

一类具有神经保护作用的化合物及其制备方法和用途

技术领域

本发明涉及生物医药领域，具体地涉及一类具有神经保护作用的化合物及其制备方法和用途。

背景技术

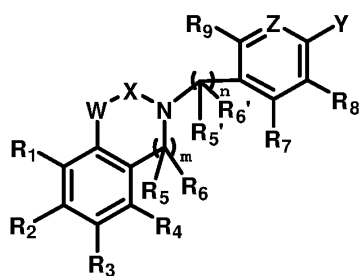
脑卒中是一种急性脑血管疾病，包括缺血性和出血性卒中，其中缺血性卒中的发病率占脑卒中总数的 60%~70%，脑卒中具有发病率高、死亡率高和致残率高的特点。

神经保护的分子作用机制、开发神经保护药物是脑卒中治疗的热门研究领域之一。目前常用的神经保护剂包括自由基清除剂、谷氨酸拮抗剂、钙通道拮抗剂、细胞膜稳定剂等，但是由于脑卒中发病机制的复杂性，临床上至今没有效果十分理想的神经保护剂。由于脑卒中的高发病率及巨大危害，开发新型神经保护剂的意义重大。

发明内容

本发明的目的在于提供一种式 I 所示化合物及其制备方法和其在神经保护方面的用途。

本发明的第一方面，提供了式 I 所示化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐：

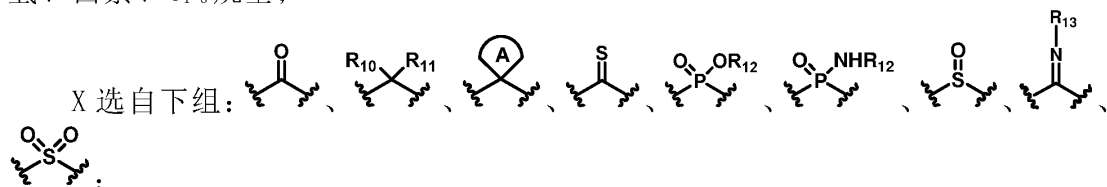


式 I

其中，

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_5' 、 R_6 、 R_6' 、 R_7 、 R_8 、 R_9 分别独立选自下组：氢、卤素、氨基、羟基、羧基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、卤代 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷基胺基；

R_5 与 R_6 或者 R_5' 与 R_6' 可以环合形成取代或未取代的 3-8 元饱和或不饱和的环烷基或含有一个或多个 (例如 2、3、或 4 个) 选自 N、S 和 O 的杂原子的杂环烷基, 所述取代是指被选自下组的一个或多个 (例如 2、3、或 4 个) 取代基取代: 氢、卤素、 C_{1-6} 烷基;



R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 分别独立选自下组: 氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{3-6} 环烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的 5-6 元含有一个或多个 (例如 2、3、或 4 个) 选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基、3-8 元饱和或不饱和的含有一个或多个 (例如 2、3 或 4 个) 选自 N、S 和 O 的杂原子的杂环烷基, 所述取代是指被选自下组的一个或多个 (例如 2、3、或 4 个) 取代基取代: 氢、卤素、 C_{1-6} 烷基;

环 A 为取代或未取代的 3-8 元饱和或不饱和的环烷基或取代或未取代的 3-8 元含有一个或多个 (例如 2、3、或 4 个) 选自 N、S 和 O 的杂原子的杂环烷基, 所述取代是指被选自下组的一个或多个 (例如 2、3、或 4 个) 取代基取代: 氢、卤素、 C_{1-6} 烷基;

W 选自下组: O、S、 NR_{19} ;

R_{19} 选自下组: 氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{3-6} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的 3-8 元饱和或不饱和的含有一个或多个 (例如 2、3 或 4 个) 选自 N、S 和 O 的杂原子的杂环烷基或杂芳基, 所述取代是指被选自下组的一个或多个 (例如 2、3、或 4 个) 取代基取代: 氢、卤素、 C_{1-6} 烷基;

m 为 0 或 1;

n 为 0 或 1;

Z 为 N 或 CR_{18} ;

R_{18} 选自下组: 氢、羟基、卤素、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{3-6} 环烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基;

Y 选自下组: $COOR_{15}$ 、 $CONR_{16}R_{17}$ 、 C_{6-10} 芳基、3-8 元饱和或不饱和的含有一个或多个 (例如 2、3 或 4 个) 选自 N、S 和 O 的杂原子的杂环烷基或杂芳基, 所述杂环烷基任选地被一个或多个 (例如 2、3 或 4 个) 选自下组的取代基取代: =O、

氢、卤素、 C_{1-6} 烷基；

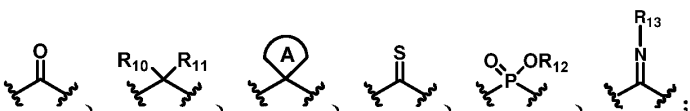
R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 分别独立选自下组：氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、3-15元饱和或不饱和的含有一个或多个（例如 2、3 或 4 个）选自 N、S 和 O 的杂原子的杂环烷基或杂芳基、 $-(C_{1-6}$ 亚烷基)（3-15 元饱和或不饱和的含有一个或多个（例如 2、3、4 或 5 个）选自 N、S 和 O 的杂原子的杂环烷基或杂芳基）；所述烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环烷基任选地被一个或多个（例如 2、3 或 4 个）选自下组的取代基取代：氢、卤素、羟基、 C_{1-6} 亚烷基羟基、 $=O$ 、 $-NR_{20}R_{21}$ 、氰基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 烷基取代或未取代的含一个或多个（例如 2、3 或 4 个）选自 N、S 和 O 的杂原子的 3-8 元杂环烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、氨基和羧基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、含一个或多个（例如 2、3 或 4 个）选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂芳基、 C_{6-12} 芳基、 $-COO(C_{1-6}$ 烷基)；

R_{20} 和 R_{21} 独立选自下组：氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{3-6} 环烷基；

或者 Y 与 R_8 环合形成 .

在另一优选例中， $m=1$ ， $n=0$ ；

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_5' 、 R_6 、 R_6' 、 R_7 、 R_8 、 R_9 分别独立选自下组：氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{3-6} 环烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基；

X 选自下组：

R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 分别独立选自下组：氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{3-6} 环烷基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的 5-6 元含有一个或多个（例如 2、3、或 4 个）选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，所述取代是指被选自下组的一个或多个（例如 2、3、或 4 个）取代基取代：氢、卤素、 C_{1-6} 烷基；

环 A 为取代或未取代的 3-8 元环烷基或取代或未取代的 3-8 元含有一个或多个（例如 2、3、或 4 个）选自 N、S 和 O 的杂原子的杂环烷基，所述取代是指被选自下组的一个或多个（例如 2、3、或 4 个）取代基取代：氢、卤素、 C_{1-6} 烷基；

W 为 O；

Z 为 N 或 CR_{18} ；

R_{18} 选自下组：氢、羟基、卤素、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{3-6} 环烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基；

Y 选自下组： $COOR_{15}$ 、取代或未取代的 3-8 元饱和或不饱和的含有一个或多个（例如 2、3 或 4 个）选自 N、S 和 O 的杂原子的杂环烷基或杂芳基，所述杂环烷基任选地被一个或多个（例如 2、3 或 4 个）选自下组的取代基取代： $=O$ 、氢、卤素、 C_{1-6} 烷基；

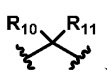
R_{15} 选自下组：氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、3-15 元饱和或不饱和的含有一个或多个（例如 2、3 或 4 个）选自 N、S 和 O 的杂原子的杂环烷基或杂芳基、 $-(C_{1-6}$ 亚烷基)（3-15 元饱和或不饱和的含有一个或多个（例如 2、3、4 或 5 个）选自 N、S 和 O 的杂原子的杂环烷基或杂芳基）；所述烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环烷基任选地被一个或多个（例如 2、3 或 4 个）选自下组的取代基取代：氢、卤素、羟基、 C_{1-6} 亚烷基羟基、 $=O$ 、 $-NR_{20}R_{21}$ 、氰基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{1-6} 烷基取代或未取代的含一个或多个（例如 2、3 或 4 个）选自 N、S 和 O 的杂原子的 3-8 元杂环烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、氨基和羧基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、含一个或多个（例如 2、3 或 4 个）选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂芳基、 C_{6-12} 芳基、 $-COO(C_{1-6}$ 烷基)；

R_{20} 和 R_{21} 独立选自下组：氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{3-6} 环烷基；

或者 Y 与 R_8 环合形成 .

在另一优选例中， $m=0$ ， $n=1$ ；

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_5' 、 R_6 、 R_6' 、 R_7 、 R_8 、 R_9 分别独立选自下组：氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{3-6} 环烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基；

X 选自下组：、、、；

R_{10} 、 R_{11} 分别独立选自下组：氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{3-6} 环烷基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的 5-6 元含有一个或多个（例如 2、3、或 4 个）选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，所述取代是指被选自下组的一个或多个（例如 2、3、或 4 个）取代基取代：氢、卤素、 C_{1-6} 烷基；

环 A 为取代或未取代的 3-8 元环烷基或取代或未取代的 3-8 元含有一个或多个

个(例如 2、3、或 4 个)选自 N、S 和 O 的杂原子的杂环烷基,所述取代是指被选自下组的一个或多个(例如 2、3、或 4 个)取代基取代:氢、卤素、C₁₋₆烷基;

W 为 0;

Z 为 N 或 CR₁₈;

R₁₈选自下组:氢、羟基、卤素、氨基、氰基、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷基、卤代 C₃₋₆环烷基、卤代 C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基胺基;

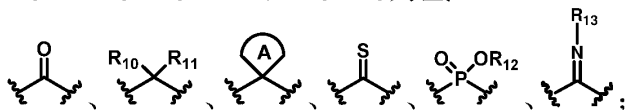
Y 为 COOR₁₅;

R₁₅选自下组:氢、C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₆₋₁₀芳基、3-15 元饱和或不饱和的含有一个或多个(例如 2、3 或 4 个)选自 N、S 和 O 的杂原子的杂环烷基或杂芳基;所述烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环烷基任选地被一个或多个(例如 2、3 或 4 个)选自下组的取代基取代:氢、卤素、羟基、=O、氰基、C₂₋₆炔基、C₂₋₆烯基、C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₁₋₆烷基取代或未取代的含一个或多个(例如 2、3 或 4 个)选自 N、S 和 O 的杂原子的 3-8 元杂环烷基、卤素取代的 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、含一个或多个(例如 2、3 或 4 个)选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂芳基、C₆₋₁₂芳基。

在另一优选例中, R₁和 R₃为 Cl。

在另一优选例中, R₂、R₄、R₅、R_{5'}、R₆、R_{6'}、R₇、R₈、R₉为氢。

在另一优选例中, X 选自下组:



R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃分别独立选自下组:氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷基、卤代 C₃₋₆环烷基、卤代 C₁₋₆烷氧基、取代或未取代的 C₆₋₁₀芳基、取代或未取代的 5-6 元含有一个或多个(例如 2、3、或 4 个)选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基、3-8 元饱和或不饱和的含有一个或多个(例如 2、3 或 4 个)选自 N、S 和 O 的杂原子的杂环烷基,所述取代是指被选自下组的一个或多个(例如 2、3、或 4 个)取代基取代:氢、卤素、C₁₋₆烷基;

环 A 为取代或未取代的 3-8 元饱和或不饱和的环烷基或取代或未取代的 3-8 元含有一个或多个(例如 2、3、或 4 个)选自 N、S 和 O 的杂原子的杂环烷基,所述取代是指被选自下组的一个或多个(例如 2、3、或 4 个)取代基取代:氢、卤素、C₁₋₆烷基。

在另一优选例中, W 为 0。

在另一优选例中, m=1, n=0。

在另一优选例中, $m=0$, $n=1$ 。

在另一优选例中, Z 为 N 或 CR_{18} ;

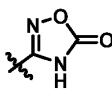
R_{18} 选自下组: 氢、羟基、卤素、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{3-6} 环烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基。

在另一优选例中, Y 选自下组: $COOR_{15}$ 、3-8 元饱和或不饱和的含有一个或多个 (例如 2、3 或 4 个) 选自 N、S 和 O 的杂原子的杂环烷基或杂芳基, 所述杂环烷基任选地被一个或多个 (例如 2、3 或 4 个) 选自下组的取代基取代: =O、氢、卤素、 C_{1-6} 烷基;

R_{15} 选自下组: 氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、3-15 元饱和或不饱和的含有一个或多个 (例如 2、3 或 4 个) 选自 N、S 和 O 的杂原子的杂环烷基或杂芳基、 $-(C_{1-6}$ 亚烷基) (3-15 元饱和或不饱和的含有一个或多个 (例如 2、3、4 或 5 个) 选自 N、S 和 O 的杂原子的杂环烷基或杂芳基); 所述烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环烷基任选地被一个或多个 (例如 2、3 或 4 个) 选自下组的取代基取代: 氢、卤素、羟基、 C_{1-6} 亚烷基羟基、=O、 $-NR_{20}R_{21}$ 、氰基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{1-6} 烷基取代或未取代的含一个或多个 (例如 2、3 或 4 个) 选自 N、S 和 O 的杂原子的 3-8 元杂环烷基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、氨基和羧基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、含一个或多个 (例如 2、3 或 4 个) 选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂芳基、 C_{6-12} 芳基、 $-COO(C_{1-6}$ 烷基);

R_{20} 和 R_{21} 独立选自下组: 氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{3-6} 环烷基。

在另一优选例中, Y 与 R_8 环合形成 .

在另一优选例中, Y 选自下组: $COOR_{15}$ 、、, R_{15} 如上文所定义; Z 选自下组: N、C(OH)。

在另一优选例中, Y 为 $COOR_{15}$; R_{15} 选自下组: 氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、3-15 元饱和或不饱和的含有一个或多个 (例如 2、3 或 4 个) 选自 N、S 和 O 的杂原子的杂环烷基; 所述烷基、环烷基、芳基、杂环烷基任选地被一个或多个 (例如 2、3 或 4 个) 选自下组的取代基取代: 氢、卤素、羟基、 $-NR_{20}R_{21}$ 、氰基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基; R_{20} 、 R_{21} 如上文所述;

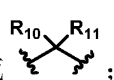
Z 为 N。

在另一优选例中，Y 为 C00R_{15} ； R_{15} 选自下组： C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-15 元饱和或不饱和的含有一个或多个（例如 2、3 或 4 个）选自 N、S 和 O 的杂原子的杂环烷基；所述杂环烷基任选地被一个或多个（例如 2、3 或 4 个）选自下组的取代基取代：氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基；

Z 为 $\text{C}(\text{OH})$ 。

在另一优选例中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_7 、 R_8 、 R_9 分别独立选自下组：氢、卤素； R_5 、 R_5' 、 R_6 、 R_6' 分别为氢；

W 为 0；

X 为  或 ；

Z 为 N 或 $\text{C}(\text{OH})$ ；

Y 为 C00R_{15} ；

R_{10} 、 R_{11} 分别独立选自下组：氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{3-6} 环烷基；

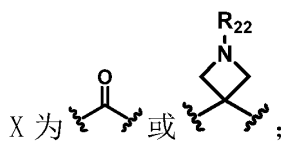
R_{15} 选自下组：氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、3-15 元饱和或不饱和的含有一个或多个（例如 2、3 或 4 个）选自 N、S 和 O 的杂原子的杂环烷基或杂芳基、 $-(\text{C}_{1-6}\text{亚烷基})$ （3-15 元饱和或不饱和的含有一个或多个（例如 2、3、4 或 5 个）选自 N、S 和 O 的杂原子的杂环烷基或杂芳基）；所述烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环烷基任选地被一个或多个（例如 2、3 或 4 个）选自下组的取代基取代：氢、卤素、羟基、 C_{1-6} 亚烷基羟基、 $=\text{O}$ 、 $-\text{NR}_{20}\text{R}_{21}$ 、氰基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 烷基取代或未取代的含一个或多个（例如 2、3 或 4 个）选自 N、S 和 O 的杂原子的 3-8 元杂环烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、氨基和羧基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、含一个或多个（例如 2、3 或 4 个）选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂芳基、 C_{6-12} 芳基、 $-\text{C00}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ ；

R_{20} 和 R_{21} 独立选自下组：氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{3-6} 环烷基；

对于 m 和 n， $m=1$ 且 $n=0$ ，或 $m=0$ 且 $n=1$ 。

在另一优选例中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_7 、 R_8 、 R_9 分别独立选自下组：氢、卤素； R_5 、 R_5' 、 R_6 、 R_6' 分别为氢；

W 为 0；



Z 为 N 或 C(OH) ;

Y 为 COOR₁₅;

R₁₅ 选自下组：氢、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₆₋₁₀ 芳基、3-15 元饱和或不饱和的含有一个或多个（例如 2、3 或 4 个）选自 N、S 和 O 的杂原子的杂环烷基或杂芳基、-(C₁₋₆ 亚烷基)（3-15 元饱和或不饱和的含有一个或多个（例如 2、3、4 或 5 个）选自 N、S 和 O 的杂原子的杂环烷基或杂芳基）；所述烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环烷基任选地被一个或多个（例如 2、3 或 4 个）选自下组的取代基取代：氢、卤素、羟基、C₁₋₆ 亚烷基羟基、=O、-NR₂₀R₂₁、氰基、C₂₋₆ 炔基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₁₋₆ 烷基取代或未取代的含一个或多个（例如 2、3 或 4 个）选自 N、S 和 O 的杂原子的 3-8 元杂环烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、氨基和羧基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、含一个或多个（例如 2、3 或 4 个）选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂芳基、C₆₋₁₂ 芳基、-COO(C₁₋₆ 烷基)；

R₂₀ 和 R₂₁ 独立选自下组：氢、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₃₋₆ 环烷基；

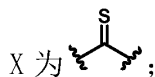
R₂₂ 选自下组：氢、C₁₋₆ 烷基；

对于 m 和 n，m=1 且 n=0，或 m=0 且 n=1。

在另一优选例中，R₁、R₂、R₃、R₄、R₇、R₈、R₉ 分别独立选自下组：氢、卤素；

R₅、R_{5'}、R₆、R_{6'} 分别为氢；

W 为 O；



Z 为 N；

Y 为 COOR₁₅；

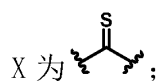
R₁₅ 选自下组：氢、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基；所述烷基、环烷基任选地被一个或多个（例如 2、3 或 4 个）C₁₋₆ 烷氧基取代；

对于 m 和 n，m=1 且 n=0，或 m=0 且 n=1。

在另一优选例中，R₁、R₂、R₃、R₄、R₇、R₈、R₉ 分别独立选自下组：氢、卤素；

R₅、R_{5'}、R₆、R_{6'} 分别为氢；

W 为 O；



Z 为 N;

Y 为 COOR_{15} ;

R_{15} 为 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基;

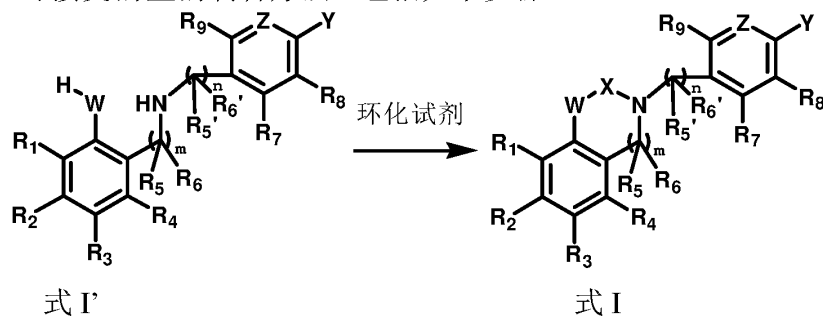
$m=1$ 且 $n=0$ 。

在另一优选例中, 在“ C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基”中, 所述 C_{1-6} 烷氧基选自下组: 甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和丁氧基;

所述 C_{1-6} 烷基选自下组: 甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、新戊基、特戊基。

在另一优选例中, 所述化合物如下文所述。

本发明的第二方面, 提供了一种本发明第一方面所述的化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐的制备方法, 包括如下步骤:



将式 I' 化合物与环化试剂反应, 得到式 I 化合物;

其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_5' 、 R_6 、 R_6' 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、W、X、Z、Y、m 和 n 如本发明第一方面所定义。

在另一优选例中, 所述环化试剂选自下组: 光气(碳酰氯)、二(三氯甲基)碳酸酯、N,N'-羰基二咪唑(CDI)、硫代光气、N,N'-硫羰基二咪唑(TCDI)、脂肪醛、芳香醛、脂肪酮、芳香酮、三氯氧磷、溴化氰、或其组合。

在另一优选例中, 所述脂肪醛选自下组: 多聚甲醛、正丁醛、或其组合。

在另一优选例中, 所述脂肪酮选自下组: 环丁酮、3-氧杂环丁酮、或其组合。

在另一优选例中, 所述芳香醛为苯甲醛。

本发明的第三方面, 提供了一种药物组合物, 包含药学上可接受的载体和一种

或多种本发明第一方面所述的化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐。

本发明的第四方面，提供了一种本发明第一方面所述的化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐的用途，用于制备药物，所述药物用于预防和/或治疗受神经元损伤影响的疾病或病症。

在另一优选例中，所述受神经元损伤影响的疾病或病症选自下组：神经性疼痛、偏头痛、炎症痛、慢性疼痛、脑卒中、脑损伤、抑郁症、阿尔茨海默病、癫痫、情感障碍性疾病、神经退行性疾病。

本发明的第五方面，提供了一种神经保护剂，包含一种或多种本发明第一方面所述的化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐。

本发明的第六方面，提供了一种预防和/或治疗受神经元损伤影响的疾病或病症的方法，包括步骤：向所需患者施用预防和/或治疗有效量的本发明第三方面所述的药物组合物。

本发明的第七方面，提供了一种预防和/或治疗脑梗的方法，包括步骤：向所需患者施用预防和/或治疗有效量的本发明第三方面所述的药物组合物。

应理解，在本发明范围内中，本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合，从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅，在此不再一一累述。

具体实施方式

本发明人经过长期而深入的研究，意外地制备了一种结构新颖的具有神经保护作用的化合物。本发明化合物可以有效通过血脑屏障并具有良好的神经保护作用，可用于治疗脑卒中、疼痛等疾病。在此基础上，发明人完成了本发明。

术语

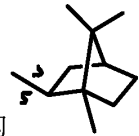
在本发明中，除非特别指出，所用术语具有本领域技术人员公知的一般含义。

在本发明中，术语“卤素”指 F、Cl、Br 或 I。

在本发明中,“C₁₋₆烷基”是指包括 1-6 个碳原子的直链或支链的烷基,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、新戊基、特戊基、或类似基团。

在本发明中,术语“C₂₋₆烯基”是指具有 2 至 6 个碳原子的含有一个双键的直链或支链烯基,非限制性地包括乙烯基、丙烯基、丁烯基、异丁烯基、戊烯基和己烯基等。

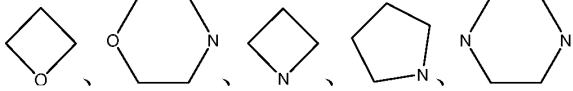
在本发明中,术语“C₂₋₆炔基”是指具有 2 至 6 个碳原子的含有一个三键的直链或支链炔基,非限制性地包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、异丁炔基、戊炔基和己炔基等。

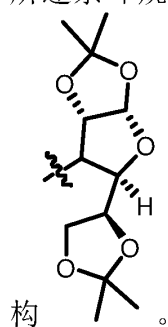
在本发明中,术语“C₃₋₈环烷基”或“环烷基”是指在环上具有 3 至 8 个碳原子的环状烷基(包括螺环烷基、桥环烷基(如化合物 04033 中所示结构 )),非限制性地包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等。术语“C₃₋₆环烷基”具有类似含义。

在本发明中,术语“C₁₋₆烷氧基”是指具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷氧基,非限制性地包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和丁氧基等。优选为 C₁₋₄烷氧基。

在本发明中,术语“C₁₋₆烷基氨基”是指 C₁₋₆烷基-NH-。

在本发明中,术语“杂环烷基”和“杂环基”为含 1、2 或 3 个选自 N、O、S 的杂原子的 3-8 元杂环基(包括杂螺环烷基、杂并环烷基、杂桥环烷基),包括(但

并不限于)如下基团: 。术语“不饱和”是指对应结构中存在双键结构。术语“饱和”是指对应结构中不存在双键结构。所述杂环烷基可以是取代或未取代的,取代的杂环烷基如化合物 04132 中所示结



在本发明中,术语“芳环”或“芳基”具有相同的含义,优选为“C₆₋₁₀芳基”。术语“C₆₋₁₀芳基”是指在环上不含杂原子的具有 6 至 10 个碳原子的芳香族环基,如苯基、萘基等。

在本发明中,术语“芳香杂环”或“杂芳基”具有相同的含义,指包含一个到多

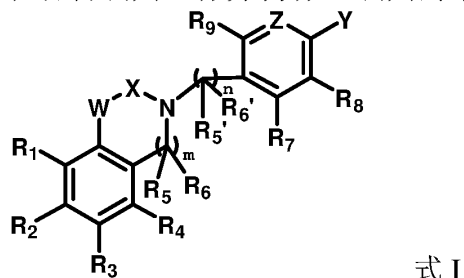
个杂原子的杂芳族基团。例如“C₃₋₁₀杂芳基”是指含有1~4个选自氧、硫和氮中的杂原子以及3-10个碳原子的芳香杂环。非限制性例子包括：呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡唑基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、四唑基等。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环。杂芳基可以是任选取代的或未取代的。

在本发明中，术语“卤代”是指被卤素取代。

在本发明中，术语“取代”指特定的基团上的一个或多个氢原子被特定的取代基所取代。特定的取代基为在前文中相应描述的取代基，或各实施例中所出现的取代基。除非特别说明，某个取代的基团可以在该基团的任何可取代的位点上具有一个选自特定组的取代基，所述的取代基在各个位置上可以是相同或不同的。本领域技术人员应理解，本发明所预期的取代基的组合是那些稳定的或化学上可实现的组合。所述取代基例如(但并不限于)：卤素、羟基、羧基(-COOH)、C1-C6烷基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、C3-C8环烷基、3-至12元杂环基、芳基、杂芳基、C1-C8醛基、C2-C10酰基、C2-C10酯基、氨基、C1-C6烷氧基、C1-C10磺酰基等。

化合物

本发明提供了式I所示化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐，

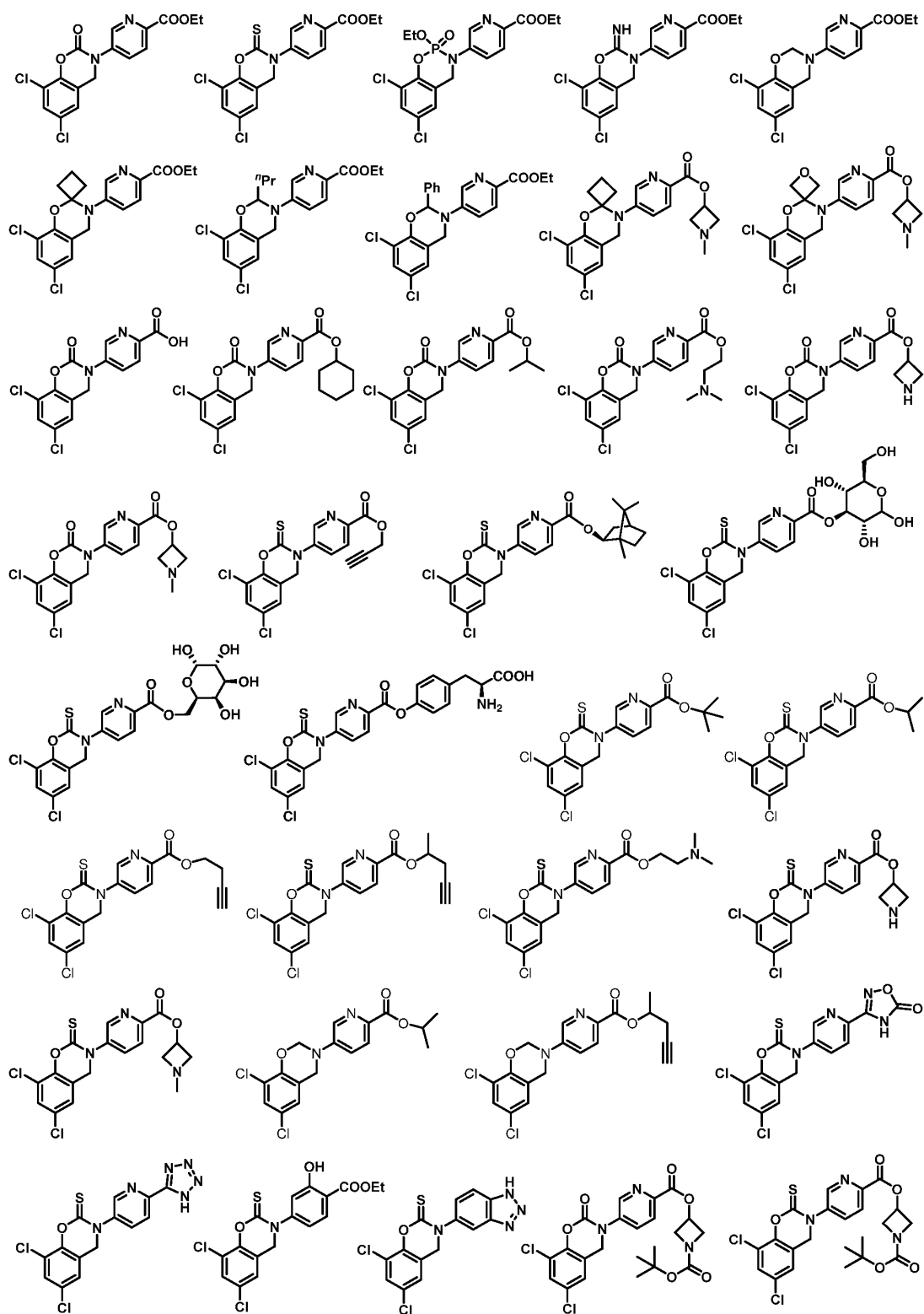


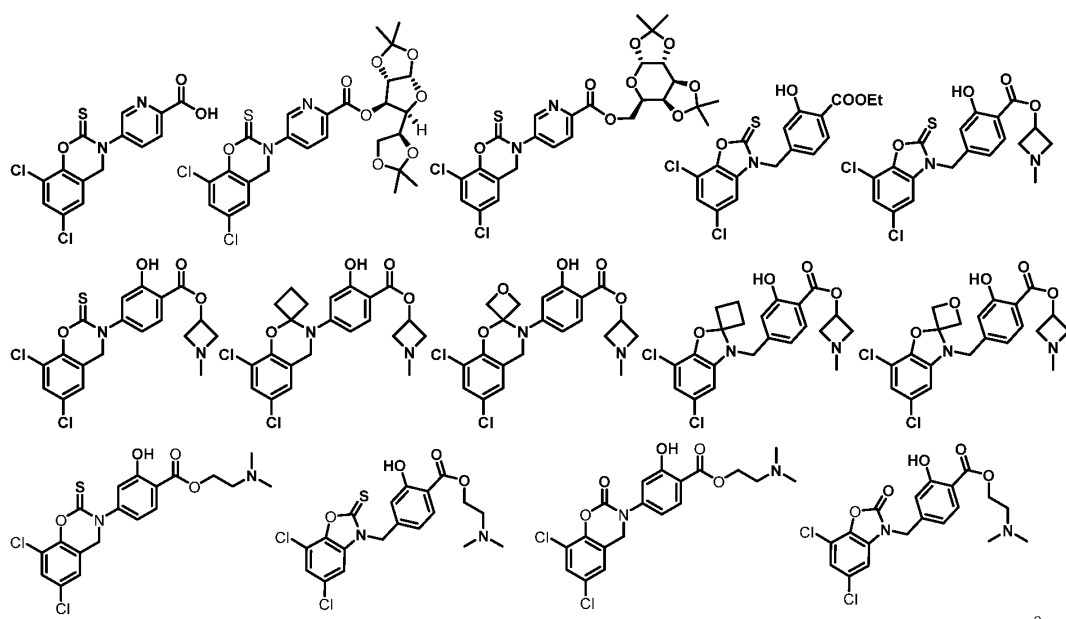
其中，各基团如上文所定义。

在另一优选例中，所述的化合物中，R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R_{5'}、R₆、R_{6'}、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、环A、W、X、Y、Z、m和n中任一一个分别为本发明所述具体化合物中所对应的基团。

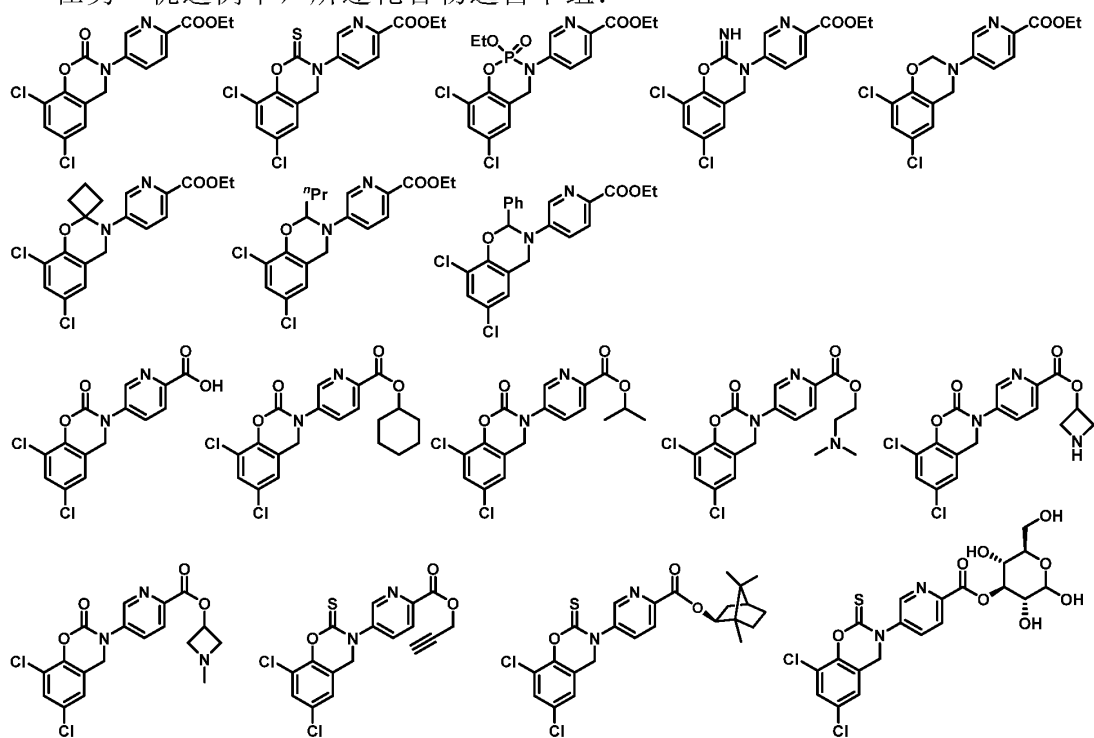
在另一优选例中，所述化合物优选为实施例中所制备的化合物。

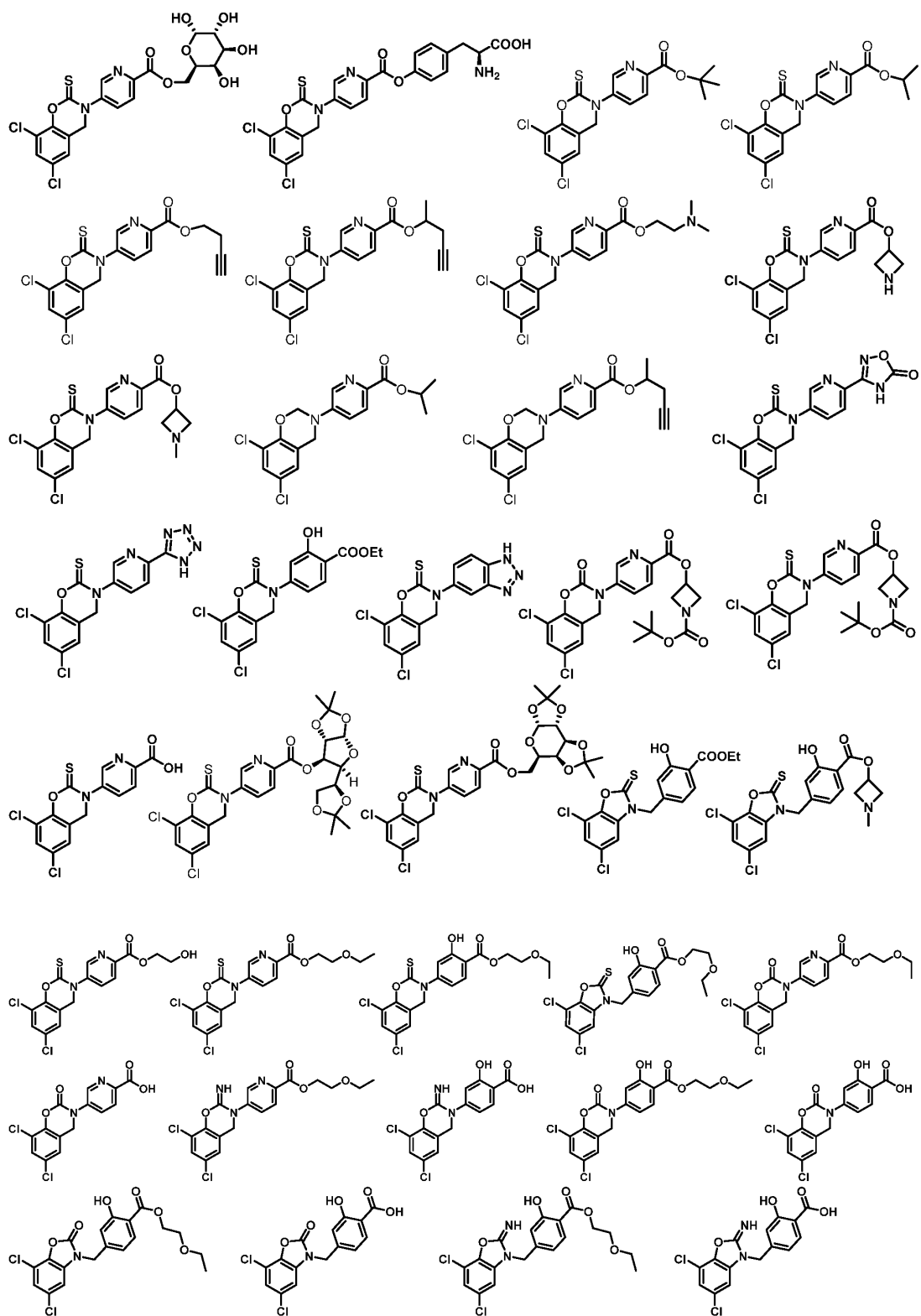
在另一优选例中，所述化合物选自下组：

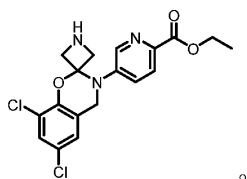




在另一优选例中，所述化合物选自下组：







如本文所用，术语“药学上可接受的盐”指本发明化合物与酸或碱所形成的适合用作药物的盐。药学上可接受的盐包括无机盐和有机盐。一类优选的盐是本发明化合物与酸形成的盐。适合形成盐的酸包括但不限于：盐酸、氢溴酸、氢氟酸、三氟乙酸（TFA）、硫酸、硝酸、磷酸等无机酸；甲酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、丁二酸、萘二磺酸(1,5)、亚细亚酸、草酸、戊酸、二乙基乙酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、庚二酸、己二酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、苦味酸、水杨酸、苯甲酸、苯丙酸、葡萄糖酸、抗坏血酸、烟酸、异烟酸、甲磺酸、乙磺酸、氨基磺酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、萘磺酸等有机酸；以及脯氨酸、苯丙氨酸、天冬氨酸、谷氨酸等氨基酸。

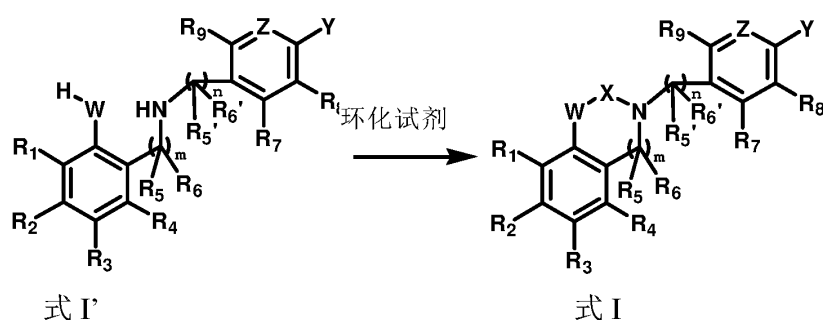
另一类优选的盐是本发明化合物与碱形成的盐，例如碱金属盐（例如钠盐或钾盐）、碱土金属盐（例如镁盐或钙盐）、铵盐（如低级的烷醇铵盐以及其它药学上可接受的胺盐），例如甲胺盐、乙胺盐、丙胺盐、二甲基胺盐、三甲基胺盐、二乙基胺盐、三乙基胺盐、叔丁基胺盐、乙二胺盐、羟乙胺盐、二羟乙胺盐、三羟乙胺盐，以及分别由吗啉、哌嗪、赖氨酸形成的胺盐。

所述的“立体异构体”或“光学异构体”指本发明化合物所涉及手性碳原子可以为R构型，也可以为S构型，或其组合。

制备方法

下面更具体地描述本发明式 I 结构化合物的制备方法，但这些具体方法不对本发明构成任何限制。本发明化合物还可以任选将在本说明书中描述的或本领域已知的各种合成方法组合起来而方便地制得，这样的组合可由本发明所属领域的技术人员容易地进行。

典型地，本发明化合物的制备工艺流程如下，其中所用原料和试剂如无特殊说明，均可通过商业途径购买。



将式 I' 化合物与环化试剂反应，得到式 I 化合物；

其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_5' 、 R_6 、 R_6' 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 W 、 X 、 Z 、 Y 、 m 和 n 如上文所定义。

药物组合物和施用方法

本发明还提供了一种药物组合物，包含药学上可接受的载体和一种或多种所述的化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐。

由于本发明化合物可以有效的通过血脑屏障并具有优异神经保护作用，因此本发明化合物以及含有本发明化合物为主要活性成分的药物组合物可用于治疗、预防以及缓解与神经元损伤相关的疾病。根据现有技术，本发明化合物可用于治疗以下疾病(但并不限于)：神经性疼痛、偏头痛、炎症痛、慢性疼痛、脑卒中、脑损伤、抑郁症、阿尔茨海默病、癫痫、情感障碍性疾病、神经退行性疾病等。

本发明的药物组合物包含安全有效量范围内的本发明化合物或其药理上可接受的盐及药理上可以接受的赋形剂或载体。其中“安全有效量”指的是：化合物的量足以明显改善病情，而不至于产生严重的副作用。通常，药物组合物含有 1-2000mg 本发明化合物/剂，更佳地，含有 1-200mg 本发明化合物/剂。较佳地，所述的“一剂”为一个胶囊、药片或注射剂。

“药学上可接受的载体”指的是：一种或多种相容性固体或液体填料或凝胶物质，它们适合于人使用，而且必须有足够的纯度和足够低的毒性。“相容性”在此指的是组合物中各组份能和本发明的化合物以及它们之间相互掺和，而不明显降低化合物的药效。药学上可以接受的载体部分例子有纤维素及其衍生物(如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素钠、纤维素乙酸酯等)、明胶、滑石、固体润滑剂(如硬脂酸、硬脂酸镁)、硫酸钙、植物油(如豆油、芝麻油、花生油、橄榄油等)、多元醇(如丙二醇、甘油、甘露醇、山梨醇等)、乳化剂(如吐温®)、润湿剂(如十二烷基硫酸钠)、

着色剂、调味剂、稳定剂、抗氧化剂、防腐剂、无热原水等。

所述的药物组合物为注射剂、囊剂、片剂、丸剂、散剂或颗粒剂。

本发明化合物或药物组合物的施用方式没有特别限制，代表性的施用方式包括(但并不限于)：口服、直肠、肠胃外(静脉内、肌肉内或皮下)、和局部给药。

用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这些固体剂型中，活性化合物与至少一种常规惰性赋形剂(或载体)混合，如柠檬酸钠或磷酸二钙，或与下述成分混合：(a) 填料或增容剂，例如，淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸；(b) 粘合剂，例如，羟甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶；(c) 保湿剂，例如，甘油；(d) 崩解剂，例如，琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、藻酸、某些复合硅酸盐、和碳酸钠；(e) 缓溶剂，例如石蜡；(f) 吸收加速剂，例如，季胺化合物；(g) 润湿剂，例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯；(h) 吸附剂，例如，高岭土；和(i) 润滑剂，例如，滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠，或其混合物。胶囊剂、片剂和丸剂中，剂型也可包含缓冲剂。

固体剂型如片剂、糖丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂可采用包衣和壳材制备，如肠衣和其它本领域公知的材料。它们可包含不透明剂，并且，这种组合物中活性化合物或化合物的释放可以延迟的方式在消化道内的某一部分中释放。可采用的包埋组分的实例是聚合物物质和蜡类物质。必要时，活性化合物也可与上述赋形剂中的一种或多种形成微胶囊形式。

用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆或酏剂。除了活性化合物外，液体剂型可包含本领域中常规采用的惰性稀释剂，如水或其它溶剂，增溶剂和乳化剂，例如，乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺以及油，特别是棉籽油、花生油、玉米胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油或这些物质的混合物等。

除了这些惰性稀释剂外，组合物也可包含助剂，如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料。

除了活性化合物外，悬浮液可包含悬浮剂，例如，乙氧基化异十八烷醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、甲醇铝和琼脂或这些物质的混合物等。

用于肠胃外注射的组合物可包含生理上可接受的无菌含水或无水溶液、分散液、悬浮液或乳液，和用于重新溶解成无菌的可注射溶液或分散液的无菌粉末。适宜

的含水和非水载体、稀释剂、溶剂或赋形剂包括水、乙醇、多元醇及其适宜的混合物。

用于局部给药的本发明化合物的剂型包括软膏剂、散剂、贴剂、喷射剂和吸入剂。活性成分在无菌条件下与生理上可接受的载体及任何防腐剂、缓冲剂，或必要时可能需要的推进剂一起混合。

本发明化合物可以单独给药，或者与其他药学上可接受的其他化合物联合给药。

本发明治疗方法可以单独施用，或者与其它治疗手段或者治疗药物联用。

使用药物组合物时，是将安全有效量的本发明化合物适用于需要治疗的哺乳动物(如人)，其中施用时剂量为药学上认为的有效给药剂量，对于 60kg 体重的人而言，日给药剂量通常为 1~2000mg，优选 1~500mg。当然，具体剂量还应考虑给药途径、病人健康状况等因素，这些都是熟练医师技能范围内的。

与现有技术相比，本发明具有以下主要优点：

(1) 本发明提供了一类结构新颖的具有神经保护作用的化合物，该类化合物可以有效的通过血脑屏障。

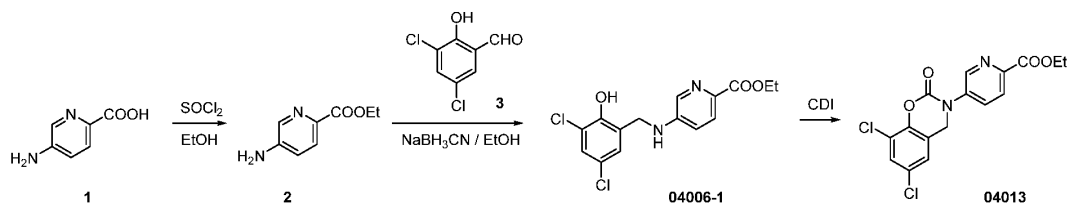
(2) 本发明化合物具有更好的神经保护活性、更好的体内药效、更好的安全性、更好的药代性质以及更好的成药性。

(3) 本发明化合物有望用于治疗 and/or 预防受神经元损伤影响的疾病和病症。

下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而并不用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件如 Sambrook 等人，分子克隆：实验室手册(New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989)中所述的条件，或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则百分比和份数按重量计算。

除非另行定义，文中所使用的所有专业与科学用语与本领域熟练人员所熟悉的意义相同。此外，任何与所记载内容相似或均等的方法及材料皆可应用于本发明方法中。文中所述的较佳实施方法与材料仅作示范之用。

实施例 1 化合物 04013 的制备



步骤一、化合物 2

在 25°C 下，往化合物 1 (2.0 g, 14.5 mmol) 的乙醇 (20 mL) 溶液中缓慢滴加二氯亚砷 (20 mL)。反应体系加热至 60°C 并搅拌过夜。减压浓缩，残余物用水 (50 mL) 和乙酸乙酯 (50 mL X 2) 萃取，合并有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得到白色固体化合物 2 (0.90 g, 收率: 37.5 %)

步骤二、化合物 04006-1

在 25°C，化合物 2 (0.90 g, 5.4 mmol) 和化合物 3 (1.0 g, 5.0 mmol) 的甲醇 (20 mL) 溶液搅拌 1 小时，加入氰基硼氢化钠 (0.38 g, 6.0 mmol)，搅拌过夜。用碳酸氢钠水溶液 (100 mL) 淬灭反应，减压浓缩除去甲醇，乙酸乙酯 (100 mL X 3) 萃取，合并的有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，残余物用硅胶柱纯化得到白色固体化合物 04006-1 (0.90 g, 收率: 53 %)。

MS (ESI): Calcd. for $C_{15}H_{14}Cl_2N_2O_3$ 340; Found 341 $[M+H]^+$.

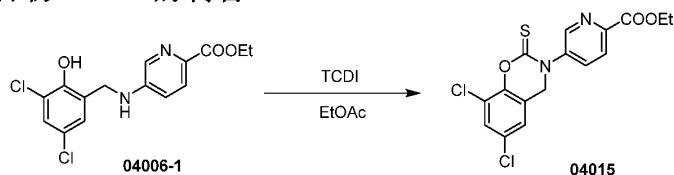
步骤三、化合物 04013

在 25°C，往化合物 04006-1 (200 mg, 0.58 mmol) 的乙酸乙酯 (10 mL) 溶液中加入 CDI (N,N'-羰基二咪唑) (200 mg, 0.62 mmol)，搅拌 16 小时。反应液直接过滤，滤饼用乙酸乙酯打浆，过滤，干燥得到灰白色固体化合物 04013 (65 mg, 产率: 30%)。

MS (ESI): Calcd. for $C_{16}H_{12}Cl_2N_2O_4$ 366; Found 367 $[M+H]^+$.

¹H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.83 (s, 1H), 8.24–8.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.97–7.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.53–4.48 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.48–1.44 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

实施例 2 化合物 04015 的制备



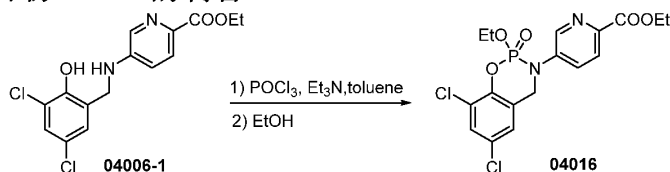
步骤一、化合物 04015

在 25°C 下, 往化合物 04006-1 (0.2 g, 0.58 mmol) 的乙酸乙酯 (10 mL) 溶液中加入 TCDI (硫羰基二咪唑) (118 mg, 0.6 mmol), 搅拌 16 小时。反应液用水洗涤, 乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用制备板纯化得到化合物 04015 (22 mg, 产率: 10%)。

MS (ESI): Calcd. for $C_{16}H_{12}Cl_2N_2O_3S$ 382; Found 383 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.83 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.52 (q, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.47 (t, $J = 6.0$ Hz, 3H).

实施例 3 化合物 04016 的制备



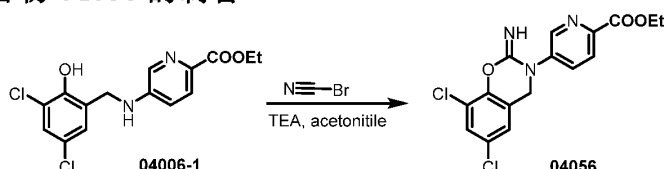
步骤一、化合物 04016

在 25°C, 往化合物 04006-1 (200 mg, 0.59 mmol) 和三乙胺 (178 mg, 1.76 mmol) 的甲苯 (10 mL) 溶液中加入三氯氧磷 (0.55 mL), 反应体系在氮气保护下加热至 70°C 反应 16 小时。减压浓缩, 残余物加入乙醇 (20 mL), 搅拌半个小时。减压浓缩, 残余物用制备色谱纯化得到 04016 (49.7 mg, 收率: 19.6%)。

MS (ESI): Calcd. for $C_{17}H_{17}Cl_2N_2O_5P$ 430; Found 431 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.70 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.13 - 8.10 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.87 - 7.80 (dd, d, $J = 8.8$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.88 - 4.70 (m, 2H), 4.47 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.35 - 4.24 (m, 2H), 1.47 - 1.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.38 - 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

实施例 4 化合物 04056 的制备



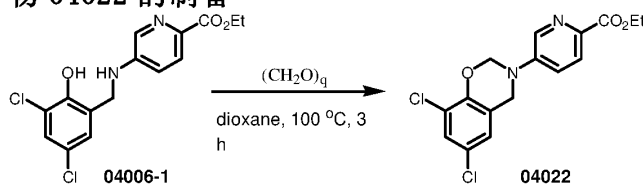
步骤一、化合物 04056

将化合物 04006-1 (200 mg, 0.59 mmol) 溶于乙腈 (5 mL) 中, 然后加入三乙胺 (178 mg, 1.77 mmol), 滴加溴化氰 (79 mg, 0.76 mmol) 的乙腈 (5 mL) 溶液, 在 25°C 搅拌 1 小时。反应液用水 (20 mL) 稀释后用乙酸乙酯 (3 x 50 mL) 萃取。有机相合并后用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残余物用中性氧化铝柱层析 (展开剂: 二氯甲烷/甲醇=100:1~100:8) 纯化后得到化合物 04056 (40.3 mg, 收率 19%) 为黄色固体。

LCMS: $[M+H]^+ = 366.0$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.05 (s, 1H), 7.79 - 7.63 (m, 2H), 7.34 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 3.9$ Hz, 2H), 4.23 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.27 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H).

实施例 5 化合物 04022 的制备



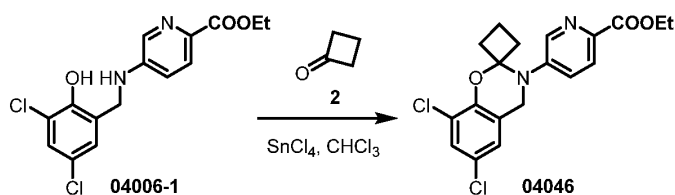
步骤一、化合物 04022

将化合物 04006-1 (300 mg, 0.88 mmol) 及多聚甲醛 (CAS: 30525-89-4) (79 mg, 2.64 mmol) 溶于 1, 4 二氧六环 (10 mL), 升温至 110 °C 搅拌 16 小时。将反应液浓缩后用硅胶柱层析 (展开剂: 二氯甲烷) 纯化得到化合物 04022 (白色固体, 154 mg, 收率 50%)。

LCMS: $[M+H]^+ = 353.1$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.56 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.45 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.42 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

实施例 6 化合物 04046 的制备



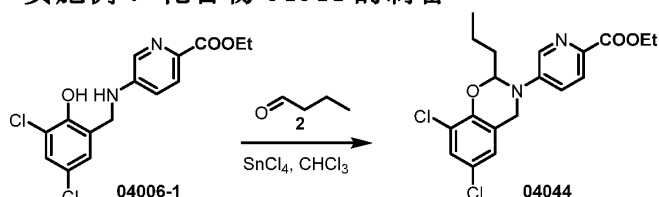
步骤一、化合物 04046

将化合物 04006-1 (50 mg, 0.15 mmol) 溶于氯仿 (5 mL), 加入环丁酮 2 (0.1 mL) 以及两滴四氯化锡 (二氯甲烷 2M 溶液), 反应液升温至 90 °C 搅拌 16 小时。冷却至 25 °C 后将反应液浓缩并用中性氧化铝柱层析 (展开剂: 二氯甲烷) 纯化得到化合物 04046 (黄色固体, 6.0 mg, 收率 10.4%)。

LCMS: $[M+H]^+ = 393.1$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.40 - 4.33 (m, 2H), 2.51 - 2.38 (m, 4H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 1.86 - 1.77 (m, 1H), 1.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

实施例 7 化合物 04044 的制备



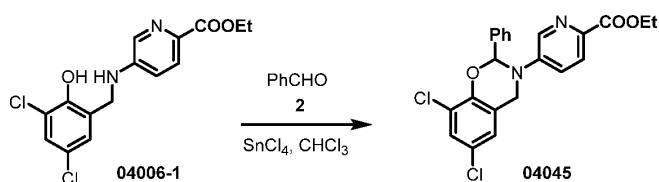
步骤一、化合物 04044

将化合物 04006-1 (50 mg, 0.15 mmol)、化合物 2 (0.1 mL) 以及 SnCl_4 (2 滴, 2M 二氯甲烷溶液) 溶于三氯甲烷 (8 mL), 升温至 90 °C 搅拌 16 小时。冷却至 25 °C 后将以上溶液浓缩, 残余物用制备色谱进行纯化得到化合物 04044 (淡黄色固体 2.0 mg, 收率 3.4%)。

LCMS: $[M+H]^+ = 395.0$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.89 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.79 - 4.72 (m, 1H), 4.45 - 4.39 (m, 4H), 1.69 - 1.62 (m, 2H), 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.32 - 1.25 (m, 2H), 1.01 - 0.88 (m, 3H).

实施例 8 化合物 04045 的制备



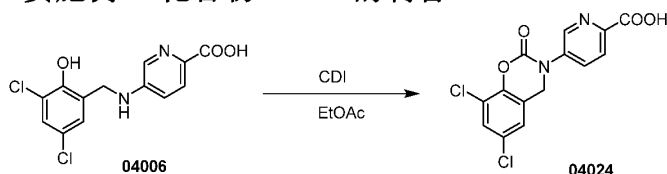
步骤一、化合物 04045

将化合物 04006-1 (50 mg, 0.15 mmol)、化合物 2 (0.1 mL) 以及 SnCl_4 (2 滴, 2M 二氯甲烷溶液) 溶于三氯甲烷 (8mL), 升温至 90°C 搅拌 16 小时。冷却至 25°C 后将以上溶液浓缩, 残留物用制备色谱进行纯化得到化合物 04045 (12.3mg, 收率 20%)。

LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 429.0$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.64 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 5H), 7.27 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.48 - 4.40 (m, 4H), 1.43 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

实施例 9 化合物 04024 的制备



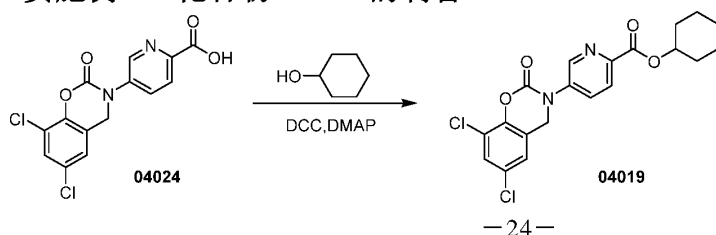
步骤一、化合物 04024

在 25°C , 向化合物 04006 (2 g, 6.4 mmol) 的二甲基亚砜 (15 mL) 溶液中加入 CDI (2.1g, 12.8 mmol), 搅拌 0.5 小时。将反应液缓慢倒入 10 mL 冰水中, 出现大量白色絮状固体, 搅拌 0.5 小时, 过滤, 滤饼减压干燥, 得到化合物 04024 (1.5g, 产率: 69%)。

MS (ESI): Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$ 338; Found 339 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.84 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 2.06 (s, 2H).

实施例 10 化合物 04019 的制备



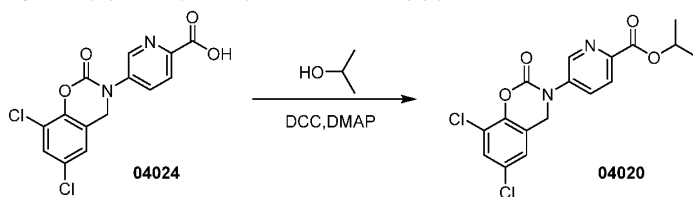
步骤一、化合物 04019

在 25°C, 往化合物 04024 (0.2 g, 0.59 mmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中依次加入 DCC (243 mg, 1.18 mmol), 环己醇 (295 mg, 2.95 mmol) 和 DMAP (144 mg, 1.18 mmol), 搅拌 18 小时。LCMS 检测原料反应完全, 将反应液过滤, 滤液浓缩, 残余物用硅胶柱分离纯化 (洗脱剂为石油醚: 乙酸乙酯=10: 1 至 2: 1) 得到化合物 04019 (33.12 mg, 产率: 13%)。

MS (ESI): Calcd. for $C_{20}H_{18}Cl_2N_2O_4$ 420; Found 421 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.86 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 5.00 - 4.96 (m, 1H), 1.98 - 1.87 (m, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 2H), 1.70 - 1.50 (m, 2H), 1.50 - 1.20 (m, 4H).

实施例 11 化合物 04020 的制备



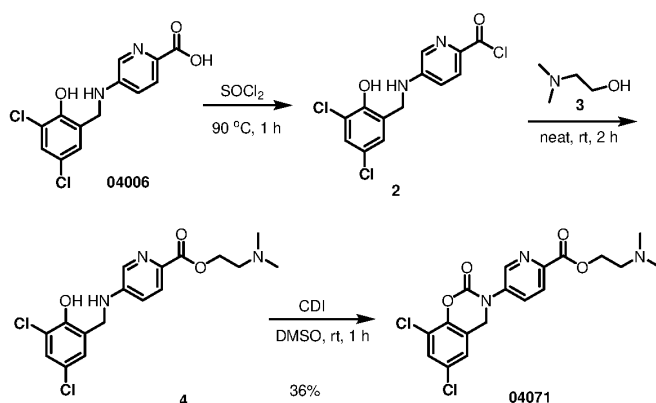
步骤一、化合物 04020

往化合物 04024 (0.3 g, 0.89 mmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中依次加入 DCC (550 mg, 2.67 mmol), 异丙醇 (162 mg, 2.67 mmol) 和 DMAP (218 mg, 1.78 mmol), 在 25°C 搅拌 18 小时。LCMS 检测原料反应完全, 将反应液过滤, 滤液减压浓缩, 残余物通过硅胶柱纯化 (洗脱剂为石油醚/乙酸乙酯= 2/1) 得到化合物 04020 (23.71 mg, 产率: 8%)。

MS (ESI): Calcd. for $C_{17}H_{14}Cl_2N_2O_4$ 380; Found 381 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.89 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.36 - 5.29 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 1.44 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H).

实施例 12 化合物 04071 的制备



步骤一、化合物 2

在 0°C 将化合物 04006 (4.0 g, 12.8 mmol) 慢慢加入到氯化亚砷 (80 mL) 中, 反应液升温到 90°C 搅拌 1 小时, 反应体系变成棕红色溶液。减压浓缩除去多余的氯化亚砷后得到棕灰色固体。在 0°C 将该棕灰色固体慢慢加入到化合物 3 (20 mL) 中, 然后升温到 25°C 并搅拌 2 小时。减压浓缩后, 残留物用硅胶柱层析 (展开剂为二氯甲烷/甲醇=10:1) 分离纯化得到油状物。将该油状物加入水 (100 mL) 中, 冷冻干燥后得到化合物 4 (2.0 g, 收率 40%)。

LCMS: $[M+H]^+ = 384.1; 386.1$.

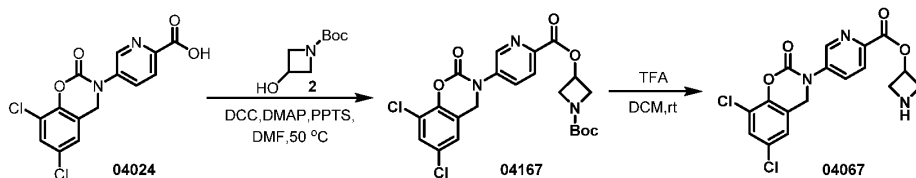
步骤二、化合物 04071

将化合物 4 (800 mg, 1.04 mmol) 溶于二甲基亚砷 (15 mL), 缓慢加入 CDI (675 mg, 4.16 mmol), 在 25°C 搅拌 1 小时, 反应液减压浓缩, 残留物用制备型液相色谱纯化得到化合物 04071 (308.5 mg, 收率 36%)。

LCMS: $[M+H]^+ = 410.0, 412.0$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.87 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.10–8.07 (m, 1H), 7.73 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.41 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.63 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.22 (s, 6H).

实施例 13 化合物 04167 和化合物 04067 的制备



步骤一、化合物 04167

将化合物 04024 (1.1 g, 3.243 mmol) 溶于二甲基甲酰胺 (50 mL) 中, 然后

依次加入化合物 **2** (2.79 g, 16.107mmol), DMAP (1.19 g, 9.731mmol), PPTS (2.44 g, 9.731 mmol) 和 DCC (1.0 g, 4.865 mmol)。反应体系加热至 50°C 搅拌 4 小时。冷却至 25°C, 用乙酸乙酯 (100 mL) 稀释后搅拌 0.5 小时。过滤, 滤液用水洗, 饱和氯化钠溶液洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 纯化后得到化合物 04167 (1.07 g, 产率 66%) 为白色固体。

LCMS: $[M+H]^+ = 494.1$.

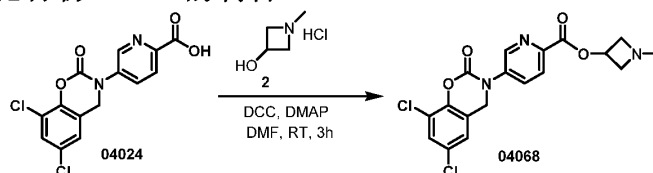
步骤二、化合物 04067

将化合物 04167 (1 g, 2.023 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 然后加入三氟乙酸 (5 mL), 反应液在 25°C 搅拌 1 小时。减压浓缩, 残留物用 pre-HPLC (0.1% 甲酸/乙腈/水) 纯化。得到化合物 04067 (583mg, 收率 67%)。

LCMS: $[M+H]^+ = 394.0$

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.88 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 8.28 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 8.15–8.13 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.57–5.53 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.06–4.01 (m, 2H), 3.91–3.87 (m, 2H).

实施例 14 化合物 04068 的制备



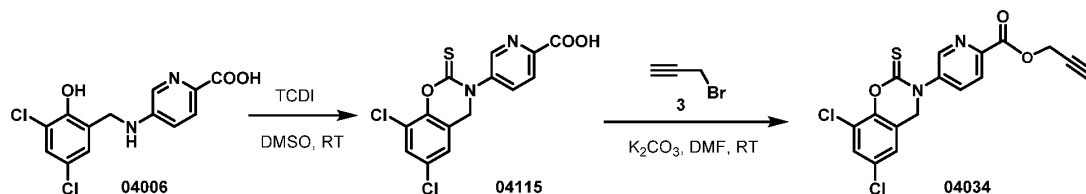
步骤一、化合物 04068

将化合物 04024 (3 g, 8.9 mmol) 溶于二甲基甲酰胺 (20 mL) 中, 然后加入 DCC (2.7 g, 13.3 mmol), DMAP (110 mg, 0.9 mmol) 和化合物 2 (1.6 g, 13.3 mmol), 25°C 搅拌 3 小时。反应液中加入乙酸乙酯 (100 mL) 后有固体析出。过滤, 滤液用水洗涤。将有机相分离并减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=100:1 到 100:5) 纯化得到化合物 04068 (500 mg, 产率 14%) 为黄色固体。

LCMS: $[M+H]^+ = 408.1$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.87 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.19 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 8.11 (dd, $J = 8.4, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 5.20–5.14 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.71–3.68 (m, 2H), 3.14–3.11 (m, 2H), 2.30 (s, 3H).

实施例 15 化合物 04115 和化合物 04034 的制备



步骤一、化合物 04115

将化合物 04006 (1.2g, 3.8mmol) 溶于二甲基亚砜 (10mL), 加入 TCDI (1.37g, 7.7mmol), 溶液于氮气保护下在 25°C 搅拌 2 小时。用 10 毫升水稀释反应液并用稀盐酸调节溶液 PH 值小于 7, 用乙酸乙酯 (3x50mL) 萃取, 以无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析 (展开剂为 DCM/MeOH=100/1) 纯化得到化合物 04115 (黄色固体, 1.2g, 收率 89%)。

LCMS: $[M+H]^+ = 351.0$.

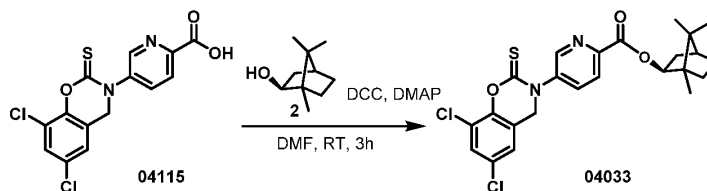
步骤二、化合物 04034

将化合物 04115 (120mg, 0.34mmol)、化合物 3 (60mg, 0.51mmol) 和碳酸钾 (94mg, 0.68mmol) 溶于二甲基甲酰胺 (2mL), 反应液于 25°C 搅拌 1 小时, 用水 (10mL) 稀释并用乙酸乙酯 (3 x 50mL) 萃取, 所得有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析 (展开剂为石油醚/乙酸乙酯=2/1) 纯化, 得到化合物 04034 (白色固体, 55.7mg, 收率 42%)。

LCMS: $[M+H]^+ = 393.1$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.90 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.24–8.18 (m, 2H), 7.78 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.02–5.01 (m, 4H), 3.67 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H).

实施例 16 化合物 04033 的制备



步骤一、化合物 04033

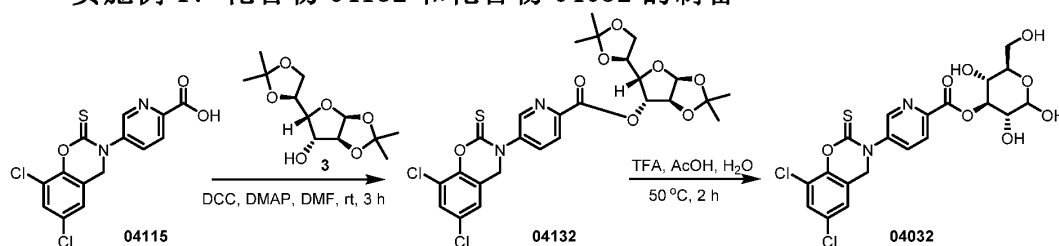
将化合物 04115 (150mg, 0.42mmol)、化合物 2 (85mg, 0.55mmol)、DCC (112mg, 0.55mmol) 和 DMAP (15mg, 0.04mmol) 溶于二甲基甲酰胺 (2mL), 25°C 搅拌 3 小时。反应液用水 (30mL) 稀释后用乙酸乙酯 (3x50mL) 萃取, 有机相用

无水硫酸钠干燥，减压浓缩后的残留物用硅胶柱层析（展开剂为石油醚/乙酸乙酯=2/1）纯化得到化合物 04033（白色固体，32.8 mg，收率 16%）。

LCMS: $[M+H]^+ = 491.1$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.89 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.20–8.16 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.10 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 2.42–2.39 (m, 1H), 2.15–2.06 (m, 1H), 1.81–1.71 (m, 2H), 1.42–1.27 (m, 2H), 1.15–1.10 (m, 1H), 0.98–0.85 (m, 9H).

实施例 17 化合物 04132 和化合物 04032 的制备



步骤一、化合物 04132

将化合物 04115 (1.06 g, 3.00 mmol)、化合物 3 (1.01 g, 3.90 mmol)、DCC (803 mg, 3.90 mmol) 和 DMAP (36.6 mg, 0.30 mmol) 溶于二甲基甲酰胺 (10 mL)，在 25°C 搅拌 3 小时。反应液用水 (100 mL) 稀释后用乙酸乙酯 (3 x 100 mL) 萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，残留物用硅胶柱层析（展开剂为石油醚/乙酸乙酯=5/1）纯化，得到化合物 04132（黄色固体，750 mg，收率 42%）。

LCMS: $[M+H]^+ = 597.1$.

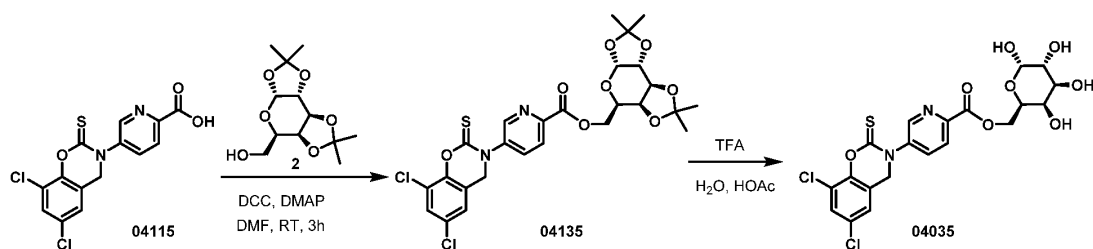
步骤二、化合物 04032

将化合物 04132 (298 mg, 0.50 mmol) 溶于水 (3 mL)，加入三氟乙酸 (3 mL) 和乙酸 (3 mL)，反应升温至 50°C 搅拌 2 小时。将反应液减压浓缩，残留物用制备型 HPLC 纯化后得到化合物 04032（白色固体，38.1 mg，收率 15%）。

LCMS: $[M+H]^+ = 517.1$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.88 (s, 1H), 8.25–8.16 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.99–6.37 (m, 1H), 5.36–4.96 (m, 5H), 4.94–4.40 (m, 2H), 3.80–3.58 (m, 1H), 3.59–3.40 (m, 2H), 3.23–3.19 (m, 2H).

实施例 18 化合物 04135 和化合物 04035 的制备



步骤一、化合物 04135

将化合物 04115 (400 mg, 1.1 mmol)、化合物 2 (381 mg, 1.4 mmol)、DCC (288 mg, 1.4 mmol) 和 DMAP (12 mg, 0.1 mmol) 溶于二甲基甲酰胺 (3mL), 在 25℃ 搅拌 3 小时。反应液用水 (30mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (3 x 50mL) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 检验浓缩, 残留物用硅胶柱层析 (展开剂为石油醚/乙酸乙酯=2/1) 纯化, 得到化合物 04135 (白色固体, 150mg, 收率 23%)。

LCMS: $[M+H]^+ = 597.1$.

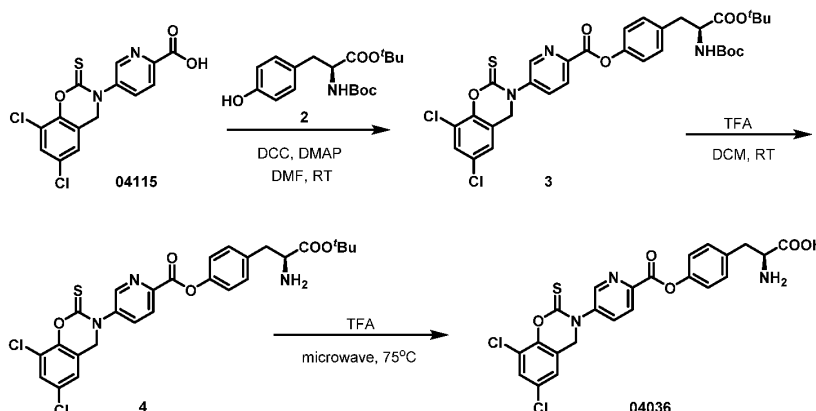
步骤二、化合物 04035

将化合物 04135 (150 mg, 0.25 mmol) 溶于水, 加入三氟乙酸 (2mL) 和乙酸 (4mL), 反应液在 50 °C 搅拌 2 小时。减压浓缩, 残留物用制备型 HPLC 纯化后得到化合物 04035 (白色固体, 91.1mg, 收率 70%)。

LCMS: $[M+H]^+ = 517.1$, $[M+H+2]^+ = 519.1$

¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.81 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.98 (s, 3H), 4.62 - 4.47 (m, 5H), 3.94 (dd, $J = 18.6, 7.5$ Hz, 2H), 3.83 - 3.74 (m, 1H), 3.50 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H).

实施例 19 化合物 04036 的制备



步骤一、化合物 3

将化合物 04115 (900 mg, 2.5 mmol)、化合物 2 (1.03 g, 3.1 mmol)、DCC (670 mg, 3.25 mmol) 和 DMAP (30 mg, 0.25 mmol) 溶于二甲基甲酰胺 (10mL), 25°C 搅拌 3 小时。反应液用水 (30mL) 稀释后用乙酸乙酯 (3 x 50mL) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析 (展开剂为石油醚/乙酸乙酯=2/1) 纯化, 得到化合物 3 (白色固体, 300mg, 收率 18%)。

步骤二、化合物 4

将化合物 3 (150 mg, 0.22 mmol) 溶于二氯甲烷 (10mL), 加入三氟乙酸 (5mL), 25°C 搅拌 18 小时。将反应液减压浓缩, 残留物用制备型 HPLC 纯化得到化合物 4 (白色固体, 80mg, 收率 63%)。

LCMS: $[M+H]^+ = 574.1$.

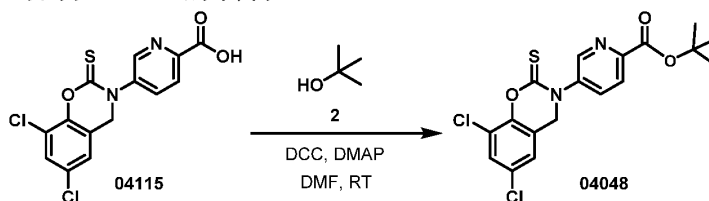
步骤三、化合物 04036

将化合物 4 (80 mg, 0.14 mmol) 溶于三氟乙酸 (2mL), 反应液用微波加热至 75° 反应 10 分钟。反应液减压浓缩, 残留物用制备型 HPLC 纯化得到化合物 04036 (白色固体, 20.1mg, 收率 27%)。

LCMS: $[M+H]^+ = 518.1$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.94 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.45 - 8.07 (m, 1H), 7.76 (d, $J = 2.4$ Hz, 0H), 7.39 (dd, $J = 33.6, 5.4$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.41 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 3.14 (s, 1H), 2.88 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H).

实施例 20 化合物 04048 的制备



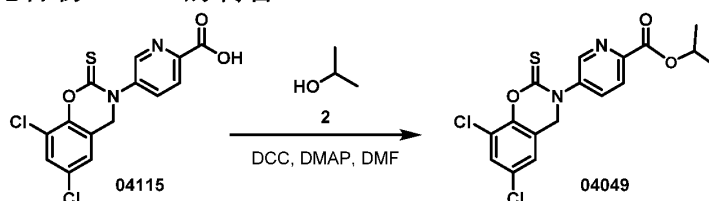
步骤一、化合物 04048

将化合物 04115 (1 g, 2.8 mmol)、叔丁醇 (980 mg, 14.1 mmol)、DCC (640 mg, 3.1 mmol) 和 DMAP (68 mg, 0.56 mmol) 溶于二甲基甲酰胺 (15mL), 25°C 搅拌 3 小时。反应液用水 (60mL) 稀释后用乙酸乙酯 (3x100mL) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析 (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯=2/1) 纯化得到化合物 04048 (白色固体, 28.5mg, 收率 2.5%)。

LCMS: $[M+H]^+ = 411.1$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.85 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.79 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 1.58 (s, 9H).

实施例 21 化合物 04049 的制备



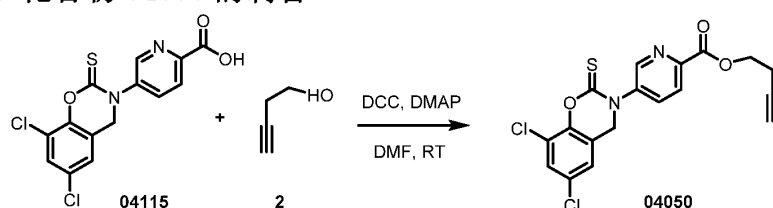
步骤一、化合物 04049

将化合物 04115 (350 mg, 1 mmol)、异丙醇 (300 mg, 5 mmol)、DCC (250 mg, 1.2 mmol) 和 DMAP (12 mg, 0.1 mmol) 溶于二甲基甲酰胺 (3mL), 25°C 搅拌 3 小时。反应液用水 (30mL) 稀释后用乙酸乙酯 (3x50mL) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析 (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯=2/1) 纯化得到化合物 04049 (白色固体, 10.7mg, 收率 2.7%)。

LCMS: $[M+H]^+ = 397.1$, $[M+H+2]^+ = 399.1$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.87 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.18 (dt, $J = 8.4$, 5.3 Hz, 2H), 7.78 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.25 - 5.15 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 1.36 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H).

实施例 22 化合物 04050 的制备



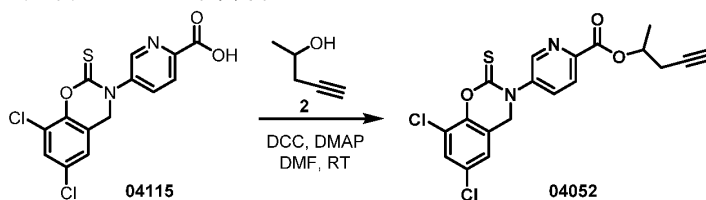
步骤一、化合物 04050

将化合物 04115 (350 mg, 1.0 mmol)、化合物 2 (170 mg, 2.0 mmol)、DCC (247 mg, 1.2 mmol) 和 DMAP (12 mg, 0.1 mmol) 溶于二甲基甲酰胺 (3mL), 25°C 搅拌 3 小时。反应液用水 (30mL) 稀释后用乙酸乙酯 (3x50mL) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析 (展开剂: 二氯甲烷/四氢呋喃=100/1) 纯化得到化合物 04050 (白色固体, 72mg, 收率 18%)

LCMS: $[M+H]^+ = 407.0$, $[M+H+2]^+ = 409.0$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.89 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.23–8.14 (m, 2H), 7.78 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.41 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.91 (s, 1H), 2.68–2.66 (m, 2H).

实施例 23 化合物 04052 的制备



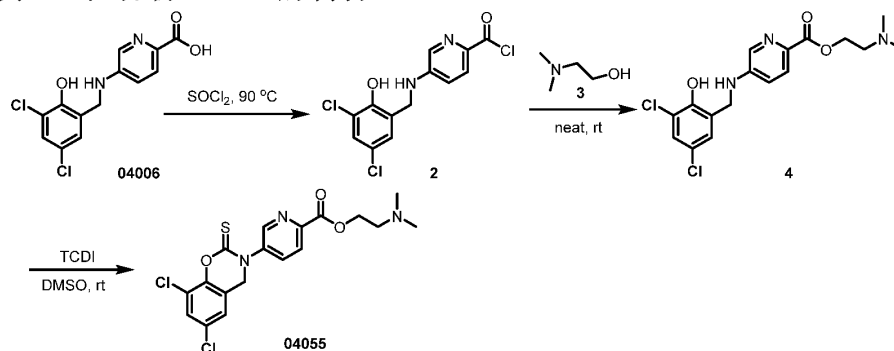
步骤一、化合物 04052

将化合物 04115 (200 mg, 0.56 mmol)、化合物 2 (57 mg, 0.67 mmol)、DCC (138 mg, 0.67 mmol) 和 DMAP (7 mg, 0.067 mmol) 溶于二甲基甲酰胺 (3mL), 25°C 搅拌 3 小时。反应液用水 (20mL) 稀释后用乙酸乙酯 (3x30mL) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析 (展开剂: 二氯甲烷/四氢呋喃=100/1) 纯化得到化合物 04052 (白色固体, 49mg, 收率 21%)

LCMS: $[M+H]^+ = 421.0$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.88 (s, 1H), 8.22–8.16 (m, 2H), 7.78 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.21–5.17 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 2.95 (s, 1H), 2.65–2.63 (m, 2H), 1.40 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H).

实施例 24 化合物 04055 的制备



步骤一、化合物 4

将化合物 04006 (1.5g, 4.8mmol) 溶于氯化亚砷 (15mL), 在 90°C 搅拌 2 小时后将氯化亚砷在抽真空的条件下蒸发除去得到黑色的化合物 2 (粗产物)。

在 0°C 将以上化合物 2 加入化合物 3 (10mL)，反应液在 25°C 搅拌 3 小时。减压浓缩，残留物用硅胶柱层析（展开剂：二氯甲烷/甲醇=10/1）纯化后得到化合物 4（棕色固体，2.1g，收率 100%）。

LCMS: $[M+H]^+ = 384.2$.

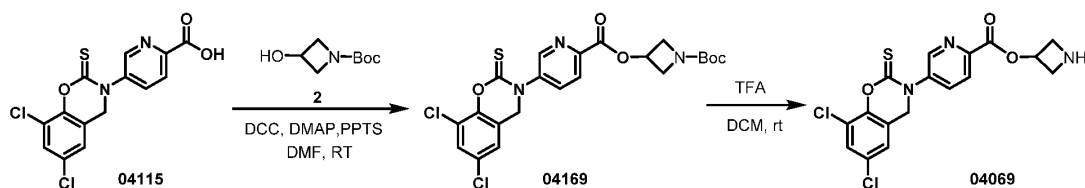
步骤二、化合物 04055

将化合物 4 (700mg, 1.82mmol) 溶于二甲基亚砜 (20mL)，加入 TCDI (649mg, 3.64mmol)，在氮气保护的条件下在 25°C 搅拌 3 小时。反应液用乙酸乙酯 (200mL) 稀释后用饱和氯化钠溶液 (3x50mL) 洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，残留物用制备型液相色谱纯化得到化合物 04055 (67.1mg，产率 8.6%)。

LCMS: $[M+H]^+ = 426.0$, $[M+H+2]^+ = 428.0$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.88 (s, 1H), 8.27-8.07 (m, 2H), 7.78 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.42 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.66 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.24 (s, 6H).

实施例 25 化合物 04169 及化合物 04069 的制备



步骤一、化合物 04169

将化合物 04115 (2.09 g, 5.9 mmol) 溶于二甲基甲酰胺 (100 mL) 中，然后加入 DCC (1.8 g, 8.9 mmol)、DMAP (2.16 g, 17.7 mmol)、PPTS (4.4 g, 17.7 mmol) 和化合物 2 (5.0 g, 29.4 mmol)，反应液在 50°C 搅拌 4 小时。反应液中加入乙酸乙酯 (100 mL) 后有固体析出，过滤，滤液用水洗涤。分离出的有机相减压浓缩，残留物用硅胶柱层析（石油醚/乙酸乙酯=100/1）纯化得到化合物 04169（黄色固体，1.6 g，收率 53%）。

LCMS: $[M+H]^+ = 510.0$.

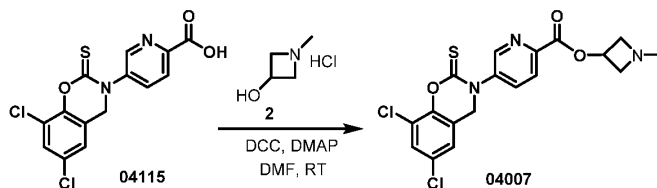
步骤二、化合物 04069

将化合物 04169 (1.0 mg, 1.96 mmol) 溶于二氯甲烷 (6 mL) 中，然后加入三氟乙酸 (3 mL)，在 25°C 反应 1 小时。减压浓缩，残留物用制备型液相色谱纯化得到化合物 04069（黄色固体，420.6 mg，收率 48%）。

LCMS: $[M+H]^+ = 410.0$

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.89 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.63–5.60 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.57–4.52 (m, 2H), 4.37–4.32 (m, 2H).

实施例 26 化合物 04007 的制备



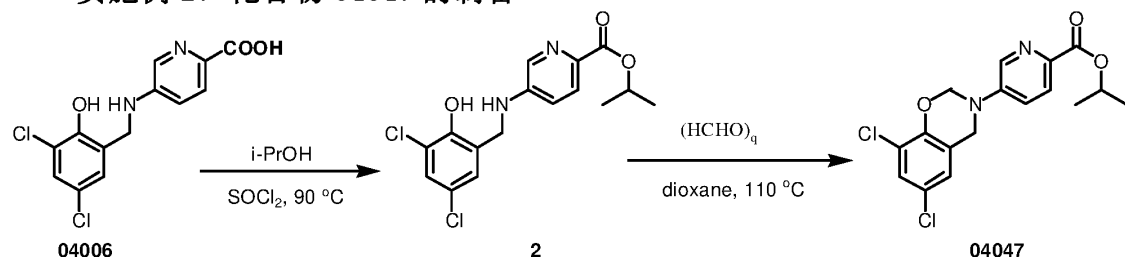
步骤一、化合物 04007

将化合物 04115 (2 g, 5.6 mmol) 溶于二甲基甲酰胺 (20 mL) 中, 然后加入 DCC (1.7 g, 8.5 mmol)、DMAP (68 mg, 0.56 mmol) 和化合物 2 (1.0 g, 8.5 mmol), 在 25°C 搅拌 3 小时。反应液中加入乙酸乙酯 (100 mL) 后有固体析出, 过滤, 滤液用水洗涤。有机相减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=100/1) 纯化得到化合物 04007 (500 mg, 收率 21%) 为黄色固体。

LCMS: $[M+H]^+ = 424.0$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.89 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.25–8.19 (m, 2H), 7.78 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.21–5.15 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.72–3.68 (m, 2H), 3.15–3.12 (m, 2H), 2.30 (s, 3H).

实施例 27 化合物 04047 的制备



步骤一、化合物 2

将化合物 04006 (200 mg, 0.64 mmol) 溶于氯化亚砷 (3 mL), 加热至 90 °C 搅拌 1 小时, 冷却至 0 °C, 将异丙醇 (10 mL) 加入反应液, 升温至 25 °C 搅拌 30 分钟。将反应液减压蒸干后加入二氯甲烷 (50 mL), 所得溶液依次用碳酸氢钠饱和溶液 (3 x 50 mL)、水 (2 x 50 mL) 和饱和氯化钠溶液 (2 x 50 mL) 洗涤, 有

机相用无水硫酸钠干后减压浓缩，残留物用硅胶层析柱（展开剂：二氯甲烷/甲醇=10/1）纯化得到化合物 2（棕色固体，260mg，收率 100%）。

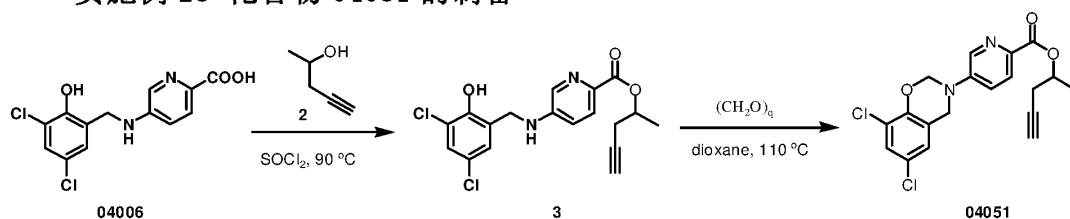
LCMS: $[M+H]^+ = 355.1$.

步骤二、化合物 04047 将化合物 2（100mg，0.28mmol）溶于 1, 4-二氧六环（3mL），加入多聚甲醛（CAS: 30525-89-4，25mg，0.845mmol），反应液加热至 110°C 搅拌 16 小时。减压浓缩，残留物用制备型液相色谱纯化后得到化合物 04047（黄色固体，51.1mg，收率 50%）。

LCMS: $[M+H]^+ = 367.1$

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.34 - 5.28 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 1.40 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H).

实施例 28 化合物 04051 的制备



步骤一、化合物 3

将化合物 04006（1.5g，4.8mmol）溶于氯化亚砷（15mL），加热至 90 °C 搅拌 2 小时。将反应液减压浓缩后加入化合物 2（3mL），所得溶液在 25°C 搅拌 5 小时。减压浓缩，残留物用制备型液相色谱纯化，得到化合物 3（黄色固体，590mg，收率 32%）。

LCMS: $[M+H]^+ = 379.1$

步骤二、化合物 04051

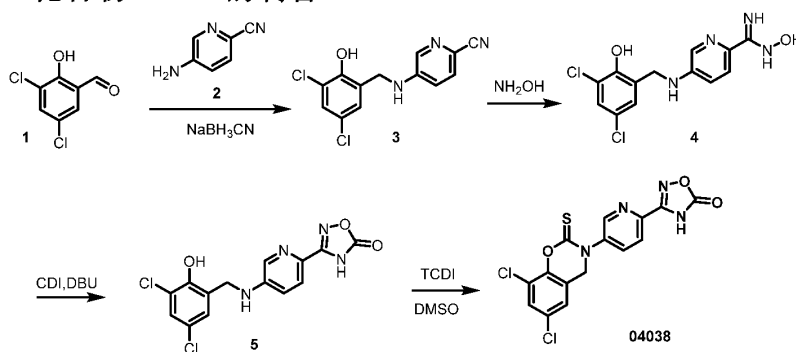
将化合物 3（110 mg，0.29 mmol）溶于 1, 4-二氧六环（3mL），加入多聚甲醛（CAS: 30525-89-4）（79 mg，0.87 mmol），在氮气保护下将反应液加热至 110°C 搅拌 3 小时。减压浓缩，残留物用硅胶柱层析（展开剂：石油醚/乙酸乙酯=1/1）纯化后得到化合物 04051（粉色固体，27.3mg，收率 24%）。

LCMS: $[M+H]^+ = 391.0$

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 8.8$ Hz,

1H), 7.44 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.33-5.27 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 2.69 - 2.55 (m, 2H), 2.02 (s, 1H), 1.49 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H).

实施例 29 化合物 04038 的制备



步骤一、化合物 3

往化合物 2 (0.60 g, 5.1 mmol) 和化合物 1 (1.0 g, 5.2 mmol) 的甲醇 (10 mL) 溶液中加入冰醋酸 (1 mL), 在 25°C 搅拌 2 小时, 然后加入氰基硼氢化钠 (1.0 g, 15.7 mmol), 继续搅拌 1 小时。减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化得到白色化合物 3 (600 mg, 收率: 39.5%)。

MS (ESI): Calcd. for $C_{13}H_9Cl_2N_3O$ 293; Found 294 $[M+H]^+$.

步骤二、化合物 4

往化合物 3 (0.20 g, 0.68 mmol) 的乙醇 (6 mL) 和水 (3 mL) 的混合溶液中加入盐酸羟胺 (47 mg, 1.4 mmol) 和碳酸氢钠 (114 mg, 1.4 mmol), 将反应体系加热到 80°C 并搅拌 2 小时。冷却到 25°C, 减压浓缩, 加入水 (10 mL), 25°C 搅拌 30 分钟。用二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到白色化合物 4 (166 mg, 收率: 74.9%)。

MS (ESI): Calcd. for $C_{13}H_{12}Cl_2N_4O_2$ 326; Found 327 $[M+H]^+$.

步骤三、化合物 5

往化合物 4 (0.13 g, 0.40 mmol) 的二甲基亚砜 (6 mL) 溶液中加入 CDI (129 mg, 0.80 mmol) 和 DBU (122 mg, 0.80 mmol)。反应体系在 25°C 搅拌 60 分钟, 加水 (50 mL) 稀释, 用 1N HCl 调节 PH = 3, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用制备色谱纯化得到白色化合物 5 (52 mg, 收率: 36.9%)。

MS (ESI): Calcd. for $C_{14}H_{10}Cl_2N_4O_3$ 352; Found 353 $[M+H]^+$.

HNMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.70 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.12-8.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.73-7.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46-7.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.24-7.16 (m, 2H), 7.06-7.01 (dd, J = 2.0 Hz, 8.8 Hz, 1H), 4.42-4.34 (d, J = 5.6 Hz, 2H).

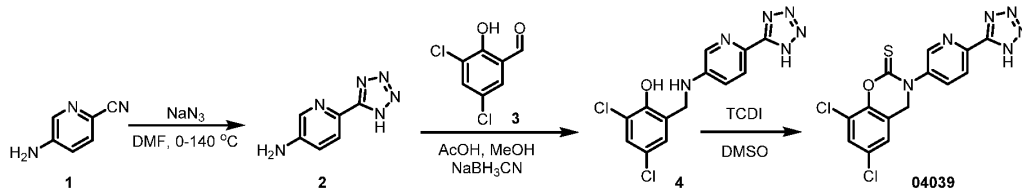
步骤四、化合物 04038

将化合物 5 (584 mg, 1.66 mmol) 溶于二甲基亚砜 (5 mL), 缓慢加入 TCDI (295 mg, 1.66 mmol)。反应体系在 25°C 搅拌 1 小时, 用乙酸乙酯萃取, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压浓缩, 残留物用制备型液相色谱纯化得化合物 04038 (白色固体, 299.3 mg, 收率 45.8%)。

LCMS: $[M+H]^+ = 394.97$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13.03 (s, 1H), 8.92 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.13-8.22 (m, 2H), 7.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H).

实施例 30 化合物 04039 的制备



步骤一、化合物 2

在冰浴条件下, 往化合物 1 (1.0 g, 8.4 mmol) 的二甲基甲酰胺 (15 mL) 溶液中分批加入叠氮化钠 (4.4 g, 67.7 mmol), 反应体系加热到 140°C 反应 40 小时。冷却到 25°C, 过滤, 滤液用饱和碳酸氢钠水溶液调节 PH 值到 6 左右, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到黄色固体化合物 2 (0.30 g, 收率: 22.0%)。

MS (ESI): Calcd. for $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_6$ 162; Found 163 $[M+H]^+$.

步骤二、化合物 4

往化合物 2 (100 mg, 0.62 mmol) 和化合物 3 (120 mg, 0.63 mmol) 的甲醇 (10 mL) 溶液中加入冰醋酸 (4 滴), 氮气保护下在 25°C 搅拌 2 小时, 加入氰基硼氢化钠 (101 mg, 1.57 mmol), 继续搅拌 1 小时, 减压浓缩, 残留物用制备色谱纯化得到白色化合物 4 (27.66 mg, 收率: 13.3%)。

MS (ESI): Calcd. for $C_{13}H_{10}Cl_2N_6O$ 336; Found 337 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.12 (s, 1H), 7.94–7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28–7.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.19–7.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.09–7.04 (dd, J = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H).

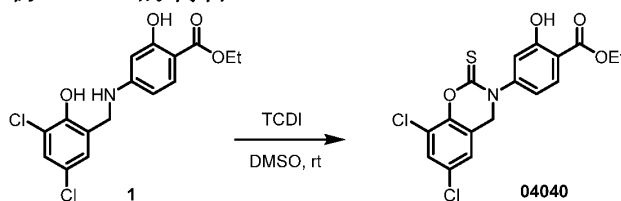
步骤三、化合物 04039

将化合物 4 (168mg, 0.5mmol) 溶于二甲基亚砜 (2mL), 加入 TCDI (178mg, 1.0mmol), 反应液在 25°C 搅拌 1 小时。减压浓缩, 残留物用制备型液相色谱纯化得到化合物 04039 (白色固体, 1.2mg, 产率 0.6%)。

LCMS: $[M+H]^+ = 379.1$

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 9.87 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.94 (s, 2H).

实施例 31 化合物 04040 的制备



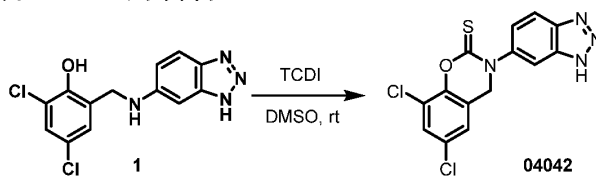
步骤一、化合物 04040

将化合物 1 (176mg, 0.5mmol) 溶于二甲基亚砜 (2mL), 加入 TCDI (106mg, 0.59mmol), 在 25°C 搅拌 3 小时。将反应液倒入水 (50mL) 中, 用乙酸乙酯 (3 x 10mL) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用制备型液相色谱纯化得到化合物 04040 (白色固体, 76.9mg, 收率 39.1%)。

LCMS: $[M+H]^+ = 398.0$

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.05 (br, 1H), 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.95 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.44 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 4.0 Hz, 3H).

实施例 32 化合物 04042 的制备



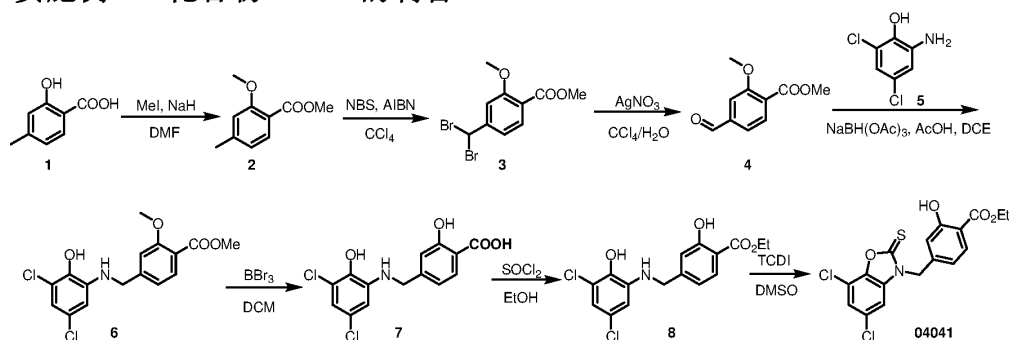
步骤一、化合物 04042

将化合物 1 (200 mg, 0.65 mmol) 溶于二甲基亚砜 (2mL), 加入 TCDI (139 mg, 0.78 mmol), 在 25°C 搅拌 1 小时。将反应液倒入水 (100mL) 中, 用乙酸乙酯 (3 x 50mL) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析 (展开剂: 乙酸乙酯/石油醚=3/1) 纯化得到化合物 04042 (白色固体, 24.5mg, 收率 12%)。

LCMS: $[M+H]^+ = 351.0$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.89 (s, 2H).

实施例 33 化合物 04041 的制备



步骤一、化合物 2

将化合物 1 (7.6g, 50mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (100mL), 加入碘甲烷 (21.3g, 150mmol)。反应体系冷却至 0°C 后分批缓慢的加入氢化钠 (60%, 6g, 150mmol), 搅拌 1 小时, 加入水 (20mL) 淬灭反应。将以上得到的溶液用乙酸乙酯 (3 x 200mL) 萃取, 有机相依次用水 (2 x 200mL)、饱和氯化钠溶液 (200mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后得到化合物 2 (黄色油状液体, 9.0g, 收率 99%)。

LCMS: $[M+H]^+ = 181.2$

步骤二、化合物 3

将化合物 2 (9.0g, 50mmol) 溶于四氯化碳 (100mL), 加入 NBS (26.7g, 150mmol) 以及 AIBN (1.64g, 10mmol)。反应体系加热至 80°C 搅拌 16 小时, 反应液直接用于下一步反应。

LCMS: $[M+H]^+ = 339.0$.

步骤三、化合物 4

向步骤二所得到的反应液中加入 $AgNO_3$ (25.5g, 150mmol) 和水 (10mL), 25°C 搅拌 1 小时。将反应液过滤, 滤液用水 (300mL) 稀释后用乙酸乙酯 (3 x 200mL) 萃取, 有机相依次用水 (2 x 200mL)、饱和氯化钠溶液 (200mL) 洗涤后用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析 (展开剂: 石油醚/二氯甲烷=1/100) 纯化, 得到化合物 4 (红色油状液体, 6.0g, 收率 62%)。

LCMS: $[M+H]^+ = 195.1$.

步骤四、化合物 6

将化合物 4 (5.82g, 30mmol) 溶于 DCE (100mL), 加入化合物 5 (5.31g, 30mmol)、 $NaBH(OAc)_3$ (15.9g, 75mmol) 和乙酸 (10mL), 在 25°C 搅拌 3 小时。将反应液过滤并浓缩得到化合物 6 (灰色固体, 5.5g, 收率 52%)。

LCMS: $[M+H]^+ = 356.1$.

步骤五、化合物 7

将化合物 6 (1.07g, 3.0mmol) 溶于二氯甲烷 (10mL), 加入 BBr_3 (3.76g, 15.0mmol), 反应溶液于 25°C 搅拌 2 小时。将反应液浓缩并用硅胶柱层析 (展开剂: 二氯甲烷/甲醇=4/1) 纯化得到化合物 7 (棕色固体, 500mg, 收率 51%)。

LCMS: $[M+H]^+ = 328.0$.

步骤六、化合物 8

将化合物 7 (164mg, 0.5mmol) 溶于乙醇 (3mL), 加入氯化亚砷 (590mg, 5.0mmol), 反应溶液在 70°C 搅拌 16 小时。减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析 (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯=5/1) 纯化得到化合物 8 (黄色固体, 70mg, 收率 40%)。

LCMS: $[M+H]^+ = 356.1$.

步骤 7、化合物 04041

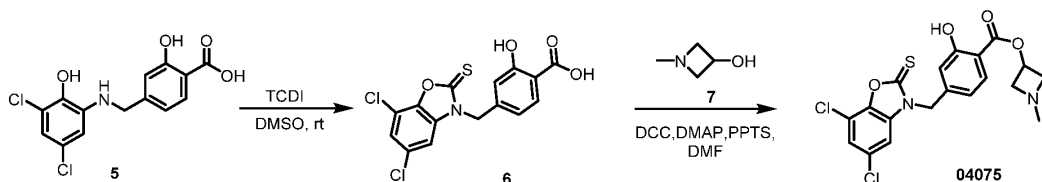
将化合物 8 (71.0mg, 0.2mmol) 溶于二甲基亚砷 (2mL), 加入 TCDI (71.2mg, 0.4mmol), 在 25°C 搅拌 1 小时。反应液用水 (50mL) 稀释之后用乙酸乙酯 (3 x 50mL) 萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液 (100mL) 洗涤、无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析 (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯=5/1) 纯化后得到化合物 04041 (类白色固体, 10.2mg, 收率 13%)。

LCMS: $[M-H]^+ = 397.9$.

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10.57 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H),

7.64 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.34 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

实施例 34 化合物 04075 的制备



步骤一、化合物 6

将化合物 5 (6 g, 18.4 mmol, 1.0 eq) 溶于二甲基亚砜 (60 mL) 中, 然后加入 TCDI (6.6 g, 36.8 mmol, 2.0 eq), 在 25°C 下搅拌 1 小时。将反应液用乙酸乙酯稀释, 依次用水和饱和氯化钠溶液洗涤。合并后的有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用柱层析 (二氯甲烷/甲醇=4/1) 纯化后得到化合物 6 (1.2 g, 17%), 为棕色固体。

LCMS: $[M-H]^- = 368.0$

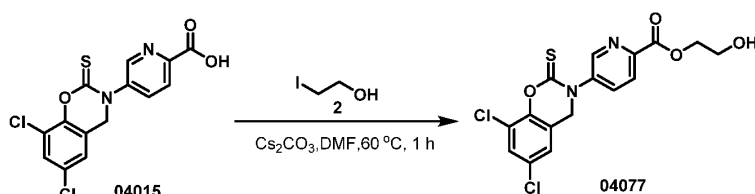
步骤二、化合物 04075

将化合物 6 (300 mg, 0.81 mmol, 1.0 eq) 溶于二甲基甲酰胺 (6 mL) 中, 然后加入化合物 7 (503 mg, 4.1 mmol, 5.0 eq), DCC (252 mg, 1.2 mmol, 1.5 eq), DMAP (300 mg, 2.4 mmol, 3.0 eq) 和 PPTS (600 mg, 2.4 mmol, 3.0 eq)。反应液在 50 °C 搅拌 4 小时, 冷却至 25°C 后将反应液用乙酸乙酯稀释并搅拌 0.5 h。过滤, 滤液用水洗, 饱和氯化钠溶液洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用柱层析 (二氯甲烷/甲醇=5/1) 纯化, 得到化合物 04075 (15 mg, 4%) 为白色固体。

LCMS: $[M-H]^- = 437.0$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.62 (s, 2H), 6.95–6.93 (m, 2H), 5.43 (s, 2H), 5.15–5.08 (m, 1H), 3.71–3.63 (m, 2H), 3.17–3.10 (m, 2H), 2.29 (s, 3H).

实施例 35 化合物 04077 的制备



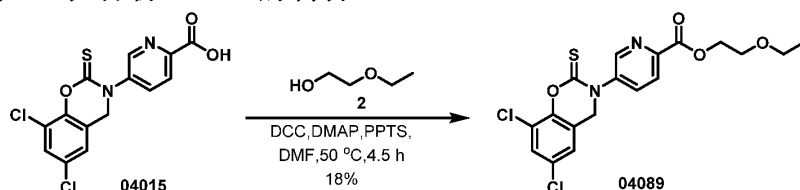
步骤一、化合物04077

将化合物 04015 (120 mg, 0.337 mmol, 1.0 eq) 溶于二甲基甲酰胺 (9 mL) 中, 然后加入化合物 2 (87 mg, 0.507 mmol, 1.5 eq) 和碳酸铯 (220 mg, 0.675 mmol, 2.0 eq), 在 60 °C 搅拌 1 小时。冷却至 25°C 后反应液用乙酸乙酯 (30 mL) 稀释, 然后依次用水、饱和氯化钠溶液洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用 prep-HPLC (0.1% 甲酸/乙腈/水) 纯化后得到化合物 04077 (30.5 mg, 22%) 为白色固体。

LCMS: $[M+H]^+ = 398.9$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.86–8.85 (m, 1H), 8.22 (dd, $J = 8.4, 0.8$ Hz, 1H), 8.15 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.93 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.32 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.71–3.69 (m, 2H).

实施例 36 化合物 04089 的制备



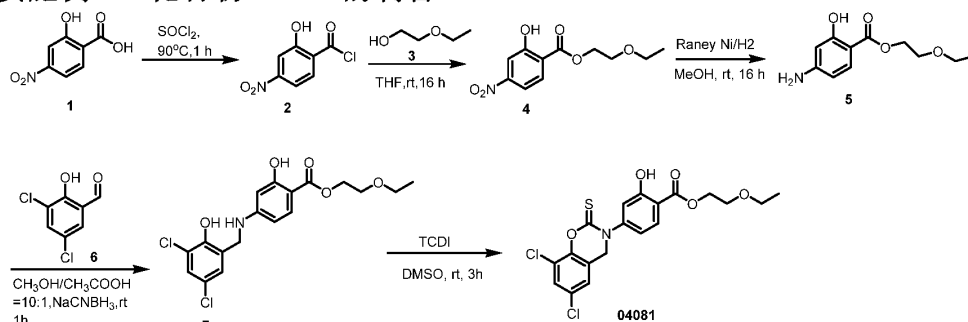
步骤一、化合物04089

将化合物 04015 (1.5 g, 4.22 mmol, 1.0 eq) 溶于二甲基甲酰胺 (二甲基甲酰胺, 90 mL) 中, 然后依次加入 DCC (1.3 g, 6.33 mmol, 1.5 eq), DMAP (1.55 g, 12.67 mmol, 3.0 eq), PPTS (3.18 g, 12.67 mmol, 3.0 eq) 和化合物 2 (1.91 g, 21.11 mmol, 5.0 eq), 升温至 50 °C 搅拌 4.5 小时。冷却至 25°C, 加入乙酸乙酯 (60 mL), 搅拌 0.5 小时。过滤反应液, 滤液依次用水、饱和氯化钠溶液洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析 (PE/EA=2:1) 纯化后得到化合物 04078 (333 mg, 18%)。

LCMS: $[M+H]^+ = 427.0$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.88 (dd, $J = 2.4, 0.8$ Hz, 1H), 8.22–8.18 (m, 2H), 7.77 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.47–4.38 (m, 2H), 3.74–3.67 (m, 2H), 3.50 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.11 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

实施例 37 化合物 04081 的制备



步骤一、化合物 2

将化合物 1 (8.0 g, 43.7 mmol, 1.0 eq) 加入氯化亚砷 (30 mL) 中, 升温至 90°C 搅拌 1 小时。反应液冷却至 25°C, 减压浓缩得到化合物 2 (10 g, 100%), 无需纯化直接用于下一步反应。

步骤二、化合物 4

将化合物 2 (10 g, 43.7 mmol, 1.0 eq) 溶于四氢呋喃 (60 mL) 中, 加入化合物 3 (20 mL), 在 25°C 搅拌 16 小时。将反应液减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=4/1) 纯化后得到化合物 4 (12.5 g, 100%)。

LCMS: $[M-H]^- = 254.0$

步骤三、化合物 5

将化合物 4 (12 g, 43.7 mmol, 1.0 eq) 溶于甲醇 (150 mL), 加入雷尼镍 (1.0 g), 反应在 1 个大气压的氢气气氛下在 25°C 搅拌 16 小时。过滤反应液, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=2/1) 纯化后得到化合物 4 (8.0 g, 81%)。

LCMS: $[M+H]^+ = 226.1$

步骤四、化合物 7

将化合物 5 (7.5 g, 33.3 mmol, 1.0 eq) 溶于甲醇/ 乙酸 (10:1, 400 mL) 的混合溶剂, 加入化合物 6 (7.5 g, 39.3 mmol, 1.18 eq)。反应液在 25°C 搅拌 30 分钟, 加入氰基硼氢化钠 (8.37 g, 133.2 mmol, 4.0 eq), 继续搅拌 0.5 小时。浓缩反应液, 残留物加入乙酸乙酯 (800 mL) 和水 (100 mL), 用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 值为 7-8。有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 纯化得到化合物 7 (12g, 90%) 为褐色油状物。

LCMS: $[M+H]^+ = 400.1$

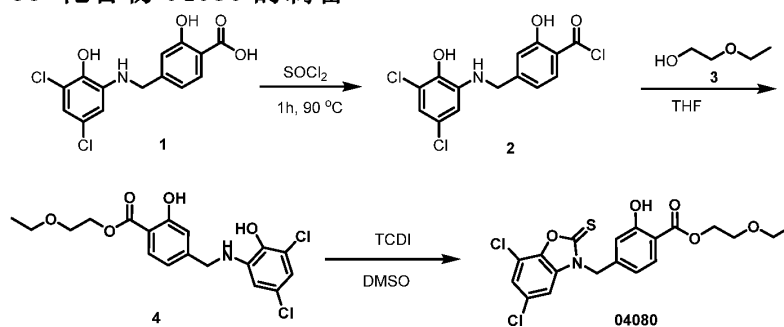
步骤五、化合物 04081

将化合物 7 (4 g, 10.0 mmol, 1.0 eq) 溶于二甲基亚砜 (40 mL), 加入 TCDI (1.87 g, 10.49 mmol, 1.05 eq), 在 25°C 搅拌 2 小时。用乙酸乙酯 (500 mL) 稀释, 饱和氯化钠溶液洗三次。有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=20/1) 纯化后得到化合物 04081 (815.6 mg, 18.4%)

LCMS: $[M+H]^+ = 441.9$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.90 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.04 - 7.01 (m, 1H), 6.98 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.96-6.93 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.53 - 4.51 (m, 2H), 3.78 - 3.76 (m, 2H), 3.58 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.23 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

实施例 38 化合物 04080 的制备



步骤一、化合物 2

将化合物 1 (8.5 g, 26.0 mmol, 1.0 eq) 加入氯化亚砷 (20 mL), 升温至在 90 °C 搅拌 1 h。反应液降温至 25°C, 减压浓缩得到化合物 2 (10 g, 100%) 为褐色油状物, 无需纯化直接用于下一步反应。

步骤二、化合物 4

将化合物 2 (10g, 26.0 mmol, 1.0 eq) 溶于四氢呋喃 (60mL), 加入化合物 3 (20 mL), 在 25°C 搅拌 16 h。浓缩反应液, 用乙酸乙酯 (500 mL) 稀释, 然后用碳酸钠水溶液将 PH 值调至 7-8, 水相用乙酸乙酯萃取。合并后的有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=4/1) 纯化后得到化合物 4 (4g, 38%) 为棕色固体。

LCMS: $[M+H]^+ = 400.0$

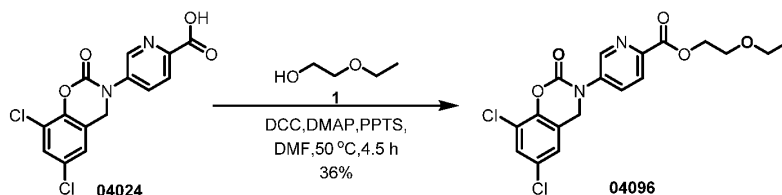
步骤三、化合物 04080

将化合物 4 (4 g, 10.0 mmol, 1.0 eq) 溶于二甲基亚砜 (25 mL), 加入 TCDI (2.1 g, 12.0 mmol, 1.2 eq), 在 25°C 搅拌 1 小时。加入乙酸乙酯 (100mL) 和饱和碳酸钠水溶液 (100mL), 继续搅拌 1 小时。分液, 有机相用饱和氯化钠溶液洗三次, 然后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=20/1) 纯化后得到化合物 04080 (1.0734 g, 24%)

LCMS: $[M-H]^- = 440.0$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.48 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.66-7.61 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.44-4.37 (m, 2H), 3.69-3.67 (m, 2H), 3.48 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.10 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

实施例 39 化合物 04096 的制备



步骤一、化合物 04096

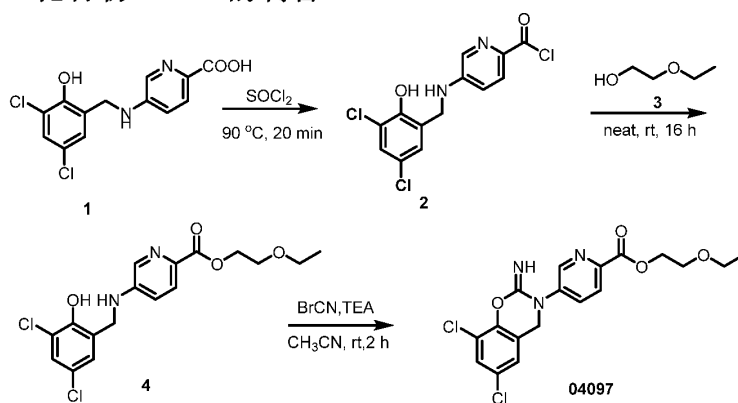
将化合物 04024 (1.1 g, 3.2 mmol, 1.0 eq) 溶于二甲基甲酰胺 (20 mL), 加入 DMAP (1.19 g, 9.73 mmol, 3.0 eq), DCC (1.0 g, 4.87 mmol, 1.5 eq), PPTS (5.01 g, 9.73 mmol, 3.0 eq) 和化合物 1 (1.46 g, 16.22 mmol, 5.0 eq), 升温至 50°C 搅拌 4.5 小时。冷却至 25°C, 向反应液中加入乙酸乙酯 (80 mL), 搅

拌 0.5 小时，过滤，滤液用水（3 x 20 mL）洗，饱和氯化钠溶液（20 mL）洗，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，残留物通过硅胶柱层析（石油醚/乙酸乙酯=1/1）纯化得到 04096（485.8 mg，36%）为白色固体。

LCMS: $[M+H]^+ = 411.0$

^1H NMR (400 MHz, , DMSO- d_6) δ 8.85 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.16 - 8.14 (m, 1H), 8.10 - 8.07 (m, 1H), 7.72 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.43 - 4.41 (m, 2H), 3.71 - 3.68 (m, 2H), 3.49 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.10 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

实施例 40 化合物 04097 的制备



步骤一、化合物 2

将化合物 1（6.0 g，19.16 mmol，1.0 eq）加入氯化亚砷（20 mL），升温至 90 °C 搅拌 20 分钟，反应液变成黄色澄清溶液。反应液冷却至 25°C，减压浓缩，得到的粗品化合物 2（10 g）为褐色油状物，无需纯化直接用于下一步反应。

步骤二、化合物 4

将粗品化合物 2（10 g）溶于四氢呋喃（10 mL），加入化合物 3（10 mL），在 25°C 搅拌 16 小时。浓缩反应液，残留物用乙酸乙酯（500 mL）溶解，然后用碳酸钠水溶液将 PH 值调至 7-8。分液后得到的水相用乙酸乙酯萃取，合并后的有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，残留物用硅胶柱层析（石油醚/乙酸乙酯=4/1）纯化后得到化合物 4（1.6 g，两步收率 21%）为白色固体。

LCMS: $[M+H]^+ = 385.0$

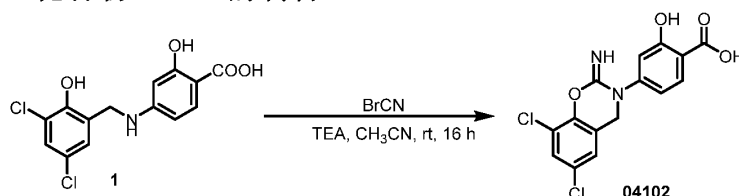
步骤三、化合物 04097

将化合物 4 (1.6 g, 4.15 mmol, 1.0 eq) 溶于乙腈 (40 mL), 加入溴化氰 (660 mg, 6.23 mmol, 1.5 eq) 和三乙胺 (630 mg, 6.23 mmol, 1.5 eq), 在 25°C 搅拌 2 小时。用乙酸乙酯 (300mL) 稀释, 饱和氯化钠溶液洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用 pre-HPLC (0.1% 甲酸/乙腈/水) 纯化后得到化合物 04097 (51 mg, 4%) 为白色固体。

LCMS: $[M+H]^+ = 410.0$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.84 (s, 1H), 8.09 - 8.02 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.44 - 4.38 (m, 2H), 3.72 - 3.66 (m, 2H), 3.52 - 3.47 (m, 2H), 1.15 - 1.09 (m, 3H).

实施例 41 化合物 04102 的制备



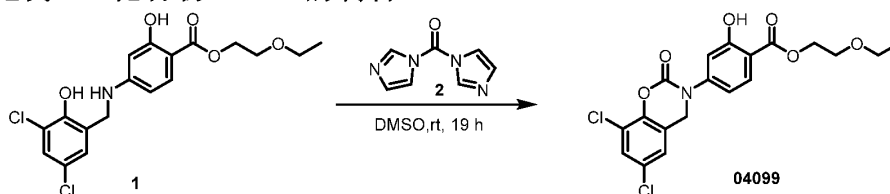
步骤一、化合物 04102

将化合物 1 (300 mg, 0.914 mmol, 1.0 eq) 溶于乙腈 (35 mL), 加入溴化氰 (97 mg, 0.914 mmol, 1.0 eq), 在 25°C 搅拌 30 分钟, 然后滴加三乙胺 (92 mg, 0.914 mmol, 1.0 eq), 搅拌过夜。减压浓缩反应液, 残留物用 pre-HPLC (0.1% 甲酸/乙腈/水) 纯化得到化合物 04102 (10.8 mg, 3%) 为白色固体。

LCMS: $[M+H]^+ = 353.0$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.83-7.81 (m, 2H), 7.47 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J = 8.1, 2.1$ Hz, 1H), 4.86 (s, 2H).

实施例 42 化合物 04099 的制备



步骤一、化合物 04099

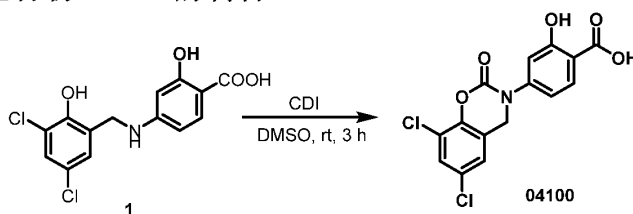
将化合物 1 (2.0 g, 5.0 mmol, 1.0 eq) 溶于二甲基亚砜 (10 mL), 加入羰

基二咪唑 (1.22 g, 7.5 mmol, 1.5 eq), 氮气保护下在 25°C 搅拌 16 小时。补加羰基二咪唑 (406 mg, 2.5 mmol, 0.5 eq), 继续搅拌 3 小时。反应液用水 (20 mL) 稀释, 然后滴加稀盐酸 (2 M) 水溶液调节 pH 值为 3-4。反应液用乙酸乙酯 (20 mL x 3) 萃取, 合并后的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=5/1) 纯化得到 04099 (1.31 g, 61%) 为白色固体。

LCMS: $[M+H]^+ = 426.0$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.85 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.08 - 7.07 (m, 1H), 7.01 - 6.98 (m, 1H), 6.97 - 6.96 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.53 - 4.50 (m, 2H), 3.79 - 3.76 (m, 2H), 3.58 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

实施例 43 化合物 04100 的制备



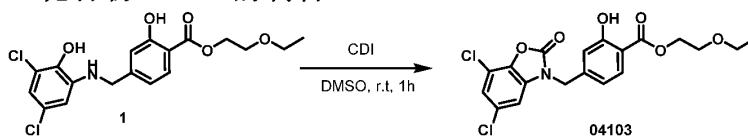
步骤一、化合物 04100

将化合物 1 (300 mg, 0.91 mmol, 1.0 eq) 溶于二甲基亚砜 (10 mL), 加入 CDI (220 mg, 1.36 mmol, 1.5 eq), 在 25°C 搅拌 3 小时。向反应液中加入水 (10 mL), 用稀盐酸调节 pH 值为 3-4, 再用乙酸乙酯 (3 x 10 mL) 萃取。合并后的有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用 pre-HPLC (0.1% 甲酸/乙腈/水) 纯化得到化合物 04100 (50 mg, 16%) 为白色固体。

LCMS: $[M+H]^+ = 354.0$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.48 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.08 - 7.04 (m, 2H), 4.97 (s, 2H).

实施例 44 化合物 04103 的制备



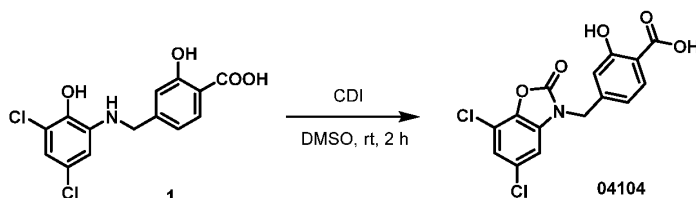
步骤一、化合物 04103

将化合物 1 (528 mg, 1.32 mmol, 1.0 eq) 溶于二甲基亚砜 (6 mL), 加入 CDI (257 mg, 1.58 mmol, 1.2 eq), 在 25°C 搅拌 1 小时。加入乙酸乙酯 (15 mL) 和饱和碳酸钠水溶液 (15 mL), 继续搅拌 1 小时。分液后有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用反相柱层析 (0.1% 甲酸/乙腈/水) 纯化得到化合物 04103 (305.5 mg, 45%) 为白色固体。

LCMS: $[M+H]^+ = 426.0$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.49 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.44–7.43 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.97–6.95 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.42–4.01 (m, 2H), 3.70–3.69 (m, 2H), 3.49 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.10 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

实施例 45 化合物 04104 的制备



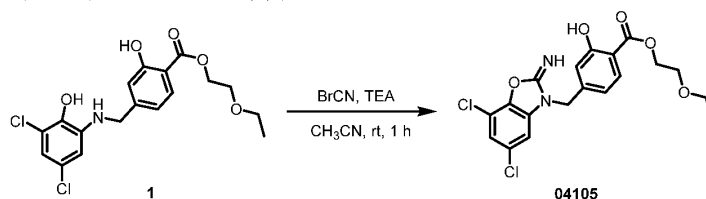
步骤一、化合物 04104

将化合物 1 (500 mg, 1.6 mmol, 1.0 eq) 溶于二甲基亚砜 (15 mL), 加入 CDI (377 mg, 2.4 mmol, 1.5 eq), 在 25°C 搅拌 2 小时。向反应液中加入水 (15 mL), 然后用稀盐酸调节 pH 值为 3–4, 再用乙酸乙酯 (3 x 20 mL) 萃取。合并后的有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用反相柱层析 (0.1% 甲酸/乙腈/水) 纯化得到化合物 04104 (53 mg, 6%) 为白色固体。

LCMS: $[M+H]^+ = 354.0$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.44–7.42 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.03 (s, 2H).

实施例 46 化合物 04105 的制备



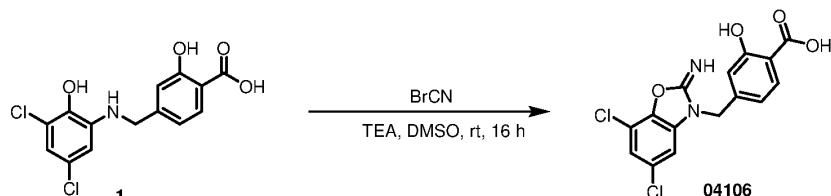
步骤一、化合物 04105

将化合物 1 (400 mg, 1.000 mmol, 1.0 eq) 溶于乙腈 (6 mL), 加入溴化氰 (106 mg, 1.000 mmol, 1.0 eq), 在 25°C 搅拌 0.5 小时。加入三乙胺 (101 mg, 1.000 mmol, 1.0 eq), 继续搅拌 1 小时。过滤反应也, 得到的固体用乙腈打浆, 过滤干燥后得到化合物 04105 (64.6 mg, 16%) 为白色固体。

LCMS: $[M+H]^+ = 425.0$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.48 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.88 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.42-4.39 (m, 4H), 3.69-3.67 (m, 2H), 3.48 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.09 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

实施例 47 化合物 04106 的制备



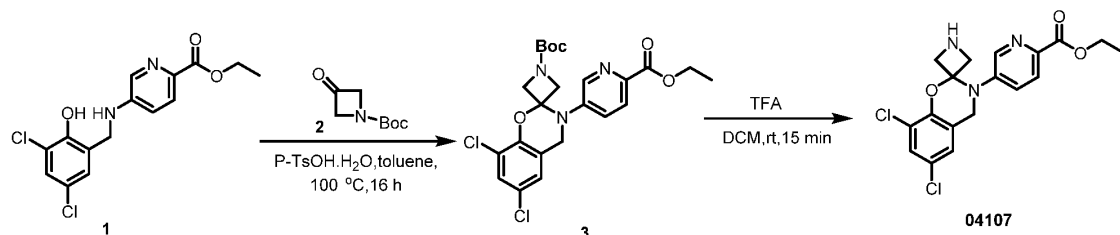
步骤一、化合物 04106

将化合物 1 (100 mg, 0.305 mmol, 1.0 eq) 溶于二甲基亚砜 (5 mL), 加入溴化氰 (32 mg, 0.305 mmol, 1.0 eq), 在 25°C 搅拌 0.5 小时。加入三乙胺 (31 mg, 0.305 mmol, 1.0 eq), 搅拌过夜。反应液用乙酸乙酯 (30 mL) 稀释, 然后依次用水洗, 饱和氯化钠溶液洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用 pre-HPLC (0.1% 甲酸/乙腈/水) 纯化得到化合物 04106 (15.9 mg, 15%) 为白色固体。

LCMS: $[M+H]^+ = 352.9$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.00 (brs, 1H), 7.74 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.88 - 6.85 (m, 1H), 5.00 (s, 2H).

实施例 48 化合物 04107 的制备



步骤一、化合物 3

将化合物 **1** (30 mg, 0.0879 mmol, 1.0 eq) 加入甲苯 (3 mL), 依次加入化合物 **2** (30 mg, 0.1758 mmol, 2.0 eq) 和对甲苯磺酸一水合物 (3 mg, 0.0176 mmol, 0.2 eq), 升温至 100 °C 搅拌 16 小时。冷却 25 °C, 将反应液减压浓缩, 得到化合物 **3** (43 mg, 99%) 为棕色胶状物, 无需纯化直接用于下一步反应。

LCMS: $[M+H]^+ = 494.1$

步骤二、化合物 04107

将化合物 **3** (43 mg, 0.0869 mmol, 1.0 eq) 溶于二氯甲烷 (1 mL), 加入三氟乙酸 (0.2 mL), 反应液在 25 °C 搅拌 15 分钟。用饱和碳酸氢钠水溶液调节溶液 pH 值为 7, 分液后用二氯甲烷萃取, 合并后的有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化得到化合物 04107 (收率 13%)。

LCMS: $[M+H]^+ = 394.0$

化合物对大鼠局灶性脑缺血再灌注的保护作用研究

1. 材料和方法

1.1 实验动物

Sprague Dawley (SD) 大鼠, 雄性, SPF 级, 体重 250~280 克

1.2 受试药品

化合物 04007、04015、04041、04047、04050、04089

市售依达拉奉注射液, 南京先声东元制药有限公司产品, 规格 10mg/mL

1.3 实验方法

1.3.1 局灶性脑缺血再灌注模型的制备

采用颈内动脉线栓法制备大鼠局灶性脑缺血再灌注模型 (Middle cerebral artery occlusion, MCAO)。大鼠腹腔注射 7% 水合三氯乙醛 (6.0 mL/kg), 麻醉深度以重度刺激动物有轻微反应为宜。将处于麻醉状态的大鼠用皮筋束紧四肢 (后肢固定膝关节以上, 前肢固定腕关节以上) 及头部, 动物仰卧位固定于手术台上, 以动物剃毛器自头端向胸部方向剃毛, 酒精消毒皮肤。颈部正中切开, 钝性分离皮下组织。分离颈前三角表面的薄层筋膜, 拨起低边-锁骨舌骨肌下缘, 可见与此肌肉平行的纵行搏动的动脉, 打开动脉壳, 暴露右侧颈动脉分叉, 分离右侧颈总动脉、颈外动脉、颈内动脉, 轻轻剥离迷走神经, 结扎并剪断颈外动脉。夹闭颈总动脉近心端, 从颈外动脉的结扎线的远端作一切口, 插入栓线, 经过颈

总动脉分叉进入颈内动脉,然后徐徐插入至有轻微阻力为止(自分叉处约 20 mm),阻断大脑中动脉的所有血供。以丝线在颈外动脉切口下方稍固定栓线,松开颈总动脉近心端夹闭丝线,将浸有消毒生理盐水的纱布覆盖于创面上,将大鼠放置在保温垫上保温。右侧脑缺血 2.0 h 后,轻轻拔出栓线,恢复血供进行再灌注,用固定栓线的丝线结扎颈外动脉,缝合皮肤,消毒。

1.3.2 动物分组与给药

实验动物分为模型组、依达拉奉组(6mg/kg)和待测化合物组(5mg/kg)。待测化合物配置:以 5% DMAC + 5% Solutol HS 15 + 90% Saline 配置成浓度为 1mg/mL 的溶液。

制备缺血模型后,将动物机率均等单盲分配至各组。动物于再灌注后立即静脉给药 1 次,模型组动物给与等体积的生理盐水。缺血后 24 小时后处死动物,取脑,染色,拍照测定脑梗死面积。

1.3.3 脑梗死面积的测定

脑梗死程度的测定,采用 TTC 染色法进行脑梗死程度的测定。动物神经缺陷症状评价完毕后以 CO₂ 处死,断头取脑,去除嗅球、小脑和低位脑干,用生理盐水冲洗大脑表面血迹,吸去表面残留水迹,于 -20℃ 放置 20 min,取出后立即于视线交叉平面垂直向下作冠状切面,并向后每隔 2 mm 切一片,将脑片置于 1% TTC 染液中孵育(37℃ 20min),正常脑组织染成深红色,缺血脑组织则呈苍白色,用生理盐水冲洗后,迅速将脑片从前向后按顺序排成一排,吸干表面残留水迹,拍照。

脑梗死面积的计算:照片用 Image J 软件处理,计算左脑相应面积以及右脑非梗死灶面积,求出梗死范围百分比。

2. 实验结果

2.1 统计分析

定量资料表示为均值±标准误,各药效指标采用 GraphPad Prism (6.01) 软件进行单因素方差分析(one-way ANOVA),方差检验显著后再采用 Fisher's LSD test 检验组间差异。将 P<0.05 定义为具有显著性差异。

2.2 待测化合物对大鼠脑缺血再灌急性损伤的影响

各组动物神经缺陷症状的程度及脑梗死面积情况见表 1。

表 1

化合物	大鼠脑梗死面积 (%)	同次试验模型组大鼠脑梗死面积 (%)	同次试验依达拉奉组大鼠脑梗死面积 (%)	与模型组相比化合物组大鼠脑梗死面积减少比例
04007	35.41 ± 3.71	48.03 ± 3.56	32.08 ± 4.26	26%
04041	30.37 ± 4.36			37%
04015	24.90 ± 6.47	39.38 ± 3.95	27.44 ± 3.16	37%
04047	35.47 ± 5.34	41.97 ± 2.43	28.47 ± 4.37	15%
04050	30.97 ± 4.33			26%
04089*	27.80 ± 2.22	41.89 ± 2.26	32.45 ± 2.25	34%
* 给药剂量为 0.5mg/kg				

可以看出,与模型组相比,除了化合物 04047 对模型大鼠脑梗死面积的减少效果不显著外,化合物 04007、04015、04041、04050、04089 均能显著减少模型大鼠的脑梗死面积,表现出良好的神经保护作用。与阳性对照药依达拉奉组相比,5mg/kg 剂量的化合物 04007、04015、04041、04050 以及 0.5mg/kg 剂量的化合物 04089 与 6mg/kg 剂量的依达拉奉药效相当或者优于依达拉奉。

在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考,就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解,在阅读了本发明的上述讲授内容之后,本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改,这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。