



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 117858871 A

(43) 申请公布日 2024. 04. 09

(21) 申请号 202280057882.8

(22) 申请日 2022.08.25

(30) 优先权数据

202121038491 2021.08.25 IN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.02.23

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2022/057951 2022.08.25

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/026222 EN 2023.03.02

(71) 申请人 兹杜斯生命科学有限公司

地址 印度古吉拉特邦甘地讷格尔

(72) 发明人 萨米尔·阿加瓦尔

德文·V·帕尔马尔

穆库尔·贾因 拉吉夫·莎玛

比努·菲利普 哈利拉尔·帕特尔

阿比吉特·查特杰

卡西纳斯·维斯瓦纳坦

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理

有限责任公司 11204

专利代理师 王达佐 何可

(51) Int. Cl.

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 205/04 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

权利要求书6页 说明书30页

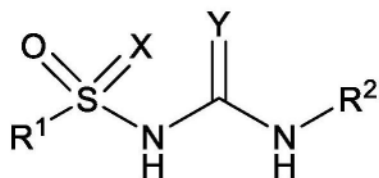
(54) 发明名称

用于神经炎性病症的治疗

(57) 摘要

本发明涉及用于治疗脑部精神疾病的治疗性化合物的开发。具体地,本发明提供了NLRP3抑制剂或其药学上可接受的盐或可用于治疗神经炎性病症或神经变性病症疾病的合适的组合物。这些严重的和持久的病包括颅脑损伤(TBI)、肌萎缩侧索硬化(ALS)、阿尔茨海默病(AD)、帕金森病(PD)、多发性硬化(MS)、亨廷顿病和其它相关形式的病症。

1. 用于治疗神经炎性病症或神经变性病症疾病的方法,其包括施用式(I)化合物



式(I)

或其药学上可接受的盐

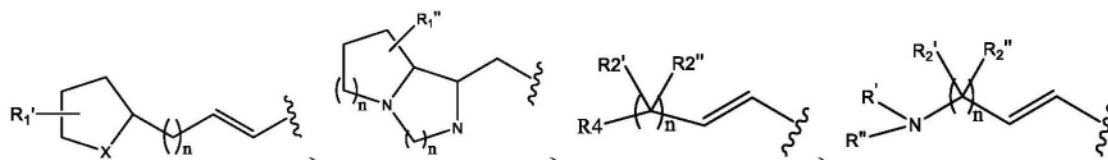
其中

X是O、NH或N-R³其中R³在每次出现时独立地选自氢,羟基,卤素,硝基,氰基,卤代烷基,任选取代的选自以下的基团:(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷氧基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₁₀)烯基、(C₂-C₁₀)炔基、SO₂(C₁-C₆)烷基、硫醇基、硫代烷基、硫代烷氧基、SO(C₁-C₆)烷基、苄基、芳基、杂芳基、杂环基;

Y是O、S;

R¹在每次出现时独立地选自氢,卤素,卤代烷基,氰基,任选取代的选自以下的基团:(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)卤代烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₃-C₇)环烷基、(C₁-C₆)烷基SO₂(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基N(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基N(C₃-C₇)环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、苄基、叔丁氧基羰基、NH(C₁-C₆)烷基、N((C₁-C₆)烷基)₂、NH(C₂-C₆)烯基、N((C₂-C₆)烯基)₂、-N-杂环基、N(C₁-C₆)烷基-杂环基、NR'R''、硫醇基、巯基烷基、SO₂(C₁-C₆)烷基、SO₂(C₃-C₇)环烷基、SO₂-芳基、SO₂-杂环基、(C₁-C₆)硫代烷基、(C₁-C₆)硫代烷氧基、(C₁-C₆)烷基SO₂NH₂、-CONH₂、-CO(C₁-C₆)烷基、-CO(C₁-C₆)卤代烷基、-CO-芳基、-CO-杂芳基、-CO-杂环基、4至7元杂环、7至14元双环杂环体系、任选地具有一个或多个杂原子的桥环或螺环体系;

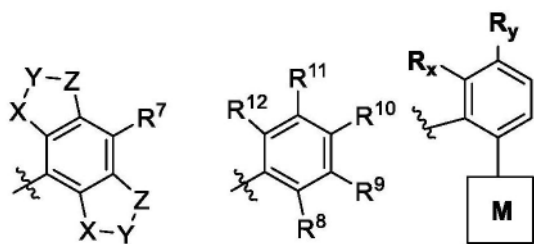
或者,R¹选自



n独立地选自整数0至3;

R', R'', R₁', R₁'', R₂' 和 R₂'' 中的每一个在每次出现时独立地选自氢,卤素,卤代烷基,氰基,任选取代的选自以下的基团:(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)卤代烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₃-C₇)环烷基、(C₁-C₆)烷基SO₂(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基N(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基N(C₃-C₇)环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、苄基、叔丁氧基羰基、硫醇基、巯基烷基、SO₂(C₁-C₆)烷基、SO₂(C₃-C₇)环烷基、SO₂-芳基、SO₂-杂环基、(C₁-C₆)硫代烷基、(C₁-C₆)硫代烷氧基、(C₁-C₆)烷基SO₂NH₂、-CONH₂、-CO(C₁-C₆)烷基、-CO(C₁-C₆)卤代烷基、-CO-芳基、-CO-杂芳基、-CO-杂环基、4至7元杂环、7至14元双环杂环体系、任选地具有一个或多个杂原子的桥环或螺环体系;在实施方案中,R' 和 R'' 任选地形成4至7元杂环体系,

R²选自以下环体系



其中X、Y、Z在每次出现时独立地表示C、N、S、SO₂和O,其可以被任选地取代;

R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹和R¹²中的每一个在每次出现时独立地选自氢,卤素,氰基,酰胺,磺酰胺,酰基,羟基,任选取代的选自以下的基团:(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)卤代烷基、(C₃-C₆)环烷基、(C₁-C₆)烷氧基、苄基、芳基、杂芳基、杂环基;在一个实施方案中,R⁸和R⁹、R⁹和R¹⁰、R¹⁰和R¹¹以及R¹¹和R¹²在可能的情况下各自可以一起形成含有0至2个选自N、O和S(O)_p的另外的杂原子的4至7元饱和或部分饱和的环;p=1至2,

R_x和R_y在每次出现时独立地选自氢、卤素、任选取代的选自(C₁-C₆)烷基的基团;或者,R_x和R_y可以一起形成4至7元杂环体系;

‘M’选自芳基、杂芳基、杂环基;并且其中当上述定义的基团中的任一个被取代时,其上的取代选自上述的那些或可以选自氢,羟基,氰基,卤代,卤代烷基,卤代烷氧基,烷硫基,任选取代的选自以下的基团:(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₃-C₁₀)环烷基、C₁-C₆烷氧基、芳基、杂环基、杂芳基、-COR₁₁、-CSR₁₁、C(O)OR₁₁、C(O)-R₁₁、-C(O)-NR₁₁R₁₂、-C(S)-NR₁₁R₁₂、-SO₂R₁₁基团,其中R₁₁和R₁₂中的每一个独立地选自氢,任选取代的选自以下的基团:(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₃-C₇)环烷基、芳基、杂芳基、杂环基基团。

2.如权利要求1所述的方法,其中神经炎性病症或神经变性病症疾病选自颅脑损伤(TBI)、肌萎缩侧索硬化(ALS)、阿尔茨海默病(AD)、帕金森病(PD)、多发性硬化(MS)、亨廷顿病和其它相关形式的病症。

3.如权利要求1和2所述的方法,其中神经炎性病症或神经变性病症疾病是帕金森病。

4.如权利要求1所述的方法,其中所述式(I)化合物选自:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

或以上任何化合物的药学上可接受的盐。

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

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

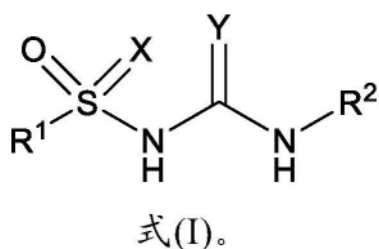
7. 如权利要求1所述的方法,其中式(I)化合物或其药学上可接受的盐与其它合适的治疗剂组合施用。

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

9. 如权利要求1或4所述的式(I)化合物在制备用于治疗神经炎性病症或神经变性病疾病药物的用途。

10. 如权利要求1或4所述的式(I)化合物的用途,其中所述化合物以选自1mg至500mg,优选地选自1mg至250mg,更优选地选自1mg至150mg的每日剂量范围施用。

11. 用于治疗神经炎性病症或神经变性病疾病疾病的包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物,其中式(I)化合物是



12. 如权利要求11所述的药物组合物,其中神经炎性病症或神经变性病疾病选自颅脑损伤(TBI)、肌萎缩侧索硬化(ALS)、阿尔茨海默病(AD)、帕金森病(PD)、多发性硬化(MS)、亨廷顿病和其它相关形式的病症。

13. 如权利要求11或12所述的药物组合物,其中神经炎性病症或神经变性病疾病是帕金森病。

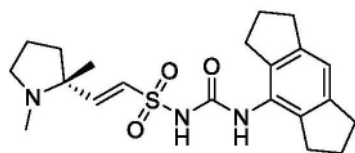
14. 如权利要求11所述的药物组合物,其中式(I)化合物或其药学上可接受的盐的治疗有效量选自1mg至500mg,优选地选自1mg至250mg,更优选地选自1mg至150mg。

15. 如权利要求11所述的药物组合物,其包含式(I)化合物和其它药学上可接受的赋形剂,并用于治疗神经炎性病症或神经变性病疾病。

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

17. 如权利要求11所述的药物组合物在制备用于治疗神经炎性病症或神经变性病疾病的药物中的用途。

18. 用于治疗神经炎性病症或神经变性病疾病的方法,其包括施用式(11)化合物



式 11

或其药学上可接受的盐。

19. 如权利要求18所述的方法,其中神经炎性病症或神经变性病疾病选自颅脑损伤(TBI)、肌萎缩侧索硬化(ALS)、阿尔茨海默病(AD)、帕金森病(PD)、多发性硬化(MS)、亨廷顿病和其它相关形式的病症。

20. 如权利要求18或19所述的方法,其中神经炎性病症或神经变性病疾病是帕金森

病。

21. 如权利要求18所述的方法,其中式(11)化合物或其药学上可接受的盐的治疗有效量选自1mg至500mg,优选地选自1mg至250mg,更优选地选自1mg至150mg。

22. 如权利要求18所述的方法,其中式(11)化合物或其药学上可接受的盐通过口服、局部或肠胃外施用途施用,优选通过口服施用途施用。

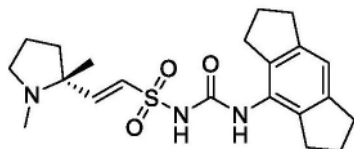
23. 如权利要求18所述的方法,其中式(11)化合物或其药学上可接受的盐与其它合适的治疗剂组合施用。

24. 如权利要求13所述的方法,其中式(11)化合物或其药学上可接受的盐以药物组合物的形式施用。

25. 如前述权利要求中任一项所述的式(11)化合物在制备用于治疗神经炎性病症或神经变性病症疾病的药物中的用途。

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

27. 用于治疗神经炎性病症或神经变性病症疾病的包含式(11)化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物,其中式(11)化合物是



式(11)。

28. 如权利要求27所述的药物组合物,其中神经炎性病症或神经变性病症疾病选自颅脑损伤(TBI)、肌萎缩侧索硬化(ALS)、阿尔茨海默病(AD)、帕金森病(PD)、多发性硬化(MS)、亨廷顿病和其它相关形式的病症。

29. 如权利要求27或28所述的药物组合物,其中神经炎性病症或神经变性病症疾病是帕金森病。

30. 如权利要求27所述的药物组合物,其中式(11)化合物或其药学上可接受的盐的治疗有效量选自1mg至500mg,优选地选自1mg至250mg,更优选地选自1mg至150mg。

31. 如权利要求27所述的药物组合物,其包含式(11)化合物和其它药学上可接受的赋形剂,并用于治疗神经炎性病症或神经变性病症疾病的。

32. 如权利要求27所述的药物组合物,其中式(11)化合物或其药学上可接受的盐与其它合适的治疗剂组合施用。

33. 如权利要求27所述的药物组合物在制备用于治疗神经炎性病症或神经变性病症疾病的药物中的用途。

34. 如权利要求31所述的药物组合物,其中其它药学上可接受的赋形剂选自稀释剂、载体、粘合剂、崩解剂、润滑剂和表面活性剂。

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

36. 如前述权利要求中任一项所述的药物组合物,其中载体选自乳糖、白糖、氯化钠、葡

葡萄糖、尿素、淀粉、碳酸钙和高岭土、结晶纤维素、硅酸及其合适的组合。

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

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

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

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

用于神经炎性病症的治疗

发明领域

[0001] 本发明涉及用于治疗脑部精神疾病的治疗性化合物的开发。具体地,本发明提供了NLRP3抑制剂或其药学上可接受的盐或可用于治疗神经炎性病症或神经变性病症疾病的合适的组合物。这些严重的和持久的病包括颅脑损伤(TBI)、肌萎缩侧索硬化(ALS)、阿尔茨海默病(AD)、帕金森病(PD)、多发性硬化(MS)、亨廷顿病和其它相关形式的病症。

[0002] 发明背景

[0003] 核苷酸结合寡聚化结构域(NOD)样受体家族,含pyrin结构域3(NLRP3或NALP3)炎症小体是粘膜白细胞介素(IL)-1 β 的主要来源,并且炎症小体大多受到炎症相关应激的多个方面的激活。NLRP3是一种感测外源性和内源性危险信号的细胞溶质模式识别受体(PRR)。NLRP3蛋白由三个结构域组成:富含亮氨酸的重复结构域(LRR)、含有半胱天冬酶激活和募集结构域(CARD)的NOD(NACHT)和pyrin结构域(PYD)。激活后,NLRP3经由PYD-PYD相互作用寡聚化并触发含有CARD的接头凋亡相关斑点样蛋白(ASC)的组装。ASC原纤维组装称为ASC斑点的大结构,并且募集半胱天冬酶-1前体,导致其自蛋白水解激活。激活的半胱天冬酶-1能够切割IL-1 β 前体和IL-18前体以产生炎性细胞因子IL-1 β 和IL-18(Guo等人,2015;Dinarello等人,2012)。

[0004] NLRP3炎症小体在不同类型的疾病中的参与为设计靶向NLRP3炎症小体的药物提供了新的途径。迄今为止,NLRP3相关疾病的临床治疗分别以IL-1 β 抗体或重组IL-1 β 受体拮抗剂(例如卡那单抗(Canakinumab)和阿那白滞素(anakinra))靶向IL-1 β 。此外,一些小分子化合物已经在体外显示出对NLRP3炎症小体激活的抗炎作用,包括MCC950、 β -羟基丁酸酯(BHB)、Bay 11-7082、二甲亚砜(DMSO)和I型干扰素。然而,这些抑制剂中的大多数是相对非特异性的并且具有低疗效。对于靶向IL-1 β 的抑制剂,应注意IL-1 β 分泌不是NLRP3炎症小体激活的唯一产物;相反,其它促炎细胞因子,包括高迁移率组蛋白1(HMGB1)和IL-18,可能参与这些疾病的发病机制。此外,IL-1 β 可以通过炎症小体非依赖性途径或其它炎症小体产生。因此,靶向IL-1 β 的抑制剂除了阻止NLRP3炎症小体本身的激活外的预料不到的免疫抑制作用。对NLRP3炎症小体特异的药理学抑制剂可能是治疗NLRP3相关疾病的最佳选择。(Yang等人,2019)。

[0005] 帕金森病(PD)是世界范围内最普遍的突触核蛋白病和第二种最常见的神经退行性疾病,影响约2%的60岁以上的人群(Nat.Rev.Dis.Primer 3,17013(2017))。

[0006] 炎症小体是作为环境和细胞应激的细胞内传感器起作用的多蛋白复合物(Nat.Rev.Neurosci.15,84-97(2014)。)。NLR家族含pyrin结构域3(NLRP3)炎症小体由NLRP3传感器、含有半胱天冬酶募集结构域的信号接头凋亡相关的斑点样蛋白(ASC)和半胱天冬酶-1蛋白酶组成。在细胞应激时,免疫细胞中NLRP3复合物的组装触发半胱天冬酶-1激活和半胱天冬酶-1介导的白细胞介素-1 β (IL-1 β)和IL-18的释放,由此引发炎症反应。在神经变性病况诸如阿尔茨海默病(AD)中,错误折叠的蛋白质聚集体的持续积累可以触发和维持炎症小体激活,从而驱动中枢神经系统(CNS)炎症和神经病理学(19)。最近在AD模型中的发现已经证明了小神经胶质细胞衍生的炎症小体组分例如ASC斑点可以交叉接种致病性淀

粉状蛋白原纤维 (20)。在患有PD的患者的脑中,炎症小体途径可能通过氧化应激和不溶性 α -突触核蛋白聚集体 (PLOS ONE 8,e55375 (2013)) 激活。

[0007] NLRP3炎症小体在啮齿类动物的PD样病理生理学中起关键作用,并且可能表示减轻PD中的神经毒性 α -突触核蛋白病理学和所导致的黑质纹状体多巴胺能神经元损失的可行治疗靶点 (Sci.Transl.Med.10,eaah4066 (2018))。

[0008] 先前证明,纳摩尔剂量的小分子NLRP3抑制剂MCC950消除了小鼠小神经胶质细胞中的原纤维 α -突触核蛋白介导的炎症小体激活和细胞外ASC释放。此外,在多种啮齿动物PD模型中口服施用MCC950抑制了炎症小体激活并且有效减轻运动缺陷、黑质纹状体多巴胺能退化和 α -突触核蛋白聚集体的积累。这些发现表明,小神经胶质NLRP3可能是神经炎症的持续来源,所述神经炎症可以驱动进行性多巴胺能神经病理学并突出NLRP3作为PD的疾病改善治疗的潜在靶点 (Sci.Transl.Med.10,eaah4066 (2018))。

[0009] MCC950在MWS的小鼠模型中抑制NLRP3激活。与健康对照相比,来自具有低外显率NLRP3变体 (Q703K和V198M) 的患者的外周血单核细胞 (PBMC) 已经显示出在炎症小体激活后增强的IL-1 β 水平。此外,已经显示了IL-1 β 的释放是NLRP3依赖性的,因为它被MCC950阻断 (Schuh等人,2019)。IL-1受体拮抗剂阿那白滞素通常用于控制综合征的症状,但是当治疗停止时患者复发。

[0010] 在1期和2期发展的不同阶段,存在靶向NLRP3炎症小体的各种试剂。(Freeman等人,2020)。诸如MCC950、CY-09、OLT1177、曲尼司特、冬凌草甲素、NT-0167的试剂显示出良好的治疗性质,因为它们直接靶向NLRP3本身,而不是在NLRP3炎症小体激活的上/下游的其他组分 (NEK7、ASC、半胱天冬酶-1或IL-1 β)。此外,这些抑制剂正在临床实践中使用或者正在II期临床试验中研究,已经显示出相对较高的安全性 (Yang等人,2019)。

[0011] 先天免疫细胞中的NLRP3被病原体相关分子模式和死亡相关分子模式激活。所得NLRP3炎症小体激活半胱天冬酶-1并且依次裂解并释放IL-1 β 和IL-18。NLRP3炎症小体抑制剂具有消除IL-1介导的神经变性病症 (包括帕金森病) 的潜能。

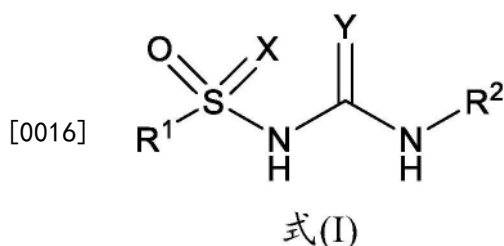
[0012] 所有目前的疗法都限于可注射的生物制剂,其通常具有有限的中枢神经系统 (CNS) 穿透,中枢神经系统 (CNS) 穿透在患有严重CNS疾病的NOMID患者中是特别重要的。因此,作为靶向IL-1生物制剂的替代品,对靶向性更强、优选小分子的化合物的临床需求仍未得到满足。

发明内容

[0013] 本发明提供了用于预防和治疗神经炎性病症或神经变性病症疾病如颅脑损伤 (TBI)、肌萎缩侧索硬化 (ALS)、阿尔茨海默病 (AD)、帕金森病 (PD)、多发性硬化 (MS)、亨廷顿病和其它相关形式的病症的式 (I) 的治疗性化合物及其药学上可接受的盐。

[0014] 本发明的实施方案

[0015] 在实施方案中,本发明提供适于治疗和预防神经炎性病症或神经变性病症疾病的式 (I) 的治疗性化合物



[0017] 这些严重的和持久的病包括颅脑损伤 (TBI)、肌萎缩侧索硬化 (ALS)、阿尔茨海默病 (AD)、帕金森病 (PD)、多发性硬化 (MS)、亨廷顿病和其它相关形式的病症。

[0018] 在实施方案中,本发明提供适于治疗神经炎性病症或神经变性病疾病如颅脑损伤 (TBI)、肌萎缩侧索硬化 (ALS)、阿尔茨海默病 (AD)、帕金森病 (PD)、多发性硬化 (MS)、亨廷顿病和其它相关形式的病症的式 (I) 化合物及其药学上可接受的盐。

[0019] 在另一个实施方案中,本发明提供适于治疗和预防神经炎性病症或神经变性病疾病如颅脑损伤 (TBI)、肌萎缩侧索硬化 (ALS)、阿尔茨海默病 (AD)、帕金森病 (PD)、多发性硬化 (MS)、亨廷顿病和其它相关形式的病症的单独或组合施用的式 (I) 的治疗性化合物及其药学上可接受的盐。

[0020] 在另一个实施方案中,本发明提供式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐用于治疗和预防神经炎性病症或神经变性病疾病如颅脑损伤 (TBI)、肌萎缩侧索硬化 (ALS)、阿尔茨海默病 (AD)、帕金森病 (PD)、多发性硬化 (MS)、亨廷顿病和其它相关形式的病症的用途。

[0021] 在另一个实施方案中,本发明提供使用式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物治疗神经炎性病症或神经变性病疾病如颅脑损伤 (TBI)、肌萎缩侧索硬化 (ALS)、阿尔茨海默病 (AD)、帕金森病 (PD)、多发性硬化 (MS)、亨廷顿病和其它相关形式的病症的方法。

[0022] 在另一个实施方案中,本发明提供用于治疗和预防神经炎性病症或神经变性病疾病如颅脑损伤 (TBI)、肌萎缩侧索硬化 (ALS)、阿尔茨海默病 (AD)、帕金森病 (PD)、多发性硬化 (MS)、亨廷顿病和其它相关形式的病症的包含式 (I) 化合物的合适的组合物或其合适的药物组合物。

具体实施方案

[0023] 定义:

[0024] 术语“治疗 (treatment)”或“治疗 (treat)”是指减缓、停止或延迟患者的疾病或临床症状的进展,如疾病、病症或病状的临床或诊断症状的减少或消除所证明的。

[0025] “患者”包括人和动物两者。“哺乳动物”意指人和其它哺乳动物。

[0026] 术语“预防”是指首先阻止对象患上病症或疾病。

[0027] “对象”是哺乳动物,优选人类,但也可以是需兽医治疗的动物,例如,伴侣动物 (例如,狗、猫等)、农场动物 (例如,牛、羊、猪、马等) 和实验室动物 (例如,大鼠、小鼠、豚鼠等)。

[0028] 如本文所用,“治疗”包括部分地或基本上实现以下结果中的一个或多个:部分地或完全地降低疾病、病症或综合征的程度。延迟、抑制或预防疾病、病症或综合征的进展包括例如延迟、抑制或预防神经炎性病症或神经变性病疾病如颅脑损伤 (TBI)、肌萎缩侧索

硬化 (ALS)、阿尔茨海默病 (AD)、帕金森病 (PD)、多发性硬化 (MS)、亨廷顿病和其它相关形式的病症的进展。

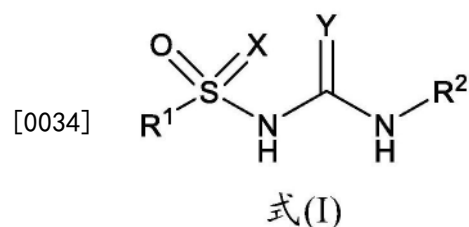
[0029] 本发明描述了治疗患有神经炎性病症或神经变性病症疾病如颅脑损伤 (TBI)、肌萎缩侧索硬化 (ALS)、阿尔茨海默病 (AD)、帕金森病 (PD)、多发性硬化 (MS)、亨廷顿病和其它相关形式的病症的对象的方法。

[0030] 在实施方案中,本发明提供适于治疗或预防神经炎性病症或神经变性病症疾病如颅脑损伤 (TBI)、肌萎缩侧索硬化 (ALS)、阿尔茨海默病 (AD)、帕金森病 (PD)、多发性硬化 (MS)、亨廷顿病和其它相关形式的病症的式 (I) 化合物及其药学上可接受的盐。

[0031] 在另一个实施方案中,本发明提供式 (I) 化合物或其合适的药物组合物用于治疗或预防神经炎性病症或神经变性病症疾病如颅脑损伤 (TBI)、肌萎缩侧索硬化 (ALS)、阿尔茨海默病 (AD)、帕金森病 (PD)、多发性硬化 (MS)、亨廷顿病和其它相关形式的病症的用途。

[0032] 在优选的实施方案中,神经炎性病症或神经变性病症疾病是帕金森病 (PD)。

[0033] 所述方法包括向对象施用有效量的根据式 (I) 的化合物,



[0035] 其互变异构形式、其立体异构体、其对映异构体、其代谢物、其氘类似物、其药学上可接受的盐和含有它们的药物组合物或其混合物,

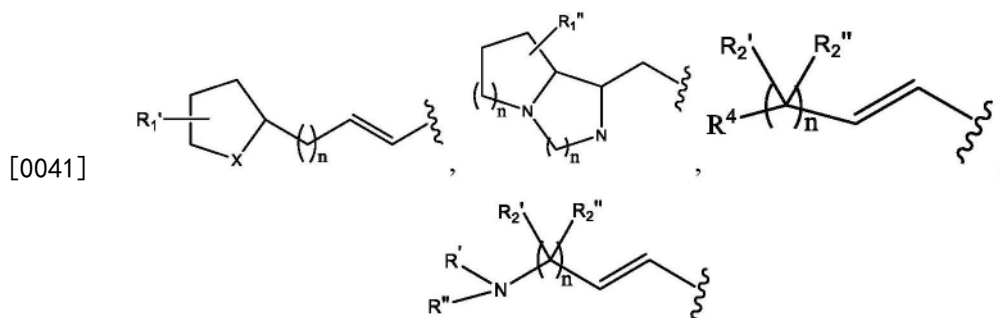
[0036] 其中

[0037] X是O、NH或N-R³其中R³在每次出现时独立地表示氢,羟基,卤素,硝基,氰基,卤代烷基,氨基,任选取代的选自以下的基团: (C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷氧基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₁₀) 烯基、(C₂-C₁₀) 炔基、SO₂ (C₁-C₆) 烷基、硫醇基、硫代烷基、硫代烷氧基、SO (C₁-C₆) 烷基、苄基、芳基、杂芳基、杂环基;

[0038] Y是O、S;

[0039] R¹在每次出现时独立地表示氢,卤素,卤代烷基,氰基,任选取代的选自以下的基团: (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₂-C₆) 炔基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₃-C₇) 环烷基、(C₁-C₆) 烷基SO₂ (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷基N (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷基N (C₃-C₇) 环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、苄基、叔丁氧基羰基、NH (C₁-C₆) 烷基、N (C₁-C₆) 烷基)₂、NH (C₂-C₆) 烯基、N (C₂-C₆) 烯基)₂、-N-杂环基、N (C₁-C₆) 烷基-杂环基、NR' R''、硫醇基、巯基烷基、SO₂ (C₁-C₆) 烷基、SO₂ (C₃-C₇) 环烷基、SO₂-芳基、SO₂-杂环基、(C₁-C₆) 硫代烷基、(C₁-C₆) 硫代烷氧基、(C₁-C₆) 烷基SO₂NH₂、-CONH₂、-CO (C₁-C₆) 烷基、-CO (C₁-C₆) 卤代烷基、-CO-芳基、-CO-杂芳基、-CO-杂环基、4至7元杂环、7至14元双环杂环体系、任选地具有一个或多个杂原子的桥环或螺环体系;

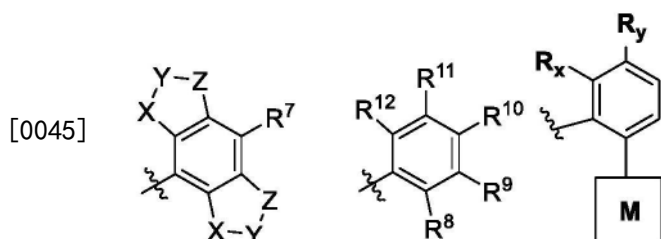
[0040] 在实施方案中,R¹表示:



[0042] n 独立地表示整数0至3;

[0043] R' 、 R'' 、 R_1' 、 R_1'' 、 R_2' 和 R_2'' 中的每一个在每次出现时独立地表示氢,卤素,卤代烷基,氰基,任选取代的选自以下的基团: (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_3-C_7) 环烷基、 (C_1-C_6) 烷基 SO_2 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基 N (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基 N (C_3-C_7) 环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、苄基、叔丁氧基羰基、硫醇基、巯基烷基、 SO_2 (C_1-C_6) 烷基、 SO_2 (C_3-C_7) 环烷基、 SO_2 -芳基、 SO_2 -杂环基、 (C_1-C_6) 硫代烷基、 (C_1-C_6) 硫代烷氧基、 (C_1-C_6) 烷基 SO_2NH_2 、 $-CONH_2$ 、 $-CO$ (C_1-C_6) 烷基、 $-CO$ (C_1-C_6) 卤代烷基、 $-CO$ -芳基、 $-CO$ -杂芳基、 $-CO$ -杂环基、4至7元杂环、7至14元双环杂环体系、任选地具有一个或多个杂原子的桥环或螺环体系;在实施方案中, R' 和 R'' 任选地形成4至7元杂环体系;

[0044] R^2 选自以下环体系



[0046] 其中 X 、 Y 、 Z 在每次出现时独立地表示 C 、 N 、 S 、 SO_2 和 O ,其可以被任选地取代;

[0047] R^4 在每次出现时独立地表示氢,卤素,卤代烷基,氰基,任选取代的选自以下的基团: (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_3-C_7) 环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、苄基、双环杂环体系、取代的胺、硫醇基、巯基烷基、 (C_1-C_6) 硫代烷氧基基团;

[0048] R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 中的每一个在每次出现时独立地选自氢,卤素,氰基,酰胺,磺酰胺,酰基,羟基,任选取代的选自以下的基团: (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、苄基、芳基、杂芳基、杂环基;在一个实施方案中, R^8 和 R^9 、 R^9 和 R^{10} 、 R^{10} 和 R^{11} 以及 R^{11} 和 R^{12} 在可能的情况下各自可以一起形成含有0个至2个选自 N 、 O 和 S $(O)_p$ 的另外的杂原子的4至7元饱和的或部分饱和的环; $p=1$ 至2。

[0049] R_x 和 R_y 在每次出现时独立地选自氢、卤素、任选取代的选自 (C_1-C_6) 烷基的基团;或者, R_x 和 R_y 可以一起形成4至7元杂环体系;

[0050] 'M' 选自芳基、杂芳基、杂环基;

[0051] 当上述定义的基团中的任一个被取代时,其上的取代可选自上述的那些或可以选自氢,羟基,氰基,卤代,卤代烷基,卤代烷氧基,烷硫基,任选取代的选自以下的基团: (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 C_1-C_6 烷氧基、芳基、杂环基、杂芳基、 $-COR_{11}$ 、 $-CSR_{11}$ 、 $C(O)OR_{11}$ 、 $C(O)-R_{11}$ 、 $-C(O)-NR_{11}R_{12}$ 、 $-C(S)-NR_{11}R_{12}$ 、 $-SO_2R_{11}$ 基团,其中 R_{11} 和 R_{12} 中

的每一个独立地选自氢,任选取代的选自以下的基团: (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_3-C_7) 环烷基、芳基、杂芳基、杂环基基团;

[0052] 在优选实施方案中,以上描述的基团、基可以选自:

[0053] “烷基”以及具有前缀“烷”的其它基团,例如烷氧基和烷酰基,意指如技术人员所熟知的,其可进一步被氧原子取代的碳链,其可进一步是直链或支链的及其组合,除非碳链另有定义。烷基基团的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基等,在指定的碳原子数允许的情况下,例如 C_{3-10} ,术语烷基还包括环烷基,以及与环烷基结构组合的直链或支链烷基链的组合。当没有指定碳原子数时,意指 C_{1-6} 。取代的烷基包括被一个或多个选自以下的部分取代的烷基:卤代(例如,Cl、F、Br和I);卤代烷基(例如, CF_3 、2-Br-乙基、 CH_2F 、 CH_2Cl 、 CH_2CF_3 或 CF_2CF_3);羟基;氨基;羧酸酯;酰胺基;烷基氨基;芳基氨基;烷氧基;芳氧基;硝基;叠氮基;氰基;硫代;磺酸;硫酸酯;膦酸;磷酸酯和膦酸酯以及在“任选取代的”的定义下描述的那些。

[0054] “烯基”意指含有至少一个碳-碳双键的碳链,并且其可以是直链的或支链的或其组合,除非碳链另有定义。烯基的实例包括但不限于乙烯基、烯丙基、异丙烯基、己烯基、戊烯基、庚烯基、1-丙烯基、2-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基等,在指定的碳原子数允许的情况下,例如 C_{5-10} ,术语烯基还包括环烯基以及直链、支链和环状结构的组合。当没有指定碳原子数时,意指 C_{2-6} 。

[0055] “炔基”意指含有至少一个碳-碳叁键的碳链,并且其可以是直链的或支链的或其组合。炔基的实例包括乙炔基、炔丙基、3-甲基-1-戊炔基等。当没有指定碳原子数时,意指。

[0056] 单独使用或与其它基团组合使用的“硫代烷基”基团表示与式-SR' (硫及其氧化形式) (其中R' 表示氢、烷基或芳基基团) 的基团连接的如上所定义的烷基基团,例如硫代甲基、甲基硫代甲基、苯基硫代甲基等,其可以任选地被取代。

[0057] 如本文所用,“碳环”或“碳环残基”旨在意指任何稳定的单环或双环或三环,其中任一个可以是饱和的、部分不饱和的或芳香族的。此类碳环的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、金刚烷基、环辛基、[3.3.0] 二环辛烷、[4.3.0] 二环壬烷、[4.4.0] 二环癸烷(十氢化萘)、[2.2.2] 二环辛烷、茛基、苯基、萘基、茛满基、金刚烷基或四氢萘基(四氢化萘)。在更广泛的观点中,术语碳环旨在包括(在适用的情况下)表示环烷基、苯基以及其它饱和、部分饱和或芳香族的残基的基团;

[0058] 术语“环烷基”和“环烯基”是指任选取代的、饱和的和不饱和的单环、双环或三环碳基团。在适当的情况下,环烷基或环烯基基团可以具有指定的碳原子数,例如, C_3-C_6 环烷基或环烯基在其范围内包括具有3、4、5或6个碳原子的碳环基团。此类取代基的实例可选自环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基等。取代的环烷基或环烯基包括被一个或多个选自以下的部分取代:卤代(例如,Cl、F、Br和I);卤代烷基(例如, CF_3 、2-Br-乙基、 CH_2F 、 CH_2Cl 、 CH_2CF_3 或 CF_2CF_3);羟基;氨基;羧酸酯;酰胺基;烷基氨基;芳基氨基;烷氧基;芳氧基;硝基;叠氮基;氰基;硫代;磺酸;硫酸酯;膦酸;磷酸酯和膦酸酯以及在“任选取代的”的定义下描述的那些。

[0059] “烷氧基”是指指定碳原子数的直链或支链烷氧化物。

[0060] “芳基”意指含有碳环原子的单环或多环芳香族环体系。优选的芳基是单环或双环6至10元芳香族环体系。苯基和萘基是优选的芳基。

[0061] “杂环基”是指饱和的、部分饱和的或不饱和的芳族或非芳族的单环、双环或三环基团,其含有一个或多个选自氮、硫和氧的杂原子,进一步任选地包括硫的氧化形式,即SO₂。杂环基体系可以通过该基团的任何数目的碳原子或杂原子连接到另一部分,并且可以是饱和的和不饱和的。杂环的实例包括四氢呋喃(THF)、二氢呋喃、1,4-二氧六环、吗啉、1,4-二噻烷、哌嗪、哌啶、1,3-二氧戊环、咪唑啉、咪唑烷、吡咯烷、吡咯啉、四氢吡喃、二氢吡喃、氧硫杂环戊烷、二硫杂环戊烷、1,3-二氧六环、1,3-二噻烷、氧硫杂环己烷、硫代吗啉等。术语“杂环烷基”是指与如上文所定义的烷基基团连接的如上文所定义的杂环基团;

[0062] “杂芳基”意指含有至少一个选自O、S和N的环杂原子的芳香族或部分芳香族的杂环。因此,杂芳基包括与其它种类的环,例如芳基、环烷基和非芳香族的杂环稠合的杂芳基。杂芳基基团的实例包括:吡咯基、异噁唑基、异噻唑基、吡唑基、吡啶基、噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、噻唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、呋喃基、三嗪基、噻吩基、嘧啶基、苯并异噁唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、二氢苯并呋喃基、吲哚基、哒嗪基、吲唑基、异吲哚基、二氢苯并噻吩基、吲哚基、哒嗪基、吲唑基、异吲哚基、二氢苯并噻吩基、吲哚基、噻吩基、酞嗪基、喹唑啉基、茶啶基、咔唑基、苯并二氧戊环基、喹啉基、嘌呤基、呋喃基、异苣基呋喃基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、喹啉基、吲哚基、异喹啉基、二苯并呋喃基等。对于杂环基和杂芳基基团,包括含有形成1至3个环的3至15个碳原子的环和环体系。

[0063] 术语“卤代烷基”意指其中至少一个氢被卤素原子替代的烷基结构。在其中两个或更多个氢原子被卤素原子替代的某些实施方案中,卤素原子全部彼此相同。

[0064] “卤代烷氧基”基团选自与氧原子直接连接的如上文所定义的合适的卤代烷基,更优选选自氟甲氧基、氯甲氧基、氟乙氧基、氯乙氧基等的基团;

[0065] 在其中两个或更多个氢原子被卤素原子替代的某些其它实施方案中,卤素原子并非全部彼此相同。

[0066] “芳氧基烷基”意指被如本文所定义的芳氧基基团取代的烷基基团。

[0067] “芳氧基芳基”意指被如本文所定义的芳氧基基团取代的芳基基团。

[0068] “芳氧基杂芳基”意指被如本文所定义的芳氧基基团取代的杂芳基基团。

[0069] “卤代/卤素”是指氟、氯、溴、碘。通常优选氯和氟。

[0070] 在这些基团上的合适的基团和取代基可以选自在说明书中任何地方描述的那些。

[0071] 如本文所用的术语“取代的”意指指定原子上的任一个或多个氢被选择的指定基团替代,条件是不超过指定原子的正常化合价,并且取代产生稳定的化合物。如本文所用的术语“取代的”意指指定原子上的任一个或多个氢被选择的指定基团替代,条件是不超过指定原子的正常化合价,并且取代产生稳定的化合物。

[0072] “药物可接受的盐”是指所公开的化合物的衍生物,其中母体化合物通过制备其酸或碱盐而被修饰。药物可接受的盐的实例包括但不限于碱性残基的无机或有机酸盐。此类常规无毒盐包括但不限于衍生自无机酸和有机酸的那些盐,所述无机酸和有机酸选自1,2-乙二磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、2-羟基乙磺酸、乙酸、抗坏血酸、苯磺酸、苯甲酸、重碳酸、碳酸、柠檬酸、乙二胺四乙酸、乙二磺酸、乙磺酸、富马酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、谷氨酸、乙醇酸、乙醇肼酸(glycollyarsanilic)、己基间苯二甲酸(hexylresorcinic)、胍基乙酸、氢溴酸、盐酸、氢碘酸、羟基马来酸、羟基萘甲酸、羧乙基磺酸、乳酸、乳糖酸、-月桂基磺酸、马来酸、

苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、萘磺酸、硝酸、草酸、双羟萘酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、聚半乳糖醛酸、丙酸、水杨酸、硬脂酸、次乙酸、琥珀酸、氨基磺酸、对氨基苯磺酸、硫酸、鞣酸、酒石酸和甲苯磺酸。

[0073] 术语“任选的”或“任选地”意指随后描述的事件或情形可能发生或可能不发生,并且该描述包括该事件或情形发生的情况以及该事件或情形不发生的情况。例如,任选取代的烷基是指“烷基”或“取代的烷基”。此外,任选取代的基团包括未取代的基团。

[0074] 除非在说明书中另有说明,本文描述的结构还意指包括区别仅在于一个或多个同位素富集的原子存在的化合物。

[0075] 特别有用的化合物可以选自但不限于以下:

[0076] N'-氰基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺;

[0077] N'-氰基-4-氟-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-3-(2-羟基丙-2-基)苯磺酰亚胺酰胺;

[0078] N'-氰基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)呋喃-2-磺酰亚胺酰胺;

[0079] (E)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2-(噻唑-2-基)乙烯磺酰胺;

[0080] (E)-2-(1-乙基-1H-咪唑-2-基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)乙烯磺酰胺;

[0081] (E)-2-(1-乙基-4-甲基-1H-咪唑-2-基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)乙烯磺酰胺;

[0082] (R,E)-2-(1-乙基吡咯烷-2-基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-乙磺酰胺;

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

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

[0085] (S,E)-2-(1-乙基吡咯烷-2-基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-乙磺酰胺;

[0086] (R,E)-2-(1,2-二甲基吡咯烷-2-基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)乙烯-1-磺酰胺;

[0087] (S,E)-2-(1,2-二甲基吡咯烷-2-基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)乙烯-1-磺酰胺;

[0088] (S,E)-((2-(1,2-二甲基吡咯烷-2-基)乙烯基)磺酰基)((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)酰胺钠;

[0089] (R,E)-((2-(1,2-二甲基吡咯烷-2-基)乙烯基)磺酰基)((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)酰胺钾;

[0090] (R,E)-((2-(1,2-二甲基吡咯烷-2-基)乙烯基)磺酰基)((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)酰胺钠;

- [0091] (E)-N'-氰基-2-((S)-1,2-二甲基吡咯烷-2-基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)乙烯-1-磺酰亚胺酰胺;
- [0092] (E)-N'-氰基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2-((R)-1-甲基吡咯烷-2-基)乙烯-1-磺酰亚胺酰胺;
- [0093] (E)-N'-氰基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2-((R)-1-甲基吡咯烷-2-基)乙烯-1-磺酰亚胺酰胺;
- [0094] (E)-N'-氰基-2-((R)-1,2-二甲基吡咯烷-2-基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)乙烯-1-磺酰亚胺酰胺;
- [0095] N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1-((1S,8aR)-3,3,8a-三甲基八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-基)甲磺酰胺;
- [0096] N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1-((4S,8aS)-2,3,3,8a-四甲基八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-4-基)甲磺酰胺;
- [0097] (E)-3-(二甲基氨基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)丙-1-烯-1-磺酰胺;
- [0098] (E)-((3-(二甲基氨基)-3-甲基丁-1-烯-1-基)磺酰基)((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)酰胺钠;
- [0099] (S,E)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-甲基-1-(甲基-d)吡咯烷-2-基)乙烯-1-磺酰胺;
- [0100] (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-甲基-1-(甲基-d)吡咯烷-2-基)乙烯-1-磺酰胺
- [0101] (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2-(1-(甲基-d)吡咯烷-2-基)乙烯-1-磺酰胺;
- [0102] (E)-3-(双(甲基-d)氨基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-3-甲基丁-1-烯-1-磺酰胺;
- [0103] (R,E)-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)((2-(2-甲基-1-(甲基-d)吡咯烷-2-基)乙烯基)磺酰基)酰胺钠;
- [0104] N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1-((1S,8aR)-3,3,8a-三甲基-2-(甲基-d)八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-基)甲磺酰胺;
- [0105] (R,E)-2-(1,2-二甲基吡咯烷-2-基)-N-((1,2,3,5-四氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)乙烯-1-磺酰胺;
- [0106] (E)-2-((R)-1,2-二甲基吡咯烷-2-基)-N-((2-羟基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)乙烯-1-磺酰胺;
- [0107] (E)-2-((R)-1,2-二甲基吡咯烷-2-基)-N-((3-羟基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)乙烯-1-磺酰胺;
- [0108] (E)-2-((R)-1,2-二甲基吡咯烷-2-基)-N-((1-羟基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)乙烯-1-磺酰胺;
- [0109] 或以上任何化合物的药学上可接受的盐。
- [0110] 以下是在本发明化合物的制备的描述中使用的缩写列表:
- [0111] μg : 微克

- [0112] ^1H NMR: 质子核磁共振
- [0113] bs: 宽单峰
- [0114] CDCl_3 : 氘代氯仿
- [0115] CHCl_3 : 氯仿
- [0116] d: 双峰
- [0117] DAMP: 损伤相关分子模式;
- [0118] DBU: 1,8-二氮杂双环(5.4.0)十一碳-7-烯
- [0119] DCM: 二氯甲烷
- [0120] dd: 双重双峰
- [0121] DMAC: N,N-(二甲基乙酰胺)
- [0122] DMAP: 4-(二甲基氨基)吡啶
- [0123] DMF: N,N-二甲基甲酰胺
- [0124] DMSO: 二甲基亚砷
- [0125] dt: 双重三峰
- [0126] EDTA: 乙二胺四乙酸
- [0127] EtOAc: 乙酸乙酯
- [0128] EtOH: 乙醇
- [0129] HCl(g) : 氯化氢(气体)
- [0130] $\text{IL1}\beta$: 白细胞介素 1β
- [0131] K_2CO_3 : 碳酸钾
- [0132] m: 多重峰
- [0133] MeOH: 甲醇
- [0134] mmol: 毫摩尔
- [0135] MS: 质谱
- [0136] N_2 : 氮气
- [0137] Na_2CO_3 : 碳酸钠
- [0138] ng: 纳克
- [0139] NIS: N-碘琥珀酰亚胺
- [0140] PAMP: 病原体相关分子模式;
- [0141] PMA: 佛波醇12-肉豆蔻酸酯13-乙酸酯
- [0142] POCl_3 : 磷酰氯
- [0143] RM: 反应混合物
- [0144] r. t., RT: 室温
- [0145] s: 单峰
- [0146] t: 三峰
- [0147] td: 三重双峰
- [0148] THF: 四氢呋喃
- [0149] TLC: 薄层色谱
- [0150] TLR: Toll样受体。

[0151] TNF α :肿瘤坏死因子 α

[0152] 在一个实施方案中,本发明提供用于治疗和预防神经炎性病症或神经变性病症疾病如颅脑损伤(TBI)、肌萎缩侧索硬化(ALS)、阿尔茨海默病(AD)、帕金森病(PD)、多发性硬化(MS)、亨廷顿病和其它相关形式的病症的包含式(I)化合物的合适的组合物或其合适的药物组合物。

[0153] 术语“药物组合物”是指本文描述的NLRP3拮抗剂或其他化合物与其他化学组分(本文统称为“赋形剂”)的混合物,所述赋形剂例如载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、悬浮剂和/或增稠剂。药物组合物促进NLRP3拮抗剂或其它化合物对生物体的施用。本领域中存在施用化合物的多种技术,包括但不限于直肠施用、口服施用和静脉施用、气雾剂施用和胃肠外施用、眼部施用、肺部施用和局部施用。

[0154] 在实施方案中,本发明提供用于治疗和预防神经炎性病症或神经变性病症疾病的有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的,所述有效量可以选自1mg至500mg;优选地1mg至250mg并且更优选地1mg至150mg。

[0155] 在某些实施方案中,化合物以在每天提供约1mg至约150mg的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的量口服施用至对象。例如,在某些实施方案中,化合物以在每天提供约1mg至约25mg的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的量口服施用至对象。在某些实施方案中,化合物以在每天提供约25mg至约50mg的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的量口服施用至对象。在某些实施方案中,化合物以在每天提供约50mg至约75mg的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的量口服施用至对象。在某些实施方案中,化合物以在每天提供约75mg至约100mg的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的量口服施用至对象。在某些实施方案中,化合物以在每天提供约100mg至约125mg的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的量口服施用至对象。在某些实施方案中,化合物以在每天提供约125mg至约150mg的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的量口服施用至对象。在某些实施方案中,化合物以在每天提供约150mg至约175mg的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的量口服施用至对象。在某些实施方案中,化合物以在每天提供约175mg至约200mg的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的量口服施用至对象。在某些实施方案中,化合物以在每天提供约200mg至约225mg的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的量口服施用至对象。在某些实施方案中,化合物以在每天提供约225mg至约250mg的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的量口服施用至对象。

[0156] 在某些其它实施方案中,化合物以在每天提供约1mg至约25mg的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的量口服施用至对象。在某些实施方案中,化合物以在每天提供约1mg至约50mg的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的量口服施用至对象。在某些实施方案中,化合物以在每天提供约1mg至约75mg的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的量口服施用至对象。在某些实施方案中,化合物以在每天提供约1mg至约100mg的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的量口服施用至对象。在某些实施方案中,化合物以在每天提供约1mg至约125mg的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的量口服施用至对象。在某些实施方案中,化合物以在每天提供约1mg至约150mg的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的量口服施用至对象。在某些实施方案中,化合物以在每天提供约1mg至约175mg的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的量口服施用至对象。在某些实施方案中,化合物以在每天提供约1mg至约200mg的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的量口服施用至对象。在某些实施方案中,化

合物以在每天提供约1mg至约225mg的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的量口服施用至对象。在某些实施方案中,化合物以在每天提供约1mg至约250mg的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的量口服施用至对象。

[0157] 在实施方案中,本发明提供有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐可以通过口服、局部、肠胃外、静脉内或肌内给药途径施用。在优选的实施方案中,本发明提供有效量的式(I)或其药学上可接受的盐通过口服途径施用。

[0158] 式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可以每日、每周向对象提供,如由医师向有需要的人开处方。

[0159] 在另一个实施方案中,本发明提供治疗患有神经炎性病症或神经变性病症疾病的对象的方法,所述神经炎性病症或神经变性病症疾病例如是颅脑损伤(TBI)、肌萎缩侧索硬化(ALS)、阿尔茨海默病(AD)、帕金森病(PD)、多发性硬化(MS)、亨廷顿病和其它相关形式的病症,优选帕金森病(PD),所述方法包括用式(I)化合物或其药学上可接受的盐或含有它们的合适的药物组合物治疗需要这种治疗的患者。

[0160] 在实施方案中,本发明提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐与作为治疗神经炎性病症或神经变性病症疾病的治疗剂的其它合适的药剂的组合。

[0161] 在实施方案中,所使用的另外的治疗剂选自白介素-1 β 的抑制剂(例如利洛西普、卡那单抗和阿那白滞素);免疫抑制剂(例如,甲氨蝶呤、巯基嘌呤、环磷酰胺)、代谢紊乱药物、糖皮质激素、非甾体抗炎药、Gasdermin D抑制剂(例如,尼克罗磺酰胺);Cox-2特异性抑制剂、TNF- α 结合蛋白(例如,英夫利昔单抗、依那西普)、干扰素-13、干扰素、白介素-2、抗组胺剂、 β -激动剂、BTK抑制剂、抗胆碱(anticholinergics)、抗癌药;抗病毒药物,例如:瑞德西韦、洛匹那韦/利托那韦、法匹拉韦、莫诺拉韦、达菲;抗疟疾药,例如:氯喹、羟基氯喹;或其合适的药学上可接受的盐。与以下组合使用的其他实例:非酒精性脂肪性肝炎(NASH)和纤维化药物;抗癌药;抗生素,例如阿奇霉素;激素、芳香酶抑制剂、秋水仙碱、抗凝血剂、抗体、细胞因子、抗IL6药物;抗寄生虫药;疫苗;干扰素;药物偶联物;最初为SARS开发的药物(ACE2蛋白诱饵);静脉内维生素C;丝裂原激活蛋白激酶信号传导抑制剂(ex:Bay 43-9006);Syk抑制剂;mTOR抑制剂;抗体(利妥昔单抗(Rituxan));和BCR/ABL拮抗剂。

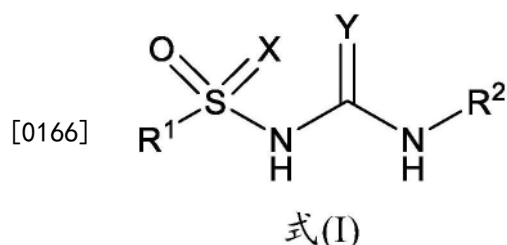
[0162] 本发明的式(I)化合物或其药学上可接受的盐可以进一步与一种或多种合适的药理学活性剂组合使用,所述药理学活性剂选自以下任何组合的治疗剂。MAO B抑制剂、司来吉兰(Zelapar)、雷沙吉兰(Azilect)、和沙芬酰胺(Xadago);儿茶酚O-甲基转移酶(COMT)抑制剂、恩他卡朋(Comtan)和阿片哌酮(Ongentys);苯托品(Cogentin)、苯海索、金刚烷胺;胆碱酯酶抑制剂、多奈哌齐(Aricept)、加兰他敏(Razadyne)和利斯的明(Exelon)、美金刚(Namenda)、阿达卡单抗(Aduhelm);利鲁唑(Riluzole)(Rilutek)、依达拉奉(Radicava);奥美珠单抗(Ocrevus)、泼尼松和甲基泼尼松龙;丁苯那嗪(Xenazine)和氘丁苯那嗪(Austedo)、氟哌啶醇(Haldol)和氟奋乃静、利培酮(Risperdal)、奥氮平(Zyprexa)和喹硫平(Seroquel)、左乙拉西坦(Keppra、Elepsia XR、Spritam)和氯硝西泮(Klonopin);西酞普兰(Celexa)、依他普仑(Lexapro)、氟西汀(Prozac、Sarafem)和舍曲林(Zoloft)、喹硫平(Seroquel)、利培酮(Risperdal)和奥氮平(Zyprexa)、双丙戊酸钠(Depakote)、卡马西平(Carbatrol、Epitol)和拉莫三嗪(Lamictal)。

[0163] 本发明的化合物和组合物还旨在与对患有沙粒病毒科病毒感染的患者提供的一

般护理一起使用,所述一般护理包括肠胃外流体(包括右旋糖盐水和林格氏乳酸盐)和营养、抗生素(包括甲硝唑和头孢菌素抗生素,例如头孢曲松和头孢呋辛)和/或抗真菌预防、解热镇痛药物、止吐药(例如甲氧氯普胺)和/或止泻药、维生素和矿物质补充剂(包括维生素C或/和K以及硫酸锌)、抗炎药(例如布洛芬)、止痛药物以及用于患者人群中其它常见疾病的药物,例如抗疟药(包括蒿甲醚和青蒿琥酯-苯茛醇组合疗法)、伤寒药(包括喹诺酮类抗生素,例如环丙沙星,大环内酯类抗生素,例如阿奇霉素、头孢菌素类抗生素,例如头孢曲松或氨基青霉素类,例如氨苄青霉素)、或志贺菌病。

[0164] 在另一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐以药物组合物的形式提供。

[0165] 在实施方案中,本发明提供了用于治疗神经炎性病症或神经变性病症疾病,例如颅脑损伤(TBI)、肌萎缩侧索硬化(ALS)、阿尔茨海默病(AD)、帕金森病(PD)、多发性硬化(MS)、亨廷顿病和其它相关形式的病症,优选帕金森病(PD)的包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物,其中式(I)化合物是



[0167] 在实施方案中,本发明提供用于治疗神经炎性病症或神经变性病症疾病如颅脑损伤(TBI)、肌萎缩侧索硬化(ALS)、阿尔茨海默病(AD)、帕金森病(PD)、多发性硬化(MS)、亨廷顿病和其它相关形式的病症,优选帕金森病(PD)的包含式(I)化合物和合适的药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0168] 药学上可接受的赋形剂可以选自稀释剂、载体、粘合剂、崩解剂、润滑剂、表面活性剂等中的至少一种。

[0169] 在实施方案中,本发明提供用于治疗神经炎性病症或神经变性病症疾病的包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物,其中式(I)化合物或其药学上可接受的盐的有效量可以选自1mg至500mg;优选地1mg至250mg并且更优选地1mg至150mg。

[0170] 在实施方案中,本发明提供包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可以通过口服、局部、肠胃外、静脉内或肌肉内施用途途施用。在优选的实施方案中,药物组合物可以通过口服施用途途施用。

[0171] 在本发明的另一个实施方案中,提供制备式(I)化合物或其药学上可接受的盐的稳定药物组合物的方法。

[0172] 可以通过本领域技术人员已知的技术通过干式混合、湿法造粒或干法造粒方法制备稳定的药物组合物。因此,例如,

[0173] 在湿法造粒工艺中,将药物与一种或多种药用赋形剂混合,并如前所述用合适的粘合溶液造粒,以形成湿颗粒,将湿颗粒干燥并任选地过筛。将干燥的颗粒与一种或多种其他地方描述的合适赋形剂混合,然后压缩成片剂或填充至胶囊中。

[0174] 在干式混合工艺中,将药物与所需的所有药用赋形剂混合。将共混物与一种或多

种其他地方描述的合适赋形剂混合,然后将最终共混物压制成片剂或填充至胶囊中。

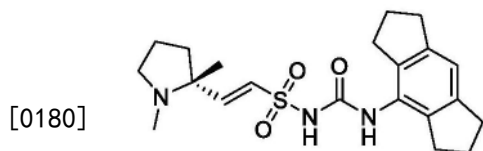
[0175] 在干法造粒工艺中,将药物与一种或多种药用赋形剂混合,并压缩成丸,并且使这些丸通过所需的筛。将过筛的颗粒与一种或多种其他地方描述的合适赋形剂混合,然后压缩成片剂或填充至胶囊中。

[0176] 在制剂中使用的一种或多种溶剂或媒介物选自水、丙酮、氯仿、二氯甲烷、乙醇、乙酸乙酯、甲醇、异丙醇及其组合和本领域普通技术人员已知的其它此类物质。

[0177] 本发明还公开了式(I)化合物或其合适的药物组合物用于治疗神经炎性或神经变性病病症疾病的用途,所述神经炎性或神经变性病病症疾病例如是颅脑损伤(TBI)、肌萎缩侧索硬化(ALS)、阿尔茨海默病(AD)、帕金森病(PD)、多发性硬化(MS)、亨廷顿病和其它相关形式的病症,优选帕金森病(PD)。

[0178] 在另一个实施方案中,本发明提供使用式(I)化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物治疗神经炎性病或神经变性病病症疾病的方法。在优选的实施方案中,提供了使用式(I)化合物或其药物组合物治疗神经炎性病或神经变性病病症疾病的方法。

[0179] 在优选的实施方案中,本发明提供了适于治疗神经炎性病或神经变性病病症疾病的式(11)化合物



式(11)

[0181] 或其药学上可接受的盐。这些严重的和持久的病包括颅脑损伤(TBI)、肌萎缩侧索硬化(ALS)、阿尔茨海默病(AD)、帕金森病(PD)、多发性硬化(MS)、亨廷顿病和其它相关形式的病症。

[0182] 在优选的实施方案中,神经炎性病或神经变性病病症疾病是帕金森病(PD)。

[0183] 在另一个优选的实施方案中,本发明提供式(11)化合物或其合适的药物组合物用于治疗神经炎性病或神经变性病病症疾病如颅脑损伤(TBI)、肌萎缩侧索硬化(ALS)、阿尔茨海默病(AD)、帕金森病(PD)、多发性硬化(MS)、亨廷顿病和其它相关形式的病症,优选帕金森病(PD)的用途。

[0184] 在另一个优选的实施方案中,本发明提供用于治疗神经炎性病或神经变性病病症疾病的有效量的式(11)化合物或其药学上可接受的盐,所述有效量可以选自1mg至500mg;优选地1mg至250mg并且更优选地1mg至150mg。

[0185] 在某些实施方案中,化合物以在每天提供约1mg至约250mg的式(11)化合物或其药学上可接受的盐的量口服施用至对象。例如,在某些实施方案中,化合物以在每天提供约1mg至约25mg的式(11)化合物或其药学上可接受的盐的量口服施用至对象。在某些实施方案中,化合物以在每天提供约25mg至约50mg的式(11)化合物或其药学上可接受的盐的量口服施用至对象。在某些实施方案中,化合物以在每天提供约50mg至约75mg的式(11)化合物或其药学上可接受的盐的量口服施用至对象。在某些实施方案中,化合物以在每天提供约75mg至约100mg的式(11)化合物或其药学上可接受的盐的量口服施用至对象。在某些实施方案中,化合物以在每天提供约100mg至约125mg的式(11)化合物或其药学上可接受的盐的

量口服施用至对象。在某些实施方案中,化合物以在每天提供约125mg至约150mg的式(11)化合物或其药学上可接受的盐的量口服施用至对象。在某些实施方案中,化合物以在每天提供约150mg至约175mg的式(11)化合物或其药学上可接受的盐的量口服施用至对象。在某些实施方案中,化合物以在每天提供约175mg至约200mg的式(11)化合物或其药学上可接受的盐的量口服施用至对象。在某些实施方案中,化合物以在每天提供约200mg至约225mg的式(11)化合物或其药学上可接受的盐的量口服施用至对象。在某些实施方案中,化合物以在每天提供约225mg至约250mg的式(11)化合物或其药学上可接受的盐的量口服施用至对象。

[0186] 在某些其它实施方案中,化合物以在每天提供约1mg至约25mg的式(11)化合物或其药学上可接受的盐的量口服施用至对象。在某些实施方案中,化合物以在每天提供约1mg至约50mg的式(11)化合物或其药学上可接受的盐的量口服施用至对象。在某些实施方案中,化合物以在每天提供约1mg至约75mg的式(11)化合物或其药学上可接受的盐的量口服施用至对象。在某些实施方案中,化合物以在每天提供约1mg至约100mg的式(11)化合物或其药学上可接受的盐的量口服施用至对象。在某些实施方案中,化合物以在每天提供约1mg至约125mg的式(11)化合物或其药学上可接受的盐的量口服施用至对象。在某些实施方案中,化合物以在每天提供约1mg至约150mg的式(11)化合物或其药学上可接受的盐的量口服施用至对象。在某些实施方案中,化合物以在每天提供约1mg至约175mg的式(11)化合物或其药学上可接受的盐的量口服施用至对象。在某些实施方案中,化合物以在每天提供约1mg至约200mg的式(11)化合物或其药学上可接受的盐的量口服施用至对象。在某些实施方案中,化合物以在每天提供约1mg至约225mg的式(11)化合物或其药学上可接受的盐的量口服施用至对象。在某些实施方案中,化合物以在每天提供约1mg至约250mg的式(11)化合物或其药学上可接受的盐的量口服施用至对象。

[0187] 在另一个优选的实施方案中,本发明提供有效量的式(11)化合物或其药学上可接受的盐可以通过口服、局部、肠胃外、静脉内或肌内给药途径施用。在优选的实施方案中,本发明提供有效量的式(11)或其药学上可接受的盐通过口服途径给药。

[0188] 式(11)的化合物或其药学上可接受的盐可以每日、每周向对象提供,如由医师向有需要的人处方的。

[0189] 在优选的实施方案中的一个,本发明提供式(11)化合物及其药学上可接受的盐与作为治疗神经炎性病症或神经变性病症疾病的治疗剂的其它合适的药剂的组合。

[0190] 其中其它合适的治疗剂可以选自白介素-1 β 的抑制剂(例如利洛西普、卡那单抗和阿那白滞素);免疫抑制剂(例如,甲氨蝶呤、巯基嘌呤、环磷酰胺)、代谢紊乱药物、糖皮质激素、非甾体抗炎药、Gasdermin D抑制剂(例如,尼克罗磺酰胺);Cox-2特异性抑制剂、TNF- α 结合蛋白(例如,英夫利昔单抗、依那西普)、干扰素-13、干扰素、白介素-2、抗组胺剂、 β -激动剂、BTK抑制剂、抗胆碱(anticholinergics)、抗癌药;抗病毒药物,例如:瑞德西韦、洛匹那韦/利托那韦、法匹拉韦、莫诺拉韦、达菲;抗疟疾药,例如:氯喹、羟基氯喹;或其合适的药学上可接受的盐。与以下组合使用的其他实例:非酒精性脂肪性肝炎(NASH)和纤维化药物;抗癌药;抗生素,例如阿奇霉素;激素、芳香酶抑制剂、秋水仙碱、抗凝血剂、抗体、细胞因子、抗IL6药物;抗寄生虫药;疫苗;干扰素;药物偶联物;最初为SARS开发的药物(ACE2蛋白诱饵);静脉内维生素C;丝裂原激活蛋白激酶信号传导抑制剂(ex:Bay 43-9006);Syk抑制剂;mTOR

抑制剂;抗体(利妥昔单抗(Rituxan));并且BCR/ABL拮抗剂也可以与式(11)的化合物组合,用于治疗神经炎性病症或神经变性病症疾病。

[0191] 本发明的式(11)化合物或其药学上可接受的盐可以进一步与一种或多种合适的药学活性剂组合使用,所述药学活性剂选自以下任何组合的治疗剂。MAO B抑制剂、司来吉兰(Zelapar)、雷沙吉兰(Azilect)、和沙芬酰胺(Xadago);儿茶酚O-甲基转移酶(COMT)抑制剂、恩他卡朋(Comtan)和阿片哌酮(Ongentys);苯托品(Cogentin)、苯海索、金刚烷胺;胆碱酯酶抑制剂、多奈哌齐(Aricept)、加兰他敏(Razadyne)和利斯的明(Exelon)、美金刚(Namenda)、阿达卡单抗(Aduhelm);利鲁唑(Riluzole)(Rilutek)、依达拉奉(Radicava);奥美珠单抗(Ocrevus)、泼尼松和甲基泼尼松龙;丁苯那嗪(Xenazine)和氘丁苯那嗪(Austedo)、氟哌啶醇(Haldol)和氟奋乃静、利培酮(Risperdal)、奥氮平(Zyprexa)和喹硫平(Seroquel)、左乙拉西坦(Keppra、Elepsia XR、Spritam)和氯硝西泮(Klonopin);西酞普兰(Celexa)、依他普仑(Lexapro)、氟西汀(Prozac、Sarafem)和舍曲林(Zoloft)、喹硫平(Seroquel)、利培酮(Risperdal)和奥氮平(Zyprexa)、双丙戊酸钠(Depakote)、卡马西平(Carbatrol、Epitol)和拉莫三嗪(Lamictal)。

[0192] 本发明的式(11)化合物和其组合物还旨在与对患有沙粒病毒科病毒感染的患者提供的一般护理一起使用,所述一般护理包括肠胃外流体(包括右旋糖盐水和林格氏乳酸盐)和营养、抗生素(包括甲硝唑和头孢菌素抗生素,例如头孢曲松和头孢呋辛)和/或抗真菌预防、解热镇痛药物、止吐药(例如甲氧氯普胺)和/或止泻药、维生素和矿物质补充剂(包括维生素C或/和K以及硫酸锌)、抗炎药(例如布洛芬)、止痛药物以及用于患者人群中其它常见疾病的药物,例如抗疟药(包括蒿甲醚和青蒿琥酯-苯茛醇组合疗法)、伤寒药(包括喹诺酮类抗生素,例如环丙沙星,大环内酯类抗生素,例如阿奇霉素、头孢菌素类抗生素,例如头孢曲松或氨基青霉素类,例如氨苄青霉素)、或志贺菌病。

[0193] 在优选的实施方案中,本发明提供用于治疗神经炎性病症或神经变性病症疾病的包含式(11)化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。这些严重的和持久的病包括颅脑损伤(TBI)、肌萎缩侧索硬化(ALS)、阿尔茨海默病(AD)、帕金森病(PD)、多发性硬化(MS)、亨廷顿病和其它相关形式的病症。

[0194] 在优选的实施方案中,神经炎性病症或神经变性病症疾病是帕金森病。

[0195] 在另一个优选的实施方案中,本发明提供用于治疗神经炎性病症或神经变性病症疾病的药物组合物,其包含式(11)的化合物和合适的药学上可接受的赋形剂。

[0196] 药学上可接受的赋形剂可以选自稀释剂、载体、粘合剂、崩解剂、润滑剂、表面活性剂等中的至少一种。

[0197] 在另一个实施方案中,本发明还公开了式(11)化合物或其合适的药物组合物用于治疗神经炎性或神经变性病症疾病的用途,所述神经炎性病症或神经变性病症疾病例如颅脑损伤(TBI)、肌萎缩侧索硬化(ALS)、阿尔茨海默病(AD)、帕金森病(PD)、多发性硬化(MS)、亨廷顿病和其它相关形式的病症,优选帕金森病。

[0198] 在另一个优选的实施方案中,本发明提供使用式(11)化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物治疗神经炎性病症或神经变性病症疾病的方法。在优选的实施方案中,提供使用式(11)化合物或其药物组合物治疗神经炎性病症或神经变性病症疾病的方法。

[0199] 在本发明的另一个优选的实施方案中,提供制备式(11)化合物的稳定药物组合物

的方法。

[0200] 可以通过本领域技术人员已知的技术通过干式混合、湿法造粒或干法造粒方法制备稳定的药物组合物。因此,例如,

[0201] 在湿法造粒工艺中,将药物与一种或多种药用赋形剂混合,并如前所述用合适的粘合溶液造粒,以形成湿颗粒,将湿颗粒干燥并任选地过筛。将干燥的颗粒与一种或多种其他地方描述的合适赋形剂混合,然后压缩成片剂或填充至胶囊中。

[0202] 在干式混合工艺中,将药物与所需的所有药用赋形剂混合。将共混物与一种或多种其他地方描述的合适赋形剂混合,然后将最终共混物压制成片剂或填充至胶囊中。

[0203] 在干法造粒工艺中,将药物与一种或多种药用赋形剂混合,并压缩成丸,并且使这些丸通过所需的筛。将过筛的颗粒与一种或多种其他地方描述的合适赋形剂混合,然后压缩成片剂或填充至胶囊中。

[0204] 在制剂中使用的一种或多种溶剂或媒介物选自水、丙酮、氯仿、二氯甲烷、乙醇、乙酸乙酯、甲醇、异丙醇及其组合和本领域普通技术人员已知的其它此类物质。

[0205] 在实施方案中,本发明中描述的药学上可接受的赋形剂选自稀释剂、载体、粘合剂、崩解剂、润滑剂、表面活性剂等中的至少一种。

[0206] 稀释剂包括但不限于乳糖一水合物、选自尤特奇 (Eudragit) 的聚甲基丙烯酸酯、氯化钾、磺丁基醚 β -环糊精、氯化钠和喷雾干燥的乳糖,其组合和本领域普通技术人员已知的其它此类材料。

[0207] 载体包括但不限于乳糖、白糖、氯化钠、葡萄糖、尿素、淀粉、碳酸钙和高岭土、结晶纤维素和硅酸,其组合和本领域普通技术人员已知的其它此类材料。

[0208] 粘合剂包括但不限于选自卡波普 (carbopol) 的卡波姆、结冷胶、阿拉伯树胶、氢化植物油,选自尤特奇的聚甲基丙烯酸酯、黄原胶、乳糖和玉米醇溶蛋白,其组合以及本领域普通技术人员已知的其它此类材料。

[0209] 崩解剂包括但不限于碳酸氢盐、甲壳素、结冷胶、波拉克林钾和多库酯钠,其组合和本领域普通技术人员已知的其它此类材料。

[0210] 使用的润滑剂包括但不限于山嵛酸甘油酯、氢化植物油、硬脂酰富马酸钠和肉豆蔻酸,其组合和本领域普通技术人员已知的其它此类材料。

[0211] 表面活性剂包括但不限于选自烷基聚葡萄糖苷、椰油酰胺DEA、椰油酰胺MBA、椰油酰胺TEA、癸基麦芽糖苷和辛基葡萄糖苷的非离子表面活性剂;选自花生酸 (arachnidan acid) 和花生四烯酸的阴离子表面活性剂;选自十六烷基三甲基溴化铵和氯化十六烷基吡啶的阳离子表面活性剂;其组合和本领域普通技术人员已知的其它此类材料。

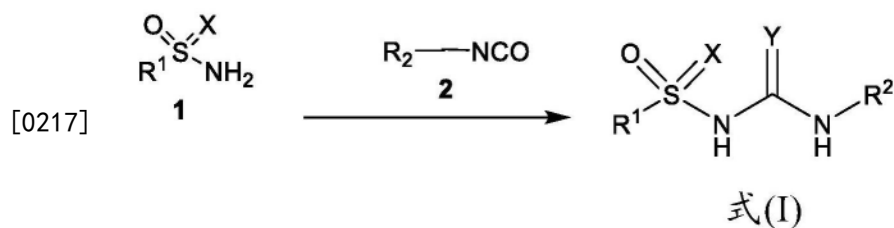
[0212] 用于制备的一般方法

[0213] 本发明的新化合物可以使用以下描述的反应和技术,以及有机合成领域技术人员已知的常规技术或本领域技术人员所理解的其变化形式来制备。

[0214] 反应可以在适于所用试剂和材料且适于受影响进行转化的溶剂中进行。优选的方法包括但不限于以下描述的那些方法,其中所有符号如前文所定义,除非以下另有定义。

[0215] 通式 (I) 的化合物可以如以下方案中所述连同在本领域技术人员的范围内适当的修改/变化来制备。

[0216] 方案1



[0218] 其中 R^1 、 R^2 、X和Y中的每一个如先前所定义。可以通过本领域技术人员熟悉的各种方法使用报道的步骤制备化合物1和化合物2。在合适的条件下,在碱(如氢化钠)和合适的溶剂的存在下,用异氰酸酯衍生物(2)处理化合物(1),得到式(I)的化合物。

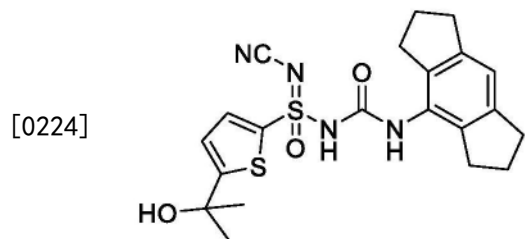
[0219] 进行如以上所述的方法步骤所需的具体反应条件、溶剂和其它参数都在本领域技术人员的能力范围内。

[0220] 通过描述实施本发明的优选方式的以下非限制性实施例进一步说明本发明。这些不以任何方式限制本发明的范围。

[0221] 实施例中给出的 ^1H NMR光谱数据(见下文)使用400MHz光谱仪(Bruker AVANCE-400)记录并以 δ 标度报告。除非另有说明,用于NMR的溶剂是 CDCl_3 ,使用TMS作为内标。

[0222] 实施例-1

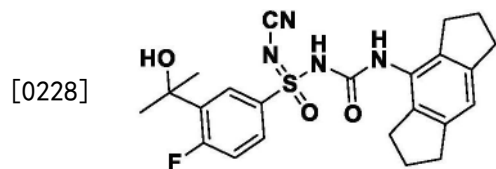
[0223] N' -氰基- N -((1,2,3,5,6,7-六氢- s -引达省-4-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺



[0225] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 7.95 (bs, 1H), 7.23 (d, J = 4.0Hz, 1H), 6.82 (d, J = 4.0Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 2.77 (t, J = 7.2Hz, 4H), 2.68-2.65 (m, 4H), 1.94 (qui, J = 7.2Hz, 4H), 1.49 (s, 6H); MS (ESI): m/z (%) = 445.10 (100%) ($M+H$) $^+$, 443.10 (100%) ($M-H$).

[0226] 实施例2

[0227] N' -氰基-4-氟- N -((1,2,3,5,6,7-六氢- s -引达省-4-基)氨基甲酰基)-3-(2-羟基丙-2-基)苯磺酰亚胺酰胺



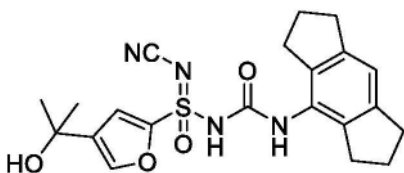
[0229] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ = 8.13 (dd, J = 2.4Hz, J = 7.6Hz, 1H), 8.00 (bs, 1H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 2.76-2.60 (m, 8H), 1.95-1.85 (m, 4H), 1.50 (s, 3H), 1.48 (s, 3H); MS (ESI): m/z (%) = 456.88 (100%) ($M+H$) $^+$.

[0230] 实施例-3

[0231] N' -氰基- N -((1,2,3,5,6,7-六氢- s -引达省-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-

基) 呋喃-2-磺酰亚胺酰胺

[0232]

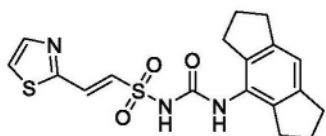


[0233] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 8.10 (bs, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 2.77 (t, J = 7.2Hz, 4H), 2.68 (t, J = 7.2Hz, 4H), 1.94 (qui, J = 7.2Hz, 4H), 1.38 (s, 6H); MS (ESI): m/z (%) = 429.20 (100%) ($M+H$) $^+$, 427.30 (100%) ($M-H$).

[0234] 实施例4

[0235] (E)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2-(噻唑-2-基)乙烯磺酰胺

[0236]

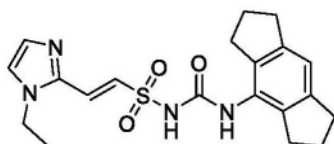


[0237] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , D2O-X): δ = 10.7 (br, s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.05 (d, J = 2.8Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.8Hz, 1H), 7.74 (d, J = 15.2Hz, 1H), 7.58 (d, J = 15.2Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 2.79 (t, J = 7.2Hz, 4H), 2.66 (t, J = 6.8Hz, 4H), 1.98-1.91 (m, 4H); MS (ESI): m/z (%) = 389.92 (100%) ($M+H$) $^+$, 411.90 (20%) ($M+Na$) $^+$.

[0238] 实施例5

[0239] (E)-2-(1-乙基-1H-咪唑-2-基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)乙烯磺酰胺

[0240]

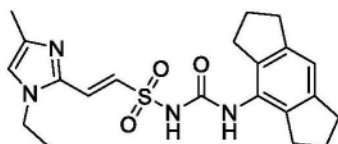


[0241] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ = 10.55 (bs, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.29 (d, J = 14.8Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.16 (q, J = 7.2Hz, 2H), 2.82-2.78 (m, 4H), 2.67-2.64 (m, 4H), 1.98-1.91 (m, 4H), 4.16 (t, J = 7.2Hz, 3H); MS (ESI): m/z (%) = 401.15 (100%) ($M+H$) $^+$, 423.15 (50%) ($M+Na$) $^+$.

[0242] 实施例6

[0243] (E)-2-(1-乙基-4-甲基-1H-咪唑-2-基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)乙烯磺酰胺

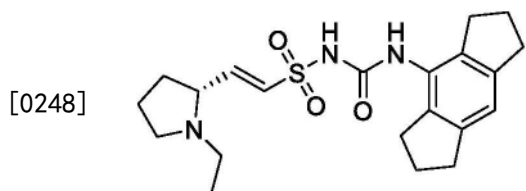
[0244]



[0245] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 10.55 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.36 (d, J = 14.8Hz, 1H), 7.21 (d, J = 14.8Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.08 (q, J = 7.2Hz, 2H), 2.80 (t, J = 7.2Hz, 4H), 2.66 (t, J = 7.2Hz, 4H), 2.12 (s, 3H), 1.98-1.91 (m, 4H), 1.27 (d, J = 7.2Hz, 3H); MS (ESI): m/z (%) = 415.18 (100%) ($M+H$) $^+$.

[0246] 实施例-7

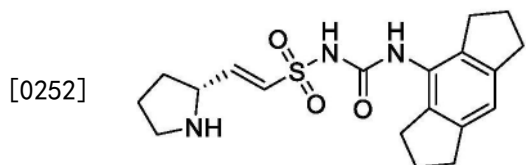
[0247] (R,E)-2-(1-乙基吡咯烷-2-基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-乙磺酰胺



[0249] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ =8.03 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.87 (d, J =14.8Hz, 1H), 6.60-6.54 (m, 1H), 3.27-3.16 (m, 3H), 2.80 (t, J =7.2Hz, 4H), 2.67 (t, J =7.2Hz, 4H), 2.35-2.33 (m, 2H), 2.09-1.94 (m, 6H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.03 (t, J =7.2Hz, 3H); MS (ESI): m/z (%) = 404.20 (100%) ($M+H$) $^+$.

[0250] 实施例-8

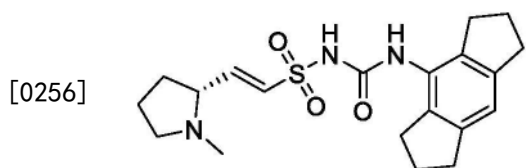
[0251] (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2-(吡咯烷-2-基)乙烯-1-磺酰胺



[0253] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ =9.71 (brs, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.95 (d, J =15.2Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.36 (dd, J =7.2Hz, J =15.2Hz, 1H), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.18-3.03 (m, 2H), 2.77 (t, J =7.2Hz, 4H), 2.70 (t, J =7.2Hz, 4H), 2.14-2.07 (m, 4H), 2.03-1.80 (m, 6H), 1.70-1.60 (m, 1H); MS (ESI): m/z (%) = 376.10 (100%) ($M+H$) $^+$, 374.05 (100%) ($M-1$).

[0254] 实施例-9

[0255] (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙烯-1-磺酰胺

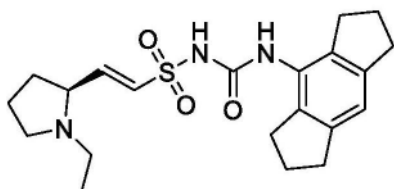


[0257] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ =10.53 (brs, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.84 (d, J =15.2Hz, 1H), 6.53 (dd, J =7.6Hz, J =15.2Hz, 1H), 3.13-3.04 (m, 1H), 3.05-2.92 (m, 1H), 2.80 (t, J =7.2Hz, 4H), 2.67 (t, J =7.2Hz, 4H), 2.33-2.28 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.05-1.91 (m, 5H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.59-1.54 (m, 1H); MS (ESI): m/z (%) = 390.17 (100%) ($M+H$) $^+$, 388.07 (30%) ($M-1$).

[0258] 实施例-10

[0259] (S,E)-2-(1-乙基吡咯烷-2-基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-乙磺酰胺

[0260]

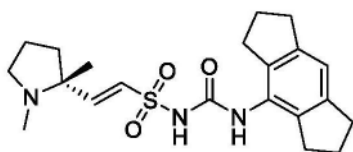


[0261] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ =8.03 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.87 (d, J =14.8Hz, 1H), 6.60-6.54 (m, 1H), 3.27-3.16 (m, 3H), 2.80 (t, J =7.2Hz, 4H), 2.67 (t, J =7.2Hz, 4H), 2.35-2.33 (m, 2H), 2.09-1.94 (m, 6H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.03 (t, J =7.2Hz, 3H); MS (ESI): m/z (%) = 404.20 (100%) ($M+H$) $^+$.

[0262] 实施例-11

[0263] (R,E)-2-((1,2-二甲基吡咯烷-2-基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)乙烯-1-磺酰胺

[0264]

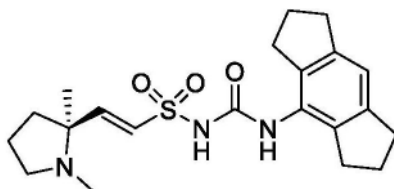


[0265] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ =8.04 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.74 (d, J =15.6Hz, 1H), 6.65 (d, J =15.2Hz, 1H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.80 (t, J =7.2Hz, 4H), 2.67 (t, J =7.2Hz, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.99-1.91 (m, 5H), 1.80-1.69 (m, 4H), 1.13 (s, 3H), MS (ESI): m/z (%) = 404.16 (100%) ($M+H$) $^+$.

[0266] 实施例-12

[0267] (S,E)-2-((1,2-二甲基吡咯烷-2-基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)乙烯-1-磺酰胺

[0268]

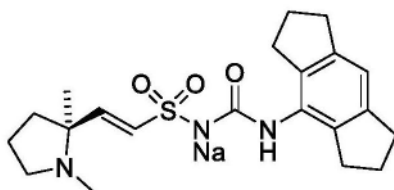


[0269] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ =8.04 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.73 (d, J =15.2Hz, 1H), 6.65 (d, J =15.2Hz, 1H), 2.80 (t, J =7.2Hz, 4H), 2.68 (t, J =7.2Hz, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.96 (m, 4H), 1.72 (m, 4H), 1.13 (s, 3H); MS (ESI): m/z (%) = 404.25 (100%) ($M+1$).

[0270] 实施例-13

[0271] (S,E)-((2-((1,2-二甲基吡咯烷-2-基)乙炔基)磺酰基)((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)酰胺钠

[0272]

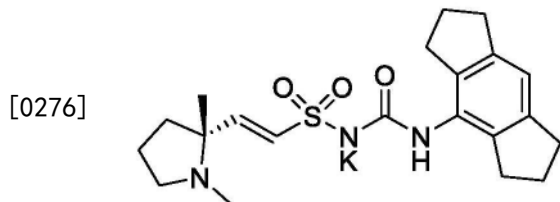


[0273] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ =7.33 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.56 (d, J =15.2Hz, 1H), 6.16 (d, J =16Hz, 1H), 2.76 (t, J =7.2Hz, 4H), 2.69 (t, J =7.2Hz, 4H), 2.62 (m, 1H), 2.08 (s,

3H), 1.90 (m, 4H), 1.72 (m, 4H), 1.60 (m, 3H), 1.01 (s, 3H); MS (ESI): m/z (%) = 404.20 (100%) (M+1).

[0274] 实施例-14

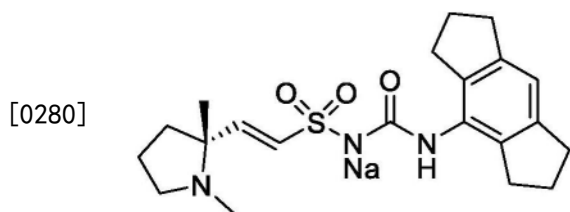
[0275] (R,E)-((2-(1,2-二甲基吡咯烷-2-基)乙烯基)磺酰基)((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)酰胺钾



[0277] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 7.33 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.58 (d, J = 15.6Hz, 1H), 6.18 (d, J = 15.6Hz, 1H), 2.77-2.72 (m, 5H), 2.69 (t, J = 7.2Hz, 4H), 2.64-2.58 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.90 (quin, J = 7.6Hz, 4H), 1.75-1.70 (m, 3H), 1.62-1.60 (m, 1H), 1.01 (s, 3H); MS (ESI): m/z (%) = 404.21 (100%) (M-K) $^+$.

[0278] 实施例-15

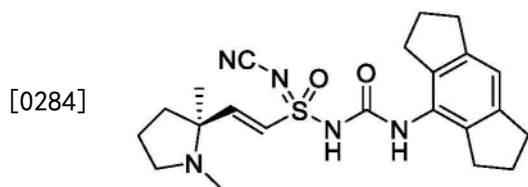
[0279] (R,E)-((2-(1,2-二甲基吡咯烷-2-基)乙烯基)磺酰基)((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)酰胺钠



[0281] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 7.36 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.57 (d, J = 15.6Hz, 1H), 6.19 (d, J = 15.6Hz, 1H), 2.76 (t, J = 7.2Hz, 5H), 2.69 (t, J = 7.2Hz, 4H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.91 (quin, J = 7.6Hz, 4H), 1.74-1.68 (m, 3H), 1.62-1.60 (m, 1H), 1.01 (s, 3H); MS (ESI): m/z (%) = 404.17 (100%) (M-Na) $^+$.

[0282] 实施例-16

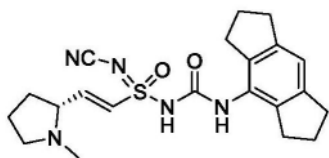
[0283] (E)-N'-氰基-2-((S)-1,2-二甲基吡咯烷-2-基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)乙烯-1-磺酰亚胺酰胺



[0285] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 9.94 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 6.97 (d, J = 16.0Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.56-6.48 (m, 1H), 3.58 (br s, 1H), 3.24-3.12 (m, 1H), 2.77 (t, J = 7.2Hz, 4H), 2.69 (t, J = 7.2Hz, 7H), 2.10-1.99 (m, 3H), 1.95-1.88 (m, 5H), 1.53-1.36 (m, 3H); ESI-Q-TOF-MS: m/z [M-HCl+H] $^+$ 计算值[C₂₂H₃₀N₅O₂S] $^+$: 428.2120; 实测值: 428.2052 实施例-17

[0286] (E)-N'-氰基-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2-((R)-1-甲基吡咯烷-2-基)乙烯-1-磺酰亚胺酰胺

[0287]

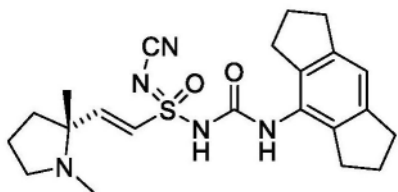


[0288] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 9.82 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.11-7.02 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.43-6.35 (m, 1H), 4.99 (br s, 1H), 3.62-3.61 (m, 1H), 3.09-3.07 (m, 1H), 2.77 (t, J = 7.2Hz, 7H), 2.70 (t, J = 7.2Hz, 4H), 2.33-2.27 (m, 1H), 2.1-1.88 (m, 7H); MS (TOF): m/z (%) = 414.1897 (100%) ($M+H$) $^+$, 412.1765 (100%) ($M-1$) $^-$.

[0289] 实施例-18

[0290] (E)-N'-氰基-2-((R)-1,2-二甲基吡咯烷-2-基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)乙烯-1-磺酰亚胺酰胺

[0291]

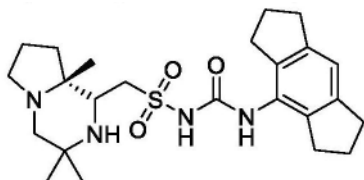


[0292] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 9.98 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.94-6.90 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.54-6.51 (m, 1H), 2.77 (t, J = 7.2Hz, 5H), 2.70 (t, J = 7.2Hz, 5H), 2.62 (br s, 3H), 1.99-1.90 (br s, 2H), 1.97-1.93 (m, 6H), 1.48-1.46 (m, 3H); MS (TOF): m/z (%) = 428.2097 (100%) ($M+H$) $^+$, 426.1941 (60%) ($M-1$) $^-$.

[0293] 实施例-19

[0294] N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1-((1S,8aR)-3,3,8a-三甲基八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-基)甲磺酰胺

[0295]

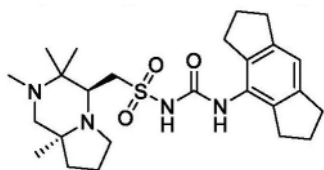


[0296] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 7.92 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.42-3.26 (m, 5H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.89-2.80 (m, 1H), 2.89-2.80 (m, 1H), 2.77 (t, J = 7.2Hz, 4H), 2.73-2.67 (m, 4H), 2.58-2.44 (m, 1H), 2.38-2.33 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 4H), 1.69-1.61 (m, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.78 (s, 3H); MS (TOF): m/z (%) = 461.2537 (100%) ($M+H$) $^+$.

[0297] 实施例-20

[0298] N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1-((4S,8aS)-2,3,3,8a-四甲基八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-4-基)甲磺酰胺

[0299]

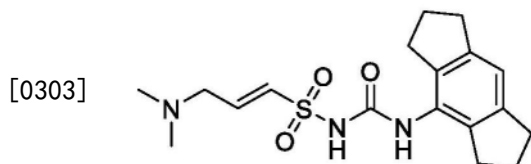


[0300] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 8.03 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.52-3.48 (m, 2H), 3.18-3.09 (m, 1H), 3.09-3.01 (m, 1H), 3.00-2.88 (m, 1H), 2.81 (t, J = 7.2Hz, 4H), 2.70 (t, J =

7.2Hz, 4H), 2.36-2.33 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.01-1.93 (m, 4H), 1.76-1.69 (m, 1H), 1.67-1.54 (m, 3H), 1.01-1.04 (m, 6H), 0.86 (s, 3H); MS (TOF): m/z (%) = 475.2709 (100%) ($M+H$)⁺, 473.2593 (20%) ($M-1$).

[0301] 实施例-21

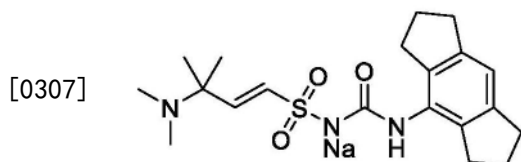
[0302] (E)-3-(二甲基氨基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)丙-1-烯-1-磺酰胺



[0304] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 10.22 (brs, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.86 (d, J = 15.2Hz, 1H), 6.62-6.55 (m, 1H), 3.27 (t, J = 6.0Hz, 2H), 2.79 (t, J = 7.2Hz, 4H), 2.67 (t, J = 7.2Hz, 4H), 2.30 (s, 6H), 1.99-1.91 (m, 4H); MS (ESI): m/z (%) = 364.1513 (100%) ($M+H$)⁺.

[0305] 实施例-22

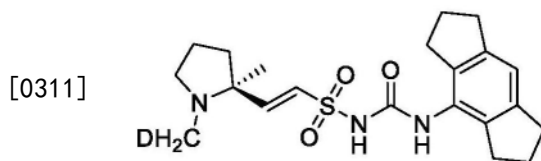
[0306] (E)-((3-(二甲基氨基)-3-甲基丁-1-烯-1-基)磺酰基)((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)酰胺钠



[0308] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 7.36 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.51 (d, J = 15.6Hz, 1H), 6.23 (d, J = 15.6Hz, 1H), 2.76 (t, J = 7.2Hz, 4H), 2.69 (t, J = 7.2Hz, 4H), 2.11 (s, 1H), 1.94-1.87 (m, 4H), 1.06 (s, 6H); MS (TOF): m/z (%) = 392.1987 (100%) ($M+H$)⁺, 390.1841 (20%) ($M-1$).

[0309] 实施例-23

[0310] (S,E)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-甲基-1-(甲基-d)吡咯烷-2-基)乙烯-1-磺酰胺

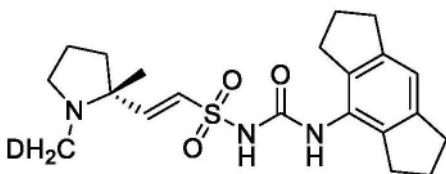


[0312] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 7.93 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.71 (d, J = 15.2Hz, 1H), 6.60 (d, J = 15.6Hz, 1H), 2.85-2.83 (m, 1H), 2.80 (t, J = 7.2Hz, 4H), 2.73-2.71 (m, 1H), 2.67 (t, J = 7.2Hz, 4H), 2.15 (s, 2H), 1.95 (quin, J = 7.2Hz, 4H), 1.81-1.69 (m, 4H), 1.10 (s, 3H). ESI-Q-TOF-MS: m/z 405.2268 (100%) [$M+H$]⁺, 403.1901 (100%) [$M-H$]⁻.

[0313] 实施例-24

[0314] (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-甲基-1-(甲基-d)吡咯烷-2-基)乙烯-1-磺酰胺

[0315]

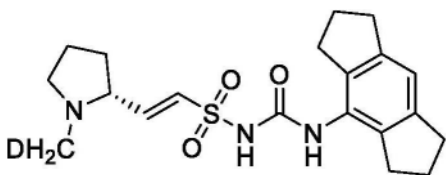


[0316] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ =7.94(s, 1H), 6.91(s, 1H), 6.72(d, J =15.2Hz, 1H), 6.61(d, J =15.2Hz, 1H), 2.88-2.83(m, 1H), 2.80(t, J =7.2Hz, 4H), 2.75-2.71(m, 1H), 2.67(t, J =7.2Hz, 4H), 2.15(s, 2H), 1.95(quin, J =7.2Hz, 4H), 1.82-1.69(m, 4H), 1.11(s, 3H), ESI-Q-TOF-MS: m/z 405.2104(100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 403.1915(100%) $[\text{M}-\text{H}]^-$.

[0317] 实施例-25

[0318] (R,E)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-2-(1-(甲基-d)吡咯烷-2-基)乙烯-1-磺酰胺

[0319]

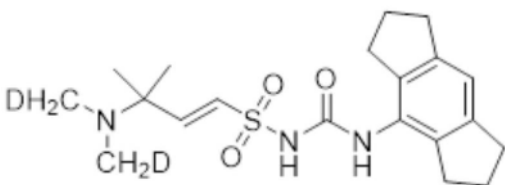


[0320] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ =10.5(br s, 1H), 7.99(s, 1H), 6.92(s, 1H), 6.86(d, J =15.2Hz, 1H), 6.56(dd, J_1 =7.6Hz, J_2 =15.2Hz, 1H), 3.12-3.06(m, 2H), 2.80(t, J =7.2Hz, 4H), 2.67(t, J =7.2Hz, 4H), 2.38-2.32(m, 1H), 2.25(s, 2H), 2.08-2.01(m, 1H), 1.95(quin, J =7.2Hz, 4H), 1.80-1.73(m, 2H), 1.63-1.54(m, 1H), ESI-Q-TOF-MS: m/z 391.1956(100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 389.1756(100%) $[\text{M}-\text{H}]^-$.

[0321] 实施例-26

[0322] (E)-3-(双(甲基-d)氨基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-3-甲基丁-1-烯-1-磺酰胺

[0323]

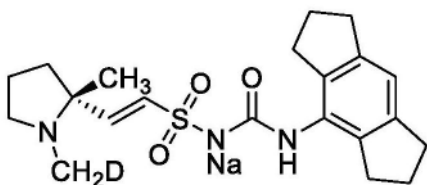


[0324] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ =7.87(s, 1H), 6.89(s, 1H), 6.73(d, J =15.2Hz, 1H), 6.61(d, J =15.2Hz, 1H), 2.79(t, J =7.6Hz, 4H), 2.67(t, J =7.2Hz, 4H), 2.30(s, 4H), 1.97-1.93(m, 4H), 1.21(s, 6H), ESI-Q-TOF-MS: m/z 394.2150(100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 392.1980(100%) $[\text{M}-\text{H}]^-$.

[0325] 实施例-27

[0326] (R,E)-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)((2-(2-甲基-1-(甲基-d)吡咯烷-2-基)乙烯基)磺酰基)酰胺钠

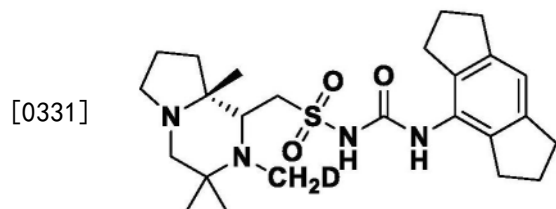
[0327]



[0328] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): $\delta=7.35$ (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.55 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 6.18 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 2.78 - 2.68 (m, 9H), 2.64 - 2.59 (m, 1H), 2.06 (s, 2H), 1.94 - 1.87 (m, 4H), 1.74 - 1.70 (m, 3H), 1.60 - 1.57 (m, 1H), 1.01 (s, 3H); MS (ESI): m/z (%) = 405.2101 (100%) ($M+H$) $^+$, 403.1921 (100%) ($M-1$) $^-$.

[0329] 实施例-28

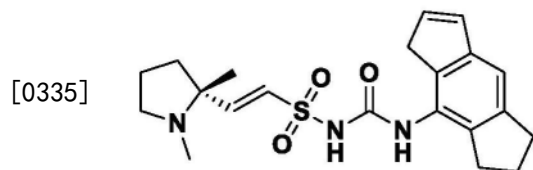
[0330] N-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)-1-((1S,8aR)-3,3,8a-三甲基-2-(甲基-d)八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-基)甲磺酰胺



[0332] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): $\delta=8.01$ (bs, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.98 - 2.50 (m, 10H), 2.45 - 2.09 (m, 5H), 1.99 - 1.91 (m, 4H), 1.81 - 1.65 (m, 4H), 1.10 (s, 6H), 0.8 (s, 3H); MS (TOF): m/z (%) = 476.2797 (100%) ($M+H$) $^+$; 474.2623 (100%) ($M-1$) $^-$.

[0333] 实施例-29

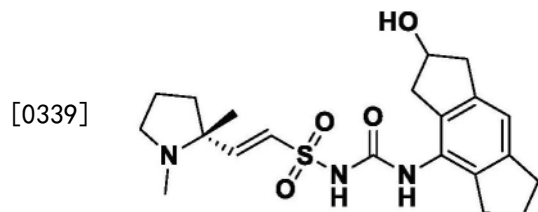
[0334] (R,E)-2-(1,2-二甲基吡咯烷-2-基)-N-((1,2,3,5-四氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)乙烯-1-磺酰胺



[0336] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): $\delta=8.27$ (bs, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.79 - 6.73 (m, 2H), 6.66 - 6.62 (m, 1H), 6.46 - 6.45 (m, 1H), 3.34 - 3.22 (m, 2H), 2.90 - 2.86 (m, 3H), 2.78 - 2.72 (m, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.03 - 1.96 (m, 2H), 1.88 - 1.73 (m, 4H), 1.15 (s, 3H); MS (TOF): m/z (%) = 402.25 (100%) ($M+H$) $^+$.

[0337] 实施例-30

[0338] (E)-2-((R)-1,2-二甲基吡咯烷-2-基)-N-((2-羟基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)乙烯-1-磺酰胺

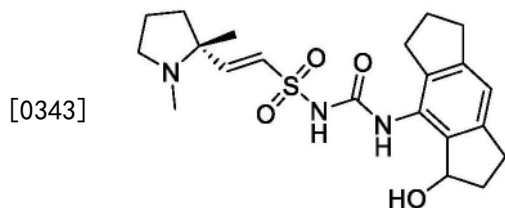


[0340] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): $\delta=10.5$ (bs, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.77 - 6.65 (m, 2H), 4.79 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 4.43 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 3.03 - 2.97 (m, 3H), 2.81 - 2.78 (m, 7H), 2.33 (s, 3H), 1.99 - 1.76 (m, 6H), 1.16 (s, 3H); MS (TOF): m/z (%) = 420.19 (100%) ($M+H$) $^+$.

[0341] 实施例-31

[0342] (E)-2-((R)-1,2-二甲基吡咯烷-2-基)-N-((3-羟基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达

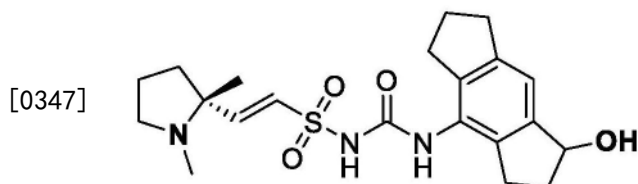
省-4-基)氨基甲酰基)乙烯-1-磺酰胺



[0344] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ =8.05 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.75 (t, J =15.2Hz, 1H), 6.60 (t, J =15.6Hz, 1H), 5.01 (t, J =3.2Hz, 1H), 3.18-2.89 (m, 2H), 2.87-2.67 (m, 3H), 2.68-2.60 (m, 2H), 2.32-2.19 (m, 4H), 2.07-1.93 (m, 2H), 1.90-1.79 (m, 6H), 1.17 (s, 3H); MS (TOF): m/z (%) = 420.1937 (50%) ($M+H$) $^+$, 418.1843 (5%) ($M-1$).

[0345] 实施例-32

[0346] (E)-2-((R)-1,2-二甲基吡咯烷-2-基)-N-((1-羟基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)乙烯-1-磺酰胺



[0348] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ =10.4 (br s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.75 (t, J =15.2Hz, 1H), 6.65 (t, J =15.6Hz, 1H), 5.13 (d, J =4.4Hz, 1H), 4.98 (d, J =3.6Hz, 1H), 2.88-2.79 (m, 3H), 2.77-2.60 (m, 4H), 2.56-2.54 (m, 1H), 2.30-2.24 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.84-1.67 (m, 5H), 1.13 (s, 3H); MS (TOF): m/z (%) = 420.1947 (100%) ($M+H$) $^+$, 418.1800 (20%) ($M-1$).

[0349] 生物活性:

[0350] 体外测定:

[0351] 用PMA (100ng/ml) 分化THP1单核细胞并在5%CO₂的存在下在37℃下孵育20小时。在96孔组织培养板的每孔中铺板 2×10^5 个分化细胞。使用500ng/ml脂多糖引发细胞,并在相同条件下孵育4小时。然后用各种浓度的化合物处理细胞30分钟,随后用5mM ATP处理1小时。收集上清液并通过IL-1 β (Mabtech Cat#3415-1H-20) 或TNF- α (Mabtech; Cat#3510-1H-20) 检测试剂盒分析。使用GraphPad Prism V7.0分析数据。构建剂量响应曲线 (DRC) 以通过使用非线性回归分析将细胞存活百分比数据拟合至GraphPad Prism来确定IC₅₀值。代表性化合物的体外IL-1 β 抑制活性 (IC₅₀) 列于表1中。

[0352] 表1:

[0353]	化合物	IL-1 β (IC ₅₀) (nM)
	实施例 1	4.8
	实施例 2	7.8
	实施例 3	3.3

[0354]

实施例 4	35
实施例 5	25
实施例 6	20
实施例 7	3.9
实施例 8	7.1
实施例-9	2.0
实施例-10	4.3
实施例-11	12
实施例-12	2.7
实施例 16	1.5
实施例 17	2.3
实施例 18	2.1
实施例 19	11
实施例 20	7.2
实施例 21	3.2
实施例 23	1.4
实施例 24	4.7
实施例-25	3.1

[0355] 体外MPTP诱导的小胶质细胞中的NLRP3-测定:使用成年小鼠脑进行该研究。用PBS洗涤脑并切成片,并且然后机械匀浆。然后将匀化的悬浮液用0.25%胰蛋白酶EDTA溶液在37℃下消化10分钟。然后将悬浮液通过细胞筛网过滤,在365g下在室温下离心5分钟。将沉淀重悬于RPMI完全培养基中,并在30%等渗Percoll储存液(SIP)上分层。将该梯度混合物在700g下在室温下离心10分钟。丢弃PBS与含有髓磷脂的30%percoll之间的界相。在聚-L-赖氨酸涂覆的96孔板中洗涤含有小胶质细胞和种子50000细胞/孔的沉淀细胞,并在37℃下在5%CO₂孵育箱中孵育过夜。过夜孵育后,添加测试化合物并进一步孵育1小时。然后,添加LPS(1μg/mL)并孵育4小时。随后,将20μM尼日利亚菌素添加至各孔中,并将板再次孵育1小时。1小时后,收集上清液,并通过小鼠R&D系统ELISA试剂盒(MLB00C)测量IL-1β分泌。

[0356]

小鼠小胶质细胞	IC ₅₀ (nM)
化合物11	43
MCC950	108

[0357] 结果:

[0358] 当用LPS引发并用尼日利亚菌素激活小胶质细胞时,通过分泌的IL-1β的增加观察

到NLRP3的显著诱导。测试化合物(本发明的化合物11和MCC950)均抑制炎症小体激活。与MCC950相比,本发明的化合物11显示出更好的活性,其相比于108nM的MCC950具有43nM的半最大抑制浓度。

[0359] 体内疗效研究:

[0360] 测试化合物在大鼠小鼠、口服施用途径中的体内功效的证明。

[0361] 动物:所有的动物实验在雌性大鼠和小鼠中进行,内部饲养。将动物分成每笼6只动物的组,饲养一周,以便使它们适应饲养所条件(25±4℃,60-65%相对湿度,12:12h光:暗循环,在7.30am开始光照)。所有的动物实验根据“Zydus Research Center animal ethical committee”批准后的国际有效指南进行。

[0362] 体内LPS和ATP诱导的IL-1β测定:

[0363] 雌性C57小鼠(6-8周)接受50μg/小鼠的在PBS中的脂多糖(LPS)的腹膜内注射。立即用测试化合物或媒介物处理动物。在LPS注射2小时后,经由腹膜内途径向动物施用12.5mg/小鼠溶于PBS的ATP。在ATP注射30分钟后,收集血清用于通过ELISA的IL-1β评估。

[0364] 血浆和脑组织中的药代动力学分析:研究的目的是研究单次口服施用试验化合物至C57小鼠后试验化合物的脑分布。在雄性或雌性C57小鼠中进行研究(每个时间点n=4)。在整个研究阶段,动物自由进食和饮水。在纯化水中的1% v/v Tween®80、99% v/v 0.5% 甲基纤维素中制备制剂。动物通过口服管饲以10.0mL/kg的剂量体积接受30mg/kg剂量的测试化合物悬浮液制剂。制剂强度是3.0mg/mL。在不同的时间间隔收集总共6个血液和脑组织样品。在给药后,在特定时间点收集血液样品,并且然后为脑组织人性处死动物。在给药后0.25、0.5、1、2、4和8小时(n=4/时间点)收集血液和脑样品。在含有肝素钠(~20IU/mL血液)的管中,在轻度异氟烷麻醉下,从眶后丛进行血液取样,并放置于冰冷条件下。将血液样品在4000rpm下离心15分钟以获得血浆,并在-70±20℃下储存直至分析。血液取样后,立即在深度异氟烷麻醉下用4mL 1X PBS缓冲溶液灌注动物,然后收集脑组织。将收集的脑样品立即放置于冰上,然后在-70±20℃下储存直至均质化。使用Polytron组织匀浆器在磷酸盐缓冲盐水中匀浆脑组织样品,保持脑匀浆物密度0.2g/mL。使用单独开发的适于研究的LC-MS/MS测定分析血浆和脑组织匀浆样品的总测试化合物浓度和未结合的测试化合物浓度。对于总的测试化合物,校准范围在5至2000ng/mL内是线性的,对于未结合的测试化合物级分为0.2至200ng/mL。

实施例 11: C57 小鼠中的 PK 参数					
基质	Tmax (h)	未结合的 C _{max} (ng/mL 或 g)	未结合的 AUC _{last} (ng.h/mL 或 g)	未结合的 AUC _{inf} (ng.h/mL 或 g)	T _{1/2} (h)
脑	0.5	12.88	28.80 ^a	NC	1.24
血浆	0.25	191.9	290.53	296.29	1.42

[0365]

对于脑的 C_{max} 和 AUC 的单位分别是(ng/g)和(ng*h/g); NC, 未计算的; n=4; a. AUC_{all}

基质	Tmax (h)	总 C _{max} (ng/mL 或 g)	总 AUC _{last} (ng.h/mL 或 g)	总 AUC _{inf} (ng.h/mL 或 g)	T _{1/2} (h)
脑	0.5	453.84	1127.97	1166.38	1.6
血浆	0.5	38082.9	54682.47	56012.72	1.71

对于脑的 C_{max} 和 AUC 的单位分别是(ng/g)和(ng*h/g); n=4

[0366]

实施例 21: C57 小鼠中的 PK 参数					
基质	Tmax (h)	未结合的 C _{max} (ng/mL 或 g)	未结合的 AUC _{last} (ng.h/mL 或 g)	未结合的 AUC _{inf} (ng.h/mL 或 g)	T _{1/2} (h)
脑	0.5	79.79	188.47	192.72	1.46
血浆	0.5	1221.32	1784.31	1805.76	1.31
对于脑的 C _{max} 和 AUC 的单位分别是(ng/g)和(ng*h/g); n=4					
基质	Tmax (h)	总 C _{max} (ng/mL 或 g)	总 AUC _{last} (ng.h/mL 或 g)	总 AUC _{inf} (ng.h/mL 或 g)	T _{1/2} (h)
脑	0.5	372.79	848.024	877.64	1.63
血浆	0.5	39001.22	64731.66	65582.51	1.33
对于脑的 C _{max} 和 AUC 的单位分别是(ng/g)和(ng*h/g); n=4					

[0367] 2a期POC研究:

[0368] 在帕金森病患者中测试化合物(本发明的化合物11)的2a期POC研究。在本研究包括临床诊断的45至75岁帕金森病患者和改良巴分期小于3的患者。在本研究加入了约15名患有帕金森病的患者。以每日两次约25至75mg的剂量范围持续14天进行研究。在早餐前的早晨和晚餐前的晚上,从第1天至第13天,每天两次接受27剂量测试化合物(本发明的化合物11)的符合条件的患者。在第14天,在早餐前的早晨施用单剂量。

[0369] 在28天的筛查期内,符合条件的患者在第(-1)天进入临床单元。在第1天和第14天的第一次给药后12小时,患者继续进入临床单元进行安全性评估,以及药代动力学和药效学采样。在第2天、第4天、第7天、第10天、第14天、第15天和第21天(跟踪)将患者再次报告给该设施,用于安全性评估和药代动力学和药效动力学血液采样。

[0370] 本研究的主要目的是评价测试化合物(本发明的化合物11)在帕金森病患者中口服施用的安全性和耐受性。次要和探索性目的包括评价每天两次口服施用14天的测试化合物(本发明的化合物11)的药代动力学和药效学。在多个时间点收集血液样品用于药代动力学和药效学评估。在最后一次给药后2小时后收集脑脊液(CSF)以关联CSF和血浆中测试化合物(本发明的化合物11)的浓度。在确定的时间点测量血液中的探索性参数如 α -突触核蛋白水平、NLRP3、可溶性LAG-3、Toll相互作用蛋白和hs C反应蛋白。

[0371] 在AEs/SAEs的研究和记录期间的不同时间点,通过身体检查和神经学检查、生命体征、临床实验室测试和ECG来评价安全性。

[0372] 虽然本发明已经就其具体实施方案进行了描述,但某些修改和等同对于本领域技术人员而言是显而易见的,并且旨在包括在本发明的范围内。