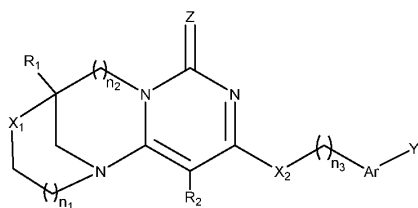


权利要求书

1、一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐，



(I)

其中，

5 n_1 、 n_2 、 n_3 各自独立地为 0、1 或 2；

R_1 、 R_2 各自独立地选自：-H、羟基、氰基、卤素、烷基、氘代烷基、氘代烷氧基、羟烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、烷氧基、亚芳基或亚杂芳基；

X_1 、 X_2 各自独立地选自：亚烷基、-O-、-S-或-NR'-；

R' 选自：-H、烷基、氘代烷基或环烷基；

10 Ar 为亚芳基或亚杂芳基；所述亚芳基或亚杂芳基中的氢原子任选被一个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自：卤素、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、氘代烷氧基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、单烷基或二烷基取代的氨基、硝基、羧基、醛基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；

Y 为-H、卤素、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、烷氧基、氘代烷基、氘代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、亚芳基、亚杂芳基、-OAr'、-SAr'、-NR''-Ar'、-N R''R''或 -R'''-Ar'；

15 Ar'选自芳基或杂芳基；所述芳基或杂芳基中的氢原子任选被一个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自：卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、羟基、羟烷基、卤代烷氧基、氘代烷基、氘代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羧基、醛基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；

R'' 为 H、烷基或环烷基；

R''' 为亚烷基；

Z 为 O 或 S。

2、根据权利要求 1 所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于，

25 所述“卤素”、“卤代烷基”、“卤代烷氧基”中所具有的卤原子各自独立地选自 F、Cl、Br 或 I；

可选地，所述“烷基”、“氘代烷基”、“氘代烷氧基”、“羟烷基”、“卤代烷基”、“卤

代烷氧基”、“烷氧基”、“单烷基或二烷基取代的氨基”中所具有的烷基各自独立地为 C₁-C₁₀ 直链或支链烷基；可选地，为 C₁-C₇ 直链或支链烷基；可选地，为 C₁-C₄ 直链或支链烷基；可选地，选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、异戊基、1-乙基丙基、新戊基、正己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、异己基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、3-乙基戊基或 2,2,3-三甲基丁基；

可选地，所述“亚烷基”各自独立地为 C₁-C₁₀ 的直链或支链的亚烷基；可选地，为 C₁-C₇ 直链或支链亚烷基；可选地，为 C₁-C₅ 直链或支链亚烷基；可选地，选自亚甲基、亚乙基、亚正丙基、亚异丙基、亚正丁基、亚异丁基、亚叔丁基、亚仲丁基、亚正戊基、1-甲基亚丁基、2-甲基亚丁基、3-甲基亚丁基、亚异戊基、1-乙基亚丙基、亚新戊基、亚正己基、1-甲基亚戊基、2-甲基亚戊基、3-甲基亚戊基、亚异己基、1,1-二甲基亚丁基、2,2-二甲基亚丁基、3,3-二甲基亚丁基、1,2-二甲基亚丁基、1,3-二甲基亚丁基、2,3-二甲基亚丁基、2-乙基亚丁基、亚正庚基、2-甲基亚己基、3-甲基亚己基、2,2-二甲基亚戊基、3,3-二甲基亚戊基、2,3-二甲基亚戊基、2,4-二甲基亚戊基、3-乙基亚戊基或 2,2,3-三甲基亚丁基；

可选地，所述“环烷基”为 C₃-C₁₀ 单环或双环环烷基，可选地，为 C₃-C₇ 单环环烷基，可选地，为环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基；

可选地，所述“杂环基”为环上含有 1 个、2 个或 3 个选自 N、O、S 的杂原子的 3-10 元非芳香杂环，可选地，所述杂环为环上含有 1 个或 2 个选自 N、O 的杂原子的 3-10 元非芳香环；可选地，所述杂环为环上含有 1 个或 2 个选自 N、O 的杂原子的 3-6 元非芳香环；可选地，所述杂环为环上含有 1 个或 2 个选自 N、S 的杂原子的 3-10 元非芳香环；可选地，所述杂环为环上含有 1 个或 2 个选自 N、S 的杂原子的 3-6 元非芳香环；

可选地，所述“芳基”为 6-10 元芳基；可选为苯基或萘基，可选为苯基、1-萘基、或 2-萘基；

可选地，所述“亚芳基”为 6-10 元亚芳基；可选为亚苯基或亚萘基；

可选地，所述“杂芳基”为环上含有 1-3 个选自 N、O 和 S 中的杂原子的 5-10 元杂芳环；可选地，为环上含有 1-2 个选自 N、O 和 S 中的杂原子的 5-10 元杂芳环；可选地，所述杂芳环选自吡啶环、吡咯环、吡嗪环、噻啶环、吡嗪环、哒嗪环、噻吩环、呋喃环；

可选地，所述杂芳基选自吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、哒嗪-3-基、哒嗪-4-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、吡嗪-2-基、吡嗪-3-基、𫏓𫏓基、异𫏓𫏓基、𫏓𫏓基、𫏓𫏓基、𫏓𫏓基、𫏓𫏓基、异𫏓𫏓基、𫏓𫏓基、酞嗪基、萘啶基、𫏓𫏓基、𫏓𫏓基、𫏓𫏓并[2,3-b]𫏓𫏓基、𫏓𫏓并[3,2-b]-𫏓𫏓基、𫏓𫏓并[2,3-d]𫏓𫏓基、𫏓𫏓并[4,3-d]

5 噁唑基、咪唑并[4,5-d]噻唑基、吡嗪并[2,3-d]哒嗪基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁庚因基、苯并噁嗪基、苯并呋喃基、苯并三唑基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[3,2-c]吡啶基、吡咯并[3,2-b]吡啶基、咪唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[4,5-c]吡啶基、吡唑并[4,3-d]吡啶基、吡唑并[4,3-c]吡啶基、吡唑并[3,4-c]吡啶基、吡唑并[3,4-d]吡啶基、吡唑并[3,4-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、吡咯并[1,2-b]哒嗪基、咪唑并[1,2-c]噻啶基、吡啶并[3,2-d]噻啶基、吡啶并[4,3-d]噻啶基、吡啶并[3,4-d]噻啶基、吡啶并[2,3-d]噻啶基、吡啶并[2,3-b]吡嗪基、吡啶并[3,4-b]吡嗪基、噻啶并[5,4-d]噻啶基、吡唑并[2,3-b]吡嗪基、或噻啶并[4,5-d]噻啶基，可选为吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、噻啶-2-基、噻啶-4-基或噻啶-5-基；

15 可选地，所述“亚杂芳基”为环上含有 1-3 个选自 N、O 和 S 中的杂原子的 5-10 元亚杂芳环；可选地，为环上含有 1-2 个选自 N、O 和 S 中的杂原子的 5-10 元亚杂芳环；可选地，所述亚杂芳环选自亚吡啶环、亚吡咯环、亚吡唑环、亚噻吩环、亚吡嗪环、亚哒嗪环、亚噁吩环、或亚呋喃环；

可选地, 所述式(I)所示的化合物为其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或这些异构体混合物形式。

3、根据权利要求1或2所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于，

n_1 、 n_2 、 n_3 各自独立地为 0、1 或 2；可选地， n_1 为 1；可选地， n_2 为 1；可选地， n_3 为 1；

可选地, R_1 、 R_2 各自独立地选自: -H、氟、氯、溴、碘、羟基、羟烷基、氰基、 C_1 - C_7 烷基(如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、异戊基、1-乙基丙基、新戊基、正己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、异己基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、3-乙基戊基或 2,2,3-三甲基丁基)、 C_1 - C_3 氘代烷基(如- CD_3 、- C_2D_5 、或- C_3D_7)、 C_1 - C_3 氘代

烷氧基(如- OCD_3 、- OC_2D_5 、或- OC_3D_7)、 C_1 - C_3 卤代烷基(- CF_3 、- CHF_2 、- CH_2F 、- C_2F_5 、或- C_3F_7)、 C_1 - C_7 卤代烷氧基、 C_1 - C_7 烷氧基、环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、或环己烷基；可选地， R_1 为-H；可选地， R_2 为-H；

可选地， X_1 、 X_2 各自独立地选自： C_1 - C_7 亚烷基、-O-、-S-或-NR'-；可选地， X_1 为
5 C_1 - C_7 亚烷基（可选为，- CH_2 -，亚乙基、亚正丙基、亚异丙基、亚正丁基或亚异丁基）、-O-、或-S-；可选地， X_1 为 C_1 - C_7 亚烷基或-O-；可选地， X_1 为- CH_2 -或-O-；可选地， X_2 为-O-或-S-；可选地， X_2 为-O-；

可选地， R' 选自-H、 C_1 - C_7 烷基(如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、异戊基、1-乙基丙基、
10 新戊基、正己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、异己基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、3-乙基戊基或 2,2,3-三甲基丁基)、氘代烷基(可选为- CD_3 、- C_2D_5 、或- C_3D_7)或 C_3 - C_6 环烷基（如环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、或环己烷基）；

15 可选地， Ar 为亚苯基或吡啶基，所述亚苯基或吡啶基中的氢原子任选被 1、2 或 3 个取代基取代，所述取代基各自独立地选自：F、Cl、Br、I、-CN、-Me、- CF_3 、- CHF_2 、- CH_2F 、- C_2H_5 、- C_3H_7 、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、- CD_3 、- OCD_3 、-OMe、-O CF_3 、或-OCHF₂；

可选地， Ar 为亚芳基；可选地， Ar 为亚苯基，所述亚苯基中的氢原子任选被 1 个或
20 2 个取代基取代，所述取代基为卤素；可选地，所述取代基为 F；

可选地，Y 为-H、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、正丙基、异丙基、- CD_3 、- OCD_3 、- CF_3 、- CHF_2 、- CH_2F 、- CH_2CF_3 、- OCF_3 、-OCHF₂、-OCH₂F、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、-OCH₃、-OC₂H₅、-OC₃H₇、或-OAr'；

可选地，Y 为 H、卤素、或-OAr'；可选地，Y 为 H、-F、或-OAr'；

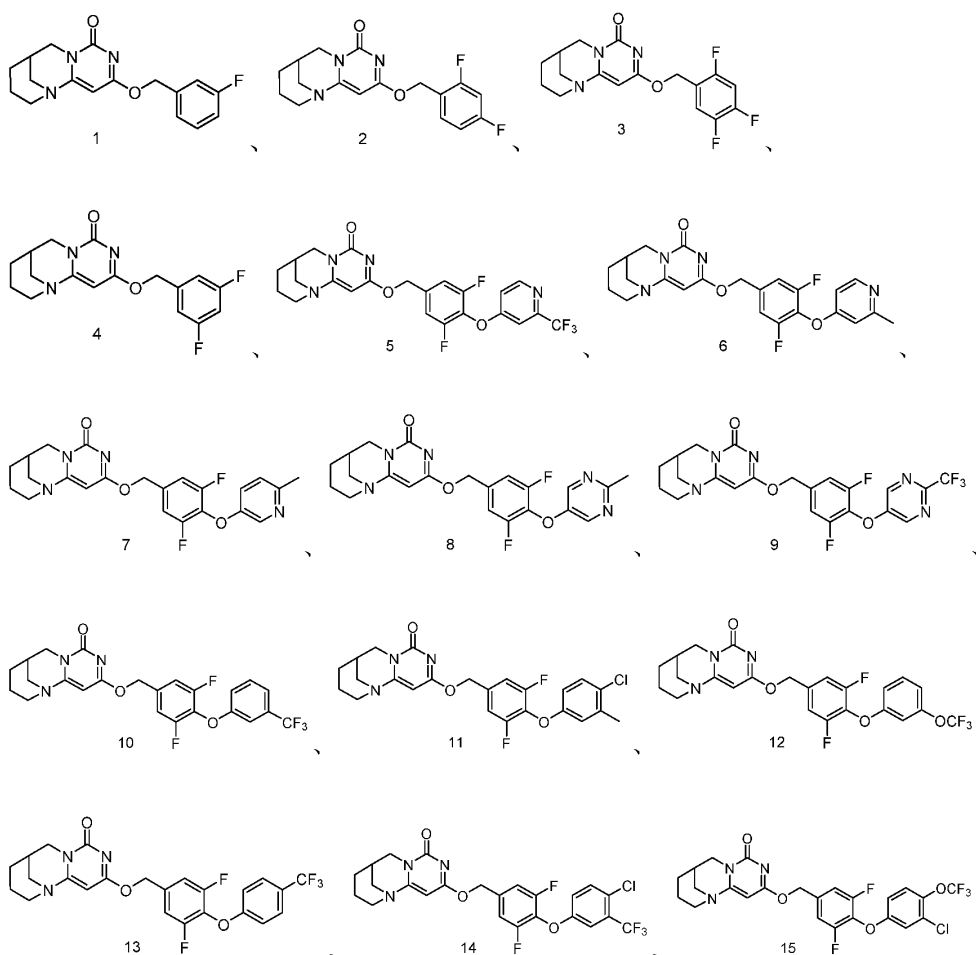
25 可选地， Ar' 选自苯基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、或喹啉基，所述苯基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、或喹啉基环中的氢原子各自独立地任选被 1、2 或 3 个取代基取代，所述取代基各自独立地选自：F、Cl、Br、 C_1 - C_7 烷基(可选为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、异戊基、1-乙基丙基、新戊基、正己基、1-甲基戊
30 基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、异己基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁

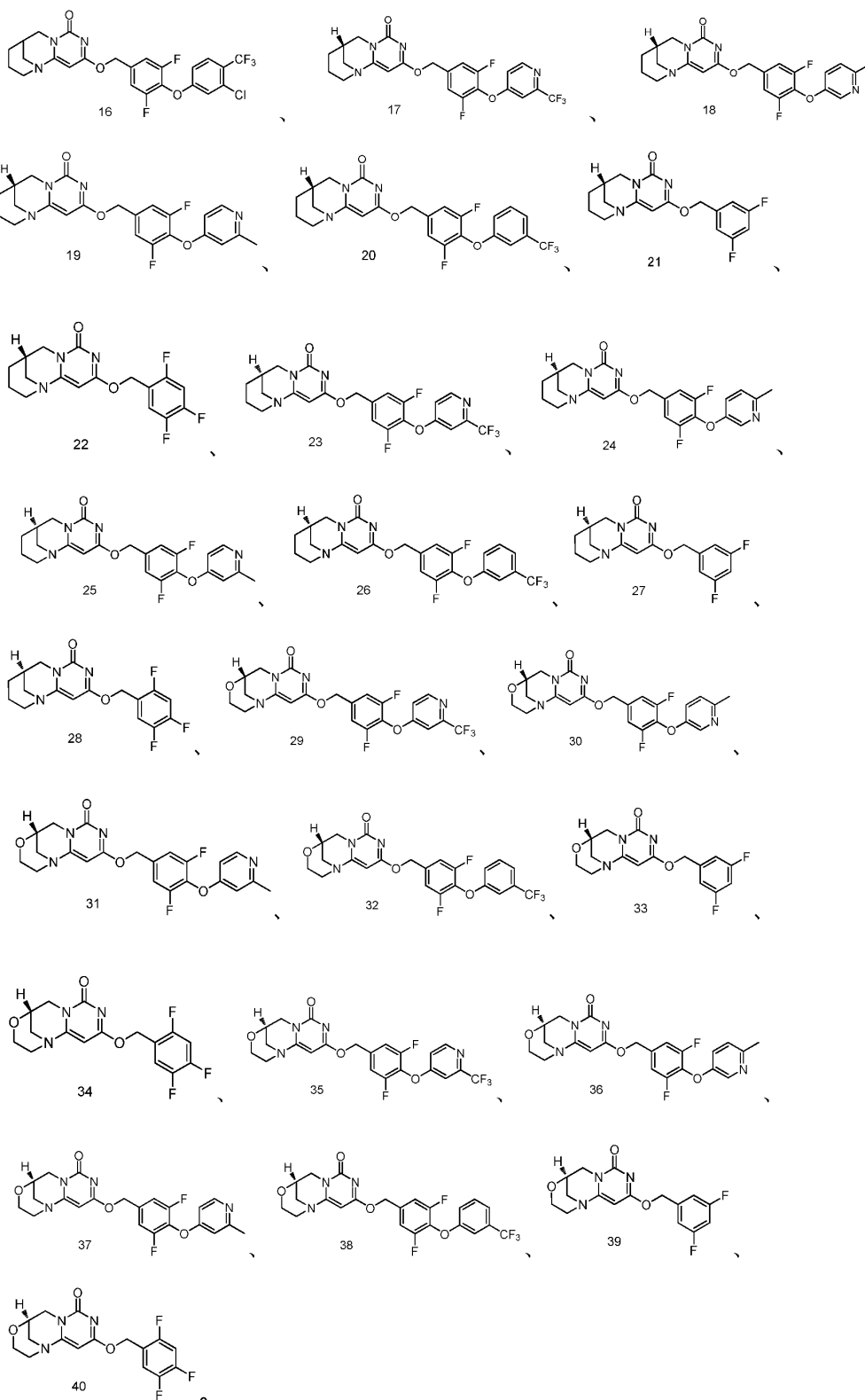
- 基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、3-乙基戊基或2,2,3-三甲基丁基)、-CD₃、-OCD₃、C₁-C₆ 卤代烷基、-OCH₃、-OC₂H₇、-OC₃H₇、C₁-C₆ 卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、或 C₃-C₆ 环烷基（可选为环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基）；

可选地，Ar'选自苯基、吡啶-3-基、吡啶-4-基或嘧啶-5-基，可选地，所述 Ar'被 1 个或 2 个取代基取代，所述取代基选自卤素、烷基、卤代烷基或卤代烷氧基；可选地，所述取代基选自 F、Cl、-CH₃、-CF₃ 或 -OCF₃；

可选地，Z 为 O 或 S；可选地，Z 为 O。

- 4、根据权利要求 1-3 任一项所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其中所述式 (I) 化合物选自下列化合物：





5、根据权利要求 1-4 任一项所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述药学上可接受的盐包括式 (I) 化合物的阴离子盐或阳离子盐；

可选地，所述药学上可接受的盐包括式 I 化合物的碱金属的盐、碱土金属的盐、或铵盐；可选地，所述碱金属包括钠、钾、锂、或铯，所述碱土金属包括镁、钙、或锶；

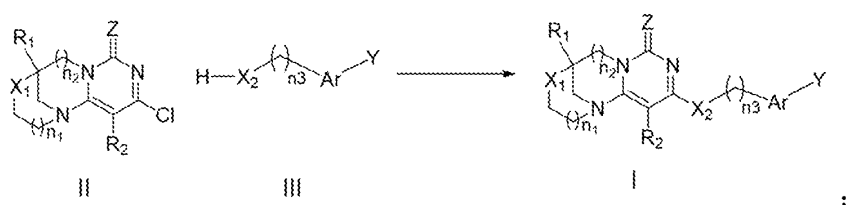
5 可选地，所述药学上可接受的盐包括式 I 化合物与有机碱形成的盐；

可选地，所述有机碱包括三烷基胺、吡啶、喹啉、哌啶、咪唑、甲基吡啶、二甲氨基吡啶、二甲基苯胺、N-烷基吗啉、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬烯-5、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳烯-7、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷；可选地，所述三烷基胺包括三甲胺、三乙胺、或 N-乙基二异丙胺；可选地，所述 N-烷基吗啉包括 N-甲基吗啉；

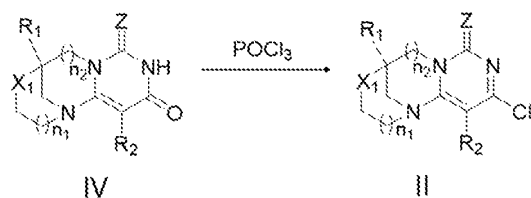
10 可选地，所述药学上可接受的盐包括式 I 化合物与酸形成的盐；

可选地，所述酸包括无机酸、或有机酸；可选地，所述无机酸包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、磷酸、或碳酸；可选地，所述有机酸包括甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、柠檬酸、枸橼酸、酒石酸、碳酸、苦味酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、谷氨酸、或双羟萘酸。

15 6、权利要求 1-5 任一项所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐的制备方法，其特征在于，包括：使式 (II) 化合物与式 (III) 化合物反应，生成式 (I) 化合物的步骤：

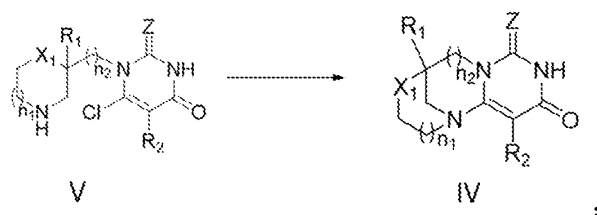


可选地，所述制备方法包括使式 (VI) 化合物与三氯氧磷反应生成式 (II) 化合物的步骤：

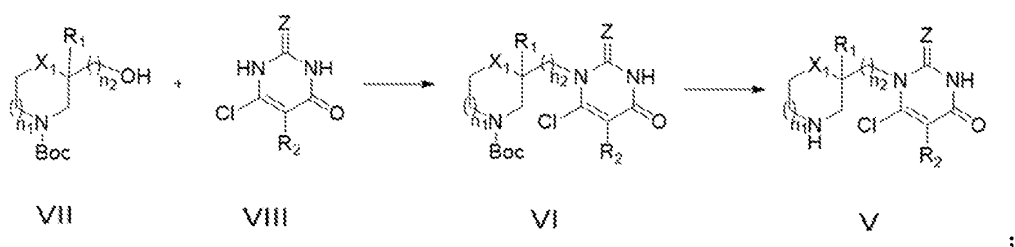


20

可选地，所述制备方法包括使式 (V) 化合物进行环化反应生成式 (IV) 化合物的步骤：

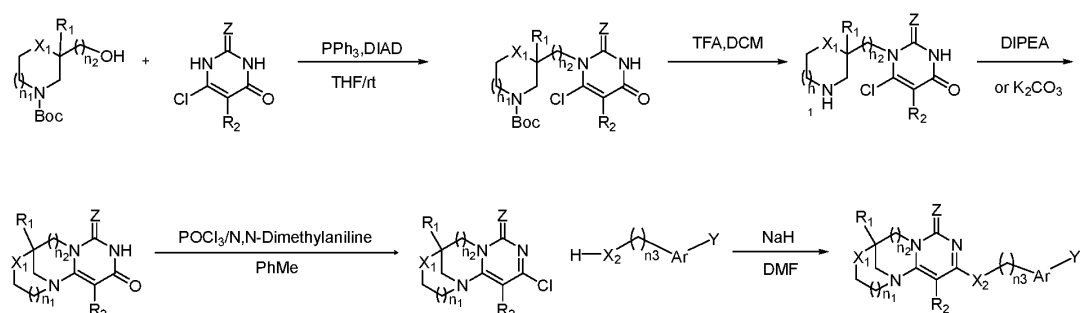


可选地，所述制备方法包括使式 (VII) 化合物与式 (VIII) 化合物进行反应生成式 (VI) 化合物，并进一步由式 (VI) 化合物脱保护基团生成式 (V) 化合物的步骤：



5

可选地，所述制备包括以下合成路线：



10 各式中， n_1 、 n_2 、 n_3 、 R_1 、 R_2 、 X_1 、 X_2 、 Z 、 Ar 和 Y 的定义如权利要求 1-5 中任一
项所述。

7、一种药物组合物，其包含权利要求 1-5 任一项所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐中的一种或多种以及任选存在的药学上可接受的辅料。

8、根据权利要求 7 所述的药物组合物，所述药物组合物的剂型包括口服制剂、直肠
15 给药制剂、或胃肠外给药制剂；

可选地，所述口服制剂包括固体制剂、或液体制剂，

可选地，所述固体制剂包括片剂、粉剂、粒剂、或胶囊；

可选地，所述液体制剂包括水或油悬浮剂、或糖浆；

可选地，所述胃肠外给药制剂包括注射用的溶液、或者水或油性悬浮剂。

- 9、权利要求1-5任一项所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐，或者权利要求7或8所述的药物组合物在制备Lp-PLA2抑制剂中的用途。

10、权利要求1-5任一项所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐，或者权利要求7或8所述的药物组合物在制备治疗神经退行性相关疾病的药物中的用途；

可选地，所述神经退行性相关疾病包括阿尔茨海默病(AD)、青光眼、年龄相关性黄斑变性(AMD)。

- 11、权利要求1-5任一项所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐，或者权利要求7或8所述的药物组合物在制备治疗心血管疾病、糖尿病性黄斑水肿(DME)或前列腺疾病的药物中的用途；

可选地，所述心血管疾病包括动脉粥样硬化。