

一种萘酰胺类化合物、其制备方法及其应用

技术领域

本发明属于药物化学领域，具体涉及一种作为蛋白激酶抑制剂的萘酰胺类化合物、其制备方法，以及其在治疗和/或预防与该蛋白激酶生物活性相关的疾病中的应用。

背景技术

血管内皮生长因子受体 (Vascular endothelial growth factor receptors, VEGFRs) 是一个包括三种结构相似的跨膜蛋白成员的受体酪氨酸激酶 (Receptor tyrosine kinases, RTKs) 家族，即：VEGFR1 (又称 feline McDonough sarcoma (fms)-related tyrosine kinase-1, Flt-1)、VEGFR2 (又称 kinase insert domain receptor (KDR)) 和 VEGFR3 (又称 Flt-4) (Moser C, *et al.*, Clin. Colorectal Cancer, 2007, 6(8):564-71)。VEGFRs 在内皮细胞、非内皮细胞包括肿瘤细胞中均有表达，这类受体可与包括 5 种天然配体 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D 和 PlGF (Placental Growth Factor, 胎盘生长因子) 结合。其中，VEGF-A 在血管生成和维持过程起到不可替代的作用，VEGF-C 和 VEGF-D 则是介导淋巴管生成的配体。而在所有受体之中，VEGFR2 扮演着最主要的作用，在血管生成、血管发育、血管通透性和胚胎造血的调节中至关重要。

由于氧气在哺乳动物组织中的扩散极限约为 100~200 μM ，如果没有新生血管提供充足的血氧供给而仅依赖组织扩散，代谢活跃的实体瘤组织的生长直径将因为缺氧而被限制在 0.2~2.0 mm 的范围内。因此，抗血管生成已成为各种实体瘤的有效治疗方法 (Adair TH, *et al.*, Angiogenesis, Morgan & Claypool Life Sciences: San Rafael, CA, USA, 2010.)。

目前，针对肿瘤血管生成、靶向 VEGF-VEGFRs 通路的获批药物主要有两类：一类是单克隆抗体，如 2004 年首次获批的贝伐珠单抗 (Bevacizumab)，2014 年获批的雷莫卢单抗 (Ramucirumab)。另一类是 VEGFRs 小分子抑制剂，主要包括索拉非尼 (Sorafenib)、阿西替尼 (Axitinib)、阿帕替尼 (Apatinib)、舒尼替尼 (Sunitinib)、瑞格非尼 (Regorafenib)、凡德他尼 (Vandetanib)、帕唑帕尼 (Pazopanib)、乐伐替尼 (Lenvatinib)、普纳替尼 (Ponatinib)、卡博替尼 (Cabozantinib)、呋喹替尼 (Fruquintinib) 等。

抗血管生成药物极大地改善了多种实体瘤的治疗前景，但高血压是 VEGF-VEGFRs 抑制剂最常见的毒副作用之一，接受这类药物治疗的患者几乎 100% 都发生血压升高。研究表明，VEGF-VEGFRs 抑制剂所引起的高血压是一种机制依赖性的靶毒性，这通常会导致在治疗过程中调整剂量或中断治疗 (Camarda N, *et al.*, Curr. Oncol. Rep., 2022 Apr;24(4):463-74)。

极光激酶（Aurora kinases, AURKs）是调节细胞周期的一类重要的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，人类 AURKs 家族包括极光激酶 A（Aurora A）、极光激酶 B（Aurora B）和极光激酶 C（Aurora C）三个成员，在所有体细胞中，只有 Aurora A 和 Aurora B 的表达达到了可检测水平（Tang A, *et al.*, *Oncotarget.*, 2017, 8:23937-54）。

相对正常癌旁组织，Aurora B 在众多不同组织来源的肿瘤中过表达。该激酶由位于 17 号染色体上的 AURORAB 基因编码，也被称为 AIK2、AIM1、ARK2、AIRK2、IPL1、STK1、STK5 和 STK12，其磷酸化修饰组蛋白 H3 的 Ser10 位点的作用对姐妹染色单体分离至关重要。外源过表达 Aurora B 可增加正常细胞中组蛋白 H3 的磷酸化及染色体非整倍性，而通过将这些 Aurora B 过表达细胞注射到 BALB/c nu/nu 小鼠中会导致肿瘤的形成，这表明 Aurora B 对肿瘤的发生具有驱动性（Ota T, *et al.*, *Cancer Res.*, 2002, 62 (18):5168-77）。

将 Aurora B 作为抗肿瘤靶点，抑制其活性，可阻断动粒与微管的异常连接，阻止染色体的排列和分离，进而引起有丝分裂灾难使细胞凋亡。此外，Aurora B 激酶活性的缺失会导致胞质分裂失败而形成四倍体（或多倍体），这样的基因组严重不稳定将最终导致细胞死亡。Aurora B 只在分裂增殖的细胞中表达，在正常细胞中多处于稳定状态，因此靶向抑制 Aurora B 对分裂增殖活跃的肿瘤细胞有很强的选择性，与其他非特异性细胞毒药物相比，将具有更大的优势。

至目前，全球尚没有 AURKs 抑制剂被批准上市，但该类抑制剂的临床研究目前较为活跃，其中包括 AURKs 泛抑制剂如 VX-680/MK-0475 (Tozasertib)、PHA-793358 (Danusertib)、AT-9283、AMG 900、KW-2449、ABT-348 (Ilorasertib) 和 TT00420 等，Aurora A 选择性抑制剂如 MLN8237、ENMD 2076、VX-689 和 LY3295668 等，以及 Aurora B 选择性抑制剂如 AZD1152 (Barasertib) 和西奥罗尼（Chiauranib）等（Jing X, *et al.*, *Expert. Opin. Ther. Pat.*, 2021, 31(7):625-44.）。已有的证据一定程度上表明，Aurora A 或 Aurora B 选择性抑制剂较 AURKs 泛抑制剂能避免更多毒性因而具有更好的成药性。

西奥罗尼（Chiauranib）是深圳微芯生物科技股份有限公司研发的一种靶向 VEGFR、PDGFR、Aurora B 等多种激酶通路的小分子抑制剂，用于肿瘤治疗的临床试验正在进行中。根据西奥罗尼 I 期临床试验结果，西奥罗尼的剂量限制性毒性（DLT）发生在 65 mg 给药组，表现为 3 级高血压，这是与 VEGFR 通路抑制相关的毒性。其 II 期临床推荐剂量为 50 mg，在该剂量条件下每天给药一次，连续给药 28 天后的最高血药暴露量（ C_{max} ）约为 2.6 μM ，稳态血药暴露量（ C_{trough} ）约为 1 μM （Sun Y, *et al.*, *J. Hematol. Oncol.*, 2019, 12(1):9.）。西奥罗尼在人体内的 DLT 与 VEGFR 通路抑制相关，提示 VEGFR 通路可能为西奥罗尼体内药效的主导通路。根据体外细胞学试验，西奥罗尼在 1-3 μM 条件下（与体内药物暴露水

平相当)对 Aurora B 激酶抑制活性相对较弱,提示在 Aurora B 激酶依赖的相关肿瘤治疗中可能存在药物靶点机制发挥有限的情况。因此,开发对 Aurora B 激酶选择性更强,相对地抑制 Aurora B 较 VEGFR2 强度更高的多靶点激酶抑制剂,可能在相似的人体暴露量和最大耐受剂量(MTD)范围内获得对 Aurora B 激酶依赖肿瘤的更好疗效。

发明内容

发明要解决的问题:

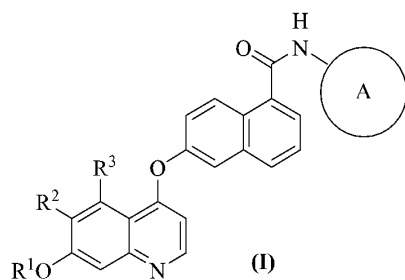
鉴于现有技术中的 Aurora B 激酶抑制活性相对较弱,而 VEGFR2 抑制活性过强会产生高血压等毒副作用,尤其是在 Aurora B 激酶相对于 VEGFR2 选择性较弱的情况下,限制了在与 Aurora B 激酶生物活性相关的肿瘤的治疗中疗效的充分发挥。同时,鉴于对中枢神经系统原发及转移肿瘤的治疗要求,治疗药物需要能够穿过血脑屏障并在颅内达到有效暴露量,才能发挥抗肿瘤作用。因此,本发明的目的在于提供一种相对于 VEGFR2,对 Aurora B 激酶的选择性更高的化合物,相关化合物在血药可及暴露量条件下,在细胞水平上对 Aurora B 激酶具有更显著的抑制活性,可以达到对相关疾病更好的疗效/安全性综合获益,同时本发明的化合物具有良好的穿过血脑屏障能力,适用于中枢神经系统疾病的治疗和/或预防。

用于解决问题的方案:

为了解决上述问题,本申请发明人进行了深入研究并发现特定的结构的萘酰胺类化合物能达到期望的目的,结果完成本发明。

本发明涉及以下萘酰胺类化合物。

一种式(I)所示的化合物,或其立体异构体、互变异构体、多晶型物、共晶物、溶剂化物、代谢物、前药、氘代化合物、药学上可接受的盐:



, 其中:

R^1 选自甲基或乙基,所述甲基或乙基是未取代的或被 1 个或多个相同或不同的 R^a 取代;

每个 R^a 各自独立地选自卤素, C_{1-6} 烷氧基, $-NR'R''$, 卤代的 C_{1-6} 烷氧基;其中 R' 和 R'' 各自独立的选自 H, C_{1-6} 烷基, C_{3-6} 环烷基,或者 R' 和 R'' 与其连接

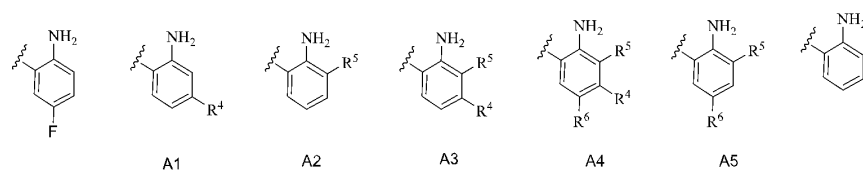
的 N 原子一起形成 4-8 元含氮杂环基；所述 4-8 元含氮杂环基可另外含有 1-2 个选自 N, O, S 的杂原子；

R^2 和 R^3 各自独立地选自：H, 卤素, C_{1-6} 烷基；

环 A 选自 C_{4-10} 环烷基或 4-10 元杂环基；所述 4-10 元杂环基含有 1 至 4 个选自 N, O, S 的杂原子；所述 C_{4-10} 环烷基或 4-10 元杂环基是未取代的或被 1 个或多个相同或不同的 R^b 取代；

每个 R^b 各自独立地选自卤素, C_{1-6} 烷基, 卤代的 C_{1-6} 烷基；

或者, 环 A 选自基团



中,

A1 中, R^4 选自 F, Cl, C_{1-6} 烷基, 卤代 C_{1-6} 烷基；

A2 中, R^5 选自卤素, C_{1-6} 烷基, 卤代 C_{1-6} 烷基；

A3 中, R^4 和 R^5 各自独立地选自卤素, C_{1-6} 烷基, 卤代 C_{1-6} 烷基；

A4 中, R^6 选自 F 或 Cl, R^4 和 R^5 各自独立地选自卤素, C_{1-6} 烷基, 卤代 C_{1-6} 烷基, 当 R^6 为 Cl 时, R^1 为甲基或乙基；

A5 中, R^5 和 R^6 各自独立地选自卤素, C_{1-6} 烷基, 卤代 C_{1-6} 烷基；

进一步地, 当环 A 为 或 时, R^1 为乙基或被一个或多个 R^a 取代的甲基或乙基。

在一些具体实施方案中, R^1 选自甲基, 乙基；所述甲基, 乙基是未取代的或被 1 个、2 个或 3 个相同或不同的 R^a 取代。

在一些具体实施方案中, 每个 R^a 各自独立地选自卤素, C_{1-4} 烷氧基, $-NR'R''$, 卤代的 C_{1-4} 烷氧基；其中 R' 和 R'' 各自独立的选自 H, C_{1-4} 烷基, C_{3-5} 环烷基, 或者 R' 和 R'' 与其连接的 N 原子一起形成 4-8 元含氮杂环基；所述 4-8 元含氮杂环基可另外含有 1-2 个选自 N, O, S 的杂原子。

在一些具体实施方案中, 每个 R^a 各自独立地选自卤素, C_{5-6} 烷氧基, $-NR'R''$, 卤代的 C_{5-6} 烷氧基；其中 R' 和 R'' 各自独立的选自 H, C_{5-6} 烷基, C_{5-6} 环烷基, 或者 R' 和 R'' 与其连接的 N 原子一起形成 4-8 元含氮杂环基；所述 4-8 元含氮杂环基可另外含有 1-2 个选自 N, O, S 的杂原子。

在一些具体实施方案中, 每个 R^a 各自独立地选自卤素, C_{1-3} 烷氧基, $-NR'R''$, 卤代的 C_{1-3} 烷氧基；其中 R' 和 R'' 各自独立的选自 H, C_{1-3} 烷基, C_{3-4} 环烷基, 或

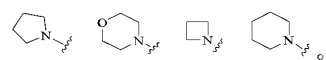
者 R' 和 R'' 与其连接的 N 原子一起形成 4-8 元含氮杂环基；所述 4-8 元含氮杂环基可另外含有 1-2 个选自 N, O, S 的杂原子。

在一些具体实施方案中，每个 R^a 各自独立地选自卤素，甲氧基，乙氧基，丙氧基，-NR'R''，卤代的甲氧基，卤代的乙氧基，卤代丙氧基；其中 R' 和 R'' 各自独立的选自 H，甲基，乙基，或者 R' 和 R'' 与其连接的 N 原子一起形成 4-8 元含氮杂环基；所述 4-8 元含氮杂环基可另外含有 1-2 个选自 N、O、S 的杂原子。

在一些具体实施方案中，每个 R^a 各自独立地选自 F, Cl, Br, 甲氧基，乙氧基，丙氧基，-NR'R''，卤代甲氧基，卤代乙氧基，卤代丙氧基；其中 R' 和 R'' 各自独立的选自 H、甲基，乙基，或者 R' 和 R'' 与其连接的 N 原子一起形成 4-7 元含氮杂环基，所述 4-7 元含氮杂环基可另外含有 1-2 个选自 N、O、S 的杂原子。

在一些具体实施方案中，每个 R^a 各自独立地选自 F, Cl, Br, 甲氧基，乙氧基，-NR'R''，被 1-3 个 F 或 Cl 取代的甲氧基或乙氧基；其中 R' 和 R'' 各自独立的选自甲基、乙基，或者 R' 和 R'' 与其连接的 N 原子一起形成 4-7 元含氮杂环基，所述 4-7 元含氮杂环基可另外含有 1-2 个选自 N、O、S 的杂原子。

在一些具体实施方案中，每个 R^a 各自独立地选自 F, Cl, 甲氧基，乙氧基，-NR'R''，-OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CH₂F, -OCH₂CHF₂, -OCH₂CF₃；其中 R' 和 R'' 各自独立的选自甲基、乙基，或者 R' 和 R'' 与其连接的 N 原子一起形成



在一些具体实施方案中，每个 R^a 各自独立地选自 F, Cl, 甲氧基，N,N-二甲基氨基，N-甲基氨基，-OCHF₂，。

在一些具体实施方案中，R¹ 选自甲基，乙基，-CH₂CH₂F，-CH₂CHF₂，-CH₂CH₂Cl，甲氧基乙基，，。

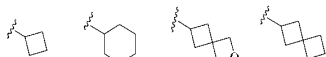
在一些具体实施方案中，当环 A 为 或 时，R¹ 为乙基或 -CH₂CH₂F。

在一些具体实施方案中，R¹ 选自甲基，乙基，所述甲基，乙基是未取代的。

在一些具体实施方案中，环 A 选自 C₄₋₇ 单环烷基、C₅₋₁₀ 螺双环烷基、4-7 元单杂环基或 6-10 元螺双杂环基；所述 4-7 元单杂环基或 6-10 元螺双杂环基含有 1 至 4 个选自 N、O、S 的杂原子，所述 C₄₋₇ 单环烷基、C₅₋₁₀ 螺双环烷基、4-7 元单杂环基、6-10 元螺双杂环基是未取代的或被 1 个、2 个或 3 个相同或不同的 R^b 取代。

在一些具体实施方案中，环 A 选自 C₄₋₆ 单环烷基、C₆₋₈ 螺双环烷基、4-7 元

单杂环基或 6-8 元螺双杂环基, 所述 4-7 元单杂环基或 6-8 元螺双杂环基含有 1 至 2 个选自 N、O、S 的杂原子, 所述 C₄₋₆ 单环烷基、C₆₋₈ 螺双环烷基、4-7 元单杂环基、6-8 元螺双杂环基是未取代的或被 1 个、2 个或 3 个相同或不同的 R^b 取代。

在一些具体实施方案中, 环 A 选自 , 所述

 是未取代的或被 1 个、2 个或 3 个相同或不同的 R^b 取代。

在一些具体实施方案中, 每个 R^b 各自独立地选自卤素、C₁₋₆ 烷基。

在一些具体实施方案中, 每个 R^b 各自独立地选自 F、Cl、Br、C₁₋₄ 烷基、C₅₋₆ 烷基。

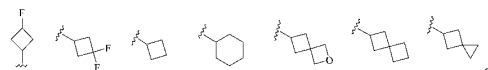
在一些具体实施方案中, 每个 R^b 各自独立地选自 F、Cl、Br、甲基、乙基、C₃ 烷基、C₄ 烷基、C₅ 烷基、C₆ 烷基。

在一些具体实施方案中, 每个 R^b 各自独立地选自 F、Cl、Br、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、仲丁基。

在一些具体实施方案中, 每个 R^b 各自独立地选自 F、Cl、Br、甲基。

在一些具体实施方案中, 每个 R^b 各自独立地选自 F。

在一些具体实施方案中, 环 A 选自



在一些具体实施方案中, A1 中, R⁴ 选自 F, Cl, C₁₋₄ 烷基, C₅₋₆ 烷基, 卤代 C₁₋₄ 烷基, 卤代 C₅₋₆ 烷基。

在一些具体实施方案中, A1 中, R⁴ 选自 F, Cl, C₁₋₄ 烷基, 卤代 C₁₋₄ 烷基。

在一些具体实施方案中, A1 中, R⁴ 选自 F, Cl, 甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, C₁₋₄ 烷基, 卤代甲基, 卤代乙基, 卤代丙基, 卤代异丙基, 卤代 C₄ 烷基。

在一些具体实施方案中, A1 中, R⁴ 选自 F, Cl, 甲基, 乙基, 氟或氯取代的甲基, 氟或氯取代的乙基。

在一些具体实施方案中, A1 中, R⁴ 选自 F, Cl, 甲基。

在一些具体实施方案中, A2 中, R⁵ 选自 F, Cl, Br, C₁₋₄ 烷基, C₅₋₆ 烷基, 卤代 C₁₋₄ 烷基, 卤代 C₅₋₆ 烷基。

在一些具体实施方案中, A2 中, R⁵ 选自 F, Cl, Br, C₁₋₄ 烷基, 卤代 C₁₋₄

烷基。

在一些具体实施方案中，A2 中，R⁵ 选自 F，Cl，Br，C₅₋₆ 烷基，卤代 C₅₋₆ 烷基。

在一些具体实施方案中，A2 中，R⁵ 选自 F，Cl，Br，甲基，乙基，丙基，异丙基，C₄ 烷基，卤代甲基，卤代乙基，卤代丙基，卤代异丙基，卤代 C₄ 烷基。

在一些具体实施方案中，A2 中，R⁵ 选自 F，Cl，Br，甲基，乙基，氟或氯取代的甲基，氟或氯取代的乙基。

在一些具体实施方案中，A2 中，R⁵ 选自 F，Cl，Br，甲基。

在一些具体实施方案中，A2 中，R⁵ 选自 F。

在一些具体实施方案中，A3 中，R⁴ 和 R⁵ 各自独立地选自卤素，C₁₋₄ 烷基，C₅₋₆ 烷基，卤代 C₁₋₄ 烷基，卤代 C₅₋₆ 烷基。

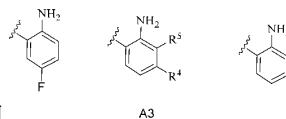
在一些具体实施方案中，A3 中，R⁴ 和 R⁵ 各自独立地选自 F，Cl，Br，C₁₋₄ 烷基，卤代 C₁₋₄ 烷基。

在一些具体实施方案中，A3 中，R⁴ 和 R⁵ 各自独立地选自 F，Cl，Br，甲基，乙基，丙基，异丙基，C₄ 烷基，卤代甲基，卤代乙基，卤代丙基，卤代异丙基，卤代 C₄ 烷基。

在一些具体实施方案中，A3 中，R⁴ 和 R⁵ 各自独立地选自 F，Cl，Br，甲基，乙基，氟或氯取代的甲基，氟或氯取代的乙基。

在一些具体实施方案中，A3 中，R⁴ 和 R⁵ 各自独立地选自 F 或 Cl。

在一些具体实施方案中，A3 中，R⁴ 为 F，R⁵ 为 F 或 Cl。



在一些具体实施方案中，环 A 选自

在一些具体实施方案中，A4 中，R⁶ 选自 F 或 Cl，R⁴ 和 R⁵ 各自独立地选自卤素，C₁₋₄ 烷基，C₅₋₆ 烷基，卤代 C₁₋₄ 烷基，卤代 C₅₋₆ 烷基，当 R⁶ 为 Cl 时，R¹ 为甲基或乙基。

在一些具体实施方案中，A4 中，R⁶ 选自 F 或 Cl，R⁴ 和 R⁵ 各自独立地选自 F，Cl，Br，C₁₋₄ 烷基，卤代 C₁₋₄ 烷基；当 R⁶ 为 Cl 时，R¹ 为甲基或乙基。

在一些具体实施方案中，A4 中，R⁶ 选自 F 或 Cl，R⁴ 和 R⁵ 各自独立地选自 F，Cl，Br，甲基，乙基，丙基，异丙基，C₄ 烷基，卤代甲基，卤代乙基，卤代丙基，卤代异丙基，卤代 C₄ 烷基；当 R⁶ 为 Cl 时，R¹ 为甲基或乙基。

在一些具体实施方案中，A4 中，R⁶ 选自 F 或 Cl，R⁴ 和 R⁵ 各自独立地选自 F，Cl，Br，甲基，乙基，氟或氯取代的甲基，氟或氯取代的乙基；当 R⁶ 为 Cl

时, R^1 为甲基或乙基。

在一些具体实施方案中，A4 中，R⁶ 选自 F 或 Cl，R⁴ 和 R⁵ 各自独立地选自 F 或 Cl；当 R⁶ 为 Cl 时，R¹ 为甲基或乙基。

在一些具体实施方案中，A5 中，R⁵ 和 R⁶ 各自独立地选自卤素，C₁₋₄ 烷基，C₅₋₆ 烷基，卤代 C₁₋₄ 烷基，卤代 C₅₋₆ 烷基。

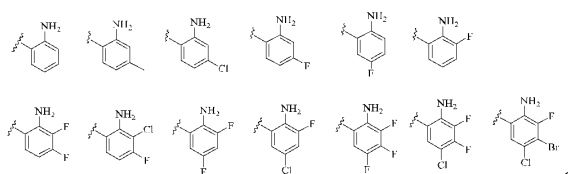
在一些具体实施方案中，A5 中，R⁵ 和 R⁶ 各自独立地选自 F，Cl，Br，C₁₋₄ 烷基，卤代 C₁₋₄ 烷基。

在一些具体实施方案中，A5 中，R⁵ 和 R⁶ 各自独立地选自 F，Cl，Br，甲基，乙基，丙基，异丙基，C₄ 烷基，卤代甲基，卤代乙基，卤代丙基，卤代异丙基，卤代 C₄ 烷基。

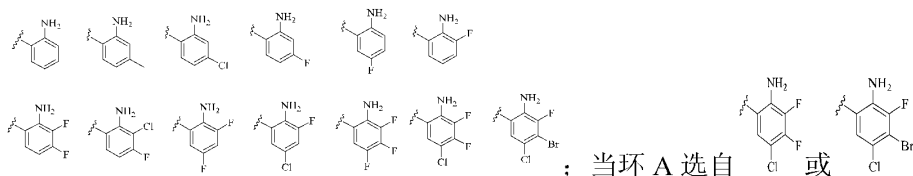
在一些具体实施方案中，A5 中，R⁵ 和 R⁶ 各自独立地选自 F，Cl，Br，甲基，乙基，氟或氯取代的甲基，氟或氯取代的乙基。

在一些具体实施方案中，A5 中，R⁵ 和 R⁶ 各自独立地选自 F 或 Cl。

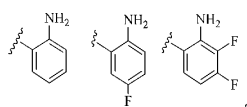
在一些具体实施方案中，环 A 选自



在一些具体实施方案中, 环 A 选自



时, R^1 为甲基或乙基。



在一些实施方案中，环 A 选自

在一些具体实施方案中，环 A 选自 。

在一些具体实施方案中，环 A 选自 

在一些具体实施方案中，环 A 选自



在一些具体实施方案中, 环 A 选自 .

在一些具体实施方案中, 环 A 选自 , R¹ 为乙基或-CH₂CH₂F。

在一些具体实施方案中, 环 A 选自 , R¹ 为乙基或-CH₂CH₂F。

在一些具体实施方案中, 环 A 选自 .

在一些具体实施方案中, 环 A 选自 .

在一些具体实施方案中, 环 A 选自 .

在一些具体实施方案中, 环 A 选自 .

在一些具体实施方案中, 环 A 选自 .

在一些具体实施方案中, 环 A 选自 , R¹ 为甲基或乙基。

在一些具体实施方案中, 环 A 选自 , R¹ 为甲基或乙基。

在一些具体实施方案中, R² 和 R³ 各自独立地选自 H、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₅₋₆ 烷基。

在一些具体实施方案中, R² 和 R³ 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、戊基、己基。

在一些具体实施方案中, R² 和 R³ 各自独立地选自 H、F、Cl、Br。

在一些具体实施方案中, R² 和 R³ 各自独立地选自 H、F。

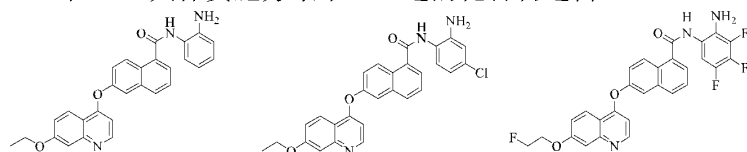
在一些具体实施方案中, R² 和 R³ 同时为 H。

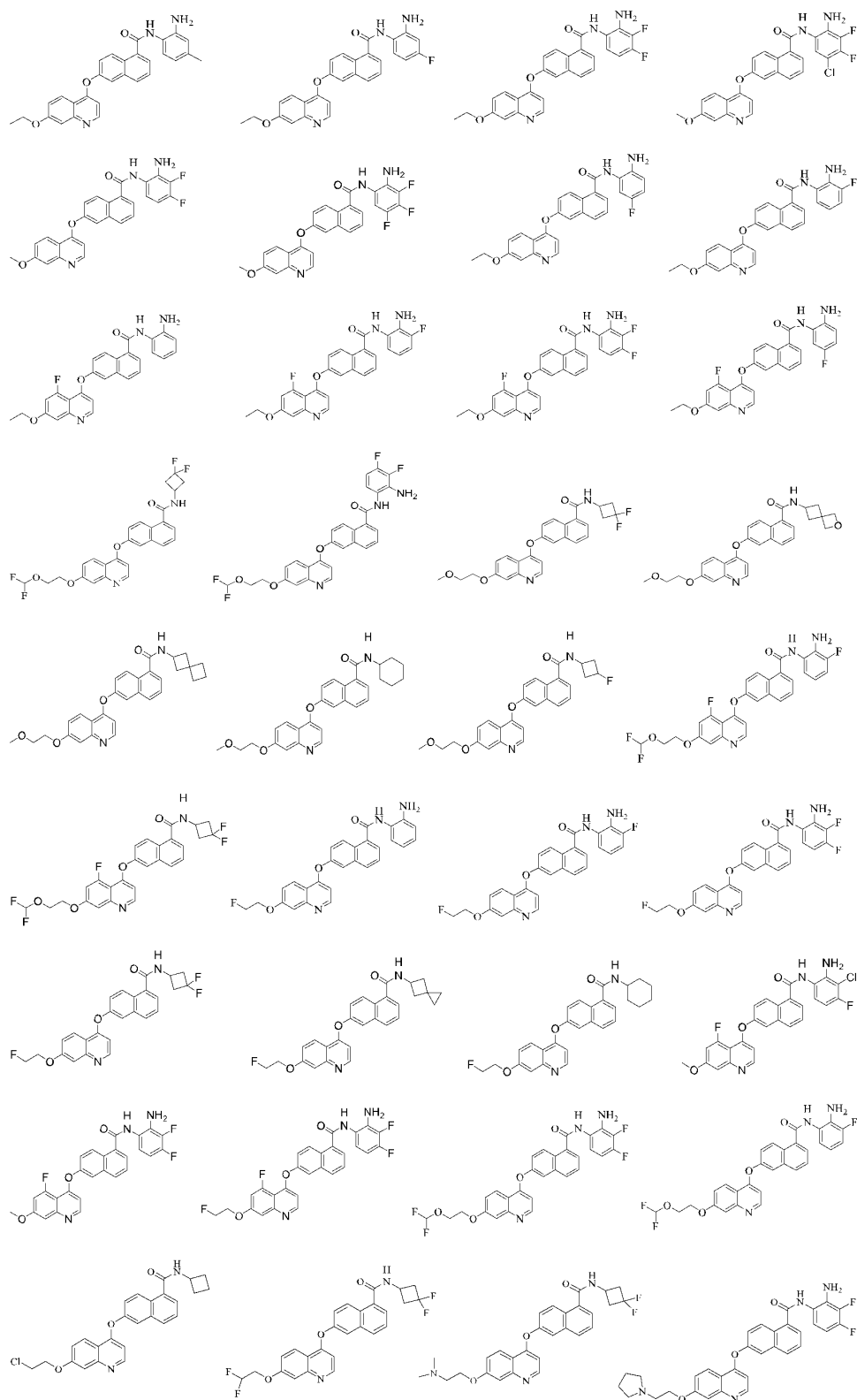
在一些具体实施方案中, R² 和 R³ 其中一个为 H, 另一个为 F。

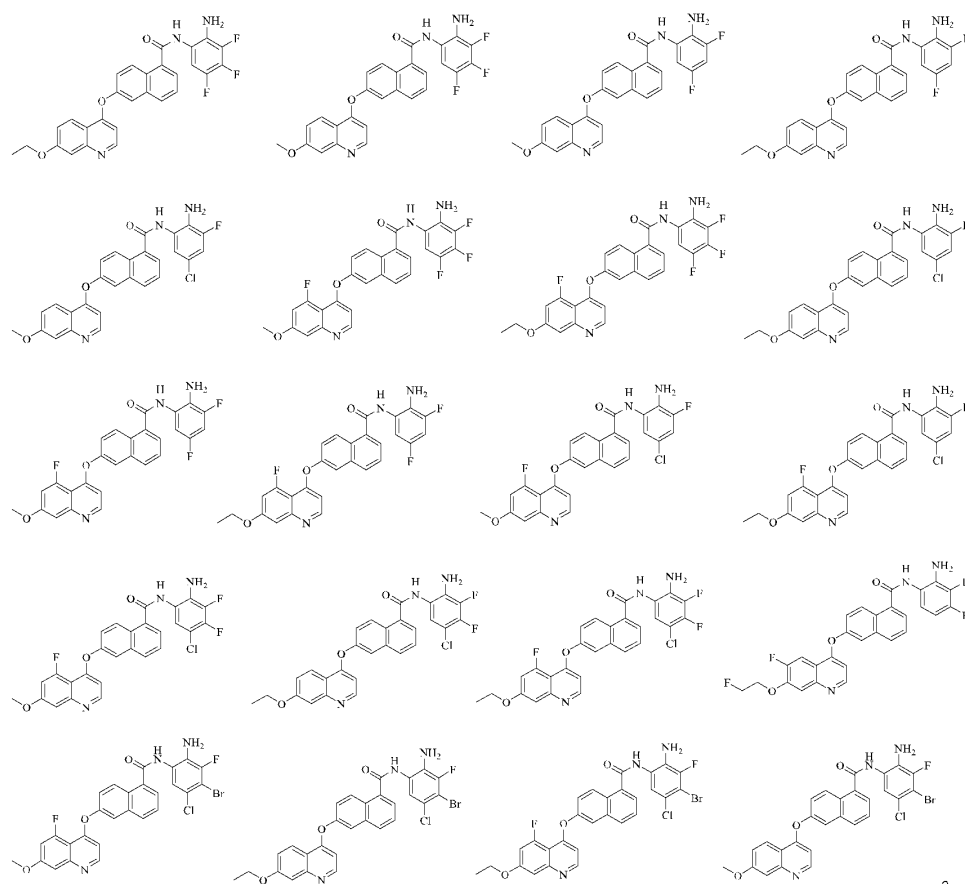
在一些具体实施方案中, R² 为 H, R³ 为 F。

在一些具体实施方案中, R² 为 F, R³ 为 H。

在一些具体实施方案中, 上述的化合物选自:







如本文所使用，术语“式(I)所示的化合物的药学上可接受的盐”的例子是由形成药学上可以接受的阴离子的有机酸形成的有机酸加合盐。

术语“药学上可接受的盐”指本发明化合物的盐，由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物接触的方式获得碱加成盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物接触的方式获得酸加成盐。

术语“前药”是指本发明发现具有特定取代基的式(I)所示化合物的衍生物，它们自身可能具有较弱的活性甚至没有活性，但是在给药后，在生理条件下(例如通过代谢、溶剂分解或另外的方式)被转化成本发明发现的具有特定取代基的化合物，在体内产生相应的生物活性。

术语“代谢物”是指本发明发现具有特定取代基的式(I)所示化合物在体内通过代谢作用所得到的产物。一个化合物的代谢产物可以通过所属领域公知的技术来进行鉴定，其活性可以通过如本发明所描述的那样采用试验的方法进行

表征。这样的产物可以通过给药化合物经过氧化，还原，水解，酰氨化，脱酰氨作用，酯化，脱脂作用，酶裂解等等方法得到。相应地，本发明包括化合物的代谢产物，包括将本发明的化合物与哺乳动物充分接触一段时间所产生的代谢产物。

术语“氘代化合物”指的是本发明化合物包括至少一个氘原子，具体是指本发明化合物中的一个或多个氢原子可以被氘原子置换或取代。在一些实施方案中，该化合物包括两个或更多个氘原子。在一些实施方案中，该化合物包括1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个氘原子。用于将同位素包括到有机化合物中的合成方法在本领域中为已知的。

当本发明所述通式(I)的化合物的结构式与中文名称不符时，以结构式为准。

制备方法：

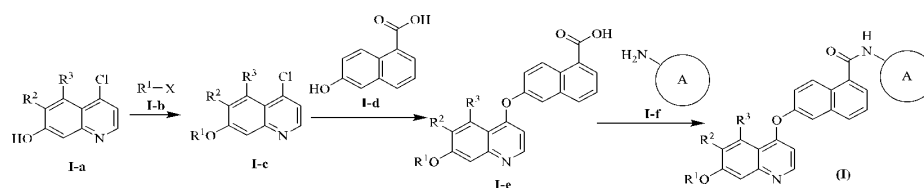
因此，本发明的另一个方面还提供了上述根据本发明的化合物的制备方法。本发明通式(I)所述化合物的制备可通过以下示例性方法和实施例完成，但这些方法和实施例不应以任何方式被认为是对本发明范围的限制。也可通过本领域技术人员所知的合成技术合成本发明所述的化合物，或者综合使用本领域已知的合成方法和本发明所述方法。每步反应所得的产物用本领域已知的分离技术得到，包括但不限于萃取、过滤、蒸馏、结晶、色谱分离等。合成所需的起始原料和化学试剂可以根据文献常规合成（如 Scifinder 提供的）或购买。

下面的合成路线描述了本发明的式(I)化合物的制备方法，如下合成示意图中所用原料、试剂、催化剂、溶剂等均可通过有机化学领域普通技术人员熟知的方法制备或者可商购得到。本发明的全部最终衍生物都可都过示意图中所描述的方法或其类似方法制得，这些方法都是有机化学领域普通技术人员熟知的。这些示意图中应用的全部可变因素如上下文定义。

制备方法

下面各变量的定义如前所述，而新变量定义如本部分内容所述。另外，通式(I)所述的化合物及涉及的中间体均可通过常见的分离方法进行纯化，如萃取、重结晶及硅胶柱层析分离等。所用 200-300 目的硅胶和薄层层析硅胶板均由青岛海洋化工厂生产。所用化学试剂为一般试剂的分析纯或化学纯市售商品，使用时未经进一步纯化。

本发明提供一种通式(I)所示化合物的制备方法，其包括如下步骤：



1) 式 (I-a) 所示化合物在第一溶剂中, 经第一碱催化后, 与式 (I-b) 所示化合物, 通过亲核取代反应得到式 (I-c) 所示化合物; 或者式 (I-a) 和式 (I-b) 所示化合物通过 Mitsunobu 反应在三苯基膦 (PPh₃)/偶氮二碳酸二乙酯 (DEAD)、三苯基膦 (PPh₃)/偶氮二碳酸二异丙酯 (DIAD) 的作用下也可得到式 (I-c) 所示化合物;

2) 式 (I-c) 所示化合物在第二溶剂中, 与 (I-d) 所示化合物在第二碱的作用下, 通过亲核取代反应得到式 (I-e) 所示化合物;

3) 式 (I-e) 所示化合物与 (I-f) 所示化合物在缩合剂和第三碱的作用下, 在第三溶剂中发生缩合反应, 得到式 (I) 所示化合物。

其中:

R¹、R²、R³、环 A 的定义如前所述;

X 选自溴、碘、-OMs、-OTf、-OTs、-OH。

在一些实施方案中, 步骤 1) 中, 所述的第一溶剂选自二氯甲烷 (DCM)、1,2-二氯乙烷、1,4-二氧六环 (1,4-dioxane)、四氢呋喃 (THF)、乙腈 (MeCN)、N,N'-二甲基甲酰胺 (DMF)、N-甲基吡咯烷酮 (NMP) 或其组合。

在一些实施方案中, 步骤 1) 中, 所述的第一碱选自碳酸钾 (K₂CO₃)、碳酸铯 (Cs₂CO₃) 或其组合。

在一些实施方案中, 步骤 2) 中, 所述的第二溶剂选自 1,2-二氯乙烷、1,4-二氧六环 (1,4-dioxane)、四氢呋喃 (THF)、乙腈 (MeCN)、N,N'-二甲基甲酰胺 (DMF)、N-甲基吡咯烷酮 (NMP)、异丙醇、N,N'-二甲基亚砜 (DMSO) 或其组合。

在一些实施方案中, 步骤 2) 中, 所述的第二碱选自碳酸钾 (K₂CO₃)、碳酸铯 (Cs₂CO₃)、二异丙基乙基胺 (DIEA) 或其组合。

在一些实施方案中, 步骤 3) 中, 所述的缩合剂选自 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (EDCI HCl)、1-羟基苯并三唑 (HOBt)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯 (HATU)、N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (TCFH) 和 N-甲基咪唑, 其中 TCFH 尤其适合位阻较大胺的缩合、1H-苯并三唑-1-基氧三吡咯烷基六氟磷酸盐 (PyBOP) 或其组合。

在一些实施方案中, 步骤 3) 中, 所述的第三溶剂选自二氯甲烷 (DCM)、1,4-二氧六环 (1,4-dioxane)、四氢呋喃 (THF)、乙腈 (MeCN)、N,N'-二甲基甲

酰胺（DMF）或其组合。

在一些实施方案中，所述的第三碱选自三乙胺（TEA）、二异丙基乙基胺（DIEA）。

药物组合物：

本发明还提供了一种药物组合物，所述的药物组合物包含前述任意的化合物，或其立体异构体、互变异构体、多晶型物、共晶物、溶剂化物、代谢物、前药、氘代化合物、药学上可接受的盐，以及任选的药用载体和/或辅剂和/或稀释剂。

在一些实施方案中，所述的药物组合物还可以包含其他用于治疗 and/或预防与 Aurora B 激酶生物活性相关的疾病的药物。

制备各种含有一定量的活性成分的药物组合物的方法是已知的，或根据本发明的公开内容对于本领域技术人员是显而易见的。如 REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, Martin, E.W., ed., Mack Publishing Company, 19th ed.(1995)所述，制备所述药物组合物的方法包括掺入适当的药学赋形剂、载体、稀释剂等。

医药用途：

本发明的另一个方面涉及上述根据本发明的化合物，或其立体异构体、互变异构体、多晶型物、共晶物、溶剂化物、代谢物、前药、氘代化合物、药学上可接受的盐，及上述组合物，其用于治疗 and/或预防与 Aurora B 激酶生物活性相关的疾病。

本发明的另一个方面涉及上述根据本发明的化合物，或其立体异构体、互变异构体、多晶型物、共晶物、溶剂化物、代谢物、前药、氘代化合物、药学上可接受的盐，及上述组合物在制备治疗和/或预防与 Aurora B 激酶生物活性相关的疾病的药物中的用途。

一种治疗和/或预防与 Aurora B 激酶生物活性相关的疾病的方法，包括向有需要的个体施用治疗/预防有效量的上述化合物，或其立体异构体、互变异构体、多晶型物、共晶物、溶剂化物、代谢物、前药、氘代化合物、药学上可接受的盐，或上述的组合物。

根据本发明的一种优选的实施方式，所述与 Aurora B 激酶生物活性相关的疾病选自肿瘤或过度增殖性疾病。

在本发明中，“治疗”是指为获得需要的药理和/或生理效应，而对受试者进行施用药物或其他辅助疗法。该效应根据完全或部分地预防疾病或其症状，可以是预防性的；和/或根据部分或完全稳定或治愈疾病和/或由于疾病产生的副作用，可以是治疗性的。本文使用的“治疗”涵盖了对患者疾病的任何治疗，包括：(a)预防易感染疾病或症状但还没诊断出患病的患者所发生的疾病或症状；(b)抑

制疾病的症状,即阻止其发展;或(c)缓解疾病的症状,即,导致疾病或症状退化。

在本发明中,“受试者”指脊椎动物。在某些实施方案中,脊椎动物指哺乳动物。哺乳动物包括,但不限于,牲畜(诸如牛)、宠物(诸如猫、犬、和马)、灵长类动物、小鼠和大鼠。在某些实施方案中,哺乳动物指人。

在本发明中,“有效量”指在必需的剂量和时间上有效实现期望的治疗或预防效果的量。本发明的物质/分子的“治疗有效量”可根据诸如个体的疾病状态、年龄、性别和体重及该物质/分子在个体中引发期望应答的能力等因素而变化。治疗有效量还涵盖该物质/分子的治疗有益效果胜过任何有毒或有害后果的量。

“预防有效量”指在必需的剂量和时间上有效实现期望的预防效果的量。通常而非必然,由于预防剂量是在疾病发作之前或在疾病的早期用于受试者的,因此预防有效量会低于治疗有效量。在癌症的情况下,药物的治疗有效量可减少癌细胞数;缩小肿瘤体积;抑制(即一定程度的减缓,优选停止)癌细胞浸润到周围器官中;抑制(即一定程度的减缓,优选停止)肿瘤转移;一定程度的抑制肿瘤生长;和/或一定程度的减轻与癌症有关的一种或多种症状。

术语定义:

根据本领域的惯例,  在本文结构式中用于描述为该部分或取代基与母核或主结构的连接点的键。

不是出现在两个字母或符号间的破折号“-”用于指示取代基的连接点。例如, -NR'R”通过 N 原子连接。

在本说明书的各部分,本发明公开化合物的取代基按照基团种类或范围公开。特别指出,本发明包括这些基团种类和范围的各个成员的每一个独立的次级组合。例如,术语“C₁₋₆烷基”特别指独立公开的甲基、乙基、C₃烷基、C₄烷基、C₅烷基和 C₆烷基,或者独立公开的“C₁₋₄烷基”,或者独立公开的“C₁₋₃烷基”。

此处使用的术语“烷基”是指包括具有指定碳原子数的支链和直链饱和脂肪族烃基。例如,“C₁₋₆烷基”是指 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅ 和 C₆。另外,例如“C₁₋₆烷基”是指具有 1 至 6 个碳原子的烷基。烷基可以是未被取代的或被取代的,从而使它的一或多个氢被另一化学基团替代。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基(例如正丙基和异丙基)、丁基(例如,正丁基、异丁基、叔丁基)、戊基(例如正戊基、异戊基、新戊基)等。

术语“烷氧基”指的是任意上述烷基(例如 C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷基、C₁₋₃烷基等),其通过氧原子(-O-)连接到分子的其余部分。

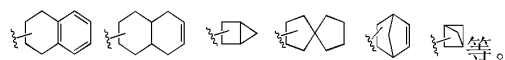
术语“卤代的 C₁₋₆烷基”或“卤代的 C₁₋₆烷氧基”,是指所述烷基或烷氧基中一个或多个(如 2 个、3 个)氢原子被卤素原子,如氟、氯、溴、碘取代。所述烷基或烷氧基的定义如上所述。在一些实施方案中,术语“卤代 C₁₋₆烷基”优

选氟代或氯代,例如可以为 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 等。在一些实施方案中,术语“卤代 C_{1-6} 烷氧基”优选氟代,例如可以为 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 等。

本文所用术语“被取代的”是指指定原子或基团上的任一或多个氢被指定基团的选择替代,条件为不超过指定原子的正常价态。

术语“环烷基”是指环化的烷基,包括单环、双环或多环体系。当环烷基为双环或多环时,其每一个环均应当为饱和的碳环或碳环残基,二环或多环的环烷基每两个环可以连接的方式包括桥接、稠合或螺接。如, C_{3-10} 环烷基是指包括 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 和 C_{10} 环烷基。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

术语“碳环”或“碳环残基”是指任何稳定的3元、4元、5元、6元或7元单环或5元、6元、7元、8元、9元、10元、11元、12元、13元、14元二环或多环,其中任一个环可为饱和、部分饱和、不饱和或芳香族。二环或多环的碳环每两个环可以连接的方式包括桥接、稠合或螺接。这些碳环的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环丁烯基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚烯基、环庚基、金刚烷基、环辛基、苯基、萘基、[2,2,2]二环辛烷、



术语“杂环”、“杂环的”或“杂环基”可互换使用并且是指被取代的和未被取代的4-8元单环或二环基团、8-10元二环或三环基团和10-14元三环或多环基团,其中至少一个环具有至少一个杂原子(O、S或N),该含杂原子环优选具有1个、2个或3个选自O、S和N的杂原子。该基团中的每一含有杂原子的环皆可含有1或2个氧或硫原子和/或1至4个氮原子,限制条件为每一环中的杂原子总数是4或更小,并且进一步的限制条件为该环含有至少一个碳原子。在一些优选方案中,所述杂原子仅指N或O,且其总数不超过3个,优选仅含1-2个杂原子。碳和硫原子可任选被氧化,氮原子可任选被季铵化,当化合价允许时,杂环上的环原子可以任选被 $=\text{O}$ (氧代)取代。(例如:)。完成二环和三环基团的稠环可仅含有碳原子且可为饱和、部分饱和或完全不饱和,芳香或非芳香的。杂环基团可在任何可用氮或碳原子上连接。本文中所述“杂环”不包含完全芳香环。

术语“卤素”是指氟、氯、溴、碘。

术语“杂原子”应包括氧、硫和氮。

术语“XXX是未取代的或被一个或多个相同或不同的YYY取代”指的是,XXX可以不被取代,也可以被YYY取代。被一个或多个YYY取代是指可以被

一个 YYY 取代（即只有一个取代基 YYY），也可以有多个取代基 YYY，且每个 YYY 是相互独立地，他们可以相同或不同的选自对应范围内的取代基，且其可取代在任意可被取代的位置。其中，多个为 2 个或更多，优选 2 个、3 个或 4 个，更优选 2 个或 3 个。

在整个说明书中，基团和其取代基可由本领域技术人员选择以提供稳定部分和化合物和可用作医药上可接受的化合物的化合物和/或可用于制备医药上可接受的化合物的中间体化合物。

发明效果：

本发明的式(I)特定的结构的苯酰胺类化合物显示具有优异的 Aurora B 激酶抑制活性，同时具有相对于 VEGFR2 更高的 Aurora B 激酶抑制选择性，并且会对肿瘤细胞周期产生一定影响，能够达到对相关疾病更好的疗效/安全性综合获益。同时在脑渗透检测中，本发明的化合物在脑组织中的化合物浓度与血浆中的浓度之比显著高于对照分子 01（Chiauranib）和对照分子 02；此试验结果表明：本发明化合物具有优越的脑屏障渗透性，能穿过血脑屏障，具有在脑组织中达到有效血药浓度的潜力，可用于治疗和预防中枢神经系统相关疾病。另外，在小鼠的抗肿瘤药效实验中，本发明化合物相对对照分子 01 和 02，肿瘤体积均显著减小，肿瘤体积抑制率明显提高；此实验结果表明：本发明化合物具有优越的体内抗肿瘤药效，可明显抑制肿瘤的生长。

附图说明：

图 1 代表本发明化合物 I-9 与对照分子 01（Chiauranib）、对照分子 02 治疗期间各组小鼠的皮下肿瘤体积变化图。纵轴为平均肿瘤体积（mm³），横轴为分组后的治疗天数（天）。

具体实施方式

本发明中所提供的实施例和制备例进一步阐明并举例说明了本发明所述化合物及其制备方法。应当理解，下述制备例和实施例不以任何方式限制本发明的范围。

另外应该理解，此处采用的术语目的在于描述具体的实施方案，并非意在限制。此外，尽管类似或者等价于此处描述的任何方法、装置和材料均可用于实施或者测试本发明，但是现在描述的是优选的方法、装置和材料。

LC-MS 分析方法：

质谱条件：仪器 Thermo ISQ EC；离子源 ESI（EA+ EA-）；源温度 300 ℃；鞘气压 50.0psi；辅助气压 5.0 psi；吹扫气压 0.5 psi；气化室温度 300 ℃。

色谱条件：仪器 Thermo U3000；检测器 DAD-3000 (RS)（二极管阵列检测器）；色谱柱 菲罗门 Titank C18 3 μm 4.6×50 mm；流速 2.0 mL/min，分流；柱

温 35℃；流动相 A 含 0.05%甲酸和 5%乙腈的水；流动相 B 含 0.05%甲酸的乙腈；洗脱方法 在 0~1.0 min 内，A 相从 100%到 5%线性洗脱，再用 5% 的 A 相保持 1.2 min。

HPLC 分析方法：

仪器 Thermo U3000；检测器 VWD-3×00 (RS) (紫外检测器)；波长 254nm；色谱柱 岛津 inertsil 3μm 4.6×150 mm；流速 0.8 mL/min；柱温 35℃；流动相 A 含 0.05%甲酸和 5%乙腈的水；流动相 B 含 0.05%甲酸的乙腈；洗脱方法 先用 100% 的 A 相保持 1.0 min，在 1.0~8.0 min 内，A 相从 100%到 5% 线性洗脱，最后用 5% 的 A 相保持 4.0 min。

¹H-NMR 分析方法：

¹H-NMR 在室温下采用 BRUKER AVANCE-400 MHz 型核磁共振波谱仪在 DMSO-d₆ 或 CDCl₃ 等中以 TMS 为内标物测定，信号峰表示为 s (单峰)，d (双峰)，t (三重峰)，q (四重峰)，m (多重峰)，dd (双二重峰)，tt (双三重峰)。耦合常数 (J) 的单位为赫兹 (Hz)。

按照上述说明方法，本发明制备了代表性化合物 I-1—I-44 (见 表 1)，并检测记录其纯度。其中，有 5 个化合物 (I-7、I-11、I-12、I-13 和 I-14) 作为对照化合物。

表 1

化合物 (实施 例)	结构式	%纯 度 (HP LC)	保留 时间 (mi n)	化合物 (实施 例)	结构式	%纯 度 (HP LC)	保留 时间 (mi n)
I-1		99.21	5.82	I-2		93.42	6.28
I-3		93.63	7.32	I-4		97.97	6.00
I-5		99.14	6.06	I-6		98.15	6.20

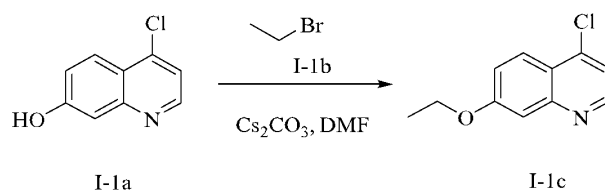
化合物 (实施例)	结构式	%纯度 (HP LC)	保留 时间 (min)	化合物 (实施例)	结构式	%纯度 (HP LC)	保留 时间 (min)
I-7 (对照例)		97.63	5.95	I-8		94.95	7.44
I-9		99.20	5.95	I-10		98.49	6.55
I-11 (对照例)		99.31	6.11	I-12 (对照例)		98.28	6.37
I-13 (对照例)		91.62	6.53	I-14 (对照例)		98.92	6.64
I-15		99.50	6.29	I-16		99.38	6.17
I-17		98.84	6.51	I-18		96.45	6.97
I-19		98.11	7.08	I-20		98.34	6.78
I-21		97.63	6.25	I-22		98.33	6.42

化合物 (实施例)	结构式	%纯度 (HPLC)	保留 时间 (min)	化合物 (实施例)	结构式	%纯度 (HPLC)	保留 时间 (min)
I-23		99.20	5.95	I-24		99.43	4.07
I-25		98.45	5.35	I-26		98.82	5.05
I-27		98.42	4.19	I-28		91.65	7.02
I-29		96.92	7.03	I-30		98.84	5.68
I-31		95.50	6.01	I-32		98.21	5.99
I-33		93.70	7.41	I-34		94.04	7.97
I-35		98.02	6.59	I-36		95.39	7.05
I-37		95.25	6.90	I-38		97.58	7.20
I-39		97.02	6.70	I-40		98.09	4.94

化合物 (实施例)	结构式	%纯度 (HP LC)	保留 时间 (min)	化合物 (实施例)	结构式	%纯度 (HP LC)	保留 时间 (min)
I-41		89.21	12.32	I-42		95.76	6.39
I-43		95.93	4.99	I-44		92.42	6.86

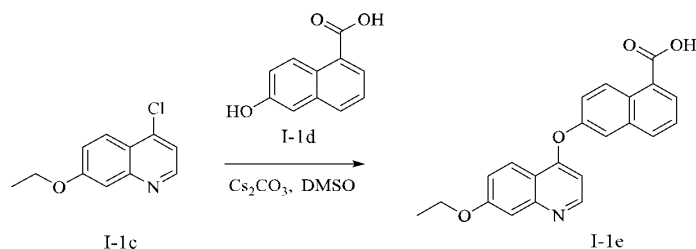
下面结合具体实例进一步阐述本发明内容,但本发明的保护范围并不仅仅局限于这些实例。本发明所述的百分比除特别注明外,均为重量百分比。说明书中所描述的数值范围,如计量单位、反应条件、化合物物理状态或百分比,均是为了提供明白无误的书面参考。本领域技术人员在实施本发明时,使用在此范围之外或有别于单个数值的温度、浓度、数量、碳原子数等,仍然有可能得到预期结果。另外,以下实施例中的原料如无特别说明,均可商购获得,例如可以购自上海毕得医药科技有限公司、江苏艾康生物医药研发有限公司、南京药石科技股份有限公司、上海韶远试剂有限公司、赫淳生物科技(上海)有限公司。

中间体: I-1c 的制备



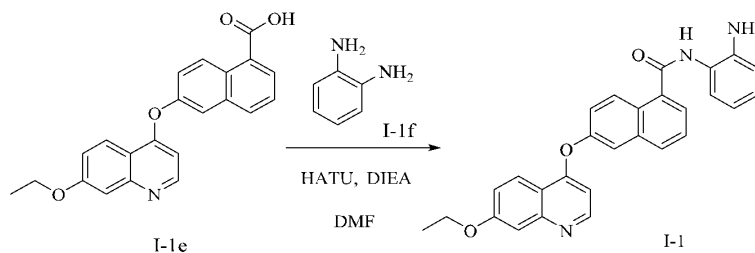
将市售的 I-1a (2.0 g, 11.13 mmol, 1.0 eq) 溶于 DMF (30 mL) 中, 加入 Cs_2CO_3 (10.88 g, 33.39 mmol, 3.0 eq) 和 I-1b (3.64 g, 33.39 mmol, 3.0 eq), 在室温下搅拌 3 小时。反应液用水 (150 mL) 淬灭, 过滤收集析出的固体, 用水 (20 mL) 淋洗 3 次, 在 50°C 的鼓风干燥箱中烘干 8 小时后, 得到黄色固体中间体 I-1a。 (2.23 g, 收率 96.5%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 208.0[M+H]⁺。

中间体: I-1e 的制备



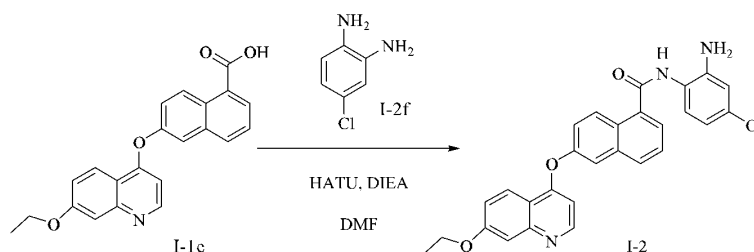
将中间体 I-1c (2.23 g, 10.74 mmol, 1.0 eq) 溶于 DMSO (30 mL) 中, 加入 Cs_2CO_3 (11.55 g, 35.44 mmol, 3.3 eq) 和市售的 I-1d (2.02 g, 10.74 mmol, 1.0 eq), 加热到 140°C 搅拌 3 小时, 冷却至室温。反应用水 (150 mL) 淬灭, 用 1 N 稀盐酸调 pH 为 6-7, 过滤收集析出的固体, 用水 (20 mL) 淋洗 3 次, 在 50°C 的鼓风干燥箱中烘干 8 小时后, 得到棕色固体中间体 I-1e。 (3.49 g, 收率 90.4%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 360.1[M+H]⁺。

实施例 1: 化合物 I-1 的制备



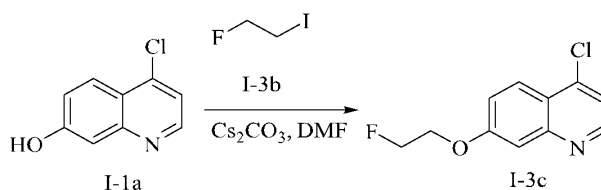
将中间体 I-1e (3.49 g, 9.71 mmol, 1.0 eq) 溶于超干 DMF (40 mL) 中, 加入市售的 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N, N, N', N'-四甲基脒六氟磷酸酯 (HATU, 5.54 g, 14.56 mmol, 1.5 eq), N, N'-二异丙基乙胺 (DIEA, 3.76 g, 29.13 mmol, 3.0 eq) 和 I-1f (1.05 g, 9.71 mmol, 1.0 eq), 在室温下搅拌 18 小时。反应用水 (200 mL) 淬灭, 过滤收集析出的固体, 用水 (20 mL) 淋洗 3 次, 在 50°C 的鼓风干燥箱中烘干 8 小时。粗品经硅胶柱 (200-300 目硅胶, 乙酸乙酯 (EA)/石油醚 (PE) = 0-1 洗脱) 分离后, 再用 EA/PE=1:1 (30 mL) 打浆, 得到黄色固体 I-1。 (2.30 g, 收率 52.7%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 450.2 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.91 (s, 1H), 8.64 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.96-7.83 (m, 2H), 7.67 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.23 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.44 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

实施例 2: 化合物 I-2 的制备



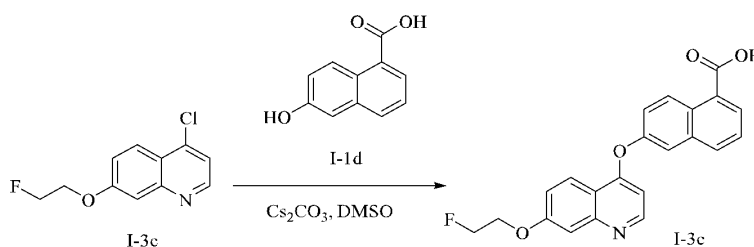
黄色固体 I-2 是由中间体 I-1c (200.00 mg, 0.56 mmol, 1.0 eq), HATU (319.28 mg, 0.84 mmol, 1.5 eq), DIEA (217.06 mg, 1.68 mmol, 3.0 eq) 和 I-2f (79.86 mg, 0.56 mmol, 1.0 eq) 按照实施例 I-1 中的类似步骤制备而成。(26.0 mg, 收率 9.6%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 484.1 $[M+H]^+$ 。 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.86 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.96-7.87 (m, 2H), 7.66 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.62-7.50 (m, 1H), 7.46-7.36 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.65 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.23 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.43 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

中间体: I-3c 的制备



黄色固体中间体 I-3c 是由市售的 I-1a (1.79 g, 10.00 mmol, 1.0 eq), CS_2CO_3 (4.15 g, 30.00 mmol, 3.0 eq) 和 I-3b (5.22 g, 30.00 mmol, 3.0 eq) 按照实施例中间体 I-1c 中的类似步骤制备而成。(1.86 g, 收率 82.4%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 226.0 $[M+H]^+$ 。

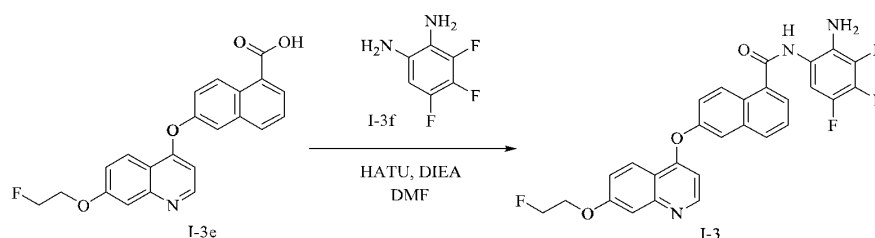
中间体: I-3e 的制备



棕色固体中间体 I-3e 是由中间体 I-3c (1.86 g, 8.24 mmol, 1.0 eq), CS_2CO_3 (8.86 g, 27.19 mmol, 3.3 eq) 和市售的 I-1d (1.55 g, 8.24 mmol, 1.0 eq) 按照实施例中间体 I-1c 中的类似步骤制备而成。(2.25 g, 收率 72.3%)。LC-MS MS-ESI

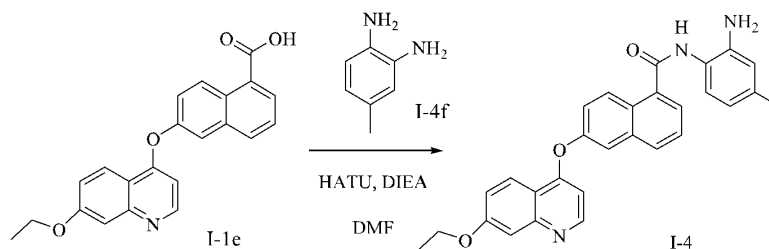
(m/z) 378.1 [M+H]⁺。

实施例 3：化合物 I-3 的制备



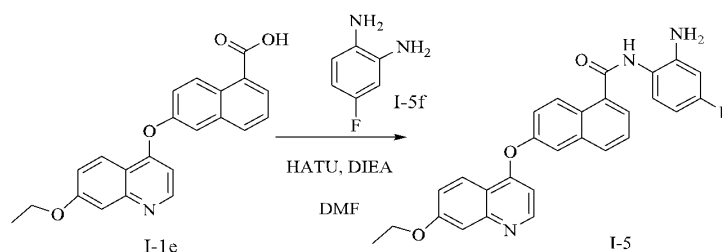
黄色固体 I-3 是由中间体 I-3e (377.00 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq), HATU (570.36 mg, 1.50 mmol, 1.5 eq), DIEA (387.82 mg, 3.00 mmol, 3.0 eq) 和 I-3f (162.12 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq) 按照实施例 I-1 中的类似步骤制备而成。(130.0 mg, 收率 24.9%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 522.1 [M+H]⁺。 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.04 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 14.2, 6.1 Hz, 2H), 7.36 (dd, *J* = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.98-4.74 (m, 2H), 4.57-4.35 (m, 2H)。

实施例 4：化合物 I-4 的制备



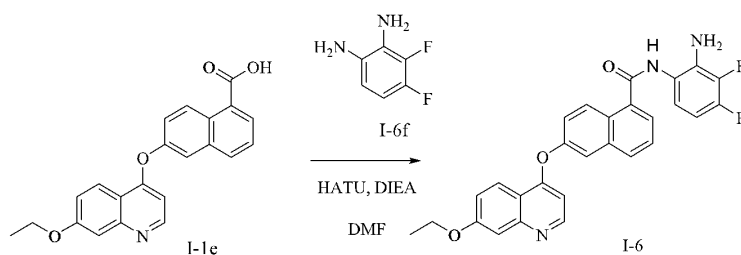
黄色固体 I-4 是由中间体 I-1e (200.00 mg, 0.56 mmol, 1.0 eq), HATU (319.28 mg, 0.84 mmol, 1.5 eq), DIEA (217.06 mg, 1.68 mmol, 3.0 eq) 和 I-4f (68.43 mg, 0.56 mmol, 1.0 eq) 按照实施例 I-1 中的类似步骤制备而成。(120.0 mg, 收率 46.5%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 464.2 [M+H]⁺。 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.80 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.96-7.81 (m, 2H), 7.65 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.58 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.43 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H)。

实施例 5：化合物 I-5 的制备



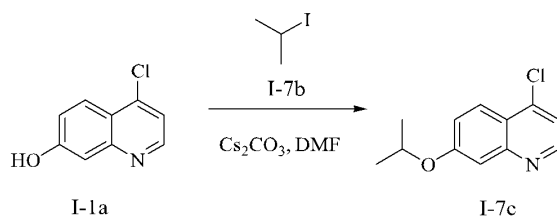
黄色固体 I-5 是由中间体 I-1e (200.00 mg, 0.56 mmol, 1.0 eq), HATU (319.28 mg, 0.84 mmol, 1.5 eq), DIEA (217.06 mg, 1.68 mmol, 3.0 eq) 和 I-5f (141.12 mg, 1.12 mmol, 2.0 eq) 按照实施例 I-1 中的类似步骤制备而成。(55.0 mg, 收率 21.0%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 468.2 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.81 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.94-7.88 (m, 2H), 7.70-7.62 (m, 1H), 7.57 (dd, *J* = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.38-7.26 (m, 2H), 6.64-6.54 (m, 2H), 6.42 (td, *J* = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.24 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.44 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

实施例 6: 化合物 I-6 的制备



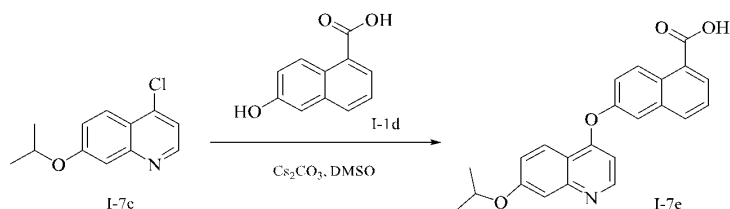
将中间体 I-1e (1.08 g, 3.00 mmol, 1.0 eq) 溶于超干 DMF (15 mL) 中, 加入 HATU (1.71 g, 4.50 mmol, 1.5 eq), DIEA (1.16 g, 9.00 mmol, 3.0 eq) 和 I-6f (432.00 mg, 3.00 mmol, 1.0 eq), 在室温下搅拌 18 h。反应用水 (150 mL) 淬灭, 过滤收集析出的固体, 用水 (5 mL) 淋洗 3 次, 在 50°C 的鼓风干燥箱中烘干 8 小时。粗品经硅胶柱 (200-300 目硅胶, EA/PE = 0-1 洗脱) 分离后, 再用 EA/PE = 1:1 (30 mL) 打浆, 得到黄色固体 I-6。(682.00 mg, 收率 46.8%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 486.2 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.93 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.70-6.52 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.21 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.41 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H)。

中间体: I-7c 的制备



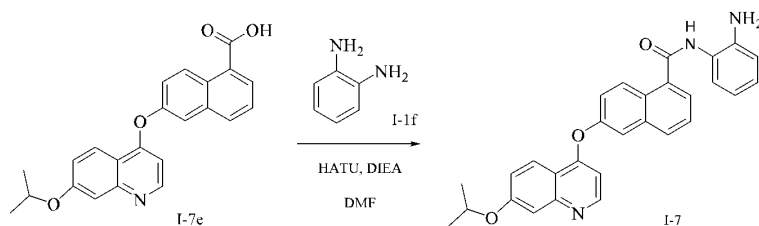
黄色固体中间体 I-7c 是由市售的 I-1a (230.00 mg, 1.28 mmol, 1.0 eq), Cs₂CO₃ (1.25 g, 3.84 mmol, 3.0 eq) 和 I-7b (652.80 mg, 3.84 mmol, 3.0 eq) 按照实施例 I-1c 中的类似步骤制备而成。(263.00 mg, 收率 92.7%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 222.1[M+H]⁺。

中间体: I-7e 的制备



棕色固体中间体 I-7e 是由自制的中间体 I-7c (263.00 mg, 1.19 mmol, 1.0 eq), Cs₂CO₃ (1.28 g, 3.93 mmol, 3.3 eq) 和市售的 I-1d (223.96 mg, 1.19 mmol, 1.0 eq) 按照实施例 I-1e 中的类似步骤制备而成。(392.00 mg, 收率 88.2%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 374.2[M+H]⁺。

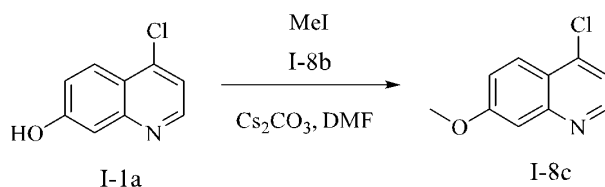
实施例 7: 化合物 I-7 的制备



黄色固体 I-7 是由中间体 I-7e (392.00 mg, 1.05 mmol, 1.0 eq), HATU (596.76 mg, 1.57 mmol, 1.5 eq), DIEA (406.98 mg, 3.15 mmol, 3.0 eq) 和 I-1f (113.55 mg, 1.05 mmol, 1.0 eq) 按照实施例 I-1 中的类似步骤制备而成。(174.0 mg, 收率 35.7%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 464.2 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.89 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.66 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.00 (t, *J* = 7.3

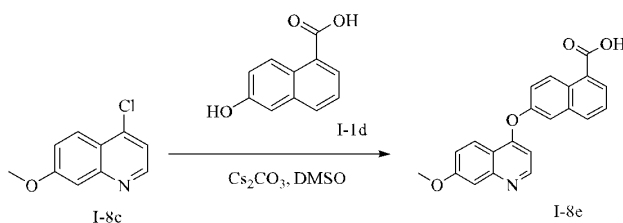
Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.65 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.87 (dt, $J = 11.7, 5.8$ Hz, 1H), 1.37 (d, $J = 5.9$ Hz, 6H).

中间体: I-8c 的制备



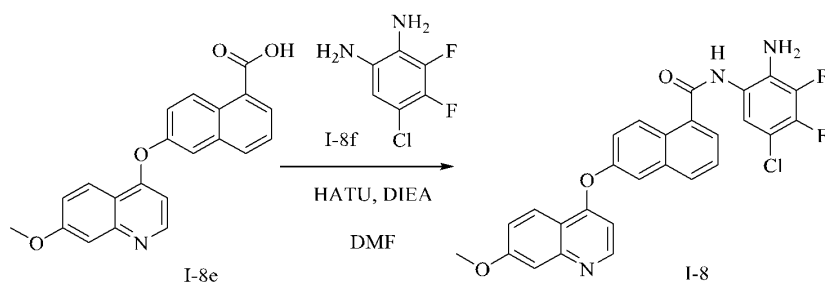
黄色固体中间体 I-8c 是由市售的 I-1a (1.80 g, 10.02 mmol, 1.0 eq), Cs_2CO_3 (9.79 g, 30.06 mmol, 3.0 eq) 和 I-8b (4.27 g, 30.06 mmol, 3.0 eq) 按照实施例中间体 I-1c 中的类似步骤制备而成。(1.77 g, 收率 91.2%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 194.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

中间体: I-8e 的制备



棕色固体中间体 I-8e 是由自制的 I-8c (1.00 g, 5.16 mmol, 1.0 eq), Cs_2CO_3 (5.55 g, 17.03 mmol, 3.3 eq) 和市售的 I-1d (971.11 mg, 5.16 mmol, 1.0 eq) 按照实施例中间体 I-1e 中的类似步骤制备而成。(1.41 g, 收率 79.2%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 346.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

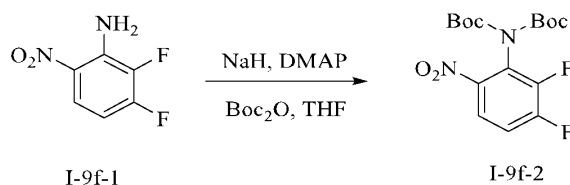
实施例 8: 化合物 I-8 的制备



黄色固体 I-8 是由中间体 I-8e (104.0 mg, 0.30 mmol, 1.0 eq), HATU (171.10 mg, 0.45 mmol, 1.5 eq), DIEA (116.32 mg, 0.90 mmol, 3.0 eq) 和 I-8f (53.57 mg, 0.3 mmol, 1.0 eq) 按照实施例 I-1 中的类似步骤制备而成。(42.00 mg, 收率 27.67%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 506.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ

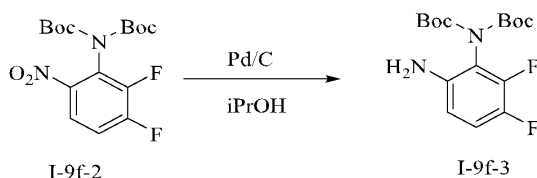
ppm 9.98 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.69-7.61 (m, 1H), 7.58-7.49 (m, 2H), 7.43 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 9.1, 2.5$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.93 (s, 3H).

中间体: I-9f-2 的制备



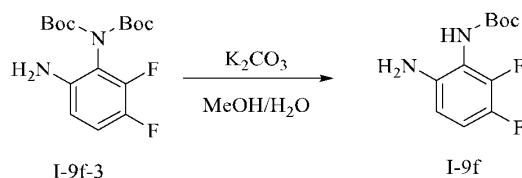
将 I-9f-1 (8.0 g, 0.46 mol, 1.0 eq) 和 4-二甲氨基吡啶 (DMAP, 0.281 g, 2.29 mmol, 0.05 eq) 溶于 THF (500 mL) 中, 用冰浴冷却至 0°C , 加入 NaH (60%在矿物油中, 3.68 g, 0.092 mol, 2.0 eq), 升至室温后, 滴加二碳酸二叔丁酯 (Boc_2O , 25.07 g, 0.115 mol, 2.5 eq), 在室温下搅拌 18 小时。反应液用冰/水 (300 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (300.0 mL) 萃取 2 次。合并有机相, 用饱和食盐水 (300 mL) 洗 1 次, 浓缩。粗品经硅胶柱 (200-300 目硅胶, EA/PE = 1/15 洗脱) 分离后, 得到浅黄色固体产物 I-9f-2。 (15.2 g, 收率 88.4%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm 7.97-7.93 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 1.43 (s, 18H)。

中间体: I-9f-3 的制备



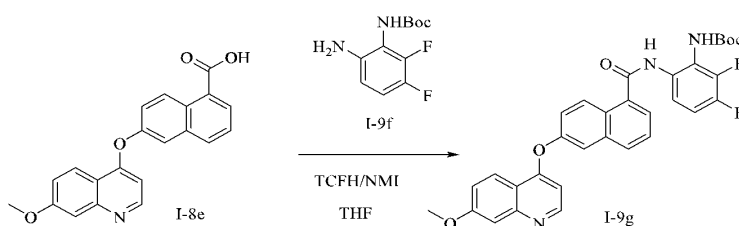
将 I-9f-2 (15.20 g, 40.63 mmol, 1.0 eq) 溶于异丙醇 (iPrOH, 170 mL) 中, 加入 Pd/C (2.0 g), 所得混合液于氢气氛围下在室温搅拌 20 小时。通过硅藻土过滤除去不溶物, 用异丙醇 (10 mL) 淋洗 3 次。浓缩滤液, 得到黄色固体产物 I-9f-3。 (13.44 g, 收率 96.1%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 345.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

中间体: I-9f 的制备



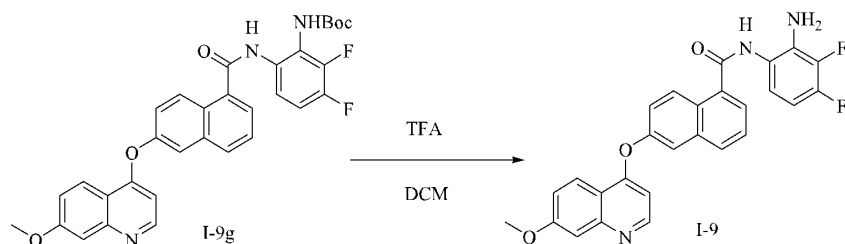
将 I-9f-3 (13.44 g, 39.02 mmol, 1.0 eq) 溶于甲醇 (MeOH, 150 mL) 中, 加入水 (10 mL) 和 K_2CO_3 (15.00 g, 107.91 mmol, 2.77 eq), 加热到 60°C 搅拌 24 小时, 冷却至室温。浓缩反应液, 用水 (200 mL) 稀释残余物, 用乙酸乙酯 (200 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 用饱和食盐水 (300 mL) 洗 1 次, 浓缩。粗品经硅胶柱 (200-300 目硅胶, EA/PE = 1/2 洗脱) 分离后, 得到浅黄色固体产物 I-9f (9.41 g, 收率 98.7%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 189.1 $[M-55]^+$ 。 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.28 (brs, 1H), 7.02-6.95 (m, 1H), 6.46-6.43 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 1.43 (s, 9H)。

中间体: I-9g 的制备



将中间体 I-8e (200.00 mg, 0.58 mmol, 1.0 eq) 溶于超干 THF (10 mL) 中, 加入市售的 N-甲基咪唑 (NMI, 214.28 mg, 2.61 mmol, 4.5 eq), I-9f (212.45 mg, 0.87 mmol, 1.5 eq) 和 N, N, N', N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (TCFH, 243.60 mg, 0.87 mmol, 1.5 eq), 在室温下搅拌 24 小时。浓缩反应液, 粗品经硅胶柱 (200-300 目硅胶, EA/PE = 0-1 洗脱) 分离后, 得到黄色固体中间体 I-9g。 (157.0 mg, 收率 47.3%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 572.2 $[M+H]^+$ 。

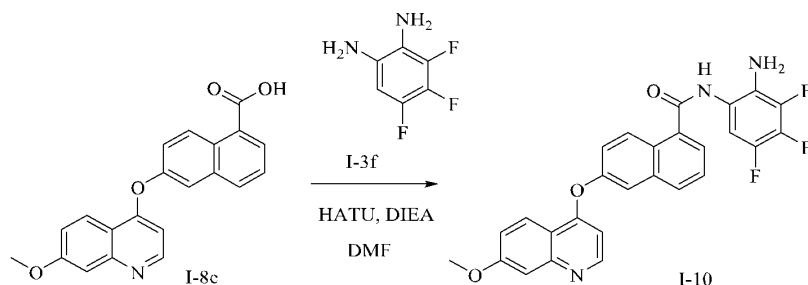
实施例 9: 化合物 I-9 的制备



将中间体 I-9g (157.00 mg, 0.27 mmol, 1.0 eq) 溶于二氯甲烷 (DCM, 5 mL) 中, 加入三氟乙酸 (TFA, 1.5 mL), 在室温下搅拌 18 小时。反应用饱和碳酸氢钠溶液 (100 mL) 淬灭, 用 DCM 萃取 2 次, 合并有机相, 浓缩。粗品经硅胶柱 (200-300 目硅胶, EA/PE = 0-1 洗脱) 分离后, 得到黄色固体 I-9。 (97.00 mg, 收率 76.2%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 472.2 $[M+H]^+$ 。 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.94 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H),

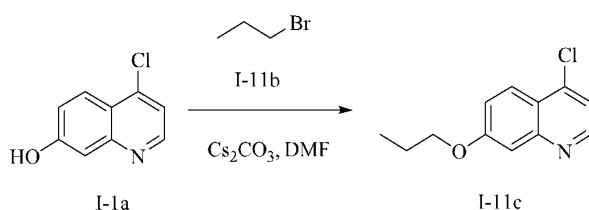
7.72-7.60 (m, 1H), 7.55 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 9.1, 2.5$ Hz, 1H), 7.26-7.15 (m, 1H), 6.74-6.51 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 3.94 (s, 3H).

实施例 10: 化合物 I-10 的制备



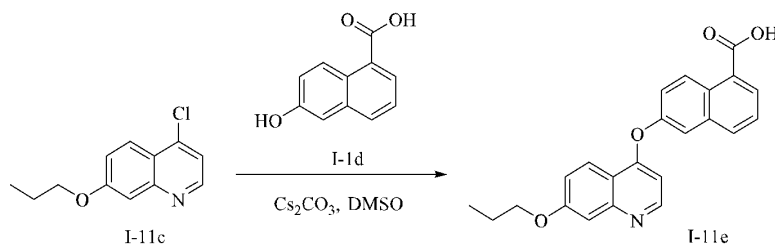
黄色固体 I-10 是由中间体 I-8e (138.14 mg, 0.40 mmol, 1.0 eq), HATU (228.14 mg, 0.6 mmol, 1.5 eq), DIEA (155.0 mg, 1.2 mmol, 3.0 eq) 和 I-3f (97.27 mg, 0.60 mmol, 1.5 eq) 按照实施例 I-1 中的类似步骤制备而成。(45.60 mg, 收率 23.29%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 490.1 $[M+H]^+$ 。 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.01 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.97-7.85 (m, 2H), 7.65 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.59-7.46 (m, 2H), 7.43 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 9.1, 2.2$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.94 (s, 3H).

中间体: I-11c 的制备



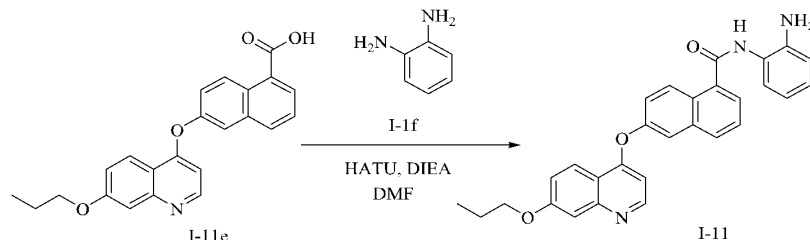
黄色固体中间体 I-11c 是由市售的 I-1a (1.80 g, 10.00 mmol, 1.0 eq), Cs_2CO_3 (4.15 g, 30.00 mmol, 3.0 eq) 和 I-11b (3.66 g, 30.00 mmol, 3.0 eq) 按照实施例中 I-1c 中的类似步骤制备而成。(1.65 g, 收率 74.3%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 222.0 $[M+H]^+$ 。

中间体: I-11e 的制备



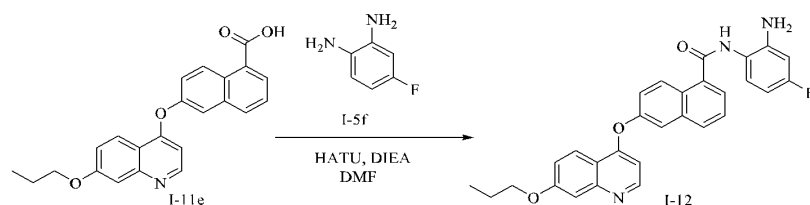
棕色固体中间体 I-11e 是由自制的中间体 I-11c (1.65 g, 7.44 mmol, 1.0 eq), Cs_2CO_3 (8.00 g, 24.55 mmol, 3.3 eq) 和市售的 I-1d (1.40 g, 7.44 mmol, 1.0 eq) 按照实施例中间体 I-1e 中的类似步骤制备而成。(2.30 g, 收率 82.8%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 374.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 11: 化合物 I-11 的制备



黄色固体 I-11 是由中间体 I-11e (1.30 g, 3.48 mmol, 1.0 eq), HATU (1.98 g, 5.22 mmol, 1.5 eq), DIEA (1.35 g, 10.44 mmol, 3.0 eq) 和 I-1f (376.19 mg, 3.48 mmol, 1.0 eq) 按照实施例 I-1 中的类似步骤制备而成。(590.00 mg, 收率 36.6%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 464.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.88 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.91-7.86 (m, 2H), 7.66 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.64 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.13 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.90-1.77 (m, 2H), 1.05 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

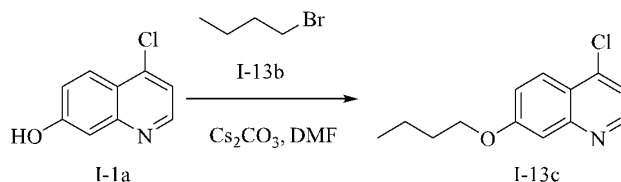
实施例 12: 化合物 I-12 的制备



黄色固体 I-12 是由中间体 I-11e (200.00 mg, 0.54 mmol, 1.0 eq), HATU (307.96 mg, 0.81 mmol, 1.5 eq), DIEA (209.14 mg, 1.62 mmol, 3.0 eq) 和 I-5f (136.19 mg, 1.08 mmol, 2.0 eq) 按照实施例 I-1 中的类似步骤制备而成。(100.00 mg, 收率 38.5%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 482.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.80 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.93-7.88 (m, 2H), 7.71-7.60 (m, 1H), 7.57 (dd, $J = 9.2, 2.5$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.37-7.26 (m, 2H), 6.62-6.56 (m, 2H),

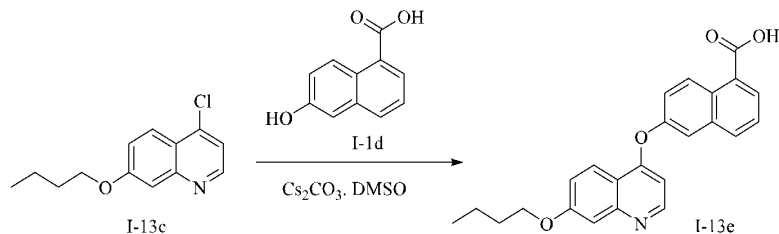
6.42 (td, $J = 8.5, 2.8$ Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.13 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.90-1.76 (m, 2H), 1.04 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

中间体: I-13c 的制备



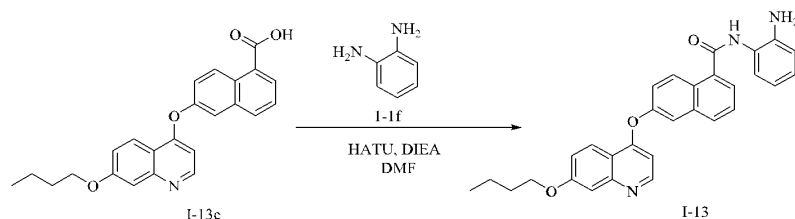
黄色固体中间体 I-13c 是由市售的 I-1a (1.80 g, 10.00 mmol, 1.0 eq), Cs_2CO_3 (4.15 g, 30.00 mmol, 3.0 eq) 和 I-13b (4.11 g, 30.00 mmol, 3.0 eq) 按照实施例中间体 I-1c 中的类似步骤制备而成。(1.72 g, 收率 73.0%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 236.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

中间体: I-13e 的制备



棕色固体中间体 I-13e 是由自制的中间体 I-13c (705.00 mg, 3.00 mmol, 1.0 eq), Cs_2CO_3 (3.22 g, 9.90 mmol, 3.3 eq) 和市售的 I-1d (564.60 mg, 3.00 mmol, 1.0 eq) 按照实施例中间体 I-1e 中的类似步骤制备而成。(850.00 mg, 收率 73.1%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 388.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

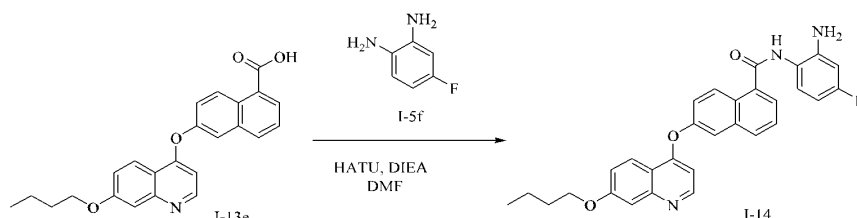
实施例 13: 化合物 I-13 的制备



黄色固体 I-13 是由中间体 I-13e (108.50 mg, 0.28 mmol, 1.0 eq), HATU (159.68 mg, 0.42 mmol, 1.5 eq), DIEA (108.53 mg, 0.84 mmol, 3.0 eq) 和 I-1f (30.27 mg, 0.28 mmol, 1.0 eq) 按照实施例 I-1 中的类似步骤制备而成。(37.00 mg, 收率 27.7%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 478.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.88 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.91-7.86 (m, 2H), 7.70-7.63 (m, 1H), 7.57 (dd,

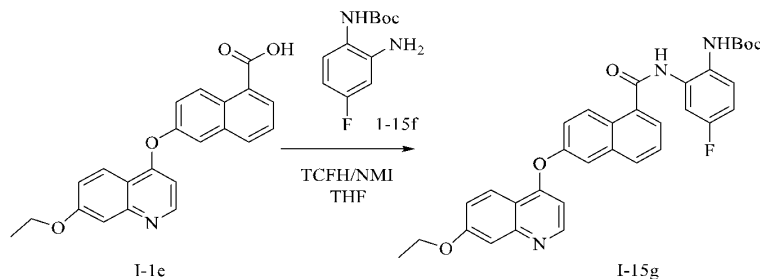
$J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.64 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.17 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.88-1.73 (m, 2H), 1.51 (dq, $J = 14.7, 7.4$ Hz, 2H), 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

实施例 14: 化合物 I-14 的制备



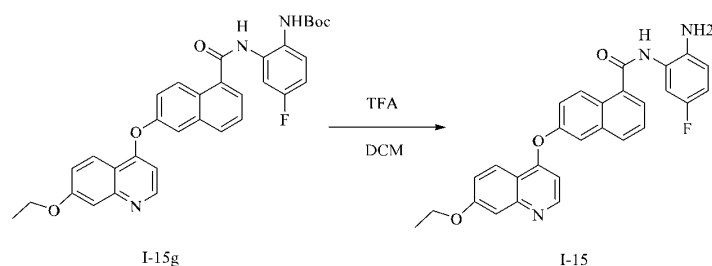
黄色固体 I-14 是由中间体 I-13e (1.40 g, 3.61 mmol, 1.0 eq), HATU (2.06 g, 5.41 mmol, 1.5 eq), DIEA (1.40 g, 10.83 mmol, 3.0 eq) 和 I-5f (455.22 mg, 3.61 mmol, 1.0 eq) 按照实施例 I-1 中的类似步骤制备而成。(1015.00 mg, 收率 56.7%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 496.3 $[M+H]^+$ 。 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.80 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.92-7.87 (m, 2H), 7.69-7.62 (m, 1H), 7.56 (dd, $J = 9.2, 2.5$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.37-7.25 (m, 2H), 6.67-6.51 (m, 2H), 6.41 (td, $J = 8.5, 2.9$ Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.17 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.87-1.71 (m, 2H), 1.61-1.44 (m, 2H), 0.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

中间体: I-15g 的制备



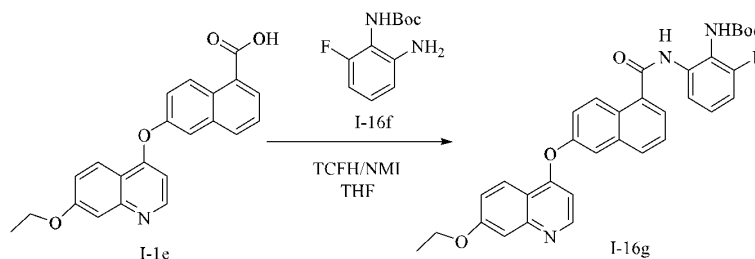
黄色固体中间体 I-15g 是由中间体 I-1e (200.00 mg, 0.56 mmol, 1.0 eq), N-甲基咪唑 (206.89 mg, 2.52 mmol, 4.5 eq), I-15f (190.05 mg, 0.84 mmol, 1.5 eq), TCFH (235.70 mg, 0.84 mmol, 1.5 eq) 和 THF (10.0 mL) 按照实施例 I-9g 中的类似步骤制备而成。(100.0 mg, 收率 31.5%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 568.2 $[M+H]^+$ 。

实施例 15: 化合物 I-15 的制备



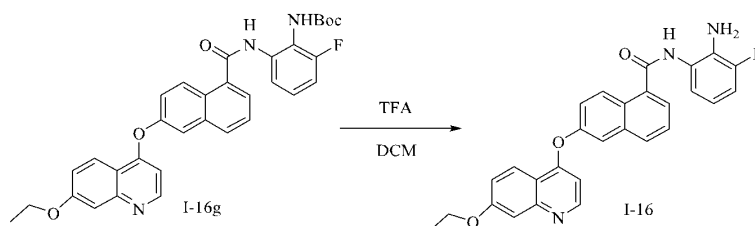
黄色固体 I-15 是由中间体 I-15g (100.0 mg, 0.18 mmol, 1.0 eq), TFA (1.5 mL) 和 DCM (5.0 mL) 按照实施例 I-9 中的类似步骤制备而成。(60.00 mg, 收率 71.3%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 468.2 $[M+H]^+$ 。 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.90 (s, 1H), 8.61 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.92-7.82 (m, 2H), 7.64 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J=9.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.28 (dd, $J=9.1, 2.4$ Hz, 1H), 6.88-6.76 (m, 2H), 6.56 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.20 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 1.41 (t, $J=6.9$ Hz, 3H)。

中间体: I-16g 的制备



黄色固体中间体 I-16g 是由中间体 I-1e (200.00 mg, 0.56 mmol, 1.0 eq), TCFH (235.70 mg, 0.84 mmol, 1.5 eq), NMI (206.89 mg, 2.52 mmol, 4.5 eq) 和 I-16f (190.05 mg, 0.84 mmol, 1.5 eq) 按照实施例中间体 I-9g 中的类似步骤制备而成。(100.00 mg, 收率 31.5%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 568.2 $[M+H]^+$ 。

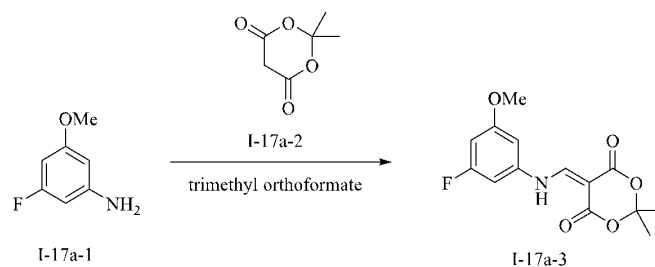
实施例 16: 化合物 I-16 的制备



黄色固体 I-16 是由中间体 I-16g (100.00 mg, 0.18 mmol, 1.0 eq) 和 TFA (1.5 mL) 按照实施例 I-9 中的类似步骤制备而成。(60.00 mg, 收率 71.3%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 468.2 $[M+H]^+$ 。 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.04 (s, 1H), 8.64

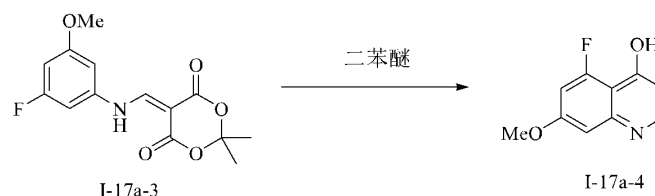
(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.94-7.88 (m, 2H), 7.67 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.34-7.26 (m, 2H), 7.07-6.91 (m, 1H), 6.65 (dd, $J = 14.0, 8.0$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.23 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.43 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

中间体: I-17a-3 的制备



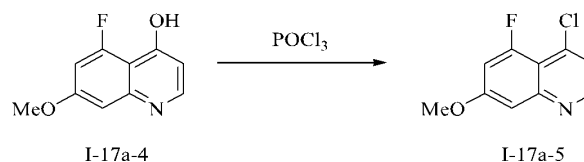
将市售的 I-17a-2 (51.10 g, 354.60 mmol, 1.0 eq)溶于原甲酸三甲酯(trimethyl orthoformate, 300.0 mL)中, 置换氮气 3 次, 加热到 105 ℃, 搅拌 1 小时后, 加入 I-17a-1 (50.00 g, 354.60 mmol), 继续在该温度下搅拌 1 小时, 冷却至室温。加入正戊烷 (300 mL), 过滤收集析出的固体, 用正戊烷 (30 mL) 淋洗 3 次, 在 50℃的鼓风干燥箱中烘干 8 小时后, 得到黄色固体中间体 I-17a-3。(86.00 g, 收率 82.2%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 296.1[M+H]⁺。

中间体: I-17a-4 的制备



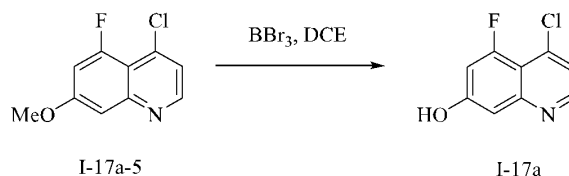
将 I-17a-3 (60.00 g, 203.30 mmol, 1.0 eq)和二苯醚 (500 mL) 的混合物加热到 220 ℃, 搅拌 1 小时, 冷却至室温。加入石油醚 (500 mL), 过滤收集析出的固体, 用石油醚 (50 mL) 淋洗 3 次, 干燥。粗品经反相 C18 色谱柱(乙腈/水/0.1%TFA, 12~13%) 分离后, 得到白色固体 I-17a-4。(18.00 g, 收率 46.0%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 194.0[M+H]⁺。

中间体: I-17a-5 的制备



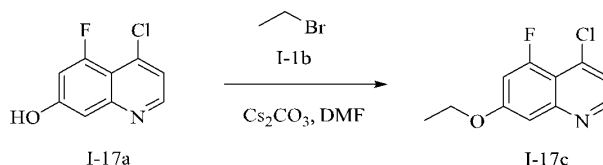
将中间体 I-17a-4 (18.00 g, 93.30 mmol, 1.0 eq)和三氯氧磷 (50 mL) 的混合物加热到 110℃, 搅拌 3 小时, 冷却至室温。将反应液缓慢加入到冰/水中淬灭, 用 10% 的 NaOH 溶液调 pH 至 6-7, 过滤收集析出的固体, 用水 (10 mL) 淋洗 3 次, 干燥。粗品经硅胶柱 (200-300 目硅胶, EA/PE=1:1 洗脱) 分离后, 得到黄色固体中间体 I-17a-5。(16.10 g, 收率 81.8%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 212.0[M+H]⁺。

中间体: I-17a 的制备



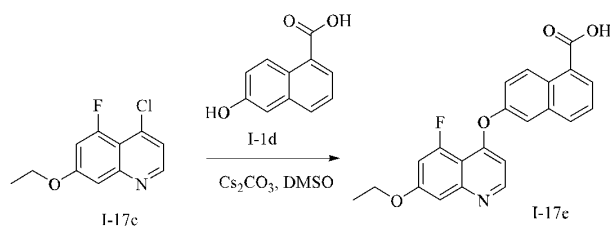
将中间体 I-17a-5 (12.00 g, 87.60 mmol, 1.0 eq) 溶于 1, 2-二氯乙烷 (DCE, 100.0 mL) 中, 冷却至 0℃, 滴加 1.0 M 三溴化硼的二氯甲烷溶液 (198.80 mL, 198.80 mmol, 2.27 eq)。加完后加热到 100℃, 搅拌 8 小时, 冷却至室温。缓慢加入甲醇 (100 mL) 淬灭反应, 加入水 (300 mL), 并用 10% 的 NaOH 溶液调 pH 至 12-13。分出有机相和水相, 水相用 2 M 稀盐酸调 pH 至 5-6, 过滤收集析出的固体, 用水 (10.0 mL) 淋洗 3 次, 在 50℃ 的鼓风干燥箱中烘干 8 小时后, 得到黄色固体中间体 I-17a。(9.10 g, 收率 80.2%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 198.0[M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.82 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.08 (dd, *J* = 14.0, 2.3 Hz, 1H)。

中间体: I-17c 的制备



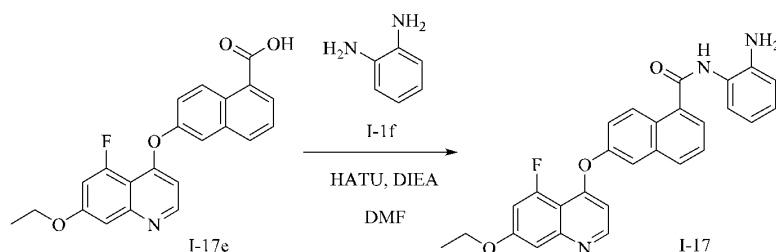
浅黄色固体中间体 I-17c 是由中间体 I-17a (800.00 mg, 4.05 mmol, 1.0 eq), Cs₂CO₃ (3.96 g, 12.15 mmol, 3.0 eq) 和 I-1b (1.32 g, 12.15 mmol, 3.0 eq) 按照实施例中间体 I-1c 中的类似步骤制备而成。(810.00 mg, 收率 88.7%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 226.0[M+H]⁺。

中间体: I-17e 的制备



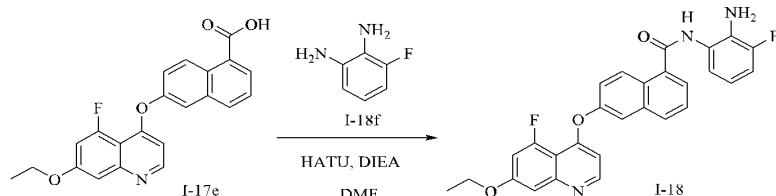
棕色固体中间体 I-17e 是由中间体 I-17c (450.00 mg, 2.00 mmol, 1.0 eq), Cs_2CO_3 (2.15 g, 6.60 mmol, 3.3 eq) 和市售的 I-1d (376.40 mg, 2.00 mmol, 1.0 eq) 按照实施例中间体 I-1e 中的类似步骤制备而成。(640.00 mg, 收率 84.8%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 378.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 17: 化合物 I-17 的制备



黄色固体 I-17 是由中间体 I-17e (340.00 mg, 0.90 mmol, 1.0 eq), HATU (513.57 mg, 1.35 mmol, 1.5 eq), DIEA (348.69 mg, 2.70 mmol, 3.0 eq) 和 I-1f (97.31 mg, 0.90 mmol, 1.0 eq) 按照实施例 I-1 中的类似步骤制备而成。(99.00 mg, 收率 23.5%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 467.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.86 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.63 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 6.98 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.71-6.52 (m, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.33-4.12 (m, 2H), 1.40 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H)。

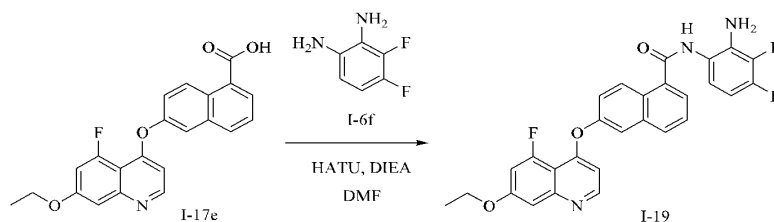
实施例 18: 化合物 I-18 的制备



黄色固体 I-18 是由中间体 I-17e (340.00 mg, 0.90 mmol, 1.0 eq), HATU (513.57 mg, 1.35 mmol, 1.5 eq), DIEA (348.69 mg, 2.70 mmol, 3.0 eq) 和 I-18f (113.53 mg, 0.90 mmol, 1.0 eq) 按照实施例 I-1 中的类似步骤制备而成。(282.00

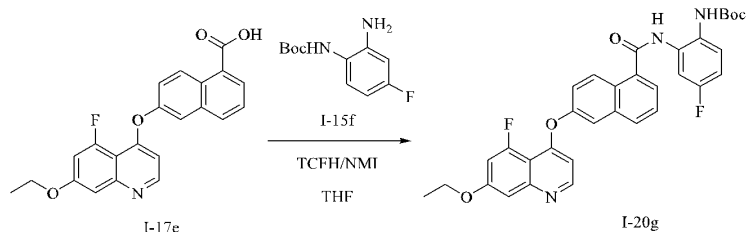
mg, 收率 64.5%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 486.2 $[M+H]^+$ 。 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.03 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.66 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.38-7.23 (m, 2H), 7.14 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 7.06-6.91 (m, 1H), 6.65 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.24 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.42 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H)。

实施例 19: 化合物 I-19 的制备



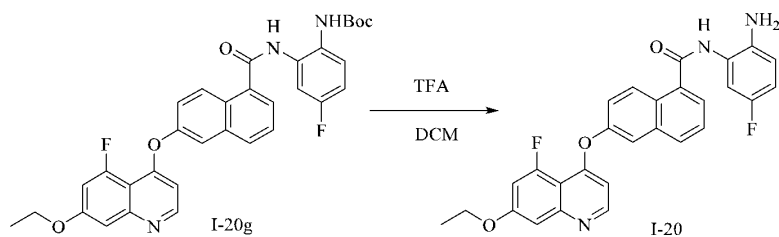
黄色固体 I-19 是由中间体 I-17e (340.00 mg, 0.90 mmol, 1.0 eq), HATU (513.57 mg, 1.35 mmol, 1.5 eq), DIEA (348.69 mg, 2.70 mmol, 3.0 eq) 和 I-6f (129.60 mg, 0.90 mmol, 1.0 eq) 按照实施例 I-1 中的类似步骤制备而成。(164.00 mg, 收率 36.2%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 504.2 $[M+H]^+$ 。 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.95 (s, 1H), 8.66 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.66 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 9.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.28-7.18 (m, 1H), 7.14 (dd, $J = 13.4, 1.9$ Hz, 1H), 6.69-6.58 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.24 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.42 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

中间体: I-20g 的制备



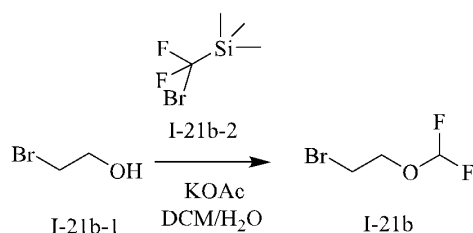
黄色固体中间体 I-20g 是由中间体 I-17e (340.00 mg, 0.90 mmol, 1.0 eq), TCFH (378.00 mg, 1.35 mmol, 1.5 eq), NMI (332.50 mg, 4.05 mmol, 4.5 eq) 和 I-15f (203.58 mg, 0.90 mmol, 1.0 eq) 按照实施例 I-9g 中的类似步骤制备而成。(152.00 mg, 收率 28.8%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 586.2 $[M+H]^+$ 。

实施例 20: 化合物 I-20 的制备



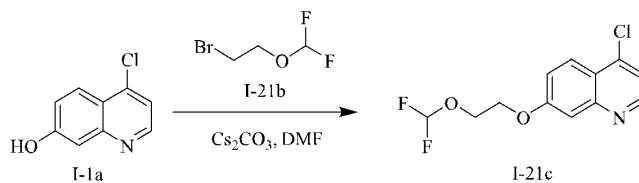
黄色固体 I-20 是由中间体 I-20g (152.0 mg, 0.26 mmol, 1.0 eq) 和 TFA (1.5 mL) 按照实施例 I-9 中的类似步骤制备而成。(32.00 mg, 收率 25.3%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 486.2 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.93 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.60-7.51 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.20-7.08 (m, 1H), 6.92-6.75 (m, 2H), 6.66 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.24 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.42 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H)。

中间体: I-21b 的制备



将市售的 I-21b-1 (3.0 g, 24.01 mmol, 1.0 eq) 溶于 DCM/H₂O (30 mL/30 mL) 中, 加入 KOAc (14.50 g, 148.00 mmol, 6.16 eq), 用冰/盐浴冷却至 0℃ 后, 滴加 I-21b-2 (15 mL, 96.45 mmol, 4.0 eq), 撤去冰/盐浴, 在室温下搅拌 18 小时。反应液用饱和 NaHCO₃ 溶液 (100 mL) 淬灭, 用 DCM (50 mL) 萃取 2 次。合并有机相, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 在 5℃ 以下减压浓缩, 得到黄色油状中间体 I-21b。(1.10 g, 收率 26.2%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 175.0 [M+H]⁺。

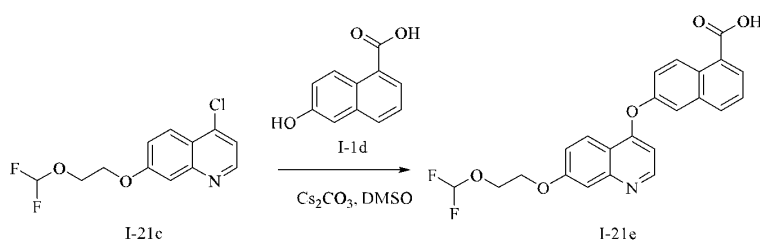
中间体: I-21c 的制备



黄色固体中间体 I-21c 是由市售的 I-1a (2.0 g, 11.13 mmol, 1.0 eq), Cs₂CO₃ (10.88 g, 33.39 mmol, 3.0 eq) 和自制的中间体 I-21b (2.92 g, 16.69 mmol, 1.5 eq) 按照实施例中间体 I-1c 中的类似步骤制备而成。(2.46 g, 收率 80.7%)。LC-MS

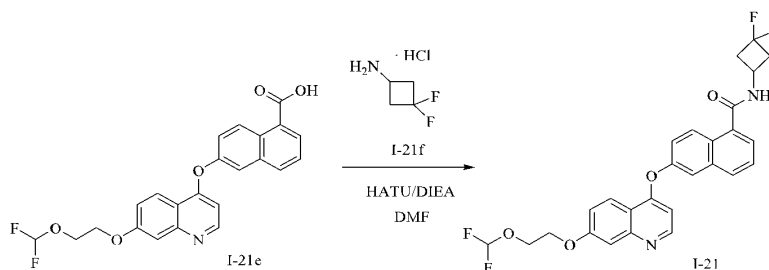
MS-ESI (m/z) 274.0 $[M+H]^+$ 。

中间体：I-21e 的制备



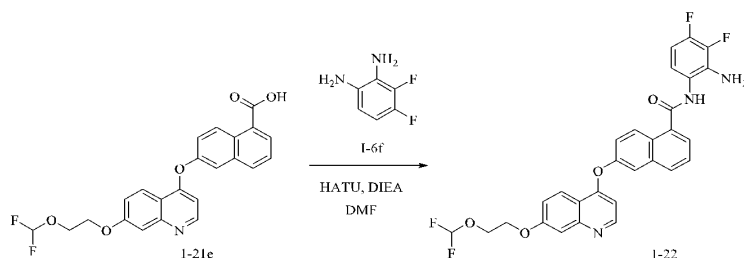
棕色固体中间体 I-21e 是由中间体 I-21c (2.46 g, 8.99 mmol, 1.0 eq), Cs_2CO_3 (9.67 g, 29.67 mmol, 3.3 eq) 和市售的 I-1d (1.69 g, 8.99 mmol, 1.0 eq) 按照实施例 I-1e 中的类似步骤制备而成。(3.42 g, 收率 89.4%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 426.1 $[M+H]^+$ 。

实施例 21：化合物 I-21 的制备



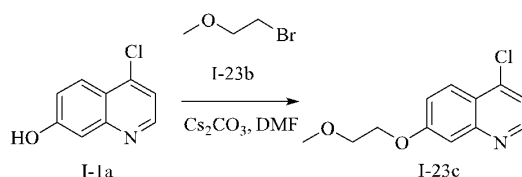
黄色固体 I-21 是由中间体 I-21e (1.27 g, 2.98 mmol, 1.0 eq), HATU (1.70 g, 4.47 mmol, 1.5 eq), DIEA (1.54 g, 11.92 mmol, 4.0 eq) 和 I-21f (427.93 mg, 2.98 mmol, 1.0 eq) 按照实施例 I-1 中的类似步骤制备而成。(514.00 mg, 收率 33.4%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 515.2 $[M+H]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.05 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.63-7.56 (m, 1H), 7.53 (dd, $J = 9.2, 2.5$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz, 1H), 6.78 (t, $^2J_{\text{F-H}} = 75.7$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.49-4.28 (m, 3H), 4.28-4.18 (m, 2H), 3.12-2.88 (m, 2H), 2.85-2.66 (m, 2H)。

实施例 22：化合物 I-22 的制备



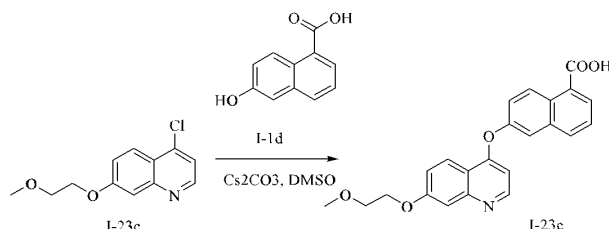
黄色固体 I-22 是由中间体 I-21e (1.27 g, 2.98 mmol, 1.0 eq), HATU (1.70 g, 4.47 mmol, 1.5 eq), DIEA (1.15 g, 8.94 mmol, 3.0 eq) 和 I-6f (429.42 mg, 2.98 mmol, 1.0 eq) 按照实施例 I-1 中的类似步骤制备而成。(596.00 mg, 收率 36.3%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 552.2 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.96 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.75-7.63 (m, 1H), 7.58 (dd, *J* = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 7.30-7.16 (m, 1H), 6.81 (t, ²*J*_{F-H} = 75.7 Hz, 1H), 6.70-6.55 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.40 (dd, *J* = 5.4, 2.9 Hz, 2H), 4.27 (dd, *J* = 5.2, 3.0 Hz, 2H)。

中间体: I-23c 的制备



黄色固体中间体 I-23c 是由市售的 I-1a (2.0 g, 11.13 mmol, 1.0 eq), Cs₂CO₃ (10.88 g, 33.39 mmol, 3.0 eq) 和市售的 I-23b (4.64 g, 33.39 mmol, 3.0 eq) 按照实施例中间体 I-1c 中的类似步骤制备而成。(2.10 g, 收率 79.4%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 238.1[M+H]⁺。

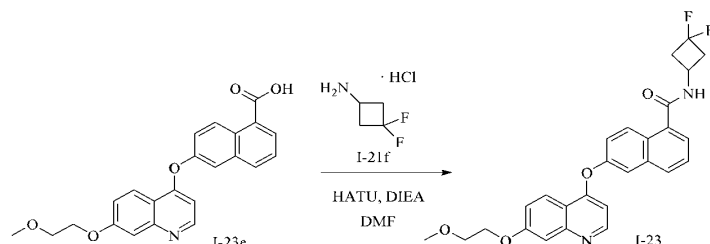
中间体: I-23e 的制备



棕色固体中间体 I-23e 是由中间体 I-23c (2.10 g, 8.83 mmol, 1.0 eq), Cs₂CO₃ (9.50 g, 29.14 mmol, 3.3 eq) 和市售的 I-1d (1.66 g, 8.83 mmol, 1.0 eq) 按照实施例中间体 I-1e 中的类似步骤制备而成。(3.12 g, 收率 90.7%)。LC-MS MS-ESI

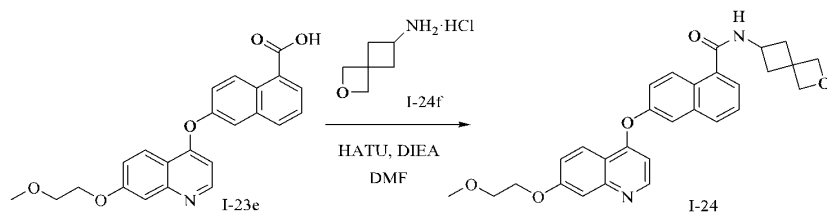
(m/z) 390.1[M+H]⁺。

实施例 23: 化合物 I-23 的制备



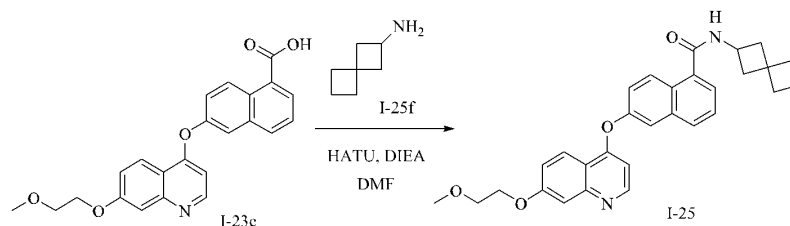
黄色固体 I-23 是由中间体 I-23e (1.50 g, 3.85 mmol, 1.0 eq), HATU (2.19 g, 5.77 mmol, 1.5 eq), DIEA (1.99 g, 15.40 mmol, 4.0 eq) 和 I-21f (552.86 mg, 3.85 mmol, 1.0 eq) 按照实施例 I-1 中的类似步骤制备而成。(385.00 mg, 收率 20.9%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 479.2 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.62 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.53 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.37-4.29 (m, 2H), 3.92-3.82 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.27-3.14 (m, 2H), 2.73-2.60 (m, 2H)。

实施例 24: 化合物 I-24 的制备



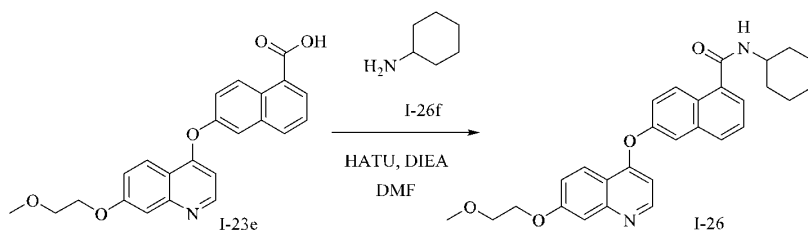
黄色固体 I-24 是由中间体 I-23e (155.76 mg, 0.40 mmol, 1.0 eq), HATU (228.14 mg, 0.6 mmol, 1.5 eq), DIEA (155.00 mg, 1.2 mmol, 3.0 eq) 和 I-24f (59.85 mg, 0.40 mmol, 1.0 eq) 按照实施例 I-1 中的类似步骤制备而成。(85.00 mg, 收率 43.8%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 485.2 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.82 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.64 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.05-8.00 (m, 1H), 7.87 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.63-7.59 (m, 2H), 7.55 (dd, *J* = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.40-4.21 (m, 3H), 3.79-3.74 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.71-2.59 (m, 2H), 2.33-2.22 (m, 2H)。

实施例 25: 化合物 I-25 的制备



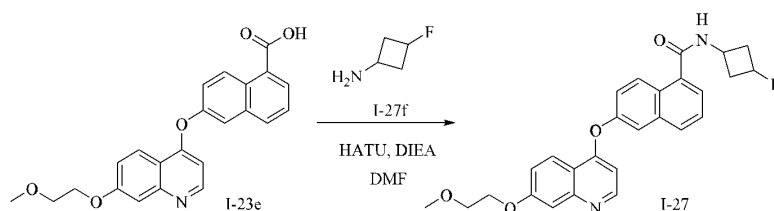
黄色固体 I-25 是由中间体 I-23e (155.76 mg, 0.40 mmol, 1.0 eq), HATU (228.14 mg, 0.6 mmol, 1.5 eq), DIEA (155.00 mg, 1.2 mmol, 3.0 eq) 和 I-25f (44.47 mg, 0.40 mmol, 1.0 eq) 按照实施例 I-1 中的类似步骤制备而成。(93.00 mg, 收率 48.2%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 483.2 $[M+H]^+$ 。 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.78 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.66-7.50 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.46-4.19 (m, 3H), 3.84-3.72 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.45-2.35 (m, 2H), 2.13-2.00 (m, 4H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.87-1.76 (m, 2H).

实施例 26: 化合物 I-26 的制备



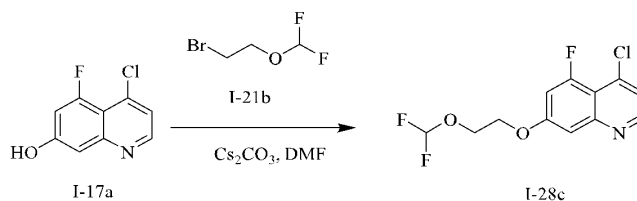
黄色固体 I-26 是由中间体 I-23e (150.00 mg, 0.39 mmol, 1.0 eq), HATU (220.40 mg, 0.58 mmol, 1.5 eq), DIEA (201.24 mg, 1.56 mmol, 4.0 eq) 和 I-26f (38.69 mg, 0.39 mmol, 1.0 eq) 按照实施例 I-1 中的类似步骤制备而成。(40.00 mg, 收率 21.8%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 471.2 $[M+H]^+$ 。 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.64 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.64-7.51 (m, 3H), 7.47 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 9.1, 2.1$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.39-4.25 (m, 2H), 3.86 (s, 1H), 3.82-3.72 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.00-1.89 (m, 2H), 1.85-1.73 (m, 2H), 1.63 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 1.45-1.26 (m, 4H), 1.23-1.09 (s, 1H).

实施例 27: 化合物 I-27 的制备



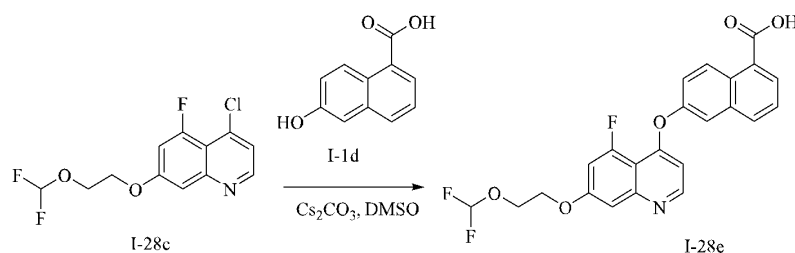
黄色固体 I-27 是由中间体 I-23e (150.00 mg, 0.39 mmol, 1.0 eq), HATU (220.40 mg, 0.58 mmol, 1.5 eq), DIEA (201.24 mg, 1.56 mmol, 4.0 eq) 和 I-27f (34.75 mg, 0.39 mmol, 1.0 eq) 按照实施例 I-1 中的类似步骤制备而成。(40.00 mg, 收率 22.3%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 461.2 $[M+H]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.96 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.69-7.58 (m, 2H), 7.54 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.41-5.15 (m, 1H), 4.64 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 4.36-4.25 (m, 2H), 3.80-3.71 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.64-2.43 (m, 4H).

中间体: I-28c 的制备



浅黄色固体中间体 I-28c 是由中间体 I-17a (394.00 mg, 2.00 mmol, 1.0 eq), Cs_2CO_3 (1.96 g, 6.00 mmol, 3.0 eq) 和自制的中间体 I-21b (1.05 g, 6.00 mmol, 3.0 eq) 按照实施例中间体 I-1c 中的类似步骤制备而成。(541.00 mg, 收率 92.8%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 292.0 $[M+H]^+$ 。

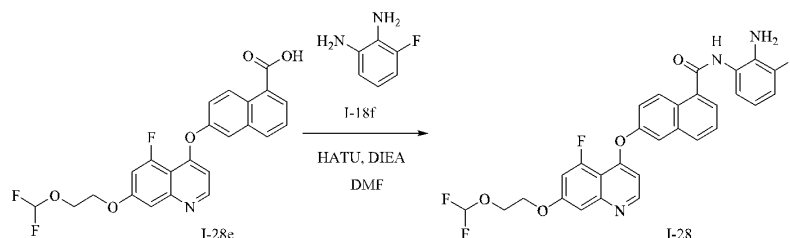
中间体: I-28e 的制备



棕色固体中间体 I-28e 是由中间体 I-28c (541.00 mg, 1.86 mmol, 1.0 eq), Cs_2CO_3 (2.00 g, 6.14 mmol, 3.3 eq) 和市售的 I-1d (349.68 mg, 1.86 mmol, 1.0 eq) 按照实施例中间体 I-1e 中的类似步骤制备而成。(702.00 mg, 收率 85.1%)。LC-

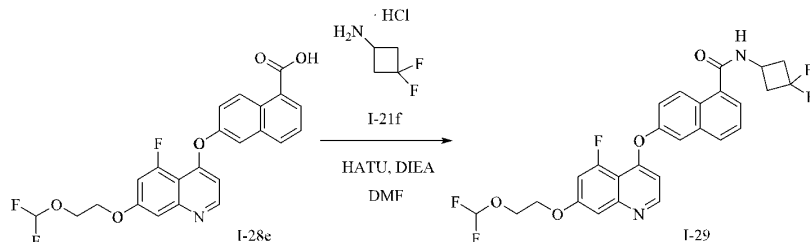
MS MS-ESI (m/z) 444.1[M+H]⁺。

实施例 28: 化合物 I-28 的制备



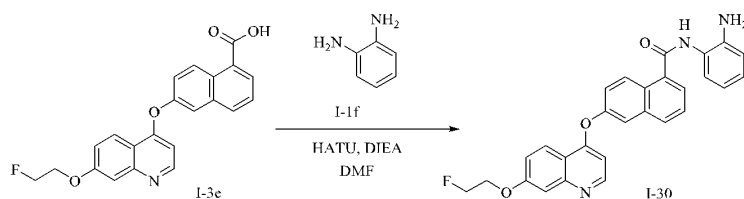
黄色固体 I-28 是由中间体 I-28e (640.00 mg, 1.44 mmol, 1.0 eq), HATU (820.60 mg, 2.16 mmol, 1.5 eq), DIEA (557.28 mg, 4.32 mmol, 3.0 eq) 和 I-18f (181.58 mg, 1.44 mmol, 1.0 eq) 按照实施例 I-1 中的类似步骤制备而成。(259.00 mg, 收率 32.6%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 552.2 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.04 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 7.02-6.94 (m, 1H), 6.80 (t, ²*J*_{F-H} = 72.0 Hz, 1H), 6.73-6.63 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.48-4.38 (m, 2H), 4.31-4.22 (m, 2H)。

实施例 29: 化合物 I-29 的制备



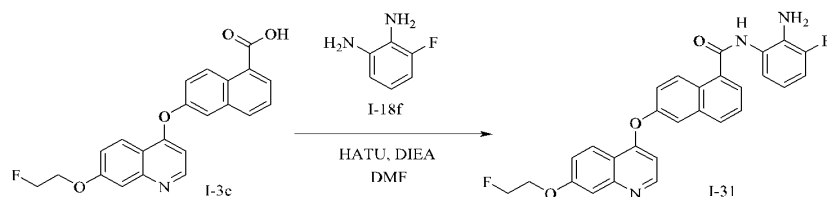
黄色固体 I-29 是由中间体 I-28e (443.00 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq), HATU (570.00 mg, 1.50 mmol, 1.5 eq), DIEA (516.00 mg, 4.0 mmol, 4.0 eq) 和 I-21f (143.56 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq) 按照实施例 I-1 中的类似步骤制备而成。(182.00 mg, 收率 34.2%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 533.2 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.06 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.66 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.64-7.57 (m, 1H), 7.53 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 6.79 (t, ²*J*_{F-H} = 75.7 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.52-4.31 (m, 3H), 4.25 (s, 2H), 3.15-2.95 (m, 2H), 2.90-2.67 (m, 2H)。

实施例 30: 化合物 I-30 的制备



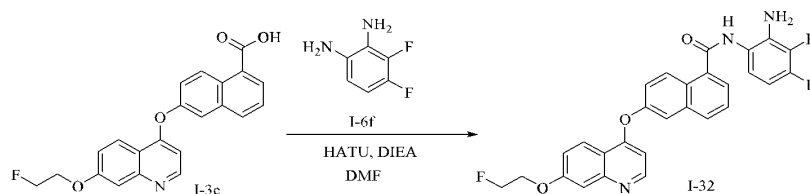
黄色固体 I-30 是由中间体 I-3e (1.60 g, 4.24 mmol, 1.0 eq), HATU (2.42 g, 6.36 mmol, 1.5 eq), DIEA (1.64 g, 12.72 mmol, 3.0 eq) 和 I-1f (458.34 mg, 4.24 mmol, 1.0 eq) 按照实施例 I-1 中的类似步骤制备而成。(1.20 g, 收率 60.5%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 468.2 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.88 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.45 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.89 (t, *J* = 4.5 Hz, 2H), 7.71-7.62 (m, 1H), 7.58 (dd, *J* = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.42-7.29 (m, 2H), 7.05-6.96 (m, 1H), 6.85-6.80 (m, 1H), 6.68-6.62 (m, 1H), 6.61 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.94-4.87 (m, 1H), 4.79 (dd, *J* = 4.5, 2.9 Hz, 1H), 4.52-4.46 (m, 1H), 4.47-4.37 (m, 1H)。

实施例 31: 化合物 I-31 的制备



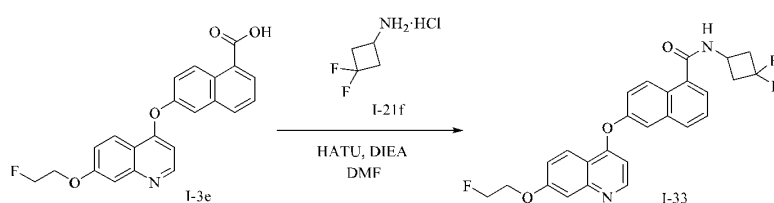
黄色固体 I-31 是由中间体 I-3e (250.00 mg, 0.66 mmol, 1.0 eq), HATU (376.20 mg, 0.99 mmol, 1.5 eq), DIEA (255.42 mg, 1.98 mmol, 3.0 eq) 和 I-18f (83.23 mg, 0.66 mmol, 1.0 eq) 按照实施例 I-1 中的类似步骤制备而成。(187.00 mg, 收率 58.1%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 486.2 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.04 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.95-7.87 (m, 2H), 7.73-7.62 (m, 1H), 7.59 (dd, *J* = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.05-6.95 (m, 1H), 6.70-6.63 (m, 1H), 6.61 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.93-4.88 (m, 1H), 4.83-4.75 (m, 1H), 4.53-4.47 (m, 1H), 4.45-4.37 (m, 1H)。

实施例 32: 化合物 I-32 的制备



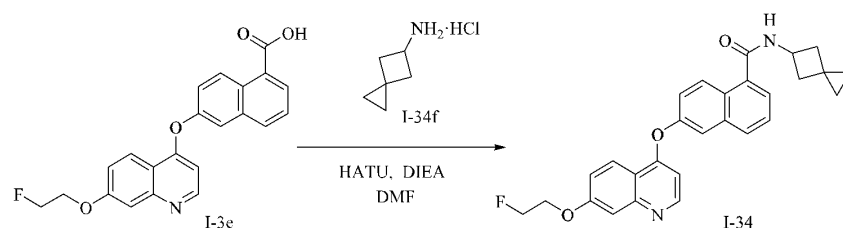
黄色固体 I-32 是由中间体 I-3e (200.00 mg, 0.53 mmol, 1.0 eq), HATU (302.10 mg, 0.79 mmol, 1.5 eq), DIEA (205.11 mg, 1.59 mmol, 3.0 eq) 和 I-6f (76.37 mg, 0.53 mmol, 1.0 eq) 按照实施例 I-1 中的类似步骤制备而成。(80.00 mg, 收率 30.0%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 504.2 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.93 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.69-7.62 (m, 1H), 7.56 (dd, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.26-7.15 (m, 1H), 6.66-6.54 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.92-4.83 (m, 1H), 4.82-4.70 (m, 1H), 4.54-4.45 (m, 1H), 4.43-4.32 (m, 1H)。

实施例 33: 化合物 I-33 的制备



黄色固体 I-33 是由中间体 I-3e (150.95 mg, 0.4 mmol, 1.0 eq), HATU (228.14 mg, 0.6 mmol, 1.5 eq), DIEA (155.00 mg, 1.2 mmol, 3.0 eq) 和 I-21f (57.42 mg, 0.40 mmol, 1.0 eq) 按照实施例 I-1 中的类似步骤制备而成。(66.00 mg, 收率 35.3%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 467.2 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.09 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 8.66 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.57 (dd, *J* = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.97-4.74 (m, 2H), 4.54-4.31 (m, 3H), 3.13-2.94 (m, 2H), 2.85-2.70 (m, 2H)。

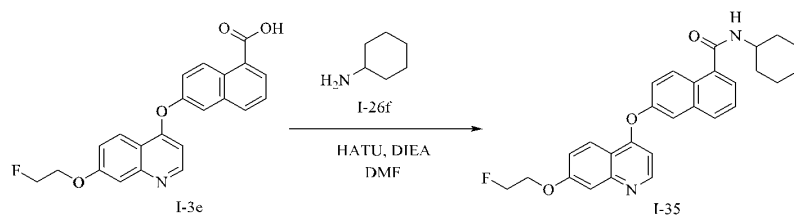
实施例 34: 化合物 I-34 的制备



黄色固体 I-34 是由中间体 I-3e (150.95 mg, 0.4 mmol, 1.0 eq), HATU (228.14 mg, 0.60 mmol, 1.5 eq), DIEA (155.00 mg, 1.2 mmol, 3.0 eq) 和 I-34f (53.45 mg, 0.40 mmol, 1.0 eq) 按照实施例 I-1 中的类似步骤制备而成。(57.00 mg, 收率 31.2%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 457.2 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ

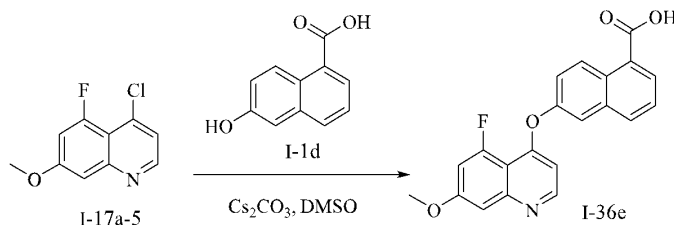
ppm 8.96 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.66 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.69-7.58 (m, 2H), 7.56 (dd, $J = 9.2, 2.2$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 9.1, 2.2$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J = 47.8$ Hz, 2H), 4.75-4.65 (m, 1H), 4.47 (d, $J = 30.3$ Hz, 2H), 2.46-2.28 (m, 4H), 0.57-0.40 (m, 4H).

实施例 35: 化合物 I-35 的制备



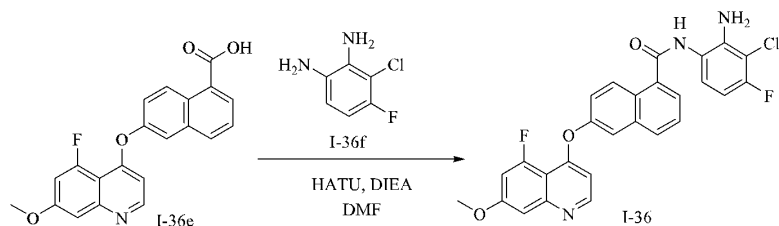
黄色固体 I-35 是由中间体 I-3e (150.95 mg, 0.4 mmol, 1.0 eq), HATU (228.14 mg, 0.60 mmol, 1.5 eq), DIEA (155.00 mg, 1.2 mmol, 3.0 eq) 和 I-26f (39.68 mg, 0.40 mmol, 1.0 eq) 按照实施例 I-1 中的类似步骤制备而成。(40.00 mg, 收率 21.8%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 459.2 $[M+H]^+$ 。 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.64 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.29 (dd, $J = 19.6, 9.2$ Hz, 2H), 8.00 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.63-7.51 (m, 3H), 7.48 (s, 1H), 7.35 (dd, $J = 9.1, 1.9$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J = 47.9$ Hz, 2H), 4.46 (d, $J = 30.2$ Hz, 2H), 3.86 (s, 1H), 1.96-1.87 (m, 2H), 1.81-1.70 (m, 2H), 1.65-1.57 (m, 1H), 1.42-1.26 (m, 4H), 1.20-1.08 (m, 1H).

中间体: I-36e 的制备



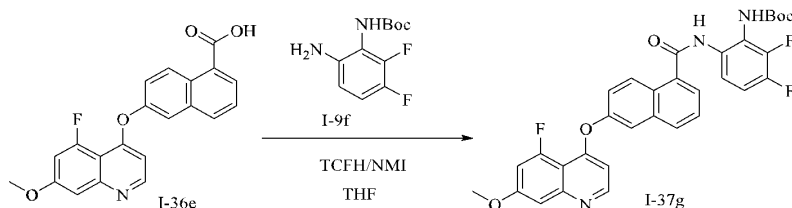
棕色固体中间体 I-36e 是由中间体 I-17a-5 (800.00 mg, 3.78 mmol, 1.0 eq), Cs_2CO_3 (4.07 g, 12.47 mmol, 3.3 eq) 和市售的 I-1d (710.64 mg, 3.78 mmol, 1.0 eq) 按照实施例中间体 I-1e 中的类似步骤制备而成。(1.00 g, 收率 72.8%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 364.1 $[M+H]^+$ 。

实施例 36: 化合物 I-36 的制备



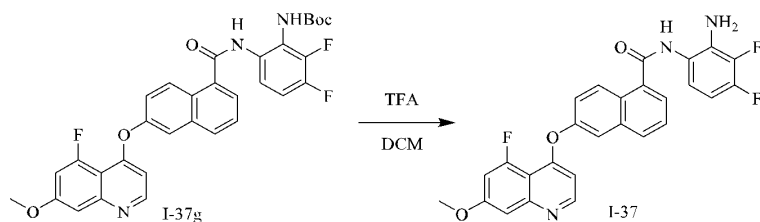
黄色固体 I-36 是由中间体 I-36e (200.00 mg, 0.55 mmol, 1.0 eq), HATU (313.50 mg, 0.82 mmol, 1.5 eq), DIEA (212.85 mg, 1.65 mmol, 3.0 eq) 和市售的 I-36f (131.70 mg, 0.82 mmol, 1.5 eq) 按照实施例 I-1 中的类似步骤制备而成。(120.00 mg, 收率 43.1%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 506.1 $[M+H]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.93 (s, 1H), 8.66 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.66 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.45-7.30 (m, 2H), 7.16 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 6.72-6.60 (m, 2H), 5.55 (s, 2H), 3.96 (s, 3H)。

中间体: I-37g 的制备



黄色固体中间体 I-37g 是由中间体 I-36e (700.00 mg, 1.93 mmol, 1.0 eq), NMI (712.63 mg, 8.68 mmol, 4.5 eq), I-9f (705.74 mg, 2.89 mmol, 1.5 eq), TCFH (809.20 mg, 2.89 mmol, 1.5 eq) 和 THF (20.0 mL) 按照实施例 I-9g 中的类似步骤制备而成。(462.00 mg, 收率 40.6%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 590.2 $[M+H]^+$ 。

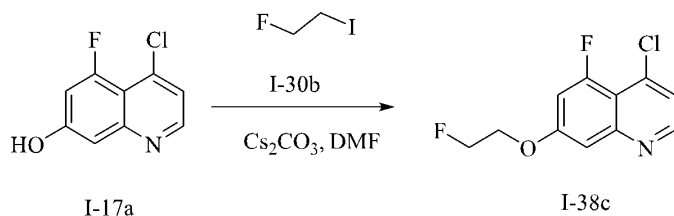
实施例 37: 化合物 I-37 的制备



黄色固体 I-37 是由中间体 I-37g (462.00 mg, 0.78 mmol, 1.0 eq), TFA (6 mL) 和 DCM (20 mL) 按照实施例 I-9 中的类似步骤制备而成。(263.0. mg, 收率 68.9%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 490.1 $[M+H]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.95 (s, 1H), 8.67 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=8.2$ Hz,

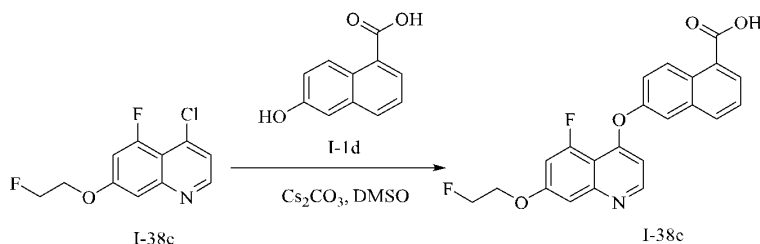
1H), 7.94 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.76-7.60 (m, 1H), 7.56 (dd, $J = 9.2, 2.5$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.27-7.19 (m, 1H), 7.17 (dd, $J = 13.4, 2.4$ Hz, 1H), 6.77-6.51 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 3.96 (s, 3H).

中间体: I-38c 的制备



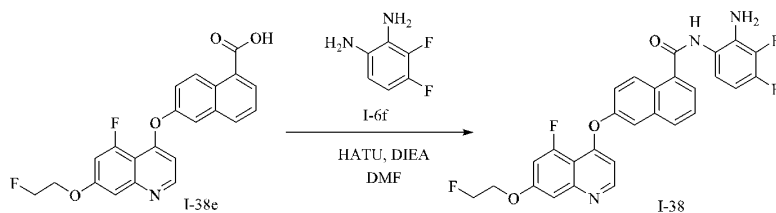
浅黄色固体中间体 I-38c 是由中间体 I-17a (396.00 mg, 2.00 mmol, 1.0 eq), Cs_2CO_3 (1.95 g, 6.00 mmol, 3.0 eq) 和 I-30b (1.04 g, 6.00 mmol, 3.0 eq) 按照实施例中间体 I-1c 中的类似步骤制备而成。(460.00 mg, 收率 94.4%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 244.0 $[M+H]^+$ 。

中间体: I-38e 的制备



棕色固体中间体 I-38e 是由中间体 I-38c (460.00 mg, 1.89 mmol, 1.0 eq), Cs_2CO_3 (2.03 g, 6.24 mmol, 3.3 eq) 和市售的 I-1d (355.70 mg, 1.89 mmol, 1.0 eq) 按照实施例中间体 I-1e 中的类似步骤制备而成。(680.00 mg, 收率 91.0%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 396.1 $[M+H]^+$ 。

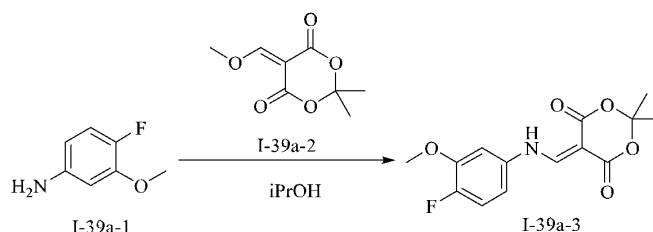
实施例 38: 化合物 I-38 的制备



黄色固体 I-38 是由中间体 I-38e (680.00 mg, 1.72 mmol, 1.0 eq), HATU (980.40 mg, 2.58 mmol, 1.5 eq), DIEA (665.64 mg, 5.16 mmol, 3.0 eq) 和市售的 I-6f (247.85 mg, 1.72 mmol, 1.0 eq) 按照实施例 I-1 中的类似步骤制备而成。(396.00 mg, 收率 44.1%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 522.1 $[M+H]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400

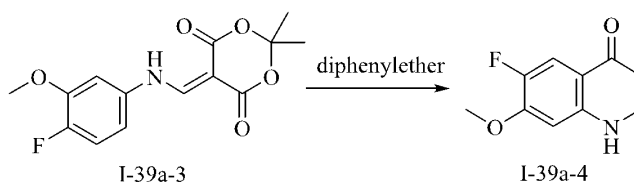
MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.96 (s, 1H), 8.67 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.71 -7.62 (m, 1H), 7.56 (dd, $J = 9.2, 2.5$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.26-7.18 (m, 2H), 6.71-6.57 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.94-4.71 (m, 2H), 4.55-4.38 (m, 2H).

中间体: I-39a-3 的制备



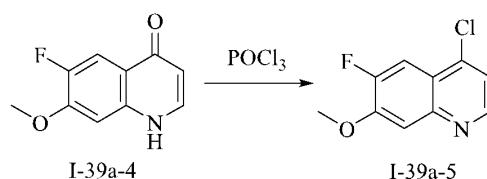
将 I-39a-1 (10.00 g, 70.85 mmol, 1.0 eq) 溶于异丙醇 (200 mL) 中, 加入 I-39a-2 (15.80 g, 84.87 mmol, 1.2 eq), 所得混合液加热到 70°C, 搅拌 2 小时。冷却至室温, 加入正戊烷 (200 mL), 过滤收集析出的固体, 用异丙醇/正戊烷 (1:1, 10 mL) 淋洗 3 次, 在 50°C 鼓风干燥箱中烘干 8 小时, 得到白色固体中间体 I-39a-3。 (17.0 g, 收率 81.2%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 296.1 [$M+H$] $^+$ 。

中间体: I-39a-4 的制备



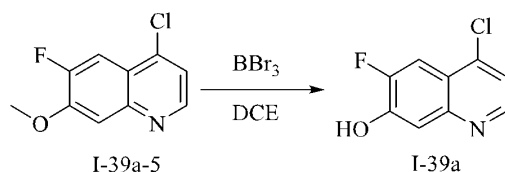
白色固体中间体 I-39a-4 是由中间体 I-39a-3 (12.00 g, 40.64 mmol, 1.0 eq) 和二苯醚 (diphenylether, 300 mL) 按实施例 I-17a-4 中的类似步骤制备而得。(5.50 g, 收率 70.0%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 194.0 [$M+H$] $^+$ 。

中间体: I-39a-5 的制备



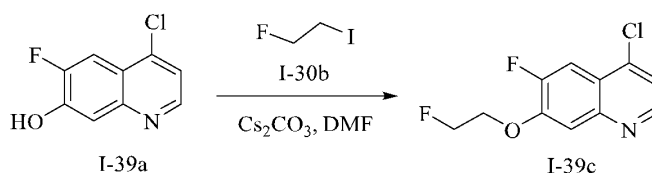
白色固体中间体 I-39a-5 是由中间体 I-39a-4 (5.50 g, 28.47 mmol, 1.0 eq) 和三氯氧磷 (30.0 mL) 按照实施例 I-17a-5 中的类似步骤制备而得。(4.50 g, 收率 74.7%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 212.0 [$M+H$] $^+$ 。

中间体: I-39a 的制备



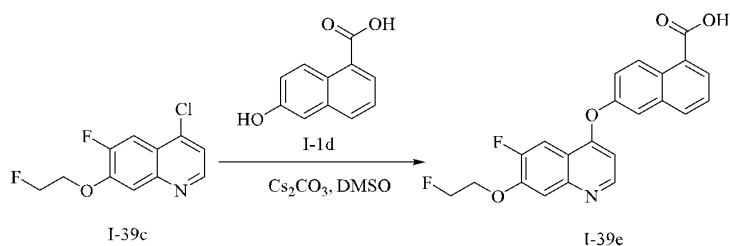
黄色固体中间体 I-39a 是由中间体 I-39a-5 (4.50g, 21.27 mmol, 1.0 eq), 1.0 M 三溴化硼的二氯甲烷溶液 (75 mL, 75.00 mmol, 3.53 eq) 和 1,2-二氯乙烷 (DCE, 210 mL) 按照实施例 I-17a 中的类似步骤制备而得。(2.10 g, 收率 50.0%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 198.0 $[M+H]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.22 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)。

中间体: I-39c 的制备



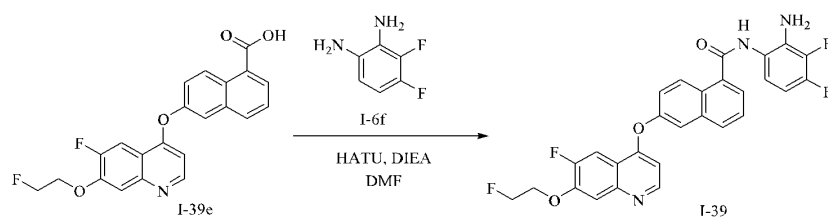
浅黄色固体中间体 I-39c 是由中间体 I-39a (396.00 mg, 2.00 mmol, 1.0 eq), Cs_2CO_3 (1.95 g, 6.00 mmol, 3.0 eq) 和 I-30b (1.04 g, 6.00 mmol, 3.0 eq) 按照实施例中间体 I-1c 中的类似步骤制备而成。(480.00 mg, 收率 98.5%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 244.0 $[M+H]^+$ 。

中间体: I-39e 的制备



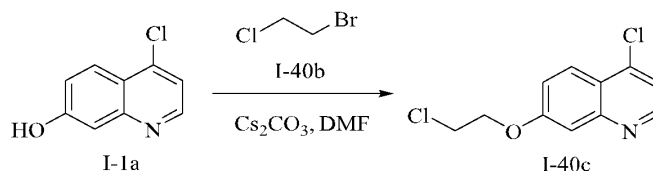
棕色固体中间体 I-39e 是由中间体 I-39c (480.00 mg, 1.97 mmol, 1.0 eq), Cs_2CO_3 (2.12 g, 6.50 mmol, 3.3 eq) 和市售的 I-1d (370.75 mg, 1.97 mmol, 1.0 eq) 按照实施例中间体 I-1e 中的类似步骤制备而成。(710.00 mg, 收率 91.1%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 396.1 $[M+H]^+$ 。

实施例 39: 化合物 I-39 的制备



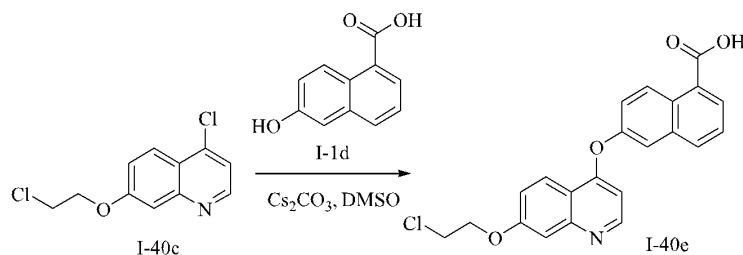
黄色固体 I-39 是由中间体 I-39e (710.00 mg, 1.80 mmol, 1.0 eq), HATU (1.03 g, 2.70 mmol, 1.5 eq), DIEA (696.60 mg, 5.40 mmol, 3.0 eq) 和市售的 I-6f (259.38 mg, 1.80 mmol, 1.0 eq) 按照实施例 I-1 中的类似步骤制备而成。(54.00 mg, 收率 5.8%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 522.1 $[M+H]^+$ 。 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.96 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.09 (t, $J = 10.8$ Hz, 2H), 8.02-7.87 (m, 2H), 7.79-7.62 (m, 2H), 7.58 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.29-7.17 (m, 1H), 6.76-6.53 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.88 (d, $J = 47.8$ Hz, 2H), 4.56 (d, $J = 29.7$ Hz, 2H).

中间体: I-40c 的制备



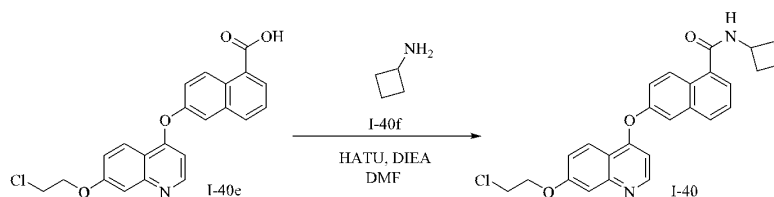
浅黄色固体中间体 I-40c 是由 I-1a (1.79 g, 10.0 mmol, 1.0 eq), CS_2CO_3 (9.77 g, 30.0 mmol, 3.0 eq) 和 I-40b (4.30 g, 30.0 mmol, 3.0 eq) 按照实施例中间体 I-1c 中的类似步骤制备而成。(2.25 g, 收率 92.9%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 242.0 $[M+H]^+$ 。

中间体: I-40e 的制备



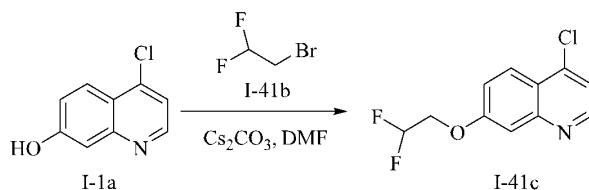
棕色固体中间体 I-40e 是由中间体 I-40c (2.25 g, 9.29 mmol, 1.0 eq), CS_2CO_3 (9.98 g, 30.65 mmol, 3.3 eq) 和市售的 I-1d (1.75 g, 9.29 mmol, 1.0 eq) 按照实施例中间体 I-1e 中的类似步骤制备而成。(3.20 g, 收率 87.46%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 394.1 $[M+H]^+$ 。

实施例 40: 化合物 I-40 的制备



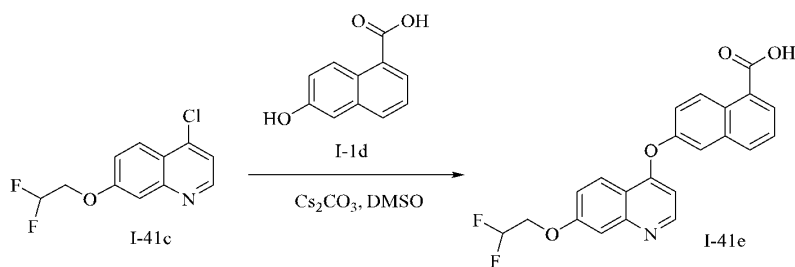
黄色固体 I-40 是由中间体 I-40e (157.53 mg, 0.40 mmol, 1.0 eq), HATU (228.14 mg, 0.6 mmol, 1.5 eq), DIEA (155.00 mg, 1.2 mmol, 3.0 eq) 和 I-40f (28.45 mg, 0.40 mmol, 1.0 eq) 按照实施例 I-1 中的类似步骤制备而成。(42.00 mg, 收率 23.5%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 447.1 $[M+H]^+$ 。 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.86 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.66 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.55 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 9.1, 2.3$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.55-4.45 (m, 3H), 4.12-4.03 (m, 2H), 2.35-2.25 (m, 2H), 2.15-2.02 (m, 2H), 1.76-1.67 (m, 2H)。

中间体: I-41c 的制备



黄色固体中间体 I-41c 是由市售的 I-1a (1.80 g, 10.02 mmol, 1.0 eq), CS_2CO_3 (9.79 g, 30.06 mmol, 3.0 eq) 和 I-41b (4.36 g, 30.06 mmol, 3.0 eq) 按照实施例中间体 I-1c 中的类似步骤制备而成。(1.70 g, 收率 69.6%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 244.0 $[M+H]^+$ 。

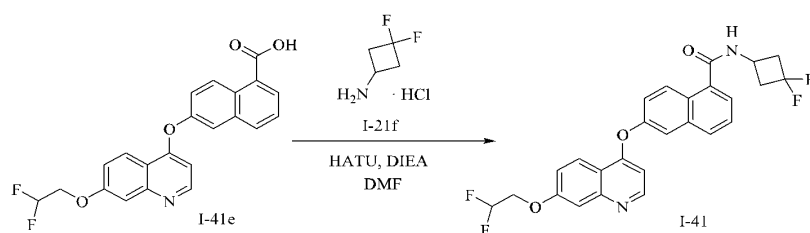
中间体: I-41e 的制备



棕色固体中间体 I-41e 是由自制的中间体 I-41c (731.00 mg, 3.00 mmol, 1.0 eq), CS_2CO_3 (3.22 g, 9.90 mmol, 3.3 eq) 和市售的 I-1d (564.60 mg, 3.00 mmol, 1.0 eq) 按照实施例中间体 I-1e 中的类似步骤制备而成。(800.00 mg, 收率 67.4%)。

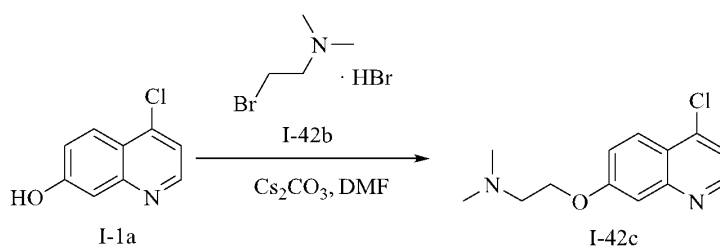
LC-MS MS-ESI (m/z) 396.1[M+H]⁺。

实施例 41: 化合物 I-41 的制备



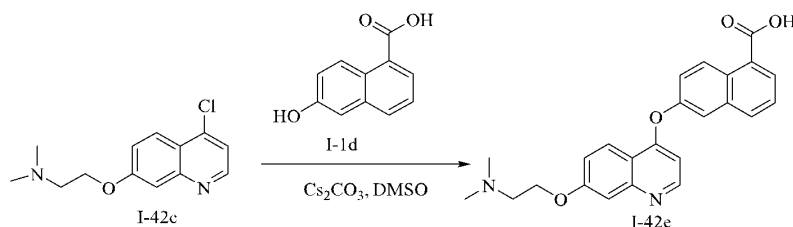
黄色固体 I-41 是由中间体 I-41e (110.70 mg, 0.28 mmol, 1.0 eq), HATU (159.68 mg, 0.42 mmol, 1.5 eq), DIEA (108.53 mg, 0.84 mmol, 3.0 eq) 和 I-41f (40.20 mg, 0.28 mmol, 1.0 eq) 按照实施例 I-1 中的类似步骤制备而成。(40.00 mg, 收率 29.5%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 485.1 [M+H]⁺。 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.09 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 8.68 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.67-7.60 (m, 1H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.40 (dd, *J* = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.52 (tt, *J* = 56.0, 3.2 Hz, 1H), 4.57 (td, *J* = 14.7, 3.2 Hz, 2H), 4.45-4.30 (m, 1H), 3.13 -2.96 (m, 2H), 2.88-2.70 (m, 2H)。

中间体: I-42c 的制备



黄色固体中间体 I-42c 是由市售的 I-1a (1.80 g, 10.02 mmol, 1.0 eq), Cs₂CO₃ (9.79 g, 30.06 mmol, 3.0 eq) 和 I-42b (2.33 g, 10.02 mmol, 1.0 eq) 按照实施例 I-1c 中的类似步骤制备而成。(1.60 g, 收率 63.7%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 251.1 [M+H]⁺。

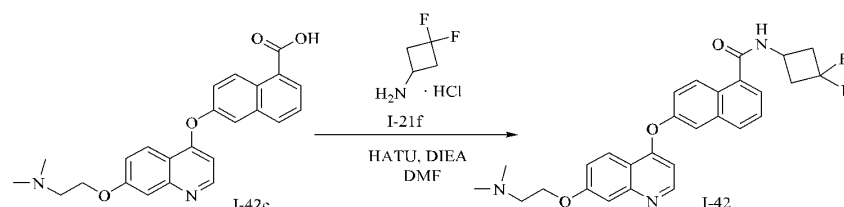
中间体: I-42e 的制备



棕色固体中间体 I-42e 是由自制的中间体 I-42c (752.10 mg, 3.00 mmol, 1.0

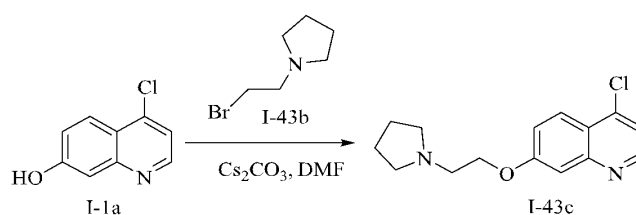
eq), Cs_2CO_3 (3.22 g, 9.90 mmol, 3.3 eq) 和市售的 I-1d (564.60 mg, 3.00 mmol, 1.0 eq) 按照实施例中间体 I-1e 中的类似步骤制备而成。(800.00 mg, 收率 66.2%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 403.2[M+H]⁺。

实施例 42: 化合物 I-42 的制备



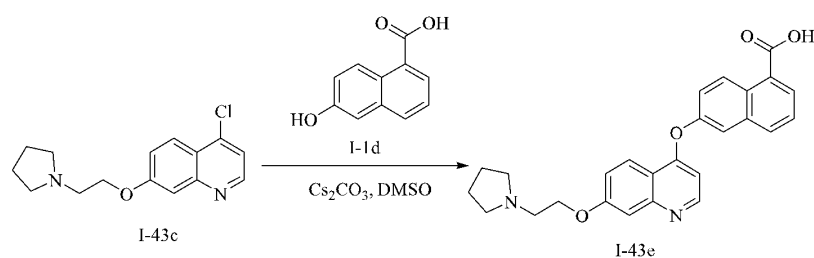
黄色固体 I-42 是由中间体 I-42e (112.67 mg, 0.28 mmol, 1.0 eq), HATU (159.68 mg, 0.42 mmol, 1.5 eq), DIEA (108.53 mg, 0.84 mmol, 3.0 eq) 和 I-21f (40.21 mg, 0.28 mmol, 1.0 eq) 按照实施例 I-1 中的类似步骤制备而成。(40.00 mg, 收率 29.1%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 492.2 [M+H]⁺。

中间体: I-43c 的制备



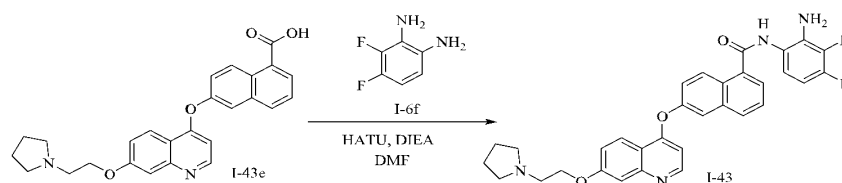
黄色固体中间体 I-43c 是由市售的 I-1a (1.80 g, 10.02 mmol, 1.0 eq), Cs_2CO_3 (9.79 g, 30.06 mmol, 3.0 eq) 和 I-43b (1.78 g, 10.02 mmol, 1.0 eq) 按照实施例中间体 I-1c 中的类似步骤制备而成。(1.60 g, 收率 57.7%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 277.1 [M+H]⁺。

中间体: I-43e 的制备



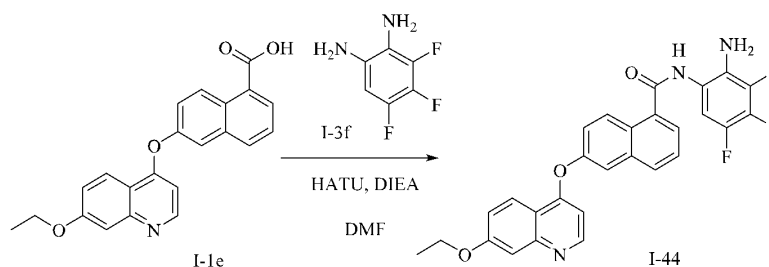
棕色固体中间体 I-43e 是由自制的中间体 I-43c (830.40 mg, 3.00 mmol, 1.0 eq), Cs_2CO_3 (3.22 g, 9.90 mmol, 3.3 eq) 和市售的 I-1d (564.60 mg, 3.00 mmol, 1.0 eq) 按照实施例中间体 I-1e 中的类似步骤制备而成。(850.00 mg, 收率 66.1%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 429.2[M+H]⁺。

实施例 43: 化合物 I-43 的制备



黄色固体 I-43 是由中间体 I-43e (119.98 mg, 0.28 mmol, 1.0 eq), HATU (159.68 mg, 0.42 mmol, 1.5 eq), DIEA (108.53 mg, 0.84 mmol, 3.0 eq) 和 I-6f (40.32 mg, 0.28 mmol, 1.0 eq) 按照实施例 I-1 中的类似步骤制备而成。(40.00 mg, 收率 25.7%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 555.2 $[M+H]^+$ 。 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.96 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.71-7.63 (m, 1H), 7.57 (dd, $J = 9.2, 2.5$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 9.1, 2.5$ Hz, 1H), 7.27-7.19 (m, 1H), 6.72-6.56 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.27 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.89 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.65-2.52 (m, 4H), 1.83-1.58 (m m, 4H)。

实施例 44: 化合物 I-44 的制备



黄色固体 I-44 是由中间体 I-1e (205.0 mg, 0.57 mmol, 1.0 eq), HATU (325.10 mg, 0.855 mmol, 1.5 eq), DIEA (221.00 mg, 1.71 mmol, 3.0 eq) 和 I-3f (92.41 mg, 0.57 mmol, 1.0 eq) 按照实施例 I-1 中的类似步骤制备而成。(65.00 mg, 收率 22.65%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 504.2 $[M+H]^+$ 。 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.03 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.98-7.87 (m, 2H), 7.67 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.60-7.46 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.43 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H)。

另外, 本发明的其他化合物可以按照上述实施例中的类似步骤制备得到。

体外生物学评价

实施例 A 本发明化合物对 Aurora B、VEGFR2 激酶抑制活性及相对选择性测

试

配制化合物梯度浓度 DMSO 工作溶液：将化合物配制成 0.2 mM 的 DMSO 溶液，并通过 DMSO 稀释成 10 个梯度浓度的工作溶液（对应于反应体系中 1000 nM、300 nM、100 nM、30 nM、10 nM、3 nM、1 nM、0.3 nM、0.1 nM、0.03 nM 的化合物终浓度）。

Aurora B 激酶、VEGFR2 抑制活性测试：通过 HTRF KinEASE-TK kit（Cisbio, Cat# 62TK0PEC）和 HTRF KinEASE-STK kit（Cisbio, Cat# 61ST2BLE）分别测试化合物对 Aurora B 激酶和 VEGFR2 的半数抑制浓度（IC₅₀）。根据试剂盒说明书配制 2×kinase & Metal 溶液（Aurora B/Cat# 05-102 和 VEGFR2/Cat# 08-191 均购自 Carna）及 2×Substrate & ATP 溶液（对应 Aurora B 和 VEGFR2 分别使用底物 S2 和 TK）。在 384 孔板中每孔加入 25 nL 各梯度浓度待测化合物工作溶液和 2.5 μL 2×kinase & Metal 溶液，封板膜封板、混匀、离心后在 25 °C 孵育 10 分钟。然后在每孔中加入 2.5 μL 2×Substrate & ATP 溶液，并再次在 25 °C 孵育 30 分钟。最后在每孔中加入 5 μL 2×XL665 & Antibody 激酶检测反应液，25 °C 孵育 60 分钟后通过酶标仪读取各孔 665 nm 和 620 nm 波长的荧光信号。

分别计算每孔 665 nm/620 nm 荧光信号比值（X），以无化合物孔为阴性参照（Y）、无酶孔为阳性参照（Z），通过公式计算各测试孔中化合物对相应激酶的抑制率：Inhibition (%)=100%-(X-Z)/(Y-Z)×100%，并通过 GraphPad 7.0 软件计算各化合物对相应激酶的半数抑制浓度（IC₅₀）。

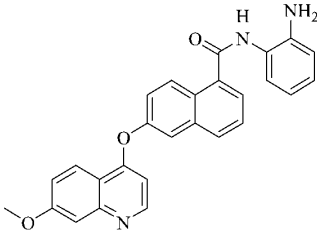
对 Aurora B 激酶抑制强度的相对选择性，以化合物对 VEGFR2 的 IC₅₀ 与对 Aurora B 的 IC₅₀ 的比值，即 IC₅₀-VEGFR2/IC₅₀-Aurora B 来表示，比值越大则化合物对 Aurora B 的抑制强度相对于对 VEGFR2 更强。具体数据如下表 2 所示：

表 2 本发明化合物对 Aurora B、VEGFR2 激酶抑制活性及相对选择性

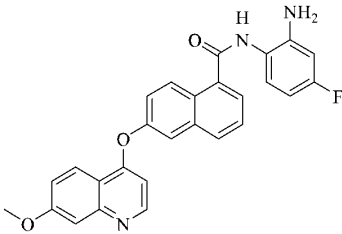
实施例	Aurora B IC ₅₀ (nM)	Aurora B 选择性 IC ₅₀ -VEGFR2/IC ₅₀ -Aurora B	实施例	Aurora B IC ₅₀ (nM)	Aurora B 选择性 IC ₅₀ -VEGFR2/IC ₅₀ -Aurora B
I-5	2.833	49.6	I-6	3.178	18.64
I-9	1.795	17.57	I-10	3.521	13.34
I-17	4.01	8.16	I-18	6.894	9.75
I-19	5.62	9.08	I-24	1.704	109.61
I-21	2.118	12.27	I-28	4.12	9.68
I-23	1.238	9.49	I-32	2.013	8.07
I-25	1.547	38.05	I-36	2.92	7.75
I-27	0.896	10.23	I-42	3.863	13.9

I-33	2.654	376.79	I-44	6.715	12.14
I-35	5.262	9.55	I-7（对照）	417.466	0.17
I-37	2.63	14.19	I-11（对照）	33.946	0.78
I-41	2.218	127.51	I-12（对照）	18.994	5.12
I-13（对照）	127.215	0.27	I-14（对照）	53.088	18.84
对照分子 02 （编号 32）	2.078	4.16	对照分子 01 （编号 31, Chiauranib）	10.83	1.54

编号 31（Chiauranib）和编号 32 化合物是专利 CN101906076A 中公开的实施例，发明人参考其中的合成方法合成了该 2 个化合物，以用于做对照分子。这 2 个化合物的结构式如下：



对照分子01（编号31, chiauranib）



对照分子02（编号32）

表 2 结果表明：本发明化合物在具备优异的 Aurora B 激酶抑制活性的同时具有相对于 VEGFR2 非常高的 Aurora B 激酶选择性。具体的，与对照分子 01（Chiauranib）、对照分子 02、对照实施例 I-7、I-11、I-12、I-13、I-14 相比，本发明化合物不仅在活性方面对 Aurora B 激酶具有更强的抑制作用，Aurora B 的 IC50 在 10nM 以下，同时，本发明化合物相对于 VEGFR2 具有非常高的 Aurora B 激酶选择性，IC50-VEGFR2/IC50- Aurora B 在 7 以上，取得了预料不到的技术效果。

实施例 B 本发明化合物对肿瘤细胞周期影响的测试

当肿瘤细胞内 Aurora B 激酶的活性受到抑制，由于染色体的排列和分离受阻断而导致胞质分裂失败形成四倍体或多倍体，并且由于基因组严重不稳定和有丝分裂灾难引起细胞凋亡。用特异结合核酸的荧光染料碘化丙啶（propidium iodide, PI）可以标定出细胞内的 DNA 含量，从而可以此将细胞状态区分为 sub-G₀/G₁（apoptosis）、G₀/G₁、S、G₂/M（四倍体）和多倍体（polyploid）状态。其中，sub-G₀/G₁ 为 DNA 含量<2N，一般认为细胞处于凋亡过程中（DNA 随机降解、细胞膜渗透）；多倍体为 DNA 含量>4N 的状态。

实验过程:

人急性淋巴细胞白血病细胞 Molt-4 (CRL-1582) 购自 American Type Culture Collection (ATCC)。将悬浮培养、对数生长期的 Molt-4 细胞收集计数。按每孔 10^6 个细胞接种到六孔板内, 正常培养过夜。将受测化合物配置成 1 mM 和 3 mM 的 DMSO 溶液, 再用培养液将 DMSO 溶液稀释 50 倍。最后按 1: 19 的体积比将上述溶液加入到培养体系中, 使每孔中化合物的终浓度分别达到 1 μ M 或 3 μ M, 继续培养 48 小时后离心收集细胞。将每个细胞样品重悬于 300 μ l PBS 并逐滴滴入预冷的 700 μ l 无水乙醇中, 然后轻柔颠倒混匀数次, 至此完成细胞收集并固定, 样品于 4 $^{\circ}$ C 静置超过 12 小时后进行流式细胞分析。

将 PBS 与 10 mg/mL 的 PI 储备液及 10 mg/mL 的 RNase A 溶液按 1000 : 5 : 2 的比例混匀成为工作染液。将固定好的细胞样品于 4 $^{\circ}$ C、1000 rpm 离心 10 分钟, 吸净上清并用 PBS 洗两次, 按每管 300 μ L 重悬于上述工作染液中。37 $^{\circ}$ C 避光孵育 30 分钟后, 用 200 目不锈钢网过滤细胞, 滤液上机进行流式细胞周期分析 (每个样本计数 10000 个细胞)。

通过流式细胞仪获得显示 DNA 含量的直方图, 以流式数据分析软件 FlowJo 分析各样品中的周期分布情况, 计算平均值 (X) 和标准差 (SD), 数据以 $X\pm SD$ 表示, 各不同剂量受测化合物处理 Molt-4 后, 细胞的凋亡、四倍体及多倍体比例如下表 3 所示。

表 3 本发明化合物对 Molt-4 细胞周期影响的测试结果

实施例	Aurora B IC ₅₀ (nM)	剂量 (μ M)	凋亡 (%)	四倍体 (%)	多倍体 (%)	合计
			DNA<2N	DNA=4N	DNA>4N	
I-9	1.795	1	24.60 $\pm$ 8.06	6.07 $\pm$ 7.25	55.15 $\pm$ 5.20	85.82
		3	21.35 $\pm$ 5.87	5.39 $\pm$ 6.10	56.10 $\pm$ 2.02	82.84
I-37	2.63	1	22.55 $\pm$ 0.21	4.68 $\pm$ 3.46	55.25 $\pm$ 5.02	82.48
		3	23.75 $\pm$ 2.33	5.75 $\pm$ 3.15	53.75 $\pm$ 4.17	83.25
对照分子 01 (Chiauranib)	10.83	1	10.23 $\pm$ 0.67	14.80 $\pm$ 6.51	3.73 $\pm$ 2.95	28.76
		3	16.40 $\pm$ 6.65	16.25 $\pm$ 8.13	6.40 $\pm$ 5.66	39.05
对照分子 02	2.078	1	10.07 $\pm$ 1.18	18.05 $\pm$ 0.35	7.94 $\pm$ 3.77	36.06
		3	23.80 $\pm$ 2.26	8.40 $\pm$ 4.96	55.70 $\pm$ 1.41	87.90
空白对照	-	-	6.76 $\pm$ 0.27	10.37 $\pm$ 1.04	5.44 $\pm$ 0.58	22.57

表 3 结果表明: 无论是在 1 μ M 剂量条件下还是 3 μ M 剂量条件下, 相比对照分子 01 (Chiauranib) 和对照分子 02, 本发明化合物在 Molt-4 细胞中诱导四倍体、多倍体和细胞凋亡的效果, 具有显著的提升, 说明本发明化合物在肿瘤细

胞内对 Aurora B 激酶活性起到更强的抑制作用,以此影响肿瘤细胞的细胞周期,其能够达到对相关疾病获得更好的疗效/安全性综合获益。

实施例 C 本发明化合物的脑渗透试验

为测试本发明化合物能否穿过血脑屏障 (BBB), 取 6 周龄 B/C 雌小鼠 (购于广东省医学动物实验中心), 将本发明化合物配制于含 5%二甲基亚砜、60% 1, 3-丙二醇和 35%纯化水的溶媒中, 灌胃给予本发明化合物 5 mg/kg, 于给药 4 小时后处死动物, 收集血和脑组织。血液用 K₂-EDTA 抗凝, 5000 rpm 离心 5 分钟, 分离血浆。脑组织精确称量, 加一定量的磷酸盐缓冲盐 (PBS) 溶液匀浆, 生物样本于-80℃冻存待测。样本提取后采用液质联用仪 (LC-MS/MS) 测定化合物浓度。脑渗透被定义为脑组织中的化合物浓度与血浆中的浓度之比。

表 4 脑渗透实验数据

化合物	对 照 分 子 01 (Chiauranib)	对 照 分 子 02	I-37	I-15	I-17	I-1	I-9	I-20
脑渗透	0.28	0.27	0.60	0.76	0.60	0.73	0.60	0.67

表 4 结果显示: 在脑渗透检测中, 本发明的化合物在脑组织中的化合物浓度与血浆中的浓度之比显著高于对照分子 01 (Chiauranib) 和对照分子 02。试验结果表明: 本发明化合物具有优越的脑屏障渗透性, 能穿过血脑屏障, 具有在脑组织中达到有效血药浓度的潜力, 可用于治疗和预防中枢神经系统相关疾病。

实施例 D 本发明化合物在 PANC02 小鼠胰腺癌模型的抗肿瘤药效实验

构建小鼠PANC02胰腺癌移植瘤模型, 实验动物为C57BL/6小鼠 (雌性, 6周龄), 肿瘤细胞为PANC02 (小鼠胰腺癌细胞), 细胞培养基为含1%双抗和10%胎牛血清的DMEM培养基。收集处于对数生长期且生长良好的PANC02细胞以 0.9×10^6 个/0.2mL浓度接种于C57BL/6小鼠的左侧皮下。游标卡尺测量肿瘤的长径 (a, mm) 和短径 (b, mm), 肿瘤体积 (V, mm³) 计算公式为 $V=1/2a \times b^2$ 。每周使用游标卡尺对肿瘤体积进行2-3次测量。在小鼠平均肿瘤体积达到190mm³及以上时进行分组、给药, 每组8只, 分组当天为第0天 (即Day0), 共分为4组, 分别记为溶剂对照组 (0.2%CMC-Na水溶液)、化合物I-9组 (10mg/kg/day)、对照分子01组 (Chiauranib) (10mg/kg/day)、对照分子02组 (10mg/kg/day)。4组均为灌胃给药, 每日一次, 连续给药, 末次给药当天结束实验。

肿瘤体积结果以平均值和标准误表示 (Mean $\pm$ S.E.M)。两组间比较将用Mann Whitney test进行检测。如果 $p < 0.05$ 则认为有统计学显著性差异。肿瘤体积抑制率 (TGI) 的计算公式 $TGI(\%) = [1 - (Ti - T_0) / (Vi - V_0)] \times 100\%$ 。(Ti: 治疗组在给药

第*i*天的肿瘤体积均值，*T*0：治疗组在给药第0天的肿瘤体积均值；*V*_{*i*}：溶剂对照组在给药第*i*天的肿瘤体积均值，*V*0：溶剂对照组在给药第0天的肿瘤体积均值)

各组小鼠在不同给药天数的平均肿瘤体积及肿瘤体积抑制率如表 5 所示，平均肿瘤体积的统计结果如图 1 所示。

表 5：平均肿瘤体积及肿瘤体积抑制率

组别	平均肿瘤体积 (mm ³ ±SEM)		肿瘤体积抑制率 (%TGI)
	分组给药 第 0 天	分组给药 第 9 天	分组给药 第 9 天
溶剂对照组	193±39.6	535.8±39.6	--
化合物 I-9 组	193.9±38.5	145.9±38.5	114.0%
对照分子 01 (Chiauranib) 组	191.5±33.9	278.4±35.6	74.6%
对照分子 02 组	192.7±36	299.3±68.2	68.9%

由图 1 可知：在分组给药第 9 天，与对照分子 01（Chiauranib）组相比，化合物 I-9 组的小鼠肿瘤体积显著减小（*p*<0.01）。与对照分子 02 组相比，化合物 I-9 组的小鼠肿瘤体积明显减小（*p*<0.05）。与溶剂对照组相比较，化合物 I-9 组的小鼠肿瘤体积显著减小（*p*<0.001）。

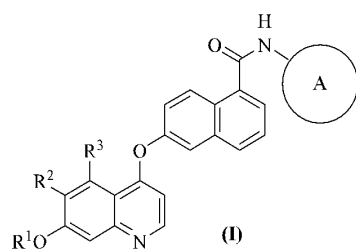
由表 5 可知，代表性化合物 I-9 组的肿瘤体积抑制率（TGI 为 114.0%），显著优于对照分子 01（Chiauranib）组（TGI 为 74.6%）和对照分子 02 组（TGI 为 68.9%）。

综上，本发明化合物具有优越的体内抗肿瘤药效，可明显抑制肿瘤的生长。

以上所述仅是本发明的优选实施方式，应当指出，对于本技术领域的普通技术人员来说，在不脱离本发明原理的前提下，还可以做出若干改进和润饰，这些改进和润饰也应视为本发明的保护范围。

权 利 要 求 书

1、一种式(I)所示的化合物，或其立体异构体、互变异构体、多晶型物、共晶物、溶剂化物、代谢物、前药、氘代化合物、药学上可接受的盐：



，其中：

R^1 选自甲基或乙基，所述甲基或乙基是未取代的或被 1 个或多个相同或不同的 R^a 取代；

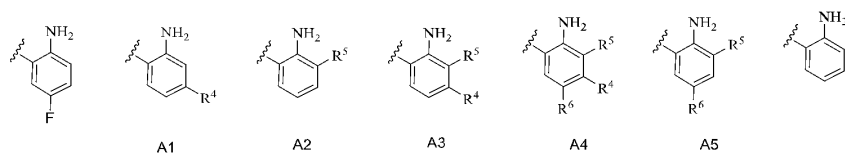
每个 R^a 各自独立地选自卤素， C_{1-6} 烷氧基， $-NR'R''$ ，卤代的 C_{1-6} 烷氧基；其中 R' 和 R'' 各自独立的选自 H， C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 环烷基，或者 R' 和 R'' 与其连接的 N 原子一起形成 4-8 元含氮杂环基；所述 4-8 元含氮杂环基可另外含有 1-2 个选自 N，O，S 的杂原子；

R^2 和 R^3 各自独立地选自：H，卤素， C_{1-6} 烷基；

环 A 选自 C_{4-10} 环烷基或 4-10 元杂环基；所述 4-10 元杂环基含有 1 至 4 个选自 N，O，S 的杂原子；所述 C_{4-10} 环烷基或 4-10 元杂环基是未取代的或被 1 个或多个相同或不同的 R^b 取代；

每个 R^b 各自独立地选自卤素， C_{1-6} 烷基，卤代的 C_{1-6} 烷基；

或者，环 A 选自基团



，其中，

A1 中， R^4 选自 F，Cl， C_{1-6} 烷基，卤代 C_{1-6} 烷基；

A2 中， R^5 选自卤素， C_{1-6} 烷基，卤代 C_{1-6} 烷基；

A3 中， R^4 和 R^5 各自独立地选自卤素， C_{1-6} 烷基，卤代 C_{1-6} 烷基；

A4 中， R^6 选自 F 或 Cl， R^4 和 R^5 各自独立地选自卤素， C_{1-6} 烷基，卤代 C_{1-6} 烷基，当 R^6 为 Cl 时， R^1 为甲基或乙基；

A5 中， R^5 和 R^6 各自独立地选自卤素， C_{1-6} 烷基，卤代 C_{1-6} 烷基；

当环 A 为  或  时, R¹ 为乙基或被一个或多个 R^a 取代的甲基或乙基。

2、根据权利要求 1 所述的化合物, 或其立体异构体、互变异构体、多晶型物、共晶物、溶剂化物、代谢物、前药、氘代化合物、药学上可接受的盐, 其中:

R¹ 选自甲基, 乙基; 所述甲基, 乙基是未取代的或被 1 个、2 个或 3 个相同或不同的 R^a 取代;

优选的, 每个 R^a 各自独立地选自卤素, C₁₋₄ 烷氧基, -NR'R'', 卤代的 C₁₋₄ 烷氧基; 其中 R' 和 R'' 各自独立的选自 H, C₁₋₄ 烷基, C₃₋₅ 环烷基, 或者 R' 和 R'' 与其连接的 N 原子一起形成 4-8 元含氮杂环基; 所述 4-8 元含氮杂环基可另外含有 1-2 个选自 N, O, S 的杂原子;

优选的, 每个 R^a 各自独立地选自卤素, C₅₋₆ 烷氧基, -NR'R'', 卤代的 C₅₋₆ 烷氧基; 其中 R' 和 R'' 各自独立的选自 H, C₅₋₆ 烷基, C₅₋₆ 环烷基, 或者 R' 和 R'' 与其连接的 N 原子一起形成 4-8 元含氮杂环基; 所述 4-8 元含氮杂环基可另外含有 1-2 个选自 N, O, S 的杂原子;

优选的, 每个 R^a 各自独立地选自卤素, C₁₋₃ 烷氧基, -NR'R'', 卤代的 C₁₋₃ 烷氧基; 其中 R' 和 R'' 各自独立的选自 H, C₁₋₃ 烷基, C₃₋₄ 环烷基, 或者 R' 和 R'' 与其连接的 N 原子一起形成 4-8 元含氮杂环基; 所述 4-8 元含氮杂环基可另外含有 1-2 个选自 N, O, S 的杂原子;

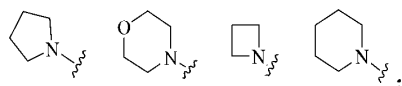
优选的, 每个 R^a 各自独立地选自卤素, 甲氧基, 乙氧基, 丙氧基, -NR'R'', 卤代的甲氧基, 卤代的乙氧基, 卤代丙氧基; 其中 R' 和 R'' 各自独立的选自 H, 甲基, 乙基, 或者 R' 和 R'' 与其连接的 N 原子一起形成 4-8 元含氮杂环基; 所述 4-8 元含氮杂环基可另外含有 1-2 个选自 N、O、S 的杂原子;

优选的, 每个 R^a 各自独立地选自 F, Cl, Br, 甲氧基, 乙氧基, 丙氧基, -NR'R'', 卤代甲氧基, 卤代乙氧基, 卤代丙氧基; 其中 R' 和 R'' 各自独立的选自 H、甲基, 乙基, 或者 R' 和 R'' 与其连接的 N 原子一起形成 4-7 元含氮杂环基, 所述 4-7 元含氮杂环基可另外含有 1-2 个选自 N、O、S 的杂原子;

优选的, 每个 R^a 各自独立地选自 F, Cl, Br, 甲氧基, 乙氧基, -NR'R'', 被 1-3 个 F 或 Cl 取代的甲氧基或乙氧基; 其中 R' 和 R'' 各自独立的选自甲基、

乙基，或者 R' 和 R'' 与其连接的 N 原子一起形成 4-7 元含氮杂环基，所述 4-7 元含氮杂环基可另外含有 1-2 个选自 N、O、S 的杂原子；

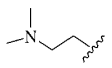
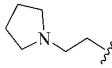
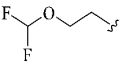
优选的，每个 R^a 各自独立地选自 F，Cl，甲氧基，乙氧基，-NR'R''，-OCH₂F，-OCHF₂，-OCF₃，-OCH₂CH₂F，-OCH₂CHF₂，-OCH₂CF₃；其中 R' 和 R'' 各自独立的选自甲基、乙基，或者 R' 和 R'' 与其连接的 N 原子一起形成

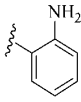
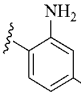


优选的，每个 R^a 各自独立地选自 F，Cl，甲氧基，N,N-二甲基氨基，N-甲基

氨基，-OCHF₂，；

优选的，R¹ 选自甲基，乙基，-CH₂CH₂F，-CH₂CHF₂，-CH₂CH₂Cl，甲氧基

乙基，  ；

优选的，当环 A 为  或  时，R¹ 为乙基或-CH₂CH₂F；

优选的，R¹ 选自甲基，乙基，所述甲基，乙基是未取代的。

3、根据权利要求 1 所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、多晶型物、共晶物、溶剂化物、代谢物、前药、氘代化合物、药学上可接受的盐，其中：

环 A 选自 C₄₋₇ 单环烷基、C₅₋₁₀ 螺双环烷基、4-7 元单杂环基或 6-10 元螺双杂环基；所述 4-7 元单杂环基或 6-10 元螺双杂环基含有 1 至 4 个选自 N、O、S 的杂原子，所述 C₄₋₇ 单环烷基、C₅₋₁₀ 螺双环烷基、4-7 元单杂环基、6-10 元螺双杂环基是未取代的或被 1 个、2 个或 3 个相同或不同的 R^b 取代；

环 A 选自 C₄₋₆ 单环烷基、C₆₋₈ 螺双环烷基、4-7 元单杂环基或 6-8 元螺双杂环基，所述 4-7 元单杂环基或 6-8 元螺双杂环基含有 1 至 2 个选自 N、O、S 的杂原子，所述 C₄₋₆ 单环烷基、C₆₋₈ 螺双环烷基、4-7 元单杂环基、6-8 元螺双杂环基是未取代的或被 1 个、2 个或 3 个相同或不同的 R^b 取代；

优选的，环 A 选自     ，所述


 是未取代的或被 1 个、2 个或 3 个相同或不
 同的 R^b 取代；

优选的，每个 R^b 各自独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基；

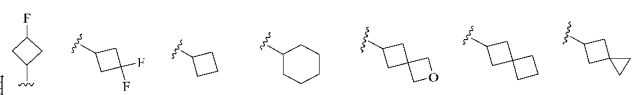
优选的，每个 R^b 各自独立地选自 F、Cl、Br、 C_{1-4} 烷基、 C_{5-6} 烷基；

优选的，每个 R^b 各自独立地选自 F、Cl、Br、甲基、乙基、 C_3 烷基、 C_4 烷基、 C_5 烷基、 C_6 烷基；

优选的，每个 R^b 各自独立地选自 F、Cl、Br、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、仲丁基；

优选的，每个 R^b 各自独立地选自 F、Cl、Br、甲基；

优选的，每个 R^b 各自独立地选自 F；

优选的，环 A 选自
 

4、根据权利要求 1 所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、多晶型物、共晶物、溶剂化物、代谢物、前药、氘代化合物、药学上可接受的盐，其中：

A1 中， R^4 选自 F，Cl， C_{1-4} 烷基， C_{5-6} 烷基，卤代 C_{1-4} 烷基，卤代 C_{5-6} 烷基；

优选的，A1 中， R^4 选自 F，Cl， C_{1-4} 烷基，卤代 C_{1-4} 烷基；

优选的，A1 中， R^4 选自 F，Cl，甲基，乙基，丙基，异丙基， C_{1-4} 烷基，卤代甲基，卤代乙基，卤代丙基，卤代异丙基，卤代 C_4 烷基；

优选的，A1 中， R^4 选自 F，Cl，甲基，乙基，氟或氯取代的甲基，氟或氯取代的乙基；

优选的，A1 中， R^4 选自 F，Cl，甲基；

或者，

A2 中， R^5 选自 F，Cl，Br， C_{1-4} 烷基， C_{5-6} 烷基，卤代 C_{1-4} 烷基，卤代 C_{5-6} 烷基；

优选的，A2 中， R^5 选自 F，Cl，Br， C_{1-4} 烷基，卤代 C_{1-4} 烷基；

优选的，A2 中， R^5 选自 F，Cl，Br， C_{5-6} 烷基，卤代 C_{5-6} 烷基；

优选的，A2 中， R^5 选自 F，Cl，Br，甲基，乙基，丙基，异丙基， C_4 烷基，卤代甲基，卤代乙基，卤代丙基，卤代异丙基，卤代 C_4 烷基；

优选的，A2 中， R^5 选自 F，Cl，Br，甲基，乙基，氟或氯取代的甲基，氟或氯取代的乙基；

优选的，A2 中， R^5 选自 F，Cl，Br，甲基；

优选的，A2 中， R^5 选自 F；

或者，

A3 中， R^4 和 R^5 各自独立地选自卤素， C_{1-4} 烷基， C_{5-6} 烷基，卤代 C_{1-4} 烷基，卤代 C_{5-6} 烷基；

优选的，A3 中， R^4 和 R^5 各自独立地选自 F，Cl，Br， C_{1-4} 烷基，卤代 C_{1-4} 烷基；

优选的，A3 中， R^4 和 R^5 各自独立地选自 F，Cl，Br，甲基，乙基，丙基，异丙基， C_4 烷基，卤代甲基，卤代乙基，卤代丙基，卤代异丙基，卤代 C_4 烷基；

优选的，A3 中， R^4 和 R^5 各自独立地选自 F，Cl，Br，甲基，乙基，氟或氯取代的甲基，氟或氯取代的乙基；

优选的，A3 中， R^4 和 R^5 各自独立地选自 F 或 Cl；

优选的，A3 中， R^4 为 F， R^5 为 F 或 Cl；

或者，

A4 中， R^6 选自 F 或 Cl， R^4 和 R^5 各自独立地选自卤素， C_{1-4} 烷基， C_{5-6} 烷基，卤代 C_{1-4} 烷基，卤代 C_{5-6} 烷基，当 R^6 为 Cl 时， R^1 为甲基或乙基；

优选的，A4 中， R^6 选自 F 或 Cl， R^4 和 R^5 各自独立地选自 F，Cl，Br， C_{1-4} 烷基，卤代 C_{1-4} 烷基；当 R^6 为 Cl 时， R^1 为甲基或乙基；

优选的，A4 中， R^6 选自 F 或 Cl， R^4 和 R^5 各自独立地选自 F，Cl，Br，甲基，乙基，丙基，异丙基， C_4 烷基，卤代甲基，卤代乙基，卤代丙基，卤代异丙基，卤代 C_4 烷基；当 R^6 为 Cl 时， R^1 为甲基或乙基；

优选的，A4 中， R^6 选自 F 或 Cl， R^4 和 R^5 各自独立地选自 F，Cl，Br，甲基，乙基，氟或氯取代的甲基，氟或氯取代的乙基；当 R^6 为 Cl 时， R^1 为甲基或乙基；

优选的, A4 中, R^6 选自 F 或 Cl, R^4 和 R^5 各自独立地选自 F 或 Cl; 当 R^6 为 Cl 时, R^1 为甲基或乙基;

或者,

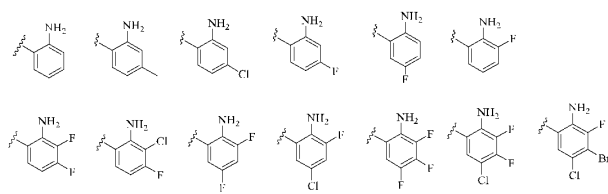
A5 中, R^5 和 R^6 各自独立地选自卤素, C_{1-4} 烷基, C_{5-6} 烷基, 卤代 C_{1-4} 烷基, 卤代 C_{5-6} 烷基;

优选的, A5 中, R^5 和 R^6 各自独立地选自 F, Cl, Br, C_{1-4} 烷基, 卤代 C_{1-4} 烷基;

优选的, A5 中, R^5 和 R^6 各自独立地选自 F, Cl, Br, 甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, C_4 烷基, 卤代甲基, 卤代乙基, 卤代丙基, 卤代异丙基, 卤代 C_4 烷基;

优选的, A5 中, R^5 和 R^6 各自独立地选自 F, Cl, Br, 甲基, 乙基, 氟或氯取代的甲基, 氟或氯取代的乙基;

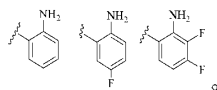
优选的, A5 中, R^5 和 R^6 各自独立地选自 F 或 Cl;



优选的, 环 A 选自



当环 A 选自 或 时, R^1 为甲基或乙基;



优选的, 环 A 选自

5、根据权利要求 1 所述的化合物, 或其立体异构体、互变异构体、多晶型物、共晶物、溶剂化物、代谢物、前药、氘代化合物、药学上可接受的盐, 其中:

R^2 和 R^3 各自独立地选自 H、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{5-6} 烷基;

优选的, R^2 和 R^3 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、戊基、己基;

优选的, R^2 和 R^3 各自独立地选自 H、F、Cl、Br;

优选的, R^2 和 R^3 各自独立地选自 H、F;

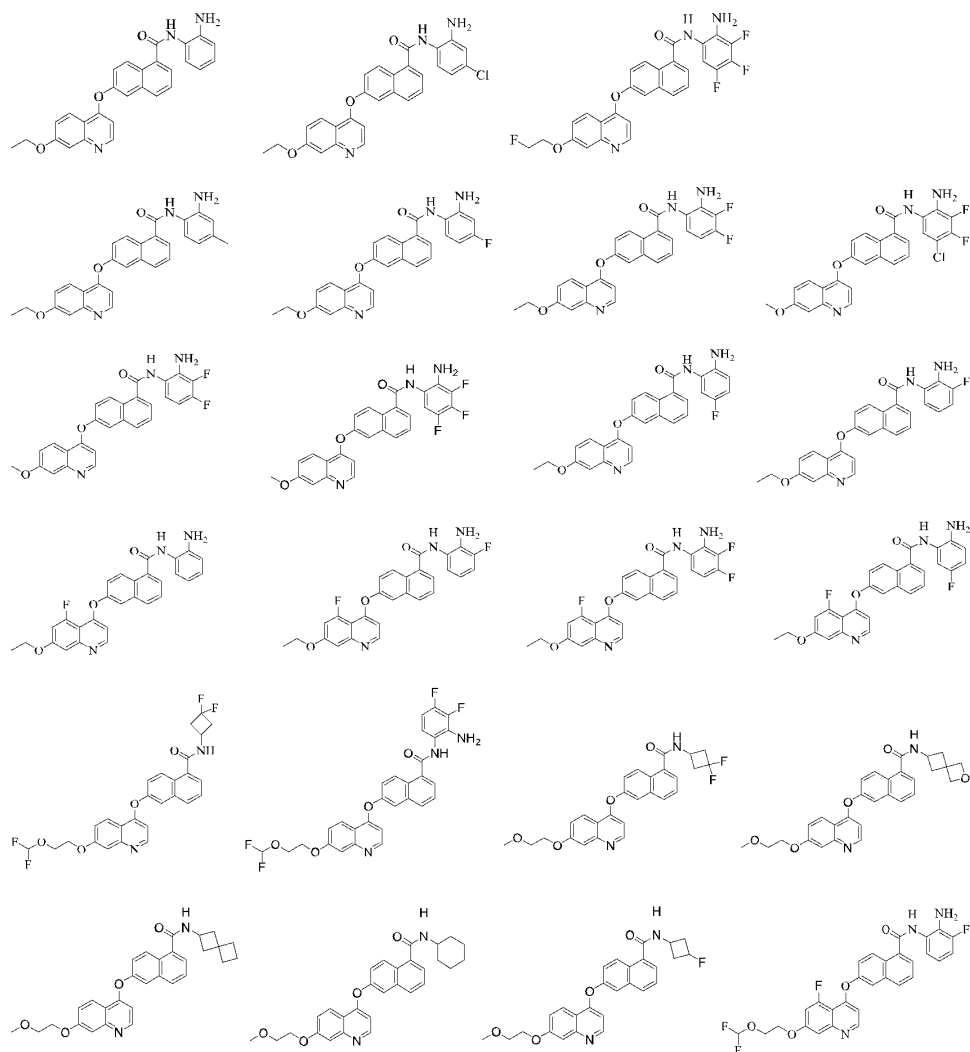
优选的, R^2 和 R^3 同时为 H;

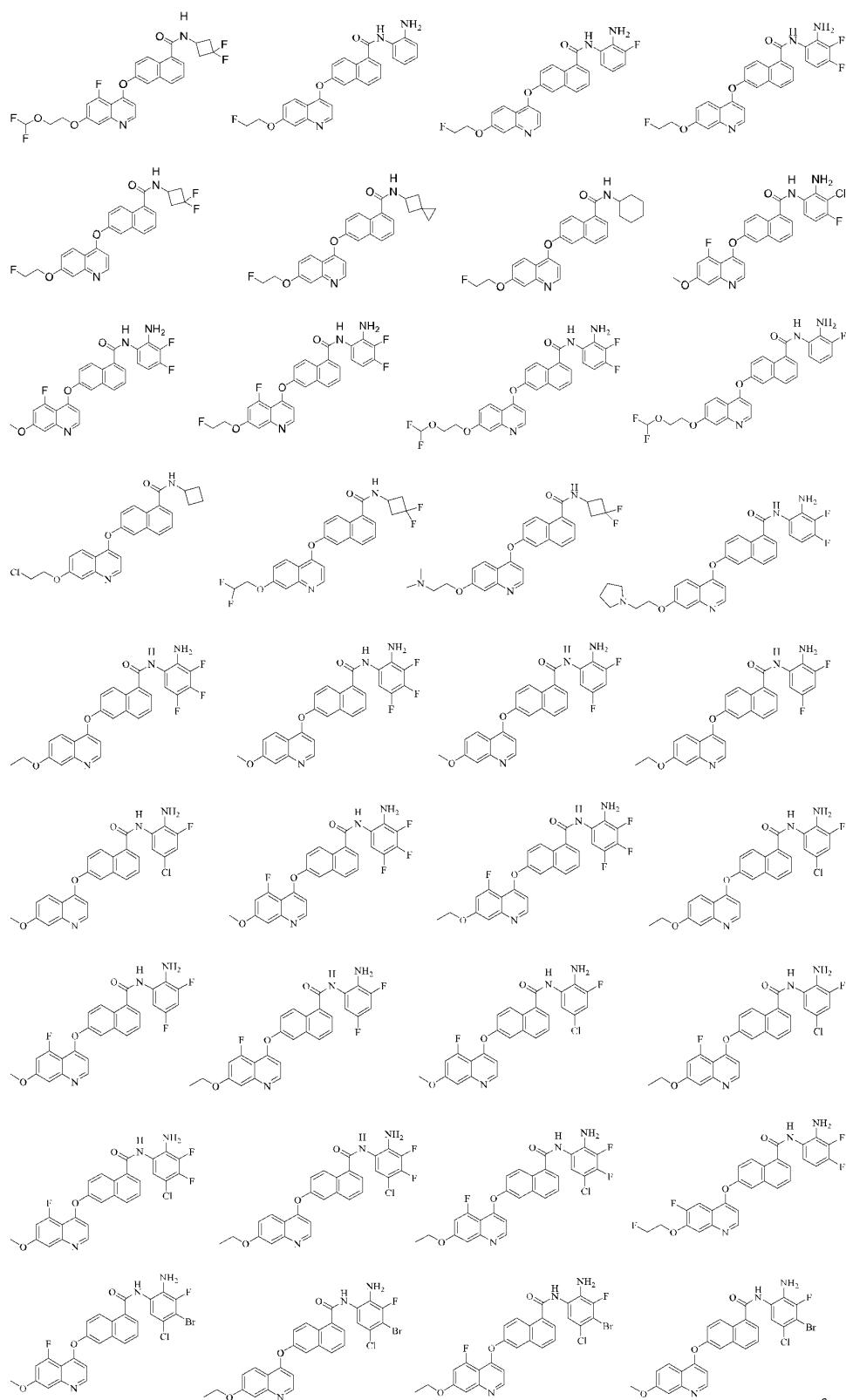
或者优选的, R^2 和 R^3 其中一个为 H, 另一个为 F;

优选的, R^2 为 H, R^3 为 F;

或者优选的, R^2 为 F, R^3 为 H。

6、根据权利要求 1-5 任一项所述的化合物, 或其立体异构体、互变异构体、多晶型物、共晶物、溶剂化物、代谢物、前药、氘代化合物、药学上可接受的盐, 所述的化合物选自:





7、一种药物组合物，所述的药物组合物包含权利要求 1-6 任一项所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、多晶型物、共晶物、溶剂化物、代谢物、前药、氘代化合物、药学上可接受的盐，以及任选的药用载体和/或辅剂和/或稀释剂。

8、如权利要求 1-6 任一项所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、多晶型物、共晶物、溶剂化物、代谢物、前药、氘代化合物、药学上可接受的盐，或者如权利要求 7 所述的药物组合物，在制备用于治疗 and/或预防与 Aurora B 激酶相关的疾病的药物中的用途；

优选地，所述与 Aurora B 激酶相关的疾病选自肿瘤或过度增殖性疾病。

9、一种治疗和/或预防与 Aurora B 激酶相关的疾病的方法，其包括向有需要的个体施用治疗和/或预防有效量的如权利要求 1-6 任一项所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、多晶型物、共晶物、溶剂化物、代谢物、前药、氘代化合物、药学上可接受的盐，或者如权利要求 7 所述的药物组合物；

优选地，所述与 Aurora B 激酶相关的疾病选自肿瘤或过度增殖性疾病。

10、如权利要求 1-6 任一项所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、多晶型物、共晶物、溶剂化物、代谢物、前药、氘代化合物、药学上可接受的盐，或者如权利要求 7 所述的药物组合物，其用于治疗 and/或预防与 Aurora B 激酶相关的疾病；

优选地，所述与 Aurora B 激酶相关的疾病选自肿瘤或过度增殖性疾病。