(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
2022 年 2 月 3 日 (03.02.2022)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2022/022646 A1

(51) 国际专利分类号:
*C07D 421/12* (2006.01) *A61K 31/095* (2006.01)
*C07D 421/14* (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2021/109321

(22) 国际申请日: 2021 年 7 月 29 日 (29.07.2021)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202010743475.5 2020年7月29日 (29.07.2020) CN
202110757415.3 2021年7月5日 (05.07.2021) 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: 廖勇刚 (LIAO, Yonggang); 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)。 韦昌青 (WEI, Changqing); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。 钱文远 (QIAN, Wenyuan); 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, 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。

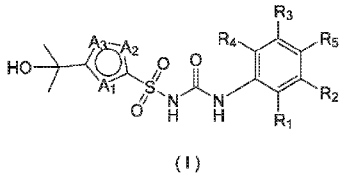
(84) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),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

(54) **Title:** SELENIUM-CONTAINING FIVE-MEMBERED HETEROAROMATIC RING COMPOUND

(54) 发明名称: 含硒五元杂芳环化合物



(I)

(57) **Abstract:** The present invention relates to a selenium-containing five-membered heteroaromatic ring compound as shown in formula (I) and a pharmaceutically acceptable salt thereof. In formula (I), $A_1$, $A_2$ and $A_3$ are each independently selected from CH, N, and Se, and at least one of $A_1$, $A_2$ and $A_3$ is selected from Se. Said compound, as an NLRP3 antagonist, exhibits good NLRP3 inhibitory activity, has good oral bioavailability and a high exposure amount, is beneficial for generating good in vivo efficacy, and has application prospects in treating diseases related to inflammation.

(57) 摘要: 涉及如式(I)所示的含硒五元杂芳环化合物、及其药学上可接受的盐; 式(I)中, $A_1$、$A_2$和$A_3$各自独立地选自CH、N和Se, 且$A_1$、$A_2$和$A_3$中至少有一个选自Se。所述化合物作为NLRP3拮抗剂, 展示了良好的NLRP3抑制活性, 有良好的口服生物利用度, 较高的暴露量, 有利于产生良好的体内药效, 在治疗炎症相关的疾病中具有应用前景。

WO 2022/022646 A1

# 含硒五元杂芳环化合物

**本发明主张如下优先权：**

CN 202010743475.5，2020 年 07 月 29 日；

CN 202110757415.3，2021 年 07 月 05 日。

## 技术领域

本发明涉及一系列含硒五元杂芳环化合物，具体涉及式（I）所示化合物或其药学上可接受的盐。

## 背景技术

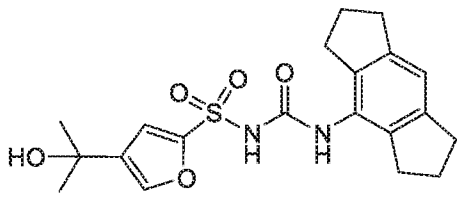
炎症是多种疾病发生、发展的基础，维持炎症应答平衡对防治感染、自身免疫疾病和癌症等有重要意义。炎症小体(inflammasome)在炎症相关疾病的发生发展中发挥重要作用，核苷酸结合寡聚化结构域(nucleotide-binding oligomerization domain, NOD)样受体家族含 pyrin 结构域蛋白 3(NOD-like receptor family, pyrin domain-containing protein 3, NLRP3)炎症小体能够被多种病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)和损伤相关分子模式(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-1β 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 炎性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 炎性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-1β 与 pro-IL-18 进行切割产生成熟的促炎性细胞因子 IL-1β 和 IL-18，继而分泌到胞外,从而促进炎症反应的发生。

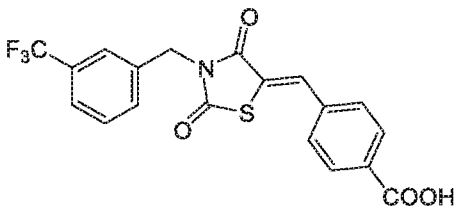
NLRP3 炎症小体的活化需要引发(priming)和激活(activation)两个信号。在引发阶段，由 TLR 或者 TNF 受体活化转录因子 NF-κB，从而上调 NLRP3 以及 IL-1β/IL-18 前体的表达，为激活阶段提供物质储备。在激活阶段，多种外源性微生物或内源性危险信号可充当激活剂，如高血糖、高血脂、尿酸结晶、胆固醇结晶、β 淀粉样蛋白和微生物毒素等多种物质。这些激活剂可通过诱导线粒体损伤、钾离子外流和细胞内钙离子浓度升高等途径有效诱导 NLRP3 炎症小体组装，从激活 NLRP3 炎症小体进而介导炎症反应。

越来越多的研究证实 NLRP3 炎性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 炎性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 炎性小体，持续地将 pro-IL-1β 和 pro-IL-18 剪切为成熟的 IL-1β 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 炎性小体活化，促使 IL-1β 成熟和分泌。成熟的 IL-1β 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 炎性小体，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 炎性小体，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 炎性小体，产生成熟的 IL-1β，引发一系列炎症反应，诱导 IL-1β 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。




MCC950

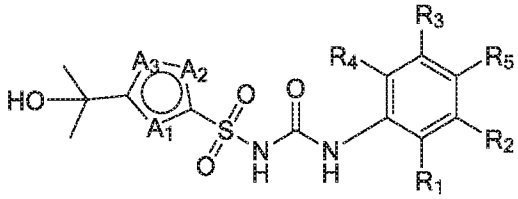



CY-09

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（I）所示化合物或其药学上可接受的盐，



(I)

其中，

$R_1$ 和 $R_4$ 各自独立地选自 H、$C_{1-3}$ 烷基、苯基和 5-6 元杂芳基，所述 $C_{1-3}$ 烷基、苯基和 5-6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 $R_a$ 取代；

$R_2$ 和 $R_3$ 各自独立地选自 H、$NH_2$、卤素和 $C_{1-3}$ 烷基，所述 $C_{1-3}$ 烷基任选被 1、2 或 3 个 $R_b$ 取代；

或者，$R_1$ 和 $R_2$ 与它们连接的碳原子一起形成 $C_{4-5}$ 环烷基，所述 $C_{4-5}$ 环烷基任选被 1、2 或 3 个 $R_c$ 取代；

或者，$R_3$ 和 $R_4$ 与它们连接的碳原子一起形成 $C_{4-5}$ 环烷基，所述 $C_{4-5}$ 环烷基任选被 1、2 或 3 个 $R_c$ 取代；

$R_5$ 选自 H、F、Cl、D 和 CN；

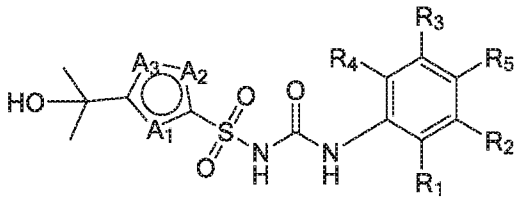
各 $R_a$ 独立地选自 H、F、Cl、Br、I、$C_{1-3}$ 烷氧基和 CN，所述 $C_{1-3}$ 烷氧基任选被 1、2 或 3 个 F 取代；

各 $R_b$ 和 $R_c$ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、$C_{1-3}$ 烷氧基和 CN，所述 $C_{1-3}$ 烷氧基任选被 1、2 或 3 个 F 取代；

$A_1$、$A_2$ 和 $A_3$ 各自独立地选自 CH、N 和 Se，且 $A_1$、$A_2$ 和 $A_3$ 中至少有一个选自 Se；

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

本发明提供了式（I）所示化合物或其药学上可接受的盐，



(I)

其中，

$R_1$ 和 $R_4$ 各自独立地选自 H、$C_{1-3}$ 烷基、苯基和 5-6 元杂芳基，所述 $C_{1-3}$ 烷基、苯基和 5-6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 $R_a$ 取代；

$R_2$ 和 $R_3$ 各自独立地选自 H、$NH_2$、卤素和 $C_{1-3}$ 烷基；

或者 $R_1$ 和 $R_2$ 与它们连接的碳原子一起形成 $C_{4-5}$ 环烷基；

或者 $R_3$ 和 $R_4$ 与它们连接的碳原子一起形成 $C_{4-5}$ 环烷基；

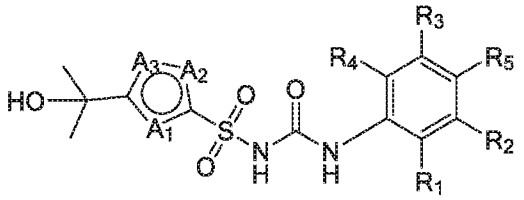
$R_5$ 选自 H、F、Cl、D 和 CN；

各 $R_a$ 独立地选自 H、$C_{1-3}$ 烷氧基和 CN；

$A_1$、$A_2$ 和 $A_3$ 各自独立地选自 CH、N 和 Se，且 $A_1$、$A_2$ 和 $A_3$ 中至少有一个选自 Se；

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

本发明还提供了式（I）所示化合物或其药学上可接受的盐，



（I）

其中，

$R_1$ 和 $R_4$ 各自独立地选自 H、$C_{1-3}$ 烷基、苯基和 5-6 元杂芳基，所述 $C_{1-3}$ 烷基、苯基和 5-6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 $R_a$ 取代；

$R_2$ 和 $R_3$ 各自独立地选自 H、$NH_2$、卤素和 $C_{1-3}$ 烷基；

或者 $R_1$、$R_2$ 与它们连接的碳原子一起形成 $C_{4-5}$ 环烷基；

或者 $R_3$、$R_4$ 与它们连接的碳原子一起形成 $C_{4-5}$ 环烷基；

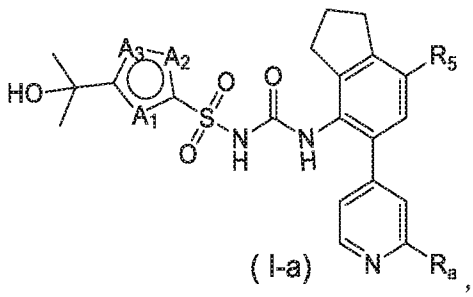
$R_5$ 选自 H、F、Cl、D 和 CN；

各 $R_a$ 独立地选自 H、$C_{1-3}$ 烷氧基和 CN；

$A_1$、$A_2$ 和 $A_3$ 各自独立地选自 CH、N 和 Se，且 $A_1$、$A_2$ 和 $A_3$ 中至少有一个选自 Se，其余两个选自 CH 和 N；

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

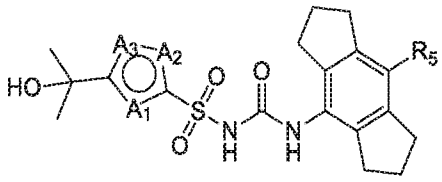
本发明的一些方案中，上述化合物具有式 (I-a) 所示结构



（I-a），

其中，$A_1$、$A_2$、$A_3$、$R_a$ 和 $R_5$ 如本发明所定义。

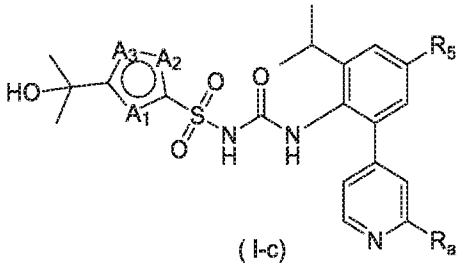
本发明的一些方案中，上述化合物具有式 (I-b) 所示结构：



（I-b），

其中，$A_1$、$A_2$、$A_3$ 和 $R_5$ 如本发明所定义。

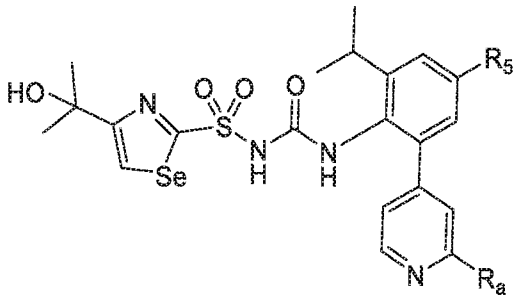
本发明的一些方案中，上述化合物具有式 (I-c) 所示结构：



(I-c)，

其中，$A_1$、$A_2$、$A_3$、$R_a$ 和 $R_5$ 如本发明所定义。

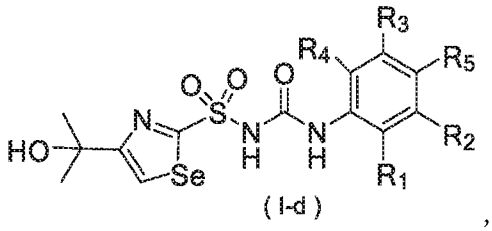
本发明的一些方案中，上述化合物具有式 (I-c-1) 所示结构：



(I-c-1)，

其中，$R_a$ 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-d) 所示结构：



(I-d)，

其中，$R_1$、$R_2$、$R_3$、$R_4$ 和 $R_5$ 如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述各 $R_a$ 独立地选自 H、F、Cl、$OCH_3$、$OCH_2CH_3$ 和 CN，其他变量如本发明所定义。

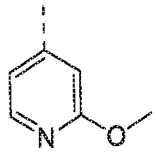
本发明的一些方案中，上述各 $R_a$ 独立地选自 H、$OCH_3$ 和 CN，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述各 $R_b$ 独立地选自 H、F、Cl、$OCH_3$、$OCH_2CH_3$ 和 CN，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述各 $R_c$ 独立地选自 H、F、Cl、$OCH_3$、$OCH_2CH_3$ 和 CN，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 $R_1$ 选自吡啶基、嘧啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基和噁唑基，所述吡啶基、嘧啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基和噁唑基任选被 1、2 或 3 个 $R_a$ 取代，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。

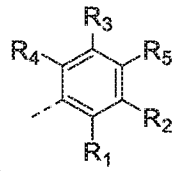
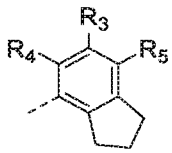
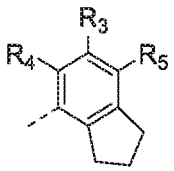
本发明的一些方案中，上述 $R_2$ 选自 H，其他变量如本发明所定义。

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。

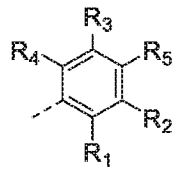
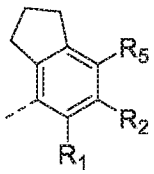
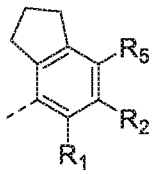
本发明的一些方案中，上述 $R_4$ 选自 H、$CH_3$、$CH_2CH_3$、$CH_2CH_2CH_3$ 和 $CH(CH_3)_2$，所述 $CH_3$、$CH_2CH_3$、$CH_2CH_2CH_3$ 和 $CH(CH_3)_2$ 任选被 1、2 或 3 个 $R_a$ 取代，其他变量如本发明所定义。

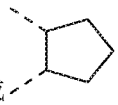
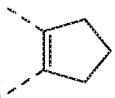
本发明的一些方案中，上述 $R_4$ 选自 ，其他变量如本发明所定义。

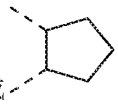
本发明的一些方案中，上述 $R_1$ 和 $R_2$ 与它们连接的碳原子一起形成环戊基，所述环戊基任选被 1、2 或 3 个 $R_c$ 取代，其他变量如本发明所定义。

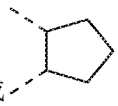
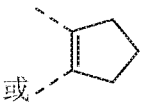
本发明的一些方案中，上述 $R_1$ 和 $R_2$ 与它们连接的碳原子一起使结构单元  选自  和 ，其他变量如本发明所定义。

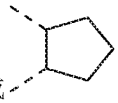
本发明的一些方案中，上述 $R_3$ 和 $R_4$ 与它们连接的碳原子一起形成环戊基，所述环戊基任选被 1、2 或 3 个 $R_c$ 取代，其他变量如本发明所定义。

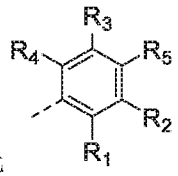
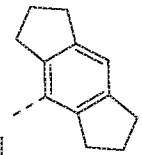
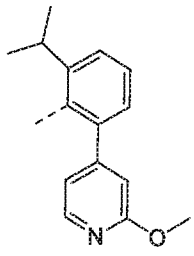
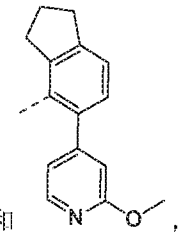
本发明的一些方案中，上述 $R_3$ 和 $R_4$ 与它们连接的碳原子一起使结构单元  选自  和 ，其他变量如本发明所定义。

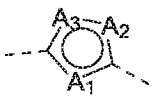
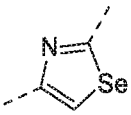
本发明的一些方案中，上述 $R_1$ 和 $R_2$ 与它们连接的碳原子一起形成  或 ，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 $R_1$ 和 $R_2$ 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 $R_3$ 和 $R_4$ 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。

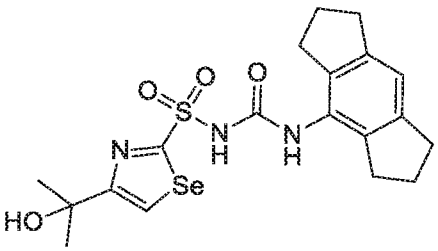
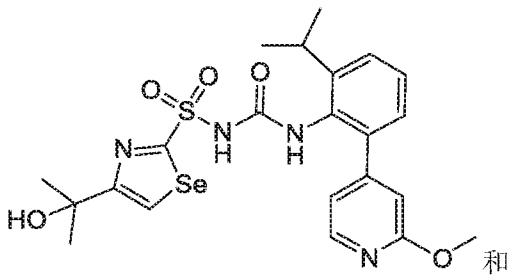
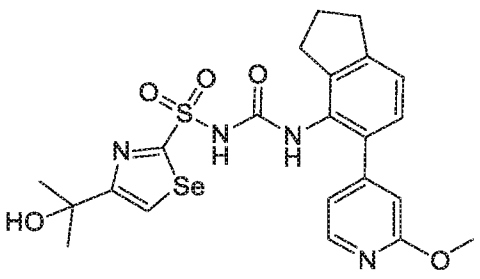
本发明的一些方案中，上述 $R_3$ 和 $R_4$ 与它们连接的碳原子一起形成，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述结构单元选自、和，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，其他变量如本发明所定义。

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，

、和。

**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，有良好的口服生物利用度，较高的暴露量，有利于产生良好的体内药效，在治疗炎症相关的疾病中具有较大的应用前景。其中部分化合物

在肠道中暴露量远高于血浆中的暴露量，可以针对性的开发用于肠道炎症相关适应症的治疗。

**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（$^{3}H$），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。

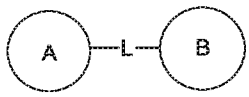
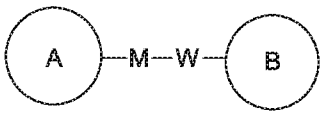
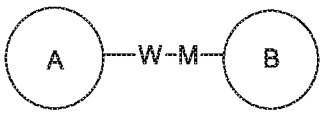
当一个连接基团的数量为 0 时，比如-(CRR)$_0$-，表示该连接基团为单键。

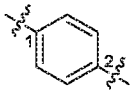
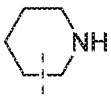
当一个取代基数量为 0 时，表示该取代基是不存在的，比如-A-(R)$_0$ 表示该结构实际上是-A。

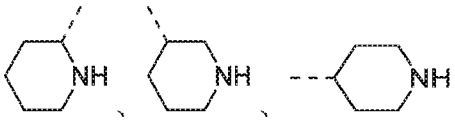
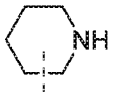
当一个取代基为空缺时，表示该取代基是不存在的，比如 A-X 中 X 为空缺时表示该结构实际上是 A。

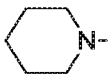
当其中一个变量选自单键时，表示其连接的两个基团直接相连，比如 A-L-Z 中 L 代表单键时表示该结构实际上是 A-Z。

当一个取代基的键可以交叉连接到一个环上的两一个以上原子时，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-$OCH_3$ 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，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，“3-10 元环”表示由 3 至 10 个环原子组成的环烷基、杂环烷基、环烯基或杂环烯基。所述的环包括单环，也包括螺环、并环和桥环等双环或多环体系。除非另有规定，该环任选地包含 1、2 或 3 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子。所述 3-10 元环包括 3-10 元、3-9 元、3-8 元、3-7 元、3-6 元、3-5 元、4-10 元、4-9 元、4-8 元、4-7 元、4-6 元、4-5 元、5-10 元、5-9 元、5-8 元、5-7 元、5-6 元、6-10 元、6-9 元、6-8 元和 6-7 元环等。术语“5-7 元杂环烷基”包括哌啶基等，但不包括苯基。术语“环”还包括含有至少一个环的环系，其中的每一个“环”均独立地符合上述定义。

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“$C_{1-6}$ 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 6 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 $C_{1-6}$ 烷基包括 $C_{1-5}$、$C_{1-4}$、$C_{1-3}$、$C_{1-2}$、$C_{2-6}$、$C_{2-4}$、$C_6$ 和 $C_5$ 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）。$C_{1-6}$ 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)、丁基 (包括 *n*-丁基，异丁基，*s*-丁基和 *t*-丁基)、戊基 (包括 *n*-戊基，异戊基和新戊基)、己基等。

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“$C_{1-6}$ 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 6 个碳原子的烷基基团。所述 $C_{1-6}$ 烷氧基包括 $C_{1-4}$、$C_{1-3}$、$C_{1-2}$、$C_{2-6}$、$C_{2-4}$、$C_6$、$C_5$、$C_4$ 和 $C_3$ 烷氧基等。$C_{1-6}$ 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)、丁氧基 (包括 *n*-丁氧基、异丁氧基、*s*-丁氧基和 *t*-丁氧基)、戊氧基 (包括 *n*-戊氧基、异戊氧基和新戊氧基)、己氧基等。

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或部分不饱和的环状碳氢基团，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或部分不饱和的环状碳氢基团，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，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、异噁唑基（3-异噁唑基、4-异噁唑基和 5-异噁唑基等）、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）。

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上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 CuKα 辐射，扫描方式：φ/ 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： $CO_2$ 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-1β 代表白介素-1β；Human IL-1β Flex Set 代表人白介素-1β 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**

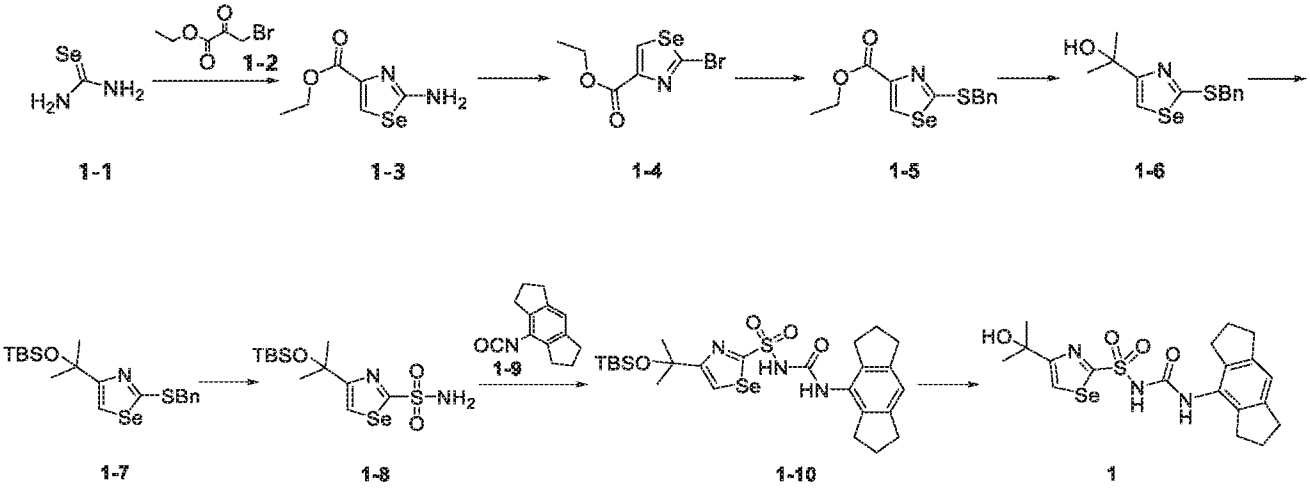
图 1. APLV 中的炎性细胞因子 IL-6 的抑制实验结果。

图 2. APLV 中的炎性细胞因子 IL-1β 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** (5.0 g, 40.6 mmol)和化合物 **1-2** (7.9 g, 40.6 mmol) 混合，加热到 80℃搅拌 2 小时，加入乙酸乙酯(200 mL)/水(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= 1：1)得化合物 **1-3**。 **MS ESI** 计算值 $C_6H_8N_2O_2Se$ $[M+H]^+$ 221，实测值 221。

步骤 2：将亚硝酸叔丁酯(2.8 g, 28.0 mmol)和溴化铜(4.5 g, 20.2 mmol)加入乙腈(30 mL)中，滴加化合物 **1-3** (3.7 g, 16.8 mmol)的乙腈(30 mL)溶液，反应于 25℃下搅拌 1 小时。反应完毕后，加入稀盐酸(1 mol/L, 30 mL)淬灭反应，用二氯甲烷(100 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 **1-4**。 **MS ESI** 计算值 $C_6H_6BrNO_2Se$ $[M+H, M+2+H]^+$ 284, 286，实测值 284, 286。

步骤 3：将苄硫醇(1.2 g, 9.7 mmol)溶于四氢呋喃(100 mL)，在 0℃下加入钠氢(494.7 mg, 12.37 mmol, 60% 含量) 后搅拌 5 分钟，然后加入化合物 **1-4** (2.5 g, 8.8 mmol)，25℃搅拌 30 分钟，加入稀盐酸(1 mol/L, 1.5 mL)淬灭反应，然后用乙酸乙酯(50 mL)/水(25 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 **1-5**。**MS ESI** 计算值 $C_{13}H_{13}NO_2SSe$ $[M+H]^+$ 328，实测值 328。

步骤 4：将化合物 **1-5** (3.2 g, 9.81 mmol)溶于四氢呋喃(100 mL)中，在-78℃下加入甲基溴化镁(13.0 mL, 39.2 mmol, 3 mol/L) 后在 25℃搅拌 30 分钟，加入水(5mL)淬灭反应，然后用乙酸乙酯(50 mL)/水(25 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 **1-6**。**MS ESI** 计算值 $C_{13}H_{15}NOSSe$ $[M+H]^+$ 314，实测值 314。

步骤 5：将化合物 **1-6** (1.8 g, 5.8 mmol) 和 2,6-二甲基吡啶(3.1 g, 29.30mmol) 溶于二氯甲烷(50 mL)，缓慢加入三氟甲磺酸三甲基硅酯 (4.6 g, 17.5 mmol)，反应于 25℃搅拌 0.5 小时。反应完毕后，用二氯甲烷(50 mL)/水(25 mL)萃取，有机相浓缩后粗品经柱层析纯化(石油醚：乙酸乙酯= 10：1)得化合物 **1-7**。**MS ESI** 计算值 $C_{19}H_{29}NOSSeSi$ $[M+H]^+$ 428，实测值 428。

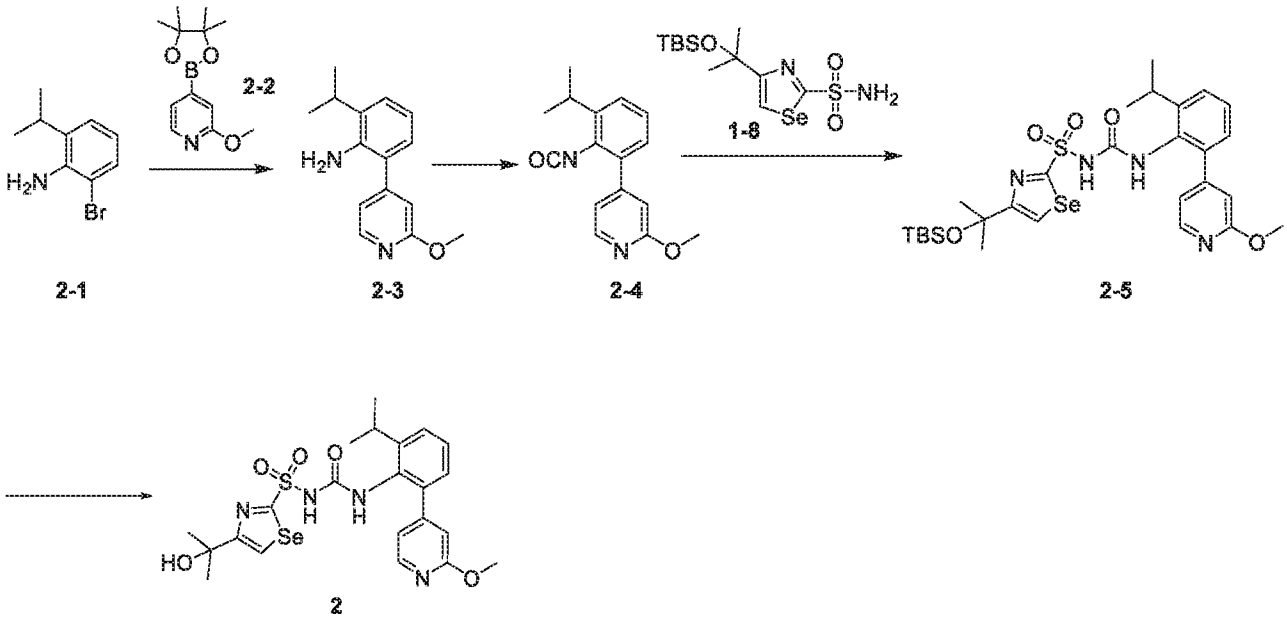
步骤 6：将化合物 **1-7** (1.0 g, 2.3 mmol)溶于乙腈(24 mL)、醋酸(0.3 mL)和水(0.6 mL)中，在 0℃下加入 1,3-二氯-5,5-二甲基海因(0.9 g, 4.6 mmol)，反应于 25℃下搅拌 5 分钟。将反应体系冷却到 0℃后加入氨水

(4.7 mL, 46.8 mmol, 38 %)，升温到 25℃继续搅拌 0.5 小时。加入稀盐酸(3 mol/L, 5 mL)淬灭反应，浓缩后粗品经柱层析纯化(石油醚：乙酸乙酯= 10：1)得化合物 **1-8**。**MS ESI** 计算值 $C_{12}H_{24}N_2O_3SSeSi$ [M+H]$^+$ 385，实测值 385。

步骤 7：将化合物 **1-8** (280.0 mg, 730.2 μmol)溶于四氢呋喃(30 mL)中，在 0℃下加入钠氢(72.0 mg, 1.83 mmol, 60% 含量) 后搅拌 30 分钟，然后加入化合物 **1-9**(160.0 mg, 803.2 μmol)的四氢呋喃溶液(20 mL)，25℃搅拌 1 小时，加入水(10 mL)淬灭反应，然后用乙酸乙酯(50 mL)/水(25 mL)萃取，有机相经无水硫酸钠干燥后浓缩，粗品经制备薄层色谱法纯化(二氯甲烷：甲醇= 10：1)得化合物 **1-10**。**MS ESI** 计算值 $C_{25}H_{37}N_3O_4SSeSi$ [M+H]$^+$ 584，实测值 584。

步骤 8: 将化合物 **1-10** (280.0 mg, 480.5 μmol)溶于二氯甲烷(20 mL)中，加入三氟乙酸(1 mL) 后在 25℃搅拌 10 分钟，用饱和碳酸氢钠水溶液(3 mL)淬灭，然后用乙酸乙酯(50 mL)/水(25 mL)萃取，有机相经无水硫酸钠干燥后浓缩，粗品经制备薄层色谱法纯化(乙酸乙酯：乙醇= 20：1)得化合物 **1**。**MS ESI** 计算值 $C_{19}H_{23}N_3O_4SSe$ [M+H]$^+$ 470，实测值 470。 **$^1$H NMR** (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm 8.05 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 2.74 (br t, J=7.38 Hz, 4H), 2.67 (br t, J=7.32 Hz, 4H), 1.92 (quin, J=7.38 Hz, 4H), 1.49 (s, 6H)。

**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℃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 $C_{15}H_{18}N_2O$ [M+H]$^+$ 243，实测值 243。

步骤 2：将化合物 **2-3** (95.0 mg, 392.1 mmol)溶于四氢呋喃(10 mL)中，25℃下加入三光气(50.0 mg, 168.6 μmol)和三乙胺(119.m0 g, 1.2 mmol)，25℃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

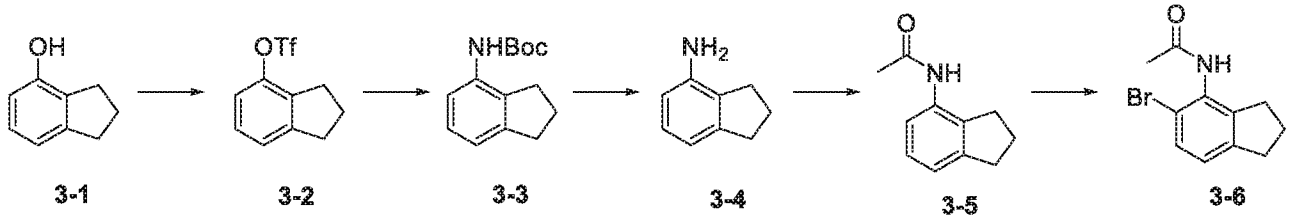
氢呋喃溶液，直接用于下一步。

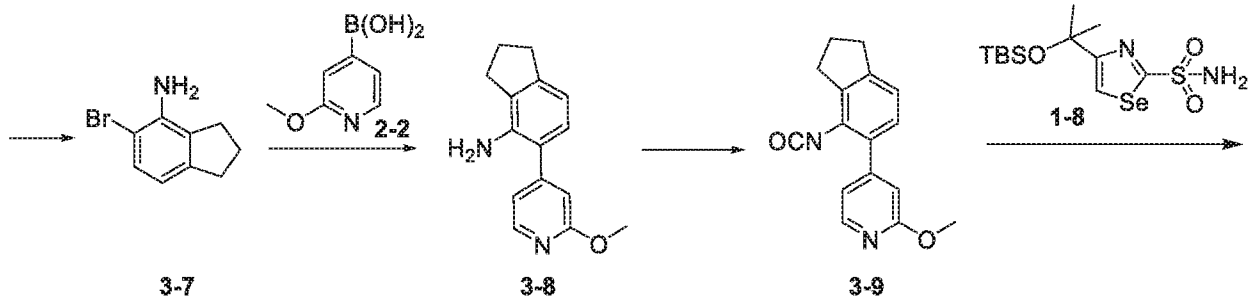
步骤 3：将化合物 **1-8** (100.0 mg, 260.8 μmol)溶于四氢呋喃(10 mL)中，在 0℃下加入钠氢(26.0 mg, 652.0 μmol, 60% 含量) 后搅拌 10 分钟，然后加入化合物 **2-4** (76.9 mg, 286.9 μmol)的四氢呋喃溶液(10 mL)，25℃搅拌 1 小时，加入水(10 mL)淬灭反应，然后用乙酸乙酯(50 mL)/水(25 mL)萃取，有机相经无水硫酸钠干燥后浓缩，粗品经制备薄层色谱法纯化(二氯甲烷：甲醇= 10：1)得化合物 **2-5**。**MS ESI** 计算值 $C_{28}H_{40}N_4O_5SSeSi$ $[M+H]^+$ 653，实测值 653。

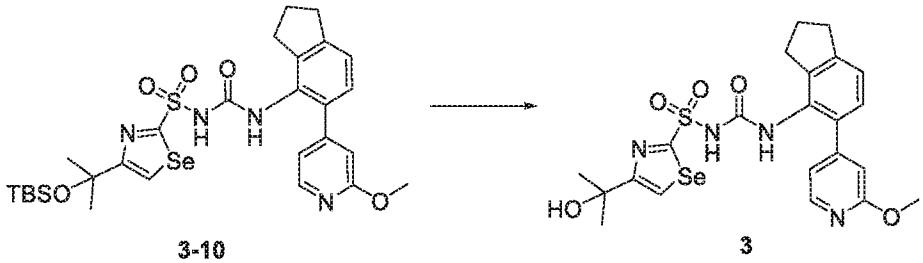
步骤 4：将化合物 **2-5** (130.0 mg, 199.5 μmol)溶于二氯甲烷(20 mL)中，加入三氟乙酸(1 mL) 后在 25℃搅拌 30 分钟，用饱和碳酸氢钠水溶液(3 mL)淬灭，然后用乙酸乙酯(50 mL)/水(25 mL)萃取，有机相经无水硫酸钠干燥后浓缩，粗品经制备薄层色谱法纯化(乙酸乙酯：乙醇= 20：1)得化合物 **2**。**MS ESI** 计算值 $C_{22}H_{26}N_4O_5SSe$ $[M+H]^+$ 539，实测值 539。

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CD_3CN$) δ ppm 8.11 (s, 1H), 7.92 (d, J=5.27 Hz, 1H), 7.31-7.44 (m, 2H), 7.15 (br d, J=7.28 Hz, 1H), 6.78-6.95 (m, 2H), 6.67-6.76 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.05-3.23 (m, 1H), 1.50 (s, 6H), 1.14 (br d, J=7.03 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℃下缓慢加入三氟甲磺酸酐(37.8 g, 134.1 mmol) 和吡啶(15.9 g, 201.23mmol)，反应于 25℃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℃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℃下滴加三氟乙酸(17.6 g, 154.3 mmol)，反应于 25℃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℃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 μmol)，20℃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℃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 $C_{11}H_{12}BrNO$ $[M+H, M+2+H]^+$ 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℃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 $C_9H_{10}BrN$ $[M+H , M+2+H]^+$ 212, 214，实测值 212, 214。

步骤 7：将化合物 **3-7** (200.0 mg, 943.0 μmol l) 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 μmol)，反应在氮气保护下于 80℃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 μmol)溶于四氢呋喃 (10 ml)中， 25℃下加入三光气(55.1 mg, 185.6 μmol)和三乙胺(131.2 mg, 1.3 mmol)，25℃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。

步骤 9：将化合物 **1-8** (100.0 mg, 260.8 μmol)溶于四氢呋喃(30 mL)中，在 0℃下加入钠氢(26.0 mg, 652.0 μmol, 60%含量) 后搅拌 30 分钟，然后加入化合物 **3-9**(76.4 mg, 286.9 μmol)的四氢呋喃溶液(20 mL)，25℃

搅拌 1 小时，加入水(10 mL)淬灭反应，然后用乙酸乙酯(50 mL)/水(25 mL)萃取，有机相经无水硫酸钠干燥后浓缩，粗品经制备薄层色谱法纯化(二氯甲烷：甲醇= 10：1)得化合物 **3-10**。**MS ESI** 计算值 $C_{28}H_{38}N_4O_5SSeSi$ $[M+H]^+$ 651，实测值 651。

步骤 10：将化合物 **3-10** (45.0 mg, 69.3 μmol)溶于二氯甲烷(20 mL)中，加入三氟乙酸(1 mL) 后在 25℃搅拌 10 分钟，用饱和碳酸氢钠水溶液中和至 pH=7，然后用乙酸乙酯(50 mL)/水(25 mL)萃取，有机相经无水硫酸钠干燥后浓缩，粗品经制备薄层色谱法纯化(乙酸乙酯：乙醇= 20：1)得化合物 **3**。**MS ESI** 计算值 $C_{22}H_{24}N_4O_5SSe$ $[M+H]^+$ 537，实测值 537。

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CD_3CN$) δ ppm 7.94 (s, 1H), 7.86 (d, J=5.27 Hz, 1H), 7.04-7.10 (m, 1H), 6.96-7.03 (m, 1H), 6.72 (br d, J=4.77 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.83 (br t, J=7.28 Hz, 2H), 2.66 (br t, J=7.28 Hz, 2H), 1.86 (td, J=2.42, 4.96 Hz, 3H), 1.37 (s, 6H)。

**生物测试数据：**

**实验例 1：利用 THP-1 细胞检测 NLRP3 拮抗剂的 $IC_{50}$ 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($IC_{50}$)。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：

| 名称 | 供应商 | 货号或编号 | 储存条件 |
|---|---|---|---|
| PMA | Sigma | 79346 | -20℃ |
| LPS | InvivoGen | tlrl-eblps | -20℃ |
| ATP | - | - | -20℃ |
| 1640 培养基 | Gibco | 22400-089 | 42 |
| FBS | HyClone | SV30087.03 | -80℃ |
| 青链霉素 | HyClone | SV30010 | 4℃ |

| 名称 | 供应商 | 货号或编号 | 储存条件 |
|---|---|---|---|
| β-巯基乙醇 | Sigma | M3148 | 室温 |
| NEAA 非必需氨基酸 | Gibco | 1140-050 | 4℃ |
| 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：

| 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 μL/孔接种至 96 孔平底板，37℃、5%$CO_2$ 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 μL/次)。

(3)用 LPS 刺激细胞，LPS 终浓度为：100 ng/mL，200 μL/孔加入 96 孔板，37℃、5%$CO_2$ 培养 3 h。

(4)将测试化合物加入孔内，筛选浓度分别为：5 μM、1 μM、200 nM、40 nM、8 nM、1.6 nM、0.32 nM、0.064 nM。在 37℃、5%$CO_2$ 培养箱内孵育 1 h。

(5)每孔加入 ATP，终浓度为 5 mM，37℃、5%$CO_2$ 培养过夜(>18 小时)。

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

3. 实验结果：

化合物活性结果见表 1。

表 1 化合物 NLRP3 拮抗剂抑制活性结果

| 化合物 | THP-1 细胞 IL-1β 抑制活性 $IC_{50}$(nM) |
|---|---|
| **1** | 37.9 |
| **2** | 11.3 |
| **3** | 11.6 |

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：本发明化合物的药代动力学评价**

实验目的：测试本发明化合物在小鼠体内的药代动力学。

实验材料：

C57BL/6小鼠（雄性，7~10周龄）

实验操作：

将试验化合物 1 溶解后得到的澄清溶液分别经尾静脉注射和灌胃给予雄性 C57BL/6 小鼠（ C57BL/6）体内（过夜禁食，给药后 4 小时后恢复进食，7~10 周龄）。静脉注射给药剂量为 0.5 mg/kg，灌胃给药剂量为 2.0 mg/kg。给予受试化合物后，静脉注射组在 0.0833, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 和 24 小时，灌胃组在 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 和 24 小时，分别从隐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。相关参数：$T_{1/2}$：半衰期；Vd：表观分布容积； Cl：清除率； $C_{max}$：达峰浓度；$AUC_{0-inf}$ ：从 0 时间到最后一次能检测到药物浓度的时间，本实验中为 0-24 小时的血浆浓度-时间曲线下面积；F%：生物利用度。测试结果如表 2 所示：

表 2 化合物 1 在小鼠*中血浆的 PK 测试结果

| 参数 | | 化合物1血浆PK数据 |
|---|---|---|
| IV (0.5 mpk) | $T_{1/2}$ (h) | 4.5 |
| | Vd (L/kg) | 0.2 |
| | Cl (mL/min/kg) | 0.6 |
| | $AUC_{0-inf}$ (nM·hr) | 31740 |
| | $AUC_{0-last}$ (nM·hr) | 31064 |
| PO (2 mpk) | $C_{max}$ (nM) | 21800 |
| | $T_{max}$ (h) | 0.8 |
| | $AUC_{0-inf}$ (nM·hr) | 106372 |
| | $AUC_{0-last}$ (nM·hr) | 103876 |
| | F% | 83.8 |

注*：小鼠供应商为上海灵畅生物科技有限公司。

将试验化合物 2 溶解后得到的澄清溶液，溶媒为 10%DMSO/10%Solutol/80%Water，取两只小鼠分别经尾静脉注射，注射剂量为 3 mg/kg，于 0.0833, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 和 24 小时从隐静脉采血并离心后获得血浆；取八只小鼠灌胃，灌胃剂量为 20 mg/kg，其中两只在 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 和 24 小时，分别从隐静脉采血并离心后获得血浆，另外六只动物，分别在给药后 0.25，2, 6 小时对实验动物安乐死，收集结直肠，取出内容物，用预冷盐水冲洗并放在柔软的可吸收纸上以排出所有剩余的液体。 组织称重并转移到匀浆管中，加入 9 倍匀浆溶液（15 mM PBS（pH=7.4）缓冲液：MeOH（v:v，2:1））后样品将被匀浆用于分析。采用 LC-MS/MS 法测定血浆和结直肠浓度，使用 WinNonlin™ Version 6.3 药动学软件，以非房室模型线性对数梯形法计算相关药代动力学参数。测试结果如表 3 所示：

表 3 化合物 2 在小鼠*血浆和肠道 PK 测试结果

| 参数 | | 血浆PK数据 | 肠道PK数据 |
|---|---|---|---|
| IV (3 mpk) | $T_{1/2}$ (h) | 0.4 | -- |
| | Vd (L/kg) | 1.1 | -- |
| | Cl (mL/min/kg) | 77.2 | -- |
| | $AUC_{0\text{-}inf}$ (nM·hr) | 1206 | -- |
| | $AUC_{0\text{-}last}$ (nM·hr) | 1195 | -- |
| PO (20 mpk) | $C_{max}$ (nM) | 162 | 24850 |
| | $T_{max}$ (h) | 0.5 | 6.0 |
| | $AUC_{0\text{-}inf}$ (nM·hr) | 436 | -- |
| | $AUC_{0\text{-}last}$ (nM·hr) | 420 | 124814 |
| | F% | 5.2 | -- |

注*：小鼠供应商为北京维通利华实验动物技术有限公司；--：表示未测试。

**结论：**

本发明的化合物在小鼠体内有良好的口服生物利用度，较高的暴露量，有利于产生良好的体内药效，其中部分化合物肠道暴露量远大于血浆暴露量，可以针对性开发用于肠道炎症相关的适应症的治疗。

**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）中的炎性细胞因子 IL-6 和 IL-1β 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：

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（Day7），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 4 所示。

表 4 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%solutol/80%水 |
| 4 | 8 | MSU（3 mg） | 化合物 1 | 50 mg/kg; *po* | 10%DMSO/10%solutol/80%水 |

注：Navie ：健康对照组；Vehicle：溶媒对照组；MCC950：参比化合物； *po*：口服给药；

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℃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-1β 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-1β 的水平。结果表示为平均值±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，差异被认为是显着的。

试验结果

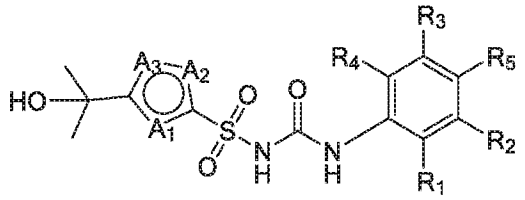
与健康对照组相比，MSU 注射使得小鼠气囊中产生急性炎症反应，表现为 APLV 中的炎性细胞因子 IL-6 和 IL-1β 浓度显著升高。给予化合物 MCC950 或者化合物 1 治疗后，炎症反应均得到明显抑制，APLV 中的 IL-6 水平和 IL-1β 水平降低。化合物 1 同等给药剂量下对 IL-6 的降低效果优于 MCC950，对 IL-1β 的降低效果与 MCC950 相当。APLV 中的炎性细胞因子 IL-6 的抑制实验结果见附图 1，APLV 中的炎性细胞因子 IL-1β 的抑制实验结果见附图 2，p 表示显著性差异，*：$p<0.05$；**：$p<0.01$；*** $p<0.001$。

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（I）所示化合物或其药学上可接受的盐，



(I)

其中，

$R_1$ 和 $R_4$ 各自独立地选自 H、$C_{1-3}$ 烷基、苯基和 5-6 元杂芳基，所述 $C_{1-3}$ 烷基、苯基和 5-6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 $R_a$ 取代；

$R_2$ 和 $R_3$ 各自独立地选自 H、$NH_2$、卤素和 $C_{1-3}$ 烷基，所述 $C_{1-3}$ 烷基任选被 1、2 或 3 个 $R_b$ 取代；

或者，$R_1$ 和 $R_2$ 与它们连接的碳原子一起形成 $C_{4-5}$ 环烷基，所述 $C_{4-5}$ 环烷基任选被 1、2 或 3 个 $R_c$ 取代；

或者，$R_3$ 和 $R_4$ 与它们连接的碳原子一起形成 $C_{4-5}$ 环烷基，所述 $C_{4-5}$ 环烷基任选被 1、2 或 3 个 $R_c$ 取代；

$R_5$ 选自 H、F、Cl、D 和 CN；

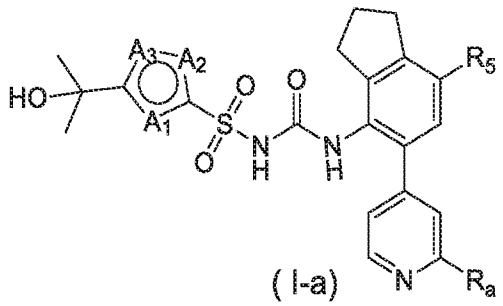
各 $R_a$ 独立地选自 H、F、Cl、Br、I、$C_{1-3}$ 烷氧基和 CN，所述 $C_{1-3}$ 烷氧基任选被 1、2 或 3 个 F 取代；

各 $R_b$ 和 $R_c$ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、$C_{1-3}$ 烷氧基和 CN，所述 $C_{1-3}$ 烷氧基任选被 1、2 或 3 个 F 取代；

$A_1$、$A_2$ 和 $A_3$ 各自独立地选自 CH、N 和 Se，且 $A_1$、$A_2$ 和 $A_3$ 中至少有一个选自 Se；

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

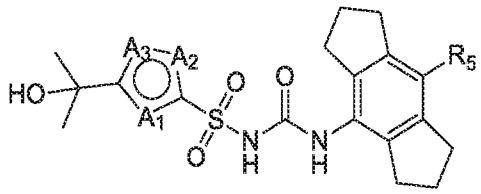
2.根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐，其中，所述化合物具有式 (I-a) 所示结构：



(I-a)

其中，$A_1$、$A_2$、$A_3$、$R_a$ 和 $R_5$ 如权利要求 1 所定义。

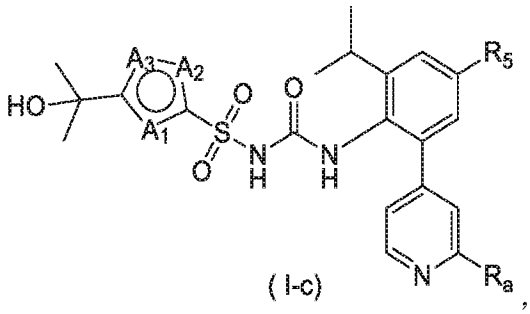
3.根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐，其中，所述化合物具有式 (I-b) 所示结构：



(I-b)

其中，$A_1$、$A_2$、$A_3$和$R_5$如权利要求1所定义。

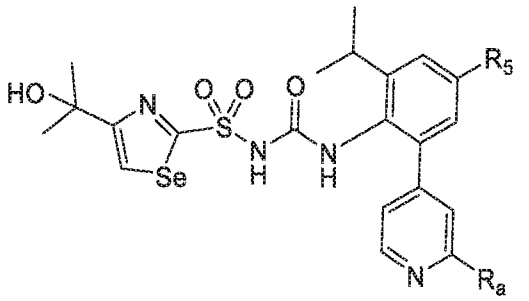
4.根据权利要求1所述化合物或其药学上可接受的盐，其中，所述化合物具有式 (I-c) 所示结构：



(I-c)，

其中，$A_1$、$A_2$、$A_3$、$R_a$和$R_5$如权利要求1所定义。

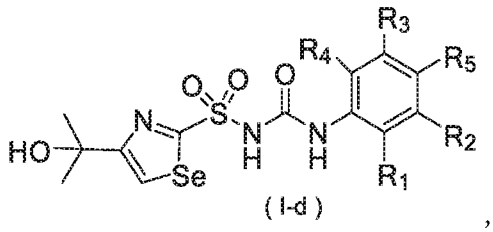
5.根据权利要求4所述化合物或其药学上可接受的盐，其中，所述化合物具有式 (I-c-1) 所示结构：



(I-c-1)，

其中，$R_a$和$R_5$如权利要求1所定义。

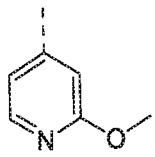
6.根据权利要求1所述化合物或其药学上可接受的盐，其中，所述化合物具有式 (I-d) 所示结构：



(I-d)，

其中，$R_1$、$R_2$、$R_3$、$R_4$和$R_5$如权利要求1所定义。

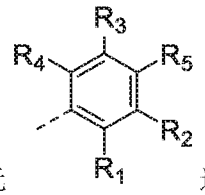
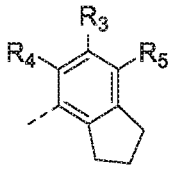
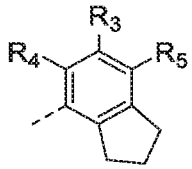
7.根据权利要求1、2或4任一项所述化合物或其药学上可接受的盐，其中，各$R_a$独立地选自H、$OCH_3$和CN。

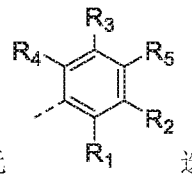
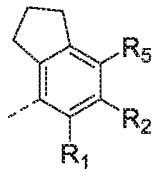
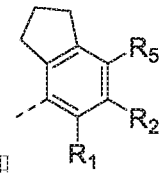
8.根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐，其中，$R_1$ 选自  。

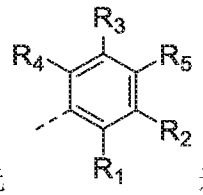
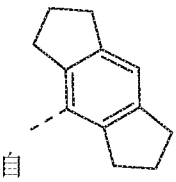
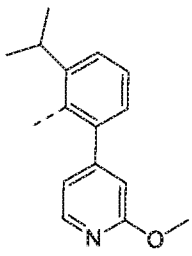
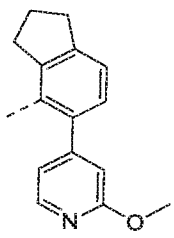
9.根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐，其中，$R_2$ 选自 H。

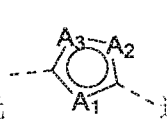
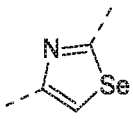
10.根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐，其中，$R_3$ 选自 H。

11.根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐，其中，$R_4$ 选自  。

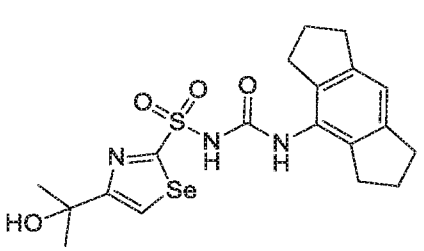
12.根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐，其中，$R_1$ 和 $R_2$ 与它们连接的碳原子一起使结构单元  选自  和  。

13.根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐，其中，$R_3$ 和 $R_4$ 与它们连接的碳原子一起使结构单元  选自  和  。

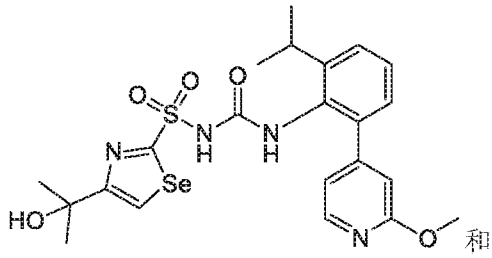
14.根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐，其中，结构单元  选自  、  和  。

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

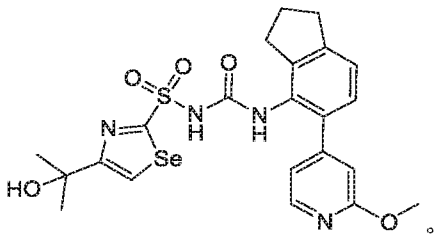
16.下式化合物或其药学上可接受的盐：



、



和



。

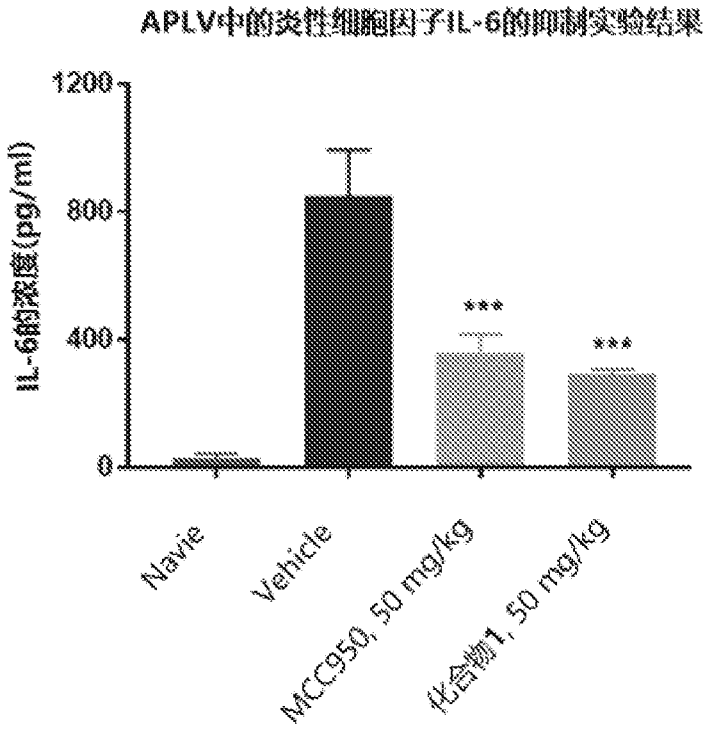

APLV中的炎性细胞因子IL-6的抑制实验结果
IL-6的浓度(pg/ml)
1200
800
400
0
***
***
Navie
Vehicle
MCC950, 50 mg/kg
化合物1, 50 mg/kg

图 1

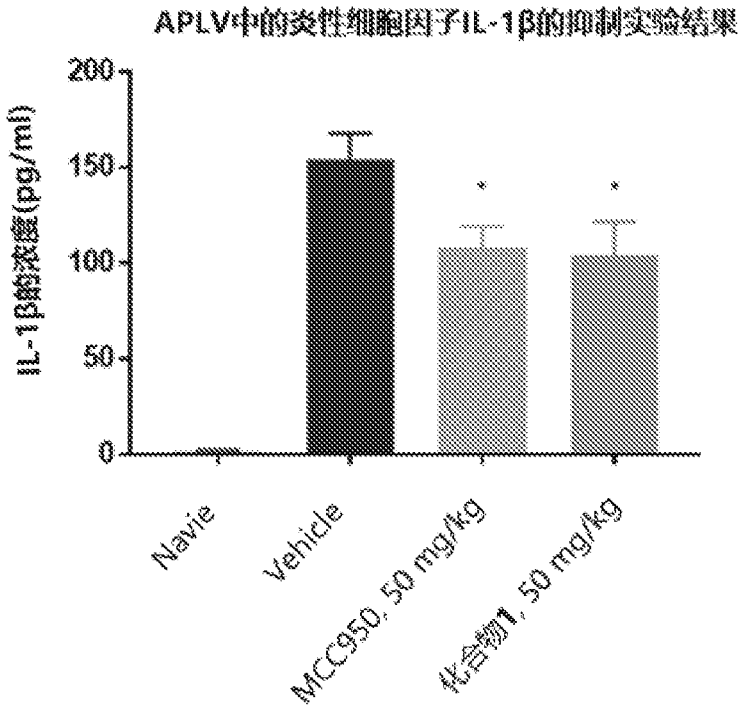

APLV中的炎性细胞因子IL-1β的抑制实验结果
IL-1β的浓度(pg/ml)
200
150
100
50
0
*
*
Navie
Vehicle
MCC950, 50 mg/kg
化合物1, 50 mg/kg

图2

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
**PCT/CN2021/109321**

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 421/12(2006.01)i; C07D 421/14(2006.01)i; A61K 31/095(2006.01)i; A61P 29/00(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; A61P

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, CNTXT, WPI, EPODOC, CAPLUS(STN), REGISTRY(STN), CNKI: structural formula search, 硒, 拮抗剂, 抑制剂, 炎症小体, selenium, NLRP3, inflammasome, MCC950, 210826-40-7

## 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 UNIVERSITY OF QUEENSLAND et al.) 01 December 2017 (2017-12-01)<br>abstract, claims 1, 17 and 36-37 | 1-16 |
| A | CN 1245490 A (PFIZER INC.) 23 February 2000 (2000-02-23)<br>claim 1, description embodiment 1 | 1-16 |
| A | WO 2019034692 A1 (INFLAZOME LIMITED) 21 February 2019 (2019-02-21)<br>claims 1 and 20 | 1-16 |
| A | WO 2017184604 A1 (IFM THERAPEUTICS INC. et al.) 26 October 2017 (2017-10-26)<br>claims 1-2, 4-5 and 121-122 | 1-16 |
| A | CN 1076447 A (ELI LILLY AND COMPANY) 22 September 1993 (1993-09-22)<br>claim 1 | 1-16 |

☐ 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 | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| **11 October 2021** | **01 November 2021** |
| Name and mailing address of the ISA/CN<br>**China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)**<br>**No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088**<br>**China**<br>Facsimile No. **(86-10)62019451** | Authorized officer<br><br>Telephone No. |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**
**Information on patent family members**

International application No.
**PCT/CN2021/109321**

| 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 | RU | 2739356 | C2 | 23 December 2020 |
| | | HK | 1249501 | A1 | 02 November 2018 |
| | | LT | 3259253 | T | 27 April 2020 |
| | | ME | 03737 | B | 20 January 2021 |
| | | ES | 2777626 | T3 | 05 August 2020 |
| | | WO | 2016131098 | A8 | 16 March 2017 |
| | | PE | 20180160 | A1 | 18 January 2018 |
| | | EP | 3259253 | A4 | 25 July 2018 |
| | | CL | 2019000060 | A1 | 03 May 2019 |
| | | HR | P20200214 | T1 | 07 August 2020 |
| | | RS | 60048 | B1 | 30 April 2020 |
| | | EP | 3578547 | B1 | 26 May 2021 |
| | | CA | 2975192 | A1 | 25 August 2016 |
| | | SG | 10202002599 X | A | 29 April 2020 |
| | | SG | 11201706664 Q | A | 28 September 2017 |
| | | EP | 3259253 | A1 | 27 December 2017 |
| | | CL | 2017002097 | A1 | 27 April 2018 |
| | | RU | 2017128287 | A | 18 March 2019 |
| | | BR | 112017017610 | A2 | 08 May 2018 |
| | | IL | 253661 | D0 | 28 September 2017 |
| | | US | 2018044287 | A1 | 15 February 2018 |
| | | SI | 3259253 | T1 | 31 July 2020 |
| | | US | 2019359564 | A1 | 28 November 2019 |
| | | AU | 2016222278 | A1 | 10 August 2017 |
| | | DK | 3259253 | T3 | 14 April 2020 |
| | | AU | 2020203464 | A1 | 18 June 2020 |
| | | WO | 2016131098 | A1 | 25 August 2016 |
| | | MA | 41553 | B1 | 30 April 2020 |
| | | EP | 3578547 | A1 | 11 December 2019 |
| | | MX | 2017010528 | A | 12 November 2018 |
| | | US | 10538487 | B2 | 21 January 2020 |
| | | JP | 2018510207 | A | 12 April 2018 |
| | | EP | 3259253 | B1 | 15 January 2020 |
| | | RU | 2017128287 | A3 | 01 August 2019 |
| | | PT | 3259253 | T | 11 March 2020 |
| | | IL | 273065 | D0 | 30 April 2020 |
| | | PL | 3259253 | T3 | 07 September 2020 |
| | | AU | 2016222278 | B2 | 09 July 2020 |
| | | MD | 3259253 | T2 | 30 June 2020 |
| | | KR | 20170109678 | A | 29 September 2017 |
| CN 1245490 A | 23 February 2000 | IS | 5099 | A | 29 June 1999 |
| | | US | 6433009 | B1 | 13 August 2002 |
| | | CA | 2279186 | C | 24 February 2004 |
| | | PL | 335052 | A1 | 27 March 2000 |
| | | CO | 4920230 | A1 | 29 May 2000 |
| | | AU | 5234098 | A | 18 August 1998 |
| | | TR | 9901816 | T2 | 22 November 1999 |
| | | ES | 2222426 | T3 | 01 February 2005 |
| | | NO | 993658 | L | 28 September 1999 |
| | | AT | 270285 | T | 15 July 2004 |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**
**Information on patent family members**

International application No.
**PCT/CN2021/109321**

| Patent document cited in search report | | | Publication date (day/month/year) | Patent family member(s) | | | Publication date (day/month/year) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | HR | P980045 | B1 | 31 October 2002 |
| | | | | AP | 9801190 | D0 | 31 March 1998 |
| | | | | DK | 0964849 | T3 | 25 August 2003 |
| | | | | EP | 0964849 | B1 | 04 June 2003 |
| | | | | DK | 1270565 | T3 | 04 October 2004 |
| | | | | CZ | 257599 | A3 | 13 September 2000 |
| | | | | NO | 993658 | A | 28 September 1999 |
| | | | | WO | 9832733 | A1 | 30 July 1998 |
| | | | | EA | 199900603 | A1 | 28 February 2000 |
| | | | | PA | 8444701 | A1 | 24 May 2000 |
| | | | | AR | 011093 | A1 | 02 August 2000 |
| | | | | AP | 9801190 | A0 | 31 March 1998 |
| | | | | TR | 199901816 | T2 | 22 November 1999 |
| | | | | US | 6166064 | A | 26 December 2000 |
| | | | | CZ | 9902575 | A3 | 13 September 2000 |
| | | | | KR | 20000070541 | A | 25 November 2000 |
| | | | | DZ | 2407 | A1 | 04 January 2003 |
| | | | | JP | 3573757 | B2 | 06 October 2004 |
| | | | | TW | 515788 | B | 01 January 2003 |
| | | | | EA | 001803 | B1 | 27 August 2001 |
| | | | | ID | 22223 | A | 16 September 1999 |
| | | | | SK | 283679 | B6 | 04 November 2003 |
| | | | | DE | 69729762 | T2 | 14 July 2005 |
| | | | | DE | 69722663 | T2 | 29 April 2004 |
| | | | | YU | 33799 | A | 18 March 2002 |
| | | | | PT | 964849 | T | 29 August 2003 |
| | | | | PT | 1270565 | T | 30 September 2004 |
| | | | | AT | 242208 | T | 15 June 2003 |
| | | | | ES | 2198598 | T3 | 01 February 2004 |
| | | | | HR | P980045 | A2 | 30 June 1999 |
| | | | | AP | 929 | A | 18 January 2001 |
| | | | | AU | 723895 | B2 | 07 September 2000 |
| | | | | PE | 57898 | A1 | 11 June 1999 |
| | | | | CZ | 293173 | B6 | 18 February 2004 |
| | | | | JP | 2000511200 | A | 29 August 2000 |
| | | | | ZA | 9800685 | A | 29 July 1999 |
| | | | | CN | 1127479 | C | 12 November 2003 |
| | | | | ZA | 98685 | B | 29 July 1999 |
| | | | | BG | 103597 | A | 29 February 2000 |
| WO | 2019034692 | A1 | 21 February 2019 | UY | 37848 | A | 29 March 2019 |
| | | | | EP | 3668842 | A1 | 24 June 2020 |
| | | | | TW | 201910317 | A | 16 March 2019 |
| | | | | US | 2021130329 | A1 | 06 May 2021 |
| WO | 2017184604 | A1 | 26 October 2017 | JP | 2019519598 | A | 11 July 2019 |
| | | | | EP | 3445749 | A1 | 27 February 2019 |
| | | | | US | 2019119241 | A1 | 25 April 2019 |
| | | | | AU | 2017253937 | A1 | 01 November 2018 |
| CN | 1076447 | A | 22 September 1993 | ZA | 9301645 | B | 08 September 1994 |
| | | | | AU | 4028995 | A | 15 February 1996 |
| | | | | IL | 104981 | D0 | 08 July 1993 |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**
**Information on patent family members**

International application No.
**PCT/CN2021/109321**

| Patent document cited in search report | Publication date (day/month/year) | Patent family member(s) | | | Publication date (day/month/year) |
|---|---|---|---|---|---|
| | | NZ | 247083 | A | 26 September 1995 |
| | | US | 5169860 | A | 08 December 1992 |
| | | EP | 0560554 | A2 | 15 September 1993 |
| | | EP | 0560554 | A3 | 19 January 1994 |
| | | AU | 3519893 | A | 16 September 1993 |
| | | AU | 662605 | B2 | 07 September 1995 |
| | | YU | 16893 | A | 24 July 1996 |
| | | CA | 2091207 | A1 | 14 September 1993 |
| | | NO | 930891 | D0 | 11 March 1993 |
| | | NO | 930891 | L | 14 September 1993 |
| | | KR | 930019655 | A | 18 October 1993 |
| | | CZ | 36893 | A3 | 13 April 1994 |
| | | MX | 9301296 | A | 01 October 1993 |
| | | ZA | 931645 | B | 08 September 1994 |
| | | BR | 9301137 | A | 28 September 1993 |
| | | JP | H0649052 | A | 22 February 1994 |
| | | HU | 9300688 | D0 | 28 May 1993 |
| | | HU | T63830 | A | 28 October 1993 |
| | | FI | 931085 | A0 | 11 March 1993 |
| | | FI | 931085 | A | 14 September 1993 |
| | | TW | 215083 | B | 21 October 1993 |

# 国际检索报告

国际申请号 PCT/CN2021/109321

A. 主题的分类

C07D 421/12(2006.01)i; C07D 421/14(2006.01)i; A61K 31/095(2006.01)i; A61P 29/00(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; A61P

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, CNTXT, WPI, EPODOC, CAPLUS(STN), REGISTRY(STN), CNKI: 结构式检索, 硒, 拮抗剂, 抑制剂, 炎症小体, selenium, NLRP3, inflammasome, MCC950, 210826-40-7

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)<br>摘要，权利要求1、17和36-37 | 1-16 |
| A | CN 1245490 A (辉瑞大药厂) 2000年 2月 23日 (2000-02-23)<br>权利要求1，说明书实施例1 | 1-16 |
| A | WO 2019034692 A1 (INFLAZOME LTD.) 2019年 2月 21日 (2019-02-21)<br>权利要求1、20 | 1-16 |
| A | WO 2017184604 A1 (IFM THERAPEUTICS INC.等) 2017年 10月 26日 (2017-10-26)<br>权利要求1-2、4-5和121-122 | 1-16 |
| A | CN 1076447 A (伊莱利利公司) 1993年 9月 22日 (1993-09-22)<br>权利要求1 | 1-16 |

☐ 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 | 国际检索报告邮寄日期 |
|---|---|
| 2021年 10月 11日 | 2021年 11月 1日 |
| ISA/CN的名称和邮寄地址<br>中国国家知识产权局(ISA/CN)<br>中国 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088<br>传真号 (86-10)62019451 | 受权官员<br>甘雨<br>电话号码 (86-10)53962246 |

# 国际检索报告
## 关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2021/109321

| 检索报告引用的专利文件 | | | 公布日<br>(年/月/日) | 同族专利 | | | 公布日<br>(年/月/日) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| CN | 107428696 | A | 2017年 12月 1日 | RU | 2739356 | C2 | 2020年 12月 23日 |
| | | | | HK | 1249501 | A1 | 2018年 11月 2日 |
| | | | | LT | 3259253 | T | 2020年 4月 27日 |
| | | | | ME | 03737 | B | 2021年 1月 20日 |
| | | | | ES | 2777626 | T3 | 2020年 8月 5日 |
| | | | | WO | 2016131098 | A8 | 2017年 3月 16日 |
| | | | | PE | 20180160 | A1 | 2018年 1月 18日 |
| | | | | EP | 3259253 | A4 | 2018年 7月 25日 |
| | | | | CL | 2019000060 | A1 | 2019年 5月 3日 |
| | | | | HR | P20200214 | T1 | 2020年 8月 7日 |
| | | | | RS | 60048 | B1 | 2020年 4月 30日 |
| | | | | EP | 3578547 | B1 | 2021年 5月 26日 |
| | | | | CA | 2975192 | A1 | 2016年 8月 25日 |
| | | | | SG | 10202002599X | A | 2020年 4月 29日 |
| | | | | SG | 112017066640 | A | 2017年 9月 28日 |
| | | | | EP | 3259253 | A1 | 2017年 12月 27日 |
| | | | | CL | 2017002097 | A1 | 2018年 4月 27日 |
| | | | | RU | 2017128287 | A | 2019年 3月 18日 |
| | | | | BR | 112017017610 | A2 | 2018年 5月 8日 |
| | | | | IL | 253661 | D0 | 2017年 9月 28日 |
| | | | | US | 2018044287 | A1 | 2018年 2月 15日 |
| | | | | SI | 3259253 | T1 | 2020年 7月 31日 |
| | | | | US | 2019359564 | A1 | 2019年 11月 28日 |
| | | | | AU | 2016222278 | A1 | 2017年 8月 10日 |
| | | | | DK | 3259253 | T3 | 2020年 4月 14日 |
| | | | | AU | 2020203464 | A1 | 2020年 6月 18日 |
| | | | | WO | 2016131098 | A1 | 2016年 8月 25日 |
| | | | | MA | 41553 | B1 | 2020年 4月 30日 |
| | | | | EP | 3578547 | A1 | 2019年 12月 11日 |
| | | | | MX | 2017010528 | A | 2018年 11月 12日 |
| | | | | US | 10538487 | B2 | 2020年 1月 21日 |
| | | | | JP | 2018510207 | A | 2018年 4月 12日 |
| | | | | EP | 3259253 | B1 | 2020年 1月 15日 |
| | | | | RU | 2017128287 | A3 | 2019年 8月 1日 |
| | | | | PT | 3259253 | T | 2020年 3月 11日 |
| | | | | IL | 273065 | D0 | 2020年 4月 30日 |
| | | | | PL | 3259253 | T3 | 2020年 9月 7日 |
| | | | | AU | 2016222278 | B2 | 2020年 7月 9日 |
| | | | | MD | 3259253 | T2 | 2020年 6月 30日 |
| | | | | KR | 20170109678 | A | 2017年 9月 29日 |
| CN | 1245490 | A | 2000年 2月 23日 | IS | 5099 | A | 1999年 6月 29日 |
| | | | | US | 6433009 | B1 | 2002年 8月 13日 |
| | | | | CA | 2279186 | C | 2004年 2月 24日 |
| | | | | PL | 335052 | A1 | 2000年 3月 27日 |
| | | | | CO | 4920230 | A1 | 2000年 5月 29日 |
| | | | | AU | 5234098 | A | 1998年 8月 18日 |
| | | | | TR | 9901816 | T2 | 1999年 11月 22日 |
| | | | | ES | 2222426 | T3 | 2005年 2月 1日 |
| | | | | NO | 993658 | L | 1999年 9月 28日 |
| | | | | AT | 270285 | T | 2004年 7月 15日 |

# 国际检索报告
## 关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2021/109321

| 检索报告引用的专利文件 | | | 公布日<br>(年/月/日) | 同族专利 | | | 公布日<br>(年/月/日) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | HR | P980045 | B1 | 2002年 10月 31日 |
| | | | | AP | 9801190 | D0 | 1998年 3月 31日 |
| | | | | DK | 0964849 | T3 | 2003年 8月 25日 |
| | | | | EP | 0964849 | B1 | 2003年 6月 4日 |
| | | | | DK | 1270565 | T3 | 2004年 10月 4日 |
| | | | | CZ | 257599 | A3 | 2000年 9月 13日 |
| | | | | NO | 993658 | A | 1999年 9月 28日 |
| | | | | WO | 9832733 | A1 | 1998年 7月 30日 |
| | | | | EA | 199900603 | A1 | 2000年 2月 28日 |
| | | | | PA | 8444701 | A1 | 2000年 5月 24日 |
| | | | | AR | 011093 | A1 | 2000年 8月 2日 |
| | | | | AP | 9801190 | A0 | 1998年 3月 31日 |
| | | | | TR | 199901816 | T2 | 1999年 11月 22日 |
| | | | | US | 6166064 | A | 2000年 12月 26日 |
| | | | | CZ | 9902575 | A3 | 2000年 9月 13日 |
| | | | | KR | 20000070541 | A | 2000年 11月 25日 |
| | | | | DZ | 2407 | A1 | 2003年 1月 4日 |
| | | | | JP | 3573757 | B2 | 2004年 10月 6日 |
| | | | | TW | 515788 | B | 2003年 1月 1日 |
| | | | | EA | 001803 | B1 | 2001年 8月 27日 |
| | | | | ID | 22223 | A | 1999年 9月 16日 |
| | | | | SK | 283679 | B6 | 2003年 11月 4日 |
| | | | | DE | 69729762 | T2 | 2005年 7月 14日 |
| | | | | DE | 69722663 | T2 | 2004年 4月 29日 |
| | | | | YU | 33799 | A | 2002年 3月 18日 |
| | | | | PT | 964849 | T | 2003年 8月 29日 |
| | | | | PT | 1270565 | T | 2004年 9月 30日 |
| | | | | AT | 242208 | T | 2003年 6月 15日 |
| | | | | ES | 2198598 | T3 | 2004年 2月 1日 |
| | | | | HR | P980045 | A2 | 1999年 6月 30日 |
| | | | | AP | 929 | A | 2001年 1月 18日 |
| | | | | AU | 723895 | B2 | 2000年 9月 7日 |
| | | | | PE | 57898 | A1 | 1999年 6月 11日 |
| | | | | CZ | 293173 | B6 | 2004年 2月 18日 |
| | | | | JP | 2000511200 | A | 2000年 8月 29日 |
| | | | | ZA | 9800685 | A | 1999年 7月 29日 |
| | | | | CN | 1127479 | C | 2003年 11月 12日 |
| | | | | ZA | 98685 | B | 1999年 7月 29日 |
| | | | | BG | 103597 | A | 2000年 2月 29日 |
| WO | 2019034692 | A1 | 2019年 2月 21日 | UY | 37848 | A | 2019年 3月 29日 |
| | | | | EP | 3668842 | A1 | 2020年 6月 24日 |
| | | | | TW | 201910317 | A | 2019年 3月 16日 |
| | | | | US | 2021130329 | A1 | 2021年 5月 6日 |
| WO | 2017184604 | A1 | 2017年 10月 26日 | JP | 2019519598 | A | 2019年 7月 11日 |
| | | | | EP | 3445749 | A1 | 2019年 2月 27日 |
| | | | | US | 2019119241 | A1 | 2019年 4月 25日 |
| | | | | AU | 2017253937 | A1 | 2018年 11月 1日 |
| CN | 1076447 | A | 1993年 9月 22日 | ZA | 9301645 | B | 1994年 9月 8日 |
| | | | | AU | 4028995 | A | 1996年 2月 15日 |
| | | | | IL | 104981 | D0 | 1993年 7月 8日 |

**国际检索报告**
**关于同族专利的信息**

国际申请号
PCT/CN2021/109321

| 检索报告引用的专利文件 | 公布日<br>(年/月/日) | 同族专利 | | | 公布日<br>(年/月/日) |
|---|---|---|---|---|---|
| | | NZ | 247083 | A | 1995年 9月 26日 |
| | | US | 5169860 | A | 1992年 12月 8日 |
| | | EP | 0560554 | A2 | 1993年 9月 15日 |
| | | EP | 0560554 | A3 | 1994年 1月 19日 |
| | | AU | 3519893 | A | 1993年 9月 16日 |
| | | AU | 662605 | B2 | 1995年 9月 7日 |
| | | YU | 16893 | A | 1996年 7月 24日 |
| | | CA | 2091207 | A1 | 1993年 9月 14日 |
| | | NO | 930891 | D0 | 1993年 3月 11日 |
| | | NO | 930891 | L | 1993年 9月 14日 |
| | | KR | 930019655 | A | 1993年 10月 18日 |
| | | CZ | 36893 | A3 | 1994年 4月 13日 |
| | | MX | 9301296 | A | 1993年 10月 1日 |
| | | ZA | 931645 | B | 1994年 9月 8日 |
| | | BR | 9301137 | A | 1993年 9月 28日 |
| | | JP | H0649052 | A | 1994年 2月 22日 |
| | | HU | 9300688 | D0 | 1993年 5月 28日 |
| | | HU | T63830 | A | 1993年 10月 28日 |
| | | FI | 931085 | A0 | 1993年 3月 11日 |
| | | FI | 931085 | A | 1993年 9月 14日 |
| | | TW | 215083 | B | 1993年 10月 21日 |