



(21) 申請案號：113109903

(22) 申請日：中華民國 113 (2024) 年 03 月 18 日

(51) Int. Cl. :

C07D487/14 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

A61P9/00 (2006.01)

A61P27/02 (2006.01)

A61P13/12 (2006.01)

(30) 優先權：2023/07/17

中國大陸

2023108731979

2023/08/15

中國大陸

2023110231425

2023/11/20

中國大陸

2023115453855

(71) 申請人：大陸商上海樞境生物科技有限公司 (中國大陸) SHUJING BIOPHARMA CO., LTD (CN)

中國大陸

大陸商江蘇恩華藥業股份有限公司 (中國大陸) JIANGSU NHWA PHARMACEUTICAL CO., LTD (CN)

中國大陸

(72) 發明人：萬澤紅 WAN, ZE HONG (US)

(74) 代理人：劉法正；尹重君

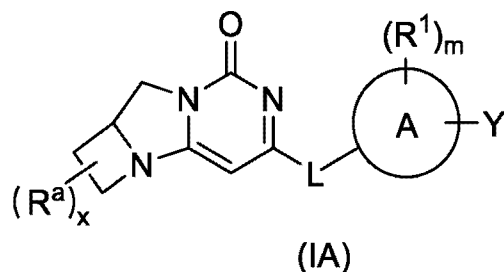
申請實體審查：有 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：0 共 123 頁

(54) 名稱

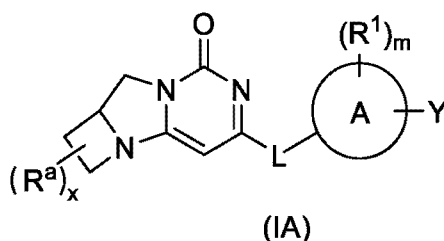
雙環[5,6]咪唑嘧啶酮類衍生物、其製備方法和應用

(57) 摘要

本發明屬於藥物化學領域，具體涉及一種雙環[5,6]咪唑嘧啶酮類衍生物、其製備方法和應用。特別地，本發明涉及通式 (IA) 所示的化合物、其立體異構體、其藥學上可接受的鹽或其前藥，其製備方法及中間體，包含該化合物的藥物組合物，以及該化合物或其藥物組合物作為 Lp-PLA2 抑制劑在製備預防和/或治療與 Lp-PLA2 介導的相關疾病藥物中的應用。



特徵化學式：

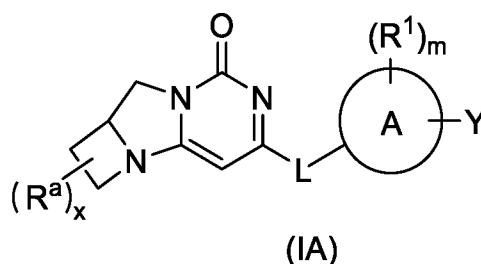


【發明摘要】

【中文發明名稱】 雙環[5,6]咪唑嘧啶酮類衍生物、其製備方法和應用

【中文】

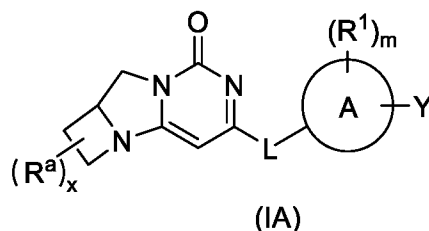
本發明屬於藥物化學領域，具體涉及一種雙環[5,6]咪唑嘧啶酮類衍生物、其製備方法和應用。特別地，本發明涉及通式(IA)所示的化合物、其立體異構體、其藥學上可接受的鹽或其前藥，其製備方法及中間體，包含該化合物的藥物組合物，以及該化合物或其藥物組合物作為Lp-PLA2抑制劑在製備預防和/或治療與Lp-PLA2介導的相關疾病藥物中的應用。



【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 雙環[5,6]咪唑嘧啶酮類衍生物、其製備方法和應用

【技術領域】

【0001】 本申請要求申請日為2023/7/17的中國專利申請2023108731979的優先權，要求申請日為2023/8/15的中國專利申請2023110231425的優先權，要求申請日為2023/11/20的中國專利申請2023115453855的優先權。本申請引用上述中國專利申請的全文。

【0002】 本發明屬於藥物化學領域，特別涉及一種雙環[5,6]咪唑嘧啶酮類衍生物、其製備方法和應用。更具體地，本發明涉及雙環[5,6]咪唑嘧啶酮類衍生物、其製備方法、中間體、包含該雙環[5,6]咪唑嘧啶酮類衍生物的藥物組合物，以及該雙環[5,6]咪唑嘧啶酮類衍生物或其藥物組合物作為Lp-PLA2抑制劑在製備預防和/或治療與Lp-PLA2介導的相關疾病藥物中的應用。

【先前技術】

【0003】 脂蛋白相關磷脂酶A2 (Lp-PLA2)，又稱為血小板活化因子乙醯水解酶 (PAF-AH)，參與脂蛋白脂質或磷脂的水解。Lp-

PLA2與低密度脂蛋白（LDL）一起行進，水解氧化磷脂醯膽鹼的 sn-2 酯，產生脂質介質：溶血磷脂醯膽鹼（lysoPC）和氧化的非酯化脂肪酸（NEFAs）。據研究，LysoPC和NEFAs會引起炎症反應（Zalewski A, et al., *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.*, 2005, 25, 923-31）。

【0004】源於Lp-PLA2酶作用的產物（LysoPC 和 NEFAs）可以促進動脈粥樣硬化（Macphee CH, et al. *Biochem J*, 1999, 338, 479-87; Macphee CH et al. *Current Opinion in Pharmacology*, 2006, 6, 154-161; Zalewski A, et al. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 2005, 25, 923-31）。研究表明，LysoPC促進動脈粥樣硬化斑塊的發展，最終可導致壞死核心的形成（Wilensky et al., *Current Opinion in Lipidology*, 2009, 20, 415-420）。此外，Lp-PLA2酶作用的產物與斑塊脆弱性和病理學相關（Kolodgie FD, et al. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*, 2006, 26, 2523-9; Ferguson, J. F., et al. *Journal of the American College of Cardiology*, 2012, 59, 764-772）。Lp-PLA2抑制劑對動脈粥樣硬化斑塊組成的影響，也在加速冠狀動脈粥樣硬化的糖尿病和高膽固醇豬模型中得到了證明（Wilensky et al, *Nature Medicine*, 2008, 10, 1015-1016）。臨床研究也發現Lp-PLA2抑制劑能穩定動脈粥樣硬化斑塊的病人的硬化斑塊，阻止斑塊進一步發展而發生

破裂 (The STABILITY Investigators et al. N Engl J Med, 2014, 370, 1702-1711; O'Donoghue ML, et al. JAMA, 2014, 312, 1006-1015; Serruys PW, et al. Circulation, 2008, 118, 1172-1182; Mohler ER III, et al. Journal of the American College of Cardiology, 2008, 51, 1632-1641)。

【0005】其他研究表明，高活性的Lp-PLA2與癡呆症的高風險相關，包括阿茲海默症AD (Van Oijen, et al. Annals of Neurology, 2006, 59, 139)。在AD患者中也觀察到更高水平的氧化LDL (Kassner et al. Current Alzheimer Research, 2008, 5, 358-366; Sinem et al. Current Alzheimer Research, 2010, 7, 463-469)。此外，研究表明AD患者中存在神經炎症及上調的多種細胞毒性炎症細胞因子 (Colangelo et al., Journal of Neuroscience Research, 2002, 70, 462-473)。研究也表明LysoPC是一種促炎因子，它可誘導釋放多種具毒性的炎症細胞因子 (Shi et al. Atherosclerosis, 2007, 191, 54-62)。因此，這些研究證據表明Lp-PLA2抑制劑可以通過抑制Lp-PLA2的活性減少LysoPC的產生，進而用於治療AD。

【0006】除了炎症作用外，LysoPC還與白血球活化，誘導細胞凋亡，及內皮功能障礙的調解有關 (Wilensky et al. Current Opinion in Lipidology, 2009, 20, 415-420)。因此Lp-PLA2抑制劑可以通過減少LysoPC的產生用於治療與糖尿病相關的組織

損傷。鑒於Lp-PLA2的炎症作用及局部炎症過程和糖尿病視網膜病變之間關聯性，可以假設Lp-PLA2抑制劑能用於治療糖尿病性眼病。臨床研究表明Lp-PLA2 抑制劑可用於治療糖尿病性黃斑水腫DME（Staurenghi G et al. Ophthalmology, 2015, 122, 990）。

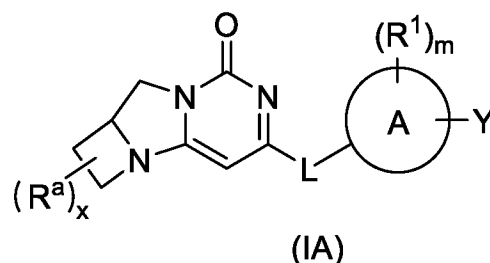
【0007】 先前文獻已經描述了許多Lp-PLA2抑制劑和/或其用途（包括 WO96/13484 、 WO96/19451 、 WO97/02242 、 WO97/12963 、 WO97/21675 、 WO97/21676 、 WO97/41098 、 WO97/41099 、 WO99/2442 、 WO00/10980 、 WO00/66566 、 WO00/66567 、 WO00/68208 、 WO01/60805 、 WO02/30904 、 WO02/30911 、 WO03/015786 、 WO03/016287 、 WO03/041712 、 WO03/042179 、 WO03/042206 、 WO03/042218 、 WO03/086400 、 WO03/87088 、 WO08/04886 、 US2008/0103156 、 US2008/0090851 、 US2008/0090852 、 WO08/048866 、 WO05/003118 、 WO06/063811 、 WO06/063813 、 WO08/141176 、 CN103827118 、 CN103827116 、 WO11/146494 、 WO12/037782 、 WO12/075917 、 WO12/076435 、 CN104478812 、 WO13/013503 、 WO13/014185 、 WO14/114248 、 WO14/114249 、 CN104968665 、 WO14/114694 、 WO16/011930 、

WO16/011931 、 WO16/101927 、 JP200188847 、
 US2008/0279846 、 US2010/0239565 、 US2008/0280829 、
 WO16/012916 、 CN112778331 、 WO21/063145 、
 WO21/228159 、 WO21/089032 、 CN113666930 、
 WO22/001881 、 WO22/007810 、 WO22/233302 、
 CN115925721、WO23/109471、CN116120329等)。但是本領域
 仍然對新的具有差異化的Lp-PLA2抑制劑存在強烈的需求。

【發明內容】

【0008】本發明所要解決的技術問題是提供一種具有全新結構的Lp-PLA2抑制劑，具體地，提供一種雙環[5,6]咪唑嘓啶酮類衍生物、其製備方法、其中間體、其藥物組合物及其應用，該化合物對Lp-PLA2有良好的抑制活性，和/或更好的代謝穩定性，例如更低的清除速率和/或更長的半衰期。

【0009】本發明的目的在於提供一種通式（IA）所示的化合物、其立體異構體、其藥學上可接受的鹽或其前藥：



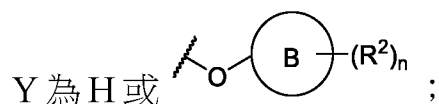
其中：

L為 $-O(CH_2)_{n1}-$ 、 $-S(CH_2)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}-$ 或 $-NR_{aa}(CH_2)_{n1}-$ ，其

中 $-(\text{CH}_2)_{n1}$ -端與環A連接；

R_{aa} 為氫、氖、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氖代烷基或 C_{3-6} 環烷基，優選氫、氖、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 氖代烷基；

$n1$ 為1-4的整數；



環A和環B各自獨立地為 C_{6-14} 芳基或含1-4個選自N、O或S的雜原子的5-14元雜芳基；當Y不為H時，環A為至少二價基團；

R^1 和 R^2 各自獨立地為氫、氖、鹵素、羥基、氰基、胺基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氖代烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷胺基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-\text{S}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 C_{3-6} 環烷基或 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_{3-6}$ 環烷基；

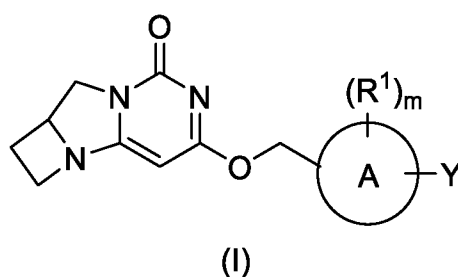
m 和 n 各自獨立地為0-6的整數；

R^a 為氫、氖、鹵素、羥基、氰基、胺基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氖代烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷胺基或 C_{3-6} 環烷基，優選氫、氖、鹵素、羥基、氰基、胺基、氧代基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氖代烷基、 C_{1-3} 鹵代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷硫基或 C_{1-3} 烷胺基；

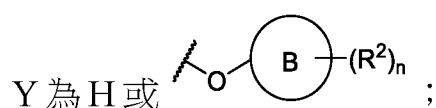
x 為0-5的整數。

【0010】 在本發明進一步優選的實施例中，通式(IA)進一步如

通式 (I) 所示：



其中：



環 A 和環 B 各自獨立地為 C₆₋₁₄ 芳基或含 1-4 個選自 N、O 或 S 的雜原子的 5-14 元雜芳基；

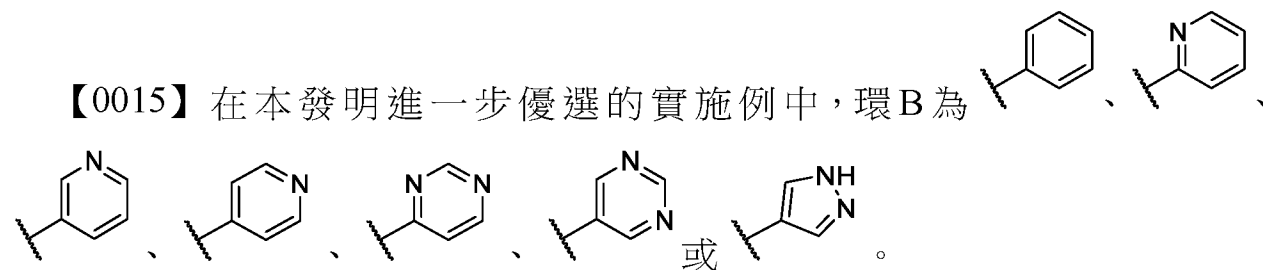
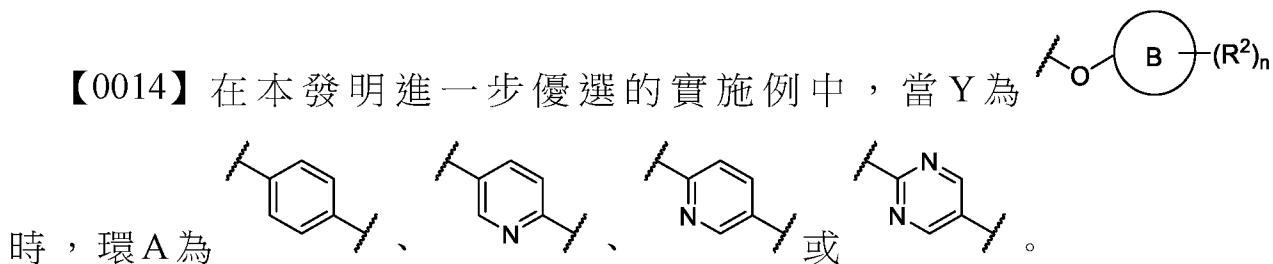
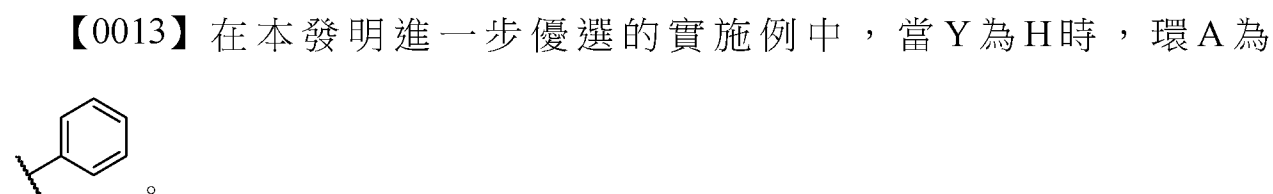
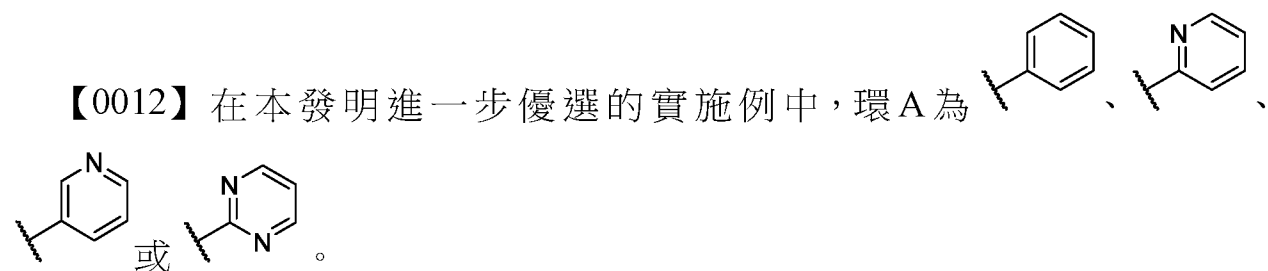
R¹ 和 R² 各自獨立地為氫、氘、鹵素、羥基、氰基、胺基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 鹵代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基或 C₁₋₆ 烷胺基；

m 和 n 各自獨立地為 0、1、2、3 或 4。

【0011】在本發明進一步優選的實施例中，環 A 和環 B 各自獨立地為 C₆₋₁₂ 芳基或含 1-4 個選自 N、O 或 S 的雜原子的 5-10 元雜芳基，優選 C₆₋₁₀ 芳基或含 1-3 個選自 N、O 或 S 的雜原子的 5-6 元雜芳基，優

選苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基或吡唑基，更優選 、、 或 。需要說明的是，在滿足基本價鍵理論的情況下，當 Y 不為 H 時，此處繪出的環 A

實際上為二價或二價以上基團，這取決於環A上 R^1 取代基的數量，以下同。



【0016】在本發明進一步優選的實施例中， R^1 和 R^2 各自獨立地為氫、氖、鹵素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氖代烷基或 C_{1-6} 鹵代烷基，優選為氫、氖、鹵素、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氖代烷基或 C_{1-3} 鹵代烷基，更優選為氫、氖、氟、氯、溴、氰基、甲基、乙基、正丙基、異丙基或三氟甲基。

【0017】在本發明進一步優選的實施例中， R^1 為氫、氟、氯、氫

基、甲基或三氟甲基。

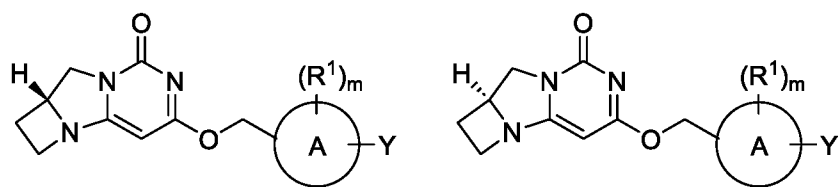
【0018】在本發明進一步優選的實施例中， R^2 為氫、氟、氯、氰基、甲基、乙基、異丙基或三氟甲基。

【0019】在本發明進一步優選的實施例中， m 和 n 各自獨立地為0、1、2或3。

【0020】在本發明進一步優選的實施例中， m 為0、1、2或3。

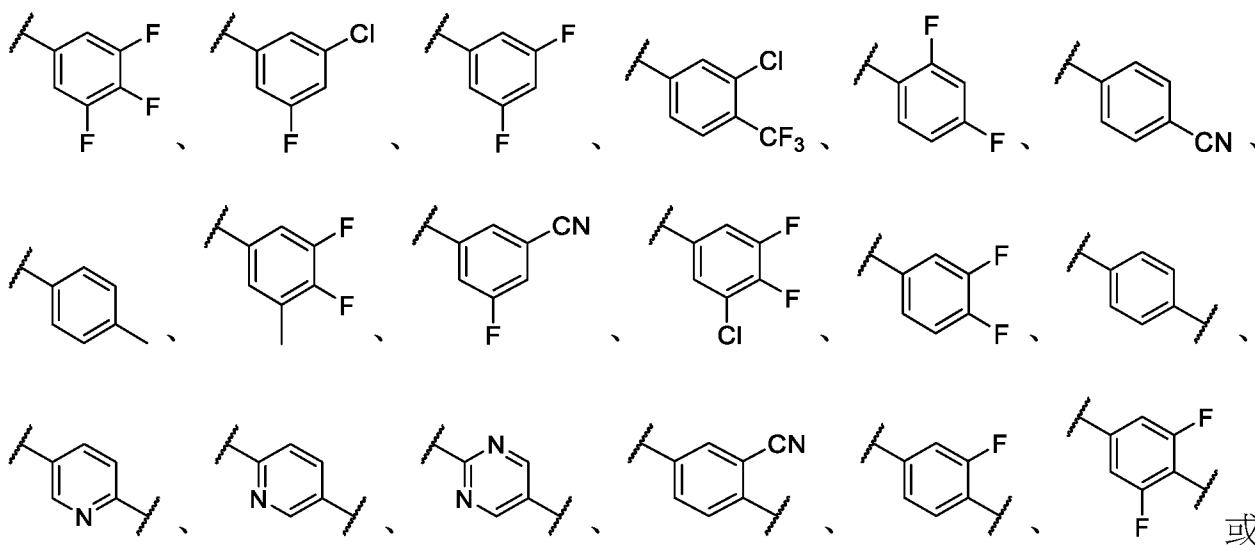
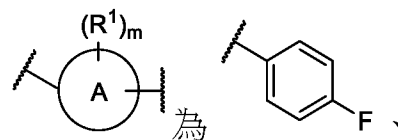
【0021】在本發明進一步優選的實施例中， n 為0、1或2。

【0022】在本發明進一步優選的實施例中，通式(I)所示的化合物為：

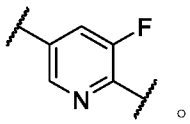


物為： (Ia) 或其混合物。

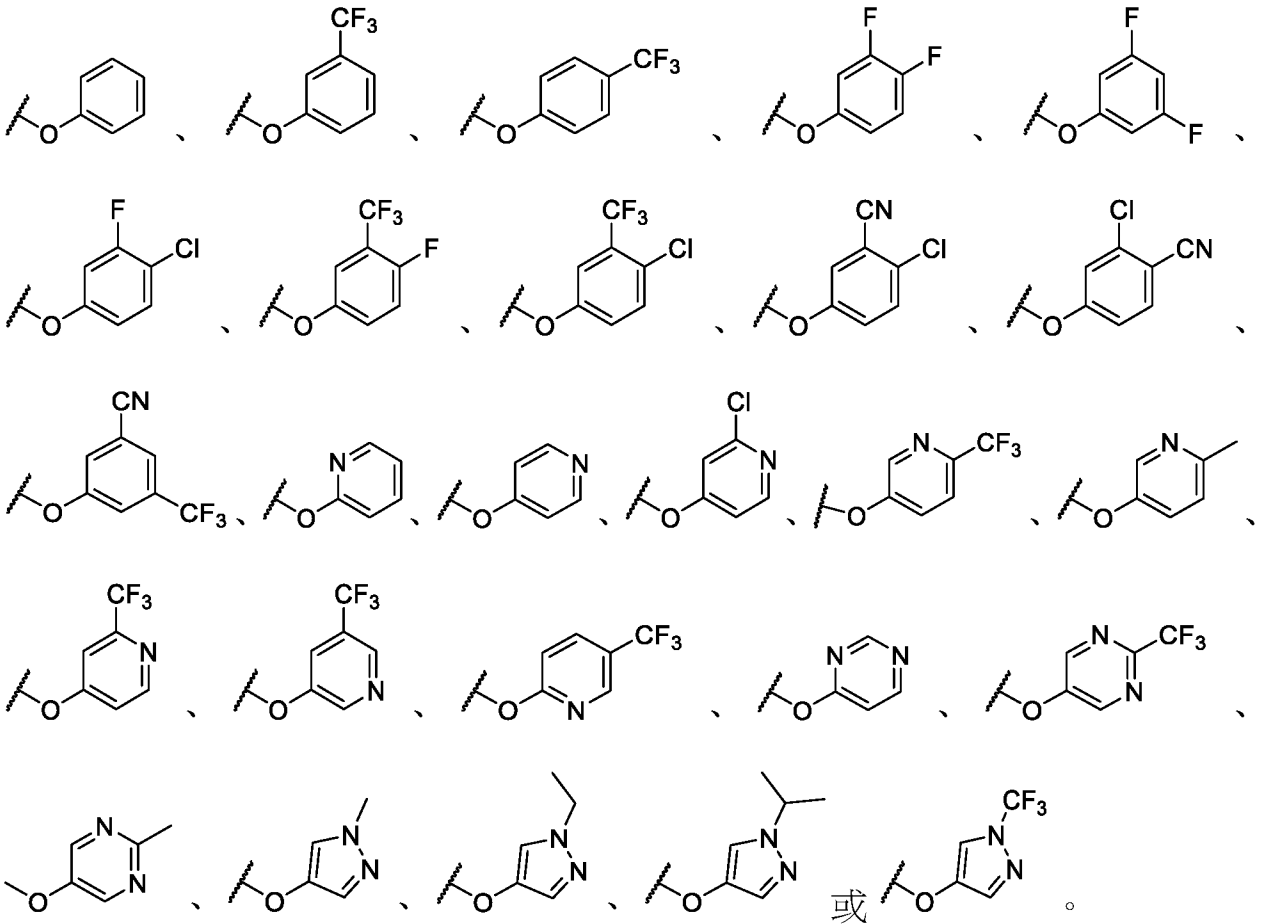
【0023】在本發明進一步優選的實施例中，



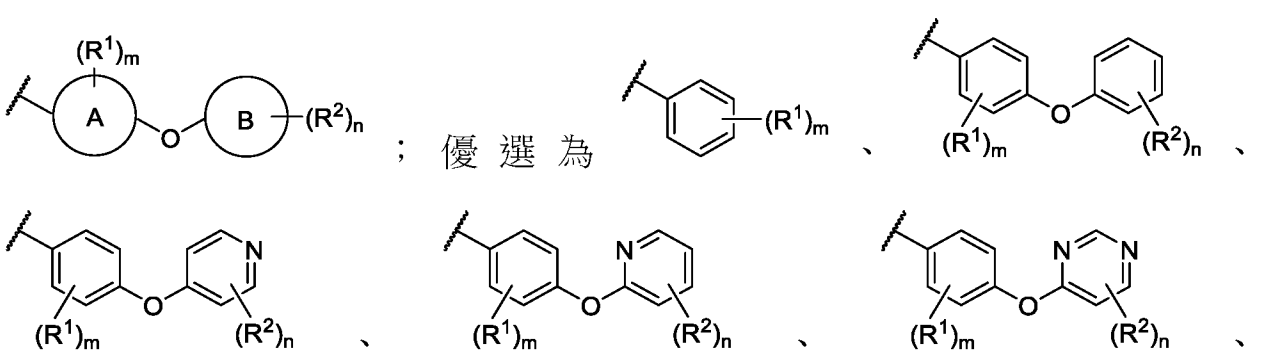
或

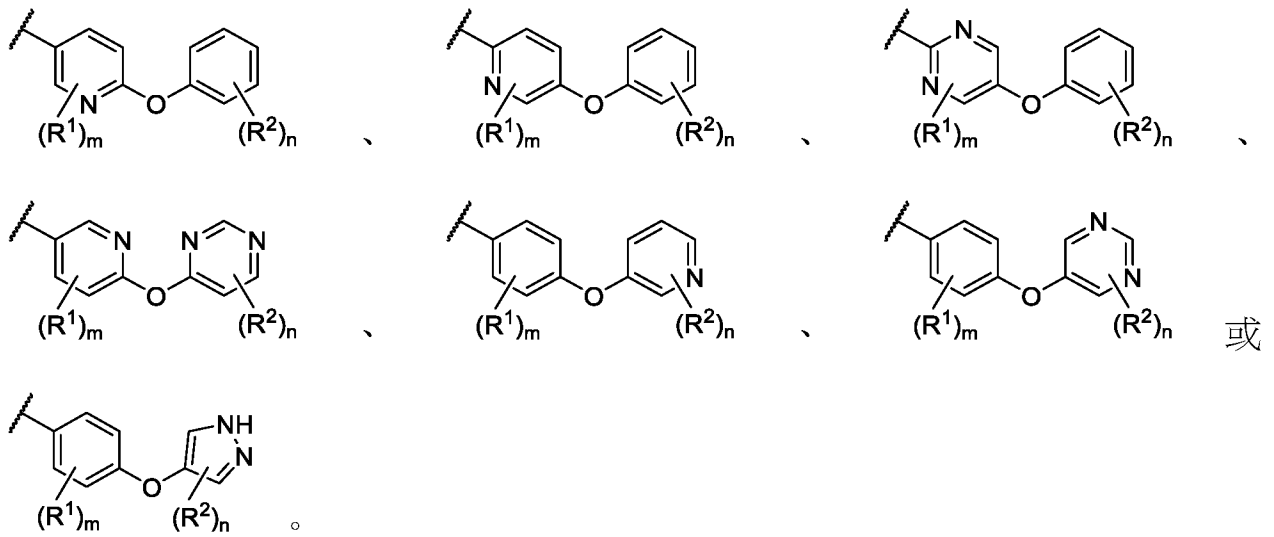


【0024】在本發明進一步優選的實施例中， $\text{---O---}\textcircled{\text{B}}\text{---}(\text{R}^2)_n$ 為

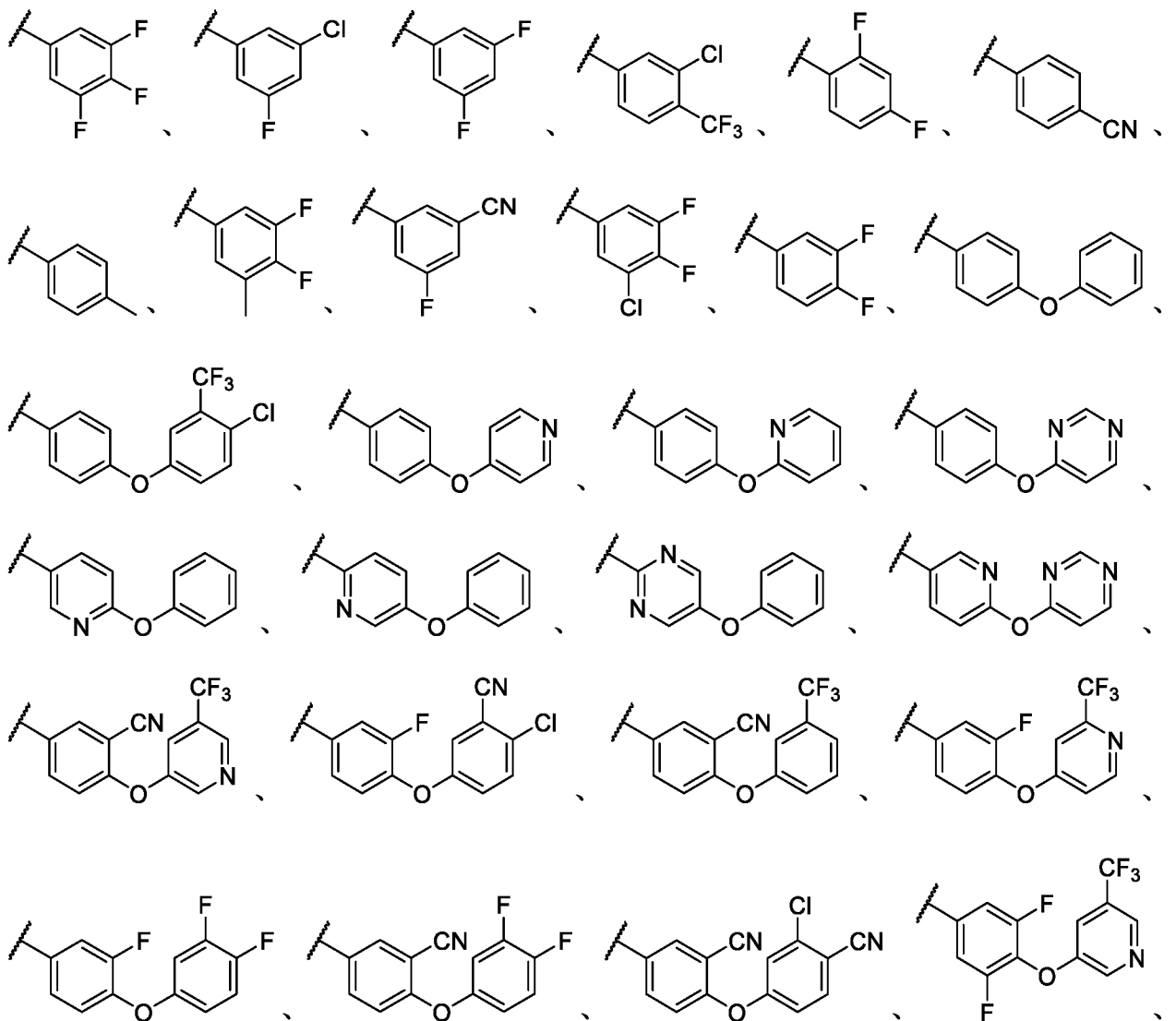
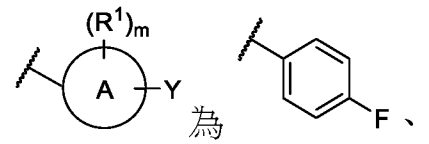


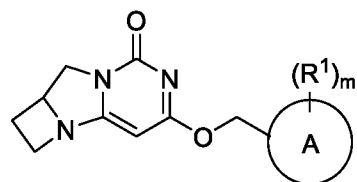
【0025】在本發明進一步優選的實施例中， $\text{---}\textcircled{\text{A}}\text{---}(\text{R}^1)_m$ 為 $\text{---}\textcircled{\text{A}}\text{---}(\text{R}^1)_m$ 或





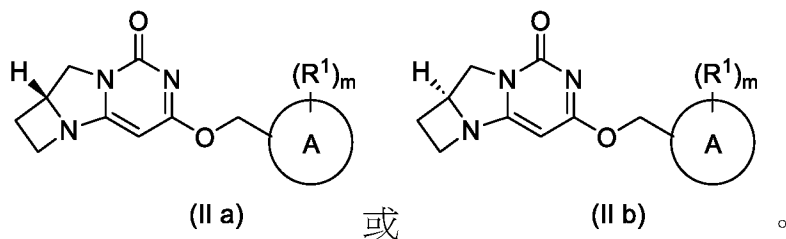
【0026】在本發明進一步優選的實施例中，



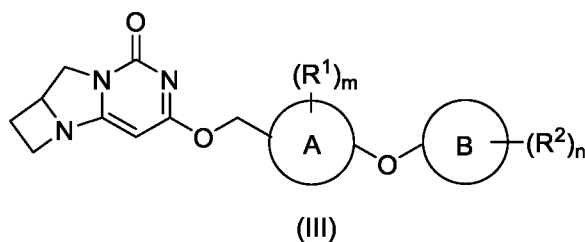


式 (II) 所示：

【0028】 在本發明進一步優選的實施例中，通式 (II) 為：

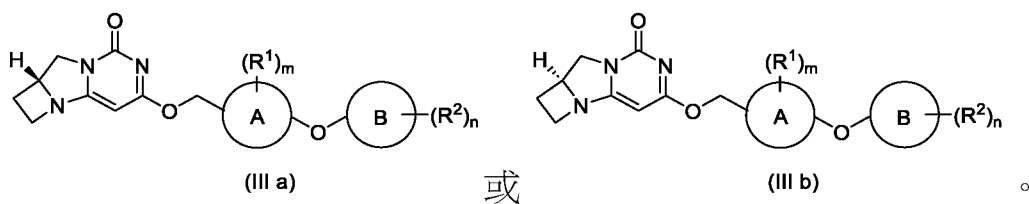


【0029】 在本發明進一步優選的實施例中，通式 (I) 進一步如通



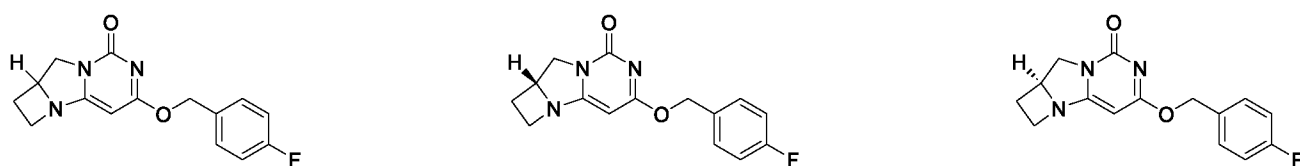
式 (III) 所示：

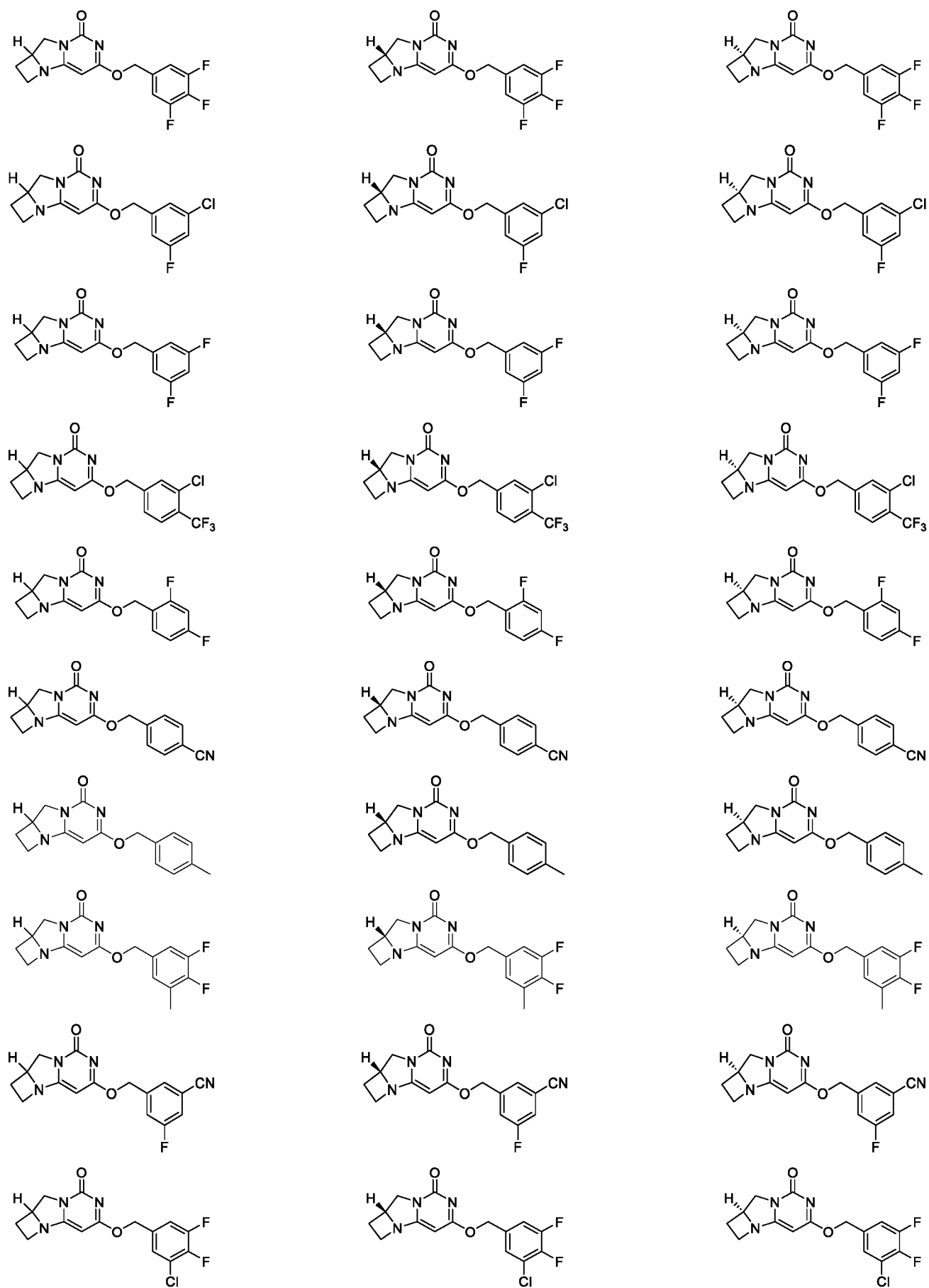
【0030】 在本發明進一步優選的實施例中，通式 (III) 為：

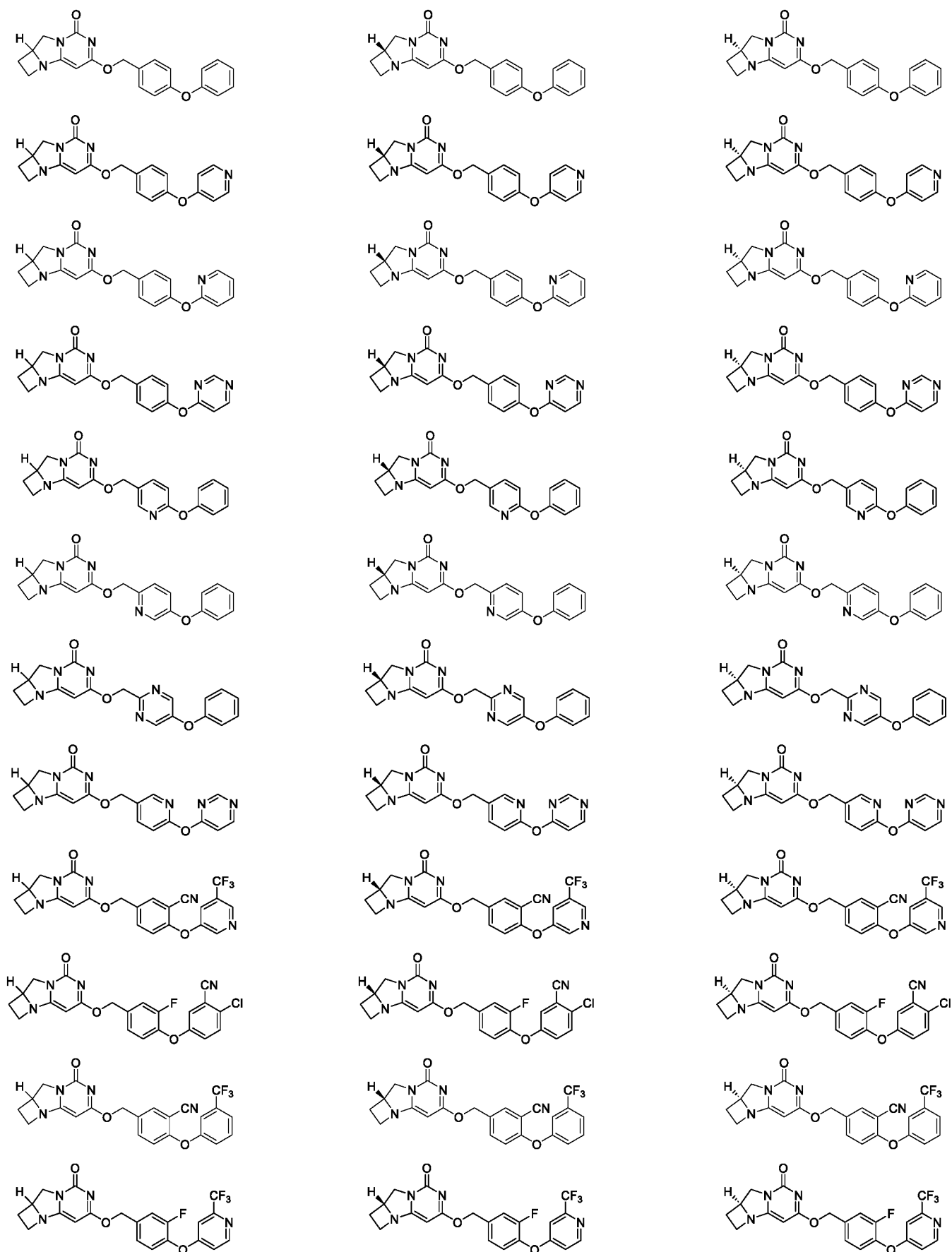


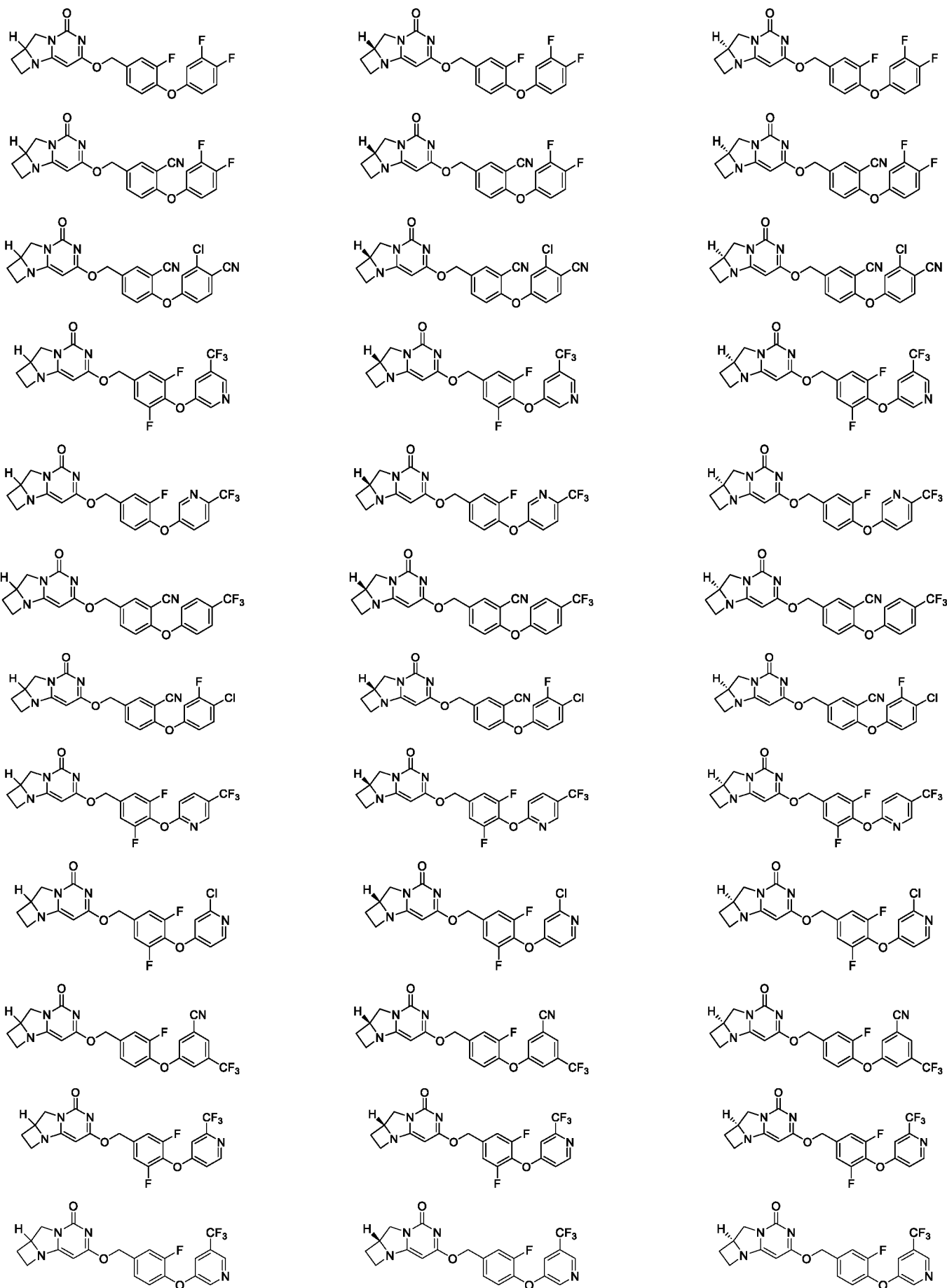
【0031】 在本發明進一步優選的實施例中，通式 (I) 進一步為如

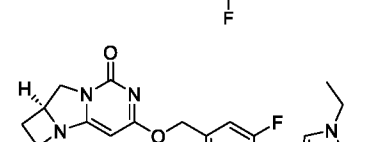
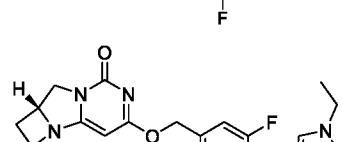
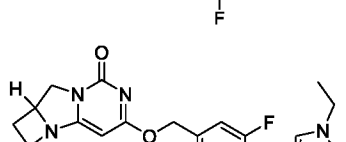
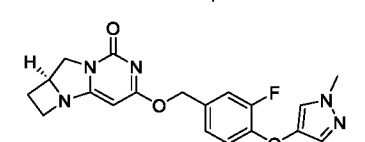
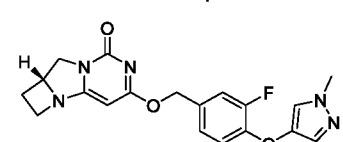
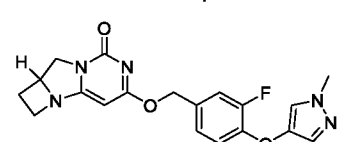
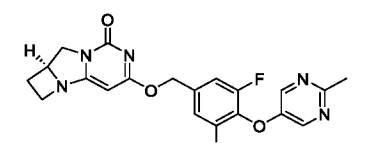
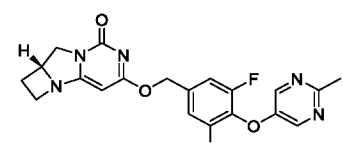
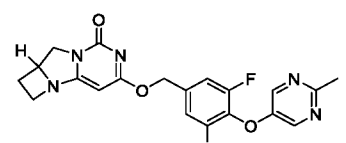
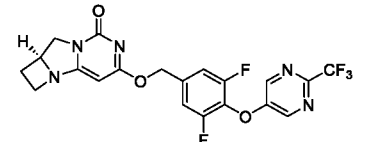
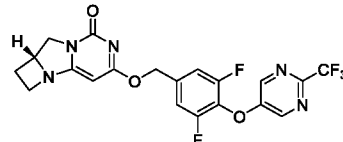
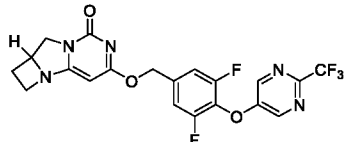
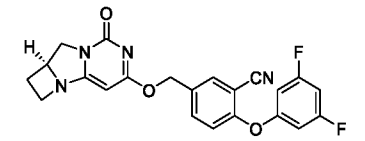
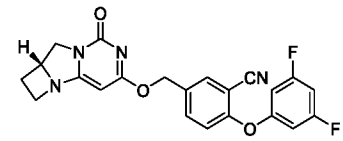
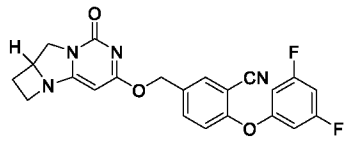
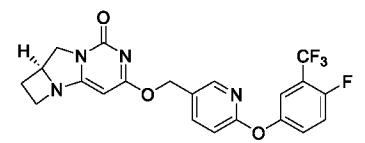
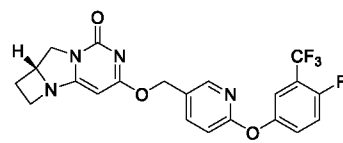
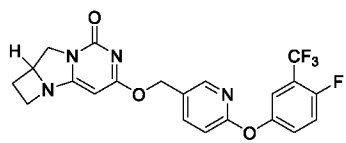
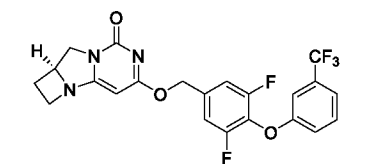
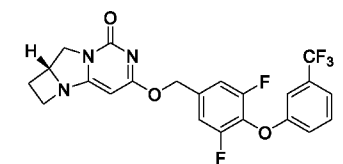
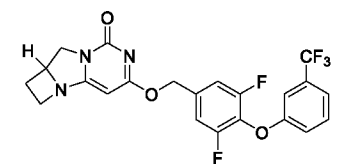
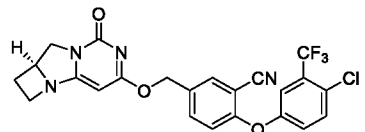
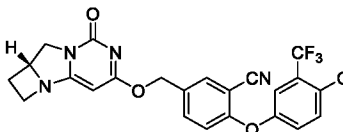
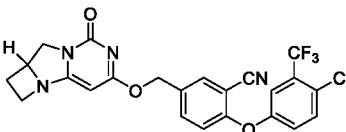
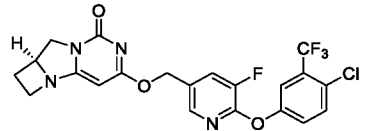
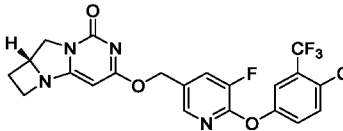
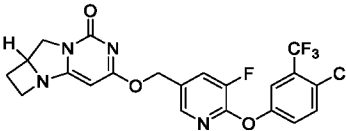
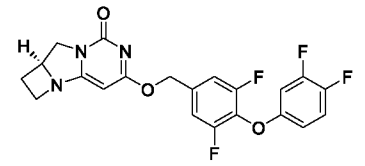
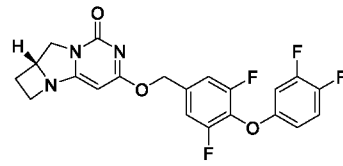
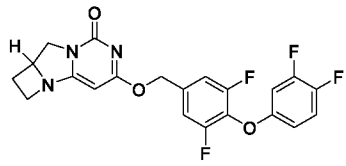
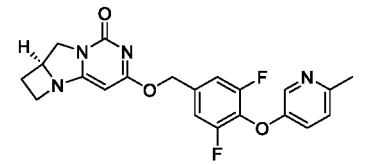
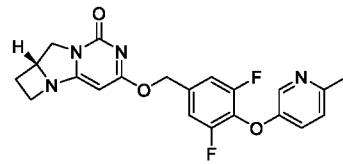
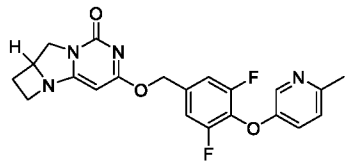
下化合物：

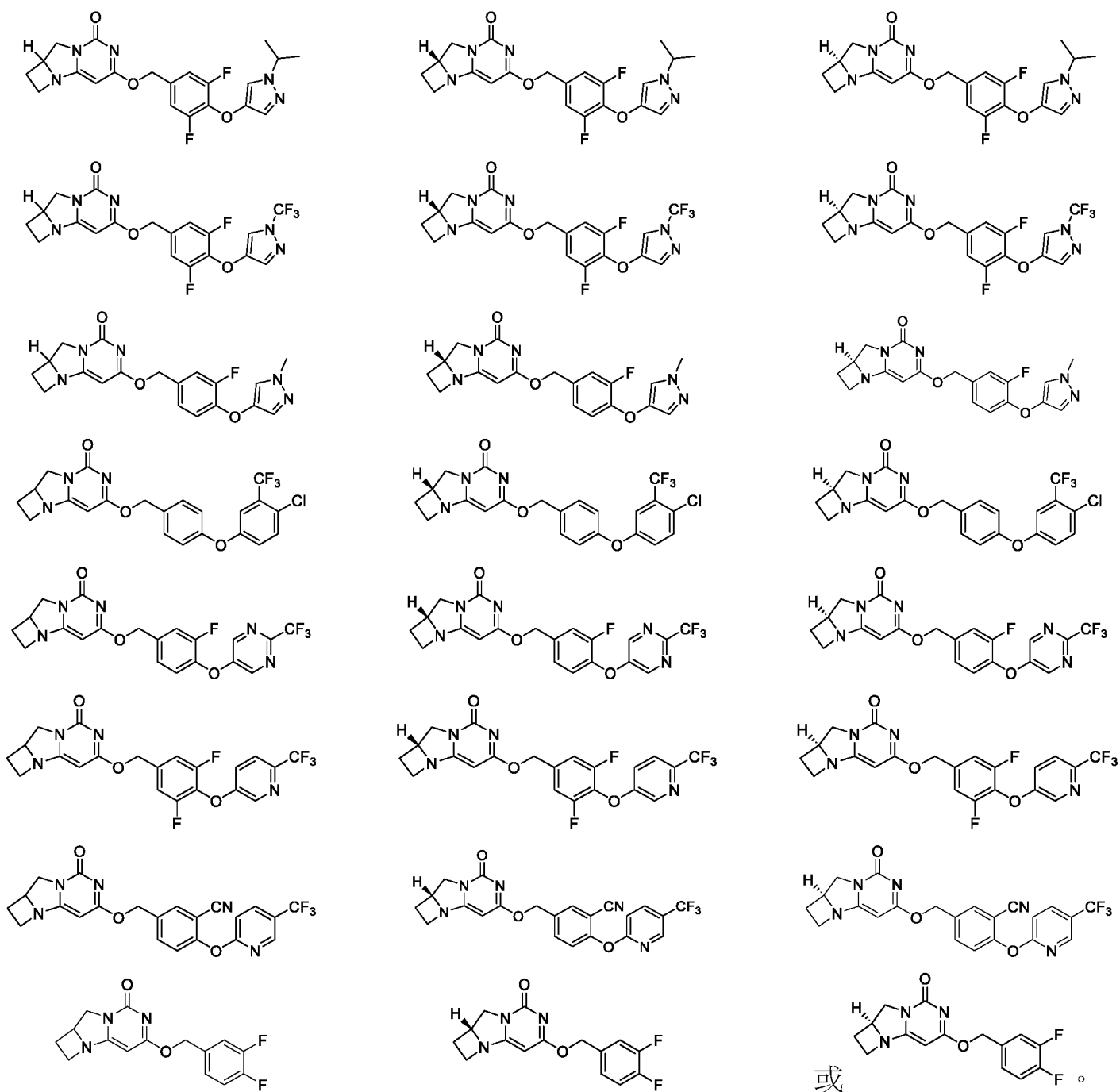




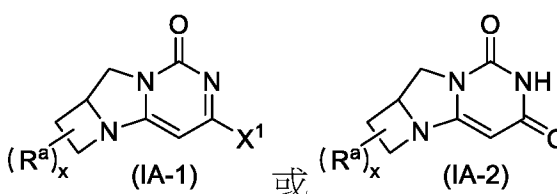




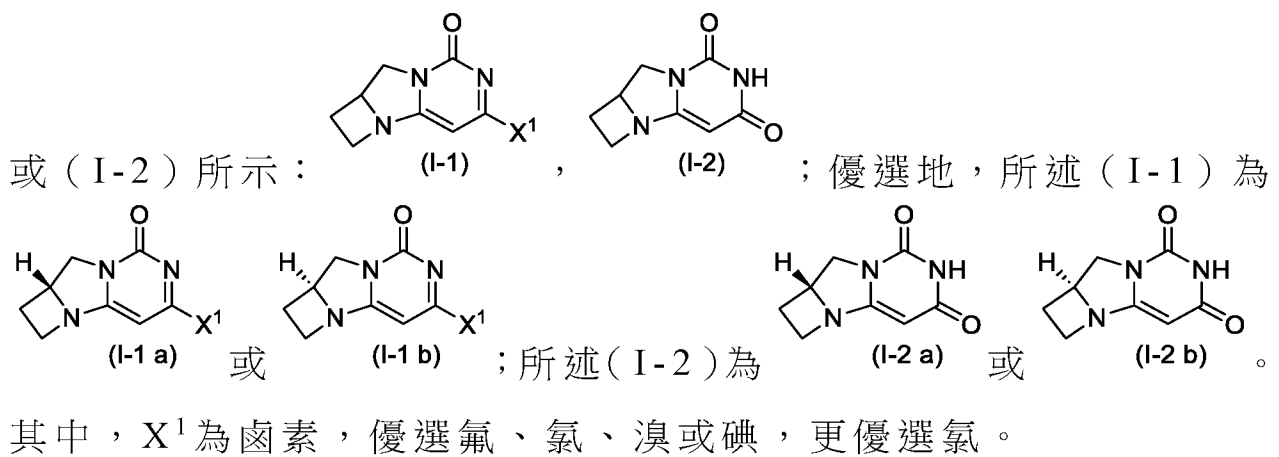




【0032】本發明還提供了一種 (IA-1) 或 (IA-2) 所示的化合物、

其立體異構體或其鹽： (IA-1) 或 (IA-2)；其中，X¹ 為鹵素，R^a和x如上所述。

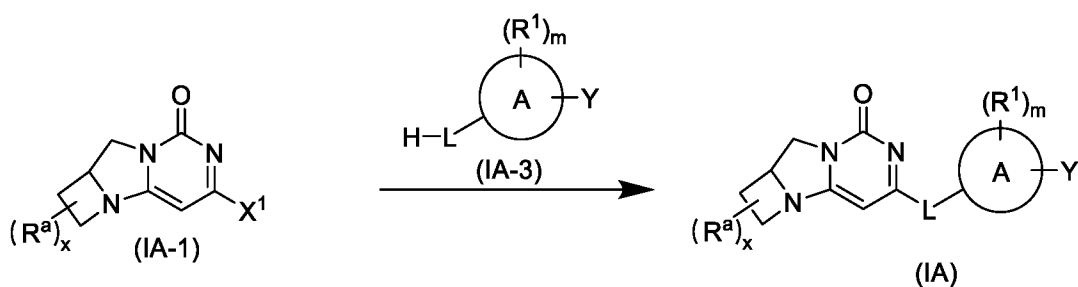
【0033】進一步地，所述 (IA-1) 或 (IA-2) 分別優選為 (I-1)



【0034】在符合本領域常規知識的基礎上，上述各優選條件可任意組合，即得本發明各優選實施例。

【0035】本發明還進一步提供了一種通式 (IA) 所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽的製備方法。所述的製備方法可以用商業上可獲得的原料，通過已知的方法合成得到。

【0036】在某一實施方案中，所述的製備方法優選包括以下步驟：
 溶劑中，通式 (IA-1) 所示的化合物與通式 (IA-3) 所示的化合物進行反應，即得通式 (IA) 所示的化合物；



其中：

X^1 為鹵素，優選氟、氯、溴或碘；

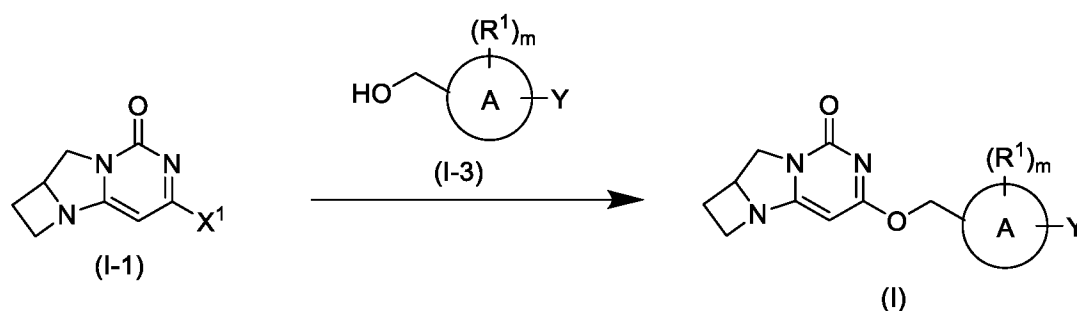
L、 R^a 、x、環A、 R^1 、Y、和m如上所述。

【0037】在某一實施方案中，所述的反應條件可為本領域此類反應常規的條件。

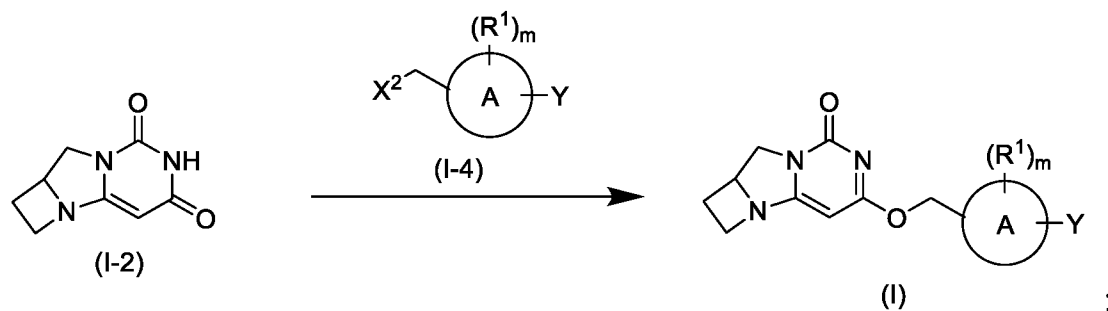
【0038】在某一實施方案中，所述的溶劑可為本領域此類反應常規的溶劑，例如為水或有機溶劑，優選為水、甲醇、乙醇、乙二醇、丙二醇、正丙醇、異丙醇、正丁醇、異丁醇、第三丁醇、冰醋酸、丙酮、丁酮、3-戊酮、正己烷、環己烷、正庚烷、異丙醚、甲基第三丁基醚、石油醚、N-甲基吡咯烷酮、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、二甲基亞砷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、甲酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸異丙酯、乙腈、四氫呋喃、1,4-二氧六環、1,2-二氧六環、苯或甲苯中的一種或多種。

【0039】本發明還進一步提供了一種通式 (I) 所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽的製備方法。所述的製備方法可以用商業上可獲得的原料，通過已知的方法合成得到。

【0040】在某一實施方案中，所述的製備方法優選包括以下步驟：
溶劑中，通式 (I-1) 所示的化合物與通式 (I-3) 所示的化合物進行反應，即得通式 (I) 所示的化合物；



或者，溶劑中，通式 (I-2) 所示的化合物與通式 (I-4) 所示的化合物進行反應，即得通式 (I) 所示的化合物；



其中：

X^1 和 X^2 各自獨立地為鹵素，優選氟、氯、溴或碘；

環 A、 R^1 、Y、和 m 如上所述。

【0041】 在某一實施方案中，所述的反應條件可為本領域此類反應常規的條件。

【0042】 在某一實施方案中，所述的溶劑可為本領域此類反應常規的溶劑，例如為水或有機溶劑，優選為水、甲醇、乙醇、乙二醇、丙二醇、正丙醇、異丙醇、正丁醇、異丁醇、第三丁醇、冰醋酸、丙酮、丁酮、3-戊酮、正己烷、環己烷、正庚烷、異丙醚、甲基第三丁基醚、石油醚、N-甲基吡咯烷酮、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、二甲基亞砷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、甲酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸異丙酯、乙腈、四氫呋喃、1,4-二氧六環、1,2-二氧六環、苯或甲苯中的一種或多種。

【0043】 本發明進一步涉及一種藥物組合物，其包含治療有效劑

量的任一所示的化合物、其立體異構體、其藥學上可接受的鹽或其前藥以及一種或多種藥學上可接受的載體。

【0044】 在本發明的一些實施方案中，上述藥物組合物可以利用一種或多種藥學上可接受的載體按照常規的方式加以配製。所述載體是指藥學領域常規的載體，例如：稀釋劑如水等；粘合劑如纖維素衍生物、明膠、聚乙烯吡咯烷酮等；填充劑如澱粉等；崩裂劑如碳酸鈣、碳酸氫鈉；潤滑劑如硬脂酸鈣或硬脂酸鎂等。另外，還可以在組合物中加入其他輔助劑如甜味劑、芳香劑或著色劑。

【0045】 在本發明的一些實施方案中，所述藥物組合物可以以下面的任意方式施用：口服、噴霧吸入、直腸用藥、鼻腔用藥、頰部用藥、局部用藥、非腸道用藥如皮下、靜脈、肌內、腹膜內、鞘內、心室內、胸骨內或顱內注射或輸入，或借助一種外植儲器用藥。其中優選口服給藥方式。

【0046】 當口服用藥時，本申請化合物可製成任意口服可接受的製劑形式，包括但不限於片劑、膠囊、水溶液或水懸浮液等。

【0047】 本發明進一步涉及任一所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽，或其藥物組合物在製備藥物中的應用，所述藥物為Lp-PLA2抑制劑藥物。

【0048】 本發明進一步涉及任一所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽，或其藥物組合物在製備藥物中的應用，所述

藥物為Lp-PLA2介導的相關疾病的藥物。

【0049】 本發明還涉及一種預防和/或治療Lp-PLA2介導的相關疾病的方法，其包括向所述哺乳動物施用治療有效劑量的任一所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽、酯、前藥、溶劑化物、水合物或衍生物，或其藥物組合物。

【0050】 本發明還提供了使用本發明化合物或藥物組合物治療疾病狀況的方法，該疾病狀況包括但不限於與Lp-PLA2功能障礙有關的狀況。

【0051】 在本發明進一步優選的實施例中，其中所述疾病為神經退行性疾病、心腦血管疾病、和糖尿病併發症中的一種或多種。

【0052】 在本發明進一步優選的實施例中，所述神經退行性疾病為癡呆症、肌萎縮側索硬化症或帕金森氏症。

【0053】 在本發明進一步優選的實施例中，所述癡呆症為阿茲海默症、血管性癡呆症或多發性梗塞性癡呆。

【0054】 在本發明進一步優選的實施例中，所述心腦血管疾病為冠心病、腦卒中、動脈粥樣硬化。

【0055】 在本發明進一步優選的實施例中，所述糖尿病併發症為糖尿病視網膜病變、糖尿病黃斑水腫、糖尿病腎病、糖尿病神經病變、糖尿病外周神經病變性疼痛或糖尿病足。

【0056】 除非另有定義，本文所用所有技術和科學術語與本發明

所屬領域的普通技術人員通常理解的含義相同。若存在矛盾，則以本申請提供的定義為準。當本文中出現商品名時，意在指代其對應的商品或其活性成分。本文引用的所有專利、已經公開的專利申請和出版物均通過引用併入到本文中。

【0057】術語“烷基”是指飽和的直鏈或帶有支鏈的脂肪族烴基團，其具有1至20個（例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20個）碳原子，即“C₁₋₂₀烷基”。所述烷基優選具有1至12個碳原子的烷基（即C₁₋₁₂烷基），更優選具有1至8個碳原子的烷基（即C₁₋₈烷基），進一步優選具有1至6個碳原子的烷基（即C₁₋₆烷基），最優選具有1至3個碳原子的烷基（即C₁₋₃烷基）。非限制性的實例包括：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、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、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-

二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各種支鏈異構體等。

【0058】 術語“亞烷基”是指二價烷基，其中烷基如上所定義，其具有1至20個（例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20個）碳原子（即C₁₋₂₀亞烷基）。所述亞烷基優選具有1至12個碳原子的亞烷基（即C₁₋₁₂亞烷基），更優選具有1至8個碳原子的亞烷基（即C₁₋₈亞烷基），進一步優選具有1至6個碳原子的亞烷基（即C₁₋₆亞烷基），最優選具有1至3個碳原子的亞烷基（即C₁₋₃亞烷基）。非限制性的實例包括：-CH₂-、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、-CH₂CH₂-、-CH(CH₂CH₃)-、-CH₂CH(CH₃)-、-CH₂C(CH₃)₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂CH₂-等。

【0059】 術語“烯基”指分子中含有至少一個碳-碳雙鍵的烷基，其中烷基如上所定義，其具有2至12個（例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12個）碳原子（即C₂₋₁₂烯基）。所述烯基優選具有2至6個碳原子的烯基（即C₂₋₆烯基）。非限制性的實例包括：乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-、2-或3-丁烯基等。

【0060】 術語“炔基”指分子中含有至少一個碳-碳三鍵的烷基，其

中烷基如上所定義，其具有2至12個（例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12個）碳原子（即C₂₋₁₂炔基）。所述炔基優選具有2至6個碳原子的炔基（即C₂₋₆炔基）。非限制性的實例包括：乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。

【0061】術語“環烷基”指飽和或部分不飽和單環環狀烴取代基（即單環環烷基）或多環環狀烴取代基（即多環環烷基），其具有3至20個（例如3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20個）碳原子，即C₃₋₂₀環烷基。所述環烷基優選具有3至12個碳原子的環烷基（即C₃₋₁₂環烷基），更優選具有3至8個碳原子的環烷基（即C₃₋₈環烷基），進一步優選具有3至6個碳原子的環烷基（即C₃₋₆環烷基），最優選具有3至5個碳原子的環烷基（即C₃₋₅環烷基），或者，具有5至6個碳原子的環烷基（即C₃₋₅環烷基）。所述的單環環烷基的非限制性實例包括：環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環己二烯基、環庚基、環庚三烯基和環辛基等。所述的多環環烷基的非限制性實例包括：螺環烷基、稠環烷基和橋環烷基。所述的環烷基可以是任選取代或非取代的，當被取代時，取代基可以在任何可使用的連接點上被取代，所述取代基優選為一個或多個以下基團，其獨立地選自氬、鹵素、羥基、胺基、氰基、氧代基、烷基、氬代烷基、鹵代烷基、烷氧基、烷硫基或烷胺基。

【0062】術語“雜環基”指飽和或部分不飽和的單環雜環狀烴取代基（即單環雜環基）或多環雜環狀烴取代基（即多環雜環基），其具有3至20個（例如3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20個）環原子（即3-20元雜環基），其中一個或多個（例如1、2、3或4個）環原子選自氮、氧、 $P(O)_m$ 和 $S(O)_n$ （其中 m 、 n 為0-2的整數）的雜原子，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-的環部分，其餘環原子為碳。所述雜環基優選具有3至12個環原子（即3-12元雜環基），其中含1-4個選自N、O和S原子的雜原子，更優選具有3至8個環原子（即3-8元雜環基），其中含1-4個、1-3個或1-2個選自N、O和S原子的雜原子，進一步優選具有3至6個環原子（即3-6元雜環基），其中含1-4個、1-3個或1-2個選自N、O和S原子的雜原子，最優選具有5至6個環原子（即5-6元雜環基），其中含1-4個、1-3個或1-2個選自N、O和S原子的雜原子。所述的單環雜環基的非限制性實例包括：氮雜環丁基、氧雜環丁基、硫雜環丁基、吡咯烷基、咪唑烷基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫吡喃基、二氫咪唑基、二氫呋喃基、二氫吡啶基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、1,3-二氧環戊基、2,2-二氟-1,3-二氧環戊基、環戊酮基、2,2-二氟環戊酮基、吡庚基、氧雜環戊基或氮雜環戊基等。所述的多環雜環基的非限制性實例包括：螺雜環基、稠雜環基和橋雜環基。所述的雜環基可以是任選取代或非取代的，當被取代時，取代基可

以在任何可使用的連接點上被取代，所述取代基優選為一個或多個以下基團，其獨立地選自氬、鹵素、羥基、胺基、氰基、氧代基、烷基、氬代烷基、鹵代烷基、烷氧基、烷硫基或烷胺基。

【0063】術語“芳基”指具有共軛的 π 電子體系的全碳單環基團(即單環芳基)或稠合多環基團(即多環芳基)，其具有6至14個(例如6、7、8、9、10、11、12、13或14個)碳原子(即 C_{6-14} 芳基)。所述芳基優選具有6至12個碳原子的芳基(即 C_{6-12} 芳基)，更優選具有6至10個碳原子的芳基(即 C_{6-10} 芳基)，進一步優選苯基或萘基，最優選苯基。所述的單環芳基，例如苯基。所述的多環芳基的非限制性的實例包括：萘基、蒽基、菲基等。所述的芳基可以是任選取代或非取代的，當被取代時，取代基可以在任何可使用的連接點上被取代，所述取代基優選為一個或多個以下基團，其獨立地選自氬、鹵素、羥基、胺基、氰基、氧代基、烷基、氬代烷基、鹵代烷基、烷氧基、烷硫基或烷胺基。

【0064】術語“雜芳基”指具有共軛的 π 電子體系的單環雜芳基團(即單環雜芳基)或稠合多環雜芳基團(即多環雜芳基)，其具有5至14個(例如5、6、7、8、9、10、11、12、13或14個)環原子(即5-14元雜芳基)，其中一個或多個(例如1、2、3或4個)環原子為選自氮、氧、 $P(O)_m$ 和 $S(O)_n$ (其中 m 、 n 為0-2的整數)的雜原子，優選為選自氮、氧、或硫的雜原子，但不包括-O-O-、-O-S-或

-S-S-的環部分，其餘環原子為碳。所述雜芳基優選為含1-4個選自N、O或S的雜原子的5-10元雜芳基。所述的單環雜芳基，優選為含1-3個選自N、O或S的雜原子的5-6元雜芳基，非限制性的實例包括：呋喃基、吡喃基、噻吩基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基、吡啶酮基、吡嗪基、噻嗪基等。所述的多環雜芳基，優選含1-3個選自N、O或S的雜原子的5-6元雜芳基并含1-3個選自N、O或S的雜原子的5-6元雜芳基、含1-4個選自N、O或S的雜原子的5-10元雜芳基并C₆₋₁₀芳基或C₆₋₁₀芳基并含1-4個選自N、O或S的雜原子的5-10元雜芳基，進一步優選含1-3個選自N、O或S的雜原子的5-6元雜芳基并含1-3個選自N、O或S的雜原子的5-6元雜芳基、含1-3個選自N、O或S的雜原子的5-6元雜芳基并苯基或苯基并含1-3個選自N、O或S的雜原子的5-6元雜芳基，非限制性的實例包括：吲哚基、吲唑基、喹啉基、異喹啉基、喹喔啉基、酞嗪基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、噻吩并苯基、喹啉基、苯并噻唑基、嘓唑基、噻吩并吡啶基、吡啶并噻吩基、吡啶并吡咯基等。所述的雜芳基可以是任選取代或非取代的，當被取代時，取代基可以在任何可使用的連接點上被取代，所述取代基優選為一個或多個以下基團，其獨立地選自氬、鹵素、羥基、胺基、氰基、氧代基、烷基、氬代烷基、鹵代烷基、烷氧基、烷硫基或烷胺基。

【0065】 術語“烷氧基”指-O-(烷基)或-O-(非取代的環烷基)，其中烷基、環烷基的定義如上所述，其具有1至10個（例如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個）碳原子（即C₁₋₁₀烷氧基）。所述烷氧基優選具有1至8個碳原子的烷氧基（即C₁₋₈烷氧基），更優選具有1至6個碳原子的烷氧基（即C₁₋₆烷氧基），最更優具有1至3個碳原子的烷氧基（即C₁₋₃烷氧基）。非限制性實例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基等。

【0066】 術語“烷硫基”指-S-(烷基)或-S-(非取代的環烷基)，其中烷基、環烷基的定義如上所述，其具有1至10個（例如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個）碳原子（即C₁₋₁₀烷硫基）。所述烷硫基優選具有1至8個碳原子的烷硫基（即C₁₋₈烷硫基），更優選具有1至6個碳原子的烷硫基（即C₁₋₆烷硫基），最更優具有1至3個碳原子的烷硫基（即C₁₋₃烷硫基）。非限制性實例包括：甲硫基、乙硫基、丙硫基、丁硫基、環丙硫基、環丁硫基、環戊硫基、環己硫基等。

【0067】 術語“烷胺基”指-NH-(烷基或非取代的環烷基)，或-N(烷基或非取代的環烷基)-(烷基或非取代的環烷基)，其中烷基、環烷基的定義如上所述。烷胺基的非限制性實例包括：甲胺基、乙胺基、丙胺基、丁胺基、環丙胺基、環丁胺基、環戊胺基、環己胺

基等。

【0068】 術語“鹵”或“鹵素”或“鹵代”應理解為表示氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)原子，優選氟、氯、溴原子。

【0069】 術語“鹵代烷基”指被一個或多個鹵素取代的烷基，其中烷基如上所定義。非限制性實例包括：氟甲基、氯甲基、溴甲基、碘甲基、二氟甲基、氯氟甲基、二氯甲基、溴氟甲基、三氟甲基、氯二氟甲基、二氯氟甲基、三氯甲基、溴二氟甲基、溴氯氟甲基、二溴氟甲基、2-氟乙基、2-氯乙基、2-溴乙基、2,2-二氟乙基、2-氯-2-氟乙基、2,2-二氯乙基、2-溴-2-氟乙基、2,2,2-三氟乙基、2-氯-2,2-二氟乙基、2,2-二氯-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、2-溴-2,2-二氟乙基、2-溴-2-氯-2-氟乙基、2-溴-2,2-二氯乙基、1,1,2,2-四氟乙基、五氟乙基、1-氯-1,2,2,2-四氟乙基、2-氯-1,1,2,2-四氟乙基、1,2-二氯-1,2,2-三氟乙基、2-溴-1,1,2,2-四氟乙基等，優選氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、2-氯乙基、2-溴乙基、2,2-二氟乙基。

【0070】 術語“氘代烷基”指被一個或多個氘取代的烷基，其中烷基如上所定義。

【0071】 術語“羥基”指-OH。

【0072】 術語“胺基”指-NH₂。

【0073】 術語“氰基”指-CN。

【0074】 術語“氧代”或“氧代基”指=O。

【0075】 “n-BuOH”指正丁醇。“MeOH”指甲醇。“PPh₃”指三苯基膦。“DBAD”指偶氮二甲酸二第三丁酯。“ACN”指乙腈。“DMF”指N,N-二甲基甲醯胺。“DMSO”指二甲基亞砜。“DCM”指二氯甲烷。“DIEA”指二異丙基乙胺。“EA”指乙酸乙酯。“PE”指石油醚。“THF”指四氫呋喃。“TEA”指三乙基胺。“toluene”指甲苯。

【0076】 術語“包括”、“包含”、“具有”、“含有”或“涉及”及其在本文中的其它變體形式為包含性的或開放式的，且不排除其它未列舉的元素或方法步驟。本領域技術人員應當理解，上述術語如“包括”涵蓋“由...組成”的含義。

【0077】 術語“一個（種）或多個（種）”或者類似的表述“至少一個（種）”可以表示例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個（種）或更多個（種）。

【0078】 當公開了數值範圍的下限和上限時，落入該範圍中的任何數值和任何包括的範圍都被具體公開。特別地，本文公開的值的每個取值範圍應理解為表示涵蓋於較寬範圍中的每個數值和範圍。

【0079】 在本文中，“Z”和“-Z-”均表示為同一特定的基團，其可以互換使用。

【0080】 本文所用的表述m-n指m至n的範圍以及由其中的各個點值組成的次範圍以及各個點值。例如，表述“C₂-C₈”或“C₂₋₈”涵

蓋2-8個碳原子的範圍，並應理解為還涵蓋其中的任意次範圍以及每個點值，例如 C_2-C_5 、 C_3-C_4 、 C_2-C_6 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 、 C_4-C_7 、 C_4-C_8 等，以及 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 等。例如，表述“ C_3-C_{10} ”或“ C_{3-10} ”也應當以類似的方式理解，例如可以涵蓋包含於其中的任意次範圍和點值，例如 C_3-C_9 、 C_6-C_9 、 C_6-C_8 、 C_6-C_7 、 C_7-C_{10} 、 C_7-C_9 、 C_7-C_8 、 C_8-C_9 等以及 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 、 C_{10} 等。又例如，表述“ C_1-C_6 ”或“ C_{1-6} ”涵蓋1-6個碳原子的範圍，並應理解為還涵蓋其中的任意次範圍以及每個點值，例如 C_2-C_5 、 C_3-C_4 、 C_1-C_2 、 C_1-C_3 、 C_1-C_4 、 C_1-C_5 、 C_1-C_6 等，以及 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 等。又例如，表述“三元至十元”應理解為涵蓋其中的任意次範圍以及每個點值，例如三元至五元、三元至六元、三元至七元、三元至八元、四元至五元、四元至六元、四元至七元、四元至八元、五元至七元、五元至八元、六元至七元、六元至八元、九元至十元，等，以及三、四、五、六、七、八、九、十元，等。本文中其他類似的表述也應當以類似的方式理解。

【0081】 本文所用的表述“X選自A、B或C”、“X選自A、B和C”、“X為A、B或C”、“X為A、B和C”等不同用語均表達了相同的意義，即表示X可以是A、B、C中的任意一種或幾種。

【0082】 術語“任選”或“任選地”是指隨後描述的事件或情況可能發生或可能不發生，該描述包括發生所述事件或情況和不發生所述

事件或情況。例如，“任選（地）被烷基取代的環烷基”意味著烷基可以但不必須存在，該說明包括環烷基被烷基取代的情形和環烷基不被烷基取代的情形。

【0083】 術語“取代”和“取代的”指所指定的原子上的一個或多個（例如一個、兩個、三個或四個）氫被從所指出的基團的選擇代替，條件是未超過所指定的原子在當前情況下的正常原子價並且所述取代形成穩定的化合物。取代基和/或變量的組合僅僅當這種組合形成穩定的化合物時才是允許的。當描述某取代基不存在時，應當理解該取代基可以為一個或多個氫原子，前提是所述結構能使化合物達到穩定的狀態。當描述基團中的每個碳原子可以任選地被雜原子代替時，條件是未超過基團中的所有原子在當前情況下的正常原子價，並且形成穩定的化合物。

【0084】 如果取代基被描述為“任選地...被取代”，則取代基可以是未被取代的，或者可以是被取代的。如果某個原子或基團被描述為任選地被取代基列表中的一個或多個取代，則該原子或基團上的一個或多個氫可被獨立地選擇的、任選的取代基替代。當取代基為氧代（即=O）時，意味著兩個氫原子被替代。當取代基為氫時，這也可以表示對應的基團為“非取代”或者“未被取代”的。除非指明，否則如本文中所使用，取代基的連接點可來自取代基的任意適宜位置。

【0085】 當取代基的鍵顯示為穿過環中連接兩個原子的鍵時，則這樣的取代基可鍵連至該可取代環中的任一成環原子。

【0086】 當任何變量（例如R），以及帶有標記的變量（例如R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇等）在化合物的組成或結構中出現一次以上時，其在每次出現時在每一種情況下的定義都是獨立的。例如，如果一個基團被0、1、2、3或4個R取代基所取代，則所述基團可以任選地至多被四個R取代基所取代，並且每種情況下的每個R取代基的選項都是相互獨立的。

【0087】 本發明的化合物可以存在特定的幾何或立體異構體形式。本發明所有的這類化合物，包括順式和反式異構體、(-)-和(+)-對掌異構體、(R)-和(S)-對掌異構體、非對掌異構體、(D)-異構體、(L)-異構體，及其外消旋混合物和其他混合物，例如對掌異構體或非對掌異構體富集的混合物，所有這些混合物都屬於本發明的範圍之內。本發明化合物的取代基中可存在另外的不對稱碳原子。所有這些異構體以及它們的混合物，均包括在本發明的範圍之內。在某些實施方案中，優選化合物為那些顯示更優生物活性的異構體化合物。本發明化合物已純化的或部分純化的異構體和立體異構體、或者外消旋混合物或非對掌異構體混合物也均包括於本發明範圍內。此類物質的純化和分離可通過本領域已知的標準技術實現。

【0088】 本發明的化合物包括其化合物的所有合適的同位素衍生

物。術語“同位素衍生物”是指至少一個原子被具有相同原子序數但原子質量不同的原子替代的化合物。可引入到本公開化合物中的同位素的實例包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴和碘等的穩定和放射性的同位素，例如分別為 ^2H (氘，D)、 ^3H (氚，T)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{129}I 和 ^{131}I 等，優選氘。

【0089】 本發明的化合物的所有同位素組成的變換，無論放射性與否，都包括在本公開的範圍之內。與碳原子連接的各個可用的氫原子可獨立地被氘原子替換，其中氘的替換可以是部分或完全的，部分氘的替換是指至少一個氫被至少一個氘替換。

【0090】 在本發明化合物中，當一個位置被特別地指定為氘D時，該位置應理解為氘的豐度比天然豐度（其為0.015%）大至少1000倍（即，至少15%的氘摻入）。在一些實施方案中，每個被指定的氘原子的氘的豐度比氘的天然豐度大至少1000倍（即，至少15%的氘摻入）。在一些實施方案中，每個被指定的氘原子的氘的豐度比氘的天然豐度大至少2000倍（即，至少30%的氘摻入）。在一些實施方案中，每個被指定的氘原子的氘的豐度比氘的天然豐度大至少3000倍的豐度的氘（即，至少45%的氘摻入）。在一些實施方案中，每個被指定的氘原子的氘的豐度比氘的天然豐度大至少3340倍（即，至少50.1%的氘摻入）。在一些實施方案中，每個被指定的

氙原子的氙的豐度比氙的天然豐度大至少3500倍（即，至少52.5%的氙摻入）。在一些實施方案中，每個被指定的氙原子的氙的豐度比氙的天然豐度大至少4000倍（即，至少60%的氙摻入）。在一些實施方案中，每個被指定的氙原子的氙的豐度比氙的天然豐度大至少4500倍（即，至少67.5%的氙摻入）。在一些實施方案中，每個被指定的氙原子的氙的豐度比氙的天然豐度大至少5000倍（即，至少75%的氙摻入）。在一些實施方案中，每個被指定的氙原子的氙的豐度比氙的天然豐度大至少5500倍（即，至少82.5%的氙摻入）。在一些實施方案中，每個被指定的氙原子的氙的豐度比氙的天然豐度大至少6000倍（即，至少90%的氙摻入）。在一些實施方案中，每個被指定的氙原子的氙的豐度比氙的天然豐度大至少6333.3倍（即，至少95%的氙摻入）。在一些實施方案中，每個被指定的氙原子的氙的豐度比氙的天然豐度大至少6466.7倍（即，至少97%的氙摻入）。在一些實施方案中，每個被指定的氙原子的氙的豐度比氙的天然豐度大至少6600倍（即，至少99%的氙摻入）。在一些實施方案中，每個被指定的氙原子的氙的豐度比氙的天然豐度大至少6633.3倍（即，至少99.5%的氙摻入）。

【0091】術語“藥學上可接受”的物質指這樣的物質，其在正常的醫學判斷範圍內適用於與患者的組織接觸而不會有不適當毒性、刺激性、過敏反應等，具有合理的利弊比，且能有效用於其目的用途。

【0092】術語“藥學上可接受的鹽”指本發明化合物的鹽，這類鹽用於哺乳動物體內時具有安全性和有效性，且具有應有的生物活性。

【0093】術語“藥物組合物”指含有一種或多種本發明所述的化合物或其生理學上/藥學上可接受的鹽或前體藥物，以及其他組分例如生理學上/藥學上可接受的載體。藥物組合物的目的是促進對生物體的給藥，利於活性成分的吸收進而發揮生物活性。

【0094】術語“藥學上可接受的載體”是指對有機體無明顯刺激作用，而且不會損害該活性化合物的生物活性及性能的那些物質。“藥學上可接受的載體”包括但不限於助流劑、增甜劑、稀釋劑、防腐劑、染料/著色劑、矯味劑、表面活性劑、潤濕劑、分散劑、崩解劑、穩定劑、溶劑或乳化劑。

【0095】術語“給藥”或“給予”等指可以使化合物或組合物能夠遞送至期望的生物作用位點的方法。這些方法包括但不限於口服或腸胃外(包括腦室內、靜脈內、皮下、腹膜內、肌內、血管內注射或輸注)、局部、直腸給藥等。特別是注射或口服。

【0096】如本文所用，術語“治療”包括緩解、減輕或改善疾病或症狀，預防其他症狀，改善或預防症狀的潛在代謝因素，抑制疾病或症狀，例如，阻止疾病或症狀發展，減輕疾病或症狀，促進疾病或症狀緩解，或使疾病或症狀的病徵停止，和延伸至包括預防。“治

療”還包括實現治療性獲益和/或預防性獲益。治療性獲益是指根除或改善所治療的病症。此外，治療性獲益通過根除或改善一個或多個與潛在疾病相關的生理病徵達到，儘管患者可能仍患有潛在疾病，但可觀察到患者疾病的改善。預防性獲益是指，患者為預防某種疾病風險而使用組合物，或患者出現一個或多個疾病生理病症時服用，儘管尚未診斷此疾病。

【0097】術語“活性成分”、“治療劑”、“活性物質”或“活性劑”是指一種化學實體，其可以有效地治療或預防目標紊亂、疾病或病症。術語“神經精神類疾病”是指神經類疾病與精神類疾病的總稱，包含神經類疾病和/或精神類疾病。

【0098】針對藥物、藥物單元或活性成分而言，術語“有效量”、“治療有效量”或“預防有效量”是指副作用可接受的但能達到預期效果的藥物或藥劑的足夠用量。有效量的確定因人而異，取決於個體的年齡和一般情況，也取決於具體的活性物質，個案中合適的有效量可以由本領域技術人員根據常規試驗確定。

【0099】如本文所使用的“個體”包括人或非人動物。示例性人個體包括患有疾病（例如本文所述的疾病）的人個體（稱為患者）或正常個體。本發明中“非人動物”包括所有脊椎動物，例如非哺乳動物（例如鳥類、兩棲動物、爬行動物）和哺乳動物，例如非人靈長類、家畜和/或馴化動物（例如綿羊、犬、貓、奶牛、豬等）。

【0100】術語“室溫”指的是溫度由10-40°C。在一些實施例中，“室溫”指的是溫度由15-30°C；在另一些實施例中，“室溫”指的是溫度由18-25°C。

【0101】“當量”或其縮寫“eq”，是按照化學反應的當量關係，以每步中所用基本原料為基準（1當量），所需要的其他原材料的當量用量。

【0102】在本發明的上下文中，當使用或者無論是否使用“大約”或“約”等字眼時，均表示在給定的值或範圍的10%以內，適當地在5%以內，特別是在1%以內。或者，對於本領域普通技術人員而言，術語“大約”或“約”表示在平均值的可接受的標準誤差範圍內。每當公開一個具有N值的數字時，任何具有 $N\pm 1\%$ ， $N\pm 2\%$ ， $N\pm 3\%$ ， $N\pm 5\%$ ， $N\pm 7\%$ ， $N\pm 8\%$ 或 $N\pm 10\%$ 值以內的數字會被明確地公開，其中“+/-”是指加或減。

【0103】下述發明詳述旨在舉例說明非限制性實施方案，使本領域其它技術人員更充分地理解本發明的技術方案、其原理及其實際應用，以便本領域其它技術人員可以以許多形式修改和實施本發明，使其可最佳地適應特定用途的要求。

【0104】本發明的功效在於：本發明涉及一類新型結構化合物，該類化合物為一種作用於Lp-PLA2的抑制劑，具有預防和/或治療Lp-PLA2介導的相關疾病作用。在一些實施方式中，本發明的化合

物對Lp-PLA2具有良好的親和力，能夠有效地抑制人血漿Lp-PLA2活性。在一些實施方式中，本發明化合物在SD大鼠、比格犬、食蟹猴和人等肝微粒體中表現出更好的代謝穩定性（例如更低的清除速率和/或更長的半衰期）。在一些實施方式中，本發明化合物具有改善的藥物代謝動力學性質（例如良好的血藥濃度和藥時曲線下面積、改善的生物利用度、合適的半衰期和作用持續時間）、改善的體內藥效作用、改善的安全性（較低的毒性和/或較少的副作用）、良好的患者順應性，和/或較不易產生耐受性等更優異的成藥性質。

【0105】 具體地，本公開內容的對人血漿Lp-PLA2抑制活性結果表明，本發明化合物是有效的Lp-PLA2抑制劑，具有良好的抑制活性。體外肝微粒體穩定性實驗結果表明，本發明化合物在SD大鼠、比格犬、食蟹猴和人肝微粒體中均具有更低的清除速率，以及更長的半衰期，基於該系列化合物的藥效活性和藥理機制，較慢的代謝速率有利於化合物發揮藥效活性，因此在代謝穩定性方面，本發明化合物表現出更優異的效果。

【實施方式】

【0106】 下面結合具體實施例，進一步闡述本發明。應理解，這些實施例僅用於說明本發明而不用於限制本發明的範圍。此外應理解，在閱讀了本發明講授的內容之後，本領域技術人員可以對本發

明作各種改動或修改，這些等價形式同樣落於本申請所附申請專利範圍中所限定的範圍。

【0107】 下面將結合實施例對本發明的實施方案進行詳細描述，但是本領域技術人員會理解，下列實施例僅用於說明本發明，而不應視為限制本發明的範圍。實施例中未註明具體條件者，按照常規條件或製造商建議的條件進行。所用試劑或儀器未註明生產廠商者，均為可以通過市購獲得的常規產品。如無特別指明，本文所用的比例或百分比按重量計。

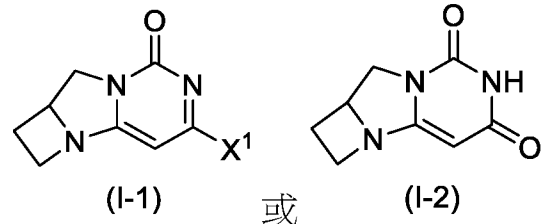
【0108】 本發明的化合物結構是通過核磁共振 (NMR) 或/和液相層析聯用質譜 (LC-MS) 來確定的。

【0109】 NMR 化學位移 (δ) 以百萬分之一 (ppm) 的單位給出。NMR 的測定是用 AVANCE III600 核磁儀或 Varian Mercury plus 400 MHz，測定溶劑為氘代二甲基亞砜 (DMSO- d_6)，氘代甲醇 (CD_3OD) 或氘代氯仿 ($CDCl_3$)，內標為四甲基矽烷 (TMS)。

【0110】 液相層析聯用質譜 (LC-MS) 的測定用日本島津 LCMS2020 質譜儀或安捷倫 LC/MSD 1200 Series 四極質譜儀。

【0111】 HPLC 的測定使用日本島津 LC20A 液相層析儀。

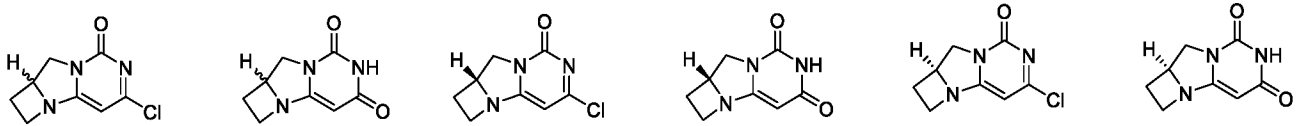
【0112】 薄層層析矽膠板使用煙臺江友矽膠板，TLC 採用的規格為 $0.2\text{ mm} \pm 0.03\text{ mm}$ ，薄層層析分離純化產品採用的規格是 $0.4\text{ mm} - 0.5\text{ mm}$ 。



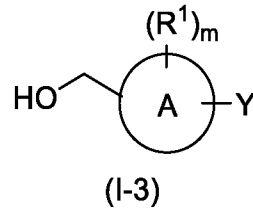
【0113】實施例中用到的中間體

，優

選 為 以 下 結 構 ：

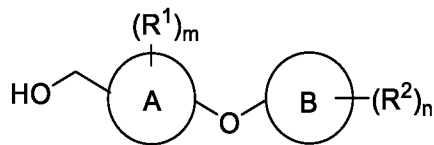


；可按下述方案1-2合成。

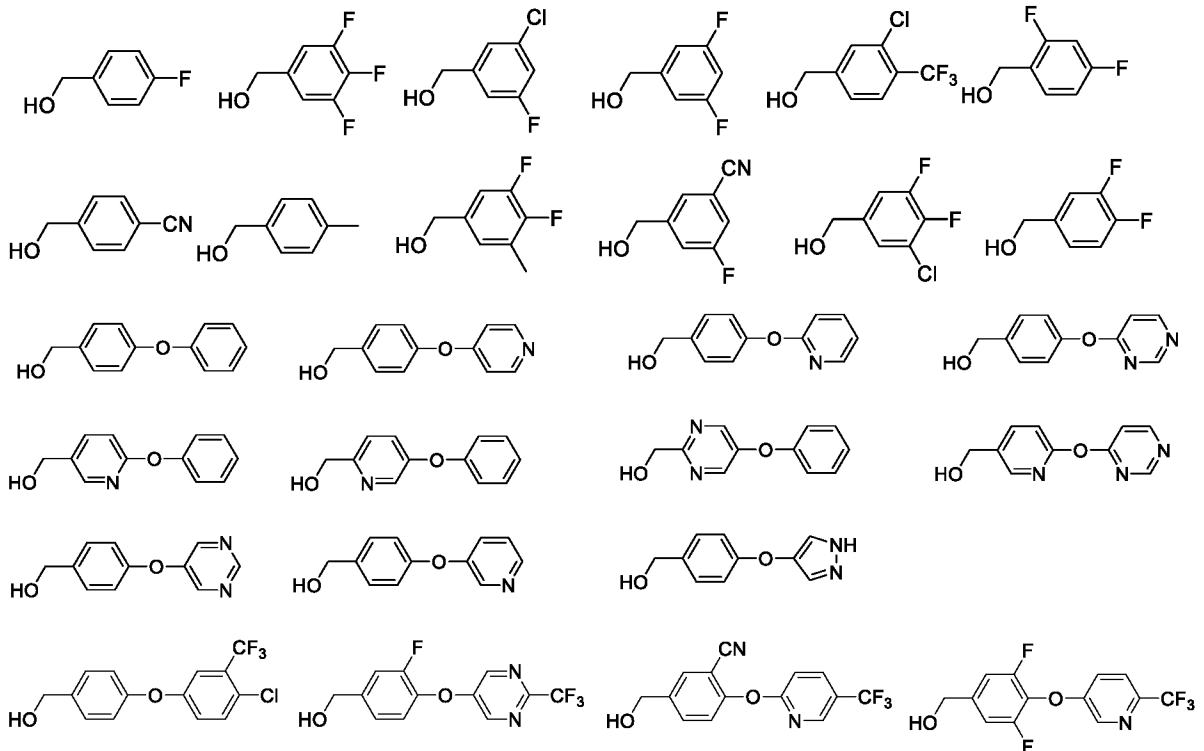


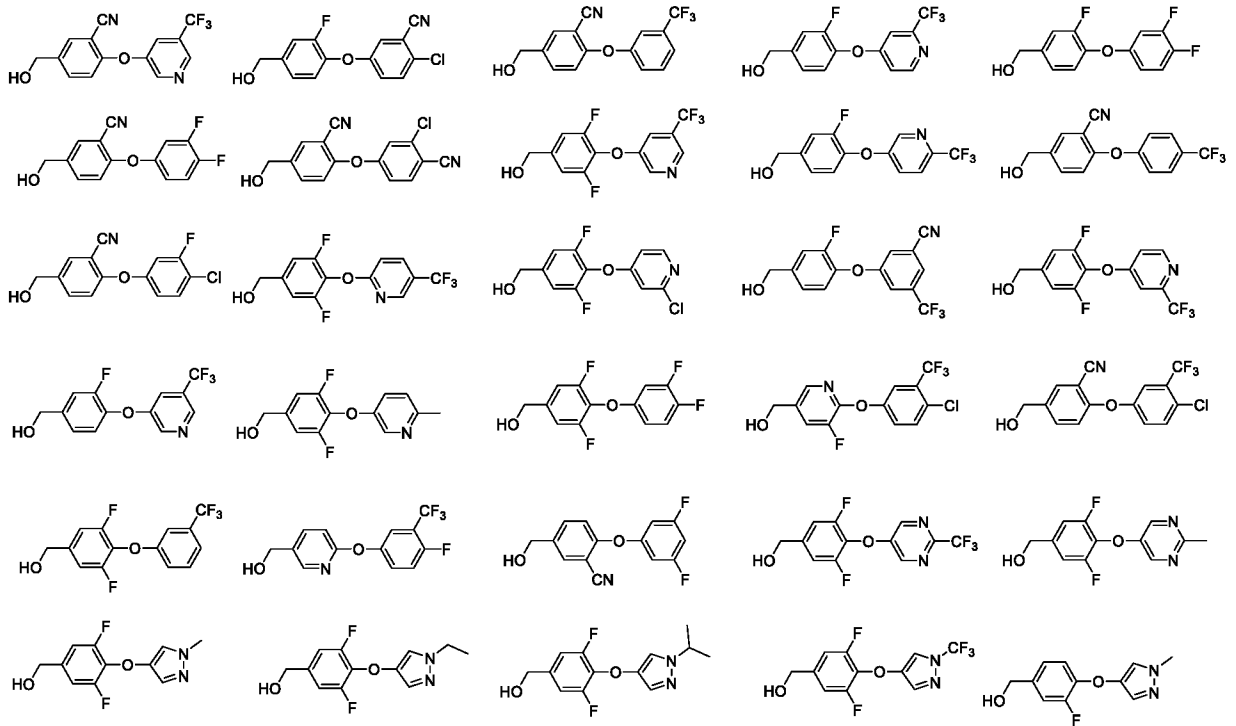
，優選為 或

【0114】實施例中用到的醇



，更優選為以下結構：

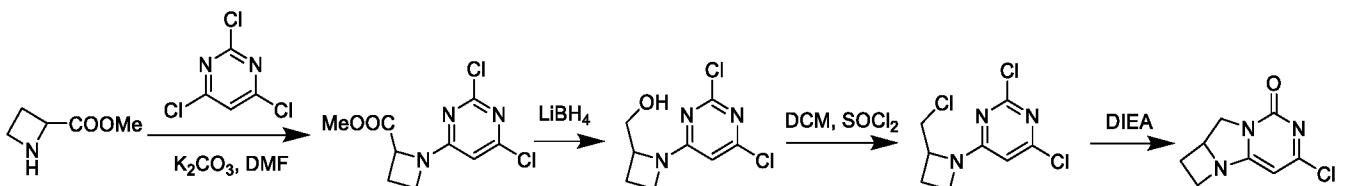




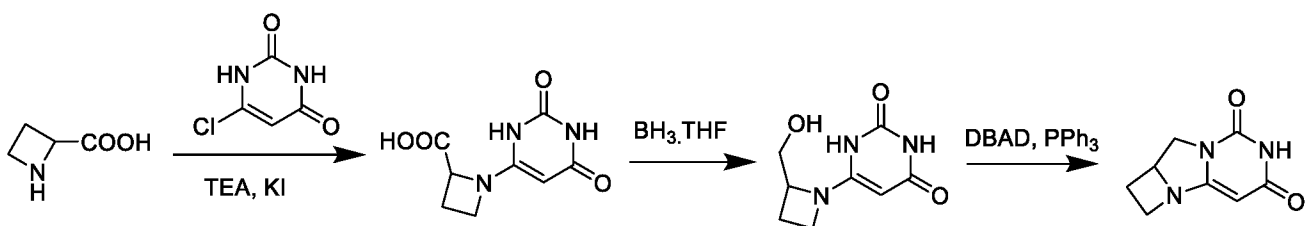
；它們可以購買到，或按下述方案3合成，或本領域技術人員根據醇類化合物的合成方法，依據產物結構通過常規的合成方法即可獲得。

【0115】本發明所述的通式（I）所示的化合物可以採用方案1-5的代表性反應合成。

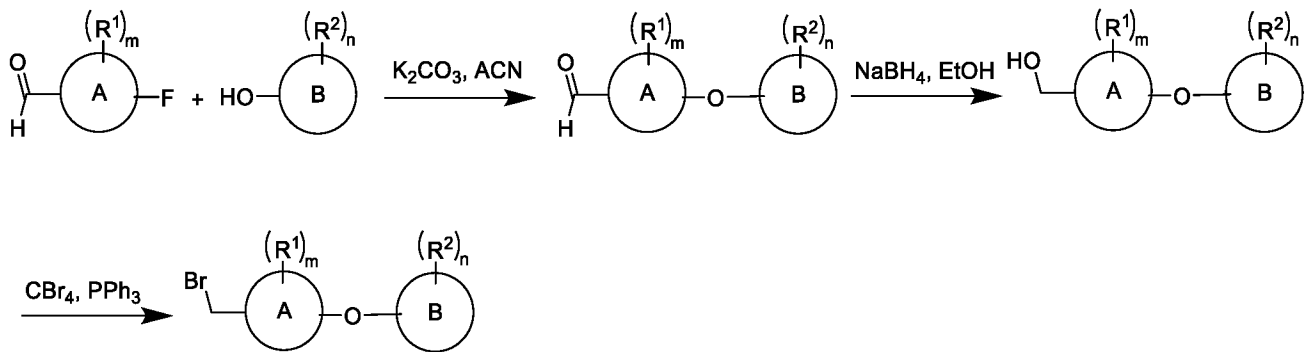
【0116】方案1：



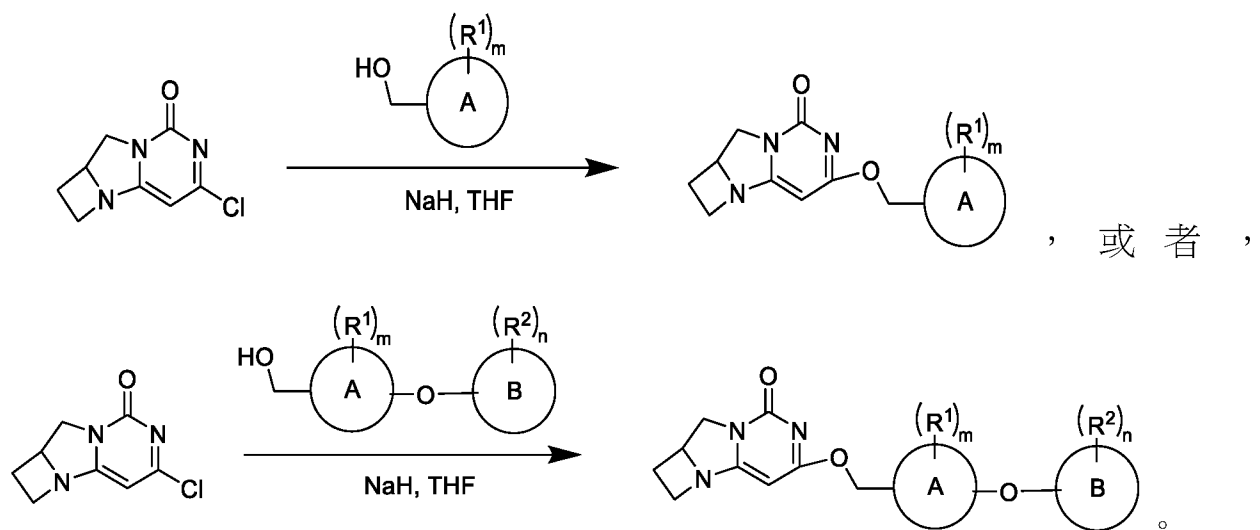
【0117】方案2：



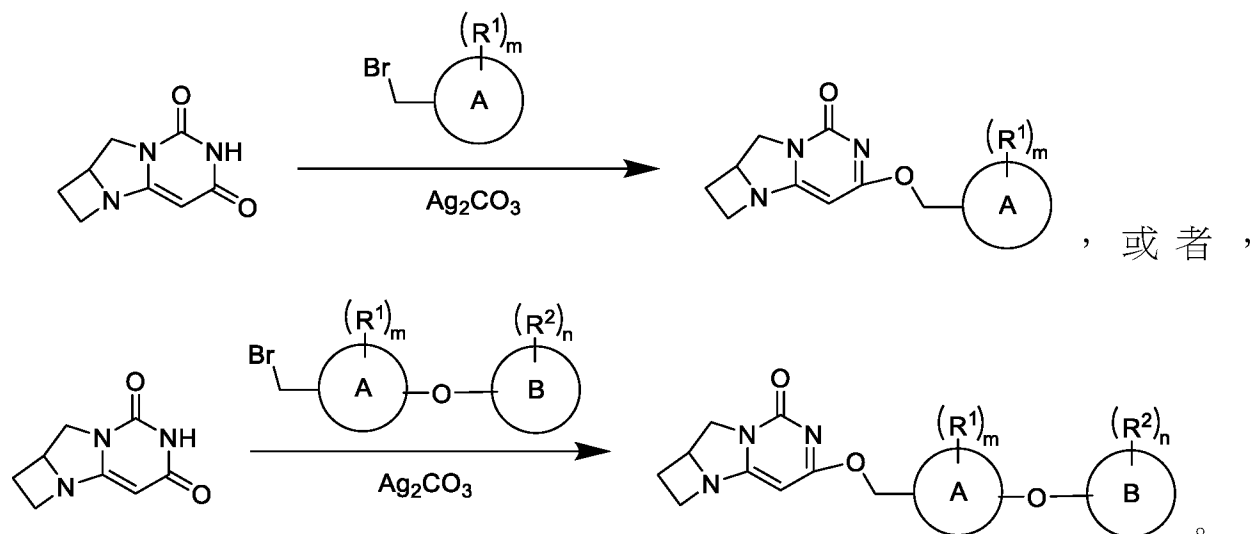
【0118】 方案3：



【0119】 方案4：

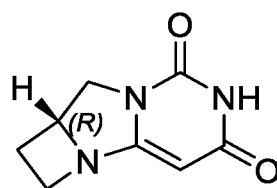


【0120】 方案5：

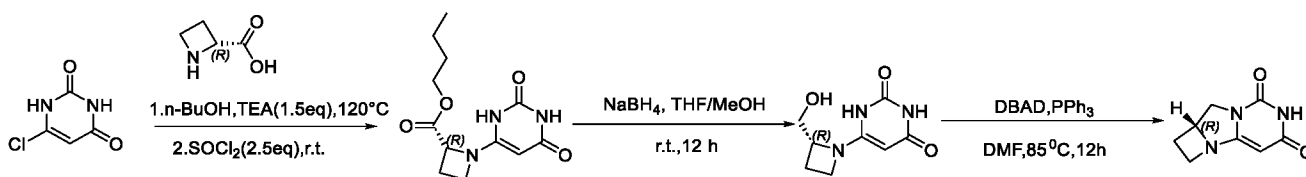


【0121】 中間體1 (R)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]

咪唑并[1,2-c]嘧啶-1,3(2H)-二酮



【0122】合成路線：



【0123】第一步：(R)-1-(2,6-二氧-1,2,3,6-四氫嘧啶-4-基)氮雜環丁烷-2-羧酸丁酯的合成

【0124】向(R)-氮雜環丁烷-2-羧酸（50.0 g，0.494 mol）的正丁醇（3 L）溶液中加入6-氯-1,3-二氫嘧啶-2,4-二酮（72.4 g，0.494 mol）和三乙胺（75.0 g，0.741 mol），在120°C下攪拌12小時。將反應液冷卻至0°C，並在0°C下加入亞硫醯氯（147.08 g，1.236 mol），在室溫下攪拌2小時。反應液經過濾濃縮，加入水（2 L），並用DCM（2 L×3）萃取。合併萃取相濃縮後得到粗產物，經柱層析（DCM:MeOH = 30:1）分離純化，得到目標產物（80 g，產率54%）。LC-MS[M+H]⁺:268.1。

【0125】第二步：(R)-6-(2-(羥甲基)氮雜環丁烷-1-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的合成

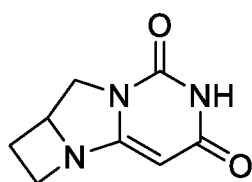
【0126】在0°C下，向(R)-1-(2,6-二氧-1,2,3,6-四氫嘧啶-4-基)

氮雜環丁烷-2-羧酸丁酯 (80.0 g, 0.299 mol) 的 THF/MeOH (2000 mL/500 mL) 溶液中加入 NaBH₄ (33.9 g, 0.897 mol), 在 25°C 下攪拌 12 小時。向反應液中加入 MeOH (1 L), 過濾濃縮。加入水 (1L) 中, 並用 DCM (1 L×3) 萃取。萃取相經冷凍乾燥得到目標產物 (150g, 粗品)。LC-MS[M+H]⁺: 198.1。

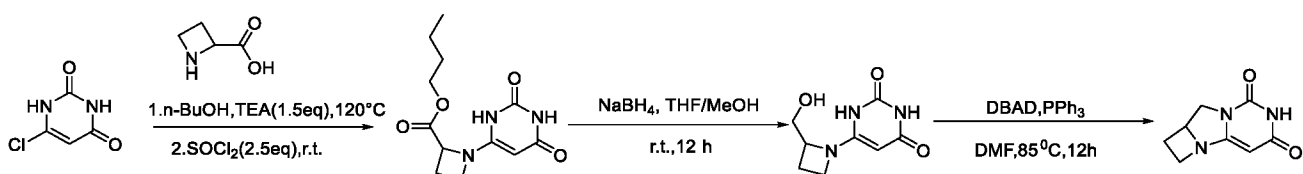
【0127】 第三步：(R)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪啶并[1,2-c]嘧啶-1,3(2H)-二酮的合成

【0128】 在氮氣保護下, 向(R)-6-(2-(經甲基)氮雜環丁烷-1-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (80.0 g, 0.405 mol) 的 DMF (2000 mL) 溶液中加入 PPh₃ (266.0 g, 1.014 mol) 和 DBAD (233.5 g, 1.014 mol), 在 85°C 下攪拌 12 小時。反應液過濾濃縮, 經柱層析 (DCM:MeOH = 10:1) 分離純化, 得到目標產物中間體 1 (20g, 產率 24%)。LC-MS[M+H]⁺: 180.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.71 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.79-4.72 (m, 1H), 4.38-4.31 (m, 1H), 3.97-3.8 (m, 2H), 3.62-3.56 (m, 1H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.52-2.44 (m, 1H)。

【0129】 中間體 2 6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪啶并[1,2-c]嘧啶-1,3(2H)-二酮

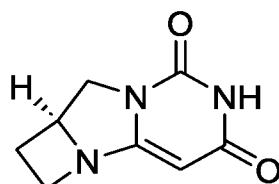


【0130】 合成路線：

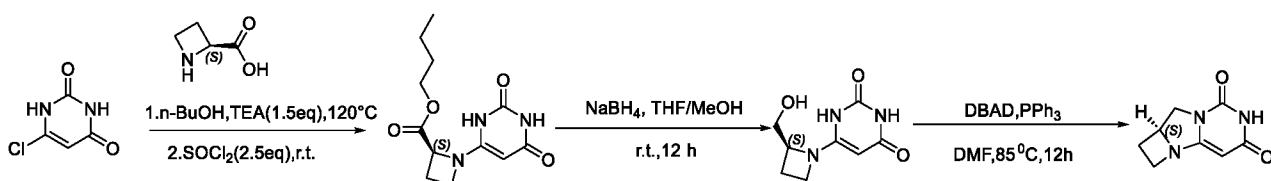


【0131】 中間體2的製備方法參考中間體1的製備方法，將第一步中的(R)-氮雜環丁烷-2-羧酸替換為氮雜環丁烷-2-羧酸。LC-MS[M+H]⁺: 180.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.71 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.79-4.72 (m, 1H), 4.38-4.31 (m, 1H), 3.97-3.8 (m, 2H), 3.62-3.56 (m, 1H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.52-2.44 (m, 1H)。

【0132】 中間體3 (S)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1,3(2H)-二酮



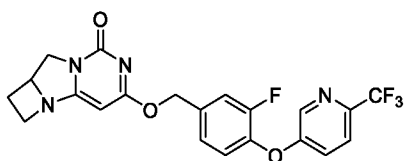
【0133】 合成路線：



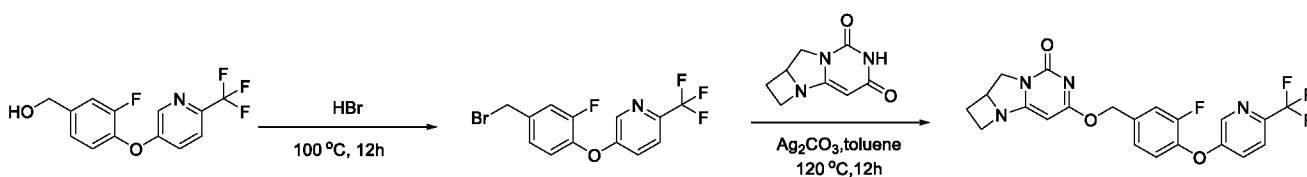
【0134】 中間體3的製備方法參考中間體1的製備方法，將第一步中的(R)-氮雜環丁烷-2-羧酸替換為(S)-氮雜環丁烷-2-羧酸。LC-MS[M+H]⁺: 180.1。

【0135】 實施例1 3-((3-氟-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧

基)苄基)氧基-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮



【0136】 合成路線：



【0137】 第一步：5-(4-(溴甲基)-2-氟苯氧基)-2-(三氟甲基)吡啶的合成

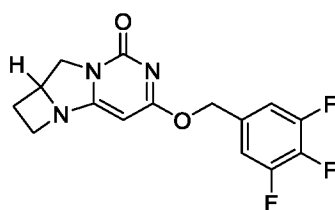
【0138】 將(3-氟-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)苄基)甲醇(250 mg, 0.870 mmol)在48% HBr的水溶液(5 mL)中在100°C下攪拌12小時。冷卻反應液，加入飽和NaHCO₃(水溶液)(50 mL)，並用EA(50 mL×2)萃取。合併有機相用鹽水洗滌，用Na₂SO₄乾燥，過濾濃縮，得到粗產物(260mg，產率76%)，無需純化，直接用於下一步。LC-MS[M+H]⁺: 350.0。

【0139】 第二步：3-((3-氟-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮的合成

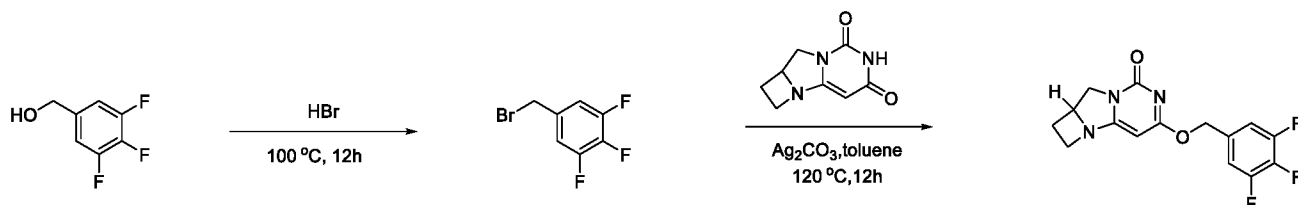
【0140】 將6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1,3(2H)-二酮(100 mg, 0.558 mmol)和Ag₂CO₃(384.7

mg, 1.395 mmol) 在甲苯 (10 mL) 溶液中在 110°C 下攪拌 1 小時。將反應液冷卻至 70°C。向反應液中加入 5-(4-(溴甲基)-2-氟苯氧基)-2-(三氟甲基)吡啶 (214.9 mg, 0.613 mmol)。將反應液冷卻，過濾濃縮，經柱層析 (EA:MeOH=10:1) 分離純化，得到粗產物 (100 mg)，經 HPLC 純化，得到目標產物 (24.1 mg, 產率 9.6%)。LC-MS[M+H]⁺: 449.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.61 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 7.8, 5.2 Hz, 2H), 7.43 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.38-5.29 (m, 2H), 4.88-4.76 (m, 1H), 4.39 (dd, *J* = 17.0, 9.0 Hz, 1H), 4.05-3.95 (m, 2H), 3.65 (td, *J* = 9.5, 3.7 Hz, 1H), 2.87-2.74 (m, 1H), 2.47 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H)。

【0141】 實施例 2 3-((3,4,5-三氟苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮

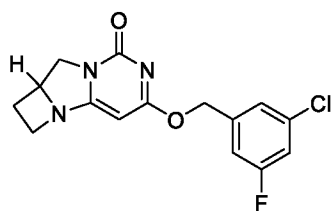


【0142】 合成路線：

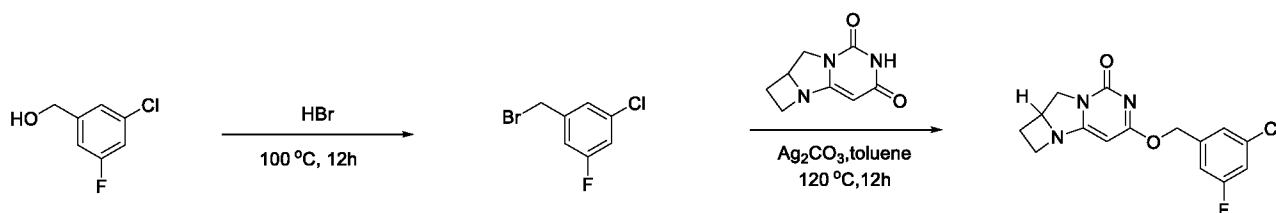


【0143】 LC-MS[M+H]⁺: 324.1。

【0144】 實施例3 **3-((3-氯-5-氟苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮**

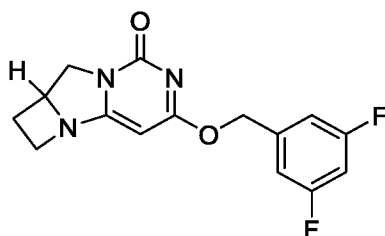


【0145】 合成路線：

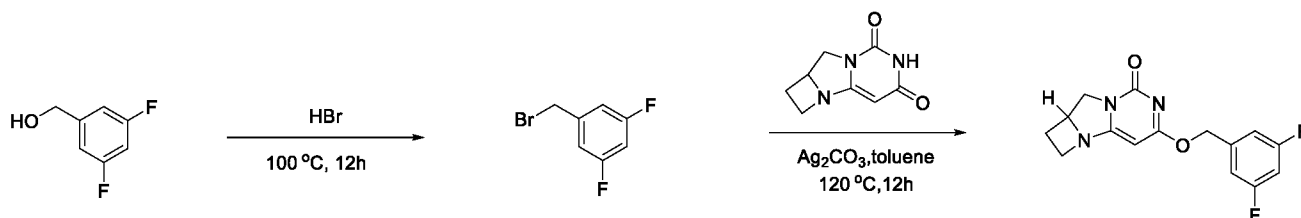


【0146】 LC-MS[M+H]⁺: 322.1。

【0147】 實施例4 **3-((3,5-二氟苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮**



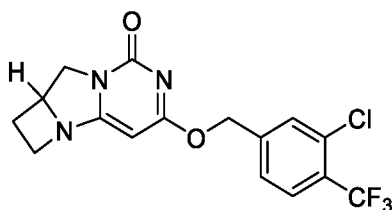
【0148】 合成路線：



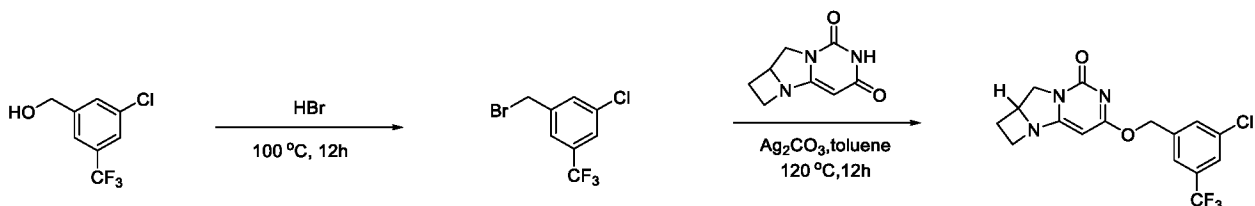
【0149】 LC-MS[M+H]⁺: 306.1。

【0150】 實施例5 **3-((3-氯-4-(三氟甲基)苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮**

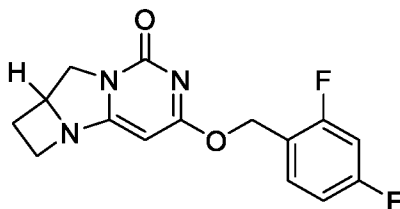
6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮



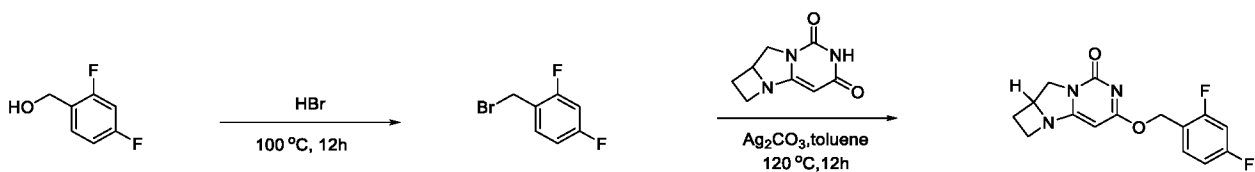
【0151】 合成路線：

【0152】 LC-MS[M+H]⁺: 372.1。

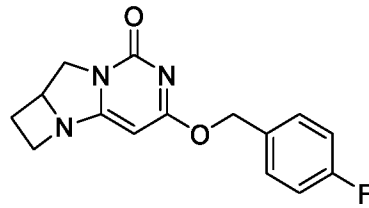
【0153】 實施例6 3-((2,4-二氟苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮



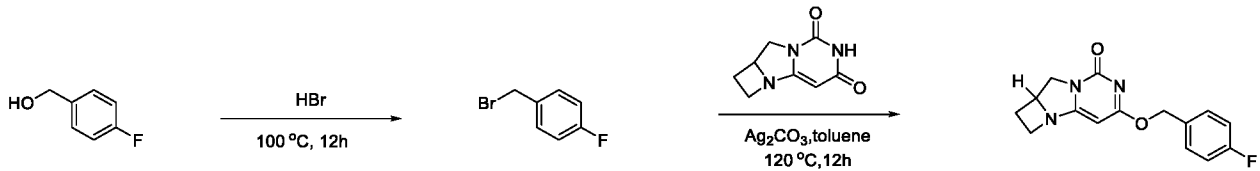
【0154】 合成路線：

【0155】 LC-MS[M+H]⁺: 306.1。

【0156】 實施例7 3-((4-氟苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-乙醯[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮

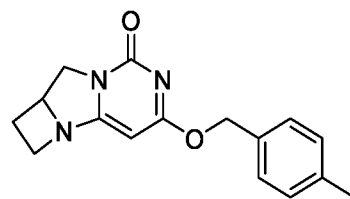


【0157】 合成路線：

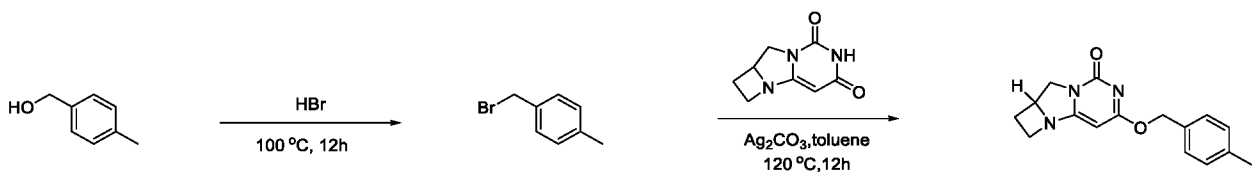


【0158】 LC-MS[M+H]⁺: 288.1。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.47 (dd, *J* = 8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.26-7.16 (m, 2H), 5.42 (s, 1H), 5.27 (q, *J* = 12.3 Hz, 2H), 4.82 (qd, *J* = 7.5, 4.7 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 16.9, 9.2 Hz, 1H), 4.02-3.94 (m, 2H), 3.63 (td, *J* = 9.5, 3.7 Hz, 1H), 2.79 (dq, *J* = 17.8, 9.6 Hz, 1H), 2.48-2.45 (m, *J* = 7.3, 3.9 Hz, 1H)。

【0159】 實施例8 3-((4-甲基苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮



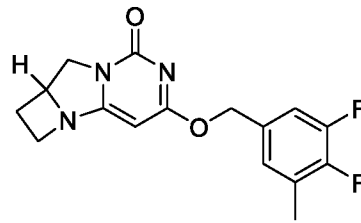
【0160】 合成路線：



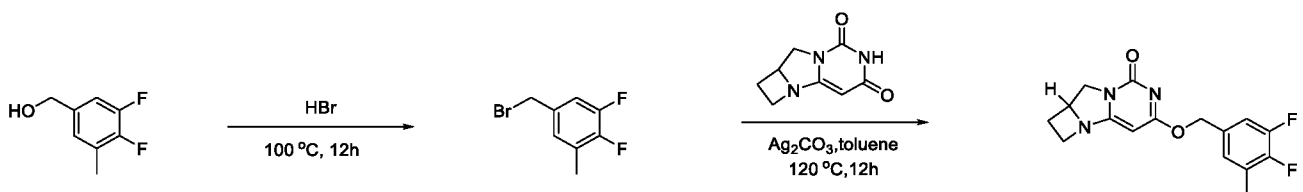
【0161】 LC-MS[M+H]⁺: 284.1。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H),

5.40 (s, 1H), 5.24 (q, $J = 12.2$ Hz, 2H), 4.82 (qd, $J = 7.4$, 4.5 Hz, 1H), 4.37 (dd, $J = 16.9$, 9.2 Hz, 1H), 4.09-3.91 (m, 2H), 3.63 (td, $J = 9.5$, 3.9 Hz, 1H), 2.79 (dq, $J = 17.8$, 9.5 Hz, 1H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.30 (s, 3H)。

【0162】 實施例9 3-((3,4-二氟-5-甲基苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮

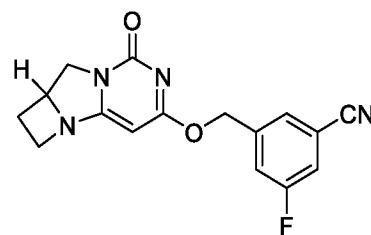


【0163】 合成路線：

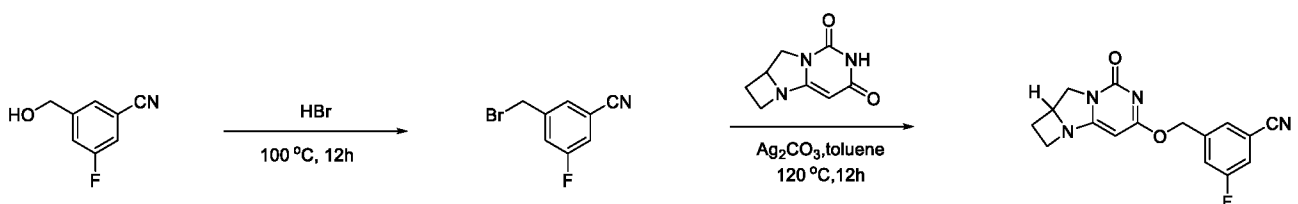


【0164】 LC-MS $[M+H]^+$: 320.1。

【0165】 實施例10 3-((3-氰基-5-氟苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮

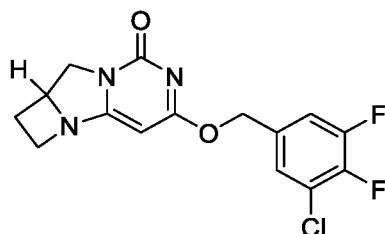


【0166】 合成路線：

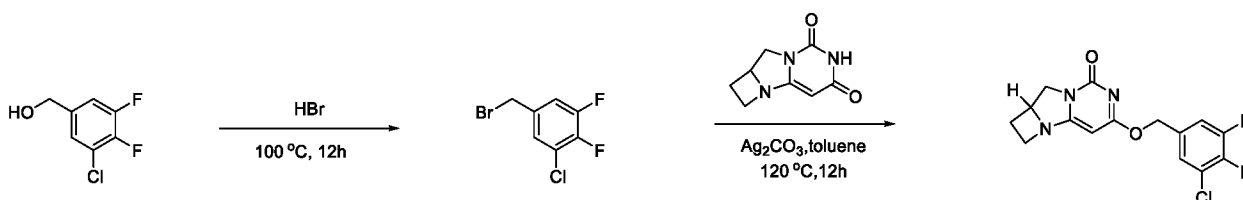


【0167】 LC-MS[M+H]⁺: 313.1。

【0168】 實施例11 3-((3,4-二氟-5-氯苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮

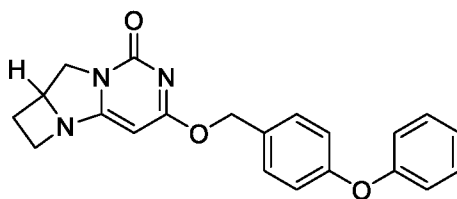


【0169】 合成路線：

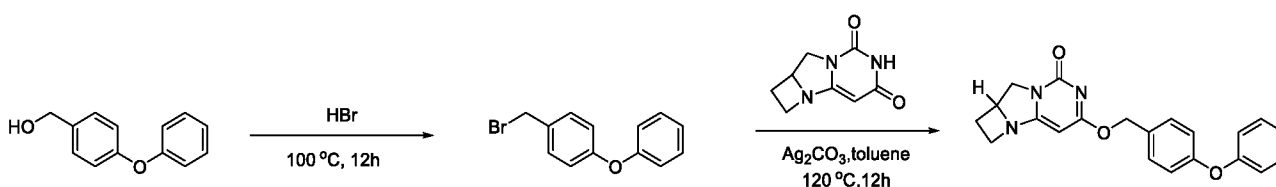


【0170】 LC-MS[M+H]⁺: 340.1。

【0171】 實施例12 3-((4-苯氧基苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-乙醯[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮



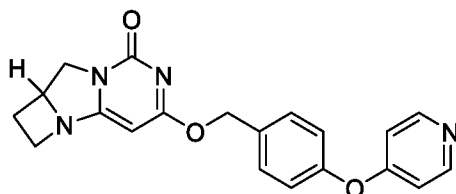
【0172】 合成路線：



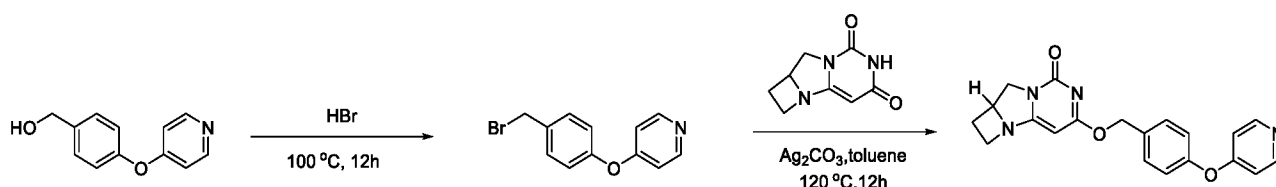
【0173】 LC-MS[M+H]⁺: 362.1。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.49-7.35 (m, 4H), 7.15 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.06-6.97 (m, 4H), 5.41 (s, 1H), 5.27 (q, *J* = 12.2 Hz, 2H), 4.89-4.76

(m, 1H), 4.38 (dd, $J = 17.0, 9.2$ Hz, 1H), 4.07-3.92 (m, 2H), 3.63 (td, $J = 9.5, 3.7$ Hz, 1H), 2.88-2.72 (m, 1H), 2.47-2.41 (m, 1H)。

【0174】 實施例 13 3-((4-(吡啶-4-基氧基)苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮

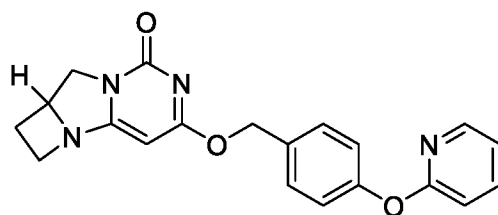


【0175】 合成路線：

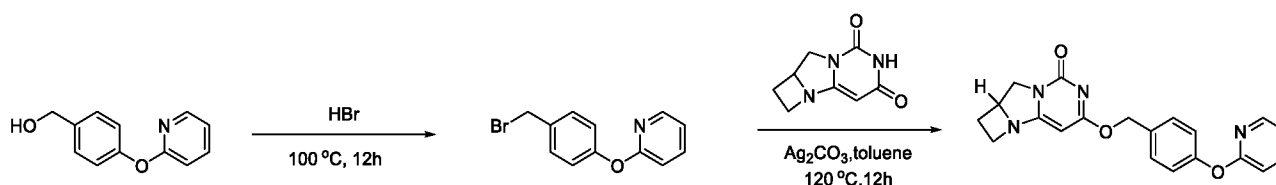


【0176】 LC-MS[M+H]⁺: 363.1。

【0177】 實施例 14 3-((4-(吡啶-2-基氧基)苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮

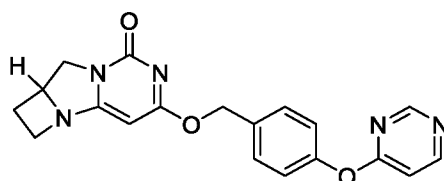


【0178】 合成路線：

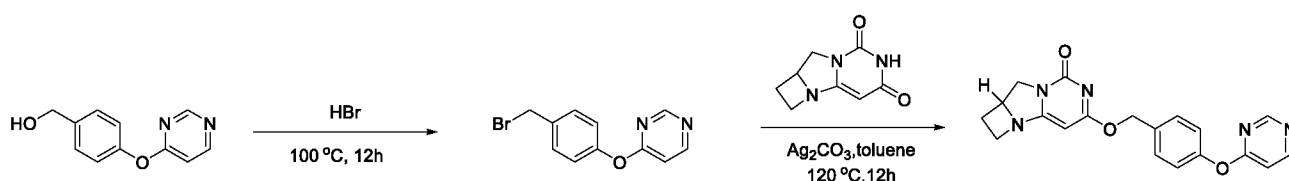


【0179】 LC-MS[M+H]⁺: 363.1。

【0180】 實施例 15 3-((4-(嘓啶-4-基氧基)苄基)氧基)-
6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘓啶-1-酮

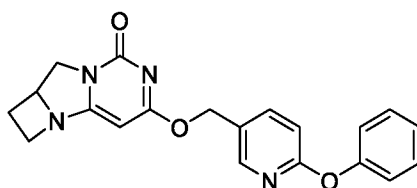


【0181】 合成路線：

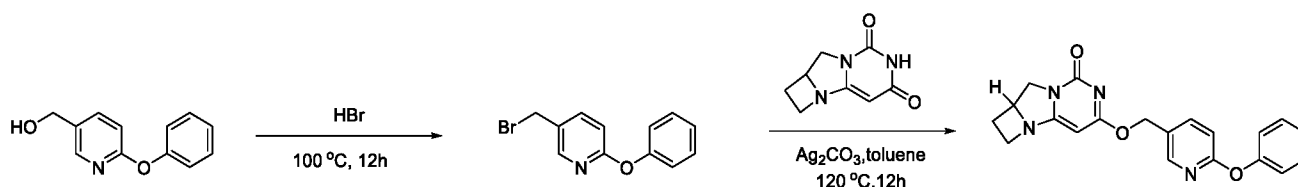


【0182】 LC-MS[M+H]⁺: 364.1。

【0183】 實施例 16 3-((6-苯氧基吡啶-3-基)甲氧基)-
6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘓啶-1-酮



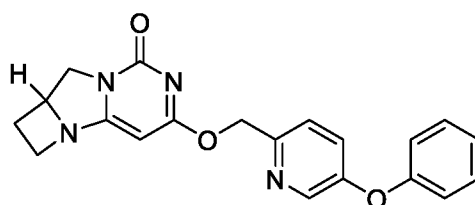
【0184】 合成路線：



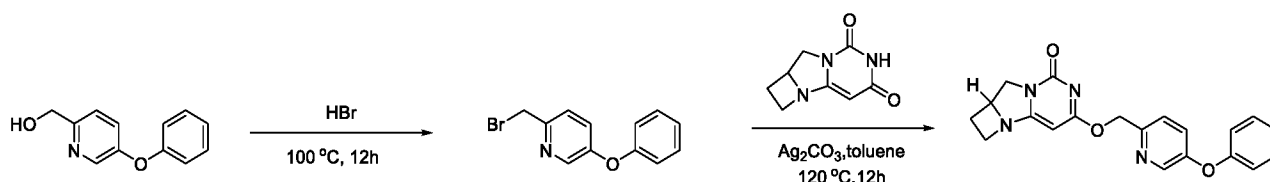
【0185】 LC-MS[M+H]⁺: 363.1。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.22 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.22 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.27 (q, *J* = 12.3 Hz, 2H), 4.82 (qd, *J* = 7.4, 4.6 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 16.9, 9.1 Hz, 1H), 4.07-3.93 (m, 2H), 3.63

(td, $J = 9.4, 3.6$ Hz, 1H), 2.86-2.71 (m, 1H), 2.47-2.43 (m, 1H)。

【0186】 實施例 17 3-((5-苯氧基吡啶-2-基)甲氧基)-
6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮

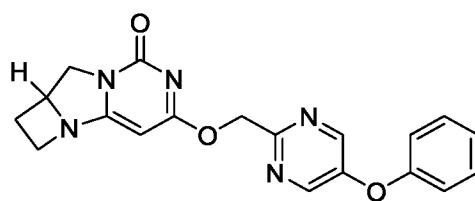


【0187】 合成路線：

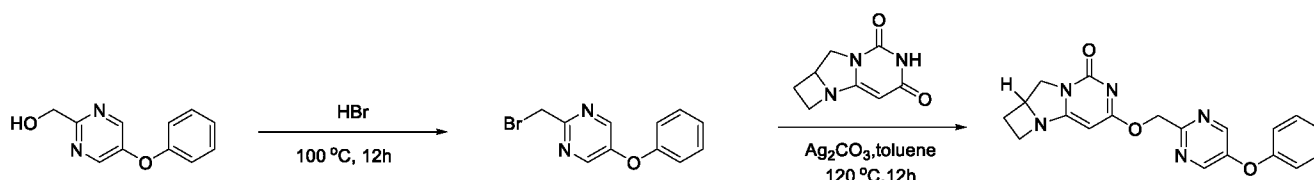


【0188】 LC-MS $[M+H]^+$: 363.1。

【0189】 實施例 18 3-((5-苯氧基吡啶-2-基)甲氧基)-
6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮



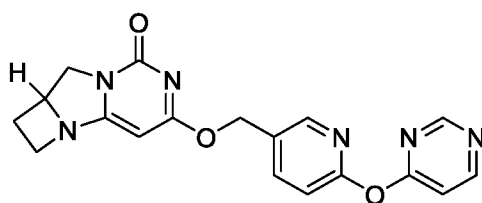
【0190】 合成路線：



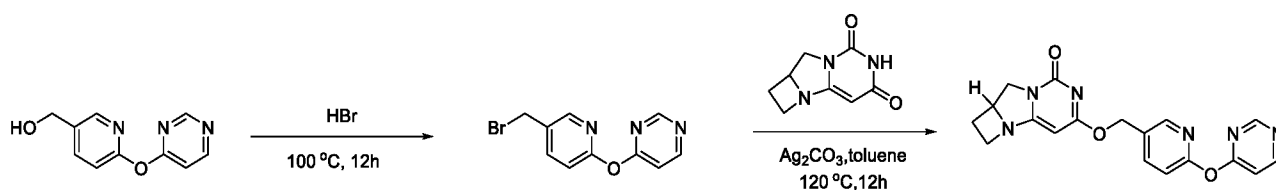
【0191】 LC-MS $[M+H]^+$: 364.1。

【0192】 實施例 19 3-((6-(嘧啶-4-基氧基)吡啶-3-基)甲氧基)-

基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-
 酮

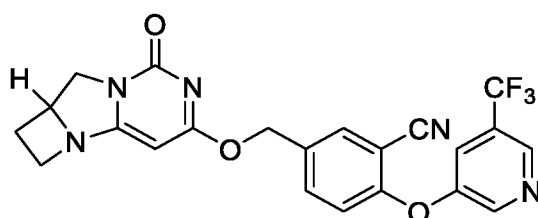


【0193】 合成路線：

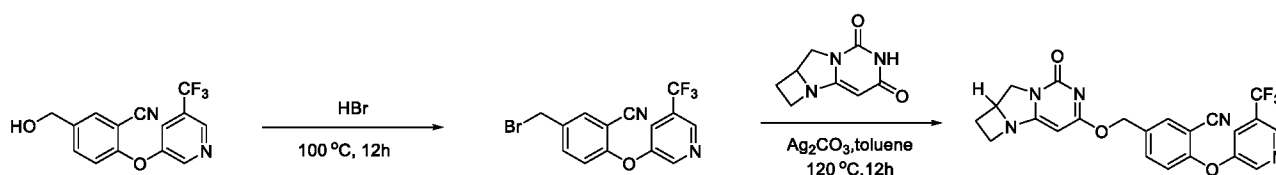


【0194】 LC-MS[M+H]⁺: 365.1。

【0195】 實施例 20 5-(((1-氧代-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜環
 丁烷[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-3-基)氧基)甲基)-2-((5-(三
 氟甲基)吡啶-3-基)氧化基)苜腓



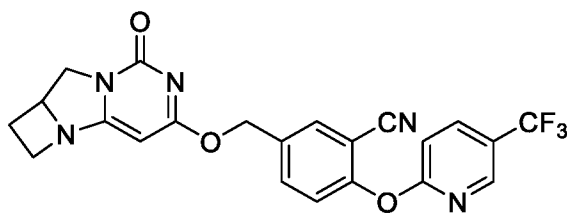
【0196】 合成路線：



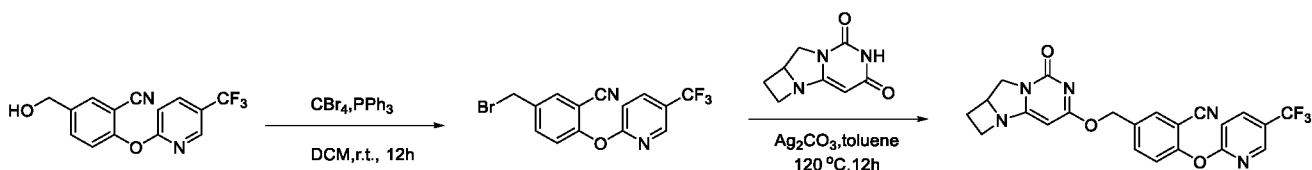
【0197】 LC-MS[M+H]⁺: 456.1。

【0198】 實施例 21 5-(((1-氧代-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜環
 丁烷[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-3-基)氧基)甲基)-2-((5-(三

氟甲基)吡啶-2-基)氧)苜膈



【0199】 合成路線：



【0200】 第一步：5-(溴甲基)-2-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苜膈的合成

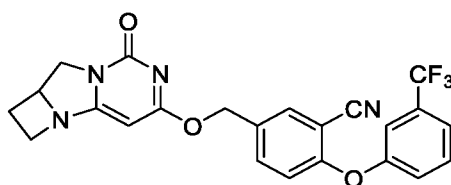
【0201】 向5-(羥甲基)-2-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苜膈 (200 mg, 0.679 mmol) 的DCM (5 mL) 溶液中加入CBr₄ (225.4 mg, 0.679 mmol) 和PPh₃ (178.2 mg, 0.679 mmol)。將反應液在25°C下攪拌12小時，用水 (20 mL) 淬滅反應，並用DCM (20 mL × 2) 萃取。將合併的有機相用Na₂SO₄乾燥，過濾濃縮，經柱層析 (PE:EA = 3:1) 分離純化，得到目標產物 (230 mg, 產率 95.04%)。LC-MS [M+H]⁺: 357。

【0202】 第二步：5-(((1-氧代-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜環丁烷 [1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-3-基)氧基)甲基)-2-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧)苜膈的合成

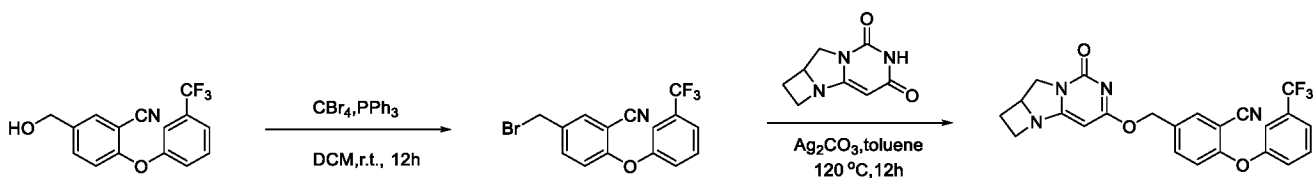
【0203】 將6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜環丁烷 [1',2':3,4]咪唑并

[1,2-c]嘧啶-1,3(2H)-二酮 (90 mg, 0.502 mmol) 和 Ag_2CO_3 (346.2 mg, 1.255 mmol) 在甲苯 (10 mL) 溶液中在 110°C 下攪拌 1h。將反應液冷卻至 70°C 。向反應液中加入 5-(溴甲基)-2-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苜腓 (197.3 mg, 0.552 mmol)，在 120°C 下繼續攪拌 12 小時後，將反應液冷卻，過濾濃縮，經柱層析 (EA:MeOH=10:1) 分離純化，得到粗產物 (100 mg)，經 HPLC 純化，得到目標產物 (24.6 mg, 產率 10.6%)。LC-MS[M+H]⁺: 456.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.49 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.48-5.36 (m, 2H), 4.89-4.77 (m, 1H), 4.39 (dd, *J* = 16.9, 9.1 Hz, 1H), 4.05-3.95 (m, 2H), 3.66 (td, *J* = 9.5, 3.7 Hz, 1H), 2.81 (dt, *J* = 18.8, 9.6 Hz, 1H), 2.50-2.46 (m, 1H)。

【0204】 實施例 22 5-(((1-氧代-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并 [1',2':3,4] 咪唑并 [1,2-c] 嘧啶-3-基)氧基)甲基)-2-(3-(三氟甲基)苯氧基)苜腓

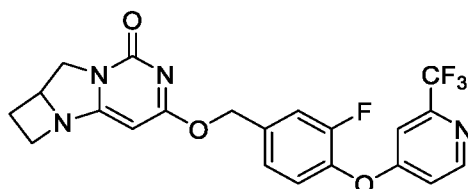


【0205】 合成路線：

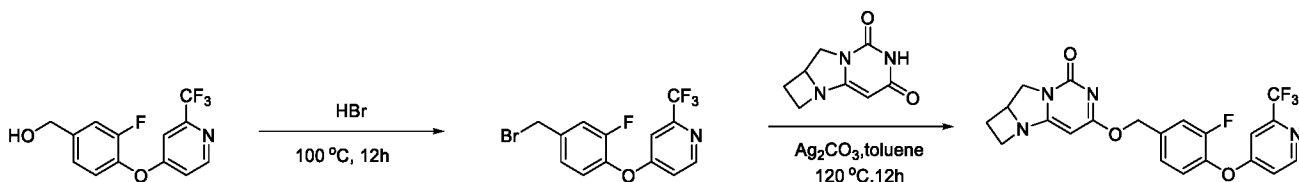


【0206】 LC-MS[M+H]⁺: 455.1。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.00 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.81-7.67 (m, 2H), 7.64 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.39-5.24 (m, 2H), 4.90-4.74 (m, 1H), 4.39 (dd, *J* = 16.9, 9.1 Hz, 1H), 4.07-3.92 (m, 2H), 3.64 (td, *J* = 9.5, 3.7 Hz, 1H), 2.80 (dt, *J* = 18.9, 9.6 Hz, 1H), 2.50-2.47 (m, 1H)。

【0207】 實施例 23 3-((3-氟-4-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)苄基)氧基-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮



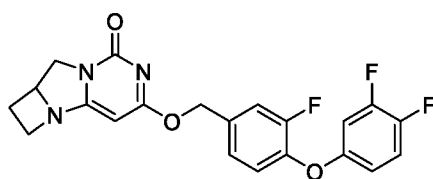
【0208】 合成路線：



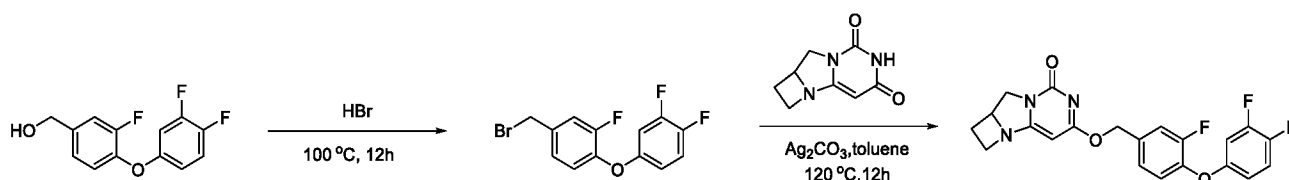
【0209】 LC-MS[M+H]⁺: 449.1。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.66 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.64-7.44 (m, 3H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 5.6, 2.3 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.41-5.29 (m, 2H), 4.93-4.75 (m, 1H), 4.40 (dd, *J* =

16.9, 9.1 Hz, 1H), 4.07-3.94 (m, 2H), 3.65 (td, $J = 9.5, 3.7$ Hz, 1H), 2.81 (dt, $J = 19.0, 9.5$ Hz, 1H), 2.48-2.44 (m, 1H)。

【0210】 實施例 24 **3-((4-(3,4-二氟苯氧基)-3-氟苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮**

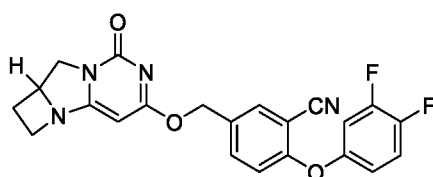


【0211】 合成路線：

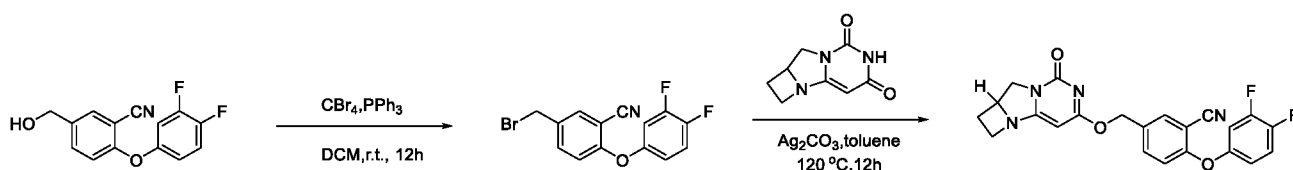


【0212】 LC-MS[M+H]⁺: 416.1。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.46 (ddd, $J = 21.8, 13.0, 5.4$ Hz, 2H), 7.24 (ddd, $J = 13.5, 11.8, 5.8$ Hz, 3H), 6.87-6.78 (m, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.38-5.19 (m, 2H), 4.83 (tt, $J = 12.1, 6.1$ Hz, 1H), 4.39 (dd, $J = 16.9, 9.1$ Hz, 1H), 4.07-3.94 (m, 2H), 3.64 (td, $J = 9.6, 3.8$ Hz, 1H), 2.87-2.71 (m, 1H), 2.48-2.43 (m, 1H)。

【0213】 實施例 25 **2-(3,4-二氟苯氧基)-5-(((1-氧代-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜環丁烷[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-3-基)氧基)甲基)苄腈**

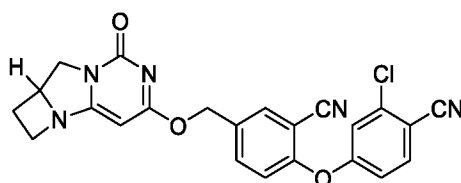


【0214】 合成路線：

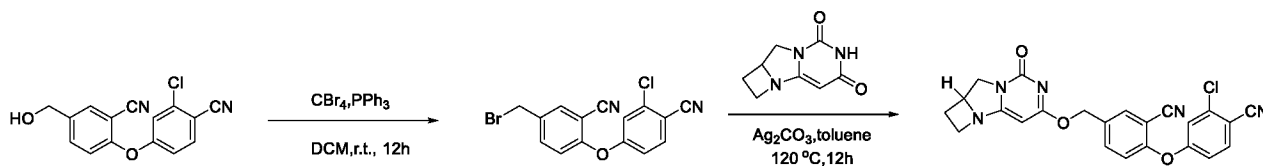


【0215】 LC-MS $[M+H]^+$: 423.1。

【0216】 實施例 26 2-氯-4-(2-氰基-4-(((1-氧代-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜環丁烷[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-3-基)氧基)甲基)苯氧基)苄腈

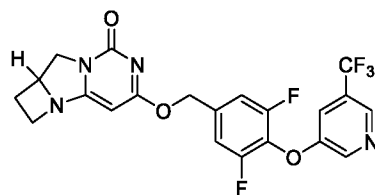


【0217】 合成路線：

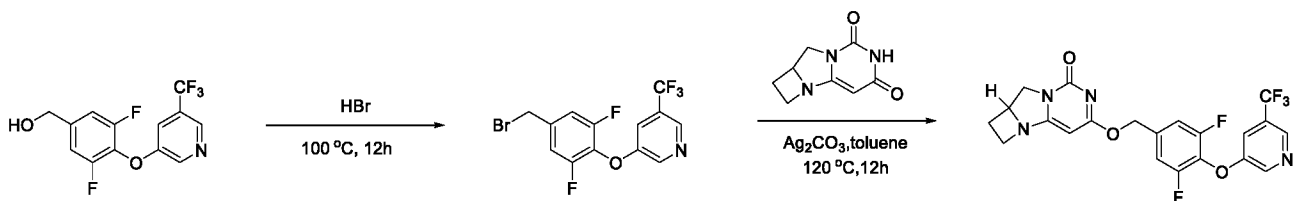


【0218】 LC-MS $[M+H]^+$: 446.1。

【0219】 實施例 27 3-((3,5-二氟-4-((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)苄基)氧基)-6-,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮

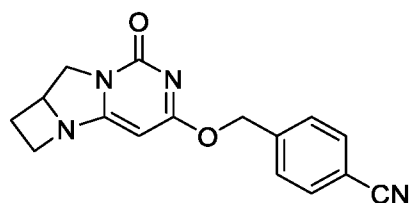


【0220】 合成路線：

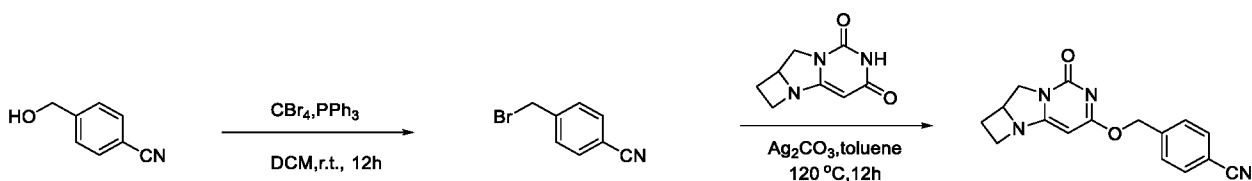


【0221】 LC-MS[M+H]⁺: 467.1。

【0222】 實施例28 3-((4-氰基苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮

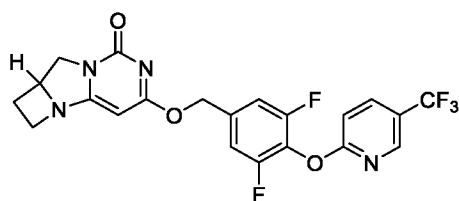


【0223】 合成路線：

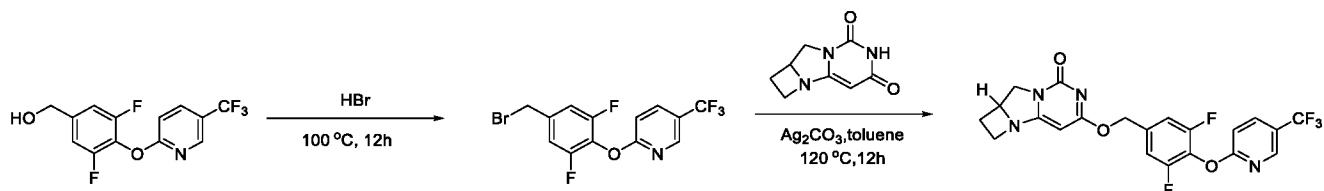


【0224】 LC-MS[M+H]⁺: 295.1。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.86 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.48 (s, 1H), 5.46-5.32 (m, 2H), 4.83 (qd, *J* = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 4.39 (dd, *J* = 16.9, 9.2 Hz, 1H), 4.05-3.93 (m, 2H), 3.65 (td, *J* = 9.5, 3.8 Hz, 1H), 2.88-2.72 (m, 1H), 2.48-2.42 (m, 1H)。

【0225】 實施例29 5-(((1-氧代-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜環丁烷[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-3-基)氧基)甲基)-2-(4-(三氟甲基)苯氧基)苄腈

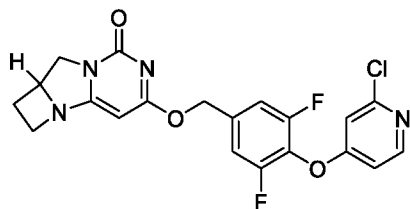


【0232】 合成路線：

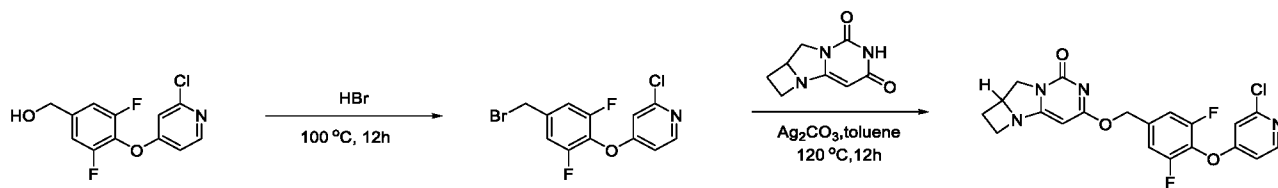


【0233】 LC-MS $[M+H]^+$: 467.1。

【0234】 實施例32 3-((4-((2-氯吡啶-4-基)氧基)-3,5-二氟
 苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]
 嘧啶-1-酮

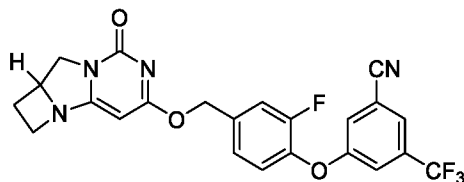


【0235】 合成路線：

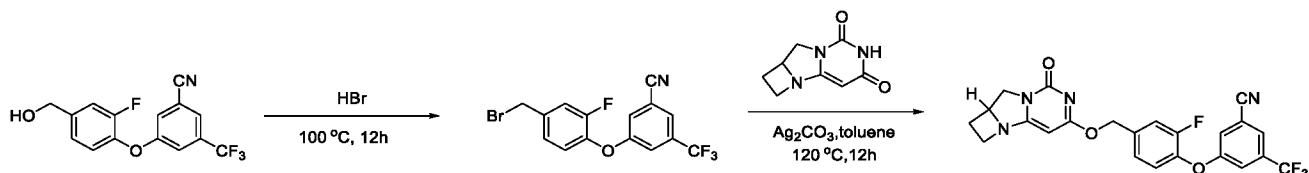


【0236】 LC-MS $[M+H]^+$: 433.1。

【0237】 實施例33 3-(2-氟-4-(((1-氧代-6,7,7a,8-四氫-1H-
 氮雜環丁烷[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-3-基)氧基)甲基)苯氧
 基)-5-(三氟甲基)苄腈

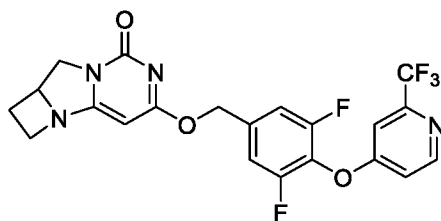


【0238】 合成路線：

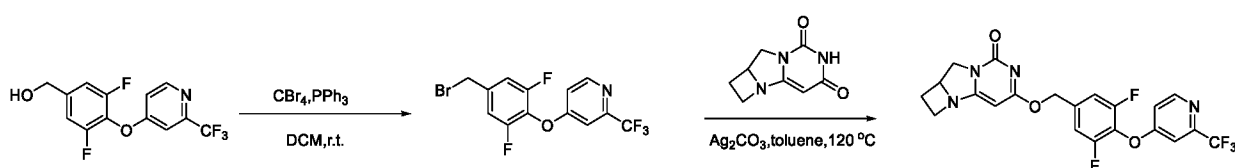


【0239】 LC-MS [M+H]⁺: 473.1。

【0240】 實施例 34 3-((3,5-二氟-4-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮



【0241】 合成路線：



【0242】 第一步：4-(4-(溴甲基)-2,6-二氟苯氧基)-2-(三氟甲基)吡啶的合成

【0243】 向(3,5-二氟-4-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)苄基)甲醇(11.3 g, 0.037 mol)的DCM(200 mL)溶液中加入CBr₄(12.2 g, 0.038 mol)和PPh₃(9.7 g, 0.033 mol)。將反應液

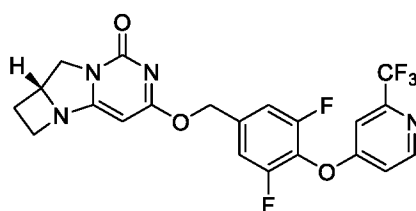
在25°C下攪拌12小時，加水(50 mL)淬滅，並用DCM(50 mL×2)萃取。將合併的有機相用Na₂SO₄乾燥，過濾濃縮。殘留物在矽膠(PE:EA=33:1)上通過快速柱色譜法純化，得到目標產物(6.5 g，產率42%)。LC-MS[M+H]⁺: 368.0。

【0244】 第二步：3-((3,5-二氟-4-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)苄基)氧基-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮的合成

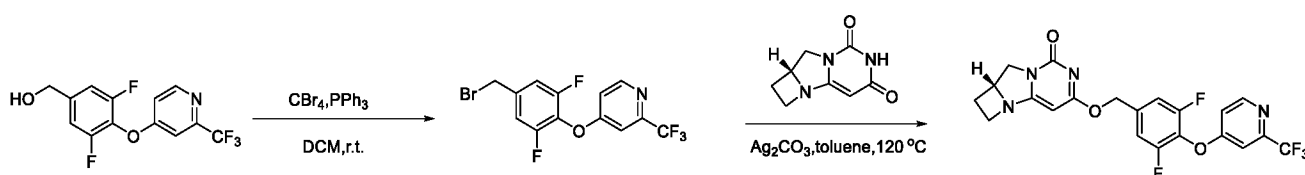
【0245】 將6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1,3(2H)-二酮(2.7 g, 0.015 mol)和Ag₂CO₃(10.41 g, 0.038 mol)在甲苯(150 mL)溶液中在110°C下攪拌1h，然後將反應液冷卻至70°C，向反應液中加入4-(4-(溴甲基)-2,6-二氟苯氧基)-2-(三氟甲基)吡啶(6.1 g, 0.016 mol)。將反應液冷卻至室溫，過濾濃縮，經柱層析(EA:MeOH=10:1)分離純化，得粗產物(3 g)，經HPLC純化，得到目標產物。LC-MS[M+H]⁺: 467.1。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.68 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.32 (dd, *J* = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.44-5.28 (m, 2H), 4.91-4.76 (m, 1H), 4.40 (dd, *J* = 16.9, 9.1 Hz, 1H), 4.09-3.94 (m, 2H), 3.66 (td, *J* = 9.4, 3.6 Hz, 1H), 2.81 (dt, *J* = 19.0, 9.7 Hz, 1H), 2.50-2.46 (m, 1H)。

【0246】 實施例34-R (R)-3-((3,5-二氟-4-((2-(三氟甲基)

吡啶-4-基)氧基)苄基)氧基-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮



【0247】合成路線：



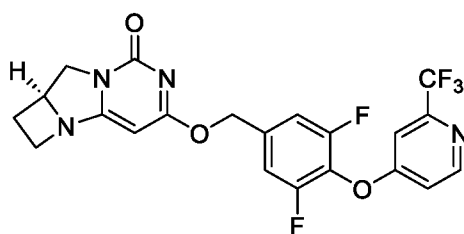
【0248】第一步：4-(4-(溴甲基)-2,6-二氟苯氧基)-2-(三氟甲基)吡啶的合成

【0249】向(3,5-二氟-4-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)苄基)甲醇(11.3 g, 0.037 mol)的DCM(200 mL)溶液中加入CBr₄(12.2 g, 0.038 mol)和PPh₃(9.7 g, 0.033 mol)。將反應液在25°C下攪拌12小時，加水(50 mL)淬滅，並用DCM(50 mL×2)萃取。將合併的有機相用Na₂SO₄乾燥，過濾濃縮。殘留物在矽膠(PE:EA=33:1)上通過快速柱色譜法純化，得到目標產物(6.5 g, 產率42%)。LC-MS[M+H]⁺: 368.0。

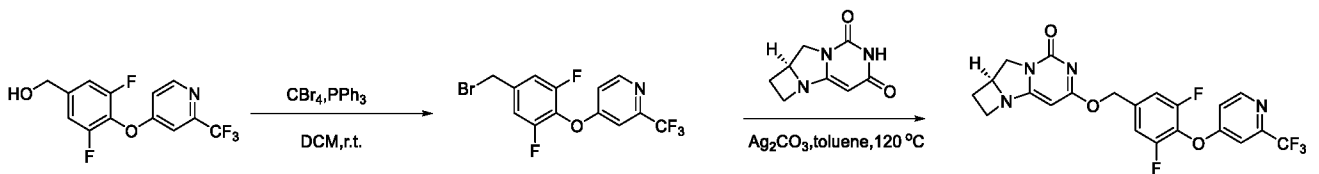
【0250】第二步：(R)-3-((3,5-二氟-4-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮的合成

【0251】將(R)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1,3(2H)-二酮(2.7 g, 0.015 mol)和Ag₂CO₃(10.41 g, 0.038 mol)在甲苯(150 mL)溶液中在110°C下攪拌1h,然後將反應液冷卻至70°C,向反應液中加入4-(4-(溴甲基)-2,6-二氟苯氧基)-2-(三氟甲基)吡啶(6.1 g, 0.016 mol)。將反應液冷卻至室溫,過濾濃縮,經柱層析(EA:MeOH=10:1)分離純化,得粗產物(3 g),經HPLC純化,得到目標產物(2.02 g,產率28%)。LC-MS[M+H]⁺: 467.1。¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.68(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.67(d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.48(d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.32(dd, *J* = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 5.51(s, 1H), 5.44-5.28(m, 2H), 4.91-4.76(m, 1H), 4.40(dd, *J* = 16.9, 9.1 Hz, 1H), 4.09-3.94(m, 2H), 3.66(td, *J* = 9.4, 3.6 Hz, 1H), 2.81(dt, *J* = 19.0, 9.7 Hz, 1H), 2.50-2.46(m, 1H)。

【0252】實施例34-S (S)-3-((3,5-二氟-4-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮

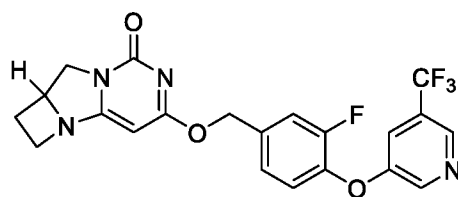


【0253】合成路線：

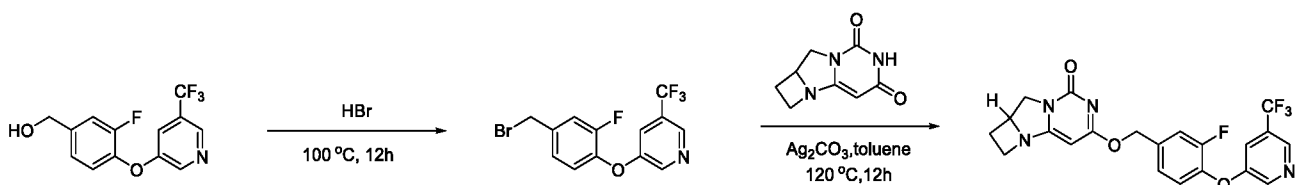


【0254】 合成路線參考實施例34-R，將第二步中的(R)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1,3(2H)-二酮替換為(S)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1,3(2H)-二酮。LC-MS[M+H]⁺: 467.1。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.60 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 6.98 (dd, *J* = 2 Hz, 5.6 Hz, 1H), 5.49-5.41 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 4.94-4.88 (s, 1H), 4.58-4.50 (m, 1H), 4.23-4.13 (m, 2H), 3.73-3.67 (m, 1H), 2.82-2.67 (m, 2H)。

【0255】 實施例35 3-((3-氟-4-((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮



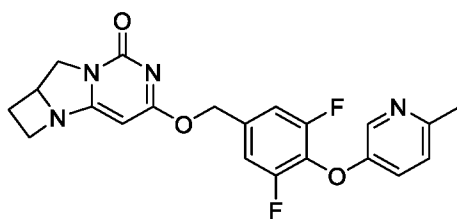
【0256】 合成路線：



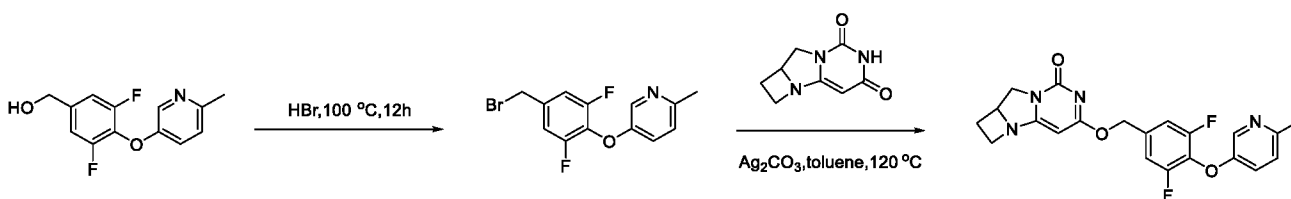
【0257】 LC-MS[M+H]⁺: 449.1。

【0258】 實施例36 3-((3,5-二氟-4-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮

基)苄基)氧基-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮



【0259】 合成路線：



【0260】 第一步：5-(4-(溴甲基)-2,6-二氟苯氧基)-2-甲基吡啶的合成

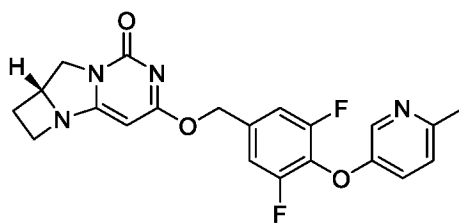
【0261】 將(3,5-二氟-4-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)苄基)甲醇(10.0 g, 0.039 mol)加入HBr(100 mL)溶液中，在100°C下攪拌12小時，反應液冷卻至室溫，加入飽和NaHCO₃水溶液(500 mL)，並用EA(500 mL×2)萃取，萃取相經飽和食鹽水洗滌，無水Na₂SO₄乾燥後過濾濃縮，得到目標粗產物(9.0 g, 產率64%)，無需進一步純化直接用於下一步反應。LC-MS[M+H]⁺: 314.0。

【0262】 第二步：3-((3,5-二氟-4-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮的合成

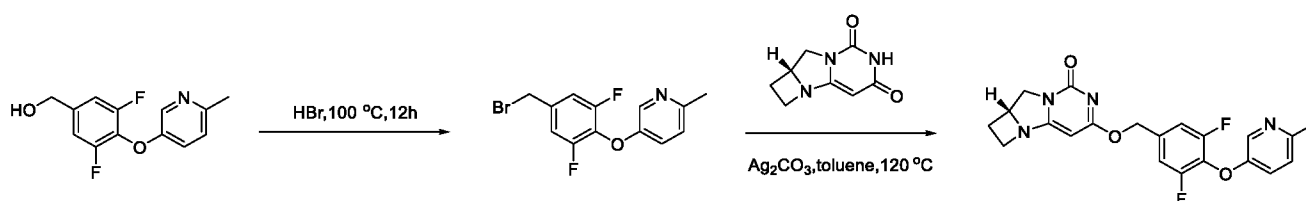
【0263】 將6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]

嘧啶-1,3(2H)-二酮 (4.0 g, 0.022 mol) 和 Ag_2CO_3 (15.3 g, 0.055 mol) 加入甲苯 (150 mL) 溶液中，在 110°C 下攪拌 1 小時，反應液冷卻至 70°C ，加入 5-(4-(溴甲基)-2,6-二氟苯氧基)-2-甲基吡啶 (7.7 g, 0.024 mol)，在 120°C 下攪拌 12 小時。反應液冷卻至室溫，過濾濃縮，經柱層析 (EA:MeOH = 10:1) 分離純化，得粗產物 (2.5 g)，經 HPLC 純化，得到目標產物。LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 413.1。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.26 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.29 (dd, $J = 8.6, 2.9$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.39-5.25 (m, 2H), 4.88-4.76 (m, 1H), 4.40 (dd, $J = 16.9, 9.1$ Hz, 1H), 4.06-3.92 (m, 2H), 3.65 (td, $J = 9.5, 3.7$ Hz, 1H), 2.81 (dt, $J = 19.0, 9.5$ Hz, 1H), 2.50-2.47 (m, 1H), 2.43 (s, 3H)。

【0264】 實施例 36-R (R)-3-((3,5-二氟-4-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮



【0265】 合成路線：



【0266】 第一步：5-(4-(溴甲基)-2,6-二氟苯氧基)-2-甲基吡啶的合成

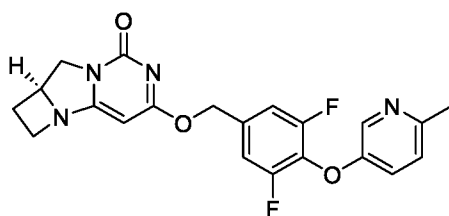
【0267】 將(3,5-二氟-4-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)苄基)甲醇(10.0 g, 0.039 mol)加入HBr(100 mL)溶液中，在100°C下攪拌12小時，反應液冷卻至室溫，加入飽和NaHCO₃水溶液(500 mL)，並用EA(500 mL×2)萃取，萃取相經飽和食鹽水洗滌，無水Na₂SO₄乾燥後過濾濃縮，得到目標粗產物(9.0 g, 產率64%)，無需進一步純化直接用於下一步反應。LC-MS[M+H]⁺: 314.0。

【0268】 第二步：(R)-3-((3,5-二氟-4-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮的合成

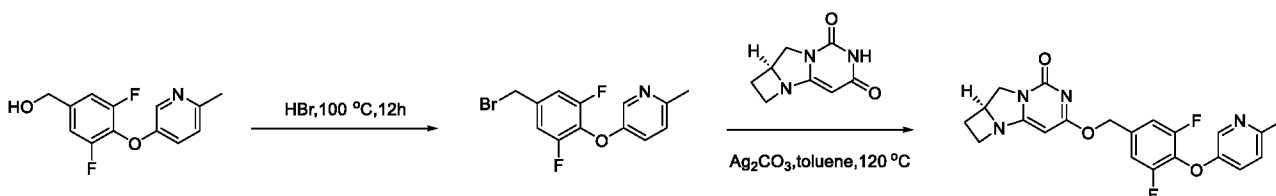
【0269】 將(R)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1,3(2H)-二酮(4.0 g, 0.022 mol)和Ag₂CO₃(15.3 g, 0.055 mol)加入甲苯(150 mL)溶液中，在110°C下攪拌1小時，反應液冷卻至70°C，加入5-(4-(溴甲基)-2,6-二氟苯氧基)-2-甲基吡啶(7.7 g, 0.024 mol)，在120°C下攪拌12小時。反應液冷卻至室溫，過濾濃縮，經柱層析(EA:MeOH=10:1)分離純化，得粗產物(2.5 g)，經HPLC純化，得到目標產物(1.56 g, 產率6.4%)。LC-MS[M+H]⁺: 413.1。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26(d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.40(d, J = 8.9 Hz, 2H),

7.29 (dd, $J = 8.6, 2.9$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.38-5.26 (m, 2H), 4.90-4.75 (m, 1H), 4.40 (dd, $J = 16.9, 9.1$ Hz, 1H), 4.07-3.95 (m, 2H), 3.66 (td, $J = 9.5, 3.7$ Hz, 1H), 2.88-2.72 (m, 1H), 2.50-2.47 (m, 1H), 2.44 (s, 3H)。

【0270】 實施例36-S (S)-3-((3,5-二氟-4-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮



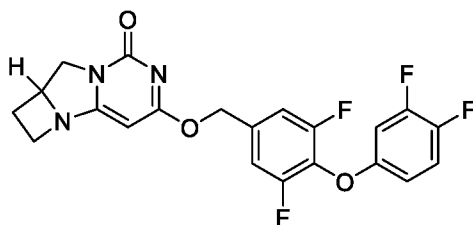
【0271】 合成路線：



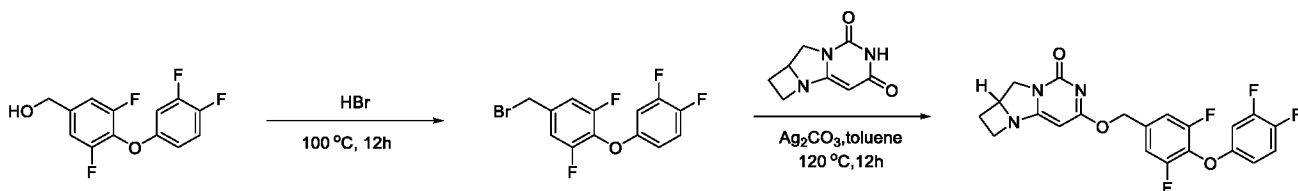
【0272】 合成路線參考實施例36-R，將第二步中的(R)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1,3(2H)-二酮替換為(S)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1,3(2H)-二酮。LC-MS[M+H]⁺: 413.1。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.26 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.30-7.23 (m, 2H), 5.49 (s, 1H), 5.34-5.33 (m, 2H), 4.86-4.83 (m, 1H), 4.41-4.39 (m, 1H), 4.03-4.01 (m, 2H), 3.69-3.64 (m, 1H), 2.83-2.79 (m, 1H), 2.51 (s, 1H), 2.44 (s, 3H)。

第 76 頁，共 108 頁(發明說明書)

【0273】 實施例 37 3-((4-(3,4-二氟苯氧基)-3,5-二氟苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮

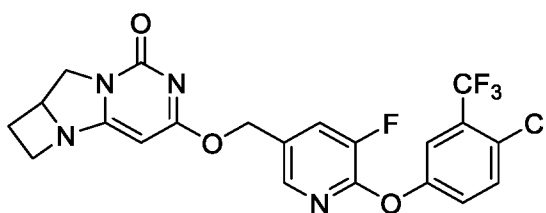


【0274】 合成路線：

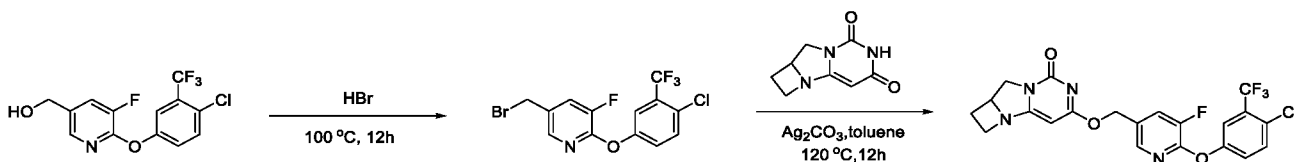


【0275】 LC-MS[M+H]⁺: 434.1。

【0276】 實施例 38 3-((6-(4-氯-3-(三氟甲基)苯氧基)-5-氟吡啶-3-基)甲氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮



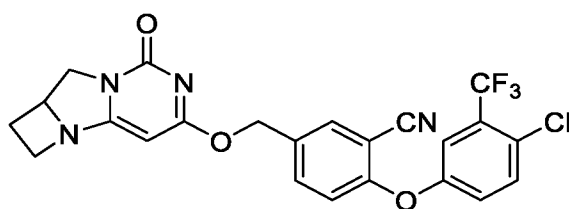
【0277】 合成路線：



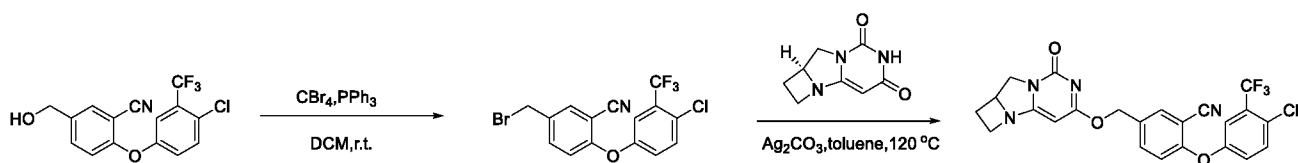
【0278】 LC-MS[M+H]⁺: 483.1。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.05 (s, 1H), 8.03-7.97 (m, 1H), 7.80 (dd, J = 5.7, 2.8

Hz, 2H), 7.61 (dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.36-5.24 (m, 2H), 4.87-4.75 (m, 1H), 4.38 (dd, $J = 16.9, 9.1$ Hz, 1H), 4.05-3.92 (m, 2H), 3.63 (td, $J = 9.5, 3.7$ Hz, 1H), 2.91-2.79 (m, 1H), 2.50-2.46 (m, 1H)。

【0279】 實施例39 2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯氧基)-5-(((1-氧代-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜環丁烷[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-3-基)氧基)甲基)苄腈

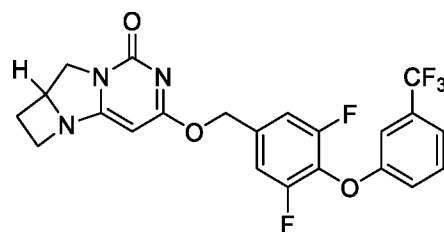


【0280】 合成路線：

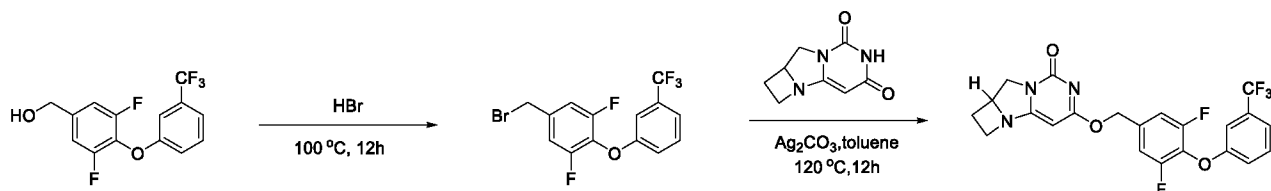


【0281】 LC-MS $[M+H]^+$: 489.1。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.00 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 9.7$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.37-5.24 (m, 2H), 4.90-4.74 (m, 1H), 4.39 (q, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.01 (dd, $J = 11.6, 8.0$ Hz, 2H), 3.64 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 2.86-2.73 (m, 1H), 2.49-2.44 (m, 1H)。

【0282】 實施例40 3-((3,5-二氟-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮

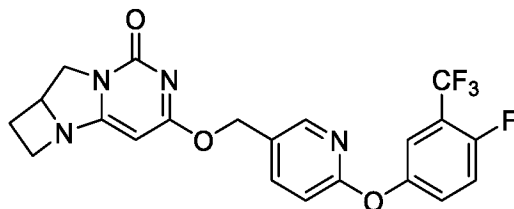


【0283】 合成路線：

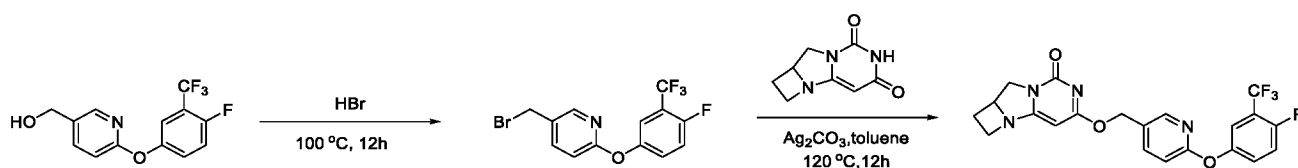


【0284】 LC-MS[M+H]⁺: 466.1。

【0285】 實施例 41 3-((6-(4-氟-3-(三氟甲基)苯氧基)吡啶-3-基)甲氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮



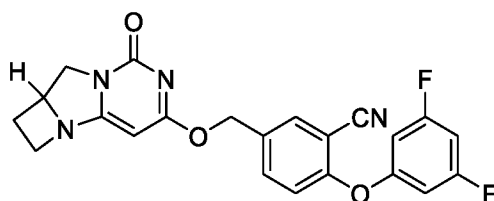
【0286】 合成路線：



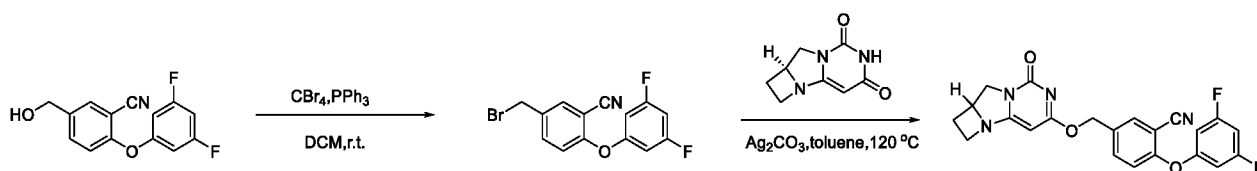
【0287】 LC-MS[M+H]⁺: 449.1。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.22 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.28 (q, *J* = 12.3 Hz, 2H), 4.87-4.75 (m, 1H), 4.37 (dd, *J* = 16.9, 9.1 Hz, 1H), 4.05-

3.93 (m, 2H), 3.63 (td, $J = 9.5, 3.8$ Hz, 1H), 2.79 (dt, $J = 19.1, 9.6$ Hz, 1H), 2.50-2.46 (m, 1H)。

【0288】 實施例 42 2-(3,5-二氟苯氧基)-5-(((1-氧代-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜環丁烷[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-3-基)氧基)甲基)苄腈

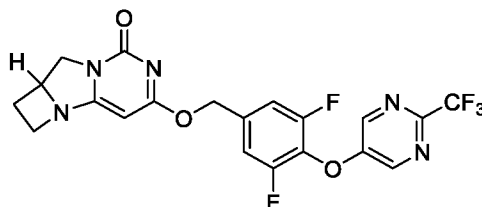


【0289】 合成路線：

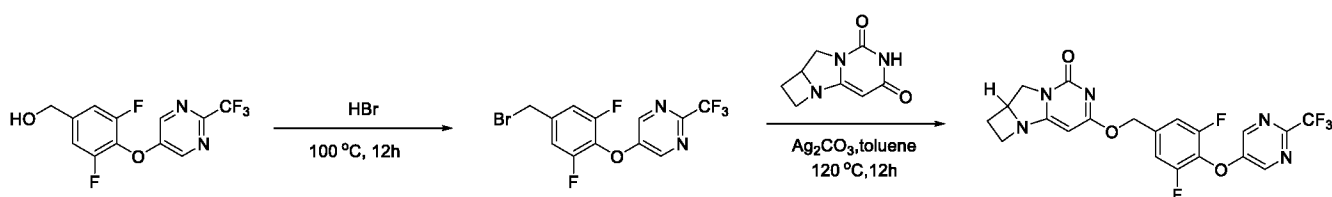


【0290】 LC-MS $[M+H]^+$: 423.1。

【0291】 實施例 43 3-((3,5-二氟-4-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)氧基)苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮



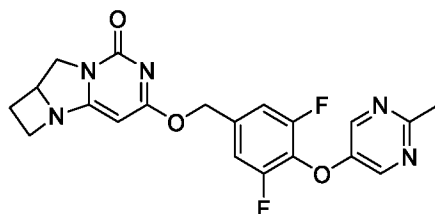
【0292】 合成路線：



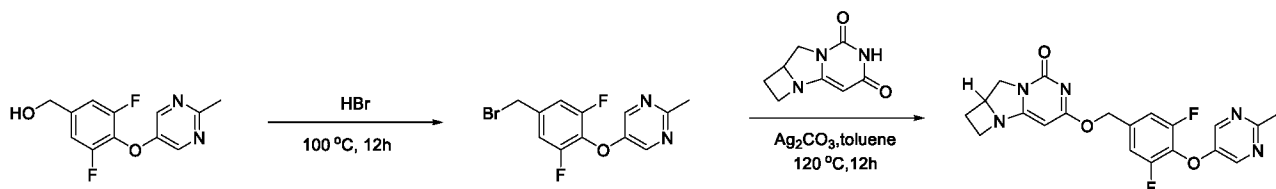
第 80 頁，共 108 頁(發明說明書)

【0293】 LC-MS[M+H]⁺: 468.1。

【0294】 實施例44 3-((3,5-二氟-4-((2-甲基嘧啶-5-基)氧基)苄基)氧基-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮

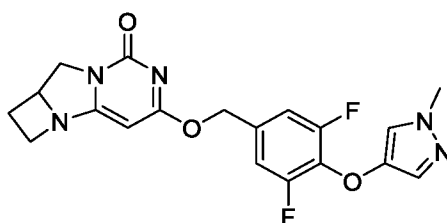


【0295】 合成路線：



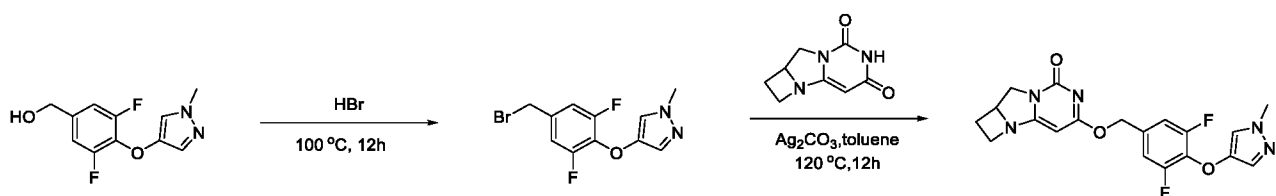
【0296】 LC-MS[M+H]⁺: 414.1。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.55 (s, 2H), 7.42 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.49 (s, 1H), 5.41-5.26 (m, 2H), 4.91-4.77 (m, 1H), 4.40 (dd, *J* = 16.9, 9.1 Hz, 1H), 4.06-3.94 (m, 2H), 3.66 (td, *J* = 9.5, 3.8 Hz, 1H), 2.81 (dt, *J* = 19.1, 9.5 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.49-2.44 (m, 1H)。

【0297】 實施例45 3-((3,5-二氟-4-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)苄基)氧基-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮



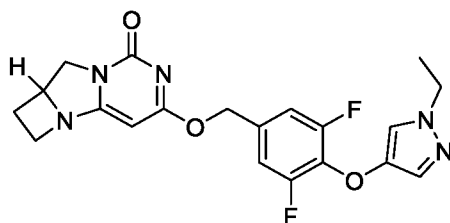
第 81 頁，共 108 頁(發明說明書)

【0298】 合成路線：

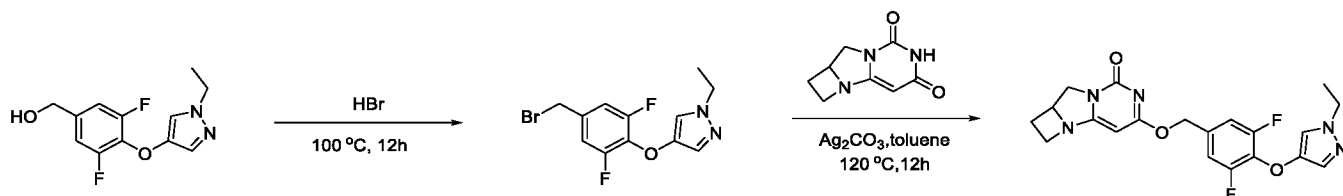


【0299】 LC-MS[M+H]⁺: 402.1。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.60 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.36-5.22 (m, 2H), 4.84 (tt, *J* = 12.3, 6.0 Hz, 1H), 4.39 (dd, *J* = 16.9, 9.1 Hz, 1H), 4.08-3.94 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.65 (td, *J* = 9.5, 3.7 Hz, 1H), 2.86-2.74 (m, 1H), 2.47-2.41 (m, 1H)。

【0300】 實施例 46 3-((4-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氧基)-3,5-二氟苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-1-酮



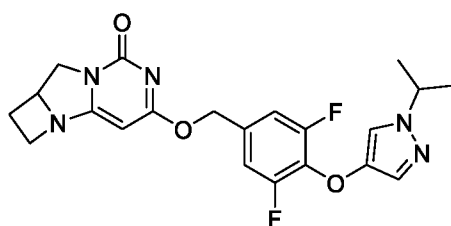
【0301】 合成路線：



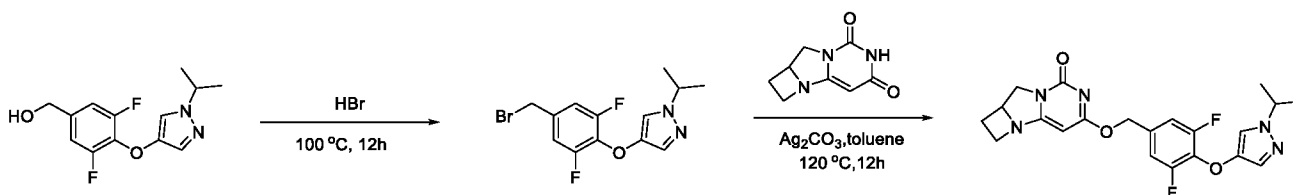
【0302】 LC-MS[M+H]⁺: 416.2。

【0303】 實施例 47 3-((4-((1-異丙基-1H-吡唑-4-基)氧基)-

3,5-二氟苄基)氧基-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并
[1,2-c]嘧啶-1-酮

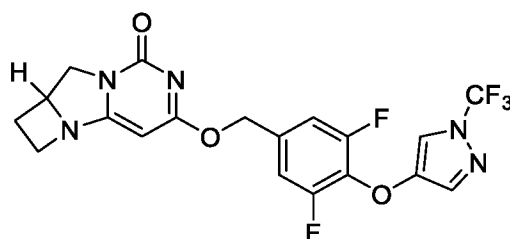


【0304】合成路線：

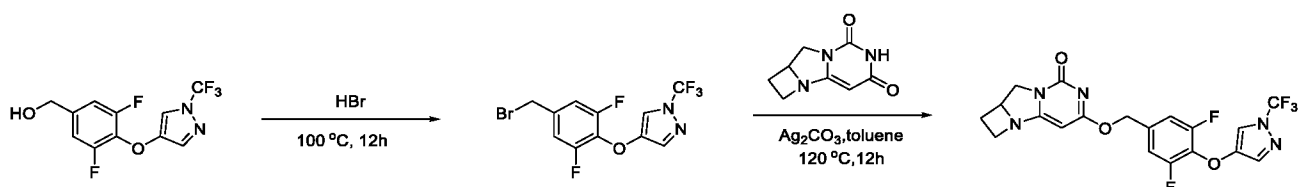


【0305】LC-MS[M+H]⁺: 430.2。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.68 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.36-5.21 (m, 2H), 4.90-4.75 (m, 1H), 4.46-4.27 (m, 2H), 4.08-3.92 (m, 2H), 3.65 (td, *J* = 9.5, 3.7 Hz, 1H), 2.80 (dt, *J* = 19.0, 9.5 Hz, 1H), 2.50-2.47 (m, 1H), 1.35 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H)。

【0306】實施例48 3-((4-((1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)氧基)-3,5-二氟苄基)氧基-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮

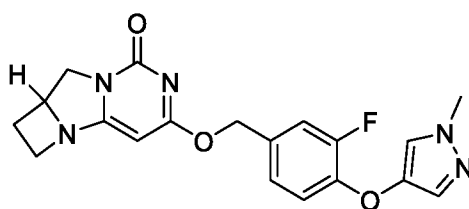


【0307】合成路線：

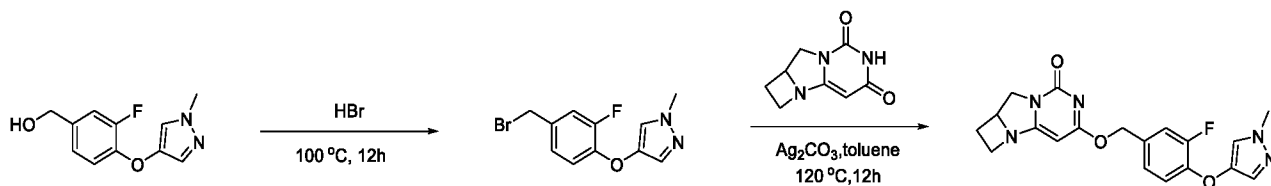


【0308】 LC-MS $[M+H]^+$: 456.1。

【0309】 實施例 49 3-((3-氟-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氧基)苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮

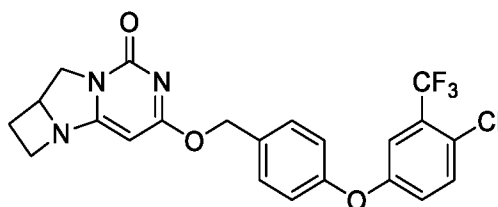


【0310】 合成路線：

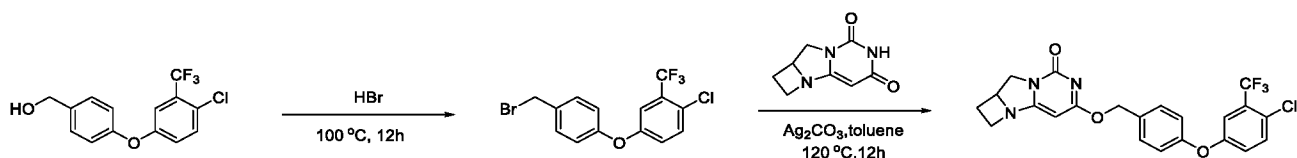


【0311】 LC-MS $[M+H]^+$: 384.1。

【0312】 實施例 50 3-((4-(4-氯-3-(三氟甲基)苯氧基)苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜環丁烷[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮

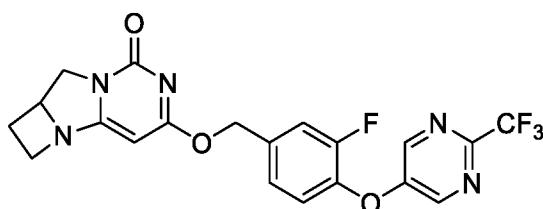


【0313】 合成路線：

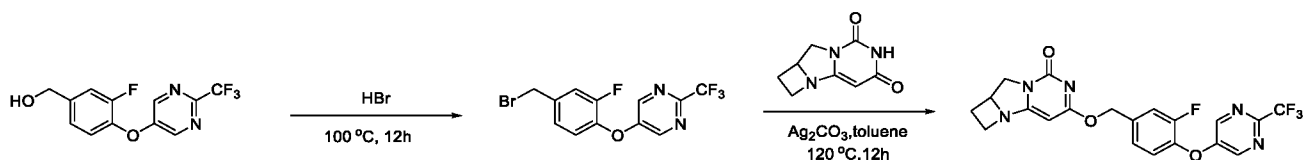


【0314】 LC-MS[M+H]⁺: 464.1。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.43 (s, 1H), 5.30 (q, *J* = 12.4 Hz, 2H), 4.83 (tt, *J* = 11.8, 5.9 Hz, 1H), 4.38 (dd, *J* = 17.0, 9.1 Hz, 1H), 4.09-3.93 (m, 2H), 3.63 (td, *J* = 9.6, 3.7 Hz, 1H), 2.89-2.72 (m, 1H), 2.46-2.37 (m, 1H)。

【0315】 實施例51 3-((3-氟-4-((2-(三氟甲基)咪啶-5-基)氧基)苄基)氧基-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜環丁烷[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]咪啶-1-酮



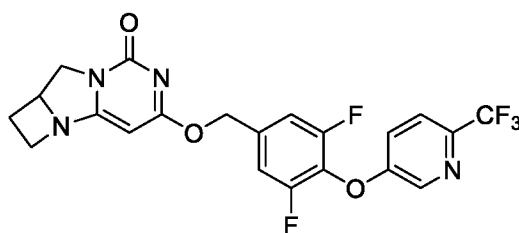
【0316】 合成路線：



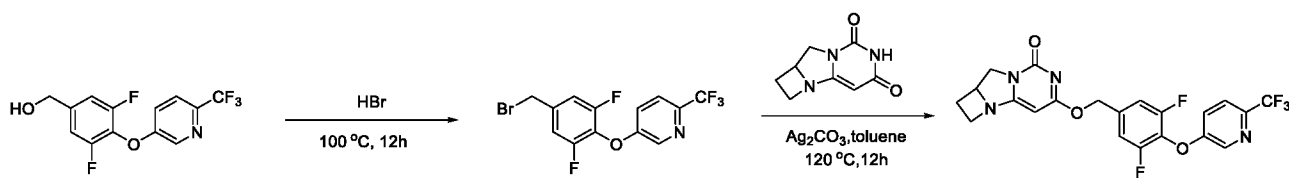
【0317】 LC-MS[M+H]⁺: 450.1。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.88 (s, 2H), 7.56 (dd, *J* = 11.6, 1.5 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.40-5.28 (m, 2H), 4.89-4.78 (m, 1H), 4.39 (dd, *J* = 16.9,

9.1 Hz, 1H), 4.07-3.93 (m, 2H), 3.65 (td, $J = 9.6, 3.8$ Hz, 1H), 2.80 (dt, $J = 19.1, 9.5$ Hz, 1H), 2.50-2.48 (m, 1H)。

【0318】 實施例52 3-((3,5-二氟-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜環丁烷[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮

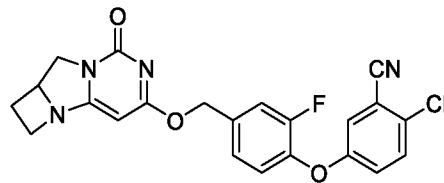


【0319】 合成路線：

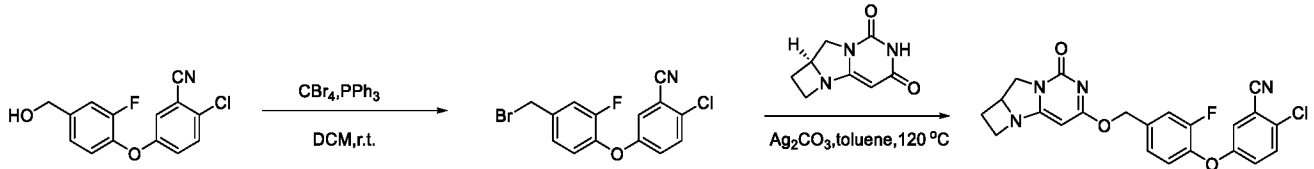


【0320】 LC-MS [M+H]⁺: 467.1。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.68 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 8.6, 2.7$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 5.50 (s, 1H), 5.40-5.27 (m, 2H), 4.91-4.75 (m, 1H), 4.40 (dd, $J = 16.9, 9.1$ Hz, 1H), 4.08-3.93 (m, 2H), 3.66 (td, $J = 9.5, 3.7$ Hz, 1H), 2.91-2.72 (m, 1H), 2.48-2.36 (m, 1H)。

【0321】 實施例53 2-氯-5-(2-氟-4-(((1-氧代-6,7,7a,8-四氫-1H-乙醯[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-3-基)氧基)甲基)苯氧基)苄腈

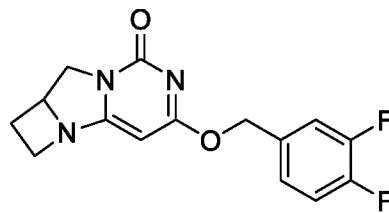


【0322】 合成路線：

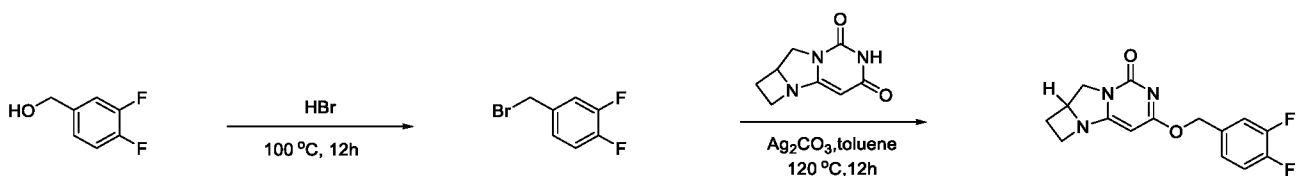


【0323】 LC-MS[M+H]⁺: 439.1。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.75-7.69 (m, 2H), 7.51 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 7.38-7.27 (m, 3H), 5.46 (s, 1H), 5.38-5.25 (m, 2H), 4.83 (qd, *J* = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 4.39 (dd, *J* = 16.9, 9.1 Hz, 1H), 4.06-3.93 (m, 2H), 3.64 (td, *J* = 9.5, 3.8 Hz, 1H), 2.90-2.73 (m, 1H), 2.48-2.42 (m, 1H)。

【0324】 實施例54 3-((3,4-二氟苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜環丁烷[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮



【0325】 合成路線：

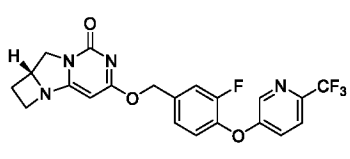
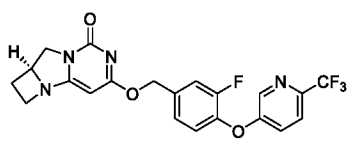
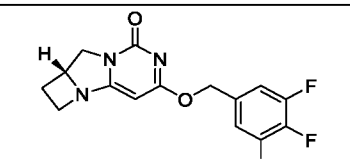
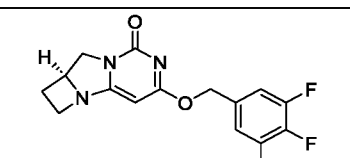
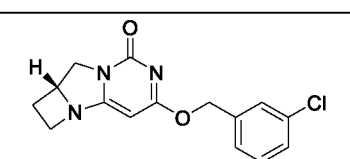
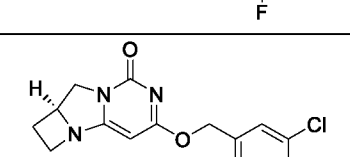
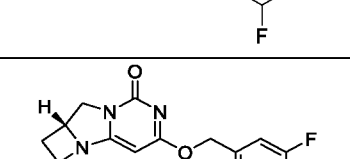


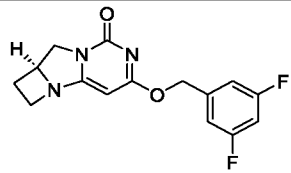
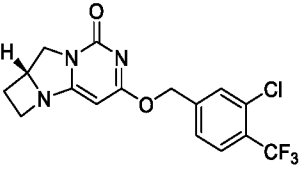
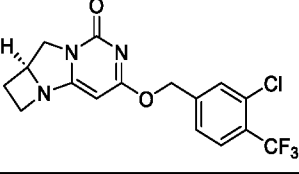
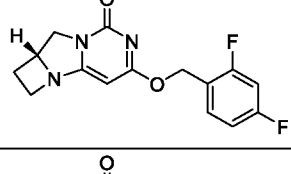
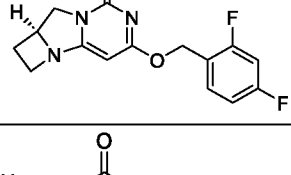
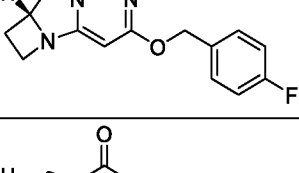
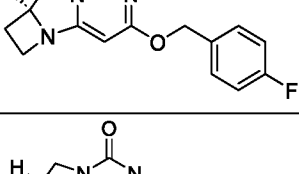
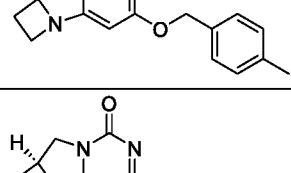
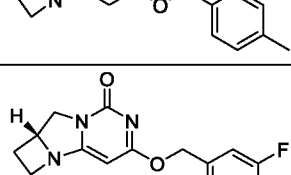
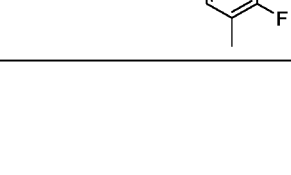
【0326】 LC-MS[M+H]⁺: 306.1。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.55-7.40 (m, 2H), 7.33-7.25 (m, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.33-5.21 (m, 2H), 4.83 (qd, *J* = 7.4, 4.6 Hz, 1H), 4.38 (dt,

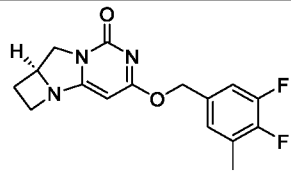
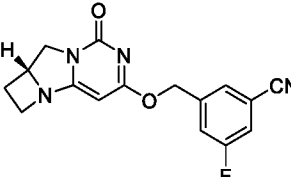
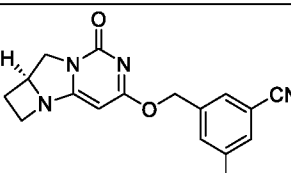
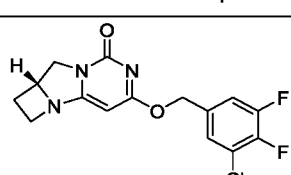
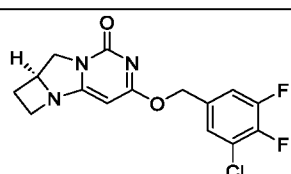
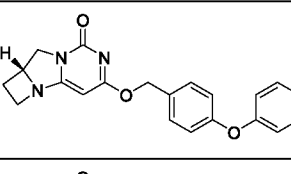
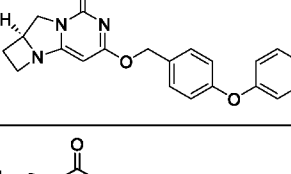
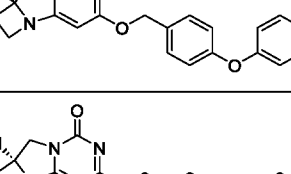
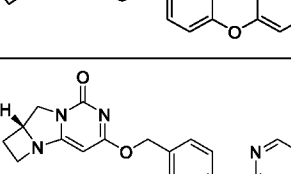
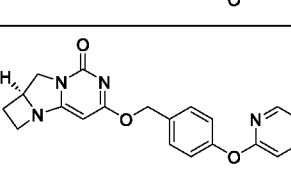
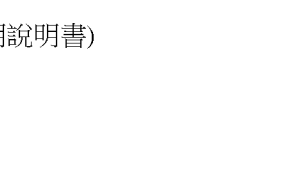
$J = 9.2, 7.7$ Hz, 1H), 4.06-3.94 (m, 2H), 3.64 (td, $J = 9.5, 3.8$ Hz, 1H), 2.87-2.72 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 1H)。

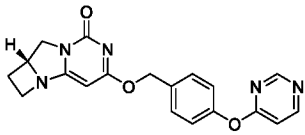
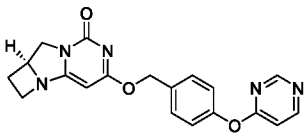
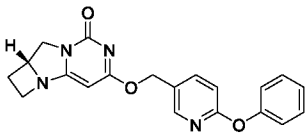
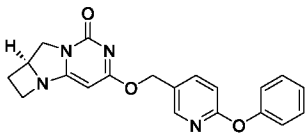
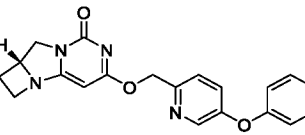
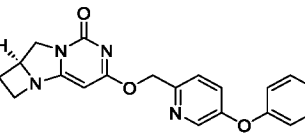
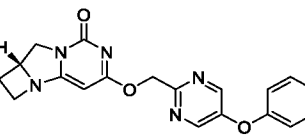
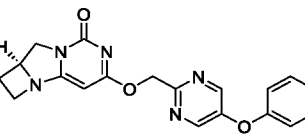
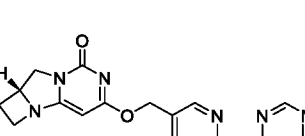
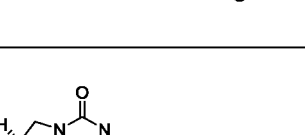
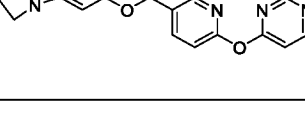
【0327】實施例1-54的對掌異構體的合成路線參考其消旋體的製

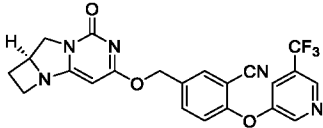
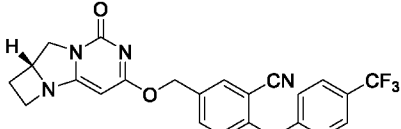
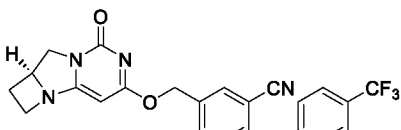
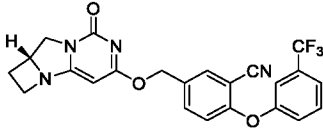
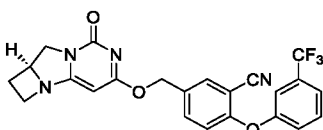
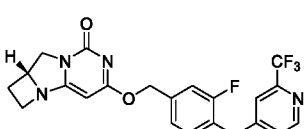
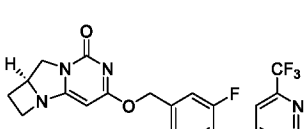
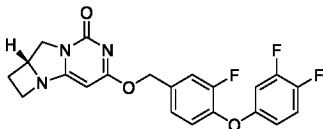
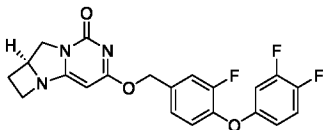
備，具體如下表所示：

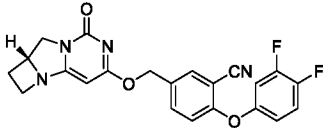
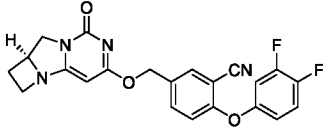
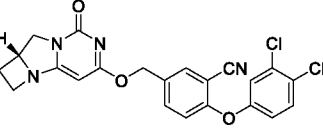
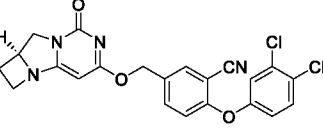
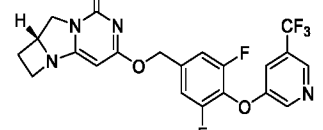
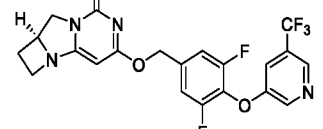
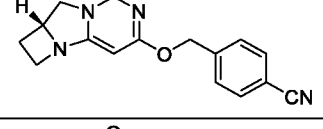
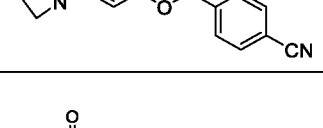
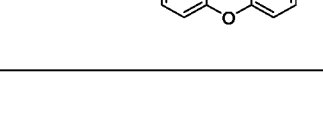
實施例編號	化合物名稱	化合物結構	LC-MS [M+H] ⁺
1-R	(R)-3-((3-氟-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		449.1
1-S	(S)-3-((3-氟-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		449.1
2-R	(R)-3-((3,4,5-三氟苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		324.1
2-S	(S)-3-((3,4,5-三氟苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		324.1
3-R	(R)-3-((3-氯-5-氟苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		322.1
3-S	(S)-3-((3-氯-5-氟苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		322.1
4-R	(R)-3-((3,5-二氟苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		306.1

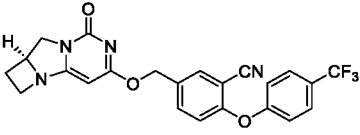
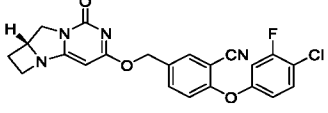
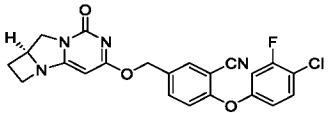
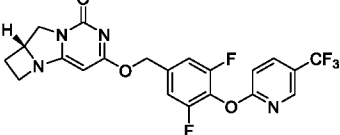
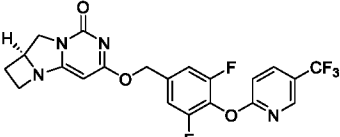
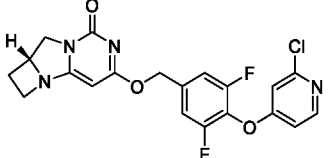
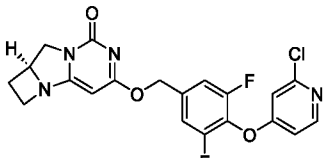
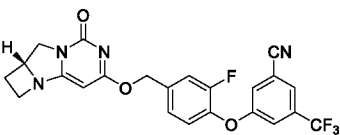
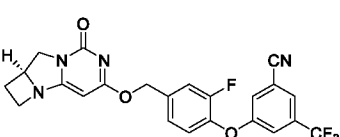
4-S	(S)-3-((3,5-二氟苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		306.1
5-R	(R)-3-((3-氯-4-(三氟甲基)苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		372.1
5-S	(S)-3-((3-氯-4-(三氟甲基)苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		372.1
6-R	(R)-3-((2,4-二氟苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		306.1
6-S	(S)-3-((2,4-二氟苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		306.1
7-R	(R)-3-((4-氟苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-乙醯[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		288.1
7-S	(S)-3-((4-氟苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-乙醯[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		288.1
8-R	(R)-3-((4-甲基苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		284.1
8-S	(S)-3-((4-甲基苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		284.1
9-R	(R)-3-((3,4-二氟-5-甲基苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		320.1

9-S	(S)-3-((3,4-二氟-5-甲基苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		320.1
10-R	(R)-3-((3-氰基-5-氟苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		313.1
10-S	(S)-3-((3-氰基-5-氟苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		313.1
11-R	(R)-3-((3,4-二氟-5-氯苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		340.1
11-S	(S)-3-((3,4-二氟-5-氯苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		340.1
12-R	(R)-3-((4-苯氧基苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-乙醯[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		362.1
12-S	(S)-3-((4-苯氧基苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-乙醯[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		362.1
13-R	(R)-3-((4-(吡啶-4-基氧基)苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		363.1
13-S	(S)-3-((4-(吡啶-4-基氧基)苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		363.1
14-R	(R)-3-((4-(吡啶-2-基氧基)苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		363.1
14-S	(S)-3-((4-(吡啶-2-基氧基)苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		363.1

15-R	(R)-3-((4-(嘧啶-4-基氧基)苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		364.1
15-S	(S)-3-((4-(嘧啶-4-基氧基)苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		364.1
16-R	(R)-3-((6-苯氧基吡啶-3-基)甲氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		363.1
16-S	(S)-3-((6-苯氧基吡啶-3-基)甲氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		363.1
17-R	(R)-3-((5-苯氧基吡啶-2-基)甲氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		363.1
17-S	(S)-3-((5-苯氧基吡啶-2-基)甲氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		363.1
18-R	(R)-3-((5-苯氧基嘧啶-2-基)甲氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		364.1
18-S	(S)-3-((5-苯氧基嘧啶-2-基)甲氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		364.1
19-R	(R)-3-((6-(嘧啶-4-基氧基)吡啶-3-基)甲氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		365.1
19-S	(S)-3-((6-(嘧啶-4-基氧基)吡啶-3-基)甲氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		365.1
20-R	(R)-5-(((1-氧代-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜環丁烷[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-3-基)氧基)甲基)-2-((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧化基)苄腈		456.1

20-S	(S)-5-(((1-氧代-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜環丁烷[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-3-基)氧基)甲基)-2-((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧化基)苄腈		456.1
21-R	(R)-5-(((1-氧代-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜環丁烷[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-3-基)氧基)甲基)-2-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧)苄腈		456.1
21-S	(S)-5-(((1-氧代-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜環丁烷[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-3-基)氧基)甲基)-2-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧)苄腈		456.1
22-R	(R)-5-(((1-氧代-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-3-基)氧基)甲基)-2-(3-(三氟甲基)苯氧基)苄腈		455.1
22-S	(S)-5-(((1-氧代-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-3-基)氧基)甲基)-2-(3-(三氟甲基)苯氧基)苄腈		455.1
23-R	(R)-3-((3-氟-4-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		449.1
23-S	(S)-3-((3-氟-4-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		449.1
24-R	(R)-3-((4-(3,4-二氟苯氧基)-3-氟苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		416.1
24-S	(S)-3-((4-(3,4-二氟苯氧基)-3-氟苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		416.1

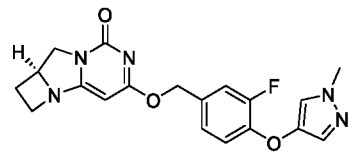
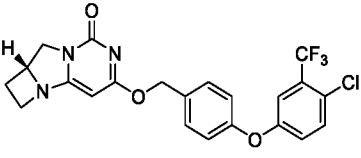
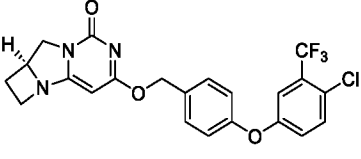
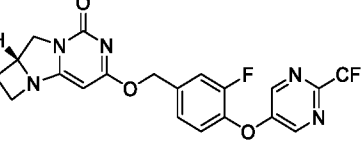
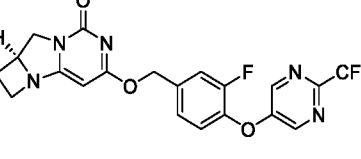
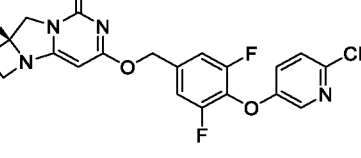
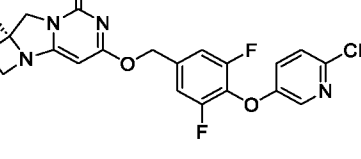
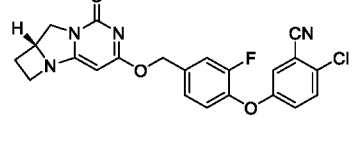
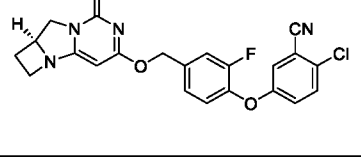
25-R	(R)-2-(3,4-二氟苯氧基)-5-(((1-氧代-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜環丁烷[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-3-基)氧基)甲基)苄腈		423.1
25-S	(S)-2-(3,4-二氟苯氧基)-5-(((1-氧代-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜環丁烷[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-3-基)氧基)甲基)苄腈		423.1
26-R	(R)-2-氯-4-(2-氰基-4-(((1-氧代-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜環丁烷[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-3-基)氧基)甲基)苯氧基)苄腈		446.1
26-S	(S)-2-氯-4-(2-氰基-4-(((1-氧代-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜環丁烷[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-3-基)氧基)甲基)苯氧基)苄腈		446.1
27-R	(R)-3-((3,5-二氟-4-((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		467.1
27-S	(S)-3-((3,5-二氟-4-((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		467.1
28-R	(R)-3-((4-氰基苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		295.1
28-S	(S)-3-((4-氰基苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		295.1
29-R	(R)-5-(((1-氧代-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜環丁烷[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-3-基)氧基)甲基)-2-(4-(三氟甲基)苯氧基)苄腈		455.1

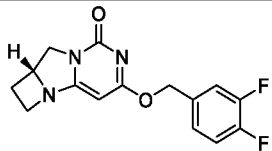
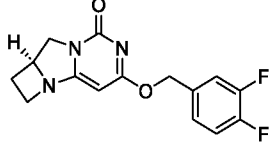
29-S	(S)-5-(((1-氧代-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜環丁烷[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-3-基)氧基)甲基)-2-(4-(三氟甲基)苯氧基)苄腈		455.1
30-R	(R)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)-5-((1-氧代-6,7,7a,8-四氫-1H-乙醯[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-3-基)氧基)甲基)苄腈		439.1
30-S	(S)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)-5-((1-氧代-6,7,7a,8-四氫-1H-乙醯[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-3-基)氧基)甲基)苄腈		439.1
31-R	(R)-3-((3,5-二氟-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		467.1
31-S	(S)-3-((3,5-二氟-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		467.1
32-R	(R)-3-((4-((2-氯吡啶-4-基)氧基)-3,5-二氟苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		433.1
32-S	(S)-3-((4-((2-氯吡啶-4-基)氧基)-3,5-二氟苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		433.1
33-R	(R)-3-(2-氟-4-(((1-氧代-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜環丁烷[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-3-基)氧基)甲基)苯氧基)-5-(三氟甲基)苄腈		473.1
33-S	(S)-3-(2-氟-4-(((1-氧代-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜環丁烷[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-3-基)氧基)甲基)苯氧基)-5-(三氟甲基)苄腈		473.1

35-R	(R)-3-((3-氟-4-((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		449.1
35-S	(S)-3-((3-氟-4-((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		449.1
37-R	(R)-3-((4-(3,4-二氟苯氧基)-3,5-二氟苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		434.1
37-S	(S)-3-((4-(3,4-二氟苯氧基)-3,5-二氟苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		434.1
38-R	(R)-3-((6-(4-氯-3-(三氟甲基)苯氧基)-5-氟吡啶-3-基)甲氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		483.1
38-S	(S)-3-((6-(4-氯-3-(三氟甲基)苯氧基)-5-氟吡啶-3-基)甲氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		483.1
39-R	(R)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯氧基)-5-(((1-氧代-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜環丁烷[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-3-基)氧基)甲基)苄腈		489.1
39-S	(S)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯氧基)-5-(((1-氧代-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜環丁烷[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-3-基)氧基)甲基)苄腈		489.1
40-R	(R)-3-((3,5-二氟-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		466.1

40-S	(S)-3-((3,5-二氟-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		466.1
41-R	(R)-3-((6-(4-氟-3-(三氟甲基)苯氧基)吡啶-3-基)甲氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		449.1
41-S	(S)-3-((6-(4-氟-3-(三氟甲基)苯氧基)吡啶-3-基)甲氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		449.1
42-R	(R)-2-(3,5-二氟苯氧基)-5-(((1-氧代-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜環丁烷[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-3-基)氧基)甲基)苄腈		423.1
42-S	(S)-2-(3,5-二氟苯氧基)-5-(((1-氧代-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜環丁烷[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-3-基)氧基)甲基)苄腈		423.1
43-R	(R)-3-((3,5-二氟-4-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)氧基)苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		468.1
43-S	(S)-3-((3,5-二氟-4-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)氧基)苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		468.1
44-R	(R)-3-((3,5-二氟-4-((2-甲基嘧啶-5-基)氧基)苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		414.1
44-S	(S)-3-((3,5-二氟-4-((2-甲基嘧啶-5-基)氧基)苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		414.1

45-R	(R)-3-((3,5-二氟-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氧基)苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		402.1
45-S	(S)-3-((3,5-二氟-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氧基)苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		402.1
46-R	(R)-3-((4-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氧基)-3,5-二氟苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		416.2
46-S	(S)-3-((4-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氧基)-3,5-二氟苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		416.2
47-R	(R)-3-((4-((1-異丙基-1H-吡唑-4-基)氧基)-3,5-二氟苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		430.2
47-S	(S)-3-((4-((1-異丙基-1H-吡唑-4-基)氧基)-3,5-二氟苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		430.2
48-R	(R)-3-((4-((1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)氧基)-3,5-二氟苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		456.1
48-S	(S)-3-((4-((1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)氧基)-3,5-二氟苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		456.1
49-R	(R)-3-((3-氟-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氧基)苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		384.1

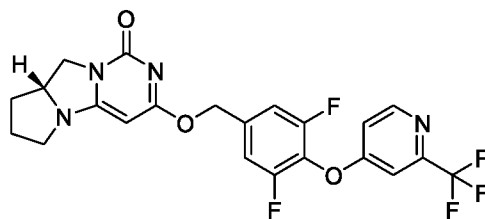
49-S	(S)-3-((3-氟-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氧基)苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		384.1
50-R	(R)-3-((4-(4-氯-3-(三氟甲基)苯氧基)苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜環丁烷[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		464.1
50-S	(S)-3-((4-(4-氯-3-(三氟甲基)苯氧基)苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜環丁烷[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		464.1
51-R	(R)-3-((3-氟-4-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)氧基)苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜環丁烷[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		450.1
51-S	(S)-3-((3-氟-4-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)氧基)苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜環丁烷[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		450.1
52-R	(R)-3-((3,5-二氟-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜環丁烷[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		467.1
52-S	(S)-3-((3,5-二氟-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)苄基)氧基)-6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜環丁烷[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		467.1
53-R	(R)-2-氯-5-(2-氟-4-(((1-氧代-6,7,7a,8-四氫-1H-乙醯[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-3-基)氧基)甲基)苯氧基)苄腈		439.1
53-S	(S)-2-氯-5-(2-氟-4-(((1-氧代-6,7,7a,8-四氫-1H-乙醯[1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-3-基)氧基)甲基)苯氧基)苄腈		439.1

54-R	(R)-3-((3,4-二氟苄基)氧基)- 6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜環丁烷 [1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		306.1
54-S	(S)-3-((3,4-二氟苄基)氧基)- 6,7,7a,8-四氫-1H-氮雜環丁烷 [1',2':3,4]咪唑并[1,2-c]嘧啶-1-酮		306.1

【0328】 生物學測試評價

【0329】 以下結合測試例進一步描述解釋本發明，但這些實施例並非意味著限制本發明的範圍。本發明的化合物是Lp-PLA2抑制劑，因此可用於治療與Lp-PLA2活性相關的疾病或病症。本發明化合物的生物活性可以通過使用任何合適的測定法、以及組織和體內模型，包括本文所述的測定，來確定作為Lp-PLA2抑制劑的化合物的活性。每個被測試的實例化合物的生物活性數據要麼在至少一個實驗中報告，要麼在多個實驗中報告。此處描述的數據可能具有合理的變化，具體取決於進行實驗的人使用的特定條件和程序。

【0330】 本發明下述對比例1的化學結構如下所示，參照國際專利申請WO2016011931A1實施例E67的方法進行製備，



【0331】 測試例1 本發明化合物對人血漿Lp-PLA2抑制活性測定

【0332】 文獻報導開曼化學市售的2-Thio-PAF是PAF水解酶

(PAF-AH) 的底物。它被PAF-AH裂解後，在sn-2位置釋放的游離硫醇可以和7-二乙胺基-3-(4'-馬來醯亞胺基苯基)-4-甲基香豆素 (CPM) 反應，導致螢光增加。因此，Lp-PLA2抑制劑可防止這種裂解，並且不會觀察到螢光增加。本實驗人血漿測定採用與上述重組人Lp-PLA2測定中所述的PAF的硫酯類似物相同。

【0333】 1.1 實驗試劑、耗材與儀器：

試劑/耗材/儀器名稱	品牌	貨號
HBSS	Gibco	14175103
HEPES	Gibco	15630080
CHAPS	sigma	220201
NaCl	General-ReaGent	7647-14-5
NaOH	General-ReaGent	1310-73-2
2-thio-PAF	Cayman	60945
NEM	thermo	23030
CPM	Invitrogen	D346
三氟乙酸(TFA)	adamas	01162227
DMSO	Sigma	D8418
96 孔細胞培養板	碧雲天	FCP966-80pcs
96 孔板	碧雲天	FPT019
Envision	PerkinElmer	2105
搖板機	ThermoScientific	88882006

【0334】 1.2 試驗方法：

(1) Thio-PAF測定作為淬滅的75 μ L測定進行。先在96孔微量板上在純DMSO 中製備化合物的1:4 (體積) 系列稀釋液來準備化

合物源板。

(2) 通過Rainin 多道移液器將化合物源板上的1 μL 待測化合物轉移入預先解凍的40 μL 混合人血漿的96孔微量板中，所述解凍血漿在室溫下進行，2000 rpm離心10分鐘。板在酶標板振盪器振盪2分鐘混勻。

(3) 室溫下30分鐘的預孵育後，通過Rainin多道移液器依次將10 μL 的底物溶液添加到上述96孔微量板中，所述底物溶液含有由50 mM HEPES，150 mM NaCl、1 mM CHAPS、pH 7.4組成的測定緩衝液中的2.5 mM 2-thio-PAF（來自乙醇母液）、32 μM CPM（來自DMSO母液）和3.2 mM N-乙基馬來醯亞胺（每次實驗在DMSO中新製備）。加完後立刻震盪2分鐘，底物反應時間總共4分鐘，反應結束後用25 μL 的5%三氟乙酸水溶液淬滅反應。板離心1分鐘1000 rpm。

(4) 酶標儀讀取FLINT 信號 (FLINT380/480)。

(5) 使用GraphPad Prism 8.0和Excel進行 IC_{50} 資料、曲線和QC分析。

【0335】 1.3 實驗結果：

【0336】 通過以上方案得出本發明的化合物對人血漿Lp-PLA2抑制活性 IC_{50} 具體結果如表1所示。

【0337】 表1 本發明化合物對人血漿Lp-PLA2抑制活性結果

實施例編號	IC ₅₀ (nM)
1	3.9
7	68.7
8	2426
12	2086
16	2744
21	200
22	4.6
23	4.3
24	12.7
28	892.1
34	5.2
34-S	52.3
34-R	3.3
36	35.8
36-S	96.4
36-R	15.9
38	56.3
39	3.9
41	291.8
44	25.6
45	202.8
50	12.6
51	21.2
52	4.3
53	107
54	30.3
對比例 1	16.4

【0338】 1.4 實驗結論：

【0339】 體外實驗結果表明，本發明化合物對人血漿Lp-PLA2抑制活性IC₅₀值均小於300 nM，優選地，實施例1、22、23、24、34、34-R、36、36-R、39、44、50、51、62、53和54對人血漿Lp-PLA2抑制活性IC₅₀值均小於50 nM，更優選地，實施例1、22、23、34、34-R、39和52人血漿Lp-PLA2抑制活性IC₅₀值均小於10 nM，提示本發明化合物對Lp-PLA2具有良好的抑制活性。

【0340】 測試例2 本發明化合物的肝微粒體穩定性實驗**【0341】 2.1 實驗目的**

【0342】 評價本發明化合物在SD大鼠、比格犬、食蟹猴和人肝微粒體中的一相代謝穩定性。

【0343】 2.2 實驗材料**【0344】 2.2.1 實驗主要試劑**

試劑	供應商	型號
SD 大鼠肝微粒體	瑞德	JYYJ
比格犬	瑞德	DMXD
食蟹猴	瑞德	LSRL
人肝微粒體	康寧	38285
β-NADP	Sigma	SLBZ0419
G6P	上海源葉	Y10A11C111059
G6PDH	上海源葉	L29A11Y112239
MgCl ₂	上海泰坦	P1712091

KH_2PO_4	上海泰坦	P1722836
$\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	上海泰坦	P1722886
辜酮	上海泰坦	G157843

【0345】 2.2.2 實驗儀器

名稱	供應商	型號
液相	SCIEX	Exion LC tm
質譜	SCIEX	Qtrap 5500+
離心機	Thermo Fisher	75009915
搖板機	Thermo Scientific	88882006

【0346】 2.3 實驗方法

(1) 緩衝液的配製：用4000 mL的超純水溶解73.21 g 三水磷酸氫二鉀和10.78 g 磷酸二氫鉀。使用10% 磷酸或者1 M 氫氧化鉀調整溶液pH值在 7.40 ± 0.10 之間，其終濃度為100 mM。

(2) 溶液配製及稀釋：採用二甲基亞砷（DMSO）配製濃度為10 mM的待測化合物儲備液，儲存於4°C，使用時用純乙腈稀釋到100 μM 的工作液濃度。採用DMSO配製濃度為10 mM的對照化合物辜酮儲備液，儲存於-20°C。使用時用純乙腈稀釋到400 μM 的工作液濃度。

(3) 終止溶液的配製：終止液用含有內標（特非那定）的乙腈溶液。配製好的終止液儲存於2-8°C 冰箱。

(4) 肝微粒體溶液的配製：用100 mM 磷酸鉀鹽緩衝液將各種屬

(SD大鼠、比格犬、食蟹猴和人)的肝微粒體稀釋成 $20\times$ 的工作液。在反應體系中肝微粒體的終濃度為 0.5 mg/mL 。

(5)還原型煙醯胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)再生體系的配製：稱取適量的煙醯胺腺嘌呤磷酸二核苷酸(NADP)、葡糖糖-6-磷酸(G6P)、氯化鎂(MgCl_2)和6-磷酸葡萄糖脫氫酶(G6PDH)，分別配製成濃度為 65.33 mM 、 330 mM 、 300 mM 和 250 Units/mL 的儲備液。在適量的緩衝液中，加入上述四種儲備液，輕輕地上下顛倒混合均勻。在NADPH再生體系中終濃度分別為： 2.65 mM NADP、 10.2 mM G6P、 6.12 mM MgCl_2 和 2.45 Units/mL G6PDH。

(6)孵育過程：孵育在96孔板中完成。準備若干塊孵育板，分別命名為T0、T5、T10、T20、T40、T60和NCF60。前6塊板對應反應時間點分別為0、5、10、20、40和60分鐘。NCF60板中用磷酸鉀鹽緩衝液代替NADPH再生體系溶液進行孵育60分鐘。所有條件樣品為三個平行。

分別在T0、T5、T10、T20、T40、T60和NCF60板上添加 $2\text{ }\mu\text{L}$ 待測化合物或對照化合物和 $100\text{ }\mu\text{L}$ 微粒體工作液(含 1 mg/mL 肝微粒體蛋白)，在Blank 60板中只添加微粒體工作液，然後將上述孵育板放置於 37°C 水浴鍋中預孵育大約10分鐘。

預孵育結束後，除NCF60板和T0板外，每個樣品孔內添加98

μL NADPH 再生體系工作液以啟動反應，在 NCF60 板上每孔添加 98 μL 磷酸鉀鹽緩衝液。因此，對於含供試品或對照品工作液的樣品孔，TC和Testosterone的反應終濃度分別為1 μM 和4 μM ，肝微粒體的濃度為0.5 mg/mL，DMSO 和乙腈在反應體系中的終濃度分別為 0.01% (v/v) 和 0.99% (v/v)。

孵育適當時間（如 5、10、20、40 和 60 分鐘）後，分別在每個待測化合物樣品和對照化合物樣品孔中加入 600 μL 的終止液（含 100 ng/mL Tolbutamide 的 乙腈溶液）以終止反應。

T0 板樣品先加入終止液後再添加 NADPH 再生體系工作液。所有樣品板搖勻並在 4000 轉離心 20 分鐘，然後每個待測化合物樣品和對照化合物樣品孔取 50 μL 上清液稀釋到 150 μL 純水中搖勻後用於 LC-MS/MS 分析。採用軟體 Analyst 7.1 (Sciex, Framingham, Massachusetts, USA) 進行數據處理。

【0347】 2.4 實驗結果：本發明化合物的體外肝微粒體穩定性試驗結果如表2所示。

【0348】 表2 體外肝微粒體穩定性試驗結果

樣品編號	肝微粒體 種屬	$T_{1/2}$ (min)	$CL_{\text{int(liver)}}$ (mL/min/Kg)	$CL_{\text{(liver)}}$ (mL/min/Kg)	清除率 分類
實施例 34-R	人	>186.38	<6.69	<5.06	低
	食蟹猴	>186.38	<10.0	<8.2	低
	比格犬	>186.38	<10.7	<8.0	低

	SD 大鼠	>186.4	<13.4	<10.8	低
對比例 1	人	120.70	10.3	6.9	中
	食蟹猴	23.10	81.0	28.3	中
	比格犬	126.01	15.8	10.5	中
	SD 大鼠	86.96	28.7	18.9	中
Rilapladib	人	20.71	60.3	15.4	高
	食蟹猴	4.06	461.2	39.8	高
	比格犬	161.50	12.4	8.8	低
	SD 大鼠	>186.4	<13.4	<10.8	低

【0349】備註：清除率分類標準如下表所示：

肝微粒體種屬	清除率分類標準 $CL_{int(liver)}$ (mL/min/kg)		
	低	中	高
人	≤ 8.9	$8.9 < CL_{int(liver)} \leq 48.3$	> 48.3
食蟹猴	≤ 18.7	$18.7 < CL_{int(liver)} \leq 101.7$	> 101.7
比格犬	≤ 13.2	$13.2 < CL_{int(liver)} \leq 72.1$	> 72.1
SD 大鼠	≤ 23.7	$23.7 < CL_{int(liver)} \leq 128.8$	> 128.8

【0350】2.5 實驗結論

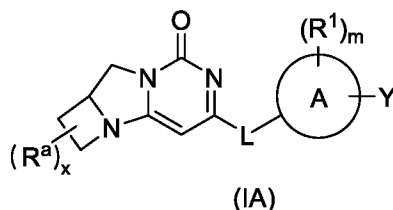
【0351】根據上述表2結果可知，本發明化合物在SD大鼠、比格犬、食蟹猴和人肝微粒體中均具有更低的清除速率，以及更長的半衰期，基於該系列化合物的藥效活性和藥理機制，較慢的代謝速率有利於化合物發揮藥效活性，因此在代謝穩定性方面，本發明化合物表現出更優異的效果。

【0352】惟以上所述者，僅為本發明的實施例而已，當不能以此

限定本發明實施的範圍，凡是依本發明申請專利範圍及專利說明書內容所作的簡單的等效變化與修飾，皆仍屬本發明專利涵蓋的範圍內。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種通式(IA)所示的化合物、其立體異構體、其藥學上可接受的鹽或其前藥：



其中：

L為 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{n1}-$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_{n1}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}-$ 或 $-\text{NR}_{aa}(\text{CH}_2)_{n1}-$ ；
(CH_2)_{n1}端與環A連接；

R_{aa} 為氫、氖、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氖代烷基或 C_{3-6} 環烷基；

$n1$ 為1-4的整數；

Y為H或 ；

環A和環B各自獨立地為 C_{6-14} 芳基或含1-4個選自N、O或S的雜原子的5-14元雜芳基；當Y不為H時，環A為至少二價基團；

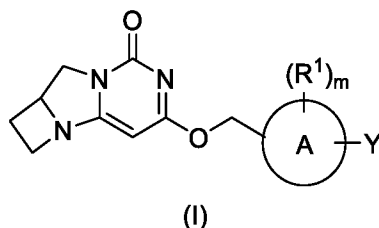
R^1 和 R^2 各自獨立地為氫、氖、鹵素、羥基、氰基、胺基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氖代烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷胺基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-\text{S}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 C_{3-6} 環烷基或 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_{3-6}$ 環烷基；

m 和 n 各自獨立地為0-6的整數；

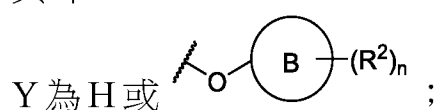
R^a 為氫、氖、鹵素、羥基、氰基、胺基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氖代烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷胺基或 C_{3-6} 環烷基；

x 為0-5的整數。

【請求項2】如請求項1所述的通式（IA）所示的化合物、其立體異構體、其藥學上可接受的鹽或其前藥，其中，通式（IA）進一步如通式（I）所示：



其中：



環A和環B各自獨立地為C₆₋₁₄芳基或含1-4個選自N、O或S的雜原子的5-14元雜芳基；

R¹和R²各自獨立地為氫、氘、鹵素、羥基、氰基、胺基、氧代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基或C₁₋₆烷胺基；

m和n各自獨立地為0、1、2、3或4。

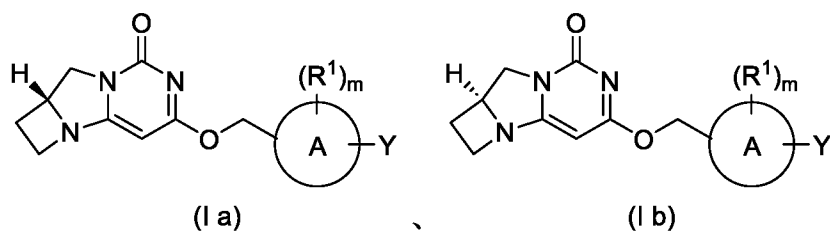
【請求項3】如請求項1或2所述的通式（IA）所示的化合物、其立體異構體、其藥學上可接受的鹽或其前藥，其中，其滿足如下條件中的一種或多種：

（1）環A和環B各自獨立地為C₆₋₁₀芳基或含1-3個選自N、O或S的雜原子的5-6元雜芳基；

（2）R¹和R²各自獨立地為氫、氘、鹵素、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基或C₁₋₆鹵代烷基；

（3）m和n各自獨立地為0、1、2或3；

（4）通式（I）所示的化合物為：



基團定義同請求項1或2。

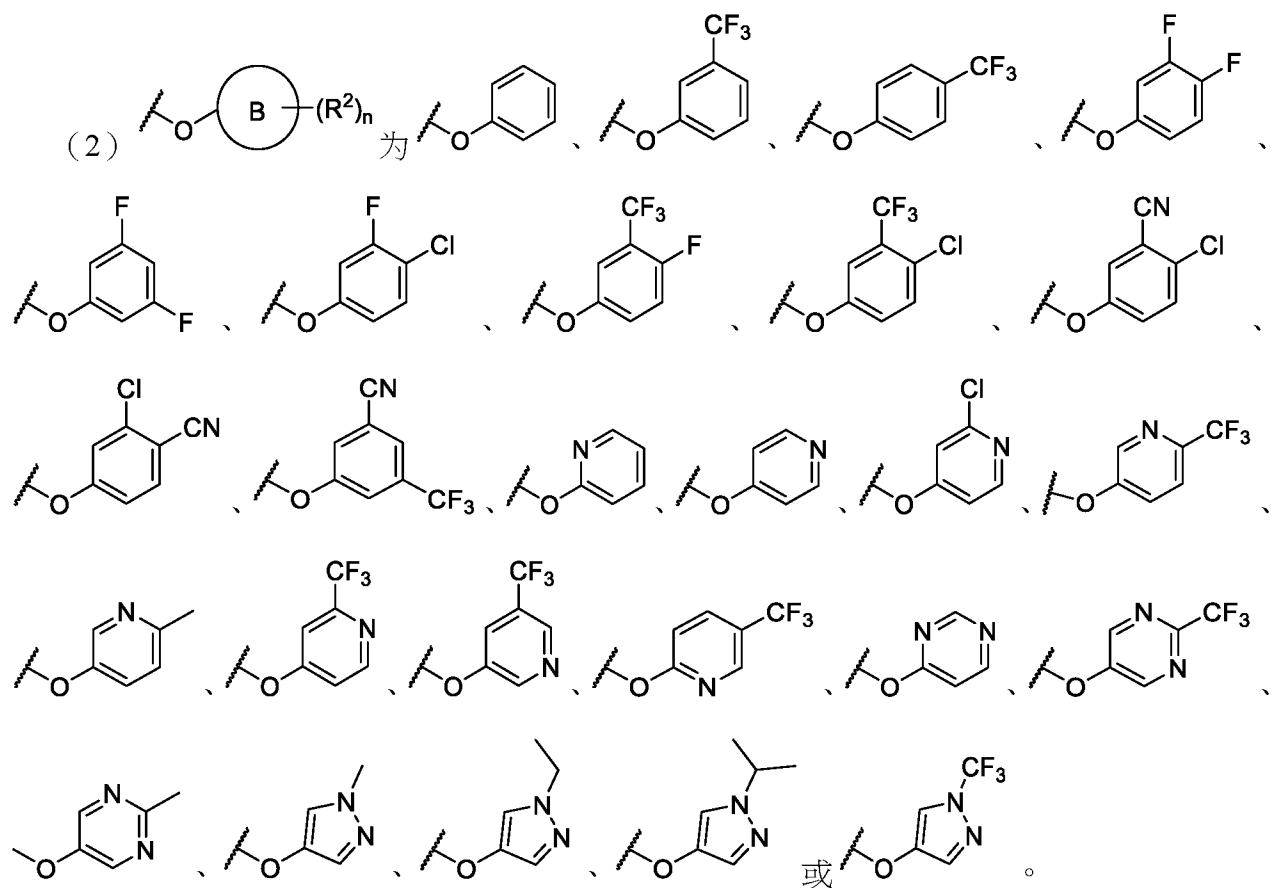
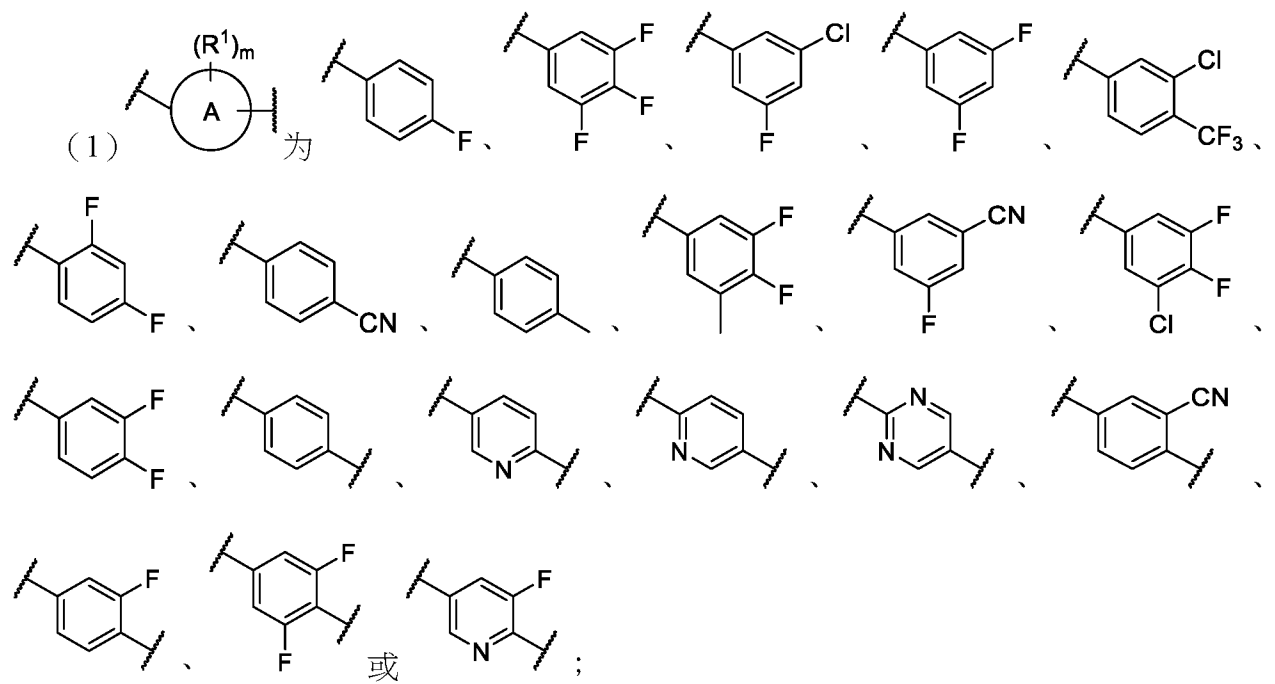
【請求項4】 如請求項1-3中任一項所述的通式 (IA) 所示的化合物、其立體異構體、其藥學上可接受的鹽或其前藥，其中，其滿足如下條件中的一種或多種：

(1) 環A和環B各自獨立地為苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基或吡嗪基；

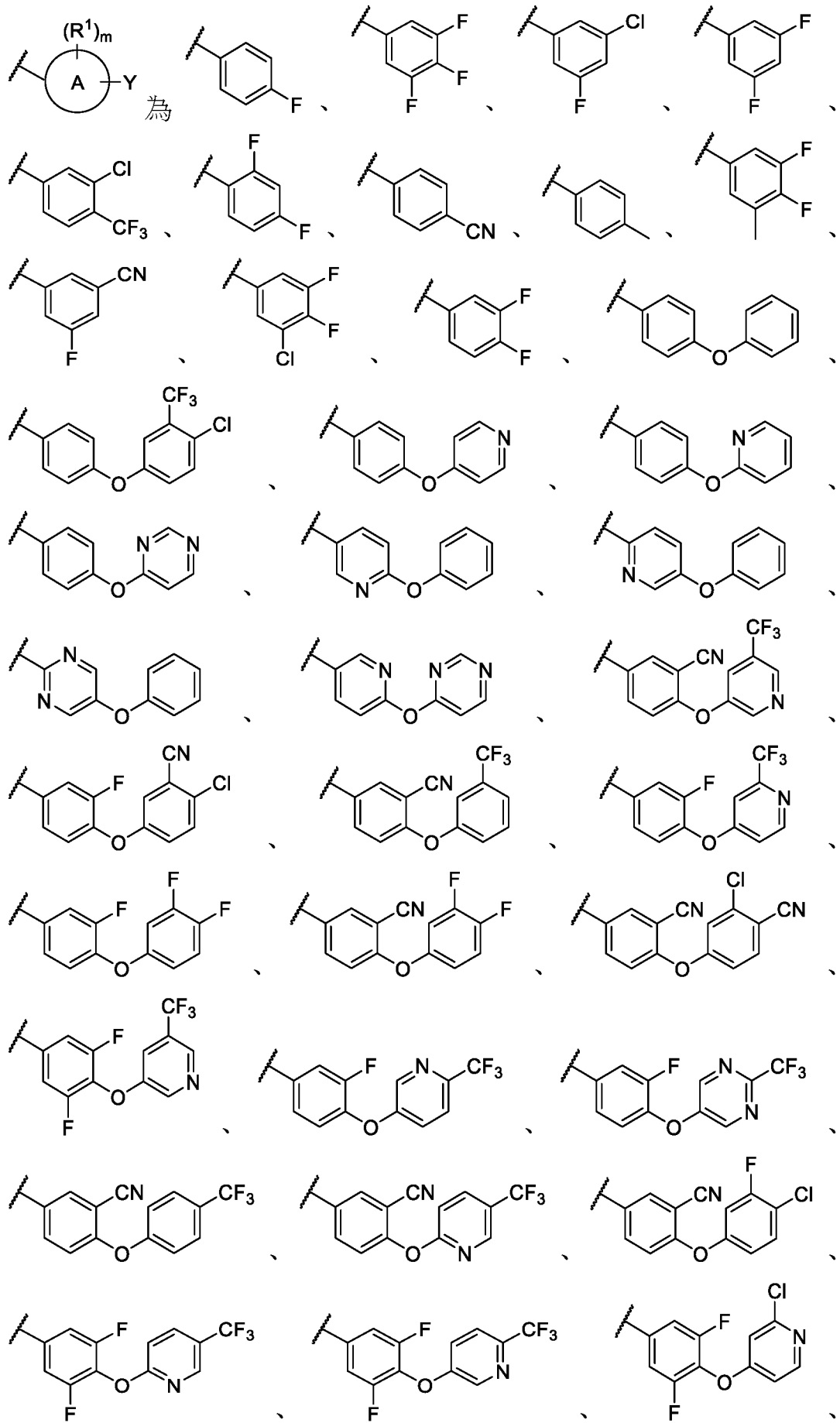
(2) R^1 和 R^2 各自獨立地為氫、氘、鹵素、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基或 C_{1-3} 鹵代烷基。

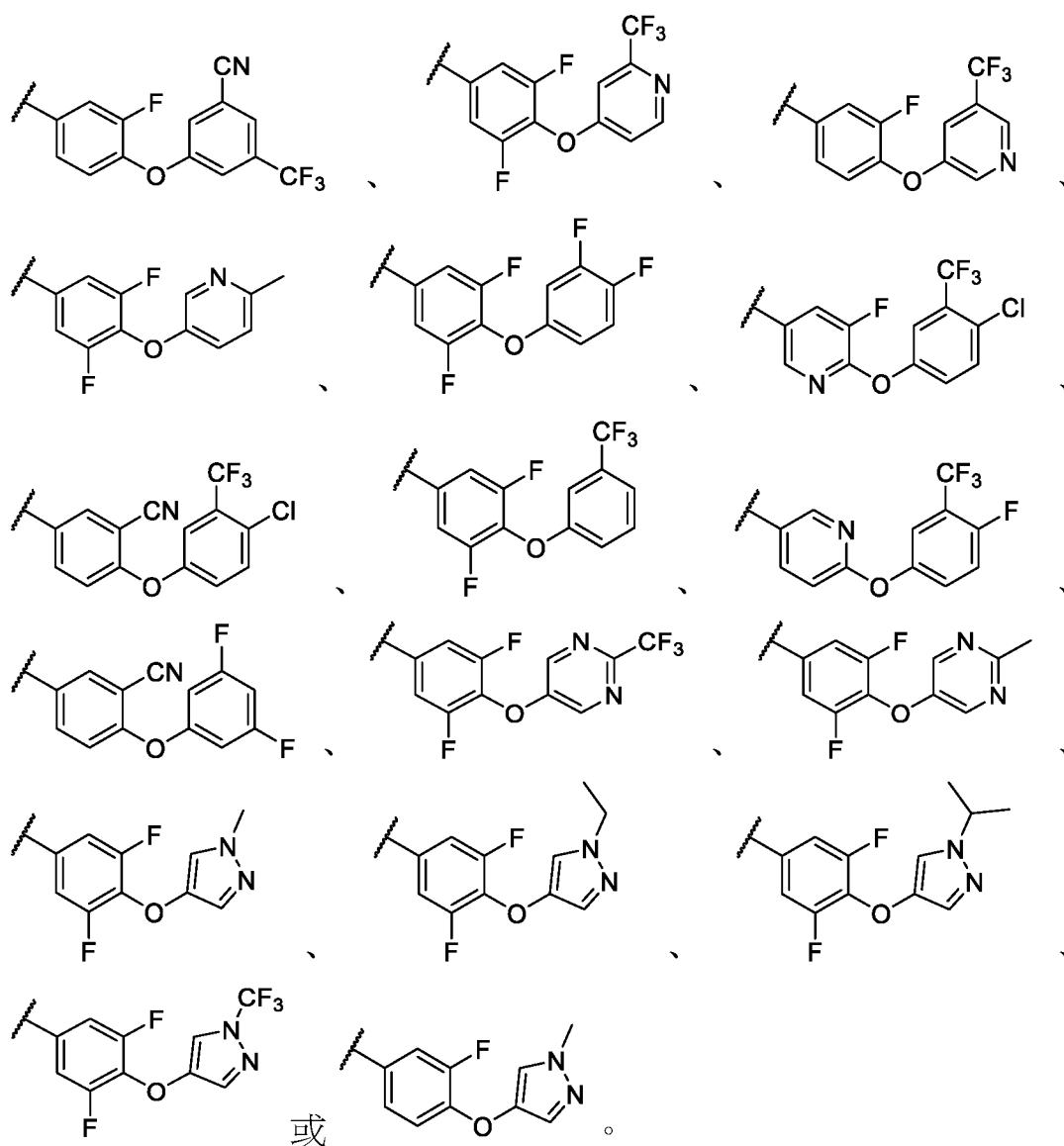
【請求項5】 如請求項1-4中任一項所述的通式 (IA) 所示的化合物、其立體異構體、其藥學上可接受的鹽或其前藥，其中，其滿足如下條件中的一種或多種：

(1) 環A和環B各自獨立地為 、、、

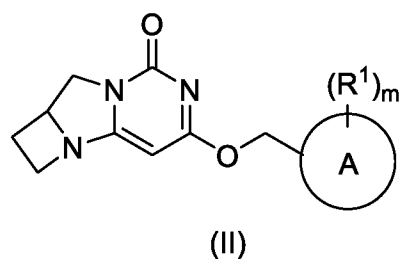


【請求項7】如請求項1-6中任一項所述的通式 (IA) 所示的化合物、其立體異構體、其藥學上可接受的鹽或其前藥，其中，





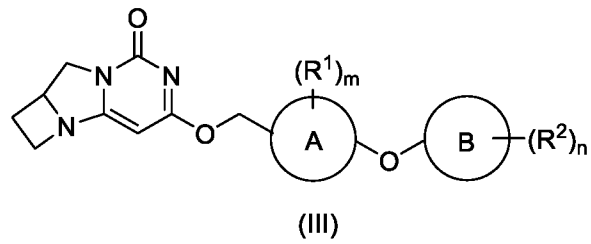
【請求項8】如請求項1所述的通式（IA）所示的化合物、其立體異構體、其藥學上可接受的鹽或其前藥，其中，通式（IA）進一步如通式（II）所示：



其中，環A、 R^1 和m定義同請求項1。

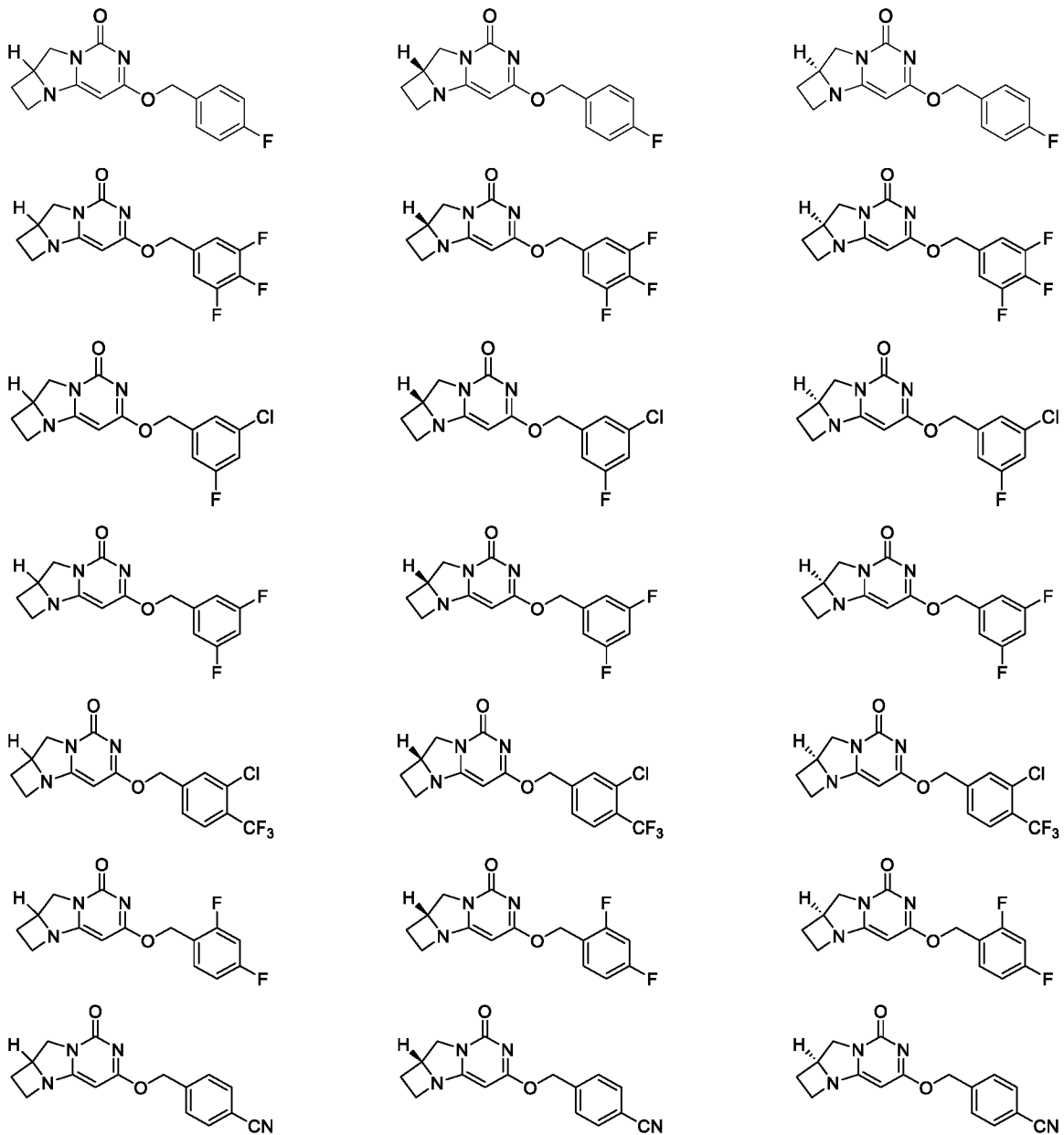
【請求項9】如請求項1所述的通式（IA）所示的化合物、其立體異構體、其藥學上可接受的鹽或其前藥，其特徵在於，通式（IA）

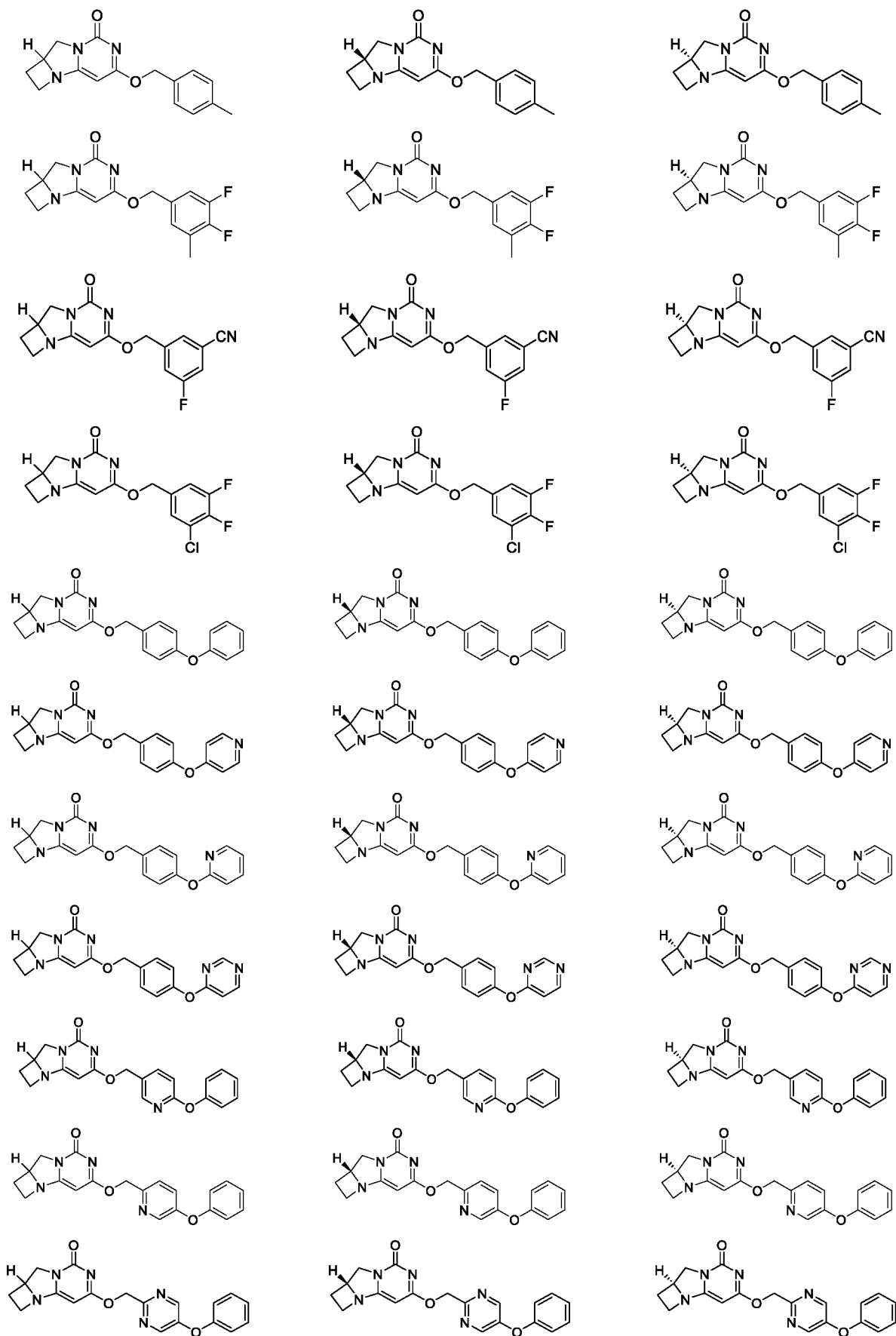
進一步如通式 (III) 所示：

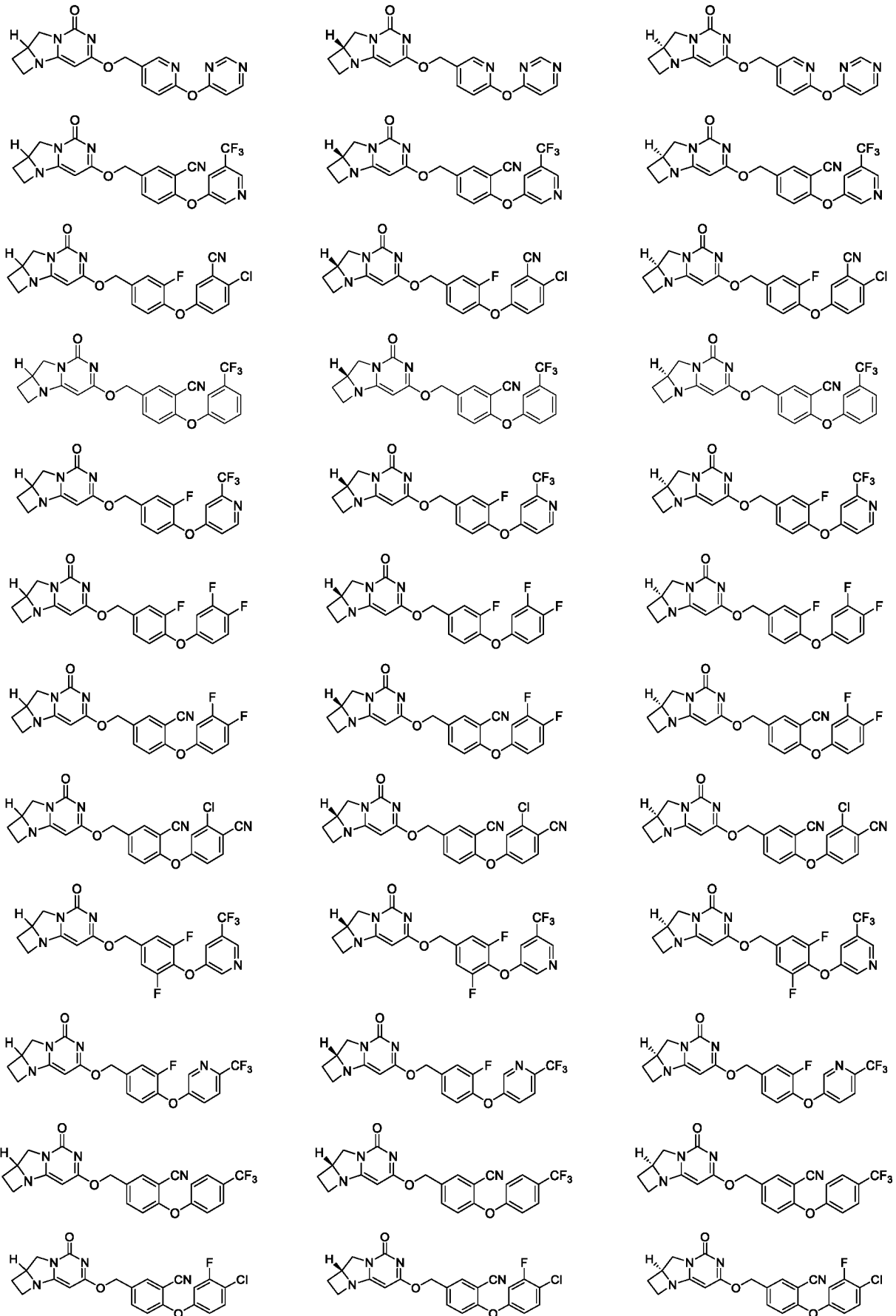


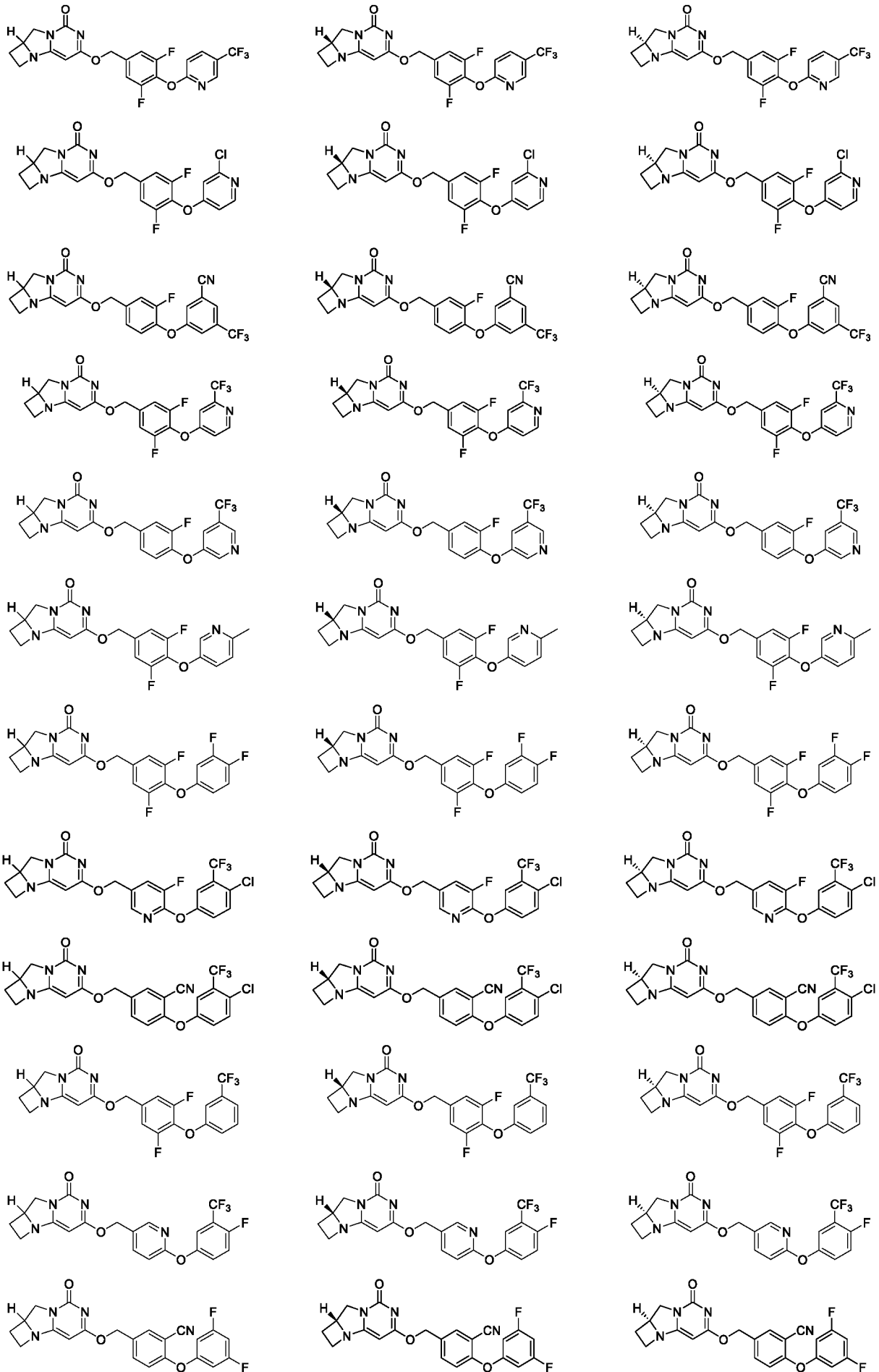
其中，環 A、B、 R^1 、 R^2 、m 和 n 定義同請求項 1。

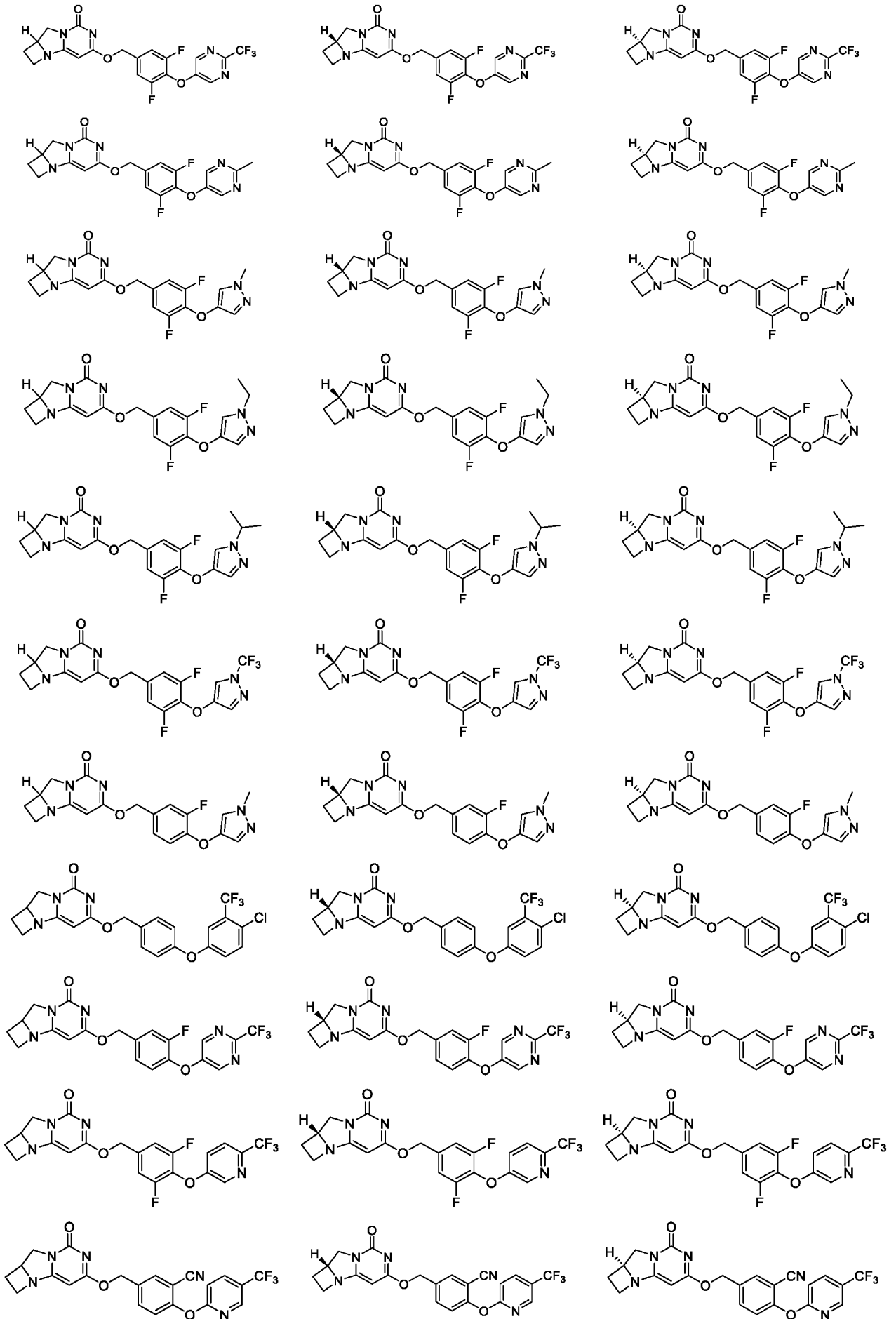
【請求項 10】如請求項 1-9 中任一項所述的通式 (IA) 所示的化合物、其藥學上可接受的鹽或其前藥，其中，選自如下化合物：

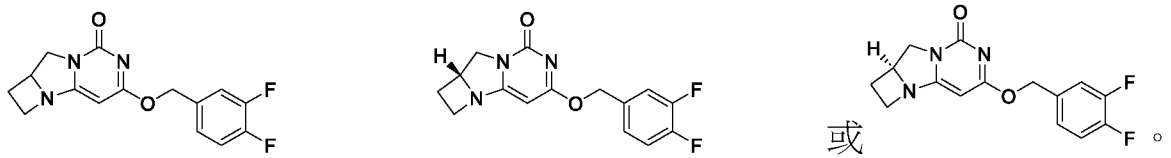




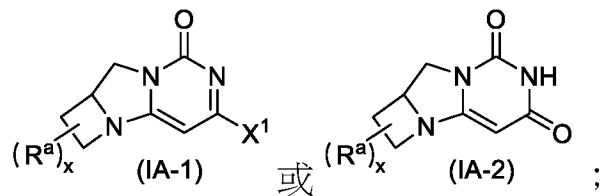






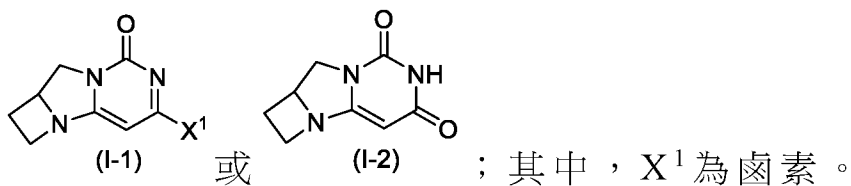


【請求項11】一種通式 (IA-1) 或 (IA-2) 所示的化合物、其立體異構體或其鹽：



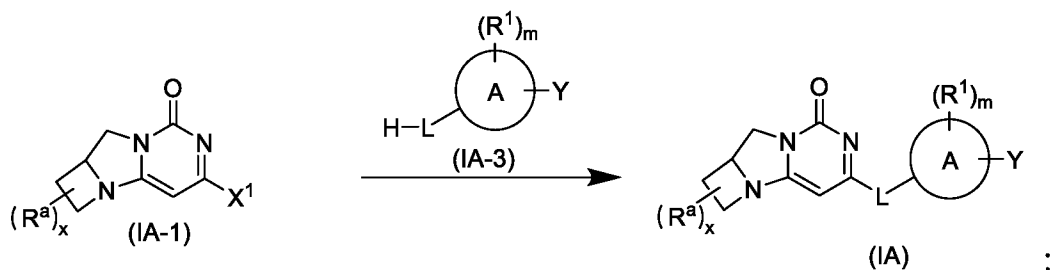
其中， X^1 為鹵素， R^a 和 x 如請求項 1 所述；

優選地，通式 (IA-1) 或 (IA-2) 進一步具有通式 (I-1) 或 (I-2) 所示的結構：



【請求項12】一種通式 (IA) 所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽的製備方法，其中，包括以下步驟：

溶劑中，通式 (IA-1) 所示的化合物與通式 (IA-3) 所示的化合物進行反應，即得通式 (IA) 所示的化合物；

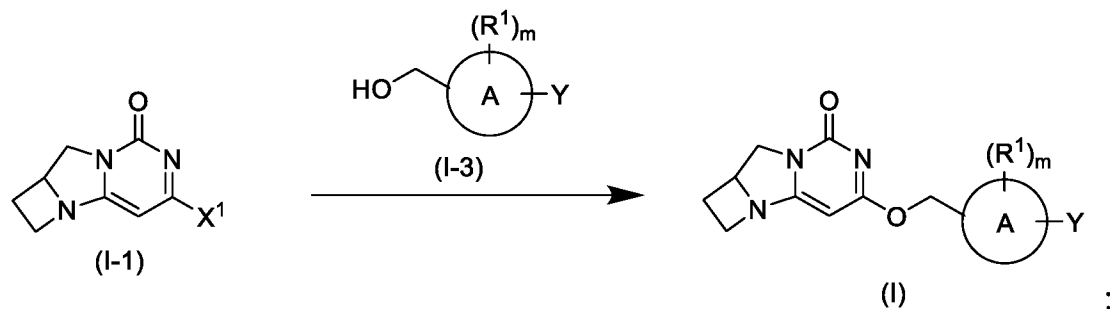


其中：

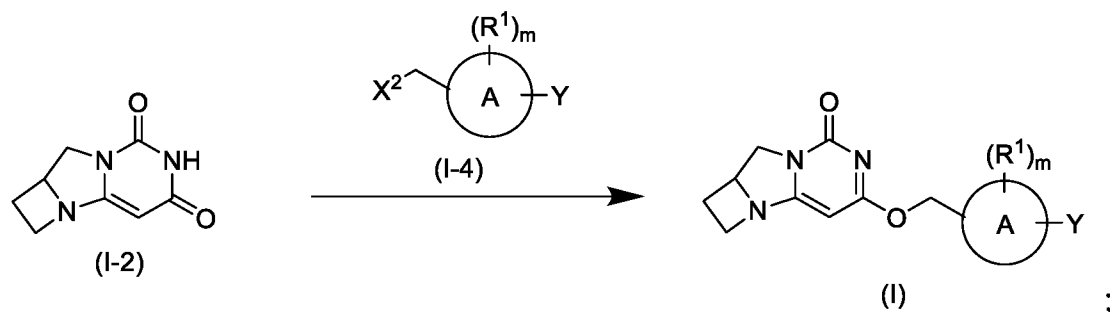
X^1 為鹵素；

L 、 R^a 、 x 、環 A、 R^1 、 Y 、和 m 如請求項 1-10 中任一項所述。

【請求項13】一種通式 (I) 所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽的製備方法，其中，包括以下步驟，
 溶劑中，通式 (I-1) 所示的化合物與通式 (I-3) 所示的化合物進行反應，即得通式 (I) 所示的化合物；



或者，溶劑中，通式 (I-2) 所示的化合物與通式 (I-4) 所示的化合物進行反應，即得通式 (I) 所示的化合物；



其中：

X^1 和 X^2 各自獨立地為鹵素；

環 A、 R^1 、Y、和 m 如請求項 1-10 中任一項所述。

【請求項14】一種藥物組合物，其包含治療有效劑量的請求項 1-10 中任一項所示的化合物、其立體異構體、其藥學上可接受的鹽或其前藥，以及一種或多種藥學上可接受的載體。

【請求項15】一種請求項 1-10 中任一項所示的化合物、其立體異構體、其藥學上可接受的鹽或其前藥，或請求項 14 所述的藥物組合物在製備 Lp-PLA₂ 抑制劑藥物中的應用。

【請求項16】 一種請求項1-10中任一項所示的化合物、其立體異構體、其藥學上可接受的鹽或其前藥，或請求項14所述的藥物組合物在製備用於預防和/或治療Lp-PLA2介導的相關疾病的藥物中的應用。

【請求項17】 如請求項16所述的用途，其中，所述疾病為神經退行性疾病、心腦血管疾病和糖尿病併發症中的一種或多種，所述神經退行性疾病為癡呆症、肌萎縮側索硬化症或帕金森病；所述心腦血管疾病為冠心病、腦卒中或動脈粥樣硬化；所述糖尿病併發症為糖尿病視網膜病變、糖尿病黃斑水腫、糖尿病腎病、糖尿病神經病變、糖尿病外周神經病變性疼痛或糖尿病足；所述癡呆症為阿爾茨海默病、血管性癡呆症或多發性梗塞性癡呆症。