

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2021 年 12 月 16 日 (16.12.2021)



(10) 国际公布号
WO 2021/249337 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 213/71 (2006.01) C07D 263/46 (2006.01)
C07D 307/64 (2006.01) C07D 277/36 (2006.01)
C07D 231/18 (2006.01) A61K 31/175 (2006.01)
C07D 333/34 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2021/098601

(22) 国际申请日: 2021 年 6 月 7 日 (07.06.2021)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202010528855.7 2020年6月11日 (11.06.2020) CN
202010779149.X 2020年8月5日 (05.08.2020) CN

(71) 申请人: 南京明德新药研发有限公司(MEDSHINE
DISCOVERY INC.) [CN/CN]; 中国江苏省南京市江北新区
高新路 9 号商务办公楼 218 室, Jiangsu 210032 (CN)。

(72) 发明人: 钱文远(QIAN, Wenyan); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。廖勇刚(LIAO, Yonggang); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。韦昌青(WEI, Changqing); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。奚正英(XI, Zhengying); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。肖瑶(XIAO, Yao); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。陈曙辉(CHEN, Shuhui); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。

(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所(SHANGHAI BESHINING LAW OFFICE); 中国上海市小木桥路681号外经大厦21楼, Shanghai 200032 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,

(54) Title: DIMETHYLSULFOXIMINE DERIVATIVE

(54) 发明名称: 二甲基亚磺酰亚胺衍生物

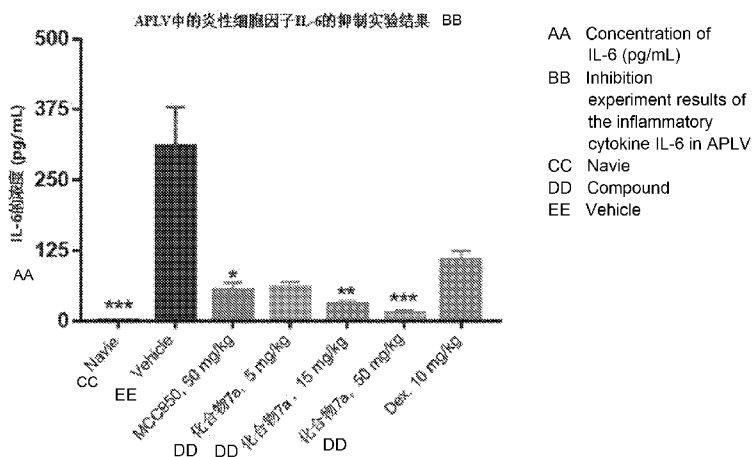
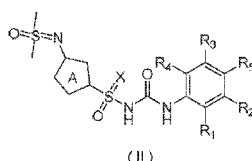


图 1



(II)

(57) Abstract: Disclosed in the present invention is a series of dimethylsulfoximine derivatives, and specifically disclosed are a compound represented by formula (II) and a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(57) 摘要: 本发明公开了一系列二甲基亚磺酰亚胺衍生物, 具体公开了式 (II) 所示化合物及其药学上可接受的盐。

[见续页]

GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

- (84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则4.17的声明:

- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))
- 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

二甲基亚磺酰亚胺衍生物

本发明主张如下优先权：

CN202010528855.7, 2020 年 06 月 11 日；

CN202010779149.X, 2020 年 08 月 05 日。

技术领域

本发明涉及一系列二甲基亚磺酰亚胺衍生物，具体涉及式 (II) 所示化合物及其药学上可接受的盐。

背景技术

炎症是多种疾病发生、发展的基础，维持炎症应答平衡对防治感染、自身免疫疾病和癌症等有重要意义。炎症小体(inflammasome)在炎症相关疾病的发生发展中发挥重要作用，核苷酸结合寡聚化结构域(nucleotide-binding oligomerization domain, NOD)样受体家族含 pyrin 结构域蛋白 3(NOD-like receptor family, pyrin domain-containing protein 3, NLRP3)炎症小体能够被多种病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)和损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)激活，进而活化半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1 (caspase-1)，释放成熟形式的促炎因子白细胞介素 IL-1 β 和 IL-18，引起机体的炎症反应，虽然这种反应可用于抵御外来病原体，但已知 NLRP3 炎症小体的异常或慢性激活会引起下游的负面影响以及许多疾病的发作和进展。

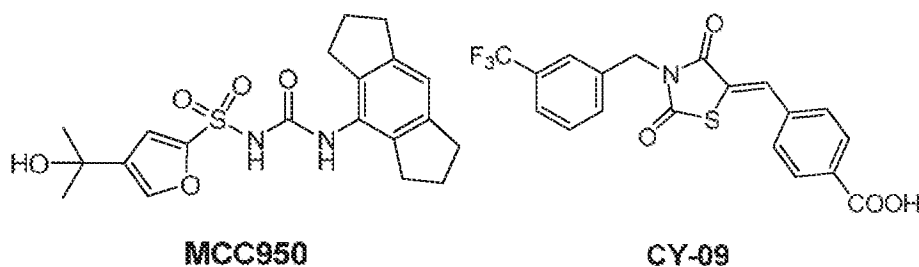
NLRP3 炎症小体是由核苷酸结合寡聚化结构域样受体 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors, NLRs) 家族成员 NLRP3、接头蛋白 ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD)和效应蛋白 Caspase-1 组成的一种分子量约为 700 kDa 的大分子多蛋白复合体。在多种免疫细胞如粒细胞、巨噬细胞、树突状细胞、B 细胞和非免疫细胞如上皮细胞和角细胞等都能够被检测到，其核心蛋白 NLRP3 由 C-末端的 11 个亮氨酸重复序列(LRR)，中间的 NACHT 结构域以及 N-末端的 Pyrin 结构域(PYD)组成。NLRP3 通过 PYD 结构域与接头蛋白 ASC 相互作用，然后 ASC 通过其 CARD 结构域募集并激活 pro-Caspase-1,形成蛋白复合物，即 NLRP3 炎症小体。被招募的 pro-Caspase-1 通过自切割、水解形成异四聚体，即为 Caspase-1 的活性形式。激活形式的 Caspase-1 对细胞因子前体 pro-IL-1 β 与 pro-IL-18 进行切割产生成熟的促炎性细胞因子 IL-1 β 和 IL-18，继而分泌到胞外,从而促进炎症反应的发生。

NLRP3 炎症小体的活化需要引发(priming)和激活(activation)两个信号。在引发阶段，由 TLR 或者 TNF 受体活化转录因子 NF- κ B，从而上调 NLRP3 以及 IL-1 β /IL-18 前体的表达，为激活阶段提供物质储备。在激活阶段，多种外源性微生物或内源性危险信号可充当激活剂，如高血糖、高血脂、尿酸结晶、胆固醇结晶、 β 淀粉样蛋白和微生物毒素等多种物质。这些激活剂可通过诱导线粒体损

伤、钾离子外流和细胞内钙离子浓度升高等途径有效诱导 NLRP3 炎症小体组装，从激活 NLRP3 炎症小体进而介导炎症反应。

越来越多的研究证实 NLRP3 炎症小体与多种炎症性疾病的发生发展密切相关。最早有报道指出 NLRP3 炎症小体与一些家族性遗传性疾病的发病有关，如家族性地中海发热和 Muckle-Wells 综合征等。后经研究发现这类患者 1 号染色体上编码 NLRP3 的 *Cias1* 基因发生了突变，使 NLRP3 不能被自身抑制，始终处于激活状态，通过形成 NLRP3 炎症小体，持续地将 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18 剪切为成熟的 IL-1 β 和 IL-18，导致其大量分泌，引起机体过度的炎症反应。痛风病人关节及周围的尿酸盐晶体被巨噬细胞吞噬后可能通过促进钾离子外流和诱导线粒体产生大量活性氧 ROS，使 NLRP3 炎症小体活化，促使 IL-1 β 成熟和分泌。成熟的 IL-1 β 与靶细胞的 IL-1 受体结合后激活下游信号转导因子，生成大量炎症介质从而加重炎症反应。 β -淀粉样蛋白可通过激活小胶质细胞的 NLRP3 炎症小体，导致脑内炎症反应，引起神经元的损伤和死亡，进而引起阿尔兹海默病等神经退行性疾病的发生。内皮细胞和巨噬细胞从血液中摄取的胆固醇，形成微小胆固醇结晶，激活 NLRP3 炎症小体，在动脉粥样硬化的发生与发展过程中起着重要作用。体内长期高浓度的葡萄糖能刺激胰岛细胞激活 NLRP3 炎症小体，产生成熟的 IL-1 β ，引发一系列炎症反应，诱导 IL-1 β 依赖的细胞损伤和死亡，加重胰岛细胞功能障碍，最终导致 2 型糖尿病的发生发展。

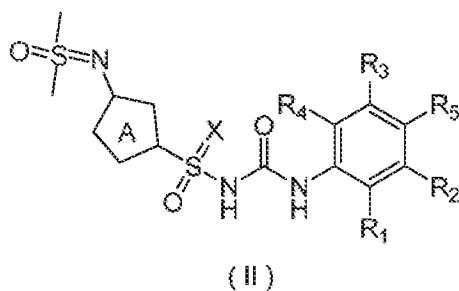
有多种 NLRP3 拮抗剂在 WO2016131098、WO2019025467、WO2019121691 和 WO2018015445 等专利申请中被报道。二芳基磺酰脲的衍生物 MCC950 通过抑制 NLRP3 炎症小体活性，可以减轻小鼠脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)的严重程度。另一种小分子拮抗剂 CY-09，特异性地阻断 NLRP3 炎症小体的组装与活化，对于小鼠低温相关的自身炎症综合征(cryopyrin-associated auto-inflammatory syndrome, cAPS)和 II 型糖尿病模型有显著的治疗效果。IFM-Tre 公司的 NLRP3 拮抗剂 IFM-2427 正在开展多种临床 I 期研究。



探究 NLRP3 炎症小体的活化机制，开发靶向的 NLRP3 小分子拮抗剂，能为与其相关的炎症性疾病提供潜在的治疗手段，有着重要意义和广阔的前景。目前，仍然存在开发新的 NLRP3 拮抗剂用于治疗炎症性疾病的需求。

发明内容

本发明提供了式 (II) 所示化合物或其药学上可接受的盐，



其中, X 选自 O 和 NR₆;

R₁ 和 R₄ 各自独立地选自 H、C₁₋₃ 烷基、苯基和 5-6 元杂芳基, 所述 C₁₋₃ 烷基、苯基和 5-6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代;

R₂ 和 R₃ 各自独立地选自 H、NH₂、卤素和 C₁₋₃ 烷基;

或者 R₁、R₂ 与它们连接的碳原子一起形成 C₄₋₅ 环烷基和 C₄₋₅ 环烯基;

或者 R₃、R₄ 与它们连接的碳原子一起形成 C₄₋₅ 环烷基和 C₄₋₅ 环烯基;

R₅ 选自 H、F、Cl、D 和 CN;

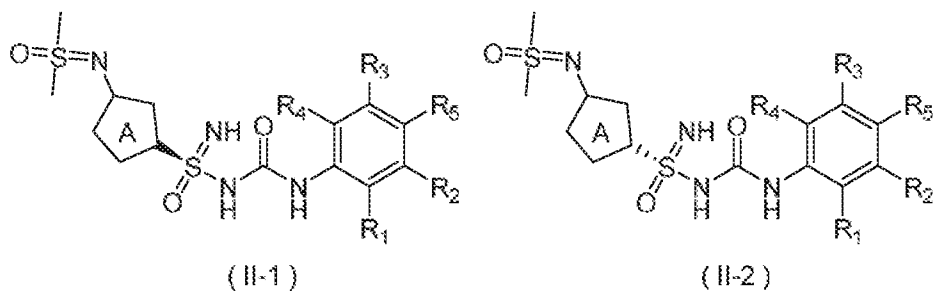
各 R_a 分别独立地选自 H、C₁₋₃ 烷氧基和 CN;

R₆ 选自 H、CN 和 C₁₋₃ 烷基;

环 A 选自 5 元杂芳基;

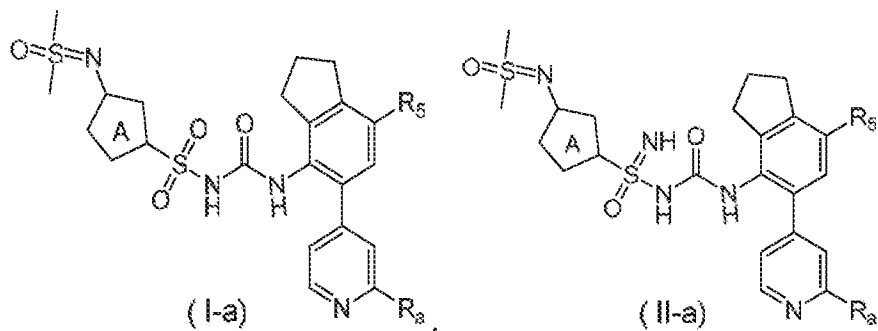
所述 5-6 元杂芳基和 5 元杂芳基包含 1、2、3 或 4 个独立选自 -NH-、-O-、-S- 和 N 的杂原子或杂原子团。

本发明的一些方案中, 上述化合物具有式(II-1) 或(II-2)所示结构,



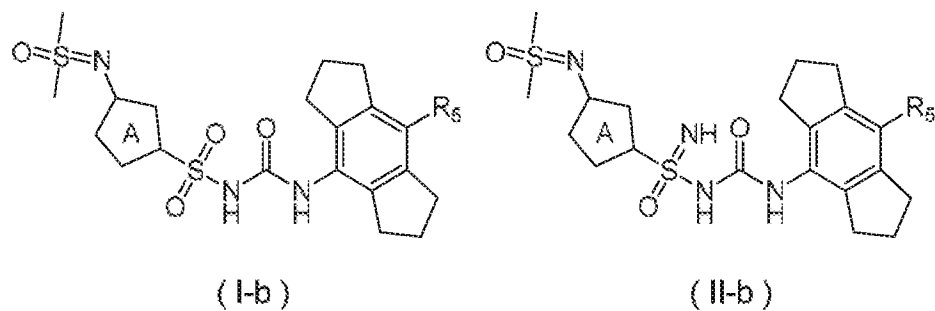
其中, 环 A、R₁、R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述化合物具有式 (I-a) 或 (II-a)所示结构,



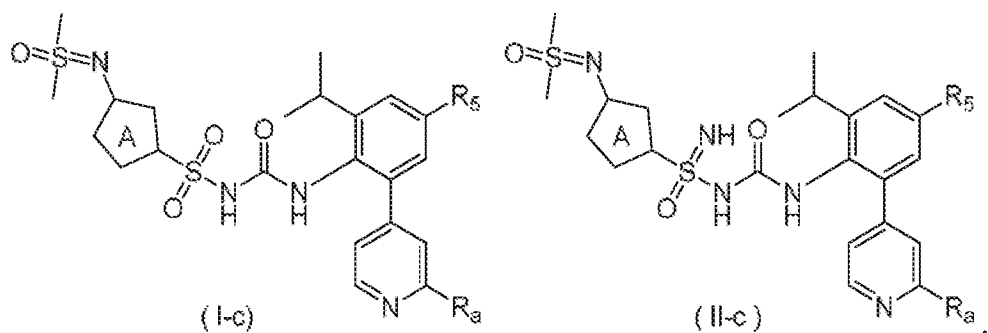
其中, 环 A、R_a 和 R₅ 如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述化合物具有式 (I-b) 或 (II-b) 所示结构,



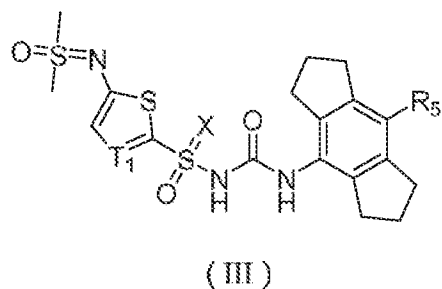
环 A 和 R_5 如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述化合物具有式 (I-c) 或 (II-c) 所示结构,



环 A , R_3 和 R_5 如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述化合物具有式 (III) 所示结构,

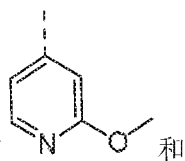


其中,

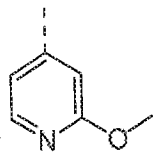
T₁选自N和CH;

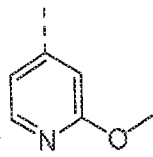
X 和 R_5 如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R_a 选自 H、OCH₃ 和 CN，其他变量如本发明所定义。



本发明的一些方案中，上述 R_1 选自 $\text{N}=\text{C}(\text{O})$ 和 $\text{N}=\text{C}(\text{CN})$ ，其他变量如本发明所定义。



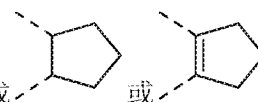
本发明的一些方案中，上述 R_1 选自 ，其他变量如本发明所定义。

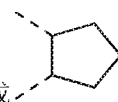
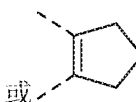
本发明的一些方案中，上述 R_2 选自 H，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R_3 选自 H，其他变量如本发明所定义。

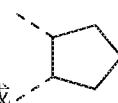
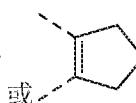


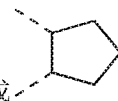
本发明的一些方案中，上述 R_4 选自 ，其他变量如本发明所定义。

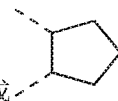


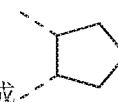
本发明的一些方案中，上述 R_1 、 R_2 与它们连接的碳原子一起形成  或 ，其他变量如本发明所定义。

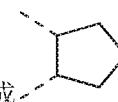


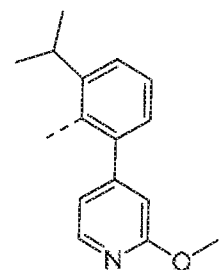
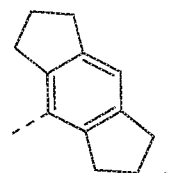
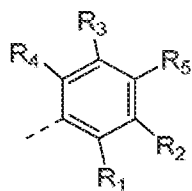
本发明的一些方案中，上述 R_3 、 R_4 与它们连接的碳原子一起形成  或 ，其他变量如本发明所定义。

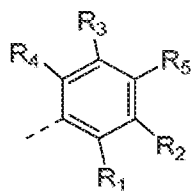
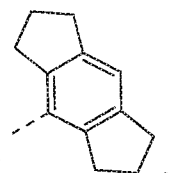
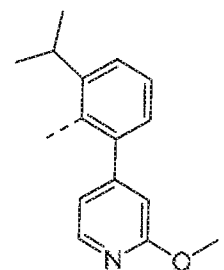


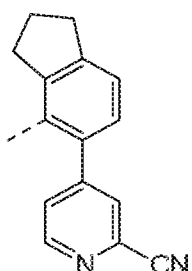
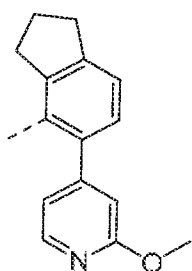
本发明的一些方案中，上述 R_1 、 R_2 与它们连接的碳原子一起形成 ，其他变量如本发明所定义。

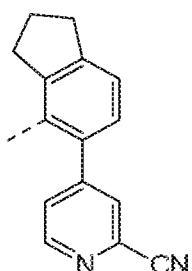


本发明的一些方案中，上述 R_3 、 R_4 与它们连接的碳原子一起形成 ，其他变量如本发明所定义。

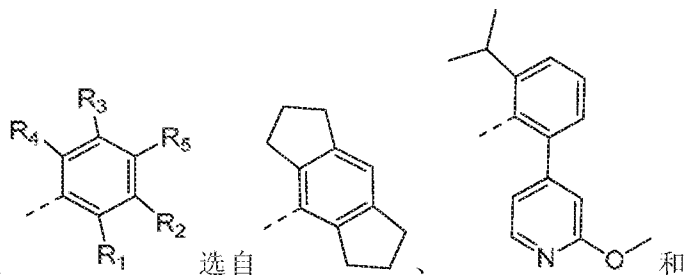


本发明的一些方案中，上述结构单元选自 、、、



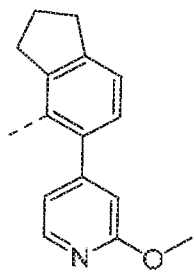
和  CN ，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述结构单元



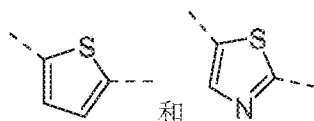
选自

和



，其他变量如本发明所定义。

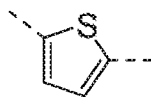
本发明的一些方案中，上述环 A 选自噻吩基和噻唑基，其他变量如本发明所定义。



本发明的一些方案中，上述环 A 选自

和

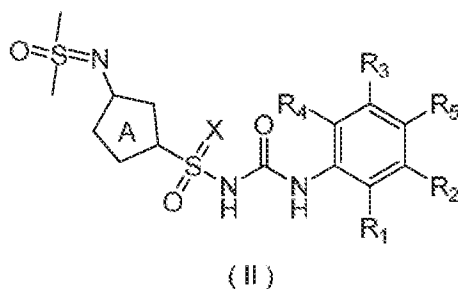
，其他变量如本发明所定义。



本发明的一些方案中，上述环 A 选自

，其他变量如本发明所定义。

本发明提供了式 (II) 所示化合物或其药学上可接受的盐，



其中，

X 选自 O 和 NR_b；

R₁ 和 R₄ 各自独立地选自 H、C₁₋₃ 烷基、苯基和 5-6 元杂芳基，所述 C₁₋₃ 烷基、苯基和 5-6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代；

R₂ 和 R₃ 各自独立地选自 H、NH₂、卤素和 C₁₋₃ 烷基；

或者 R₁、R₂ 与它们连接的碳原子一起形成 C₄₋₅ 环烷基；

或者 R₃、R₄ 与它们连接的碳原子一起形成 C₄₋₅ 环烷基；

R₅ 选自 H、F、Cl、D 和 CN；

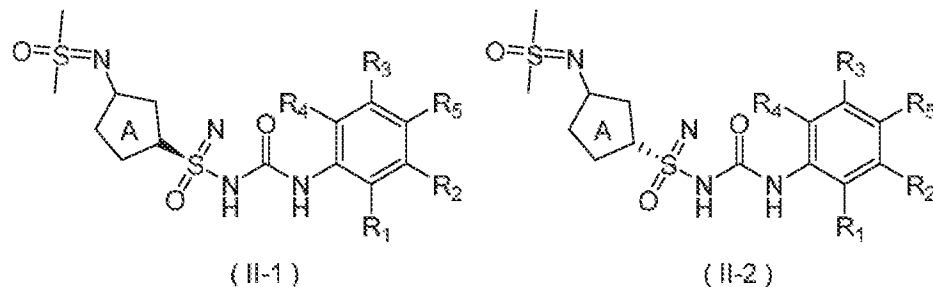
R_a 选自 H、C₁₋₃ 烷氧基和 CN；

R_b 选自 H、CN 和 C₁₋₃ 烷基；

环 A 选自 5 元杂芳基；

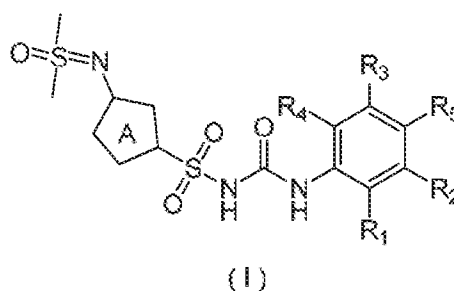
所述 5-6 元杂芳基和 5 元杂芳基包含 1、2、3 或 4 个独立选自 -NH-、-O-、-S- 和 N 的杂原子或杂原子团。

本发明的一些方案中，上述化合物具有式(II-1) 或(II-2)所示结构，



其中，环 A、R₁、R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 如本发明所定义。

本发明还提供了式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐，



其中，

R₁ 和 R₄ 各自独立地选自 H、C₁₋₃ 烷基、苯基和 5-6 元杂芳基，所述 C₁₋₃ 烷基、苯基和 5-6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代；

R₂ 和 R₃ 各自独立地选自 H、NH₂、卤素和 C₁₋₃ 烷基；

或者 R₁、R₂ 与它们连接的碳原子一起形成 C₄₋₅ 环烷基；

或者 R₃、R₄ 与它们连接的碳原子一起形成 C₄₋₅ 环烷基；

R₅ 选自 H、F、Cl、D 和 CN；

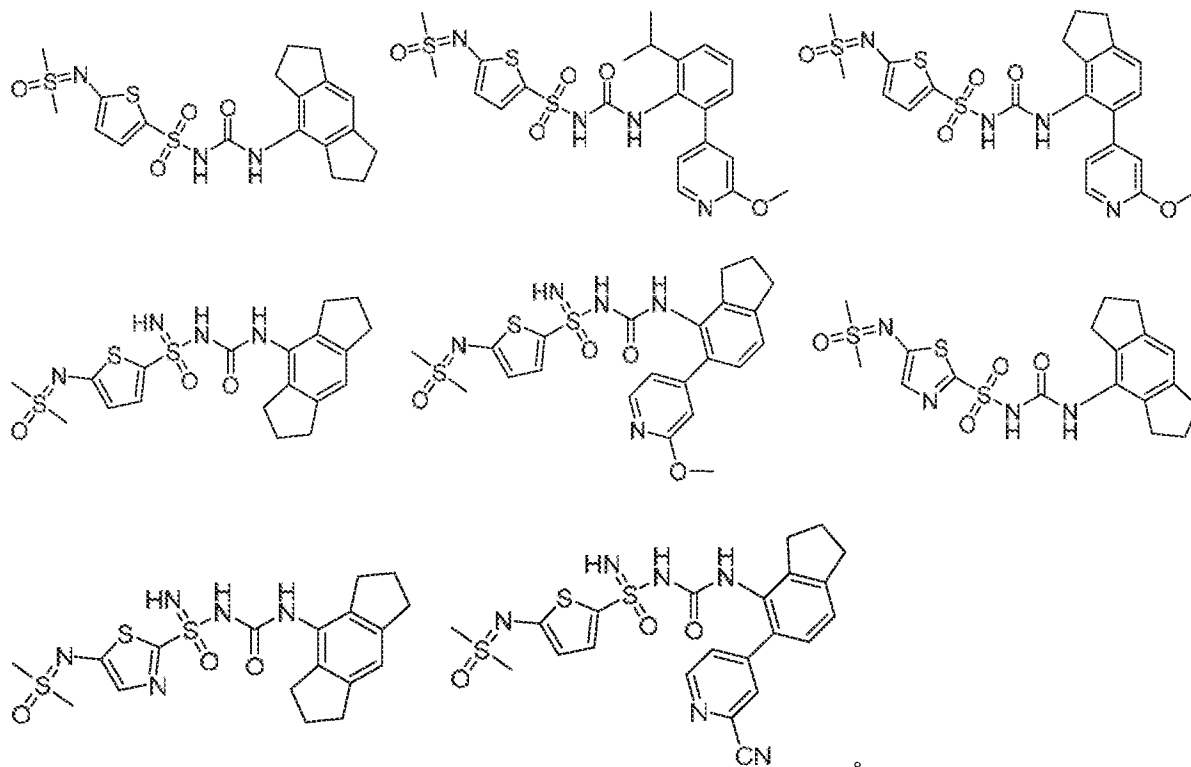
R_a 选自 H、C₁₋₃ 烷氧基和 CN；

环 A 选自 5 元杂芳基；

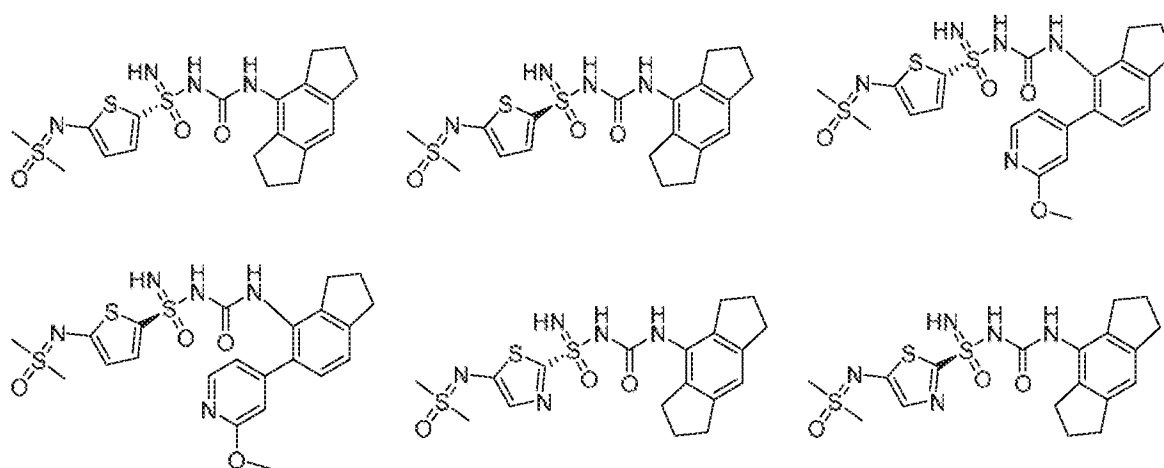
所述 5-6 元杂芳基和 5 元杂芳基包含 1、2、3 或 4 个独立选自 -NH-、-O-、-S- 和 N 的杂原子或杂原子团。

本发明还有一些方案由上述变量任意组合而来。

本发明还提供了下式所示化合物或其药学上可接受的盐，



本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其选自，



本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗 NLRP3 相关疾病的药物中的应用。

本发明的一些方案中，上述的应用，其特征在于，所述 NLRP3 拮抗剂相关疾病的药物是用于治疗与炎症相关的疾病的药物。

技术效果

本发明化合物作为 NLRP3 拮抗剂，展示了良好的 NLRP3 抑制活性，具良好的口服生物利用度和较高的暴露量，体内药效优良；对 MSU 诱导的 C57BL/6 小鼠 Air Pouch 痛风模型有较好的治疗效果，具有治疗痛风等其他与炎性细胞因子相关疾病的潜力，具有较大的应用前景。

定义和说明

除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照普通的含义去理解。当本文中出现的商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

这里所采用的术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐，由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括钠、钾、钙、铵、有机胺或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物接触的方式获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括无机酸盐，所述无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸，碳酸氢根，磷酸、磷酸一氢根、磷酸二氢根、硫酸、硫酸氢根、氢碘酸、亚磷酸等；以及有机酸盐，所述有机酸包括如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸和甲磺酸等类似的酸；还包括氨基酸（如精氨酸等）的盐，以及如葡萄糖醛酸等有机酸的盐。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团，从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

本发明的药学上可接受的盐可由含有酸根或碱基的母体化合物通过常规化学方法合成。一般情况下，这样的盐的制备方法是：在水或有机溶剂或两者的混合物中，经由游离酸或碱形式的这些化合物与化学计量的适当的碱或酸反应来制备。

本发明的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本发明设想所有的这类化合物，包括顺式和反式异构体、(-)-和(+)-对映体、(R)-和(S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体，及其外消旋混合物和其他混合物，例如对映异构体或非对映体富集的混合物，所有这些混合物都属于本发明的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物，均包括在本发明的范围之内。

除非另有说明，术语“对映异构体”或者“旋光异构体”是指互为镜像关系的立体异构体。

除非另有说明，术语“顺反异构体”或者“几何异构体”系由因双键或者成环碳原子单键不能自由旋转而引起。

除非另有说明，术语“非对映异构体”是指分子具有两个或多个手性中心，并且分子间为非镜像的关系的立体异构体。

除非另有说明，“(+)”表示右旋，“(-)”表示左旋，“(±)”表示外消旋。

除非另有说明，用楔形实线键（）和楔形虚线键（）表示一个立体中心的绝对构型，用直形实线键（）和直形虚线键（）表示立体中心的相对构型，用波浪线（）表示楔形实线键（）或楔形虚线键（），或用波浪线（）表示直形实线键（）或直形虚线键（）。

除非另有说明，术语“富含一种异构体”、“异构体富集”、“富含一种对映体”或者“对映体富集”指其中一种异构体或对映体的含量小于 100%，并且，该异构体或对映体的含量大于等于 60%，或者大于等于 70%，或者大于等于 80%，或者大于等于 90%，或者大于等于 95%，或者大于等于 96%，或者大于等于 97%，或者大于等于 98%，或者大于等于 99%，或者大于等于 99.5%，或者大于等于 99.6%，或者大于等于 99.7%，或者大于等于 99.8%，或者大于等于 99.9%。

除非另有说明，术语“异构体过量”或“对映体过量”指两种异构体或两种对映体相对百分数之间的差值。例如，其中一种异构体或对映体的含量为 90%，另一种异构体或对映体的含量为 10%，则异构体或对映体过量 (ee 值) 为 80%。

可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及 *D* 和 *L* 异构体。如果想得到本发明某化合物的一种对映体，可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备，其中将所得非对映体混合物分离，并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者，当分子中含有碱性官能团（如氨基）或酸性官能团（如羧基）时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分，然后回收得到纯的对映体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的，所述色谱法采用手性固定相，并任选地与化学衍生法相结合（例如由胺生成氨基甲酸盐）。本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素标记化合物，比如氚 (^3H)，碘-125 (^{125}I) 或 C-14 (^{14}C)。又例如，可用重氢取代氢形成氘代药物，氘与碳构成的键比普通氢与碳构成的键更坚固，相比于未氘化药物，氘代药物有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。本发明的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本发明的范围之内。

术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，取代基可以包括重氢和氢的变体，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧（即=O）时，意味着两个氢原子被取代。氧取代不会发生在芳香基上。术语“任选被取代的”是指可以被取代，也可以不被取代，除非另有规定，取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

当任何变量（例如 R）在化合物的组成或结构中出现一次以上时，其在每一种情况下的定义都是独立的。因此，例如，如果一个基团被 0-2 个 R 所取代，则所述基团可以任选地至多被两个 R 所取代，并且每种情况下的 R 都有独立的选项。此外，取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

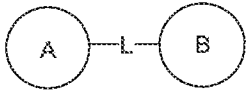
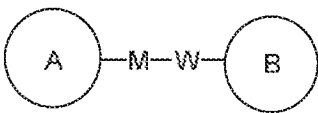
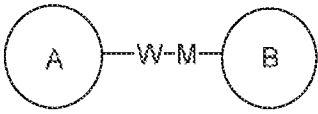
当一个连接基团的数量为 0 时，比如-(CRR)₀，表示该连接基团为单键。

当一个取代基数量为 0 时，表示该取代基是不存在的，比如-A-(R)₀ 表示该结构实际上是-A。

当一个取代基为空缺时，表示该取代基是不存在的，比如 A-X 中 X 为空缺时表示该结构实际上是 A。

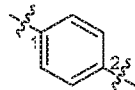
当其中一个变量选自单键时，表示其连接的两个基团直接相连，比如 A-L-Z 中 L 代表单键时表示该结构实际上是 A-Z。

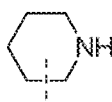
当一个取代基的键可以交叉连接到一个环上的两个以上原子时,这种取代基可以与这个环上的任意原子相键合,例如, 结构单元  或  表示其取代基 R 可在环己基或者环己二烯上的任意一个位置发生取代。当所列举的取代基中没有指明其通过哪一个原子连接到被取代的基团上时,这种取代基可以通过其任何原子相键合,例如,吡啶基作为取代基可以通过吡啶环上任意一个碳原子连接到被取代的基团上。

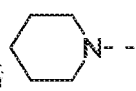
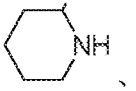
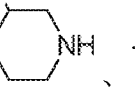
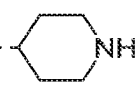
当所列举的连接基团没有指明其连接方向,其连接方向是任意的,例如,  中连接基团 L 为-M-W-,此时-M-W-既可以按与从左往右的读取顺序相同的方向连接环 A 和环 B 构成 ,也可以按照与从左往右的读取顺序相反的方向连接环 A 和环 B 构成 。所述连接基团、取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

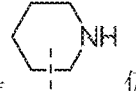
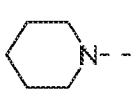
除非另有规定,当某一基团具有一个或多个可连接位点时,该基团的任意一个或多个位点可以通过化学键与其他基团相连。当该化学键的连接方式是不定位的,且可连接位点存在 H 原子时,则连接化学键时,该位点的 H 原子的个数会随所连接化学键的个数而对应减少变成相应价数的基团。所述位点与其他基团连接的化学键可以用直形实线键 (—)、直形虚线键 (---)、或波浪线 (~~~~) 表示。

例如-OCH₃ 中的直形实线键表示通过该基团中的氧原子与其他基团相连;  中的直形虚线键表示

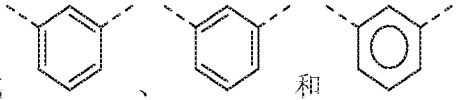
通过该基团中的氮原子的两端与其他基团相连;  中的波浪线表示通过该苯基基团中的 1 和

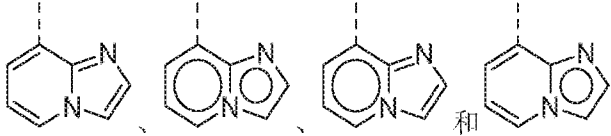
2 位碳原子与其他基团相连;  表示该哌啶基上的任意可连接位点可以通过 1 个化学键与其他

基团相连,至少包括 , , ,  这 4 种连接方式,即使-N-上

画出了 H 原子,但是  仍包括  这种连接方式的基团,只是在连接 1 个化学键时,该位点的 H 会对应减少 1 个变成相应的一价哌啶基。

除非另有规定,术语“芳香性环”为具有共轭 π 电子体系的环状基团,其原子间被离域 π 电子云覆盖。在结构式中,在符合原子价态和共价键成键规则时,可以书写为单双键交替的形式,也可以用表示离域 π 电子云。例如,结构式

所表示的结构均相同,结构式

所表示的结构均相同。其可以是单环或耦合多环体系,其中各个环均为芳香性的。除非另有规定,该环任选地包含0、1或多个独立选自O、S和N的杂原子。

除非另有规定,环上原子的数目通常被定义为环的元数,例如,“5-7元环”是指环绕排列5-7个原子的“环”。

除非另有规定,术语“ C_{1-3} 烷基”用于表示直链或支链的由1至3个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C_{1-3} 烷基包括 C_{1-2} 和 C_{2-3} 烷基等;其可以是一价(如甲基)、二价(如亚甲基)或者多价(如次甲基)。 C_{1-3} 烷基的实例包括但不限于甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(包括*n*-丙基和异丙基)等。

除非另有规定,术语“卤代素”或“卤素”本身或作为另一取代基的一部分表示氟、氯、溴或碘原子。

除非另有规定,术语“ C_{1-3} 烷氧基”表示通过一个氧原子连接到分子的其余部分的那些包含1至3个碳原子的烷基基团。所述 C_{1-3} 烷氧基包括 C_{1-2} 、 C_{2-3} 、 C_3 和 C_2 烷氧基等。 C_{1-3} 烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基(包括正丙氧基和异丙氧基)等。

除非另有规定,“ C_{3-5} 环烷基”表示由3至5个碳原子组成的饱和环状碳氢基团,其为单环体系,所述 C_{3-5} 环烷基包括 C_{3-4} 和 C_{4-5} 环烷基等;其可以是一价、二价或者多价。 C_{3-5} 环烷基的实例包括,但不限于,环丙基、环丁基、环戊基等。

除非另有规定,“ C_{4-5} 环烷基”表示由4至5个碳原子组成的饱和环状碳氢基团,其为单环体系;其可以是一价、二价或者多价。 C_{4-5} 环烷基的实例包括,但不限于,环丁基、环戊基等。

除非另有规定,“ C_{4-5} 环烯基”表示包含至少一个碳-碳双键的由4至5个碳原子组成的部分不饱和的环状碳氢基团,其为单环体系。所述 C_{4-5} 环烯基包括 C_4 或 C_5 环烯基;其可以是一价、二价或者多价。 C_{4-5} 环烯基的实例包括但不限于,环丁烯基、环戊烯基、环戊二烯基等。

除非另有规定,本发明术语“5-6元杂芳环”和“5-6元杂芳基”可以互换使用,术语“5-6元杂芳基”表示由5至6个环原子组成的具有共轭 π 电子体系的单环基团,其1、2、3或4个环原子为独立选自O、S和N的杂原子,其余为碳原子。其中氮原子任选地被季铵化,氮和硫杂原子可任选被氧化(即NO和S(O)_p, p是1或2)。5-6元杂芳基可通过杂原子或碳原子连接到分子的其余部分。所述5-6元杂芳基包括5元和6元杂芳基。所述5-6元杂芳基的实例包括但不限于吡咯基(包括*N*-吡咯基、2-吡咯基和3-吡咯基等)、吡唑基(包括2-吡唑基和3-吡唑基等)、咪唑基(包括*N*-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基和5-咪唑基等)、噁唑基(包括2-噁唑基、4-噁唑基和5-噁唑基等)、三唑基(1*H*-1,2,3-三唑基、

2*H*-1,2,3-三唑基、1*H*-1,2,4-三唑基和 4*H*-1,2,4-三唑基等)、四唑基、异噻唑基 (3-异噻唑基、4-异噻唑基和 5-异噻唑基等)、噻唑基 (包括 2-噻唑基、4-噻唑基和 5-噻唑基等)、呋喃基 (包括 2-呋喃基和 3-呋喃基等)、噻吩基 (包括 2-噻吩基和 3-噻吩基等)、吡啶基 (包括 2-吡啶基、3-吡啶基和 4-吡啶基等)、吡嗪基或嘧啶基 (包括 2-嘧啶基和 4-嘧啶基等)。

除非另有规定, 本发明术语“5 元杂芳基”表示由 5 个环原子组成的具有共轭 π 电子体系的单环基团, 其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子, 其余为碳原子。其中氮原子任选地被季铵化, 氮和硫杂原子可任选被氧化 (即 NO 和 S(O)_p, p 是 1 或 2)。5 元杂芳基可通过杂原子或碳原子连接到分子的其余部分。所述 5 元杂芳基的实例包括但不限于吡咯基 (包括 *N*-吡咯基、2-吡咯基和 3-吡咯基等)、吡唑基 (包括 2-吡唑基和 3-吡唑基等)、咪唑基 (包括 *N*-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基和 5-咪唑基等)、噻唑基 (包括 2-噻唑基、4-噻唑基和 5-噻唑基等)、三唑基 (1*H*-1,2,3-三唑基、2*H*-1,2,3-三唑基、1*H*-1,2,4-三唑基和 4*H*-1,2,4-三唑基等)、四唑基、异噻唑基 (3-异噻唑基、4-异噻唑基和 5-异噻唑基等)、噻唑基 (包括 2-噻唑基、4-噻唑基和 5-噻唑基等)、呋喃基 (包括 2-呋喃基和 3-呋喃基等) 或噻吩基 (包括 2-噻吩基和 3-噻吩基等)。

本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备, 包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术人员所熟知的等同替换方式, 优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。

本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的常规方法来确认结构, 如果本发明涉及化合物的绝对构型, 则该绝对构型可以通过本领域常规技术手段予以确证。例如单晶 X 射线衍射法 (SXRD), 把培养出的单晶用 Bruker D8 venture 衍射仪收集衍射强度数据, 光源为 CuK α 辐射, 扫描方式: ϕ/ω 扫描, 收集相关数据后, 进一步采用直接法 (Shelxs97) 解析晶体结构, 便可以确证绝对构型。

本发明所使用的溶剂可经市售获得。

本发明采用下述缩略词: DMSO 代表二甲基亚砜; CO₂ 代表二氧化碳; ATP 代表三磷酸腺苷; LPS 代表脂多糖; CBA 代表细胞因子微球检测技术; PMA 代表巴豆醇-12-十四烷酸酯-13-乙酸酯; NEAA 代表非必须氨基酸; FBS 代表胎牛血清; IL-1 β 代表白介素-1 β ; Human IL-1 β Flex Set 代表人白介素-1 β 检测试剂盒。

化合物依据本领域常规命名原则或者使用 ChemDraw® 软件命名, 市售化合物采用供应商目录名称。

附图说明

图 1: APLV 中的炎性细胞因子 IL-6 的抑制实验结果;

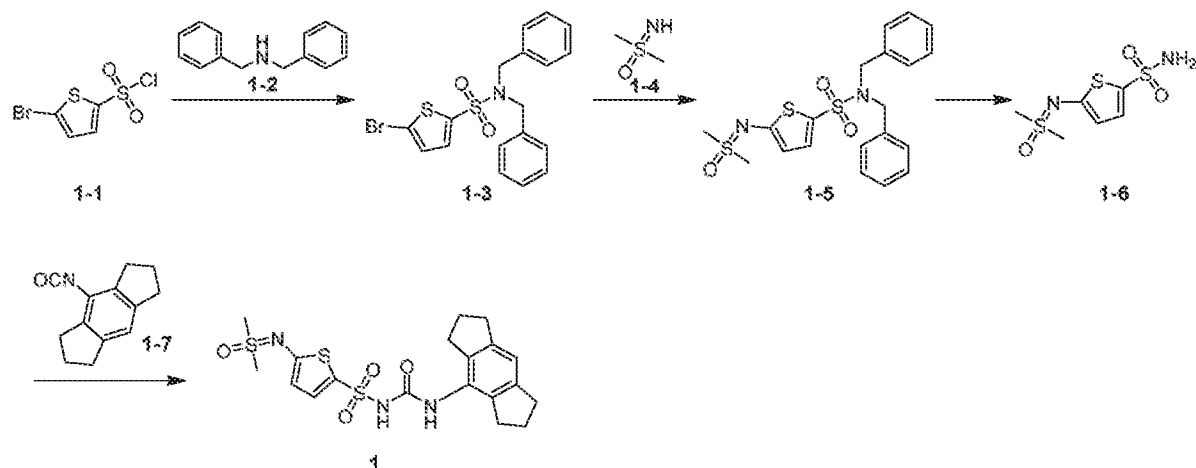
图 2: APLV 中的炎性细胞因子 IL-1 β 的抑制实验结果。

具体实施方式

下面通过实施例对本发明进行详细描述, 但并不意味着对本发明任何不利限制。本文已经详细地

描述了本发明,其中也公开了其具体实施例方式,对本领域的技术人员而言,在不脱离本发明精神和范围的情况下针对本发明具体实施方式进行各种变化和改进将是显而易见的。

实施例 1



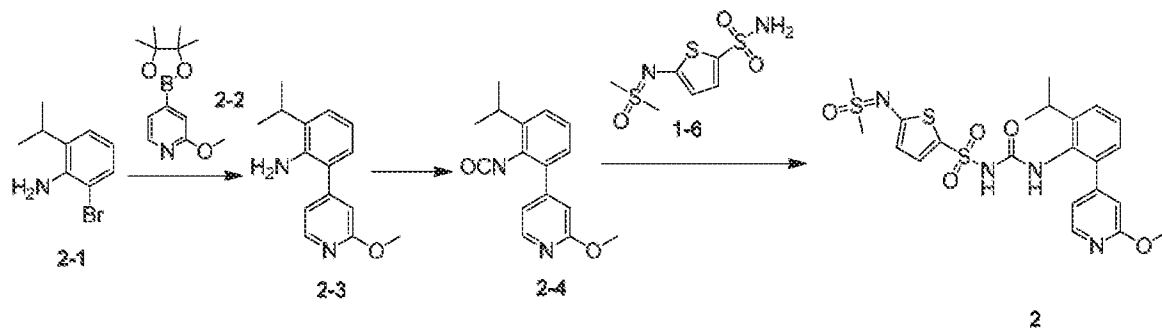
步骤 1: 将化合物 **1-1** (3.2 g, 12.2 mmol) 和三乙胺 (1.9 g, 18.4 mmol) 溶于二氯甲烷 (100 mL) 中, 加入化合物 **1-2** (2.66 g, 13.46 mmol), 反应在 25°C 下搅拌 2 小时。反应完后后将反应液浓缩, 粗品经柱层析分离(石油醚 : 乙酸乙酯 = 3 : 1) 得化合物 **1-3**。MS ESI 计算值 $C_{18}H_{16}BrNO_2S_2$ $[M+H, M+H+2]^+$ 422, 424, 实测值 422, 424。

步骤 2: 将化合物 **1-3** (2.8 g, 22.6 mmol) 溶于二氧六环 (30 mL) 中, 加入 2-(二叔丁基膦)联苯 (282.6 mg, 947.1 μ mol), 化合物 **1-4** (661.6 mg, 7.1 mmol), 叔丁醇钠 (682.6 mg, 7.1 mmol) 和三(二苄亚基丙酮)钯 (433.6 mg, 473.5 μ mol), 80°C 搅拌 1 小时。反应完毕后, 将反应液冷却过滤, 滤液浓缩后, 粗品经柱层析分离(石油醚 : 乙酸乙酯 = 3 : 1) 得化合物 **1-5**。MS ESI 计算值 $C_{20}H_{22}N_2O_3S_3$ $[M+H]^+$ 435, 实测值 435。

步骤 3: 将化合物 **1-5** (1.0 g, 2.3 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 在 0°C 下滴加硫酸(浓度 98 %, 3.5 mL), 反应于 25°C 搅拌 1 小时后将反应液倒入冰水 (50 mL) 中, 然后用二氯甲烷萃取 (150 mL), 有机相浓缩, 粗品经柱层析分离(石油醚 : 乙酸乙酯 = 1 : 1) 得化合物 **1-6**。MS ESI 计算值 $C_6H_{10}N_2O_3S_3$ $[M+H]^+$ 255, 实测值 255。

步骤 4: 将氢化钠 (30.3 mg, 758.3 μ mol, 60 % 纯度) 加入到化合物 **1-6** (150.0 mg, 589.7 μ mol) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液中, 在 0°C 下搅拌 10 分钟, 再将化合物 **1-7** (123.3 mg, 619.2 μ mol) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液加到体系中并于 25°C 下搅拌 0.5 小时。反应完后后用稀盐酸 (1 mol/L, 1 mL) 淬灭, 再用乙酸乙酯萃取 (50 mL * 2), 有机相浓缩, 粗品经柱层析分离(乙酸乙酯 : 乙醇 = 10 : 1) 得化合物 **1**。MS ESI 计算值 $C_{19}H_{23}N_3O_4S_3$ $[M+H]^+$ 454, 实测值 454。 1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 8.42 (brs, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.01 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 3.23 (s, 6H), 2.87 (brt, $J=7.4$ Hz, 4H), 2.66 (brt, $J=7.4$ Hz, 4H), 2.00 - 2.07 (m, 4H)。

实施例 2

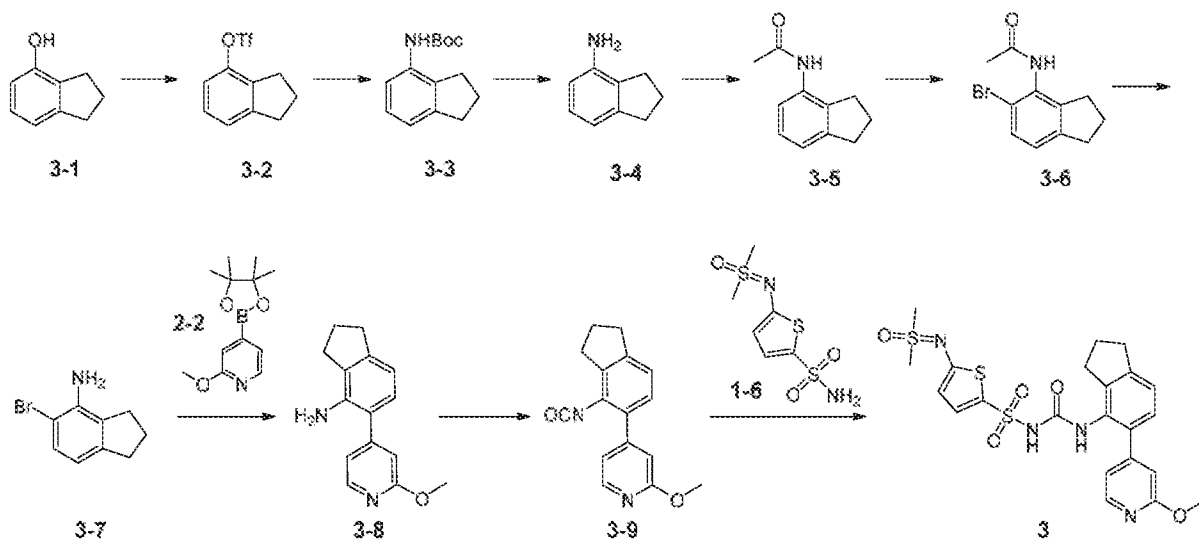


步骤 1: 将化合物 **2-1** (500.0 mg, 2.3 mmol) 和化合物 **2-2** (357.0 mg, 2.3 mmol) 溶于二氧六环 (40 mL)/水 (8 mL) 中, 再加入 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 二氯化钯(II) 二氯甲烷加合物 (191.1 mg, 234.0 μmol) 和碳酸钾 (646.8 mg, 4.7 mmol), 反应于 100°C 搅拌 2 小时后冷却至室温, 加水 (50 mL) 和乙酸乙酯 (150 mL) 萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥后浓缩, 粗品经柱层析纯化 (石油醚 : 乙酸乙酯 = 10 : 1) 得化合物 **2-3**。MS ESI 计算值 $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 243, 实测值 243。

步骤 2: 将化合物 **2-3** (95.0 mg, 392.1 μmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 25°C 下加入三光气 (50.0 mg, 168.6 μmol) 和三乙胺 (119.0 mg, 1.2 mmol), 25°C 下搅拌 0.5 小时。反应完毕后, 将反应液过滤得化合物 **2-4** 的四氢呋喃溶液, 直接用于下一步。MS ESI 计算值 $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 269, 实测值 269。

步骤 3: 将氯化钠 (39.3 mg, 982.9 μmol , 60 %纯度) 加入到化合物 **1-6** (100.0 mg, 393.2 μmol) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液中, 在 0°C 下搅拌 10 分钟, 再将化合物 **2-4** (105.49 mg, 393.16 μmol) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液加到体系中并于 25°C 下搅拌 0.5 小时。反应完毕后反应完毕后用稀盐酸 (1 mol/L, 1 mL) 淬灭, 再用乙酸乙酯萃取 (50 mL*2), 有机相浓缩, 粗品经制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Welch Xtimate C18 150*25 mm*5 μm ; 流动相: [水 (10 mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 15%-40%, 9.5 min) 得化合物 **2**。MS ESI 计算值 $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 523, 实测值 523。¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.04 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.41-7.43 (m, 2H), 7.17-7.19 (m, 1H), 6.85-6.87 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.40 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.13 (s, 6H), 3.04 - 3.13 (m, 1H), 1.21 (d, $J=6.8$ Hz, 6H)。

实施例 3



步骤 1: 将化合物 **3-1** (9.0 g, 67.1 mmol) 溶于二氯甲烷 (50 mL), 0°C 下缓慢加入三氟甲磺酸酐 (37.8 g, 134.1 mmol) 和吡啶 (15.9 g, 201.23 mmol), 反应于 25°C 搅拌 1 小时后加水 (50 mL) 淬灭, 用二氯甲烷 (100 mL) 萃取, 有机相浓缩后粗品经柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 20: 1) 得化合物 **3-2**。

步骤 2: 将化合物 **3-2** (10.0 g, 37.5 mmol) 和氨基甲酸叔丁酯 (8.8 g, 75.1 mmol) 溶于二氧六环 (150 mL) 中, 氮气保护下加入碳酸铯 (24.48 g, 75.12 mmol), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (4.3 g, 7.5 mmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (3.4 g, 3.7 mmol), 反应于 80°C 下搅拌 1 小时。反应完毕后加水 (50 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (150 mL) 萃取, 有机相浓缩所得粗品经柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 5: 1) 得化合物 **3-3**。MS ESI 计算值 $C_{14}H_{19}NO_2 [M+H]^+$ 234, 实测值 234。

步骤 3: 将化合物 **3-3** (6.0 g, 25.7 mmol) 溶于二氯甲烷 (50 mL), 25°C 下滴加三氟乙酸 (17.6 g, 154.3 mmol), 反应于 25°C 下搅拌 1 小时后, 加饱和碳酸氢钠 (200 mL) 淬灭, 再用二氯甲烷 (200 mL) 萃取, 有机相浓缩后得化合物 **3-4** 直接用于下一步。MS ESI 计算值 $C_9H_{11}N [M+H]^+$ 134, 实测值 134。

步骤 4: 将化合物 **3-4** (2.6 g, 19.5 mmol) 和三乙胺 (2.6 g, 25.4 mmol) 溶于二氯甲烷 (30 mL) 中, 再滴加乙酸酐 (2.3 g, 22.5 mmol), 反应于 25°C 搅拌 16 小时。反应完毕后加水 (50 mL) 淬灭, 再用二氯甲烷 (150 mL) 萃取, 有机相浓缩所得粗品经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 2: 1) 纯化得化合物 **3-5**。MS ESI 计算值 $C_{11}H_{13}NO [M+H]^+$ 176, 实测值 176。

步骤 5: 将化合物 **3-5** (2.9 g, 16.5 mmol) 溶于四氢呋喃 (50 mL) 中, 加入对甲基苯磺酸 (1.6 g, 9.1 mmol) 和醋酸钯 (185.7 mg, 827.5 μ mol), 20°C 下搅拌 0.5 小时后加入 N-溴代丁二酰亚胺 (3.2 g, 18.2 mmol), 反应于 20°C 下继续搅拌 2 小时。反应完毕后加水 (50 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (150 mL) 萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥后浓缩, 粗品经柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 2: 1) 得化合物 **3-6**。MS ESI 计算值 $C_{11}H_{12}BrNO [M, M+2]^+$ 254, 256, 实测值 254, 256。

步骤 6: 将化合物 **3-6** (2.3 g, 9.1 mmol) 溶于乙醇 (20 mL) 和浓盐酸 (7 mL, 浓度 37%) 中, 反应于 80°C 下搅拌 12 小时。反应完毕后加饱和碳酸氢钠 (200 mL) 淬灭, 然后用乙酸乙酯 (200 mL) 萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥后浓缩, 粗品经柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 2: 1) 得化合物 **3-7**。MS ESI 计算值 $C_9H_{10}BrN [M, M+2]^+$ 212, 214, 实测值 212, 214。

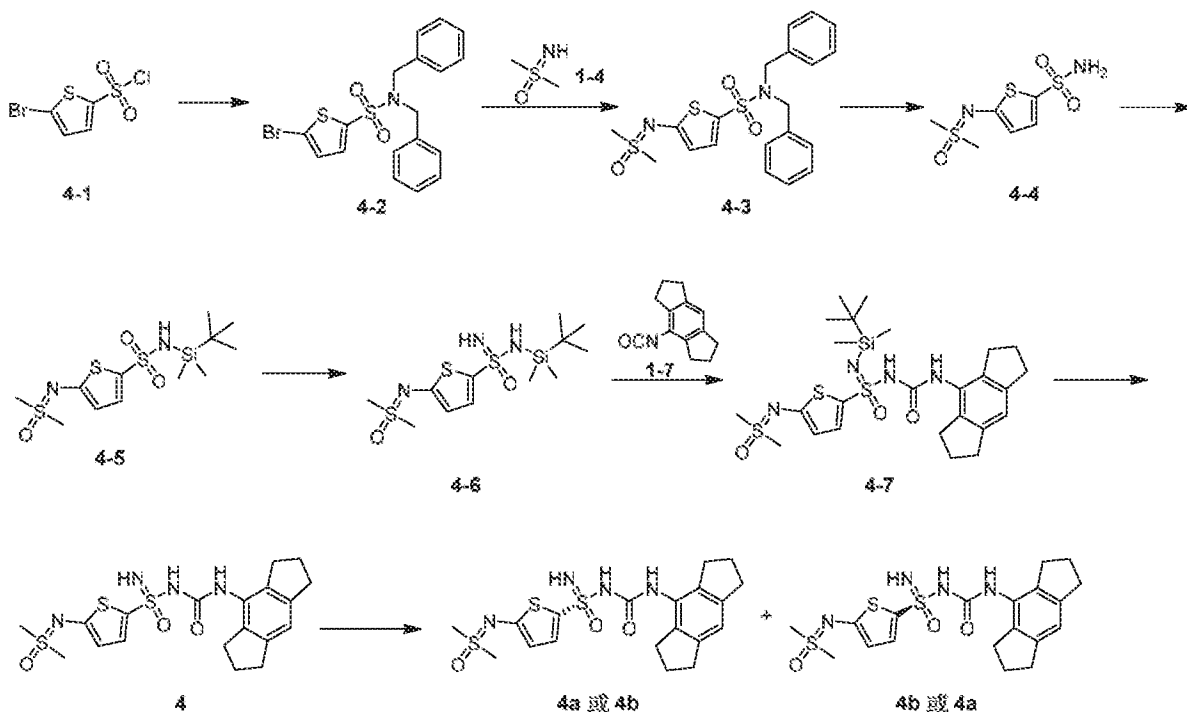
步骤 7: 将化合物 **3-7** (200.0 mg, 943.0 μ mol) 和化合物 **2-2** (158.6 mg, 1.0 mmol) 溶于二氧六环 (16 mL)/水 (4 mL) 中, 再加入碳酸钾 (325.8 mg, 2.3 mmol) 和 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II) (69.0 mg, 94.3 μ mol), 反应在氮气保护下于 80°C 搅拌 2 小时后浓缩, 粗品经柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1: 1) 得化合物 **3-8**。MS ESI 计算值 $C_{15}H_{16}N_2O [M+H]^+$ 241, 实测值 241。

步骤 8: 将化合物 **3-8** (103.7 mg, 431.8 μ mol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 25°C 下加入三光气 (55.1 mg, 185.6 μ mol) 和三乙胺 (131.2 mg, 1.3 mmol), 25°C 下搅拌 0.5 小时。反应完毕后过滤得化合物 **3-9** 的四氢呋喃溶液, 直接用于下一步。MS ESI 计算值 $C_{16}H_{14}N_2O_2 [M+H]^+$ 267, 实测值 267。

步骤 9: 将氢化钠 (39.3 mg, 982.9 μ mol, 60% 纯度) 加入到化合物 **1-6** (100.0 mg, 393.2 μ mol) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液中, 在 0°C 下搅拌 10 分钟, 再将化合物 **3-9** (104.7 mg, 393.2 μ mol) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液加到体系中并于 25°C 下搅拌 0.5 小时。反应完毕后用稀盐酸 (1 mol/L, 1 mL) 淬灭, 再用乙酸

乙酯萃取(50 mL*2), 有机相浓缩, 粗品经制备高效液相色谱分离(色谱柱: Welch Xtimate C18 150*25 mm*5 μ m; 流动相: [水(10 mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 15%-40%, 9.5 min)得化合物 **3**。MS ESI 计算值 $C_{22}H_{24}N_4O_5S_3$ $[M+H]^+$ 521, 实测值 521。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.07 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.40 - 7.44 (m, 2H), 7.12 - 7.22 (m, 1H), 6.84 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.40 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.13 (s, 6H), 3.00 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.80 - 2.83 (m, 2H), 2.12 (t, $J=7.4$ Hz, 2H)。

实施例 4



步骤 1: 在 0 °C 下依次将二苄胺(4.0 g, 20.1 mmol), 三乙胺(2.3 g, 22.9 mmol) 缓慢加到将化合物 **4-1**(5.0 g, 19.1 mmol) 的二氯甲烷(25 mL)溶液中, 反应于 25 °C 搅拌 12 小时。将反应液加入水(25 mL)中, 二氯甲烷(50 mL*3)萃取, 有机相经饱和食盐水(25 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩后经柱层析分离纯化(石油醚: 乙酸乙酯=20:1~1:1)得化合物 **4-2** 直接用于下一步反应。MS ESI 计算值 $C_{18}H_{16}BrNO_2S_2$ $[M+H; M+H+2]^+$ 422;424, 实测值 422;424。

步骤 2: 将化合物 **4-2**(3.4 g, 8.1 mmol)溶于 1,4-二氧六环(40 mL)中, 依次加入化合物 **1-4**(824.8 mg, 8.9 mmol), 三(二苄基丙酮)二铯(737.2 mg, 805.0 μ mol), 4,5-双二苄基磷-9,9-二甲基氧杂蒽(931.5 mg, 1.6 mmol), 碳酸铯(5.3 g, 16.1 mmol), 氮气置换三次, 反应于 110 °C 搅拌 12 小时后冷却至 25 °C 过滤, 滤液浓缩后经柱层析分离纯化(石油醚: 乙酸乙酯=10:1~0:1) 得化合物 **4-3** 直接用于下一步反应。MS ESI 计算值 $C_{20}H_{22}N_2O_3S_3$ $[M+H]^+$ 435, 实测值 435。

步骤 3: 在 0 °C 向化合物 **4-3**(2.4 g, 5.4 mmol) 的二氯甲烷(20 mL)溶液加入浓硫酸(5.4 g, 54.0 mmol, 浓度 98%), 反应于 20 °C 搅拌 2 小时。向反应液加入约 30 g 冰, 用氢氧化钠固体调节 pH=5~6 后使用二氯甲烷: 甲醇=10:1 的混合溶剂(30 mL*3)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 浓缩后经柱层析分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=30:1~10:1)得化合物 **4-4** 直接用于下一步反应。MS ESI 计算值 $C_6H_{10}N_2O_3S_3$

$[M+H]^+$ 255, 实测值 255。

步骤 4: 将化合物 **4-4** (1.0 g, 3.9 mmol) 的四氢呋喃(20 mL)溶液冷却到 0 °C, 加入氢化钠(346.0 mg, 8.7 mmol, 60%纯度)后搅拌 0.5 小时, 加入叔丁基二甲基氯硅烷(711.1 mg, 4.7 mmol)后升温至 25 °C 继续搅拌 12 小时。反应降温至 0 °C, 加入饱和氯化铵水溶液(10 mL)淬灭, 乙酸乙酯(20 mL*3)萃取, 有机相经饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后经柱层析分离纯化(石油醚: 乙酸乙酯= 3:1~0:1)到化合物 **4-5** 直接用于下一步反应。MS ESI 计算值 $C_{12}H_{24}N_2O_3S_3Si$ $[M+H]^+$ 369, 实测值 369。

步骤 5: 将二氯三苯基磷(2.0 g, 6.1 mmol) 溶于氯仿(20 mL), 0 °C下加入三乙胺(1.1 g, 10.8 mmol), 搅拌 15 分钟后, 加入化合物 **4-5** (1.0 g, 2.7 mmol), 0 °C搅拌 0.5 小时后, 加入到预先冷却至-40 °C的饱和的氨气四氢呋喃溶液(20 mL)中, 自然升温至 25 °C搅拌 12 小时。反应完成后直接浓缩, 残余物经制备高效液相色谱纯化(色谱柱: Welch Xtimate C18 250*70 mm: 10 μ m; 流动相: [水(10 mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 30%-57%, 30 min)化得化合物 **4-6** 直接用于下一步反应。MS ESI 计算值 $C_{12}H_{25}N_3O_2S_3Si$ $[M+H]^+$ 368, 实测值 368。

步骤 6: 将化合物 **4-6**(150.0 mg, 408.0 μ mol) 溶于四氢呋喃(10 mL), 0 °C下加入氢化钠(32.6 mg, 816.1 μ mol, 60%纯度)搅拌 0.5 小时, 然后加入化合物 **1-7** (81.3 mg, 408.0 μ mol) 的四氢呋喃(10 mL)溶液, 反应于 25 °C继续反应 1 小时。反应液降温至 0 °C, 加水(2 mL)淬灭, 得化合物 **4-7** 溶液直接用于下一步。MS ESI 计算值 $C_{25}H_{38}N_4O_3S_3Si$ $[M+H]^+$ 567, 实测值 567。

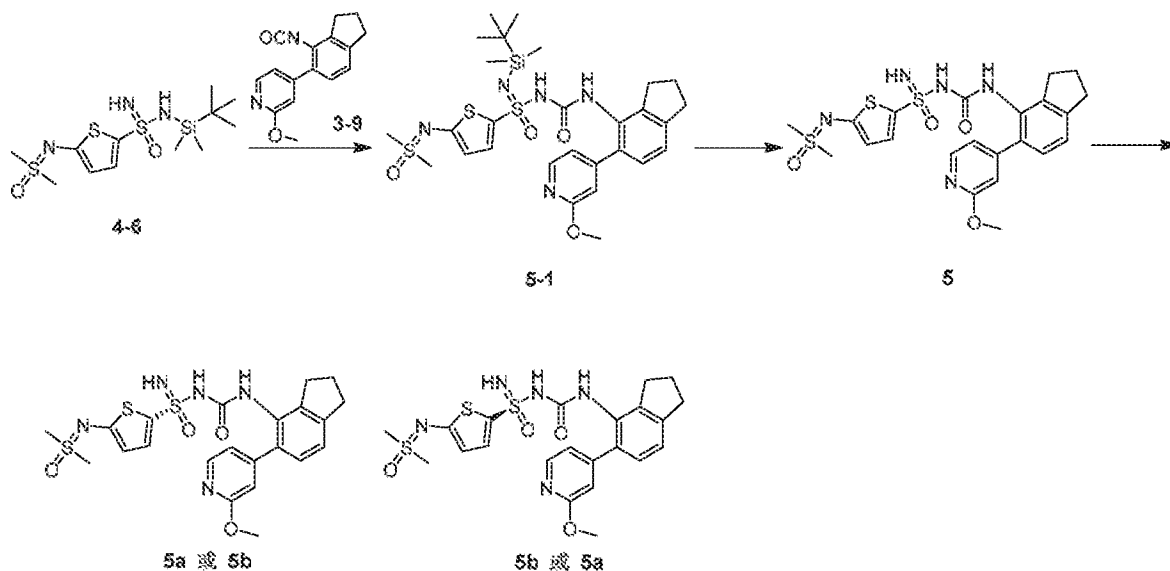
步骤 7: 向上述 **4-7** 溶液中加入稀盐酸(1 mol/L, 10 mL)并于 25 °C搅拌 0.5 小时。减压浓缩除去溶剂, 残余物经制备高效液相色谱纯化(色谱柱: Welch Xtimate C18 250*70 mm#10 μ m;流动相: [水(10 mM 碳酸氢铵)-乙腈];乙腈%: 27%-47%, 25 min)得化合物 **4**。MS ESI 计算值 $C_{19}H_{24}N_4O_3S_3$ $[M+H]^+$ 453, 实测值 453。

步骤 8: 化合物 **4**(100 mg)经制备超临界流体色谱法分离(色谱柱: Chiralcel OD-3 100 mm*4.6 mm I.D., 3 μ m); 流动相: [A: 二氧化碳, B:甲醇 (0.05%二乙胺)], 梯度: B: 5%~40%, 4 min; B%: 40%, 2.5 min; B%: 5%, 1.5 min)得化合物 **4a** (保留时间 4.68 min)和化合物 **4b** (保留时间 5.24 min)。

化合物 **4a**, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.26(s, 1H), 7.47(s, 2H), 7.29(d, J =4.0 Hz, 1H), 6.86(s, 1H), 6.28(d, J =4.0 Hz, 1H), 3.29(s, 6H), 2.78(t, J =7.4 Hz, 4H), 2.69(t, J =7.4 Hz, 4H), 1.93(t, J =7.4 Hz, 4H)。MS ESI 计算值 $C_{19}H_{24}N_4O_3S_3$ $[M+H]^+$ 453, 实测值 453。

化合物 **4b**, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.30(s, 1H), 7.49(s, 2H), 7.30(d, J =4.0 Hz, 1H), 6.88(s, 1H), 6.30(d, J =4.0 Hz, 1H), 3.32(s, 6H), 2.79(t, J =7.4 Hz, 4H), 2.71(t, J =7.4 Hz, 4H), 1.94(t, J =7.4 Hz, 4H)。MS ESI 计算值 $C_{19}H_{24}N_4O_3S_3$ $[M+H]^+$ 453, 实测值 453。

实施例 5



步骤 1: 将氢化钠(43.5 mg, 1.1 mmol, 60 %纯度)加入到化合物 **4-6**(100.0 mg, 272.0 μmol)的四氢呋喃(10.0 mL)溶液中, 25 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 0.5 小时后再将化合物 **3-9**(72.4 mg, 272.0 μmol)加到体系中继续搅拌 1 小时得化合物 **5-1** 的反应液直接用于下一步。MS ESI 计算值 $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 634, 实测值 634。

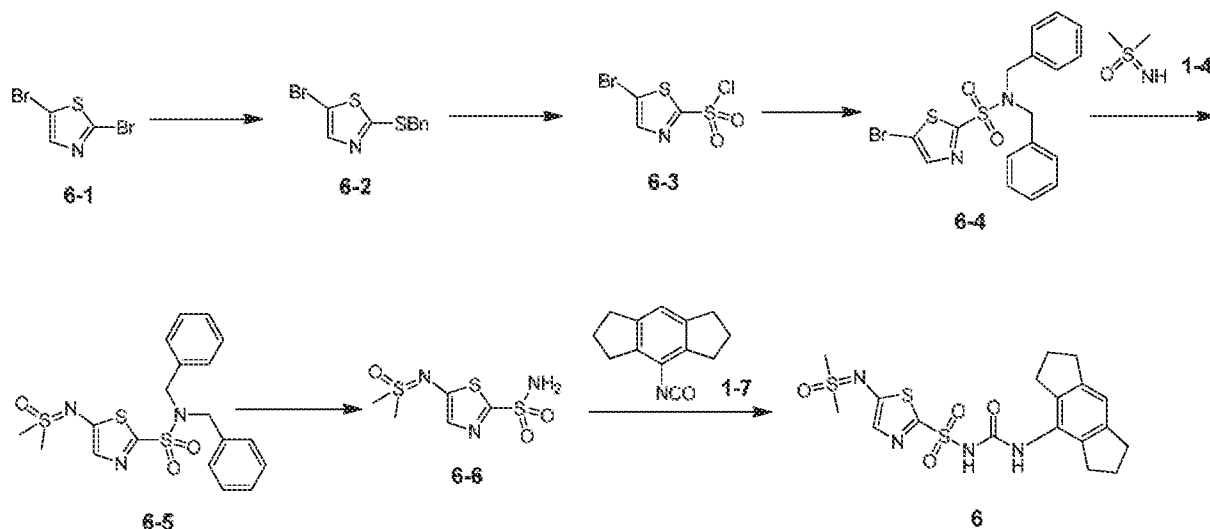
步骤 2: 向上述化合物 **5-1** 的反应液中于 0°C 滴加浓盐酸(5.0 mL, 浓度 37 %)并搅拌 10 分钟, 反应完毕后用乙酸乙酯(30 mL)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥。得的粗品经柱层析分离(二氯甲烷: 甲醇= 10:1)得化合物 **5**。MS ESI 计算值 $C_{22}H_{25}N_5O_4S_3$ [M+H]⁺ 520, 实测值 520。

步骤3: 化合物5(90 mg)经制备色谱法分离(色谱柱: Column: Cellulose-2 100 mm*4.6mm I.D., 3 μ m; 流动相 A: 二氧化碳; B: [0.05% 三乙胺-甲醇]; 梯度: B%: 50%-50%, 25 min)得化合物**5a**(保留时间2.58 min)和化合物**5b**(保留时间3.82 min)。

化合物 **5a**, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.26(brs, 1H), 8.12(d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.42(brs, 2H), 7.15 - 7.25(m, 1H), 7.06 - 7.14(m, 2H), 6.95(brd, $J=4.8$ Hz, 1H), 6.76(s, 1H), 6.25(d, $J=4.0$ Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 3.32(s, 6H), 2.92(t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.79(brs, 2H), 1.96 - 2.03(m, 2H). **MS ESI** 计算值 $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 520, 实测值 520。

化合物 **5b**, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.26(brs, 1H), 8.12(d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.42(brs, 2H), 7.15 - 7.21(m, 1H), 7.06 - 7.16(m, 2H), 6.95(brd, $J=4.8$ Hz, 1H), 6.76(s, 1H), 6.25(d, $J=4.0$ Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 3.32(s, 6H), 2.92(brt, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.79(brs, 2H), 1.98 - 2.03(m, 2H); **MS ESI** 计算值 $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 520, 实测值 520。

实施例 6



步骤 1: 将碳酸钾(5.1 g, 37.0 mmol) 加入到苄硫醇(1.5 g, 12.3 mmol)的二甲基甲酰胺(30 mL)溶液中, 25 °C 搅拌 5 分钟后加入化合物 6-1(3.0 g, 12.4 mmol)。反应升温至 100 °C 继续搅拌 5 小时后降至 25 °C, 加入水(60 mL)淬灭, 乙酸乙酯萃取(60 mL*3), 合并后有机相用饱和食盐水(200 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得化合物 6-2 直接用于下一步反应。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ = 7.51(s, 1H), 7.20 - 7.33(m, 5H), 4.35(s, 2H)。MS ESI 计算值 C₁₀H₈BrNS₂ [M+H; M+H+2]⁺ 286; 288, 实测值 286; 288。

步骤 2: 在预先干燥的反应瓶中加入化合物 6-2(1.0 g, 3.5 mmol), 乙酸(10 mL), 水(5 mL)和二氯海因(2.8 g, 14.0 mmol), 反应在 40 °C 搅拌 1.5 小时。反应完成后向反应液加入水(20 mL)淬灭, 二氯甲烷(20 mL*3)萃取, 合并后的有机相用饱和食盐水(30 mL)洗涤, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。残余物中加入石油醚(1 mL)和乙酸乙酯(1 mL), 搅拌 10 分钟后过滤, 滤液减压浓缩得化合物 6-3 立即用于下一步。

步骤 3: 将化合物 6-3(800.0 mg, 3.1 mmol)溶于 1,2-二氯乙烷(10 mL) 中, 加入二苄胺(2.4 g, 12.2 mmol)。反应于 80 °C 搅拌 12 小时后降至 25 °C, 向反应液中加入水(40 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(40 mL*3)萃取, 合并后有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。残余物经柱层析分离(二氯甲烷: 甲醇= 20 : 1)得化合物 6-4。MS ESI 计算值 C₁₇H₁₅BrN₂O₂S₂ [M+H; M+H+2]⁺ 423; 425, 实测值 423; 425。

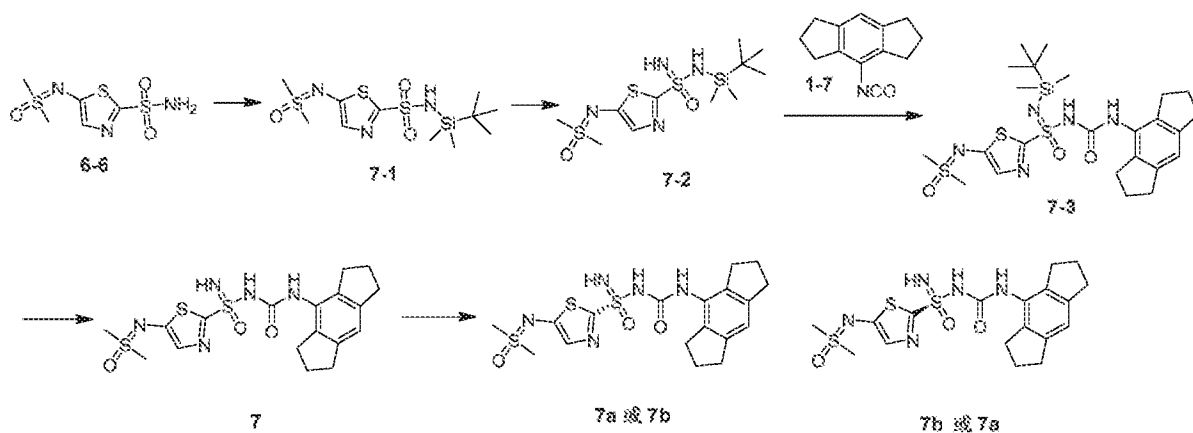
步骤 4: 在预先干燥的反应瓶中加入化合物 6-4(390.0 mg, 992.1 μmol), 1,4-二氧六环(10 mL), 化合物 1-4(138.6 mg, 1.5 mmol)和碳酸铯(969.7 mg, 2.9 mmol), 最后加入 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(114.8 mg, 198.4 μmol)和三(二亚苄基丙酮)二钨(90.8 mg, 99.2 μmol)。反应在氮气保护下于 110 °C 搅拌 2 小时降温至 25 °C, 向反应液中加水(20 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(20 mL*3)萃取, 合并后有机相用饱和食盐水(20 mL*3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。残余物经柱层析分离(二氯甲烷: 甲醇= 10 : 1)得化合物 6-5。MS ESI 计算值 C₁₉H₂₁N₃O₃S₃ [M+H]⁺ 436, 实测值 436。

步骤 5: 将化合物 6-5(150 mg, 344.3 μmol)溶于二氯甲烷(1 mL)中, 加入浓硫酸(1 mL, 浓度 98%)。25 °C 反应 0.5 小时。反应完成后将反应液缓慢倒入冰水(5 mL)中, 用 2 mol/L 的氢氧化钠溶液调节

pH= 4~5, 减压浓缩得残余物经柱层析分离(二氯甲烷: 甲醇= 20 : 1)得化合物 **6-6**。MS ESI 计算值 $C_5H_9N_3O_3S_3$ $[M+H]^+$ 256, 实测值 256。

步骤 6: 将化合物 **6-6** (220.0 mg, 86.1 μ mol)溶于四氢呋喃(1 mL)中, 0 °C下加入氢化钠(10.3 mg, 258.4 μ mol, 60% 纯度)搅拌 0.5 小时后加入化合物 **1-7**(20.6 mg, 103.3 μ mol)。反应升温至 25 °C继续搅拌 0.5 小时后加入水(0.5 mL)淬灭, 减压浓缩反应液, 残余物通过制备薄层色谱法纯化(二氯甲烷: 甲醇= 10 : 1)得化合物 **6**。¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.10 (brs, 1H), 6.89(s, 1H), 3.27(s, 6H), 2.82(t, J = 7.1 Hz, 4H), 2.69-2.76(m, 4H), 1.96-2.03(m, 4H); MS ESI 计算值 $C_{18}H_{22}N_4O_4S_3$ $[M+H]^+$ 455, 实测值 455。

实施例 7



步骤 1: 将化合物 **6-6** (200.0 mg, 783.3 μ mol)溶于四氢呋喃(20 mL)中, 在 0 °C下加入氢化钠(78.3 mg, 1.9 mmol, 60 %纯度)搅拌 0.5 小时, 然后加入叔丁基二甲基氯硅烷(141.6 mg, 939.9 μ mol), 25 °C搅拌 1 小时, 反应完后用饱和氯化铵溶液(5 mL)淬灭, 乙酸乙酯(30 mL*2)萃取, 合并后有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩后残余物经柱层析分离(二氯甲烷: 甲醇= 20 : 1)得化合物 **7-1**。MS ESI 计算值 $C_{11}H_{23}N_3O_3S_3Si$ $[M+H]^+$ 370, 实测值 370。

步骤 2: 将三乙胺(260.7 mg, 2.5 mmol)于 25 °C 下滴加到二氯三苯基磷(429.3 mg, 1.3 mmol)的氯仿(10 mL)溶液中, 搅拌 10 分钟后降温至 0 °C加入化合物 **7-1**(190.0 mg, 515.5 μ mol)的氯仿(3 mL)溶液, 反应于 0 °C下继续搅拌 0.5 小时。往该体系中通氨气 15 分钟后升温至 25 °C搅拌 1 小时。反应完毕后, 将浓缩得化合物 **7-2**, 直接用于下一步反应。MS ESI 计算值 $C_{11}H_{24}N_4O_2S_3Si$ $[M+H]^+$ 369, 实测值 369。

步骤 3: 将氢化钠(78.13 mg, 1.95 mmol, 60 %纯度)加入到化合物 **7-2**(180.0 mg, 488.32 μ mol)的四氢呋喃(20 mL)溶液中, 在 25 °C下搅拌 0.5 小时, 再将化合物 **1-7** (97.3 mg, 488.3 μ mol)加到体系中继续搅拌 1 小时。反应完毕后得化合物 **7-3** 的反应液直接用于下一步。MS ESI 计算值 $C_{24}H_{37}N_5O_3S_3Si$ $[M+H]^+$ 568, 实测值 568。

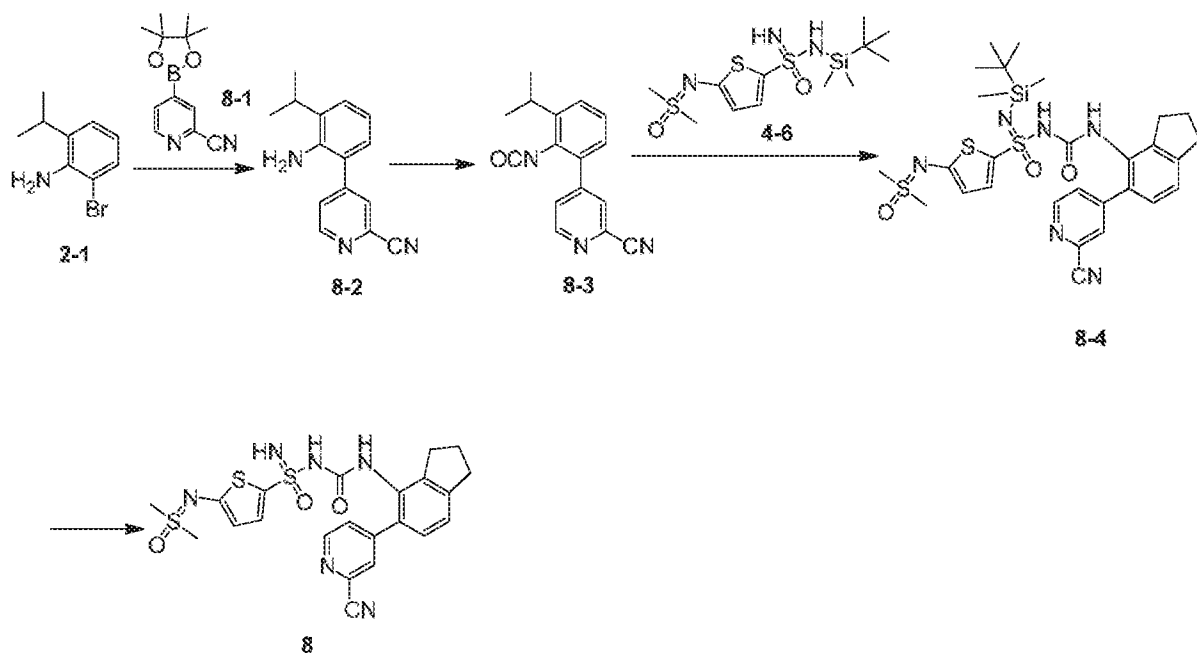
步骤 4: 于 0 °C下向上述化合物 **7-3** 的反应液中滴加浓盐酸(5.0 mL, 浓度 37 %)并搅拌 10 分钟, 反应完后用乙酸乙酯(30 mL)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥。得的粗品经柱层析分离(二氯甲烷: 甲醇= 10 : 1)得化合物 **7**。MS ESI 计算值 $C_{18}H_{23}N_5O_3S_3$ $[M+H]^+$ 454, 实测值 454。

步骤5: 化合物7(20 mg)经制备超临界流体色谱法分离(色谱柱: Chiralpak AS-3 150 mm*4.6 mm I.D., 3 μ m); 流动相: [A: 二氧化碳, B: 乙醇(0.05%二乙胺)]; 梯度: B%: 5%~40%, 5 min; B%: 40%, 2.5 min; B%: 5%, 2.5 min)得化合物7a(保留时间 5.53 min)和7b(保留时间 6.15 min)。

化合物7a: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.41(brs, 1H), 7.73(brs, 2H), 7.23(s, 1H), 6.87(s, 1H), 3.35(s, 6H), 2.78(brt, $J=7.3$ Hz, 4H), 2.67(brs, 4H), 1.86 - 1.97(m, 4H). MS ESI 计算值 $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 454, 实测值 454。

化合物7b: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.42(brs, 1H), 7.73(brs, 2H), 7.23(s, 1H), 6.87(s, 1H), 3.35(brs, 6H), 2.78(brt, $J=7.0$ Hz, 4H), 2.68(brs, 4H), 1.93(brt, $J=7.3$ Hz, 4H). MS ESI 计算值 $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 454, 实测值 454。

实施例 8



步骤1: 将化合物2-1(2.0 g, 9.3 mmol)和化合物8-1(2.2 g, 9.3 mmol)溶于二氧六环(40 mL)/水(8 mL)中, 再加入 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)二氯甲烷加合物(762.8 mg, 934.1 μ mol)和碳酸钾(2.6 g, 18.6 mmol), 反应于 100 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 2 小时后冷却至 25 $^{\circ}\text{C}$, 加水(50 mL)和乙酸乙酯(150 mL)萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥后浓缩, 粗品经柱层析分离(石油醚: 乙酸乙酯=2:1)得化合物8-2。MS ESI 计算值 $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 238, 实测值 238。

步骤2: 将化合物8-2(1.0 g, 4.2 mmol)溶于四氢呋喃(60 mL)中, 25 $^{\circ}\text{C}$ 下加入三光气(537.7 mg, 1.8 mmol)和三乙胺(1.3 g, 12.6 mmol), 25 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 0.5 小时。反应完毕后, 将反应液过滤得化合物8-3的四氢呋喃溶液, 直接用于下一步。MS ESI 计算值 $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 264, 实测值 264。

步骤3: 在 25 $^{\circ}\text{C}$ 下将氯化钠(43.5 mg, 1.1 mmol, 60%纯度)加入到化合物4-6(100.0 mg, 272.0 μ mol)的四氢呋喃(10.0 mL)溶液中并搅拌 0.5 小时, 再将化合物8-3(71.1 mg, 272.0 μ mol)加到体系中继续下搅拌 1 小时。反应完毕后得化合物8-4的反应液直接用于下一步。MS ESI 计算值 $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 629, 实测值 629。

步骤4: 向上述化合物 8-4 的反应液中于 0 °C 滴加浓盐酸(5 mL, 浓度 37 %)并搅拌 10 分钟, 反应完毕后用乙酸乙酯(30 mL)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩所得粗品经柱层析分离(二氯甲烷: 甲醇= 20 : 1)得化合物 8。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.67(d, *J*=5.5 Hz, 1H), 7.90(brs, 1H), 7.87 - 8.01 (m, 1H), 7.62 - 7.74 (m, 1H), 7.23 - 7.33(m, 2H), 7.17 - 7.21 (m, 1H), 6.38(d, *J*=4.5 Hz, 1H), 3.34 - 3.40 (s, 6H), 2.91 - 3.06 (m, 4H), 2.12(brt, *J*=7.0 Hz, 2H). MS ESI 计算值 C₂₂H₂₂N₆O₃S₃ [M+H]⁺ 515, 实测值 515。

生物测试数据:

实验例 1: 利用 THP-1 细胞检测 NLRP3 拮抗剂的 IC₅₀ 实验

供实验用的本发明化合物其化学名称和结构式见各化合物的制备实施例。

1. 实验原理: 本实验利用人源的单核细胞系 THP1, 来研究 NLRP3 拮抗剂对细胞 IL-1β 分泌的抑制活性(IC₅₀)。利用 PMA(巴豆醇-12-十四烷酸酯-13-乙酸酯)分化单核细胞系 THP1 变成成熟的巨噬细胞, 然后利用 Toll 样受体 TLR4 的激动剂 LPS(脂多糖)来对细胞进行刺激, 激活炎症小体 NLRP3 的转录活性, 以及 IL-1β 前体 pro-IL-1β 的表达。在此时, 加入 NLRP3 的拮抗剂, 然后再加入 ATP 来使得 NLRP3 进一步成熟和活化, 并激活下游的 caspase-1。活化的 caspase-1 可以对 pro-IL-1β 进行酶切加工成为可被分泌的成熟 IL-1β。NLRP3 拮抗剂可以有效抑制 ATP 诱导的 NLRP3 的成熟和活化, 以及下游 caspase-1 的活化, 从而抑制 IL-1β 的成熟和分泌。

2. 实验材料:

2.1 试剂如下表 1 所示:

表 1

名称	供应商	货号或编号	储存条件
PMA	Sigma	79346	-20°C
LPS	InvivoGen	tlrl-eblps	-20°C
ATP	-	-	-20°C
1640 培养基	Gibco	22400-089	4°C
FBS	HyClone	SV30087.03	-80°C
青链霉素	HyClone	SV30010	4°C
β-巯基乙醇	Sigma	M3148	室温
NEAA 非必需氨基酸	Gibco	1140-050	4°C
人可溶性蛋白试剂盒	BD	558265	室温
Human IL-1β Flex Set	BD	558279	室温
96 孔平底板	Corning	3599	室温
96 孔 U 底板	Corning	3799	室温

2.2 仪器如下表 2 所示:

表 2

名称	供应商	货号或编号
流式细胞仪	BD	LSRFortessa

2.3 实验步骤:

(1)将 THP1 细胞的密度调整到 5×10^5 细胞/mL, 然后加入 PMA, 并且将终浓度调整为 100 ng/mL, 200 μ L/孔接种至 96 孔平底板, 37°C、5%CO₂ 刺激过夜(尽量<16 小时)。

(2)第二天, 将上清弃掉, 然后小心用杜氏磷酸盐缓冲液清洗两次(200 μ L/次)。

(3)用 LPS 刺激细胞, LPS 终浓度为: 100 ng/mL, 200 μ L/孔加入 96 孔板, 37°C、5%CO₂ 培养 3 h。

(4)将测试化合物加入孔内, 筛选浓度分别为: 5 μ M、1 μ M、200 nM、40 nM、8 nM、1.6 nM、0.32 nM、0.064 nM。在 37°C、5%CO₂ 培养箱内孵育 1 h。

(5)每孔加入 ATP, 终浓度为 5 mM, 37°C、5%CO₂ 培养过夜(>18 小时)。

(6)第三天, 取出上清 5 μ L, 稀释 10 倍, 并利用 CBA 检测上清中 IL-1 β 的含量。

3. 实验结果:

化合物活性结果见表 3。

表 3 化合物 NLRP3 拮抗剂抑制活性结果

化合物	THP-1 细胞 IL-1 β 抑制活性 IC ₅₀ (nM)	化合物	THP-1 细胞 IL-1 β 抑制活性 IC ₅₀ (nM)
1	36.5	5a	7.4
2	40.0	7a	9.8
3	10.0	8	27.8
4a	33.9	-	-

实验结论: 本发明化合物展示了良好的 NLRP3 抑制活性。

实验例2: 化合物药代动力学评价

实验目的: 测试化合物在小鼠体内药代动力学

实验材料: C57BL/6J小鼠(雄性, 6-8周龄)

实验操作: 将试验化合物溶解后得到的澄清溶液分别经尾静脉注射和灌胃(溶媒为10% DMSO/10%solutol/80%水)给予雌性C57BL/6J小鼠体内(过夜禁食, 6-8周龄)。给予受试化合物或对照化合物后, 静脉注射组(IV)在0.0833, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8和24小时, 灌胃组(PO)在0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8和24小时, 分别从下颌静脉采血并离心后获得血浆。采用LC-MS/MS法测定血药浓度, 使用WinNonlin™ Version 6.3 药动力学软件, 以非房室模型线性对数梯形法计算相关药代动力学参数。各参数含义: T_{1/2}: 半衰期; C_{max}: 达峰浓度; AUC_{0-inf}: 从0时间到外推至无穷大时的血浆浓度-时间曲线下面积; F: 生物利用度, Vd: 表观分布容积, Cl: 清除率 T_{max}: 达峰时间。测试结果如

表4所示:

表 4 化合物 7a 的药代动力学测试结果

参数		化合物7a
IV: 3 mg/kg	$T_{1/2}$ (h)	2.10
	V_d (L/kg)	0.25
	Cl (mL/min/kg)	1.68
	AUC_{0-inf} (nM*h)	65725
PO: 20 mg/kg	C_{max} (nM)	101913
	T_{max} (h)	0.5
	AUC_{0-inf} (nM*h)	296204
	F (%)	67.6

结论: 本发明的化合物具有良好的口服生物利用度, 较高的暴露量, 体内药效性质良好。

实验例3 化合物对MSU 诱导的 C57BL/6 小鼠气囊急性痛风模型的治疗效果评价

鼠气囊 (Air Pouch) 是类似于人滑膜的囊状空间, 将尿酸单钠晶体 (MSU) 注入气囊会引起类似于人类痛风的急性炎症反应。通过对气囊冲洗液 (APLV) 中的炎症细胞因子 IL-6 和 IL-1 β 分析, 以 MCC950 为参照化合物, 测试本发明化合物在雄性 C57BL/6 小鼠的 MSU 诱导的气囊痛风模型中的功效。

实验目的: 小鼠 Air Pouch 痛风模型评价本发明化合物的治疗急性痛风的效果。

实验动物: C57BL/6 小鼠, 雄性, 7-8 周龄, 北京维通利华实验动物技术有限公司。

实验设计:

如图 1, 实验用健康小鼠进行编号和分组, 当天 (Day1) 和第 4 天 (Day4) 向小鼠背部注射无菌空气产生气囊。在第 7 天, 先给药, 1 小时后将 MSU 晶体溶液注入气囊中, 7 小时后收集气囊冲洗液 (APLV) 并进行分析。分组及给药方案如表 5 所示。

表 5 分组及给药方案

组别	动物数	免疫原	受试药品	给药剂量和途径	溶媒
1	5	无	Navie	-	-
2	8	MSU (3 mg)	Vehicle	-	-
3	8	MSU (3 mg)	MCC950	50 mg/kg; po	10%DMSO/10%solitol /80%水
4	8	MSU (3 mg)	实施例 7a	50 mg/kg; po	10%DMSO/10%solitol /80%水
5	8	MSU (3 mg)	实施例 7a	15 mg/kg; po,	10%DMSO/10%solitol

					/80%水
6	8	MSU (3 mg)	实施例 7a	5 mg/kg; <i>po</i>	10%DMSO/10% <i>solutol</i> /80%水
7	8	MSU (3 mg)	Dex.	10 mg/kg; <i>ip</i>	生理盐水

注: Navie : 健康对照组; Vehicle: 溶媒对照组; MCC950: 参比化合物; Dex.: 地塞米松; *po*: 口服给药; *ip*: 腹腔注射给药;

实验方法与步骤:

1.1 MSU 制备

将 1g 尿酸溶解在 0.2 升含有 6 mL 1 N 氢氧化钠的沸水中, 将 pH 值调节至 7.4 后, 将溶液在室温下逐渐冷却, 然后在 4°C 下放置过夜。通过离心回收 MSU 晶体, 并通过蒸发干燥进行干燥, 分配到单个小瓶中 (3 mg), 并通过高压灭菌进行灭菌。

1.2 分组和给药以及 IL-6 和 IL-1 β 检测

实验用健康 C57BL/6 小鼠进行编号和分组, 分组当天 (Day1) 和第四天 (Day4) 通过向小鼠的背部皮下注射 5 mL 无菌空气, 产生一个气囊。在第七天 (Day7), 分别给予分组小鼠溶媒或者受试物, 1 小时后, 将 MSU 晶体的悬浮液 (盐水, 3 mg/mL) 注入气囊中。6 小时后, 将收集气囊冲洗液 (APLV), 使用 ELISA 试剂盒测试 APLV 中 IL-6 和 IL-1 β 的水平。结果表示为平均值 $\pm$ SEM。统计分析是使用方差分析 (ANOVA) 的一种方法进行的, 随后进行了 Dunnett 检验, 当 $p < 0.05$ 时, 差异被认为是显著的。

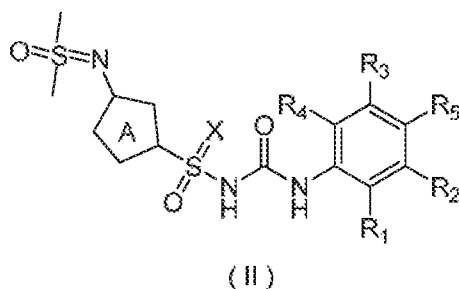
试验结果

与健康对照组相比, MSU 注射使得小鼠气囊中产生急性炎症反应, 表现为 APLV 中的炎性细胞因子 IL-6 和 IL-1 β 浓度显著升高。给予化合物 MCC950、化合物 7a 和地塞米松治疗后, APLV 中的 IL-6 水平和 IL-1 β 水平迅速降低。其中, 化合物 7a 在高、中和低三个剂量下对 IL-6 的降低效果都优于地塞米松 (10 mg/kg 剂量), 在 15 mg/kg 和 50 mg/kg 给药剂量下对 IL-6 的降低效果都优于 MCC950 (50 mg/kg 剂量)。化合物 7a 对 IL-1 β 的降低效果显著, 在 15 mg/kg 和 50 mg/kg 给药剂量下对 IL-1 β 的降低效果都显著优于 MCC950 (50 mg/kg 剂量), IL-1 β 水平极低, 达到地塞米松 (10 mg/kg) 同等效果。APLV 中的炎性细胞因子 IL-6 的抑制实验结果见图 1, APLV 中的炎性细胞因子 IL-1 β 的抑制实验结果见图 2, p 表示显著性差异, *: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ 。

结论: 本发明化合物对 MSU 诱导的 C57BL/6 小鼠 Air Pouch 痛风模型有较好的治疗效果, 具有治疗痛风等其他与炎性细胞因子相关疾病的潜力。

权利要求

1. 式 (II) 所示化合物或其药学上可接受的盐,



其中, X 选自 O 和 NR_b;

R₁ 和 R₄ 各自独立地选自 H、C₁₋₃ 烷基、苯基和 5-6 元杂芳基, 所述 C₁₋₃ 烷基、苯基和 5-6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代;

R₂ 和 R₃ 各自独立地选自 H、NH₂、卤素和 C₁₋₃ 烷基;

或者 R₁、R₂ 与它们连接的碳原子一起形成 C₄₋₅ 环烷基和 C₄₋₅ 环烯基;

或者 R₃、R₄ 与它们连接的碳原子一起形成 C₄₋₅ 环烷基和 C₄₋₅ 环烯基;

R₅ 选自 H、F、Cl、D 和 CN;

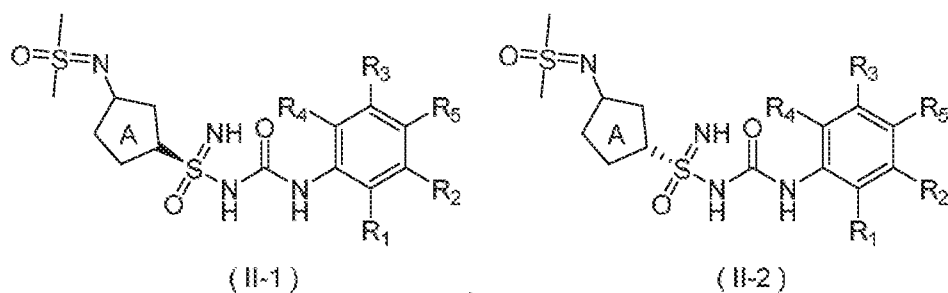
各 R_a 分别独立地选自 H、C₁₋₃ 烷氧基和 CN;

R_b 选自 H、CN 和 C₁₋₃ 烷基;

环 A 选自 5 元杂芳基;

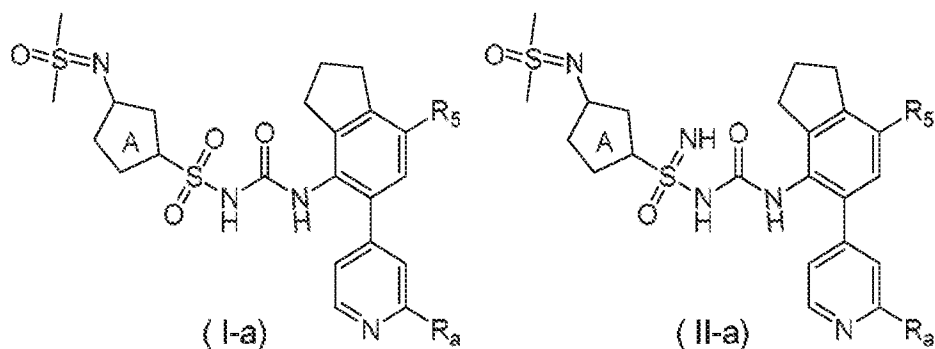
所述 5-6 元杂芳基和 5 元杂芳基包含 1、2、3 或 4 个独立选自 -NH-、-O-、-S- 和 N 的杂原子或杂原子团。

2. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 所述化合物具有式 (II-1) 或 (II-2) 所示结构:



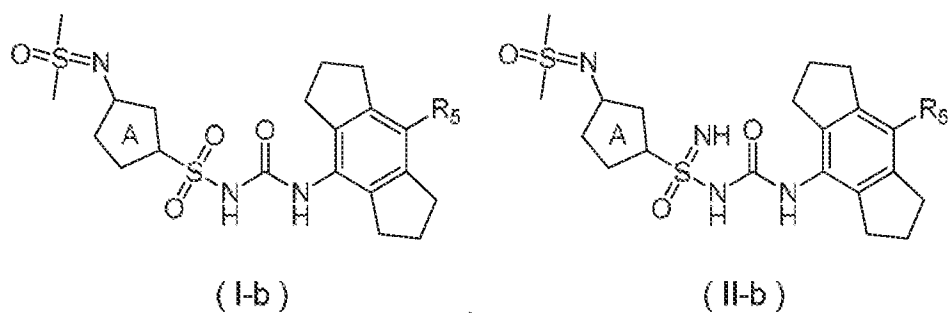
其中, 环 A、R₁、R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 如权利要求 1 所定义。

3. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 所述化合物具有式 (I-a) 或 (II-a) 所示结构:



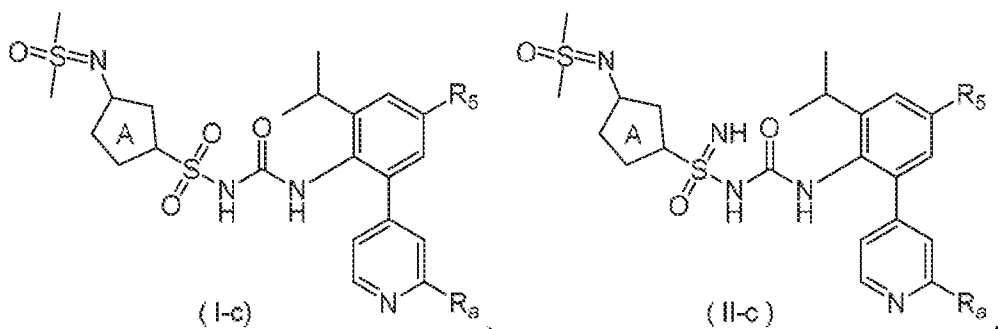
其中，环 A 、 R_3 和 R_5 如权利要求 1 所定义。

4. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 所述化合物具有式 (I-b) 或 (II-b) 所示结构:



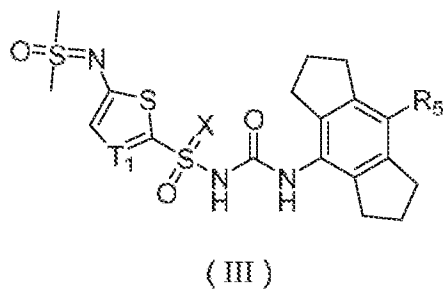
其中，环 A 和 R_s 如权利要求 1 所定义。

5. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 所述化合物具有式 (I-c) 或 (II-c) 所示结构:



其中，环 A 、 R_a 和 R_5 如权利要求 1 所定义。

6. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 所述化合物具有式 (III) 所示结构:

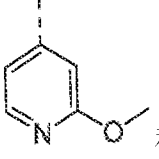
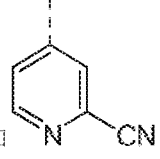


其中,

T₁ 选自 N 和 CH₂;

X 和 R₅ 如权利要求 1 所定义。

7. 根据权利要求 1~3 或 5 任意一项所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_a 选自 H、OCH₃ 和 CN。

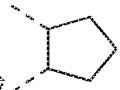
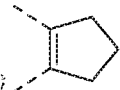
8. 根据权利要求 1 或 2 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R₁ 选自  和 .

9. 根据权利要求 1 或 2 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R₂ 选自 H。

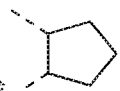
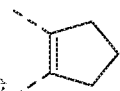
10. 根据权利要求 1 或 2 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R₃ 选自 H。

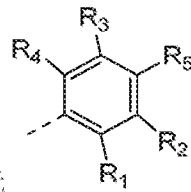
11. 根据权利要求 1 或 2 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R₄ 选自 .

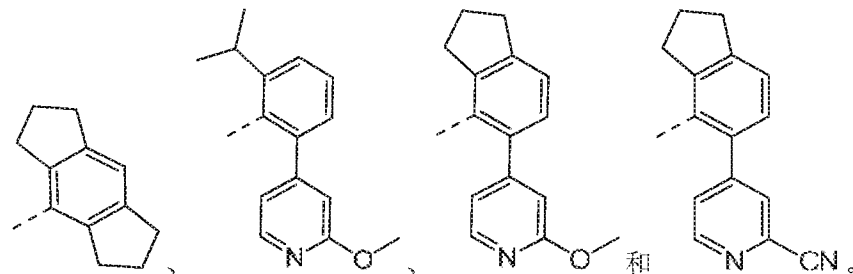
12. 根据权利要求 1 或 2 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R₁、R₂ 与它们连接的碳原子一起

形成  或 .

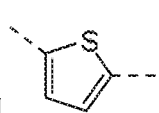
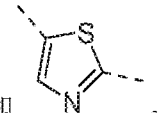
13. 根据权利要求 1 或 2 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R₃、R₄ 与它们连接的碳原子一起

形成  或 .

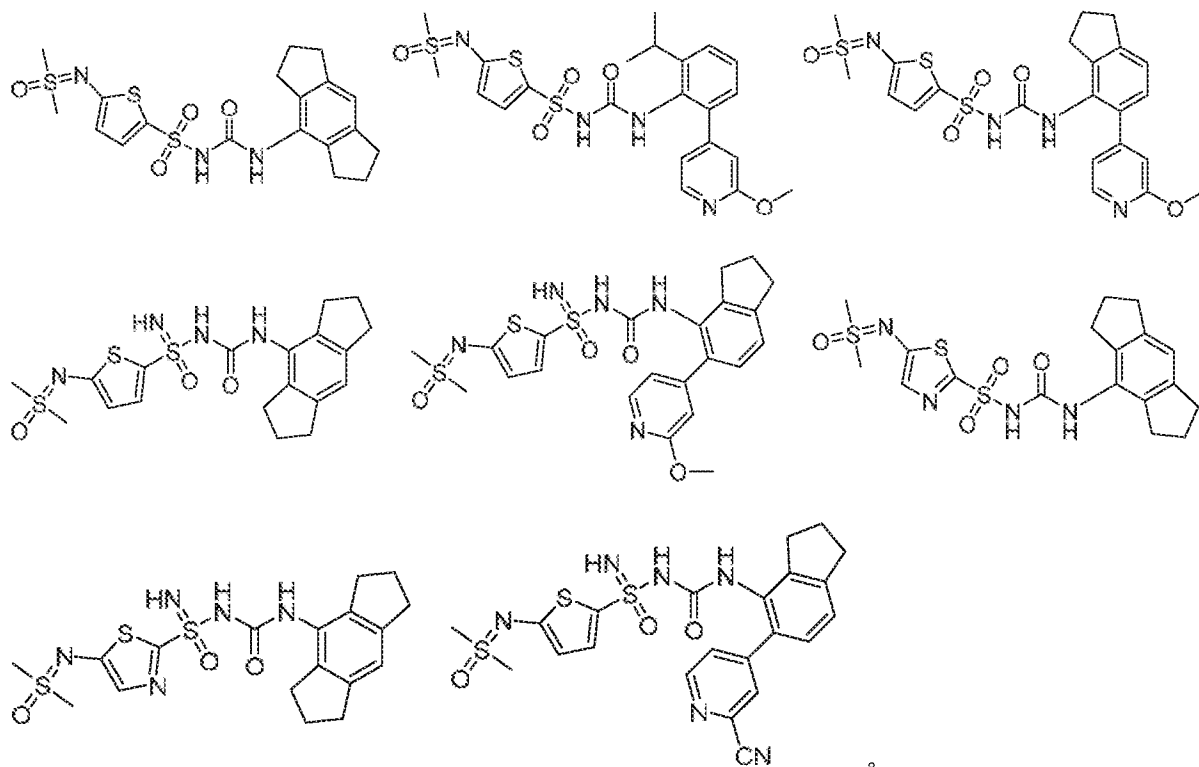
14. 根据权利要求 1 或 2 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 结构单元  选自



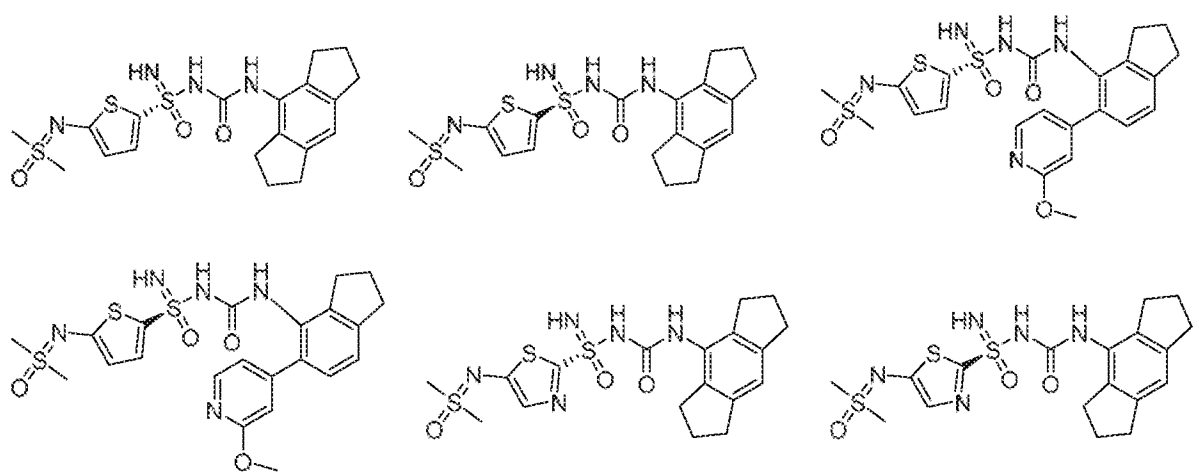
15. 根据权利要求 1 或 2 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 环 A 选自噻吩基和噻唑基。

16. 根据权利要求 15 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 环 A 选自  和 .

17. 下式化合物或其药学上可接受的盐:



18. 根据权利要求 17 所述化合物或其药学上可接受的盐，其选自，



19. 根据权利要求 1~18 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗 NLRP3 相关疾病的药物中的应用。

20. 根据权利要求 19 所述的应用，其中，所述 NLRP3 拮抗剂相关疾病的药物是用于治疗与炎症相关的疾病的药物。

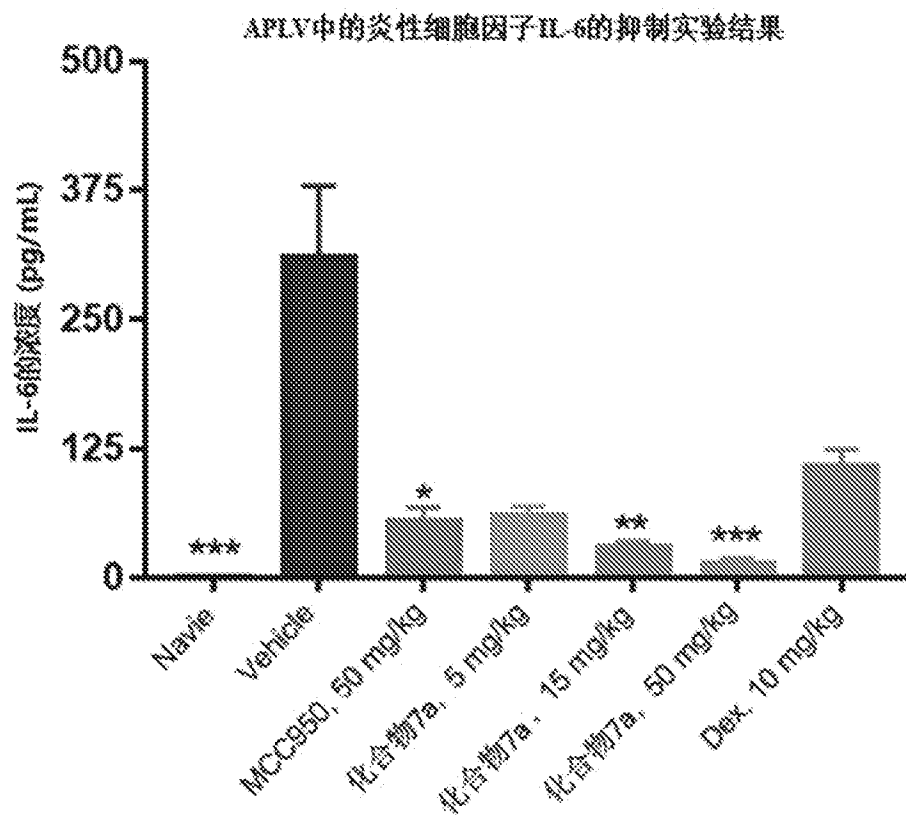


图 1

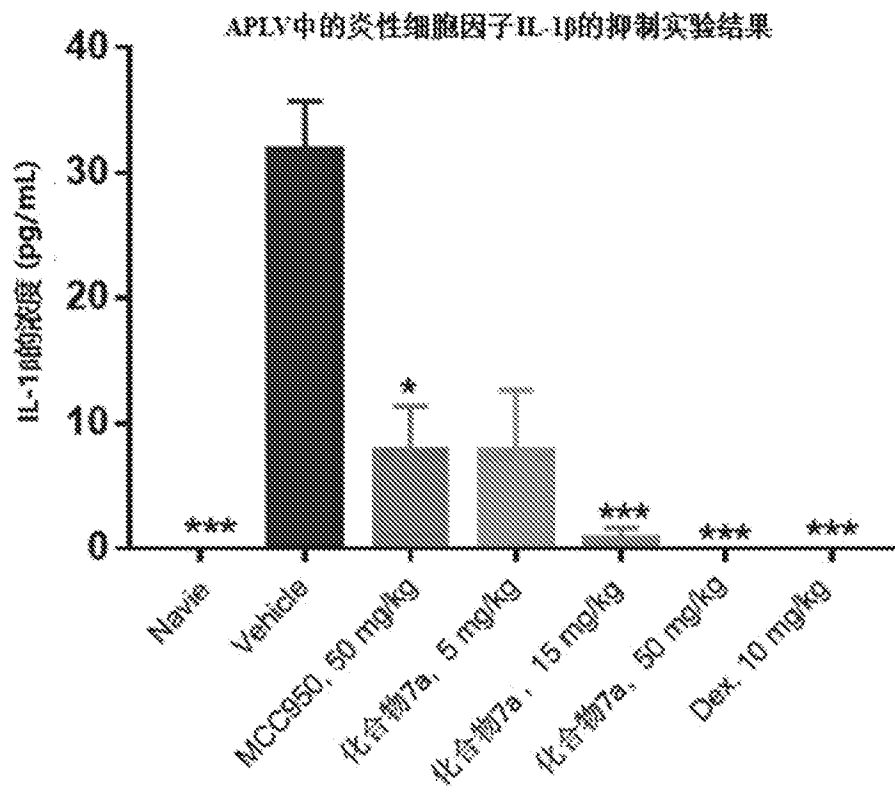


图 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/098601

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 213/71(2006.01)i; C07D 307/64(2006.01)i; C07D 231/18(2006.01)i; C07D 333/34(2006.01)i; C07D 263/46(2006.01)i; C07D 277/36(2006.01)i; A61K 31/175(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS; DWPI; SIPOABS; CJFD; CNKI; CNTXT; USTXT; WOTXT; EPTXT; STN-REG; STN-CAPLUS; ISI-Web of Science; 万方; 超星读秀; 南京明德新药研发有限公司, 钱文远, 廖勇刚, 韦昌青, 奚正英, 肖瑶, 陈曙辉, structural formula (II), 二甲基亚磺酰亚胺, 磺酰脲, 炎症, 炎性, 感染, NLRP3, inflammat+

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 107428696 A (THE UNIV. OF QUEENSLAND et al.) 01 December 2017 (2017-12-01) claims 1-41, description paragraphs [1324]-[1373]	1, 3-17, 19, 20
A	WO 2017184624 A1 (IFM THERAPEUTICS INC.) 26 October 2017 (2017-10-26) entire document	1-20
A	CN 111094243 A (IFM TRE INC.) 01 May 2020 (2020-05-01) entire document	1-20
A	CN 1245490 A (PFIZER INC.) 23 February 2000 (2000-02-23) entire document	1-20



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 July 2021

Date of mailing of the international search report

01 September 2021

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing
100088
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/098601

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	107428696	A	01 December 2017	WO	2016131098	A1	25 August 2016
				CA	2975192	A1	25 August 2016
				AR	110623	A1	17 April 2019
				ES	2777626	T3	05 August 2020
				HK	1249501	A1	18 September 2020
				MX	2017010528	A	12 November 2018
				RU	2017128287	A	18 March 2019
				US	10538487	B2	21 January 2020
				AU	2020203464	A1	18 June 2020
				WO	2016131098	A8	16 March 2017
				BR	112017017610	A2	08 May 2018
				EP	3259253	A1	27 December 2017
				SG	10202002599	A1	29 April 2020
				AU	2016222278	B2	09 July 2020
				US	2019359564	A1	28 November 2019
				JP	2018510207	A	12 April 2018
				HK	40009886	A0	26 June 2020
				AU	2016222278	A1	10 August 2017
				KR	20170109678	A	29 September 2017
				US	2018044287	A1	15 February 2018
				EP	3259253	A4	25 July 2018
				EP	3578547	A1	11 December 2019
				RU	2739356	C2	23 December 2020
				IN	201717028526	A	27 October 2017
				SG	11201706664	A1	28 September 2017
				HK	1249501	A0	02 November 2018
				EP	3259253	B1	15 January 2020
WO	2017184624	A1	26 October 2017	EP	3445757	A1	27 February 2019
				EP	3445757	B1	25 November 2020
				US	2019119224	A1	25 April 2019
				HK	40004369	A0	24 April 2020
				AU	2017254523	A1	01 November 2018
				JP	2019518071	A	27 June 2019
CN	111094243	A	01 May 2020	US	2020087270	A1	19 March 2020
				BR	112020001476	A2	15 September 2020
				KR	20200032154	A	25 March 2020
				VN	70785	A	25 June 2020
				IN	202017007360	A	28 August 2020
				CA	3068836	A1	31 January 2019
				WO	2019023147	A1	31 January 2019
				SG	11201912166	A1	27 February 2020
				JP	2020528428	A	24 September 2020
				US	10654816	B2	19 May 2020
				AU	2018307743	A1	16 January 2020
				PH	12020500127	A1	25 January 2021
				EP	3658539	A1	03 June 2020
CN	1245490	A	23 February 2000	WO	9832733	A1	30 July 1998
				AU	5234098	A	18 August 1998
				NO	993658	A	28 September 1999
				SK	283679	B6	04 November 2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/098601

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
	DE	69729762 D1	05 August 2004
	EP	0964849 A1	22 December 1999
	EP	0964849 B1	04 June 2003
	CA	2279186 C	24 February 2004
	CZ	293173 B6	18 February 2004
	EP	1270554 A1	02 January 2003
	EP	1270565 A1	02 January 2003
	JP	3573757 B2	06 October 2004
	ZA	9800685 A	29 September 1999
	JP	2000511200 A	29 August 2000
	SK	98299 A3	08 October 2001
	DE	69722663 D1	10 July 2003
	MX	218072 B	11 December 2003
	CZ	9902575 A3	13 September 2000
	US	6166064 A	26 December 2000
	US	6433009 B1	13 August 2002
	TW	515788 B	01 January 2003
	ES	2198598 T3	01 February 2004
	BR	9714328 A	21 March 2000
	AU	723895 B2	07 September 2000
	KR	20000070541 A	25 November 2000
	KR	324058 B1	16 February 2002
	DE	69729762 T2	14 July 2005
	CN	1127479 C	12 November 2003
	HU	0000567 A2	30 October 2000
	NO	313279 B1	09 September 2002
	PH	1199800174 B1	10 October 2003
	NZ	336248 A	27 October 2000
	MX	9907030 A1	01 December 1999
	EP	1270565 B1	30 June 2004
	ES	2222426 T3	01 February 2005

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2021/098601

A. 主题的分类

C07D 213/71(2006.01)i; C07D 307/64(2006.01)i; C07D 231/18(2006.01)i; C07D 333/34(2006.01)i; C07D 263/46(2006.01)i; C07D 277/36(2006.01)i; A61K 31/175(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D A61K

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNABS;DWPI;SIPOABS;CJFD;CNKI;CNTXT;USTXT;WOTXT;EPTXT;STN-REG;STN-CAPLUS;ISI-Web of Science;万方;超星读秀;南京明德新药研发有限公司, 钱文远, 廖勇刚, 韦昌青, 奚正英, 肖瑶, 陈曙辉, 结构式(II), 二甲基亚磺酰亚胺, 磺酰脲, 炎症, 炎性, 感染, NLRP3, inflammat+

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 107428696 A (昆士兰大学 等) 2017年 12月 1日 (2017 - 12 - 01) 权利要求1-41、说明书第[1324]-[1373]段	1、3-17、19、20
A	WO 2017184624 A1 (IFM THERAPEUTICS INC) 2017年 10月 26日 (2017 - 10 - 26) 全文	1-20
A	CN 111094243 A (诺华炎症研究公司) 2020年 5月 1日 (2020 - 05 - 01) 全文	1-20
A	CN 1245490 A (辉瑞大药厂) 2000年 2月 23日 (2000 - 02 - 23) 全文	1-20

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2021年 7月 29日

国际检索报告邮寄日期

2021年 9月 1日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(ISA/CN)

中国 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

受权官员

刘健颖

电话号码 (86-512)88996920

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/098601

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利		公布日 (年/月/日)	
CN	107428696	A	2017年 12月 1日	WO	2016131098	A1	2016年 8月 25日
				CA	2975192	A1	2016年 8月 25日
				AR	110623	A1	2019年 4月 17日
				ES	2777626	T3	2020年 8月 5日
				HK	1249501	A1	2020年 9月 18日
				MX	2017010528	A	2018年 11月 12日
				RU	2017128287	A	2019年 3月 18日
				US	10538487	B2	2020年 1月 21日
				AU	2020203464	A1	2020年 6月 18日
				WO	2016131098	A8	2017年 3月 16日
				BR	112017017610	A2	2018年 5月 8日
				EP	3259253	A1	2017年 12月 27日
				SG	10202002599	A1	2020年 4月 29日
				AU	2016222278	B2	2020年 7月 9日
				US	2019359564	A1	2019年 11月 28日
				JP	2018510207	A	2018年 4月 12日
				HK	40009886	A0	2020年 6月 26日
				AU	2016222278	A1	2017年 8月 10日
				KR	20170109678	A	2017年 9月 29日
				US	2018044287	A1	2018年 2月 15日
				EP	3259253	A4	2018年 7月 25日
				EP	3578547	A1	2019年 12月 11日
				RU	2739356	C2	2020年 12月 23日
				IN	201717028526	A	2017年 10月 27日
				SG	11201706664	A1	2017年 9月 28日
				HK	1249501	A0	2018年 11月 2日
				EP	3259253	B1	2020年 1月 15日
WO	2017184624	A1	2017年 10月 26日	EP	3445757	A1	2019年 2月 27日
				EP	3445757	B1	2020年 11月 25日
				US	2019119224	A1	2019年 4月 25日
				HK	40004369	A0	2020年 4月 24日
				AU	2017254523	A1	2018年 11月 1日
				JP	2019518071	A	2019年 6月 27日
CN	111094243	A	2020年 5月 1日	US	2020087270	A1	2020年 3月 19日
				BR	112020001476	A2	2020年 9月 15日
				KR	20200032154	A	2020年 3月 25日
				VN	70785	A	2020年 6月 25日
				IN	202017007360	A	2020年 8月 28日
				CA	3068836	A1	2019年 1月 31日
				WO	2019023147	A1	2019年 1月 31日
				SG	11201912166	A1	2020年 2月 27日
				JP	2020528428	A	2020年 9月 24日
				US	10654816	B2	2020年 5月 19日
				AU	2018307743	A1	2020年 1月 16日
				PH	12020500127	A1	2021年 1月 25日
				EP	3658539	A1	2020年 6月 3日
CN	1245490	A	2000年 2月 23日	WO	9832733	A1	1998年 7月 30日
				AU	5234098	A	1998年 8月 18日
				NO	993658	A	1999年 9月 28日
				SK	283679	B6	2003年 11月 4日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/098601

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		DE 69729762 D1	2004年 8月 5日
		EP 0964849 A1	1999年 12月 22日
		EP 0964849 B1	2003年 6月 4日
		CA 2279186 C	2004年 2月 24日
		CZ 293173 B6	2004年 2月 18日
		EP 1270554 A1	2003年 1月 2日
		EP 1270565 A1	2003年 1月 2日
		JP 3573757 B2	2004年 10月 6日
		ZA 9800685 A	1999年 9月 29日
		JP 2000511200 A	2000年 8月 29日
		SK 98299 A3	2001年 10月 8日
		DE 69722663 D1	2003年 7月 10日
		MX 218072 B	2003年 12月 11日
		CZ 9902575 A3	2000年 9月 13日
		US 6166064 A	2000年 12月 26日
		US 6433009 B1	2002年 8月 13日
		TW 515788 B	2003年 1月 1日
		ES 2198598 T3	2004年 2月 1日
		BR 9714328 A	2000年 3月 21日
		AU 723895 B2	2000年 9月 7日
		KR 20000070541 A	2000年 11月 25日
		KR 324058 B1	2002年 2月 16日
		DE 69729762 T2	2005年 7月 14日
		CN 1127479 C	2003年 11月 12日
		HU 0000567 A2	2000年 10月 30日
		NO 313279 B1	2002年 9月 9日
		PH 1199800174 B1	2003年 10月 10日
		NZ 336248 A	2000年 10月 27日
		MX 9907030 A1	1999年 12月 1日
		EP 1270565 B1	2004年 6月 30日
		ES 2222426 T3	2005年 2月 1日