



# (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113038989 A

(43) 申请公布日 2021.06.25

(21) 申请号 201980067833.0

(22) 申请日 2019.08.15

(30) 优先权数据

62/764,834 2018.08.16 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.04.14

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/046591 2019.08.15

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/037091 EN 2020.02.20

(71) 申请人 先天肿瘤免疫公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 张泳 A·V·加瓦伊

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所  
11247

代理人 陈润杰 黄革生

(51) Int.Cl.

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

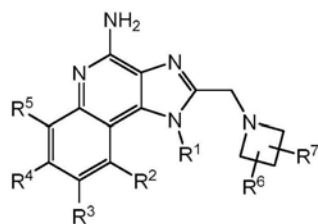
权利要求书3页 说明书36页

(54) 发明名称

咪唑并[4,5-C]喹啉衍生的NLRP3调节剂

(57) 摘要

本发明提供了式(I)的化合物:

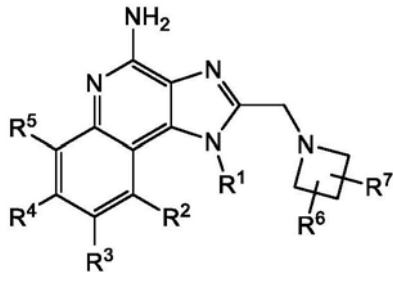


其中全部变量如

(I)

本文所定义。这些化合物为NLRP3调节剂,其可用作药物用于治疗受试者(例如人)的增殖性疾病、例如癌症。

1. 式 (I) 的化合物:



或其互变体或药学上可接受的盐,其中:

$R^1$ 独立地选自:被1-3个卤素取代的无支链 $C_{2-6}$ 亚烷基、被0-3个卤素取代的支链 $C_{3-6}$ 亚烷基和被0-3个卤素取代的 $C_{3-6}$ 环烷基;

$R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^5$ 每次出现时独立地选自:H、卤素、氰基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基和 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基;

$R^4$ 独立地为5-元杂芳基,其包括1-4个各自独立地选自N、N( $R^a$ )、O和S的环原子,其中杂芳基被0-3个 $R^b$ 取代;

$R^6$ 和 $R^7$ 每次出现时独立地选自:H、卤素、OH、氰基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基和 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基;

或者, $R^6$ 和 $R^7$ 在连接至同一碳原子时并且与所连接的碳原子一起形成杂环基,其包括额外的2-5个环原子,其中1-2个环原子各自独立地选自N( $R^a$ )、O和S,并且其中杂环基被0-2个 $R^c$ 取代;

$R^a$ 每次出现时独立地选自:H和 $C_{1-4}$ 烷基;

$R^b$ 独立地选自:卤素、OH、氰基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基和 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基;且

$R^c$ 独立地选自:卤素、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基和 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基。

2. 权利要求1的化合物,其中:

$R^1$ 独立地选自:被1-3个F取代的无支链 $C_{2-4}$ 亚烷基、被0-2个F取代的支链 $C_{3-4}$ 亚烷基,和 $C_{3-4}$ 环烷基;

$R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^5$ 每次出现时独立地选自:H、卤素和 $C_{1-4}$ 烷基;

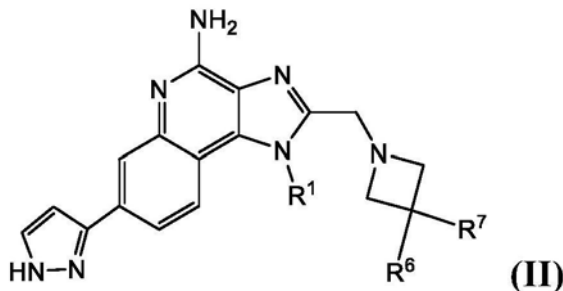
$R^4$ 独立地为吡唑基、噁吩基或异噁唑基;

$R^6$ 和 $R^7$ 每次出现时独立地选自:H、卤素、OH、氰基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基和 $C_{1-4}$ 卤代烷基;

且

或者, $R^6$ 和 $R^7$ 在连接至同一碳原子时并且与所连接的碳原子一起形成杂环基,其包括额外的3-5个环原子,其中1个环原子为O。

3. 权利要求1或权利要求2的化合物,其中该化合物具有式 (II):

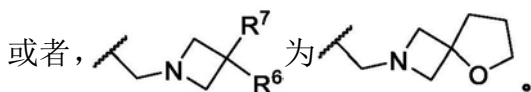


或其互变体或药学上可接受的盐;其中:

$R^1$ 独立地选自:2,2-二氟乙基、异丙基、环丙基和环丁基;

$R^6$ 独立地选自:H、F、OH、 $CH_3$ 、 $OCH_3$ 和CN;

$R^7$ 独立地选自:H、F和 $CH_3$ ;且



4. 权利要求1的化合物,其中该化合物选自实施例1-17或其药学上可接受的盐。

5. 药物组合物,包含如权利要求1-4任一项中所要求保护的化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

6. 权利要求1-4任一项的化合物或其药学上可接受的盐,或权利要求6的药物组合物,用作药剂。

7. 如权利要求1-4任一项中所要求保护的化合物或其药学上可接受的盐,或如权利要求6中所要求保护的药物组合物,用于治疗癌症。

8. 根据权利要求7使用的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其中所述癌症选自急性髓性白血病、肾上腺皮质癌、卡波西肉瘤、淋巴瘤、肛门癌、阑尾癌、畸胎瘤/横纹肌样瘤、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脑癌、乳腺癌、支气管肿瘤、类癌瘤、心脏肿瘤、宫颈癌、脊索瘤、慢性淋巴细胞白血病、慢性骨髓增生性肿瘤、结肠癌、结直肠癌、颅咽管瘤、胆管癌、子宫内膜癌、室管膜瘤、食道癌、成感觉神经细胞瘤、尤因肉瘤、眼癌、输卵管癌、胆囊癌、胃肠道类癌瘤、胃肠道间质瘤、胚细胞瘤、毛细胞白血病、头颈癌、心脏癌、肝癌、下咽癌、胰腺癌、肾癌、喉癌、慢性髓性白血病、唇和口腔癌、肺癌、黑色素瘤、Merkel细胞癌、间皮瘤、口癌、口腔癌、骨肉瘤、卵巢癌、阴茎癌、咽癌、前列腺癌、直肠癌、唾液腺癌、皮肤癌、小肠癌、软组织肉瘤、睾丸癌、咽喉癌、甲状腺癌、尿道癌、子宫癌、阴道癌和外阴癌。

9. 根据权利要求7或权利要求8使用的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其中所述癌症为难治性癌症。

10. 根据权利要求7使用的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其中所述癌症选自乳腺癌、结肠癌、直肠癌、结直肠癌、胰腺癌和前列腺癌。

11. 根据权利要求7使用的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其中所述癌症选自激素受体阳性乳腺癌、小随体稳定结肠或直肠癌、胰腺癌和前列腺癌。

12. 根据权利要求7-11任一项使用的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其中所述化合物与一种或多种另外的癌症疗法组合施用。

13. 根据权利要求12使用的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其中所述一种或多种另外的癌症疗法包括手术、放射疗法、化学疗法、毒素疗法、免疫疗法、冷冻疗法或基因疗法,或其组合。

14. 根据权利要求12使用的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其中所述另外的癌症疗法包含一种或多种活性剂,其选自纳武单抗、帕博利珠单抗、PDR001、MEDI-0680、西米单抗、JS001、BGB-A317、INCSHR1210、TSR-042、GLS-010、AM-0001、STI-1110、AGEN2034、MGD013、IBI308、BMS-936559、阿妥珠单抗、杜鲁伐单抗、奥维单抗、STI-1014、CX-072、LY3300054、CK-301、urelumab、PF-05082566、MEDI6469、TRX518、varlilumab、CP-870893、BMS-986016、MGA271、lirilumab、IPH2201、艾莫单抗、INCB024360、加尼西替尼、

ulocuplumab、BKT140、巴维昔单抗、CC-90002、贝伐珠单抗、MNRP1685A、伊匹木单抗、MK-1308、AGEN-1884和曲美木单抗。

15. 根据权利要求12使用的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其中所述另外的癌症疗法包含一种或多种活性剂,其选自纳武单抗、伊匹木单抗、帕博利珠单抗、阿妥珠单抗、杜鲁伐单抗和奥维单抗。

## 咪唑并[4,5-C]喹啉衍生的NLRP3调节剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2018年8月16日提交的美国临时申请62/764,834的优先权权益,其内容整体并入本文作为参考。

### 技术领域

[0003] 本公开内容的特征在于调节(例如激动或部分激动)NLRP3的化学实体(例如化合物或其药学上可接受的盐,和/或水合物,和/或共晶,和/或所述化合物的药物组合),其可用于例如治疗病症、疾病或障碍,其中NLRP3信号传导增加可以纠正先天免疫活性缺陷,该缺陷促成个体(例如人)的该病症、疾病或障碍的病理学和/或症状和/或进展和/或治疗难治性状态(例如具有低T细胞浸润的癌症)。本公开内容的特征还在于组合物以及使用和制备它们的其他方法。

[0004] 背景

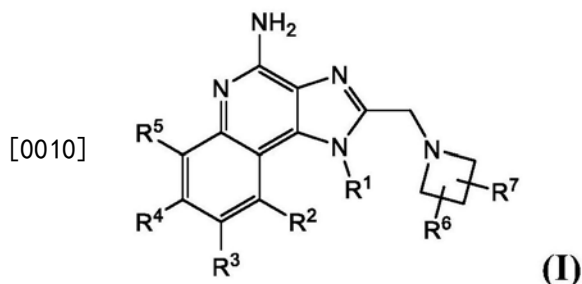
[0005] 核苷酸结合寡聚化结构域样受体(“NLR”)包括检测病原体相关分子模式(“PAMP”)和内源分子的细胞内受体家族(参见例如Ting,J.P.Y.等人,“The NLR gene family:a standard nomenclature,”*Immunity*,28(3):285-287,(2008))。

[0006] NLRP代表NLR的亚家族,其包括Pyrin结构域并且由蛋白如NLRP1、NLRP3、NLRP4、NLRP6、NLRP7和NLRP12构成。NLRP被认为与称为炎性小体(inflammasome)的多蛋白复合体的形成有关(参见例如Chaput,C.等人,“NOD-like receptors in lung diseases,”*Frontiers in Immunology*,4:Article 393,(2013))。这些复合体典型地包括一种或两种NLR蛋白、包含CARD结构域的衔接分子凋亡相关斑点样蛋白(ASC)和半胱天冬酶-1F前体(pro-caspase-1F)(参见例如Bauernfeind,F和Hornung,V.“Of inflammasomes and pathogens-sensing of microbes by the inflammasome,”*EMBO Molecular Medicine*,5(6):814-826,(2013))。

[0007] 一种这样的炎性小体由NLRP3骨架、ASC衔接子和半胱天冬酶-1形成(参见例如Hirota,J.A.,等人,“The airway epithelium nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat protein 3inflammasome is activated by urban particulate matter,”*Journal of Allergy and Clinical Immunology*,129(4):1116.e6-1125.e6,(2012)),且其表达被认为是由骨髓细胞和人支气管上皮细胞中的炎性细胞因子和TLR激动剂诱导的(同上)。据信NLRP3炎性小体介导IL-1 $\beta$ 前体和IL-18前体向IL-1 $\beta$ 和IL-18的半胱天冬酶-1依赖性转化。此外,已经显示IL-1 $\beta$ 和IL-18在治疗各种类型的癌症中具有潜能(参见例如Chen,L-C.等人,*EMBO Mol Med.*,4(12):1276-1293(2012)和Tse,B.W-C.等人,*PLoS One*,6(9):e24241(2011))。已显示IL-18可以在结肠癌动物肿瘤模型中克服对关卡抑制剂的抗性(参见例如Ma,Z.等人,*Clin.Cancer Res.*Jan 11.(2016)DOI:10.1158/1078-0432.CCR-15-1655)。

[0008] 概述

[0009] 本发明涉及式(I)的化合物:



[0011] 其中全部变量如下文所定义。

[0012] 本发明范围内还有式 (I) 化合物的药学上可接受的盐、立体异构体、互变体和溶剂化物。

[0013] 本发明还涉及包含一种或多种本发明化合物的药物组合物。本发明还涉及使用一种或多种本发明化合物治疗癌症的方法。

[0014] 本发明还提供了用于制备式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变体和溶剂化物的方法和中间体。

[0015] 本发明的化合物可以用于疗法。

[0016] 本发明的化合物可以用于制备治疗癌症的药剂。

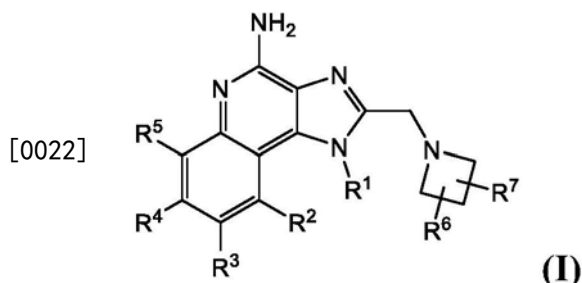
[0017] 本发明的化合物可以单独地、与本发明的其他化合物或与一种或多种另外的活性剂联合使用。

[0018] 本发明的其他特征和优点根据如下详细描述和权利要求将显而易见。

[0019] 详细描述

[0020] 本发明的化合物

[0021] 在第一个方面,本发明特别提供了式 (I) 的化合物:



[0023] 或其互变体或药学上可接受的盐,其中:

[0024]  $R^1$  独立地选自:被1-3个卤素取代的无支链 $C_{2-6}$ 亚烷基、被0-3个卤素取代的支链 $C_{3-6}$ 亚烷基,和被0-3个卤素取代的 $C_{3-6}$ 环烷基;

[0025]  $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^5$ 每次出现时独立地选自:H、卤素、氰基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基和 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基;

[0026]  $R^4$ 独立地为5-元杂芳基,其包括1-4个各自独立地选自N、N( $R^a$ )、O和S的环原子,其中杂芳基被0-3个 $R^b$ 取代;

[0027]  $R^6$ 和 $R^7$ 每次出现时独立地选自:H、卤素、OH、氰基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基和 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基;

[0028] 或者, $R^6$ 和 $R^7$ 在连接至同一碳原子时并且与所连接的碳原子一起形成杂环基,其包括额外的2-5个环原子,其中1-2个环原子各自独立地选自N( $R^a$ )、O和S,并且其中杂环基被

0-2个R<sup>c</sup>取代;

[0029] R<sup>a</sup>每次出现时独立地选自:H和C<sub>1-4</sub>烷基;

[0030] R<sup>b</sup>独立地选自:卤素、OH、氰基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基和C<sub>1-4</sub>卤代烷氧基;且

[0031] R<sup>c</sup>独立地选自:卤素、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基和C<sub>1-4</sub>卤代烷氧基。

[0032] 在第二个方面,本发明在第一个方面的范围内提供了式(I)的化合物或其互变体或药学上可接受的盐,其中:

[0033] R<sup>1</sup>独立地选自:被1-3个F取代的无支链C<sub>2-4</sub>亚烷基、被0-2个F取代的支链C<sub>3-4</sub>亚烷基和C<sub>3-4</sub>环烷基;

[0034] R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和R<sup>5</sup>每次出现时独立地选自:H、卤素和C<sub>1-4</sub>烷基;

[0035] R<sup>4</sup>独立地为吡唑基、噁吩基或异噁唑基;

[0036] R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>每次出现时独立地选自:H、卤素、OH、氰基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基和C<sub>1-4</sub>卤代烷基;且

[0037] 或者,R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>在连接至同一碳原子时并且与所连接的碳原子一起形成杂环基,其包括额外的3-5个环原子,其中1个环原子为O。

[0038] 在另一个方面,本发明在第一个方面范围内提供了式(I)的化合物或其互变体或药学上可接受的盐,其中:

[0039] R<sup>1</sup>独立地选自:被1-3个F取代的无支链C<sub>2-4</sub>亚烷基、被0-2个F取代的支链C<sub>3-4</sub>亚烷基和C<sub>3-4</sub>环烷基;

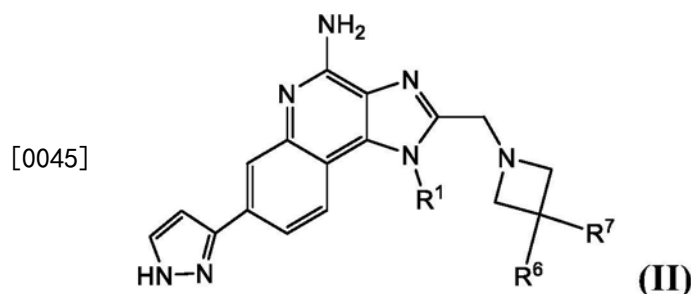
[0040] R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和R<sup>5</sup>每次出现时独立地选自:H、卤素和C<sub>1-4</sub>烷基;

[0041] R<sup>4</sup>独立地为吡唑基、噁吩基或异噁唑基;

[0042] R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>每次出现时独立地选自:H、卤素、OH、氰基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基和C<sub>1-4</sub>卤代烷基;且

[0043] 或者,R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>在连接至同一碳原子时并且与所连接的碳原子一起形成杂环基,其包括额外的4个环原子,其中1个环原子为O。

[0044] 在第三个方面,本发明在第一个或第二个范围内提供了式(II)的化合物:

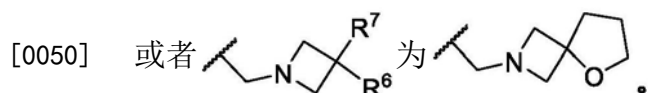


[0046] 或其互变体或药学上可接受的盐;其中:

[0047] R<sup>1</sup>独立地选自:2,2-二氟乙基、异丙基、环丙基和环丁基;

[0048] R<sup>6</sup>独立地选自:H、F、OH、CH<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>和CN;

[0049] R<sup>7</sup>独立地选自:H、F和CH<sub>3</sub>;且

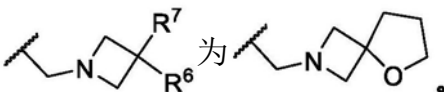
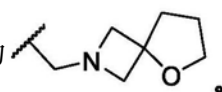


[0051] 在另一个方面,本发明在第一个或第二个方面范围内提供了式(II)的化合物或其互变体或药学上可接受的盐;其中:

[0052]  $R^1$ 独立地为2,2-二氟乙基或异丙基;

[0053]  $R^6$ 独立地选自:H、F、OH、 $CH_3$ 、 $OCH_3$ 和CN;

[0054]  $R^7$ 独立地选自:H、F和 $CH_3$ ;且

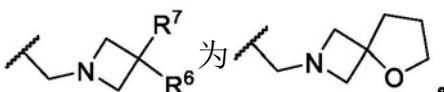
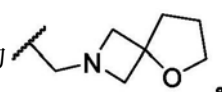
[0055] 或者,  为 .

[0056] 在另一个方面,本发明在第一个或第二个方面范围内提供了式(II)的化合物或其互变体或药学上可接受的盐;其中:

[0057]  $R^1$ 独立地为环丙基或环丁基;

[0058]  $R^6$ 独立地选自:H、F、OH、 $CH_3$ 、 $OCH_3$ 和CN;

[0059]  $R^7$ 独立地选自:H、F和 $CH_3$ ;且

[0060] 或者,  为 .

[0061] 在另一个方面,本发明在第一个或第二个方面范围内提供了式(II)的化合物或其互变体或药学上可接受的盐;其中:

[0062]  $R^1$ 独立地为2,2-二氟乙基或异丙基;

[0063]  $R^6$ 独立地选自:H、F和 $OCH_3$ ;且

[0064]  $R^7$ 独立地选自:H和F。

[0065] 在另一个方面,本发明在第一个或第二个方面范围内提供了式(II)的化合物或其互变体或药学上可接受的盐;其中:

[0066]  $R^1$ 独立地为环丙基或环丁基;

[0067]  $R^6$ 独立地选自:H、F和 $OCH_3$ ;且

[0068]  $R^7$ 独立地选自:H和F。

[0069] 在第四个方面,本发明提供了选自示例的实施例的化合物或其药学上可接受的盐。

[0070] 在另一个方面,本发明提供了化合物,选自来自上述任意方面范围内的任意小组化合物清单或示例的实施例的单一化合物。

[0071] 在一些实施方案中, $R^1$ 独立地选自:被1-3个F取代的无支链 $C_{2-4}$ 亚烷基、被0-2个F取代的支链 $C_{3-4}$ 亚烷基和 $C_{3-4}$ 环烷基。在其他实施方案中, $R^1$ 独立地为2,2-二氟乙基、异丙基、环丙基或环丁基。在其他实施方案中, $R^1$ 独立地为2,2-二氟乙基或异丙基。在其他实施方案中, $R^1$ 独立地为环丙基或环丁基。在其他实施方案中, $R^1$ 为2,2-二氟乙基。在其他实施方案中, $R^1$ 为异丙基。在其他实施方案中, $R^1$ 为环丙基。在其他实施方案中, $R^1$ 为环丁基。

[0072] 在一些实施方案中, $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^5$ 独立地选自:H、卤素和 $C_{1-4}$ 烷基。在其他实施方案中, $R^2$ 独立地为H、卤素或 $C_{1-4}$ 烷基。在其他实施方案中, $R^2$ 为H或卤素。在其他实施方案中, $R^2$ 为H。在其他实施方案中, $R^2$ 为卤素。在其他实施方案中, $R^2$ 为 $C_{1-4}$ 烷基。在其他实施方案中, $R^3$ 独立地为H、卤素或 $C_{1-4}$ 烷基。在其他实施方案中, $R^3$ 为H或卤素。在其他实施方案中, $R^3$ 为H。在其他实施方案中, $R^3$ 为卤素。在其他实施方案中, $R^3$ 为 $C_{1-4}$ 烷基。在其他实施方案中, $R^5$ 独立地为H、



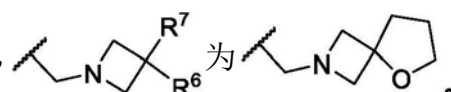
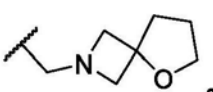
卤素或C<sub>1-4</sub>烷基。在其他实施方案中，R<sup>2</sup>为H或卤素。在其他实施方案中，R<sup>5</sup>为H。在其他实施方案中，R<sup>5</sup>为卤素。在其他实施方案中，R<sup>5</sup>为C<sub>1-4</sub>烷基。

[0073] 在一些实施方案中，R<sup>4</sup>独立地吡唑基、噻吩基或异噻唑基。在其他实施方案中，R<sup>4</sup>为吡唑基。在其他实施方案中，R<sup>4</sup>为噻吩基。在其他实施方案中，R<sup>4</sup>为异噻唑基。

[0074] 在一些实施方案中，R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>独立地选自：H、卤素、OH、氰基、C<sub>1-4</sub>烷基，C<sub>1-4</sub>烷氧基和C<sub>1-4</sub>卤代烷基。在其他实施方案中，R<sup>6</sup>独立地为H、卤素、C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>1-4</sub>烷氧基。在其他实施方案中，R<sup>6</sup>为H或卤素。在其他实施方案中，R<sup>6</sup>为C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>1-4</sub>烷氧基。在其他实施方案中，R<sup>6</sup>为H。在其他实施方案中，R<sup>6</sup>为卤素。在其他实施方案中，R<sup>6</sup>为C<sub>1-4</sub>烷基。在其他实施方案中，R<sup>6</sup>为C<sub>1-4</sub>烷氧基。在其他实施方案中，R<sup>7</sup>独立地为H、卤素、C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>1-4</sub>烷氧基。在其他实施方案中，R<sup>7</sup>为H或卤素。在其他实施方案中，R<sup>7</sup>为C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>1-4</sub>烷氧基。在其他实施方案中，R<sup>7</sup>为H。在其他实施方案中，R<sup>7</sup>为卤素。在其他实施方案中，R<sup>7</sup>为C<sub>1-4</sub>烷基。在其他实施方案中，R<sup>7</sup>为C<sub>1-4</sub>烷氧基。

[0075] 在一些实施方案中，R<sup>6</sup>独立地选自：H、F、OH、CH<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>和CN；且R<sup>7</sup>独立地选自：H、F和CH<sub>3</sub>。在其他实施方案中，R<sup>6</sup>独立地选自：H、F和OCH<sub>3</sub>；且R<sup>7</sup>独立地选自：H和F。

[0076] 在一些实施方案中，R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>在连接至同一碳原子时并且与所连接的碳原子一起形成杂环基，其包括额外的3-5个环原子，其中1个环原子为O。在其他实施方案中，R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>在连接至同一碳原子时并且与所连接的碳原子一起形成杂环基，其包括额外的4个环原子，其中

1个环原子为O。在其他实施方案中，为.

[0077] 本领域技术人员将认识到，本文所述的一些化学结构可以在纸面上以一种或多种其他共振形式表示；或可以以一种或多种其他互变异构体形式存在，甚至当在动力学上考察，本领域技术人员认识到这种互变异构形式仅代表此类化合物样品的很小一部分。尽管在本文中并没有明确表示这样的共振形式或互变异构体，但是显然在本公开的范围内考虑了此类化合物。

[0078] 本发明的其他方面和实施方案

[0079] 在一个方面，用于调节（例如激动、部分激动、拮抗）NLRP3活性的方法的特征在于：包括使NLRP3与本文所述的化学实体（例如本文一般或具体描述的化合物或其药学上可接受的盐或含有它们的组合物）接触。在优选的实施方案中，用于调节NLRP3活性的方法为激动和部分激动。在某些实施方案中，用于调节NLRP3活性的方法为激动。在某些实施方案中，用于调节NLRP3活性的方法为部分激动。方法包括体外方法，例如使包括一种或多种含有NLRP3的细胞（例如THP-1细胞）的样品与化学实体接触。方法还可包括体内方法；例如将化学实体施用于患有疾病的对象（例如人），所述疾病中NLRP3信号传导增加可以纠正先天性免疫活性缺乏，这种缺乏促成疾病（例如癌症；例如难治性癌症）的病理学和/或症状和/或进展。

[0080] 在一些实施方案中，本发明的化合物可用于治疗病症、疾病或障碍，其中NLRP3活性降低（例如与抑制或受损的NLRP3信号传导相关的病症、疾病或障碍）促成对象（例如人）的病症、疾病或障碍（例如癌症）的病理学和/或症状和/或进展。

[0081] 当癌症对癌症治疗无反应（或抵抗）时，认为是难治性的。难治性癌症也称作抗性癌症。

[0082] 在另一个方面,治疗癌症的方法特征在于包括向需要这种治疗的对象施用有效量的本文所述的化学实体(例如本文一般或具体描述的化合物或其药学上可接受的盐或包含其的组合物)。在一些实施方案中,癌症可以为难治性癌症。

[0083] 在另一个方面,治疗疾病的方法,其中NLRP3信号传导增加可纠正促成疾病的病理学和/或症状和/或进展的先天免疫活性缺乏,特征在于包括向需要这种治疗的对象施用有效量的本文所述的化学实体(例如本文一般或具体描述的化合物或其药学上可接受的盐或包含该化合物的组合物)。

[0084] 在另一个方面,治疗方法的特征在于包括对患有疾病的对象施用有效量的本文所述的化学实体(例如本文一般或具体描述的化合物或其药学上可接受的盐或包含该化合物的组合物),所述疾病中NLRP3信号传导增加可以纠正促成疾病的病理学和/或症状和/或进展的先天免疫活性缺乏。

[0085] 在另一个方面,治疗方法的特征在于包括向对象施用本文所述的化学实体(例如本文一般或具体描述的化合物或其药学上可接受的盐或包含其的组合物),其中所述化学实体以有效治疗疾病的量施用,所述疾病中NLRP3信号转导增加可以纠正促成疾病的病理学和/或症状和/或进展的先天免疫活性缺乏,从而治疗该疾病。

[0086] 实施方案可以包括如下特征的一个或多个。

[0087] 化学实体可以与一种或多种另外的癌症疗法(例如手术、放射疗法、化学疗法、毒素疗法、免疫疗法、冷冻疗法或基因疗法或其组合;例如,包括施用一种或多种(例如两种、三种、四种、五种、六种或多种)另外的抗癌活性剂的癌症疗法)组合施用。另外的抗癌活性剂的非限制性实例(化学治疗剂)选自烷化剂(例如顺铂、卡铂、氮芥、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、异环磷酰胺和/或奥沙利铂);抗代谢物(例如硫唑嘌呤和/或巯嘌呤);萜类化合物(例如长春花生物碱和/或紫杉烷;例如长春新碱、长春碱、长春瑞滨和/或长春地辛、泰素(Taxol)、紫杉醇(Paclitaxel)和/或多西他赛(Docetaxel));拓扑异构酶(例如I型拓扑异构酶和/或2型拓扑异构酶;例如喜树碱,例如伊立替康和/或拓扑替康;安吡啶、依托泊苷、磷酸依托泊苷和/或替尼泊苷);细胞毒性抗生素(例如放线菌素C、蒽环霉素(anthracycline)、阿霉素、柔红霉素、戊柔比星、伊达比星、表柔比星、博来霉素、光辉霉素和/或丝裂霉素);激素(例如黄体生成素释放激素激动剂;例如醋酸亮丙瑞林、性瑞林、曲普瑞林、组氨瑞林、比卡鲁胺、氟他胺和/或尼鲁米特);抗体(例如阿昔单抗、阿达木单抗(Adalimumab)、阿仑单抗(Alemtuzumab)、阿替珠单抗(Atlizumab)、巴利昔单抗(Basiliximab)、贝利木单抗(Belimumab)、贝伐单抗(Bevacizumab)、Bretuximab vedotin、卡那津单抗(Canakinumab)、西妥昔单抗,Ceertolizumab pegol、达珠单抗(Daclizumab)、地诺单抗(Denosumab)、依库珠单抗(Eculizumab)、依法珠单抗(Efalizumab)、吉妥珠单抗(Gemtuzumab)、戈利木单抗(Golimumab)、替伊莫单抗(Ibritumomab tiuxetan)、英夫利昔单抗(Infliximab)、伊匹单抗(Ipilimumab)、莫罗单抗-CD3(Muromonab-CD3)、那他珠单抗(Natalizumab)、奥伐木单抗(Ofatumumab)、奥马珠单抗(Omalizumab)、帕利珠单抗(Palivizumab)、帕尼单抗(Panitumab)、雷珠单抗(Ranibizumab)、利妥昔单抗(Rituximab)、托珠单抗(Tocilizumab)、托西莫单抗(Tositumomab)和/或曲妥珠单抗);抗血管生成剂;细胞因子;血栓形成剂(thrombotic agent);生长抑制剂;驱虫剂(anti-helminthic agent);靶向免疫关卡受体的免疫关卡抑制剂,所述免疫关卡受体选自CTLA-

4、PD-1、PD-L1、PD-1-PD-L1、PD-1-PD-L2、T细胞免疫球蛋白和粘蛋白3 (TIM3或HAVCR2)、半乳凝素 (Galectin) 9-TIM3、磷脂酰丝氨酸-TIM3、淋巴细胞活化基因3蛋白 (LAG3)、MHC II类-LAG3、4-1BB-4-1BB配体、OX40-OX40配体、GITR、GITR配体-GITR、CD27、CD70-CD27、TNFRSF25、TNFRSF25-TL1A、CD40L、CD40-CD40配体、HVEM-LIGHT-LTA、HVEM、HVEM-BTLA、HVEM-CD160、HVEM-LIGHT、HVEM-BTLA-CD160、CD80、CD80-PDL-1、PDL2-CD80、CD244、CD48-CD244、CD244、ICOS、ICOS-ICOS配体、B7-H3、B7-H4、VISTA、TMIGD2、HHLA2-TMIGD2、嗜乳脂蛋白,包括BTNL2, Siglec家族, TIGIT和PVR家族成员, KIR, ILT和LIR, NKG2D和NKG2A, MICA和MICB, CD244, CD28, CD86-CD28, CD86-CTLA, CD80-CD28, 磷脂酰丝氨酸, TIM3, 磷脂酰丝氨酸-TIM3, SIRPA-CD47, VEGF, 神经毡蛋白 (neuropilin), CD160, CD30, 和CD155 (例如CTLA-4或PD1或PD-L1) 和其他免疫调节剂, 如白细胞介素-2 (IL-2)、吲哚胺2,3-双加氧酶 (IDO)、IL-10、转化生长因子- $\beta$  (TGF $\beta$ )、CD39、CD73腺苷-CD39-CD73和CXCR4-CXCL12。

[0088] 所述对象可能患有癌症;例如,所述对象已经历和/或正在经历和/或将经历一种或多种癌症疗法。

[0089] 癌症的非限制性实例包括急性髓性白血病、肾上腺皮质癌、卡波西肉瘤、淋巴瘤、肛门癌、阑尾癌、畸胎瘤/横纹肌样 (rhabdoid) 瘤、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脑癌、乳腺癌、支气管肿瘤、类癌瘤、心脏肿瘤、宫颈癌、脊索瘤、慢性淋巴细胞白血病、慢性骨髓增生性肿瘤、结肠癌、结直肠癌、颅咽管瘤、胆管癌、子宫内膜癌、室管膜瘤、食道癌、成感觉神经细胞瘤、尤因肉瘤、眼癌、输卵管癌、胆囊癌、胃肠道类癌瘤、胃肠道间质瘤、胚细胞瘤、毛细胞白血病、头颈癌、心脏癌、肝癌、下咽癌、胰腺癌、肾癌、喉癌、慢性髓性白血病、唇和口腔癌、肺癌、黑色素瘤、Merkel细胞癌、间皮瘤、口癌 (mouth cancer)、口腔癌 (oral cancer)、骨肉瘤、卵巢癌、阴茎癌、咽癌、前列腺癌、直肠癌、唾液腺癌、皮肤癌、小肠癌、软组织肉瘤、睾丸癌、咽喉癌 (throat cancer)、甲状腺癌、尿道癌、子宫癌、阴道癌和外阴癌。

[0090] 在其他实施方案中,哺乳动物已被鉴定为患有癌症或感染性疾病。代表性的感染性疾病包括但不限于不动杆菌 (acinebacter) 感染、放线菌病、非洲昏睡病 (African sleeping sickness)、获得性免疫缺陷综合征、阿米巴病、无形体病、炭疽、溶血隐秘杆菌 (Arcanobacterium haemolyticum) 感染、阿根廷出血热、蛔虫病、曲霉病、星形病毒感染、巴贝虫病、蜡样芽孢杆菌感染、细菌性肺炎、细菌性阴道病、拟杆菌属感染、小袋纤毛虫病、拜林蛔线虫 (Baylisascaris) 感染、BK病毒感染、黑色发结节病、人芽囊原虫 (Blastocystis hominis) 感染、芽生菌病、玻利维亚出血热、肉毒中毒、巴西出血热、布氏菌病、腺鼠疫 (bubonic plaque)、伯克霍尔德菌 (Burkholderi) 感染、布鲁里溃疡、嵌杯样病毒属 (Calicivirus) 感染、弯曲杆菌病 (camptobacteriosis)、念珠菌病、猫抓病、蜂窝织炎、查加斯病、软下疳、水痘、切昆贡亚热、衣原体、肺炎嗜衣原体感染、霍乱、着色芽生菌病、华支睾吸虫病、艰难梭菌感染、球孢子菌病、科洛拉多蜱传热、普通感冒、克-雅病、克里米亚-刚果出血热、隐球菌病 (cryptococcosis)、隐孢子虫病、皮肤幼虫移行症 (cutaneous larva migrans)、环孢子虫病 (cyclosporiasis)、猪囊尾蚴病、巨细胞病毒感染、登革热、栅藻 (Desmodemus) 感染、去鞭毛病 (deintamoebiasis)、白喉、裂头绦虫病、龙线虫病、埃博拉出血热、棘球蚴病、埃利希菌病、蛲虫病、肠球菌属 (Enterococcus) 感染、肠道病毒 (Enterovirus) 感染、流行性斑疹伤寒、红斑感染、幼儿急疹、姜片虫病、肝片吸虫病 (fasciolosis)、致命性家族性失眠症、丝虫病、梭菌肌坏死 (Clostridium myonecrosis) 引

起的食物中毒、独立生存阿米巴感染 (free-living amebic infection)、梭杆菌属感染、气性坏疽、地丝菌病、Gerstmann-**Sträussler**-Scheinker综合征、贾第虫病、鼻疽 (glanders)、腭口线虫病、淋病、腹股沟肉芽肿、A组链球菌 (streptococcal) 感染、B组链球菌感染、流感嗜血杆菌 (*Haemophilus influenzae*) 感染、手足口病、汉滩病毒肺综合征、Heartland病毒病、幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*) 感染、溶血性尿毒症综合征、出血热伴肾综合征、甲型肝炎、乙型肝炎、丙型肝炎、丁型肝炎、戊型肝炎、单纯性疱疹、组织胞浆菌病、钩虫 (hookworm) 感染、人博卡病毒 (bocavirus) 感染、人伊氏埃利希菌病 (human ewingii ehrlichiosis)、人粒细胞无形体病、人肺炎后病毒感染 (human metapneumovirus infection)、人单核细胞埃利希菌病、人乳头瘤病毒感染、人副流感病毒 (human parainfluenza virus) 感染、膜壳绦虫病、EB病毒感染性单核细胞增多症、流行性感冒、等孢子球虫病、川崎病 (Kawasaki disease)、角膜炎、金氏金氏菌感染、库鲁病、拉沙热、军团病、庞蒂亚克热、利什曼病、麻风、钩端螺旋体病、利斯特菌病、莱姆病、淋巴丝虫病 (lymphatic filariasis)、淋巴细胞性脉络丛脑膜炎、疟疾、马尔堡出血热 (Marburg hemorrhagic fever)、麻疹、中东呼吸综合征、类鼻疽、脑膜炎、脑膜炎球菌病 (meningococcal disease)、后殖吸虫病、微孢子虫病 (microsporidiosis)、传染性软疣、猴痘、流行性腮腺炎、鼠型斑疹伤寒、支原体肺炎、足菌肿、蝇蛆病、新生儿结膜炎、变异型克雅病 (variant Creutzfeldt-Jakob disease)、诺卡菌病、盘尾丝虫病、副球孢子菌病、并殖吸虫病、巴斯德菌病、头虱病、体虱病、阴虱病、盆腔炎性疾病、百日咳、瘟疫、肺炎、脊髓灰质炎、普雷沃氏菌属 (*Prevotella*) 感染、原发性阿米巴脑膜脑炎、进行性多灶性白质脑病、鹦鹉热、Q热、狂犬病、回归热、呼吸道合胞病毒感染、鼻孢子虫病、鼻病毒感染、立克次体感染、立克次体痘、裂谷热、落矶山斑疹热、轮状病毒感染、风疹、沙门菌病、严重急性呼吸系统综合征、疥疮、血吸虫病、脓毒病、志贺菌病、带状疱疹、天花、孢子丝菌病、葡萄球菌食物中毒、葡萄球菌感染、类圆线虫病、亚急性硬化性全脑炎、梅毒、绦虫病、破伤风、须癣、头癣、体癣、股癣、手癣、黑癣、脚癣、甲癣、花斑癣、弓蛔虫病、沙眼、弓形体病、旋毛虫病、毛滴虫病、鞭虫病、结核、土拉菌病、伤寒、解脲脲支原体 (*Ureaplasma urealyticum*) 感染、溪谷热、委内瑞拉出血热 (Venezuelan hemorrhagic fever)、病毒性肺炎、西尼罗河热、须部毛孢子菌病、假结核耶尔森氏菌 (*Yersinia pseudotuberculosis*) 感染、耶尔森菌病 (yersiniosis)、黄热病和接合菌病。

[0091] 化学实体可以肿瘤内施用。

[0092] 化学实体可以全身施用 (包括但不限于口服、皮下、肌内、静脉内)。

[0093] 该方法可以进一步包括识别所述对象。


[0094] 其他实施方案包括在发明详述和/或权利要求中描述的那些。

[0095] 定义

[0096] 为了便于理解本文所述的公开内容,下面定义了许多附加术语。通常,本文所用的命名法和本文所述的有机化学、药物化学和药理学中的实验室操作是本领域公知和常用的那些。除非另外定义,否则本文使用的所有技术和科学术语通常具有与本公开所属领域的普通技术人员通常理解的含义相同的含义。

[0097] 除非本文另有明确说明,否则单数形式的称谓也可以包括复数形式。例如,“一个”和“一种”可以指一个,或一种或多种。

[0098] 除非另有说明,否则任何具有未满足化合价的杂原子被认为具有足以满足化合价的氢原子。

[0099] 为了清楚起见并根据本领域的标准惯例,在式和表中使用符号以显示部分或取代基与结构的核心/核的连接点的键。

[0100] 另外,为清楚起见,当取代基具有不在两个字母或符号之间的破折号(-);其用来表示取代基的连接点。例如,-OCH<sub>3</sub>为通过氧原子连接。

[0101] 如本文所用,术语“NLRP3”意指包括但不限于核酸、多核苷酸、寡核苷酸、有义和反义多核苷酸链、互补序列、肽、多肽、蛋白质、同源和/或直系同源NLRP3分子、同种型、前体、突变体、变体、衍生物、剪接变体、等位基因、不同物种及其活性片段。

[0102] NLRP3的“激动剂”包括在蛋白质水平上直接结合或修饰NLRP3以使得NLRP3的活性例如通过活化、稳定化、改变分布或以其他方式增加的化合物。

[0103] 本文所述的某些将NLRP3激动的程度小于NLRP3完全激动剂的化合物可以在测定中起拮抗剂和激动剂的作用。这些化合物拮抗NLRP3完全激动剂对NLRP3的活化,因为它们阻止了NLRP3相互作用的全部作用。然而,这些化合物还可以以自身激活某些NLRP3活性,典型地低于相应量的NLRP3完全激动剂。这样的化合物可以称作“NLRP3的部分激动剂”。

[0104] 在一些实施方案中,本文所述的化合物为NLRP3的激动剂(例如完全激动剂)。在其他实施方案中,本文所述的化合物为NLRP3的部分激动剂。

[0105] 通常,受体以活性(R<sub>a</sub>)和无活性(R<sub>i</sub>)构象存在。某些影响受体的化合物可以改变R<sub>a</sub>与R<sub>i</sub>的比率(R<sub>a</sub>/R<sub>i</sub>)。例如,完全激动剂增加R<sub>a</sub>/R<sub>i</sub>的比率,并且可以引起“最大的”饱和作用。当与受体结合时,部分激动剂的反应要比完全激动剂(例如内源性激动剂)引起的反应低。因此,部分激动剂的R<sub>a</sub>/R<sub>i</sub>小于完全激动剂的R<sub>a</sub>/R<sub>i</sub>。然而,部分激动剂的效力可大于或小于完全激动剂的效力。

[0106] 如本文所用,关于制剂、组合物或成分的术语“可接受的”是指对所治疗的对象的一般健康没有持久的有害影响。

[0107] “API”是指活性药物成分。

[0108] 如本文所用,术语“有效量”或“治疗有效量”是指足够量的所施用的化学实体(例如显示线粒体解偶联剂活性的化合物或其药学上可接受的盐和/或水合物和/或共晶;例如化合物,如氯硝柳胺(niclosamide)或其药学上可接受的盐和/或水合物和/或共晶;例如化合物,如氯硝柳胺类似物或其药学上可接受的盐和/或水合物和/或共晶),其将在一定程度上缓解所治疗的疾病或病症的一种或多种症状。结果包括减少和/或减轻疾病的体征、症状或原因,或任何其他期望的生物系统的改变。例如,治疗用途的“有效量”是产生疾病症状的临床显著降低所需的包含本文公开的化合物的组合物的量。任何个体病例中的适当“有效量”采用任何合适的技术如剂量递增研究来确定。

[0109] 术语“赋形剂”或“药学上可接受的赋形剂”是指药学上可接受的材料、组合物或媒介物,例如液体或固体填充剂、稀释剂、载体、溶剂或包封材料。在一个实施方案中,每种组分在与药物制剂的其他成分相容的意义上都是“药学上可接受的”,并且适合用于与人和动物的组织或器官接触而没有过多的毒性、刺激、过敏反应、免疫原性或其他问题或并发症,与合理的利益/风险比相称。参见例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第22版,Pharmaceutical Press,London,UK(2012);Handbook of

Pharmaceutical Excipients,第6版Rowe等人,Eds.;The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association:(2009);Handbook of Pharmaceutical Additives,第3版.;Ash和Ash Eds.;Gower Publishing Company:(2007);Pharmaceutical Preformulation and Formulation,第2版;Gibson Ed.;CRC Press LLC:Boca Raton,FL,(2009)。

[0110] 术语“药学上可接受的盐”是指化合物的一种形式,其不会对其施用的生物体引起显著刺激,并且不会消除化合物的生物活性和性质。在一些情况下,药学上可接受的盐是通过使本文所述的化合物与酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等反应而获得。在一些情况下,药学上可接受的盐是通过使本文所述的具有酸性基团的化合物与碱反应以形成盐如铵盐、碱金属盐如钠盐或钾盐、碱土金属盐如钙盐或镁盐、有机碱如二环己胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、三(羟甲基)甲胺的盐、以及与氨基酸如精氨酸、赖氨酸等的盐而获得,或通过之前确定的其他方法获得。药理学上可接受的盐没有特别限制,只要其可以用于药物中即可。本文所述化合物与碱形成的盐的实例包括:其与无机碱如钠、钾、镁、钙和铝的盐;其与有机碱如甲胺、乙胺和乙醇胺的盐;其与碱性氨基酸如赖氨酸和鸟氨酸的盐;和铵盐。盐可以是酸加成盐,其具体例子是与下列的酸加成盐:无机酸如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸和磷酸;有机酸如甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸和乙磺酸;酸性氨基酸如天冬氨酸和谷氨酸。

[0111] 术语“药物组合物”是指本文所述化合物与其他化学组分(本文统称为“赋形剂”)如载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、助悬剂和/或增稠剂的混合物。药物组合物有助于化合物对生物体的施用。本领域存在多种施用化合物的技术,包括但不限于:直肠、口服、静脉内、气溶胶、胃肠外、眼、肺部和局部施用。

[0112] 术语“对象”是指动物,包括但不限于灵长类动物(例如人)、猴子、牛、猪、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠或小鼠。术语“对象”和“患者”在本文中可互换使用,指例如哺乳动物个体如人。

[0113] 在治疗疾病或病症的上下文中,术语“治疗”旨在包括减轻或消除病症、疾病或病况,或与病症、疾病或病况相关的一种或多种症状;或减缓疾病、病症或病况或其一种或多种症状的进展、扩散或恶化。“癌症治疗”是指以下一种或多种效果:(1)在一定程度上抑制肿瘤生长,包括(i)减慢和(ii)完全生长停滞;(2)肿瘤细胞数量减少;(3)维持肿瘤大小;(4)减小肿瘤大小;(5)抑制,包括(i)减少、(ii)减慢或(iii)完全预防肿瘤细胞浸润到外周器官中;(6)抑制,包括(i)减少、(ii)减慢或(iii)完全预防转移;(7)增强抗肿瘤免疫反应,这可能导致(i)维持肿瘤大小、(ii)减小肿瘤大小、(iii)减缓肿瘤生长、(iv)减少、减缓或预防侵袭和/或(8)在某种程度上缓解与该病症相关的一种或多种症状的严重程度或数量。

[0114] 术语“卤素”是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)。

[0115] 术语“烷基”是指含有指定数目碳原子的烃链,其可以是直链或支链。例如, $C_{1-10}$ 表示该基团在其上可具有1至10(含)个碳原子。非限制性实例包括甲基、乙基、异丙基、叔丁基、正己基。

[0116] 术语“亚烷基”是指支链或无支链二价烷基(例如 $-CH_2-$ )。

[0117] 术语“卤代烷基”是指其中一个或多个氢原子被独立选择的卤素取代的烷基。

[0118] 术语“烷氧基”是指-O-烷基(例如-OCH<sub>3</sub>)。

[0119] 术语“卤代烷氧基”是指如上述所定义的--O-卤代烷基,其具有通过氧桥连接的指示的碳原子数。例如,“C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基”预期包括C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>和C<sub>6</sub>卤代烷氧基。卤代烷氧基的实例包括但不限于三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基和五氟乙氧基。

[0120] 术语“烯基”是指可以为直链或支链的具有一个或多个碳-碳双键的烃链。烯基部分包含指示数量的碳原子。例如,C<sub>2-6</sub>表示基团可以在其上具有2-6个(含)碳原子。

[0121] 术语“炔基”是指可以为直链或支链的具有一个或多个碳-碳三键的烃链。炔基部分包含指示数量的碳原子。例如,C<sub>2-6</sub>表示基团可以在其上具有2-6个(含)碳原子。

[0122] 术语“芳族”通常是指包括共振稳定的4n+2pi电子的环状阵列的环,其中n为整数(例如1或2)。芳族部分包括芳基和杂芳基。术语“非芳族”描述不属于“芳族”定义的任何部分。

[0123] 术语“芳基”是指6-碳单环、10-碳双环或14-碳三环芳环系统,其中每个环的0、1、2、3或4个原子可被取代基取代,并且其中包含单环基团的环是芳族的,其中包含双环或三环基团的稠合环中至少有一个是芳族的,例如四氢萘基。芳基的实例还包括苯基、萘基等。

[0124] 本文所用的术语“环烷基”包括具有3至10个碳、优选3至8个碳、更优选3至6个碳的饱和环烃基,其中环烷基可任选被取代。优选的环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基和环辛基。本文所用的术语“亚环烷基”是指二价环烷基。

[0125] 术语“杂芳基”是指芳族5-8元单环、8-12元双环或11-14元三环体系,并且,如果是单环则具有1-3个杂原子,如果是双环则具有1-6个杂原子,或者如果是三环则具有1-9个杂原子,所述杂原子选自O、N或S(例如,如果分别为单环、双环或三环,则分别具有碳原子和1-3、1-6或1-9个N、O或S杂原子),其中每个环的0、1、2、3或4个原子可以被取代基取代,并且其中包含单环基团的环是芳族的,其中包含双环或三环基团的稠合环中至少有一个是芳族的(但并不必须是含有杂原子的环,例如四氢异喹啉基)。杂芳基的实例还包括吡啶基、呋喃基(furyl)或呋喃基(furanyl)、咪唑基、苯并咪唑基、噻啶基、噻吩基(thiophenyl)或噻吩基(thienyl)、喹啉基、吡啶基、噻唑基等。

[0126] 术语“杂环基”是指非芳族5-8元单环、8-12元双环或11-14元三环体系,如果是单环则具有1-3个杂原子,如果是双环则具有1-6个杂原子,或者如果是三环则具有1-9个杂原子,所述杂原子选自O、N或S(例如,如果分别为单环、双环或三环,则分别具有碳原子和1-3、1-6或1-9个N、O或S杂原子),其中每个环的0、1、2或3个原子可以被取代基取代。杂环基的实例包括哌嗪基、吡咯烷基、二噁烷基、吗啉基、四氢呋喃基等。术语“亚杂环烷基”是指二价杂环基。

[0127] 另外,构成本发明实施方案的化合物的原子旨在包括这些原子的所有同位素形式。如本文所用,同位素包括具有相同原子序数但质量数不同的那些原子。作为一般而非限制性实例,氢的同位素包括氘和氚,碳的同位素包括<sup>13</sup>C和<sup>14</sup>C。

[0128] 在附图和以下描述中阐述了本发明的一个或多个实施方案的细节。根据说明书和附图以及权利要求,本发明的其他特征和优点将显而易见。

[0129] 本公开内容的特征在于调节(例如激动或部分激动)NLRP3的化学实体(例如,化合物或化合物的药学上可接受的盐、和/或水合物、和/或共晶、和/或药物组合),其可用于例

如在对象(例如人)中治疗病症、疾病或障碍,其中NLRP3信号传导增加可以纠正先天性免疫活性缺乏(例如与免疫应答不足相关的病症、疾病或障碍),所述缺乏促成所述病症、疾病或障碍(例如癌症)的病理学和/或症状和/或进展。本公开内容的特征还在于组合物以及使用和制备它们的其他方法。

[0130] 药物组合物和施用

[0131] 在一些实施方案中,化学实体(例如调节(例如激动或部分激动)NLRP3的化合物或其药学上可接受的盐、和/或水合物、和/或共晶、和/或药物组合)以药物组合物的形式施用,所述药物组合物包含化学实体和一种或多种药学上可接受的赋形剂,和任选的一种或多种如本文所述的其他治疗剂。

[0132] 在一些实施方案中,药物组合物包含本发明的化合物或其盐以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中,药物组合物包含本发明的化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中,药物组合物包含治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0133] 在一些实施方案中,化学实体可以与一种或多种常规药物赋形剂组合施用。药学上可接受的赋形剂包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、自乳化药物递送系统(SEDDS)如d- $\alpha$ -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯、用于药物剂型的表面活性剂如吐温、泊洛沙姆或其他类似的聚合物递送基质、血清蛋白如人血清白蛋白、缓冲物质如磷酸盐、三羟甲基氨基甲烷(tris)、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素类物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物和羊毛脂(wool fat)。环糊精如 $\alpha$ -、 $\beta$ -和 $\gamma$ -环糊精,或化学改性的衍生物如羟烷基环糊精,包括2-和3-羟丙基- $\beta$ -环糊精,或其它增溶的衍生物也可用于增强本文所述化合物的递送。可以制备含有本文所述化学实体的剂型或组合物,其含量为0.005%-100%,余量由无毒赋形剂组成。预期的组合物可含有0.001%-100%的本文提供的化学实体,在一个实施方案中为0.1-95%,在另一个实施方案中为75-85%,在另一个实施方案中为20-80%。制备这种剂型的实际方法对于本领域技术人员来说是已知的,或者是显而易见的;例如参见Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第22版(Pharmaceutical Press,London,UK.2012)。

[0134] 施用途和组合物成分

[0135] 在一些实施方案中,本文所述的化学实体或其药物组合物可通过任何可接受的施用途给予有需要的对象。可接受的施用途包括但不限于口腔、皮肤、宫颈内、鼻窦内(endosinusial)、气管内(endotracheal)、肠内、硬膜外、间质、腹腔内、动脉内、支气管内、囊内(intrabursal)、脑内、脑池内(intracisternal)、冠状动脉内、皮内、管内(intraductal)、十二指肠内、硬膜内、表皮内、食管内、胃内、牙龈内(intragingival)、回肠内(intraileal)、淋巴管内(intralymphatic)、髓内(intramedullary)、脑膜内(intrameningeal)、肌肉内、卵巢内、腹膜内、前列腺内、肺内、窦内(intrasinal)、脊柱内、滑膜内、睾丸内、鞘内、管内(intratubular)、肿瘤内、子宫内、血管内、静脉内、鼻、鼻胃(nasogastric)、口服、胃肠外、经皮、硬膜外(peridural)、直肠、呼吸(吸入)、皮下、舌下、粘膜下、局部、透皮、经粘膜、经气管、输尿管、尿道和阴道。在某些实施方案中,优选的施用途



径是胃肠外(例如肿瘤内)。在某些实施方案中,优选的施用途径是全身性的。

[0136] 组合物可以配制用于胃肠外施用,例如配制用于通过静脉内、肌内、皮下或甚至腹腔内途径注射。典型地,这种组合物可以制成注射剂,可以是液体溶液或悬浮液;也可以制备适合用于在注射前加入液体溶液或悬浮液的固体形式;并且制剂也可以乳化。根据本公开的内容,这些制剂的制备对于本领域技术人员而言是已知的。

[0137] 适于注射使用的药物形式包括无菌水溶液或分散液;包含芝麻油、花生油或丙二醇水溶液的制剂;和用于临时制备无菌可注射溶液或分散液的无菌粉末。在所有情况下,该形式必须是无菌的并且必须是流动的,以至于它可以容易地注射。其还应在生产和储存条件下是稳定的,并且必须保护以防止微生物如细菌和真菌的污染作用。

[0138] 载体也可以是溶剂或分散介质,其含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)、其合适的混合物和植物油。例如,通过使用包衣如卵磷脂、在分散的情况下通过保持所需的粒度、以及通过使用表面活性剂,可以保持适当的流动性。可以通过各种抗细菌剂和抗真菌剂,例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞等来防止微生物的作用。在许多情况下,优选包含等渗剂,例如糖或氯化钠。通过在组合物中使用延迟吸收的试剂,例如单硬脂酸铝和明胶,可以实现可注射组合物的延长吸收。

[0139] 通过将所需量的活性化合物与适当的溶剂和上面列举的各种其它成分(如果需要)混合,然后过滤灭菌,制备无菌可注射溶液。通常,通过将各种灭菌的活性成分掺入无菌媒介物中来制备分散体,所述无菌媒介物含有基础分散介质和选自上面列举的那些的所需其他成分。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末的情况下,优选的制备方法是真空干燥和冷冻干燥技术,其从先前无菌过滤的溶液产生活性成分加上任何其他所需成分的粉末。

[0140] 在例如Lammers等人,“Effect of Intratumoral Injection on the Biodistribution and the Therapeutic Potential of HPMA Copolymer-Based Drug Delivery Systems”*Neoplasia*.10:788-795 (2006)中讨论了肿瘤内注射。

[0141] 可用于直肠组合物如凝胶、乳膏、灌肠剂或直肠栓剂的药理学上可接受的赋形剂包括但不限于如下成分中的任何一种或多种:可可脂甘油酯、合成聚合物如聚乙烯吡咯烷酮、PEG(如PEG软膏)、甘油、甘油明胶、氢化植物油、泊洛沙姆、各种分子量的聚乙二醇和聚乙二醇脂肪酸酯的混合物、凡士林、无水羊毛脂、鲨鱼肝油、糖精钠、薄荷醇、甜杏仁油、山梨糖醇、苯甲酸钠、anoxid SBN、香草精油、气溶胶、苯氧乙醇中的对羟基苯甲酸酯、对羟基苯甲酸甲酯钠、对羟基苯甲酸丙酯钠、二乙胺、卡波姆(carbomers)、卡波普(carbopol)、羟基苯甲酸甲酯(methyloxybenzoate)、聚乙二醇十六十八烷基醚(macrogol cetostearyl ether)、椰油酰基辛酸酯(cocoyl caprylocaprate)、异丙醇、丙二醇、液体石蜡、黄原胶、羧基-偏亚硫酸氢盐(carboxy-metabisulfite)、乙二胺四乙酸钠、苯甲酸钠、偏亚硫酸氢钾、葡萄柚籽提取物、甲基磺酰基甲烷(MSM)、乳酸、甘氨酸、维生素如维生素A和E以及乙酸钾。

[0142] 在某些实施方案中,栓剂可以通过将本文所述的化学实体与合适的无刺激性赋形剂或载体如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡混合来制备,所述赋形剂或载体在环境温度下为固体但在体温下为液体,因此可在直肠内熔化并释放出活性化合物。在其他实施方案中,用于直肠施用的组合物是灌肠剂的形式。

[0143] 在其他实施方案中,本文所述的化合物或其药物组合物适于通过口服施用(例如

固体或液体剂型)局部递送至消化道或胃肠道。

[0144] 用于口服给药的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这种固体剂型中,化学实体与一种或多种药学上可接受的赋形剂混合,例如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或:  
a) 填充剂或增量剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅酸,b) 粘合剂,例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶,c) 保湿剂如甘油,d) 崩解剂如琼脂-琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠,e) 溶液延迟剂如石蜡,f) 吸收促进剂如季铵化合物,g) 润湿剂如鲸蜡醇和甘油单硬脂酸酯,h) 吸收剂如高岭土和膨润土,和i) 润滑剂,例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠以及它们的混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型还可包含缓冲剂。类似类型的固体组合物也可用作软和硬填充明胶胶囊中的填充剂,使用如乳糖(lactose)或乳糖(milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等赋形剂。

[0145] 在一个实施方案中,组合物将采取单位剂型如丸剂或片剂的形式,因此组合物可以含有本文提供的化学实体以及稀释剂如乳糖、蔗糖、磷酸二钙等;润滑剂如硬脂酸镁等;和粘合剂如淀粉、阿拉伯树胶、聚乙烯吡咯烷、明胶、纤维素、纤维素衍生物等。在另一种固体剂型中,将粉末、丸(marume)、溶液或悬浮液(例如在碳酸亚丙酯、植物油、PEG、泊洛沙姆124或甘油三酯中)封装在胶囊(明胶或纤维素胶囊)中。还包括其中本文提供的一种或多种化学实体或另外的活性剂在物理上是分开的单位剂型;例如含有每种药物的颗粒剂(或胶囊中的片剂)胶囊;双层片;两室凝胶套(cap)等。也关注肠溶包衣或延迟释放口服剂型。

[0146] 其他生理学上可接受的化合物包括润湿剂、乳化剂、分散剂或特别适用于防止微生物生长或作用的防腐剂。各种防腐剂是众所周知的,包括例如苯酚和抗坏血酸。

[0147] 在某些实施方案中,赋形剂是无菌的并且通常不含不需要的物质。这些组合物可以通过常规的熟知灭菌技术灭菌。对于各种口服剂型如片剂和胶囊剂,不需要灭菌。USP/NF标准通常就足够。

[0148] 在某些实施方案中,固体口服剂型可进一步包括一种或多种在化学上和/或结构上使组合物易于将化学实体递送至胃或下胃肠道例如升结肠和/或横结肠和/或远端结肠和/或小肠的组分。示例性的制剂技术描述于例如Filipski,K.J.等人,Current Topics in Medicinal Chemistry,2013,13,776-802中,其全文引入本文作为参考。

[0149] 实例包括上胃肠道靶向技术,例如Accordion Pill(Intec Pharma)、漂浮胶囊和能够粘附于粘膜壁的材料。

[0150] 其他实例包括下胃肠道靶向技术。为了靶向肠道中的各个区域,可以采用多种肠溶/pH响应性包衣和赋形剂。这些材料典型地是设计用于在特定pH范围内溶解或侵蚀的聚合物,其基于所需药物释放的胃肠区域而选择。这些材料还起到保护酸不稳定性药物免受胃液影响的作用,或在活性成分可能刺激上胃肠道的情况下起到限制暴露的作用(例如羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯系列,Coateric(聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯)、醋酸纤维素邻苯二甲酸酯、醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、Eudragit系列(甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物)和Marcoat)。其他技术包括响应胃肠道中局部菌群的剂型、压力控制的结肠递送胶囊和Pulsincap。

[0151] 眼部组合物可包含但不限于以下任何一种或多种:粘性物质(viscogen)(例如羧甲基纤维素、甘油、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇);稳定剂(例如Pluronic(三嵌段共聚物)、环

糊精类)；防腐剂(例如苯扎氯铵、ETDA、SofZia(硼酸、丙二醇、山梨糖醇和氯化锌；Alcon Laboratories, Inc.)、Purite(稳定的氧氯络合物；Allergan, Inc.))。

[0152] 局部用组合物可包括软膏和乳膏。软膏是半固体制剂，通常基于凡士林或其他石油衍生物。含有所选活性剂的乳膏通常是粘性液体或半固体乳液，通常是水包油或油包水型的。乳膏基质通常是可水洗的，并含有油相、乳化剂和水相。油相，有时也称为“内部”相，通常由凡士林和脂肪醇如十六烷醇或硬脂醇组成；水相的体积通常(但不一定)超过油相的体积，并且通常含有保湿剂。乳膏制剂中的乳化剂通常是非离子、阴离子、阳离子或两性表面活性剂。与其他载体或溶媒一样，软膏基质应该是惰性的、稳定的、无刺激性的和非致敏性的。

[0153] 在任何前述实施方案中，本文所述的药物组合物可包括以下的一种或多种：脂质、双层间交联的多层囊泡、基于可生物降解的聚(D,L-乳酸-共-乙醇酸)[PLGA]-或基于聚酐的纳米颗粒或微粒，以及纳米多孔颗粒支撑的脂质双层。

[0154] 剂量

[0155] 剂量可以根据患者的需要、所治疗病症的严重程度和所用的具体化合物而变化。对于特定情况的适当剂量的确定可以由医学领域的技术人员确定。总日剂量可以在一天中分开并分批施用或通过提供连续递送的方式施用。

[0156] 在一些实施方案中，本文所述的化合物以约0.001mg/Kg至约500mg/Kg(例如约0.001mg/Kg至约200mg/Kg；约0.01mg/Kg至约200mg/Kg；约0.01mg/Kg至约150mg/Kg；约0.01mg/Kg至约100mg/Kg；约0.01mg/Kg至约50mg/Kg；约0.01mg/Kg至约10mg/Kg；约0.01mg/Kg至约5mg/Kg；约0.01mg/Kg至约1mg/Kg；约0.01mg/Kg至约0.5mg/Kg；约0.01mg/Kg至约0.1mg/Kg；约0.1mg/Kg至约200mg/Kg；约0.1mg/Kg至约150mg/Kg；约0.1mg/Kg至约100mg/Kg；约0.1mg/Kg至约50mg/Kg；约0.1mg/Kg至约10mg/Kg；约0.1mg/Kg至约5mg/Kg；约0.1mg/Kg至约1mg/Kg；约0.1mg/Kg至约0.5mg/Kg)的剂量施用。

[0157] 方案

[0158] 上述剂量可以每天施用(例如以单剂量或两个或更多个分剂量的形式)或非每天施用(例如每隔一天、每两天、每三天、每周一次、两周两次、每两周一次、每月一次)。

[0159] 在一些实施方案中，本文所述化合物的施用时间为1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月或更长时间。在另一个实施方案中，停止施用的时间段为1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月或更长时间。在一个实施方案中，将治疗化合物给予个体一段时间，然后间隔一段时间。在另一个实施方案中，将治疗化合物在第一时期施用，在第一时期后是第二时期并在第二时期停止施用，然后是第三时期并且在该时期开始给予治疗性化合物，在第三时期后是第四时期并在第四时期停止施用。在该实施方案的一个方面，治疗化合物的施用期后是停止施用期，并如此重复确定或不确定的时间段。在进一步的实施方案中，施用期为1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月或更长时间。在另一个实施方案中，停止施用的时间段

为1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月或更长时间。

[0160] 治疗方法

[0161] 在一些实施方案中,提供了用于治疗患有病症、疾病或障碍的对象的方法,其中NLRP3信号传导增加可以纠正先天性免疫活性缺乏(例如与免疫应答不足相关的病症、疾病或障碍),该缺乏促成病症、疾病或障碍(例如癌症)的病理学和/或症状和/或进展。

[0162] 适应症

[0163] 在本文所述的任何方法中,所述对象可患有癌症。在本文所述任何方法的一些实例中,哺乳动物已被鉴定为患有癌症,或已被诊断为患有癌症。

[0164] 癌症的非限制性实例包括急性髓性白血病、肾上腺皮质癌、卡波西肉瘤、淋巴瘤、肛门癌、阑尾癌、畸胎瘤/横纹肌样瘤、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脑癌、乳腺癌、支气管肿瘤、类癌瘤、心脏肿瘤、宫颈癌、脊索瘤、慢性淋巴细胞白血病、慢性骨髓增生性肿瘤、结肠癌、结直肠癌、颅咽管瘤、胆管癌、子宫内膜癌、室管膜瘤、食道癌、成感觉神经细胞瘤、尤因肉瘤、眼癌、输卵管癌、胆囊癌、胃肠道类癌瘤、胃肠道间质瘤、胚细胞瘤、毛细细胞白血病、头颈癌、心脏癌、肝癌、下咽癌、胰腺癌、肾癌、喉癌、慢性髓性白血病、唇和口腔癌、肺癌、黑色素瘤、Merkel细胞癌、间皮瘤、口癌、口腔癌、骨肉瘤、卵巢癌、阴茎癌、咽癌、前列腺癌、直肠癌、唾液腺癌、皮肤癌、小肠癌、软组织肉瘤、睾丸癌、咽喉癌、甲状腺癌、尿道癌、子宫癌、阴道癌和外阴癌。

[0165] 在某些实施方案中,癌症的非限制性实例包括:乳腺癌、结肠癌、直肠癌、结直肠癌、胰腺癌和前列腺癌。

[0166] 用于诊断对象患有癌症或将哺乳动物鉴定为患有癌症的方法是本领域熟知的。例如,医学专业人员(例如医生、助理医师或技术人员)可以通过观察哺乳动物中癌症的一种或多种症状来诊断哺乳动物的癌症。癌症症状的非限制性实例包括:疲劳、皮肤下触及的肿块或增厚区域、体重变化、黄疸、皮肤变黑或发红、不愈合的溃疡、现存痣的变化、肠或膀胱习惯的变化、持续性咳嗽或呼吸困难、吞咽困难、声音嘶哑、持续消化不良或进食后不适、持续性不明原因的肌肉或关节疼痛、持续性不明原因的发烧或盗汗、以及不明原因的出血或瘀斑。诊断个体患有癌症或将个体鉴定为患有癌症的方法可以进一步包括进行一种或多种诊断测试(例如对活组织或血液样本进行一种或多种诊断测试)。

[0167] 在本文所述任何方法的一些实例中,对象可以是患有癌症的对象、被诊断为患有癌症的对象、或被鉴定为患有对先前施用的癌症治疗无反应的癌症的对象。用于诊断对象患有癌症或将哺乳动物鉴定为患有癌症的诊断测试是本领域已知的。

[0168] 在一些实施方案中,提供了用于治疗患有病症、疾病或障碍的对象的方法,其中NLRP3信号传导增加可纠正促成病症、疾病或障碍(例如癌症)的病理学和/或症状和/或进展的先天免疫活性缺乏(例如与免疫应答不足有关的病症、疾病或障碍)。

[0169] 在一些实施方案中,本发明提供了治疗癌症的方法,其中所述癌症可以是任何不引起最佳先天免疫系统应答的癌症。

[0170] 先天免疫系统是指免疫系统的一部分,该系统由细胞组成,这些细胞以非抗原特异性的方式对生物体的威胁(如感染或癌症)做出反应,并刺激适应性抗原特异性免疫系

统。通常,要完全消除威胁并提供长效保护(=免疫力),就需要适应性抗原特异性免疫系统的活动,而该活动又取决于先天免疫系统的刺激。

[0171] 在一些实施方案中,本发明提供了治疗病例的方法,所述癌症基于对T细胞关卡抑制的抗性而选择,其独立于癌症类型并且基于对先前T细胞关卡抑制剂疗法的反应失败或基于通常对T细胞关卡抑制剂疗法有抵抗性的癌症类型,例如激素受体阳性乳腺癌、小随体(microsatellite)稳定结肠或直肠癌、胰腺癌和前列腺癌。

[0172] 在某些另外的实施方案中,本发明提供了治疗癌症的方法,包括本发明的NLPR3激动剂,以治疗具有低CD8+T-细胞浸润的非炎症性肿瘤,从而增强肿瘤的免疫原性并促进炎症反应。例如,基于显示低CD8+T-细胞浸润或CD8+T-细胞产生的低基因表达的活检结果,组合可以用于治疗实体瘤。

[0173] 对T-细胞关卡抑制的抗性是指根据相应癌症的共识应答标准(例如大多数实体瘤的RECIST1.1),治疗时癌症进展或在治疗6个月内无应答。

[0174] T-细胞浸润是指根据肿瘤活检标本的免疫组织化学分析,所有有核细胞中的T-细胞百分比。

[0175] CD8+T-细胞浸润是指根据肿瘤活检标本的免疫组织化学分析,所有有核细胞中CD8+细胞的百分比。

[0176] 除了用于定量活检标本中CD8+T-细胞的免疫组织化学外,还可以通过使用例如下一代测序定量mRNA来测量CD8+T-细胞产生的基因的表达(如干扰素- $\gamma$ ),并告知CD8+T细胞浸润情况。不同研究组正在通过mRNA定量免疫组织化学技术来确定低和高CD8+T-细胞浸润的阈值,并且将跨癌症以及特定癌症的CD8+T-细胞浸润的频谱考虑在内。

[0177] 在本文所述的任何方法中,对象可患有感染性疾病。在本文所述任何方法的一些实例中,对象已被鉴定为患有感染性疾病,或已被诊断为患有感染性疾病。例如,感染性疾病可由细菌、病毒、真菌、寄生虫或分枝杆菌引起。

[0178] 感染性疾病的非限制性实例包括:不动杆菌感染、放线菌病、非洲昏睡病、获得性免疫缺陷综合征、阿米巴病、无形体病、炭疽、溶血隐秘杆菌感染、阿根廷出血热、蛔虫病、曲霉病、星形病毒感染、巴贝虫病、蜡样芽孢杆菌感染、细菌性肺炎、细菌性阴道病、拟杆菌属感染、小袋纤毛虫病、拜林蛔线虫感染、BK病毒感染、黑色发结节病、人芽囊原虫感染、芽生菌病、玻利维亚出血热、肉毒中毒、巴西出血热、布氏菌病、腺鼠疫、伯克霍尔德菌感染、布鲁里溃疡、嵌杯样病毒属感染、弯曲杆菌病、念珠菌病、猫抓病、蜂窝织炎、查加斯病、软下疳、水痘、切昆贡亚热、衣原体、肺炎嗜衣原体感染、霍乱、着色芽生菌病、华支睾吸虫病、艰难梭菌感染、球孢子菌病、科洛拉多蜱传热、普通感冒、克-雅病、克里米亚-刚果出血热、隐球菌病、隐孢子虫病、皮肤幼虫移行症、环孢子虫病、猪囊尾蚴病、巨细胞病毒感染、登革热、栅藻感染、去鞭毛病、白喉、裂头绦虫病、龙线虫病、埃博拉出血热、棘球蚴病、埃利希菌病、蛲虫病、肠球菌感染、肠道病毒感染、流行性斑疹伤寒、红斑感染、幼儿急疹、姜片虫病、肝片吸虫病、致命性家族性失眠症、丝虫病、梭状芽孢杆菌性肌坏死引起的食物中毒、独立生存阿米巴感染、梭杆菌属感染、气性坏疽、地丝菌病、Gerstmann-**Sträussler**-Scheinker综合征、贾第虫病、鼻疽、腭口线虫病、淋病、腹股沟肉芽肿、A组链球菌感染、B组链球菌感染、流感嗜血杆菌感染、手足口病、汉滩病毒肺综合征、Heartland病毒病、幽门螺杆菌感染、溶血性尿毒症综合征、出血热伴肾综合征、甲型肝炎、乙型肝炎、丙型肝炎、丁型肝炎、戊型肝炎、单纯性

疱疹、组织胞浆菌病、钩虫感染、人博卡病毒感染、人伊氏埃利希菌病、人粒细胞无形体病、人肺炎后病毒感染、人单核细胞埃利希菌病、人乳头瘤病毒感染、人副流感病毒感染、膜壳绦虫病、EB病毒感染性单核细胞增多症、流行性感冒、等孢子球虫病、川崎病、角膜炎、金氏金氏菌感染、库鲁病、拉沙热、军团病、庞蒂亚克热、利什曼病、麻风、钩端螺旋体病、利斯特菌病、莱姆病、淋巴丝虫病、淋巴细胞性脉络丛脑膜炎、疟疾、马尔堡出血热、麻疹、中东呼吸综合征、类鼻疽、脑膜炎、脑膜炎球菌病、后殖吸虫病、微孢子虫病、传染性软疣、猴痘、流行性腮腺炎、鼠型斑疹伤寒、支原体肺炎、足菌肿、蝇蛆病、新生儿结膜炎、变异型克雅病、诺卡菌病、盘尾丝虫病、副球孢子菌病、并殖吸虫病、巴斯德菌病、头虱病、体虱病、阴虱病、盆腔炎性疾病、百日咳、瘟疫、肺炎、脊髓灰质炎、普雷沃氏菌属感染、原发性阿米巴脑膜脑炎、进行性多灶性白质脑病、鹦鹉热、Q热、狂犬病、回归热、呼吸道合胞病毒感染、鼻孢子虫病、鼻病毒感染、立克次体感染、立克次体痘、裂谷热、落矶山斑疹热、轮状病毒感染、风疹、沙门菌病、严重急性呼吸系统综合征、疥疮、血吸虫病、脓毒病、志贺菌病、带状疱疹、天花、孢子丝菌病、葡萄球菌食物中毒、葡萄球菌感染、类圆线虫病、亚急性硬化性全脑炎、梅毒、绦虫病、破伤风、须癣、头癣、体癣、股癣、手癣、黑癣、脚癣、甲癣、花斑癣、弓蛔虫病、沙眼、弓形体病、旋毛虫病、毛滴虫病、鞭虫病、结核、土拉菌病、伤寒、解脲支原体感染、溪谷热、委内瑞拉出血热、病毒性肺炎、西尼罗河热、须部毛孢子菌病、假结核耶尔森氏菌感染、耶尔森菌病、黄热病和接合菌病。

[0179] 用于诊断对象患有感染性疾病或将对象鉴定为患有感染性疾病的方法是本领域熟知的。例如，医学专业人员（例如医师、助理医师或技术人员）可以通过观察对象中感染性疾病的一种或多种症状来诊断对象的感染性疾病。感染性疾病症状的非限制性实例包括：发烧、腹泻、疲劳和肌肉疼痛。诊断哺乳动物患有感染性疾病或将对象鉴定为患有感染性疾病的方法可以进一步包括进行一种或多种诊断测试（例如对活组织或血液样品进行一种或多种诊断测试）。用于诊断对象患有感染性疾病或将对象鉴定为患有感染性疾病的诊断测试是本领域已知的。

[0180] 联合疗法

[0181] 本公开涉及单一疗法方案以及联合治疗方案。

[0182] 在一些实施方案中，本文所述的方法可进一步包括将一种或多种另外的疗法（例如一种或多种另外的治疗剂和/或一种或多种治疗方案）与本文所述的化合物组合施用。

[0183] 在某些实施方案中，本文描述的方法可以进一步包括施用一种或多种另外的癌症疗法。

[0184] 一种或多种另外的癌症疗法可包括但不限于手术、放射疗法、化学疗法、毒素疗法、免疫疗法、冷冻疗法、癌症疫苗（例如HPV疫苗、乙型肝炎疫苗、Oncophage、Provence）和基因疗法，以及它们的组合。免疫疗法包括但不限于过继性细胞治疗、干细胞和/或树突细胞的衍生、输血、灌洗和/或其他治疗，包括但不限于冷冻肿瘤。

[0185] 在一些实施方案中，一种或多种另外的癌症疗法是化学疗法，其可以包括施用一种或多种另外的化学治疗剂。

[0186] 在某些实施方案中，另外的癌症疗法包括（化学治疗剂）免疫调节部分，例如免疫关卡抑制剂。在这些实施方案的某些方案中，免疫关卡抑制剂靶向选自下列的免疫关卡受体：CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-1-PD-L1、PD-1-PD-L2、T细胞免疫球蛋白和粘蛋白3（TIM3或

HAVCR2)、半乳凝素9-TIM3、磷脂酰丝氨酸-TIM3、淋巴细胞活化基因3蛋白(LAG3)、MHC II类-LAG3、4-1BB-4-1BB配体、OX40-OX40配体、GITR、GITR配体-GITR、CD27、CD70-CD27、TNFRSF25、TNFRSF25-TL1A、CD40L、CD40-CD40配体、HVEM-LIGHT-LTA、HVEM、HVEM-BTLA、HVEM-CD160、HVEM-LIGHT、HVEM-BTLA-CD160、CD80、CD80-PDL-1、PDL2-CD80、CD244、CD48-CD244、CD244、ICOS、ICOS-ICOS配体、B7-H3、B7-H4、VISTA、TMIGD2、HHLA2-TMIGD2、嗜乳脂蛋白包括BTNL2、Siglec家族、TIGIT和PVR家族成员、KIR、ILT和LIR、NKG2D和NKG2A、MICA和MICB、CD244、CD28、CD86-CD28、CD86-CTLA、CD80-CD28、磷脂酰丝氨酸、TIM3、磷脂酰丝氨酸-TIM3、SIRPA-CD47、VEGF、神经毡蛋白、CD160、CD30和CD155(例如CTLA-4或PD1或PD-L1)和其他免疫调节剂如白细胞介素-2(IL-2)、吡啶胺2,3-双加氧酶(IDO)、IL-10、转化生长因子- $\beta$ (TGF $\beta$ )、CD39、CD73腺苷-CD39-CD73和CXCR4-CXCL12。参见例如Postow, M.J.Clin.Oncol.33,1(2015)。

[0187] 在某些实施方案中,免疫关卡抑制剂靶向免疫关卡受体,其选自CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-1-PD-L1和PD-1-PD-L2。

[0188] 在某些实施方案中,免疫关卡抑制剂选自:纳武单抗(nivolumab)(也称作“OPDIVO”;在先称作5C4、BMS-936558、MDX-1106或ONO-4538)、帕博利珠单抗(pembrolizumab)(也称作“KEYTRUDA”、lambrolizumab和MK-3475,参见WO 2008/156712)、PDR001(Novartis;参见WO 2015/112900)、MEDI-0680(AstraZeneca;AMP-514;参见WO 2012/145493)、西米单抗(cemiplimab)(REGN-2810)(Regeneron;参见WO 2015/112800)、JS001(TAIZHOU JUNSHI PHARMA;参见Si-Yang Liu等人,J.Hematol.Oncol.10:136(2017))、BGB-A317(Beigene;参见WO 2015/35606和US 2015/0079109)、INCSHR1210(SHR-1210;Jiangsu Hengrui Medicine;参见WO 2015/085847;Si-Yang Liu等人,J.Hematol.Oncol.10:136(2017))、TSR-042(ANB011;Tesarro Biopharmaceutical;参见WO2014/179664)、GLS-010(WBP3055;Wuxi/Harbin Gloria Pharmaceuticals;参见Si-Yang Liu等人,J.Hematol.Oncol.10:136(2017))、AM-0001(Armo)、STI-1110(Sorrento Therapeutics;参见WO2014/194302)、AGEN2034(Agenus;参见WO 2017/040790)、MGD013(Macrogenics);IBI308(Innovent;参见WO 2017/024465、WO 2017/025016、WO 2017/132825、WO2017/133540);BMS-936559(在先的12A4或MDX-1105;参见例如美国专利7,943,743和WO 2013/173223)、MPDL3280A(也称作RG7446、阿妥珠单抗(atezolizumab)和TECENTRIQ;US 8,217,149;另外参见Herbst等人(2013)J Clin Oncol 31(增刊):3000)、杜鲁伐单抗(durvalumab)(IMFINZI;MEDI-4736;AstraZeneca;参见WO 2011/066389)、奥维单抗(avelumab)(Pfizer;MSB-0010718C;BAVENCIO;参见WO 2013/079174)、STI-1014(Sorrento;参见WO2013/181634)、CX-072(Cytomx;参见WO2016/149201)、KN035(3D Med/Alphamab;参见Zhang等人,Cell Discov.7:3(2017年3月)、LY3300054(Eli Lilly Co.;参见例如WO 2017/034916)、CK-301(Checkpoint Therapeutics;参见Gorelik等人,AACR: Abstract 4606(2016年4月));urelumab、PF-05082566、MEDI6469、TRX518、varlilumab、CP-870893、BMS-986016、MGA271、lirilumab、IPH2201、艾莫单抗(emaactuzumab)、INCB024360、加尼西替尼(galunisertib)、ulocuplumab、BKT140、巴维昔单抗(Bavituximab)、CC-90002、贝伐珠单抗(bevacizumab)、MNRP1685A、伊匹木单抗(ipilimumab)(YERVOY;美国专利6,984,720)、MK-1308(Merck)、AGEN-1884(Agenus Inc.;WO 2016/196237)和曲美木单抗

(tremelimumab) (在先的替卡单抗、CP-675,206;AstraZeneca;参见例如WO 2000/037504和Ribas,Update Cancer Ther.2(3):133-39(2007))。

[0189] 在某些实施方案中,免疫关卡抑制剂选自:纳武单抗、帕博利珠单抗、JS001、BGB-A317、INCSHR1210、TSR-042、GLS-010、STI-1110、MGD013、IBI308、BMS-936559、阿妥珠单抗、杜鲁伐单抗、奥维单抗、STI-1014、CX-072、KN035、LY3300054、CK-301、urelumab、PF-05082566、MEDI6469、TRX518、varlilumab、BMS-986016、伊匹木单抗、AGEN-1884和曲美木单抗。

[0190] 在这些实施方案的某些中,免疫关卡抑制剂选自:Urelumab、PF-05082566、MEDI6469、TRX518、Varlilumab、CP-870893、帕博利珠单抗(Pembrolizumab)(PD1)、纳武单抗(Nivolumab)(PD1)、阿妥珠单抗(Atezolizumab)(在先的MPDL3280A)(PDL1)、MEDI4736(PD-L1)、奥维单抗(Avelumab)(PD-L1)、PDR001(PD1)、BMS-986016、MGA271、Lirilumab、IPH2201、艾莫单抗(Emactuzumab)、INCB024360、加尼西替尼(Galunisertib)、Ulocuplumab、BKT140、巴维昔单抗、CC-90002、贝伐珠单抗和MNRP1685A。

[0191] 在某些实施方案中,免疫关卡抑制剂选自:纳武单抗、伊匹木单抗、帕博利珠单抗、阿妥珠单抗、杜鲁伐单抗和奥维单抗。

[0192] 在某些实施方案中,免疫关卡抑制剂选自:纳武单抗和伊匹木单抗。

[0193] 在某些实施方案中,额外的抗癌剂(化学治疗剂)为STING激动剂。例如,STING激动剂可以包括环状二核苷酸,例如cAMP、cGMP和cGAMP以及包括一个或多个以下修饰特征的修饰的环状二核苷酸(2'-O/3'-O键、硫代磷酸酯键、腺嘌呤和/或鸟嘌呤类似物、2'-OH修饰(例如-OCH<sub>3</sub>或替代物,例如-F或N<sub>3</sub>)。参见例如WO 2014/189805。

[0194] 在某些实施方案中,另外的化学治疗剂是烷化剂。烷化剂之所以如此命名是因为它们能够在细胞存在的条件下烷基化许多亲核官能团,包括但不限于癌细胞。在进一步的实施方案中,烷化剂包括但不限于顺铂、卡铂、氮芥、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、异环磷酰胺和/或奥沙利铂。在一个实施方案中,烷化剂可通过与生物学上重要的分子中的氨基、羧基、巯基和磷酸基团形成共价键来损害细胞功能,或者它们可通过修饰细胞的DNA起作用。在进一步的实施方案中,烷化剂是合成的、半合成的或衍生物。

[0195] 在某些实施方案中,另外的化学治疗剂是抗代谢物。抗代谢物伪装成作为DNA构建块的嘌呤或嘧啶,并且通常阻止这些物质在(细胞周期的)“S”期掺入DNA,停止正常的发育和分裂。抗代谢物还可以影响RNA合成。在一个实施方案中,抗代谢物包括但不限于硫唑嘌呤和/或巯嘌呤。在进一步的实施方案中,抗代谢物是合成的、半合成的或衍生物。

[0196] 在某些实施方案中,另外的化学治疗剂是植物生物碱和/或萜类化合物。这些生物碱来源于植物并且通常通过阻止微管功能来阻断细胞分裂。在一个实施方案中,植物生物碱和/或萜类化合物是长春花生物碱、鬼臼毒素和/或紫杉烷。长春花生物碱通常与微管蛋白上的特定位点结合,通常在细胞周期的M期期间抑制微管蛋白组装成微管。在一个实施方案中,长春花生物碱来源于长春花(Madagascar periwinkle/Catharanthus roseus,以前称为玫瑰红长春花(Vinca rosea)),但不限于此。在一个实施方案中,长春花生物碱包括但不限于长春新碱、长春碱、长春烯碱和/或长春地辛。在一个实施方案中,紫杉烷包括但不限于泰素、紫杉醇和/或多西他赛。在另一个实施方案中,植物生物碱或萜类化合物是合成的、半合成的或衍生物。在进一步的实施方案中,鬼臼毒素是但不限于依托泊苷和/或替尼泊



昔。在一个实施方案中,紫杉烷是但不限于多西他赛和/或奥他赛(ortataxel)。在一个实施方案中,癌症治疗剂是拓扑异构酶。拓扑异构酶是维持DNA拓扑结构的必需酶。I型或II型拓扑异构酶的抑制通过扰乱正常的DNA超螺旋干扰DNA的转录和复制。在进一步的实施方案中,拓扑异构酶是但不限于I型拓扑异构酶抑制剂或II型拓扑异构酶抑制剂。在一个实施方案中,I型拓扑异构酶抑制剂是但不限于喜树碱。在另一个实施方案中,喜树碱是但不限于依沙替康(exatecan)、伊立替康、勒托替康(lurtotecan)、拓扑替康、BNP 1350、CKD 602、DB 67 (AR67) 和/或ST 1481。在一个实施方案中,II型拓扑异构酶抑制剂是但不限于表鬼臼毒素。在另一个实施方案中,表鬼臼毒素是但不限于安吡啶、依托泊苷、磷酸依托泊苷和/或替尼泊苷。在另一个实施方案中,拓扑异构酶是合成的、半合成的或衍生物,包括在自然界中发现的那些,例如但不限于表鬼臼毒素,它们是天然存在于美洲鬼臼(American Mayapple)(盾叶鬼臼(Podophyllum peltatum))根中的物质。

[0197] 在某些实施方案中,另外的化学治疗剂是芪类化合物(stilbenoid)。在进一步的实施方案中,芪类化合物包括但不限于白藜芦醇、白皮杉醇(Piceatannol)、赤松素、紫檀芪(Pterostilbene)、 $\alpha$ -葡萄抗毒素( $\alpha$ -Viniferin)、双氢杨梅树皮素A(Ampelopsin A)、双氢杨梅树皮素E、Diptoindonesin C、Diptoindonesin F、 $\epsilon$ -葡萄素(Epsilon-Viniferin)、Flexuosol A、Gnetin H、Hemsleyanol D、Hopeaphenol、反式-Diptoindonesin B、Astringin、云杉新昔(Piceid)和Diptoindonesin A。在另一个实施方案中,芪类化合物是合成的,半合成的或衍生物。

[0198] 在某些实施方案中,另外的化学治疗剂是细胞毒性抗生素。在一个实施方案中,细胞毒性抗生素是但不限于放线菌素、蒽二酮(anthracenedione)、蒽环霉素(anthracycline)、沙利度胺、二氯乙酸、烟酸、2-脱氧葡萄糖和/或氯法齐明(chlofazimine)。在一个实施方案中,放线菌素是但不限于放线菌素D、杆菌肽、粘菌素(多粘菌素E)和/或多粘菌素B。在另一个实施方案中,蒽二酮是但不限于米托蒽醌和/或匹杉琼(pixantrone)。在另一个实施方案中,蒽环霉素是但不限于博来霉素、多柔比星(阿霉素)、柔红霉素(红比霉素)、表柔比星、伊达比星、丝裂霉素、光辉霉素和/或戊柔比星。在另一个实施方案中,细胞毒性抗生素是合成的、半合成的或衍生物。

[0199] 在某些实施方案中,另外的化学治疗剂选自内皮抑素(endostatin)、血管生成素、制管张素(angiostatin)、趋化因子、Angioarrestin、制管张素(纤溶酶原片段)、基底膜胶原衍生的抗血管生成因子(肿瘤抑素(tumstatin)、血管能抑素(canstatin)或抑制蛋白(arrestin))、抗血管生成抗凝血酶III、信号转导抑制剂、软骨衍生的抑制剂(CDI)、CD59补体片段、纤连蛋白片段、巨噬细胞炎症蛋白2(gro- $\beta$ )、肝素酶、肝素六糖片段、人绒毛膜促性腺激素(hCG)、干扰素 $\alpha/\beta/\gamma$ 、干扰素诱导蛋白(IP-10)、白细胞介素-12、kringle 5(纤溶酶原片段)、金属蛋白酶抑制剂(TIMP)、2-甲氧基雌二醇、胎盘核糖核酸酶抑制剂、纤溶酶原激活物抑制剂、血小板因子-4(PF4)、催乳素16kD片段、增殖蛋白相关蛋白(PRP)、各种类维生素A(retinoids)、四氢皮质醇-S、血小板反应蛋白-1(TSP-1)、转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )、血管抑制素(vasculostatin)、血管形成抑制素(vasostatin)(钙网蛋白片段)等。

[0200] 在某些实施方案中,另外的化学治疗剂选自乙酸阿比特龙(abiraterone acetate)、六甲密胺、脱水长春碱(anhydrovinblastine)、奥利斯他汀(auristatin)、贝沙罗汀(bexarotene)、比卡鲁胺、BMS 184476、2,3,4,5,6-五氟-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)苯磺

酰胺、博来霉素、N,N-二甲基-L-缬氨酰-L-缬氨酰-N-甲基-L-缬氨酰-L-脯氨酰-L-脯氨酸-叔丁基酰胺、恶病质素 (cachectin)、西马多丁 (cemadotin)、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、3',4'-二脱氢-4'-脱氧-8'-去甲-长春碱 (3',4'-didehydro-4'-deoxy-8'-norvincalcaulekoblastine)、多西他赛、多西紫杉醇 (doxetaxel)、环磷酰胺、卡铂、卡莫司汀、顺铂、念珠藻素 (Cryptophycin)、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪 (DTIC)、放线菌素、柔红霉素、脱氧氮杂胞苷 (decitabine)、多拉司他汀 (dolastatin)、多柔比星 (阿霉素)、依托泊苷、5-氟尿嘧啶、非那雄胺、氟他胺、羟基脲和羟基脲紫杉烷、异环磷酰胺、利阿唑、氯尼达明、罗莫司丁 (CCNU)、MDV3100、二氯甲基二乙胺 (氮芥)、美法仑、米伏布林羟乙基磺酸盐 (mivobulin isethionate)、根霉素、sertenef、链脲佐菌素、丝裂霉素、甲氨蝶呤、紫杉烷、尼鲁米特、奥那司酮、紫杉醇、松龙苯芥、丙卡巴肼、RPR109881、雌莫司汀磷酸盐、他莫昔芬、他索纳明 (tasonermin)、泰素、维甲酸 (tretinoin)、长春碱、长春新碱、硫酸长春地辛和长春氟宁 (vinflunine)。

[0201] 在某些实施方案中,另外的化学治疗剂是铂、顺铂、卡铂、奥沙利铂、氮芥、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、硫唑嘌呤、巯嘌呤、长春新碱、长春碱、长春烯碱、长春地辛、依托泊苷和替尼泊苷、紫杉醇、多西他赛、伊立替康、托泊替康、安吡啶、依托泊苷、依托泊苷磷酸盐、替尼泊苷、5-氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸、甲氨蝶呤、吉西他滨、紫杉烷、甲酰四氢叶酸、丝裂霉素C、替加氟-尿嘧啶、伊达比星、氟达拉滨、米托蒽醌、异环磷酰胺和阿霉素。另外的活性剂包括 mTOR (雷帕霉素的哺乳动物靶点) 抑制剂,包括但不限于雷帕霉素、依维莫司、坦西莫司 (temsirolimus) 和地磷莫司 (deforolimus)。

[0202] 在其他实施方案中,另外的化学治疗剂可选自美国专利7,927,613中描述的那些。

[0203] 在另一个实施方案中,所述方法可进一步包括施用以下一种或两种以下物质:(i) 一种或多种抗真菌剂 (例如选自联苯苄唑、布康唑、克霉唑、益康唑、酮康唑、卢立康唑 (luliconazole)、咪康唑、奥莫拉唑、奥昔康唑、舍他康唑 (sertaconazole)、硫康唑、噻康唑、阿巴康唑 (albaconazole)、艾氟康唑 (efinaconazole)、艾坡康唑 (epoziconazole)、氟康唑、艾沙康唑 (isavuconazole)、伊曲康唑、泊沙康唑 (posaconazole)、丙环唑 (propiconazole)、ravusconazole、特康唑、伏里康唑、阿巴芬净 (abafungin)、阿莫罗芬、布替萘芬、萘夫替芬、特比萘芬、阿尼芬净 (anidulafungin)、卡泊芬净 (caspofungin)、米卡芬净 (micafungin)、苯甲酸、环己吡酮乙醇胺 (ciclopirox)、氟胞嘧啶、5-氟胞嘧啶、灰黄霉素、卤普罗近 (haloprogin)、托萘酯 (tolnaftate)、十一碳烯酸和秘鲁香胶 (balsam of peru)) 和 (ii) 一种或多种抗生素 (例如选自阿米卡星、庆大霉素、卡那霉素、新霉素、奈替米星、妥布霉素、链霉素、壮观霉素、格尔德霉素、除莠霉素 (herbimycin)、利福昔明、氯拉卡比、厄他培南 (ertapenem)、多利培南 (doripenem)、亚胺培南 (imipenem)、西司他丁、美罗培南、头孢唑林、头孢噻吩 (cefalotin)、头孢噻吩 (cefalothin)、头孢氨苄、头孢克洛、头孢孟多、头孢西丁、头孢丙烯、头孢氨苄肟、头孢克肟、头孢地尼、头孢托仑 (cefditoren)、头孢哌酮、头孢噻肟、头孢泊肟 (cefepodoxime)、头孢他啶、头孢布坦、头孢唑肟、头孢曲松、头孢吡肟、头孢他洛林酯 (ceftaroline fosamil)、头孢吡普 (ceftobiprole)、替考拉宁、万古霉素、特拉万星 (telavancin)、达巴万星 (dalbavancin)、奥利万星 (oritavancin)、克林霉素、林可霉素、达帕托霉素、阿奇霉素、克拉霉素、地红霉素、红霉素、罗红霉素、醋竹桃霉素、泰利霉素 (telithromycin)、螺旋霉素、氨曲安、呋喃唑酮、呋喃妥因、利奈唑胺 (linezolid)、

泊西唑利德 (posizolid)、雷德唑胺 (radezolid)、妥利唑胺 (toezolid)、阿莫西林、氨苄青霉素、阿洛西林、羧苄青霉素、氯唑西林、双氯西林、氟氯西林、美洛西林、甲氧苄青霉素、萘夫西林、苯唑西林、青霉素G、青霉素V、哌拉西林、青霉素G、替莫西林、替卡西林、阿莫西林、克拉维酸 (calvulanate)、氨苄西林、舒巴坦、哌拉西林、他佐巴坦、替卡西林、克拉维酸、杆菌肽、粘菌素、多粘菌素B、环丙沙星、依诺沙星、加替沙星、吉米沙星、左氧氟沙星、洛美沙星、莫西沙星、萘啶酸、诺氟沙星、氧氟沙星、曲伐沙星、格帕沙星、司帕沙星、替马氟沙星、磺胺米隆、磺胺醋酰、磺胺嘧啶、磺胺嘧啶银、磺胺间二甲氧嘧啶、磺胺甲噁唑、磺胺二甲异噁唑 (sulfanilimide)、柳氮磺吡啶、磺胺异噁唑、甲氧苄啶-磺胺甲噁唑、磺胺柯衣定 (sulfonamideochrysoidine)、地美环素、米诺环素、土霉素、四环素、氯法齐明 (clofazimine)、氨苯砒、dapreomycin、环丝氨酸、乙胺丁醇、乙硫异烟胺、异烟肼、吡嗪酰胺、利福平、利福布丁、利福喷丁、链霉素、肿凡纳明、氯霉素、磷霉素 (fosfomycin)、夫西地酸、甲硝唑、莫匹罗星、平板霉素 (platensimycin)、喹奴普丁、dalopristin、甲砒霉素、替加环素 (tigecycline)、替硝唑、甲氧苄氨嘧啶和泰斯巴汀 (teixobactin))。

[0204] 在某些实施方案中,在接触或施用化学实体之前(例如约1小时之前,或约6小时之前,或约12小时之前,或约24小时之前,或约48小时前,或约1周前,或约1个月前)将第二治疗剂或方案施用于个体。

[0205] 在其他实施方案中,第二治疗剂或方案在与接触或施用化学实体大致相同的时间施用于个体。举例来说,第二治疗剂或方案和化学实体以相同的剂型同时提供给个体。作为另一个实例,第二治疗剂或方案和化学实体以分开的剂型同时提供给个体。

[0206] 在其他实施方案中,在接触或施用化学实体之后(例如约1小时后,或约6小时后,或约12小时后,或约24小时后,或约48小时后,或约1周后,或约1个月后)将第二治疗剂或方案施用于个体。

[0207] 患者选择

[0208] 在一些实施方案中,本文所述的方法还包括鉴定需要这种治疗的对象(例如患者)的步骤(例如通过活检,内窥镜检查或本领域已知的其他常规方法)。在某些实施方案中,NLRP3蛋白可以作为某些类型癌症的生物标志物。

[0209] 在一些实施方案中,可以将本文所述的化学实体、方法和组合物施用于某些对治疗有抵抗力的患者人群(例如对关卡抑制剂有抗性的患者)。

[0210] 在一些实施方案中,本发明的化合物可用于疗法。在某些实施方案中,本发明提供了本发明化合物或其药学上可接受的盐与另外的一种或多种治疗剂的组合制剂,其用于在疗法中同时、分别或依次使用。

[0211] 在一些实施方案中,本发明的化合物或其药学上可接受的盐或包含它们的药物组合物可以用作药剂。在某些实施方案中,本发明的化合物可用于制备治疗癌症的药剂。在某些实施方案中,本发明的化合物可用于制备调节NLRP3活性的药剂。在某些实施方案中,调节包含激动NLRP3。

[0212] 制备方法

[0213] 如本领域技术人员可以理解的,合成本文通式化合物的方法对于本领域普通技术人员将是显而易见的。例如,本文描述的化合物可以例如使用本文描述的一种或多种方法和/或使用例如在US 2015/0056224中描述的方法合成,其每一个的内容通过引用整体并入

本文。可用于合成本文所述化合物的合成化学转化和保护基方法学(保护和脱保护)是本领域已知的,并且包括例如描述在如下文献中的那些:R.Larock,Comprehensive Organic Transformations,VCH Publishers(1989);T.W.Greene and RGM.Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis,第2版,John Wiley and Sons(1991);L.Fieser和M.Fieser,Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis,John Wiley and Sons(1994);和L.Paquette,ed.,Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis,John Wiley and Sons(1995)及其后续版本。用于制备本发明化合物的起始原料是已知的、通过已知方法制得或可商购。本领域技术人员还将认识到,本文所述的条件和试剂可以与替代的本领域公认的等同物互换。例如,在许多反应中,三乙胺可与其他碱互换,例如非亲核碱(例如二异丙胺、1,8-二氮杂双环十一碳-7-烯、2,6-二叔丁基吡啶或四丁基磷腈(tetrabutylphosphazene))。

[0214] 本领域技术人员将认识到可用于表征本文描述的化合物的多种分析方法,包括例如<sup>1</sup>H NMR、异核NMR、质谱、液相色谱和红外光谱。前述列表是技术人员可用的表征方法的子集,并且不意图是限制性的。

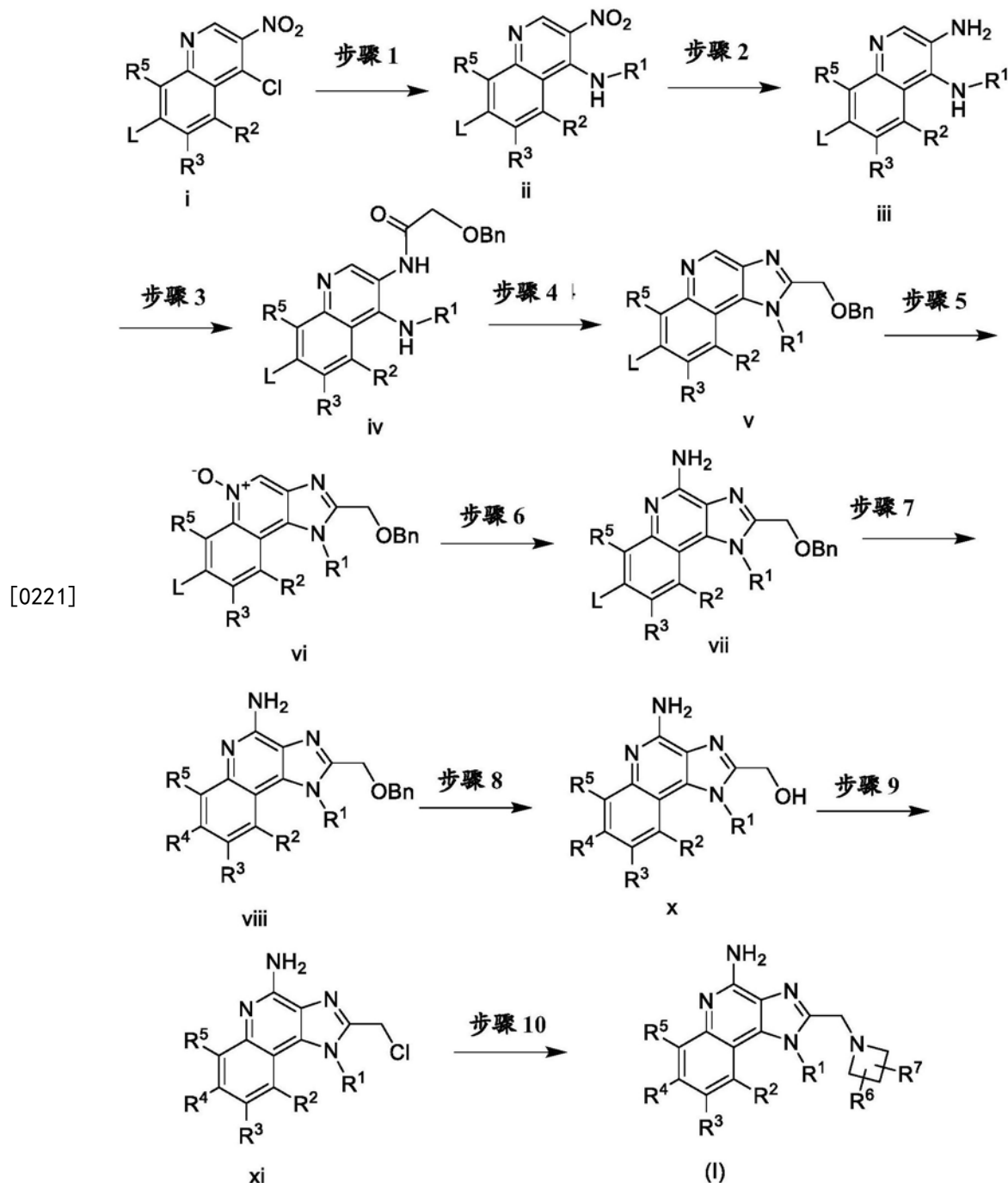
[0215] 下列缩写具有所示的含义:

	ACN = 乙腈	m/z = 质荷比
	AcOH = 乙酸	M = 摩尔
	CDCl <sub>3</sub> = 氯仿- <i>d</i>	m-CPBA = 间氯过氧苯甲酸
	CD <sub>3</sub> OD = 甲醇- <i>d</i>	mg = 毫克
	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> = 二氯甲烷	MeOH = 甲醇
	CH <sub>3</sub> ReO <sub>3</sub> = 甲基三氧化铼	MHz = 兆赫兹
	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> = 碳酸铯	mL = 毫升
	CuI = 碘化亚铜(I)	mmol = 毫摩尔
	d = 双峰	min = 分钟
	DCM = 二氯甲烷	NaHCO <sub>3</sub> = 碳酸氢钠
	DIEA = <i>N,N</i> -二乙基异丙基胺	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> = 碳酸钠
	DMF = <i>N,N</i> -二甲基甲酰胺	NaOH = 氢氧化钠
[0216]	DMSO = 二甲亚砜	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> = 硫酸钠
	ES = 电喷雾电离	NEt <sub>3</sub> 和 TEA = 三甲胺
	Et <sub>2</sub> O = 乙醚	NH <sub>4</sub> OH 或 NH <sub>3</sub> H <sub>2</sub> O = 氢氧化铵
	EtOAc = 乙酸乙酯	NH <sub>4</sub> HCO <sub>3</sub> = 碳酸氢铵
	EtOH = 乙醇	nm = 纳米
	equiv = 当量	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> = 双(三苯膦)钯(II)二氯化物
	g = 克	Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> = 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁
	h = 小时	Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> DCM = 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯甲烷复合物
	HCl = 氯化氢(通常为溶液)	Pd(OH) <sub>2</sub> = 氢氧化钯
	H <sub>2</sub> O = 水	PMB = 对甲氧基苄基
	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> = 过氧化氢	POCl <sub>3</sub> = 磷酰氯
	HATU = 1-[双(二甲基氨基)亚甲	ppm = 百万分之份数
	基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓 3-氧化物六氟磷酸盐	
	HPLC = 高效液相色谱法	Pt = 铂
	I <sub>2</sub> = 碘	Pt/C = 披铂碳
	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> = 碳酸钾	s = 单峰
[0217]	K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> = 磷酸氢二钾	t = 三重峰
	KI = 碘化钾	TFA = 三氟乙酸
	kg = 千克	TLC = 薄层色谱法
	LC/MS = 液相色谱质谱仪	TsCl = 对甲苯磺酰氯
	LiBH <sub>4</sub> = 硼氢化锂	°C = 摄氏度
	m = 多重峰	μmol = 微摩尔

[0218] 本发明的化合物可以通过有机合成领域的技术人员众所周知的多种方法来制备。可以使用以下描述的方法以及合成有机化学领域中已知的合成方法或本领域技术人员所理解的其变化形式来合成本发明的化合物。优选的方法包括但不限于下述方法。

[0219] 可以使用本节中所述的反应和技术制备本发明的化合物(例如方案1)。

[0220] 方案1



[0222] 步骤1: 方案1的第一步使用适合官能化的喹啉(i)开始, 其中L为卤素, 例如溴化物。方案1的第一步可以通过用适合的胺和碱如三乙胺在溶剂如二氯甲烷中、在适合的温度如室温处理化合物(i)来进行, 得到化合物(ii)。

[0223] 步骤2: 方案1的第二步可以通过用适合的还原剂如披Pt碳在氢气存在下、在溶剂如乙醇中处理化合物(iii)来进行, 得到化合物(iii)。

[0224] 步骤3:方案1的第三步可以通过用适合功能化的羧酸如2-(苄氧基)乙酸、适合的偶联剂如HATU和适合的胺如三乙胺在溶剂如二氯甲烷中、在适合的温度如室温处理化合物(iii)来进行,得到化合物(iv)。

[0225] 步骤4:方案1的第四步可以通过用适合的碱如氢氧化钠在溶剂如甲醇中、在适合的温度如75°C处理化合物(iv)来进行,得到化合物(v)。

[0226] 步骤5:方案1的第五步可以通过用适合的氧化剂如m-CPBA在溶剂如二氯甲烷中处理化合物(v)来进行,得到化合物(vi)。

[0227] 步骤6:方案1的第六步可以通过用试剂如甲苯磺酰氯和胺如氨在溶剂如二氯甲烷中处理化合物(vi)来进行,得到化合物(vii)。

[0228] 步骤7:方案1的第七步可以通过用适合的硼酸酯如3-(四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑、在催化剂如Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>二氯甲烷复合物和碱如碳酸铯存在下、在溶剂混合物如二噁烷/水中、在适合的温度如100°C处理化合物(vii)来进行,得到化合物(viii)。

[0229] 步骤8:方案1的第八步可以通过用HCl的二噁烷溶液或TFA处理化合物(viii)来进行,得到化合物(x)。

[0230] 步骤9:方案1的第九步可以通过用适合的氯化试剂如SOCl<sub>2</sub>在溶剂如DCM中处理化合物(x)来进行,得到化合物(xi)。

[0231] 步骤10:方案1的第十步可以通过用适当取代的氮杂环丁烷和碱如Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、在溶剂如DMF中处理化合物(xi)来进行,得到式(I)的化合物。

[0232] 生物活性评价

[0233] PMA-分化的THP-1细胞中IL-1β产生的测定

[0234] THP-1细胞购自美国典型培养物保藏中心,并根据供应商的说明进行传代培养。在实验之前,将细胞在含有10%热灭活的FBS、青霉素(100单位/ml)和链霉素(100μg/ml)的RPMI 1640中培养,并在实验设置之前保持对数期。在实验之前,用PMA(佛波醇12-肉豆蔻酸酯13-乙酸酯)(10μg/ml)处理THP-1 24小时。实验当天除去培养基并用胰蛋白酶处理附着细胞2分钟,然后收集细胞,用PBS(磷酸盐缓冲盐水)洗涤,离心,以1×10<sup>6</sup>个细胞/ml的浓度重悬浮于含有2%热灭活的FBS的RPMI中,并将100μl接种在96孔板中。将化合物溶解在二甲亚砜(DMSO)中并加入培养基中以达到所需浓度(例如100、30、10、3、1、0.3或0.1μM)。将细胞与化合物一起温育4小时。收集无细胞上清液,通过ELISA评估IL-1β的产生。每个实验同时进行仅含媒介物的对照实验。最终的DMSO浓度为1%。化合物在PMA分化的THP-1细胞中表现出剂量相关的IL-1β产生增加。

[0235] PMA-分化的THP-1细胞中IL-1β产生的测定(可替代方法)

[0236] THP-1细胞购自美国典型培养物保藏中心,并根据供应商的说明进行传代培养。在实验之前,将细胞在含有10%热灭活的FBS、青霉素(100单位/ml)、链霉素(100μg/ml)、HEPES(10mM)和丙酮酸钠(1mM)的RPMI 1640中培养,并在实验设置之前保持对数期。在实验之前,用PMA(佛波醇12-肉豆蔻酸酯13-乙酸酯)(20μg/ml)处理THP-1过夜。实验当天除去培养基并用胰蛋白酶处理附着细胞2分钟,然后收集细胞,用PBS(磷酸盐缓冲盐水)洗涤,通过离心沉淀,在384孔板中以50,000个细胞/孔的浓度重悬浮于含有2%热灭活FBS的RPMI中。收集无细胞上清液,通过ELISA评估IL-1β的产生。将化合物溶解在二甲亚砜(DMSO)中并加

入培养基中以达到所需浓度(例如100、30、10、3、1、0.3或0.1 $\mu$ M)。将细胞与化合物一起温育2小时。每个实验同时进行仅含媒介物的对照实验。最终的DMSO浓度为1%。化合物在PMA分化的THP-1细胞中表现出剂量相关的IL-1 $\beta$ 产生增加。

[0237] IL-1 $\beta$ 产生的测定-hTRF方案(第二可替代方法)

[0238] 使用ECHO 550声波分配器(Labcyte)、以100nl/孔将化合物在DMSO中的系列稀释液添加到小体积384-孔板中,以使测定的最终起始浓度达到10 $\mu$ M。

[0239] 在37 $^{\circ}$ C、5%CO<sub>2</sub>下,用终浓度50ng/ml的佛波醇12-肉豆蔻酸酯13-乙酸酯(PMA)(Sigma,P1585)处理T175烧瓶中处于含有10%FBS的RPMI(Gibco,11875)培养基中的密度为1x10<sup>6</sup>个细胞/ml的THP-1细胞过夜,进行分化。第二天,在用0.5%胰蛋白酶用dPBS充分冲洗后,收获细胞。在含2%FBS的RPMI培养基中,制备1x10<sup>6</sup>个细胞/ml的细胞溶液,以使50 $\mu$ l/孔中50,000个细胞。使用多通道移液器将细胞铺板在Greiner 384孔黑色透明底部组织培养物处理的平板(781090)中的化合物稀释液上。将平板在37 $^{\circ}$ C培养箱中于5%CO<sub>2</sub>中温育2小时。

[0240] 温育2小时后,将细胞板在离心机中以1200rpm离心5分钟。使用Felix(CyBio),将8 $\mu$ l上清液转移至384孔小体积白色代用板(proxy plate)。(Perkin Elmer,6008230)。使用人IL1 $\beta$ hTRF试剂盒分析上清液(CISBIO,62HIL1BPEG)。按照试剂盒说明制备IL1 $\beta$ 标准曲线,然后将来自试剂盒中的抗体以1:40而不是试剂盒说明的1:20的比例稀释。一旦合并,则将抗体以5 $\mu$ l/孔的量添加到整个平板中。将板密封并在4 $^{\circ}$ C温育过夜。然后使用hTRF激光在Perkin Elmer EnVision上于665/615nm读板。化合物显示出与剂量相关的IL-1 $\beta$ 产生增加。

[0241] IL-1 $\beta$ 产生的测定-人体全血试验

[0242] 使用ECHO 550声波分配器(Labcyte)、以100nl/孔的浓度将化合物在DMSO中的系列稀释液添加至小体积384孔板中,以使测定中的最终起始浓度达到10 $\mu$ M。

[0243] 将得自健康供体的人静脉全血在37 $^{\circ}$ C、在加湿95%空气/5%CO<sub>2</sub>温育箱中用1ng/ml的LPS(Invivogen,Cat#tlrl-eb1ps)预处理4小时。将激发的(primed)血液添加到化合物板中,并在37 $^{\circ}$ C再温育4小时。根据制造商的说明,使用AlphLISA试剂盒(目录号AL220)测量上清液中的IL-1 $\beta$ 。化合物显示出与剂量相关的IL-1 $\beta$ 产生增加。使用经激发但未经化合物处理的血液作为基线测定EC50。

[0244] IL-1 $\beta$ 产生的测定-小鼠hTRF方案

[0245] 衍生自C57BL/6小鼠的无限增殖化小鼠巨噬细胞得自Ericke Latz,University of Bonn/University of Massachusetts Worcester,MA。用0.05%胰蛋白酶收获细胞并用PBS洗涤。将细胞以30,000个细胞/孔的密度接种在DMEM(Gibco,11965)中的25 $\mu$ l中,所述DMEM中补充有2%FBS,并在37 $^{\circ}$ C、在5%CO<sub>2</sub>温育10分钟。以5 $\mu$ l/孔加入LPS-EB(Invivogen,tlr-eb1ps)至终浓度为200ng/ml,并将细胞在5%CO<sub>2</sub>下于37 $^{\circ}$ C温育2小时。

[0246] 使用ECHO 550声波分配器(Labcyte)以60nl/孔将化合物在DMSO中的系列稀释液添加到小体积384孔板的细胞中,以使测定中的最终起始浓度达到50 $\mu$ M,并在37 $^{\circ}$ C在5%CO<sub>2</sub>下与化合物再温育2小时。

[0247] 温育2小时后,将细胞板在1200rpm的离心机中离心5分钟。使用Felix(CyBio),将8 $\mu$ l上清液转移至384孔小体积白色代用板中。(Perkin Elmer,6008230)。使用人IL1 $\beta$ hTRF试剂盒分析上清液(CISBIO,62MIL1BPEH)。根据试剂盒说明以制备IL1 $\beta$ 标准曲线(将试剂盒中



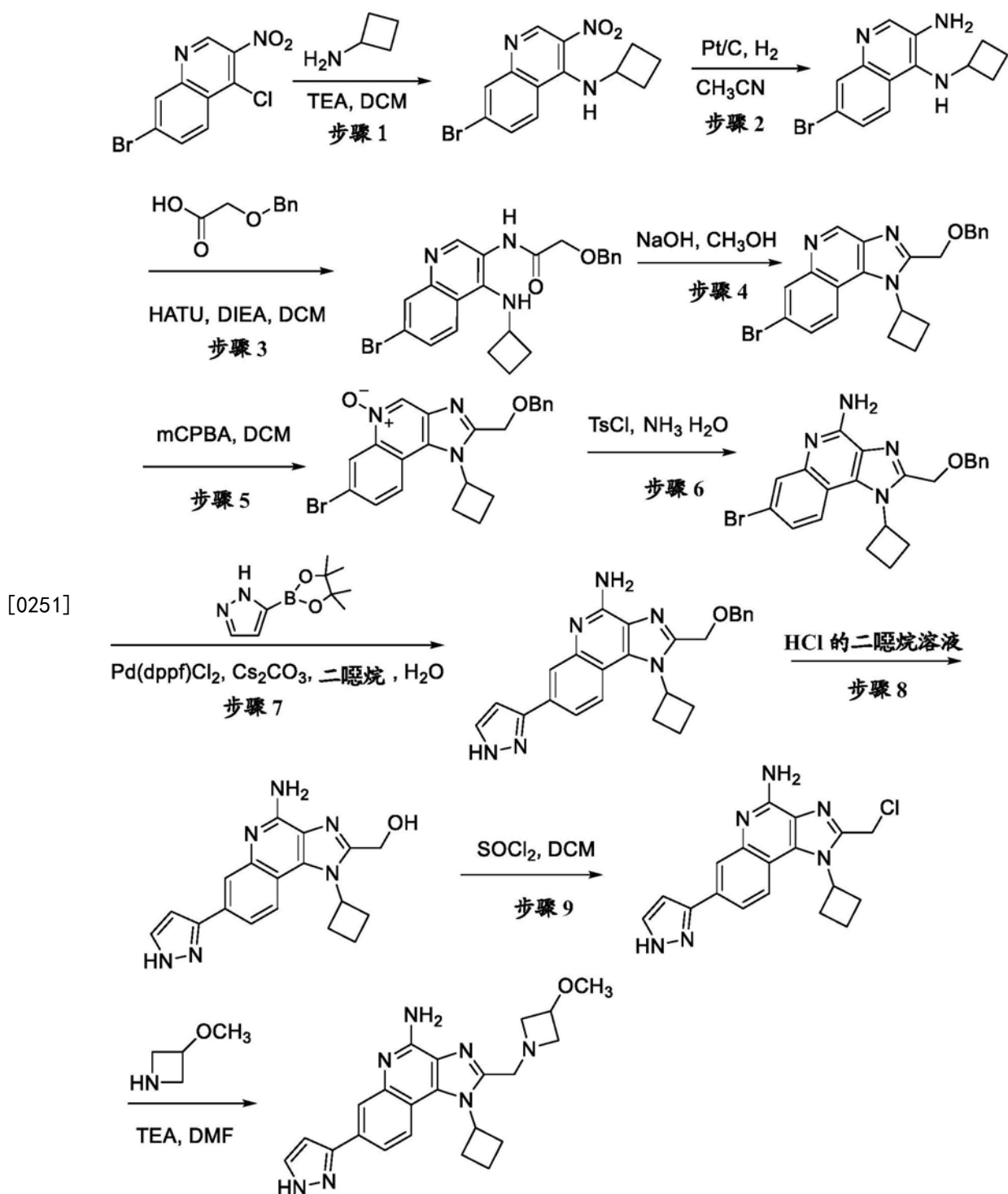
的抗体以1:40稀释,而不是按照试剂盒的说明以1:20稀释)。一旦合并,则将抗体以5 $\mu$ l/孔的量添加到整个平板中。将板密封并在4 $^{\circ}$ C温育过夜。使用hTRF激光在Perkin Elmer EnVision上于665/615nm读板。然后将数据转换为pg/ml的IL1 $\beta$ 。化合物显示出与剂量相关的IL-1 $\beta$ 产生增加。

[0248] 体外人TLR7和TLR8结合报道基因测定

[0249] 将共表达TLR7或TLR8基因和NF-kB/AP1诱导型SEAP(分泌型胚胎碱性磷酸酶; Invivogen, San Diego, CA) 报道基因的对数生长的人HEK-Blue细胞添加到384-孔板的各孔中(每孔20 $\mu$ L中15,000个细胞),并在37 $^{\circ}$ C、5%CO<sub>2</sub>下维持24小时。第二天使用声波液体处理技术将测试化合物或DMSO分配到各个孔中(每孔100nL),然后将细胞在37 $^{\circ}$ C、5%CO<sub>2</sub>下温育18h。在向HEK-Blue TLR Nf-kB-SEAP细胞反应中添加新鲜制备的Quanti-Blue试剂(按照制造商的说明制备; Invivogen, San Diego, CA) 后30分钟,使用Envision读板仪测量细胞SEAP的产生。使用专利数据分析软件测定所有EC<sub>50</sub>值(半数最大有效浓度)。标准化EC<sub>50</sub>值=绝对值,该绝对值通过使用来自50 $\mu$ M参比标准品处理的细胞的参比标准品RLU(相对光单位)值设置100%Ymax而测定。

### 实施例

[0250] 为了进一步示例上述内容,包括以下非限制性的示例性合成方案。在权利要求书的范围内,这些实施例的变型在本领域技术人员的能力范围内,并且被认为落入本文描述和要求保护的本发明的范围内。读者将认识到,本领域技术人员,具备本公开和本领域技能,能够无需穷举实施例而制备和使用本发明。实施例1:1-环丁基-2-[(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-7-(1H-吡唑-5-基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺的制备



[0252] 步骤1. 7-溴-N-环丁基-3-硝基喹啉-4-胺的合成

[0253] 在室温向搅拌的7-溴-4-氯-3-硝基喹啉 (2g, 6.96mmol, 1equiv) 和TEA (1.06g, 10.44mmol, 1.5equiv) 在DCM (80mL) 中的混合物中滴加环丁胺 (0.59g, 8.35mmol, 1.2equiv)。将得到的混合物在室温搅拌过夜。减压浓缩得到的混合物。这得到7-溴-N-环丁基-3-硝基喹啉-4-胺 (1.8g, 80.32%), 为黄色粗固体。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 322.0。

[0254] 步骤2. 7-溴-N-环丁基喹啉3,4-二胺的合成

[0255] 在室温向搅拌的7-溴-N-环丁基-3-硝基喹啉-4-胺 (4.8g, 14.89mmol, 1equiv) 在乙腈 (180mL) 中的溶液中分批加入Pt/C (0.85g, 4.36mmol, 0.29equiv)。将得到的混合物在

室温、氢气气氛中搅拌过夜。过滤该反应体系，减压浓缩滤液，得到7-溴-N4-环丁基喹啉-3,4-二胺(4.23g, 97.2%)，为黄色固体。LC-MS: (ES, m/z) : [M+H]<sup>+</sup> = 292.0。

[0256] 步骤3. 2-(苄氧基)-N-[7-溴-4-(环丁基氨基)喹啉-3-基]乙酰胺的合成

[0257] 在室温向搅拌的7-溴-N4-环丁基喹啉-3,4-二胺(2.04g, 6.982mmol, 1equiv)和2-(苄氧基)乙酸(1.28g, 7.68mmol, 1.1equiv)在DCM(30mL)中的混合物中加入HATU(7.96g, 20.95mmol, 3equiv)和DIEA(1.80g, 13.96mmol, 2equiv)。将得到的混合物在室温搅拌6h。减压浓缩得到的混合物。这得到2-(苄氧基)-N-[7-溴-4-(环丁基氨基)喹啉-3-基]乙酰胺(2.9g, 94.3%)，为黄色固体。将粗产物混合物不经进一步纯化用于下一步。LC-MS: (ES, m/z) : [M+H]<sup>+</sup> = 440.1。

[0258] 步骤4. 2-[(苄氧基)甲基]-7-溴-1-环丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉的合成

[0259] 在室温向搅拌的2-(苄氧基)-N-[7-溴-4-(环丁基氨基)喹啉-3-基]乙酰胺(3g, 6.81mmol, 1equiv)和NaOH(2.72g, 68.13mmol, 10equiv)在EtOH(60mL)中的溶液。将得到的混合物在75℃搅拌4h。减压浓缩得到的混合物。通过硅胶柱色谱法纯化残余物，用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(19:1)洗脱，得到2-[(苄氧基)甲基]-7-溴-1-环丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉(1.97g, 68.47%)，为橙色固体。LC-MS: (ES, m/z) : [M+H]<sup>+</sup> = 422.1。

[0260] 步骤5. 2-[(苄氧基)甲基]-7-溴-1-环丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-5-鎓-5-醇盐(-olate)的合成

[0261] 在室温向搅拌的2-[(苄氧基)甲基]-7-溴-1-环丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉(1.87g, 4.4mmol, 1equiv)和m-CPBA(1.53g, 8.8mmol, 2.00equiv, 70%)在DCM(30mL)中的溶液中。将得到的混合物在室温搅拌4h。减压浓缩得到的混合物。通过硅胶柱色谱法纯化残余物，用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(12:1)洗脱，得到2-[(苄氧基)甲基]-7-溴-1-环丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-5-鎓-5-醇盐(1.75g, 90.17%)，为黄色固体。LC-MS: (ES, m/z) : [M+H]<sup>+</sup> = 438.1。

[0262] 步骤6. 2-[(苄氧基)甲基]-7-溴-1-环丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺的合成

[0263] 在室温向搅拌的2-[(苄氧基)甲基]-7-溴-1-环丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-5-鎓-5-醇盐(1.95g, 4.45mmol, 1equiv)和NH<sub>4</sub>OH(15mL, 385.21mmol, 86.6equiv)在DCM(40mL)中的混合物中分批加入TsCl(1.70g, 8.89mmol, 2equiv)。将得到的混合物在室温搅拌3h。减压浓缩得到的混合物。通过硅胶柱色谱法纯化残余物，用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(19:1)洗脱，得到2-[(苄氧基)甲基]-7-溴-1-环丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺(1.8g, 92.52%)，为黄色固体。LC-MS: (ES, m/z) : [M+H]<sup>+</sup> = 437.1。

[0264] 步骤7. 2-[(苄氧基)甲基]-1-环丁基-7-(1H-吡唑-5-基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺的合成

[0265] 向2-[(苄氧基)甲基]-7-溴-1-环丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺(800mg, 1.83mmol, 1equiv)和5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(709.89mg, 3.66mmol, 2equiv)在H<sub>2</sub>O(3mL)和二噁烷(30mL)中的溶液中加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(758.43mg, 5.49mmol, 3equiv)和Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(298.77mg, 0.37mmol, 0.2equiv)。在90℃、氮气气氛中搅拌4h后，减压浓缩得到的混合物。通过硅胶柱色谱法纯化残余物，用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(9:1)洗脱，得到2-[(苄氧基)甲基]-1-环丁基-7-(1H-吡唑-5-基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺(520mg, 66.96%)，为黑色固体。LC-MS: (ES, m/z) : [M+H]<sup>+</sup> = 425.2。

[0266] 步骤8. 4-氨基-1-环丁基-7-(1H-吡唑-5-基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]甲

## 醇的合成

[0267] 在室温向100mL圆底烧瓶中加入2-[(苄氧基)甲基]-1-环丁基-7-(1H-吡唑-5-基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺(520mg,1.23mmol,1equiv)和氯化氢(20mL)。将得到的混合物在40℃搅拌3h。减压浓缩得到的混合物。这得到[4-氨基-1-环丁基-7-(1H-吡唑-5-基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]甲醇(400mg,97.6%),为黄色固体。LC-MS:(ES,m/z):[M+H]<sup>+</sup>=335.2。

[0268] 步骤9. 2-(氯甲基)-1-环丁基-7-(1H-吡唑-5-基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺的合成

[0269] 在室温向搅拌的[4-氨基-1-环丁基-7-(1H-吡唑-5-基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]甲醇(400mg,1.19mmol,1equiv)和SOCl<sub>2</sub>(711mg,5.98mmol,5.0equiv)在DCM(40mL)中的混合物中。将得到的混合物在40摄氏度搅拌过夜。减压浓缩得到的混合物。这得到2-(氯甲基)-1-环丁基-7-(1H-吡唑-5-基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺(400mg,94.7%),为黄色固体。LC-MS:(ES,m/z):[M+H]<sup>+</sup>=353.1。

[0270] 步骤10. 1-环丁基-2-[(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-7-(1H-吡唑-5-基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺的合成

[0271] 在室温向搅拌的3-甲氧基氮杂环丁烷(39.5mg,0.45mmol,2equiv)和DIEA(58.6mg,0.45mmol,2equiv)在DMF(4mL)中的混合物中分批加入2-(氯甲基)-1-环丁基-7-(1H-吡唑-5-基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺(80mg,0.23mmol,1equiv)。将得到的混合物在室温搅拌8h。通过制备型-HPLC与如下条件纯化粗产物(100mg)(柱:XBridge Prep OBD C18柱30×150mm 5μm;流动相A:水(10MMOL/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:25%B-35%B,8min;254/210nm;Rt:7.5min),得到1-环丁基-2-[(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-7-(1H-吡唑-5-基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺(34.5mg,37.7%),为白色固体。

[0272] 实施例2至9根据与实施例1类似的合成方法由适当的起始原料制备。使用一种或多种上述步骤测定化合物的生物学数据。除非另有说明,否则以下化合物的TLR7激动剂EC<sub>50</sub>和TLR8激动剂EC<sub>50</sub>的测量值>100μM。

[0273] 分析型LC/MS条件A:Poroshell HPH C18,3.0mm x 50mm,2.7μm颗粒;流动相A:含有5mM碳酸氢铵的水;流动相B:乙腈;温度:40℃;梯度:5%B-50%B,3min,然后至95%B,0.2min,然后保持在95%B 1.0min;流速:1mL/min;检测:MS和UV。

[0274] B:柱:Kinetex EVO C18,3.0mm x 50mm,2.2μm颗粒;流动相A:含有5mM碳酸氢铵的水;流动相B:乙腈;温度:40℃;梯度:10%B-95%B,2min,然后保持在95%B 0.6min;流速:1mL/min;检测:MS和UV。

[0275] C:D:柱:Kinetex XB-C18,3.0mm x 50mm,2.6μm颗粒;流动相A:含有0.1%TFA的水;流动相B:含有0.1%TFA的乙腈;温度:40℃;梯度:5%B-100%B,2.0min,然后保持在100%B 0.6min;流速:1.2mL/min;检测:MS和UV。

[0276] D:柱:Waters Atlantis T3,4.6mm x 100mm,3.0μm颗粒;流动相A:含有0.05%TFA的水;流动相B:含有0.05%TFA的乙腈;温度:40℃;梯度:5%B-95%B,7.0min,然后保持在95%B 3.0min;流速:1.0mL/min;检测:UV。

[0277] E:柱:Waters Titank C18,3.0mm x 50mm,3.0μm颗粒;流动相A:含有5mM碳酸氢铵

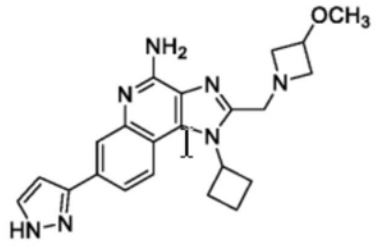
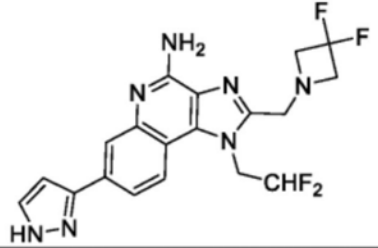
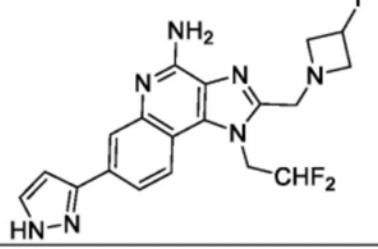
的水;流动相B:乙腈;温度:40℃;梯度:10%B-95%B,2.0min,然后保持在95%B 0.6min;流速:1.0mL/min;检测:UV。

[0278] F:乙腈;温度:40℃;梯度:5%B-60%B,3min,然后至95%B,0.2min,然后保持在95%B 1.0min;流速:1mL/min;检测:MS和UV。

[0279] G:柱:Shim-pack XR-ODS,3.0mm x 50mm,2.2μm颗粒;流动相A:含有0.05%TFA的水;流动相B:含有0.05%TFA的乙腈;温度:40℃;梯度:5%B-95%B,2min,然后保持在95%B 0.7min;流速:1mL/min;检测:MS和UV。

[0280] H:柱:Ascentis Express C18,3.0mm x 50mm,2.7μm颗粒;流动相A:含有0.05%TFA的水;流动相B:含有0.05%TFA的乙腈;温度:40℃;梯度:5%B-95%B,2.0min,然后保持在95%B 0.7min;流速:1.5mL/min;检测:MS和UV。

[0281]

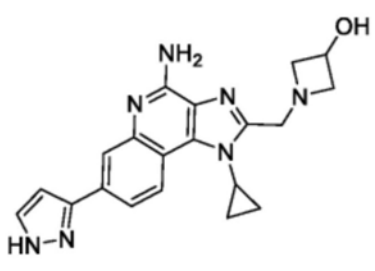
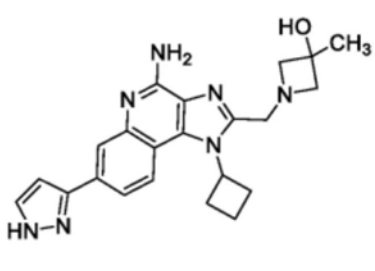
Ex No.	结构	LC/MS [M+H] <sup>+</sup> / RT (LC 条件) / NLRP3 hIL1B IC <sub>50</sub>	NMR 数据
1		404.2 / 2.61 min (A) / 0.12 μM	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.18 (d, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.82 (s, 2H), 6.69 (d, <i>J</i> = 73.4 Hz, 3H), 5.55 (p, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 4.02 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 3H), 3.57 (dd, <i>J</i> = 8.0, 5.9 Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.08 – 2.97 (m, 2H), 2.91 – 2.78 (m, 2H), 2.65 (s, 2H)
2		420.1 / 1.23 min (B) / 0.08 μM / TLR8 激动剂 EC <sub>50</sub> value > 1 μM ≤ 20 μM	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 甲醇 - <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.26 - 8.24 (m, 1H), 8.18 - 8.09 (s, 1H), 7.98 - 7.63 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.64 - 6.35 (m, 1H), 5.33 - 5.25 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.84 - 3.78 (m, 4H)
3		402.2 / 1.14 min (B) / 0.22 μM	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 甲醇 - <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.28 - 8.26 (m, 1H), 8.24 - 8.07 (s, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.65 - 6.36 (m, 3H), 5.31 - 5.10 (m, 3H), 4.08 (m, 2H), 3.98 - 3.72 (m, 2H), 3.47 - 3.41 (m, 2H)

[0282]

4		360.2 / 0.68 min (C) / 0.18 μM	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇 - <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.67-8.65 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.83-7.75 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.79 (s, 1H), 3.50-3.54 (t, <i>J</i> = 16.0 Hz, 4H), 2.24-2.17 (m, 2H), 1.56-1.52 (m, 2H), 1.35 (s, 2H)
5		390.2 / 3.65 min (D) / 0.27 μM	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇 - <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.66 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.07-8.01 (m, 1H), 7.88-7.75 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.16-4.13 (m, 3H), 3.81-3.79 (m, 3H), 3.37- 3.25 (m, 3H), 1.55-1.53 (m, 2H), 1.51 (s, 2H)
6		392.2 / 1.33 min (E) / 0.26 μM	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.93 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.81 (brs, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.63-6.54 (m, 2H), 5.61 - 5.49 (m, 1H), 5.24 (dt, <i>J</i> = 57.5, 5.0 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.67-3.60 (m, 2H), 3.34 - 3.26 (m, 2H), 2.83 (t, <i>J</i> = 10.2 Hz, 2H), 2.65- 2.63 (m, 2H), 2.37 - 1.74 (m, 2H)
7		414.2 / 1.10 min (B) / 0.22 μM	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇 - <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ 8.28 - 8.26 (m, 1H), 8.09 - 7.97 (s, 1H), 7.94 -7.75 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.65 - 6.38 (m, 1H), 5.32 - 5.24 (m, 2H), 4.14 - 4.05 (m, 3H), 3.80 - 3.68 (m, 2H), 3.50 - 3.11 (m, 5H)
8		410.2 / 2.61 min (F) / 0.20 μM	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.98 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.17 - 6.32 (m, 3H), 5.55 (p, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.79 (t, <i>J</i> = 12.5 Hz, 4H), 2.97 - 2.58 (m, 4H), 2.01 (m, 2H)
9		396.2 / 0.88 min (G) / 0.11 μM	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 甲醇 - <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.66-8.63 (m, 1H), 8.06- 7.65 (m, 3H), 6.77 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.89-3.76 (m, 5H), 1.54- 1.49 (m, 2H), 1.28 (s, 2H)

[0283]

10		378.2 / 2.08 min (A) / 0.25 $\mu$ M	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 甲醇 - $d_4$ ) $\delta$ 8.66-8.63 (m, 1H), 8.06-7.65 (m, 3H), 6.82-6.77 (m, 1H), 5.32-5.08 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.88-3.74 (m, 3H), 3.55-3.43 (m, 2H), 1.54-1.43 (d, $J$ = 7.0 Hz, 2H), 1.28-1.21 (m, 2H)
11		430.5 / 1.41 min (A) / 0.24 $\mu$ M	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 13.16 (d, $J$ = 197.3 Hz, 1H), 8.21 (d, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 8.02 (d, $J$ = 1.9 Hz, 1H), 7.69 (d, $J$ = 84.7 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.52 (s, 2H), 5.58 (q, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.64 (t, $J$ = 6.9 Hz, 2H), 3.28 - 3.19 (m, 4H), 2.95 - 2.80 (m, 2H), 2.67 - 2.59 (m, 2H), 2.10 - 1.73 (m, 4H)
12		385.1 / 0.71 min (H) / 2.0 $\mu$ M	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 13.39 (s, 1H), 8.52 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.74 (m, 2H), 1H), 6.80 (s, 1H), 6.60 (d, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.80 (s, 1H), 3.64 (t, $J$ = 4.3 Hz, 2H), 3.59 - 3.46 (m, 3H), 1.40 (dd, $J$ = 7.3, 5.4 Hz, 2H), 1.26 - 1.15 (m, 2H)
13		387.0 / 2.42 min (A) / 0.63 $\mu$ M	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.91 (s, 1H), 8.18 (d, $J$ = 8.7 Hz, 1H), 8.03 (d, $J$ = 2.0 Hz, 1H), 7.80 (d, $J$ = 15.4 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.53 (s, 2H), 5.32 (s, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.60 - 3.47 (m, 5H), 1.74 (d, $J$ = 7.0 Hz, 6H)
14		416.2 / 0.72 min (H) / 1.61 $\mu$ M	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 甲醇 - $d_4$ ) $\delta$ 8.65 (d, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 7.73 (m, 3H), 6.78 (s, 1H), 4.08 (d, $J$ = 1.1 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.78 (t, $J$ = 7.0 Hz, 3H), 3.49 (d, $J$ = 1.5 Hz, 4H), 2.15 (t, $J$ = 7.0 Hz, 2H), 1.51 (q, $J$ = 6.6 Hz, 2H), 1.26 (s, 2H)
15		392.1 / 1.28 min (A) / 1.1 $\mu$ M	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 甲醇 - $d_4$ ) $\delta$ 8.30 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.73 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.35 (d, 2H), 3.16 (d, $J$ = 7.4 Hz, 2H), 1.84 (d, $J$ = 7.1 Hz, 6H), 1.49 (s, 3H)

16		376.2 / 1.28 min (A) / 4.8 μM	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.39-12.90 (m, 1H), 8.54-8.51 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.80-7.71 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.52 (s, 2H), 5.34-5.33 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 4.20-4.17 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.75-3.72 (m, 1H), 3.61-3.57 (m, 2H), 2.99-2.96 (m, 2H), 1.40-1.39 (m, 2H), 1.38(s, 2H)
[0284] 17		404.5 / 1.32 min (A) / 2.2 μM	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.16 (d, <i>J</i> = 197.4 Hz, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 57.8 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.58 (d, <i>J</i> = 39.3 Hz, 2H), 5.57 (p, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.23 - 3.16 (m, 2H), 3.07 - 3.01 (m, 2H), 2.89 (p, <i>J</i> = 10.0 Hz, 2H), 2.61 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 2.00 (s, 2H), 1.38 (s, 3H)

[0285] 已经描述了本发明的多个实施方案。然而,将要理解,可以在不脱离本发明的精神和范围的情况下进行各种变型。因此,其他实施方案在如下权利要求的范围内。