

二氨基环戊基取代的杂芳基衍生物及其用途和制备方法

技术领域

本公开涉及一种二氨基环戊基取代的杂芳基衍生物及其用途和制备方法，属于
5 于制药领域。

背景技术

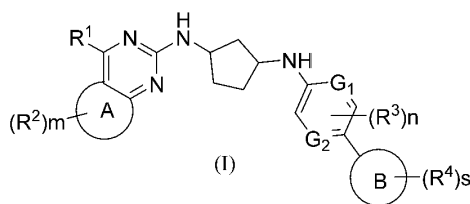
PCSK9，也称为“蛋白原转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin9”，是分泌蛋白原转化酶家族的成员，在胆固醇代谢中起重要作用。PCSK9 通过增强 LDL 受体的降解而不
10 依赖于其催化活性而增加循环 LDL 胆固醇的水平。分泌的 PCSK9 与细胞表面的 LDL 受体(LDLR)的表皮生长因子结构域 A(EGFA)结合，并且 PCSK9/LDL 受体复合物内化成内体/溶酶体隔室。在晚期内体/溶酶体的酸性 pH 下 PCSK9 与 LDL 受体的结合亲和力的增强降低了 LDL 受体再循环，而针对溶酶体降解靶向 LDL 受体。遗传联系研究证明，PCSK9 中的功能丧失突变与低血浆 LDL-C 水平
15 和心血管不良事件发生率的降低相关。

涉及 PCSK9 对 LDL 受体作用的另一种生物途径是脓毒性休克的发作。脓毒性休克是严重的微生物感染(脓毒症)的通常致命的并发症，触发了不受控制的全身炎症反应和随后的器官衰竭。脓毒症起源于含有致病性脂质部分如脂多糖(LPS；革兰氏阴性细菌)的微生物细胞壁。LPS 是哺乳动物先天免疫受体[Toll 样受体(TLR)]
20 的有效配体，因此在脓毒症炎症反应(脓毒性休克或脓毒症)中表现突出。PCSK9 通过肝脏的 LDL 受体降低 LPS 吸收，使得游离 LPS 过度刺激身体对导致脓毒症的病原体的免疫应答。因此，抑制 PCSK9 有益于保持肝脏 LDL 受体，以实现响应于脓毒症的全身病原体清除和解毒。然而，除了抗生素疗法之外，目前没有有效的脓毒症或脓毒症休克治。

25 选择性地与细胞外 PCSK9 结合并防止其与 LDL 受体阿利珠单抗和依伏库单抗相互作用的两种单克隆抗体(mAb)最近获得了 FDA 批准，可显著降低 LDL 水平，但是单抗类药物需要静脉注射，患者依从性较差。因此，易于给药和施用成为患者依从维持药物治疗的关键因素。已经公开的 PCSK9 抑制剂的相关专利申请包括 WO2023084449A、WO2020150473A、WO2020150474A 等。需要更多的具有可以
30 通过小分子 PCSK9 抑制剂实现的增加的疗效和更容易施用的 PCSK9 抑制剂。

发明内容

本公开提供一种式 (I) 所述的化合物或其可药用盐，



其中,

R^1 选自氢或卤素;

环 A 选自 3 至 7 元环烷基或 3 至 7 元杂环烷基, 所述杂环烷基至少含有一个
5 选自 O、N 或 S 的杂原子;

每个 R^2 选自各自独立地卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代
 C_{1-6} 烷氧基或 3 至 6 元环烷基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代
 C_{1-6} 烷氧基或 3 至 6 元环烷基任选被一个或多个 R^A 取代;

或者, 连接在同一个原子上的两个 R^2 与连接原子一起形成 3 至 6 元环烷基或
10 3 至 6 元杂环烷基, 所述 3 至 6 元环烷基或 3 至 6 元杂环烷基任选被一个或多个
 R^A 取代;

R^A 选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代
 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 羟烷基;

G_1 选自 -N- 或 - CR^{3A} -;

15 G_2 选自 -N- 或 - CR^{3B} -;

R^{3A} 、 R^{3B} 和 R^3 各自独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧
基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3 至 6 元环烷基或 4 至 10 元杂环烷基, 所
述杂环烷基含有 1、2 或 3 个选自 O 或 N 的杂原子、-CONR'R'' 或 -NH-C(O)-OR';
所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3 至 6 元环烷基或
20 4 至 10 元杂环烷基任选被一个或多个 R^B 取代, 所述 R^B 选自卤素、羟基、氰基、
 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 3 至 6 元环烷基;

R' 和 R'' 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基或卤代 C_{1-6} 烷基;

环 B 选自 5 至 6 元杂环烷基或 5 至 6 元杂芳基, 所述 5 至 6 元杂环烷基或 5
至 6 元杂芳基任选含有至少一个氮原子和/或至少一个氧代基;

每个 R^4 各自独立地选自卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6}
25 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3 至 6 元环烷基或 4 至 10 元杂环烷基, 所述杂环烷基含
有 1、2 或 3 个选自 O 或 N 的杂原子, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、
卤代 C_{1-6} 烷氧基、3 至 6 元环烷基或 4 至 10 元杂环烷基任选被一个或多个 R^C 取代,
所述 R^C 选自卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 3 至 6
30 元环烷基;

m 选自 0、1、2 或 3;

n 选自 0、1、2 或 3; 并且

s 选自 0、1、2 或 3。

一些实施方案中，本公开提供的式 (I) 所述的化合物或其可药用盐，其中，环 A 为 3 至 7 元环烷基，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基。

一些实施方案中，所述环 A 为环戊基。

5 一些实施方案中，本公开提供的式 (I) 所述的化合物或其可药用盐，其中，环 A 为 3 至 7 元杂环烷基（例如 3 元、4 元、5 元、6 元、7 元），所述杂环烷基至少含有 1 个选自 O、N 或 S 的杂原子。

可选的实施方案中，所述环 A 为 4 至 6 元杂环烷基，所述杂环烷基含有 1 或 2 个选自 O、N 或 S 的杂原子。

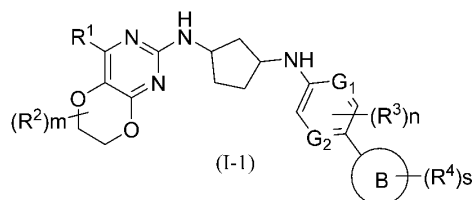
10 可选的实施方案中，所述环 A 为 5 至 6 元杂环烷基，所述杂环烷基含有 1 或 2 个选自 O、N 或 S 的杂原子。

可选的实施方案中，所述环 A 为 5 至 6 元杂环烷基，所述杂环烷基含有 1 或 2 个 O 原子。

可选的实施方案中，所述环 A 为 5 至 6 元杂环烷基，所述杂环烷基含有 1 个
15 O 原子。

可选的实施方案中，所述环 A 为 5 至 6 元杂环烷基，所述杂环烷基含有 2 个 O 原子。

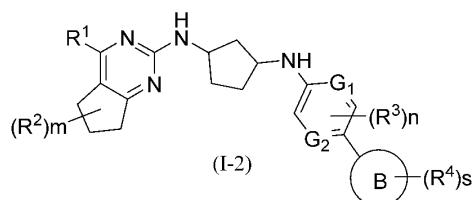
一些实施方案中，本公开提供的式 (I) 所述的化合物或其可药用盐，其为式 (I-1) 所示的化合物或其可药用盐，



20

其中，环 B、R¹、R²、G₁、G₂、R³、R⁴、m、n 和 s 如式 (I) 所示化合物或其可药用盐中定义。

一些实施方案中，本公开提供的式 (I) 所述的化合物或其可药用盐，其为式 (I-2) 所示的化合物或其可药用盐，

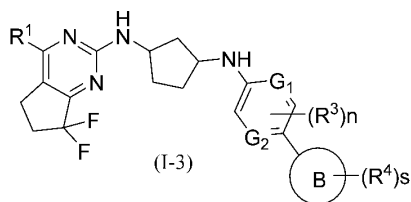


25

其中，环 B、R¹、R²、G₁、G₂、R³、R⁴、m、n 和 s 如式 (I) 所示化合物或其可药用盐中定义。

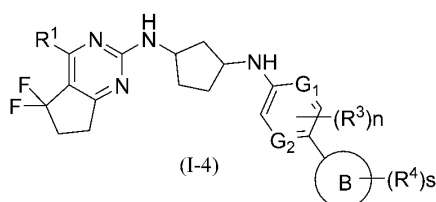
可选的实施方案中，本公开提供的 (I) 所述的化合物或其可药用盐，其为式

(I-3) 所示的化合物或其可药用盐,



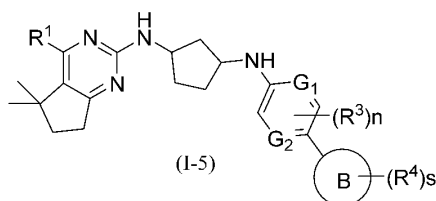
其中, 环 B、 R^1 、 G_1 、 G_2 、 R^3 、 R^4 、 n 和 s 如式 (I) 所示化合物或其可药用盐中定义。

5 可选的实施方案中, 本公开提供的 (I) 所述的化合物或其可药用盐, 其为式 (I-4) 所示的化合物或其可药用盐,



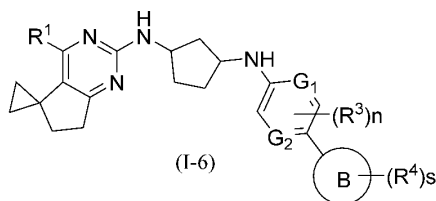
其中, 环 B、 R^1 、 G_1 、 G_2 、 R^3 、 R^4 、 n 和 s 如式 (I) 所示化合物或其可药用盐中定义。

10 可选的实施方案中, 本公开提供的 (I) 所述的化合物或其可药用盐, 其为式 (I-5) 所示的化合物或其可药用盐,



其中, 环 B、 R^1 、 G_1 、 G_2 、 R^3 、 R^4 、 n 和 s 如式 (I) 所示化合物或其可药用盐中定义。

15 可选的实施方案中, 本公开提供的 (I) 所述的化合物或其可药用盐, 其为式 (I-6) 所示的化合物或其可药用盐,



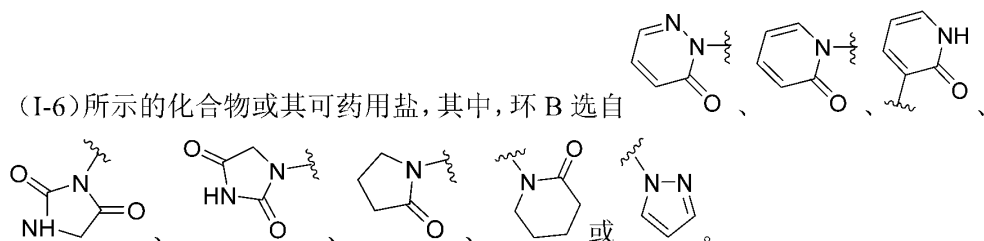
其中, 环 B、 R^1 、 G_1 、 G_2 、 R^3 、 R^4 、 n 和 s 如式 (I) 所示化合物或其可药用盐中定义。

20 一些实施方案中, 本公开提供的式 (I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(I-6) 所示的化合物或其可药用盐, 其中, G_1 为 -N-; 并且 G_2 为 $-CR^{3B}-$ 。

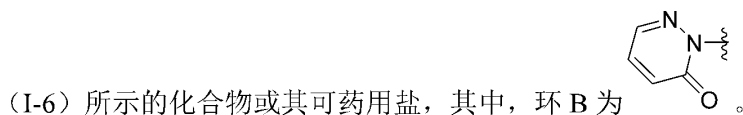
一些实施方案中，本公开提供的式 (I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(I-6) 所示的化合物或其可药用盐，其中， G_1 为-N-；并且 G_2 为-N-。

一些实施方案中，本公开提供的式 (I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(I-6) 所示的化合物或其可药用盐，其中， G_1 为- CR^{3A} -；并且 G_2 为- CR^{3B} -。

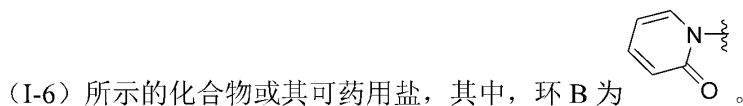
5 一些实施方案中，本公开提供的式 (I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、



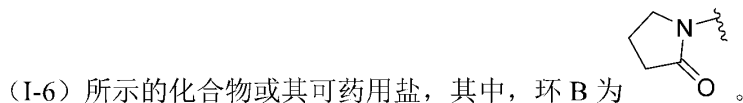
可选的实施方案中，本公开提供的式 (I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、



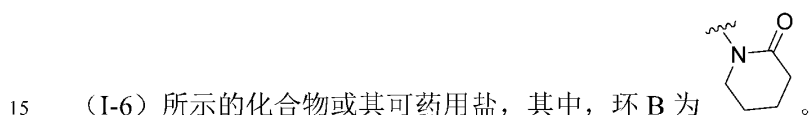
10 可选的实施方案中，本公开提供的式 (I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、



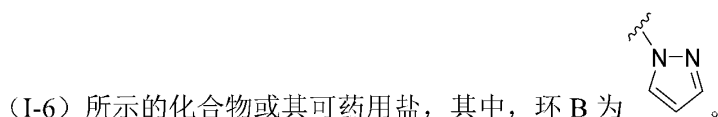
可选的实施方案中，本公开提供的式 (I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、



可选的实施方案中，本公开提供的式 (I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、



可选的实施方案中，本公开提供的式 (I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、



一些实施方案中，本公开提供的式 (I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、

20 (I-6) 所示的化合物或其可药用盐，其中，每个 R^4 各自独立地选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基或 3 至 6 元环烷基，所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基或 3 至 6 元环烷基任选被一个或多个 R^C 取代，所述 R^C 选自卤素、羟基或氰基。

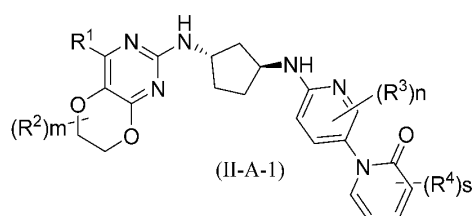
一些实施方案中，本公开提供的式 (I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(I-6) 所示的化合物或其可药用盐，其中，每个 R^4 各自独立地选自氟、氯、氰基、

甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、环丙基或氰基甲基。

一些实施方案中，本公开提供的式 (I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、
(I-6) 所示的化合物或其可药用盐，其中， R^{3A} 、 R^{3B} 和 R^3 各自独立地选自氢、卤
素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基或 3 至 6 元环
5 烷基，所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基或 3 至 6 元环
烷基任选被一个或多个 R^B 取代，所述 R^B 选自卤素、羟基或氰基。

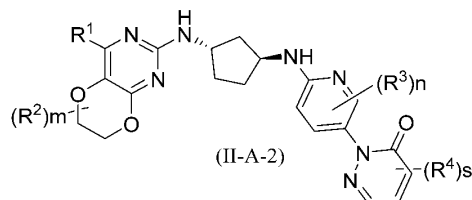
一些实施方案中，本公开提供的式 (I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、
(I-6) 所示的化合物或其可药用盐，其中， R^{3A} 、 R^{3B} 和 R^3 各自独立地选自氢、氟、
氯、氰基、甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、环丙基或氰基甲基。

10 一些实施方案中，本公开提供的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐，其为式
(II-A-1) 所示化合物或其可药用盐，



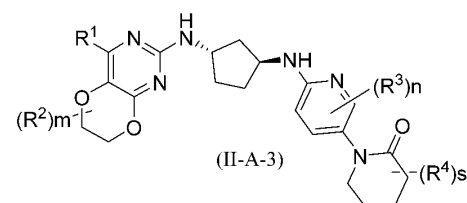
其中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 、 n 和 s 如式 (I) 所示化合物或其可药用盐中定义。

一些实施方案中，本公开提供的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐，其为式
15 (II-A-2) 所示化合物或其可药用盐，



其中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 、 n 和 s 如式 (I) 所示化合物或其可药用盐中定义。

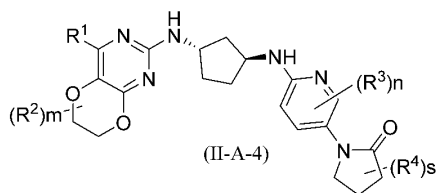
一些实施方案中，本公开提供的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐，其为式
(II-A-3) 所示化合物或其可药用盐，



20

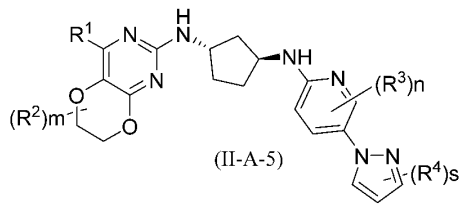
其中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 、 n 和 s 如式 (I) 所示化合物或其可药用盐中定义。

一些实施方案中，本公开提供的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐，其为式
(II-A-4) 所示化合物或其可药用盐，



其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 、 n 和 s 如式 (I) 所示化合物或其可药用盐中定义。

一些实施方案中, 本公开提供的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐, 其为式 (II-A-5) 所示化合物或其可药用盐,



5

其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 、 n 和 s 如式 (I) 所示化合物或其可药用盐中定义。

一些实施方案中, 本公开提供的式 (II-A-1)、(II-A-2)、(II-A-3)、(II-A-4)、(II-A-5) 所示化合物或其可药用盐, 其中,

R^1 为氢;

10 每个 R^2 各自独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基或 3 至 6 元环烷基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基或 3 至 6 元环烷基任选被一个或多个 R^A 取代, 所述 R^A 选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 羟烷基;

15 每个 R^3 各自独立地选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基或 3 至 6 元环烷基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基或 3 至 6 元环烷基任选被一个或多个 R^B 取代, 所述 R^B 选自卤素、羟基或氰基;

20 每个 R^4 各自独立地选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基或 3 至 6 元环烷基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基或 3 至 6 元环烷基任选被一个或多个 R^C 取代, 所述 R^C 选自卤素、羟基或氰基;

m 、 n 和 s 各自独立地选自 0、1、2 或 3。

一些实施方案中, 本公开提供的式 (II-A-1)、(II-A-2)、(II-A-3)、(II-A-4)、(II-A-5) 所示化合物或其可药用盐, 其中,

25 R^1 为氢;

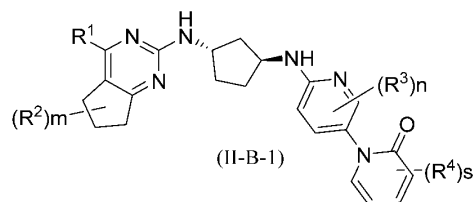
每个 R^3 各自独立地选自氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基或三氟甲氧基;

每个 R^4 各自独立地选自氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、环丙基或氰基甲基;

m 为 0;

n 和 s 各自独立地选自 0、1 或 2。

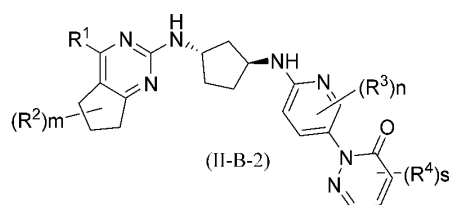
一些实施方案中, 本公开提供的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐, 其为式 (II-B-1) 所示化合物或其可药用盐,



5

其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、m、n 和 s 如式 (I) 所示化合物或其可药用盐中定义。

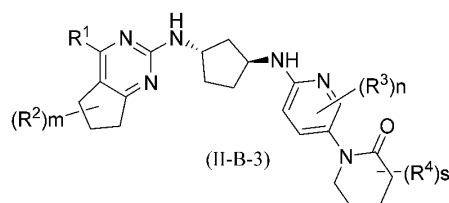
一些实施方案中, 本公开提供的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐, 其为式 (II-B-2) 所示化合物或其可药用盐,



10

其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、m、n 和 s 如式 (I) 所示化合物或其可药用盐中定义。

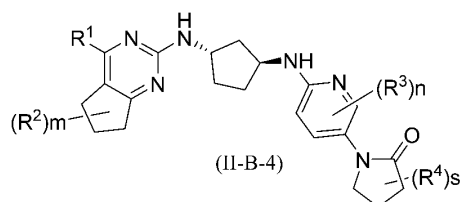
一些实施方案中, 本公开提供的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐, 其为式 (II-B-3) 所示化合物或其可药用盐,



其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、m、n 和 s 如式 (I) 所示化合物或其可药用盐中定义。

15

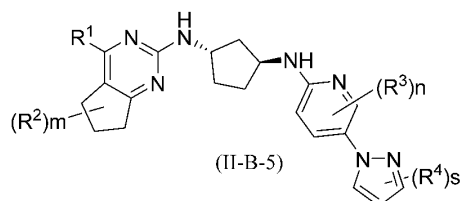
一些实施方案中, 本公开提供的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐, 其为式 (II-B-4) 所示化合物或其可药用盐,



其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、m、n 和 s 如式 (I) 所示化合物或其可药用盐中定义。

一些实施方案中, 本公开提供的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐, 其为式 (II-B-5) 所示化合物或其可药用盐,

20



其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 、 n 和 s 如式 (I) 所示化合物或其可药用盐中定义。

可选的实施方案中, 本公开提供的式 (II-B-1)、(II-B-2)、(II-B-3)、(II-B-4)、
(II-B-5) 所示化合物或其可药用盐, 其中,

5 R^1 为氢;

R^2 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基或 3 至 6 元环烷基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基或 3 至 6 元环烷基任选被一个或多个 R^A 取代, 所述 R^A 选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 羟烷基;

10 每个 R^3 各自独立地选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基或 3 至 6 元环烷基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基或 3 至 6 元环烷基任选被一个或多个 R^B 取代, 所述 R^B 选自卤素、羟基或氰基;

每个 R^4 各自独立地选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、
15 卤代 C_{1-6} 烷氧基或 3 至 6 元环烷基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基或 3 至 6 元环烷基任选被一个或多个 R^C 取代, 所述 R^C 选自卤素、羟基或氰基;

m 、 n 和 s 各自独立地选自 0、1、2 或 3。

可选的实施方案中, 本公开提供的式 (II-B-1)、(II-B-2)、(II-B-3)、(II-B-4)、
20 (II-B-5) 所示化合物或其可药用盐, 其中,

R^1 为氢;

连接在同一个碳原子上的两个 R^2 与连接碳原子一起形成 3 至 6 元环烷基, 所述 3 至 6 元环烷基任选被一个或多个 R^A 取代, 所述 R^A 选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 羟烷基;

25 每个 R^3 各自独立地选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基或 3 至 6 元环烷基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基或 3 至 6 元环烷基任选被一个或多个 R^B 取代, 所述 R^B 选自卤素、羟基或氰基;

每个 R^4 各自独立地选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、
30 卤代 C_{1-6} 烷氧基或 3 至 6 元环烷基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基或 3 至 6 元环烷基任选被一个或多个 R^C 取代, 所述 R^C 选自卤素、羟基或氰基;

m、n 和 s 各自独立地选自 0、1、2 或 3。

可选的实施方案中，本公开提供的式 (II-B-1)、(II-B-2)、(II-B-3)、(II-B-4)、(II-B-5) 所示化合物或其可药用盐，其中，

R¹ 为氢；

5 每个 R² 各自独立地选自氟或甲基；

每个 R³ 各自独立地选自氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基或三氟甲氧基；

每个 R⁴ 各自独立地选自氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、环丙基或氰基甲基；

m、n 和 s 各自独立地选自 0、1、2 或 3。

10 可选的实施方案中，本公开提供的式 (II-B-1)、(II-B-2)、(II-B-3)、(II-B-4)、(II-B-5) 所示化合物或其可药用盐，其中，

R¹ 为氢；

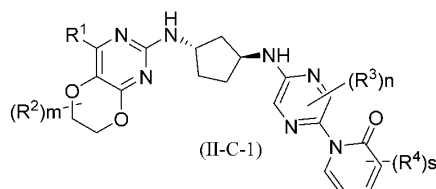
连接在同一个碳原子上的两个 R² 与连接碳原子一起形成环丙基，所述环丙基任选被一个或多个 R^A 取代，所述 R^A 选自卤素；

15 每个 R³ 各自独立地选自氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基或三氟甲氧基；

每个 R⁴ 各自独立地选自氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、环丙基或氰基甲基；

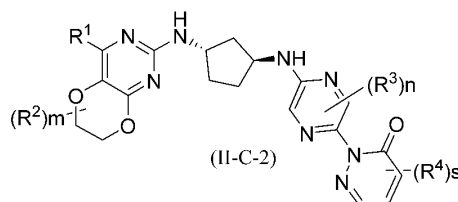
m、n 和 s 各自独立地选自 0、1、2 或 3。

一些实施方案中，本公开提供的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐，其为式 20 (II-C-1) 所述化合物或其可药用盐，



其中，R¹、R²、R³、R⁴、m、n 和 s 如式 (I) 所示化合物或其可药用盐中定义。

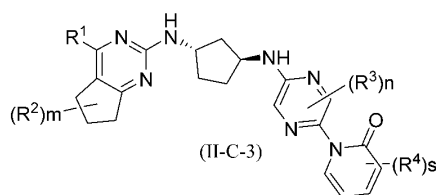
一些实施方案中，本公开提供的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐，其为式 (II-C-2) 所述化合物或其可药用盐，



25

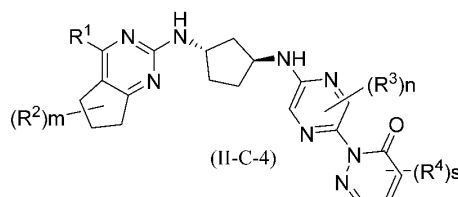
其中，R¹、R²、R³、R⁴、m、n 和 s 如式 (I) 所示化合物或其可药用盐中定义。

一些实施方案中，本公开提供的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐，其为式 (II-C-3) 所述化合物或其可药用盐，



其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 、 n 和 s 如式 (I) 所示化合物或其可药用盐中定义。

一些实施方案中, 本公开提供的式 (I) 所示的化合物或其可药用盐, 其为式 (II-C-4) 所述化合物或其可药用盐,



其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 、 n 和 s 如式 (I) 所示化合物或其可药用盐中定义。

可选的实施方案中, 本公开提供的式 (II-C-1)、(II-C-2) 所示化合物或其可药用盐, 其中,

R^1 为自氢;

每个 R^2 各自独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基或 3 至 6 元环烷基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基或 3 至 6 元环烷基任选被一个或多个 R^A 取代;

R^A 选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 羟烷基;

每个 R^3 各自独立地选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基或 3 至 6 元环烷基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基或 3 至 6 元环烷基任选被一个或多个 R^B 取代, 所述 R^B 选自卤素、羟基或氰基;

每个 R^4 各自独立地选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基或 3 至 6 元环烷基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基或 3 至 6 元环烷基任选被一个或多个 R^C 取代, 所述 R^C 选自卤素、羟基或氰基;

m 、 n 和 s 各自独立地选自 0、1、2 或 3。

可选的实施方案中, 本公开提供的式 (II-C-1)、(II-C-2) 所示化合物或其可药用盐, 其中,

R^1 为氢;

每个 R^3 各自独立地选自氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基、三氟甲氧基;

每个 R^4 各自独立地选自氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、环丙

基或氰基甲基；

m 为 0；

n 和 s 各自独立地选自 0、1、2 或 3。

可选的实施方案中，本公开提供的式 (II-C-3)、(II-C-4) 所示化合物或其可
5 药用盐，其中，

R¹ 为氢；

每个 R² 各自独立地选自卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代
C₁₋₆ 烷氧基或 3 至 6 元环烷基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代
C₁₋₆ 烷氧基或 3 至 6 元环烷基任选被一个或多个 R^A 取代，所述 R^A 选自卤素、羟基、
10 氰基、硝基、氨基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 羟烷基；

每个 R³ 各自独立地选自卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、
卤代 C₁₋₆ 烷氧基或 3 至 6 元环烷基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、
卤代 C₁₋₆ 烷氧基或 3 至 6 元环烷基任选被一个或多个 R^B 取代，所述 R^B 选自卤素、
羟基或氰基；

15 每个 R⁴ 各自独立地选自卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、
卤代 C₁₋₆ 烷氧基或 3 至 6 元环烷基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、
卤代 C₁₋₆ 烷氧基或 3 至 6 元环烷基任选被一个或多个 R^C 取代，所述 R^C 选自卤素、
羟基或氰基；

m、n 和 s 各自独立地选自 0、1、2 或 3。

20 可选的实施方案中，本公开提供的式 (II-C-3)、(II-C-4) 所示化合物或其可
药用盐，

R¹ 为氢；

连接在同一个碳原子上的两个 R² 与连接碳原子一起形成 3 至 6 元环烷基，所
述 3 至 6 元环烷基任选被一个或多个 R^A 取代，所述 R^A 选自卤素、羟基、氰基、
25 硝基、氨基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 羟烷基；

每个 R³ 各自独立地选自卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、
卤代 C₁₋₆ 烷氧基或 3 至 6 元环烷基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、
卤代 C₁₋₆ 烷氧基或 3 至 6 元环烷基任选被一个或多个 R^B 取代，所述 R^B 选自卤素、
羟基或氰基；

30 每个 R⁴ 各自独立地选自卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、
卤代 C₁₋₆ 烷氧基或 3 至 6 元环烷基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、
卤代 C₁₋₆ 烷氧基或 3 至 6 元环烷基任选被一个或多个 R^C 取代，所述 R^C 选自卤素、
羟基或氰基；

m、n 和 s 各自独立地选自 0、1、2 或 3。

35 可选的实施方案中，本公开提供的式 (II-C-3)、(II-C-4) 所示化合物或其可

药用盐，

R^1 为氢；

每个 R^2 各自独立地选自氟或甲基；

每个 R^3 各自独立地选自氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基或三氟甲氧基；

5 每个 R^4 各自独立地选自氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、环丙基或氰基甲基；

m 、 n 和 s 各自独立地选自 0、1、2 或 3。

可选的实施方案中，本公开提供的式 (II-C-3)、(II-C-4) 所示化合物或其可药用盐，

10 R^1 为氢；

连接在同一个碳原子上的两个 R^2 与连接碳原子一起形成环丙基，所述环丙基任选被一个或多个 R^A 取代，所述 R^A 为卤素；

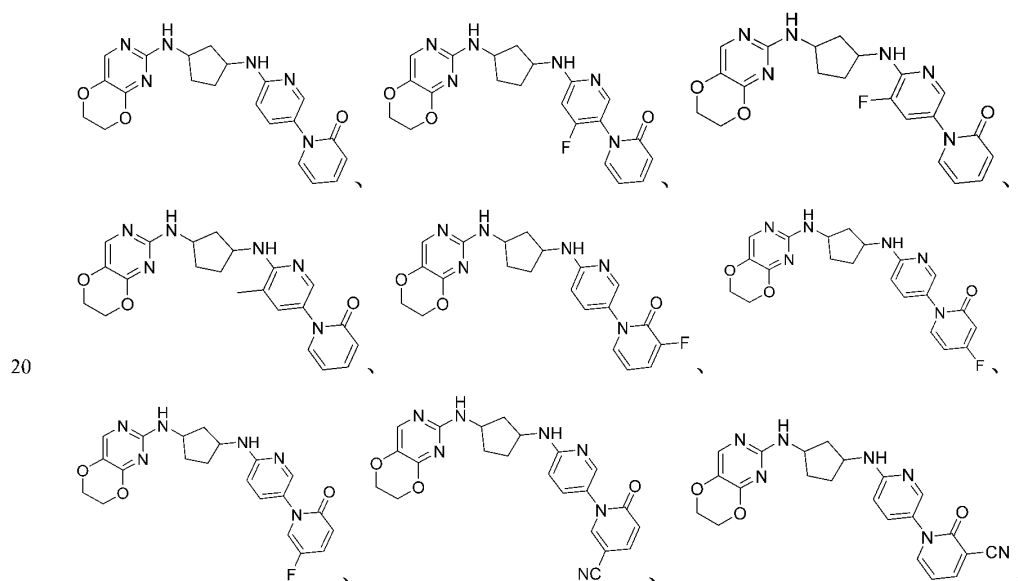
每个 R^3 各自独立地选自氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基或三氟甲氧基；

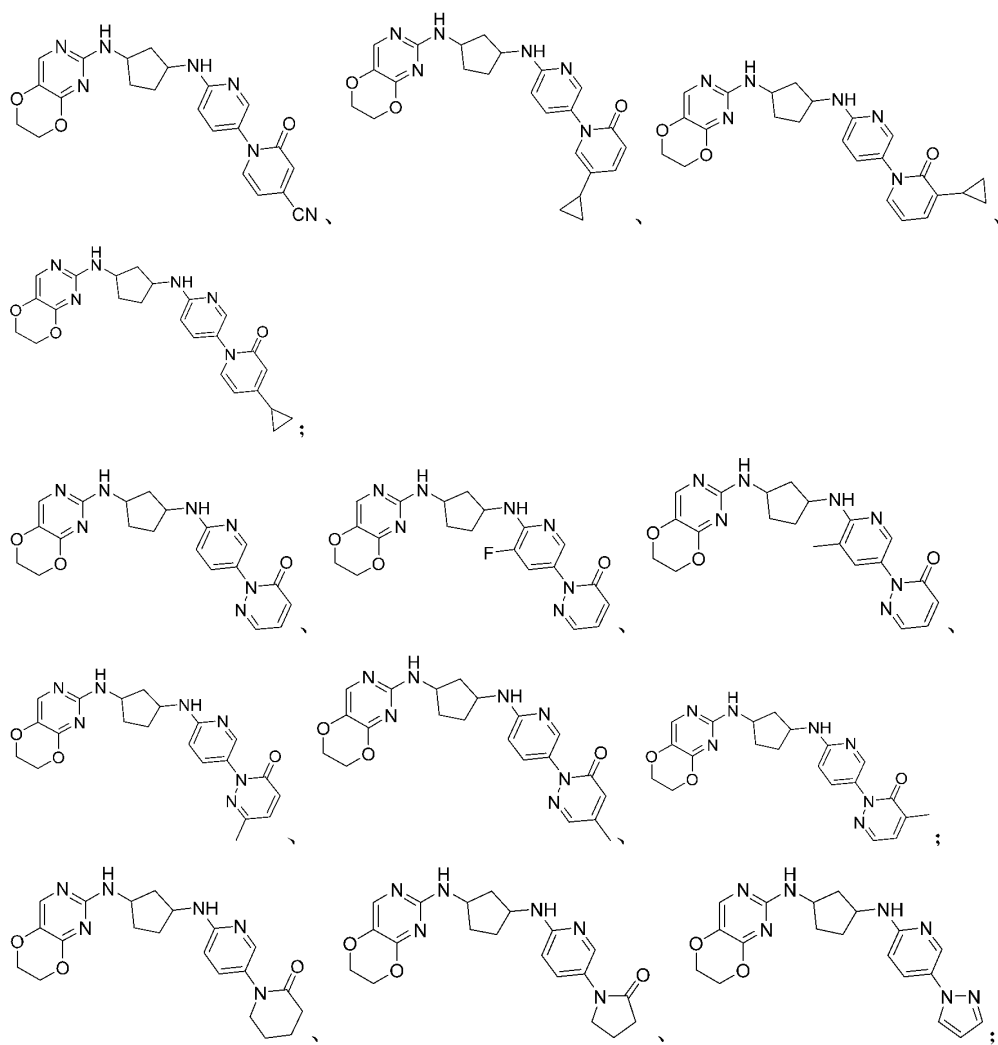
15 每个 R^4 各自独立地选自氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、环丙基或氰基甲基；

m 、 n 和 s 各自独立地选自 0、1、2 或 3。

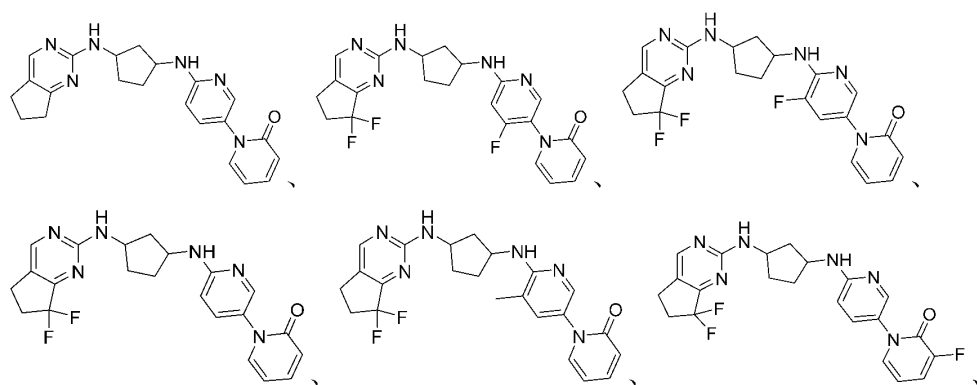
本公开进一步提供如下化合物或其可药用盐，

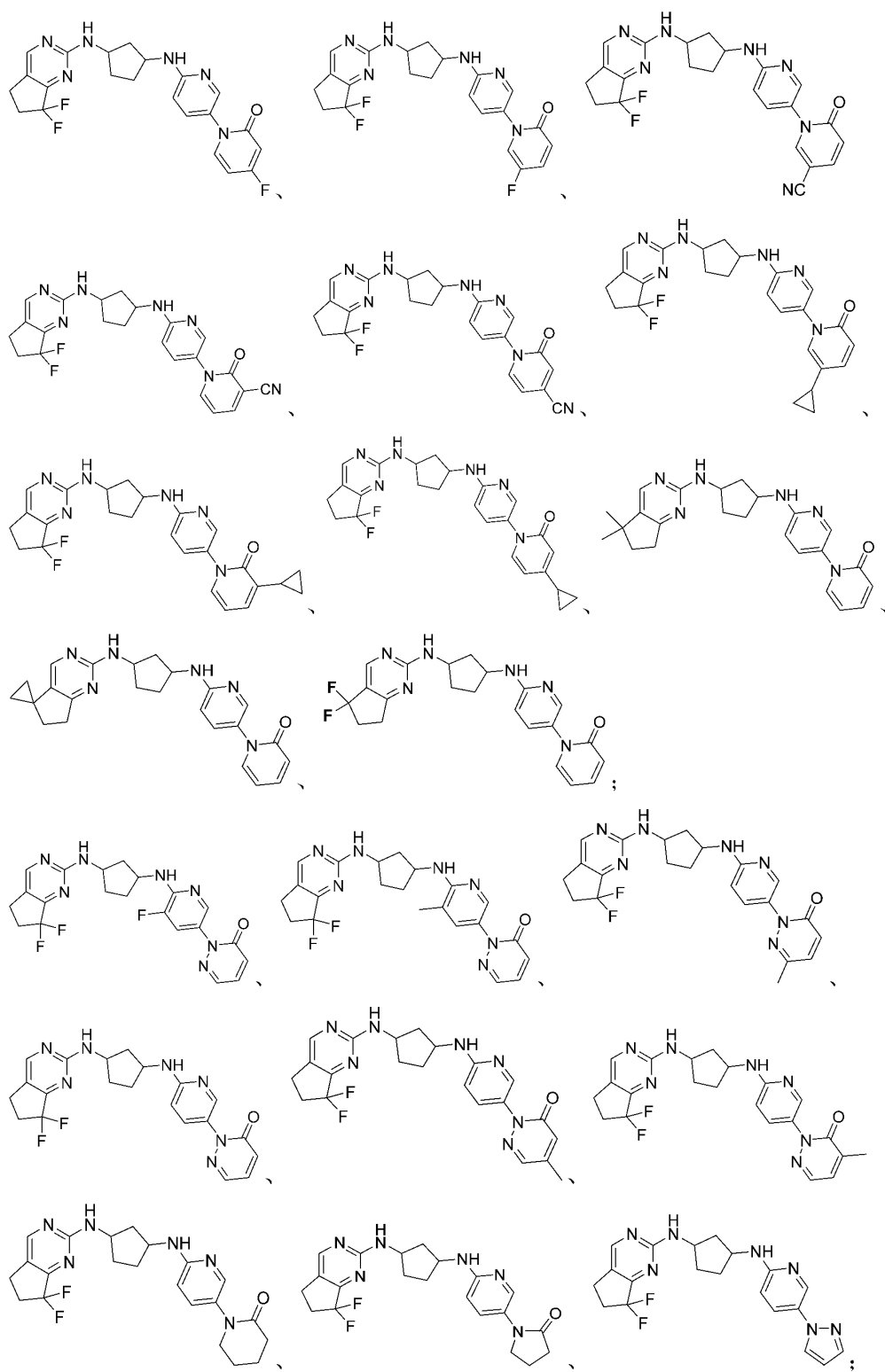
组 A

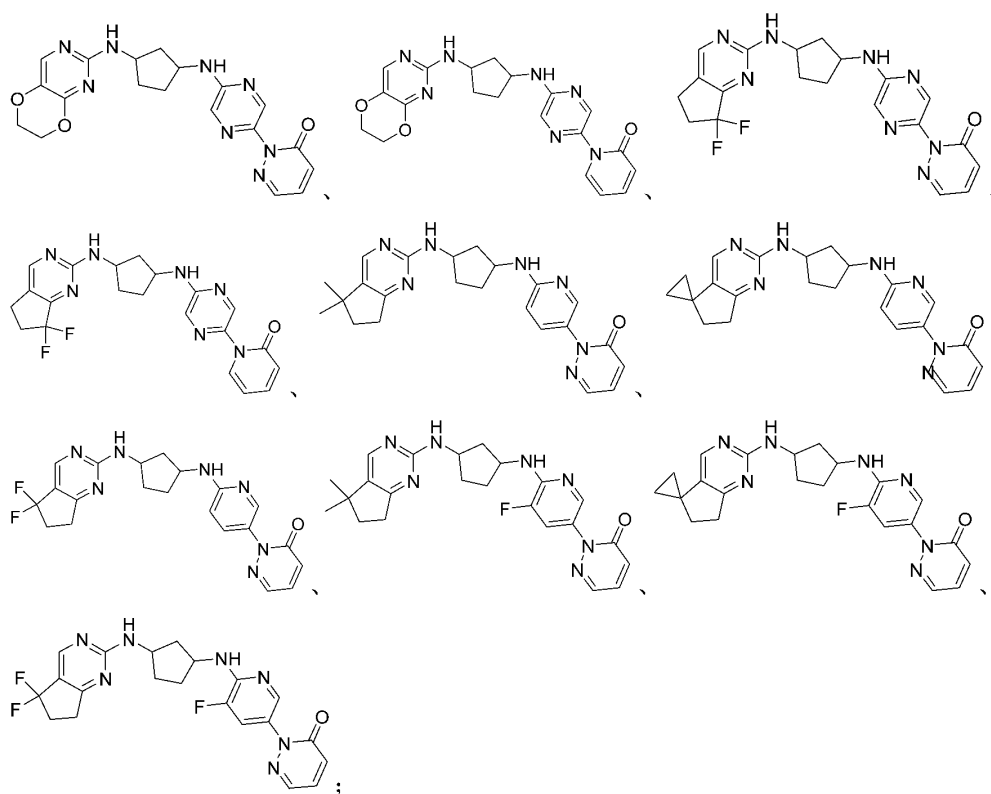




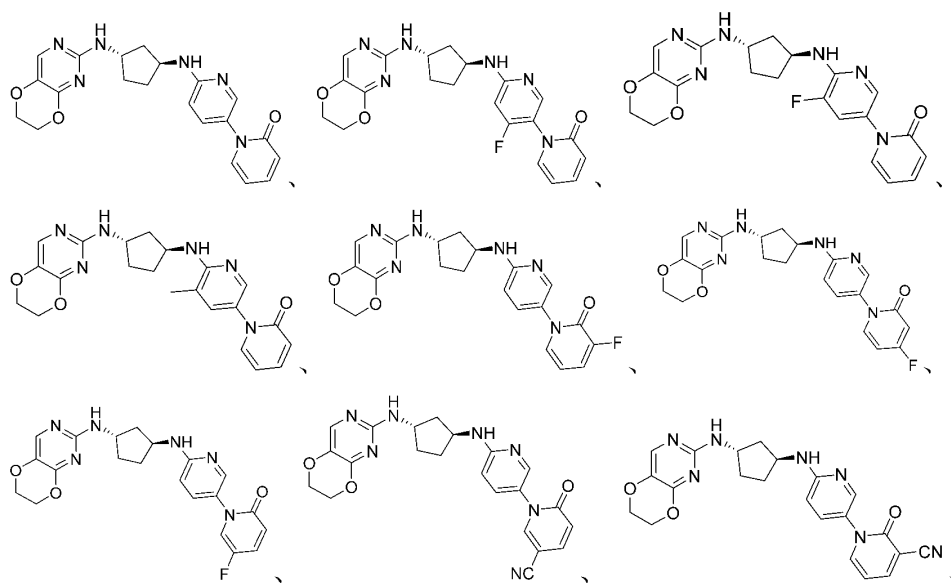
组 B

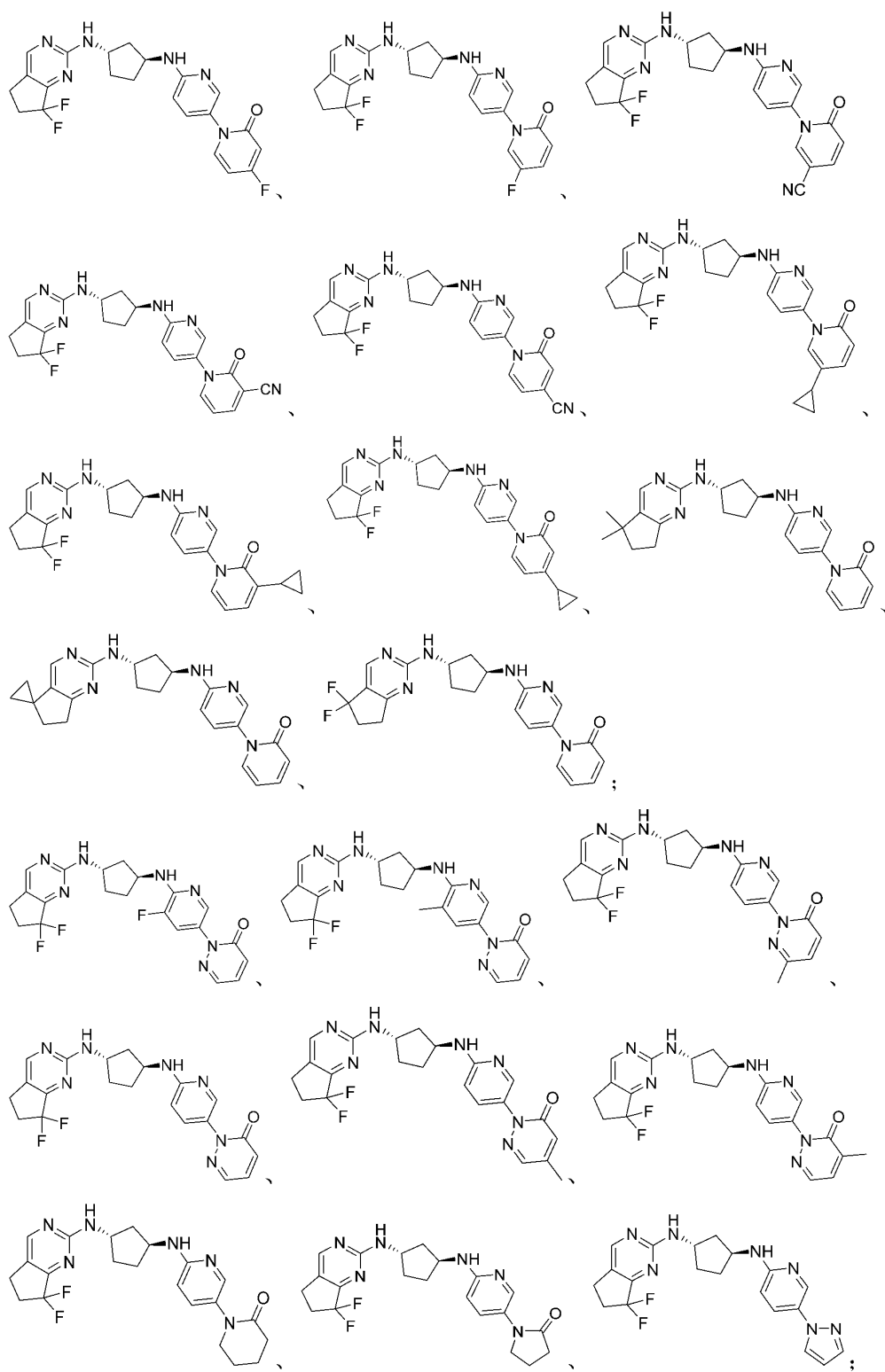




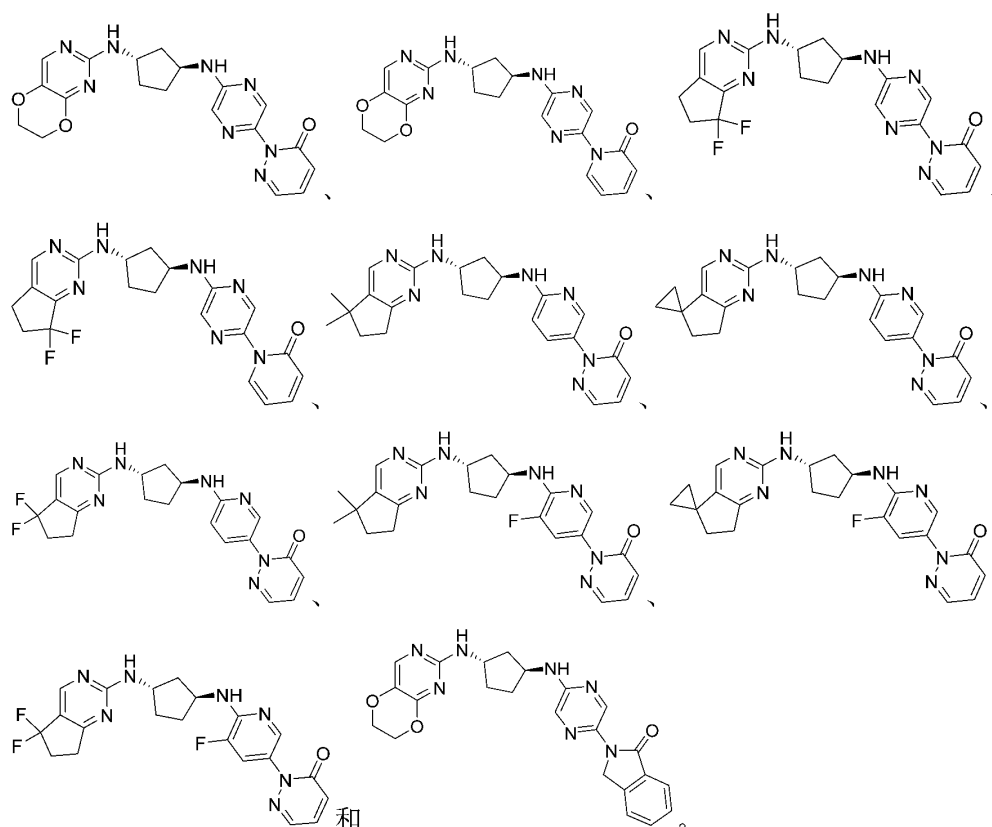


5 组 C





5



5 本公开另一方面提供前述化合物或其可药用盐的同位素取代物，其中，所述同位素取代物为氘代物。

本公开进一步的提供一种药物组合物，包含前述的化合物或其可药用盐，同位素取代物及至少一种药学上可接受的赋形剂。

10 可选的实施方案中，所述药物组合物中包含的前述的化合物或其可药用盐，同位素取代物为有效量。

本公开另一方面提供一种用做药物的前述化合物或其可药用盐、同位素取代物。

本公开另一方面提供前述化合物或其可药用盐、同位素取代物、组合物在制备 PCSK9 抑制剂的药物中的用途。

15 本公开另一方面提供前述化合物或其可药用盐、同位素取代物、组合物在制备预防和/或治疗疾病和病症的药物中的用途。

本公开进一步提供一种预防和/或治疗疾病和病症的方法，包括施用前述化合物或其可药用盐、同位素取代物、组合物。

20 本公开进一步提供一种前述化合物或其可药用盐、同位素取代物、组合物，其用于预防和/或治疗疾病和病症。

本公开中所述疾病和病症选自异常血脂症、异常脂蛋白血症、高胆固醇血症、

高脂血症、高甘油三酯血症、高脂蛋白血症、黄色瘤、低 α -脂蛋白血症、谷甾醇血症、动脉粥样硬化、动脉硬化、代谢综合征、冠心病、外周血管疾病、充血性心力衰竭、中风、血管性痴呆、冠状动脉疾病、慢性肾病、视网膜病、炎症、糖尿病并发症或血栓。

5 在某些实施方案中，所述疾病和病症选自高胆固醇血症、高脂血症、高脂蛋白血症、高甘油三酯血症、异常脂血症、异常脂蛋白血症、动脉粥样硬化、肝脂肪变性、代谢综合征或冠状动脉疾病。

在某些实施方案中，该疾病是高胆固醇血症，如家族性高胆固醇血症或常染色体显性高胆固醇血症。

10 在某些实施方案中，该疾病是高脂血症。

在某些实施方案中，该疾病是冠状动脉疾病。

本公开另一方面提供一种前述化合物或其可药用盐、同位素取代物、组合物在制备降低脂蛋白(a)(LP(a))、低密度脂蛋白(LDL)、极低密度脂蛋白(VLDL)、富含甘油三酯脂蛋白(TRL)、甘油三酯的药物中的用途。

15 本公开另一方面提供前述化合物或其可药用盐、同位素取代物、组合物在制备预防和/或治疗 PCSK9 介导的疾病和病症的药物中的用途。

本公开进一步提供一种预防和/或治疗 PCSK9 介导的疾病和病症的方法，其包括施用前述化合物或其可药用盐、同位素取代物、组合物。

20 本公开进一步提供一种前述化合物或其可药用盐、同位素取代物、组合物，其用于预防和/或治疗 PCSK9 介导的疾病和病症。

25 本公开中所述 PCSK9 介导的疾病和病症选自异常脂血症、异常脂蛋白血症、高胆固醇血症、高脂血症、高甘油三酯血症、高脂蛋白血症、黄色瘤、低 α -脂蛋白血症、谷甾醇血症、动脉粥样硬化、动脉硬化、代谢综合征、冠心病、外周血管疾病、充血性心力衰竭、中风、血管性痴呆、冠状动脉疾病、慢性肾病、视网膜病、炎症、糖尿病并发症或血栓。

在某些实施方案中，所述 PCSK9 介导的疾病和病症选自高胆固醇血症、高脂血症、高脂蛋白血症、高甘油三酯血症、异常脂血症、异常脂蛋白血症、动脉粥样硬化、肝脂肪变性、代谢综合征或冠状动脉疾病。

30 在某些实施方案中，所述病症是高胆固醇血症，如家族性高胆固醇血症或常染色体显性高胆固醇血症。

在某些实施方案中，该疾病是高脂血症。

在某些实施方案中，该疾病是冠状动脉疾病。

35 本公开另一方面提供一种降低脂蛋白(a)(LP(a))、低密度脂蛋白(LDL)、极低密度脂蛋白(VLDL)、富含甘油三酯脂蛋白(TRL)、甘油三酯的方法，其包括施用前述化合物或其可药用盐、同位素取代物、组合物。

本公开另一方面提供一种前述化合物或其可药用盐、同位素取代物、组合物，其用于降低脂蛋白(a)(LP(a))、低密度脂蛋白(LDL)、极低密度脂蛋白(VLDL)、富含甘油三酯脂蛋白(TRL)、甘油三酯。

在 PCSK9 基因中具有功能获得性突变的受试者也受益于用所披露的化合物和组合物进行的通过抑制 PCSK9 而抵消该突变的治疗。

在一些实施方案中，本公开提供的预防和/或治疗疾病和病症的方法或预防和/或治疗 PCSK9 介导的疾病和病症的方法，施用对象为人。

可选的实施方案中，施用对象是患者。

可选的实施方案中，施用对象是健康受试者。

可选的实施方案中，前述化合物或其可药用盐、同位素取代物、组合物的适用量为有效量。

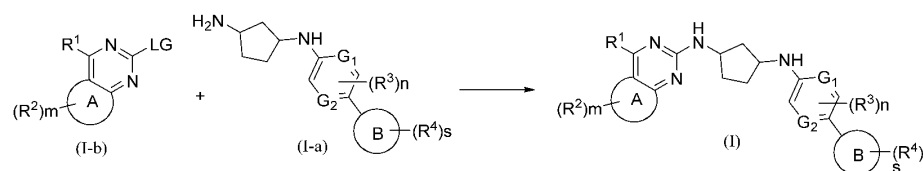
在一些实施方案中，所述的药物组合物的单位剂量为 0.001mg-1000mg。

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

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

本公开中所述化合物可药用盐可选自无机盐或有机盐。

本公开另一方面提供一种前述的化合物或其可药用盐的制备方法，包括式(I-a)所示化合物和式(I-b)所示化合物在碱性条件下，任选催化剂存在下反应的步骤，



LG 选自卤素或-S(O)₂R⁷，所述 R⁷ 选自 C₁₋₆ 烷基或卤代 C₁₋₆ 烷基；并且

R¹、R²、G₁、G₂、R³、R⁴、环 A、环 B、m、n 和 s 如式 (I) 所示化合物或其可药用盐中定义。

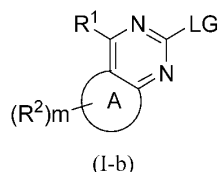
一些实施方案中,所述 LG 选自卤素,例如氟或氯。

一些实施方案中,所述 LG 选自-S(O)₂R⁷,所述 R⁷可选甲基或乙基等。

一些实施方案中,所述碱性环境由无机碱或有机碱提供,例如碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸氢钠、碳酸氢钾、吡啶、三乙胺、N,N-二异丙基乙基胺等。

5 一些实施方案中,适用于 buchwald-hartwig 反应的催化剂,适用于该反应,具体可选二氯[1,3-双(2,6-二-3-戊基苯基)咪唑-2-亚基](3-氯吡啶基)合铱(II)等。

本公开进一步提供一种式 (I-b) 所示化合物,



其中,

10 LG 选自卤素或-S(O)₂R⁷, R⁷选自 C₁₋₆烷基或卤代 C₁₋₆烷基; R¹、R²和 m 如式 (I) 所示化合物或其可药用盐中定义。

本公开化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本公开设想所有的这类化合物,包括顺式和反式异构体、(-)和(+)对映体、(R)-和(S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体,及其外消旋混合物和其他混合物,例如对映异构体或非对映体富集的混合物,所有这些混合物都属于本公开的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物,均包括在本公开的范围之内。本公开的含有不对称碳原子的化合物可以以光学活性纯的形式或外消旋形式被分离出来。光学活性纯的形式可以从外消旋混合物拆分,或通过使用手性原料或手性试剂合成。

20 可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及 D 和 L 异构体。如果想得到本公开某化合物的一种对映体,可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备,其中将所得非对映体混合物分离,并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者,当分子中含有碱性官能团(如氨基)或酸性官能团(如羧基)时,与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐,然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分,然后回收得到纯的对映体。此外,对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的,所述色谱法采用手性固定相,并任选地与化学衍生法相结合(例如由胺生成氨基甲酸盐)。

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

本公开的化合物和中间体还可以以不同的互变异构体形式存在，并且所有这样的形式包含于本公开的范围内。术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指可由低能垒互变的不同能量的结构异构体。例如，质子互变异构体(也称为质子转移互变异构体)包括经由质子迁移的互变，如酮-烯醇及亚胺-烯胺、内酰胺-内酰亚胺异构化。

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

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

“任选地”或“任选”是指意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如“任选的被卤素或者氰基取代的 C_{1-6} 烷基”是指卤素或者氰基可以但不必须存在，该说明包括烷基被卤素或者氰基取代的情形和烷基不被卤素和氰基取代的情形。

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

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

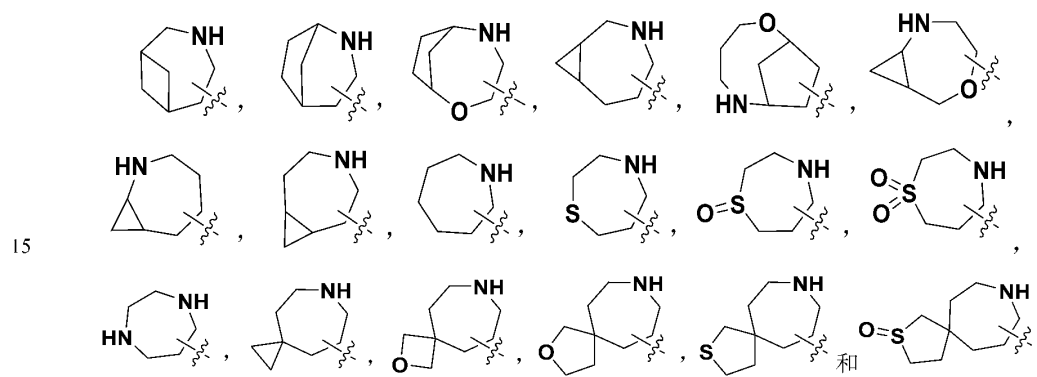
本公开中所述“有效量”或“有效治疗量”包含足以改善或预防医学病症的症状或病症的量。有效量还意指足以允许或促进诊断的量。用于特定患者或兽医学受试者的有效量可依据以下因素而变化：如待治疗的病症、患者的总体健康情况、

给药的方法途径和剂量以及副作用严重性。有效量可以是避免显著副作用或毒性作用的最大剂量或给药方案。

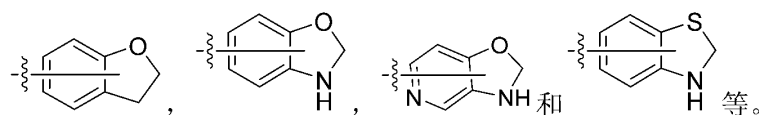
“烷基”指饱和的脂族烃基团。含有 1 至 6 个碳原子的烷基的非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、
5 1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基及其各种支链异构体等。

术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，环烷基环包含 3 至 20 个碳原子，优选包含 3 至 6 个碳原子。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基等。

术语“杂环烷基 (Heterocycloalkyl)”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包含 3 至 20 个环原子，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 S(O)_m (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，但不包括 -O-O-、-O-S- 或 -S-S- 的环部分，其余环原子为碳。优选包含 3 至 12 个环原子，其中 1~4 个是杂原子；更优选包含 4 至 10 个环原子。“杂环烷基”非限制性实例包括：

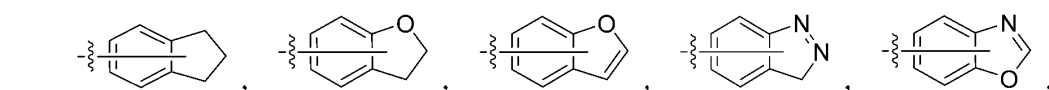


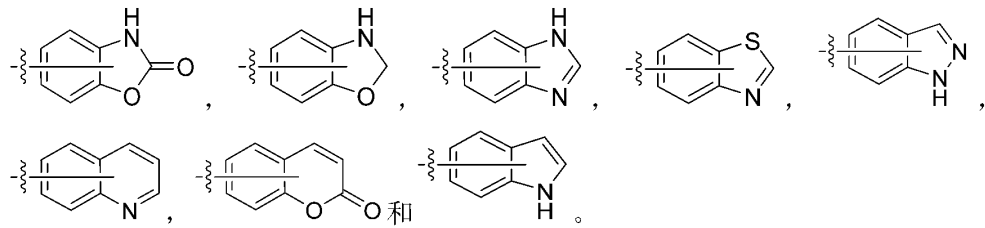
所述杂环烷基环可以稠合于芳基或杂芳基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂环烷基，其非限制性实例包括：



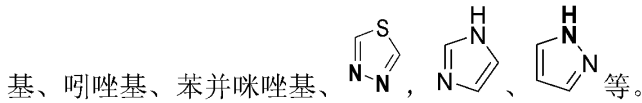
20 术语“烷氧基”指 -O-(烷基)，其中烷基的定义如上所述。烷氧基的非限制性实例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基。

术语“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的 6 至 14 元全碳单环或稠合多环 (也就是共享毗邻碳原子对的环) 基团，优选为 6 至 10 元，例如苯基和萘基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环烷基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为芳基环，其非限制性实例包括：

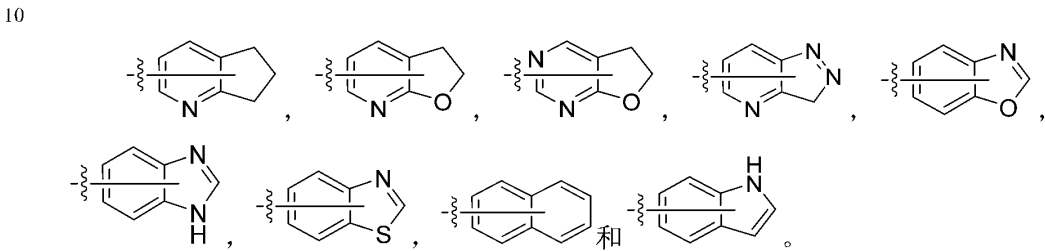




术语“杂芳基”指包含 1 至 4 个杂原子、5 至 14 个环原子的杂芳族体系，其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选为 6 至 12 元，更优选为 5 元或 6 元。例如。其非限制性实例包括：咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、噁唑基(oxazolyl)、异噁唑基(isoxazolyl)、吡咯基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑、吡嗪基、三唑



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



术语“羟基”指-OH 基团。

术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。

术语“氰基”指-CN。

术语“氨基”指-NH₂。

术语“硝基”指-NO₂。

术语“氧代”指=O 取代基。

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

具体实施方式

以下结合实施例进一步描述本公开所述的化合物、可药用盐的制备，但这些实施例并非限制本公开中的范围。

本公开中实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照原料或商品制造厂商所建议的条件。未注明具体来源的试剂，为市场购买的常规试剂。

化合物的结构是通过核磁共振 (NMR) 或/和质谱 (LCMS) 来确定的。NMR 位移 (δ) 以 10^{-6} (ppm) 的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪, 测定溶剂为氘代二甲基亚砷 (DMSO- d_6), 氘代氯仿 ($CDCl_3$), 氘代甲醇 (CD_3OD), 内标为四甲基硅烷 (TMS)。化合物的光学异构体 (异构体) 空间构型可进一步通过测量单晶参数的方式确认。

HPLC 的测定使用 Waters ACQUITY ultra high performance LC、Shimadzu LC-20A systems、Shimadzu LC-2010HT series 或安捷伦 Agilent 1200 LC 高压液相色谱仪 (ACQUITY UPLC BEH C18 1.7UM 2.1*50 MM 色谱柱、Ultimate XB-C18 3.0*150 mm 色谱柱或 Ximate C18 2.1*30 mm 色谱柱)。

MS 的测定用 Waters SQD2 质谱仪, 以正/负离子模式扫描, 质量扫描范围为 100~1200 。

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

快速柱纯化系统使用 Combiflash Rf150 (TELEDYNE ISCO) 或者 Isolara one (Biotage)。

正向柱层析一般使用烟台黄海硅胶 100~200 目、200~300 目或 300~400 目硅胶为载体, 或者使用常州三泰预填预填超纯正相硅胶柱 (40-63 μm , 60 Å, 12 g, 25 g, 40 g, 80 g 或其他规格)。

反相柱层析一般使用常州三泰预填超纯 C18 硅胶柱 (20-45 μm , 100 Å, 40 g, 80 g, 120 g, 220 g 或其他规格)。

高压柱纯化系统使用 Waters AutoP, 配合使用 Waters XBridge BEH C18 OBD Prep Column, 130 Å, 5 μm , 19 mm X 150 mm 或者 Atlantis T3 OBD Prep Column, 100 Å, 5 μm , 19 mm X 150 mm。

手性制备柱使用 DAICEL CHIRALPAK IC (250 mm*30 mm, 10 μm), DAICEL CHIRALCEL OJ (250 mm*30 mm, 10 μm) 或 DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm*30 mm, 10 μm)。

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

实施例 中无特殊说明, 反应能够均在氮气氛下进行。

氩气氛或氮气氛是指反应瓶连接一个约 1 L 容积的氩气或氮气气球。

氢气氛是指反应瓶连接一个约 1 L 容积的氢气气球。

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

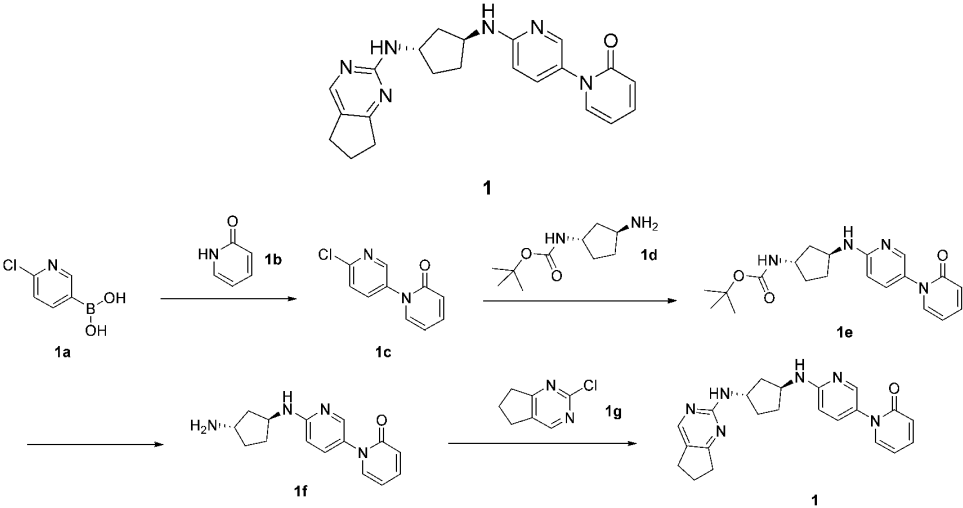
氢化反应通常抽真空，充入氢气，反复操作 3 次。
微波反应使用 CEM Discover-S 908860 型微波反应器。
实施例 1 中无特殊说明，溶液是指水溶液。
实施例 1 中无特殊说明，反应的温度为室温，为 20℃~30℃。

5 实施例 1 中的反应进程的监测采用薄层色谱法 (TLC)，反应所使用的展开剂，纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系包括：A：二氯甲烷/甲醇体系，B：正己烷/乙酸乙酯体系，C：石油醚/乙酸乙酯体系，D：石油醚/乙酸乙酯/甲醇，E：石油醚/四氢呋喃体系，溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节，也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。

10

实施例 1

1-(6-[[[(1S,3S)-3-(6,7-二氢-5H-环戊并[1,2-d]嘧啶-2-基氨基)环戊基]氨基]吡啶-3-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮



15

步骤 1:

将吡啶-2(1H)-酮 **1b** (1.51 g, 15.9 mmol), 2-氯-5-吡啶硼酸 **1a** (5 g, 31.8 mmol), 醋酸铜 (5.77 g, 31.8 mmol), 吡啶 (2.51 g, 331.8 mol) 和分子筛 (6g) 加入混合溶液 (DMF/DCM=1:6) (210 mL) 中，鼓一分钟空气，室温反应 16 小时。将反应混合溶液通过硅藻土过滤，滤液中加入 100 mL 水和 50 mL 乙酸乙酯，分液，水相再用乙酸乙酯 (50 mL*2) 萃取，有机相合并，减压浓缩，残余物正相柱层析制备分离，得到化合物 **1c** (1.03 g, 产率为：31.4%)。

20

MS m/z (ESI): 207.1[M+H]⁺。

步骤 2:

25 依次将化合物 **1c** (1.03 g, 4.99 mmol), (1S,3S)-3-氨基环戊基氨基甲酸叔丁酯 **1d** (1.2 g, 5.98 mmol)、碳酸铯 (4.87 g, 14.96 mmol)、甲磺酸(2'-二环己基膦基-2',6'-

二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钪(II) (0.42 g, 0.5 mmol) 加入 1, 4-二氧六环 (10 mL) 中, 置于 130°C 微波反应 4 小时。反应液经正相柱层析制备分离, 得到化合物 **1e** (440 mg, 产率: 23.8%)

MS m/z (ESI): 371.3[M+H]⁺。

5 步骤 3:

将化合物 **1e** (440 mg, 1.2 mmol) 加入二氯甲烷 (5 mL) 中, 再加入三氟乙酸 (2 mL), 室温反应 1 小时, 减压浓缩, 得到化合物 **1f** (800 mg, 产率: 135.1%)。

MS m/z (ESI): 271.2[M+H]⁺。

步骤 4:

10 依次将化合物 **1f** (100 mg, 0.2 mmol)、2-氯-6,7-二氢-5H-环戊并[1, 2-d]嘧啶 **1g** (34.1 mg, 0.22 mmol)、碳酸钾 (83.3 mg, 0.6 mmol) 加入 DMSO (1 mL) 中, 升温至 110°C 反应 6 小时。直接反相柱层析制备分离, 得到化合物 **1** (4 mg, 产率: 5.1%)。

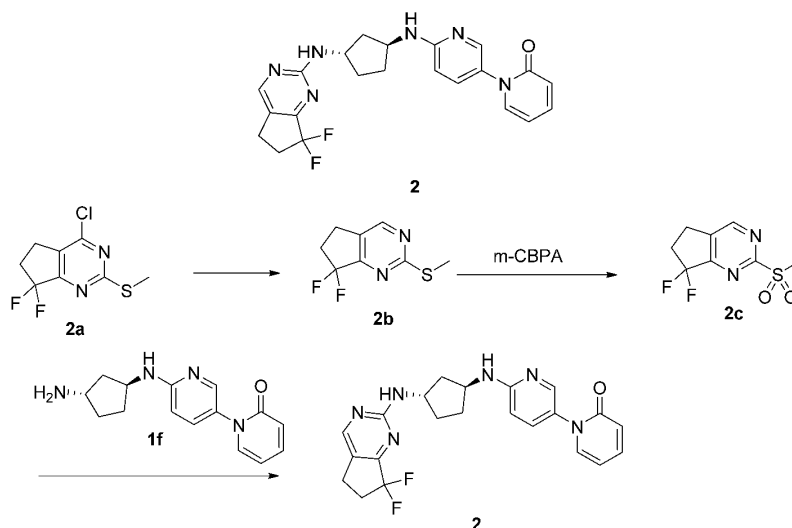
MS m/z (ESI): 389.3 [M+H]⁺。

15 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.03 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.67 – 7.51 (m, 3H), 6.73 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J* = 9.1, 1.2 Hz, 1H), 6.47 (td, *J* = 6.8, 1.4 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.35 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.88 (dt, *J* = 12.9, 7.3 Hz, 4H), 2.35 – 2.26 (m, 2H), 2.19 – 2.03 (m, 4H), 1.68 (qd, *J* = 8.9, 6.1 Hz, 2H)。

20

实施例 2

1-(6-{[(1S,3S)-3-[(7,7-二氟-6,7-二氢-5H-环戊并[1,2-d]嘧啶-2-基)氨基]环戊基]氨基}吡啶-3-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮



25 步骤 1:

氢气氛下, 将化合物 **2a** (200 mg, 0.85 mmol, 合成方法参考专利申请

WO201528848) 溶于甲醇 (3 mL) 中, 随后加入 10% Pd/C (20 mg)。该反应置于室温下反应 3 小时。反应液经过滤、浓缩后得到粗品, 该粗品经正相柱层析纯化得到化合物 **2b** (66 mg, 产率: 38%)。

MS m/z (ESI): 203.1 [M+H]⁺。

5 步骤 2:

将化合物 **2b** (66 mg, 0.33 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL), 随后加入 3-氯过氧苯甲酸 (168 mg, 0.98 mmol)。该反应置于室温下反应 2 小时。反应结束后, 直接旋干得到粗品, 该粗品经正相柱层析纯化得到化合物 **2c** (45 mg, 产率: 59%)。

MS m/z (ESI): 235.1 [M+H]⁺。

10 步骤 3:

将化合物 **2c** (15 mg, 0.06 mmol) 和化合物 **1f** (34.6 mg, 0.13 mmol) 溶于叔丁醇 (2 mL) 中, 随后加入 N,N-二异丙基乙基胺 (24 μ L, 0.12 mmol)。该反应置于 110 $^{\circ}$ C 微波反应 4 小时。反应结束后, 直接旋干得到粗品, 该粗品经反相柱层析纯化得到化合物 **2** (1.5 mg, 产率: 5%)

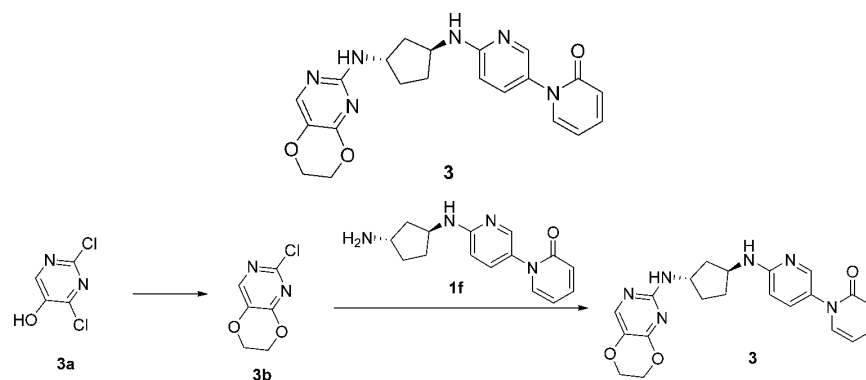
15 MS m/z (ESI): 425.4 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.37 (s, 1H), 7.94 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.66 – 7.55 (m, 2H), 7.44 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 6.66 – 6.57 (m, 2H), 6.47 (td, J = 6.8, 1.3 Hz, 1H), 4.53 – 4.44 (m, 1H), 4.40 – 4.31 (m, 1H), 2.91 – 2.82 (m, 2H), 2.61 – 2.46 (m, 2H), 2.36 – 2.20 (m, 2H), 2.10 – 1.95 (m, 2H), 1.70 – 1.54 (m, 2H)。

20

实施例 3

1-(6-{[(1S,3S)-3-(6,7-二氢[1,4]二氧六环并[3,2-d]嘧啶-2-基氨基)环戊基]氨基}吡啶-3-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮



25

步骤 1:

依次将 2,4-二氯-5-羟基嘧啶 **3a** (520 mg, 3.2 mmol), 2-溴乙醇 (1.18 g, 9.5 mmol), 碳酸钾 (2.18 g, 15.8 mmol) 加入 DMF (5 mL) 中。将该反应置于 100 $^{\circ}$ C 下微波反应 1 小时。将反应液倒入水 (15 mL) 中, 乙酸乙酯 (20 mL*2) 萃取,

有机相合并，减压浓缩得到粗品，粗品经正相柱层析制备分离，得到化合物 **3b** (120 mg, 产率: 22.1%)。

MS m/z (ESI): 173.1 [M+H]⁺。

步骤 2:

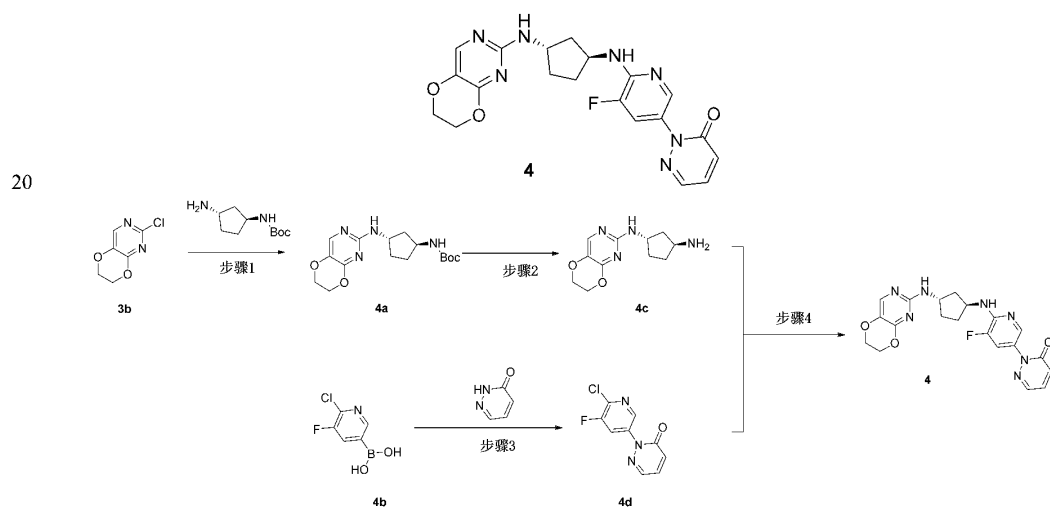
依次将 **3b** (100 mg, 0.37 mmol), 化合物 **1f** (53 mg, 0.24 mmol), 碳酸铯 (361.6 mg, 1.11 mmol), 二氯[1,3-双(2,6-二-3-戊基苯基)咪唑-2-亚基](3-氯吡啶基)合铍(II) (29.3 mg, 0.04 mmol) 加入 1, 4-二氧六环 (1 mL) 中。将该反应置于 100°C 下微波反应 2 小时。经过滤，浓缩得到粗品，粗品经反相柱层析制备分离，得到化合物 **3** (5 mg, 产率: 3.33%)。

MS m/z (ESI): 407.3 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.93 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.60 (ddt, J = 11.1, 6.7, 2.0 Hz, 2H), 7.44 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 6.61 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.7 Hz, 2H), 6.46 (td, J = 6.8, 1.3 Hz, 1H), 4.49 – 4.43 (m, 2H), 4.30 (dp, J = 13.4, 6.5 Hz, 2H), 4.21 – 4.15 (m, 2H), 2.31 – 2.15 (m, 2H), 1.95 (qd, J = 6.5, 2.6 Hz, 2H), 1.63 – 1.51 (m, 2H)。

实施例 4

2-(5-氟-6-[[[(1S,3S)-3-(6,7-二氢[1,4]二氧六环并[3,2-d]嘧啶-2-基氨基)环戊基]氨基]吡啶-3-基)-3H,2H-1,2-咕嗪-3-酮



步骤 1:

称取化合物 **3b** (2 g, 11.6 mmol) 和 (1S,3S)-3-氨基环戊基氨基甲酸叔丁酯 (2.8 g, 13.92 mmol), 碳酸铯 (11.34 g, 34.8 mmol), 二氯[1,3-双(2,6-二-3-戊基苯基)咪唑-2-亚基](3-氯吡啶基)合铍(II) (550 mg, 0.70 mmol) 于反应瓶中, 加入二氧六环 (20 mL), 氮气保护下, 110°C 反应过夜。LCMS 检测生成产物, 将反应液浓缩进行硅胶柱层析, 最后得化合物 **4a** (2.5 g, 收率: 64.1%)。

MS m/z (ESI): 337.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 2:

将化合物 **4a** (2.5 g, 7.4320 mmol) 溶于 DCM (25 mL) 中, 加入 TFA (25 mL), 室温反应过夜, LCMS 检测生成产物, 反应液直接蒸干, 得棕褐色油状物化合物 **4c** (5.5 g), 直接进行下一步。

MS m/z (ESI): 237.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 3:

将哒嗪-3(2H)-酮 (548 mg, 5.70 mmol) 溶于 10 mL 混合溶液 (DMF/DCM=1:6) 中, 随后依次加入化合物 **4b** (500 mg, 2.85 mmol), 醋酸铜 (1.0g, 5.70 mmol), 吡啶 (0.46 mL, 5.70 mmol) 和分子筛, 于室温下搅拌反应 16 小时。反应结束后, 将反应混合溶液通过硅藻土过滤, 向滤液中加入 10 mL 水和 30 mL 乙酸乙酯, 于室温下搅拌 15 分钟, 加入乙酸乙酯反复萃取数次 (20 mL*3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱层析法以洗脱剂体系 (PE:EA=5:1~1:1) 纯化所得残余物, 得到化合物 **4d** (510 mg, 产率为: 79.3%)。

MS m/z (ESI): 226.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 4:

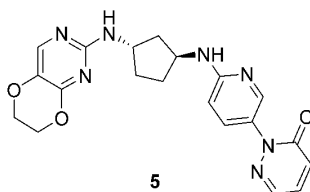
将化合物 **4c** (990 mg, 1.33 mmol), 化合物 **4d** (300 mg, 1.3 mmol), 碳酸铯 (6.5 g, 19.9 mmol), 二氯[1,3-双(2,6-二-3-戊基苯基)咪唑-2-亚基](3-氯吡啶基)合铍(II) (63.3 mg, 79.78 μ mol), 溶于二氧六环(30 mL), 氮气保护下, 110°C 反应 4 h, LCMS 检测生成产物, 反应液冷却至室温, 加入水和乙酸乙酯分液, 水相用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 有机相经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液浓缩进行柱层析纯化, 得化合物 **4** (375 mg, 收率: 66.44%)。

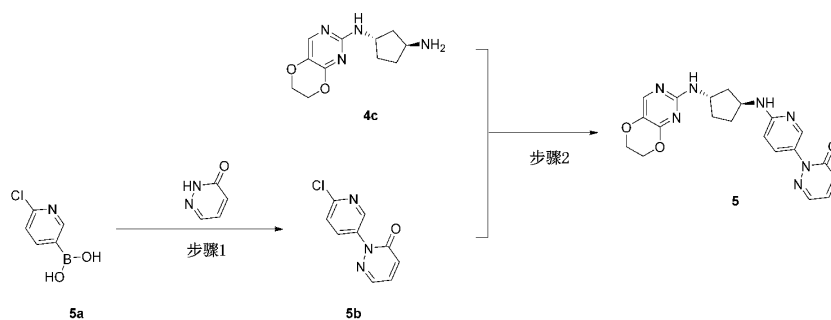
MS m/z (ESI): 426.2 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.08-7.99 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.43-4.35 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 4.17-4.10 (m, 2H), 2.18-2.01 (m, 2H), 1.96-1.83 (m, 2H), 1.62-1.40 (m, 2H)。

实施例 5

2-(6-{[(1S,3S)-3-(6,7-二氢[1,4]二氧六环并[3,2-d]嘧啶-2-基氨基)环戊基]氨基}-3-基)-3H,2H-1,2-哒嗪-3-酮





步骤 1:

将吡啶-3(2H)-酮 (1g, 10.4 mmol) 溶于 120 mL 混合溶液 (DMF/DCM=1:6) 中, 随后依次加入化合物 **5a** (2.4 g, 15.3 mmol), 醋酸铜 (3.8 g, 20.8 mmol), 吡啶 (1.6 g, 20.8 mmol) 和 4 g 分子筛, 于室温下搅拌该反应 16 h。之后, 将反应混合溶液通过硅藻土过滤, 向滤液中加入 10 mL 水和 20 mL 乙酸乙酯, 于室温下搅拌 15 min, 加入乙酸乙酯反复萃取数次 (20 mL*3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱层析法以洗脱剂体系 (PE:EA=5:1~1:1) 纯化所得残余物, 得到标题化合物 **5b** (500 mg, 产率为: 23.4%)。

MS m/z (ESI): 208.3[M+H]⁺

步骤 2:

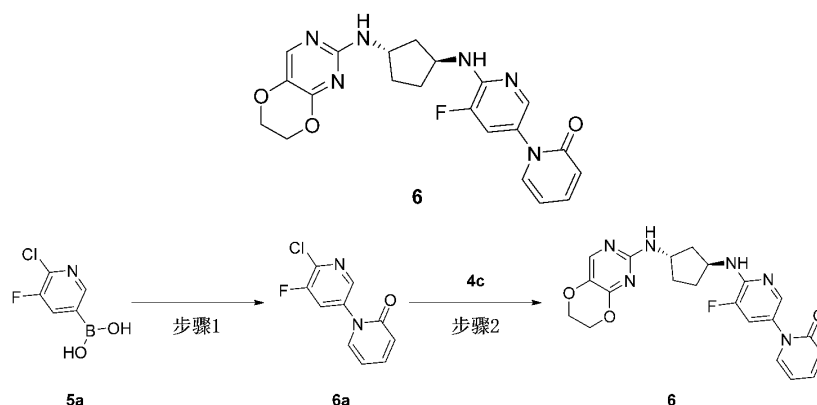
将化合物 **4c** (1.07 g, 1.45mmol), 化合物 **5b** (300 mg, 1.45 mmol), 碳酸铯 (7.06 g, 21.67 mmol), 二氯[1,3-双(2,6-二-3-戊基苯基)咪唑-2-亚基](3-氯吡啶基)合铍(II) (68.8 mg, 86.69 μmol) 溶于二氧六环 (30 mL), 氮气保护下, 110°C 反应 4 小时。LCMS 检测生成目标化合物, 反应液降温至室温, 抽滤, 滤液蒸干, 加入水和乙酸乙酯, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 有机相经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液浓缩进行柱层析纯化, 得化合物 **5** (300 mg, 收率: 48.9%)

MS m/z (ESI): 408.1[M+H]⁺。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.10 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.54 - 7.42 (m, 2H), 7.02 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.52 (m, 1H), 4.44-4.34 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.17-4.11(m, 2H), 2.20-1.99 (m, 2H), 1.91-1.76 (m, 2H), 1.53-1.36 (m, 2H)。

实施例 6

1-(5-氟-6-{[(1S,3S)-3-(6,7-二氢[1,4]二氧六环并[3,2-d]嘧啶-2-基氨基)环戊基]氨基}吡啶-3-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮



步骤 1:

称取化合物 **5a** (3 g, 17.11 mmol), 吡啶-2(1H)-酮 (813.49 mg, 8.55 mmol), 吡啶 (1.35g, 17.11 mmol), 醋酸铜 (3.1 g, 17.11 mmol)、4A 分子筛 (3.25 g)溶于 DCM (60 mL)和 DMF (5 mL) 中, 在氧气氛围下反应 6 h。TLC 检测反应完毕, 抽滤, 滤饼用二氯甲烷淋洗, 合并有机相, 将有机相浓缩进行柱层析纯化, 得化合物 **6a** (1.8 g, 收率: 93.68%)。

MS m/z (ESI): 225.1 [M+H]⁺

步骤 2:

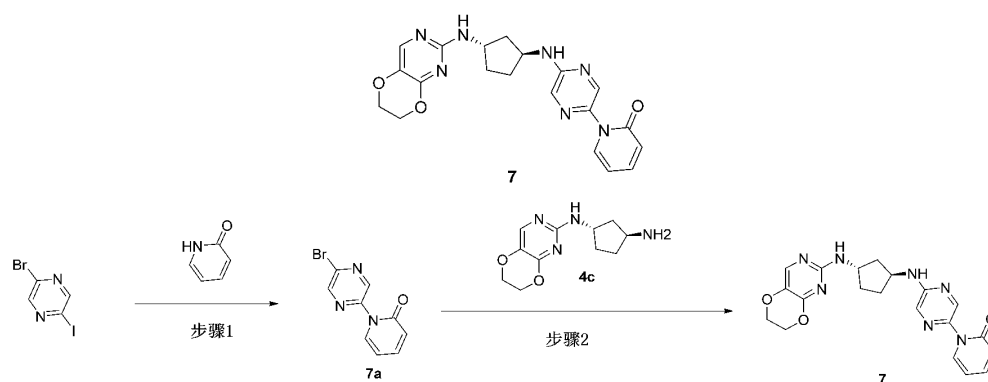
称取化合物 **4c** (2.12 g, 2.85 mmol), 化合物 **6a** (640 mg, 2.85 mmol), 碳酸铯 (13.92 g, 42.74 mmol), 二氯[1,3-双(2,6-二-3-戊基苯基)咪唑-2-亚基](3-氯吡啶基)合铍(II) (135.68 mg, 170.95 μmol) 于反应瓶中, 加入二氧六环(60 mL), 氮气保护下, 110°C 反应 4 小时, LCMS 检测生成目标化合物, 将反应液降温至室温, 抽滤, 滤液蒸干, 加入水和乙酸乙酯, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 有机相经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液浓缩进行柱层析纯化, 得化合物 **6** (350 mg, 收率: 33.15%)。

MS m/z (ESI): 425.1[M+H]⁺

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.86 - 7.80 (m, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.56-7.43 (m, 2H), 6.88 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.46 (m, 1H), 6.28 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.42-4.34 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 4.17-4.10 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.96-1.81 (m, 2H), 1.65-1.37 (m, 2H)。

实施例 7

1-(5-{[(1S,3S)-3-(6,7-二氢[1,4]二氧六环并[3,2-d]嘧啶-2-基氨基)环戊基]氨基}吡啶-2-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮



步骤 1:

将 2-溴-5-氯吡嗪(250 mg, 2.629 mmol), 2-羟基吡啶 (786 mg, 2.760 mmol),
 5 (1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (74.48 mg, 0.526 mmol), 碘化亚铜(50.07 mg,
 0.263 mmol) 和碳酸钾 (726.66 mg, 5.258 mmol) 加入反应瓶中, 然后加入 DMSO
 (5 mL), 氮气置换反应体系三次。将反应体系在微波 120°C反应两小时。LC-MS
 检测原料完全转化, 减压浓缩, 经硅胶柱纯化得到化合物 7a (390 mg, 收率: 59%)。

MS m/z (ESI): 252.1 [M+1]。

10 步骤 2:

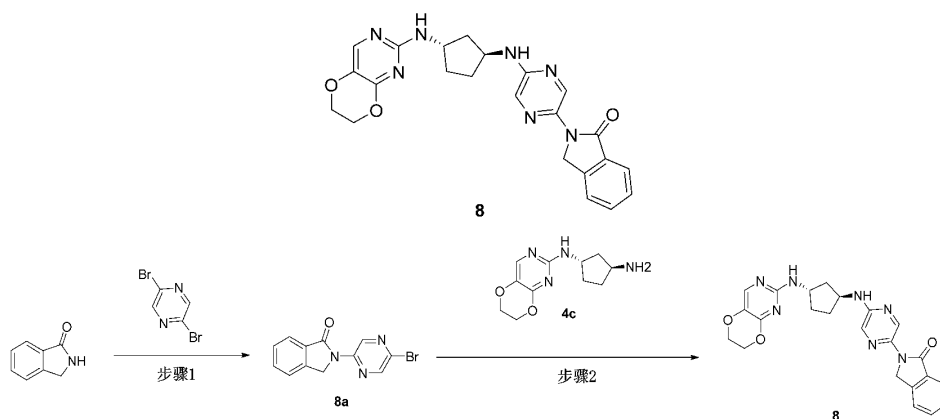
将化合物 4c (100 mg, 0.191 mmol), 化合物 7a (72.17 mg, 0.286
 mmol), Pd-PEPPSI-IPent catalyst (15.1 mg, 0.019 mmol)和碳酸铯 (310.72 mg, 0.954
 mmol) 加入反应瓶中, 然后加入 1,4-二氧六环 (1 mL), 氮气置换反应体系三次。
 将反应体系放入 100°C油浴中搅拌 5 小时。LC-MS 检测原料完全转化, 反应液降
 15 至室温, 减压浓缩, 经硅胶柱纯化和反相高效液相色谱纯化得到目标化合物 7 (10
 mg)。

MS m/z (ESI): 408.5 [M+1]。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.23 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.86 – 7.81 (m, 2H), 7.73
 – 7.68 (m, 1H), 7.52 – 7.43 (m, 2H), 6.79 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.46 (dt, *J* = 9.3, 1.1 Hz,
 20 1H), 6.32 (td, *J* = 6.7, 1.4 Hz, 1H), 4.42 – 4.36 (m, 2H), 4.32 – 4.18 (m, 2H), 4.17 –
 4.10 (m, 2H), 2.20 – 2.00 (m, 2H), 1.94 – 1.80 (m, 2H), 1.55 – 1.43 (m, 2H)。

实施例 8

2-(5-{[(1S,3S)-3-(6,7-二氢[1,4]二氧六环并[3,2-d]嘧啶-2-基氨基)环戊基]氨基}吡嗪
 25 -2-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮



步骤 1:

将异吲哚啉-1-酮 (300 mg, 2.253 mmol), 2,5-二溴吡嗪 (589 mg, 2.478 mmol), (1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (64.10 mg, 0.451 mmol), 碘化亚铜 (42.91 mg, 0.225 mmol) 和 磷酸钾 (956.53 mg, 4.506 mmol) 加入反应瓶中, 加入 1, 4 -二氧六环 (6 mL), 氮气置换反应体系三次。将反应体系放入 100°C 油浴中搅拌过夜。LCMS 检测原料完全转化, 反应液降至室温, 减压浓缩, 经硅胶柱纯化得到化合物 **8a** (270 mg, 41%)。

MS m/z (ESI): 190.0 [M+1]。

步骤 2:

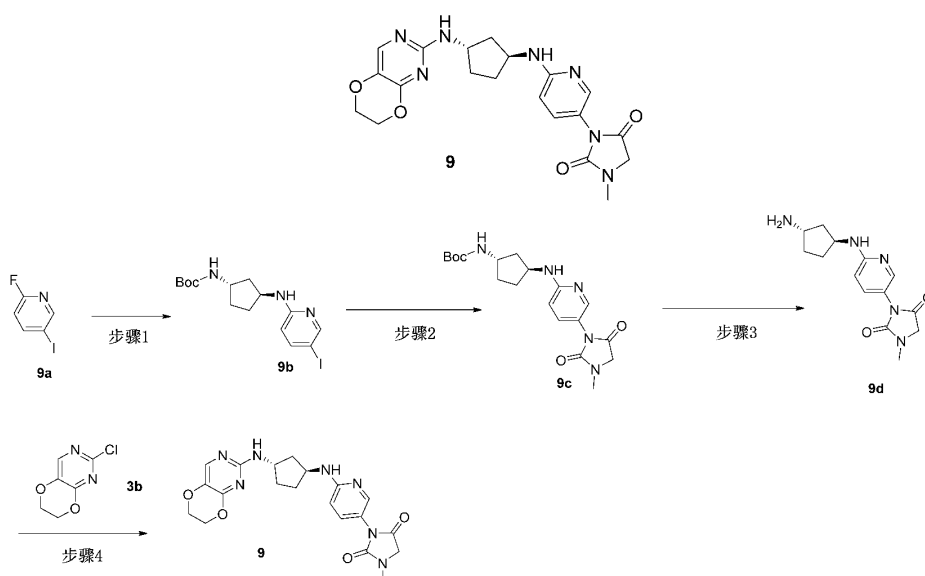
将化合物 **8a** (60 mg, 0.210 mmol), 化合物 **4c** (100 mg, 0.191 mmol), Pd-PEPPSI-IPent catalyst (15.1 mg, 0.019 mmol) 和碳酸铯 (310.72 mg, 0.954 mmol) 加入反应瓶中, 然后加入 1, 4-二氧六环 (1 mL), 氮气置换反应体系三次。将反应体系放入 100°C 油浴中搅拌 5 小时。LCMS 检测原料完全转化, 反应液降至室温, 减压浓缩, 经硅胶柱纯化和 Prep-HPLC 得到化合物 **8** (23 mg)。

MS m/z (ESI): 446.4 [M+1]。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.01 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.81 – 7.76 (m, 2H), 7.69 – 7.65 (m, 2H), 7.57 – 7.51 (m, 1H), 7.02 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.42 – 4.36 (m, 2H), 4.28 – 4.18 (m, 2H), 4.16 – 4.11 (m, 2H), 2.20 – 2.03 (m, 2H), 1.93 – 1.77 (m, 2H), 1.55 – 1.41 (m, 2H)。

实施例 9

3-(6-{[(1S,3S)-3-(6,7-二氢[1,4]二氧六环并[3,2-d]嘧啶-2-基氨基)环戊基]氨基}吡啶-3-基)-1-甲基-2-氧亚基四氢-1H-咪唑-4-酮



步骤 1:

称取 2-氟-5-碘吡啶 **9a** (5878 mg, 26.4 mmol), ((1S,3S)-3-氨基环戊基)氨基甲酸叔丁酯(4400 mg, 21.97 mmol), DIEA (8518 mg, 65.91 mmol)和 DMSO (60 mL)于反应瓶中, 氮气保护下, 120°C反应 16 h。LCMS 检测原料反应完全, 加入乙酸乙酯(200 mL), 用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤三次, 减压浓缩, 残留物经柱层析纯化, 得目标化合物 **9b** (5000 mg, 收率: 56.4%)。

MS m/z (ESI): 404.2[M+1]。

步骤 2:

称取化合物 **9b** (500 mg, 1.24 mmol), 1-甲基咪唑啉-2,4-二酮 (283 mg, 2.48 mmol), 磷酸钾 (790 mg, 3.72 mmol), 碘化亚铜 (236 mg, 1.24 mmol), 反-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺 (212 mg, 1.50 mmol)和异丙醇 (10 mL)于反应瓶中, 氮气保护下, 微波 110°C搅拌反应 5 h。LCMS 检测生成产物。铺上硅藻土过滤, 滤液减压浓缩, 残留物加入去离子水和二氯甲烷, 分液, 有机相经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩进行柱层析纯化, 得化合物 **9c** (250 mg, 收率: 51.8%)。

MS m/z (ESI): 390.5[M+1]。

步骤 3:

将化合物 **9c** (259 mg, 0.64 mmol)分散于二氯甲烷 (5 mL)中, 加入 4N 盐酸二氧六环 (5 mL), 室温反应 4 h。LCMS 检测原料完全反应, 将反应液减压旋干, 加入少量甲醇溶解, 加入乙酸乙酯, 有大量固体析出, 过滤, 乙酸乙酯洗涤, 得到粗品。将该粗品加入到 DCM (10 mL)于反应瓶中, 加入 1 mL 三乙胺, 反应搅拌 10 min, 将反应液浓缩得到粗产物化合物 **9d** (180 mg)。

MS m/z (ESI): 290.5[M+1]。

步骤 4:

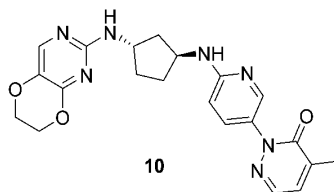
称取化合物 **9d** (180 mg, 0.62 mmol), 化合物 **3b** (108 mg, 0.62 mmol), 碳酸铯 (2026 mg, 6.22 mmol), Pd-PEPPSI-IPent catalyst (99 mg, 0.12 mmol) 和二氧六环 (10 mL), 氮气保护下, 110 °C 反应 16 小时。LCMS 检测生成产物, 铺上硅藻土过滤, 将滤液浓缩, 通过 pre-HPLC 制备得到化合物 **9** (12 mg, 收率: 4.53%)。

MS m/z (ESI): 426.5[M+1]。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 – 7.81 (m, 2H), 7.25 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.42 – 4.36 (m, 2H), 4.28 – 4.16 (m, 2H), 4.16 – 4.12 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.15 – 1.99 (m, 2H), 1.89 – 1.73 (m, 2H), 1.52 – 1.38 (m, 2H)。

实施例 10

2-(6-{[(1S,3S)-3-(6,7-二氢[1,4]二氧六环并[3,2-d]嘧啶-2-基氨基)环戊基]氨基}吡啶-3-基)-4-甲基-3H,2H-1,2-吡嗪-3-酮



15

实施例 **10** 的化合物参照实施例 **1** 的合成路线得到。

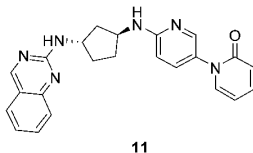
MS m/z (ESI): 422.5[M+1]。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.08 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 4.0, 1.2 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.51 (dd, *J* = 8.8, 0.8 Hz, 1H), 4.41 – 4.37 (m, 2H), 4.34 – 4.17 (m, 2H), 4.16 – 4.11 (m, 2H), 2.18 – 2.01 (m, 5H), 1.90 – 1.76 (m, 2H), 1.53 – 1.41 (m, 2H)。

20

实施例 11

1-(6-{[(1S,3S)-3-(喹唑啉-2-基氨基)环戊基]氨基}吡啶-3-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮



11

实施例 **11** 的化合物参照实施例 **1** 的合成路线得到。

MS m/z (ESI): 399.19[M+1]。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.02 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.70 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.5 Hz, 1H), 7.65 – 7.52 (m, 3H), 7.45 (dd, *J* = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.63 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.47 (d, *J* = 1.4 Hz,

30

1H), 4.65 – 4.54 (m, 1H), 4.44 – 4.33 (m, 1H), 2.39 – 2.27 (m, 2H), 2.14 – 2.03 (m, 2H), 1.75 – 1.59 (m, 2H)。

生物活性测试

5 以下结合测试例进一步描述解释本公开，但这些实施例并非意味着限制本公开的范围。

测试例1. 本公开化合物对PCSK9的结合力大小测试

表1. 主要实验材料和仪器

名称	供应商
PCSK9（生物素标记）	Arco
SA芯片	Cytiva
U96 微孔板	Greiner
SPR 设备	BIAcore S200
离心机	Eppendorf

10 1. 实验步骤

1.1 试剂准备

- 1) 蛋白：PCSK9（生物素标记）（Acro）。
用水将蛋白溶解至 200 µg/mL 并在 -80℃储存。
- 2) 芯片：SA 芯片（SA chip）。
- 15 3) 运行缓冲液：1x HBSP+4% DMSO+ 0.1 mM CaCl₂。

1.2 蛋白固定

- 1) 预温芯片至室温；
- 2) 配置所需缓冲液，并用 0.22 µm 的滤膜过滤；
- 3) 载入芯片并写入芯片参数；
- 20 4) 用 PBS 稀释 PCSK9 蛋白至 50 µg/mL；
- 5) 在 BIAcore S200 仪器中设置固定程序；
- 6) 运行固定程序；
- 7) 最终的固定响应值为 8000 RU，最大响应值为 49.4 RU。

1.3 化合物测试

- 25 1) 用运行缓冲液 3 倍梯度稀释化合物。参照化合物 0.4 µM 起始，3 倍稀释，待测化合物 10 µM 起始，3 倍稀释。
- 2) 参考下表配置溶解矫正缓冲液：

表 2. 溶解矫正缓冲液

缓冲液/体积	1	2	3	4	5	6	7	8
3.5% DMSO	0	200	400	600	800	1000	1200	1400

4.8% DMSO	1400	1200	1000	800	600	400	200	0
-----------	------	------	------	-----	-----	-----	-----	---

3) 设置仪器的“LMW multi kinetics”程序，作为化合物测试的运行程序。

a) 结合时间设置 100s，解离时间设置为 300s。

4) 运行化合物测试程序。

1.4 数据分析

5 1) $R_{max} = (MW \text{ 分析物} / MW \text{ 配体}) * RL * Sm$

使用 affinity fitting 拟合曲线时，最高浓度的响应值应该和拟合的 R_{max} 值接近最佳。

2) 检查溶剂校正，及化合物浓度梯度。

3) 检查检测报告中的基线（baseline），结合力（binding）以及阳性化合物的
10 结果。

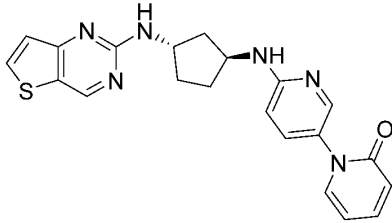
4) 根据实际结合情况选择适合的拟合方式拟合曲线。

5) 检查拟合结果是否通过仪器数据质量检测标准。

表 3. 本公开化合物对 PCSK9 的结合力大小（ K_D ）

实施例	K_D (nM)
1	26.3
2	68.7
3	75.8
11	180.0

从结果上看，实施例1-3的结合力相比实施例11更强，实施3的结合力比参照物
15 2的强10倍以上，实施例3和实施例7-8的结合力相当。



参 照 物 2 为 专 利 申 请 WO2020150473 和
WO2020150474中的实施例487。

测试例2. 小鼠体内药代动力学实验

20 以C57BL6J小鼠为受试动物，应用LC/MS/MS法测定小鼠灌胃给予参照物1
（WO2020150473和WO2020150474，实施例458B）和实施例后不同时刻血浆中的
药物浓度。研究参照物1和实施例化合物在小鼠体内的药代动力学行为，评价其药
动力学特征。

试验动物：每组健康6~8周雄性小鼠2只（20-30g）

25 药物配制：称取一定量药物，配成1 mg/mL的无色澄清溶液（溶媒：
5%DMSO/40%PEG400/55%生理盐水）。

给药：小鼠禁食过夜后灌胃给药，参照物**1**和实施例化合物给药剂量均为10 mg/kg。

操作：小鼠灌胃给药参照物**1**和实施例化合物，给药后0.25、0.5、1、2、4、6、8、24小时由外周静脉穿刺采血约0.03 mL，置于含EDTA-K2的试管中，4℃左右，

5 4000g每分钟离心5分钟分离得到血浆，于-75℃保存。

测定不同浓度的药物口服给药后小鼠血浆中的待测化合物含量：取给药后各时刻的小鼠血浆10 μL，加入5μL空白液和含内标地塞米松的乙腈溶液200 μL，涡旋混合30s，离心15分钟(3900转/分钟)，血浆样品取上清液12 μL进行LC/MS/MS分析。

表4. 参照物**1**和实施例**3**的药代动力学参数结果

化合物	参照物 1	实施例 3
T _{1/2} (h)	1.84	2.75
C _{max} (ng/mL)	11200	11450
AUC _{last} (h*ng/mL)	16475	47967
AUC _{last} /D (h*mg/mL)	1647	4797

10 注：所列数值均为两只动物的平均值，参照物 **1** 为专利申请 WO2020150473 和 WO2020150474 中的实施例 **458B**。

从结果上看，实施例 **3** 在小鼠体内口服 PK 更优，血药暴露量是参照物 **1** 的近 3 倍，半衰期更长，显示本发明化合物的药代动力学性质优于参照物 **1**。

15 测试例**3**. 参照化合物和实施例化合物对HepG2细胞的LDLR水平影响

表 5. 主要实验材料和仪器

试剂名称	厂商	货号
DMEM（4.5g/L）完全培养基	Gibco	11995040
去脂胎牛血清	VivaCell	C3840-0100
PCSK9 D374Y	Sino biological	29698-H08H1
人 LDLR ELISA 试剂盒	R&D	P373038
HepG2 细胞	ATCC	HB-8065
96 孔测定板	Corning	3610

实验步骤

HepG2 细胞以 30000 个细胞/孔接种在 96 孔板里。第二天，每孔加入 4 nM 的 PCSK9 D374Y 刺激细胞，同时以相同浓度的待测化合物处理细胞，每个样品三复

20 孔。在 37℃，5%二氧化碳条件下培养 48 小时。先用 PBS 洗涤两遍，弃上清。然后将细胞置于冰上，加入 50 μL/孔含有蛋白酶和磷酸酶抑制剂的 RIPA 裂解液处理细胞。将细胞培养板置于-80 °C冰箱冷冻过夜，融化后冰上再裂解 30 分钟后，低温离心 15 分钟。将细胞裂解液稀释 20 倍，进行 ELISA 检测。50 μL /孔样品或者标准品加入包被好的孔板中，室温下孵育 2 小时。用洗涤缓冲液抽吸洗涤 4 次，

加入 200 μL /孔人 LDLR 偶联抗体，在室温下孵育 2 小时。重复洗涤步骤，并加入 200 μL /孔底物溶液。30 分钟后，加入 50 μL /孔终止溶液，在 450 nm 处检测 OD 值。根据标准曲线计算样品孔的 LDLR 浓度后，用公式（样品值-对照孔均值）/对照孔均值，来计算 LDLR 升高比例。使用 GraphPad Prism 8 处理数据。

5 表 6. 参照物 1 和实施例化合物在 75 μM 浓度下对 HepG2 细胞的 LDLR 蛋白水平的影响

化合物	LDLR 上调水平 ^a (%对照)
参照物 1	127
实施例 3	160
实施例 5	188
实施例 6	155

注：^a 代表三复孔的平均值，参照物 1 为专利申请 WO2020150473 和 WO2020150474 中的实施例 458B。

10 采用相同方法测试,实施例 7、8 化合物在 75 μM 浓度下对 HepG2 细胞的 LDLR 蛋白水平的影响，其中实施例 7 化合物为参照物 1 的 1.16 倍，实施例 8 化合物为参照物 1 的 1.04 倍。

从结果上看，参照物 1 和实施例 3、5、6、7 和 8 化合物均能上调 HepG2 细胞的 LDLR 水平，其中实施例 3 和 5 化合物的 LDLR 上调幅度更大。

15 测试例 4. 参照物 1 和实施例 3 化合物在小鼠肝细胞的代谢产物测试

1. 实验目的

本课题的目的是鉴定受试物在不同种属肝细胞中的可能代谢产物并推测其可能的代谢途径。受试物的测试浓度为10 μM。

2. 材料和试剂

20 小鼠肝细胞保存于液氮中，具体信息见下表。

3. 试验设计

种属	品系	性别	供应商
小鼠	ICR/CD-1	雄性	BioIVT

3.1 化合物工作液的制备

将受试物 and 对照药维拉帕米粉末用DMSO配制高浓度储备液，使用前用DMSO稀释到2 mM的工作液，受试物和维拉帕米的终浓度为10 μM。

25 3.2 肝细胞的制备

1) 将肝细胞复苏液和孵育液于使用前置于37 °C水浴中至少预热15分钟。

2) 取一管超低温保存的肝细胞，确保肝细胞在复苏之前仍处于低温冰冻状态。将肝细胞迅速置于37°C水浴中并轻摇直至所有冰晶全部分散，喷洒70%乙醇后转移

至生物安全柜中。

3) 将肝细胞小管的内容物倾入盛有50 mL复苏培养基的离心管中，将其于100 g离心10分钟。离心后，吸出复苏培养基并加入足量孵育培养基得到细胞密度约 1.5×10^6 个细胞/mL的细胞混悬液。

4) 用Cellometer Vision对肝细胞进行计数及确定活细胞密度。利用孵育培养基稀释肝细胞混悬液至活细胞密度为 1×10^6 个细胞/mL。

3.3 试验方法

1) 吸取1 μL 2 mM的待测物溶液至24孔孵育板，然后加入199 μL混悬肝细胞启动反应。时间点设置为0，2和4小时。不同时间点对应不同孔。将孵育板放回孵箱（37°C、5% CO₂、相对湿度90-95%）中的涡旋器上，以500转/分的速度进行孵育。

2) 孵育至相应的时间后，立即加入400 μL含0.1%甲酸的冷乙腈终止反应。混匀后转移至相应的EP

3) 依照上述方法孵育和处理对照药维拉帕米，只制备0和4小时的样品，维拉帕米在4小时的剩余百分比将用于检测酶活性。

4) 所有样品被涡旋100秒钟，之后于16,000 g离心15分钟进行蛋白沉淀。取60 μL上清与60 μL纯水混匀后进行UHPLC-MS/MS分析。

4. 仪器配置

Vanquish 超高效液相系统（Thermo Fisher Scientific, USA）联合Thermo Scientific Q Exactive质谱仪（Thermo Fisher Scientific, USA）并配备HESI离子源。

5. 质谱检测

UHPLC-MS/MS数据采集及处理均使用Q Exactive高分辨质谱仪。MS全扫描用来触发数据依赖采集(DDA)的MS/MS子离子扫描。

受试物的相关质谱参数根据其自身性质进行优化。

6. 数据分析

数据处理和分析均在Xcalibur (v3.0/4.1, Thermo Fisher Scientific)软件及Compound Discoverer 3.0 (Thermo Fisher Scientific)软件和Microsoft Excel 2016上进行。

表 7. 参照物 1 和实施例 3 的母药剩余比例（%）

化合物	保留时间（min）	孵育 240 min 下归一化母药剩余比例（%）
参照物 1	8.57	42.5%
实施例 3	9.29	98.3%

注：参照物 1 为专利申请 WO2020150473 和 WO2020150474 中的实施例 458B

从实验结果上看,实施例 3 化合物在小鼠肝细胞的稳定性较参照物 1 有优势。

测试例 5. 测试化合物在肝细胞中的稳定性测试

1. 实验步骤

- 1) 将受试物和对照药维拉帕米粉末用 DMSO 配制高浓度储备液，使用前用 DMSO 稀释到 100 μM 的工作液，受试物和维拉帕米的终浓度为 1 μM。
- 2) 取一管超低温保存的肝细胞，确保肝细胞在复苏之前仍处于低温冰冻状态。将肝细胞迅速置于 37°C 水浴中并轻摇直至所有冰晶全部分散，喷洒 70%乙醇后转移至生物安全柜中。
- 3) 将来自不同种属的肝细胞小管的内容物倾入盛有 50 mL 复苏培养基的离心管中，将其于 100 g 离心 10 分钟。离心后，吸出复苏培养基并加入足量孵育培养基得到细胞密度约 1.0×10⁶ 个细胞/mL 的细胞混悬液。
- 4) 用 Cellometer Vision 对肝细胞进行计数及确定活细胞密度，肝细胞成活率必须大于 75%。利用孵育培养基稀释肝细胞混悬液至活细胞密度为 0.5×10⁶ 个细胞/mL。
- 5) 转移 198 μL 活细胞混悬液到 96 孔深孔板，将深孔板置于涡旋上于孵箱中预热 10 分钟。实验进行双平行孵育。
- 6) 每孔加入 2 μL 100 μM 受试物或维拉帕米进行反应起始，将深孔板放回孵箱涡旋器上。
- 7) 孵育样品，分别于 0、15、30、60、90 和 120 分钟，取 25 μL 混悬液，加入 150 μL 含内标的乙腈终止反应。涡旋 10 分钟，于 3220 g、4°C 条件离心 45 分钟。转移 100 μL 上清液到进样板，加入 100 μL 纯水混匀，用于 UPLC-MS/MS 分析。

2. 数据分析

所有的数据计算均通过 Microsoft Excel 软件进行。通过提取离子图谱检测峰面积。通过对母药消除百分比的自然对数与时间进行线性拟合，检测母药的体外半衰期 (T_{1/2})。

体外半衰期 (T_{1/2}) 通过斜率计算：

$$\text{体外 } T_{1/2} = 0.693 / k$$

体外清除率 (单位 μL/min/10⁶ 个细胞) 用下列公式计算：

$$\text{体外 } CL_{\text{int}} = kV/N$$

V = 每孔孵育体积 (0.2 mL)；
N = 每孔细胞的数量 (0.1 × 10⁶ 个细胞)

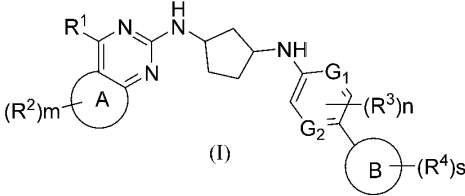
表 8. 测试化合物在小鼠肝细胞中的代谢清除率

化合物	CL _{int} (μL/min/10 ⁶ 个细胞)
1	13.25
2	20.97
3	<0.1
参照物 1	6.64
参照物 2	15.7

从结果上看，实施例 3 在小鼠肝细胞上的稳定性较实施例 1-2 化合物、参照物 1 和参照物 2 有优势。

权利要求书:

1. 一种式 (I) 所示的化合物或其可药用盐,



- 5 其中,
- R^1 选自氢或卤素;
- 环 A 选自 3 至 7 元环烷基或 3 至 7 元杂环烷基, 所述杂环烷基至少含有一个选自 O、N 或 S 的杂原子;
- 每个 R^2 各自独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基或 3 至 6 元环烷基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基或 3 至 6 元环烷基任选被一个或多个 R^A 取代,
- 或者, 连接在同一个原子上的两个 R^2 与连接原子一起形成 3 至 6 元环烷基或 3 至 6 元杂环烷基, 所述 3 至 6 元环烷基或 3 至 6 元杂环烷基任选被一个或多个 R^A 取代,
- 15 R^A 选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 羟烷基;
- G_1 选自 -N- 或 - CR^{3A} -;
- G_2 选自 -N- 或 - CR^{3B} -;
- R^{3A} 、 R^{3B} 和 R^3 各自独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3 至 6 元环烷基或 4 至 10 元杂环烷基, 所述杂环烷基含有 1、2 或 3 个选自 O 或 N 的杂原子、-CONR'R'' 或 -NH-C(O)-OR'; 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3 至 6 元环烷基或 4 至 10 元杂环烷基任选被一个或多个 R^B 取代, 所述 R^B 选自卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 3 至 6 元环烷基;
- 20 R' 和 R'' 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基或卤代 C_{1-6} 烷基;
- 环 B 选自 5 至 6 元杂环烷基或 5 至 6 元杂芳基, 所述 5 至 6 元杂环烷基或 5 至 6 元杂芳基任选含有至少一个氮原子和/或至少一个氧代基;
- 每个 R^4 各自独立地选自卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3 至 6 元环烷基或 4 至 10 元杂环烷基, 所述杂环烷基含有 1、2 或 3 个选自 O 或 N 的杂原子, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3 至 6 元环烷基或 4 至 10 元杂环烷基任选被一个或多个 R^C 取代, 所述 R^C 选自卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 3 至 6

元环烷基；

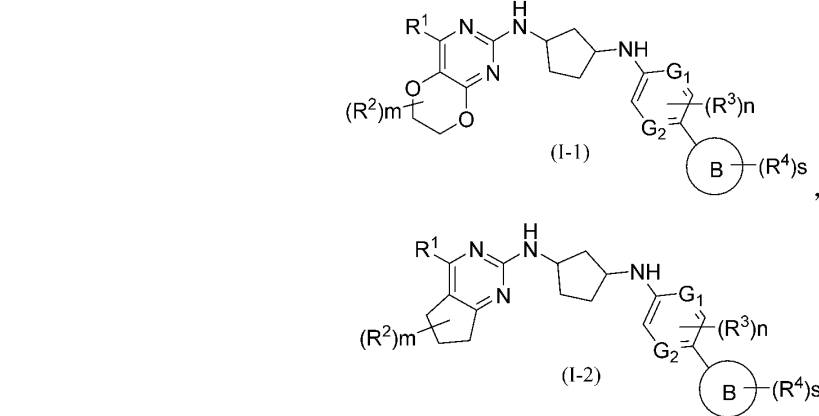
- m 选自 0、1、2 或 3；
- n 选自 0、1、2 或 3；并且
- s 选自 0、1、2 或 3。

5

2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其可药用盐，其中，环 A 为 3 至 7 元环烷基（例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基），优选环戊基。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物或其可药用盐，其中，环 A 为 3 至 7 元杂环烷基（例如 3 元、4 元、5 元、6 元、7 元），所述杂环烷基至少含有 1 个选自 O、N 或 S 的杂原子；优选地，环 A 为 4 至 6 元杂环烷基，所述杂环烷基含有 1 或 2 个选自 O、N 或 S 的杂原子；最优选地，环 A 选自 5 至 6 元杂环烷基，所述杂环烷基含有 1 或 2 个 O 原子。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的化合物或其可药用盐，其为式 (I-1) 或式 (I-2) 所示的化合物或其可药用盐，



其中，环 B、R¹、R²、G₁、G₂、R³、R⁴、m、n 和 s 如权利要求 1 中定义。

20

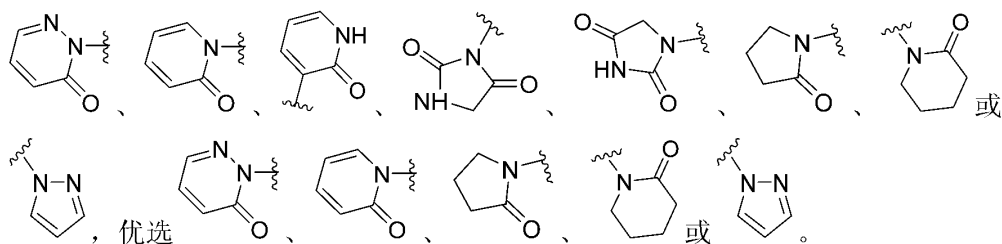
5. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的化合物或其可药用盐，其中，G₁ 为-N-；并且 G₂ 为- $\text{CR}^{3\text{B}}$ -。

6. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的化合物或其可药用盐，其中，G₁ 为-N-；并且 G₂ 为-N-。

25

7. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的化合物或其可药用盐，其中，G₁ 为- $\text{CR}^{3\text{A}}$ -；并且 G₂ 为- $\text{CR}^{3\text{B}}$ -。

8. 根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的化合物或其可药用盐, 其中, 环 B 选自

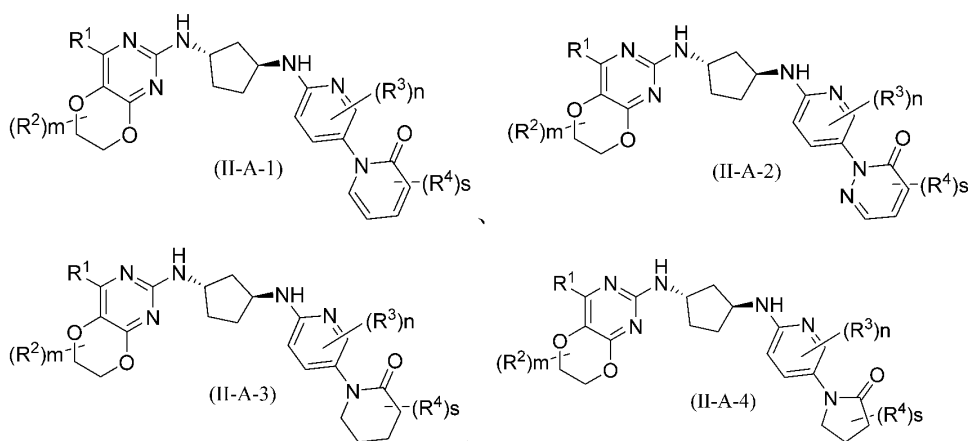


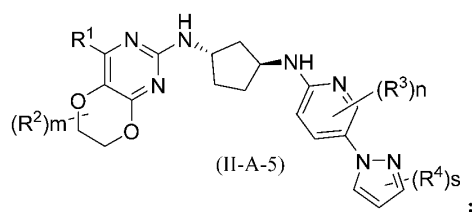
5

9. 根据权利要求 1 至 8 中任一项所述的化合物或其可药用盐, 其中, 每个 R^4 各自独立地选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基或 3 至 6 元环烷基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基或 3 至 6 元环烷基任选被一个或多个 R^C 取代, 所述 R^C 选自卤素、羟基或氰基; 优选地, 每个 R^4 各自独立地选自氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、环丙基或氰基甲基。

10. 根据权利要求 1 至 9 中任一项所述的化合物或其可药用盐, 其中, R^{3A} 、 R^{3B} 和 R^3 各自独立地选自氢、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基或 3 至 6 元环烷基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基或 3 至 6 元环烷基任选被一个或多个 R^B 取代, 所述 R^B 选自卤素、羟基或氰基; 优选地, R^{3A} 、 R^{3B} 和 R^3 各自独立地选自氢、氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、环丙基或氰基甲基。

11. 根据权利要求 1 至 5 和 8 至 10 中任一项所述的化合物或其可药用盐, 其为式 (II-A-1)、(II-A-2)、(II-A-3)、(II-A-4)、(II-A-5) 所示化合物或其可药用盐,





其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 、 n 和 s 如权利要求 1 中定义。

12. 根据权利要求 11 所述的化合物或其可药用盐, 其中,

R^1 为氢;

每个 R^2 各自独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基或 3 至 6 元环烷基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基或 3 至 6 元环烷基任选被一个或多个 R^A 取代, 所述 R^A 选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 羟烷基;

每个 R^3 各自独立地选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基或 3 至 6 元环烷基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基或 3 至 6 元环烷基任选被一个或多个 R^B 取代, 所述 R^B 选自卤素、羟基或氰基;

每个 R^4 各自独立地选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基或 3 至 6 元环烷基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基或 3 至 6 元环烷基任选被一个或多个 R^C 取代, 所述 R^C 选自卤素、羟基或氰基;

m 、 n 和 s 各自独立地选自 0、1、2 或 3;

优选地,

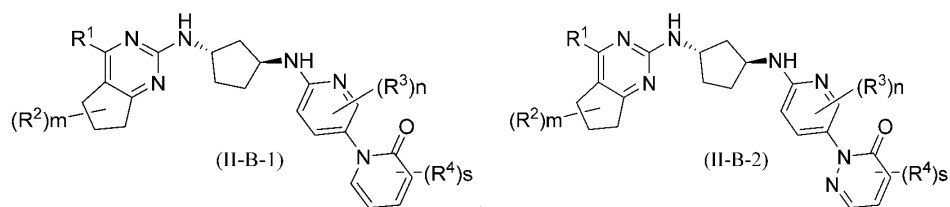
每个 R^3 各自独立地选自氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基或三氟甲氧基;

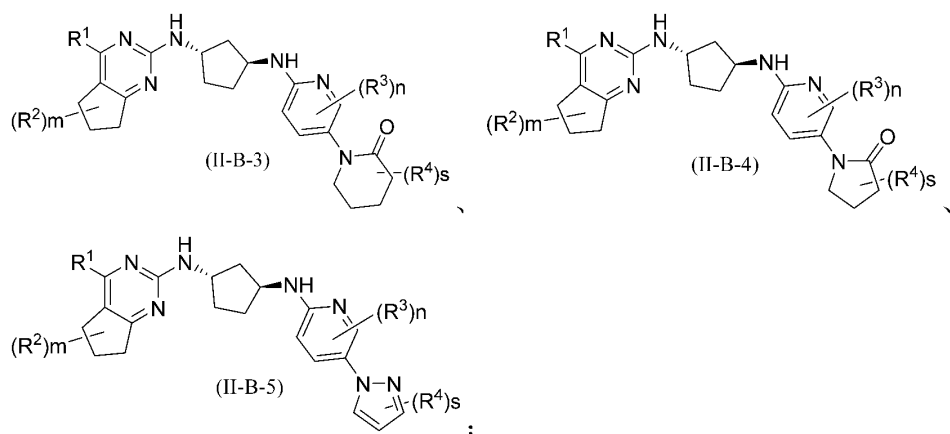
每个 R^4 各自独立地选自氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、环丙基或氰基甲基;

m 为 0;

n 和 s 各自独立地选自 0、1 或 2。

13. 根据权利要求 1 至 5 和 8 至 10 中任一项所述的化合物或其可药用盐, 其为式 (II-B-1)、(II-B-2)、(II-B-3)、(II-B-4)、(II-B-5) 所示化合物或其可药用盐,





其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 、 n 和 s 如权利要求 1 中定义。

14. 根据权利要求 13 所述的化合物或其可药用盐, 其中,
R¹ 为氢;

每个 R² 各自独立地选自卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基或 3 至 6 元环烷基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基或 3 至 6 元环烷基任选被一个或多个 R^A 取代，或者，连接在同一个碳原子上的两个 R² 与连接碳原子一起形成 3 至 6 元环烷基，所述 3 至 6 元环烷基任选被一个或多个 R^A 取代，

R^A选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、羧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷基或C₁₋₆羟烷基；

每个 R³ 各自独立地选自卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、
15 卤代 C₁₋₆ 烷氧基或 3 至 6 元环烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、
卤代 C₁₋₆ 烷氧基或 3 至 6 元环烷基任选被一个或多个 R^B 取代, 所述 R^B 选自卤素、
羟基或氰基;

每个 R⁴ 各自独立地选自卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、
20 卤代 C₁₋₆ 烷氧基或 3 至 6 元环烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、
卤代 C₁₋₆ 烷氧基或 3 至 6 元环烷基任选被一个或多个 R^C 取代, 所述 R^C 选自卤素、
羟基或氰基;

m、n 和 s 各自独立地选自 0、1、2 或 3；或
优选地，

每个 R^2 各自独立地选自氟或甲基；或者，连接在同一个碳原子上的两个 R^2 与连接碳原子一起形成环丙基，所述环丙基任选被一个或多个 R^A 取代，所述 R^A 为卤素；

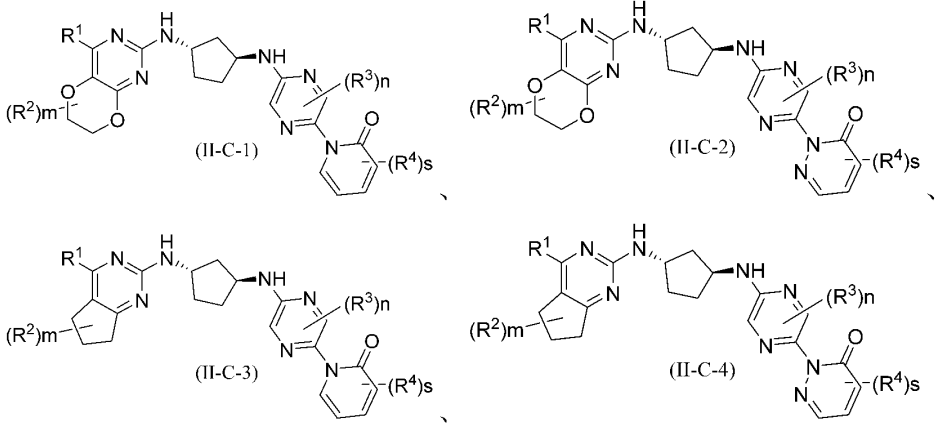
每个 R^3 各自独立地选自氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基或三氟甲氧基;

每个 R^4 各自独立地选自氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、环丙

基或氰基甲基；

m、n 和 s 各自独立地选自 0、1、2 或 3。

15. 根据权利要求 1 至 4、6 和 8 至 10 中任一项所述的化合物或其可药用盐，
5 其为式 (II-C-1)、(II-C-2)、(II-C-3)、(II-C-4) 所示化合物或其可药用盐，



其中，R¹、R²、R³、R⁴、m、n 和 s 如权利要求 1 中定义。

- 10 16. 根据权利要求 15 所述的式 (II-C-1)、(II-C-2) 所示化合物或其可药用盐，
其中，

R¹ 为氢；

- 每个 R² 各自独立地选自卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基或 3 至 6 元环烷基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基或 3 至 6 元环烷基任选被一个或多个 R^A 取代；
15

R^A 选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 羟烷基；

- 每个 R³ 各自独立地选自卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基或 3 至 6 元环烷基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基或 3 至 6 元环烷基任选被一个或多个 R^B 取代，所述 R^B 选自卤素、羟基或氰基；
20

- 每个 R⁴ 各自独立地选自卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基或 3 至 6 元环烷基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基或 3 至 6 元环烷基任选被一个或多个 R^C 取代，所述 R^C 选自卤素、羟基或氰基；
25

m、n 和 s 各自独立地选自 0、1、2 或 3；

优选地，

每个 R³ 各自独立地选自氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基、三氟甲氧基；

每个 R^4 各自独立地选自氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、环丙基或氰基甲基；

m 为 0；

n 和 s 各自独立地选自 0、1、2 或 3。

5

17. 根据权利要求 15 所述的式 (II-C-3)、(II-C-4) 所示化合物或其可药用盐，其中，

R^1 为氢；

每个 R^2 各自独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基或 3 至 6 元环烷基，所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基或 3 至 6 元环烷基任选被一个或多个 R^A 取代，或连接在同一个碳原子上的两个 R^2 与连接碳原子一起形成 3 至 6 元环烷基，所述 3 至 6 元环烷基任选被一个或多个 R^A 取代，

R^A 选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 羟烷基；

每个 R^3 各自独立地选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基或 3 至 6 元环烷基，所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基或 3 至 6 元环烷基任选被一个或多个 R^B 取代，所述 R^B 选自卤素、羟基或氰基；

每个 R^4 各自独立地选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基或 3 至 6 元环烷基，所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基或 3 至 6 元环烷基任选被一个或多个 R^C 取代，所述 R^C 选自卤素、羟基或氰基；

m 、 n 和 s 各自独立地选自 0、1、2 或 3；

优选地，

每个 R^2 各自独立地选自氟或甲基；或连接在同一个碳原子上的两个 R^2 与连接碳原子一起形成环丙基，所述环丙基任选被一个或多个 R^A 取代，所述 R^A 为卤素；

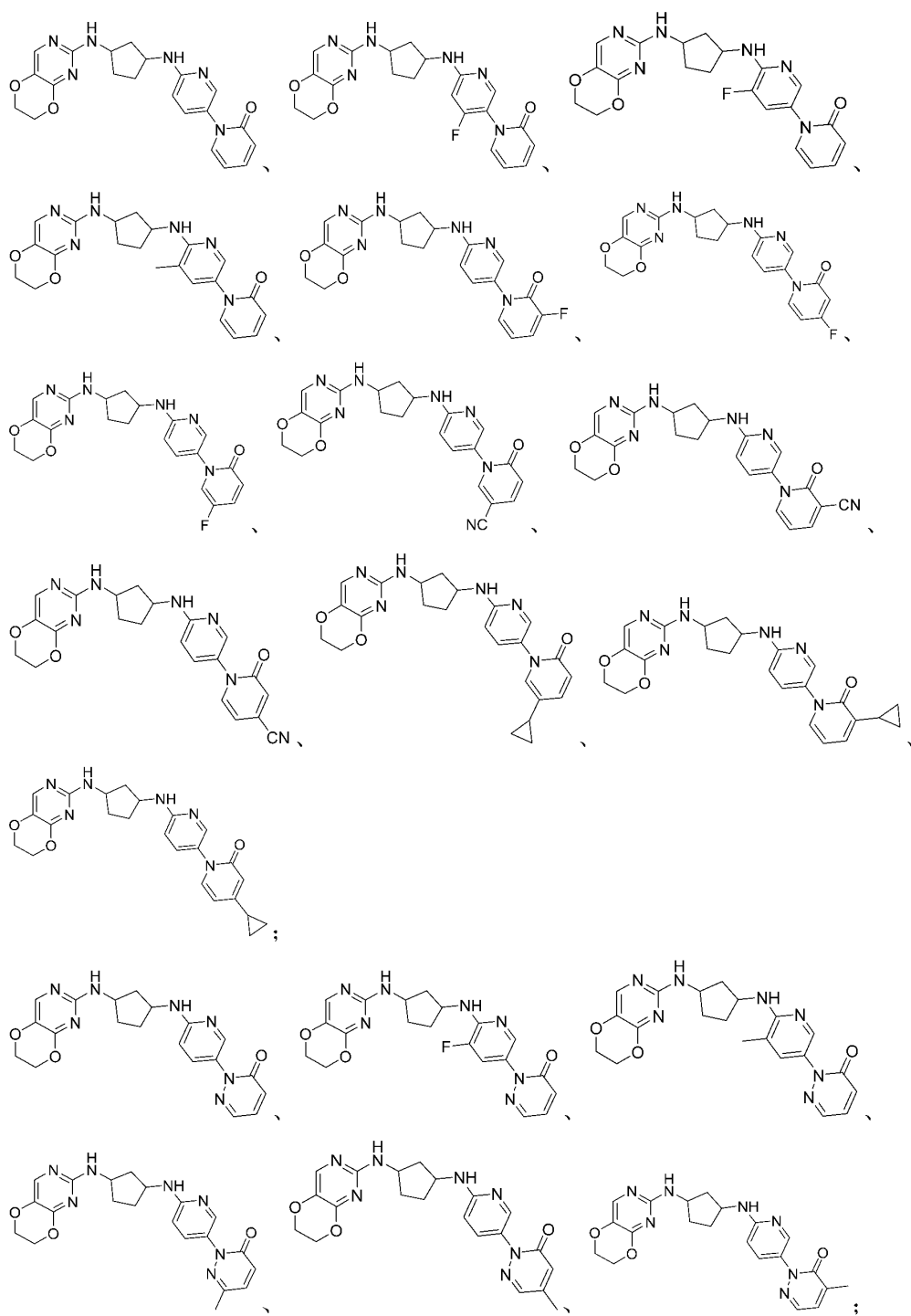
R^3 各自独立地选自氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基或三氟甲氧基；

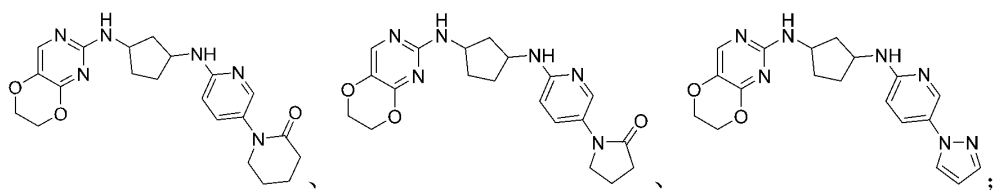
R^4 各自独立地选自氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、环丙基或氰基甲基；

m 、 n 、 s 各自独立地选自 0、1、2 或 3。

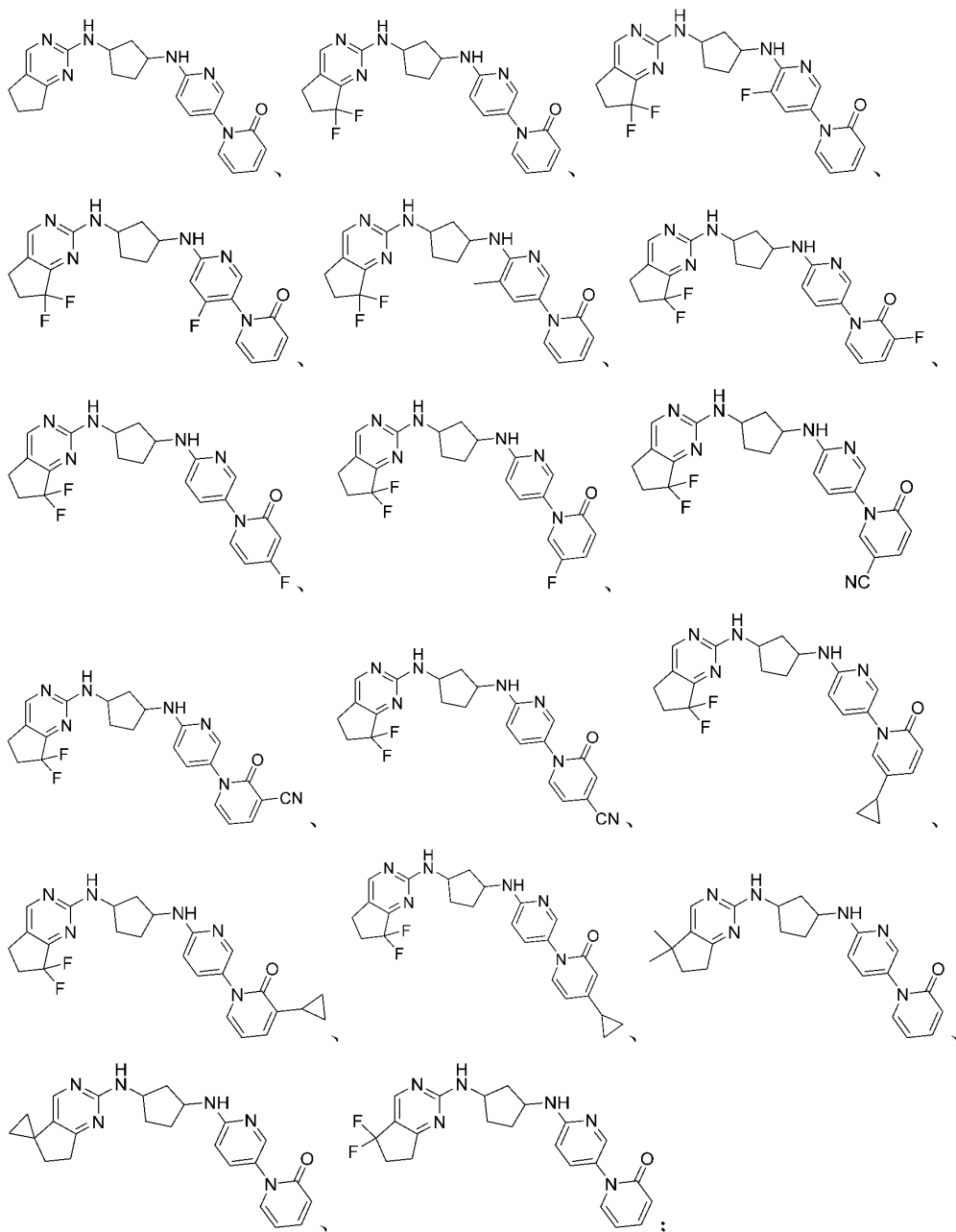
18. 根据权利要求 1 至 17 中任一项所述的化合物或其可药用盐，其为如下化合物或其可药用盐，

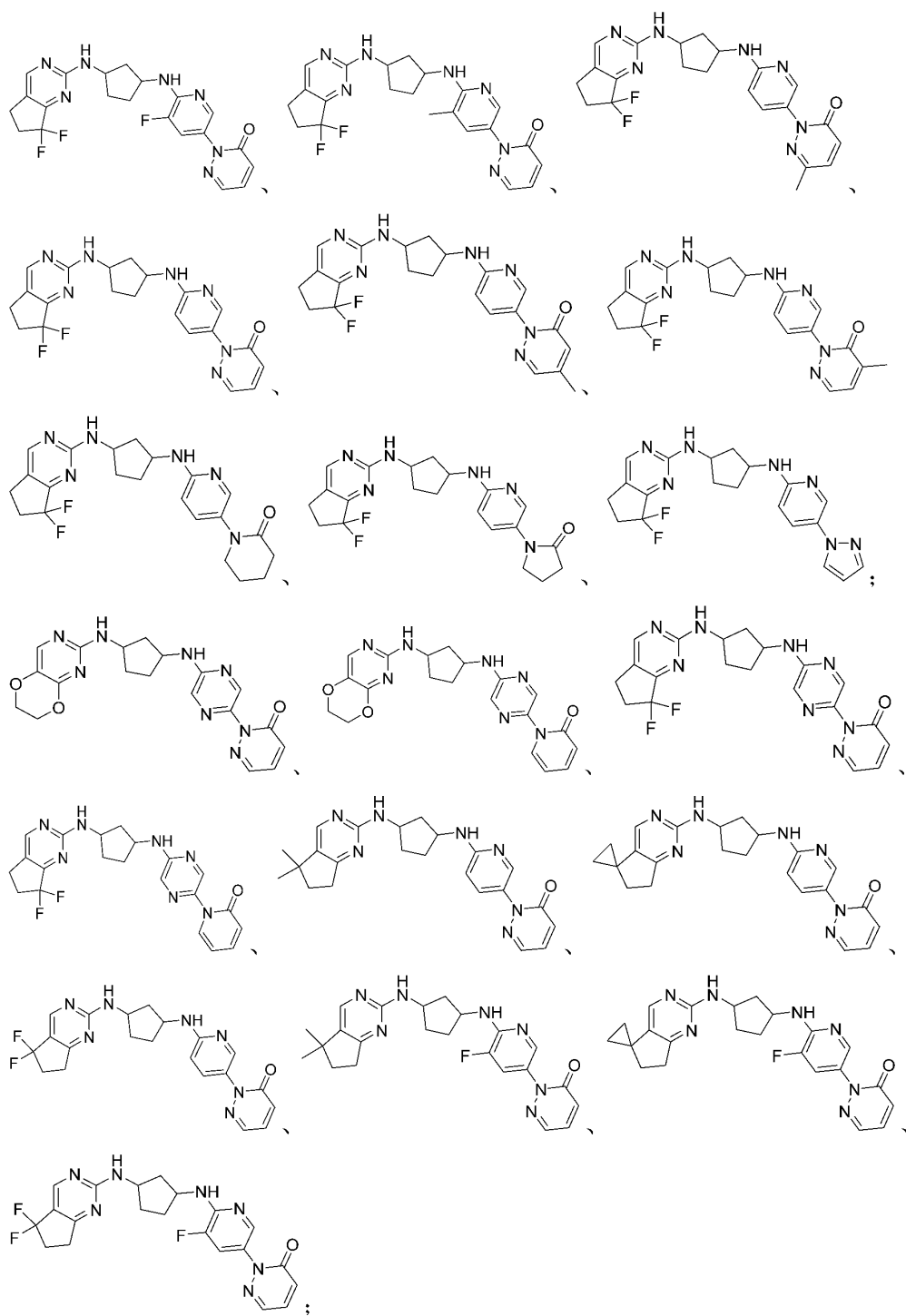
组 A



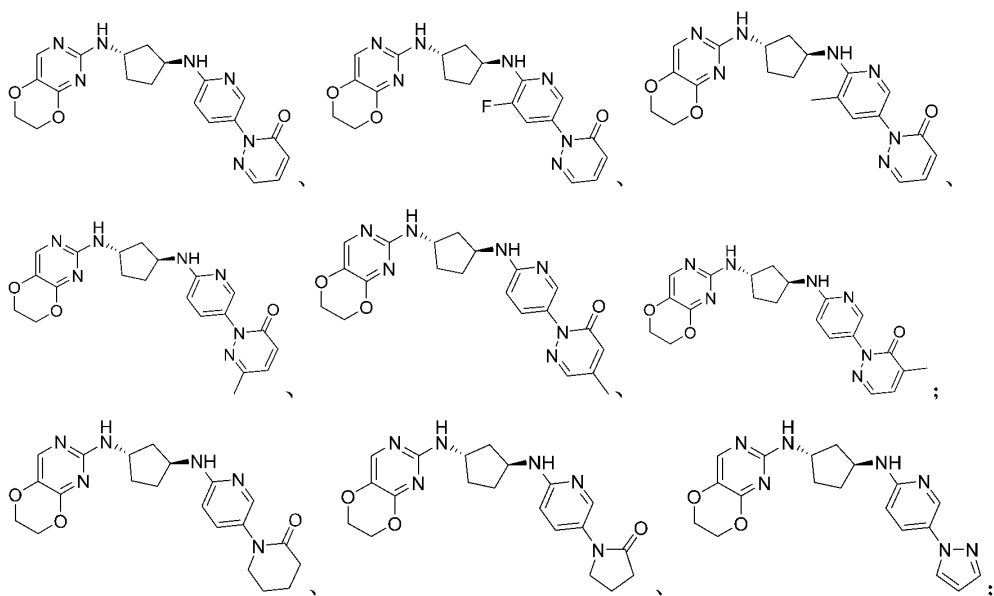
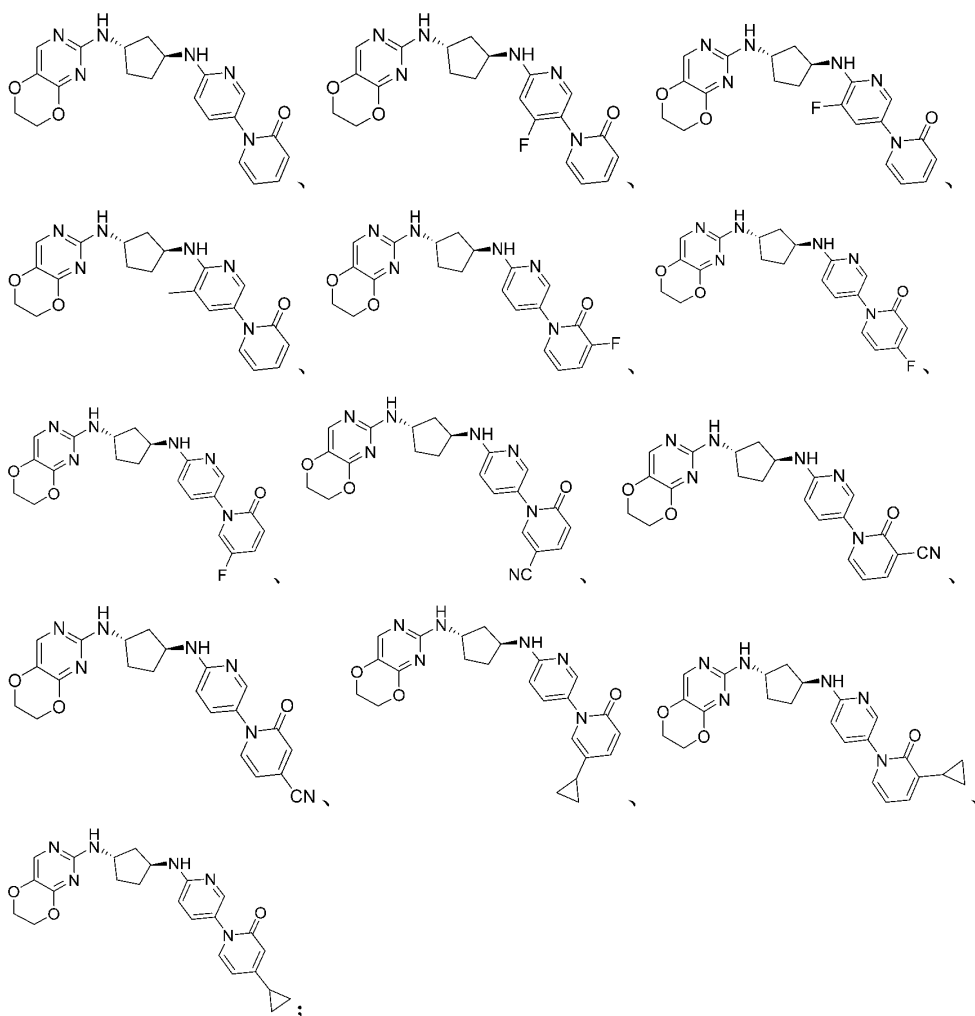


组 B

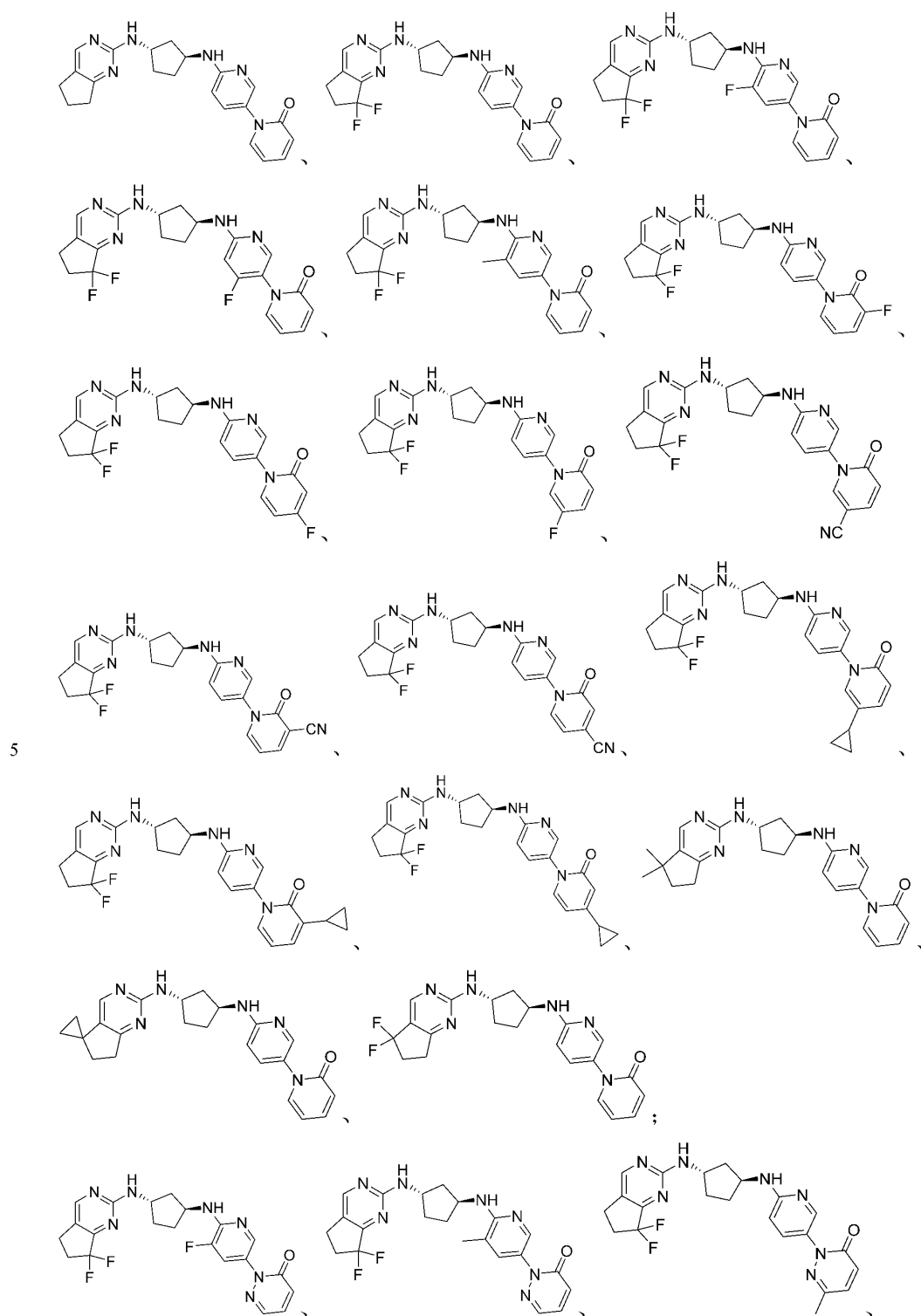


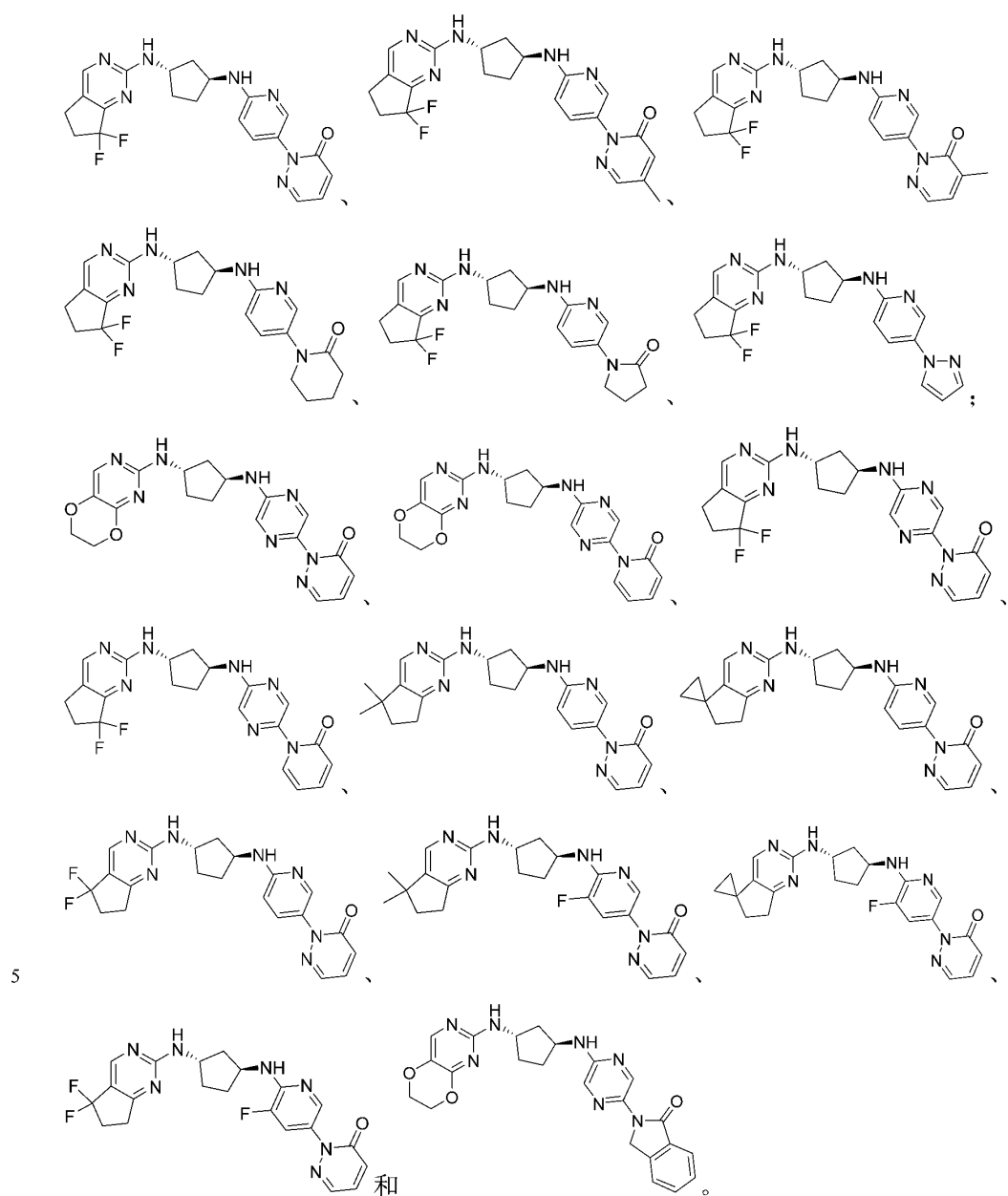


组 C



组 D





19. 根据权利要求1至18中任一项所述化合物或其可药用盐的同位素取代物，其中，所述同位素取代物为氘代物。

10

20. 一种药物组合物，包含权利要求1至18中任一项所述的化合物或其可药用盐或根据权利要求19所述的同位素取代物，及至少一种药学上可接受的赋形剂。

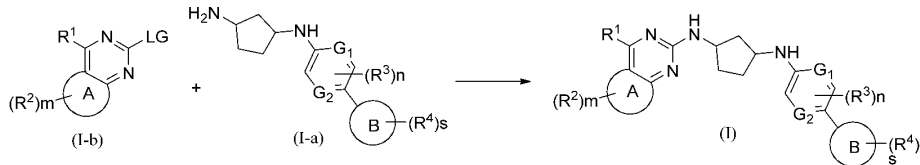
21. 根据权利要求1至18中任一项所述的化合物或其可药用盐，或根据权利要求

要求 19 所述的同位素取代物，或根据权利要求 20 所述的药物组合物，在制备预防
和/或治疗疾病和病症的药物中的用途，所述疾病和病症选自异常血脂症、异常
脂蛋白血症、高胆固醇血症、高脂血症、高甘油三酯血症、高脂蛋白血症、黄色
瘤、低 α -脂蛋白血症、谷甾醇血症、动脉粥样硬化、动脉硬化、代谢综合征、冠
心病、外周血管疾病、充血性心力衰竭、中风、血管性痴呆、冠状动脉疾病、慢
性肾病、视网膜病、炎症、糖尿病并发症或血栓。

22. 根据权利要求 1 至 18 中任一项所述的化合物或其可药用盐，或根据权利
要求 19 所述的同位素取代物，或根据权利要求 20 所述的药物组合物，在制备
PCSK9 抑制剂的药物中的用途。

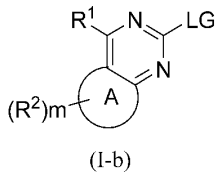
23. 根据权利要求 1 至 18 中任一项所述的化合物或其可药用盐，或根据权利
要求 19 所述的同位素取代物，或根据权利要求 20 所述的药物组合物，在制备预
防和/或治疗 PCSK9 介导的疾病和病症的药物中的用途；优选地，所述 PCSK9 介
导的疾病和病症选自异常血脂症、异常脂蛋白血症、高胆固醇血症、高脂血症、
高甘油三酯血症、高脂蛋白血症、黄色瘤、低 α -脂蛋白血症、谷甾醇血症、动脉
粥样硬化、动脉硬化、代谢综合征、冠心病、外周血管疾病、充血性心力衰竭、
中风、血管性痴呆、冠状动脉疾病、慢性肾病、视网膜病、炎症、糖尿病并发症
或血栓。

24. 一种根据权利要求 1 至 18 中任一项所述的化合物或其可药用盐的制备方
法，包括式 (I-a) 所示化合物和式 (I-b) 所示化合物在碱性条件下，任选催化剂
存在下反应的步骤，



LG 选自卤素或-S(O)₂R⁷，所述 R⁷ 选自 C₁₋₆ 烷基或卤代 C₁₋₆ 烷基；并且
R¹、R²、G₁、G₂、R³、R⁴、环 A、环 B、m、n 和 s 如权利要求 1 中定义。

25. 一种式 (I-b) 所示的化合物，



其中，

LG 选自卤素或-S(O)₂R⁷, R⁷ 选自 C₁₋₆ 烷基或卤代 C₁₋₆ 烷基; R¹、R² 和 m 如权利要求 1 中定义。