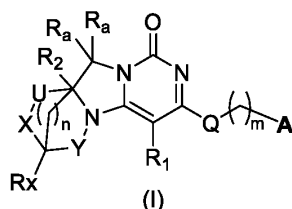


权利要求书

1. 一种式 I 所示的化合物、其顺反异构体、其对映异构体、其非对映异构体、其外消旋体、其溶剂合物、其水合物或其药学上可以接受的盐或其前体药物,



其中

n 为 0, 1 或 2; 且当 n 为 0 时, R₂ 为甲基或乙基; 当 n 为 1 或 2 时, R₂ 不存在;

R₁ 为 H, 卤素, 氰基, C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 烷氧基, C₃₋₈ 环烷基或 3-8 元杂环基, R₁ 可以任选被一个或多个以下取代基取代: 卤素, 氰基, C₁₋₆ 烷氧基, C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基或 6-10 元杂芳基;

R_a 独立的为 H 或 D;

m 为 1 或 2;

R_x 为 H, 卤素, 羟基, 羧基, 氰基, 氨基, C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 烷氧基, C₃₋₈ 环烷基, 3-8 元杂环基, 6-10 元芳基, 6-10 元杂芳基, -C(O)NR_bR_c 或 -S(O)₂NR_bR_c, R_x 可以任选被一个或多个以下取代基取代: 卤素, 羟基, C₁₋₆ 烷氧基, 氰基, C₃₋₈ 环烷基, 3-8 元杂环基, 6-10 元芳基或 6-10 元杂芳基;

Q 为-O-, -S-, -CH₂-或-NR_b-;

X 为-O-, -CH₂-, -NR_c-, -OCH₂-或不存在;

R_b 为 H, C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₈ 环烷基或 3-8 元杂环基;

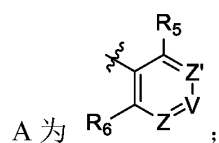
R_c 为 L, L-C(O)-, L-CH₂-或 L-S(O)₂-, 其中 L 为 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-8 元杂环基, 6-10 元芳基或 6-10 元杂芳基, L 可以任选被一个或多个下基团取代: 卤素, 羟基, C₁₋₆ 烷氧基, 氰基, C₃₋₈ 环烷基, 3-8 元杂环基, 6-10 元芳基或 6-10 元杂芳基;

Y 为-CH₂-, -CH₂CH₂-或者不存在;

U 为-CH₂-, -C(O)-或者不存在;

X 与 U 不同时为不存在;

Y 和 U 可以任选被一个或多个以下取代基取代：卤素，羟基，C₁₋₆ 烷基，C₁₋₆ 烷氧基，氰基，C₃₋₈ 环烷基，3-8 元杂环基，6-10 元芳基或 6-10 元杂芳基；



A 为

Z 为 N 或 CR₃；

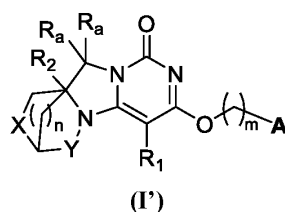
Z' 为 N 或 CR₄；

R₃, R₄, R₅, R₆ 各自独立的为 H、氰基、卤素或 C₁₋₃ 卤代烷基；

V 为 N 或 CR₉，其中 R₉ 为 H、氰基、卤素、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基或 -O-W；

W 为苯基或 5 或 6 元杂芳基，其可以任选被一个或多个下列的取代基取代：卤素，氰基，C₁₋₆ 烷基，C₁₋₃ 烷氧基，C₁₋₃ 卤代烷基和 C₁₋₃ 卤代烷氧基。

2. 如权利要求 1 所述的化合物，所述化合物具有式 I'



(I')

其中

R₁ 为 H、氰基、卤素，C₁₋₆ 烷基，C₁₋₃ 烷氧基或 C₁₋₃ 卤代烷基；

X 为 -O-，-CH₂-, -NR_c-或不存在；

R_c 为 L 或 L-C(O)-，其中 L 为 H、C₁₋₃ 烷基、C₃₋₆ 环烷基，C₃₋₆ 杂环烷基，C₁₋₃ 卤代烷基、或苯基；

Y 为 -CH₂-或者不存在；

n, R₂, R₃, A 和 m 如在权利要求 1 中所定义。

3. 如权利要求 2 所述的化合物，其中

n 为 0, R₂ 为甲基或乙基；

R₁ 为 H；

R₃ 为 H；

m 为 1；

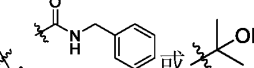
X 为 -O-或 -CH₂-。

4. 如权利要求 1 所述的化合物，其中

n 为 0;

R₁ 为 H、氰基、卤素、C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 烷氧基或 C₁₋₃ 卤代烷基;

R_a 为 H;

R_x 为 H, 氰基, 氟, 二氟甲基, 氨基, , ,  或 ;

R₂ 为甲基或乙基;

Q 为-O-;

X 为-O-, -CH₂ 或者不存在-;

Y 为-CH₂-;

U 为-CH₂-, 或者不存在;

X 与 U 不同时为不存在。

5. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 n=1 或 2; 且 R₂ 不存在。

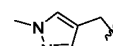
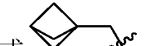
6. 如权利要求 4 所述的化合物, 其中 R_x 为 H。

7. 如权利要求 6 所述的化合物, 其中 X 为-O-或-CH₂-。

8. 如权利要求 5 所述的化合物, 其中 n 为 1; R_x 为 H; R₁ 为 H, 氰基, 氨基, 卤素, C₁₋₃ 烷基, C₁₋₃ 卤代烷基或 C₁₋₆ 烷氧基。

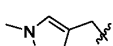
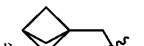
9. 如权利要求 8 所述的化合物, 其中 U 为-CH₂-; X 为-CH₂-或-O-; 且 Q 为-O-。

10. 如权利要求 8 所述的化合物, 其中 U 为-CH₂-; X 为-NR_c-; R_c 为甲基, 氧杂

环丁基, 三氟乙基, 苯甲酰基, 环丁基, 苄基,  或 .

11. 如权利要求 8 所述的化合物, 其中 U 为-C(O)-; R₁ 和 R_x 均为 H; Y 为-CH₂-;

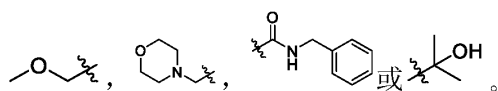
X 为-NR_c-; R_c 为 L 或 L-C(O)-, 其中 L 为甲基, 三氟乙基, 苯甲酰基, 氧杂环

丁烷, 环丁烷, 苄基,  或 .

12. 如权利要求 5 所述的化合物, 其中 n 为 1; X 为-CH₂-; U 不存在; R_x 为 H, 羟基, 卤素, 氰基, 氨基, C₁₋₃ 烷氧基, C₁₋₃ 卤代烷基或 3-8 元杂环基, R_x 可以任选被一个或多个以下取代基取代: 卤素, 羟基, C₁₋₆ 烷氧基, 氰基, 3-8 元杂环基, 6-10 元芳基或 6-10 元杂芳基。

13. 如权利要求 12 所述的化合物, 其中 Y 为-CH₂-; R₁ 为 H, 氰基, 卤素, C₁₋₃ 烷基, C₁₋₃ 卤代烷基或 C₁₋₆ 烷氧基; 且 Q 为-O-。

14. 如权利要求 13 所述的化合物, 其中 R_x 为 H, 卤素, 氰基, 氨基, 二氟甲基,



15. 如权利要求 12 所述的化合物, 其中 Y 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; R_x 为 H, 卤素, 氰基,

氨基, 二氟甲基, ; R_1 为 H, 氰基, 卤素, C_{1-3} 烷基, C_{1-3} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基且 Q 为 $-\text{O}-$ 。

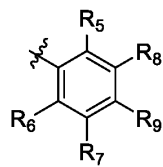
16. 如权利要求 5 所述的化合物, 其中 n 为 2; U 为 $-\text{CH}_2-$; X 为 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{O}-$; Y

为 $-\text{CH}_2-$ 或不存在; R_x 为 H, 卤素, 氰基, 氨基, 二氟甲基, ; R_1 为 H, 氰基, 卤素, C_{1-3} 烷基, C_{1-3} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基; 且 Q 为 $-\text{O}-$ 。

17. 如权利要求 1-2、4-10、12-16 中任一项所述的化合物, 其中 $m=2$; R_1 为 H, 氰基或 C_{1-3} 卤代烷基; 且 R_x 为 H。

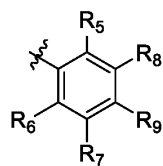
18. 如权利要求 1-2、4-10、12-16 中任一项所述的化合物, 其中 $m=1$; R_1 为 H, 氰基, 卤素, C_{1-3} 烷基, C_{1-3} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基; R_x 为 H。

19. 如权利要求 1 至 18 中任一项所述的化合物, 其中 A 为



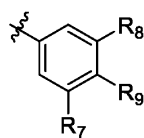
, 且 $\text{R}_5, \text{R}_6, \text{R}_7, \text{R}_8, \text{R}_9$ 各自独立的为 H, F 或氰基。

20. 如权利要求 1 至 18 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或其前体药物, 其中 A 为



, $\text{R}_5, \text{R}_6, \text{R}_7$ 和 R_8 各自独立的为 H, F 或氰基; R_9 为 $-\text{O}-\text{W}$; W 为 5 或 6 元杂芳基或苯基, 其可以任选由一个或多个下列的取代基取代: C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、氰基卤素和 C_{1-6} 烷基。

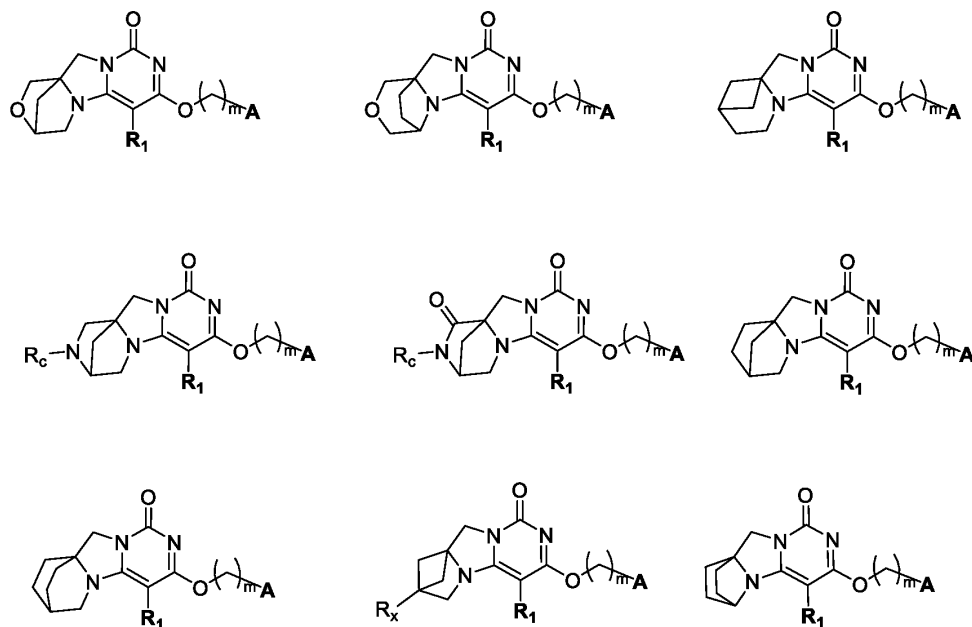
21. 如权利要求 1 至 18 中任一项所述的化合物, 其中 A 为



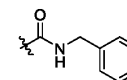
, R_7 和 R_8 各自独立的为 H, F 或氰基; R_9 为 $-\text{O}-\text{W}$; 且 W 为吡啶基、

嘧啶基、吡唑基或苯基，其可以任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代：
卤素、氰基、 CF_3 、 $-\text{OCF}_3$ 、 CHF_2 和 CH_3 。

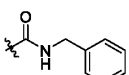
22. 如权利要求 1 至 21 中任一项所述的化合物，所述化合物是下述化合物



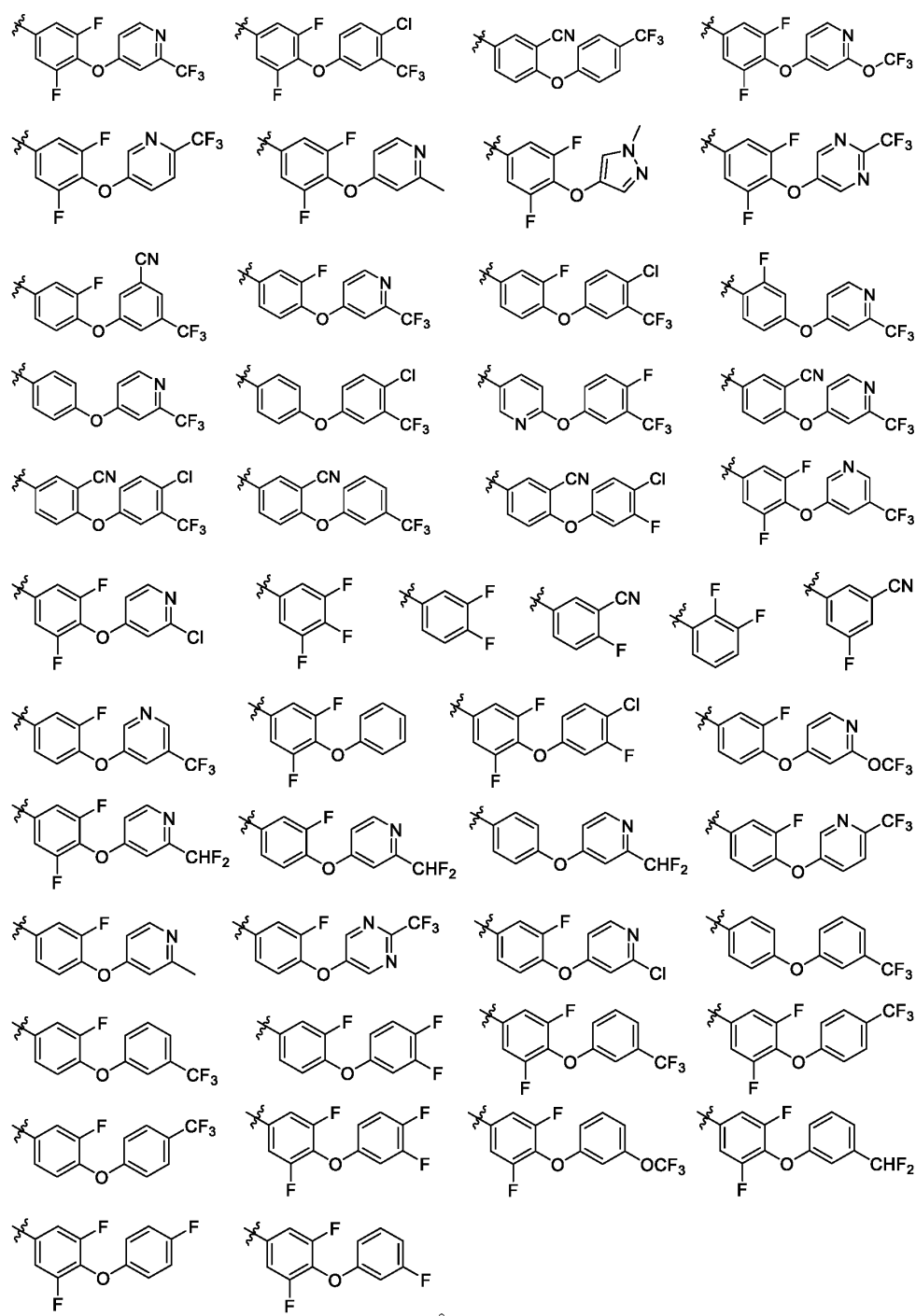
其中， R_1 为 H，卤素，氰基， C_{1-6} 烷基， C_{1-3} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基； R_c 为 C_{1-6} 烷基，3-8 元杂环基， C_{1-3} 卤代烷基，苯甲酰基， C_{3-8} 环烷基，苄基或

R_x 为 H，氰基，卤素， C_{1-3} 卤代烷基，氨基，, ,  或 。

23. 如权利要求 22 所述的化合物，其中 R_1 为 H，氟，氯、氰基，甲基，乙基，异丙基，三氟甲基或甲氧基； R_2 为甲基或乙基； R_c 为甲基，氧杂环丁基，三氟乙基，苯甲酰基，环丁基，苄基或

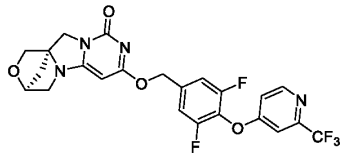
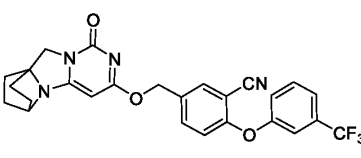
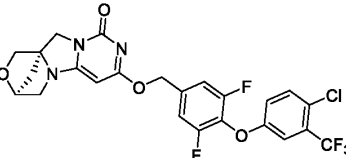
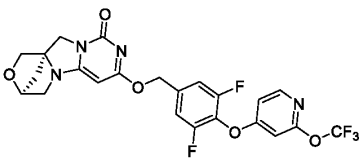
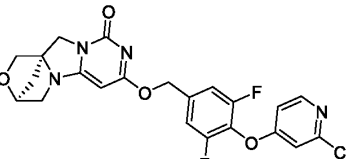
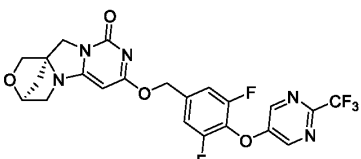
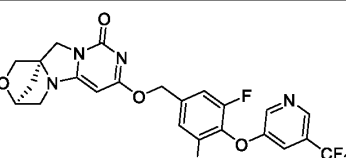
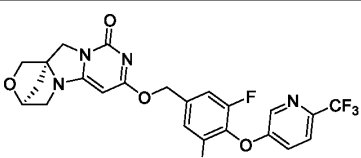
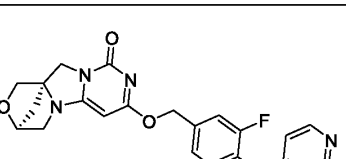
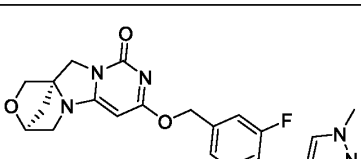
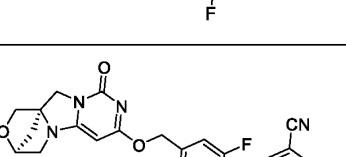
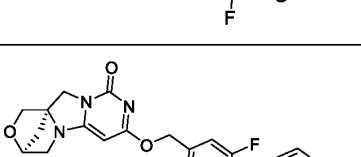
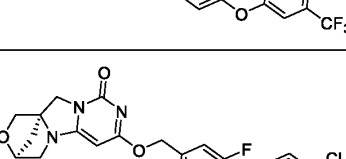
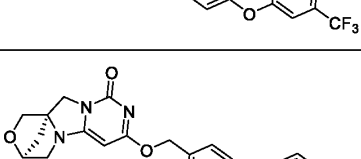
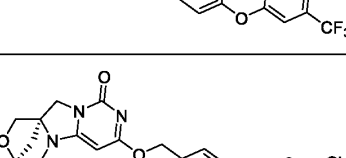
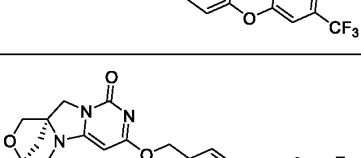
, ,  或 。

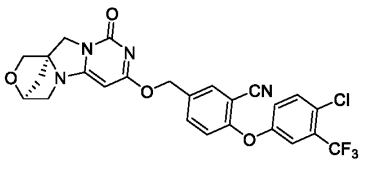
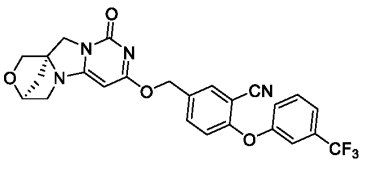
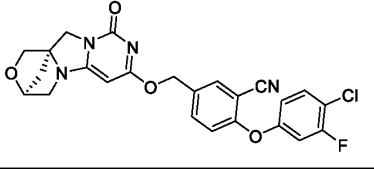
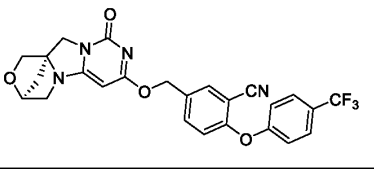
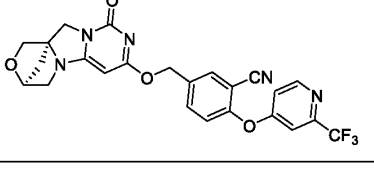
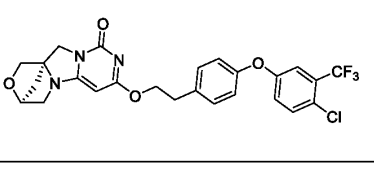
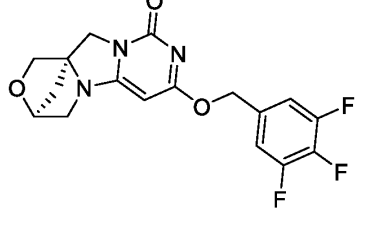
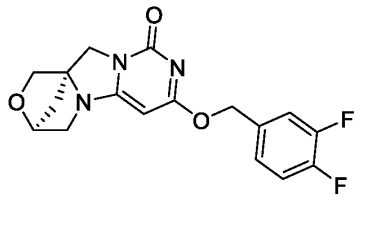
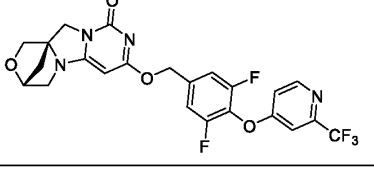
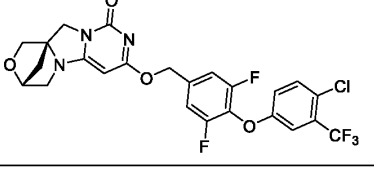
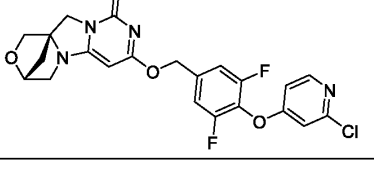
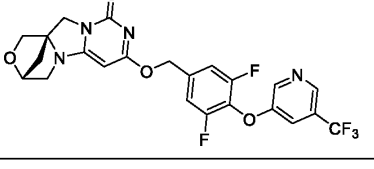
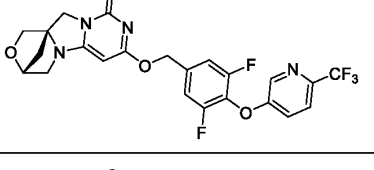
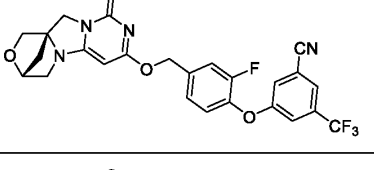
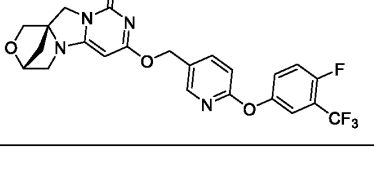
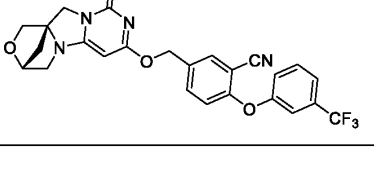
24. 如权利要求 1 至 18 以及 22 至 23 中任一项所述的化合物，其中 A 选自下述基团：

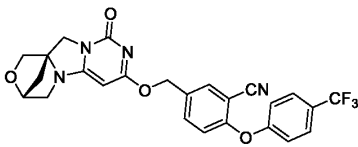
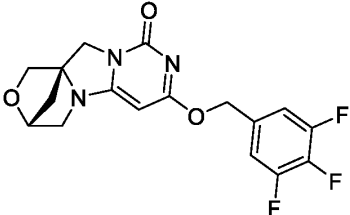
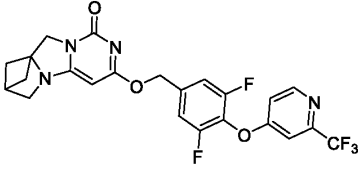
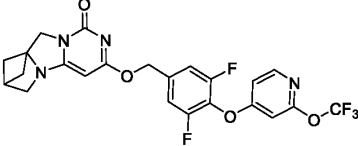
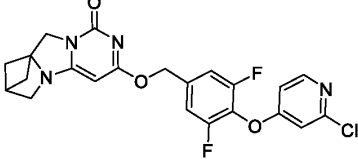
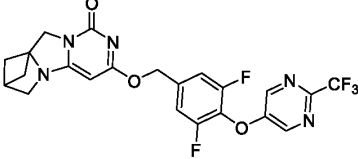
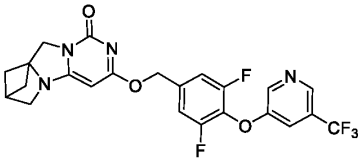
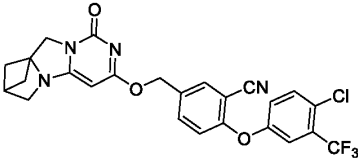
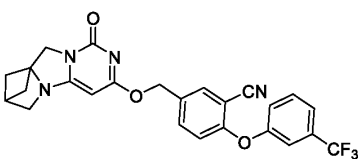
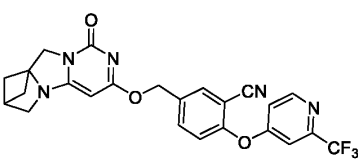
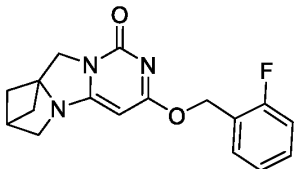
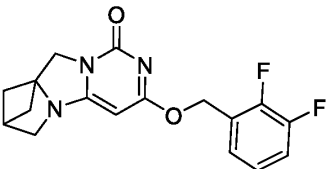
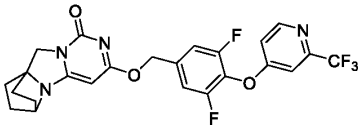
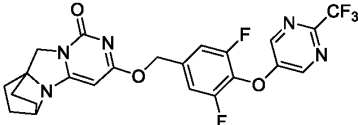
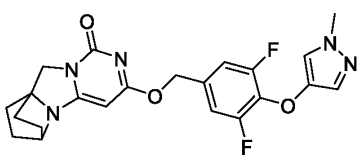
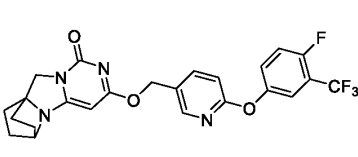


25. 如权利要求 1 至 24 任一项所述的化合物，所述化合物是下述化合物：

实施例	结构	实施例	结构
-----	----	-----	----

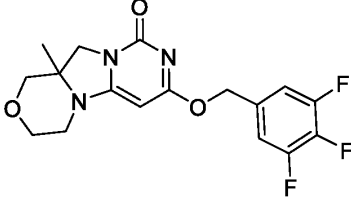
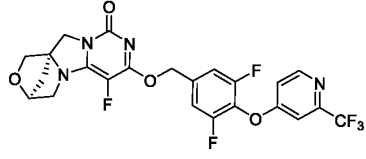
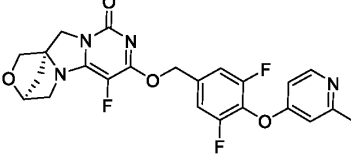
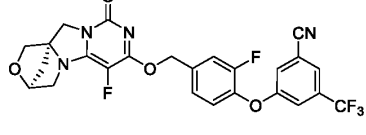
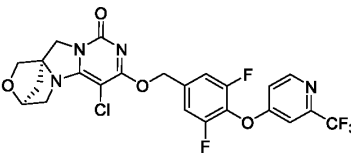
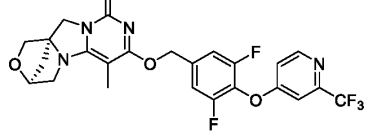
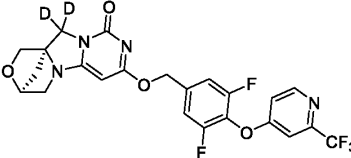
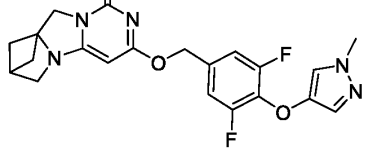
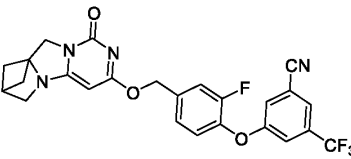
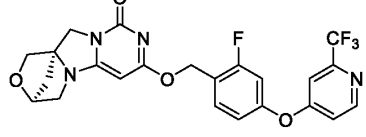
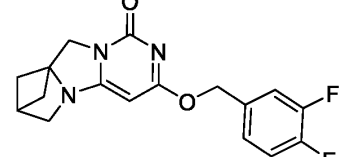
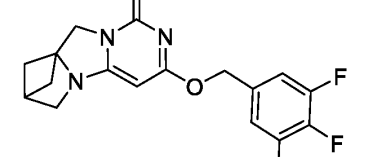
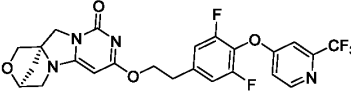
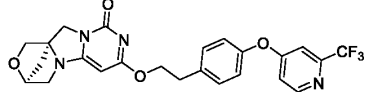
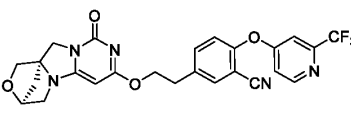
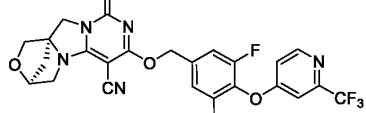
1		2	
4		5	
6		7	
8		9	
10		11	
12		13	
14		15	
16		17	

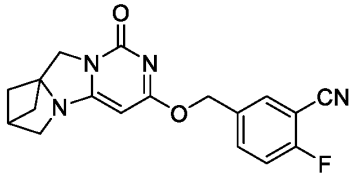
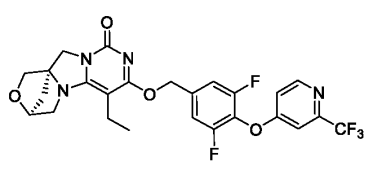
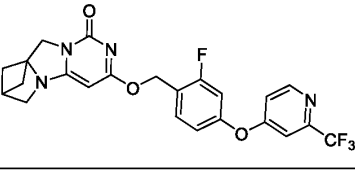
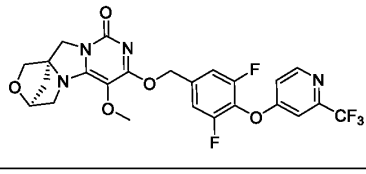
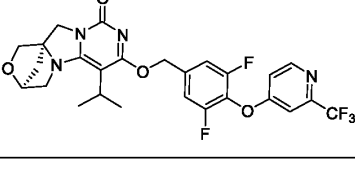
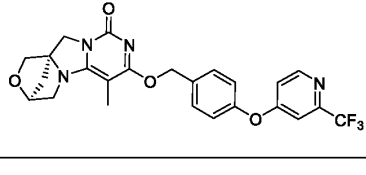
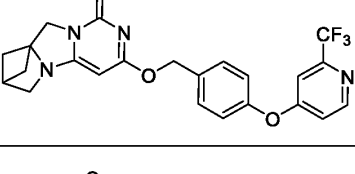
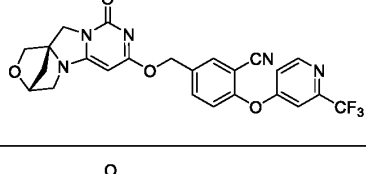
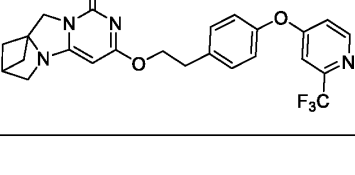
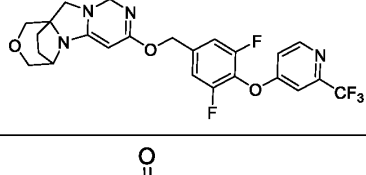
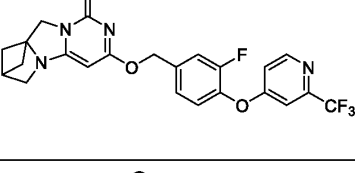
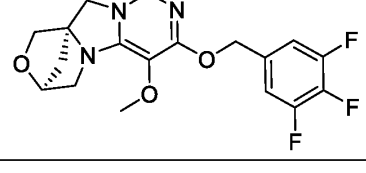
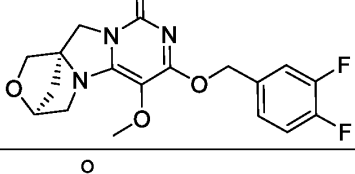
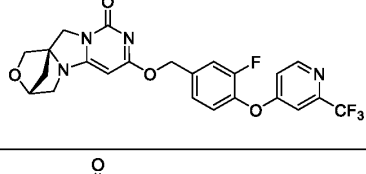
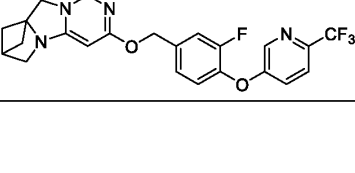
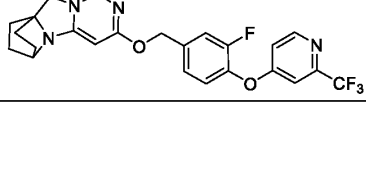
18		19	
20		21	
22		23	
24		25	
26		27	
28		29	
30		31	
32		33	

34		35	
36		37	
38		39	
40		41	
42		43	
44		45	
46		47	
48		49	

50		51	
52		53	
54		55	
56		57	
58		59	
60		61	
62		63	
64		65	
66		67	

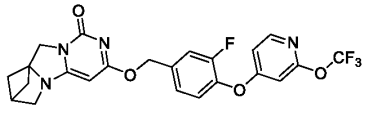
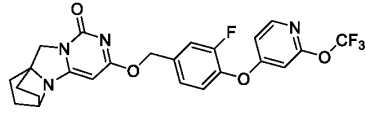
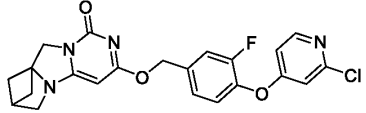
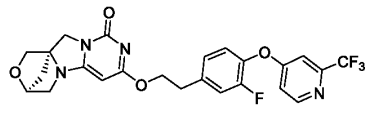
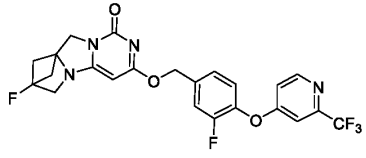
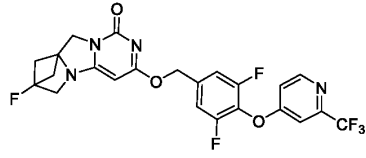
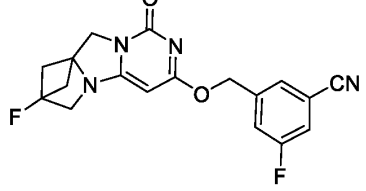
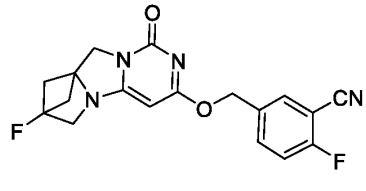
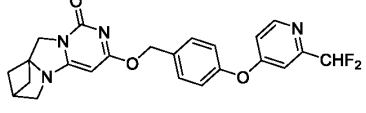
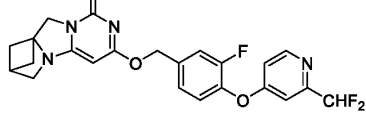
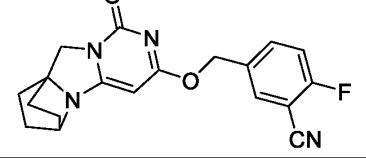
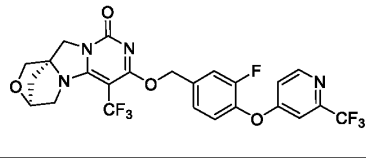
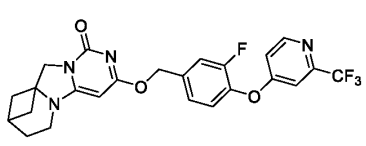
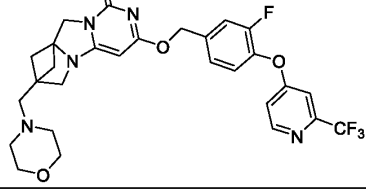
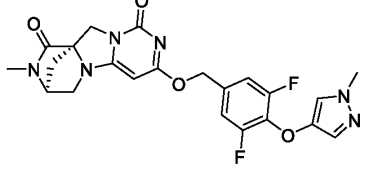
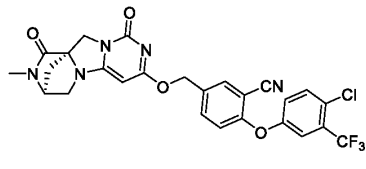
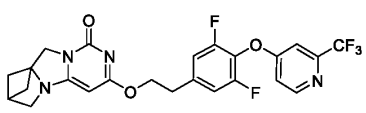
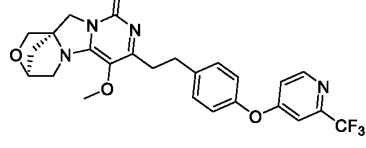
68		69	
70		71	
72		73	
74		75	
76		77	
78		79	
80		81	
82		83	
84		85	

86		88	
89		90	
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	
99		100	
101		102	

103		104	
105		106	
107		108	
109		110	
111		112	
113		114	
115		116	
117		118	

119		120	
121		122	
123		124	
125		126	
127		128	
129		130	
131		132	
133		134	
135		136	

137		138	
139		140	
141		142	
143		144	
145		146	
147		148	
149		150	
151		152	

153		154	
155		156	
157		158	
159		160	
161		162	
163		164	
165		166	
167		168	
169		170	

171		172	
173		174	
175		176	
177		178	
179		180	
181		182	
183		184	
185		186	
187		188	
189		190	

191		192	
193		194	
195		196	
197		198	
199		200	
201		202	

26. 组合物，其特征在于包含如权利要求 1 至 25 中任一项所述的、其顺反异构体、其对映异构体、其非对映异构体、其外消旋体、其溶剂合物、其水合物或其药学上可以接受的盐或其前体药物和药学上可接受的赋形剂。

27. 如权利要求 1 至 25 中任一项所述的化合物或权利要求 26 所述的组合物在制备用于治疗或预防与 Lp-PLA₂ 相关的疾病的药物中的用途。

28. 如权利要求 1 至 25 中任一项所述的化合物或权利要求 26 所述的组合物在制备治疗或预防下列疾病的药物中的用途：糖尿病并发症、阿兹海默症或动脉粥样硬化。

29. 一种治疗或预防糖尿病并发症、神经炎症相关疾病或动脉粥样硬化的方法，

其特征在于向患者施用有效剂量的如权利要求 1 至 25 中任一项所述的化合物或权利要求 26 所述的组合物。

30. 如权利要求 29 所述的方法，其特征在于所述糖尿病并发症为糖尿病视网膜病变/糖尿病黄斑水肿，糖尿病肾病，糖尿病神经病变，糖尿病外周神经病变性疼痛或糖尿病足。

31. 如权利要求 29 所述的方法，其特征在于神经炎症相关疾病为阿兹海默症、多发性硬化、肌萎缩性侧索硬化或帕金森病。