



(10) 授权公告号 CN 116143753 B

(45) 授权公告日 2025. 07. 08

(21) 申请号 202211029642.5

(22) 申请日 2022.08.25

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 116143753 A

(43) 申请公布日 2023.05.23

(66) 本国优先权数据

202110990163.9 2021.08.26 CN

(73) 专利权人 瑞石生物医药有限公司

地址 201210 上海市浦东新区自由贸易试

验区祥科路298号1幢2楼201、203室

(72) 发明人 张立明 郝欣 王立新 吕玥

宋云鹏

(74) 专利代理机构 上海弼兴律师事务所 31283

专利代理师 王卫彬

(51) Int. Cl.

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 239/26 (2006.01)

C07D 231/14 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 19/06 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 111356680 A, 2020.06.30

CN 115504962 A, 2022.12.23

CN 116496255 A, 2023.07.28

CN 113164763 A, 2021.07.23

CN 110869352 A, 2020.03.06

审查员 肖宇彦

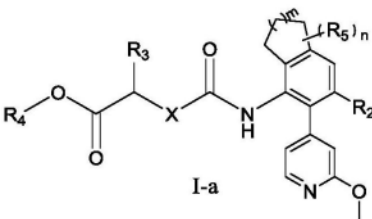
权利要求书1页 说明书21页

(54) 发明名称

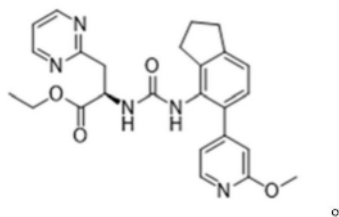
NLRP3抑制剂化合物

(57) 摘要

本公开涉及NLRP3抑制剂化合物。具体而言，本公开提供式I-a所示化合物或其可药用盐，该类化合物或其可药用盐具有NLRP3炎性体抑制活性，可用于治疗或预防NLRP3相关疾病。



1. 化合物或其可药用盐，



2. 一种药物组合物, 包括至少一种治疗有效量的如权利要求1所述的化合物或其可药用盐、以及药学上可接受的赋形剂。

3. 权利要求1所述的化合物或其可药用盐、或权利要求2所述的药物组合物在制备治疗与NLRP3活性相关的疾病的药物中的用途。

4. 根据权利要求3所述的用途, 其中所述的与NLRP3活性相关的疾病选自炎性体相关疾病、免疫性疾病和炎症性疾病。

5. 根据权利要求3所述的用途, 其中所述的与NLRP3活性相关的疾病选自自身免疫性疾病和自身炎症性疾病。

NLRP3抑制剂化合物

技术领域

[0001] 本公开涉及医药领域,具体涉及一种NLRP3抑制剂。

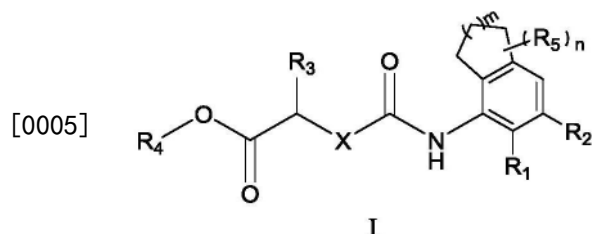
背景技术

[0002] NOD样受体蛋白3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 是一种蛋白编码基因,该蛋白属于核苷酸结合和寡聚化域样受体 (nucleotide-binding and oligomerization domain-like receptors, NLRs) 家族,也被称为“含脓素域蛋白3” (Inoue et al, Immunology, 2013, 139, 11-18)。该基因编码一种蛋白,该蛋白包含一个吡啶结构域,一个核苷酸结合位点结构域 (NBD) 和一个富含亮氨酸的重复 (LRR) 基序。通过响应无菌的炎性危险信号, NLRP3与衔接蛋白、凋亡相关斑点样蛋白 (ASC) 以及酶原-1相互作用,形成NLRP3炎性体。之后, NLRP3炎性体的激活导致炎性细胞因子IL-1 β 和IL-18的释放,而当NLRP3炎性体的激活失调时,则会驱动许多疾病的发生。

[0003] 研究表明, NLRP3炎性体的激活与多类疾病相关,包括: 炎性体相关疾病、免疫性疾病、炎症性疾病、自身免疫性疾病和自身炎症性疾病。因此,需要提供新的NLRP3炎性体通路抑制剂,来为上述疾病的治疗提供新的可选方式。

发明内容

[0004] 第一方面,本公开提供式I化合物或其可药用盐,



[0006] 其中, X选自O或NH;

[0007] R_1 选自氢、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基、烷基、环烷基、杂环烷基、元芳基、杂芳基、-O-烷基、-O-环烷基、-O-杂环烷基、-O-芳基、-O-杂芳基; 所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、-O-烷基、-O-环烷基、-O-杂环烷基、-O-芳基、-O-杂芳基任选被一个至多个 R_{1a} 所取代;

[0008] R_2 选自氢、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、-O-烷基、-O-环烷基、-O-杂环烷基、-O-芳基、-O-杂芳基; 所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、-O-烷基、-O-环烷基、-O-杂环烷基、-O-芳基、-O-杂芳基任选被一个至多个 R_{2a} 所取代;

[0009] 或 R_1 和 R_2 连接形成任选被 R_5 所取代的4元环烷基或4-6元杂环烷基;

[0010] R_3 选自烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、-O-烷基、-O-环烷基; 所述烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、-O-烷基、-O-环烷基任选被一个至多个 R_{3a} 所取代;

[0011] R_4 选自氢、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、; 所述烷基、环烷基、杂环烷基、

芳基、杂芳基、-O-烷基、-O-环烷基任选被一个至多个 R_{4a} 所取代；

[0012] R_5 选自氢、卤素、氰基、硝基、氨基、氧代、羟基、甲磺酰基、烷基、环烷基、-C(=O)-NH₂、-O-烷基、-O-环烷基、-O-杂环烷基；所述烷基、环烷基、-C(=O)-NH₂、-O-烷基、-O-环烷基、-O-杂环烷基任选被一个至多个 R_{5a} 所取代；

[0013] R_{1a} 、 R_{2a} 、 R_{3a} 、 R_{4a} 、 R_{5a} 独立地选自卤素、羟基、氧代、硝基、氰基、氨基、C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆烷基、-O-C₂₋₆烯基、-O-C₂₋₆炔基、3-6元环烷基、3至6元杂环烷基、-O-3-6元环烷基、-O-3-6元杂环烷基、-O-C₃₋₈环烯基、6-10元芳基或5-6元杂芳基，所述C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆烷基、-O-C₂₋₆烯基、-O-C₂₋₆炔基、3-6元环烷基、3至6元杂环烷基、-O-3-6元环烷基、-O-3-6元杂环烷基、-O-C₃₋₈环烯基、6-10元芳基或5-6元杂芳基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氧代、硝基、氰基、C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆烷基、3-6元环烷基、3至6元杂环烷基、-O-3-6元环烷基的取代基所取代；

[0014] n选自0-5的整数；

[0015] m选自0-3的整数。

[0016] 在一些实施方案中，如式I所示的化合物或其可药用盐， R_1 选自氢、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基、C₁₋₆烷基、3-7元环烷基、3-7元杂环烷基、6-12元芳基、5-10元杂芳基、-O-C₁₋₆烷基、-O-3-7元环烷基、-O-3-7元杂环烷基、-O-6-12元芳基、-O-5-10元杂芳基；所述C₁₋₆烷基、3-7元环烷基、3-7元杂环烷基、6-12元芳基、5-10元杂芳基、-O-C₁₋₆烷基、-O-3-7元环烷基、-O-3-7元杂环烷基、-O-6-12元芳基、-O-5-10元杂芳基任选被1-3个 R_{1a} 所取代；

[0017] R_2 选自氢、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基、C₁₋₆烷基、3-7元环烷基、3-7元杂环烷基、6-12元芳基、5-10元杂芳基、-O-C₁₋₆烷基、-O-3-7元环烷基、-O-3-7元杂环烷基、-O-6-12元芳基、-O-5-10元杂芳基；所述C₁₋₆烷基、3-7元环烷基、3-7元杂环烷基、6-12元芳基、5-10元杂芳基、-O-C₁₋₆烷基、-O-3-7元环烷基、-O-3-7元杂环烷基、-O-6-12元芳基、-O-5-10元杂芳基任选被1-3个 R_{2a} 所取代；

[0018] 或 R_1 和 R_2 连接形成任选被 R_5 所取代的4元环烷基或4-6元杂环烷基。

[0019] 在一些实施方案中，如式I所示的化合物或其可药用盐， R_1 选自氢、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基。

[0020] 在一些实施方案中，如式I所示的化合物或其可药用盐， R_1 选自C₁₋₆烷基、3-7元环烷基、3-7元杂环烷基、6-12元芳基、5-10元杂芳基、-O-C₁₋₆烷基、-O-3-7元环烷基、-O-3-7元杂环烷基、-O-6-12元芳基、-O-5-10元杂芳基；所述C₁₋₆烷基、3-7元环烷基、3-7元杂环烷基、6-12元芳基、5-10元杂芳基、-O-C₁₋₆烷基、-O-3-7元环烷基、-O-3-7元杂环烷基、-O-6-12元芳基、-O-5-10元杂芳基任选被1-3个 R_{1a} 所取代。

[0021] 在一些实施方案中，如式I所示的化合物或其可药用盐， R_1 选自C₁₋₆烷基、5-10元杂芳基；所述C₁₋₆烷基、5-10元杂芳基任选被1-3个 R_{1a} 所取代。

[0022] 在一些实施方案中，如式I所示的化合物或其可药用盐， R_1 选自3-7元环烷基、3-7元杂环烷基、6-12元芳基、-O-C₁₋₆烷基、-O-3-7元环烷基、-O-3-7元杂环烷基、-O-6-12元芳基、-O-5-10元杂芳基；所述3-7元环烷基、3-7元杂环烷基、6-12元芳基、-O-C₁₋₆烷基、-O-3-7元环烷基、-O-3-7元杂环烷基、-O-6-12元芳基、-O-5-10元杂芳基任选被1-3个 R_{1a} 所取代。

[0023] 在一些实施方案中，如式I所示的化合物或其可药用盐， R_1 选自任选被1-3个 R_{1a} 所取代的吡啶。

[0024] 在一些实施方案中,如式I所示的化合物或其可药用盐, R_1 选自 C_{1-6} 烷基,所述 C_{1-6} 烷基任选被1-3个 R_{1a} 所取代。

[0025] 在一些实施方案中,如式I所示的化合物或其可药用盐, R_1 选自乙基,所述乙基任选被1-3个 R_{1a} 所取代。

[0026] 在一些实施方案中,如式I所示的化合物或其可药用盐, R_{1a} 独立地选自卤素、羟基、氧代、硝基、氰基、氨基。

[0027] 在一些实施方案中,如式I所示的化合物或其可药用盐, R_{1a} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、-O- C_{1-6} 烷基、-O- C_{2-6} 烯基、-O- C_{2-6} 炔基、3-6元环烷基、3至6元杂环烷基、-O-3-6元环烷基、-O-3-6元杂环烷基、-O- C_{3-8} 环烯基、6-10元芳基或5-6元杂芳基,所述 C_{1-6} 烷基、-O- C_{1-6} 烷基、-O- C_{2-6} 烯基、-O- C_{2-6} 炔基、3-6元环烷基、3至6元杂环烷基、-O-3-6元环烷基、-O-3-6元杂环烷基、-O- C_{3-8} 环烯基、6-10元芳基或5-6元杂芳基任选被1-3个选自卤素、羟基、氧代、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、-O- C_{1-6} 烷基、3-6元环烷基、3至6元杂环烷基、-O-3-6元环烷基的取代基所取代。

[0028] 在一些实施方案中,如式I所示的化合物或其可药用盐, R_{1a} 独立地选自-O- C_{1-6} 烷基、3-6元环烷基,所述-O- C_{1-6} 烷基、3-6元环烷基任选被1-3个选自卤素、羟基、氧代、硝基、氰基的取代基所取代。

[0029] 在一些实施方案中,如式I所示的化合物或其可药用盐, R_{1a} 独立地选自-O- C_{1-6} 烷基,所述-O- C_{1-6} 烷基任选被1-3个选自卤素、羟基、氧代、硝基、氰基的取代基所取代。

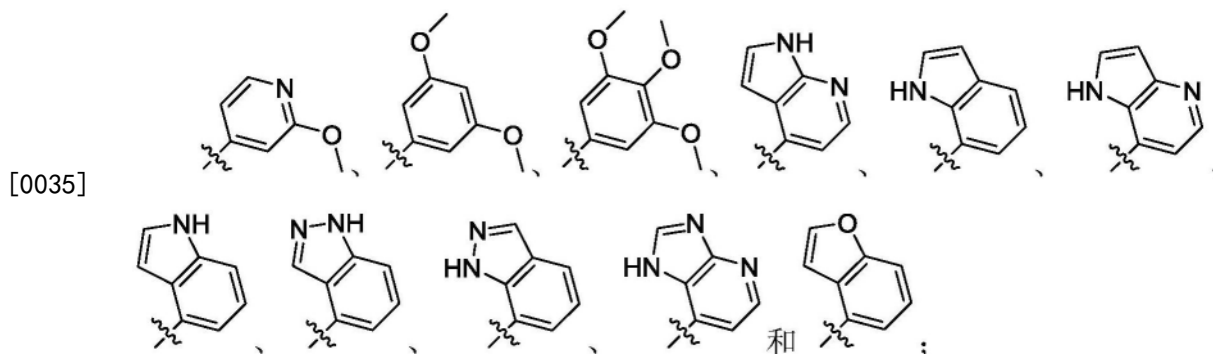
[0030] 在一些实施方案中,如式I所示的化合物或其可药用盐, R_{1a} 独立地选自甲氧基、乙氧基、亚甲基环丙基,所述甲氧基、乙氧基、亚甲基环丙基任选被1-3个选自卤素、羟基、氧代、硝基、氰基的取代基所取代。

[0031] 在一些实施方案中,如式I所示的化合物或其可药用盐, R_{1a} 独立地选自3-6元环烷基,所述3-6元环烷基任选被1-3个选自卤素、羟基、氧代、硝基、氰基的取代基所取代。

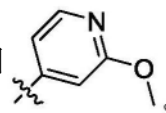
[0032] 在一些实施方案中,如式I所示的化合物或其可药用盐, R_{1a} 独立地选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基,所述环丙基、环丁基、环戊基、环己基任选被1-3个选自卤素、羟基、氧代、硝基、氰基的取代基所取代。

[0033] 在一些实施方案中,如式I所示的化合物或其可药用盐, R_{1a} 独立地选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基。

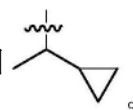
[0034] 在一些实施方案中,如式I所示的化合物或其可药用盐,其中 R_1 选自



[0036] 在一些实施方案中,如式I所示的化合物或其可药用盐,其中 R_1 选自



[0037] 在一些实施方案中,如式I所示的化合物或其可药用盐,其中 R_1 选自



[0038] 在一些实施方案中,如式I所示的化合物或其可药用盐,其中 R_2 选自氢、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基。

[0039] 在一些实施方案中,如式I所示的化合物或其可药用盐,其中 R_2 选自氢。

[0040] 在一些实施方案中,如式I所示的化合物或其可药用盐,其中 R_2 选自 C_{1-6} 烷基、3-7元环烷基、3-7元杂环烷基、6-12元芳基、5-10元杂芳基、-O- C_{1-6} 烷基、-O-3-7元环烷基、-O-3-7元杂环烷基、-O-6-12元芳基、-O-5-10元杂芳基;所述 C_{1-6} 烷基、3-7元环烷基、3-7元杂环烷基、6-12元芳基、5-10元杂芳基、-O- C_{1-6} 烷基、-O-3-7元环烷基、-O-3-7元杂环烷基、-O-6-12元芳基、-O-5-10元杂芳基任选被1-3个 R_{2a} 所取代。

[0041] 在一些实施方案中,如式I所示的化合物或其可药用盐,其中 R_2 选自 C_{1-6} 烷基、3-7元环烷基、3-7元杂环烷基、-O- C_{1-6} 烷基、-O-3-7元环烷基、-O-3-7元杂环烷基;所述 C_{1-6} 烷基、3-7元环烷基、3-7元杂环烷基、-O- C_{1-6} 烷基、-O-3-7元环烷基、-O-3-7元杂环烷基任选被1-3个 R_{2a} 所取代。

[0042] 在一些实施方案中,如式I所示的化合物或其可药用盐,其中 R_2 选自 C_{1-6} 烷基;所述 C_{1-6} 烷基任选被1-3个 R_{2a} 所取代。

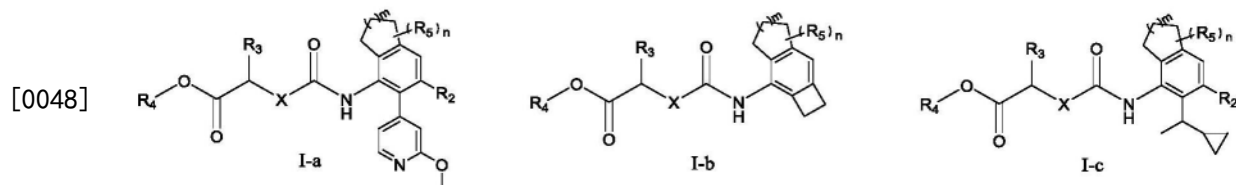
[0043] 在一些实施方案中,如式I所示的化合物或其可药用盐,其中 R_{2a} 独立地选自卤素、羟基、氧代、硝基、氰基、氨基。

[0044] 在一些实施方案中,如式I所示的化合物或其可药用盐,其中 R_{2a} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、-O- C_{1-6} 烷基、-O- C_{2-6} 烯基、-O- C_{2-6} 炔基、3-6元环烷基、3至6元杂环烷基、-O-3-6元环烷基、-O-3-6元杂环烷基、-O- C_{3-8} 环烯基、6-10元芳基或5-6元杂芳基,所述 C_{1-6} 烷基、-O- C_{1-6} 烷基、-O- C_{2-6} 烯基、-O- C_{2-6} 炔基、3-6元环烷基、3至6元杂环烷基、-O-3-6元环烷基、-O-3-6元杂环烷基、-O- C_{3-8} 环烯基、6-10元芳基或5-6元杂芳基任选被1-3个选自卤素、羟基、氧代、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、-O- C_{1-6} 烷基、3-6元环烷基、3至6元杂环烷基、-O-3-6元环烷基的取代基所取代。

[0045] 在一些实施方案中,如式I所示的化合物或其可药用盐,其中 R_1 和 R_2 连接形成任选被 R_5 所取代的4-6元杂环烷基。

[0046] 在一些实施方案中,如式I所示的化合物或其可药用盐,其中 R_1 和 R_2 连接形成任选被 R_5 所取代的4元环烷基。

[0047] 第二方面,本公开还提供了一种如式I-a、I-b、I-c所示的化合物或其可药用盐,其为



[0049] R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 X 、 n 、 m 如式1中所定义。

[0050] 在一些实施方案中,如式I、I-a、I-b、I-c所示的化合物或其可药用盐,其中 R_5 选自氢、卤素、氰基、硝基、氨基、氧代、羟基、甲磺酰基、 C_{1-6} 烷基、3-6元环烷基、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-3-7$ 元环烷基、 $-O-3-7$ 元杂环烷基;所述 C_{1-6} 烷基、3-6元环烷基、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-3-7$ 元环烷基、 $-O-3-7$ 元杂环烷基任选被1-3个 R_{5a} 所取代。

[0051] 在一些实施方案中,如式I、I-a、I-b、I-c所示的化合物或其可药用盐,其中 R_5 选自氢、卤素、氰基、硝基、氨基、氧代、羟基、甲磺酰基。

[0052] 在一些实施方案中,如式I、I-a、I-b、I-c所示的化合物或其可药用盐,其中 R_5 选自 C_{1-6} 烷基、3-6元环烷基、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-3-7$ 元环烷基、 $-O-3-7$ 元杂环烷基;所述 C_{1-6} 烷基、3-6元环烷基、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-3-7$ 元环烷基、 $-O-3-7$ 元杂环烷基任选被1-3个 R_{5a} 所取代。

[0053] 在一些实施方案中,如式I、I-a、I-b、I-c所示的化合物或其可药用盐,其中 R_{5a} 独立地选自卤素、羟基、氧代、硝基、氰基、氨基。

[0054] 在一些实施方案中,如式I、I-a、I-b、I-c所示的化合物或其可药用盐,其中 R_{5a} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{2-6}$ 烯基、 $-O-C_{2-6}$ 炔基、3-6元环烷基、3至6元杂环烷基、 $-O-3-6$ 元环烷基、 $-O-3-6$ 元杂环烷基、 $-O-C_{3-8}$ 环烯基、6-10元芳基或5-6元杂芳基,所述 C_{1-6} 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{2-6}$ 烯基、 $-O-C_{2-6}$ 炔基、3-6元环烷基、3至6元杂环烷基、 $-O-3-6$ 元环烷基、 $-O-3-6$ 元杂环烷基、 $-O-C_{3-8}$ 环烯基、6-10元芳基或5-6元杂芳基任选被1-3个选自卤素、羟基、氧代、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、3-6元环烷基、3至6元杂环烷基、 $-O-3-6$ 元环烷基的取代基所取代。

[0055] 在一些实施方案中,如式I、I-a、I-b、I-c所示的化合物或其可药用盐,其中 R_3 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、3-7元环烷基、3-7元杂环烷基、6-12元芳基、5-10元杂芳基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-3-7$ 元环烷基;所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、3-7元环烷基、3-7元杂环烷基、6-12元芳基、5-10元杂芳基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-3-7$ 元环烷基任选被1-3个 R_{3a} 所取代。

[0056] 在一些实施方案中,如式I、I-a、I-b、I-c所示的化合物或其可药用盐,其中 R_3 选自 C_{1-6} 烷基,所述 C_{1-6} 烷基任选被1-3个 R_{3a} 所取代。

[0057] 在一些实施方案中,如式I、I-a、I-b、I-c所示的化合物或其可药用盐,其中 R_3 选自 C_{1-4} 烷基,所述 C_{1-4} 烷基任选被1-3个 R_{3a} 所取代;优选 R_3 选自任选被1-3个 R_{3a} 取代的甲基。

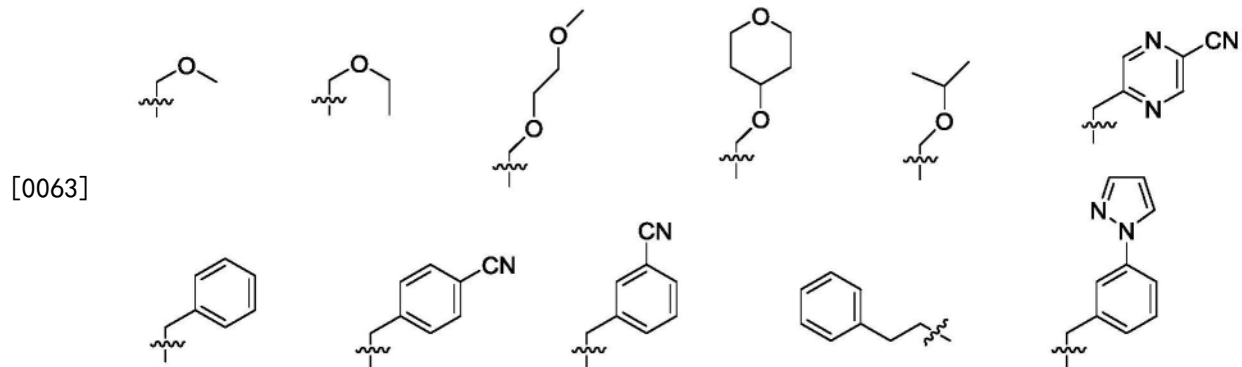
[0058] 在一些实施方案中,如式I、I-a、I-b、I-c所示的化合物或其可药用盐,其中 R_{3a} 独立地选自卤素、羟基、氧代、硝基、氰基、氨基。

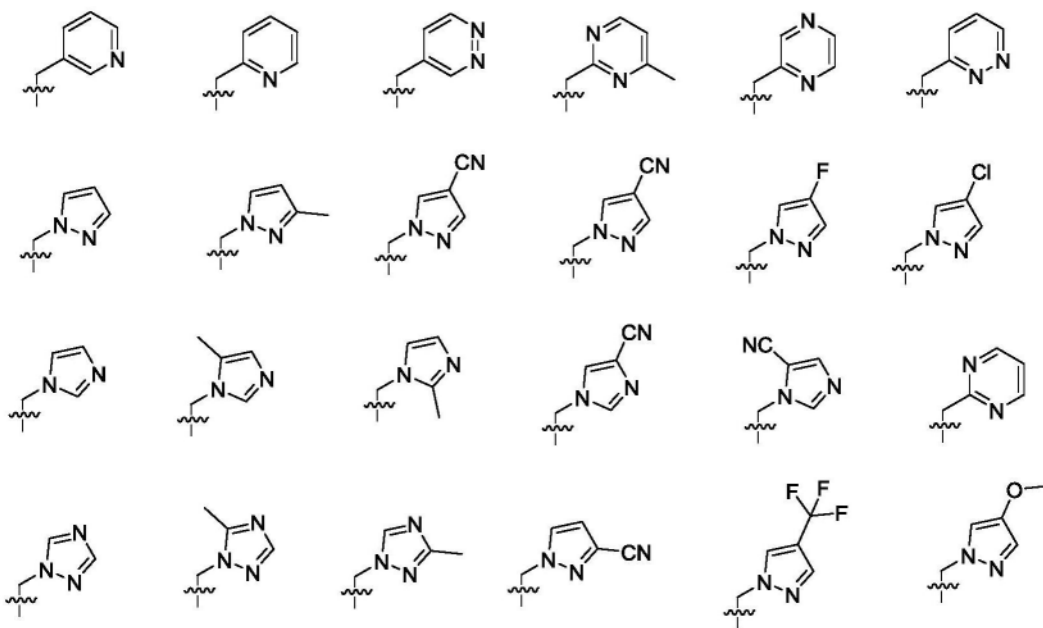
[0059] 在一些实施方案中,如式I、I-a、I-b、I-c所示的化合物或其可药用盐,其中 R_{3a} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、3-6元环烷基、3至6元杂环烷基、 $-O-3-6$ 元环烷基、 $-O-3-6$ 元杂环烷基、6-10元芳基或5-6元杂芳基,所述 C_{1-6} 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、3-6元环烷基、3至6元杂环烷基、 $-O-3-6$ 元环烷基、 $-O-3-6$ 元杂环烷基、6-10元芳基或5-6元杂芳基任选被1-3个选自卤素、羟基、氧代、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、3-6元环烷基、3至6元杂环烷基、 $-O-3-6$ 元环烷基的取代基所取代。

[0060] 在一些实施方案中,如式I、I-a、I-b、I-c所示的化合物或其可药用盐,其中 R_{3a} 独立地选自5-6元杂芳基,所述5-6元杂芳基任选被1-3个选自卤素、羟基、氧代、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、3-6元环烷基、3至6元杂环烷基、 $-O-3-6$ 元环烷基的取代基所取代。

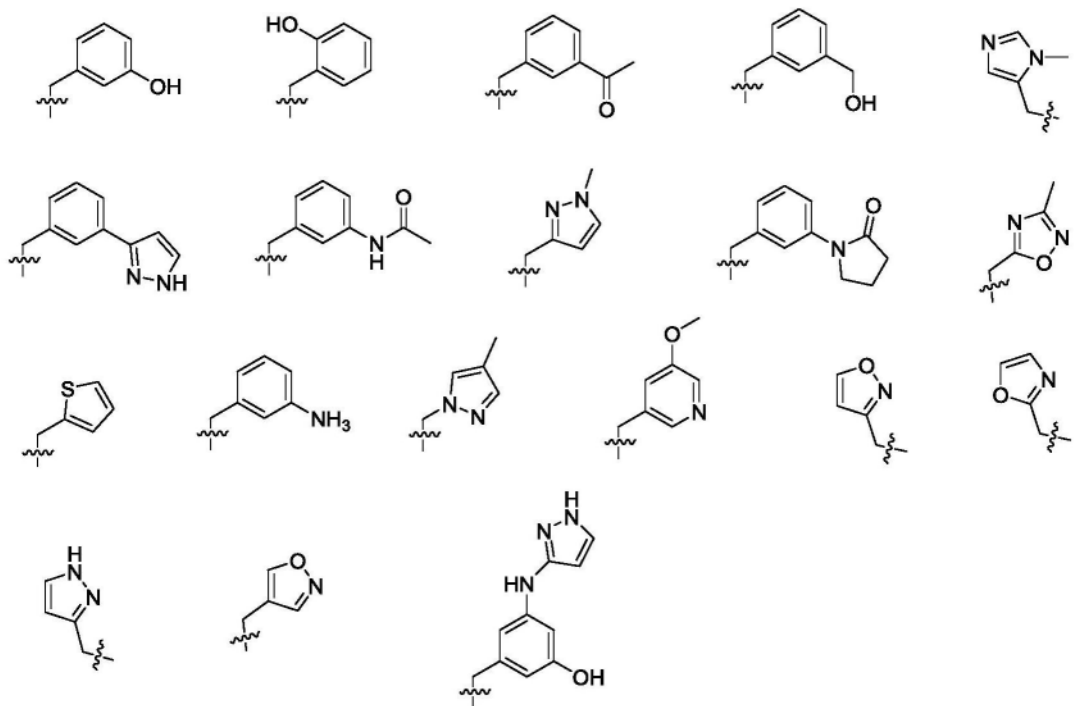
[0061] 在一些实施方案中,如式I、I-a、I-b、I-c所示的化合物或其可药用盐,其中 R_{3a} 独立地选自嘧啶基或吡唑基,所述嘧啶基或吡唑基任选被1-3个选自卤素、羟基、氧代、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、-O- C_{1-6} 烷基、3-6元环烷基、3至6元杂环烷基、-O-3-6元环烷基的取代基所取代。

[0062] 在一些实施方案中,如式I、I-a、I-b、I-c所示的化合物或其可药用盐,其中 R_3 选自

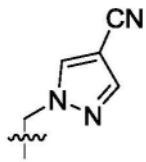




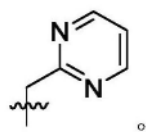
[0064]



[0065] 在一些实施方案中,如式I、I-a、I-b、I-c所示的化合物或其可药用盐, R_3 选自



[0066] 在一些实施方案中,如式I、I-a、I-b、I-c所示的化合物或其可药用盐,其中 R_3 选自



[0067] 在一些实施方案中,如式I、I-a、I-b、I-c所示的化合物或其可药用盐,其中 R_4 选自

氢、 C_{1-6} 烷基、3-7元环烷基、3-7元杂环烷基、6-12元芳基、5-10元杂芳基；所述 C_{1-6} 烷基、3-7元环烷基、3-7元杂环烷基、6-12元芳基、5-10元杂芳基任选被一个至多个 R_{4a} 所取代。

[0068] 在一些实施方案中，如式I、I-a、I-b、I-c所示的化合物或其可药用盐，其中 R_4 选自氢、 C_{1-6} 烷基、3-7元环烷基、3-7元杂环烷基；所述 C_{1-6} 烷基、3-7元环烷基、3-7元杂环烷基、任选被1-3个 R_{4a} 所取代。

[0069] 在一些实施方案中，如式I、I-a、I-b、I-c所示的化合物或其可药用盐，其中 R_{4a} 独立地选自卤素、羟基、氧代、硝基、氰基、氨基。

[0070] 在一些实施方案中，如式I、I-a、I-b、I-c所示的化合物或其可药用盐，其中 R_{4a} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、-O- C_{1-6} 烷基、3-6元环烷基、3至6元杂环烷基、-O-3-6元环烷基、-O-3-6元杂环烷基、6-10元芳基或5-6元杂芳基，所述 C_{1-6} 烷基、-O- C_{1-6} 烷基、3-6元环烷基、3至6元杂环烷基、-O-3-6元环烷基、-O-3-6元杂环烷基、6-10元芳基或5-6元杂芳基任选被1-3个选自卤素、羟基、氧代、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、-O- C_{1-6} 烷基、3-6元环烷基、3至6元杂环烷基、-O-3-6元环烷基的取代基所取代。

[0071] 在一些实施方案中，如式I、I-a、I-b、I-c所示的化合物或其可药用盐，其中 R_{4a} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、-O- C_{1-6} 烷基、3-6元环烷基、3至6元杂环烷基、-O-3-6元环烷基、-O-3-6元杂环烷基、6-10元芳基或5-6元杂芳基。

[0072] 在一些实施方案中，如式I、I-a、I-b、I-c所示的化合物或其可药用盐，其中 R_4 选自氢、甲基、乙基、-CH₂-CH₂-O-CH₃、环丁基、亚甲基环丙基、环戊基、苄基、丙基。

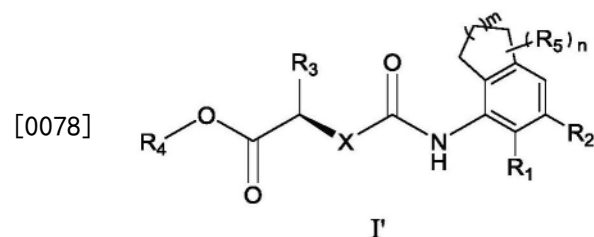
[0073] 在一些实施方案中，如式I、I-a、I-b、I-c所示的化合物或其可药用盐，其中X选自O。

[0074] 在一些实施方案中，如式I、I-a、I-b、I-c所示的化合物或其可药用盐，其中X选自NH。

[0075] 在一些实施方案中，如式I、I-a、I-b、I-c所示的化合物或其可药用盐，其中n选自0-4的整数；优选n选自0-3的整数；更优选n选自0-2的整数；最优选n选自0-1的整数。

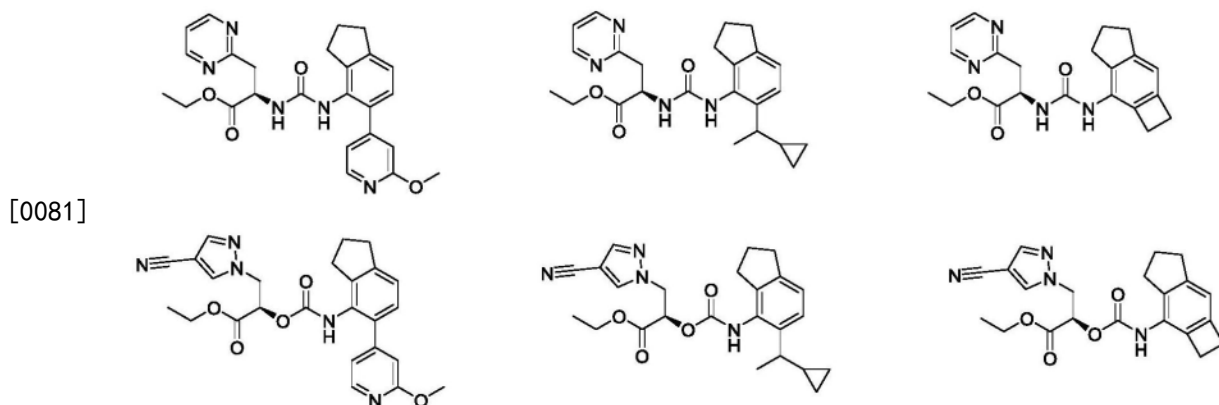
[0076] 在一些实施方案中，如式I、I-a、I-b、I-c所示的化合物或其可药用盐，其中m选自0-3的整数；更优选m选自1-2的整数；最优选m为1。

[0077] 第三方面，本公开还提供一种式I'所示的化合物或其可药用盐，其为



[0079] R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、X、n、m如式I中所定义。

[0080] 第四方面，本公开还下式所示的化合物或其可药用盐，其为



[0082] 第五方面,本公开还提供一种如第一方面至第四方面所述的化合物的同位素取代物,优选地,所述的同位素取代为氘原子取代

[0083] 第六方面,本公开还提供一种药物组合物,包括至少一种治疗有效量的如权利要求第一方面至第四方面所述的化合物或其可药用盐、或如第五方面所述的同位素取代物、以及药学上可接受的赋形剂。

[0084] 在一些实施方案中,所述的药物组合物的单位剂量为0.001mg-1000mg。

[0085] 在某些实施方案中,基于组合物的总重量,所述的药物组合物含有0.01-99.99%的前述化合物或其可药用的盐或其同位素取代物。在某些实施方案中,所述的药物组合物含有0.1-99.9%的前述化合物或其可药用的盐或其同位素取代物。在某些实施方案中,所述的药物组合物含有0.5%-99.5%的前述化合物或其可药用的盐或其同位素取代物。在某些实施方案中,所述的药物组合物含有1%-99%的前述化合物或其可药用的盐或其同位素取代物。在某些实施方案中,所述的药物组合物含有2%-98%的前述化合物或其可药用的盐或其同位素取代物。

[0086] 在某些实施方案中,基于组合物的总重量,所述的药物组合物含有0.01%-99.99%的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中,所述的药物组合物含有0.1%-99.9%的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中,所述的药物组合物含有0.5%-99.5%的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中,所述的药物组合物含有1%-99%的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中,所述的药物组合物含有2%-98%的药学上可接受的赋形剂。

[0087] 第七方面,本公开还提供第一方面至第四方面所述的化合物或其可药用盐,或第五方面所述的同位素取代物或第六方面所述药物组合物在制备治疗与NLRP3活性相关的疾病的药物中的用途。

[0088] 本公开还提供一种预防和/或治疗与NLRP3活性相关的疾病的患者的方法,其通过向所述患者施用治疗有效量的第一方面至第四方面所述的化合物或其可药用盐,或第五方面所述的同位素取代物或第六方面所述药物组合物。

[0089] 本公开还提供一种用于预防或治疗与NLRP3活性相关的疾病的第一方面至第四方面所述的化合物或其可药用盐,或第五方面所述的同位素取代物或第六方面所述药物组合物。

[0090] 本公开还提供一种预防和/或治疗与NLRP3活性相关的疾病的患者的方法,其通过向所述患者施用治疗有效量的第一方面至第四方面所述的化合物或其可药用盐,或第五方

面所述的同位素取代物或第六方面所述药物组合物。

[0091] NLRP3活性相关的疾病包括炎性体相关疾病、免疫性疾病、炎症性疾病、自身免疫性疾病和/或自身炎症性疾病。

[0092] 本公开还提供第一方面至第四方面所述的化合物或其可药用盐,或第五方面所述的同位素取代物或第六方面所述药物组合物在制备治疗炎性体相关疾病、免疫性疾病、炎症性疾病、自身免疫性疾病和/或自身炎症性疾病的药物中的用途。

[0093] 本公开还提供第一方面至第四方面所述的化合物或其可药用盐,或第五方面所述的同位素取代物或第六方面所述药物组合物在制备治疗炎性体相关疾病、免疫性疾病、炎症性疾病、自身免疫性疾病和/或自身炎症性疾病的药物中的用途。

[0094] 本公开还提供一种用于治疗炎性体相关疾病、免疫性疾病、炎症性疾病、自身免疫性疾病和/或自身炎症性疾病的第一方面至第四方面所述的化合物或其可药用盐,或第五方面所述的同位素取代物或第六方面所述药物组合物。

[0095] 本公开还提供一种治疗和/或预防炎性体相关疾病、免疫性疾病、炎症性疾病、自身免疫性疾病和/或自身炎症性疾病患者的方法,其通过向所述患者施用治疗有效量的第一方面至第四方面所述的化合物或其可药用盐,或第五方面所述的同位素取代物或第六方面所述药物组合物。所述炎性体相关疾病、免疫性疾病、炎症性疾病、自身免疫性疾病和/或自身炎症性疾病可具体选自:自身炎症发热综合征(如冷吡啉相关周期性综合征),镰状细胞性贫血症,系统性红斑狼疮,肝脏相关疾病(如慢性肝病、病毒性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎、酒精性脂肪性肝炎、酒精性肝病),炎症性关节炎相关疾病(如痛风、软骨钙化病、骨关节炎、类风湿关节炎、急性或慢性关节炎),肾脏相关疾病(如高草酸尿症、狼疮性肾炎、高血压性肾病、血液透析相关炎症、I型或II型糖尿病和其并发症(如肾病、视网膜病)),神经炎症相关疾病(如脑部感染、急性损伤、多发性硬化症,阿尔茨海默氏病和神经退行性疾病),心血管及代谢相关紊乱或疾病(如降低心血管疾病风险(CvRR)、动脉粥样硬化、I型和II型糖尿病以及相关并发症、外周动脉疾病(PAD)、急性心力衰竭和高血压),伤口愈合,疤痕形成,炎性皮肤病(例如痤疮、化脓性汗腺炎),哮喘,结节病,年龄相关性黄斑变性,与癌症有关的疾病/病症(例如骨髓增生性肿瘤、白血病、骨髓增生异常综合症(MDS)、骨髓纤维化、肺癌、结肠癌)。

[0096] 本公开所述的化合物或其可药用盐或药物组合物具有一定的NLRP3炎性小体抑制活性,对NLRP3炎性小体的抑制活性的IC₅₀值在0.01至10 μ M,某些化合物对NLRP3炎性小体的抑制活性的IC₅₀值在0.01至1000nM,某些化合物对NLRP3炎性小体的抑制活性的IC₅₀值在0.01至500nM,某些化合物对NLRP3炎性小体的抑制活性的IC₅₀值在0.01至300nM,某些化合物对NLRP3炎性小体酶的抑制活性的IC₅₀值在0.01至200nM,某些化合物对NLRP3炎性小体酶的抑制活性的IC₅₀值在0.01至100nM,某些化合物对NLRP3炎性小体酶的抑制活性的IC₅₀值<100nM,某些化合物对NLRP3炎性小体酶的抑制活性的IC₅₀值<50nM。本公开中所述化合物可药用盐可选自无机盐或有机盐。

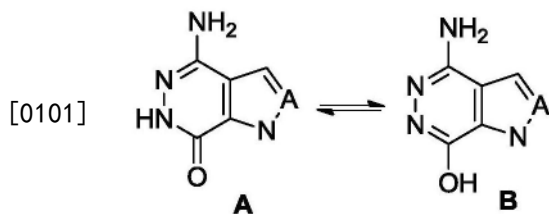
[0097] 本公开化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本公开设想所有的这类化合物,包括顺式和反式异构体、(-)-和(+)-对映体、(R)-和(S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体,及其外消旋混合物和其他混合物,例如对映异构体或非对映体富集的混合物,所有这些混合物都属于本公开的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不

对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物,均包括在本公开的范围之内。本公开的含有不对称碳原子的化合物可以以光学活性纯的形式或外消旋形式被分离出来。光学活性纯的形式可以从外消旋混合物拆分,或通过使用手性原料或手性试剂合成。

[0098] 可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及D和L异构体。如果想得到本公开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)。

[0099] 本公开所述化合物的化学结构中,键“/”表示未指定构型,即如果化学结构中存在手性异构体,键“/”可以为“.....”或“/”,或者同时包含“.....”和“/”两种构型。本公开所述化合物的化学结构中,键“//”并未指定构型,即键“//”的构型可以为E型或Z型,或者同时包含E和Z两种构型。

[0100] 本公开的化合物和中间体还可以以不同的互变异构体形式存在,并且所有这样的形式包含于本公开的范围之内。术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指可由低能垒互变的具有不同能量的结构异构体。例如,质子互变异构体(也称为质子转移互变异构体)包括经由质子迁移的互变,如酮-烯醇及亚胺-烯胺、内酰胺-内酰亚胺异构化。内酰胺-内酰亚胺平衡实例是在如下所示的A和B之间。



[0102] 本发明中的所有化合物可以被画成A型或B型。所有的互变异构形式在本发明的范围内。化合物的命名不排除任何互变异构体。

[0103] 本公开还包括一些与本文中记载的那些相同的,但一个或多个原子被原子量或质量数不同于自然中通常发现的原子量或质量数的原子置换的同位素标记的本公开化合物。可结合到本公开化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘和氯的同位素,诸如分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{125}I 和 ^{36}Cl 等。

[0104] 除另有说明,当一个位置被特别地指定为氘(D)时,该位置应理解为具有大于氘的天然丰度(其为0.015%)至少1000倍的丰度的氘(即,至少10%的氘掺入)。示例中化合物的具有大于氘的天然丰度可以是至少1000倍的丰度的氘、至少2000倍的丰度的氘、至少3000倍的丰度的氘、至少4000倍的丰度的氘、至少5000倍的丰度的氘、至少6000倍的丰度的氘或更高丰度的氘。本公开还包括各种氘化形式的式(I)化合物。与碳原子连接的各个可用的氢原子可独立地被氘原子替换。本领域技术人员能够参考相关文献合成氘化形式的式(I)化合物。在制备氘代形式的式(I)化合物时可使用市售的氘代起始物质,或它们可使用常规技术采用氘代试剂合成,氘代试剂包括但不限于氘代硼烷、三氘代硼烷四氢呋喃溶液、氘代氢

化锂铝、氘代碘乙烷和氘代碘甲烷等。

[0105] “任选地”或“任选”是指意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生,该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如“任选的被卤素或者氰基取代的C₁₋₆烷基”是指卤素或者氰基可以但不必须存在,该说明包括烷基被卤素或者氰基取代的情形和烷基不被卤素和氰基取代的情形。

[0106] 术语解释:

[0107] “药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物,以及其他组分例如生理学可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药,利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

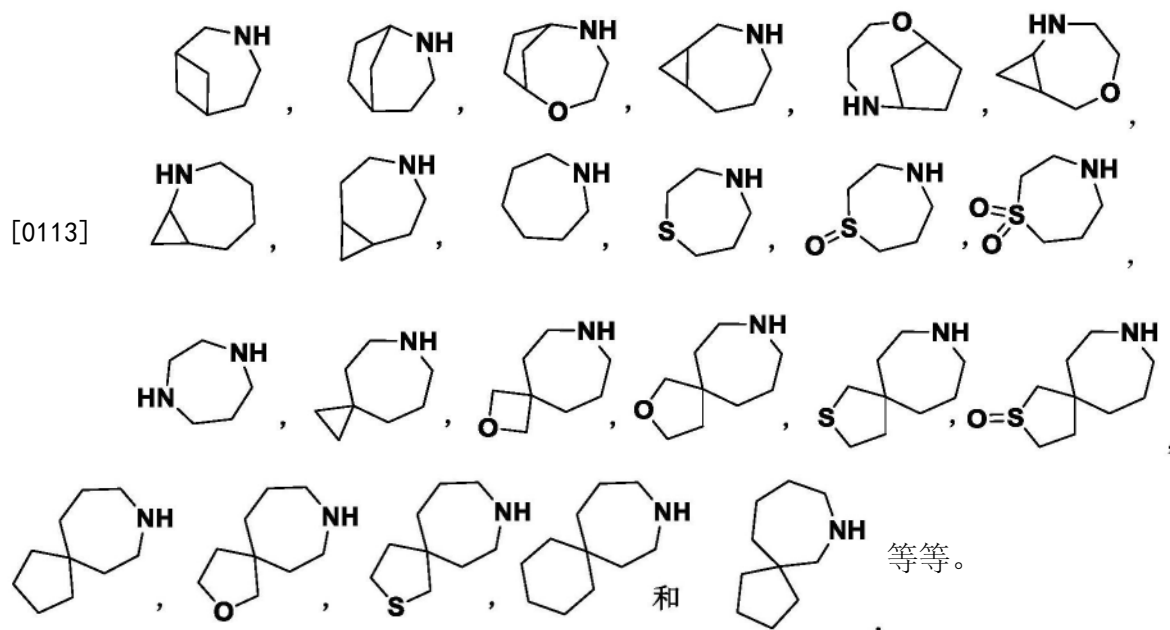
[0108] “可药用赋形剂”包括但不限于任何已经被美国食品和药物管理局批准对于人类或家畜动物使用可接受的任何助剂、载体、赋形剂、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、增香剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、助悬剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。

[0109] 本公开中所述“有效量”或“有效治疗量”包含足以改善或预防医学病症的症状或病症的量。有效量还意指足以允许或促进诊断的量。用于特定患者或兽医学受试者的有效量可依据以下因素而变化:如待治疗的病症、患者的总体健康情况、给药的方法途径和剂量以及副作用严重性。有效量可以是避免显著副作用或毒性作用的最大剂量或给药方案。

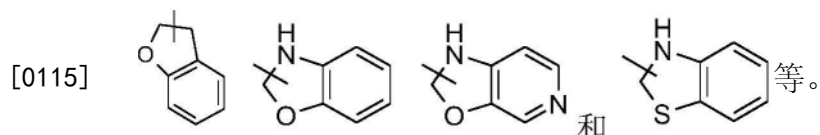
[0110] “烷基”指饱和的脂族烃基团,包括1至20个碳原子的直链和支链基团。含有1至6个碳原子的烷基。非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基及其各种支链异构体等。烷基可以是取代的或未取代的,当被取代时,取代基可以在任何可使用的连接点上被取代,优选一个或多个以下基团,独立地选自卤素、羟基、氧代、氰基、氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、3至7元环烷基或3至7元杂环烷基,所述烷基、烷氧基、环烷基或杂环烷基任选被卤素、羟基、硝基、氰基或氨基所取代。

[0111] 术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基,环烷基环包含3至20个碳原子,优选包含3至7个碳原子。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基等;多环环烷基包括螺环、并环和桥环的环烷基。环烷基可以是取代的或未取代的,当被取代时,取代基可以在任何可使用的连接点上被取代,优选一个或多个以下基团,独立地选自卤素、羟基、氧代、氰基、氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、3至7元环烷基或3至7元杂环烷基,所述烷基、烷氧基、环烷基或杂环烷基任选被卤素、羟基、硝基、氰基或氨基所取代。

[0112] 术语“杂环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基,其包含3至20个环原子,其中一个或多个环原子为选自氮、氧或S(O)_m (其中m是整数0至2)的杂原子,但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-的环部分,其余环原子为碳。优选包含3至12个环原子,其中1~4个是杂原子;更优选包含3至7个环原子。“杂环烷基”非限制性实例包括:



[0114] 所述杂环烷基环可以稠合于芳基或杂芳基环上,其中与母体结构连接在一起的环为杂环烷基,其非限制性实例包括:



[0116] 杂环烷基可以是任选取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自卤素、羟基、氧代、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3至7元环烷基或3至7元杂环烷基,所述烷基、烷氧基、环烷基或杂环烷基任选被卤素、羟基、硝基、氰基或氨基所取代。

[0117] 术语“烷氧基”指-O-(烷基),其中烷基的定义如上所述。烷氧基的非限制性实例包括:甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基。烷氧基可以是任选取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自卤素、羟基、氧代、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3至7元环烷基或3至7元杂环烷基,所述烷基、烷氧基、环烷基或杂环烷基任选被卤素、羟基、硝基、氰基或氨基所取代。

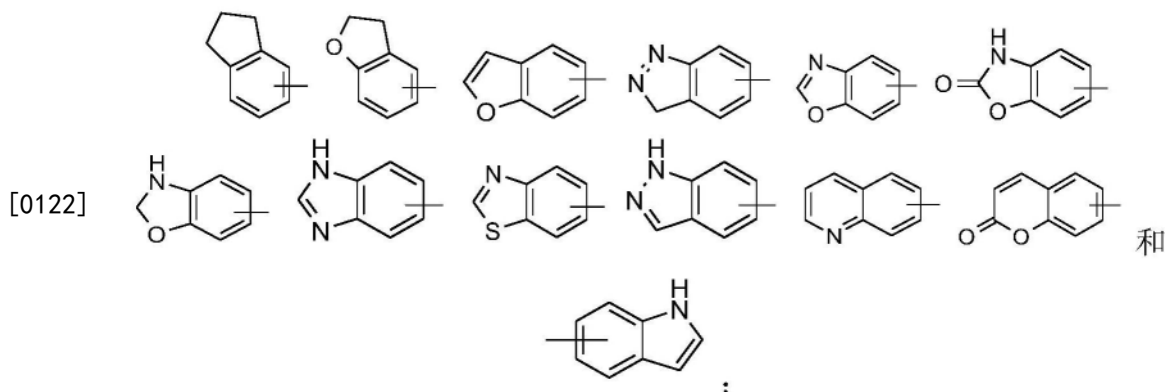
[0118] “一价基团”是指一个化合物从“形式上”消除一个单价的原子或基团。“亚基”则是指化合物从“形式上”消除两个单价或一个双价形成的原子或原子团。

[0119] 术语“亚烷基”表示烷烃分子中去除2个氢原子后余下的部分,包括1至20个碳原子的直链和支链亚基团。含有1至6个碳原子的亚烷基,非限制性实施例包括亚甲基($-CH_2-$)、亚乙基(如 $-CH_2CH_2-$ 或 $-CH(CH_3)-$)。如无特殊说明,亚烷基可以是取代的或未取代的,当被取代时,取代基可以在任何可使用的连接点上被取代,优选一个或多个以下基团,独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基。

[0120] 同理,“亚烷氧基”、“亚烯基”、“亚烯氧基”、“亚环烷基”、“亚杂环烷基”的定义如“亚烷基”。

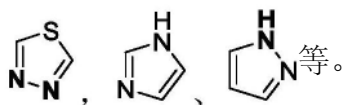
[0121] 术语“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的6至14元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团,优选为6至12元,例如苯基和萘基。所述芳基环可以稠合于杂芳

基、杂环烷基或环烷基环上,其中与母体结构连接在一起的环为芳基环,其非限制性实例包括:

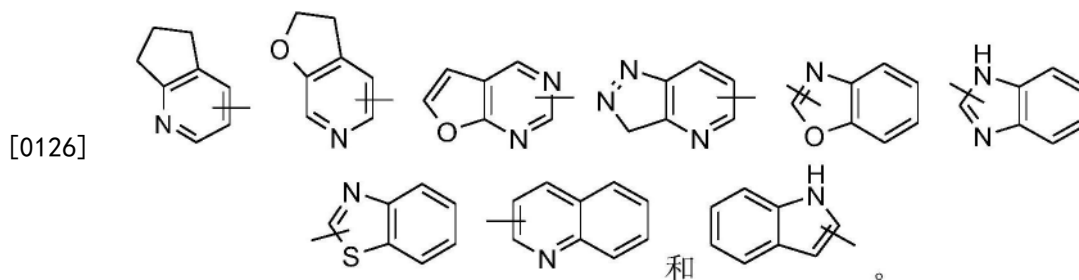


[0123] 芳基可以是取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自卤素、羟基、氧代、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯氧基、 C_{2-6} 炔氧基、3至6元环烷氧基、3至6元杂环烷氧基、 C_{3-8} 环烯氧基、5至6元芳基或杂芳基,所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯氧基、 C_{2-6} 炔氧基、3至6元环烷氧基、3至6元杂环烷氧基、3至8元环烯氧基、5至6元芳基或杂芳基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基。

[0124] 术语“杂芳基”指包含1至4个杂原子、5至14个环原子的杂芳族体系,其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选为6至12元,更优选为5元或6元。例如。其非限制性实例包括:咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、噁唑基(oxazolyl)、异噁唑基(isoxazolyl)、吡咯基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑、吡嗪基、三唑基、吡唑基、苯并咪唑基、

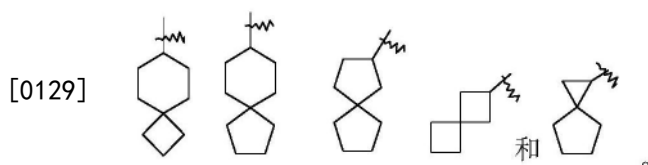


[0125] 所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环烷基或环烷基环上,其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环,其非限制性实例包括:

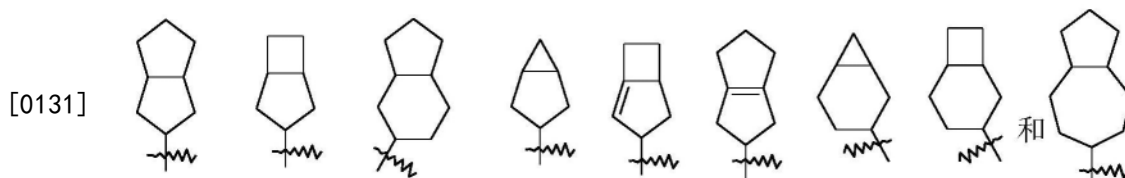


[0127] 杂芳基可以是任选取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基。

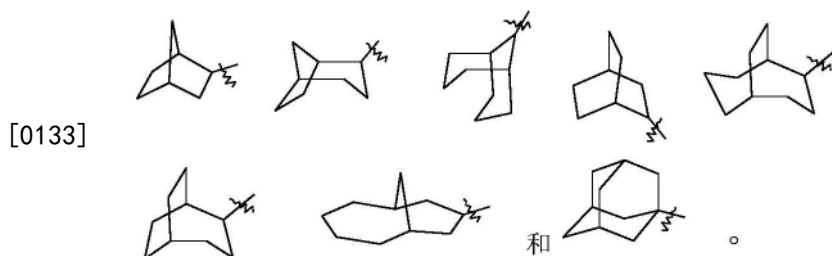
[0128] 术语“螺环”指两环共用一个原子的化合物。螺环烷基的非限制性实例包括:



[0130] 术语“并环”指两个或两个以上环通过共用两个相邻的原子并合而成的化合物。并环烷基的非限制性实例包括:



[0132] 术语“桥环”指两个或两个以上环状结构彼此共用两个非相邻的环原子所形成的结构。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基,优选为双环、三环或四环,更有选为双环或三环。桥环烷基的非限制性实例包括:



[0134] 术语“羟基”指-OH基团。

[0135] 术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。

[0136] 术语“氰基”指-CN。

[0137] 术语“氨基”指-NH₂。

[0138] 术语“硝基”指-NO₂。

[0139] 术语“氧代”指=O取代基。

[0140] “取代的”指基团中的一个或多个氢原子,优选为最多5个,更优选为1~3个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。当取代基是酮或氧代(即,=O)时,则原子上有两个(2个)氢被替代。

具体实施方式

[0141] 以下结合实施例进一步描述本公开,但这些实施例并非限制着本公开的范围。

[0142] 实施例

[0143] 化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱(MS)来确定的。NMR位移(δ)以10⁻⁶(ppm)的单位给出。NMR的测定是用Bruker AVANCE-400核磁仪,测定溶剂为氘代二甲基亚砜(DMSO-d₆),氘代氯仿(CDCl₃),氘代甲醇(CD₃OD),内标为四甲基硅烷(TMS)。

[0144] MS的测定用Shimadzu 2010 Mass Spectrometer或Agilent 6110A MSD质谱仪。

[0145] HPLC的测定使用Shimadzu LC-20A systems、Shimadzu LC-2010HT series或安捷伦Agilent 1200 LC高压液相色谱仪(Ultimate XB-C18 3.0*150mm色谱柱或Xtimate C18 2.1*30mm色谱柱或Gilson-281 Waters Xbridge 150*25mm色谱柱或Gilson-281 Waters Xbridge 150*25mm色谱柱或Gilson-281 Phenomenex luna C18 250*50mm色谱柱)。

[0146] 手性HPLC分析测定使用Chiralpak IC-3 100×4.6mm I.D., 3 μ m、Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3 μ m、Chiralpak AD-3 50×4.6mm I.D., 3 μ m、Chiralpak AS-3 150×4.6mm I.D., 3 μ m、Chiralpak AS-3 100×4.6mm I.D., 3 μ m、Chiralcel OD-3 150×4.6mm I.D., 3 μ m、Chiralcel OD-3 100×4.6mm I.D., 3 μ m、Chiralcel OJ-H 150×4.6mm I.D., 5 μ m、Chiralcel OJ-3 150×4.6mm I.D., 3 μ m色谱柱;

[0147] 薄层层析硅胶板使用烟台黄海HSGF254或青岛GF254硅胶板,薄层色谱法(TLC)使用的硅胶板采用的规格是0.15mm~0.2mm,薄层层析分离纯化产品采用的规格是0.4mm~0.5mm。

[0148] 柱层析一般使用烟台黄海硅胶100~200目、200~300目或300~400目硅胶为载体。

[0149] 手性制备柱使用DAICEL CHIRALPAK IC (250mm*30mm,10um) 或Phenomenex-Amylose-1 (250mm*30mm,5um)。

[0150] CombiFlash快速制备仪使用Combiflash Rf150(TELEDYNE ISCO)。

[0151] 激酶平均抑制率及IC₅₀值的测定用NovoStar酶标仪(德国BMG公司)。

[0152] 本公开的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成,或可购买自ABCR GmbH&Co.KG,Acros Organics,Aldrich Chemical Company,韶远化学科技(Accela ChemBio Inc)、达瑞化学品等公司。

[0153] 实施例中无特殊说明,反应能够均在氩气氛或氮气氛下进行。

[0154] 氩气氛或氮气氛是指反应瓶连接一个约1L容积的氩气或氮气气球。

[0155] 氢气氛是指反应瓶连接一个约1L容积的氢气气球。

[0156] 加压氢化反应使用Parr 3916EKX型氢化仪和清蓝QL-500型氢气发生器或HC2-SS型氢化仪。

[0157] 氢化反应通常抽真空,充入氢气,反复操作3次。

[0158] 微波反应使用CEM Discover-S 908860型微波反应器。

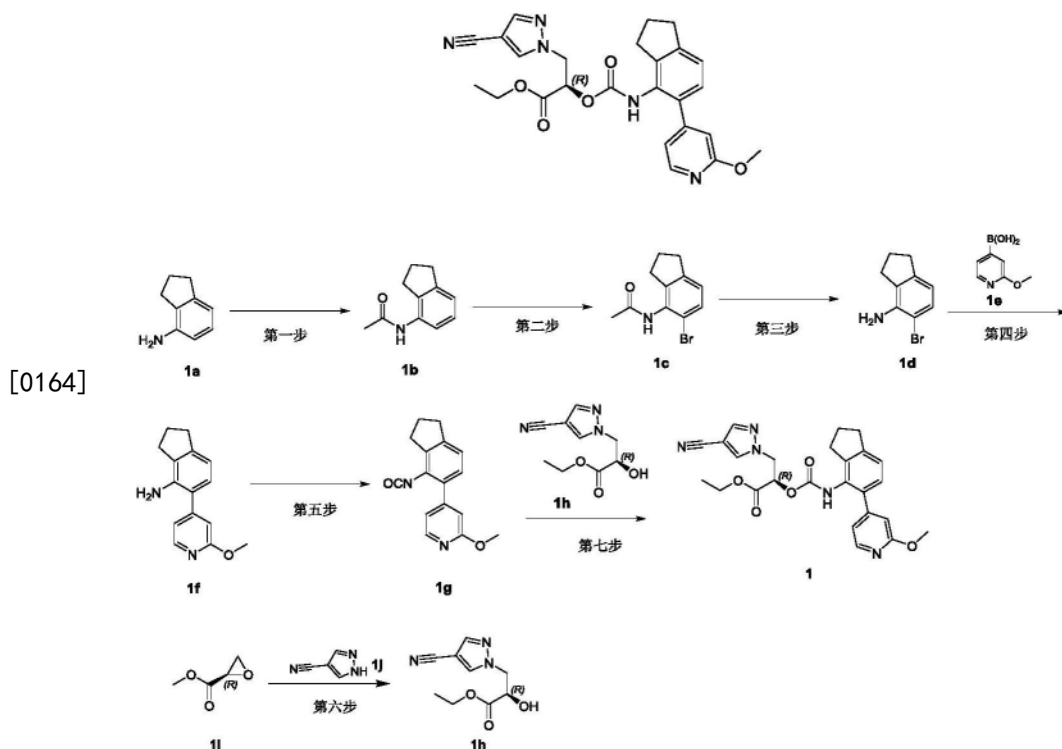
[0159] 实施例中无特殊说明,溶液是指水溶液。

[0160] 实施例中无特殊说明,反应的温度为室温,为20℃~30℃。

[0161] 实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC),反应所使用的展开剂,纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系,溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节,也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。

[0162] 实施例1

[0163] (R)-3-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-2-(((5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)氧基)丙酸乙酯



[0165] 第一步:

[0166] 室温下,向250毫升反应瓶中加入化合物1a (23.5g, 176.4mmol) 和三乙胺 (31.9mL, 229.4mmol) 和二氯甲烷 (150mL)。搅拌至溶解,在0℃下逐滴滴加乙酸酐 (19.1mL, 202.9mmol),反应液0℃搅拌0.1小时后室温搅拌1.4小时。向反应液中加水 (25mL),二氯甲烷萃取 (10mL×3)。合并有机相,用饱和食盐水 (20mL×1) 洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤除去干燥剂,滤液减压浓缩,用硅胶柱色谱法以洗脱体系 (SiO₂, 20-40% 乙酸乙酯/石油醚) 纯化所得残余物,得到标题产物1b (24.2g, 产率: 78.3%)。

[0167] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.03 (d, 1H), 2.96 (t, 2H), 2.82 (t, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.08-2.15 (m, 2H)。

[0168] LC-MS m/z (ESI): 176.3 (M+H)⁺。

[0169] 第二步:

[0170] 室温下,向100毫升单口瓶中加入化合物1b (5g, 28.5mmol) 和甲苯 (40mL), 对甲苯磺酸 (3.0g, 15.7mmol), 醋酸钯 (0.30g, 1.3mmol) 悬浊液搅拌0.5小时。加入N-溴代丁二酰亚胺 (4.3g, 24.3mmol)。搅拌2小时。向反应液中加入饱和硫代硫酸钠水溶液 (50mL), 乙酸乙酯萃取 (20mL×3), 饱和食盐水洗涤 (20mL×1), 无水硫酸钠干燥。在40℃下减压浓缩, 剩余物用硅胶色谱法以洗脱体系 (SiO₂, 10%-50% 乙酸乙酯/石油醚), 得到化合物1c (4g, 产率: 78.3%)。

[0171] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.35 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 2.85-2.92 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.03-2.11 (m, 2H)。

[0172] LC-MS m/z (ESI): 254.1 (M+H)⁺。

[0173] 第三步:

[0174] 室温下,向500毫升反应瓶中加入化合物1c (16g, 62.96mmol), 乙醇 (60mL) 和浓盐酸 (36%-38%) (90mL, 1080mmol)。搅拌至溶解,反应液80℃搅拌36小时。60℃下减压浓缩,

得到化合物1d (18g)。粗品无需纯化,直接用于下一步反应。

[0175] LC-MS m/z (ESI): 212.2 (M+H)⁺。

[0176] 第四步:

[0177] 室温下,向250毫升单口瓶中加入化合物1d (6g, 19.8mmol), 1e (3.6g, 23.8mmol), 碳酸钾 (8.8g, 63.4mmol), 二氧六环 (10mL) 和水 (10mL), 氮气保护下搅拌15分钟。加入[1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钨 (0.8g, 1.0mmol), 反应液80℃搅拌36小时。向反应液中加入水 (50mL), 乙酸乙酯萃取 (40mL × 3), 饱和食盐水洗涤 (20mL × 1), 无水硫酸钠干燥。在40℃下减压浓缩。剩余物用硅胶色谱法以洗脱体系 (SiO₂, 15% 乙酸乙酯/石油醚), 得到化合物1f (3.1g, 产率: 45.5%)。

[0178] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.22 (dd, 1H), 7.01 (dd, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.87-6.86 (m, 1H), 6.77 (d, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.50-3.91 (m, 2H), 2.97 (t, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.13-2.21 (m, 2H)。

[0179] LC-MS m/z (ESI): 241.3 (M+H)⁺。

[0180] 第五步:

[0181] 室温下,向50毫升单口瓶中加入化合物1f (1g, 4.2mmol) 和四氢呋喃 (15mL)。搅拌至溶解,冰水浴降温至0℃,加入三乙胺 (1.2g, 11.9mmol) 和三光气 (1.2g, 4.0mmol)。室温搅拌0.5小时。反应液过滤,滤液减压浓缩,得到化合物1g (0.8g)。粗品无需纯化,直接用于下一步反应。

[0182] LC-MS m/z (ESI): 267.2 (M+H)⁺。

[0183] 第六步:

[0184] 在一个20mL微波管中加入化合物1i (1.5g, 16.1mmol), 化合物1j (0.8g, 8.1mmol) 和乙醇 (6mL), 然后压紧瓶盖做好密封,将反应放到微波仪上,100℃微波反应3小时。反应液40℃进行浓缩。粗品用反相柱进行纯化 (体系: 0.2% 甲酸/乙腈/水), 得到产物1h (0.7g, 产率: 22.8%), 为黄色油状液体。

[0185] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.93 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.54-4.49 (m, 3H), 4.31-4.25 (m, 2H), 1.33-1.29 (m, 3H)。

[0186] LC-MS m/z (ESI): 210.0 (M+H)⁺。

[0187] 第七步:

[0188] 室温下,向9毫升单口瓶中加入化合物1g (87mg, 0.41mmol) 和N,N-二甲基甲酰胺 (2mL)。搅拌至溶解。依次加入氯化亚铜 (37mg, 0.38mmol) 和1j (100mg, 0.38mmol)。室温搅拌16小时,将反应液过滤,滤液减压浓缩,所得粗品用高效液相色谱法 (色谱柱: Gilson-281, Xbridge 150*25mm, 5μm; 流动相: 水相 (10mM 碳酸氢铵) 和乙腈, 梯度配比: 0-10min 50-70% B; flow 25ml/min) 纯化,得到化合物1 (9.6mg, 产率: 6.2%)。

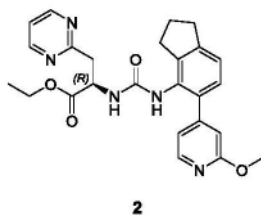
[0189] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.86-8.94 (m, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.13 (q, 2H), 3.90 (s, 4H), 2.97 (t, 2H), 2.73-2.79 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.17 (t, 3H)。

[0190] LC-MS m/z (ESI): 476.1 (M+H)⁺。

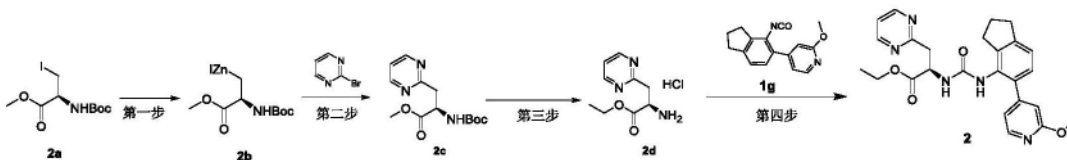
[0191] 实施例2

[0192] (R)-2-(3-(5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)脲基)-3-(嘧啶-2-

基)丙酸乙酯



[0193]



[0194] 第一步:

[0195] 将锌粉(3.0g, 45.6mmol)加入250mL的三口瓶中, 然后加入一颗碘(23mg), 再加入N,N-二甲基甲酰胺(30mL)。将化合物2a(10g, 30.4mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(30mL)溶液滴入。滴加用了5分钟。滴完以后, 没有观察到明显的现象, 体系从28℃降低到了25℃, 再搅拌10分钟后, 体系温度开始上升, 5分钟内自然升温至45℃, 然后温度开始慢慢降低至28℃。体系在这个温度下继续搅拌3小时。得到粗品标题产物2b(73mL), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

[0196] 第二步:

[0197] 向100毫升的三口瓶, 加入搅拌子, 换氮气三次, 用注射器加入2b(73.1mL, 31.4mmol), 化合物2-溴嘧啶(5000mg, 31.4mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(10mL)溶液, 三二亚苄基丙酮二钯(500mg, 0.55mmol), 2-双环己基膦-2',6'-二甲氧基联苯(500mg, 1.2mmol)也用注射器加入。加热至80℃反应过夜(~16小时)。油泵浓缩干。用甲醇溶解过滤, 滤液旋干, 滤出的固体为钯催化剂和盐。旋干的残留物过柱子(乙酸乙酯:石油醚0到100%)得到化合物2c(2000mg, 22.6%)。

[0198] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.68(d, 2H), 7.91(s, 1H), 7.19(t, 1H), 5.87(d, 1H), 4.87-4.82(m, 1H), 3.71(s, 3H), 3.61-3.57(m, 1H), 3.48-3.44(m, 1H), 1.41(s, 9H)。

[0199] LC-MS m/z (ESI): 226.0($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0200] 第三步:

[0201] 室温下, 向50毫升单口瓶中加入化合物2c(300mg, 1.1mmol)和乙醇(22.5mL)。搅拌至溶解, 加入浓盐酸(36%-38%)(4.5mL, 145.6mmol)。反应液100℃搅拌24小时。40℃下减压浓缩, 得到化合物2d的盐酸盐(150mg)。粗品无需纯化, 直接用于下一步反应。

[0202] LC-MS m/z (ESI): 196.1($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0203] 第四步:

[0204] 室温下, 向9毫升单口瓶中加入化合物2d(50mg, 0.26mmol)和四氢呋喃(1.5mL)。搅拌至溶解, 依次加入1g(68mg, 0.26mmol)和三乙胺(0.07mL, 0.5mmol)。室温搅拌16小时, 反应液过滤, 滤液减压浓缩, 所得粗品用高效液相色谱法(色谱柱: Gilson-281, Phenomenex luna C18 150*25mm, 5 μm ; 流动相: 水相(10mM 0.225%甲酸)和乙腈, 梯度配比: 0-10min 35-65%B; flow 25ml/min)纯化, 得到化合物2(19.8mg, 产率: 16.8%)。

[0205] ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.73(d, 2H), 8.07(d, 1H), 7.83(s, 1H), 7.39(t, 1H),

7.17 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.52 (d, 1H), 4.73-4.90 (m, 1H), 4.05 (q, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.27 (d, 2H), 2.90 (t, 2H), 2.67-2.72 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.09 (t, 3H)。

[0206] LC-MS m/z (ESI): 462.2 (M+H)⁺。

[0207] 生物学评价

[0208] 以下结合测试例进一步描述解释本公开中,但这些测试例并非意味着限制本公开中的范围。

[0209] 测试例1THP-1细胞中NLRP3炎症小体活性抑制实验

[0210] 1.实验材料

[0211]	名称	品牌	货号/型号
	THP-1	ATCC	TIB-202
	RPMI Medium 1640	Coring	35-081-CV
	Penicillin-Streptomycin (P/S)	HyClone	SV30010
	DPBS	Coring	21-031-CVR
	Nigericin sodium salt	MedChemExpress	H-100381-10mg
[0212]	Lipopolysaccharides from Salmonella enterica serotype typhimurium (LPS)	Sigma	L6143
	PMA	Sigam	P1585
	Accutase	BD	BD-561527
	Human IL-1beta/IL-1F2 Quantikine ELISA Kit	R&D	DLB50
	CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay	Promega	G7573

[0213] 2.实验步骤

[0214] 将THP-1细胞重悬于RPMI1640, 10%FBS, 1%P/S的细胞培养基中,调整细胞密度为 1×10^6 /mL,把10mL THP-1细胞铺在直径10cm的细胞培养皿中,加入PMA分化处理,PMA的终浓度为10ng/mL。细胞在37℃, 5%二氧化碳的细胞培养箱里孵育24小时后,取出培养皿,去除上清及未贴壁的细胞,将细胞消化后重悬,以 10^5 个/孔的数量接种在96孔板中。细胞板放入培养箱中孵育过夜,12小时后取出,去掉培养基,加入50uL新鲜的含有200ng/mL LPS的培养基,置于37℃, 5%二氧化碳的细胞培养箱里孵育3.5小时。同时,在试管中以DMSO配制浓度为30mM的化合物储备溶液,然后以DMSO为溶剂,根据需要梯度稀释样品,最后稀释333倍于培养基中。在96孔板中每孔转移50uL待测样品,于37℃, 5%二氧化碳的细胞培养箱中孵育0.5小时。取出96孔板,再向每孔加入50uL含有15uM Negericin的培养基,于37℃, 5%二氧化碳的细胞培养箱中孵育1小时。取出细胞板,离心后取上清,按照ELISA Kit试剂盒说明书操作,检测IL-1 β 。细胞板中的细胞加入试剂,按照CellTiter-Glo Luminescent Cell

Viability Assay Kit的说明书操作,检测细胞活性。

[0215] 表1

[0216]	编号	IC ₅₀
	实施例1	B
	实施例2	A

[0217] 注:A<10uM;10uM<B<50uM。