



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I842310 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 05 月 11 日

(21)申請案號：111150671 (22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 12 月 29 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/495 (2006.01)* *A61K31/12 (2006.01)*
A61K31/35 (2006.01) *A61K31/435 (2006.01)*
A61P9/00 (2006.01) *A61P25/00 (2006.01)*

(30)優先權：2021/12/29 中國大陸 202111641890.0

(71)申請人：大陸商杭州奧默醫藥股份有限公司 (中國大陸) (CN)
中國大陸

(72)發明人：漆又毛 (CN)

(74)代理人：劉法正；尹重君

(56)參考文獻：

TW 201021815A CN 1351594A
WO 01/38309A1

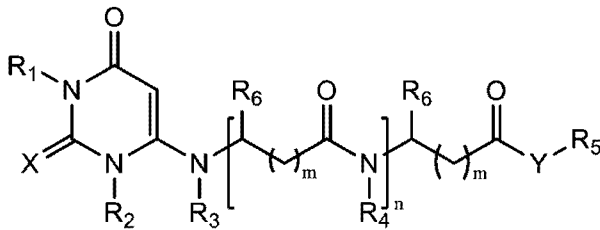
審查人員：江盈盈

申請專利範圍項數：10 項 圖式數：0 共 92 頁

(54)名稱
一種多取代脲嘧啶衍生物及其製備方法和應用

(57)摘要
本發明涉及一種多取代脲嘧啶衍生物及其製備方法和應用。具體地，本發明化合物具有式 I 所示結構，其中各基團和取代基的定義如說明書中所述；本發明還公開了所述化合物的製備方法及其在抗血栓、治療心腦血管疾病等方面的用途。

特徵化學式：



(I)



I842310

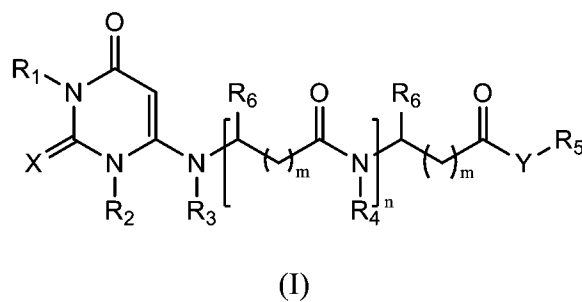
【發明摘要】

【中文發明名稱】 一種多取代脲嘧啶衍生物及其製備方法和應用

【中文】

本發明涉及一種多取代脲嘧啶衍生物及其製備方法和應用。具體地，本發明化合物具有式I所示結構，其中各基團和取代基的定義如說明書中所述；本發明還公開了所述化合物的製備方法及其在抗血栓、治療心腦血管疾病等方面的用途。

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 一種多取代脲嘧啶衍生物及其製備方法和應用

【技術領域】

【0001】 本發明涉及醫藥領域，具體地涉及一種多取代脲嘧啶衍生物及其製備方法和應用。

【先前技術】

【0002】 血栓可發生在任何年齡、任何時間，致殘、致死率高，嚴重威脅著人類生命健康。據統計，全球每年約有1800萬人死於各種血栓性疾病，血栓性疾病導致的死亡已達全球總死亡人數的51%，居全球總死亡率的第一位。我國每年新增血栓患者150萬人，每年有250萬人患血栓疾病，其中70%的患者都會留下後遺症。

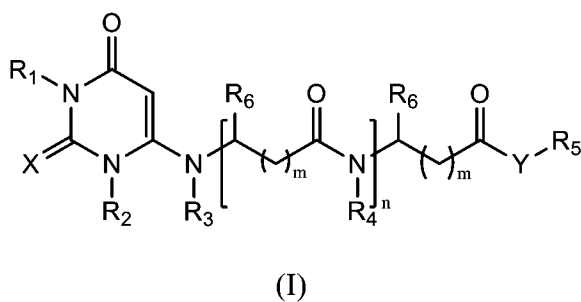
【0003】 目前，預防和治療血栓的常用藥物可通過干預凝血過程中的不同階段（如抑制凝血因子活性，抑制血小板聚集等），達到抑制或逆轉血栓形成的目的。長期以來，抗血栓藥物在藥效等方面取得了長足進展。然而臨床所有抗血栓藥物中無論是用於了數十年的老藥還是近年來上市的抗血栓新藥均存在不同程度的不良反應，其中出血風險是各類抗血栓藥物的共同缺陷，甚至可能成為危及生命的惡性風險。該缺陷限制了此類藥物的臨床應用，嚴重威脅著患者

的用藥安全。針對這一缺陷，臨床上目前尚無滿意的應對方案。大部分藥物（如氯吡格雷）目前並無特效解救藥，發生嚴重出血時只能採用補充血小板、新鮮凝血因子等方式進行急救。因此，臨床上溫和抗血栓藥的市場需求越來越大，在用於預防和治療因血小板高聚集引起的心、腦及其他動脈循環障礙疾病，如近期發作的腦中風、心肌梗塞和確診的周邊動脈疾病中都具有廣泛的應用前景。

【發明內容】

【0004】本發明的目的在於提供一種式I所示化合物及其製備方法和其在抗血栓方面的用途。

【0005】本發明的第一方面，提供了一種化合物，所述化合物為式I所示化合物、或其藥學上可接受的鹽、溶劑合物、水合物、異構體或其前藥，



其中，

R_1 和 R_2 各自獨立地選自下組：H、取代或未取代的C1-C10烷基、鹵代C1-C10烷基、C3-C10環烷基、鹵代C3-C10環烷基、C1-C1

0 烷氧基、鹵代 C1-C10 烷氧基、-(C=O)-(C1-C10 烷基)、C2-C10 烯基、C2-C10 炔基、鹵素、取代或未取代的含 1、2 或 3 個選自 N、O 或 S 的雜原子的 5-10 元雜環烷基、取代或未取代的 C6-C10 芳基、取代或未取代的含 1、2 或 3 個選自 N、O 或 S 的雜原子的 5-10 元雜芳基、-(C1-C6 亞烷基)-(取代或未取代的含 1、2 或 3 個選自 N、O 或 S 的雜原子的 5-10 元雜芳基)、-(C1-C6 亞烷基)-(取代或未取代的 C6-C10 芳基)；

X 選自下組：O、S、NH；

Y 為 O；

R₃ 選自下組：H、C1-C10 烷基；

R₄ 選自下組：H、C1-C10 烷基；

R₅ 選自下組：H、C1-C10 烷基、取代或未取代的 C3-C10 環烷基、取代或未取代的 C6-C10 芳基、取代或未取代的含 1、2 或 3 個選自 N、O 或 S 的雜原子的 5-10 元雜環烷基、取代或未取代的 C5-C12 的橋環烷基；

各 R₆ 獨立地選自下組：H、C1-C10 烷基、-(C1-C6 亞烷基)-(取代或未取代的 C6-C10 芳基)；

各 m 獨立地選自下組：0、1、2、3、4、5、6；

n 選自下組：1、2、3、4；

所述取代各自獨立地指被選自下組的一個或多個取代基取代：C

1-C10烷基、-(C1-C6亞烷基)-吡嗪基、-(C1-C6亞烷基)-含1、2或3個選自N、O或S的雜原子的5-10元雜芳基、鹵代C1-C10烷基、C1-C10烷氧基、C1-C10烷硫基、CN、硝基、-NR_aR_b、-(C=O)-NR_aR_b、鹵素、羥基、氧代；

R_a和R_b各自獨立地選自下組：H、C1-C10烷基、鹵代C1-C10烷基；

任選地，方括號內亞烷基被1、2或3個OH取代。

【0006】 在另一優選例中，R₁和R₂各自獨立地選自下組：H、取代或未取代的C1-C6烷基、鹵代C1-C6烷基、C3-C8環烷基、鹵代C3-C8環烷基、C1-C6烷氧基、鹵代C1-C6烷氧基、-(C=O)-(C1-C6烷基)、C2-C6烯基、C2-C6炔基、鹵素、取代或未取代的含1、2或3個選自N、O或S的雜原子的5-10元雜環烷基、取代或未取代的C6-C10芳基、取代或未取代的含1、2或3個選自N、O或S的雜原子的5-10元雜芳基、-(C1-C6亞烷基)-(取代或未取代的含1、2或3個選自N、O或S的雜原子的5-10元雜芳基)、-(C1-C6亞烷基)-(取代或未取代的C6-C10芳基)；

X選自下組：O、S、NH；

Y為O；

R₃選自下組：H、C1-C6烷基；

R₄選自下組：H、C1-C6烷基；

R_5 選自下組：H、C1-C6烷基、取代或未取代的C3-C6環烷基、取代或未取代的C6-C10芳基、取代或未取代的含1、2或3個選自N、O或S的雜原子的5-10元雜環烷基、取代或未取代的C5-C12的橋環烷基；

各 R_6 獨立地選自下組：H、C1-C6烷基、-(C1-C6亞烷基)-(取代或未取代的C6-C10芳基)；

各m獨立地選自下組：0、1、2、3、4、5、6；

n選自下組：1、2、3、4；

所述取代各自獨立地指被選自下組的一個或多個取代基取代：C1-C6烷基、-(C1-C6亞烷基)-吡嗪基、-(C1-C6亞烷基)-含1、2或3個選自N、O或S的雜原子的5-10元雜芳基、鹵代C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6烷硫基、CN、硝基、-NR_aR_b、-(C=O)-NR_aR_b、鹵素、羥基、氧代；

R_a和R_b各自獨立地選自下組：H、C1-C6烷基、鹵代C1-C6烷基；任選地，方括號內亞烷基被1個OH取代。

【0007】 在另一優選例中， R_1 和 R_2 各自獨立地選自下組：H、取代或未取代的C1-C6烷基、-(C1-C6亞烷基)-(取代或未取代的含1、2或3個選自N、O或S的雜原子的5-10元雜芳基)、-(C1-C6亞烷基)-(取代或未取代的C6-C10芳基)；

X選自下組：O、S、NH；

Y 為 O ；

R₃ 選自下組：H、C1-C6 烷基；

R₄ 為 H ；

R₅ 選自下組：H、C1-C6 烷基、取代或未取代的 C3-C6 環烷基、取代或未取代的 C6-C10 芳基、取代或未取代的 C5-C12 的橋環烷基；

各 R₆ 獨立地選自下組：H、C1-C6 烷基、-(C1-C6 亞烷基)-(取代或未取代的 C6-C10 芳基)；

各 m 獨立地選自下組：0、1、2、3、4、5、6；

n 選自下組：1、2、3、4；

所述取代各自獨立地指被選自下組的一個或多個取代基取代：C1-C6 烷基、鹵代 C1-C6 烷基、CN、鹵素。

【0008】在另一優選例中，R₁ 和 R₂ 各自獨立地選自下組：H、甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、新戊基、特戊基、-CH₂-(1-6 個 R' 取代或未取代的苯基)、-CH₂-吡啶基；

各 R' 獨立地選自下組：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、新戊基、特戊基、F、Cl、Br、I、CN。

【0009】在另一優選例中，-CH₂-吡啶基選自下組：-CH₂-N 位於鄰位的吡啶基、-CH₂-N 位於間位的吡啶基、-CH₂-N 位於對位的吡啶基。

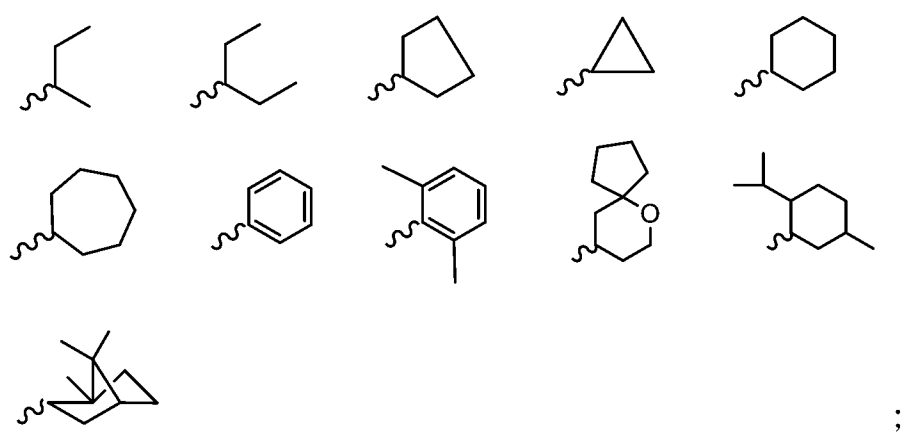
【0010】 在另一優選例中，X為O或S。

【0011】 在另一優選例中，

R₃ 為H；

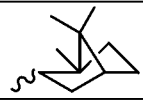
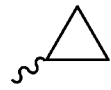
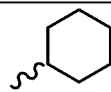
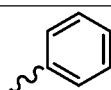
R₄ 為H；

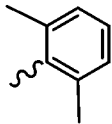
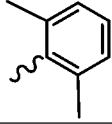
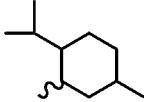
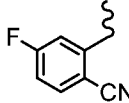
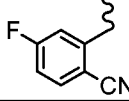
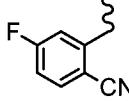
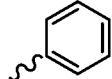
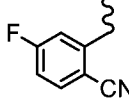
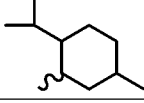
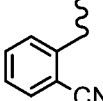
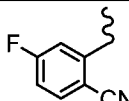
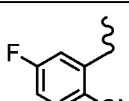
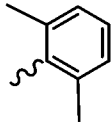
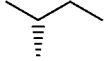
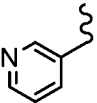
R₅選自下組：H、甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第三丁基、新戊基、特戊基、及以下基團：

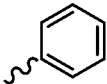
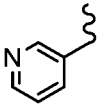
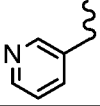
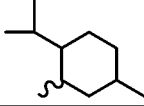
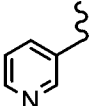
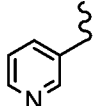
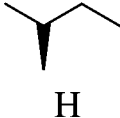
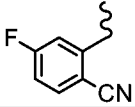
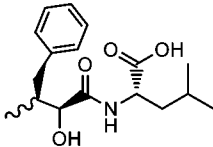
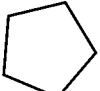
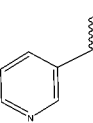
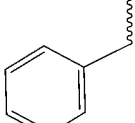


其中，為與Y的連接鍵。

【0012】 在另一優選例中，所述化合物選自下組：

編號	R ₁	R ₂	X	R ₃	R ₆	R ₄	Y	R ₅	m	n
1-1	CH ₃	CH ₃	O	H	H,H	H	O	CH ₂ CH ₃	1,1	1
1-2	CH ₃	CH ₃	O	H	H,H	H	O	CH(CH ₃) ₂	1,1	1
1-3	CH ₃	CH ₃	O	H	H,H	H	O	H	1,1	1
1-4	CH ₃	CH ₃	O	H	H,H	H	O		1,1	1
1-5	CH ₃	CH ₃	O	H	H,H	H	O		1,1	1
1-6	CH ₃	CH ₃	O	H	H,H	H	O		1,1	1
1-7	CH ₃	CH ₃	O	H	H,H	H	O		1,1	1

編號	R ₁	R ₂	X	R ₃	R ₆	R ₄	Y	R ₅	m	n
1-8	CH ₃	CH ₃	O	H	H,H	H	O		1,1	1
1-9	CH ₃	CH ₃	S	H	H,H	H	O	CH ₂ CH ₃	1,1	1
1-10	CH ₃	CH ₃	S	H	H,H	H	O	H	1,1	1
1-11	CH ₃	CH ₃	S	H	H,H	H	O		1,1	1
1-12	CH ₃	CH ₃	O	H	H,H	H	O		1,1	1
1-13	CH ₃		O	H	H,H	H	O	CH(CH ₃) ₂	1,1	1
1-14	CH ₃		O	H	H,H	H	O	H	1,1	1
1-15	CH ₃		O	H	H,H	H	O		1,1	1
1-16	CH ₃		O	H	H,H	H	O		1,1	1
1-17	CH ₃		O	H	H,H	H	O	CH ₂ CH ₃	1,1	1
1-18	CH ₃		O	H	H,H	H	O	CH ₂ CH ₃	1,1	1
1-19	CH ₃		O	H	H,H	H	O		1,1	1
1-22	CH ₃	CH ₃	O	H	 ,H	H	O	CH ₂ CH ₃	0,1	1
1-23	CH ₃	CH ₃	O	H	H,H	H	O	CH ₂ CH ₃	4,4	1
1-24	CH ₃	CH ₃	O	H	H,H	H	O	H	4,4	1
1-26	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂	O	H	H,H	H	O	CH(CH ₃) ₂	1,1	1
1-27	CH ₃		O	H	H,H	H	O	CH(CH ₃) ₂	1,1	1
1-28	CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂	O	H	H,H	H	O	CH ₂ CH ₃	1,1	1
1-29	CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂	O	H	H,H	H	O	H	1,1	1

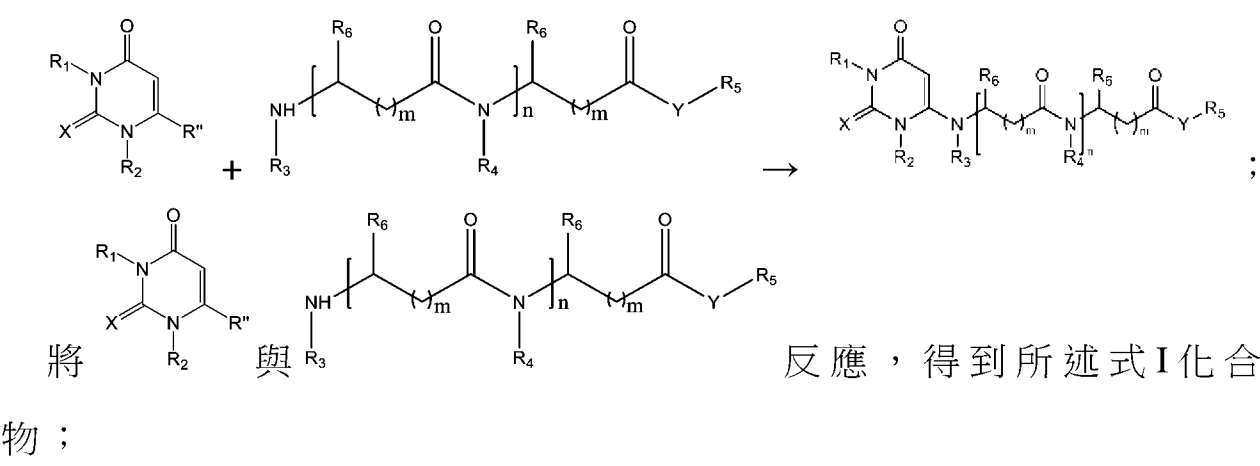
編號	R ₁	R ₂	X	R ₃	R ₆	R ₄	Y	R ₅	m	n
1-30	CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂	O	H	H,H	H	O		1,1	1
1-31	CH ₃		O	H	H,H	H	O	H	1,1	1
1-32	CH ₃		O	H	H,H	H	O		1,1	1
1-34			O	H	H,H	H	O	CH(CH ₃) ₂	1,1	1
1-37	CH ₃	CH ₃	O	H	 H	H	O	CH ₂ CH ₃	0,1	1
1-38	H	H	O	H	H,H	H	O	CH ₂ CH ₃	4,4	1
1-39	H	H	N H	H	H,H	H	O	CH ₂ CH ₃	1,1	1
1-42	CH ₃	CH ₃	O	H	H, 	H	O	CH ₂ CH ₃	1,0	1
1-45	CH ₃		O	CH ₃	H,H	H	O	CH(CH ₃) ₂	1,1	1
1-48	CH ₃	CH ₃	O	H	H,H	H	O	CH ₂ CH ₃	3,3	2
1-49	CH ₃	CH ₃	O	H						
1-54			O	H	H,H	H	O	CH ₂ CH ₃	1,1	1
1-55			O	H	H,H	H	O	CH ₂ CH ₃	1,1	1

。

【0013】 在另一優選例中，上表中，R₆和m均為式I中從左到右的基團限定。

【0014】 本發明的第二方面，提供了一種本發明第一方面所述化

化合物的製備方法，包括如下的步驟：



其中，

R''為鹵素；

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、X、Y、m和n如本發明第一方面所定義。

【0015】本發明的第三方面，提供了一種藥物組合物，包含藥學上可接受的載體和一種或多種安全有效量的本發明第一方面所述的化合物。

【0016】在另一優選例中，所述藥物組合物的劑型選自下組：片劑、膠囊、顆粒劑、口服液、凍乾粉針、注射劑。

【0017】在另一優選例中，所述劑型是緩釋和/或控釋和/或腸溶的。

【0018】本發明的第四方面，提供了一種本發明第一方面所述的化合物的用途，用於選自下組的用途：

- 1) 用於製備藥物，所述藥物用於治療梗塞相關疾病；

2) 用於製備藥物，所述藥物用於血栓性疾病的血栓預防和/或溶栓治療、抗水腫治療和/或免疫抗炎治療；

3) 用於製備藥物，所述藥物用於改善腦外傷、腦出血和/或腦腫瘤術後導致的神經元損傷。

【0019】 在另一優選例中，所述梗塞相關疾病選自下組：急性缺血性腦中風(腦梗塞)導致神經組織的神經元損傷、心肌梗塞、肺栓塞；和/或

所述血栓性疾病選自下組：心血管疾病、腦血管疾病、周邊血管性疾病。

【0020】 應理解，在本發明範圍內中，本發明的上述各技術特徵和在下文(如實施例)中具體描述的各技術特徵之間都可以互相組合，從而構成新的或優選的技術方案。限於篇幅，在此不再一一累述。

【實施方式】

【0021】 本發明人經過長期而深入的研究，意外地製備了一種抗血栓效果優異、安全性高的化合物。在此基礎上，發明人完成了本發明。

【0022】 術語

【0023】 在本發明中，除非特別指出，所用術語具有本領域技術

人員公知的一般含義。

【0024】在本發明中，術語“鹵素”指F、Cl、Br或I。

【0025】在本發明中，“C1-C6烷基”是指包括1-6個碳原子的直鏈或支鏈的烷基，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、新戊基、特戊基、或類似基團。術語“C1-C10烷基”具有類似含義。

【0026】在本發明中，術語“C2-C6烯基”是指具有2-6個碳原子的含有一個雙鍵的直鏈或支鏈烯基，非限制性地包括乙烯基、丙烯基、丁烯基、異丁烯基、戊烯基和己烯基等。

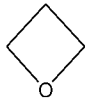
【0027】在本發明中，術語“C2-C6炔基”是指具有2-6個碳原子的含有一個三鍵的直鏈或支鏈炔基，非限制性地包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、異丁炔基、戊炔基和己炔基等。

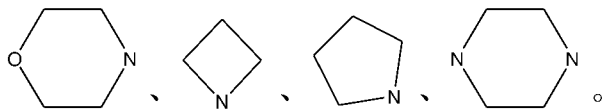
【0028】在本發明中，術語“C3-C8環烷基”是指在環上具有3-8個碳原子的環狀烷基，非限制性地包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基等。術語“C3-C10環烷基”具有類似含義。

【0029】在本發明中，術語“C1-C6烷氧基”是指具有1-6個碳原子的直鏈或支鏈烷氧基，非限制性地包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基和丁氧基等。優選為C1-C4烷氧基。術語“C1-C10烷氧基”具有類似含義。

【0030】術語“C1-C10烷硫基”為-S-(C1-C10烷基)。

【0031】在本發明中，術語“雜環基”為含1、2或3個選自N、O、

S的雜原子的4-8元雜環基，包括（但並不限於）如下基團：、



【0032】在本發明中，術語“芳環”或“芳基”具有相同的含義，優選為“C6-C10芳基”。術語“C6-C10芳基”是指在環上不含雜原子的具有6-10個碳原子的芳香族環基，如苯基、萘基等。

【0033】在本發明中，術語“芳香雜環”或“雜芳基”具有相同的含義，指包含一個到多個雜原子的雜芳族基團。例如“C3-C10雜芳基”是指含有1~4個選自氧、硫和氮中的雜原子以及3-10個碳原子的芳香雜環。非限制性例子包括：呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡唑基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、四唑基等。所述雜芳基環可以稠合於芳基、雜環基或環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為雜芳基環。雜芳基可以是任選取代的或未取代的。

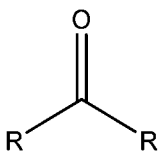
【0034】在本發明中，術語“鹵代”是指被鹵素取代。

【0035】在本發明中，術語“氘代”是指被氘取代。

【0036】在本發明中，術語“取代”指特定的基團上的一個或多個氫原子被特定的取代基所取代。特定的取代基為在前文中相應描述的取代基，或各實施例中所出現的取代基。除非特別說明，某個取

代的基團可以在該基團的任何可取代的位點上具有一個選自特定組的取代基，所述的取代基在各個位置上可以是相同或不同的。本領域技術人員應理解，本發明所預期的取代基的組合是那些穩定的或化學上可實現的組合。所述取代基例如(但並不限於)：鹵素、羥基、羧基(-COOH)、C1-C6烷基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、C3-C8環烷基、3-至12元雜環基、芳基、雜芳基、C1-C8醛基、C2-C10醃基、C2-C10酯基、胺基、C1-C6烷氧基、C1-C10磺醃基等。

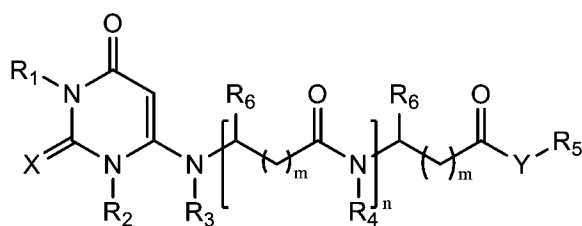
【0037】在本發明中，術語1-6個指1、2、3、4、5或6個。其他類似術語各自獨立地具有類似含義。術語“多個”指2-6個，如2、3、4、5或6個。

【0038】術語“羰基”具有  結構，R和R'可以獨立的代表氫、烷基或取代的烷基、環烷基或取代的環烷基、芳基或取代的芳基、雜環或取代的雜環，如上文所定義。

【0039】應理解，當某一基團同時存在於化合物的多個不同位置時，其在各位置的定義是相互獨立的，可以相同也可以不同。亦即，術語“... 選自下組：”與術語“各... 獨立地選自下組：”具有相同含義。

【0040】化合物及其製備方法

【0041】本發明提供了一種式I所示化合物，



(I)

其中，各基團如上文所定義。

【0042】在另一優選例中，所述的化合物中，R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、X、Y、m、n中任一個分別獨立地為本發明所述具體化合物中所對應的基團。

【0043】如本文所用，術語“藥學上可接受的鹽”指本發明化合物與酸或鹼所形成的適合用作藥物的鹽。藥學上可接受的鹽包括無機鹽和有機鹽。一類優選的鹽是本發明化合物與酸形成的鹽。適合形成鹽的酸包括但並不限於：鹽酸、氫溴酸、氫氟酸、硫酸、硝酸、磷酸等無機酸；甲酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、馬來酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、苦味酸、苯甲酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、苯磺酸、萘磺酸等有機酸；以及脯胺酸、苯丙胺酸、天冬胺酸、麩胺酸等胺基酸。

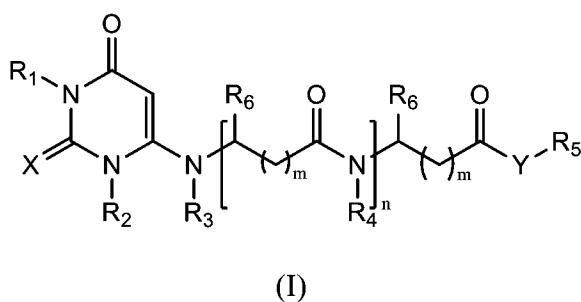
【0044】另一類優選的鹽是本發明化合物與鹼形成的鹽，例如鹼金屬鹽(例如鈉鹽或鉀鹽)、鹼土金屬鹽(例如鎂鹽或鈣鹽)、銨鹽(如低級的烷醇銨鹽以及其它藥學上可接受的胺鹽)，例如甲胺鹽、乙胺鹽、丙胺鹽、二甲基胺鹽、三甲基胺鹽、二乙基胺鹽、三乙基胺鹽、

第三丁基胺鹽、乙二胺鹽、羥乙胺鹽、二羥乙胺鹽、三羥乙胺鹽，以及分別由嗎啉、哌嗪、離胺酸形成的胺鹽。

【0045】術語“溶劑合物”指本發明化合物與溶劑分子配位形成特定比例的配合物。“水合物”是指本發明化合物與水進行配位形成的配合物。

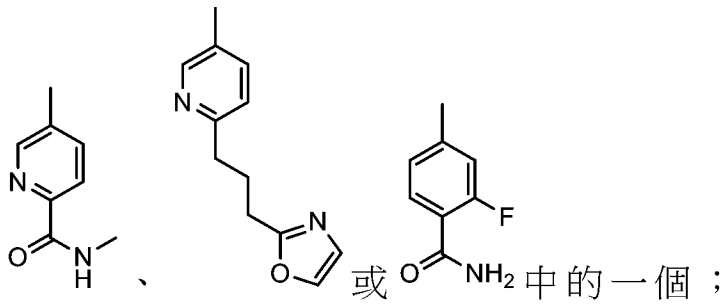
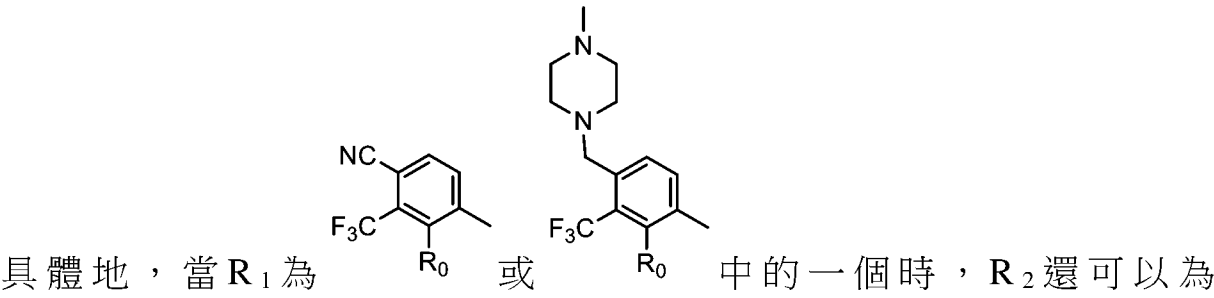
【0046】此外，本發明化合物還包括式I所示化合物的前藥。術語“前藥”包括其本身可以是具有生物學活性的或非活性的，當用適當的方法服用後，其在人體內進行代謝或化學反應而轉變成式I的一類化合物，或式I的一個化合物所組成的鹽或溶液。所述的前藥包括(但不局限於)所述化合物的羧酸酯、碳酸酯、磷酸酯、硝酸酯、硫酸酯、砒酯、亞砒酯、胺基化合物、胺基甲酸鹽、偶氮化合物、磷醯胺、葡萄糖苷、醚、乙縮醛等形式。

【0047】示例性地，所述化合物具有式(I)所示結構：



其中， R_1 ， R_2 代表氫原子、包括1-10個碳原子短碳鏈的各種結構的鏈狀和環狀的烷基、烷基酮、烯烴基、炔烴基、氟、氯、溴原子、各種雜環、苯環，在苯環不同位置上進行小分子基團單或者多取代

的苯基或苄基基團（取代的小分子基團包括氫，甲基，甲基哌嗪基，乙基，異丙基，三氟甲基，甲氧基，腈基，甲硫基，硝基，二甲胺基，甲胺基，胺基，氟，氯或溴）或鄰、間、對位的乙基吡啶基，葡萄糖基，1,2-丙二醇基，((S)-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基，((R)-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲胺)甲基基團中的一個；

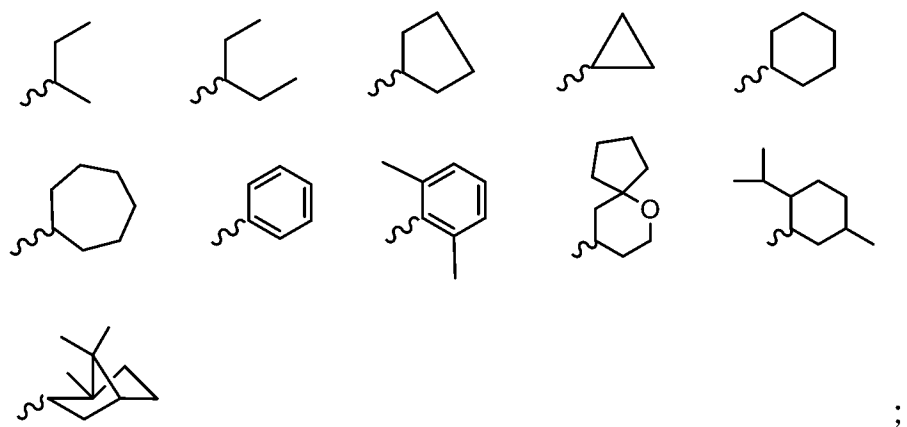


其中，

R_0 代表 H、 CH_3 、F 中的一個；

R_3 、 R_4 為 H、 CH_3 、Et 中的一個；

R_5 為 H、 CH_3 、Et、Pr、i-Pr、Bu、I-Bu 或以下基團中的一個：



R₆代表H、L型或D型的1-6個碳原子短碳鏈的各種結構的鏈狀烷基、羥烷基、苄基、對羥苄基、羧酸酯中的一種；

X為O、S、NH中的一個；

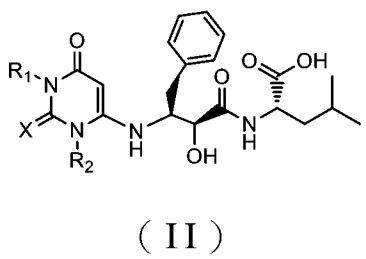
Y為O、NH、NR₀中的一個；

R₀為H、CH₃、Et中的一個；

m為0、1、2、3或4中的一個；

n為1、2、3或4中的一個。

【0048】一種新的多取代脲嘧啶衍生物，還包括以下具體結構：



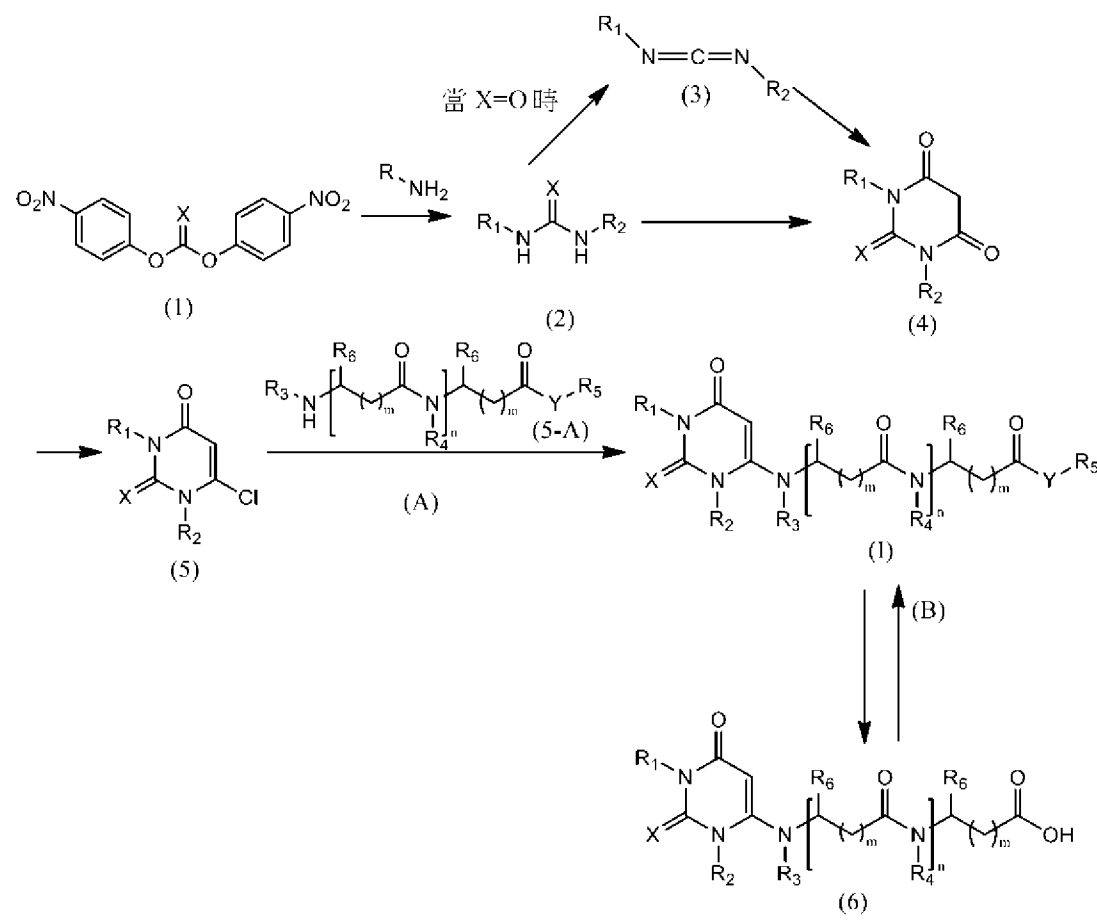
其中，各基團如上文所定義。

【0049】典型地，在本發明中，式(I)可以通過以下合成方法實現：

二(對硝基苯)衍生物(1)與第一胺衍生物反應得到脲衍生物(2)，

化合物（2）與三光氣反應得到二亞胺衍生物（3），再與丙二酸反應得到巴比妥酸衍生物（4），也可通過化合物（2）直接與二氯丙二醯反應得到巴比妥酸衍生物（4）。化合物（4）通過鹵代反應得到6-鹵代脲嘧啶衍生物（5），化合物（5）在溶媒和鹼存在下與一系列多取代胺基酸酯衍生物（5-A）反應得到多取代脲嘧啶衍生物（I），進一步通過水解反應得到化合物（6）。也可由化合物（6）與酚或醇反應得到多取代脲嘧啶衍生物（I）。

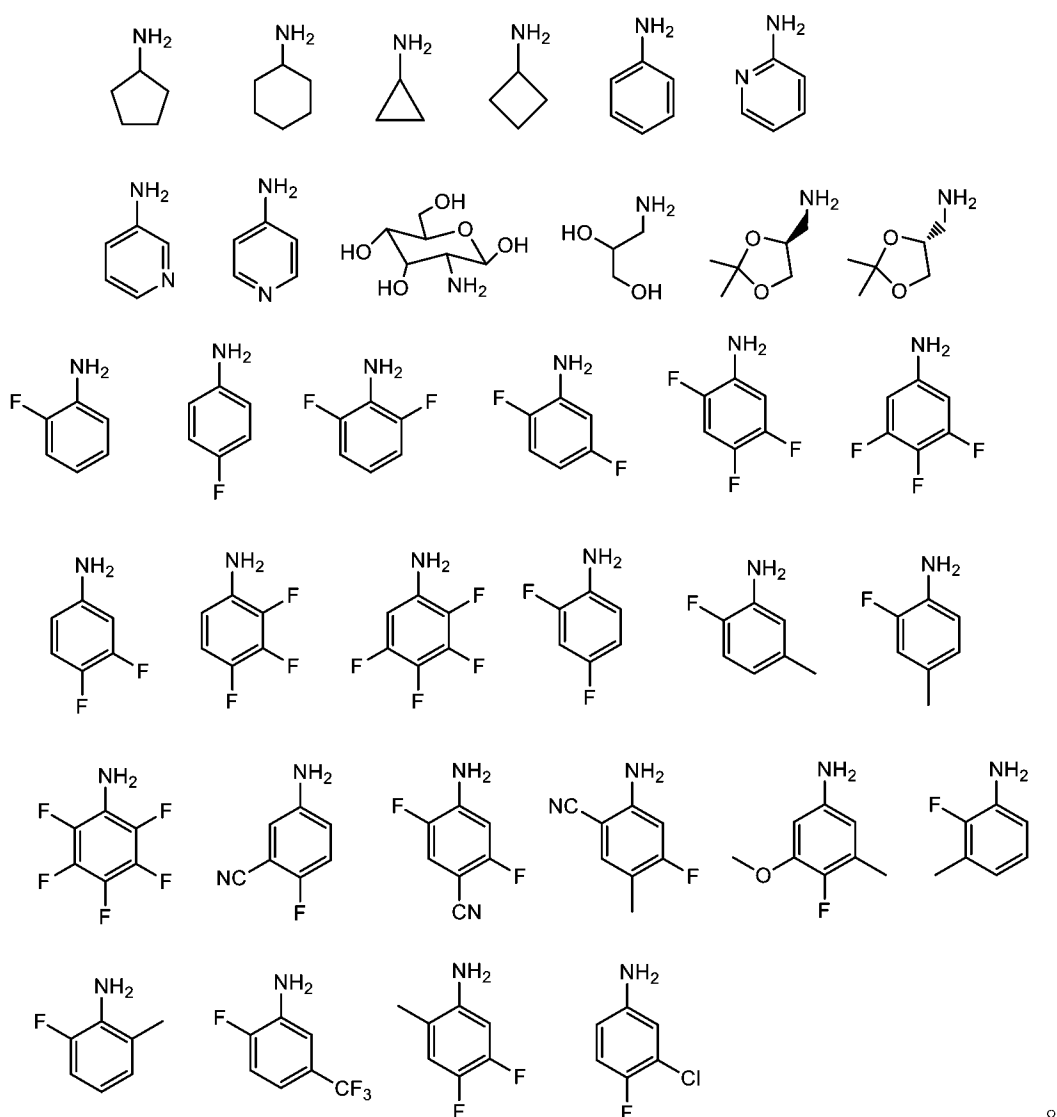
【0050】 合成（I）的反應式如下所示：



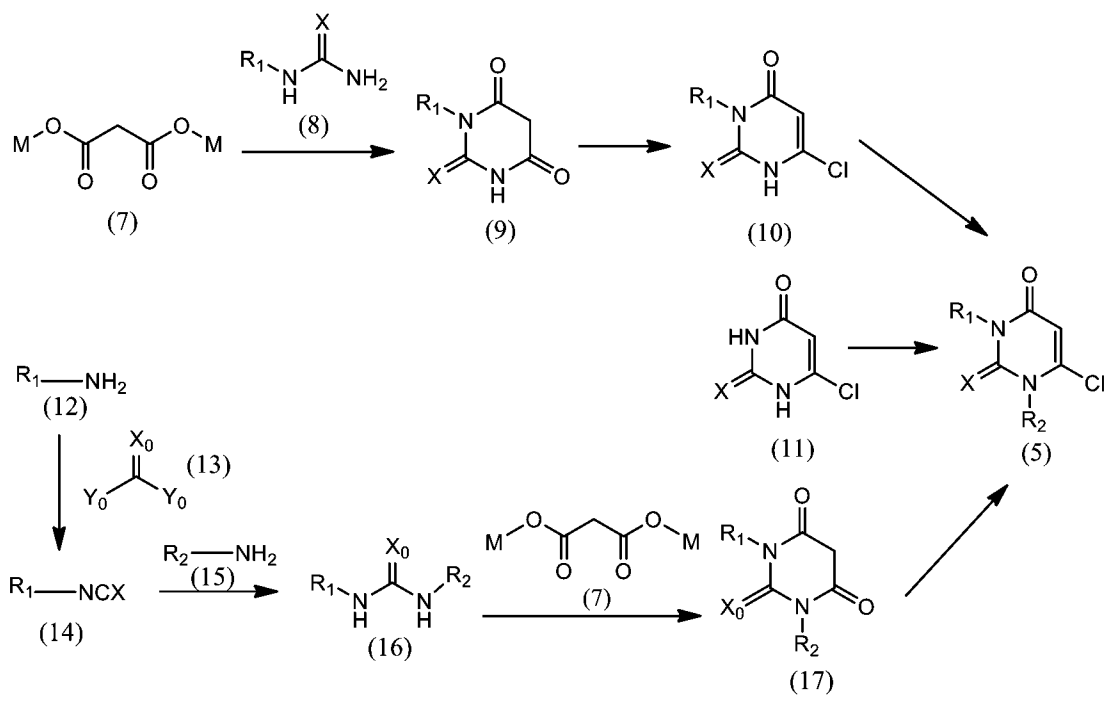
其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 m 、 n 、 X 、 Y ，如上文所述。

【0051】 其中，當 R_1 ， R_2 為相同基團時， $R=R_1=R_2$ ， $R-NH_2$ 可以

包括以下結構式中的任意一個，但不限於以下結構：



【0052】 6-鹵代脲嘧啶衍生物（5）的合成方法還可以通過如下路線實現：



其中，

X₀為O、S中的一個；

Y₀為Cl、Br、OCCl₃中的一個；

R₁、R₂、M、X、Y，如上文所述。

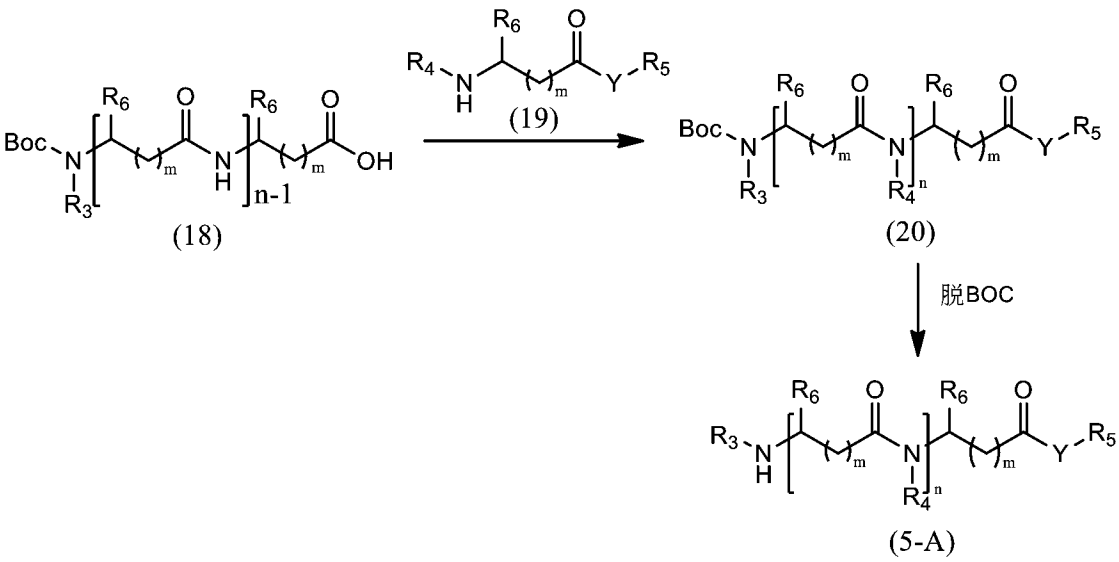
【0053】 當R₁，R₂為相同基團時，可直接由化合物（11）在溶媒和鹼存在下與鹵代甲基芳香雜環衍生物合成得到化合物（5）。

【0054】 當R₁，R₂為不同基團時，可以通過丙二酸酯衍生物(7)與單取代脲衍生物(8)反應得到化合物(9)，再通過氯代反應得到化合物（10），最後通過取代反應得到化合物(5)。

【0055】 當R₁，R₂為不同基團時，可以通過第一胺類似物（12）與光氣類似物（13）反應得到化合物（14），再與第一胺類似物（15）反應得到脲衍生物（16），再與丙二酸酯衍生物(7)反應得到巴

比妥酸衍生物（17），再通過氯代反應得到化合物(5)。

【0056】多取代胺基酸酯衍生物(5-A)的合成方法可以通過如下路線實現：



其中，R₄、R₅、R₆、m、Y，如上文所述。

【0057】可由N-Boc-L或D型胺基酸或N-Boc丙胺酸衍生物化合物（18）與丙胺酸酯衍生物或L或D型胺基酸酯衍生物化合物（19）反應得到化合物（20），再脫Boc得到化合物多取代胺基酸酯衍生物（5-A）。

【0058】典型地，所述步驟中6-鹵代嘧啶衍生物(5)和一系列不同結構的丙胺酸酯衍生物的莫耳比為0.9~1.1：1，優選為1：1；鹼與6-鹵代嘧啶衍生物(5)的莫耳比為2~4：1，優選為3：1。

【0059】典型地，所述步驟中化合物（11）和鹵代甲基芳香雜環衍生物反應的莫耳比為1：1~1.5。

【0060】典型地，所述步驟中溶媒選自異丙醇、第三丁醇、DMF、

DMSO中的一個。

【0061】典型地，所述步驟中鹼選自二異丙基乙胺、三乙胺、二乙胺、4-二甲胺基吡啶、碳酸鉀或碳酸鈉中的一個。

【0062】典型地，所述步驟中L或D型胺基酸包括但不限於：L-丙胺酸，D-丙胺酸，L-絲胺酸，D-絲胺酸，L-蘇胺酸，D-蘇胺酸，L-天門冬胺酸，D-天門冬胺酸，L-麩胺酸，D-麩胺酸，L-組胺酸，D-組胺酸，L-纈胺酸，D-纈胺酸，L-亮胺酸，D-亮胺酸，L-異亮胺酸，D-異亮胺酸，L-別異亮胺酸，D-別異亮胺酸，L-色胺酸，D-色胺酸，S-甲基-L-半胱胺酸，S-甲基-D-半胱胺酸，L-酪胺酸，D-酪胺酸，L-苯丙胺酸或D-苯丙胺酸中的一個。

【0063】典型地，所述的衍生物(a)可治療梗塞相關疾病，特別是急性缺血性腦中風(腦梗塞)導致神經組織的神經元損傷、心肌梗塞、肺栓塞等相關疾病的治療；和/或(b)進行血栓性疾病的血栓預防及溶栓治療、抗水腫治療、免疫抗炎治療；和/或(c)改善腦外傷、腦出血、腦腫瘤術後導致的神經元損傷。

【0064】典型地，所述的衍生物可以在心腦血管梗塞後，進行溶栓處理後使用，實現抗血栓作用，防止梗塞復發，同時減少出血風險。

【0065】典型地，所述的化合物可加入藥學上接受的常規佐劑製備成緩釋、控釋、腸溶片劑或膠囊、顆粒劑、口服液、凍乾粉針、

注射劑等。

【0066】應理解，本發明化合物還可以任選將在本說明書中描述的或本領域已知的各種合成方法組合起來而方便地製得，這樣的組合可由本發明所屬領域的技術人員容易地進行。

【0067】應理解，所用原料和試劑如無特殊說明，均可通過商業途徑購買。

【0068】本發明提供了式I所示的多取代脲嘧啶衍生物及其製備方法和應用。式I化合物(a)可治療梗塞相關疾病，特別是急性缺血性腦中風(腦梗塞)導致神經組織的神經元損傷、心肌梗塞、肺栓塞等相關疾病的治療；和/或(b)進行血栓性疾病的血栓預防及溶栓治療、抗水腫治療、免疫抗炎治療；和/或(c)改善腦外傷、腦出血、腦腫瘤術後導致的神經元損傷。此外，多取代脲嘧啶衍生物(I)可以在心腦血管梗塞後，進行溶栓處理後使用，實現抗血栓作用，防止梗塞復發，同時減少出血風險，具有重要的臨床意義。本發明的多取代脲嘧啶衍生物如通式(I)合成方法操作簡易，條件溫和，原料易得，收率高，產品純度高。

【0069】按上述反應合成的系列目標藥用化合物均為新化合物，其結構經 ^1H NMR和ESI-MS表徵。

【0070】經動物模型試驗研究，結果有力的證明了：多取代脲嘧啶衍生物具有一定的抗血小板聚集活性，其活性相當或優於相應的

陽性對照藥氯吡格雷。同時還驚喜的發現化合物在小鼠模型實驗中能大大降低，甚至克服氯吡格雷存在的出血性風險，因此具有開發成能夠控制抗血栓過程中的出血風險的臨床藥物的可能性。

【0071】藥物組合和施用方法

【0072】 本發明還提供了一種藥物組合物，包含藥學上可接受的載體和一種或多種安全有效量的本發明所述的化合物。

【0073】 由於本發明化合物具有優異的抗血栓活性，因此本發明化合物及其各種晶型，藥學上可接受的無機或有機鹽，水合物或溶劑合物，以及含有本發明化合物為主要活性成分的藥物組合物可用於治療、預防以及緩解與栓塞相關的疾病。

【0074】 本發明的藥物組合物包含安全有效量範圍內的本發明化合物或其藥理上可接受的鹽及藥理上可以接受的賦形劑或載體。其中“安全有效量”指的是：化合物的量足以明顯改善病情，而不至於產生嚴重的副作用。通常，藥物組合物含有1-2000mg本發明化合物/劑，更佳地，含有10-1000mg本發明化合物/劑。較佳地，所述的“一劑”為一個膠囊或藥片。

【0075】 “藥學上可以接受的載體”指的是：一種或多種相容性固體或液體填料或凝膠物質，它們適合於人使用，而且必須有足夠的純度和足夠低的毒性。“相容性”在此指的是組合物中各組分能和本發明的化合物以及它們之間相互摻和，而不明顯降低化合物的藥

效。藥學上可以接受的載體部分例子有纖維素及其衍生物(如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素鈉、纖維素乙酸酯等)、明膠、滑石、固體潤滑劑(如硬脂酸、硬脂酸鎂)、硫酸鈣、植物油(如豆油、芝麻油、花生油、橄欖油等)、多元醇(如丙二醇、甘油、甘露醇、山梨醇等)、乳化劑(如吐溫[®])、潤濕劑(如十二烷基硫酸鈉)、著色劑、調味劑、穩定劑、抗氧化劑、防腐劑、無熱原水等。

【0076】 所述的藥物組合物為注射劑、囊劑、片劑、丸劑、散劑或顆粒劑。

【0077】 本發明化合物或藥物組合物的施用方式沒有特別限制，代表性的施用方式包括(但並不限於)：口服、瘤內、直腸、腸胃外(靜脈內、肌肉內或皮下)、和局部給藥。

【0078】 用於口服給藥的固體劑型包括膠囊劑、片劑、丸劑、散劑和顆粒劑。在這些固體劑型中，活性化合物與至少一種常規惰性賦形劑(或載體)混合，如檸檬酸鈉或磷酸二鈣，或與下述成分混合：

(a) 填料或增容劑，例如，澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和矽酸；(b) 黏合劑，例如，羥甲基纖維素、藻酸鹽、明膠、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯膠；(c) 保濕劑，例如，甘油；(d) 崩解劑，例如，瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯澱粉或木薯澱粉、藻酸、某些複合矽酸鹽、和碳酸鈉；(e) 緩溶劑，例如石蠟；(f) 吸收加速劑，例如，季胺化合物；(g) 潤濕劑，例如鯨蠟醇和單硬脂酸甘油酯；

(h) 吸附劑，例如，高嶺土；和(i) 潤滑劑，例如，滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、十二烷基硫酸鈉，或其混合物。膠囊劑、片劑和丸劑中，劑型也可包含緩衝劑。

【0079】 固體劑型如片劑、糖丸、膠囊劑、丸劑和顆粒劑可採用包衣和殼材製備，如腸衣和其它本領域公知的材料。它們可包含不透明劑，並且，這種組合物中活性化合物或化合物的釋放可以延遲的方式在消化道內的某一部分中釋放。可採用的包埋組分的實例是聚合物質和蠟類物質。必要時，活性化合物也可與上述賦形劑中的一種或多種形成微膠囊形式。

【0080】 用於口服給藥的液體劑型包括藥學上可接受的乳液、溶液、懸浮液、糖漿或酏劑。除了活性化合物外，液體劑型可包含本領域中常規採用的惰性稀釋劑，如水或其它溶劑，增溶劑和乳化劑，例知，乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺以及油，特別是棉籽油、花生油、玉米胚油、橄欖油、蓖麻油和芝麻油或這些物質的混合物等。

【0081】 除了這些惰性稀釋劑外，組合物也可包含助劑，如潤濕劑、乳化劑和懸浮劑、甜味劑、矯味劑和香料。

【0082】 除了活性化合物外，懸浮液可包含懸浮劑，例如，乙氧基化異十八烷醇、聚氧乙烯山梨醇和脫水山梨醇酯、微晶纖維素、甲醇鋁和瓊脂或這些物質的混合物等。

【0083】用於腸胃外注射的組合物可包含生理上可接受的無菌含水或無水溶液、分散液、懸浮液或乳液，和用於重新溶解成無菌的可注射溶液或分散液的無菌粉末。適宜的含水和非水載體、稀釋劑、溶劑或賦形劑包括水、乙醇、多元醇及其適宜的混合物。

【0084】用於局部給藥的本發明化合物的劑型包括軟膏劑、散劑、貼劑、噴射劑和吸入劑。活性成分在無菌條件下與生理上可接受的載體及任何防腐劑、緩衝劑，或必要時可能需要的推進劑一起混合。

【0085】本發明化合物可以單獨給藥，或者與其他藥學上可接受的其他化合物(如抗血栓藥物)聯合給藥。

【0086】本發明治療方法可以單獨施用，或者與其它治療手段或者治療藥物聯用。

【0087】使用藥物組合物時，是將安全有效量的本發明化合物適用於需要治療的哺乳動物(如人)，其中施用時劑量為藥學上認為的有效給藥劑量，對於60kg體重的人而言，日給藥劑量通常為1~2000mg，優選50~1000mg。當然，具體劑量還應考慮給藥途徑、病人健康狀況等因素，這些都是熟練醫師技能範圍之內的。

【0088】與現有技術相比，本發明具有以下主要優點：

(1)所述化合物可顯著延長尾靜脈注射鞣花酸小鼠的凝血時間、縮短出血時間；

(2)所述化合物具有腦神經功能的改善作用，可以降低大鼠腦

缺血再灌注損傷或永久性腦缺血損傷腦梗塞率和腦含水量，改善大鼠神經運動功能；

(3) 所述化合物可以改善心肌的病變程度以及抑制心肌梗塞率；

(4) 所述化合物可以降低自體血栓和凝血酶所致缺血性腦損傷大鼠的腦梗塞率、腦含水量及病理損傷，改善大鼠神經運動功能，表現出較好的抗缺血性腦損傷作用，並且與尿激酶聯用後，藥效更為明顯；

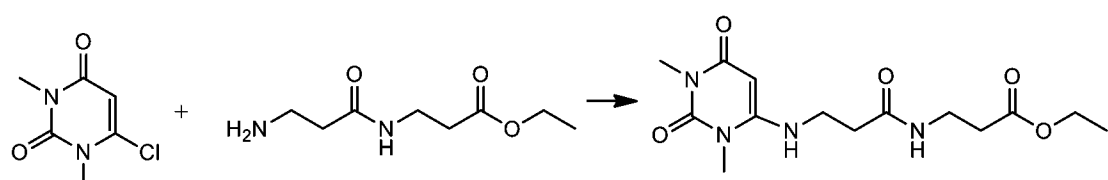
(5) 所述化合物具有免疫抗炎作用；

(6) 所述化合物具有優異的安全性和有效性。

【0089】 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。下列實施例中未注明具體條件的實驗方法，通常按照常規條件如 Sambrook 等人，基因選殖：實驗室手冊(New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989)中所述的條件，或按照製造廠商所建議的條件。除非另外說明，否則百分比和份數按重量計算。

【0090】 除非另行定義，文中所使用的所有專業與科學用語與本領域熟練人員所熟悉的意義相同。此外，任何與所記載內容相似或均等的方法及材料皆可應用於本發明方法中。文中所述的較佳實施方法與材料僅作示範之用。

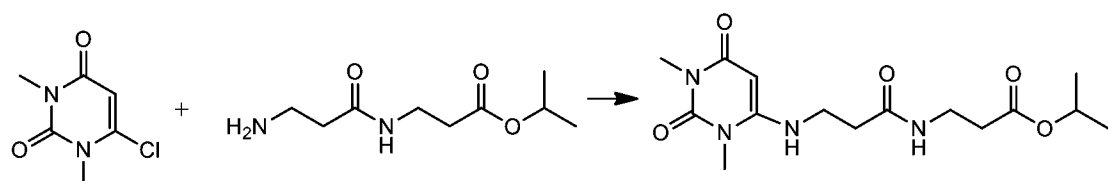
【0091】 實施例1 化合物1-1的製備



【0092】 氫氣保護下，將β-alanine-β-alanine ethyl ester (CAS:754933-31-8) 8.39g (47.76mmol，1.0eq)，1,3-二甲基-6-氯脲嘧啶 7.0g (47.77mmo，1.0eq)，N,N-二異丙基乙胺 18.52g (143.29mmol，3.0eq)，異丙醇 42mL加入反應瓶，升溫至85℃攪拌至反應完全後，停止加熱，抽濾；濾餅用乙醇 100mL室溫打漿，抽濾，濾餅於60℃真空乾燥至恆重，得白色粉末狀化合物1-1，收率78%，純度99.98%。

【0093】 ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ1.29(CH₃,t,3H)、2.65(CH₂,m,2H)、2.66(CH₂,m,2H)、3.01(CH₃,s,3H)、3.13(CH₃,m,3H)、3.16(CH₃,q,3H)、3.79(CH₂,t,2H)、4.13(CH₂,q,2H)、4.50(CH,s,H) ppm。MS: m/z:327.16 (M+1)。

【0094】 實施例2 化合物1-2的製備

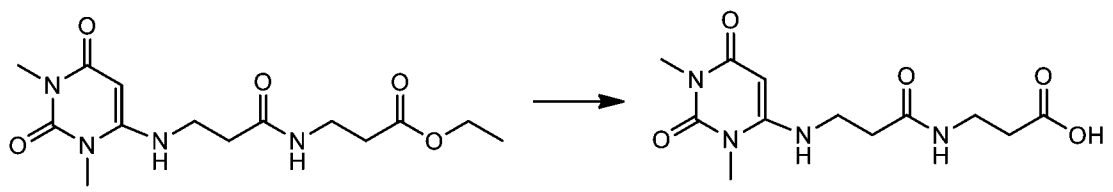


【0095】 參照實施例1化合物1-1的合成方法，採用1,3-二甲基-6-氯脲嘧啶，化合物 (CAS:1582394-73-7) 為原料得到米色粉末狀化合物1-2，收率56.30%，純度97.92%。

【0096】 ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ1.32(2CH₃,d,6

H)、2.65(CH₂,m,2H)、2.66(CH₂,m,2H)、3.01(CH₃,s,3H)、3.13(CH₂,m,2H)、3.16(CH₃,m,3H)、3.79(CH₂,t,2H)、4.50(CH,s,H)、4.93(CH,s,H) ppm。MS: m/z:341.17 (M+1)。

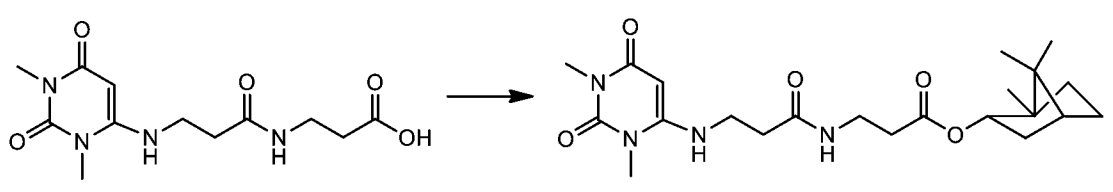
【0097】 實施例3 化合物1-3的製備



【0098】 秤取化合物1-1 (3.8mmol)加入到100mL 單口瓶中，之後加入0.23g NaOH，30mL 乙醇，3mL 水，加入完畢後將其於室溫條件下攪拌反應。攪拌反應2h後取樣點板監控反應攪拌反應2h後反應液中的原料反應完全，將其用濃鹽酸調節pH至中性，將其直接濃縮至乾，然後用乙醇多次濃縮，得到類白色粉末狀化合物1-3，收率90%，純度99.16%。

【0099】 ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ2.49(CH₂,t,2H)、2.66(CH₂,t,2H)、3.01(CH₃,s,3H)、3.13(CH₂,m,2H)、3.16(CH₃,m,3H)、3.67(CH₂,t,2H)、4.50(CH,s,H) ppm。MS: m/z:299.13 (M+1)。

【0100】 實施例4 化合物1-4的製備

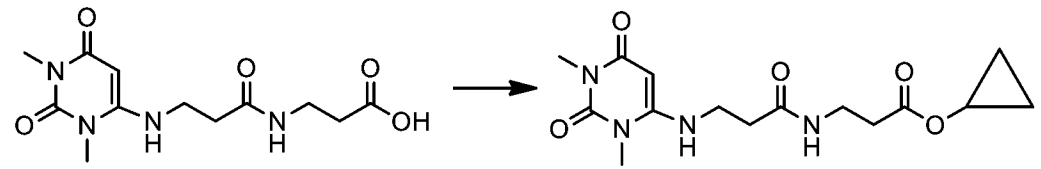


【0101】 秤取2g 化合物1-3加入到100mL 三口瓶中，之後加入2

0 mL DCM，1.93 g EDCI，1.03 g 冰片，0.08 g DMAP，之後將其於室溫攪拌反應過夜。反應液中原料還有剩餘，將其繼續攪拌反應，攪拌之後反應完畢後將其加水稀釋後，萃取，之後將有機相水洗，水洗之後將其用無水硫酸鈉乾燥，乾燥之後將其濃縮至乾得到白色粉末狀化合物1-4，收率44.36%，純度98.88%。

【0102】¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 0.99 (2CH₃, s, 6H)、1.04 (CH₃, s, 3H)、1.11-1.33 (CH₂, m, 2H)、1.14-1.67 (CH₂, m, 2H)、1.38-1.91 (CH₂, m, 2H)、1.87 (CH, m, H)、2.51 (CH₂, t, 2H)、2.66 (CH₂, t, 2H)、3.01 (CH₃, s, 3H)、3.13 (CH₂, m, 2H)、3.16 (CH₃, m, 3H)、3.79 (CH₂, t, 2H)、4.50 (CH, s, H)、7.13 (CH, t, H) ppm。MS: m/z: 435.25 (M+1)。

【0103】實施例5 化合物1-5的製備

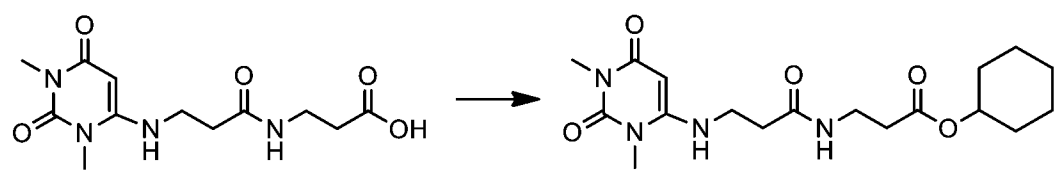


【0104】參照實施例4化合物1-4的合成方法，採用4 g 化合物1-3，0.93 g 環丙醇為原料得到黃色粉末狀化合物1-5，收率42.91%，純度98.43%。

【0105】¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 0.58、0.34 (2CH₂, d, 4H)、2.65 (CH₂, m, 2H)、2.66 (CH₂, m, 2H)、2.69 (CH, m, H)、3.01 (CH₃, s, 3H)、3.13 (CH₂, m, 2H)、3.16 (CH₃, m, 3H)、3.79

(CH₂,t,2H)、4.50(CH,s,H) ppm。MS: m/z:339.16 (M+1)。

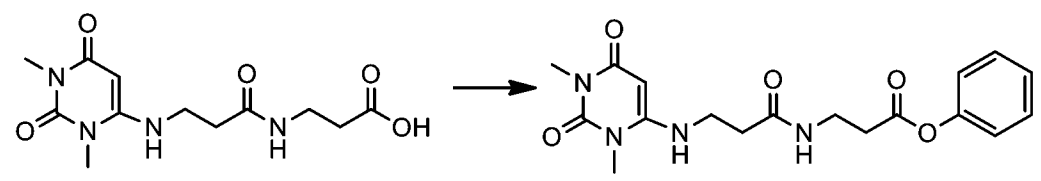
【0106】 實施例6 化合物1-6的製備



【0107】 參照實施例4化合物1-4的合成方法，採用4g 化合物1-3，2.01g 環己醇為原料得到白色粉末狀化合物1-6，收率49.40%，純度99.61%。

【0108】 ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ1.53、1.43(2CH₂, m,4H)、1.49-1.47(CH₂,m,2H)、1.80-1.55(2CH₂,m,4H)、2.65(CH₂,m,2H)、2.66(CH₂,m,2H)、3.01(CH₃,s,3H)、3.13(CH₂,m,2H)、3.16(CH₃,m,3H)、3.79(CH₂,t,2H)、3.91(CH,m,H)、4.50(CH,s,H) ppm。MS: m/z:381.21 (M+1)。

【0109】 實施例7 化合物1-7的製備

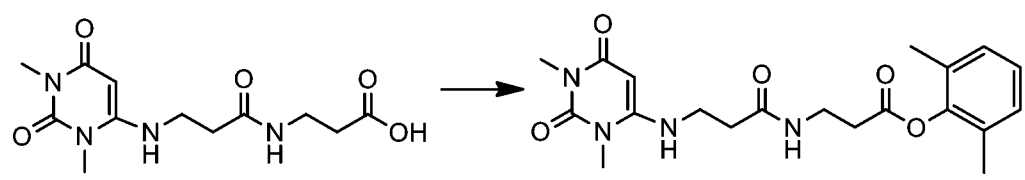


【0110】 參照實施例4化合物1-4的合成方法，採用4g 化合物1-3，1.89g 苯酚為原料得到白色粉末狀化合物1-7，收率43.02%，純度99.54%。

【0111】 ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ2.63(CH₂,m,2H)、2.66(CH₂,m,2H)、3.01(CH₃,s,3H)、3.13(CH₂,m,2H)、3.16

(CH₃,m,3H)、3.67(CH₂,t,2H)、4.50(CH,s,H)、7.26(CH,m,H)、7.29(2CH,m,2H)、7.42(2CH,m,2H) ppm。MS: m/z:375.16 (M+1)。

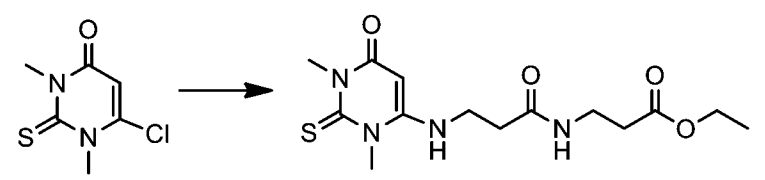
【0112】 實施例8 化合物1-8的製備



【0113】 參照實施例4化合物1-4的合成方法，採用4g 化合物1-3，2.46g 1,3-二甲基苯酚為原料得到白色粉末狀化合物1-8，收率45.74%，純度99.14%。

【0114】 ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ2.15(2CH₃,s,6H)、2.63(CH₂,m,2H)、2.66(CH₂,m,2H)、3.01(CH₃,s,3H)、3.13(CH₂,m,2H)、3.16(CH₃,m,3H)、3.67(CH₂,t,2H)、4.50(CH,s,H)、7.01(2CH,d,2H)、7.24(CH,m,H) ppm。MS: m/z:403.19 (M+1)。

【0115】 實施例9 化合物1-9的製備

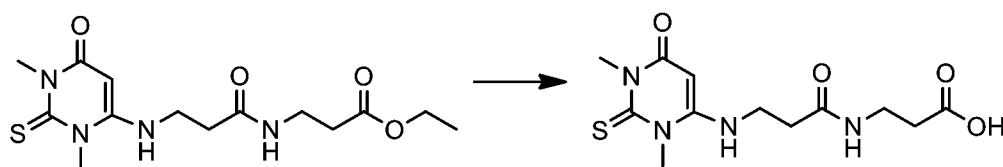


【0116】 秤取3g 1,3-二甲基-6-氯-2-硫氧基-4(1H)-嘓啶酮 (CAS:6972-27-6) 加入到100mL 單口瓶中，之後加入3.18g DIEA，30mL 異丙醇，2.95g β-alanine-β-alanine ethyl ester (CAS:7

54933-31-8)，加入完畢後將其升溫至回流攪拌反應。攪拌反應8h後停止攪拌，製砂柱層析分離，分離後得到白色粉末狀化合物1-9，收率49.35%，純度95.6%。

【0117】 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 1.29(CH₃,t,3H)、2.65(CH₂,m,2H)、2.66(CH₂,m,2H)、3.07(CH₃,s,3H)、3.13(CH₂,m,2H)、3.34(CH₃,s,3H)、3.79(CH₂,t,2H)、4.13(CH₂,q,2H)、6.09(CH,s,H) ppm。MS: m/z :343.14 (M+1)。

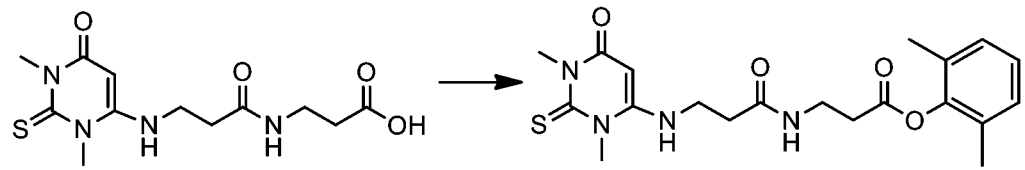
【0118】 實施例10 化合物1-10的製備



【0119】 秤取1.3g 化合物1-9加入到100mL 單口瓶中，之後加入0.23g NaOH，30mL 乙醇，3mL 水，加入完畢後將其於室溫條件下攪拌反應。攪拌反應2h後取樣點板監控反應攪拌反應2h後反應液中的原料反應完全，將其用濃鹽酸調節pH至中性，將其直接濃縮至乾，然後用乙醇多次濃縮，得到類白色粉末狀化合物1-10，收率77.26%，純度99.12%。

【0120】 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 2.49(CH₂,t,2H)、2.66(CH₂,t,2H)、3.07(CH₃,m,3H)、3.13(CH₂,m,2H)、3.34(CH₃,s,3H)、3.67(CH₂,t,2H)、6.09(CH,s,H) ppm。MS: m/z :315.10 (M+1)。

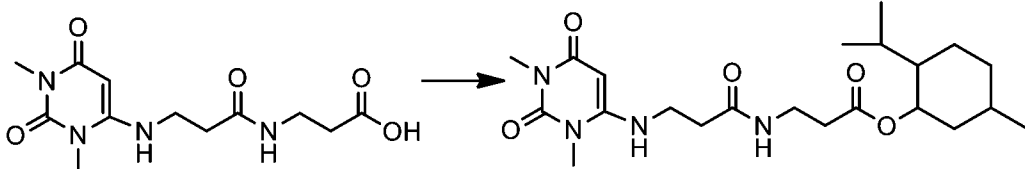
【0121】 實施例11 化合物1-11的製備



【0122】 參照實施例4化合物1-4的合成方法，採用1.19g 化合物1-10，0.69g 1,3-二甲基苯酚為原料得到類白色粉末狀化合物1-11，收率47.47%，純度98.13%。

【0123】 ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ2.15(2CH₃,s,6H)、2.63(CH₂,m,2H)、2.66(CH₂,m,2H)、3.07(CH₃,s,3H)、3.13(CH₂,m,2H)、3.34(CH₃,m,3H)、3.67(CH₂,t,2H)、6.09(CH,s,H)、7.01(2CH,d,2H)、7.24(CH,m,H) ppm。MS: m/z:419.17 (M+1)。

【0124】 實施例12 化合物1-12的製備

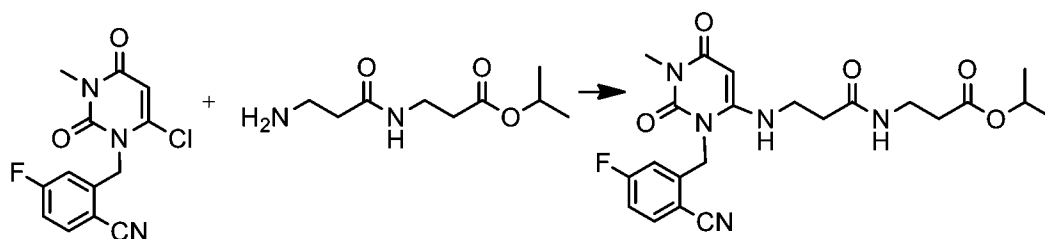


【0125】 參照實施例4化合物1-4的合成方法，採用4g 化合物1-3，3.14g 薄荷醇為原料得到白色粉末狀化合物1-12，收率40.85%，純度98.73%。

【0126】 ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ0.91(2CH₃,m,6H)、0.96(CH₃,m,3H)、1.52-1.27(2CH₂,m,4H)、1.61(CH,m,H)、1.76-1.51(CH₂,m,2H)、1.82(CH,m,H)、2.01(CH,m,H)、3.90

(CH,s,H)、2.51(CH₂,t,2H)、2.66(CH₂,t,2H)、3.01(CH₃,s,3H)、3.13(CH₂,m,2H)、3.16(CH₃,m,3H)、3.79(CH₂,m,2H)、4.50(CH,s,H) ppm。MS: m/z:437.27 (M+1)。

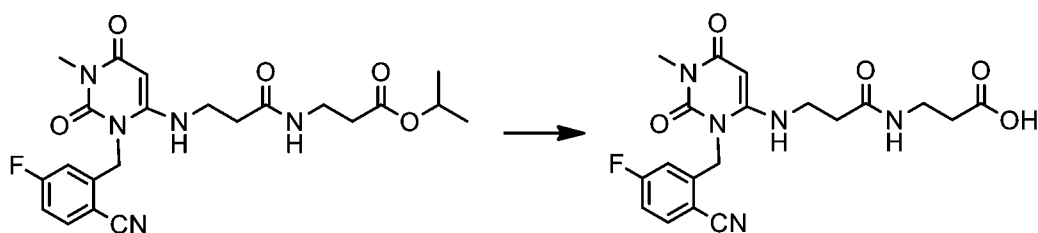
【0127】 實施例13 化合物1-13的製備



【0128】 參照實施例1化合物1-1的合成方法，採用2-[(6-氯-3,4-二氫-3-甲基-2,4-二氧代-1(2H)-嘧啶基)甲基]-4-氟苯甲腈（由6-氯-3-甲基脲嘧啶和2-氰基-5-氟溴苄反應生成），化合物（CAS:1582394-73-7）為原料得到白色粉末狀化合物1-13，收率47.36%，純度99.48%。

【0129】 ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ1.32(2CH₃,d,6H)、2.65(CH₂,m,2H)、2.66(CH₂,m,2H)、3.13(CH₂,m,2H)、3.16(CH₃,m,3H)、3.79(CH₂,t,2H)、4.50(CH,s,H)、4.93(CH,m,H)、5.18(CH₂,s,2H)、6.95(CH,m,H)、7.23(CH,m,H)、7.50(CH,m,H) ppm。MS: m/z:460.19 (M+1)。

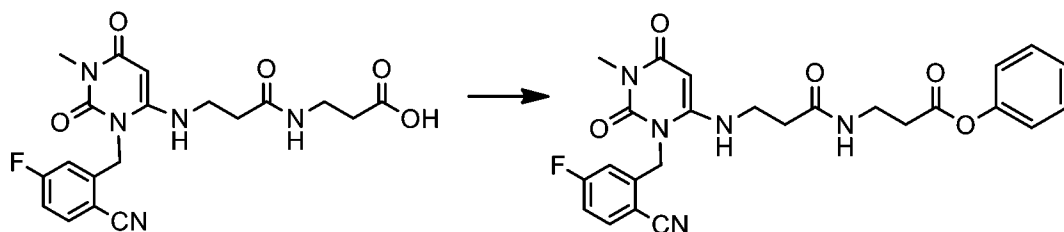
【0130】 實施例14 化合物1-14的製備



【0131】 秤取7g 化合物1-13，0.69g 氫氧化鈉和70mL 無水乙醇於100mL 單口瓶中，室溫攪拌反應3小時。反應完成，濃縮至少量乙醇，加入水，然後檸檬酸水調pH = 5，攪拌半小時，抽濾，水打漿，抽濾。60℃真空乾燥得到3.5g 類白色粉末狀化合物1-14，收率90.26%，純度99.31%。

【0132】 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 2.49(CH₂,m,2H)、2.66(CH₂,m,2H)、3.13(CH₂,m,2H)、3.16(CH₃,m,3H)、3.67(CH₂,t,2H)、4.50(CH,s,H)、5.18(CH₂,s,2H)、6.95(CH,m,H)、7.23(CH,m,H)、7.50(CH,m,H) ppm。MS: m/z:418.14 (M+1)。

【0133】 實施例15 化合物1-15的製備

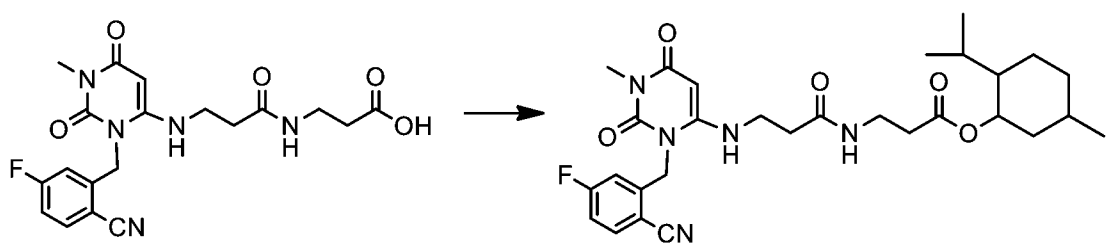


【0134】 參照實施例4化合物1-4的合成方法，採用化合物2g 化合物1-14，0.5g 苯酚為原料得到類白色粉末狀化合物1-15，收率67.80%，純度95.81%。

【0135】 ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 2.63(CH₂,m,2H)、2.66(CH₂,m,2H)、3.13(CH₂,m,2H)、3.16(CH₃,m,3H)、3.67

(CH₂,t,2H)、4.50(CH,s,H)、5.18(CH₂,s,2H)、6.95(CH,m,H)、7.23(CH,m,H)、7.26(CH,m,H)、7.29(2CH,m,2H)、7.42(2CH,m,2H)、7.50(CH,m,H) ppm。MS: m/z:494.18 (M+1)。

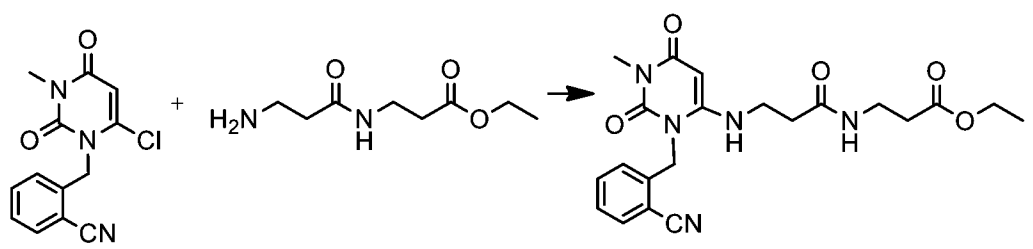
【0136】 實施例16 化合物1-16的製備



【0137】 參照實施例4化合物1-4的合成方法，採用2g 化合物1-14，0.82g 薄荷醇為原料得到白色粉末狀化合物1-16，收率56.39%，純度98.82%。

【0138】 ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ0.91(2CH₃,m,6H)、0.96(CH₃,m,3H)、1.52;1.27(2CH₂,m,4H)、1.61(CH,m,H)、1.76-1.51(CH₂,m,2H)、1.82(CH,m,H)、2.01(CH,m,H)、2.51(CH₂,t,2H)、2.66(CH₂,t,2H)、3.13(CH₂,m,2H)、3.16(CH₃,m,3H)、3.79(CH₂,m,2H)、3.90(CH,s,H)、4.50(CH,s,H)、5.18(CH₂,s,2H)、6.95(CH,m,H)、7.23(CH,m,H)、7.50(CH,m,H) ppm。MS: m/z:556.29 (M+1)。

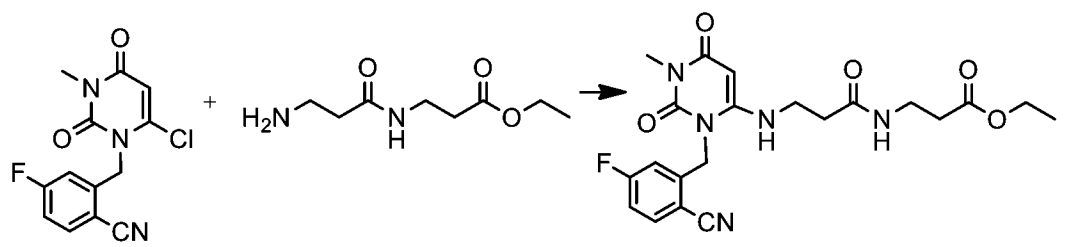
【0139】 實施例17 化合物1-17的製備



【0140】 參照實施例1化合物1-1的合成方法，採用2-[(6-氯-3,4-二氫-3-甲基-2,4-二氧代-1(2H)-嘓啶基)甲基]苯甲腈（由6-氯-3-甲基脲嘓啶和鄰氰基氯苳反應生成），β-alanine-β-alanine ethyl ester（CAS:754933-31-8）為原料得到白色粉末狀化合物1-17，收率49.36%，純度98.89%。

【0141】 ¹H NMR（600 MHz, DMSO-d₆）δ1.29(CH₃,t,3H)、2.65(CH₂,m,2H)、2.66(CH₂,m,2H)、3.13(CH₂,m,2H)、3.16(CH₃,m,3H)、3.79(CH₂,t,2H)、4.13(CH₂,q,2H)、4.50(CH,s,H)、5.18(CH₂,s,2H)、7.41(CH,m,H)、7.44(CH,m,H)、7.52(CH,m,H)、7.61(CH,m,H) ppm。MS: m/z:428.19 (M+1)。

【0142】 實施例18 化合物1-18的製備

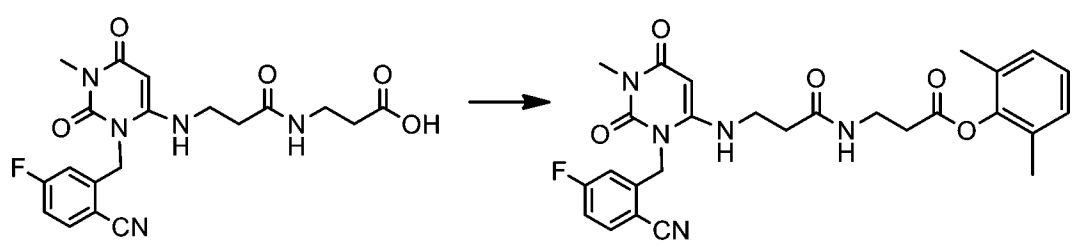


【0143】 參照實施例1化合物1-1的合成方法，採用2-[(6-氯-3,4-二氫-3-甲基-2,4-二氧代-1(2H)-嘓啶基)甲基]-4-氟苯甲腈，β-alanine-β-alanine ethyl ester（CAS:754933-31-8）為原料得到白色粉末狀化合物1-18，收率48.08%，純度99.46%。

【0144】 ¹H NMR（600 MHz, DMSO-d₆）δ1.29(CH₃,t,3H)、2.65(CH₂,m,2H)、2.66(CH₂,m,2H)、3.13(CH₂,m,2H)、3.16

(CH₃,m,3H)、3.79(CH₂,t,2H)、4.13(CH₂,q,2H)、4.50(CH,s,H)、5.18(CH₂,s,2H)、6.95(CH,m,H)、7.23(CH,m,H)、7.50(CH,m,H) ppm。MS: m/z:446.18 (M+1)。

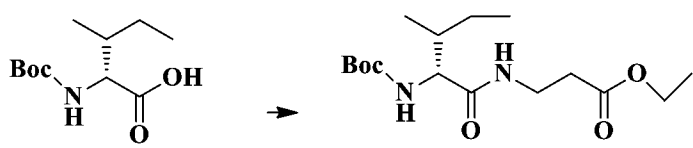
【0145】 實施例19 化合物1-19的製備



【0146】 參照實施例4化合物1-4的合成方法，採用2g 化合物1-14，0.64g 2,6-二甲基苯酚為原料得到白色粉末狀化合物1-19，收率52.00%，純度99.23%。

【0147】 ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ2.15(2CH₃,s,6H)、2.63(CH₂,m,2H)、2.66(CH₂,m,2H)、3.01(CH₃,s,3H)、3.13(CH₂,m,2H)、3.16(CH₃,m,3H)、3.67(CH₂,t,2H)、4.50(CH,s,H)、5.18(CH₂,s,2H)、6.95(CH,m,H)、7.01(2CH,m,2H)、7.23(CH,m,H)、7.24(CH,m,H)、7.50(CH,m,H) ppm。MS: m/z: 522.21 (M+1)。

【0148】 實施例20 化合物1-20的製備

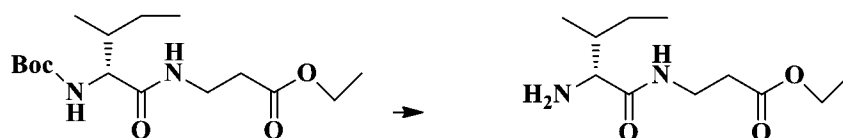


【0149】 秤取31.1g N-第三丁氧羰基-L-異亮胺酸，27.2g HOBt於1L 單口瓶中，加入300mL DCM溶解，加入20.4g 三乙胺和3

8.6g EDCI，加畢，氬氣置換三次，25℃攪拌1小時。加入22.7g Beta-丙胺酸乙酯鹽酸鹽，25℃攪拌。取樣點板，原料完全反應。反應液水洗三次，5% 檸檬酸洗滌四次（200mL*4），水和飽和氯化鈉洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃乾，得42.6g 油狀物化合物1-20，收率99.5%，直接投入下一步。

【0150】¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ0.90(CH₃,t,3H)、1.11(CH₃,d,3H)、1.29(CH₃,t,3H)、1.38(3CH₃,s,9H)、1.55(CH₂,m,2H)、2.12(CH,m,H)、3.59(CH₂,t,2H)、3.65(CH₂,t,2H)、4.13(CH₂,m,2H)、4.52(CH,d,H) ppm。MS: m/z:331.22 (M+1)。

【0151】實施例21 化合物1-21的製備

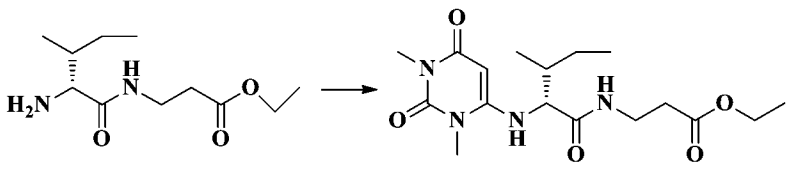


【0152】秤取42.5g 化合物1-20於500mL 單口瓶中，緩慢加入150mL 3M 鹽酸乙醇溶液溶解，30℃攪拌反應。取樣點板，原料完全反應。反應液冷卻至室溫，用碳酸氫鈉調pH至5.0左右，過濾，濾液無水硫酸鈉乾燥，濃乾，得33g 油狀物化合物1-21，收率近100%，純度99.34%。

【0153】¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ0.90(CH₃,t,3H)、1.11(CH₃,d,3H)、1.29(CH₃,t,3H)、1.55(CH₂,m,2H)、1.73(C

H,m,H)、2.63(CH₂,t,2H)、3.55(CH,m,H)、3.59(CH₂,m,2H)、4.13(CH₂,m,2H) ppm。MS: m/z:231.16 (M+1)。

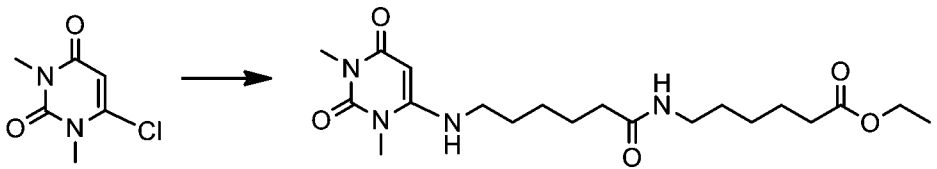
【0154】 實施例22 化合物1-22的製備



【0155】 參照實施例1化合物1-1的合成方法，採用1,3-二甲基-6-氯尿嘧啶，化合物1-21為原料得到白色粉末化合物1-22，收率62%，純度99.97%。

【0156】 ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ0.90(CH₃,t,3H)、1.11(CH₃,d,3H)、1.29(CH₃,t,3H)、1.55(CH₂,m,2H)、1.73(CH,m,H)、2.65(CH₂,t,2H)、3.01(CH₃,s,3H)、3.16(CH₃,s,3H)、3.55(CH,m,H)、3.59(CH₂,m,2H)、4.13(CH₂,m,2H) ppm。MS: m/z:369.21 (M+1)。

【0157】 實施例23 化合物1-23的製備

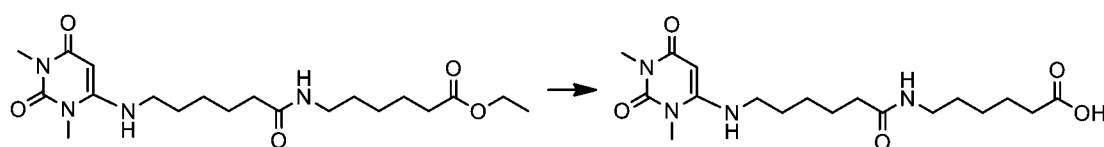


【0158】 參照實施例1化合物1-1的合成方法，採用1,3-二甲基-6-氯尿嘧啶，化合物 (CAS:16625-95-9) 為原料得到白色粉末化合物1-23，收率85.59%，純度99.23%。

【0159】 ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ1.28(CH₂,m,2H)、

1.29(2CH₂,m,4H)、1.29(CH₃,m,3H)、1.52(2CH₂,m,4H)、1.64(CH₂,m,2H)、2.13(CH₂,m,2H)、2.32(CH₂,t,2H)、2.87(CH₂,t,2H)、3.01(CH₃,m,3H)、3.02(CH₂,m,2H)、3.16(CH₃,s,3H)、4.13(CH₂,q,2H)、4.50(CH,s,H) ppm。MS: m/z:411.25 (M+1)。

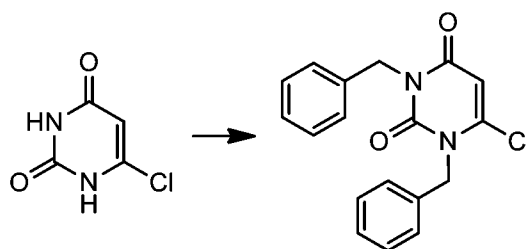
【0160】 實施例24 化合物1-24的製備



【0161】 參照實施例3化合物1-3的合成方法，合成得到白色粉末化合物1-24，收率81.39%，純度99.64%。

【0162】 ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ1.28(CH₂,m,2H)、1.29(2CH₂,m,4H)、1.52(3CH₂,m,6H)、2.13(CH₂,m,2H)、2.30(CH₂,t,2H)、2.87(CH₂,t,2H)、3.01(CH₃,m,3H)、3.02(CH₂,m,2H)、3.16(CH₃,s,3H)、4.50(CH,s,H) ppm。MS: m/z:383.22 (M+1)。

【0163】 實施例25 化合物1-25的製備

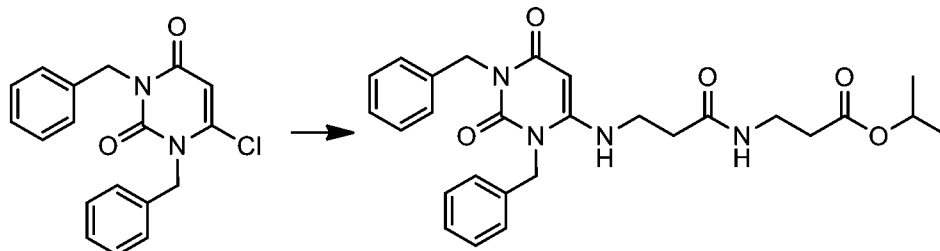


【0164】 250mL 單口瓶中加入6-氯尿嘧啶10.0g，DMSO 100.0

g，碳酸鉀23.8g，氯苄10.4g，20℃反應至原料反應完全，靜置過夜，加100mL 水稀釋反應液，加EA萃取兩次，每次200mL；萃取結束，合併萃取相，加100mL 飽和鹽水洗滌；分出有機相；減壓濃縮，50℃，-0.09MPa；減壓結束，得到黃色油狀產物，製砂柱層析分離，P：E = 10：1進行洗脫；濃縮含產物料液（50℃，-0.09MPa），得到白色粉末化合物1-25，收率72%，純度99.12%。

【0165】¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ5.18(2CH₂,s,4H)、5.94(CH,s,H)、7.23(4CH,m,4H)、7.26(2CH,m,2H)、7.33(4CH,t,4H) ppm。MS: m/z:327.08 (M+1)。

【0166】實施例26 化合物1-26的製備

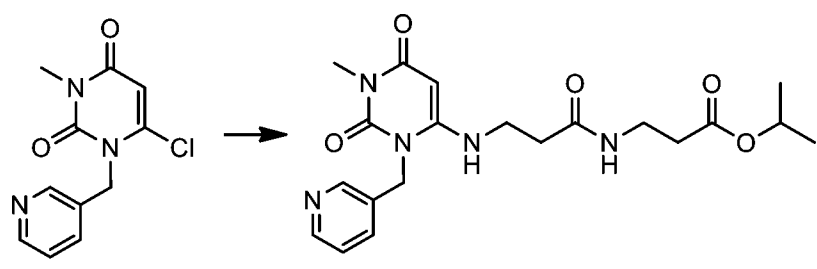


【0167】100mL 單口瓶中加入化合物1-25 3.60g，異丙醇40.0g，三乙胺4.63g，化合物 (CAS:1582394-73-7) 4.62g，85℃反應；減壓濃縮，55℃，-0.09MPa；減壓結束，加50mL 飽和碳酸氫鈉溶解，二氯甲烷萃取兩次，每次50mL；合併萃取相，減壓濃縮，50，-0.09MPa；濃縮結束，得到6.8g 白色固體，製砂柱層析分離，二氯甲烷：異丙醇 = 20：1混合溶劑過柱；濃縮含產物料液（50℃，-0.09MPa），得到白色粉末化合物1-26，收率68%，純

度99.88%。

【0168】 ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ1.32(2CH₃,d,6H)、2.65(CH₂,m,2H)、2.66(CH₂,m,2H)、3.13(CH₂,t,2H)、3.79(CH₂,t,2H)、4.50(CH,s,H)、4.93(CH,m,H)、5.18(2CH₂,s,4H)、7.23(4CH,m,4H)、7.26(2CH,m,2H)、7.33(4CH,t,4H) ppm。MS: m/z:493.24 (M+1)。

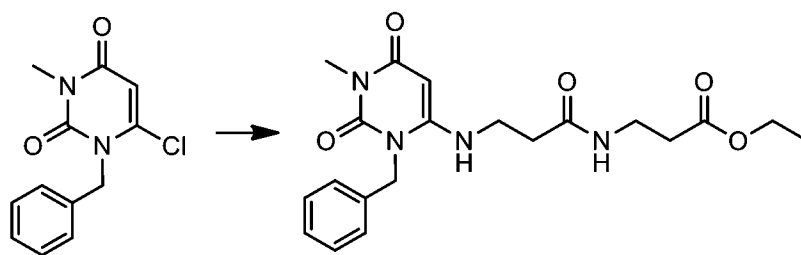
【0169】 實施例27 化合物1-27的製備



【0170】 參照實施例1化合物1-1的合成方法，採用所示原料（由6-氯-3-甲基尿嘧啶和3-(氯甲基)吡啶鹽酸鹽反應生成），化合物（CAS:1582394-73-7）為原料得到白色粉末狀化合物1-27，收率57%，純度99.28%。

【0171】 ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ1.32(2CH₃,d,6H)、2.65(CH₂,m,2H)、2.66(CH₂,m,2H)、3.13(CH₂,t,2H)、3.16(CH₃,m,3H)、3.79(CH₂,t,2H)、4.50(CH,s,H)、4.93(CH,m,H)、5.18(CH₂,s,2H)、7.38(CH,m,H)、7.86(CH,m,H)、8.45(CH,m,H)、8.59(CH,m,H) ppm。MS: m/z:418.20 (M+1)。

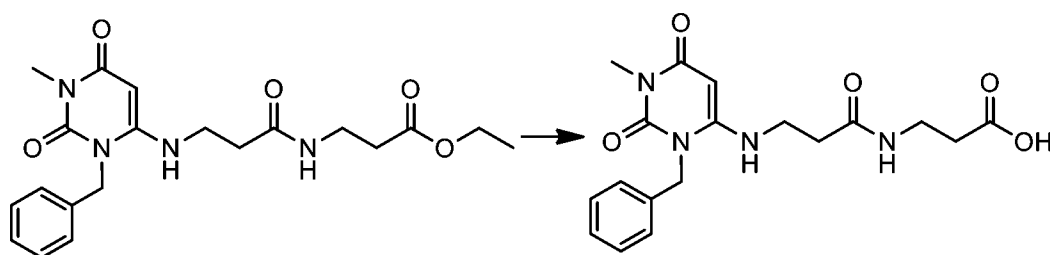
【0172】 實施例28 化合物1-28的製備



【0173】 參照實施例1化合物1-1的合成方法，採用1-苄基-6-氯-3-甲基-1H-嘓啶-2,4-二酮（由6-氯-3-甲基脲嘓啶氯化苄反應生成），化合物（CAS:754933-31-8）為原料得到類白色粉末狀化合物1-28，收率55.3%，純度98.75%。

【0174】 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 1.29(CH₃,d,3H)、2.65(CH₂,m,2H)、2.66(CH₂,m,2H)、3.13(CH₂,t,2H)、3.16(CH₃,m,3H)、3.79(CH₂,t,2H)、4.13(CH₂,t,2H)、4.50(CH,s,H)、5.18(CH₂,s,2H)、7.23(2CH,m,2H)、7.26(CH,m,H)、7.33(2CH,m,2H) ppm。MS: m/z:403.19 (M+1)。

【0175】 實施例29 化合物1-29的製備

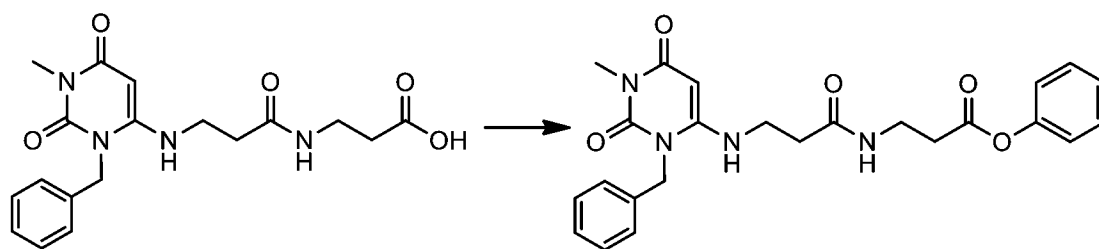


【0176】 參照實施例3化合物1-3的合成方法，採用化合物1-28為原料合成得到類白色粉末狀化合物1-29，收率73.5%，純度99.32%。

【0177】 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 2.49(CH₂,t,2H)、

2.66(CH₂,t,2H)、3.13(CH₂,m,2H)、3.16(CH₃,m,3H)、3.67(CH₂,t,2H)、4.50(CH,s,H)、5.18(CH₂,s,2H)、7.23(2CH,m,2H)、7.26(CH,m,H)、7.33(2CH,m,2H) ppm。MS: m/z:375.16(M+1)。

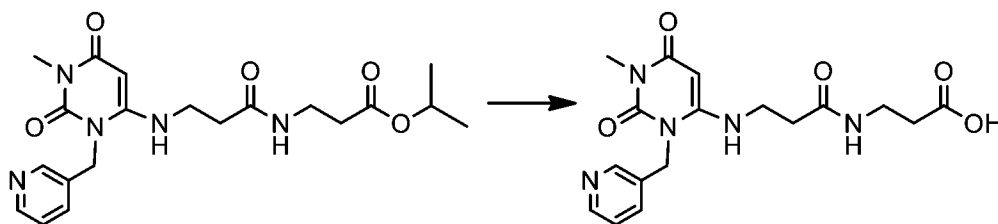
【0178】 實施例30 化合物1-30的製備



【0179】 參照實施例4化合物1-4的合成方法，採用化合物8.2 g 化合物1-29，2.3 g 苯酚為原料得到類白色粉末狀化合物1-30，收率59.3%，純度98.98%。

【0180】 ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ2.63(CH₂,m,2H)、2.66(CH₂,m,2H)、3.13(CH₂,m,2H)、3.16(CH₃,m,3H)、3.67(CH₂,t,2H)、4.50(CH,s,H)、5.18(CH₂,s,2H)、7.23(2CH,m,2H)、7.26(2CH,m,2H)、7.29(2CH,m,2H)、7.33(2CH,m,2H)、7.42(2CH,m,2H) ppm。MS: m/z:451.19 (M+1)。

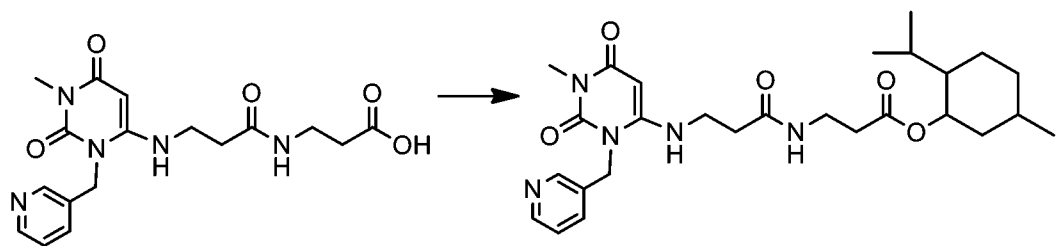
【0181】 實施例31 化合物1-31的製備



【0182】 參照實施例3化合物1-3的合成方法，採用化合物1-27為原料合成得到類白色粉末狀化合物1-31，收率76.8%，純度98.67%。

【0183】 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 2.49(CH_2 ,t,2H)、2.66(CH_2 ,t,2H)、3.13(CH_2 ,m,2H)、3.16(CH_3 ,m,3H)、3.67(CH_2 ,t,2H)、4.50(CH ,s,H)、5.18(CH_2 ,s,2H)、7.38(CH ,t,H)、7.86(CH ,m,H)、8.45(CH ,m,H)、8.59(CH ,m,H) ppm。MS: m/z : 376.15 ($M+1$)。

【0184】 實施例32 化合物1-32的製備

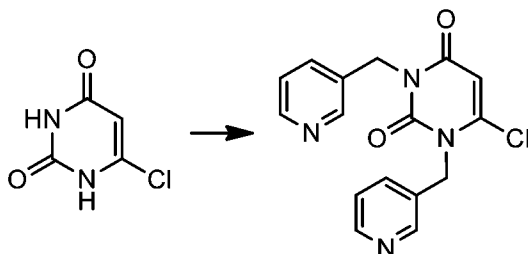


【0185】 參照實施例4化合物1-4的合成方法，採用化合物1g 化合物1-31，1g 薄荷醇為原料得到類白色粉末狀化合物1-32，收率51%，純度98.27%。

【0186】 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 0.91(2 CH_3 ,m,6H)、0.96(CH_3 ,m,3H)、1.52;1.27(2 CH_2 ,m,4H)、1.61(CH ,m,H)、1.76-1.51(CH_2 ,m,2H)、1.82(CH ,m,H)、2.01(CH ,m,H)、2.51(CH_2 ,t,2H)、2.66(CH_2 ,t,2H)、3.13(CH_2 ,m,2H)、3.16(CH_3 ,m,3H)、3.79(CH_2 ,m,2H)、3.90(CH ,m,H)、4.50(CH ,s,H)、

5.18(CH₂,s,2H)、7.38(CH,t,H)、7.86(CH,m,H)、8.45(CH,m,H)、8.59(CH,m,H) ppm。MS: m/z:514.30 (M+1)。

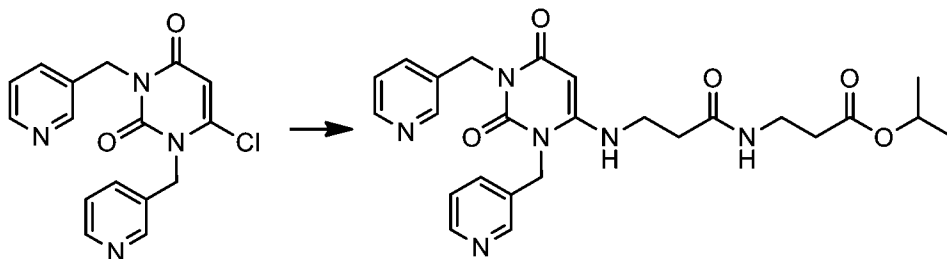
【0187】 實施例33 化合物1-33的製備



【0188】 250mL 單口瓶中加入6-氯尿嘧啶6g，DMSO 60g，氯甲基吡啶鹽酸鹽6.7g，碳酸鉀11.6g，15℃反應，攪拌過夜。停止反應，加100mL 水稀釋反應液，加EA萃取兩次，每次100mL；萃取結束，合併萃取相，加100mL 飽和鹽水洗滌；分出有機相；減壓濃縮，50℃，-0.09MPa；減壓結束，得到黃色油狀化合物1-33，直接投入下步反應，收率62%，純度98.35%。

【0189】 ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ5.18(2CH₂,s,4H)、5.94(CH,s,H)、7.38(2CH,m,2H)、7.86(2CH,m,2H)、8.45(2CH,t,2H)、8.592CH,t,2H) ppm。MS: m/z:329.07 (M+1)。

【0190】 實施例34 化合物1-34的製備

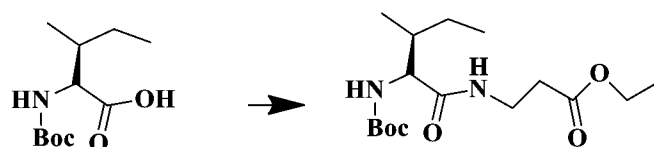


【0191】 參照實施例26化合物1-26的合成方法，採用化合物2.3g

化合物1-33，2.94g 化合物 (CAS:1582394-73-7) 為原料得到淡黃色粉末狀化合物1-34，收率46%，純度99.75%。

【0192】 ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 1.32(2CH₃,d,6H)、2.65(CH₂,m,2H)、2.66(CH₂,m,2H)、3.13(CH₂,t,2H)、3.79(CH₂,t,2H)、4.50(CH,s,H)、4.93(CH,m,H)、5.18(2CH₂,s,4H)、7.38(2CH,m,2H)、7.86(2CH,m,2H)、8.45(2CH,t,2H)、8.59(2CH,t,2H) ppm。MS: m/z:495.23 (M+1)。

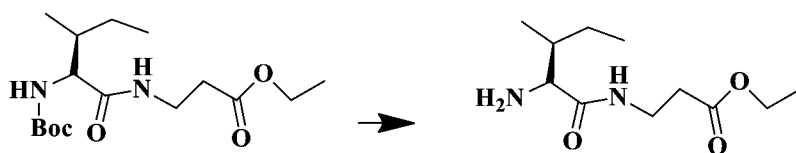
【0193】 實施例35 化合物1-35的製備



【0194】 參照實施例20化合物1-20的合成方法，採用5.3g N-第三丁氧羰基-D-異亮胺酸，3.9g Beta-丙胺酸乙酯鹽酸鹽，3.5g 三乙胺，4.7g HOBt和6.6g EDCI為原料得到淡黃色油狀化合物1-34，收率95%，純度99.36%。

【0195】 ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 0.90(CH₃,t,3H)、1.11(CH₃,d,3H)、1.29(CH₃,t,3H)、1.38(3CH₃,s,9H)、1.55(CH₂,m,2H)、2.12(CH,m,H)、3.59(CH₂,t,2H)、3.65(CH₂,t,2H)、4.13(CH₂,m,2H)、4.52(CH,d,H) ppm。MS: m/z:331.22 (M+1)。

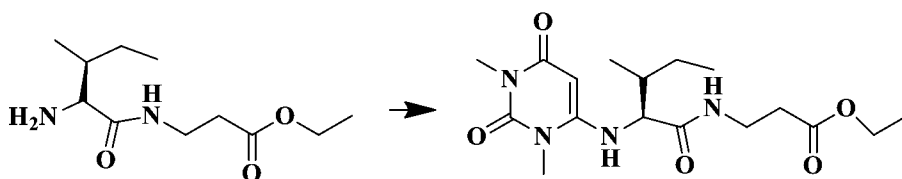
【0196】 實施例36 化合物1-36的製備



【0197】 參照實施例21化合物1-21的合成方法，採用6.9g 化合物1-35，2mL 3M 鹽酸乙醇溶液反應得到淡黃色油狀化合物1-36，收率100%，純度99.40%。

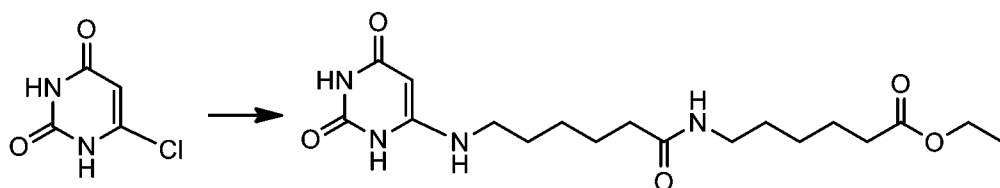
【0198】 ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 0.90(CH₃,t,3H)、1.11(CH₃,d,3H)、1.29(CH₃,t,3H)、1.55(CH₂,m,2H)、1.73(CH, m, H)、2.63(CH₂,t,2H)、3.55(CH, m, H)、3.59(CH₂,m,2H)、4.13(CH₂,m,2H) ppm。MS: m/z:231.16 (M+1)。

【0199】 實施例37 化合物1-37的製備



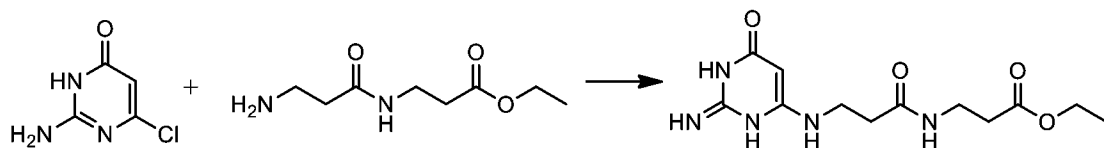
【0200】 參照實施例1化合物1-1的合成方法，採用3.8g 1,3-二甲基-6-氯嘧啶，5g 化合物1-36為原料得到淺黃色粉末狀化合物1-37，收率55%，純度99.62%。

【0201】 ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 0.90(CH₃,t,3H)、1.11(CH₃,d,3H)、1.29(CH₃,t,3H)、1.55(CH₂,m,2H)、1.73(CH, m, H)、2.65(CH₂,t,2H)、3.01(CH₃,s,3H)、3.16(CH₃,s,3H)、3.55(CH, m, H)、3.59(CH₂,m,2H)、4.13(CH₂,m,2H) ppm。MS: m/z:369.21 (M+1)。

【0202】實施例38 化合物1-38的製備

【0203】 參照實施例1化合物1-1的合成方法，採用6-氯脲嘧啶，c化合物 (CAS:16625-95-9) 為原料得到類白色粉末狀化合物1-38，收率65%，純度98.37%。

【0204】 ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 1.28(CH₂,m,2H)、1.29(2CH₂,m,4H)、1.29(CH₃,m,3H)、1.52(2CH₂,m,4H)、1.64(CH₂,m,2H)、2.13(CH₂,m,2H)、2.32(CH₂,t,2H)、2.87(CH₂,t,2H)、3.02(CH₂,t,2H)、4.13(CH₂,q,2H)、4.50(CH,s,H) ppm。MS: m/z :383.22 (M+1)。

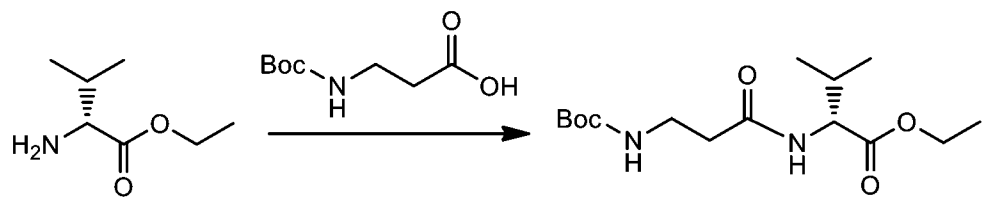
【0205】實施例39 化合物1-39的製備

【0206】 參照實施例1化合物1-1的合成方法，採用2-胺基-6-氯-4-羥基嘧啶， β -alanine- β -alanine ethyl ester (CAS:754933-31-8) 為原料得到類白色粉末狀化合物1-2，收率47.8%，純度98.6%。

【0207】 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 1.29(CH₃,t,3H)、2.65(CH₂,m,2H)、2.66(CH₂,m,2H)、3.13(CH₂,t,2H)、3.79(C

H₂,t,2H)、4.13(CH₂,q,2H)、6.09(CH,s,H) ppm。MS: m/z:298.14 (M+1)。

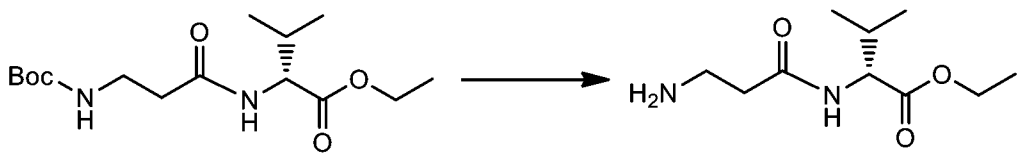
【0208】 實施例40 化合物1-40的製備



【0209】 秤取12g L-纈胺酸乙酯鹽酸鹽加入到250mL 單口瓶中，之後加入15g N-BOC-丙胺酸，17g EDCI，30g 三乙胺，15g HOBt，之後加入150mL DCM，加入完畢後將其於室溫條件下攪拌反應過夜。取樣點板監控反應完全，停止反應，然後將其用水洗，飽和碳酸氫鈉溶液洗，飽和檸檬酸洗，然後用飽和氯化鈉溶液洗滌，之後將其用無水硫酸鈉乾燥，有機相濃縮至乾，得到無色油狀物化合物1-40，收率76.49%，純度98.6%。

【0210】 ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ0.91(2CH₃,d,6H)、1.29(CH₃,t,3H)、1.38(3CH₃,s,9H)、2.21(CH,m,H)、2.44(CH₂,t,2H)、3.44(CH₂,t,2H)、4.21(CH₂,m,2H)、4.21(CH,m,H) ppm。MS: m/z:317.20 (M+1)。

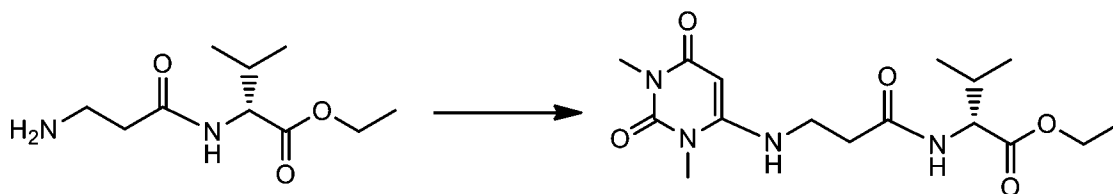
【0211】 實施例41 化合物1-41的製備



【0212】 秤取15g 化合物1-40加入到250mL 單口瓶中，之後加入100mL 無水乙醇，25mL 11M 鹽酸乙醇溶液，之後將其於室溫條件下攪拌反應。反應過夜後監控反應完全，之後用碳酸氫鈉調pH至5.0左右，過濾，濾液無水硫酸鈉乾燥，濃縮至乾，得無色油狀物化合物1-41，收率97.53%，純度98.49%。

【0213】 ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 0.91(2CH₃,d,6H)、1.29(CH₃,t,3H)、2.21(CH,m,H)、2.44(CH₂,m,2H)、2.93(CH₂,t,2H)、4.21(CH₂,m,2H)、4.21(CH,m,H) ppm。MS: m/z:217.15 (M+1)。

【0214】 實施例42 化合物1-42的製備

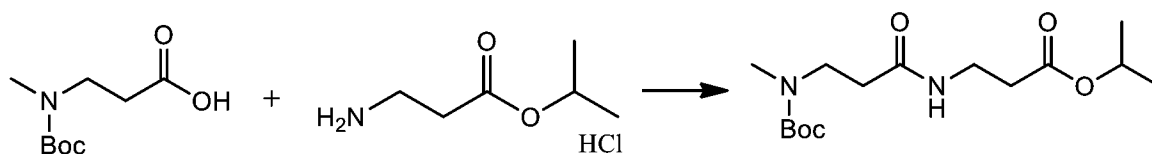


【0215】 參照實施例1化合物1-1的合成方法，採用8.07g 1,3-二甲基-6-氯脲嘧啶，10g 化合物1-41為原料得到白色粉末狀化合物1-42，收率42.7%，純度98.04%。

【0216】 ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 0.91(2CH₃,d,6H)、1.29(CH₃,t,3H)、2.21(CH,m,H)、2.44(CH₂,t,2H)、3.01(CH₃,s,3H)、3.13(CH₂,m,2H)、3.16(CH₃,m,3H)、4.21(CH₂,m,2H)、4.21(CH,m,H)、4.50(CH,s,H) ppm。MS: m/z:355.19 (M

+1)。

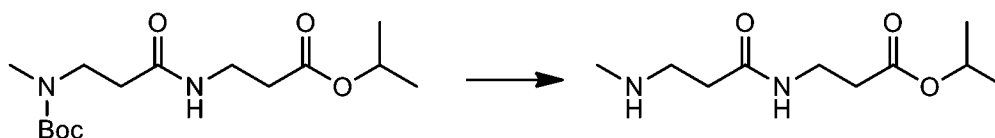
【0217】 實施例43 化合物1-43的製備



【0218】 秤取8.92g 3-[(第三丁氧羰基)(甲基)胺基]丙酸，8.8g β -丙胺酸異丙酯鹽酸鹽於250mL 圓底瓶中，加入100mL 二氯甲烷，攪拌溶解至澄清，降溫至0℃。量取23mL 三乙胺，緩慢滴加到圓底瓶中。滴畢，投入15.15g EDCI至反應體系，升溫至40℃，攪拌反應過夜。反應結束後，加入30mL 水至反應液，攪拌，分層取有機層。有機層用30mL水洗2次，然後用無水硫酸鈉乾燥。過濾，收集濾液，減壓濃縮至乾，得到無色油狀物化合物1-43，收率67.9%，純度98.43%。

【0219】 ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 1.32(2CH₃,d,6H)、1.38(3CH₃,s,9H)、2.65(CH₂,m,2H)、2.66(CH₂,m,2H)、3.24(CH₂,t,2H)、3.47(CH₃,s,3H)、3.79(CH₂,t,2H)、4.93(CH,m,H) ppm。MS: m/z:317.20 (M+1)。

【0220】 實施例44 化合物1-44的製備

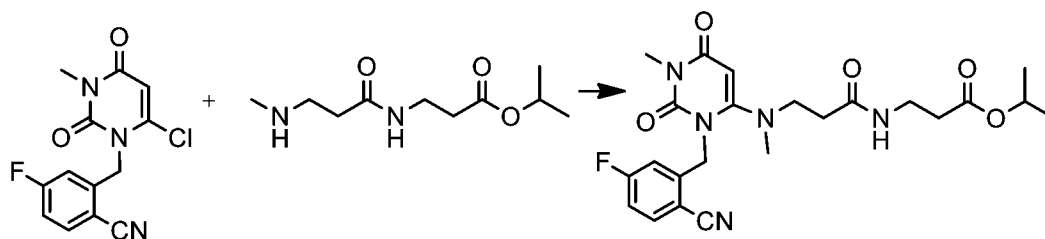


【0221】 向反應瓶中加入40mL DCM，11.1g 化合物1-43，滴加

三氟乙酸20mL，室溫條件攪拌反應。將反應液濃縮至乾，得到油狀物；加30mL 二氯溶解，繼續濃縮至乾，濃縮結束後，濃縮物加50mL 乙酸乙酯打漿處理；減壓濃縮至乾，得到無色油狀物化合物1-44，收率91.6%，純度98.74%。

【0222】 ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 1.32(2CH₃,d,6H)、2.52(CH₂,t,2H)、2.65(CH₂,t,2H)、2.83(CH₂,t,2H)、3.26(CH₃,s,3H)、3.79(CH₂,t,2H)、4.93(CH,m,H) ppm。MS: m/z:217.15 (M+1)。

【0223】 實施例45 化合物1-45的製備

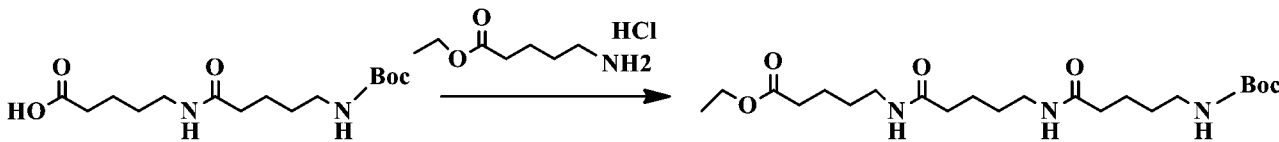


【0224】 參照實施例1化合物1-1的合成方法，採用6g 2-[(6-氯-3,4-二氫-3-甲基-2,4-二氧代-1(2H)-嘧啶基)甲基]-4-氟苯甲腈(由6-氯-3-甲基脲嘧啶和2-氰基-5-氟溴苳反應生成)，6.07g 化合物1-44為原料得到白色粉末狀化合物1-13，收率48.45%，純度98.76%。

【0225】 ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 1.32(2CH₃,d,6H)、2.52(CH₂,t,2H)、2.65(CH₂,t,2H)、2.83(CH₂,t,2H)、3.04(CH₃,s,3H)、3.16(CH₃,s,3H)、3.79(CH₂,t,2H)、4.50(CH,s,H)、

4.93(CH,m,H)、5.18(CH₂,s,2H)、6.95(CH,m,H)、7.23(CH,m,H)、7.50(CH,m,H) ppm。MS: m/z:474.21 (M+1)。

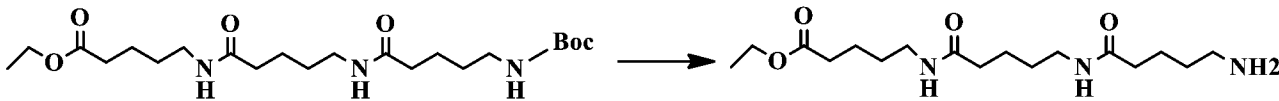
【0226】 實施例46 化合物1-46的製備



【0227】 秤取21g 5-(6-(第三丁氧羰基胺基)己胺基)戊酸，13.4g 三乙胺於500mL 單口瓶內，加入300mL DCM攪拌，氬氣置換三次。10℃下，加入19.0g EDCI。加畢，室溫攪拌反應1小時。加入15.3g 5-胺基戊酸乙酯鹽酸鹽。加畢，室溫攪拌過夜反應。完全反應後，反應液用水洗（50mL*2次），5% 檸檬酸溶液洗（50mL*2次），合併水相用200mL DCM萃取一次，合併有機相，有機相水和飽和氯化鈉各洗滌一次，無水硫酸鈉乾燥，濃縮至乾，得無色油狀物化合物1-46，收率70%，純度98.43%。

【0228】 ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ1.29(CH₃,t,3H)、1.38(3CH₃,s,9H)、1.52(3CH₂,m,6H)、1.53(2CH₂,m,4H)、1.64(CH₂,m,2H)、2.13(2CH₂,m,4H)、2.32(CH₂,t,2H)、3.02(2CH₂,t,4H)、3.18(CH₂,m,2H)、4.13(CH₂,m,2H) ppm。MS: m/z:444.30 (M+1)。

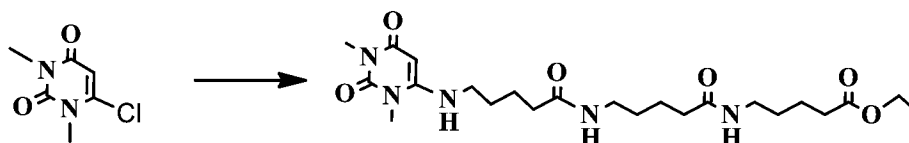
【0229】 實施例47 化合物1-47的製備



【0230】秤取20.0g 化合物1-46於250mL 單口瓶內，加入50mL 鹽酸乙醇溶液（3M）攪拌，室溫反應。取樣點板，原料完全反應，之後用碳酸氫鈉調pH至5.0左右，過濾，濾液無水硫酸鈉乾燥，濃縮至乾，得無色油狀物化合物1-47，收率接近100%，純度98.23%。

【0231】 ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 1.29(CH₃,t,3H)、1.52(3CH₂,m,6H)、1.53(2CH₂,m,4H)、1.64(CH₂,m,2H)、2.13(2CH₂,m,4H)、2.32(CH₂,t,2H)、2.65(CH₂,m,2H)、3.02(2CH₂,t,4H)、4.13(CH₂,m,2H) ppm。MS: m/z:344.25 (M+1)。

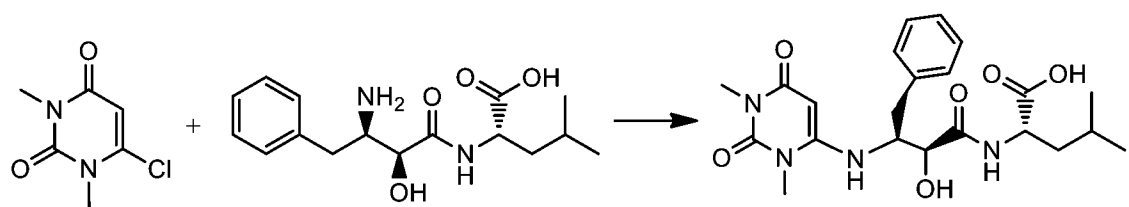
【0232】實施例48 化合物1-48的製備



【0233】參照實施例1化合物1-1的合成方法，採用2.7g 1,3-二甲基-6-氯脲嘧啶，6.2g 化合物1-47為原料得到粉色粉末狀化合物1-48，收率41.42%，純度99.38%。

【0234】 ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 1.29(CH₃,t,3H)、1.52(3CH₂,m,6H)、1.53(2CH₂,m,4H)、1.64(CH₂,m,2H)、2.13(2CH₂,m,4H)、2.32(CH₂,t,2H)、2.87(CH₂,m,2H)、3.01(CH₃,m,3H)、3.02(2CH₂,m,4H)、3.16(CH₃,s,3H)、4.13(CH₂,m,2H)、4.50(CH,s,H) ppm。MS: m/z:482.29 (M+1)。

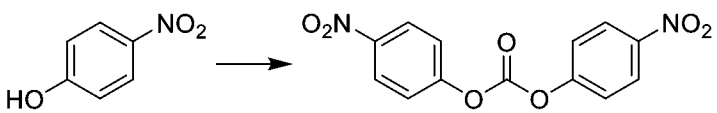
【0235】實施例49 化合物1-49的製備



【0236】 參照實施例1化合物1-1的合成方法，採用1,3-二甲基-6-氯脲嘧啶，烏苯美司 (CAS:58970-76-6) 為原料得到白色粉末狀化合物1-49，收率51.63%，純度98.46%。

【0237】 ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ0.91(2CH₃,d,6H)、1.49(CH,m,H)、1.75(CH₂,t,2H)、2.92-2.67(CH₂,m,2H)、3.01(CH₃,s,3H)、3.16(CH₃,s,3H)、3.31(CH,m,H)、4.39(CH,d,H)、4.50(CH,m,H)、4.55(CH,m,H)、7.27(CH,m,H)、7.29(2CH,m,2H)、7.40(2CH,m,2H) ppm。MS: m/z:447.22 (M+1)。

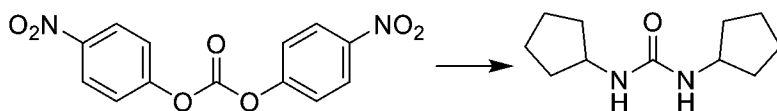
【0238】 實施例50 化合物1-50的製備



【0239】 秤取20g 4-硝基苯酚溶於200mL DCM，加入21g DIP EA，將反應轉移至冰水浴降溫至0℃，N₂置換3次。溫度降至0℃，反應液中滴加25g 三光氣（溶於100mL DCM）。滴畢，室溫攪拌反應，TLC追蹤至原料基本完全反應，停止反應。反應液重複用40 mL 水洗滌直至接近中性，然後用50mL 飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾。濾液45℃減壓濃縮，濃乾，得22g 類白色粉末化合物1-50，收率100%。

【0240】 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7.52 (4CH, m, 4H)、8.3 (4CH, m, 4H) ppm。MS: m/z : 305.03 ($M+1$)。

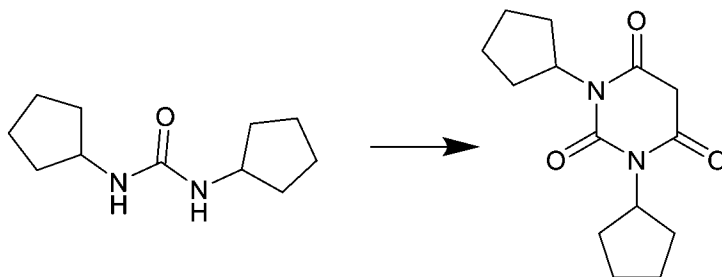
【0241】 實施例51 化合物1-51的製備



【0242】 秤取22g 化合物1-50溶於250mL DCM，加入13g 環戊胺， N_2 置換3次，將反應轉移至油浴加熱升溫至40℃攪拌反應。溫度升至40℃，反應液中滴加25g 三光氣（溶於100mL DCM）。TLC追蹤至原料基本完全反應，停止反應。反應液45℃減壓濃縮。濃乾，濃縮物加入150mL 甲醇加熱溶解，溶清後加入100mL 水室溫攪拌。過濾，濾餅放入烘箱60℃真空乾燥，得8g 灰棕色粉末化合物1-51，收率56.4%。

【0243】 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 1.73-1.63 (4CH₂, m, 8H)、1.85-1.60 (4CH₂, m, 8H)、3.61 (2CH, m, 2H) ppm。MS: m/z : 197.16 ($M+1$)。

【0244】 實施例52 化合物1-52的製備

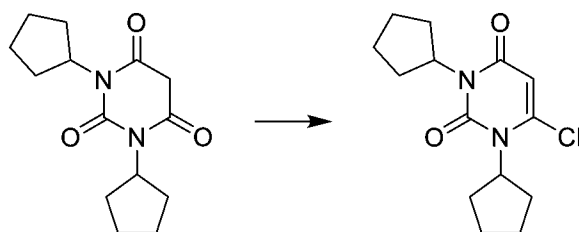


【0245】 秤取8g 化合物1-51溶於80mL DCM， N_2 置換3次，滴

加5.6g 丙二醯氯。滴畢，將反應轉移至油浴加熱升溫至45℃攪拌反應。溫度升至45℃，保溫攪拌反應。TLC追蹤至原料基本完全反應，停止反應。反應液45℃減壓濃縮，濃乾，得墨綠色固體。製樣過柱純化（PE：EA = 15：1-8：1梯度），主成分洗脫後收集，濃乾，得7g 黃色粉末化合物1-52，收率65%。

【0246】¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ1.73-1.63(4CH₂, m, 8H)、1.85-1.60(4CH₂, m, 8H)、3.07(CH₂, s, 2H)、3.61(2CH, m, 2H) ppm。MS: m/z:265.15 (M+1)。

【0247】實施例53 化合物1-53的製備

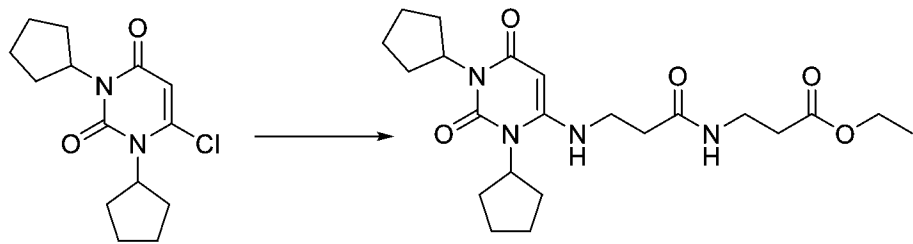


【0248】秤取7.0g 化合物1-52和3.9g N,N-二乙基苯胺，加入35mL 三氯氧磷，N₂置換三次，將反應轉移至油浴加熱升溫至100℃攪拌反應。溫度升至100℃，保溫攪拌反應。TLC追蹤至原料基本完全反應，停止反應。將反應液緩慢加入到300mL 冰水中，充分攪拌，然後用300mL DCM萃取三次，有機相依次用100mL 水和100mL 飽和食鹽水洗滌2次，無水硫酸鈉乾燥，過濾。濾液45℃減壓濃縮。濃乾，得褐色油狀物。製樣過柱純化（PE：EA = 50：1-20：1梯度），主成分洗脫後收集，濃乾，得5.3g 黃色油狀物化

化合物1-53，收率70.09%。

【0249】 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 1.73-1.63(4CH₂, m, 8H)、1.85-1.60(4CH₂, m, 8H)、3.61(2CH, m, 2H)、5.65(CH, s, H) ppm。MS: m/z:283.11 (M+1)。

【0250】 實施例54 化合物1-54的製備



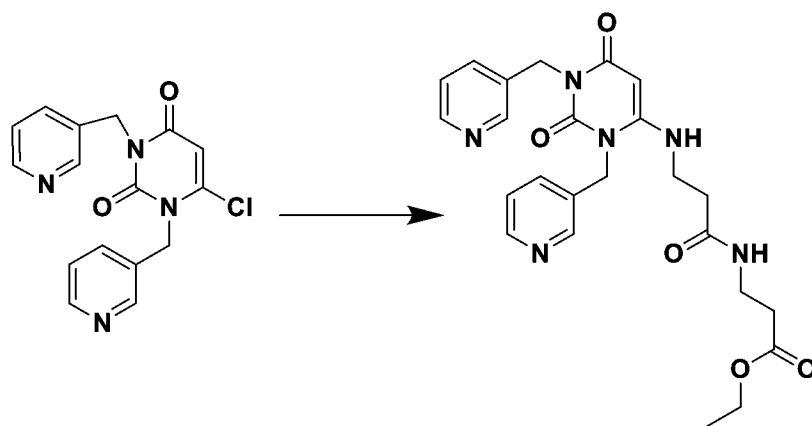
【0251】 秤取1.0g 化合物1-53和0.7g β -alanine- β -alanine ethyl ester (CAS:754933-31-8)，加入10mL 異丙醇攪拌溶解，加入1.4g DIPEA，升溫至85℃保溫攪拌反應4小時後，室溫攪拌過夜。TLC追蹤至原料完全反應，停止反應。反應液55℃濃縮，濃乾，反應液加入200mL DCM溶解，然後依次用40mL 水和40mL 飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃乾得油狀物，製樣過柱純化（甲醇：DCM = 1：100-4：100梯度），主成分洗脫後收集，濃乾，得0.73g 淡黃色粉末化合物1-54，收率47.4%，純度98.77%。

【0252】 ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 1.07(CH₃, t, 3H)、1.73-1.63(4CH₂, m, 8H)、1.85-1.60(4CH₂, m, 8H)、2.64(CH₂, m, 2H)、2.65(CH₂, m, 2H)、3.61(2CH, m, 2H)、3.61(CH₂, m, 2

H)、3.79(CH₂,t,2H)、4.01(CH₂,m,2H)、4.21(CH,s,H) ppm。

MS: m/z:435.25 (M+1)。

【0253】 實施例55 化合物1-55的製備



【0254】 秤取10.0g 化合物1-33，5.7g β -alanine- β -alanine ethyl ester (CAS:754933-31-8)，9.1g 三乙胺溶於100mL 乙醇中，80℃攪拌反應。然後室溫攪拌過夜，TLC追蹤至原料完全反應，停止反應。反應液50℃濃乾，用DCM萃取，有機相水和飽和氯化鈉洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃乾，製樣過柱純化（DCM：EtOH = 100：1+2%氨水），主成分洗脫後收集，濃乾，得8.2g 黃色固體，加入30mL 無水乙醇重結晶，過濾，濾餅烘乾，得7.6g 白色粉末化合物1-55，收率52%，純度98.55%。

【0255】 ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 1.07(CH₃,t,3H)、2.64(CH₂,m,2H)、2.65(CH₂,m,2H)、3.61(CH₂,t,2H)、3.79(CH₂,t,2H)、4.01(CH₂,m,2H)、4.21(CH,s,H)、4.48(2CH₂,s,4H)、7.37(2CH,t,2H)、7.86(2CH,m,2H)、8.37(2CH,m,2H)、8.

59(2CH,m,2H) ppm。MS: m/z:481.21 (M+1)。

【0256】實施例56 化合物對動物體內凝血時間實驗的影響

【0257】實驗方法：

對照組、模型組灌胃蒸餾水，陽性氯吡格雷、與受試物組經口(i.g.)灌胃藥物溶液，體積0.1mL/10g，連續4d，末次給藥1h後，除空白組注射生理鹽水：0.1mL/10g外，其餘各組均尾靜脈注射0.3%鞣花酸溶液0.15mL/10g，5min後，玻璃毛細血管經眼眶後靜脈叢採血，每隔10秒玻管一次，記錄下凝血細絲出現時間。實驗結果見表1。

【0258】凝血時間延長率計算公式：

凝血時間延長率(%) = [(空白組或給藥組凝血時間平均值/模型組凝血時間平均值)-1]×100%

【0259】表1 各受試品對小鼠凝血時間的影響

組別	藥物劑量	凝血時間延長率(%)
正常對照組	—	38.40%
模型組	—	—
氯吡格雷	100mg/kg	36.80%
1-1	100mg/kg	43.30%
1-2	100mg/kg	49.90%
1-4	100mg/kg	39.70%
1-5	100mg/kg	41.90%
1-6	100mg/kg	42.40%
1-7	100mg/kg	41.70%
1-8	100mg/kg	44.90%
1-11	100mg/kg	39.30%
1-12	100mg/kg	43.30%
1-13	100mg/kg	39.80%

組別	藥物劑量	凝血時間延長率（%）
1-15	100mg/kg	42.00%
1-16	100mg/kg	38.00%
1-17	100mg/kg	44.10%
1-18	100mg/kg	42.90%
1-19	100mg/kg	60.40%
1-22	100mg/kg	40.70%
1-23	100mg/kg	38.10%
1-24	100mg/kg	36.70%
1-26	100mg/kg	40.40%
1-27	100mg/kg	39.50%
1-30	100mg/kg	39.80%
1-32	100mg/kg	48.40%
1-34	100mg/kg	53.50%
1-37	100mg/kg	32.64%
1-38	100mg/kg	37.51%
1-39	100mg/kg	37.23%
1-42	100mg/kg	41.40%
1-45	100mg/kg	43.10%
1-48	100mg/kg	38.56%
1-49	100mg/kg	38.72%
1-54	100mg/kg	37.20%
1-55	100mg/kg	38.60%

【0260】 從表1可以看出，與模型組比較，本發明的化合物具有不同程度的延長小鼠凝血時間的作用。與陽性藥氯吡格雷組比較，本發明化合物均表現出較強的抗凝效果。

【0261】 實施例57 化合物對動物體內出血時間實驗的影響

【0262】 實驗方法：

實驗設正常對照組（空白）、陽性對照組（氯吡格雷）和實驗組，每組10隻ICR小鼠（雄性，體重25 g左右）。各組動物按照應給予藥液經口灌胃（i.g.）給藥，0.1 mL/10 g 體重，空白對照組給予蒸餾水，每日一次，連續4天。第4天給藥後1h時，以50 mg/kg 左右劑

量的巴比妥鈉腹腔注射麻醉，繼續20min後，距鼠尾尖部3mm處剪斷尾巴，定時以吸水紙蘸取斷尾處血液，直至無血液滲出為止，記為出血時間，實驗結果見表2。

【0263】出血時間延長率計算公式：

出血時間延長率(%) = [給藥組出血時間平均值/空白組出血時間平均值-1]×100%

【0264】表2 各受試品對小鼠出血時間的影響

組別	藥物劑量	出血時間延長率(%)
正常對照組	-	22.1%
氯吡格雷	15mg/kg	> 579.89%
1-1	100mg/kg	-8.89%
1-2	100mg/kg	6.50%
1-4	100mg/kg	16.40%
1-5	100mg/kg	-13.60%
1-6	100mg/kg	4.80%
1-7	100mg/kg	15.10%
1-8	100mg/kg	12.20%
1-11	100mg/kg	20.60%
1-12	100mg/kg	27.30%
1-13	100mg/kg	15.60%
1-15	100mg/kg	-4.70%
1-16	100mg/kg	11.00%
1-17	100mg/kg	-6.20%
1-18	100mg/kg	13.30%
1-19	100mg/kg	-38.00%
1-22	100mg/kg	19.83%
1-23	100mg/kg	-19.20%
1-24	100mg/kg	20.60%
1-26	100mg/kg	-13.30%
1-27	100mg/kg	23.50%
1-30	100mg/kg	-9.70%
1-32	100mg/kg	-9.00%
1-34	100mg/kg	-2.10%
1-37	100mg/kg	48.80%

組別	藥物劑量	出血時間延長率(%)
1-38	100mg/kg	28.40%
1-39	100mg/kg	16.90%
1-42	100mg/kg	-13.40%
1-45	100mg/kg	18.60%
1-48	100mg/kg	26.40%
1-49	100mg/kg	15.30%
1-54	100mg/kg	13.00%
1-55	100mg/kg	-3.10%

【0265】 從表2可以看出，陽性對照藥氯吡格雷在15mg/kg時就顯著延長了小鼠的出血時間，而本發明化合物在100mg/kg時出血時間還是遠遠小於氯吡格雷組，與正常對照組近似。

【0266】 實施例58 化合物預防給藥對大鼠腦缺血再灌注損傷的影響

【0267】 實驗方法：

SD大鼠隨機分為6組，設為偽手術組、模型對照組、陽性對照藥奧扎格雷（6mg/kg）組、受試藥化合物1-1高（9mg/kg）、中（3mg/kg）、低（1mg/kg）劑量組。給藥組預先尾靜脈注射給藥，偽手術組和模型對照組給予等容積的生理鹽水，每天給藥一次，連續給藥3天。末次給藥後10分鐘，建立大鼠MCAO/R模型，缺血2小時後進行再灌注。MCAO再灌後24小時，對大鼠進行神經行為學評分，測定大鼠神經功能；2,3,5-氯化三苯基四氮唑（TTC）染色法測定大鼠腦梗塞率和腦含水量。

【0268】 結果如下：

【0269】 表3 化合物1-1預防給藥對局灶性腦缺血（MCAO）/再

第 68 頁，共 84 頁(發明說明書)

灌注大鼠腦梗塞率的影響（資料採用Mean±SD表示，n=8）

組別	劑量（mg/kg）	腦梗塞率（%）
偽手術組	—	0
模型對照組	—	33.61±3.56
奧扎格雷組	6mg/kg	17.07±10.69**
化合物 1-1 高劑量組	9mg/kg	17.22±9.35**
化合物 1-1 中劑量組	3mg/kg	22.74±9.12
化合物 1-1 低劑量組	1mg/kg	25.20±9.71

註：** P<0.01，與模型對照組比較。

【0270】由表3可知，模型組大鼠腦梗塞率達33.61±3.56%，顯示造模成功。與模型組相比，各給藥組大鼠手術側的白色梗塞區均有不同程度的減少，其中陽性藥奧扎格雷（6mg/kg）組和受試藥化合物1-1高劑量（9mg/kg）組能夠顯著降低局灶性腦缺血再灌注損傷大鼠腦梗塞率（P<0.01）。

【0271】表4 化合物1-1預防給藥對局灶性腦缺血（MCAO）/再灌注大鼠腦含水量的影響（資料採用Mean±SD表示，n=8）

組別	劑量（mg/kg）	腦含水量（%）
偽手術組	—	79.82±0.42
模型對照組	—	82.50±0.51##
奧扎格雷組	6mg/kg	81.00±0.98**
化合物 1-1 高劑量組	9mg/kg	80.94±0.92**
化合物 1-1 中劑量組	3mg/kg	81.57±0.87
化合物-1 低劑量組	1mg/kg	81.81±0.78

註：## P<0.01，與偽手術組比較；** P<0.01，與模型對照組比較。

【0272】由表4可知，與偽手術組相比，模型組局灶性腦缺血再灌注大鼠腦含水量顯著高於偽手術組，說明造模成功；與模型組相比，

陽性藥奧扎格雷（6mg/kg）組和受試藥化合物1-1高劑量（9mg/kg）組能夠顯著降低局灶性腦缺血再灌注損傷大鼠腦含水量（ $P < 0.01$ ）。

【0273】表5 化合物1-1預防給藥對局灶性腦缺血（MCAO）/再灌注大鼠神經行為學的影響（資料採用Mean±SD表示，n=8）

組別	劑量（mg/kg）	行為學評分
模型對照組	—	3.00±0.76
奧扎格雷組	6mg/kg	1.50±0.76**
化合物 1-1 高劑量組	9mg/kg	1.50±0.53**
化合物 1-1 中劑量組	3mg/kg	2.00±0.76
化合物 1-1 低劑量組	1mg/kg	2.63±0.74

註：** $P < 0.01$ ，與模型對照組比較。

【0274】由表5可知，MCAO/R後，模型組大鼠有較高的神經行為學評分，說明模型組的大鼠神經功能缺陷嚴重。與模型組相比，陽性藥奧扎格雷（6mg/kg）組和受試藥化合物1-1高劑量（9mg/kg）組能夠顯著降低局灶性腦缺血再灌注損傷大鼠神經功能評分（ $P < 0.01$ ）。

【0275】結論：

化合物1-1預防給藥可以降低大鼠腦缺血再灌注損傷腦梗塞率和腦含水量，改善大鼠神經運動功能。

【0276】實施例59 化合物對大鼠冠脈結紮致心肌缺血再灌損傷的抑制作用

【0277】實驗方法：

建立大鼠冠脈結紮所致心肌缺血再灌注（MI/R）損傷模型，動物分組，受試藥高劑量（20mg/kg）組、中劑量（10mg/kg）組、低劑量（5mg/kg）組、氯吡格雷（7.5mg/kg）組、假手術組、模型組。假手術組及模型組均給以等容積的0.5% CMC-Na，給藥容積為0.5mL/100g體重。每天灌胃（i.g）給藥1次，連續給藥5天。末次給藥後30min進行造模，造模後每組選取8隻造模成功的大鼠用於後續實驗。偽手術組按模型製備方法冠狀動脈左前降支下置線不結紮，其它各組按模型製備方法造模。檢測受試藥對大鼠心臟梗塞率和血漿中生化指標肌酸激酶（CK）、乳酸脫氫酶（LDH）、丙二醛（MDA）、超氧化物歧化酶（SOD）的影響，取心臟TTC染色檢測受試藥對MI/R大鼠心肌梗塞面積的影響。

【0278】結果如下：

【0279】表6 化合物1-1對心肌缺血再灌損傷大鼠心臟梗塞率的抑制作用（ $\bar{x} \pm s$ ，n=8）

組別	劑量（mg/kg）	心臟梗塞率（%）
假手術組	—	0
模型對照組	—	22.51±6.96 ^{##}
化合物 1-1 組	20	7.27±1.91 ^{**△△}
	10	10.99±2.39 ^{**}
	5	12.12±4.45 ^{**}
氯吡格雷組	7.5	14.29±6.82 [*]

註：^{##} P<0.01 vs 假手術組；^{*} P<0.05，^{**} P<0.01 vs 模型對照組；[△] P<0.05，^{△△} P<0.01 vs 氯吡格雷組。

【0280】表7 化合物1-1對心肌缺血再灌損傷大鼠血漿中SOD活力、MDA含量、CK活力、LDH活力的影響 ($\bar{x} \pm s$, n=8)

組別	劑量 (mg/kg)	SOD (U/mL)	MDA (nmol/mL)	CK (U/mL)	LDH (U/L)
假手術組	—	61.28±6.34	4.35±0.45	0.14±0.076	741.63±401.95
模型對照組	—	16.37±1.22 ^{##}	31.10±2.15 ^{##}	0.66±0.13 ^{##}	15394.74±5644.70 ^{##}
化合物1-1組	20	41.02±2.33 ^{**}	8.77±2.19 ^{**△△}	0.08±0.047 ^{**}	4366.03±782.76 ^{**△△}
	10	23.99±2.80 ^{**}	5.47±1.71 ^{**△△}	0.27±0.11 ^{**}	3732.06±573.02 ^{**△△}
	5	28.29±1.24 ^{**}	13.23±2.89 ^{**}	0.33±0.15 ^{**}	5406.70±458.93 ^{*△△}
氯吡格雷組	7.5	40.92±1.67 ^{**}	15.90±1.37 ^{**}	0.32±0.20 [*]	8522.72±626.17 [*]

註：^{##} P<0.01 vs 假手術組；^{*} P<0.05，^{**} P<0.01 vs 模型對照組；[△] P<0.05，^{△△} P<0.01 vs 氯吡格雷組。

【0281】表8 化合物1-1對大鼠心肌缺血再灌注損傷病理評分 ($\bar{x} \pm s$, n=8)

組別	劑量 (mg/kg)	病理評分
假手術組	—	1.50±0.76
模型對照組	—	2.38±0.74 [#]
化合物1-1組	20	1.75±0.71
	10	1.88±0.83
	5	2.00±0.53
氯吡格雷組	7.5	1.88±0.64

註：[#] P<0.01 vs 假手術組。

【0282】結論：

化合物1-1可以影響冠脈結紮致心肌缺血再灌損傷大鼠的血漿生化指標，改善心肌的病變程度以及抑制心肌梗塞率，其中化合物1-

1 高劑量組總體效果略優於陽性藥氯吡格雷組。

【0283】實施例60 化合物與尿激酶聯合用藥（i.v）對自體血栓和凝血酶所致大鼠缺血性腦損傷的影響

【0284】實驗方法：

採用經頸外動脈向頸內動脈注入自體血栓和凝血酶栓塞大鼠大腦中動脈的方法，製備SD大鼠腦缺血損傷模型，按行為學評分隨機分為5組，假手術組（僅分離頸外動脈）；模型對照組（兩組均給以等容積的生理鹽水）；尿激酶（5000U/kg）組；化合物1-1（22.5mg/kg）組，每組20隻（10隻用於檢測腦梗塞率，10隻用於病理檢測），造模後2h尾靜脈緩慢注射（每分鐘1毫升）給藥一次，並監測注射凝血酶後、給藥後120min時血流量的下降情況。24h後對大鼠進行神經行為學評分，測定大鼠神經功能；2,3,5-氯化三苯基四氮唑（TTC）染色法測定大鼠腦梗塞率和腦含水量，並用蘇木精-伊紅（HE）染色法觀察腦缺血後2h給藥的大鼠大腦病理損傷。

【0285】表9 化合物1-1（i.v）對大鼠自體血栓和凝血酶所致腦缺血損傷後腦血流量的影響（資料採用Mean±SD表示，n=10）

組別	劑量	注射凝血酶後下降百分比（%）	給藥兩小時後下降百分比（%）
空白組	—	0.04±4.01	0.33±0.33
模型組	—	44.40±5.22	41.18±5.67
化合物 1-1 組	9mg/kg	39.18±4.75	29.24±2.67**
尿激酶組	5000U/kg	50.10±7.94	37.12±4.49##
化合物 1-1+尿激酶組	9mg/kg+5000U/kg	34.39±4.94	21.65±3.76***##

註：** $P<0.01$ ，與模型對照組比較；## $P<0.01$ ，與注射凝血酶後自身組比較。

【0286】表10 化合物1-1（i.v）對大鼠神經行為學的影響（資料採用Mean±SD表示，n=10）

組別	劑量	行為學評分
模型組	—	3.00±0.82
化合物 1-1 組	9mg/kg	1.70±0.82
尿激酶組	5000U/kg	1.60±0.70*
化合物 1-1+尿激酶組	9mg/kg+5000U/kg	1.40±0.52**

註：* $P<0.05$ ；** $P<0.01$ ，與模型對照組比較。

【0287】表11 化合物1-1（i.v）對自體血栓和凝血酶所致大鼠腦缺血損傷腦梗塞率及腦含水量的影響（Mean±SD，n=10）

組別	劑量	腦梗塞（%）	腦含水（%）
空白組	—	—	79.32±0.63
模型組	—	29.94±6.18	82.20±1.33##
化合物 1-1 組	9mg/kg	14.99±10.91*	80.32±0.97*
尿激酶組	5000U/kg	9.72±9.89**	79.78±0.72**
化合物 1-1+尿激酶組	9mg/kg+5000U/kg	7.36±5.78**	79.79±0.92**

註：## $P<0.01$ ，與空白對照組比較；* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ ，與模型對照組比較。

【0288】表12 化合物1-1（i.v）對自體血栓和凝血酶所致腦缺血損傷對大鼠腦缺血區病理學損傷評分的影响（Mean±SD，n=10）

組別	劑量	病理評分
模型組	—	3.70±0.48
化合物 1-1 組	9mg/kg	2.20±1.01
尿激酶組	5000U/kg	1.75±0.86**

組別	劑量	病理評分
化合物 1-1+尿激酶組	9mg/kg+5000U/kg	1.60±1.15**

註：* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ ，與模型對照組比較。

【0289】實驗結果：

自體血栓和凝血酶所致腦缺血損傷模型後靜脈給予化合物 1-1、尿激酶和化合物 1-1+尿激酶能顯著降低模型大鼠的腦血流量的下降百分比、大鼠的腦梗塞面積和腦含水量，並改善病理學損傷及行為學變化，其中化合物 1-1+尿激酶對自體血栓和凝血酶所致腦缺血損傷的改善水平最為明顯。

【0290】實驗結論：

化合物 1-1（i.v）及其與尿激酶聯合給藥可以降低自體血栓和凝血酶所致缺血性腦損傷大鼠的腦梗塞率、腦含水量及病理損傷，改善大鼠神經運動功能，表現出較好的抗缺血性腦損傷作用。

【0291】實施例 61 缺血後 3h 給藥對局灶性永久性腦缺血損傷的改善作用

【0292】實驗方法：

採用頸內動脈線栓法製備大鼠大腦中動脈閉塞（MCAO）模型。取清潔級雄性 SD 大鼠 48 隻，體重 250-300g，按體重性別隨機分為 6 組，每組 8 隻，分別為化合物 1-1 高劑量組、化合物 1-1 中劑量組、化合物 1-1 低劑量組，陽性對照藥丁苯肽軟膠囊組 60mg/kg，假手

術組及缺血模型對照組（均給以等容積的0.5%的CMC-Na）。MC
AO手術後3h開始給藥，每天灌胃給藥一次，給藥容積為0.5mL/1
00g體重，連續給藥14天。於末次給藥後1h按Bederson的方法對
動物的神經功能缺陷進行分級評分，之後斷頭處死大鼠，取出全腦
秤重，切片進行TTC染色，拍照，計算梗塞率和腦組織含水量。

另取清潔級雄性SD大鼠48隻（實際需要100隻，因為成模率為5
0%左右），體重250-300g，按體重隨機分為6組，每組8隻。分組
給藥及手術方法如前。於末次給藥後1h斷頭處死大鼠，取出全腦於
10%甲醛溶液中固定，取腦冠狀切面，脫水，石蠟包埋，切片和H
E染色後，光鏡下觀察組織病理學改變，並對其病理損傷程度進行
評分。

【0293】實驗結果：

【0294】表13 大鼠15天死亡率統計

組別	劑量 (mg/kg)	起始入組數量 (隻)	15天後存活數量 (隻)	死亡率 (%)
假手術組	—	8	8	0
模型對照組	—	15	7	53.33
化合物 1-1 組	40	15	10	33.33
	20	15	11	26.67
	10	15	8	46.67
丁苯酞組	60	15	7	53.33

【0295】結果：

化合物1-1中、高劑量組能明顯降低大鼠死亡率。

【0296】表14 大鼠15天平均體重統計

組別	劑量 (mg/kg)	第 1 天體重 (g)	第 5 天體重 (g)	第 15 天體重 (g)
假手術組	—	286.88	316.13	360.25
模型對照組	—	270.13	235.80	217.29
化合物 1-1 組	40	274.93	288.25	316.80
	20	281.93	253.67	281.10
	10	273.73	240.73	281.38
丁苯酞組	60	281.00	234.27	276.75

【0297】 結果：

假手術組大鼠15天體重穩步上升，模型組大鼠15天內體重總體呈下降趨勢，給藥組均有不同程度的維持大鼠體重的效果，表現為15天後組內平均體重顯著高於模型組。其中化合物1-1高劑量組的體重增長顯著優於其他給藥組。

【0298】 表15 大鼠15天後神經功能評分統計

組別	劑量 (mg/kg)	第 15 天神經功能評分
假手術組	—	0
模型對照組	—	1.875
化合物 1-1 組	40	0.5
	20	0.75
	10	0.88
丁苯酞組	60	1.25

【0299】 結果：

給藥組能顯著降低15天後大鼠的神經功能評分，表現為輕微的勾手和肢體不對稱，部分大鼠完全恢復，神經功能評分為0，而模型組的神經功能評分顯著高於給藥組，有嚴重的能達到3分，表現為無法直線行走，不斷轉圈。

【0300】 結論：

化合物1-1具有腦神經功能的改善作用，此外，通過TTC染色發現，與模型組相比化合物1-1中、高劑量組顯著降低梗塞率、含水量。病理檢查顯示和正常對照組相比，模型組腦組織見明顯神經元變性、壞死，小膠質細胞增生，神經元和間質水腫，間質充血、出血等病理改變；和模型組相比，供試品各組病理改變均有所減輕，其中高劑量組減輕最為明顯；陽性對照組病理改變加重，尤其是皮質神經元的變性、壞死。說明供試品對永久性腦缺血的病理損傷有一定改善作用。

【0301】實施例62 化合物抗體晶片檢測

【0302】實驗方法：

ICR雄性小鼠，體重25g左右，隨機分為四組：正常組，鞣花酸模型組，1-1組，1-22組，每組四隻。1-1組，1-22組小鼠分別灌胃給予1-1，100mg/kg和1-22，100mg/kg，每日一次。在第三次給藥1h後，除正常對照組外，其他三組老鼠尾靜脈注射0.3%鞣花酸生理鹽水溶液0.10mL/10g，並於注射1h後，採集各動物全血，靜置30min後離心（3000rpm/min）10min，離心得血清。將每組動物的血清混合在一個EP管裡，-80℃運輸，送檢抗體晶片檢測。

【0303】實驗結果：

【0304】表16

促炎因子-急性發炎反應代表因子	正常組	鞣花酸模型組	1-1 組	1-22 組
IL-1b	252.00	336.02 [#]	312.69	268.76*
TNFa	298.50	392.59 [#]	386.79	290.22*
IL-6	1,236.00	28,515.60 [#]	18,375.64*	10,273.27*
RANTES/ccl5	2,109.00	3,505.11 [#]	2,825.89*	1,909.28*

註：“#”表示同正常組比較，表達上調的差異蛋白；“*”表示同模型組比較，表達下調的差異蛋白。

【0305】結果表明：

鞣花酸模型組IL-1b、TNFa、IL-6和RANTES/ccl5表達水平都明顯增高，說明鞣花酸可引起機體的急性發炎反應。1-1化合物可以明顯下調IL-6和RANTES/ccl5的表達水平，1-22化合物可以明顯下調IL-6和RANTES/ccl5的表達水平，說明1-1和1-22都可以降低鞣花酸所致的急性發炎反應，但1-22化合物下調的差異蛋白因子更多。

【0306】表17

白介素因子	正常組	模型組	1-1 組	1-22 組
IL-1α	847.00	1,389.79 [#]	1,118.99*	837.49*
IL-1β	252.00	336.02 [#]	312.69	268.76*
IL-2	413.50	519.04 [#]	565.56	464.49
IL-3	820.00	1,243.37 [#]	1,106.55	872.26*
IL-4	1,001.50	1,272.77 [#]	1,367.20	961.11*
IL-5	240.50	350.44 [#]	285.74*	227.55*
IL-13	588.50	1,010.99 [#]	800.30*	620.73*
IL-6	1,236.00	28,515.60 [#]	18,375.64*	10,273.27*

註：“#”表示同正常組比較，表達上調的差異蛋白；“*”表示同模型組比較，表達下調的差異蛋白。

【0307】結果表明：

模型組均能明顯上調IL-1 α 、IL-1 β 、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6和IL-13的表達水平，1-1化合物可以下調IL-1 α 、IL-5、IL-6和IL-13的表達水平，1-22化合物可以下調IL-1 α 、IL-1 β 、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6和IL-13的表達水平。同模型組比較，1-1組下調的差異蛋白數量有4個，1-22組下調的差異蛋白數量有7個。且1-1組和1-22組主要下調的差異蛋白白介素因子為Th2細胞因子。

【0308】表18

集落刺激因子	正常組	模型組	1-1 組	1-22 組
Eotaxin /CCL11	3,443.50	5,143.45 [#]	4,696.55	3,096.53*
MCP1/CCL2	1,374.00	2,811.28 [#]	3,045.61	2,231.63*
MIP-3a/CCL20	1,293.00	2,004.86 [#]	1,505.55*	1,252.13*
RANTES/CCL5	2,109.00	3,505.11 [#]	2,825.89*	1,909.28*

註：“#”表示同正常組比較，表達上調的差異蛋白；“*”表示同模型組比較，表達下調的差異蛋白。

【0309】結果表明：

鞣花酸模型均能明顯上調這四個發炎性趨化因子的表達水平，1-1化合物能明顯下調MIP-3 a/CCL20和RANTES/CCL5的表達水平，1-22化合物能全部明顯下調該4個發炎性趨化因子的表達水平，說明1-1化合物和1-22化合物均能抑制發炎性細胞趨化和發炎因子釋放。

【0310】表19

其他因子	正常組	模型組	1-1 組	1-22 組
IFN γ	221.00	360.42 [#]	295.07*	218.11*
CD40	299.50	661.58 [#]	639.15	509.56*

註：“#”表示同正常組比較，表達上調的差異蛋白；“*”表示同模型組比較，表達下調的差異蛋白。

【0311】結果表明：

鞣花酸模型組IFN γ 和CD40的表達水平較正常組明顯增加，1-1化合物能明顯下調IFN γ 的表達水平，1-22化合物能同時明顯下調IFN γ 和CD40的表達水平。表明1-1和1-22可能會抑制抗原呈遞，抑制免疫細胞活化。

【0312】結論：

與正常組比較，鞣花酸注射後，各檢測細胞因子含量顯著增加，涉及的相關生物學功能包括白細胞的增殖、分化、遷移的正調控，免疫效應的正調控，細胞黏附的正調控，急性發炎反應的正調控等，使機體產生急性發炎反應。與模型組比較，1-1和1-22組均有顯著性下調的差異蛋白，1-1和1-22均能明顯的抗細胞因子產生，抗急性發炎反應等作用。

【0313】實施例63 化合物1-1片劑的製備

成分	化合物 1-1 100mg 片劑（mg/片）
化合物 1-1	100
微晶纖維素	47
交聯羧甲基纖維素鈉	6.4
羥丙基纖維素	5.0
微晶纖維素	20
硬脂酸鎂	3.0
二氧化矽	10.4

成分	化合物 1-1 100mg 片劑 (mg/片)
羥丙基甲基纖維素	6.24
氧化鈦	0.96
三氧化二鐵	0.04
滑石粉	0.96
總重	200

【0314】根據以上的處方，將化合物1-1、微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、混勻並用羥丙基纖維素水溶液製粒、乾燥，整粒後顆粒中加入微晶纖維素、硬脂酸鎂，並混勻，上述顆粒壓片得到素片。分別用氧化鈦、三氧化二鐵、滑石粉與羥丙基甲基纖維素水溶液製成的薄膜包衣溶液，在包衣機中包薄膜衣，得薄膜包衣的片，每片含100mg的化合物1-1。

【0315】實施例64 化合物1-1腸溶膠囊的製備

處方	處方量	作用
化合物 1-1	400g	活性成分
微晶纖維素	212g	填充劑
一水乳糖	212g	填充劑
羥丙基纖維素	9.2g	黏合劑
純化水	174.8g	黏合劑溶劑
硬脂酸鎂	8.4g	潤滑劑

【0316】按處方量秤取化合物1-1、微晶纖維素SH101、一水乳糖，備用；將化合物1-1、微晶纖維素SH101、一水乳糖加入濕法混合混合製粒機鍋體內，開啟攪拌，混合5min；製粒：（1）黏合劑配製：秤取適量羥丙甲纖維素E5，加水配成5%的溶液，備用；（2）製粒：開啟攪拌，用蠕動幫浦加入黏合劑溶液，製粒時間3min；（3）整粒、乾燥：製得的濕顆粒經搖擺式顆粒機過篩，置電熱恆溫乾燥

箱中70℃乾燥（每15min翻動一次），水分≤3%；烘乾的物料經搖擺式顆粒機過篩；按顆粒得率計算硬脂酸鎂用量，秤取後與整粒後物料一起加入實驗室料斗混合機中，攪拌，混合時間5min；灌裝裝入1號腸溶膠囊內，鋁塑包裝。

【0317】實施例65 化合物1-1凍乾粉針的製備

處方	處方量	作用
化合物 1-1	0.1~0.5g	活性成分
甘露醇	0.03g~0.05g	賦形劑
氫氧化鈉或鹽酸	適量	pH 調節劑
注射用水	加至 2mL	溶劑

【0318】按處方量秤取主藥化合物1-1和甘露醇，加入80% 處方量的注射用水中，攪拌至溶解；測量溶液的pH值，如pH值在pH6-7之間時不調pH值，超出時用使用氫氧化鈉溶液(或鹽酸溶液)調節藥液pH值，加入注射用水至處方量。溶液先過0.45um微孔濾膜過濾，再過0.22um微孔濾膜過濾，灌裝。按設定凍乾參數進行凍乾、壓塞、軋蓋、包裝。

【0319】實施例66 化合物1-24注射劑的製備

化合物 1-24	1000mg
甘油	10g
氯化鈉	3.5g
二水枸橼酸鈉	150mg
0.1M 鹽酸或氫氧化鈉	適量
注射用水加到	500mL
溶液 pH 範圍	5.0-6.5

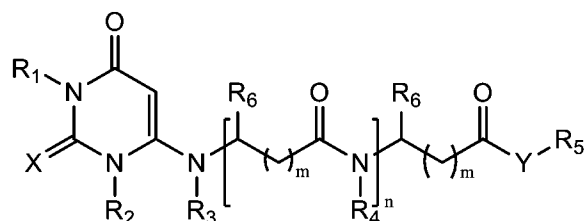
【0320】取全量80% 注射用水，依次加入處方量氯化鈉，二水枸橼酸鈉，甘油，化合物1-24，攪拌使溶解，以0.1M 鹽酸或氫氧化

鈉調節溶液pH值至5.0-6.5。以注射用水定容即得。分裝至10mL的玻璃瓶，熱壓滅菌，得到該化合物注射液。每瓶含20mg的化合物1-24。

【0321】 在本發明提及的所有文獻都在本申請中引用作為參考，就如同每一篇文獻被單獨引用作為參考那樣。此外應理解，在閱讀了本發明的上述講授內容之後，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所限定的範圍。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種化合物，其中，所述化合物為式I所示化合物、或其藥學上可接受的鹽、水合物、或其異構體，



(I)

其中，

R₁ 和 R₂ 各自獨立地選自下組：H、取代或未取代的 C1-C10 烷基、鹵代 C1-C10 烷基、C3-C10 環烷基、鹵代 C3-C10 環烷基、C1-C10 烷氧基、鹵代 C1-C10 烷氧基、-(C=O)-(C1-C10 烷基)、C2-C10 烯基、C2-C10 炔基、鹵素、取代或未取代的含 1、2 或 3 個選自 N、O 或 S 的雜原子的 5-10 元雜環烷基、取代或未取代的 C6-C10 芳基、取代或未取代的含 1、2 或 3 個選自 N、O 或 S 的雜原子的 5-10 元雜芳基、-(C1-C6 亞烷基)-(取代或未取代的含 1、2 或 3 個選自 N、O 或 S 的雜原子的 5-10 元雜芳基)、-(C1-C6 亞烷基)-(取代或未取代的 C6-C10 芳基)；

X 選自下組：O、S、NH；

Y 為 O；

R₃ 選自下組：H、C1-C10 烷基；

R₄ 選自下組：H、C1-C10 烷基；

R_5 選自下組：H、C1-C10 烷基、取代或未取代的 C3-C10 環烷基、取代或未取代的 C6-C10 芳基、取代或未取代的含 1、2 或 3 個選自 N、O 或 S 的雜原子的 5-10 元雜環烷基、取代或未取代的 C5-C12 的橋環烷基；

各 R_6 獨立地選自下組：H、C1-C10 烷基、-(C1-C6 亞烷基)-(取代或未取代的 C6-C10 芳基)；

各 m 獨立地選自下組：0、1、2、3、4、5、6；

n 選自下組：1、2、3、4；

所述取代各自獨立地指被選自下組的一個或多個取代基取代：C1-C10 烷基、-(C1-C6 亞烷基)-哌嗪基、-(C1-C6 亞烷基)-含 1、2 或 3 個選自 N、O 或 S 的雜原子的 5-10 元雜芳基、鹵代 C1-C10 烷基、C1-C10 烷氧基、C1-C10 烷硫基、CN、硝基、-NR_aR_b、-(C=O)-NR_aR_b、鹵素、羥基、氧代；

R_a 和 R_b 各自獨立地選自下組：H、C1-C10 烷基、鹵代 C1-C10 烷基；

任選地，方括號內亞烷基被 1、2 或 3 個 OH 取代。

【請求項2】如請求項1所述化合物，其中，

R_1 和 R_2 各自獨立地選自下組：H、取代或未取代的 C1-C6 烷基、-(C1-C6 亞烷基)-(取代或未取代的含 1、2 或 3 個選自 N、O 或 S 的雜原子的 5-10 元雜芳基)、-(C1-C6 亞烷基)-(取代或未取代的 C6-C10 芳基)；

X 選自下組：O、S、NH；

Y 為 O；

第 2 頁，共 7 頁(發明申請專利範圍)

R_3 選自下組：H、C1-C6 烷基；

R_4 為 H；

R_5 選自下組：H、C1-C6 烷基、取代或未取代的 C3-C6 環烷基、取代或未取代的 C6-C10 芳基、取代或未取代的 C5-C12 的橋環烷基；

各 R_6 獨立地選自下組：H、C1-C6 烷基、-(C1-C6 亞烷基)-(取代或未取代的 C6-C10 芳基)；

各 m 獨立地選自下組：0、1、2、3、4、5、6；

n 選自下組：1、2、3、4；

所述取代各自獨立地指被選自下組的一個或多個取代基取代：C1-C6 烷基、鹵代 C1-C6 烷基、CN、鹵素。

【請求項3】如請求項1所述的化合物，其中，

R_1 和 R_2 各自獨立地選自下組：H、甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、新戊基、特戊基、-CH₂-(1-6 個 R' 取代或未取代的苯基)、-CH₂-吡啶基；

各 R' 獨立地選自下組：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、新戊基、特戊基、F、Cl、Br、I、CN。

【請求項4】如請求項1所述的化合物，其中，X 為 O 或 S。

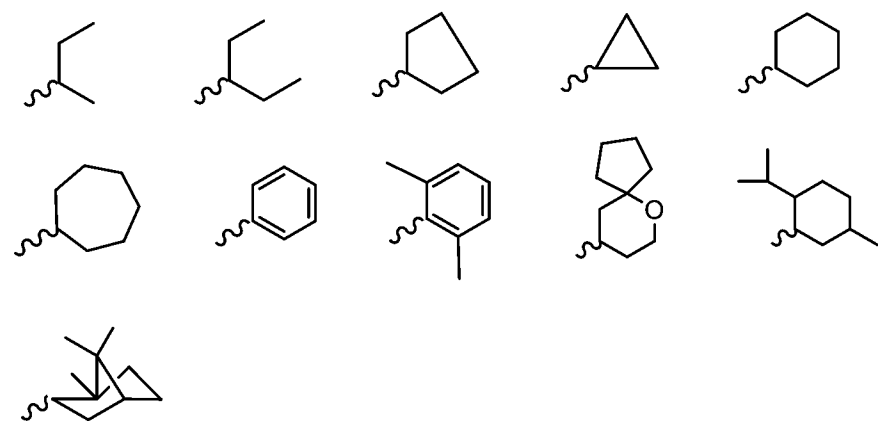
【請求項5】如請求項1所述的化合物，其中，

R_3 為 H；

R_4 為 H；

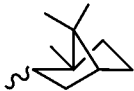
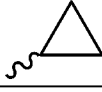
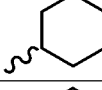
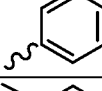
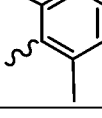
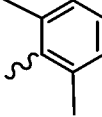
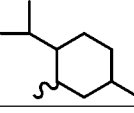
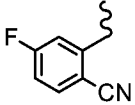
R_5 選自下組：H、甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第三丁基、新戊基、特戊基、及以下基團：

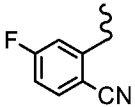
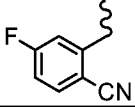
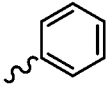
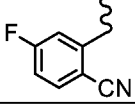
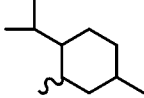
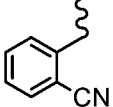
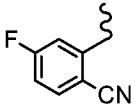
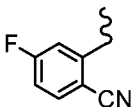
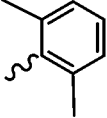
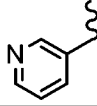
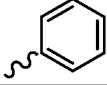
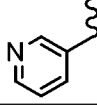
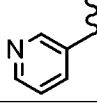
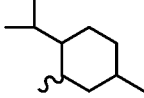
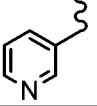
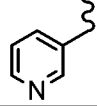
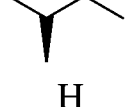
第 3 頁，共 7 頁(發明申請專利範圍)

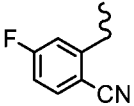
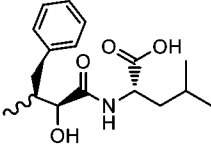
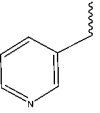
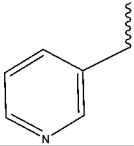


其中，為與Y的連接鍵。

【請求項6】如請求項1所述的化合物，其中，所述化合物選自下組：

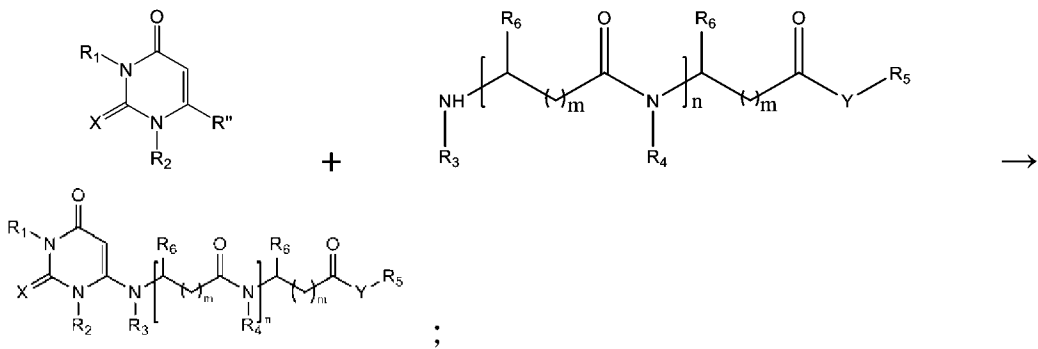
編號	R ₁	R ₂	X	R ₃	R ₆	R ₄	Y	R ₅	m	n
1-1	CH ₃	CH ₃	O	H	H,H	H	O	CH ₂ CH ₃	1,1	1
1-2	CH ₃	CH ₃	O	H	H,H	H	O	CH(CH ₃) ₂	1,1	1
1-3	CH ₃	CH ₃	O	H	H,H	H	O	H	1,1	1
1-4	CH ₃	CH ₃	O	H	H,H	H	O		1,1	1
1-5	CH ₃	CH ₃	O	H	H,H	H	O		1,1	1
1-6	CH ₃	CH ₃	O	H	H,H	H	O		1,1	1
1-7	CH ₃	CH ₃	O	H	H,H	H	O		1,1	1
1-8	CH ₃	CH ₃	O	H	H,H	H	O		1,1	1
1-9	CH ₃	CH ₃	S	H	H,H	H	O	CH ₂ CH ₃	1,1	1
1-10	CH ₃	CH ₃	S	H	H,H	H	O	H	1,1	1
1-11	CH ₃	CH ₃	S	H	H,H	H	O		1,1	1
1-12	CH ₃	CH ₃	O	H	H,H	H	O		1,1	1
1-13	CH ₃		O	H	H,H	H	O	CH(CH ₃) ₂	1,1	1

編號	R ₁	R ₂	X	R ₃	R ₆	R ₄	Y	R ₅	m	n
1-14	CH ₃		O	H	H,H	H	O	H	1,1	1
1-15	CH ₃		O	H	H,H	H	O		1,1	1
1-16	CH ₃		O	H	H,H	H	O		1,1	1
1-17	CH ₃		O	H	H,H	H	O	CH ₂ CH ₃	1,1	1
1-18	CH ₃		O	H	H,H	H	O	CH ₂ CH ₃	1,1	1
1-19	CH ₃		O	H	H,H	H	O		1,1	1
1-22	CH ₃	CH ₃	O	H	 ,H	H	O	CH ₂ CH ₃	0,1	1
1-23	CH ₃	CH ₃	O	H	H,H	H	O	CH ₂ CH ₃	4,4	1
1-24	CH ₃	CH ₃	O	H	H,H	H	O	H	4,4	1
1-26	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂	O	H	H,H	H	O	CH(CH ₃) ₂	1,1	1
1-27	CH ₃		O	H	H,H	H	O	CH(CH ₃) ₂	1,1	1
1-28	CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂	O	H	H,H	H	O	CH ₂ CH ₃	1,1	1
1-29	CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂	O	H	H,H	H	O	H	1,1	1
1-30	CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂	O	H	H,H	H	O		1,1	1
1-31	CH ₃		O	H	H,H	H	O	H	1,1	1
1-32	CH ₃		O	H	H,H	H	O		1,1	1
1-34			O	H	H,H	H	O	CH(CH ₃) ₂	1,1	1
1-37	CH ₃	CH ₃	O	H	 , H	H	O	CH ₂ CH ₃	0,1	1
1-38	H	H	O	H	H,H	H	O	CH ₂ CH ₃	4,4	1

編號	R ₁	R ₂	X	R ₃	R ₆	R ₄	Y	R ₅	m	n
1-39	H	H	$\begin{smallmatrix} \text{N} \\ \text{H} \end{smallmatrix}$	H	H,H	H	O	CH ₂ CH ₃	1,1	1
1-42	CH ₃	CH ₃	O	H	$\begin{smallmatrix} \diagup \\ \text{H}, & \diagdown \\ & \vdots \end{smallmatrix}$	H	O	CH ₂ CH ₃	1,0	1
1-45	CH ₃		O	CH ₃	H,H	H	O	CH(CH ₃) ₂	1,1	1
1-48	CH ₃	CH ₃	O	H	H,H	H	O	CH ₂ CH ₃	3,3	2
1-49	CH ₃	CH ₃	O	H						
1-54			O	H	H,H	H	O	CH ₂ CH ₃	1,1	1
1-55			O	H	H,H	H	O	CH ₂ CH ₃	1,1	1

。

【請求項7】一種請求項1所述化合物的製備方法，其中，包括如下的步驟：



將述式 I 化合物；

其中，

R'' 為鹵素；

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 X 、 Y 、 m 和 n 如請求項1所定義。

【請求項8】一種藥物組合物，其中，包含藥學上可接受的載體和一種或多種安全有效量的請求項1所述的化合物。

【請求項9】一種請求項1所述的化合物的用途，其中，用於選自下組的用途：

- 1) 用於製備藥物，所述藥物用於治療梗塞相關疾病；
- 2) 用於製備藥物，所述藥物用於血栓性疾病的血栓預防和/或溶栓治療、抗水腫治療和/或免疫抗炎治療；
- 3) 用於製備藥物，所述藥物用於改善腦外傷、腦出血和/或腦腫瘤術後導致的神經元損傷。

【請求項10】如請求項9所述用途，其中，所述梗塞相關疾病選自下組：急性缺血性腦中風(腦梗塞)導致神經組織的神經元損傷、心肌梗塞、肺栓塞；和/或

所述血栓性疾病選自下組：心血管疾病、腦血管疾病、周邊血管性疾病。