。在另一个实施方案中,二苯乙烯类化合物是合成的,半合成的或衍生物。

[0634] 在一些实施方案中,另外的化学治疗剂是细胞毒性抗生素。在一个实施方案中,细胞毒性抗生素是但不限于放线菌素、蒽二酮、蒽环类抗生素、沙利度胺、二氯乙酸、烟酸、2-脱氧葡萄糖和/或氯苯吩嗪(chlofazimine)。在一个实施方案中,放线菌素是但不限于放线菌素D、杆菌肽、粘菌素(多粘菌素E)和/或多粘菌素B。在另一个实施方案中,蒽二酮是但不限于米托蒽醌和/或匹杉琼(pixantrone)。在另一个实施方案中,蒽环类抗生素是但不限于博来霉素、多柔比星(阿霉素)、柔红霉素(道诺霉素)、表柔比星、伊达比星、丝裂霉素、光辉霉素和/或戊柔比星。在另一个实施方案中,细胞毒性抗生素是合成的、半合成的或衍生物。

[0635] 在一些实施方案中,另外的化学治疗剂选自内皮抑素、血管生成素、血管抑制素、趋化因子、Angioarrestin、血管抑制素(纤溶酶原片段)、基底膜胶原衍生的抗血管生成因子(肿瘤抑素(tumstatin)、血管能抑素(canstatin)或抑制蛋白)、抗血管生成抗凝血酶III、信号转导抑制剂、软骨衍生的抑制剂(CDI)、CD59补体片段、纤连蛋白片段、巨噬细胞炎症蛋白2(gro-beta)、肝素酶、肝素六糖片段、人绒毛膜促性腺激素(hCG)、干扰素 $\alpha/\beta/\gamma$ 、干扰素诱导蛋白(IP-10)、白细胞介素-12、kringle 5(纤溶酶原片段)、金属蛋白酶抑制剂(TIMP)、2-甲氧基雌二醇、胎盘核糖核酸酶抑制剂、纤溶酶原激活物抑制剂、血小板因子-4(PF4)、催乳素16kD片段、增殖蛋白相关蛋白(PRP)、各种类维生素A、四氢皮质醇-S、血小板反应蛋白-1(TSP-1)、转化生长因子- β (TGF- β)、血管抑制素、血管形成抑制素(钙网蛋白片段)等。

[0636] 在一些实施方案中,另外的化学治疗剂选自乙酸阿比特龙、六甲蜜胺、脱水长春碱、奥利斯他汀(auristatin)、贝沙罗汀(bexarotene)、比卡鲁胺、BMS 184476、2,3,4,5,6-五氟-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)苯磺酰胺、博来霉素、N,N-二甲基-L-缬氨酰-L-缬氨酰-N-甲基-L-缬氨酰-L-脯氨酰-L-脯氨酸-叔丁基酰胺、恶病质素(cachectin)、西马多丁、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、3',4'-二脱氢-4'-脱氧-8'-去甲-长春碱、多西紫杉醇、多西他赛、环磷酰胺、卡铂、卡莫司汀、顺铂、Cryptophycin、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪(DTIC)、放线菌素、柔红霉素、地西他滨多拉司他汀、多柔比星(阿霉素)、依托泊苷、5-氟尿嘧啶、非那雄胺、氟他胺、羟基脲和羟基脲紫杉烷、异环磷酰胺、利罗唑、氯尼达明、洛莫司汀(CCNU)、MDV3100、二氯甲基二乙胺(氮芥)、美法仑、米伏布林羟乙基磺酸盐、根霉素、sertenef、链

脲佐菌素、丝裂霉素、甲氨蝶呤、紫杉烷、尼鲁米特、奥那司酮、紫杉醇、泼尼莫司汀、丙卡巴肼、RPR109881、雌莫司汀磷酸盐、他莫昔芬、他索纳明、紫杉醇、维甲酸、长春碱、长春新碱、硫酸长春地辛和长春氟宁。

[0637] 在一些实施方案中,另外的化学治疗剂是铂、顺铂、卡铂、奥沙利铂、氮芥、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、硫唑嘌呤、巯嘌呤、长春新碱、长春碱、长春瑞滨、长春地辛、依托泊苷和替尼泊苷、紫杉醇、多西紫杉醇、伊立替康、托泊替康、安吡啶、依托泊苷、依托泊苷磷酸盐、替尼泊苷、5-氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸、甲氨蝶呤、吉西他滨、紫杉烷、亚叶酸、丝裂霉素C、替加氟-尿嘧啶、伊达比星、氟达拉滨、米托蒽醌、异环磷酰胺和阿霉素。另外的活性剂包括mTOR(雷帕霉素的哺乳动物靶点)抑制剂,包括但不限于雷帕霉素、依维莫司、替西罗莫司(temsirolimus)和 Deforolimus。

[0638] 在其他实施方案中,另外的化学治疗剂可选自美国专利7,927,613中描述的那些,其全文引入本文作为参考。

[0639] 在另一个实施方案中,所述方法可进一步包括施用以下一种或两种:(i)一种或多种抗真菌剂(例如,选自联苯苄唑、布康唑、克霉唑、益康唑、酮康唑、卢立康唑、咪康唑、奥莫康唑、奥昔康唑、舍他康唑、硫康唑、噻康唑、阿巴康唑、艾氟康唑(efinaconazole)、艾坡康唑(epoziconazole)、氟康唑、艾沙康唑、伊曲康唑、泊沙康唑、丙环唑、ravusconazole、特康唑、伏立康唑、阿巴芬净、阿莫罗芬、布替萘芬、萘替芬、特比萘芬、阿尼芬净、卡泊芬净、米卡芬净、苯甲酸、环吡酮、氟胞嘧啶、5-氟胞嘧啶、灰黄霉素、卤普罗近(haloprogin)、托萘酯、十一烯酸和秘鲁香脂)和(ii)一种或多种抗生素(例如,选自阿米卡星、庆大霉素、卡那霉素、新霉素、奈替米星、妥布霉素、巴龙霉素、链霉素、壮观霉素、格尔德霉素、除莠霉素、利福昔明、劳拉卡帕、厄他培南、多利培南、亚胺培南、西司他丁、美罗培南、头孢羟氨苄、头孢唑林、头孢噻吩(cefalotin)、头孢噻吩(cefalothin)、头孢氨苄、头孢克洛、头孢孟多、头孢西丁、头孢丙烯、头孢呋辛、头孢克肟、头孢地尼、头孢托仑(cefditoren)、头孢哌酮、头孢噻肟、头孢泊肟、头孢他啶、头孢布烯、头孢唑肟、头孢曲松、头孢吡肟、头孢他洛林酯(ceftaroline fosamil)、头孢吡普(ceftobiprole)、替考拉宁、万古霉素、特拉万星、达巴万星、奥利万星、克林霉素、林可霉素、达托霉素、阿奇霉素、克拉霉素、地红霉素、红霉素、罗红霉素、醋竹桃霉素(troleandomycin)、泰利霉素、螺旋霉素、氨曲安、呋喃唑酮、呋喃妥因、利奈唑胺、Posizolid、Radezolid、特地唑胺(torezolid)、阿莫西林、氨苄青霉素、阿洛西林、羧苄青霉素、氯唑西林、双氯西林、氟氯西林、美洛西林、甲氧西林、萘夫西林、苯唑西林、青霉素G、青霉素V、哌拉西林、青霉素G、替莫西林、替卡西林、阿莫西林、克拉维酸、氨苄西林、舒巴坦、哌拉西林、他唑巴坦、替卡西林、克拉维酸、杆菌肽、粘菌素、多粘菌素B、环丙沙星、依诺沙星、加替沙星、吉米沙星、左氧氟沙星、洛美沙星、莫西沙星、萘啶酸、诺氟沙星、氧氟沙星、曲伐沙星、格帕沙星、司帕沙星、替马沙星、磺胺米隆、磺胺醋酰、磺胺嘧啶、磺胺嘧啶银、磺胺二甲氧嘧啶、磺胺甲噁唑、磺胺、柳氮磺胺吡啶、磺胺异噁唑、甲氧苄啶-磺胺甲噁唑、磺胺柯衣定(sulfonamideochrysoidine)、地美环素、米诺环素、oytetracycline、四环素、氯苯吩嗪、氨苯砒、dapreomycin、环丝氨酸、乙胺丁醇、乙硫异烟胺、异烟肼、吡嗪酰胺、利福平、利福布汀、利福喷汀、链霉素、肿凡纳明、氯霉素、磷霉素、夫西地酸、甲硝唑、莫匹罗星、平板霉素、喹奴普丁、dalopristin、甲砒霉素(thiamphenicol)、替加环素、替硝唑、甲氧苄氨嘧啶和泰斯巴汀(teixobactin))。

[0640] 在一些实施方案中,在与化学实体接触或施用化学实体之前(例如,约1小时之前,或约6小时之前,或约12小时之前,或约24小时之前,或约48小时前,或约1周前,或约1个月前)将第二治疗剂或方案施用于个体。

[0641] 在其他实施方案中,第二治疗剂或方案在与化学实体接触或施用化学实体大致相同的时间施用于个体。举例来说,第二治疗剂或方案和化学实体以相同的剂型同时提供给个体。作为另一个实例,第二治疗剂或方案和化学实体以分开的剂型同时提供给个体。

[0642] 在其他实施方案中,在与化学实体接触或施用化学实体之后(例如,约1小时后,或约6小时后,或约12小时后,或约24小时后,或约48 小时后,或约1周后,或约1个月后)将第二治疗剂或方案施用于个体。

[0643] 患者选择

[0644] 在一些实施方案中,本文所述的方法还包括鉴定需要这种治疗的个体(例如,患者)的步骤(例如,通过活组织检查、内窥镜检查或本领域已知的其他常规方法)。在一些实施方案中,NLRP3蛋白可以用作某些类型癌症的生物标志物。

[0645] 在一些实施方案中,本文所述的化学实体、方法和组合物可以施用于某些治疗抗性患者群体(例如,对检查点抑制剂具有抗性的患者)。

实施例

[0646] 实施例1:化合物制备

[0647] 如本领域技术人员可以理解的,合成本文通式化合物的方法对于本领域普通技术人员来说是显而易见的。例如,本文描述的化合物可以例如使用本文描述的一种或多种方法和/或使用例如US 2015/0056224中描述的方法合成,其各自的内容全文引入本文作为参考。可用于合成本文所述化合物的合成化学转化和保护基方法(保护和脱保护)是本领域已知的,包括例如R.Larock,Comprehensive Organic Transformations,VCH Publishers (1989);T.W.Greene和RGM.Wuts,有机合成中的保护基团(Protective Groups in Organic Synthesis),第二版,John Wiley and Sons (1991);L.Fieser和M.Fieser,Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis,John Wiley and Sons(1994);和L.Paquette编辑,Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis,John Wiley and Sons(1995)及其后续版本中所述的那些。用于制备本发明化合物的起始原料是已知的、通过已知方法制备的或可商购获得的。技术人员还将认识到,本文所述的条件和试剂可以与本领域公认的可替代等同物互换。例如,在许多反应中,三乙胺可以与其他碱互换,例如非亲核性碱(例如二异丙胺、1,8-二氮杂双环十一碳-7-烯、2,6-二叔丁基吡啶或四丁基磷腈)。

[0648] 技术人员知晓可用于表征本文所述化合物的各种分析方法,包括,例如¹H NMR、异核NMR、质谱、液相色谱和红外光谱。以上列出的是技术人员可利用的表征方法的一个子集,其目的并不在于限制。

[0649] 为了进一步说明前述内容,提供以下非限制性的示例性合成方案。在权利要求范围内的这些实施例的变化形式在本领域技术人员的知识范围内,并且被认为落入本文所述和要求保护的本发明的范围内。读者将认识到,本领域技术人员利用本公开的内容和本领域的技术能够制备和使用本发明而无需详尽的实施例。

[0650] 以下缩写具有指示的含义：

[0651] ACN=乙腈

[0652] CH_2Cl_2 =二氯甲烷

[0653] CH_3ReO_3 =甲基三氧铼

[0654] d=双峰

[0655] DCM=二氯甲烷

[0656] DIEA=N,N-二乙基异丙胺

[0657] DMF=N,N-二甲基甲酰胺

[0658] DMSO=二甲基亚砷

[0659] ES=电喷雾电离

[0660] EtOAc=乙酸乙酯

[0661] EtOH=乙醇

[0662] equiv=当量

[0663] g=克

[0664] h=小时

[0665] HCl=氯化氢(通常为溶液形式)

[0666] H_2O =水

[0667] H_2O_2 =过氧化氢

[0668] HATU=1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-氧化物六氟磷酸盐

[0669] HPLC=高效液相色谱

[0670] K_2CO_3 =碳酸钾

[0671] LC/MS=液相色谱质谱仪

[0672] LiBH_4 =硼氢化锂

[0673] m=多重峰

[0674] M=摩尔

[0675] m-CPBA=间-氯过氧苯甲酸

[0676] mg=毫克

[0677] MeOH=甲醇

[0678] MHz=兆赫兹

[0679] mL=毫升

[0680] mmol=毫摩尔

[0681] NaHCO_3 =碳酸氢钠

[0682] Na_2CO_3 =碳酸钠

[0683] NaOH=氢氧化钠

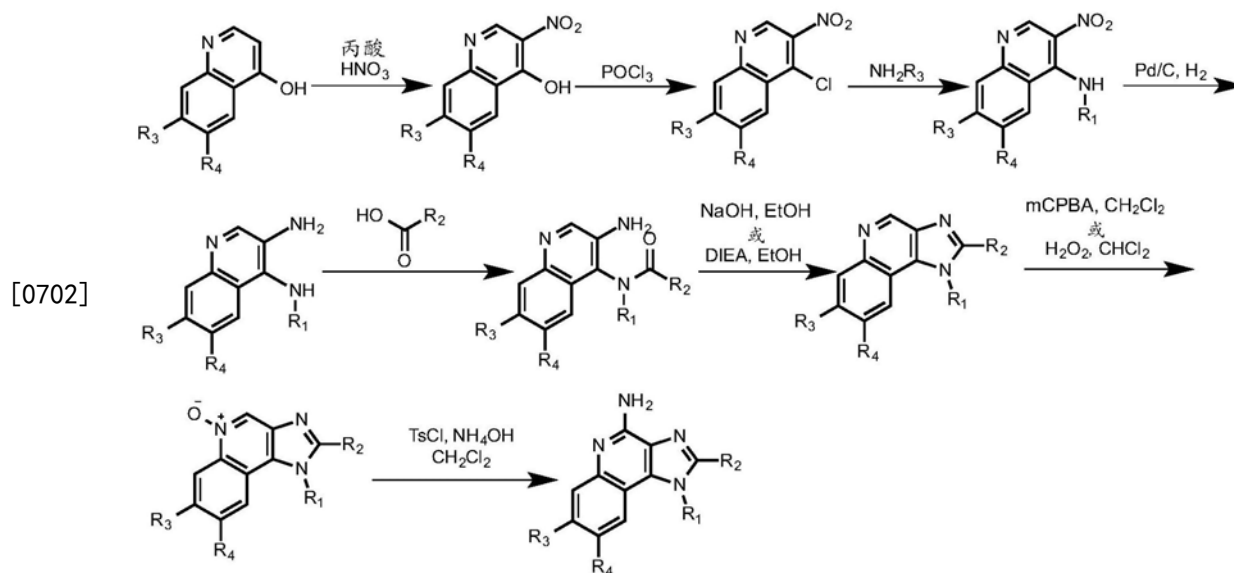
[0684] Na_2SO_4 =硫酸钠

[0685] NEt_3 =三甲基胺

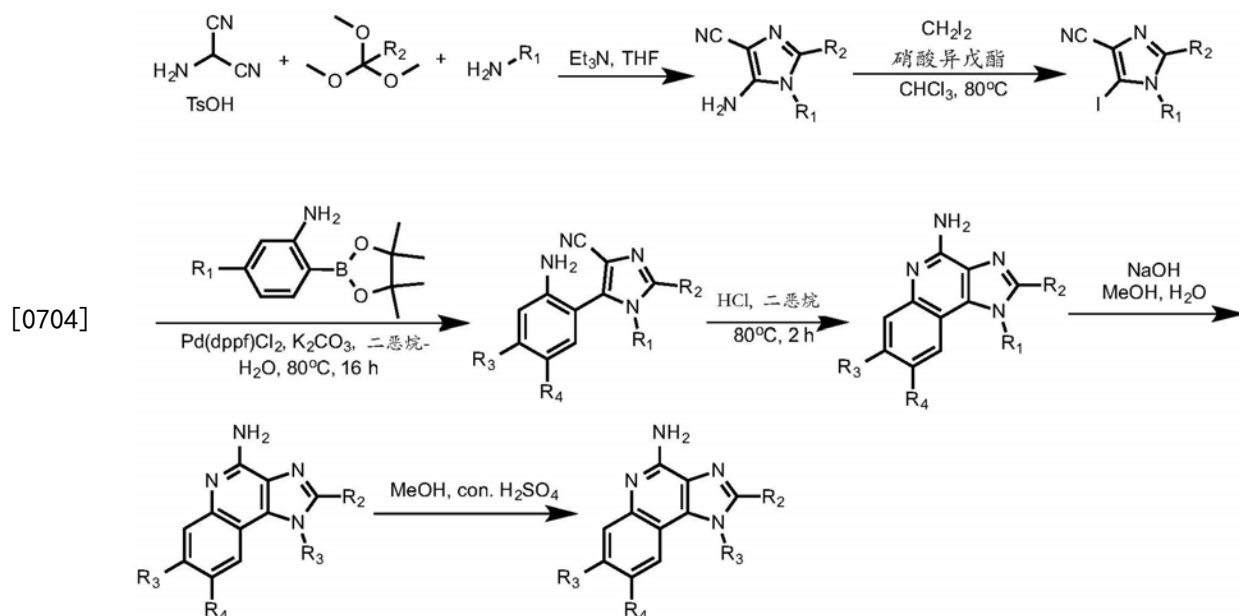
[0686] NH_4OH 或 $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ =氢氧化铵

[0687] NH_4HCO_3 =碳酸氢铵

- [0688] nm=纳米
 [0689] $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ =双(三苯基膦)二氯化钯(II)
 [0690] $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ =1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁
 [0691] PMB=对甲氧基苄基
 [0692] POCl_3 =三氯氧化磷
 [0693] ppm=百万分之一
 [0694] s=单峰
 [0695] t=三重峰
 [0696] TFA=三氟乙酸
 [0697] TLC=薄层色谱
 [0698] TsCl=对甲苯磺酰氯
 [0699] $^{\circ}\text{C}$ =摄氏度
 [0700] μmol =微摩尔
 [0701] 方案1和2显示了制备文所公开的化合物的方法实例：



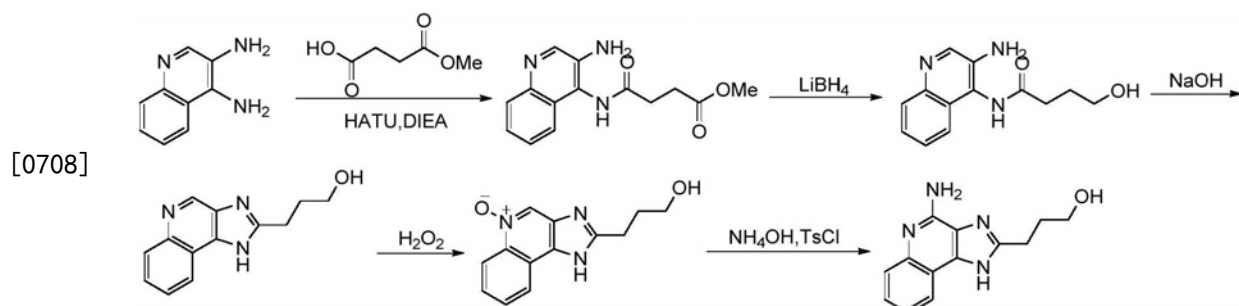
- [0703] 方案1



[0705] 方案2

[0706] 代表性制备例

[0707] 制备例1-化合物101



[0709] 1. 3-[(3-氨基喹啉-4-基)氨基甲酰基]丙酸甲酯的合成

[0710] 在用惰性氮气氛围吹扫并保持在250mL圆底烧瓶中,加入4-甲氧基-4-氧代丁酸(1.98g,15.00mmol,1.00当量)、DIEA(2.9g,22.50mmol,1.50当量)和HATU(8.55g,22.50mmol,1.50当量)在N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中的溶液。将所得溶液在0℃下在冰水浴中搅拌1.5小时。然后向混合物中加入喹啉-3,4-二胺(2.385g,15.00mmol,1.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液。将得到的溶液在室温下再搅拌4小时。将得到的溶液用100mL DCM 稀释。过滤收集固体并在减压下在烘箱中干燥。得到2.139g(62%)白色固体状3-[(3-氨基喹啉-4-基)氨基甲酰基]丙酸甲酯。

[0711] LC-MS-PH-IFM-2-022-5: (ES, m/z): [M+H]⁺=274.1

[0712] 2.N-(3-氨基喹啉-4-基)-4-羟基丁酰胺的合成

[0713] 向100mL圆底烧瓶中加入3-[(3-氨基喹啉-4-基)氨基甲酰基]丙酸甲酯(2.139g,7.83mmol,1.00当量)的四氢呋喃(50mL)溶液。向溶液中加入LiBH₄(259mg,11.75mmol,1.50当量)。将所得溶液在室温下搅拌3小时。然后通过加入盐水淬灭反应。用二氯甲烷萃取所得溶液,并将合并的有机层真空浓缩。将残余物用二氯甲烷/甲醇(30:1)上样到硅胶柱上并进行色谱分离。得到1.674g(87%)浅黄色固体状N-(3-氨基喹啉-4-基)-4-羟基丁酰胺。LC-MS-PH-IFM-2-022-7: (ES, m/z): [M+H]⁺=246.1

[0714] 3. 3-[1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]丙-1-醇的合成

[0715] 向100mL圆底烧瓶中加入N-(3-氨基喹啉-4-基)-4-羟基丁酰胺(1.674g, 6.82mmol, 1.00当量)在乙醇/H₂O(55mL, 10:1)中的溶液。向该溶液中加入NaOH(2.733g, 68.33mmol, 10.00当量)。将所得溶液在80℃下在油浴中搅拌过夜。真空浓缩所得溶液,将残余物用二氯甲烷/甲醇(30:1)上样到硅胶柱上并进行色谱分离。得到935mg(60%)浅黄色固体状3-[1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]丙-1-醇。

[0716] LC-MS-PH-IFM-2-022-11: (ES, m/z): [M+H]⁺=228.1

[0717] 4. 2-(3-羟基丙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-5-鎓-5-醇盐的合成

[0718] 向50mL圆底烧瓶中加入3-[1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]丙-1-醇(340g, 1.50mol, 1.00当量)的二氯甲烷(5mL)溶液。向该溶液中加入H₂O₂(5mL)和CH₃ReO₃(50mg, 0.20mmol)。将所得溶液在室温下搅拌1小时。然后通过加入碳酸氢钠水溶液淬灭反应。将所得混合物真空浓缩。将残余物用二氯甲烷/甲醇(20:1)上样到硅胶柱上并进行色谱分离。得到300mg浅黄色固体状2-(3-羟基丙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-5-鎓-5-醇盐。

[0719] LC-MS-PH-IFM-2-022-12: (ES, m/z): [M+H]⁺=244.1

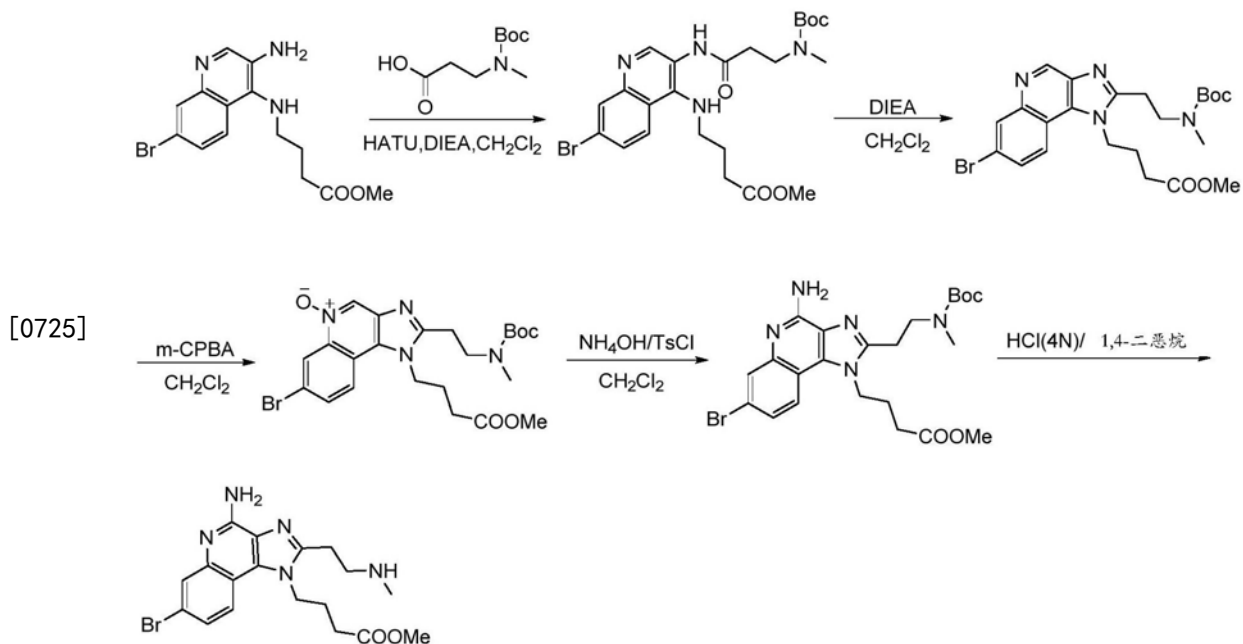
[0720] 5. 3-[4-氨基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]丙-1-醇(化合物101)的合成

[0721] 向50mL圆底烧瓶中加入2-(3-羟基丙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-5-鎓-5-醇盐(666mg, 2.74mmol, 1.00)的二氯甲烷(8mL)溶液。向该溶液中加入 TsCl(781mg, 4.11mmol, 1.50当量)和NH₃H₂O(8mL)。将所得溶液在室温下搅拌1天。除去溶剂后,粗产物通过制备型HPLC纯化,条件如下(Prep_HPLC_17):柱,X Bridge C180BD制备柱,10μm,19mm×250mm;流动相,水(10MMOL/L NH₄HCO₃)和ACN(8.5%ACN,15分钟内达到16.0%);检测器,UV 254/220nm。得到103.7mg(16%)白色固体状3-[4-氨基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]丙-1-醇。

[0722] LC-MS-PH-IFM-2-022-0: (ES, m/z): [M+H]⁺=243.1

[0723] H-NMR-PH-IFM-2-022-0: (CD₃OD, 300MHz, ppm): δ7.98-7.95(m, 1H), 7.63-7.60(m, 1H), 7.47-7.41(m, 1H), 7.30-7.25(m, 1H), 3.67-3.61(m, 2H), 3.06-2.96(m, 2H), 2.12-2.01(m, 2H)。

[0724] 制备例2-化合物102



[0726] 1. 4-[[7-溴-3-(3-[[叔丁氧基]羰基](甲基)氨基)丙酰氨基]喹啉-4-基]氨基]丁酸甲酯的合成

[0727] 向100mL圆底烧瓶中加入4-[(3-氨基-7-溴喹啉-4-基)氨基]丁酸甲酯 (900mg, 2.66mmol, 1.00当量)的二氯甲烷(50mL)溶液。向该溶液中加入 3-[[叔丁氧基]羰基](甲基)氨基]丙酸(650mg, 3.20mmol, 1.20当量)、HATU (3g, 7.89mmol, 3.00当量)和DIEA (1.7g, 13.15mmol, 5.00当量)。将得到的溶液在室温下搅拌过夜。将所得溶液用H₂O稀释。所得溶液用二氯甲烷萃取,合并的有机层用无水硫酸钠干燥,真空浓缩。通过制备型TLC(二氯甲烷/MeOH=10:1)纯化残余物。得到620mg(粗品)黄色固体状4-[[7-溴-3-(3-[[叔丁氧基]羰基](甲基)氨基]丙酰氨基]喹啉-4-基]氨基]丁酸甲酯。

[0728] LC-MS-PH-IFM-7-106-5: (ES, m/z): [M+H]⁺=523.4

[0729] 2. 4-[7-溴-2-(2-[[叔丁氧基]羰基](甲基)氨基)乙基]-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]丁酸甲酯的合成

[0730] 向25mL圆底烧瓶中加入4-[[7-溴-3-(3-[[叔丁氧基]羰基](甲基)氨基]丙酰氨基]喹啉-4-基]氨基]丁酸甲酯(350mg, 0.67mmol, 1.00当量)的甲醇(6mL)溶液。向溶液中加入DIEA(3mL)。将所得溶液在80℃下搅拌过夜。将所得混合物真空浓缩。通过制备型TLC(二氯甲烷/MeOH=10:1)纯化残余物。得到170mg(50%)黄色固体状4-[7-溴-2-(2-[[叔丁氧基]羰基](甲基)氨基)乙基]-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]丁酸甲酯。

[0731] LC-MS-PH-IFM-7-106-6: (ES, m/z): [M+H]⁺=505.4

[0732] 3. 7-溴-2-(2-[[叔丁氧基]羰基](甲基)氨基)乙基)-1-(4-甲氧基-4-氧代丁基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-5-鎓-5-醇盐的合成

[0733] 向50mL圆底烧瓶中加入4-[7-溴-2-(2-[[叔丁氧基]羰基](甲基)氨基)乙基]-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]丁酸甲酯(170mg, 0.34mmol, 1.00当量)的二氯甲烷(25mL)溶液。向该溶液中加入m-CPBA(125mg, 1.50当量)。将所得溶液在室温下搅拌2小时。将所得混合物真空浓缩。通过制备型TLC(二氯甲烷/MeOH=10:1)纯化残余物。得到120mg(68%)黄色固体状7-溴-2-(2-[[叔丁氧基]羰基](甲基)氨基)乙基)-1-(4-甲氧基-4-氧代丁基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-5-鎓-5-醇盐。

基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-5-鎧-5-醇盐。

[0734] LC-MS-PH-IFM-7-106-7: (ES, m/z): $[M+H]^+ = 521.2$

[0735] 4. 4-[4-氨基-7-溴-2-(2-[[叔丁氧基]羰基](甲基氨基)乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]丁酸甲酯的合成

[0736] 向50mL圆底烧瓶中加入7-溴-2-(2-[[叔丁氧基]羰基](甲基氨基)乙基)-1-(4-甲氧基-4-氧代丁基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-5-鎧-5-醇盐(120mg, 0.23mmol, 1.00当量)在二氯甲烷(10mL)中的溶液。向该溶液中加入TsCl (66mg, 0.35mmol, 1.50当量)和NH₄OH (3mL)。将所得溶液在室温下搅拌 2小时。将所得混合物真空浓缩。通过制备型TLC(二氯甲烷/MeOH=6: 1)纯化残余物。得到100mg黄色固体状4-[4-氨基-7-溴-2-(2-[[叔丁氧基]羰基](甲基氨基)乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]丁酸甲酯。

[0737] LC-MS-PH-IFM-7-106-8: (ES, m/z): $[M+H]^+ = 520.2$

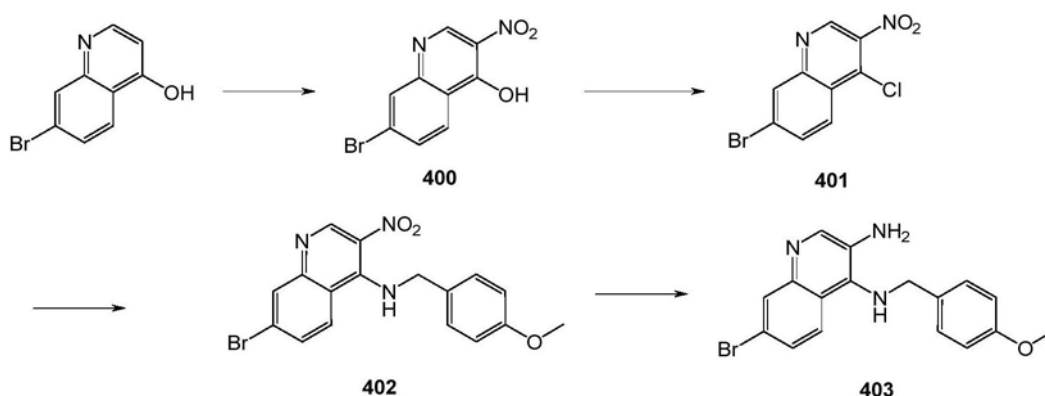
[0738] 5. 4-[4-氨基-7-溴-2-[2-(甲基氨基)乙基]-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]丁酸甲酯(化合物102)的合成

[0739] 向25mL圆底烧瓶中加入4-[4-氨基-7-溴-2-(2-[[叔丁氧基]羰基](甲基氨基)乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]丁酸甲酯(100mg, 0.19mmol, 1.00当量)在4N氯化氢/1,4-二恶烷(10mL)中的溶液。将所得溶液在室温下搅拌2小时。将所得混合物真空浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化, 条件如下: 柱: X Bridge Prep C180BD, 19×150mm 5um C-0013; 流动相: A相: 水(10MMOL/L NH₄HCO₃), B相: CAN(在9分钟内从20%B 至45%B)。得到33.8mg (42%)白色固体状4-[4-氨基-7-溴-2-[2-(甲基氨基)乙基]-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]丁酸甲酯。

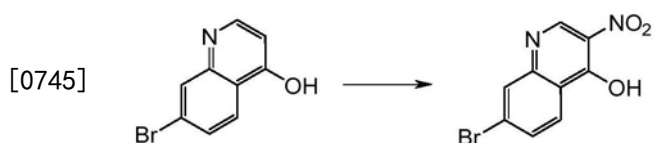
[0740] LC-MS-PH-IFM-7-106-0: (ES, m/z): $[M+H]^+ = 422.1$

[0741] H-NMR-PH-IFM-7-106-0: ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ8.08 (d, J= 9.0Hz, 1H), 7.73 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.37-7.33 (m, 1H), 6.75 (s, 2H), 4.55-4.50 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.04 (t, J=6.3Hz, 2H), 2.95 (t, J=6.3Hz, 2H), 2.58-2.54 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.09-2.02 (m, 2H)。

[0742] 制备例3: 合成7-溴-N⁴-(4-甲氧基苄基)喹啉-3,4-二胺的一般步骤



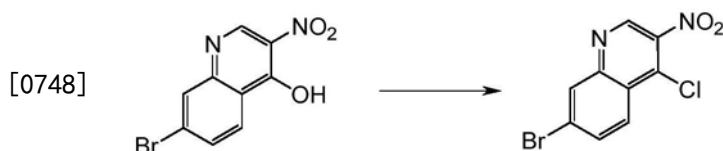
[0744] 1. 7-溴-3-硝基喹啉-4-醇(400)的合成



[0745]

[0746] 将7-溴喹啉-4-醇(4.5g, 20.0mmol)溶解在丙酸(34mL)中。将混合物加热至130℃并加入硝酸(1.7mL, 70%)。将反应在130℃(浴温)下加热4小时, 此时将其冷却至室温并过滤。将所得固体用水(3×20mL)、2-丙醇(20mL)和己烷(20mL)洗涤。然后将产物在高真空下干燥, 得到3.8g (70.6%) 棕褐色粉末状的7-溴-3-硝基喹啉-4-醇(400), 其不经进一步纯化直接用于下一步骤。(ES, m/z): [M+H]⁺=269.2/271.3。

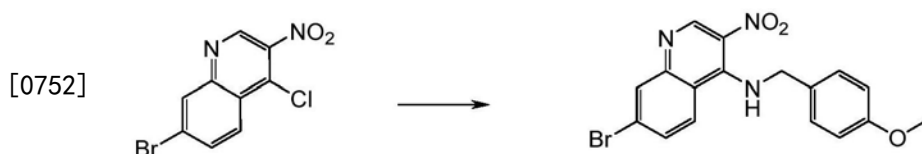
[0747] 2. 7-溴-4-氯-3-硝基喹啉(401)的制备



[0749] 将7-溴-3-硝基喹啉-4-醇(400, 3.8g, 14.12mmol)悬浮在POCl₃(20mL)中。加入无水DMF(1mL)。然后将混合物在氮气氛下加热至120℃保持3小时, 此时将反应冷却至室温。过滤收集沉淀物, 用水洗涤, 然后在CH₂Cl₂(60mL)和饱和Na₂CO₃水溶液之间分配。分离有机层, 用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到3.3g (11.5mmol, 81%) 米色固体状7-溴-4-氯-3-硝基喹啉(401)。(ES, m/z): [M+H]⁺=287.1/288.9。

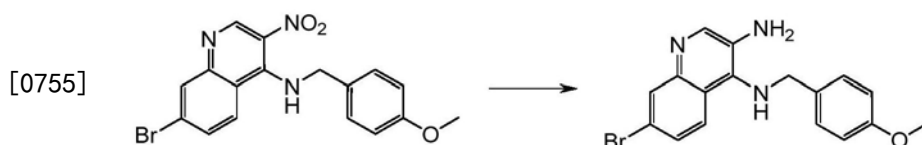
[0750] 注意: 发现如果使用更高的温度和更长的反应时间, 则发生显著量的Cl-Br交换, 这会生成不会发生随后的交叉偶联反应的中间体。

[0751] 3. 7-溴-N-(4-甲氧基苄基)-3-硝基喹啉-4-胺(402)的制备



[0753] 将7-溴-4-氯-3-硝基喹啉(401, 1.9g, 6.62mmol)溶解在CH₂Cl₂(20mL)中。加入4-甲氧基苄胺(0.85mL, 6.7mmol), 然后加入NEt₃(0.95mL, 6.7mmol)。将混合物在室温下搅拌4小时, 此时将其用CH₂Cl₂(30mL)稀释, 用水洗涤, 用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥并过滤。将所得溶液蒸发至干, 得到黄色泡沫状(7-溴-3-硝基-喹啉-4-基)-(4-甲氧基-苄基)-胺(402)(2.5g, 6.44mmol, 97%)。该物质不经进一步纯化直接用于下一步。(ES, m/z): [M+H]⁺=388.3/390.1。

[0754] 4. 7-溴-N⁴-(4-甲氧基苄基)喹啉-3,4-二胺(403)的制备

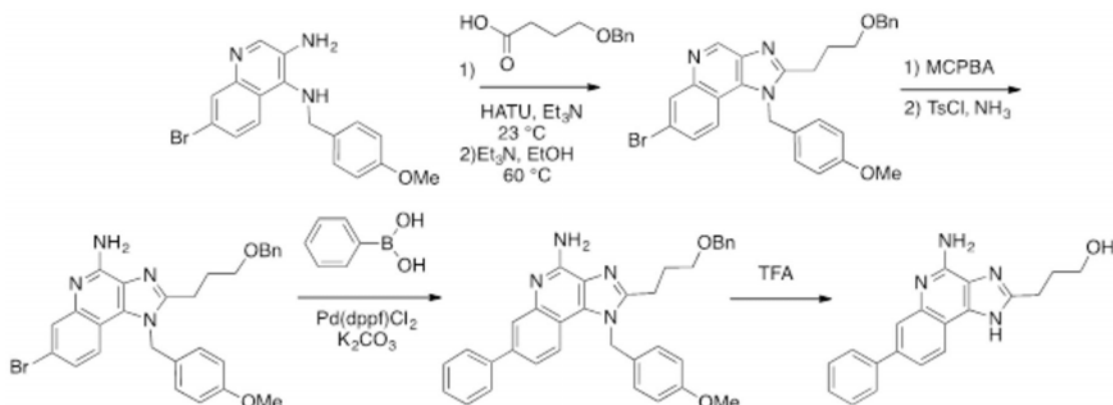


[0756] 在室温下将(7-溴-3-硝基-喹啉-4-基)-(4-甲氧基-苄基)-胺(402, 2.5g, 6.44mmol)溶解在乙醇(60mL)中。一次性加入氯化锡(II)水合物(4.8g, 21.2mmol)。将混合物在65℃下搅拌3小时, 此时加入水(50mL), 然后加入饱和NaHCO₃水溶液至pH~9。将混合物用EtOAc(3×60mL)萃取, 并将合并的有机层用Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到7-溴-N⁴-(4-甲氧基-苄基)-喹啉-3,4-二胺(403, 1.5g, 4.2mmol, 65%)。该物质不经进一步纯化直接用于下一步。(ES, m/z): [M+H]⁺=357.9/360.1

[0757] 制备例4: 其中R²=羟基亚烷基并且R³=芳基、杂芳基、杂环基或氨基的类似物的制

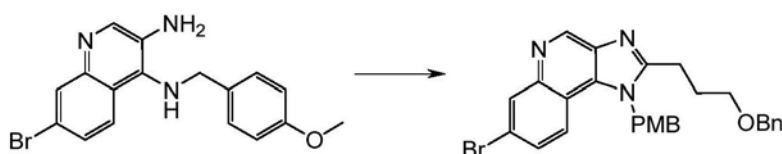
备方法。

[0758]



[0759] 1. 2-(3-(苄氧基)丙基)-7-溴-1-(4-甲氧基苄基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹诺酮的制备

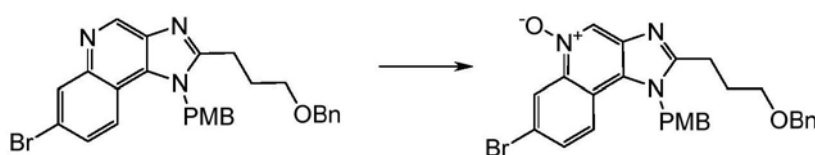
[0760]



[0761] 向7-溴-N⁴-(4-甲氧基-苄基)-喹啉-3,4-二胺(403,1g,2.8mmol)和4-苄氧基-丁酸(0.5mL,2.82mmol)的CH₂Cl₂(10mL)溶液中加入HATU(1.2g,3.15mmol)和NEt₃(1mL,7.17mmol)。将混合物在室温下搅拌12小时,此时将其浓缩以除去所有挥发物。加入EtOH(10mL),然后加入NEt₃(3mL)。将混合物在70℃油浴中搅拌15小时,此时将其冷却至室温。将大部分挥发物真空蒸发,并将残余物在CH₂Cl₂(30mL)和水(30mL)之间分配。进一步用水(30mL)洗涤CH₂Cl₂层,用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。粗品2-(3-苄氧基-丙基)-7-溴-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉(1.2g,2.3mmol,80%)直接用于下一步无需进一步纯化。(ES,m/z):[M+H]⁺=516.4/518.1。

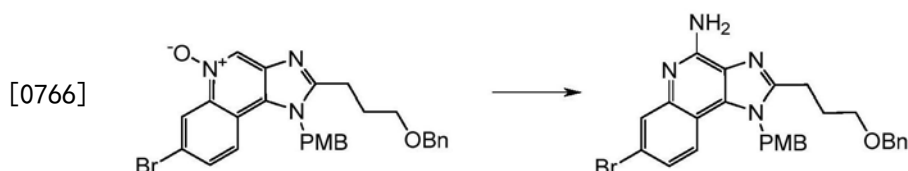
[0762] 2. 2-(3-(苄氧基)丙基)-7-溴-1-(4-甲氧基苄基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉5-氧化物的制备

[0763]



[0764] 向2-(3-苄氧基-丙基)-7-溴-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉 (xx, 1.2g,2.3mmol)的CH₂Cl₂(15mL)溶液中加入H₂O₂(6mL)和间氯过氧苯甲酸(70%等级,573mg,0.23mmol,0.10当量)。将混合物在室温下搅拌14小时,此时将其用饱和NaHCO₃水溶液稀释并用CH₂Cl₂(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到淡黄色泡沫状2-(3-苄氧基-丙基)-7-溴-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉5-氧化物粗品(1.1g,2mmol,89%)。(ES,m/z):[M+H]⁺=532.1/534.3

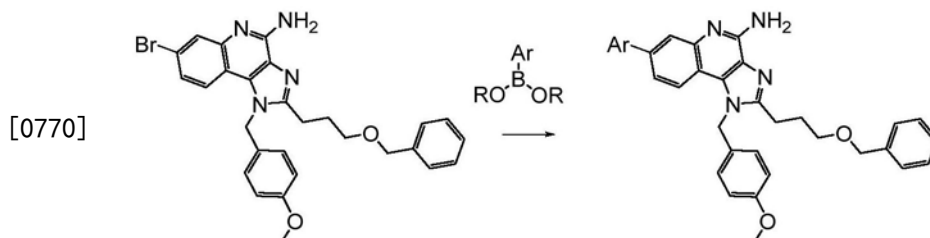
[0765] 3. 2-(3-(苄氧基)丙基)-7-溴-1-(4-甲氧基苄基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺的制备



[0767] 向在冰水浴中冷却的2-(3-(苄氧基)丙基)-7-溴-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹诺酮-5-氧化物(1.1g, 2mmol)和 NH_4OH (25mL)的二氯甲烷(25mL)溶液中逐滴加入对甲苯磺酰氯(850mg, 4.45mmol)的 CH_2Cl_2 (5mL)溶液。添加完成后,将所得溶液再搅拌30分钟。加入水(20mL)并分离各层。将水层再用 CH_2Cl_2 (30mL)萃取一次。将合并的有机层通过 Na_2SO_4 垫过滤,将滤液真空浓缩。将残余物用EtOAc/烷(1/3)研磨并在高真空下干燥,得到黄色固体状2-(3-(苄氧基)丙基)-7-溴-1-(4-甲氧基苄基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺(880mg, 1.64mmol, 82%)。(ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 516.4/518.1$ 。

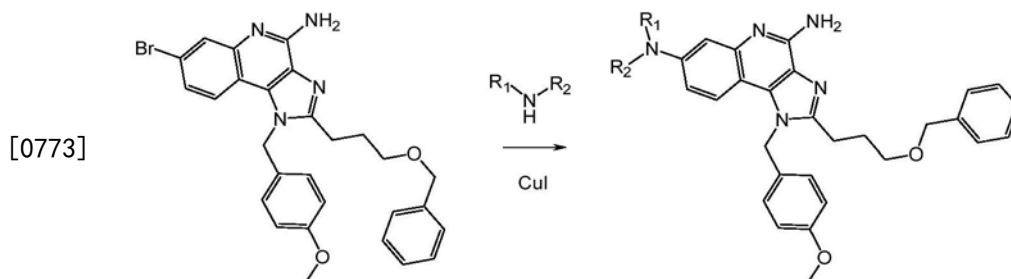
[0768] 4. 与芳基溴化物偶联

[0769] a. 芳基硼酸和酯的Suzuki偶联的一般方法



[0771] 向1-(4-甲氧基苄基)-2-(3-(苄氧基)丙基)-7-溴-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺(40mg, 75 μmol)的溶液中依次加入芳基(杂芳基)硼酸(或芳基硼酸酯)(2当量)、Pd(dppf) $\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5mg)和 K_2CO_3 水溶液(1mL, 2M水溶液)。将混合物在Biotage Initiator微波反应器中在120 $^\circ\text{C}$ 下加热10分钟。将有机层用EtOAc稀释并分离,将水层用EtOAc萃取。将合并的有机相过滤并蒸发,将粗品残余物用于脱保护步骤而无需进一步纯化。

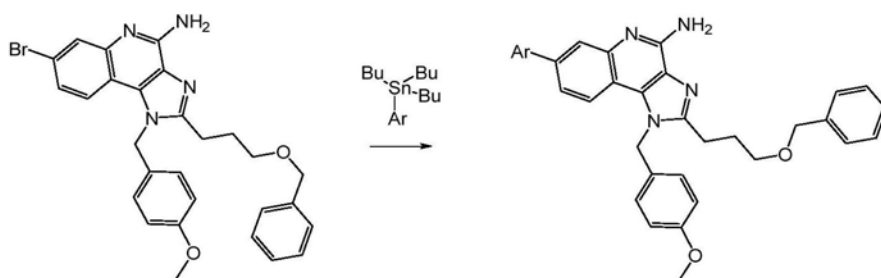
[0772] b. 替代方法:N-杂环、内酰胺和胺的Ullman偶联



[0774] 向2-(3-(苄氧基)丙基)-7-溴-1-(4-甲氧基苄基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺(25mg, 47 μmol)的干燥DMSO(2mL)溶液中依次加入N-杂环(或内酰胺或胺)(2当量)、CuI(25mg, 2当量)和 Na_2CO_3 (30mg, 4当量)。将混合物用氩气脱气并加入N,N'-二甲基乙二胺(20mg, 3当量)。将所得混合物在120 $^\circ\text{C}$ 下搅拌2小时。将冷却的混合物用EtOAc稀释,过滤,并将溶剂真空蒸发。粗品残余物不经进一步纯化直接用于脱保护步骤。

[0775] c. 替代方法:锡烷的Stille偶联

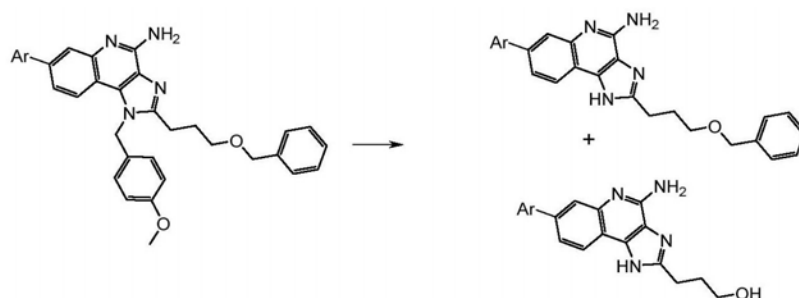
[0776]



[0777] 向2-(3-(苄氧基)丙基)-7-溴-1-(4-甲氧基苄基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺 (25mg, 47 μ mol) 和芳基(杂芳基)锡烷(2当量)的干燥1,4-二恶烷(2mL)溶液中加入PdCl₂(PPh₃)₂(5mg)。将所得混合物用氮气吹扫并在110℃下搅拌过夜。将冷却的反应混合物用EtOAc稀释,过滤溶液,并真空蒸发溶剂。将残余物不经进一步纯化直接用于脱保护步骤。

[0778] 5. 脱保护/部分脱保护的一般方法

[0779]



[0780] 将来自前一步骤的粗产物溶解在TFA(2mL)中并在70℃下搅拌约3小时,同时通过LC/MS跟踪反应进程。当LC/MS显示PMB保护基完全裂解并且苄基裂解至约50%的程度时(注意:初始伯醇表现为三氟乙酸酯),将混合物蒸发。将所得残余物溶于MeOH中,用2M NaOH水溶液处理,得到游离醇和苄基醚产物的混合物。加入乙酸以中和混合物,然后蒸发并通过HPLC纯化以分离各自的盐酸盐形式的醇和苄基醚。或者,将上述TFA溶液在70℃下加热直至苄基完全裂解,得到完全脱保护的醇。

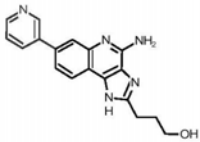
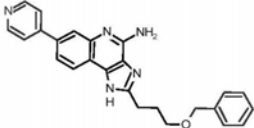
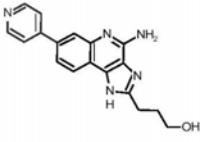
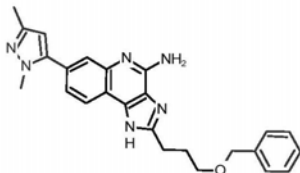
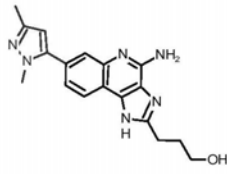
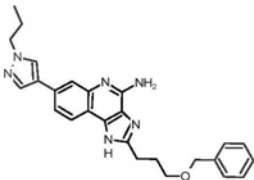
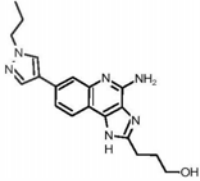
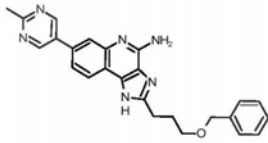
[0781] 表3中所示的化合物按照上述合成方法制得。

[0782] 表3.

[0783]

结构式	化合物	IUPAC命名	LCMS [M+H] ⁺
	144	7-苯基-2-(3-苯基甲氧基丙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺	409.2
	145	3-(4-氨基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基)丙-1-醇	319.1
	146	2-(3-苯基甲氧基丙基)-7-吡啶-3-基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺	410.2

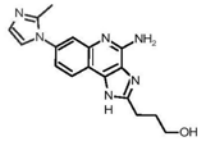
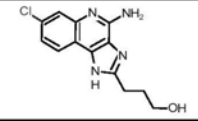
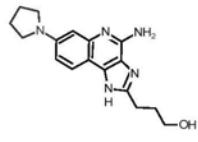
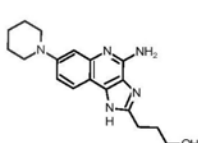
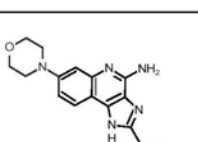
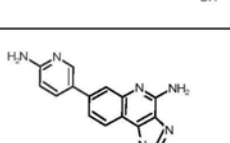
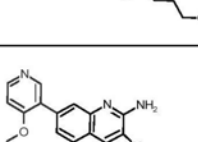
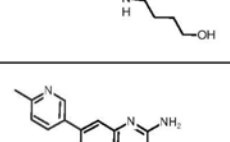
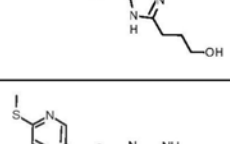
[0784]

	147	3-(4-氨基-7-吡啶-3-基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基)丙-1-醇	320.1
	148	2-(3-苯基甲氧基丙基)-7-吡啶-4-基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺	410.2
	149	3-(4-氨基-7-吡啶-4-基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基)丙-1-醇	320.1
	150	7-(2,5-二甲基吡唑-3-基)-2-(3-苯基甲氧基丙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺	427.2
	151	3-[4-氨基-7-(2,5-二甲基吡唑-3-基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]丙-1-醇	337.2
	152	2-(3-苯基甲氧基丙基)-7-(1-丙基吡唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺	441.2
	153	3-[4-氨基-7-(1-丙基吡唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]丙-1-醇	351.2
	154	7-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-(3-苯基甲氧基丙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺	425.2

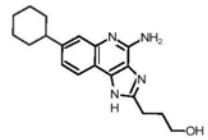
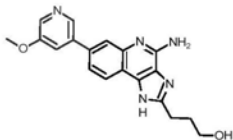
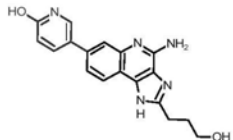
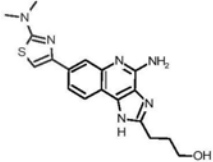
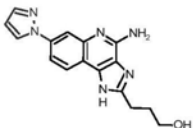
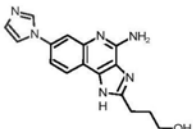
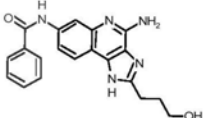
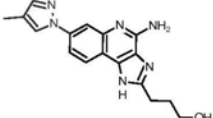
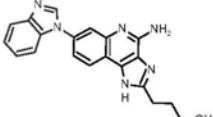
[0785]

	155	3-[4-氨基-7-(2-甲基嘧啶-5-基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]丙-1-醇	335.1
	156	3-[4-氨基-7-[2-(二甲基氨基)嘧啶-5-基]-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]丙-1-醇	364.2
	157	7-(2-氟吡啶-3-基)-2-(3-苯基甲氧基丙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺	428.2
	158	3-[4-氨基-7-(2-氟吡啶-3-基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]丙-1-醇	338.1
	159	3-(4-氨基-7-丙-2-基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基)丙-1-醇	285.2
	160	3-(4-氨基-7-丙基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基)丙-1-醇	285.2
	161	3-(4-氨基-7-环戊基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基)丙-1-醇	311.2
	162	3-(4-氨基-7-乙基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基)丙-1-醇	271.1
	163	3-(4-氨基-7-苯氧基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基)丙-1-醇	335.1

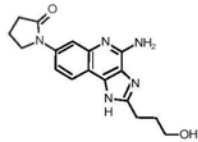
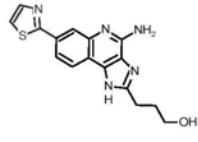
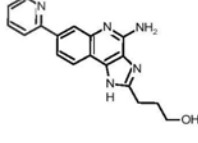
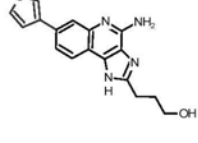
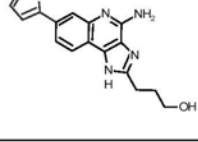
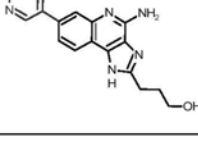
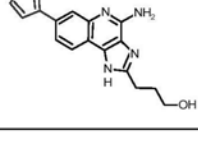
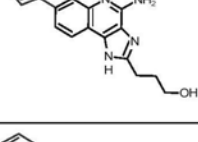
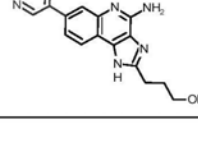
[0786]

	164	3-[4-氨基-7-(2-甲基咪唑-1-基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]丙-1-醇	323.1
	165	3-(4-氨基-7-氯-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基)丙-1-醇	277.1
	166	3-(4-氨基-7-吡咯烷-1-基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基)丙-1-醇	312.2
	167	3-(4-氨基-7-哌啶-1-基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基)丙-1-醇	326.2
	168	3-(4-氨基-7-吗啉-4-基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基)丙-1-醇	328.2
	170	3-[4-氨基-7-(6-氨基吡啶-3-基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]丙-1-醇	335.1
	171	3-[4-氨基-7-(4-甲氧基吡啶-3-基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]丙-1-醇	350.1
	172	3-[4-氨基-7-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]丙-1-醇	334.1
	173	3-[4-氨基-7-(6-甲硫基吡啶-3-基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]丙-1-醇	366.1

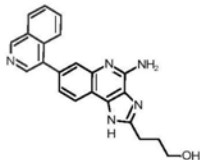
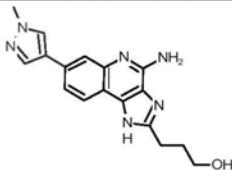
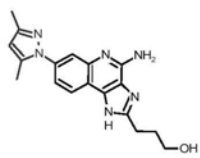
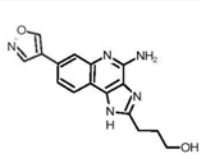
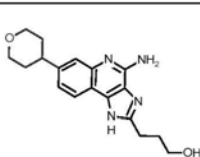
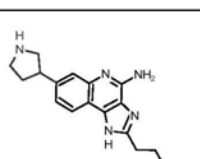
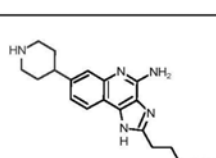
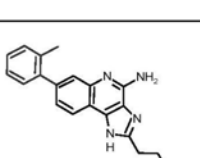
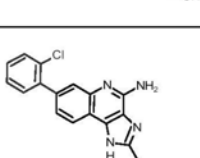
[0787]

	174	3-(4-氨基-7-环己基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基)丙-1-醇	325.2
	175	3-[4-氨基-7-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]丙-1-醇	350.1
	176	5-[4-氨基-2-(3-羟基丙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-7-基]吡啶-2-醇	336.1
	177	3-[4-氨基-7-[2-(二甲基氨基)-1,3-噻唑-4-基]-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]丙-1-醇	369.1
	178	3-(4-氨基-7-吡啶-1-基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基)丙-1-醇	309.1
	179	3-(4-氨基-7-咪唑[1,2-a]吡啶-1-基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基)丙-1-醇	309.1
	180	N-[4-氨基-2-(3-羟基丙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-7-基]苯甲酰胺	362.1
	181	3-[4-氨基-7-(4-甲基吡啶-1-基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]丙-1-醇	323.1
	182	3-[4-氨基-7-(苯并咪唑-1-基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]丙-1-醇	359.1

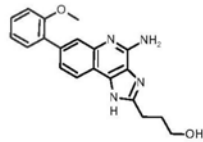
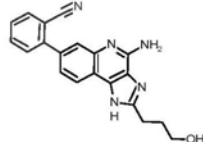
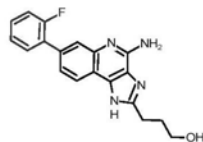
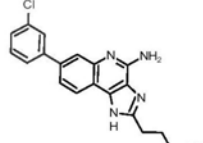
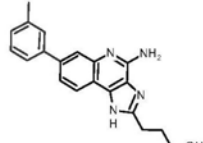
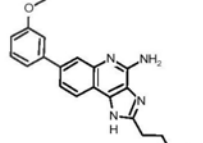
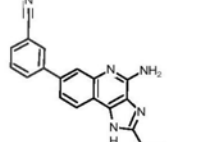
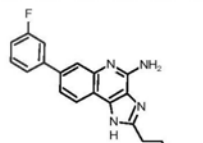
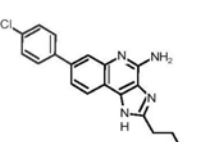
[0788]

	183	1-[4-氨基-2-(3-羟基丙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-7-基]吡咯烷-2-酮	326.1
	184	3-[4-氨基-7-(1,3-噻唑-2-基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]丙-1-醇	326.1
	185	3-(4-氨基-7-吡啶-2-基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基)丙-1-醇	320.1
	186	3-(4-氨基-7-噻吩-3-基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基)丙-1-醇	325.1
	187	3-(4-氨基-7-噻吩-2-基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基)丙-1-醇	325.1
	188	3-(4-氨基-7-嘧啶-5-基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基)丙-1-醇	321.1
	189	3-[4-氨基-7-(1H-吡唑-3-基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]丙-1-醇	309.1
	190	3-[4-氨基-7-(2-甲基吡唑-3-基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]丙-1-醇	323.1
	191	3-(4-氨基-7-喹啉-3-基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基)丙-1-醇	370.1

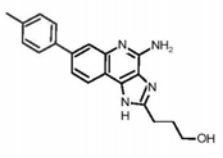
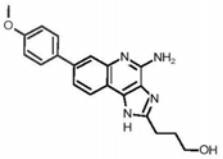
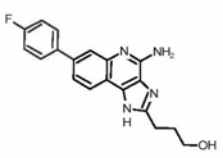
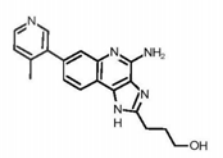
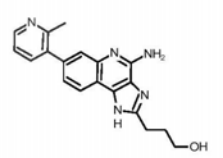
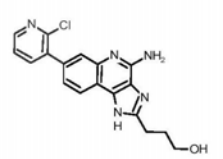
[0789]

	192	3-(4-氨基-7-异喹啉-4-基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基)丙-1-醇	370.1
	193	3-[4-氨基-7-(1-甲基吡唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]丙-1-醇	323.1
	194	3-[4-氨基-7-(3,5-二甲基吡唑-1-基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]丙-1-醇	337.2
	195	3-[4-氨基-7-(1,2-噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]丙-1-醇	310.1
	196	3-[4-氨基-7-(氧杂环己烷-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]丙-1-醇	327.2
	197	3-(4-氨基-7-吡咯烷-3-基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基)丙-1-醇	312.2
	198	3-(4-氨基-7-哌啶-4-基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基)丙-1-醇	326.2
	199	3-[4-氨基-7-(2-甲基苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]丙-1-醇	333.2
	200	3-[4-氨基-7-(2-氯苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]丙-1-醇	353.1

[0790]

	201	3-[4-氨基-7-(2-甲氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]丙-1-醇	349.1
	202	2-[4-氨基-2-(3-羟基丙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-7-基]苄腈	344.1
	203	3-[4-氨基-7-(2-氟苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]丙-1-醇	337.1
	204	3-[4-氨基-7-(3-氯苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]丙-1-醇	353.1
	205	3-[4-氨基-7-(3-甲基苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]丙-1-醇	333.2
	206	3-[4-氨基-7-(3-甲氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]丙-1-醇	349.1
	207	3-[4-氨基-2-(3-羟基丙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-7-基]苄腈	344.1
	208	3-[4-氨基-7-(3-氟苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]丙-1-醇	337.1
	209	3-[4-氨基-7-(4-氯苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]丙-1-醇	353.1

[0791]

	210	3-[4-氨基-7-(4-甲基苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]丙-1-醇	333.2
	211	3-[4-氨基-7-(4-甲氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]丙-1-醇	349.1
	212	3-[4-氨基-7-(4-氟苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]丙-1-醇	337.1
	213	3-[4-氨基-7-(4-甲基吡啶-3-基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]丙-1-醇	334.1
	214	3-[4-氨基-7-(2-甲基吡啶-3-基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]丙-1-醇	334.1
	215	3-[4-氨基-7-(2-氯吡啶-3-基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]丙-1-醇	354.1

[0792] 实施例4:生物测定

[0793] 抑制PMA分化的THP-1细胞中IL-1 β 的产生

[0794] THP-1细胞购自美国典型培养物保藏中心,并根据供应商的说明进行传代培养。在实验之前,将细胞在含有10%热灭活的FBS、青霉素(100 单位/ml)和链霉素(100 μ g/ml)的RPMI 1640中培养,并在实验设置之前保持对数期。在实验之前,用PMA(佛波醇12-肉豆蔻酸酯13-乙酸酯)(10 μ g/ml)处理THP-1 24小时。实验当天除去培养基并用胰蛋白酶处理附着细胞2分钟,然后收集细胞,用PBS(磷酸盐缓冲盐水)洗涤,离心,以 1×10^6 个细胞/ml的浓度重悬浮于含有2%热灭活的FBS的RPMI中,并将100 μ l接种在96孔板中。将细胞与化合物一起温育4小时。收集无细胞上清液,通过ELISA评估IL-1 β 的产生。将化合物溶解在二甲基亚砜(DMSO)中并加入培养基中以达到所需浓度(例如100、30、10、3、1、0.3 或0.1 μ M)。每个实验同时进行仅含载体的对照实验。最终的DMSO浓度为1%。化合物在PMA分化的THP-1细胞中表现出剂量相关的IL-1 β 产生增加。

[0795] 已经描述了本发明的许多实施方案。然而,应该理解,在不脱离本发明的精神和范围的情况下,可以进行各种修改。因此,其他实施方案在以下权利要求的范围内。