

含氮芳香杂环化合物、其制备方法、药物组合物和应用

本申请要求申请日为 2016 年 7 月 29 日的中国专利申请 CN201610613592.3 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本发明涉及一种含氮芳香杂环化合物、其制备方法、药物组合物和应用。

背景技术

转化生长因子- β (transforming growth factor β , TGF- β) 是一种多功能细胞因子, 以自分泌、旁分泌和内分泌的方式通过细胞表面复杂的受体信号传导途径参与调节细胞的增殖, 分化和凋亡。TGF- β 与活化素 (activins)、抑制素 (inhibins)、骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic proteins) 和缪氏抑制物质 (Mullerian-inhibiting substance) 等多种相关蛋白同属于转化生长因子 β 超家族 (TGF- β superfamily, TGF- β s)。

TGF- β 有 3 个主要的细胞受体: I 型、II 型和 III 型受体。I 型和 II 型受体是跨膜丝氨酸/苏氨酸激酶, 二者同时传导信息, III 型受体不传递信息, 功能主要是将 TGF- β 传递给 II 型受体, 通过为受体 II 提供配体而间接地影响信号传导。

TGF- β 的信号传导通路主要是 TGF- β -Smad 信号通路, Smad 蛋白家族是近年来发现的细胞内信号转导蛋白, 已知人体内有 8 种 Smad 蛋白分子。无活性的蛋白复合物形式的 TGF- β 经过激活后, TGF- β 在细胞表面与 II 型受体 (TGF β R II) 和 I 型受体 (TGF β R I, 又称 ALK5 (activin-like kinase 5)) 形成一个双二聚体受体复合物, II 型受体磷酸化并激活 I 型受体, 接着 I 型受体磷酸化其连接的 Smad 蛋白分子 (Smad2/3) 并释放到胞浆中, 与 Smad4 蛋白形成复合体转移到细胞核内, 结合不同的转录因子和转录共激活剂或转录共抑制剂, 来调节 TGF- β 靶基因的转录, 产生生物效应。TGF- β -Smad 信号通路对细胞的增殖、分化、凋亡、附着、迁移, 对细胞外基质的合成、创伤的修复、免疫功能等都有重要的调节作用 (Nature 2003, 425, 577)。研究表明, 异常的 TGF- β 信号和许多种疾病相关, 比如癌症、肾纤维化、肝纤维化、肺纤维化、病毒感染、慢性肾炎、急性肾炎、糖尿病肾病、骨质疏松症、关节炎、伤口愈合、溃疡、角膜创伤、心脏瓣膜狭窄、充血性心脏坏死、神经功能损伤、阿尔兹海默综合征、腹膜或皮下粘连、动脉硬化症和肿瘤转移生长等; 而 TGF- β 信号通路中的重要节点 TGF β R I (ALK5) 是治疗这些疾病的理想靶点, 通过抑制 ALK5 对其下游信号 Smad2 或 Smad3 的磷酸化, 阻断或部分阻断 TGF- β 信号向

细胞内的传播，从而纠正异常的 TGF- β 信号，可以治疗和预防各种 ALK5 介导的疾病 (Nat Rev Drug Discov. 2012 October, 11(10): 790–811; Pharmacology & Therapeutics 147 (2015) 22–31)。

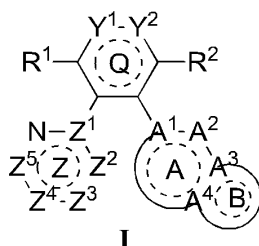
现有技术已公开了一些作为 ALK5 抑制剂的化合物，例如：WO2012002680，WO2009022171，WO2009133070，WO2004048383，WO2004013135，WO2002094833 等。

本发明人意外地发现一类新的含氮芳香杂环化合物可作为 ALK5 抑制剂，因此具有治疗和预防由 ALK5 介导的多种疾病的用途。

发明内容

本发明所要解决的技术问题是为了提供一种与现有技术完全不同的新型 ALK5 抑制剂，用于治疗 and/or 预防各种 ALK5 介导的疾病。

本发明提供了一种通式 I 所示的含氮芳香杂环化合物或其药学上可接受的盐：



其中，

环 Z 为包含至少一个 N 的 5-6 元杂芳环；

环 Q 为苯环或者 5-6 元杂芳环；

环 A 为取代或未取代的苯环或者取代或未取代的 5-6 元杂芳环；

环 B 为取代或未取代的 5-6 元杂芳环；

Z¹ 为 N 或 C；

Z² 为 S、O、N、NR^{a1} 或 CR^{2'}；

Z³ 为 S、O、N、NR^{a2} 或 CR^{3'}；

Z⁴ 为 S、O、N、NR^{a3} 或 CR^{4'}；

Z⁵ 为 N、CR^{5'} 或单键；

当 Z¹ 为 N 时，Z⁵ 为单键；

当 Z² 为 S、O 或 NR^{a1}；或者 Z³ 为 S、O 或 NR^{a2}；或者 Z⁴ 为 S、O 或 NR^{a3} 时，Z¹ 为 C，Z⁵ 为单键；

当 Z² 为 S 或 O 时，Z³ 为 N 或 CR^{3'}，Z⁴ 为 N 或 CR^{4'}，Z³ 和 Z⁴ 不同时为 N；

当 Z^3 为 S 或 O 时, Z^2 为 N 或 $CR^{2'}$, Z^4 为 N 或 $CR^{4'}$, Z^2 和 Z^4 不同时为 N;

当 Z^4 为 S 或 O 时, Z^2 为 N 或 $CR^{2'}$, Z^3 为 N 或 $CR^{3'}$, Z^2 和 Z^3 不同时为 N;

当 Z^5 不为单键时, Z^1 为 C, Z^2 、 Z^3 、 Z^4 和 Z^5 当中最多有一个为 N;

Y^1 为 S、O、N、 NR^3 或 CR^4 ;

Y^2 为 N、 CR^5 或单键;

Y^1 为 S、O 或 NR^3 时, Y^2 为单键;

Y^1 为 N 或 CR^4 时, Y^2 为 N 或 CR^5 ;

A^1 为 C; A^3 和 A^4 独立地为 N 或 C, A^2 为 N、O、S、 CR^{a4} 、 CR^{10} 或 CR^{13} , R^{13} 为卤素、氘或氰基;

R^1 和 R^2 独立地为氢、氘、卤素、氰基、硝基、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-10 元杂环基、或 $-R^9$, 所述的取代的 C_{1-6} 烷基中的取代基为下列基团中的一个或多个 (优选 1-3 个): 氘、卤素、 C_{3-8} 环烷基、3-10 元杂环基或 R^{10} ; 当所述的取代基为多个时, 所述的取代基相同或不同; R^9 为 $-OR^{b1}$ 、 $-NR^{b2}R^{b3}$ 、 $-SR^{b4}$ 、 $-C(O)OR^{b5}$ 、 $-C(O)NR^{b6}R^{b7}$ 、 $-C(O)N(R^{b8})OR^{b9}$ 、 $-C(O)R^{b10}$ 、 $-S(O)R^{b11}$ 、 $-S(O)OR^{b12}$ 、 $-S(O)_2R^{b13}$ 、 $-S(O)_2OR^{b14}$ 、 $-OC(O)R^{b15}$ 、 $-OC(O)OR^{b16}$ 、 $-OC(O)NR^{b17}R^{b18}$ 、 $-N(R^{b19})C(O)R^{b20}$ 、 $-N(R^{b21})C(O)OR^{b22}$ 、 $-N(R^{b23})C(O)NR^{b24}R^{b25}$ 、 $-N(R^{b26})S(O)_2R^{b27}$ 、 $-N(R^{b28})S(O)_2NR^{b29}R^{b30}$ 、 $-P(O)(OR^{b31})(NR^{b32}R^{b33})$ 或 $-OP(O)(OR^{b34})_2$; 或者, R^{b2} 和 R^{b3} 、 R^{b6} 和 R^{b7} 、 R^{b17} 和 R^{b18} 、 R^{b24} 和 R^{b25} 、 R^{b29} 和 R^{b30} 、 R^{b32} 和 R^{b33} 与它们所连接的 N 一起形成取代或未取代的 3-10 元杂环基, 所述的取代的杂环基中的取代基是指被一个或多个 (优选 1-4 个) R^{a6} 所取代; 当取代基为多个时, 所述的取代基相同或不同; 所述的取代或未取代的 3-10 元杂环基是指杂原子选自 O、N 和 S, 杂原子数为 1-5 个的取代或未取代的 3-10 元杂环基;

R^4 和 R^5 独立地为氢、氘、卤素、氰基、硝基、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{2-8} 烯基、取代或未取代的 C_{2-8} 炔基、取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基、取代或未取代的 C_{3-8} 环烯基、取代或未取代的 3-10 元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基或 $-R^{100}$; , 所述的取代的 C_{1-6} 烷基中的取代基是指被下列基团中的一个或多个所取代: 氘、卤素、 C_{3-8} 环烷基、被 1-3 个 R^{101} 和/或 R^{121} 所取代的 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、被 1-3 个 R^{102} 和/或 R^{122} 所取代的 C_{3-8} 环烯基、3-10 元杂环基、被 1-3 个 R^{103} 和/或 R^{123} 所取代的 3-10 元杂环基、芳基、被 1-3 个 R^{104} 和/或 R^{124} 所取代的芳基、杂芳基、被 1-3 个 R^{105} 和/或 R^{125} 所取代的杂芳基、 R^{106} 或 R^{126} ; 所述的取代的 C_{2-8} 烯基、所述的取代的 C_{2-8} 炔基、所述取代的 C_{3-8} 环烷基、所述的取代的 C_{3-8} 环烯基、所述取代的 3-10 元杂环基、所述取代的芳基或所述取代的杂芳基中的取代基是指被下列基团中的一个或多个

所取代（优选 1-3 个）： R^{107} 或 R^{127} ；当所述的取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

或者，当 Y^1 为 NR^3 或 CR^4 ； Y^2 为 CR^5 时； R^1 和 R^3 、 R^1 和 R^4 、 R^4 和 R^5 、 R^2 和 R^3 或者 R^2 和 R^5 与它们所连接的原子一起形成取代或未取代的 5-6 元芳环或者取代或未取代的 5-6 元杂芳环，所述的取代的 5-6 元芳环或所述的 5-6 元杂芳环中的取代基是指被下列基团中的一个或多个所取代（优选 1-4 个）： R^{a5} 、 R^{108} 或 R^{128} ；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；所述的取代或未取代的 5-6 元杂芳环是指杂原子选自 O、S 和 N，杂原子数为 1-3 个的取代或未取代的 5-6 元杂芳环；

$R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^{4'}$ 和 $R^{5'}$ 独立地为氢、氘、卤素、氰基、硝基、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{2-8} 烯基、取代或未取代的 C_{2-8} 炔基、取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基、取代或未取代的 C_{3-8} 环烯基、取代或未取代的 3-10 元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、或 $-R^{11}$ ，所述的取代的 C_{1-6} 烷基中的取代基是指被下列基团中的一个或多个所取代：氘、卤素、 C_{3-8} 环烷基、被 1-3 个 R^{109} 和/或 R^{129} 所取代的 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、被 1-3 个 R^{1010} 或 R^{1210} 所取代的 C_{3-8} 环烯基、3-10 元杂环基、被 1-3 个 R^{1011} 和/或 R^{1211} 所取代的 3-10 元杂环基、芳基、被 1-3 个 R^{1012} 和/或 R^{1212} 所取代的芳基、杂芳基、被 1-3 个 R^{1013} 和/或 R^{1213} 所取代的杂芳基、 R^{1014} 或 R^{1214} ；所述的取代的 C_{2-8} 烯基、所述的取代的 C_{2-8} 炔基、所述的取代的 C_{3-8} 环烷基、所述的取代的 C_{3-8} 环烯基、所述的取代的 3-10 元杂环基、所述的取代的芳基或所述的取代的杂芳基中的取代基是指被下列基团中的一个或多个（优选 1-3 个）所取代： R^{1015} 或 R^{1215} ；

R^3 、 R^{a1} 至 R^{a7} 、 R^{b1} 至 R^{b34} 、 R^{c1} 至 R^{c38} 独立地为氢、 C_{1-4} 酰基、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基、取代或未取代的 C_{3-8} 环烯基或取代或未取代的 3-10 元杂环基，所述的取代的 C_{1-6} 烷基、所述的取代的 C_{6-10} 芳基、所述的取代的杂芳基、所述的取代的 C_{3-8} 环烷基、所述的取代的 C_{3-8} 环烯基或所述的取代的 3-10 元杂环基中的取代基是指被下列基团中的一个或多个所取代：卤素、氘、氰基、氧代基 ($\overset{\text{O}}{\parallel}$)、 C_{1-6} 烷基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、芳基、杂芳基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-10 元杂环基、 $-OR^{d1}$ 、 $-NR^{d2}R^{d3}$ 、 $-SR^{d4}$ 、 $-C(O)OR^{d5}$ 、 $-C(O)NR^{d6}R^{d7}$ 、 $-C(O)N(R^{d8})OR^{d9}$ 、 $-C(O)R^{d10}$ 、 $-S(O)R^{d11}$ 、 $-S(O)OR^{d12}$ 、 $-S(O)NR^{d13}R^{d14}$ 、 $-S(O)_2R^{d15}$ 、 $-S(O)_2OR^{d16}$ 、 $-S(O)_2NR^{d17}R^{d18}$ 、 $-OC(O)R^{d19}$ 、 $-OC(O)OR^{d20}$ 、 $-OC(O)NR^{d21}R^{d22}$ 、 $-N(R^{d23})C(O)R^{d24}$ 、 $-N(R^{d25})C(O)OR^{d26}$ 、 $-N(R^{d27})C(O)NR^{d28}R^{d29}$ 、 $-N(R^{d30})S(O)_2R^{d31}$ 、 $-N(R^{d32})C(=NR^{d33})NR^{d34}$ 和 $-OP(O)(OR^{d35})_2$ ； R^{d1} 至 R^{d35} 独立地为氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷

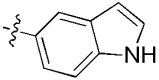
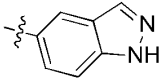
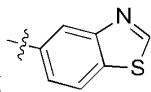
基或者取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基；所述的取代的 C₁₋₆ 烷基或所述的取代的 C₃₋₈ 环烷基中的取代基是指被下列基团中的一个或多个（优选 1-3 个）所取代：卤素、氘、氰基、氧代基、C₁₋₆ 烷基或卤素取代的 C₁₋₆ 烷基；或者，R^{d2} 和 R^{d3}、R^{d6} 和 R^{d7}、R^{d13} 和 R^{d14}、R^{d17} 和 R^{d18}、R^{d21} 和 R^{d22} 或者 R^{d28} 和 R^{d29} 与它们所连接的 N 一起形成取代或未取代的 3-10 元杂环基，所述的取代的 3-10 元杂环基中的取代基是指被下列基团中的一个或多个（优选 1-4 个）所取代：R^{a7} 或 R¹²¹⁶；

环 A 和环 B 中，所述的取代的苯环或所述的取代的 5-6 元杂芳环中的取代基是指被下列基团中的一个或多个所取代：氘、卤素、氰基、硝基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₂₋₈ 烯基、取代或未取代的 C₂₋₈ 炔基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烯基、取代或未取代的 3-10 元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基或-R¹⁰¹⁶；所述的取代的 C₁₋₆ 烷基中的取代基是指被下列基团中的一个或多个所取代：氘、卤素、C₃₋₈ 环烷基、被 1-3 个 R¹⁰¹⁷ 和/或 R¹²¹⁷ 所取代的 C₃₋₈ 环烷基、C₃₋₈ 环烯基、被 1-3 个 R¹⁰¹⁸ 和/或 R¹²¹⁸ 所取代的 C₃₋₈ 环烯基、3-10 元杂环基、被 1-3 个 R¹⁰¹⁹ 和/或 R¹²¹⁹ 所取代的 3-10 元杂环基、芳基、被 1-3 个 R¹⁰²⁰ 和/或 R¹²²⁰ 所取代的芳基、杂芳基、被 1-3 个 R¹⁰²¹ 和/或 R¹²²¹ 所取代的杂芳基、R¹⁰²² 或 R¹²²²；所述的取代的 C₂₋₈ 烯基、所述的取代的 C₂₋₈ 炔基、所述的取代的 C₃₋₈ 环烷基、所述的取代的 C₃₋₈ 环烯基、所述的取代的 3-10 元杂环基、所述的取代的芳基或所述的取代的杂芳基中的取代基是指被下列基团中的一个或多个（优选 1-3 个）所取代：R¹⁰²³ 或 R¹²²³；

R¹⁰ 至 R¹⁰²³ 和 R¹¹ 独立地为 -OR^{c1}、-NR^{c2}R^{c3}、-SR^{c4}、-C(O)OR^{c5}、-C(O)NR^{c6}R^{c7}、-C(O)N(R^{c8})OR^{c9}、-C(O)R^{c10}、-S(O)R^{c11}、-S(O)OR^{c12}、-S(O)NR^{c13}R^{c14}、-S(O)₂R^{c15}、-S(O)₂OR^{c16}、-S(O)₂NR^{c17}R^{c18}、-OC(O)R^{c19}、-OC(O)OR^{c20}、-OC(O)NR^{c21}R^{c22}、-N(R^{c23})C(O)R^{c24}、-N(R^{c25})C(O)OR^{c26}、-N(R^{c27})C(O)NR^{c28}R^{c29}、-N(R^{c30})S(O)₂R^{c31}、-N(R^{c32})S(O)₂NR^{c33}R^{c34}、-P(O)(OR^{c35})(NR^{c36}R^{c37})或 -OP(O)(OR^{c38})₂；或者，R^{c2} 和 R^{c3}、R^{c6} 和 R^{c7}、R^{c13} 和 R^{c14}、R^{c17} 和 R^{c18}、R^{c21} 和 R^{c22}、R^{c28} 和 R^{c29}、R^{c33} 和 R^{c34}、或者 R^{c36} 和 R^{c37} 与它们所连接的 N 一起形成取代或未取代的 3-10 元杂环基，所述的取代的 3-10 元杂环基中的取代基是指被一个或多个（优选 1-4 个）R^{a6} 所取代；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；所述的取代或未取代的 3-10 元杂环基是指杂原子选自 O、N 和 S，杂原子数为 1-5 个的取代或未取代的 3-10 元杂环基；

R¹² 至 R¹²²³ 独立地为卤素、氘、氰基、氧代基、C₁₋₆ 烷基或卤素取代的 C₁₋₆ 烷基；

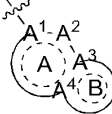
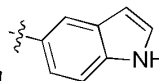
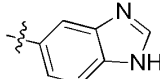
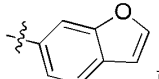
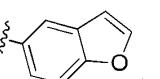
当环 Z 为吡啶环，R^{2'}、R^{4'} 和 R^{5'} 为氢，R^{3'} 为氢或甲基，R¹、R² 和 R⁴ 为氢，R⁵ 为氢

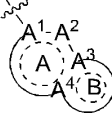
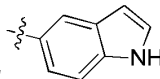
或-CH₂CH₂COOH 时,  不为 、 或 ;

当环 Z 为嘧啶环, Z⁴ 为 N, 环 B 为含一个 N 的 5-6 元杂芳环, R¹ 为氢时, R⁴ 不为-NR^{c2}R^{c3};

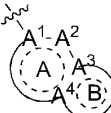
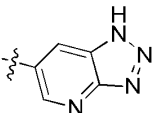
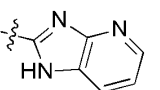
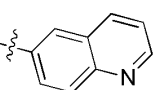
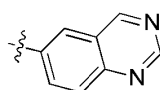
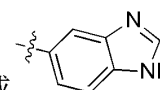
当 Z³ 为 S, Z² 为 CR^{2'}, Z⁴ 为 CR^{4'}, 环 Q 为苯环时, R^{4'} 不为-NR^{c2}R^{c3} 或-N(R^{c23})C(O)R^{c24};

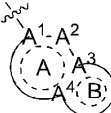
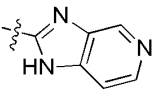
当环 Q 为苯环时, R² 不为-CH(CO₂H)OC(CH₃)₃;

当环 Q 为苯环, 环 Z 为四唑环时, 环 B 不被-CF₃ 取代或者  不为 、、 或 ;

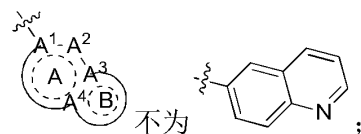
当 Z² 为 S, Z⁴ 为 N, 环 Q 为苯环时,  不为 ;

当 Z² 为 O, Z⁴ 为 N, 环 Q 为苯环, 环 A 为 5-元杂芳环时, 环 A 不被-NR^{c2}R^{c3} 取代;

当 Z¹ 为 N, Z² 为 CR^{2'}, Z³ 为 CR^{3'}, Z⁴ 为 CR^{4'}, 环 Q 为苯环时,  不为 、、、 或 ;

当 Z¹ 为 C, Z² 为 NR, Z³ 为 CR^{3'}, Z⁴ 为 CR^{4'}, 环 Q 为苯环时,  不为 ;

当 Z^2 为 O, Z^3 为 $CR^{3'}$, Z^4 为 $CR^{4'}$, 环 Q 为苯环时,



不为

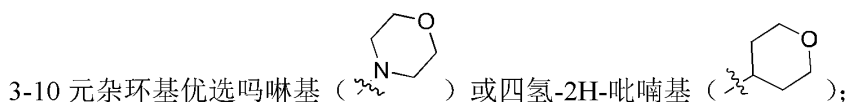
当 Z^2 为 S, Z^3 为 $CR^{3'}$, Z^4 为 $CR^{4'}$, 环 Q 为苯环, 环 B 为 6-元含氮杂芳环时, 环 B 不被 $-NR^{c2}R^{c3}$ 取代;

当 Z^2 为 S, Z^3 为 $CR^{3'}$, Z^4 为 $CR^{4'}$, R^1 为氢, Y^2 为 N 时, R^4 不为 $-NR^{c2}R^{c3}$ 或 $-N(R^{c27})C(O)NR^{c28}R^{c29}$ 。在本发明一优选实施方式中, R^3 、 R^{a1} 至 R^{a7} 、 R^{b1} 至 R^{b34} 、 R^{c1} 至 R^{c38} 中, 所述的取代的 C_{1-6} 烷基、所述的取代的 C_{6-10} 芳基、所述的取代的杂芳基、所述的取代的 C_{3-8} 环烷基、所述的取代的 C_{3-8} 环烯基或所述的取代的 3-10 元杂环基中的取代基还可为卤素取代的芳基。

在本发明一优选实施方式中, R^{10} 至 R^{1023} 和 R^{11} 独立地为氧代基 ($\overset{\cdot\cdot}{\text{O}}$) 或 $-C(NH)NR^{c2}R^{c3}$, R^{c2} 和 R^{c3} 定义同前所述。

上述各基团或字母中:

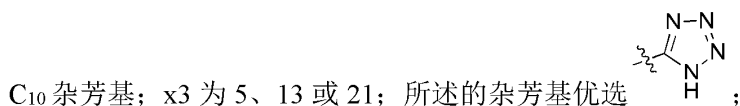
所述的 3-10 元杂环基、所述的取代或未取代的 3-10 元杂环基中的 3-10 元杂环基和所述的被 1-3 个 R^{10x1} 和/或 R^{12x1} 所取代的 3-10 元杂环基中的 3-10 元杂环基独立地优选杂原子选自 N、O 和 S, 杂原子数为 1-4 个的 3-10 元杂环基; $x1$ 为 3、11 或 19; 所述的



3-10 元杂环基优选吗啉基 (N) 或四氢-2H-吡喃基 (O);

所述的芳基、所述的取代或未取代的芳基中的芳基和被 1-3 个 R^{10x2} 和/或 R^{12x2} 所取代的芳基中的芳基独立地优选 C_6-C_{10} 的芳基; $x2$ 为 4、12 或 20; 所述的 C_6-C_{10} 的芳基优选苯基或萘基;

所述的杂芳基、所述的取代或未取代的杂芳基中的杂芳基和被 1-3 个 R^{10x3} 和/或 R^{12x3} 所取代的杂芳基中的杂芳基独立地优选杂原子选自 N、O 和 S, 杂原子数为 1-4 个的 C_{1-}



C_{10} 杂芳基; $x3$ 为 5、13 或 21; 所述的杂芳基优选

所述的卤素优选 F、Cl、Br 或 I;

所述的 C_{1-4} 酰基优选甲酰基 ($-CHO$)、乙酰基 ($-COCH_3$)、丙酰基 ($-COCH_2CH_3$) 或丁酰基 ($-COCH_2CH_2CH_3$);

所述的取代或未取代的 C_{1-6} 烷基中的 C_{1-6} 烷基和所述的 C_{1-6} 烷基独立地优选甲基、

乙基、正丙、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、2,2-二甲基丁基或2,3-二甲基丁基;

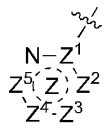
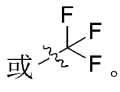
所述的 C₃₋₈ 环烷基、所述的取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基中的 C₃₋₈ 环烷基和被 1-3 个 R^{10x4} 和/或 R^{12x4} 所取代的 C₃₋₈ 环烷基中的 C₃₋₈ 环烷基独立地优选环丙基、环丁基、环戊基或环己基; x₄ 为 1、9 或 17;

所述的 C₂₋₈ 烯基和所述的取代或未取代的 C₂₋₈ 烯基中的 C₂₋₈ 烯基独立地优选 C_{2-C4} 烯基; 所述的 C_{2-C4} 烯基优选乙烯基、烯丙基、丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基或 2-甲基丙烯基;

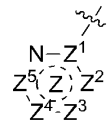
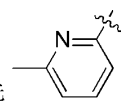
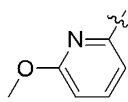
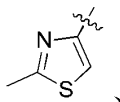
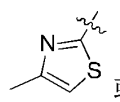
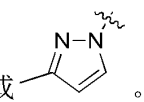
所述的 C₂₋₈ 炔基和所述的取代或未取代的 C₂₋₈ 炔基中的 C₂₋₈ 炔基独立地优选 C_{2-C4} 炔基; 所述的 C_{2-C4} 炔基优选乙炔基、丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基或 3-甲基丙炔基;

所述的 C₃₋₈ 环烯基和所述的取代或未取代的 C₃₋₈ 环烯基中的 C₃₋₈ 环烯基独立地优选环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、1,3-环己二烯基或 1,4-环己二烯基; x₅ 为 2、10 或 18。

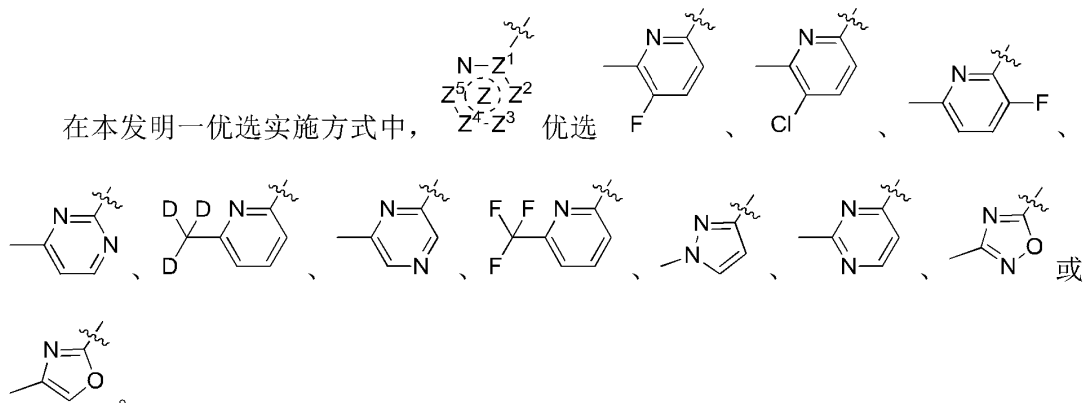
环 Z 中, 所述的包含至少一个 N 的 5-6 元杂芳环优选杂原子为 N、N 和 O、N 和 S、或 N、O 和 S, 杂原子数为 1-3 个的 5-6 元杂芳环。

在本发明一优选实施方案中,  中, Z¹ 为 N 或 C; Z² 为 S、O、N 或 CR^{2'}; R^{2'} 为 H 或卤素; Z³ 为 S、N 或 CR^{3'}, R^{3'} 为 H; Z⁴ 为 S、N、NR^{a3} 或 CR^{4'}, R^{a3} 为氢、或 C₁₋₆ 烷基, R^{4'} 为氢或 C₁₋₆ 烷基或卤素; Z⁵ 为 CR^{5'} 或单键, R^{5'} 为氢、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基或-R¹¹, 其中, 所述的取代的 C₁₋₆ 烷基中的取代基是指被下列基团中的一个或多个所取代: 氘或卤素; R¹¹ 为-OR^{c1}, R^{c1} 为 C₁₋₆ 烷基。R^{5'} 中, 所述的取代的 C₁₋₆ 烷基优选  或 .

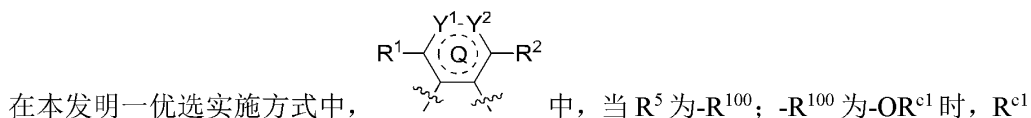
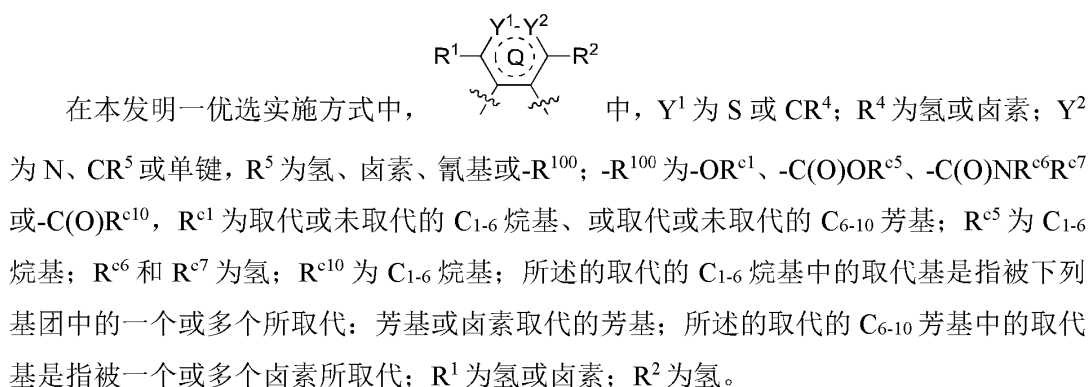
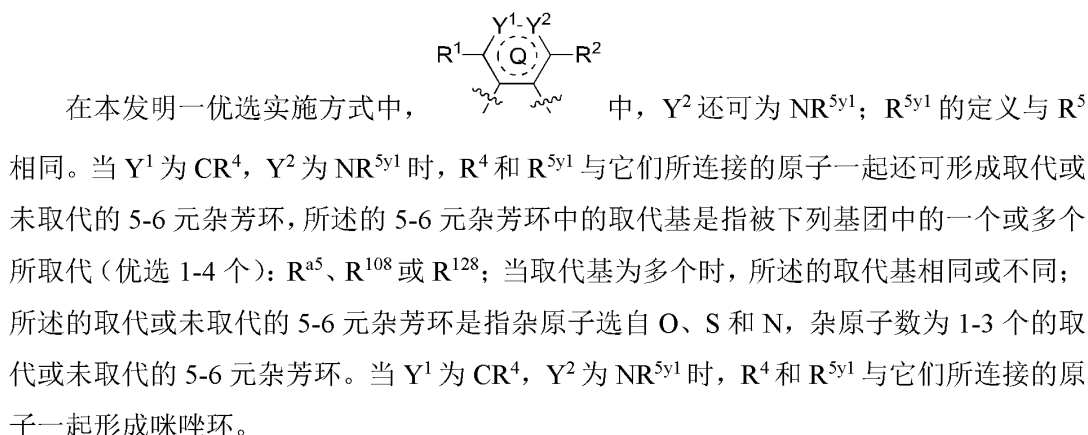
在本发明一优选实施方式中, 环 Z 中, 所述的包含至少一个 N 的 5-6 元杂芳环优选吡啶环、吡唑环或噻唑环。

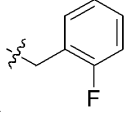
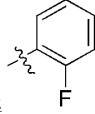
在本发明一优选实施方式中,  优选 、、、 或 。

在本发明一优选实施方式中, 所述的包含至少一个 N 的 5-6 元杂芳环优选吡啶环、吡嗪环、噁唑环或 1,2,4-噁二唑环。

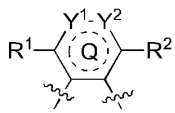
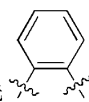


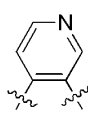
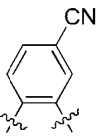
环 Q 中, 所述的 5-6 元杂芳环优选杂原子选自 N、O 和 S, 杂原子数为 1-3 个的 5-6 元杂芳环。

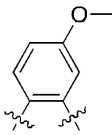


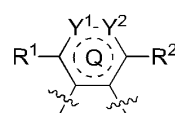
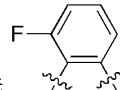
中, 所述的取代的 C₁₋₆ 烷基优选 ; 所述的取代的 C₆₋₁₀ 芳基优选 .

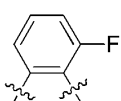
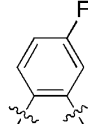
环 Q 中, 所述的 5-6 元杂芳环优选吡啶环。

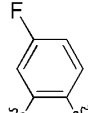
在本发明一优选实施方式中,  优选  (R¹ 和 R² 为氢、Y¹ 和 Y² 为

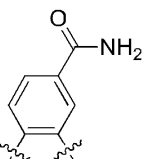
CH)、 (R¹ 和 R² 为氢、Y¹ 为 CH, Y² 为 N)、 (R¹ 和 R² 为氢、Y¹ 为 CH,

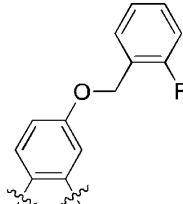
Y² 为 CR⁵, R⁵ 为氰基) 或  (R¹ 和 R² 为氢、Y¹ 为 CH, Y² 为 CR⁵, R⁵ 为 -R¹⁰⁰, -R¹⁰⁰ 为 -OR^{c1}, R^{c1} 为甲基)。

在本发明一优选实施方案中,  进一步优选  (R¹ 为 F, R² 为

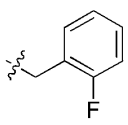
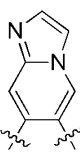
氢; Y¹ 和 Y² 为 CH)、 (R¹ 为氢, R² 为 F; Y¹ 和 Y² 为 CH)、 (R¹ 和 R²

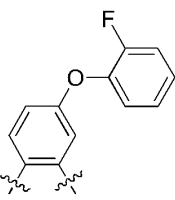
为氢、Y¹ 为 CH, Y² 为 CR⁵, R⁵ 为 F)、 (R¹ 和 R² 为氢、Y² 为 CH, Y¹ 为 CR⁴,

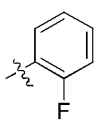
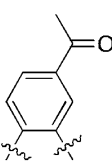
R⁴ 为 F)、 (R¹ 和 R² 为氢、Y¹ 为 CH, Y² 为 CR⁵, R⁵ 为 -R¹⁰⁰, -R¹⁰⁰ 为 -C(O)NR^{c6}R^{c7},

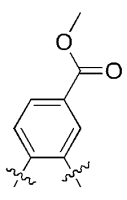
R^{c6} 和 R^{c7} 为氢)、 (R¹ 和 R² 为氢、Y¹ 为 S, Y² 为单键)、 (R¹ 和

R^2 为氢、 Y^1 为 CH, Y^2 为 CR^5 , R^5 为 $-R^{100}$, $-R^{100}$ 为 $-OR^{c1}$, R^{c1} 为被卤素取代的芳基所取

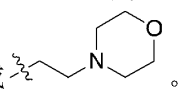
代的 C_{1-6} 烷基 (),  (R^1 和 R^2 为氢; Y^1 为 CR^4 , Y^2 为 NR^{5y1} , R^4 和 R^{5y1}

与它们所连接的原子一起形成咪唑环)、  (R^1 和 R^2 为氢、 Y^1 为 CH, Y^2 为

CR^5 , R^5 为 $-R^{100}$, $-R^{100}$ 为 $-OR^{c1}$, R^{c1} 为被卤素取代的芳基 (),  (R^1 和 R^2

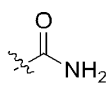
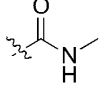
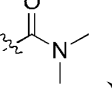
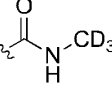
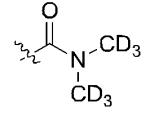
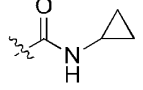
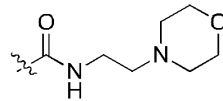
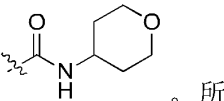
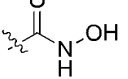
为氢、 Y^1 为 CH, Y^2 为 CR^5 , R^5 为 $-R^{100}$, $-R^{100}$ 为 $-C(O)R^{c10}$, R^{c10} 为甲基) 或  (R^1 和 R^2 为氢、 Y^1 为 CH, Y^2 为 CR^5 , R^5 为 $-R^{100}$, $-R^{100}$ 为 $-C(O)OR^{c5}$, R^{c5} 为甲基)。

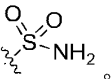
在本发明一优选实施方式中, 环 A 或环 B 中, 所述的取代的苯环或所述的取代的 5-6 元杂芳环中的取代基是指被下列基团中的一个或多个所取代: 氰基、 C_{1-6} 烷基、杂芳基或 R^{1016} ; R^{1016} 为 $-NR^{c2}R^{c3}$ 、 $-C(O)OR^{c5}$ 、 $-C(O)NR^{c6}R^{c7}$ 、 $-C(O)N(R^{c8})OR^{c9}$ 或 $-S(O)NR^{c13}R^{c14}$, 其中, R^{c2} 、 R^{c3} 、 R^{c5} 、 R^{c6} 、 R^{c7} 、 R^{c8} 、 R^{c9} 、 R^{c13} 和 R^{c14} 独立地为氢、 C_{1-4} 酰基、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基或 3-10 元杂环基; 所述的取代的 C_{1-6} 烷基中的取代基是指被下列基团中一个或多个: 氘或 3-10 元杂环基, 当取代基为多个时, 所述的取代基相同

或不同。所述的取代的 C_{1-6} 烷基优选 $-\overset{\text{D}}{\text{C}}\text{D}_3$ 或 。

在本发明一优选实施方式中, 环 A 或环 B 中, 所述的取代的苯环或所述的取代的 5-6 元杂芳环中的取代基是指被下列基团中的一个或多个所取代: $-NR^{c2}R^{c3}$ 、 $-C(O)OR^{c5}$ 、 $-C(O)NR^{c6}R^{c7}$ 、 $-C(O)N(R^{c8})OR^{c9}$ 或 $-S(O)NR^{c13}R^{c14}$, 其中, R^{c2} 和 R^{c3} 独立地为氢或 C_{1-4} 酰基; R^{c5} 为氢或 C_{1-6} 烷基; R^{c6} 和 R^{c7} 独立地为氢、 C_{1-4} 酰基、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基或 3-10 元杂环基, R^{c8} 和 R^{c9} 为氢; R^{c13} 和 R^{c14} 为氢。所述的 $-NR^{c2}R^{c3}$ 优选 $-\overset{\text{H}}{\text{N}}\text{H}_2$

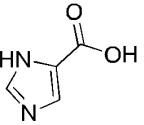
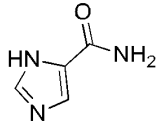
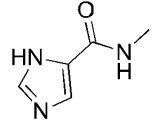
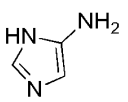
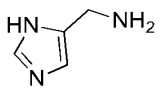
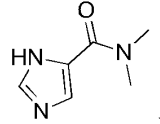
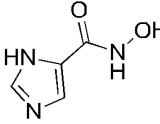
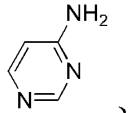
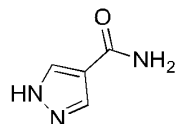
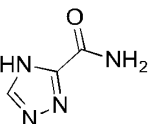
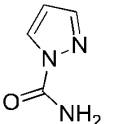
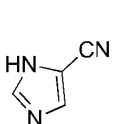
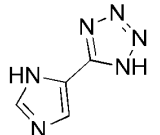
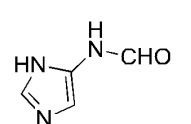
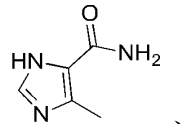
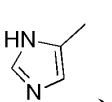
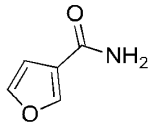
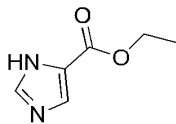
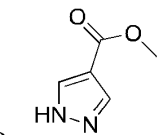
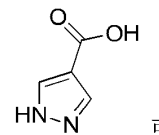
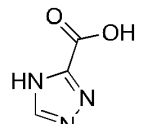
或 。所述的-C(O)OR^{c5} 优选 、 或 。所述的-C(O)NR^{c6}R^{c7}

优选 、、、、、、
 或 。所述的-C(O)N(R^{c8})OR^c 优选 。所述的-

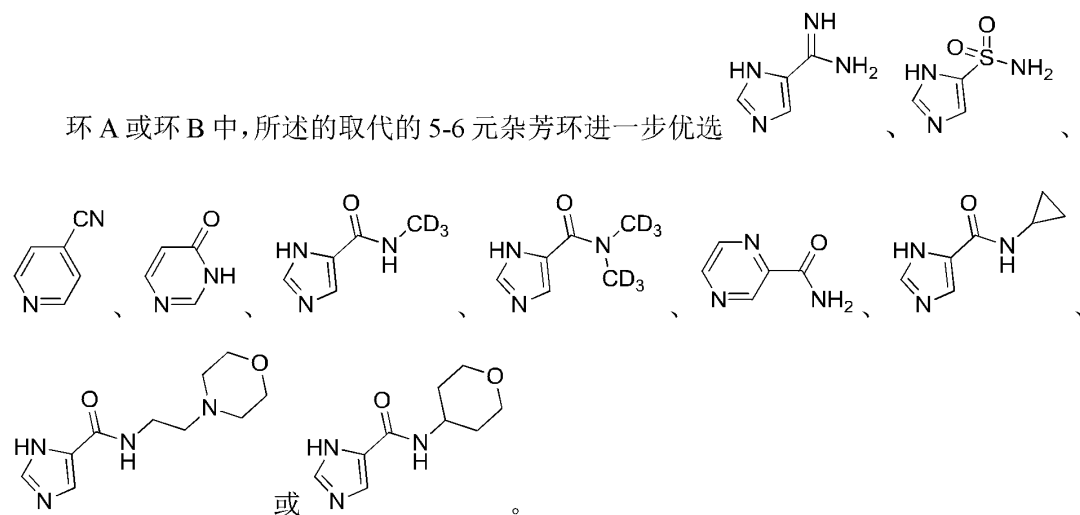
S(O)NR^{c13}R^{c14} 优选 。

环 A 或环 B 中，所述的取代或未取代的 5-6 元杂芳环优选杂原子选自 N、O 和 S，杂原子数为 1-4 个的取代或未取代的 5-6 元杂芳环。

在本发明一优选实施方式中，环 A 或环 B 中，所述的取代或未取代的 5-6 元杂芳环优选取代或未取代的吡啶环、取代或未取代的嘧啶环、取代或未取代的咪唑环、取代或未取代的吡唑环、取代或未取代的三氮唑环或取代或未取代的呋喃环。

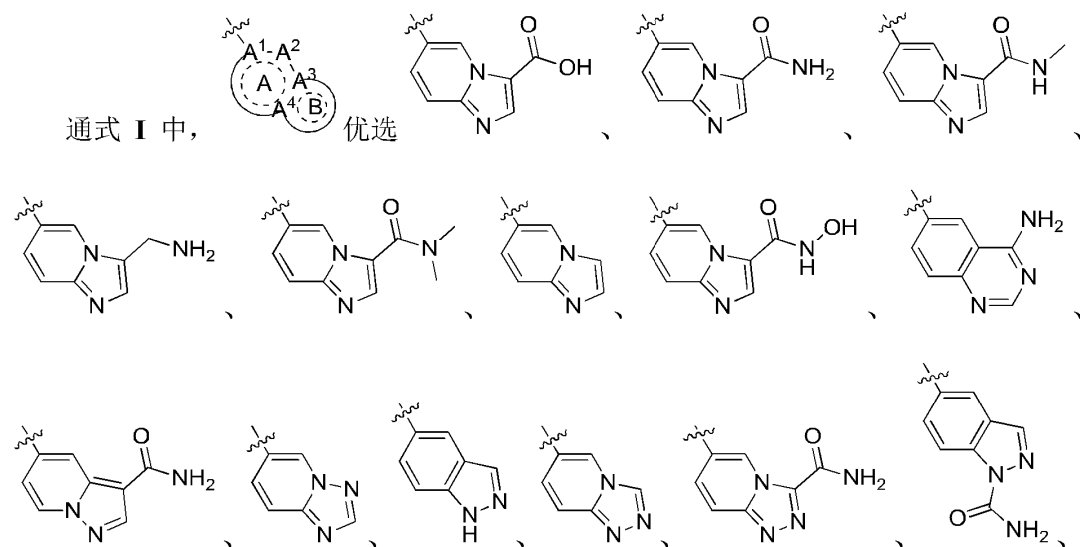
环 A 或环 B 中，所述的取代的 5-6 元杂芳环优选 、、
、、、、、、
、、、、、、
、、、、、 或
。

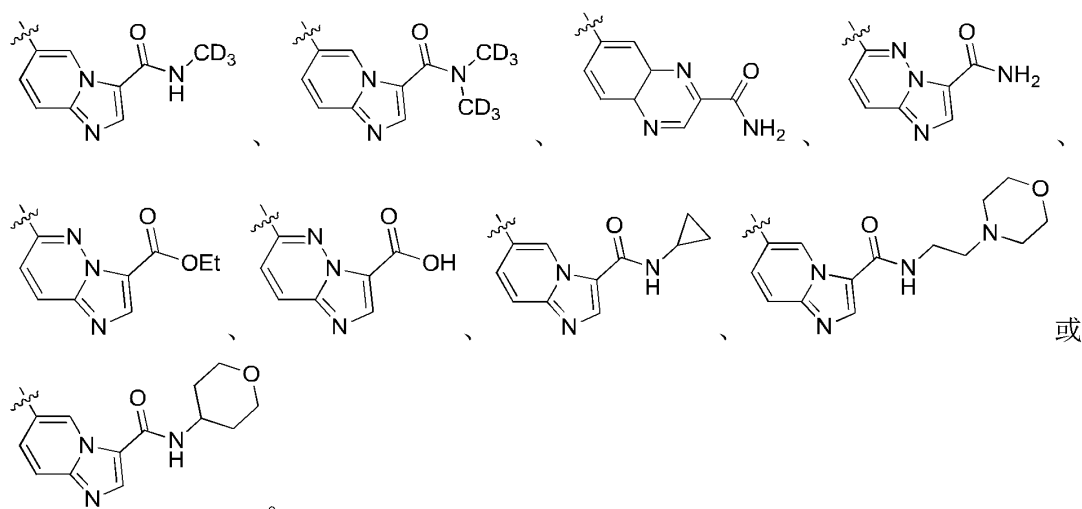
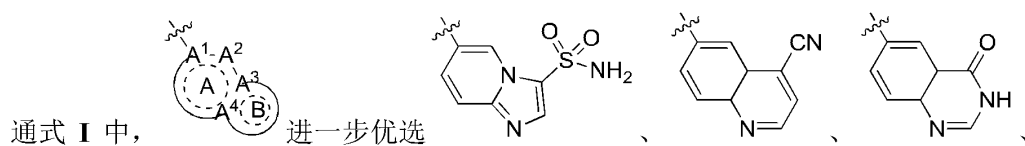
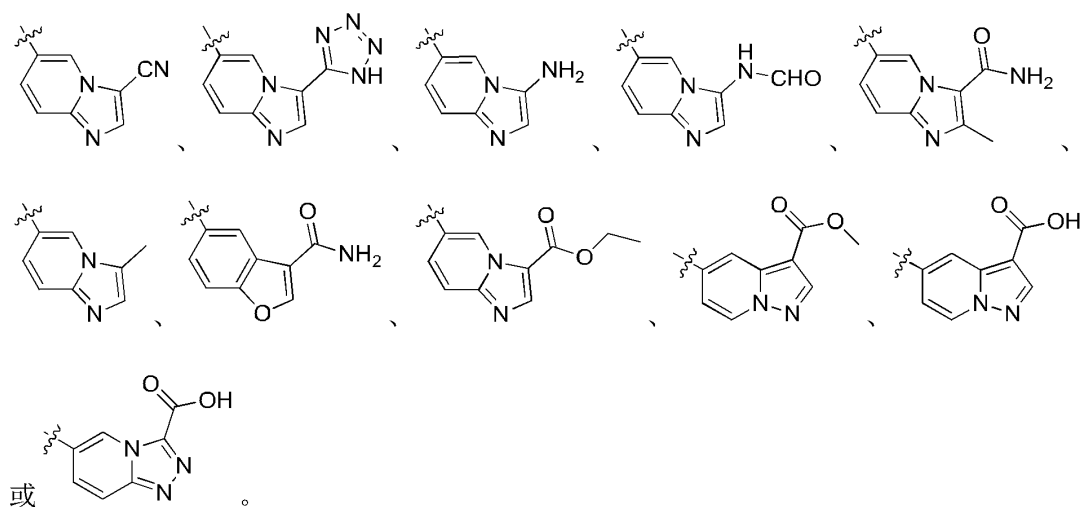
环 A 或环 B 中, 所述的取代或未取代的 5-6 元杂芳环进一步优选取代或未取代的吡嗪环或取代或未取代的哒嗪环。



在本发明一优选实施方式中, 环 A 中, A^1 为 C; A^2 为 C; A^3 和 A^4 独立地为 N 或 C, 且 A^3 和 A^4 不同时为 N。

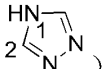
在本发明一优选实施方式中, 环 A 优选吡啶环、哒嗪环或苯环; 环 B 优选取代或未取代的咪唑环、取代或未取代的嘧啶环、取代或未取代的吡啶环、取代或未取代的哒嗪环、取代或未取代的吡嗪环、取代或未取代的吡唑环、取代或未取代的三氮唑环、或、取代或未取代的呋喃环。



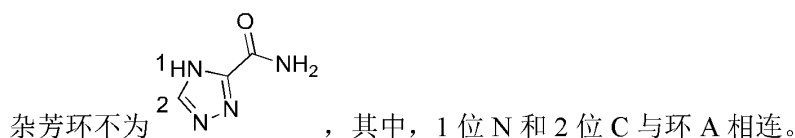


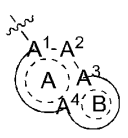
在本发明一优选实施方式中，环 B 中，当所述的取代的 5-6 元杂芳环中的取代基为被取代的 C₁₋₆ 烷基所取代时，所述的取代的 C₁₋₆ 烷基中的取代基不为-NH₂。

在本发明一优选实施方式中，当环 B 为 5-6 元杂芳环时，所述的 5-6 元杂芳环不为吡唑环。

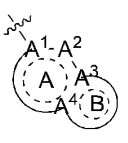
在本发明一优选实施方式中，当环 B 为 5-6 元杂芳环时，所述的 5-6 元杂芳环不为三氮唑环 (), 其中, 1 位 N 和 2 位 C 与环 A 相连。

在本发明一优选实施方式中,当环 B 为取代的 5-6 元杂芳环时,所述的取代的 5-6 元



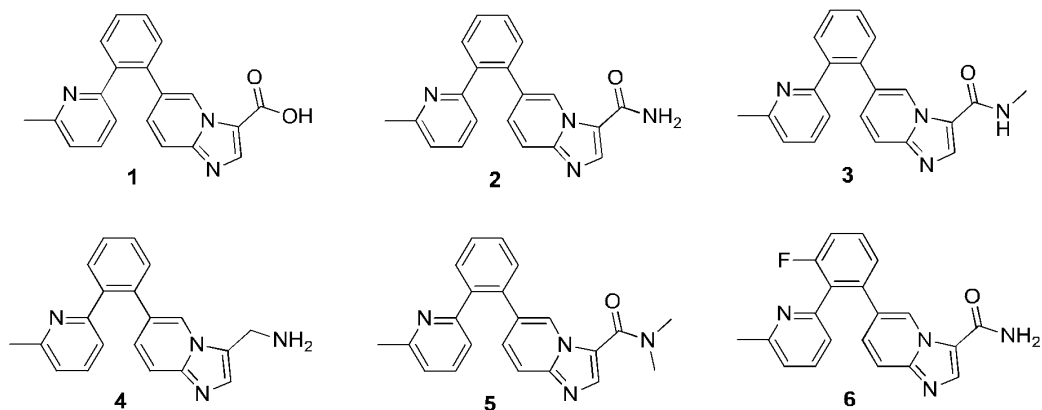
在本发明一优选实施方式中,  中, B 环中, 与 A³ 相连接的为碳原子。

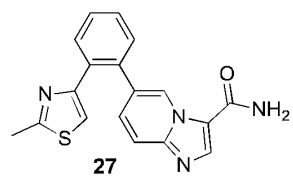
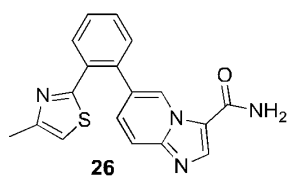
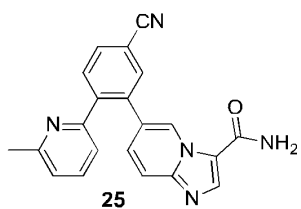
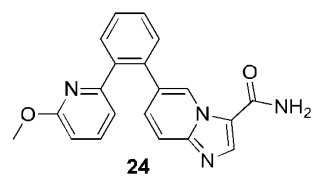
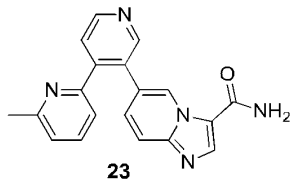
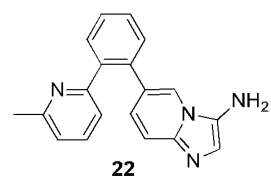
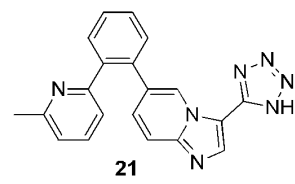
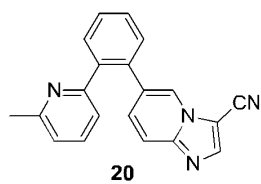
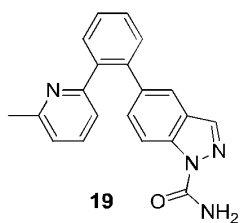
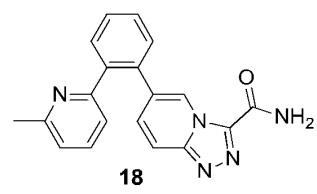
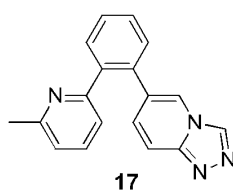
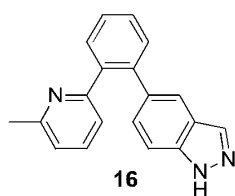
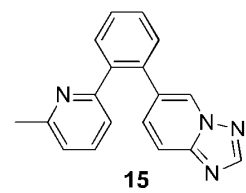
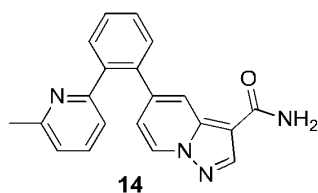
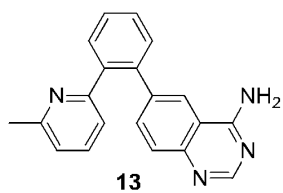
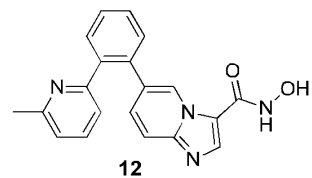
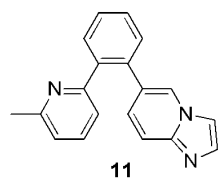
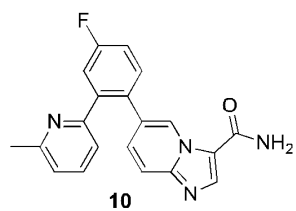
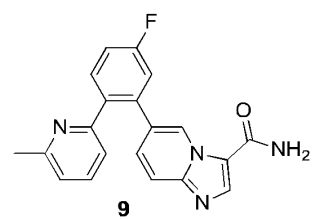
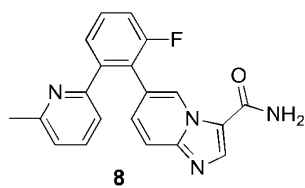
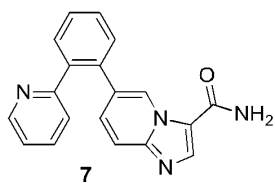
在本发明另一优选实施方式中, 环 B 优选为取代的 5-6 元杂芳环, 所述的取代的 5-

6 元杂芳环中的取代基优选在碳原子上 (进一步优选在  中与 A³ 相连接的碳原子上); 所述的取代基的个数优选 1 个。

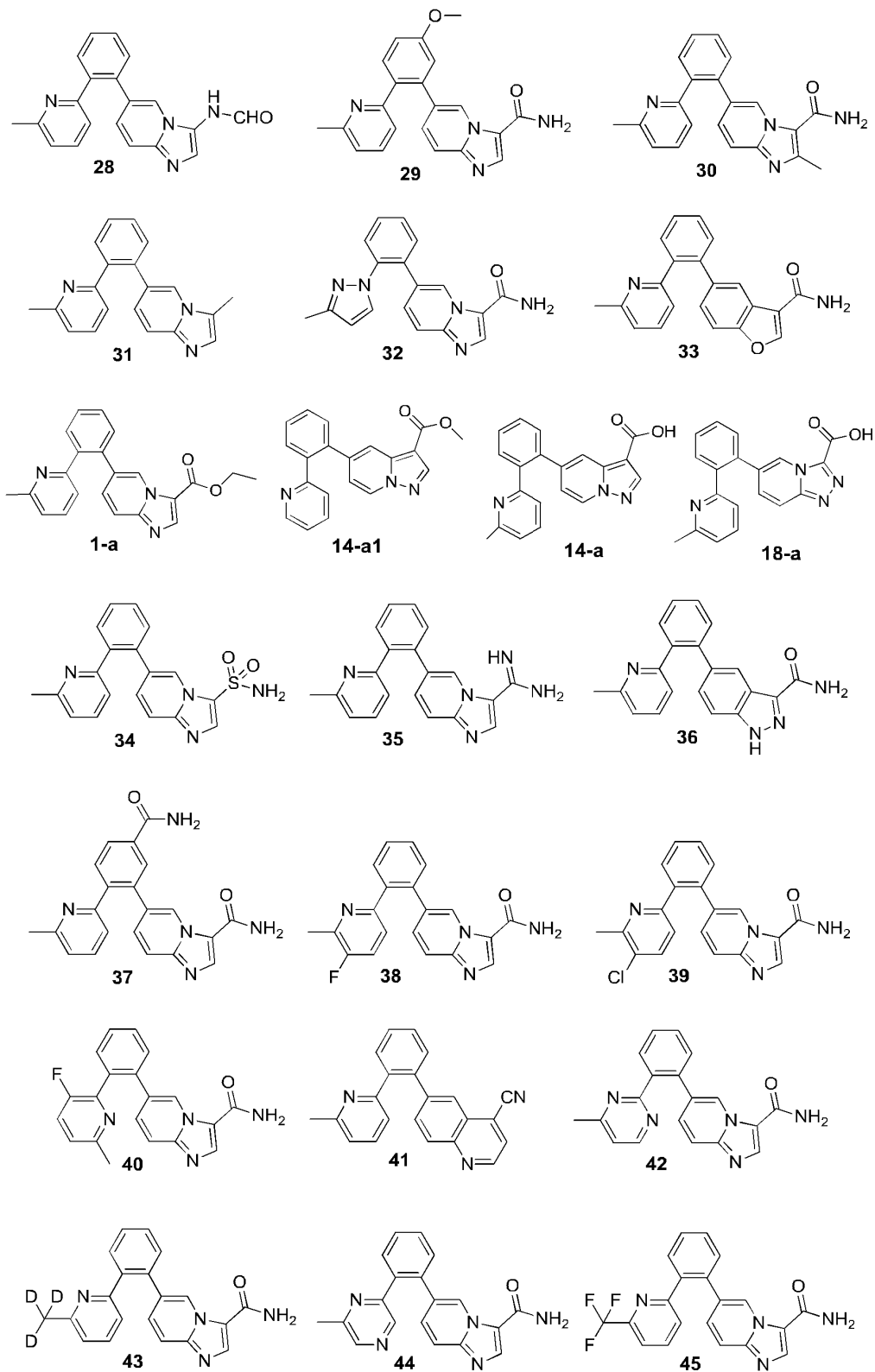
在本发明一优选实施方式中, Z¹ 优选 C; Z² 优选 S 或 CR^{2'}; Z³ 优选 CR^{3'}; Z⁴ 优选 CR^{4'}; Z⁵ 优选为 CR^{5'} 或单键; R^{2'}、R^{3'}、R^{4'} 和 R^{5'} 独立地优选氢、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基或-R¹⁰; A¹ 优选 C; A³ 和 A⁴ 独立地优选 N 或 C, A² 优选 CR^{a4}、CR¹⁰ 或 CR¹³; Y¹ 优选 CR⁴; Y² 优选 N 或 CR⁵。

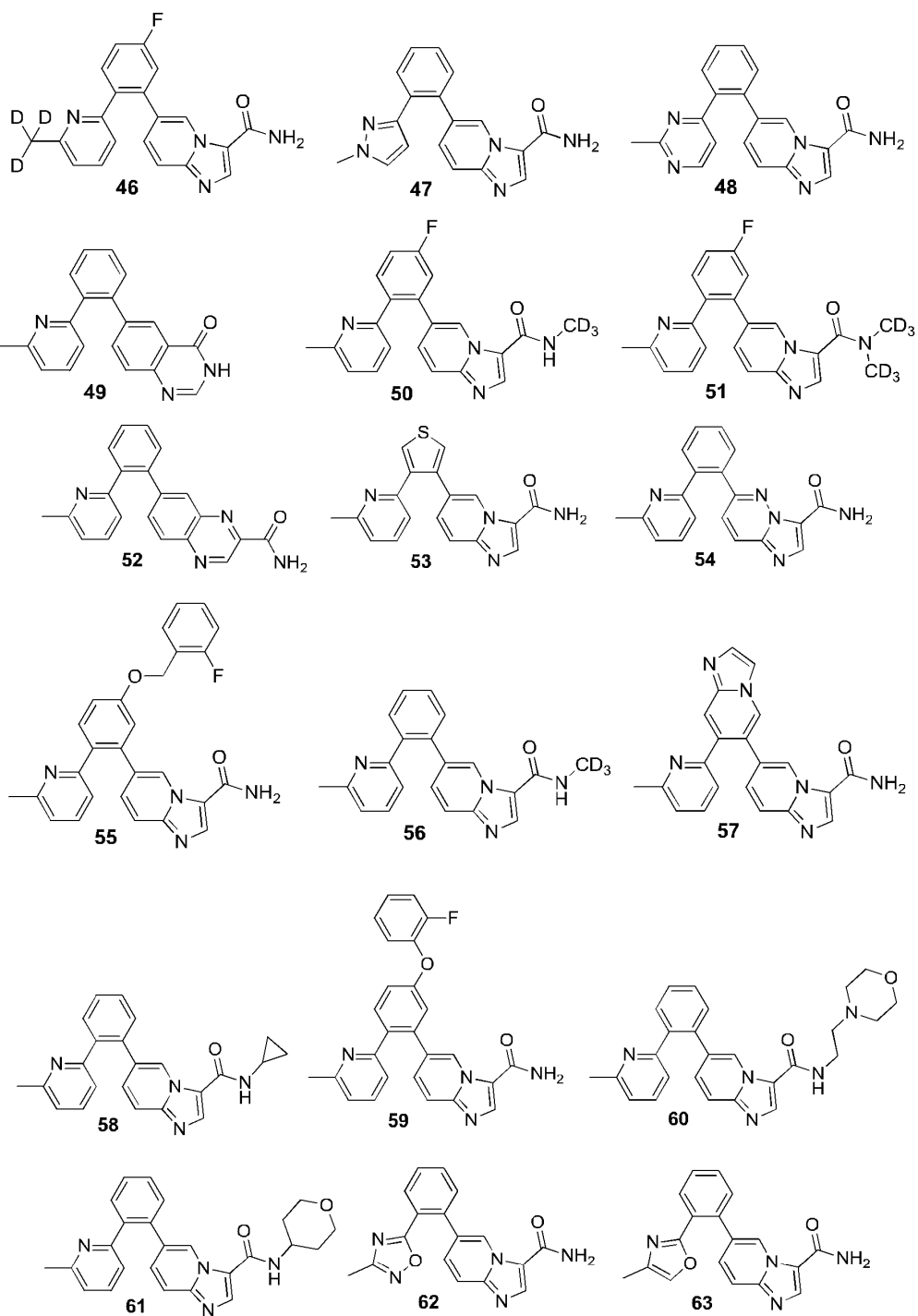
本发明中, 所述的通式 I 所示的含氮芳香杂环化合物, 其优选下列任一化合物:

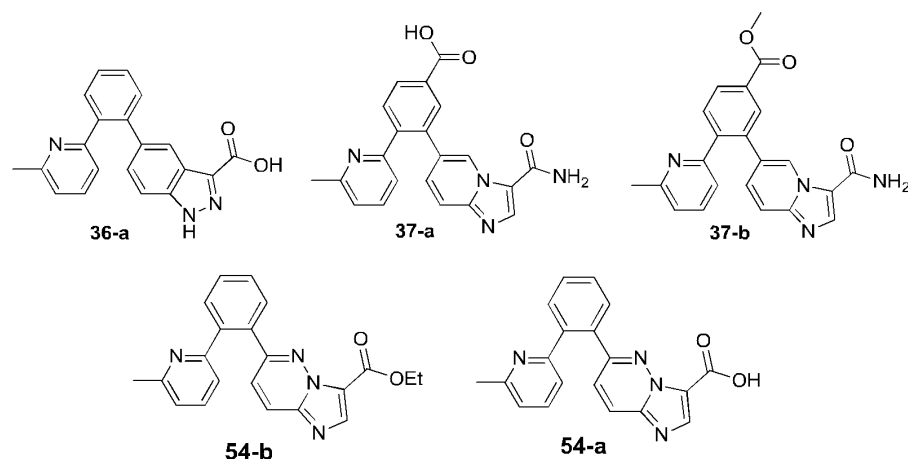




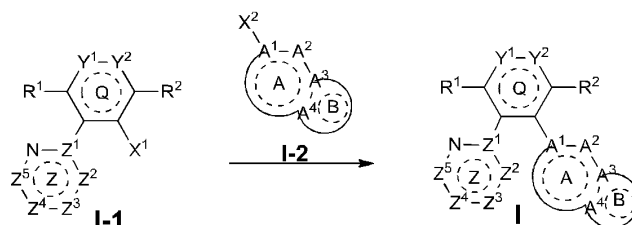
17







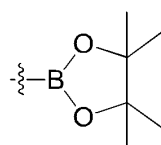
本发明还提供了一种通式 **I** 所示的含氮芳香杂环化合物的制备方法，其包括下列步骤：将通式 **I-1** 与通式 **I-2** 进行如下所示的偶联反应即可，



其中， X^1 为 Cl、Br、I 或者 $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ ， X^2 为 $-\text{BF}_3\text{K}$ 或者 $-\text{B}(\text{OR}^{35})_2$ ，

或者， X^2 为 Cl、Br、I 或者 $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ ， X^1 为 $-\text{BF}_3\text{K}$ 或者 $-\text{B}(\text{OR}^{35})_2$ ；

其中， R^{35} 为氢、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、或者两个基团 OR^{35} 与其连接的硼原子一起形成如下所示的频那醇硼酸酯基团；



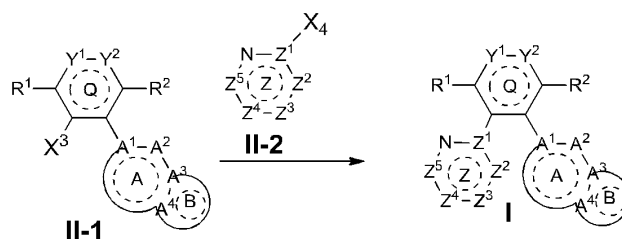
其中， R^1 、 R^2 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、 Z^5 、 Y^1 、 Y^2 、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、环 Z、环 Q、环 A 和环 B 的定义均同前所述。

所述的通式 **I** 所示的含氮芳香杂环化合物的制备方法中，所述的偶联反应的条件可为有机合成领域此类反应常规的条件。本发明优选包含下列步骤：溶剂中，在钯的催化下，碱的作用下，将通式 **I-1** 与通式 **I-2** 进行所述的偶联反应即可。其中，所述的溶剂优选水和/或有机溶剂。所述的有机溶剂可为有机合成领域此类反应常规的溶剂，只要不影响反应的进行即可，所述的有机溶剂优选芳烃类溶剂、醇类溶剂、腈类溶剂和醚类溶剂。

中的一种或多种。所述的芳烃类溶剂优选甲苯。所述的醇类溶剂优选 C₁₋₄ 的醇类溶剂，例如乙醇。所述的腈类溶剂优选乙腈。所述的醚类溶剂优选 1,4-二氧六环。所述的溶剂的用量可不作具体限定，只要不影响反应进行即可。所述的钯催化剂可为有机合成领域此类反应常规的钯催化剂，优选四三苯基膦钯和/或 Pd(dppf)Cl₂。所述的钯催化剂的用量一般为催化量，优选为通式 **I-1** 摩尔量的 0.1-1。所述的碱可为有机合成领域此类反应常规的碱，优选碳酸钠、乙酸钾和磷酸钾中的一种或多种。所述的碱的用量可不作具体限定，只要不影响反应进行即可，所述的碱与通式 **I-1** 的摩尔比优选 1:1-1:5，进一步优选 1:2-1:3。所述的通式 **I-1** 和通式 **I-2** 的用量关系可不作具体限定，只要不影响反应的进行即可，通式 **I-1** 和通式 **I-2** 的摩尔比优选 1:0.5-1:2（例如 1:1.2）。所述的偶联反应的温度可为有机合成领域此类反应常规的温度，优选 50-100℃，进一步优选 80-95℃。所述的偶联反应的进程可采用本领域常规的检测方法（例如 TLC、GC、HPLC 或 HNMR 等）进行监测，一般以通式 **I-1** 消失时作为反应的终点，所述的偶联反应的时间优选 8-15 小时。

在本发明一优选实施方式中，所述的偶联反应优选在氮气保护下进行。

本发明还提供了一种通式 **I** 所示的含氮芳香杂环化合物的制备方法，其包括下列步骤：将通式 **II-1** 与通式 **II-2** 进行如下所示的偶联反应即可，



其中，X³ 为 Cl、Br、I 或者 -OSO₂CF₃；X⁴ 为 SnBu₃；

或者 X⁴ 为 Cl、Br、I 或者 -OSO₂CF₃；X³ 为 SnBu₃；

R¹、R²、Z¹、Z²、Z³、Z⁴、Z⁵、Y¹、Y²、A¹、A²、A³、A⁴、环 Z、环 Q、环 A 和环 B 的定义均同前所述。

通式 **II-2** 中，环 Z 优选吡啶环。

所述的通式 **I** 所示的含氮芳香杂环化合物的制备方法中，所述的偶联反应的条件可为有机合成领域此类反应常规的条件。本发明优选包含下列步骤：溶剂中，在钯的催化下，将通式 **II-1** 与通式 **II-2** 进行所述的偶联反应即可。其中，所述的溶剂优选无水有机溶剂。所述的有机溶剂可为有机合成领域此类反应常规的溶剂，只要不影响反应的进行即可，所述的有机溶剂优选芳烃类溶剂。所述的芳烃类溶剂优选甲苯。所述的溶剂的用量可不作具体限定，只要不影响反应进行即可。所述的钯催化剂可为有机合成领域此类

反应常规的钯催化剂，优选四三苯基膦钯和/或 Pd(dppf)Cl_2 。所述的钯催化剂的用量一般为催化量，优选为通式 **I-1** 摩尔量的 0.1-1。所述的通式 **II-1** 和通式 **II-2** 的用量关系可不作具体限定，只要不影响反应的进行即可，通式 **I-1** 和通式 **I-2** 的摩尔比优选 1:0.5-1:2（例如 1:1）。所述的偶联反应的温度可为有机合成领域此类反应常规的温度，优选 50-100℃，进一步优选 80-95℃（例如 90℃）。所述的偶联反应的进程可采用本领域常规的检测方法（例如 TLC、GC、HPLC 或 HNMR 等）进行监测，一般以通式 **II-1** 消失时作为反应的终点，所述的偶联反应的时间优选 8-15 小时。

在本发明一优选实施方式中，所述的偶联反应优选在氮气保护下进行。

本发明中所述各条反应路线中涉及的化学反应所采用的条件和步骤均可参照本领域常规的此类反应的条件和步骤进行，具体可参照文献：R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ED., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) 及其后续的版本。本申请在此引用上述文献全文。此外，上述方法所得的化合物还可以参照上述文献的相关方法，进一步通过对外周位置进行修饰而获得本发明的其它目标化合物。

按照上述方法制备得到的至少一种含氮芳香杂环化合物或其药学上可接受的盐可以通过柱层析、高效液相色谱、结晶或其它适当的条件进行纯化。所述柱层析、高效液相色谱和结晶等纯化条件的条件和步骤均可按照本领域常规的条件和步骤选择。

本文所述的化合物，包括但不限于，它们的光学异构体、外消旋体，及其他混合物。在这些情况下，单一对映体或非对映体，例如具有光学活性的结构，可通过不对称合成或由外消旋混合物或非对映体混合物拆分得到。对于消旋混合物或非对映体混合物的拆分，可以用传统的方法分离，例如使用拆分试剂结晶；也可以用色谱法分离。例如手性高效液相色谱（HPLC）柱。另外，这类化合物包含 Z-和 E-型（或顺-和反-式）的含 C=C 双键化合物。本文所述化合物存在各种互变异构体，术语“化合物”包括该化合物的所有互变异构形式。这里化合物也包括其不同的晶体形式，包含多晶和包合物。同样，术语“盐”也包括了该化合物的所有异构体。消旋体、其他混合物、Z-和 E-型、互变异构体和晶体形式。

本发明还提供了所述的通式 **I** 所示的含氮芳香杂环化合物或其药学上可接受的盐在制备 ALK5 抑制剂或者制备用于治疗 and/或预防 ALK5 介导的疾病的药物中的应用。

所述的“ALK5 介导的疾病”包括但不限于：癌症、器官纤维化、病毒感染、慢性肾

炎、急性肾炎、糖尿病肾病、骨质疏松症、关节炎、伤口愈合、溃疡、角膜创伤、心脏瓣膜狭窄、充血性心脏坏死、神经功能损伤、阿尔兹海默综合征、腹膜或皮下粘连、动脉硬化症和肿瘤转移生长中的一种或多种，优选癌症和/或器官纤维化。所述的癌症包括但不限于结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、肺癌、脑癌、卵巢癌、子宫颈癌、睾丸癌、肾癌、头或颈癌、骨癌、皮肤癌、直肠癌、肝癌、结肠癌、食道癌、胃癌、胰腺癌、甲状腺癌、膀胱癌、淋巴瘤、白血病和黑色素瘤。所述的器官纤维化包括但不限于肾纤维化、肝纤维化和肺纤维化。

本发明还提供了一种药物组合物，其包含预防和/或治疗有效剂量的所述的通式 I 所示的含氮芳香杂环化合物和其药学上可接受的盐中的一种或多种，以及药学上可接受的载体。

本发明中，所述的“预防和/或治疗有效剂量”表示 (i) 预防和/或治疗本申请所述的具体疾病或病症的本发明化合物的量，(ii) 削弱、改善或消除本申请所述的具体疾病或病症的一种或多种症状的本发明化合物的量，或 (iii) 预防或延迟本申请所述的具体疾病或病症的一种或多种症状的发作的本发明化合物的量。治疗人类患者的剂量可为 0.0001mg/kg-50mg/kg，最通常为 0.001 mg/kg-10mg/kg 体重，例如 0.01 mg/kg-1mg/kg 范围内。这样的剂量可给予例如每日 1-5 次。

根据治疗目的，可将药物组合物制成各种类型的给药单位剂型，如片剂、丸剂、粉剂、液体、悬浮液、乳液、颗粒剂、胶囊、栓剂和针剂（溶液及悬浮液）等，优选片剂、丸剂、颗粒剂和胶囊等。

为了使片剂形式的药物组合物成形，可使用本领域任何已知并广泛使用的赋形剂。例如，载体，如乳糖、白糖、氯化钠、葡萄糖、尿素、淀粉、碳酸钙、高岭土、结晶纤维素和硅酸等；粘合剂，如水、乙醇、丙醇、普通糖浆、葡萄糖溶液、淀粉溶液、明胶溶液，羧甲基纤维素、紫胶、甲基纤维素和磷酸钾、聚乙烯吡咯烷酮等；崩解剂，如干淀粉、藻酸钠、琼脂粉和海带粉，碳酸氢钠、碳酸钙、聚乙烯脱水山梨醇的脂肪酸酯、十二烷基硫酸钠、硬脂酸单甘酯、淀粉和乳糖等；崩解抑制剂，如白糖、甘油三硬脂酸酯、椰子油和氢化油；吸附促进剂，如季胺碱和十二烷基硫酸钠等；润湿剂，如甘油、淀粉等；吸附剂，如淀粉、乳糖、高岭土、膨润土和胶体硅酸等；以及润滑剂，如纯净的滑石，硬脂酸盐、硼酸粉和聚乙二醇等。还可以根据需要选用通常的涂渍材料制成糖衣片剂、涂明胶膜片剂、肠衣片剂、涂膜片剂、双层膜片剂及多层片剂。

为了使丸剂形式的药物组合物成形，可使用本领域任何已知的并广泛使用的赋形剂，例如，载体，如乳糖，淀粉，椰子油，硬化植物油，高岭土和滑石粉等；粘合剂，如阿拉

伯树胶粉，黄蓍胶粉，明胶和乙醇等；崩解剂，如琼脂和海带粉等。

为了使栓剂形式的药物组合物成形，可使用本领域任何已知并广泛使用的赋性剂，例如，聚乙二醇，椰子油，高级醇，高级醇的酯，明胶和半合成的甘油酯等。

为了制备针剂形式的药物组合物，可将溶液或悬浮液消毒后（最好加入适量的氯化钠，葡萄糖或甘油等），制成与血液等渗压的针剂。在制备针剂时，也可使用本领域内任何常用的载体。例如，水，乙醇，丙二醇，乙氧基化的异硬脂醇，聚氧基化的异硬脂醇和聚乙烯脱水山梨醇的脂肪酸酯等。此外，还可加入通常的溶解剂、缓冲剂和止痛剂等。

本发明中，所述药物组合物的给药方法没有特殊限制。可根据病人年龄、性别和其它条件及症状，选择各种剂型的制剂给药。例如，片剂、丸剂、溶液、悬浮液、乳液、颗粒剂或胶囊口服给药；针剂可以单独给药，或者和注射用输送液（如葡萄糖溶液及氨基酸溶液）混合进行静脉注射；栓剂为给药到直肠。

除非另有说明，在本发明说明书和权利要求书中出现的以下术语具有下述含义：

本发明所使用的术语前面和/或后面可以加单破折号，“-”，或双破折号，“=”，表明被命名取代基及其母体部分之间键的键序；单破折号表示单键，双破折号表示双键或螺环取代基情况下的一对单键。在没有单破折号或双破折号时，可以认为在取代基及其母体部分之间形成单键；此外，取代基是被“从左到右”阅读，除非另有指示。例如， C_{1-6} 烷氧基羰基氧基和 $-OC(O)C_{1-6}$ 烷基表示相同的功能；同样，芳基烷基，芳基烷基-，和-烷基芳基表示相同的功能。

本发明所用的术语“烷基”指包括 1~20 个碳原子的支链和直链的饱和脂族烃基，优选 1~12 个碳原子，更优选 1~6 个碳原子，比如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、4,4-二甲基戊基、2,2,4-三甲基戊基、十一烷基、十二烷基，及它们的各种异构体等等。本发明中所述的确定了碳数范围的“ C_{x1-y1} ”烷基（ $x1$ 和 $y1$ 为整数），如“ C_{1-6} 烷基”，除碳数范围与本段中“烷基”的碳数定义范围不同外，其余定义均相同。当“烷基”基团作为两个其它类之间的连接基团时，它也可以是直链或支链，例子包括但不限于 $-CH_2-$ ， $-CH_2CH_2-$ ， $-CH_2CH_2CHC(CH_3)-$ ， $-CH_2CH_2(CH_2CH_3)CH_2-$ 。

本发明所用的术语“环烷基”指单环或双环环烷基环系统。单环系统是含 3 至 8 个碳原子的环烃基基团，这些基团可以饱和或不饱和，但不是芳族。在某些实例中，环烷基基团完全饱和。单环环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环辛基。双环环烷基环系统是桥接的单环环或稠合的双环环。桥接的单环环中含有单环环烷基环，其中单环环的两个非相邻碳原子被一至三个额外碳原子之间的

亚烷基桥连接（即， $-(CH_2)_w-$ 形式的桥接基团，其中 w 是 1、2 或 3）。双环体系的代表性例子包括但不限于双环[3.1.1]庚烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷、双环[3.2.2]壬烷、双环[3.3.1]壬烷和双环[4.2.1]壬烷。稠合双环环烷基环系统包含稠合到苯基、单环环烷基、单环环烯基、单环杂环基或单环杂芳基的单环环烷基环。桥连或稠合的双环环烷基，通过单环环烷基环内含有的任何碳原子连接到母体分子部分。环烷基基团被作为独立氧代基或硫基的一个或两个基团选择性取代。在某些实施例中，稠合双环环烷基是稠合到苯基环、5 元或 6 元单环环烷基、5 元或 6 元单环环烯基、5 元或 6 元单环杂环基或 5 元或 6 元单环杂芳基的 5 元或 6 元单环环烷基，其中稠合双环环烷基可以任选地被作为独立氧代基或硫基的一个或两个基团取代。

本发明中所用的术语“环烯基”指单环或双环环烯基环系统。单环系统是含 3 至 8 个碳原子的环烯基基团，这些基团不饱和（即，含有至少一个环形碳-碳双键）但不是芳族。单环系统的例子包括环戊烯和环己烯。双环环烯基环是桥连的单环环或稠合的双环环。桥接的单环环中含有单环环烯基环，其中单环环的两个非相邻碳原子被一至三个额外碳原子之间的亚烷基桥连接（即， $-(CH_2)_w-$ 形式的桥接基团，其中 w 是 1、2 或 3）。双环的环烯基的代表性实例包括但不限于降冰片烯基和双环[2.2.2]辛烯基。稠合双环环烯基环系统包含稠合到苯基、单环环烷基、单环环烯基、单环杂环基或单环杂芳基的单环环烯基环。桥连或稠合的双环环烯基，通过单环环烯基环内含有的任何碳原子连接到母体分子部分。环烯基基团可以任选地被作为独立氧代基或硫基的一个或两个基团取代。

本发明中，所用的术语“烷氧基”指通过氧桥连接的具有所述碳原子数目的环状或者非环状烷基。由此，“烷氧基”包含以上烷基和环烷基的定义。

本发明中，所用的术语“烯基”指含有指定数目碳原子和至少一个碳碳双键的直链、支链或者环状非芳香烃基。优选存在一个碳碳双键，并且可以存在高达四个非芳香碳碳双键。由此，“ C_{2-8} 烯基”是指具有 2-8 个碳原子的烯基。“ C_{2-6} 烯基”是指具有 2-6 个碳原子的烯基，包括乙烯基、丙烯基、丁烯基、2-甲基丁烯基和环己烯基。烯基的直链、支链或者环部分可以含有双键，并且如果表明为取代烯基，那么可以被取代。

本发明中，所用的术语“炔基”指含有指定数目碳原子和至少一个碳碳三键的直链、支链或者环状烃基。其中可以存在高达三个碳碳三键。由此，“ C_{2-8} 炔基”是指具有 2-8 个碳原子的炔基。“ C_{2-6} 炔基”是指具有 2-6 个碳原子的炔基，包括但不限于乙炔基、丙炔基、丁炔基和 3-甲基丁炔基。

本发明中，所用的术语“芳基”是指苯基（即，单环芳基）或者是芳族双环体系中含有至少一个苯环或只含有碳原子的双环体系。双环芳基可以是萘基、蒽基、或稠合到单环

环烷基、单环环烯基或单环杂环的苯基。双环芳基通过双环体系的苯基部分所含的任何碳原子或带有萘基或萘环的任何碳原子附到母体分子上。双环芳基的稠合单环环烷基或单环杂环基部分可以任选地被一个或两个氧代基和/或硫基基团取代。双环芳基的代表性例子包括但不限于萘基、萘基、二氢萘-1-基、二氢萘-2-基、二氢萘-3-基、二氢萘-4-基、2,3-二氢吲哚-4-基、2,3-二氢吲哚-5-基、2,3-二氢吲哚-6-基、2,3-二氢吲哚-7-基、萘-1-基、萘-2-基、萘-3-基、萘-4-基、二氢萘-2-基、二氢萘-3-基、二氢萘-4-基、二氢萘-1-基、5,6,7,8-四氢化萘-1-基、5,6,7,8-四氢化萘-2-基、2,3-二氢苯并呋喃-4-基、2,3-二氢苯并呋喃-5-基、2,3-二氢苯并呋喃-6-基、2,3-二氢苯并呋喃-7-基、苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基、苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基、2H-苯并呋喃-2-酮-5-基、2H-苯并呋喃-2-酮-6-基、2H-苯并呋喃-2-酮-7-基、2H-苯并呋喃-2-酮-8-基、异吲哚啉-1,3-二酮-4-基、异吲哚啉-1,3-二酮-5-基、萘-1-酮-4-基、萘-1-酮-5-基、萘-1-酮-6-基、萘-1-酮-7-基、2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-5-基、2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-6-基、2H-苯并[b][1,4]杂氧嗪 3(4H)-酮-5-基、2H-苯并[b][1,4]杂氧嗪 3(4H)-酮-6-基、2H-苯并[b][1,4]杂氧嗪 3(4H)-酮-7-基、2H-苯并[b][1,4]杂氧嗪 3(4H)-酮-8-基、苯并[d]杂氧嗪-2(3H)-酮-5-基、苯并[d]杂氧嗪-2(3H)-酮-6-基、苯并[d]杂氧嗪-2(3H)-酮-7-基、苯并[d]杂氧嗪-2(3H)-酮-8-基、喹啉-4(3H)-酮-5-基、喹啉-4(3H)-酮-6-基、喹啉-4(3H)-酮-7-基、喹啉-4(3H)-酮-8-基、喹啉-2(1H)-酮-5-基、喹啉-2(1H)-酮-6-基、喹啉-2(1H)-酮-7-基、喹啉-2(1H)-酮-8-基、苯并[d]噻唑-2(3H)-酮-4-基、苯并[d]噻唑-2(3H)-酮-5-基、苯并[d]噻唑-2(3H)-酮-6-基和苯并[d]噻唑-2(3H)-酮-7-基。在某些实施例中，双环芳基是稠合到 5 元或 6 元单环环烷基、5 元或 6 元单环环烯基或 5 元或 6 元单环杂环基的 (i) 萘基或 (ii) 苯基环，其中稠合的环烷基、环烯基和杂环基可以任选地被作为独立氧代基或硫基的一个或两个基团取代。

本发明中，所用的术语“氰基”指-CN 基团。

本发明中，所用的术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。

本发明中，所用的术语“杂芳基”指含有至少一个杂芳环的单环杂芳基或双环体系。单环杂芳基可以是一个 5 元或 6 元环。5 元环由两个双键和一个、两个、三个或四个氮原子以及一个氧原子或硫原子组成。6 元环由三个双键和一个、两个、三个或四个氮原子组成。5 元或 6 元杂芳基通过杂芳基内含有的任意碳原子或氮原子连接到母体分子上。单环杂芳基的代表性实例包括但不限于呋喃基、咪唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、噁唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、吡咯基、四唑基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基和三嗪基。双环杂芳基由稠合到苯基、单环环烷基、单环环烯基、单环杂

环基或单环杂芳基的单环杂芳基组成。稠合的双环杂芳基的环烷基或杂环基部分可以任选地被作为独立氧代基或硫基的一个或两个基团取代。当双环杂芳基含有稠合的环烷基、环烯基或杂环基环时，则双环杂芳基通过双环体系的单环杂芳基部分含有的任何碳原子或氮原子连接到母体分子上。当双环杂芳基是稠合到苯环或单环杂芳基的单环杂芳基时，双环杂芳基通过双环体系内任何碳原子或氮原子连接到母体分子上。双环杂芳基的代表性例子包括但不限于苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、噌啉基、5,6-二氢喹啉-2-基、5,6-二氢喹啉-1-基、呋喃并吡啶基、吲唑基、吲哚基、异喹啉基、茶啉基、嘌呤基、喹啉基、5,6,7,8-四氢喹啉-2-基、5,6,7,8-四氢喹啉-3-基、5,6,7,8-四氢喹啉-4-基、5,6,7,8-四氢异喹啉-1-基、噻吩并吡啶基、4,5,6,7-四氢并[c][1,2,5]噁二唑基和 6,7-二氢并[c][1,2,5]噁二唑-4(5H) 酮基。在某些实施例中，稠合双环杂芳基是稠合到苯基环、5 元或 6 元单环环烷基、5 元或 6 元单环环烯基、5 元或 6 元单环杂环基或 5 元或 6 元单环杂芳基的 5 元或 6 元单环杂芳环，其中稠合的环烷基、环烯基和杂环基可以任选地被作为独立氧代基或硫基的一个或两个基团取代。

本发明中，所用的术语“杂环基”或“杂环”指单环杂环或双环杂环。该单环杂环是 3、4、5、6 或 7 元环，含有至少一个选自 O、N 和 S 的杂原子，其中该环为饱和或不饱和，但不是芳族。单环杂环通过单环杂环内含有的任何碳原子或氮原子连接到母体分子上。单环杂环的代表性实例包括但不限于氮杂环丁烷基、氮杂环庚烷基、氮丙啶、二氮杂环庚烷基、1,3-二噁烷基、1,3-二氧戊环基、1,3-二硫戊环基、1,3-二噻烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噻唑基、异噻唑啉基、吗啉基、噁二唑啉基、噁二唑烷基、噁唑啉基、噁唑烷基、哌嗪基、哌啶基、吡喃基、吡唑啉基、吡唑烷基、吡咯啉基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、噻二唑啉基、噻二唑烷基、噻唑啉基、噻唑烷基、硫代吗啉基、1,1-二氧硫代吗啉基、噻喃基和三噻烷基。双环杂环是稠合到苯基、单环环烷基、单环环烯基、单环杂环基或单环杂芳基的单环杂环。双环杂环通过双环体系的单环杂环部分内含有的任何碳原子或氮原子连接到母体分子上。双环杂环基的代表性实例包括但不限于 2,3-二氢苯并呋喃-2-基、2,3-二氢苯并呋喃-3-基、二氢吲哚-1-基、二氢吲哚-2-基、二氢吲哚-3-基、2,3-二氢苯并噻吩-2-基、十氢喹啉基、十氢异喹啉基、八氢-1H-吲哚基、八氢苯并呋喃基。杂环基可以任选地被作为独立氧代基或硫基的一个或两个基团取代。在某些实施例中，双环杂环基是稠合到苯环、5 元或 6 元单环环烷基、5 元或 6 元单环环烯基、5 元或 6 元单环杂环基或 5 元或 6 元单环杂芳基的 5 元或 6 元单环杂环基环，其特征在于双环杂环基可以任选地被作为独立氧代基或硫基的一个或两个基团取代。

本发明中，所用的术语“羟基”指一个-OH 基团。

本发明中，所用的术语“硝基”指一个-NO₂基团。

本发明中，所用的术语“氧代基”指一个=O基团。

本发明中，所用的术语“硫基”指一个=S基团。

本发明中，所述的确定了碳数范围的“C_{x1}-C_{y1}”的取代基（x₁和y₁为整数）、如“C_{x1}-C_{y1}”烷基、“C_{x1}-C_{y1}”环烷基、“C_{x1}-C_{y1}”环烯基、“C_{x1}-C_{y1}”的烷氧基、“C_{x1}-C_{y1}”烯基、“C_{x1}-C_{y1}”炔基、“C_{x1}-C_{y1}”芳基、“C_{x1}-C_{y1}”杂芳基或“C_{x1}-C_{y1}”杂环基，均表示未包含取代基的碳数，例如C₁-C₁₀烷基表示未包含取代基的C₁-C₁₀烷基。

关于任一基团包含一个或多个取代基，本领域一般技术人员均可理解，但不包括不切实际的高位阻、合成上不可行的和/或内在不稳定的取代基。

本发明中，所用的术语“药学上可接受的盐”指药学上可接受的与酸或与碱形成的盐和溶剂化物。这类药学上可接受的盐包括但不限于与无机酸形成的盐，如盐酸盐、磷酸盐、二磷酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、亚磺酸盐、硝酸盐、及其类似盐；也包括与有机酸形成的盐，如苹果酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、醋酸盐、乳酸盐、磺酸盐、对甲苯磺酸盐、2-羟基乙基磺酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐和链烷酸盐如醋酸盐，HOOC-(CH₂)_n-COOH 其中n为0-4的盐，及其类似盐。类似地，药学上可接受的阳离子包括但不限于钠、钾、钙、铝、锂和铵。本领域的成熟技术人员可识别各种可能用来制备无毒的药学上可接受的盐的合成方法。

本发明中，所述的“溶剂化物”如“水合物”，是由溶剂和化合物互相作用形成。术语“化合物”，应该包括了化合物的溶剂化物（包括化合物的水合物）。同样，“盐”也包括了盐的溶剂化物（如盐的水合物）。合适的溶剂化物是药学上可接受的，例如水合物，它包括了单水合物和半水合物。

在不违背本领域常识的基础上，上述各优选条件，可任意组合，即得本发明各较佳实例。

本发明所用试剂和原料均市售可得。

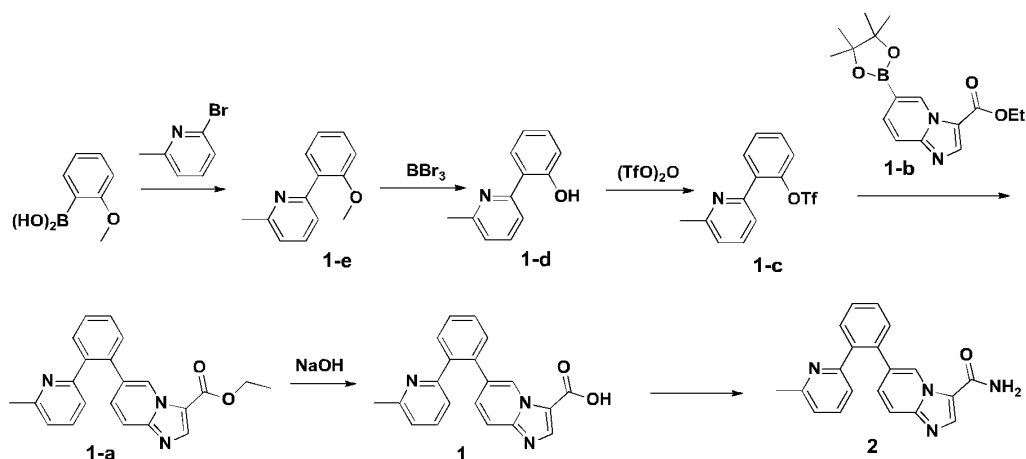
本发明中，所述的室温指环境温度，为10℃-35℃。

本发明的积极进步效果在于：本发明的含氮芳香杂环化合物是一种 ALK5 抑制剂，可用于制备治疗癌症、肾纤维化、肝纤维化、肺纤维化、病毒感染、慢性肾炎、急性肾炎、糖尿病肾病、骨质疏松症、关节炎、伤口愈合、溃疡、角膜创伤、心脏瓣膜狭窄、充血性心脏坏死、神经功能损伤、阿尔兹海默综合征、腹膜或皮下粘连、动脉硬化症和肿瘤转移生长等疾病的药物。

具体实施方式

本发明所用的试剂和原料（除了中间体）均为商业管道获得。本发明中所述的室温指环境温度，为 10℃-35℃。过夜是指 8-15 小时。回流是常压下溶剂回流温度。所有质谱资料均由 Agilent 6110 测得。所有的核磁资料均由 Bruker Avance-400 仪器产生。

化合物 **1** 和 **2** 的合成路线



化合物 **1-e** 的合成

将 2-甲氧基苯硼酸 (1.6 g, 10.55 mmol), 2-溴-6-甲基吡啶 (1 mL, 8.79 mmol), Na_2CO_3 (2.33 g, 21.97 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.72 g, 0.88 mmol), 二氧六环 (10 mL) 和水 (1 mL) 的混合物在氮气氛下于 90℃ 搅拌过夜。将反应液冷至室温, 用乙酸乙酯稀释, 饱和氯化钠水溶液洗。将有机相分出, 经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。将残余物通过硅胶柱层析分离 (洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1) 纯化, 得化合物 **1-e** (1.25 g, 71%), 为油状物。LC-MS (ESI): $m/z = 200.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 **1-d** 的合成

将化合物 **1-e** (0.5 g, 2.5 mmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液冷却至 -78℃, 慢慢滴加入三溴化硼 (0.47 mL, 5.02 mmol), 然后将反应液于 -78℃ 下搅拌半小时, 再慢慢升至室温搅拌 1 小时。将反应液慢慢滴加到冰水 (10 mL) 中, 分出有机相, 水层用二氯甲烷 (10 mL*2) 萃取。将有机相合并, 经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得化合物 **1-d** (0.4 g, 86%), 为油状物。LC-MS (ESI): $m/z = 186.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 **1-c** 的合成

将三乙胺 (0.45 mL, 3.29 mmol) 和化合物 **1-d** (0.4 g, 2.16 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL) 中, 用冰水浴冷却, 慢慢加入三氟甲磺酸酐 (0.44 mL, 2.59 mmol), 然后于室温搅拌过夜。往反应混合液中加入水 (15 mL), 分出有机层, 水层用二氯甲烷 (10 mL*2) 萃取。将有机相合并,

经无水硫酸钠干燥，减压浓缩。将残余物通过硅胶柱层析分离（洗脱体系：石油醚/乙酸乙酯 = 10/1）纯化，得化合物 **1-c** (0.6 g, 87%)，为油状物。LC-MS (ESI): $m/z = 318.0$ $[M+H]^+$ 。

化合物 **1** 的合成

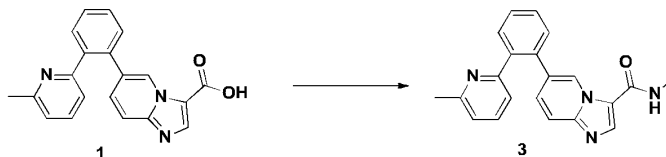
将化合物 **1-c** (500 mg, 1.57 mmol)，商购的化合物 **1-b** (442.5 mg, 1.89 mmol)，四三苯基磷钨(182.1 mg, 0.16 mmol)，碳酸钠(501.1 mg, 4.73 mmol)，甲苯(6.0 mL)，乙醇(6.0 mL)和水(3.0 mL)的混合物在氮气氛下于 85℃ 搅拌过夜。将反应液冷至室温，用乙酸乙酯稀释，饱和氯化钠水溶液洗。将有机相分出，经无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得化合物 **1-a** 粗产物，直接用于下一步反应。

将上述 **1-a** 粗产物溶于甲醇(2.0 mL)和 THF (2 mL)，加入氢氧化钠水溶液(2 M, 2 mL)，于室温搅拌 2 小时。反应结束后，减压浓缩除去有机溶剂，加入水(10 mL)和二氯甲烷(10 mL)，弃去有机层。将水层冷却至 0℃，用盐酸(6 M)中和至 pH 为 5-6，用氯仿/异丙醇(3/1)溶液萃取。将有机相用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。将残余物经制备 HPLC 纯化，得化合物 **1** (250 mg, 两步产率 48%)，为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 330.1$ $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.32 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.44-7.62 (m, 6H), 7.15-7.17 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.47 (s, 3H)。

化合物 **2** 的合成

将化合物 **1** (150 mg, 0.46 mmol) 溶于二氯甲烷(10 mL)中。在冰浴下，向溶液中慢慢加入草酰氯(1 mL)和一滴 DMF。将反应混合物升至室温，搅拌 60 分钟，减压浓缩，加入二氯甲烷(5 mL)稀释。在冰浴下，将该溶液慢慢滴加到氨水(5 mL)中，反应混合物在 0℃ 下反应 10 分钟，再升至室温并搅拌过夜。将有机相分出，水层用二氯甲烷萃取。将有机相合并，用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。将残余物经制备 HPLC 纯化，得化合物 **2** (75 mg, 50%)。LC-MS (ESI): $m/z = 329.0$ $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.58 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.47-7.55 (m, 4H), 7.38 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J_1 = 9.2$ Hz, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.88 (bs, 2H), 2.52 (s, 3H)。

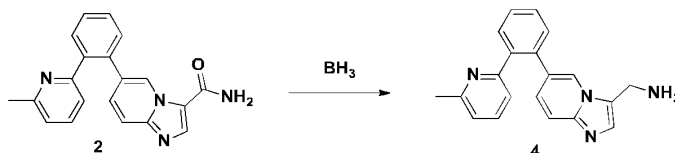
化合物 **3** 的合成路线



化合物 3 的合成

将化合物 1 (100 mg, 0.30 mmol) 溶于二氯甲烷(10 mL)中。在冰浴下, 向溶液中慢慢加入草酰氯 (1 mL) 和一滴 DMF。将反应混合物升至室温, 搅拌 60 分钟, 减压浓缩, 加入二氯甲烷 (5 mL) 稀释。在冰浴下, 将该溶液慢慢滴加到甲胺四氢呋喃溶液 (2 M, 5 mL) 中, 反应混合物在 0°C 下反应 10 分钟, 再升至室温并搅拌过夜。将有机相分出, 水层用二氯甲烷萃取。将有机相合并, 用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。将残余物经制备 HPLC 纯化, 得化合物 3 (29 mg, 28%)。LC-MS (ESI): $m/z = 343.0 [M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.59 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.45-7.53 (m, 3H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.00 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.00 (bs, 1H), 3.04 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.54 (s, 3H)。

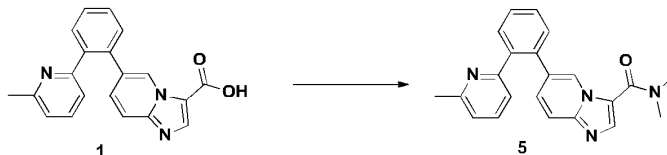
化合物 4 的合成路线



化合物 4 的合成

将化合物 2 (30 mg, 0.09 mmol) 溶于硼烷四氢呋喃溶液(1 M, 10 mL)中, 加热回流 6 小时。将反应混合物冷却至室温, 减压浓缩, 再加入盐酸(6 M, 3 mL), 搅拌下加热回流 15 分钟。将反应混合物冷却至室温, 过滤。将滤液于冰浴下用 NaOH 水溶液 (6 M, 3 mL) 中和, 用二氯甲烷萃取。将有机相合并, 用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。将残余物经制备 HPLC 纯化, 得化合物 4 (20 mg, 70%)。LC-MS (ESI): $m/z = 315.1 [M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.06 (s, 1H), 7.67-7.69 (m, 1H), 7.42-7.53 (m, 5H), 7.36 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 2.54 (s, 3H)。

化合物 5 的合成路线



化合物 5 的合成

将化合物 1 (100 mg, 0.30 mmol) 溶于二氯甲烷(10 mL)中。在冰浴下, 向溶液中慢慢加入草酰氯 (1 mL) 和一滴 DMF。将反应混合物升至室温, 搅拌 60 分钟, 减压浓缩,

加入二氯甲烷(5 mL)稀释。在冰浴下,将该溶液慢慢滴加到二甲胺水溶液(40%, 5 mL)中,反应混合物在 0°C 下反应 10 分钟,再升至室温并搅拌过夜。将有机相分出,水层用二氯甲烷萃取。将有机相合并,用饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,减压浓缩。将残余物经制备 HPLC 纯化,得化合物 **5** (60 mg, 55%)。LC-MS (ESI): $m/z = 357.0$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.97 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.53-7.62 (m, 5H), 7.43 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J_1 = 9.2$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.26 (s, 6H), 2.47 (s, 3H)。

化合物 **6** 的合成

以 6-氟-2-甲氧基苯硼酸替代 2-甲氧基苯硼酸为起始原料,参照制备化合物 **2** 的合成路线和方法,获得化合物 **6** (40 mg),为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 347.1$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.40 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.61-7.67 (m, 2H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.35-7.35 (m, 1H), 7.14-7.25 (m, 3H), 2.46 (s, 3H)。

化合物 **7** 的合成

以 2-溴吡啶替代 2-溴-6-甲基吡啶为起始原料,参照制备化合物 **2** 的合成路线和方法,获得化合物 **7** (30 mg),为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 315.1$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 9.40 (s, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.95 (bs, 1H), 7.50-7.67 (m, 6H), 7.36 (bs, 1H), 7.22-7.25 (m, 2H), 6.97 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H)。

化合物 **8** 的合成

以 3-氟-2-甲氧基苯硼酸替代 2-甲氧基苯硼酸为起始原料,参照制备化合物 **2** 的合成路线和方法,获得化合物 **8** (64 mg),为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 347.0$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.37 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.54-7.62 (m, 3H), 7.47 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H)。

化合物 **9** 的合成

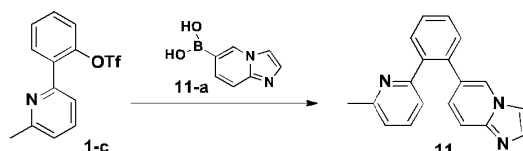
以 4-氟-2-甲氧基苯硼酸替代 2-甲氧基苯硼酸为起始原料,参照制备化合物 **2** 的合成路线和方法,获得化合物 **9** (90 mg),为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 347.0$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.45 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.66 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 5.6$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J_1 = 9.6$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz, 1H), 7.32-7.37 (m, 1H), 7.15-7.21 (m, 2H), 7.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.46 (s, 3H)。

化合物 **10** 的合成

以 5-氟-2-甲氧基苯硼酸替代 2-甲氧基苯硼酸为起始原料, 参照制备化合物 **2** 的合成路线和方法, 获得化合物 **10** (100 mg), 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 347.0$ $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.43 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.63 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 5.2$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.33-7.42 (m, 2H), 7.14-7.19 (m, 2H), 7.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.48 (s, 3H)。

化合物 **11** 的合成路线

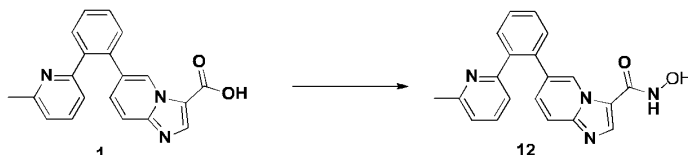


化合物 **11** 的合成

将化合物 **1-c** (150 mg, 0.47 mmol), 商购的化合物 **11-a** (153.1 mg, 0.57 mmol), 四三苯基磷钯(54.6 mg, 0.047 mmol), 碳酸钠(150 mg, 1.42 mmol), 甲苯(6.0 mL), 乙醇 (6.0 mL) 和水(3.0 mL) 的混合物在氮气氛下于 85°C 搅拌过夜。将反应液冷至室温, 用乙酸乙酯稀释, 饱和氯化钠水溶液洗。将有机相分出, 经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。将残余物经制备 HPLC 纯化, 得化合物 **11** (55 mg, 41%)。LC-MS (ESI): $m/z = 286.1$ $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.38 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.56-7.62 (m, 6H), 7.33 (d, $J = 9.6$, 1H), 7.17 (d, $J = 7.6$, 1H), 7.06 (d, $J = 7.6$, 1H), 6.91 (d, $J = 9.6$, 1H), 2.47 (s, 3H)。

化合物 **12** 的合成路线

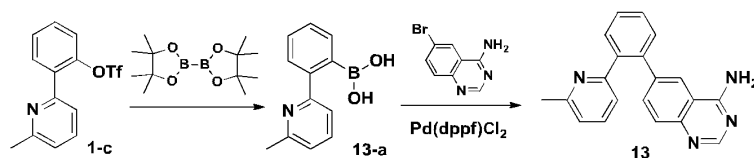


化合物 **12** 的合成

将化合物 **1** (50 mg, 0.15 mmol) 溶于二氯甲烷(10 mL)中。在冰浴下, 向溶液中慢慢加入草酰氯 (1 mL) 和一滴 DMF。将反应物升至室温反应 60 分钟, 减压浓缩, 加入二氯甲烷 (5 mL) 稀释。在冰浴下, 将该溶液慢慢滴加到盐酸羟胺 (52.7 mg, 0.75 mmol) 和三乙胺 (0.1 mL, 0.75 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 中, 反应混合物在 0°C 下反应 10 分钟, 再升至室温搅拌过夜。将有机相分出, 水层用二氯甲烷萃取。将有机相合并, 分别用水和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。将残余物经高效液相制备色谱纯化, 得化合物 **12** (7 mg, 13%)。LC-MS (ESI): $m/z = 345.1$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD):

δ 9.36 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.55-7.64 (m, 5H), 7.47 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.14-7.16 (m, 2H), 7.07 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 2.45 (s, 3H)。

化合物 **13** 的合成路线



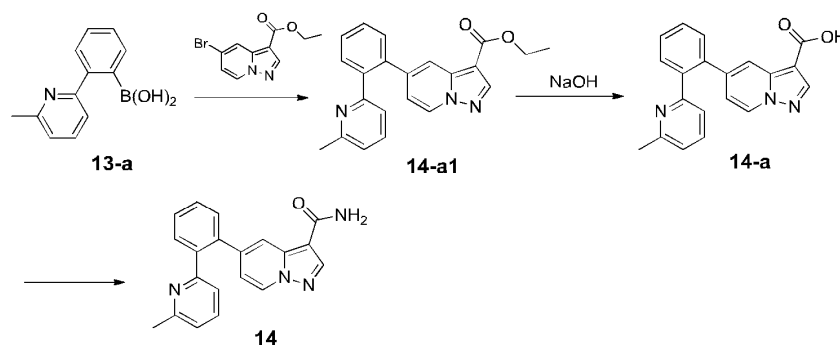
化合物 **13-a** 的合成

将化合物 **1-c** (2.0 g, 6.3 mmol), 联硼酸频那醇酯 (2.4 g, 9.5 mmol), 乙酸钾 (1.55 g, 15.8 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (1.03 g, 1.26 mmol) 和无水乙腈 (20 mL) 的混合物在氮气氛下于 80°C 搅拌过夜。将反应液冷至室温, 用乙酸乙酯稀释, 饱和氯化钠水溶液洗。将有机相分出, 经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。将残余物通过硅胶柱层析分离 (洗脱体系: 二氯甲烷/甲醇 = 10/1) 纯化, 得化合物 **13-a** (0.6 g, 45%), 为灰色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 214.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 **13** 的合成

将化合物 **13-a** (114.1 mg, 0.54 mmol), 6-溴喹唑啉-4-胺 (100 mg, 0.45 mmol), K_3PO_4 (284.2 mg, 1.34 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (36.4 mg, 0.045 mmol), 二氧六环 (10 mL) 和水 (2 mL) 的混合物在氮气氛下于 95°C 搅拌 2 小时。将反应液冷至室温, 用乙酸乙酯稀释, 饱和氯化钠水溶液洗。将有机相分出, 经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。将残余物经制备 HPLC 纯化, 得化合物 **13** (55 mg, 40%)。LC-MS (ESI): $m/z = 313.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.35 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.55-7.64 (m, 4H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.35-7.39 (m, 1H), 7.13 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H)。

化合物 **14** 的合成路线



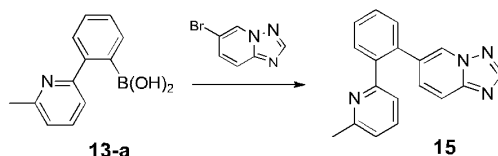
化合物 **14-a** 的合成

将化合物 **13-a** (47.5 mg, 0.22 mmol), 乙基 5-溴吡唑并[1,5-A]吡啶-3-甲酸酯 (50 mg, 0.19 mmol), Na_2CO_3 (49.2 mg, 0.46 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (15.2 mg, 0.019 mmol), 二氧六环 (10 mL) 和水 (1 mL) 的混合物在氮气氛下于 90°C 搅拌过夜。将反应液冷至室温, 减压浓缩。将残余物化合物 **14-a1** 溶于甲醇 (2.0 mL) 和 THF (2 mL), 加入氢氧化钠水溶液 (2 M, 2 mL), 于室温搅拌 2 小时。反应结束后, 减压浓缩除去有机溶剂, 加入水 (10 mL) 和二氯甲烷 (10 mL), 弃去有机层。将水层冷却至 0°C, 用盐酸 (6 M) 中和至 pH 为 5-6, 用氯仿/异丙醇 (3/1) 溶液萃取。将有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得化合物 **14-a** (40 mg, 两步产率 65%), 为浅黄色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 330.0 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 **14** 的合成

按照制备化合物 **2** 的方法制备, 使用化合物 **14-a**, 获得化合物 **14** (20 mg, 50%)。LC-MS (ESI): $m/z = 329.0 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.42 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.54-7.65 (m, 5H), 7.17 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.64 (dd, $J_1 = 7.2$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz, 1H), 2.48 (s, 3H)。

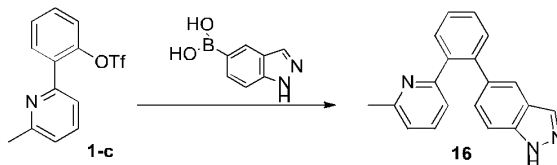
化合物 **15** 的合成路线



化合物 **15** 的合成

将化合物 6-溴-1,2,4-三氮唑并[1,5-a]吡啶 (0.2 g, 1.0 mmol), 化合物 **13-a** (0.32 g, 1.5 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.21 g, 0.26 mmol), 碳酸钠 (0.22 g, 2.0 mmol), 二氧六环 (6 mL) 和水 (2 mL) 的混合物于氮气氛围下于 88°C 搅拌过夜。将反应液冷至室温, 减压浓缩。将残余物通过硅胶柱层析分离 (洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯 = 1/1) 纯化, 得化合物 **15** (90 mg, 31.5%)。LC-MS (ESI): $m/z = 287.1 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.66 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.64 (m, 6H), 7.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H)。

化合物 **16** 的合成路线

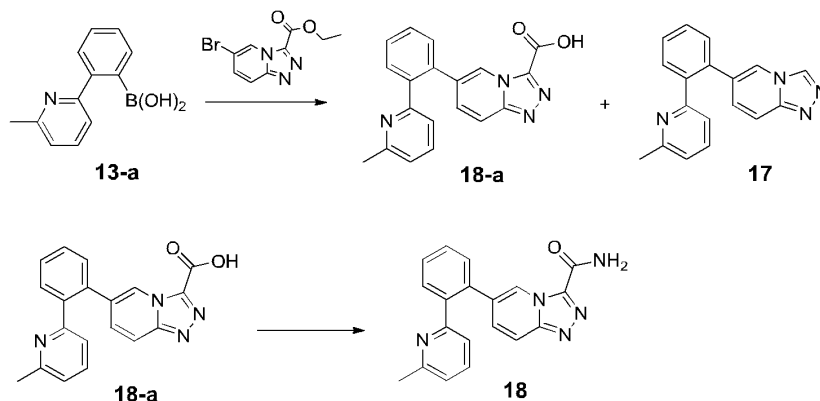


化合物 16 的合成

按照制备化合物 11 的方法制备, 使用吡啶-5-硼酸, 获得化合物 16 (160 mg, 56.1%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 286$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.00 (s, 1H), 7.56 (m, 5 H), 7.41 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.11 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.50 (s, 3 H)。

化合物 17 和 18 的合成路线



化合物 17 和 18-a 的合成

将化合物 13-a (0.53 g, 2.5 mmol), 化合物 18-b (0.54 g, 2.0 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (0.43 g, 0.53 mmol), 碳酸钠 (0.43 g, 4.12 mmol), 二氧六环 (60 mL) 和水 (20 mL) 的混合物在氮气氛围下于 $80^\circ C$ 搅拌过夜。将反应液冷至室温, 减压浓缩。将残余物溶于甲醇 (2.0 mL) 和 THF (2 mL), 加入氢氧化钠水溶液 (2 M, 2 mL), 于室温搅拌 2 小时。反应结束后, 减压浓缩除去有机溶剂, 加入水 (10 mL) 和二氯甲烷 (10 mL), 弃去有机层。将水层冷却至 $0^\circ C$, 用盐酸 (6 M) 中和至 pH 为 5-6, 用氯仿/异丙醇 (3/1) 溶液萃取。将有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。将残余物经制备 HPLC 纯化, 得化合物 17 (21 mg) 和 18-a (25 mg)。

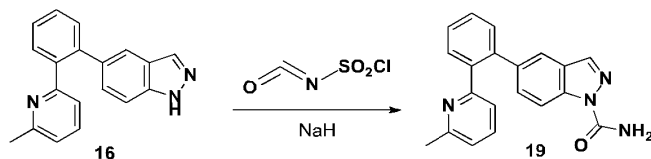
化合物 17: LC-MS (ESI): $m/z = 287.1$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.16 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.65 (m, 5H), 7.51 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H)。

化合物 18-a: LC-MS (ESI): $m/z = 331.1$ $[M+H]^+$ 。

化合物 18 的合成

按照制备化合物 2 的方法制备, 使用化合物 18-a, 获得化合物 18 (10 mg, 46%)。LC-MS (ESI): $m/z = 330.0$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.20 (s, 1H), 7.67 (m, 6H), 7.25 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H)。

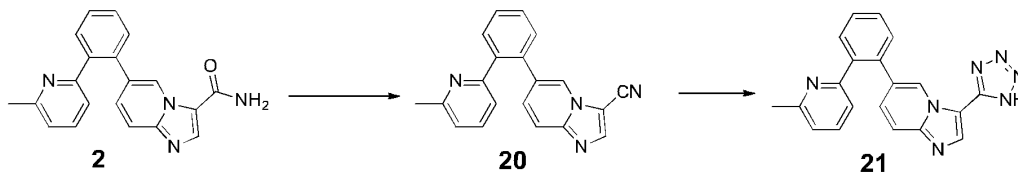
化合物 19 的合成路线



化合物 19 的合成

将化合物 **16** (0.143 g, 0.5 mmol), 钠氢(0.043 g, 1.0 mmol)和四氢呋喃(10 mL)的混合物在冰浴条件下反应 10 分钟, 然后升至室温搅拌 2 小时。将氯磺酰异氰酸酯(0.141 g, 1.0 mmol)加入到反应液, 室温搅拌过夜。用水(50 mL)淬灭反应, 乙酸乙酯(30 mL*3)萃取。将有机相合并, 浓缩。将残余物经制备 HPLC 纯化, 得化合物 **19** (23 mg, 14%), 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 329 [M+H]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8.23 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.60 (m, 5H), 7.43 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.50 (s, 3H)。

化合物 20 和 21 的合成路线



化合物 20 的合成

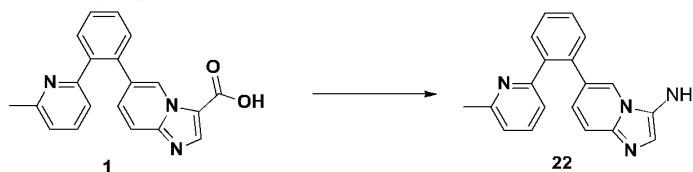
将化合物 **2** (250 mg, 0.76 mmol)和吡啶 (0.12 mL, 1.52 mmol) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液冷却至 0°C 。缓慢滴加入三氟乙酸酐 (0.16 mL, 1.14 mmol)。加毕, 反应液升至室温, 搅拌 2 小时。反应结束后, 浓缩除去四氢呋喃, 加入碳酸氢钠饱和溶液, 搅拌 10 分钟, 再用二氯甲烷萃取 (10 mL*3)。将有机相合并, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。将残余物通过硅胶柱层析分离 (洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯 = 3/1) 纯化, 得化合物 **20** (150 mg, 64%)。LC-MS (ESI): $m/z = 311.0 [M+H]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8.32 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.59-7.67 (m, 6H), 7.31 (dd, $J_1 = 9.6$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 2.46 (s, 3H)。

化合物 21 的合成

将化合物 **20** (50 mg, 0.16 mmol), NaN_3 (13.6 mg, 0.21 mmol) 和氯化铵 (11.2 mg, 0.21 mmol) 溶于 DMF (2 mL), 加热至 80°C 搅拌过夜。反应结束后, 冷却至室温, 搅拌下缓慢加入水 (5 mL), 有白色固体析出, 继续搅拌半小时, 过滤, 固体用水洗, 晾干得到产物 **21** (45 mg, 79%)。LC-MS (ESI): $m/z = 354.0 [M+H]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-

δ 9.32 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.59-7.70 (m, 5H), 7.49 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J_1 = 9.2$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H)。

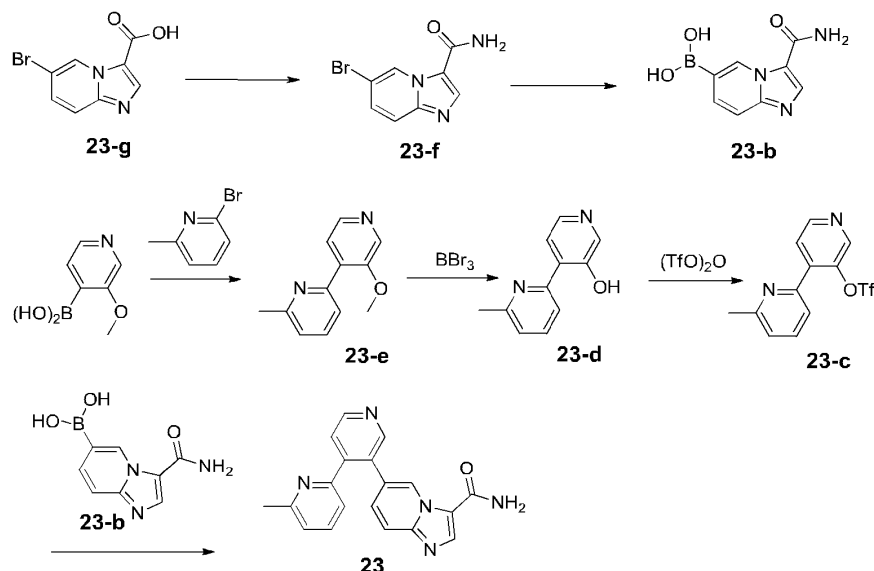
化合物 **22** 的合成路线



化合物 **22** 的合成

将化合物 **1** (400 mg, 1.2 mmol) 溶于二氯甲烷(10 mL)中。在冰浴下, 向溶液中慢慢加入草酰氯 (1 mL) 和一滴 DMF。反应物升至室温反应 60 分钟。反应物减压浓缩, 加入丙酮 (10 mL) 稀释。依次加入叠氮化钠 (118.4 mg, 1.8 mmol) 和水 (10 mL)。反应混合物升至 90° C 搅拌过夜。冷却至室温, 减压浓缩除去有机溶剂, 水层用二氯甲烷萃取。将有机相合并, 分别用水和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。将残余物经制备薄层层析 (展开剂: 二氯甲烷/甲醇 = 10/1) 纯化, 得化合物 **22** (150 mg, 41%)。LC-MS (ESI): $m/z = 301.0$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.08 (s, 1H), 7.54-7.62 (m, 5H), 7.18 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.72 (dd, $J_1 = 9.6$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz, 1H), 2.49 (s, 3H)。

化合物 **23** 的合成路线



化合物 **23-f** 的合成

将商购的化合物 **23-g** (8.6 g, 35.8 mmol)和二氯甲烷(60 mL) 的混合物用冰浴冷却, 搅拌下加入草酰氯 (8 mL), 然后慢慢将 DMF (0.3 mL) 加入到反应液中。将反应液升至室温后继续 4 小时。将反应液减压浓缩, 加入二氯甲烷 (40 mL) 稀释。在冰浴下, 将该溶液慢慢滴加到氨水 (50 mL) 中, 在 0°C 下反应 10 分钟, 再升至室温搅拌 2 小时。浓缩除去二氯甲烷, 再加入水(60 mL)并剧烈搅拌 1 小时。过滤, 水洗, 干燥固体, 得化合物 **23-f** (7.6 g, 88.8%), 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 240.1$ $[M+H]^+$ 。

化合物 **23-b** 的合成

将化合物 **23-f** (7.2 g, 30.1 mmol), 联硼酸酯 (22.86 g, 90 mmol), 醋酸钾(8.82 g, 90 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0.43 g, 0.53 mmol)和干燥的二氧六环(80 mL)的混合物于氮气氛围下加热到 100°C 反应 3 小时。将反应物冷至室温后浓缩, 加入水(200 mL)并搅拌, 过滤, 干燥。将得到的固体用乙酸乙酯 (200 mL) 溶解, 在搅拌下加入饱和的乙酸乙酯盐酸溶液 (20 mL), 过滤并干燥, 得化合物 **23-b** (5.96 g, 96.5%)。LC-MS (ESI): $m/z = 206$ $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.96 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.13 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)。

化合物 **23-e** 的合成

按照制备化合物 **1-e** 的方法制备, 使用 3-甲氧基-4-吡啶硼酸, 获得化合物 **23-e** (400 mg, 75%)。LC-MS (ESI): $m/z = 201.1$ $[M+H]^+$ 。

化合物 **23-d** 的合成

按照制备化合物 **1-d** 的方法制备, 使用化合物 **23-e**, 获得化合物 **23-d** (250 mg, 67%)。LC-MS (ESI): $m/z = 187.0$ $[M+H]^+$ 。

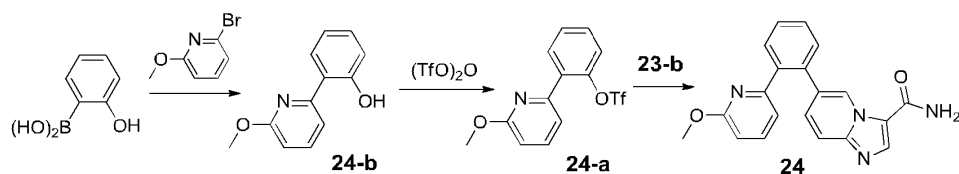
化合物 **23-c** 的合成

按照制备化合物 **1-c** 的方法制备, 使用化合物 **23-d**, 获得化合物 **23-c** (40 mg, 55%)。LC-MS (ESI): $m/z = 319.0$ $[M+H]^+$ 。

化合物 **23** 的合成

按照制备化合物 **11** 的方法制备, 使用化合物 **23-c** 和化合物 **23-b**, 获得化合物 **23** (20 mg, 39%)。LC-MS (ESI): $m/z = 330.0$ $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.53 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.74 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.71 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J=8$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J_1=9.2$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 2.47 (s, 3H)。

化合物 **24** 的合成路线



化合物 **24-b** 的合成

按照制备化合物 **1-e** 的方法制备, 使用 2-羟基苯硼酸和 2-溴-6-甲氧基吡啶, 获得化合物 **24-b** (800 mg, 61%)。LC-MS (ESI): $m/z = 202.1$ $[M+H]^+$ 。

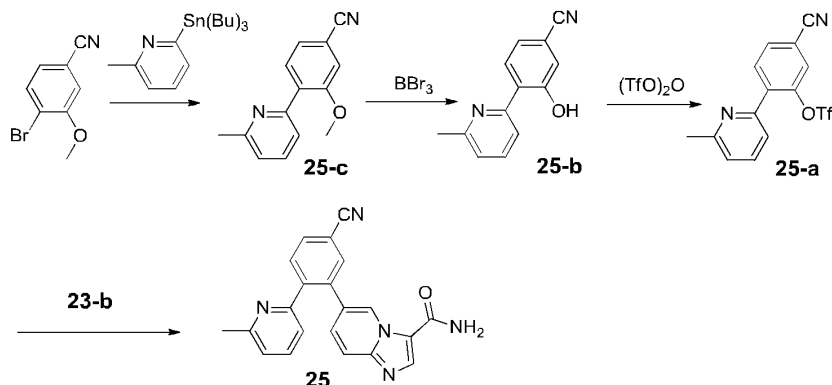
化合物 **24-a** 的合成

按照制备化合物 **1-c** 的方法制备, 使用化合物 **24-b**, 获得化合物 **24-a** (600 mg, 45%)。LC-MS (ESI): $m/z = 333.9$ $[M+H]^+$ 。

化合物 **24** 的合成

按照制备化合物 **11** 的方法制备, 使用化合物 **24-a** 和化合物 **23-b**, 获得化合物 **24** (40 mg, 41%), 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 345.0$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.46 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.68-7.73 (m, 1H), 7.55-7.76 (m, 4H), 7.50 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J_1 = 9.6$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.49 (s, 3H)。

化合物 **25** 的合成路线



化合物 **25-c** 的合成

往反应瓶中加入化合物 2-甲基-6-三丁基锡吡啶 (360 mg, 0.94 mmol), 4-溴-3-甲氧基苯腈 (200 mg, 0.94 mmol), 四三苯基磷钯 (117.4 mg, 0.094 mmol) 和无水甲苯 (10 mL)。反应液用 N_2 置换, 在 $90^\circ C$ 下搅拌过夜。反应液用乙酸乙酯稀释, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。将残余物通过硅胶柱层析分离 (洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯 = 5/1) 纯化, 得化合物 **20** (90 mg, 43%)。LC-MS (ESI): $m/z = 225.1$ $[M+H]^+$ 。

化合物 **25-b** 的合成

按照制备化合物 **1-d** 的方法制备, 使用化合物 **25-c**, 获得化合物 **25-b** (70 mg, 83%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 211.1$ $[M+H]^+$ 。

化合物 **25-a** 的合成

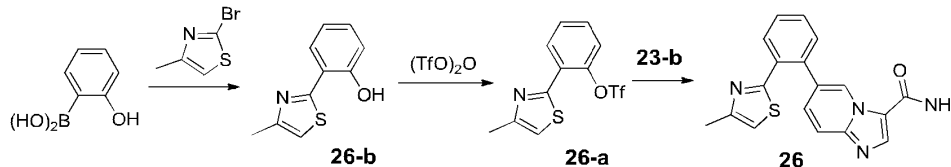
按照制备化合物 **1-c** 的方法制备, 使用化合物 **25-b**, 获得化合物 **25-a** (70 mg, 61%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 342.9$ $[M+H]^+$ 。

化合物 **25** 的合成

按照制备化合物 **11** 的方法制备, 使用化合物 **25-a** 和化合物 **23-b**, 获得化合物 **25** (30 mg, 42%)。LC-MS (ESI): $m/z = 354.0$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.45 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 2.46 (s, 3H)。

化合物 **26** 的合成路线



化合物 **26-b** 的合成

按照制备化合物 **1-e** 的方法制备, 使用 2-羟基苯硼酸和 2-溴-4-甲基噻唑, 获得化合物 **26-b** (81 mg, 76%), 为无色油状物。LC-MS (ESI): $m/z = 192.1$ $[M+H]^+$ 。

化合物 **26-a** 的合成

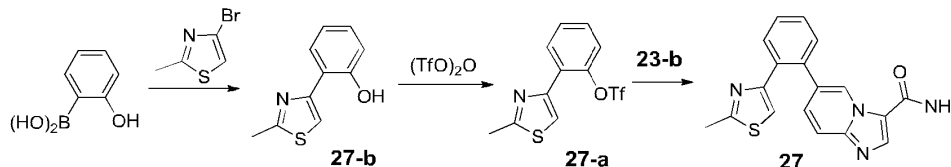
按照制备化合物 **1-c** 的方法制备, 使用化合物 **26-b**, 获得化合物 **26-a** (143 mg, 85%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 323.9$ $[M+H]^+$ 。

化合物 **26** 的合成

按照制备化合物 **11** 的方法制备, 使用化合物 **26-a** 和化合物 **23-b**, 获得化合物 **26** (60 mg, 40%), 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 335.0$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.56 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.96-7.98 (m, 1H), 7.60-7.63 (m, 1H), 7.51-7.54 (m, 2H), 7.46-7.48 (m, 1H), 7.19 (dd, $J = 9.2, 1.7$ Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.74 (s, 2H), 2.40 (s, 3H)。

化合物 **27** 的合成路线



化合物 **27-b** 的合成

按照制备化合物 **1-e** 的方法制备, 使用 2-羟基苯硼酸和 2-溴-2-甲基噻唑, 获得化合物 **27-b** (85 mg, 88%)。LC-MS (ESI): $m/z = 192.1 [M+H]^+$ 。

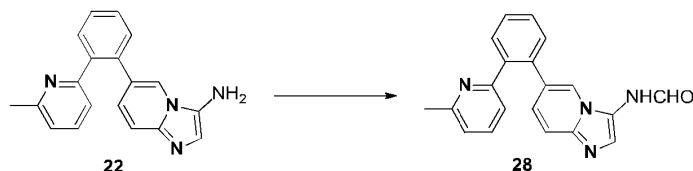
化合物 **27-a** 的合成

按照制备化合物 **1-c** 的方法制备, 使用化合物 **27-b**, 获得化合物 **27-a** (75 mg, 52%)。LC-MS (ESI): $m/z = 324.0 [M+H]^+$ 。

化合物 **27** 的合成

按照制备化合物 **11** 的方法制备, 使用化合物 **27-a** 和化合物 **23-b**, 获得化合物 **27** (30 mg, 39%), 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 335.0 [M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.45 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.83 – 7.76 (m, 1H), 7.58 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.55 – 7.43 (m, 3H), 7.08 (dd, $J = 9.2, 1.8$ Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 2.57 (s, 2H), 2.08 (s, 3H)。

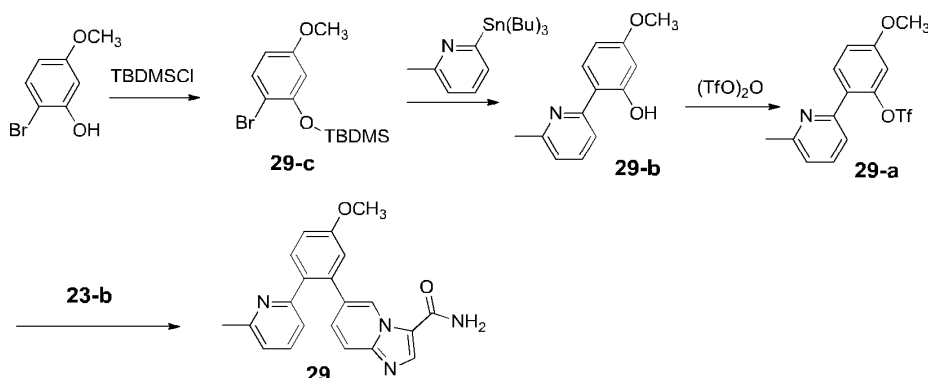
化合物 **28** 的合成路线



化合物 **28** 的合成

将化合物 **22** (100 mg, 0.33 mmol) 溶于甲酸乙酯(10 mL)和甲酸 (5 mL) 中。反应物升至 65 °C 反应两小时, 冷却至室温, 减压浓缩除去有机溶剂。加入饱和碳酸氢钠水溶液 (10 mL) 稀释, 用二氯甲烷萃取。将有机相合并, 分别用水和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。将残余物经制备薄层层析 (展开剂: 二氯甲烷/甲醇 = 10/1) 纯化, 得化合物 **28** (35 mg, 32%)。LC-MS (ESI): $m/z = 329.0 [M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.42 (s, 0.8H), 8.15 (s, 0.2H), 7.97 (m, 1H), 7.55-7.64 (m, 6H), 7.34-7.40 (m, 1H), 7.16-7.19 (m, 1H), 7.04-7.09 (m, 1H), 6.97-7.00 (m, 1H), 2.48 (s, 2.4H), 2.46 (s, 0.6 H)。

化合物 **29** 的合成路线



化合物 29-c 的合成

在常温下, 往 2-溴-5-甲氧基苯酚 (0.8 g, 3.94 mmol) 的 DMF (3 mL) 溶液中加入叔丁基二甲基氯硅烷(TBDMSCl) (0.71 g, 4.73 mmol), 咪唑 (0.4 g, 5.91 mmol)。加毕, 反应液在室温下搅拌过夜。次日, 往反应液中加入水和乙酸乙酯, 将有机层分出, 水层用乙酸乙酯萃取。将有机层合并, 经水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。将残余物通过硅胶柱层析分离纯化, 得化合物 29-c (1.0 g, 80%)。LC-MS (ESI): $m/z = 317.0$ $[M+H]^+$ 。

化合物 29-b 的合成

往反应瓶中加入化合物 2-甲基-6-三丁基锡吡啶 (602 mg, 1.58 mmol), 化合物 29-C (500 mg, 1.58 mmol), 四三苯基膦钯 (196.1 mg, 0.158 mmol) 和无水甲苯 (10 mL)。反应液用 N_2 置换, 在 $90^\circ C$ 下搅拌过夜。反应液用乙酸乙酯稀释, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。将残余物通过硅胶柱层析分离 (洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1) 纯化, 得化合物 29-b (150 mg, 44%), 为油状物。LC-MS (ESI): $m/z = 216.1$ $[M+H]^+$ 。

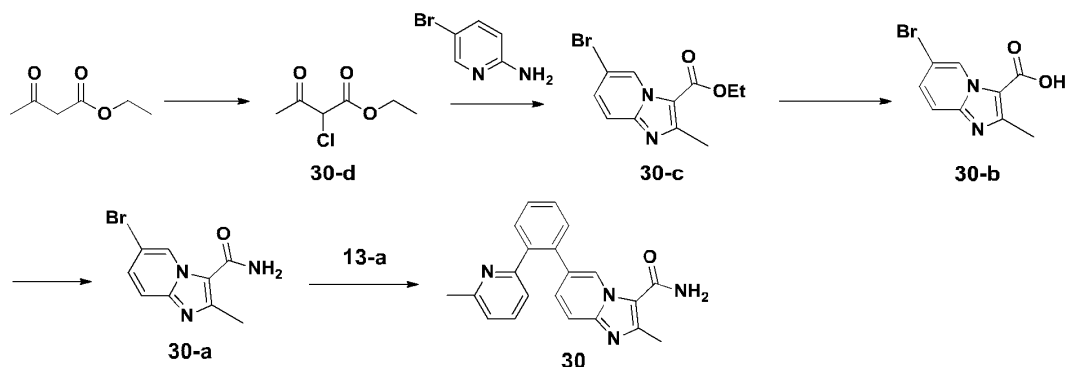
化合物 29-a 的合成

按照制备化合物 1-c 的方法制备, 使用化合物 29-b, 获得化合物 29-a (150 mg, 62%)。LC-MS (ESI): $m/z = 348.0$ $[M+H]^+$ 。

化合物 29 的合成

按照制备化合物 11 的方法制备, 使用化合物 29-a 和化合物 23-b, 获得化合物 29 (20 mg, 39%)。LC-MS (ESI): $m/z = 359.0$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.46 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.47-7.58 (m, 3H), 7.10-7.19 (m, 4H), 6.99 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.44 (s, 3H)。

化合物 30 的合成路线



化合物 30-d 的合成

在常温下, 往乙酰乙酸乙酯 (2 mL, 15.7 mmol) 的四氯化碳 (10 mL) 溶液中缓慢滴加碘酰氯 (1.4 mL, 17.3 mmol)。加毕, 反应物室温搅拌 1 小时。减压浓缩, 得到化合物 **30-d** (2.5 g, 97%), 为无色油状物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.76 (s, 1H), 4.30 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.27-1.38 (m, 3H)。

化合物 30-c 的合成

往微波管中加入化合物 **30-d** (1.65 g, 10 mmol), 2-氨基-5-溴吡啶 (1.73 g, 10 mmol) 和乙醇 (10 mL)。加毕, 反应物在微波下, 150W, 120°C 下搅拌 20 分钟。将反应混合物冷却至室温, 倒入冰水中 (100 mL), 再搅拌一小时。过滤, 滤饼用水洗, 晾干得到化合物 **30-c** (1.5 g, 53%), 为浅黄色固体。LC-MS (ESI): m/z = 282.9 [M+H]⁺。

化合物 30-b 的合成

将化合物 **30-c** (1.5 g, 5.3 mmol) 溶于甲醇 (5 mL) 和 THF (5 mL), 加入氢氧化钠水溶液 (2 M, 5 mL), 室温搅拌 2 小时。减压浓缩除去有机溶剂, 加入水 (10 mL) 和二氯甲烷 (10 mL), 分出水层, 去掉有机层。将水层冷却至 0°C, 用盐酸 (6 M) 中和至 pH 为 5-6, 用氯仿/异丙醇 (3/1) 溶液萃取, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到化合物 **30-b** (1.1 g, 81 %), 为灰色固体。LC-MS (ESI): m/z = 254.9 [M+H]⁺。

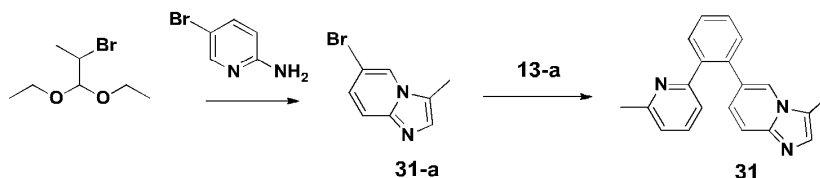
化合物 30-a 的合成

按照制备化合物 **23-f** 的方法制备, 使用化合物 **30-b**, 获得化合物 **30-a** (120 mg, 60%)。LC-MS (ESI): m/z = 253.9 [M+H]⁺。

化合物 30 的合成

按照制备化合物 **13** 的方法制备, 使用化合物 **30-a**, 获得化合物 **30** (30 mg, 45%)。LC-MS (ESI): m/z = 343.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.13 (s, 1H), 7.55-7.64 (m, 5H), 7.36 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.11 (dd, J_1 = 9.2 Hz, J_2 = 1.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.47 (s, 3H)。

化合物 31 的合成路线



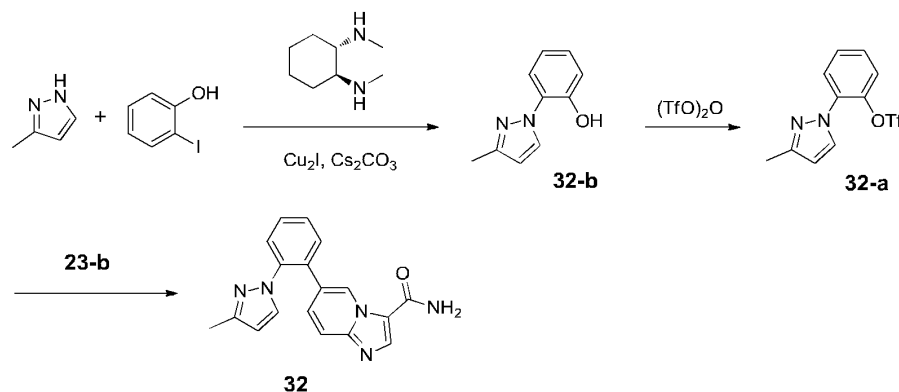
化合物 31-a 的合成

将化合物 2-溴咪喃丙醛二甲缩醛 (1.0 g, 4.74 mmol) 和盐酸 (1 M, 3 mL) 的混合物加热到 90°C 反应 1 小时。反应物冷至室温后加入碳酸氢钠固体中和至 pH=7。依次加入 2-氨基-5-溴吡啶 (360 mg, 2.08 mmol) 和甲醇 (5 mL)，再升温至 90°C 搅拌过夜。减压浓缩除去有机溶剂，加入水 (10 mL) 和二氯甲烷 (20 mL)，分出有机层。将有机层经水洗，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，浓缩得到粗产物。将粗产品经硅胶柱层析分离得化合物 **31-a** (250 mg, 57%)，为灰色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 210.9$ $[M+H]^+$ 。

化合物 **31** 的合成

按照制备化合物 **13** 的方法制备，使用化合物 **31-a**，获得化合物 **31** (30 mg, 42%)。LC-MS (ESI): $m/z = 300.1$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.98 (s, 1H), 7.55-7.63 (m, 5H), 7.33-7.36 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)。

化合物 **32** 的合成路线



化合物 **32-b** 的合成

往反应瓶中加入化合物 3-甲基吡唑 (300 mg, 3.65 mmol)，邻碘苯酚 (965 mg, 4.38 mmol)，反-1,2-二甲氨基环己烷 (155 mg, 1.1 mmol)，碘化亚铜 (70 mg, 0.365 mmol)， Cs_2CO_3 (2.38 g, 7.3 mmol) 和 N,N -二甲基甲酰胺 (10 mL)。将反应液用氮气置换，在 110°C 下搅拌过夜。加入水 (50 mL)，用乙酸乙酯 (30 mL) 萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。将残余物通过硅胶柱层析分离 (洗脱体系：石油醚/乙酸乙酯 = 10/1) 纯化，得化合物 **32-b** (125 mg, 20%)，为油状物。LC-MS (ESI): $m/z = 175.1$ $[M+H]^+$ 。

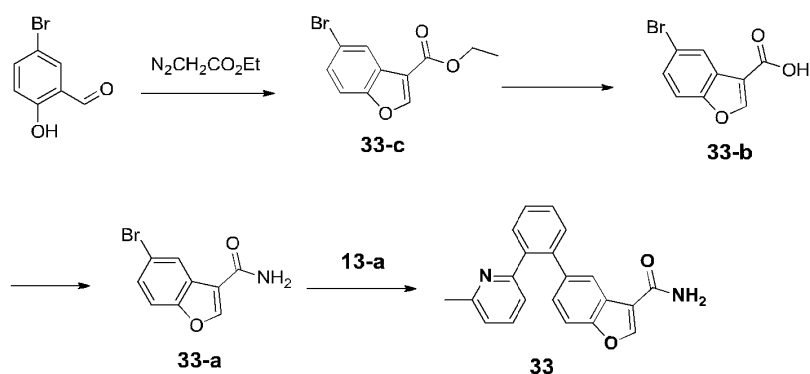
化合物 **32-a** 的合成

按照制备化合物 **1-c** 的方法制备，使用化合物 **32-b**，获得化合物 **32-a** (182 mg, 83%)。LC-MS (ESI): $m/z = 307.0$ $[M+H]^+$ 。

化合物 **32** 的合成

按照制备化合物 **11** 的方法制备, 使用化合物 **32-a** 和化合物 **23-b**, 获得化合物 **32** (18 mg, 20%)。LC-MS (ESI): $m/z = 318.0$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.44 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.62-7.55 (m, 5H), 7.50 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.88-6.86 (dd, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.08 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 2.54 (s, 2H), 2.16 (s, 3H)。

化合物 **33** 的合成路线



化合物 **33-c** 的合成

往化合物 5-溴-2-羟基苯甲醛 (1.0 g, 5 mmol) 的二氯甲烷 (30 mL) 溶液中加入四氟硼酸乙醚溶液 (50%-55%, 162 mg, 0.5 mmol), 然后加入重氮乙酸乙酯 (860 mg, 7.4 mmol) 的二氯甲烷 (30 mL) 溶液。控制反应温度不超过 $38^\circ C$, 反应中有氮气生成, 当没有氮气生成时把反应液浓缩, 在搅拌状态下加入 98% 浓硫酸 (650 mg, 6.5 mmol), 搅拌 20 分钟后, 用饱和碳酸钠水溶液中和, 搅拌 10 分钟, 有黄色沉淀生成, 然后过滤即得化合物 **33-c** (830 mg, 62%), 为黄色固体。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.25 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.42 (q, 2H), 1.43 (t, 3H)。

化合物 **33-b** 的合成

按照制备化合物 **30-b** 的方法制备, 使用化合物 **33-c**, 获得化合物 **33-b** (716 mg, 97%)。LC-MS (ESI): $m/z = 242.0$ $[M+H]^+$ 。

化合物 **33-a** 的合成

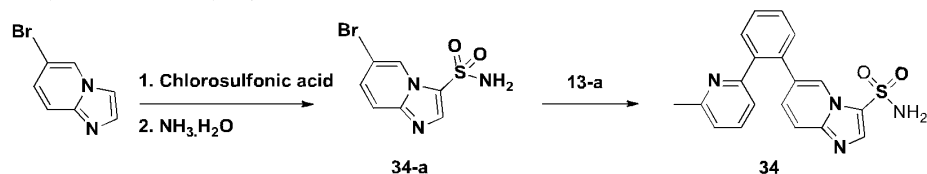
按照制备化合物 **23-f** 的方法制备, 使用化合物 **33-b**, 获得化合物 **33-a** (270 mg, 37%)。LC-MS (ESI): $m/z = 241.9$ $[M+H]^+$ 。

化合物 **33** 的合成

按照制备化合物 **13** 的方法制备, 使用化合物 **33-a**, 获得化合物 **33** (10 mg, 15%)。LC-MS (ESI): $m/z = 329.0$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.53 (s, 1H), 7.96 (s,

1H), 7.77 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.57 – 7.44 (m, 4H), 7.35-7.39 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 2.44 (s, 3H)。

化合物 **34** 的合成路线



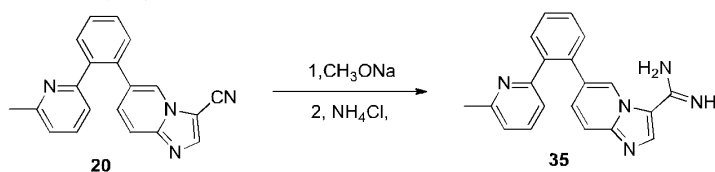
化合物 **34-a** 的合成

将氯磺酸 (5 mL) 缓慢滴加入 6-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶 (0.5 g, 2.54 mmol) 的氯仿 (10 mL) 溶液中, 然后将反应混合物加热回流并搅拌过夜。将反应液冷至室温, 减压浓缩。将残余物化合物溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 搅拌下滴加氨水 (10 mL), 将所得混合物在室温下搅拌过夜。将有机相分出, 水层用二氯甲烷萃取, 合并的有机相依次经水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到灰色固体 **34-a** (250 mg, 36%)。LC-MS (ESI): $m/z = 276.0 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 **34** 的合成

按照制备化合物 **13** 的方法制备, 使用化合物 **34-a**, 获得化合物 **34** (15 mg, 11%)。LC-MS (ESI): $m/z = 364.9 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.59 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.55-7.63 (m, 6H), 7.26 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H)。

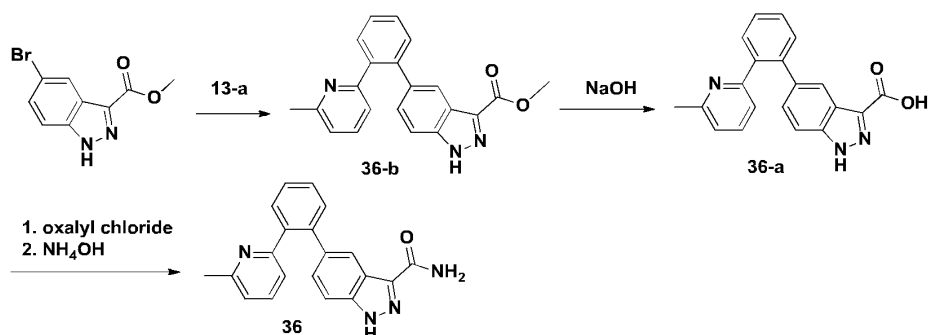
化合物 **35** 的合成路线



化合物 **35** 的合成

将化合物 **20** (80 mg, 0.26 mmol), 甲醇钠 (3 mg, 0.05 mmol) 和甲醇 (10 mL) 的混合物在室温下搅拌过夜, 然后加入氯化铵 (16 mg, 0.29 mmol), 于 90°C 反应 4 小时。将反应液冷至室温, 减压浓缩。将残余物经制备 HPLC 纯化, 得化合物 **35** (20 mg, 48%), 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 328.0 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.96 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.71 – 7.40 (m, 6H), 7.09 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.26 (m, 2H), 2.39 (s, 3H)。

化合物 **36** 的合成路线



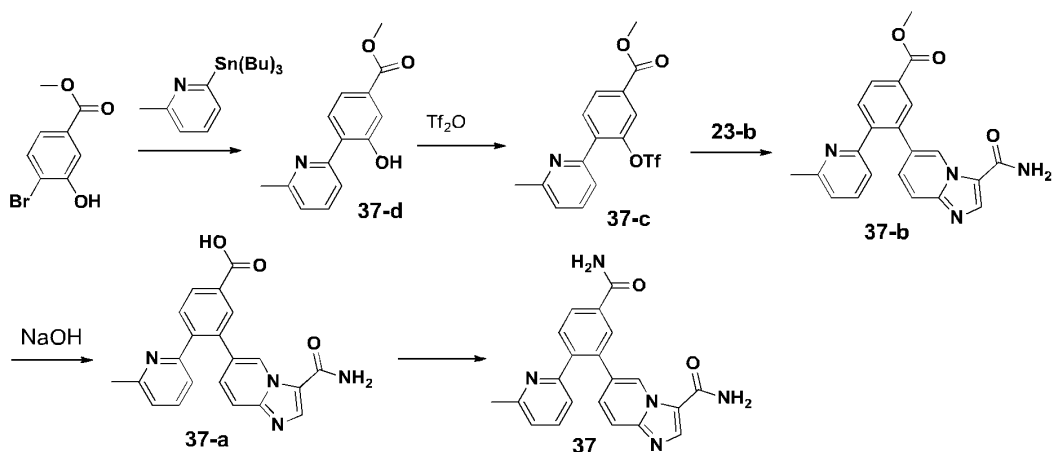
化合物 **36-a** 和 **36-b** 的合成

将化合物 **13-a** (80.2 mg, 0.38 mmol), 5-溴-1H-吲唑-3-羧酸甲酯 (80 mg, 0.31 mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (25.6 mg, 0.31 mmol), 碳酸钠 (83.1 mg, 0.78 mmol), 二氧六环 (10.0 mL) 和水 (3.0 mL) 的混合物在氮气氛下于 90°C 搅拌过夜。将反应液冷至室温, 减压浓缩。将残余物化合物 **36-b** 溶于甲醇 (2.0 mL) 和 THF (2 mL), 加入氢氧化钠水溶液 (2 M, 2 mL), 于室温搅拌过夜。反应结束后, 减压浓缩除去有机溶剂, 加入水 (10 mL) 和二氯甲烷 (10 mL), 弃去有机层。将水层冷却至 0°C, 用盐酸 (6 M) 中和至 pH 为 5-6, 用氯仿/异丙醇 (3/1) 溶液萃取。将有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得化合物 **36-a** (60 mg, 两步产率 58%), 为浅黄色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 330.0$ $[M+H]^+$ 。

化合物 **36** 的合成

按照制备化合物 **2** 的方法制备, 使用化合物 **36-a**, 获得化合物 **36** (20 mg, 33.4%)。LC-MS (ESI): $m/z = 329.0$ $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.51 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.63 (dd, $J_1 = 6.4$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 7.45-7.52 (m, 3H), 7.41 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.32-7.36 (m, 2H), 7.03 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H)。

化合物 **37** 的合成路线



化合物 37-d 的合成

按照制备化合物 25-c 的方法制备, 使用 4-溴-3-羟基苯甲酸甲酯, 获得化合物 37-d (600 mg, 81%)。LC-MS (ESI): $m/z = 244.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 37-c 的合成

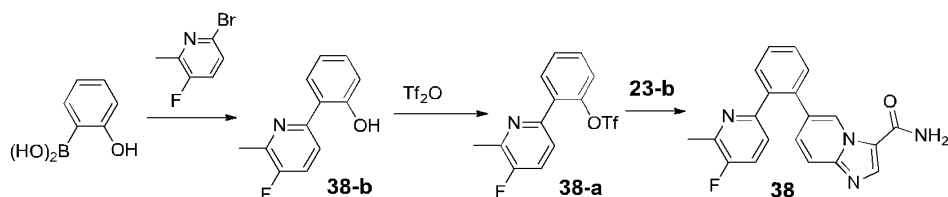
按照制备化合物 1-c 的方法制备, 使用化合物 37-d, 获得化合物 37-c (300 mg, 65%)。LC-MS (ESI): $m/z = 375.9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 37-a 和 37-b 的合成

将化合物 37-c (200 mg, 0.8 mmol), 化合物 23-b (196.6 mg, 0.96 mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (65.3 mg, 0.08 mmol), 碳酸钠 (211.8 mg, 2.0 mmol), 二氧六环 (10.0 mL) 和水 (2.0 mL) 的混合物在氮气氛围下于 90°C 搅拌过夜。将反应液冷至室温, 减压浓缩。将残余物化合物 37-b 溶于甲醇 (2.0 mL) 和 THF (2 mL), 加入氢氧化钠水溶液 (2 M, 10 mL), 于室温搅拌过夜。反应结束后, 减压浓缩除去有机溶剂, 加入水 (10 mL) 和二氯甲烷 (10 mL), 弃去有机层。将水层冷却至 0°C , 用盐酸 (6 M) 中和至 pH 为 5-6, 用氯仿/异丙醇 (3/1) 溶液萃取。将有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得化合物 37-a (200 mg, 两步产率 67%), 为浅黄色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 373.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 37 的合成

按照制备化合物 2 的方法制备, 使用化合物 37-a, 获得化合物 37 (10 mg, 20%)。LC-MS (ESI): $m/z = 372.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.36 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H)。

化合物 **38** 的合成路线化合物 **38-b** 的合成

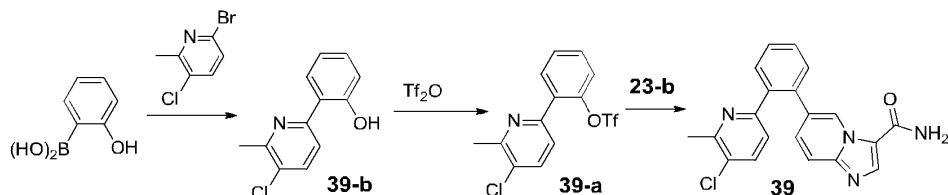
按照制备化合物 **1-e** 的方法制备, 使用 2-羟基苯硼酸和 6-溴-3-氟-2-甲基吡啶, 获得化合物 **38-b** (160 mg, 79%)。LC-MS (ESI): $m/z = 204.1 [M+H]^+$ 。

化合物 **38-a** 的合成

按照制备化合物 **1-c** 的方法制备, 使用化合物 **38-b**, 获得化合物 **38-a** (222 mg, 84%)。LC-MS (ESI): $m/z = 336.0 [M+H]^+$ 。

化合物 **38** 的合成

按照制备化合物 **11** 的方法制备, 使用化合物 **38-a** 和化合物 **23-b**, 获得化合物 **38** (30 mg, 29%), 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 347.0 [M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.38 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.68 – 7.62 (m, 1H), 7.59 – 7.51 (m, 4H), 7.45 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.41 – 7.29 (m, 1H), 7.09 – 7.00 (m, 2H), 2.36 (d, $J = 2.7$ Hz, 3H)。

化合物 **39** 的合成路线化合物 **39-b** 的合成

按照制备化合物 **1-e** 的方法制备, 使用 2-羟基苯硼酸和 6-溴-3-氯-2-甲基吡啶, 获得化合物 **39-b** (100 mg, 94%)。LC-MS (ESI): $m/z = 220.1 [M+H]^+$ 。

化合物 **39-a** 的合成

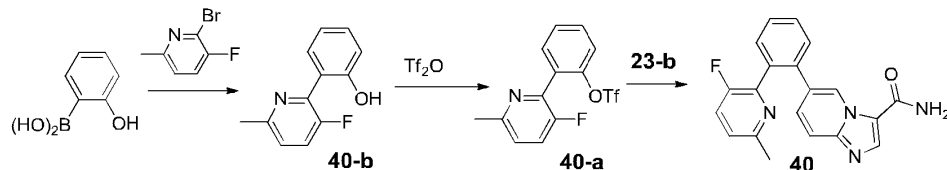
按照制备化合物 **1-c** 的方法制备, 使用化合物 **39-b**, 获得化合物 **39-a** (153 mg, 96%)。LC-MS (ESI): $m/z = 351.9 [M+H]^+$ 。

化合物 **39** 的合成

按照制备化合物 **11** 的方法制备, 使用化合物 **39-a** 和化合物 **23-b**, 获得化合物 **39** (13 mg, 8%), 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 363.0 [M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.40 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.99 – 7.88 (m, 1H), 7.69-7.67 (m, 2H), 7.60-7.55 (m, 4H),

7.41 – 7.29 (m, 1H), 7.10 – 6.98 (m, 2H), 2.46 (s, 3H)。

化合物 **40** 的合成路线



化合物 **40-b** 的合成

按照制备化合物 **1-e** 的方法制备, 使用 2-羟基苯硼酸和 2-溴-3-氟-6-甲基吡啶, 获得化合物 **40-b** (88 mg, 82%)。LC-MS (ESI): $m/z = 204.1$ $[M+H]^+$ 。

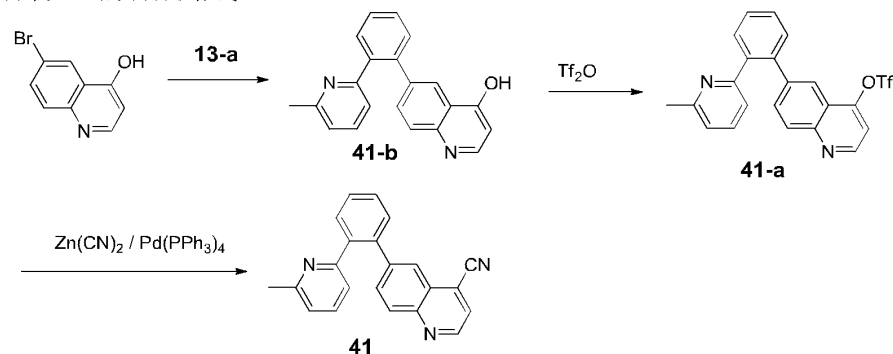
化合物 **40-a** 的合成

按照制备化合物 **1-c** 的方法制备, 使用化合物 **40-b**, 获得化合物 **40-a** (141 mg, 97%)。LC-MS (ESI): $m/z = 336.0$ $[M+H]^+$ 。

化合物 **40** 的合成

按照制备化合物 **11** 的方法制备, 使用化合物 **40-a** 和化合物 **23-b**, 获得化合物 **40** (30 mg, 21%), 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 347.0$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.30 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.73 – 7.51 (m, 5H), 7.49 – 7.31 (m, 2H), 7.22 (dd, $J = 8.5, 3.6$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 9.3, 1.8$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H)。

化合物 **41** 的合成路线



化合物 **41-b** 的合成

按照制备化合物 **13** 的方法制备, 使用 6-溴喹啉-4-醇, 获得化合物 **41-b** (125 mg, 43%)。LC-MS (ESI): $m/z = 313.0$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.72 (s, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.24 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.01 (m, 1H), 2.43 (s, 3H)。

化合物 **41-a** 的合成

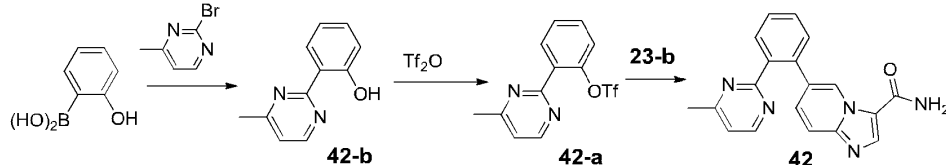
按照制备化合物 **1-c** 的方法制备, 使用化合物 **41-b**, 获得化合物 **41-a** (134 mg, 78%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 444.9$ $[M+H]^+$ 。

化合物 41 的合成

将化合物 **41-a** (134 mg, 0.3 mmol), 氰化锌(71 mg, 0.6 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (35 mg, 0.03 mmol)和 DMF(10 mL)的混合物在氮气氛下于 120℃搅拌过夜。将反应液冷至室温, 加入水(60 mL), 用乙酸乙酯(2*30 mL)萃取。将有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。将残余物经制备 HPLC 纯化, 得化合物 **41** (43.8 mg, 45%), 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 322.0$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.99 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.70 – 7.57 (m, 4H), 7.49 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 2.45 (s, 3H)。

化合物 42 的合成路线



化合物 42-b 的合成

按照制备化合物 **1-e** 的方法制备, 使用 2-羟基苯硼酸和 2-溴-4-甲基嘧啶, 获得化合物 **42-b** (130 mg, 60%)。LC-MS (ESI): $m/z = 187.1$ $[M+H]^+$ 。

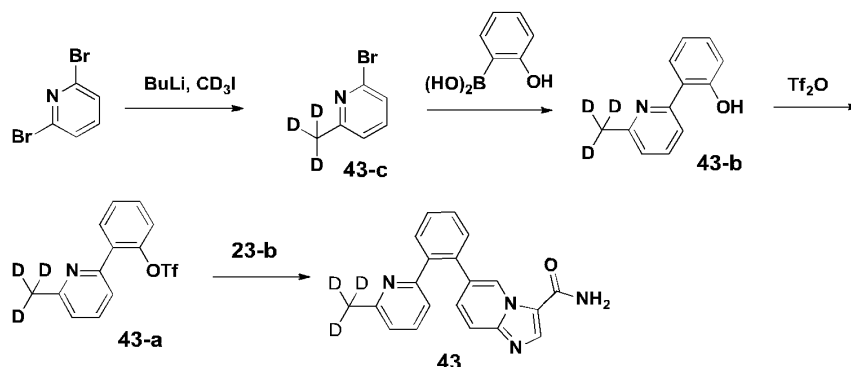
化合物 42-a 的合成

按照制备化合物 **1-c** 的方法制备, 使用化合物 **42-b**, 获得化合物 **42-a** (95 mg, 43%)。LC-MS (ESI): $m/z = 318.9$ $[M+H]^+$ 。

化合物 42 的合成

按照制备化合物 **11** 的方法制备, 使用化合物 **42-a** 和化合物 **23-b**, 获得化合物 **42** (12 mg, 12%), 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 330.1$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.37 (m, 1H), 8.50 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.62-7.60 (m, 3H), 7.53 (dd, $J = 9.3, 0.7$ Hz, 1H), 7.26 – 7.19 (m, 2H), 2.41 (s, 3H)。

化合物 43 的合成路线



化合物 43-c 的合成

将 2,6-二溴吡啶 (1 g, 4.22 mmol) 溶于四氢呋喃中 (10 mL) 并冷却到 -78°C, 再将正丁基锂 (2.5 M, 2.03 mL, 5.07 mmol) 慢慢加入其中。反应液在低温下反应半小时, 将氘代碘甲烷 (0.32 mL, 5.07 mmol) 加入反应液中, 升温到常温再搅拌一小时。用水 (10 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (10 mL*3) 萃取。将有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到化合物 43-c (0.5 g, 67%), 为棕色液体。LC-MS (ESI): $m/z = 175.1$ $[M+H]^+$ 。

化合物 43-b 的合成

按照制备化合物 1-e 的方法制备, 使用 2-羟基苯硼酸和化合物 43-c, 获得化合物 43-b (150 mg, 70%)。LC-MS (ESI): $m/z = 189.2$ $[M+H]^+$ 。

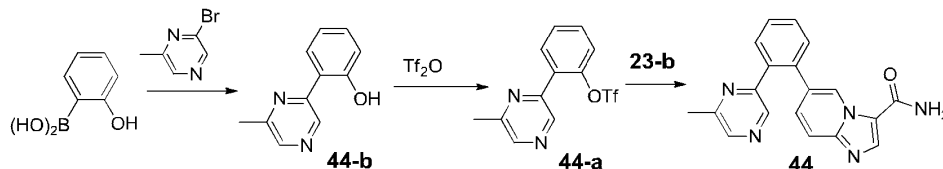
化合物 43-a 的合成

按照制备化合物 1-c 的方法制备, 使用化合物 43-b, 获得化合物 43-a (200 mg, 78%)。LC-MS (ESI): $m/z = 321.1$ $[M+H]^+$ 。

化合物 43 的合成

按照制备化合物 11 的方法制备, 使用化合物 43-a 和化合物 23-b, 获得化合物 43 (25 mg, 16%), 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 332.2$ $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.44-9.45 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.57-7.65 (m, 5H), 7.49 (dd, $J_1 = 9.2$ Hz, $J_2 = 0.8$ Hz, 1H), 7.14-7.19 (m, 2H), 7.06 (dd, $J_1 = 7.6$ Hz, $J_2 = 0.8$ Hz, 1H)。

化合物 44 的合成路线



化合物 44-b 的合成

按照制备化合物 1-e 的方法制备, 使用 2-羟基苯硼酸和 2-溴-6-甲基吡啶, 获得化合

物 **44-b** (105 mg, 97%)。LC-MS (ESI): $m/z = 187.2$ $[M+H]^+$ 。

化合物 **44-a** 的合成

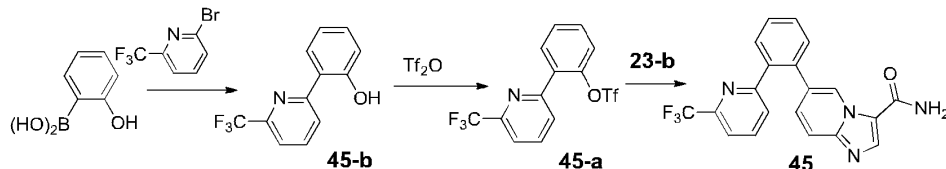
按照制备化合物 **1-c** 的方法制备, 使用化合物 **44-b**, 获得化合物 **44-a** (163 mg, 90%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 319.1$ $[M+H]^+$ 。

化合物 **44** 的合成

按照制备化合物 **11** 的方法制备, 使用化合物 **44-a** 和化合物 **23-b**, 获得化合物 **44** (100 mg, 59%), 为黄色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 330.2$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.40 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.68 – 7.61 (m, 3H), 7.57 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 9.2, 1.7$ Hz, 1H), 2.51 (s, 3H)。

化合物 **45** 的合成路线



化合物 **45-b** 的合成

按照制备化合物 **1-e** 的方法制备, 使用 2-羟基苯硼酸和 2-溴-6-三氟甲基吡啶, 获得化合物 **45-b** (50 mg, 23%)。LC-MS (ESI): $m/z = 240.1$ $[M+H]^+$ 。

化合物 **45-a** 的合成

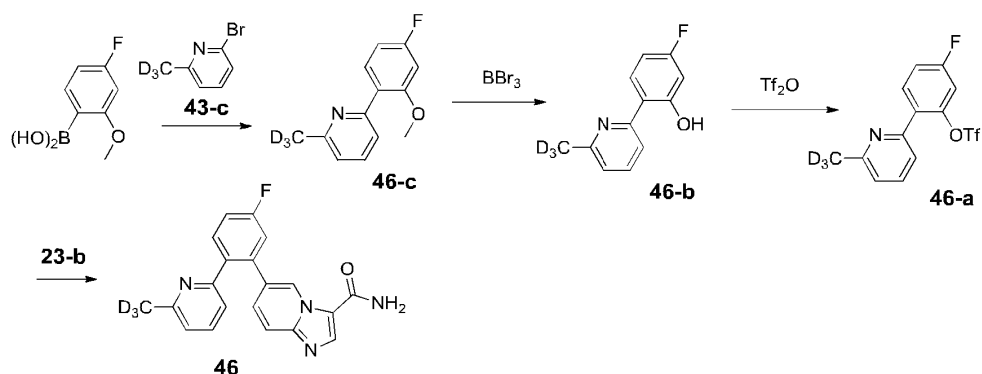
按照制备化合物 **1-c** 的方法制备, 使用化合物 **45-b**, 获得化合物 **45-a** (65 mg, 84%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 370.0$ $[M+H]^+$ 。

化合物 **45** 的合成

按照制备化合物 **11** 的方法制备, 使用化合物 **45-a** 和化合物 **23-b**, 获得化合物 **45** (10 mg, 14%), 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 382.9$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.39 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.92 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.81 – 7.73 (m, 1H), 7.65-7.61 (m, 5H), 7.51 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 9.2, 1.8$ Hz, 1H)。

化合物 **46** 的合成路线



化合物 **46-c** 的合成

按照制备化合物 **1-e** 的方法制备, 使用 4-氟-2-甲氧基苯硼酸和化合物 **43-c**, 获得化合物 **46-c** (342 mg, 91%)。LC-MS (ESI): $m/z = 221.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 **46-b** 的合成

按照制备化合物 **1-d** 的方法制备, 使用化合物 **46-c**, 获得化合物 **46-b** (274 mg, 86%)。LC-MS (ESI): $m/z = 207.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

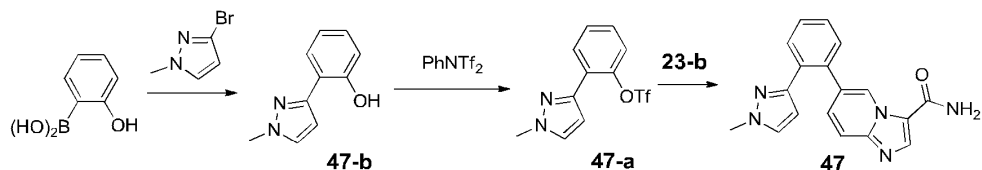
化合物 **46-a** 的合成

按照制备化合物 **1-c** 的方法制备, 使用化合物 **46-b**, 获得化合物 **46-a** (306 mg, 68%)。LC-MS (ESI): $m/z = 339.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 **46** 的合成

按照制备化合物 **11** 的方法制备, 使用化合物 **46-a** 和化合物 **23-b**, 获得化合物 **46** (90 mg, 51%), 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 350.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 9.45 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.66 (dd, $J = 8.5, 5.8$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.54 – 7.49 (m, 1H), 7.40 (dd, $J = 9.5, 2.6$ Hz, 1H), 7.36–7.32 (m, 1H), 7.22 – 7.14 (dd, $J = 8, 5$ Hz, 2H), 7.05 (m, 1H)。

化合物 **47** 的合成路线



化合物 **47-b** 的合成

按照制备化合物 **1-e** 的方法制备, 使用 2-羟基苯硼酸和 3-溴-1-甲基吡咯, 获得化合物 **47-b** (200 mg, 90%)。LC-MS (ESI): $m/z = 175.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

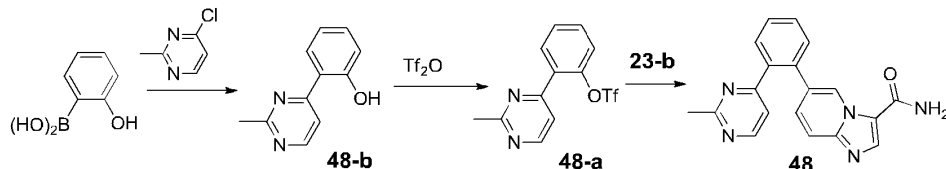
化合物 **47-a** 的合成

向化合物 **47-b** (100 mg, 0.57 mmol) 的 DMF (5 mL) 溶液中, 加入碳酸钾 (238 mg, 1.72 mmol) 和 N-苯基双(三氟甲烷磺酰)亚胺 (225.6 mg, 0.63 mmol)。将混合物于室温搅拌过夜。加入水 (10 mL) 和乙酸乙酯 (10 mL), 分出有机层, 水层用乙酸乙酯 (10 mL*2) 萃取。将有机相合并, 经水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。将残余物通过硅胶柱层析分离 (洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯 = 5/1) 纯化, 得化合物 **47-a** (100 mg, 52%)。LC-MS (ESI): $m/z = 307.1$ $[M+H]^+$ 。

化合物 **47** 的合成

按照制备化合物 **11** 的方法制备, 使用化合物 **47-a** 和化合物 **23-b**, 获得化合物 **47** (40 mg, 39%), 为黄色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 318.3$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 9.49 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.67-7.70 (m, 1H), 7.50-7.67 (m, 4H), 7.44 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H)。

化合物 **48** 的合成路线



化合物 **48-b** 的合成

按照制备化合物 **1-e** 的方法制备, 使用 2-羟基苯硼酸和 4-氯-2-甲基嘧啶, 获得化合物 **48-b** (80 mg, 28%)。LC-MS (ESI): $m/z = 187.1$ $[M+H]^+$ 。

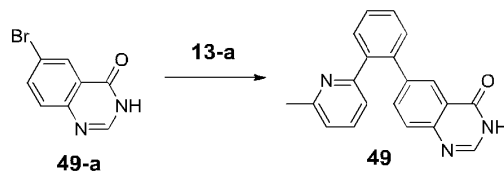
化合物 **48-a** 的合成

按照制备化合物 **1-c** 的方法制备, 使用化合物 **48-b**, 获得化合物 **48-a** (85 mg, 62%)。LC-MS (ESI): $m/z = 319.0$ $[M+H]^+$ 。

化合物 **48** 的合成

按照制备化合物 **11** 的方法制备, 使用化合物 **48-a** 和化合物 **23-b**, 获得化合物 **48** (40 mg, 45%), 为黄色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 330.1$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ 9.39 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.68 – 7.55 (m, 4H), 7.37 (m, 1H), 7.14 – 7.04 (m, 2H), 2.53 (s, 3H)。

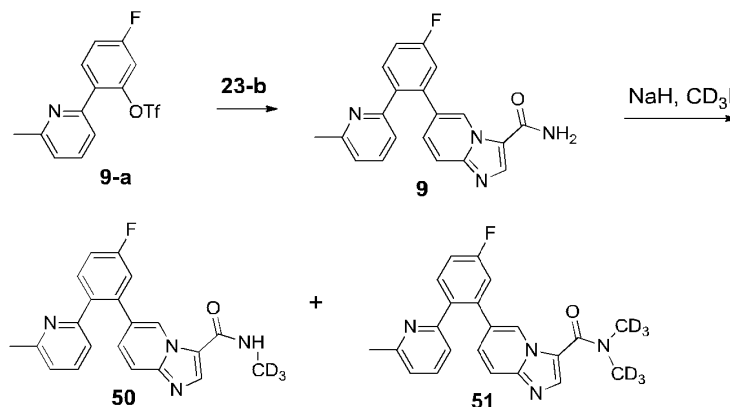
化合物 **49** 的合成路线



化合物 49 的合成

按照制备化合物 13 的方法制备, 使用化合物 49-a, 获得化合物 49 (16 mg, 11%), 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 314.0$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.08 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.66 – 7.49 (m, 7H), 7.15 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 2.47 (s, 3H)。

化合物 50 和 51 的合成路线



化合物 9-a 的合成

以 4-氟-2-甲氧基苯硼酸替代 2-甲氧基苯硼酸为起始原料, 参照制备化合物 1-c 的合成路线和方法, 获得化合物 9-a (300 mg)。LC-MS (ESI): $m/z = 336.0$ $[M+H]^+$ 。

化合物 9 的合成

按照制备化合物 11 的方法制备, 使用化合物 9-a 和化合物 23-b, 获得化合物 9 (246 mg, 71%)。LC-MS (ESI): $m/z = 347.0$ $[M+H]^+$ 。

化合物 50 和 51 的合成

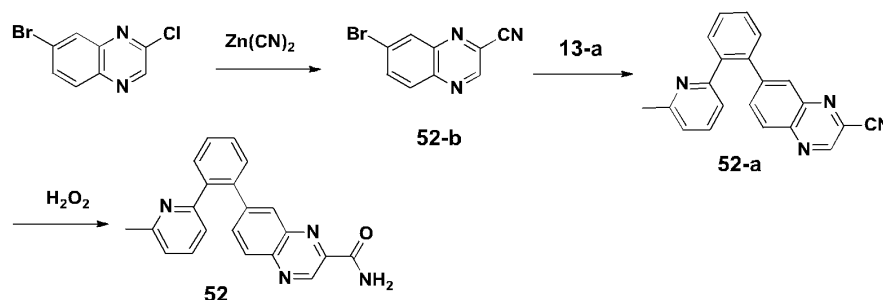
将化合物 9 (100 mg, 0.289 mmol) 溶于干燥的四氢呋喃 (10 mL) 中, 慢慢加入氢化钠 (60% in oil, 14 mg, 0.578 mmol), 将混合物于室温搅拌 1 小时后, 慢慢加入氘代碘甲烷 (42 mg, 0.289 mmol)。将混合物于再搅拌 2 小时, 加入水 (30 mL), 用乙酸乙酯 (30 mL*2) 萃取。将有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。将残余物经制备 HPLC 纯化, 得化合物 50 (5 mg) 和 51 (10 mg), 均为白色固体。

化合物 50: LC-MS (ESI): $m/z = 364.2$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 9.43 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.67 (dd, $J = 8.5, 5.8$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 9.5, 2.6$ Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.18 – 7.13 (m, 2H), 7.06 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.46 (s, 3H)。

化合物 51: LC-MS (ESI): $m/z = 381.0$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.98 (s,

1H), 8.04 (s, 1H), 7.66 (dd, $J = 8.5, 5.8$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 9.5, 2.6$ Hz, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.17 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 9.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 2.48 (s, 3H)。

化合物 **52** 的合成路线



化合物 **52-b** 的合成

将氰化锌 (48.2 mg, 0.41 mmol), 7-溴-2-氯喹啉 (200 mg, 0.82 mmol), 四三苯基磷钼 (94.9 mg, 0.082 mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (4 mL) 的混合物在氮气氛围下于 100°C 搅拌过夜。将反应液冷却至室温, 用乙酸乙酯稀释, 分出有机层。将有机层用水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。将残余物通过硅胶柱层析分离 (洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯 = 5/1) 纯化, 得化合物 **52-b** (0.1 g, 23%), 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 324.0$ $[M+H]^+$ 。

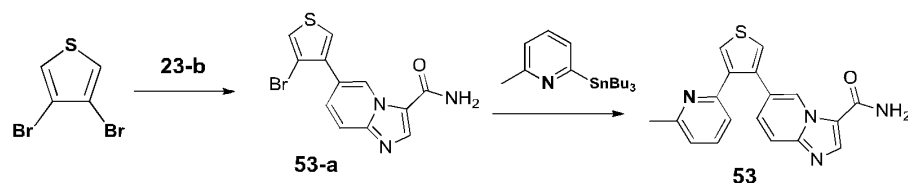
化合物 **52-a** 的合成

按照制备化合物 **13** 的方法制备, 使用化合物 **52-b**, 获得化合物 **52-a** (20 mg, 32%), 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 323.2$ $[M+H]^+$ 。

化合物 **52** 的合成

在冰浴下, 往化合物 **52-a** (20 mg, 0.062 mmol) 和碳酸钾 (1.3 mg) 的二甲亚砜 (2 mL) 溶液中滴加入过氧化氢 (0.29 mmol)。将混合物升至室温, 搅拌过夜。缓慢加入水 (5 mL) 淬灭反应, 搅拌半小时, 有白色沉淀析出, 过滤收集固体, 干燥, 得化合物 **52** (15 mg, 70%), 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 341.2$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.48 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.60-7.70 (m, 5H), 7.50 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H)。

化合物 **53** 的合成路线



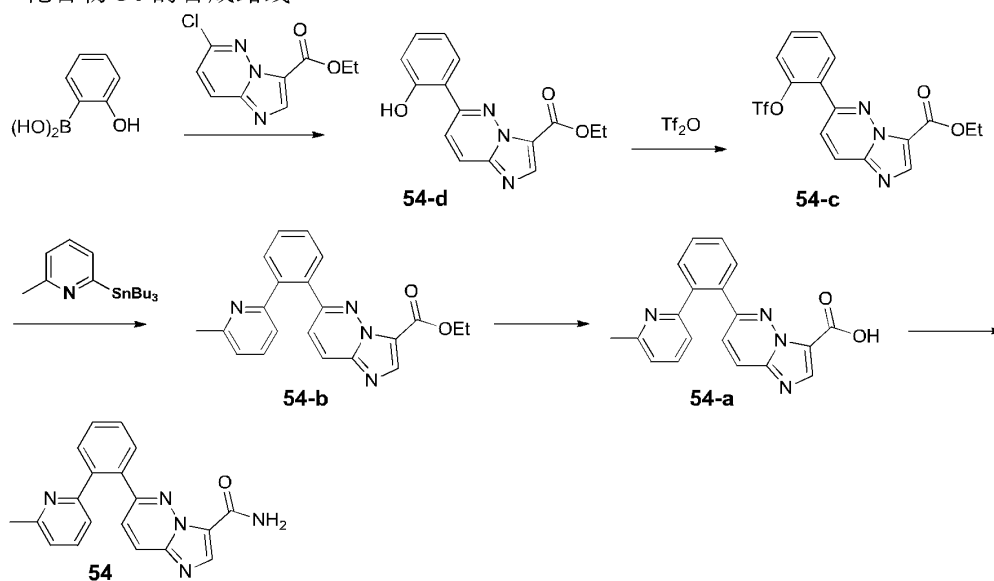
化合物 **53-a** 的合成

按照制备化合物 **11** 的方法制备, 使用 2,3-二溴噻吩和化合物 **23-b**, 获得化合物 **53-a** (360 mg, 56%)。LC-MS (ESI): $m/z = 322.0 [M+H]^+$ 。

化合物 **53** 的合成

按照制备化合物 **25-c** 的方法制备, 使用化合物 **53-a**, 获得化合物 **53** (36 mg, 11%)。LC-MS (ESI): $m/z = 335.0 [M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.49 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.81 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.64 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3 H)。

化合物 **54** 的合成路线



化合物 **54-d** 的合成

按照制备化合物 **1-e** 的方法制备, 使用 2-羟基苯硼酸和 6-氯咪唑并[1,2-*b*]吡嗪-3-羧酸乙酯, 获得化合物 **54-d** (690 mg, 48.6%)。LC-MS (ESI): $m/z = 284.0 [M+H]^+$ 。

化合物 **54-c** 的合成

按照制备化合物 **1-c** 的方法制备, 使用化合物 **54-d**, 获得化合物 **54-c** (660 mg, 79%)。LC-MS (ESI): $m/z = 416 [M+H]^+$ 。

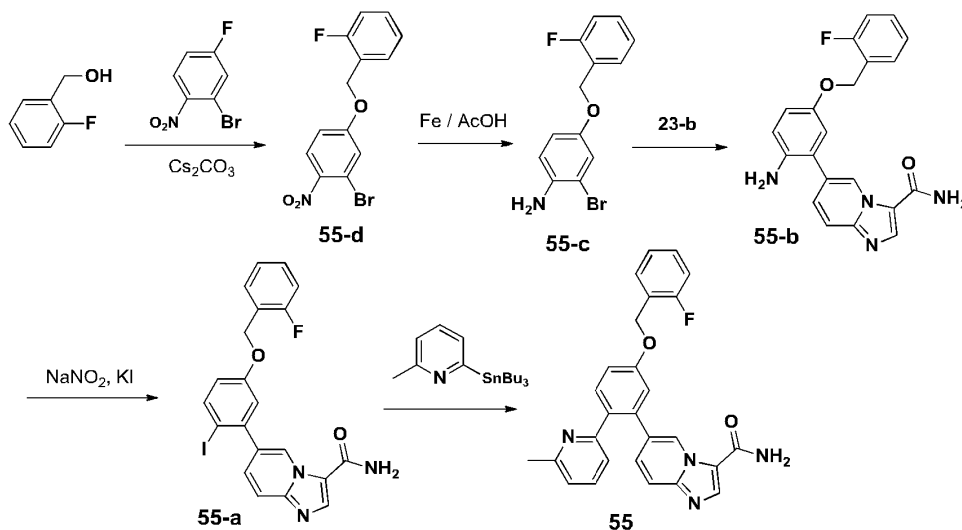
化合物 **54-a** 和 **54-b** 的合成

将化合物 **54-c** (0.415 g, 1.0 mmol), 2-甲基-6-三丁基锡吡啶 (0.59 g, 1.5 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.21 g, 0.3 mmol), 氯化锂 (0.42 g, 10 mmol) 和 DMF (20 mL) 的混合物在氮气氛下于 110°C 搅拌过夜。将反应液冷至室温, 减压浓缩。向残余物化合物 **54-b** 加入氢氧化钠水溶液 (2 M, 40 mL), 于室温搅拌过夜, 用乙酸乙酯 (30 mL*3) 萃取, 弃除有机相。将水层冷却至 0°C, 用盐酸 (6 M) 中和至 pH 为 5-6, 用乙酸乙酯 (50 mL*3) 萃取。将有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得化合物 **54-a** (120 mg, 两步产率 36.3%), 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 331 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 **54** 的合成

按照制备化合物 **2** 的方法制备, 使用化合物 **54-a**, 获得化合物 **54** (60 mg, 50%)。LC-MS (ESI): $m/z = 330.0 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8.32 (s, 1H), 8.13 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.72 (m, 4H), 7.45 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3 H)。

化合物 **55** 的合成路线



化合物 **55-d** 的合成

将 2-氟苄醇 (2.6 g, 20 mmol), 4-氟-2-溴硝基苯 (4.4 g, 20 mmol), DMF (100 mL) 和碳酸铯 (6.5 g, 20 mmol) 的混合物于氮气氛围下 50°C 反应过夜, 减压浓缩。加入水 (100 mL), 用乙酸乙酯 (300 mL*3) 萃取。将有机相合并, 用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。将残余物通过硅胶柱层析分离 (洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1) 纯化, 得化合物 **55-d** (3.3 g, 50%)。LC-MS (ESI): $m/z = 326 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 **55-c** 的合成

将化合物 **55-d** (0.65 g, 2.0 mmol), 铁粉 (1.12 g, 20 mmol), 乙醇 (100 mL) 和醋酸 (20

mL)的混合物于氮气氛围下室温反应过夜,减压浓缩。加入饱和碳酸氢钠(100 mL),用乙酸乙酯(300 mL*3)萃取。将有机相合并,用饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,得化合物 **55-c** (0.46 g, 77.2%)。LC-MS (ESI): $m/z = 298 [M+H]^+$ 。

化合物 **55-b** 的合成

按照制备化合物 **11** 的方法制备,使用化合物 **55-c** 和化合物 **23-b**, 获得化合物 **55-b** (210 mg, 55.8%)。LC-MS (ESI): $m/z = 377 [M+H]^+$ 。

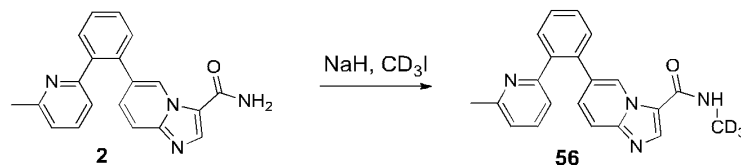
化合物 **55-a** 的合成

将化合物 **55-b** (0.19 g, 0.5 mmol)溶于稀盐酸(4 N, 6 mL),缓慢滴加亚硝酸钠(0.07 g, 1.0 mmol)水(2 mL)溶液,于室温下搅拌 0.5 小时。将碘化钾(0.117 g, 1.0 mmol)加入到反应液中,继续搅拌 1 小时。将反应液减压浓缩,加入饱和碳酸钠(20 mL),用乙酸乙酯(50 mL*3)萃取。将有机相合并,用饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,减压浓缩。将残余物经硅胶柱层析分离纯化,得化合物 **55-a** (220 mg, 90%),为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 488 [M+H]^+$ 。

化合物 **55** 的合成

按照制备化合物 **25-c** 的方法制备,使用化合物 **55-a**, 获得化合物 **55** (86 mg, 19%)。LC-MS (ESI): $m/z = 453 [M+H]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 9.44 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.15 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.44 (m, 4H), 7.25 (t, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J=3.2$ Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 2.76 (s, 3 H)。

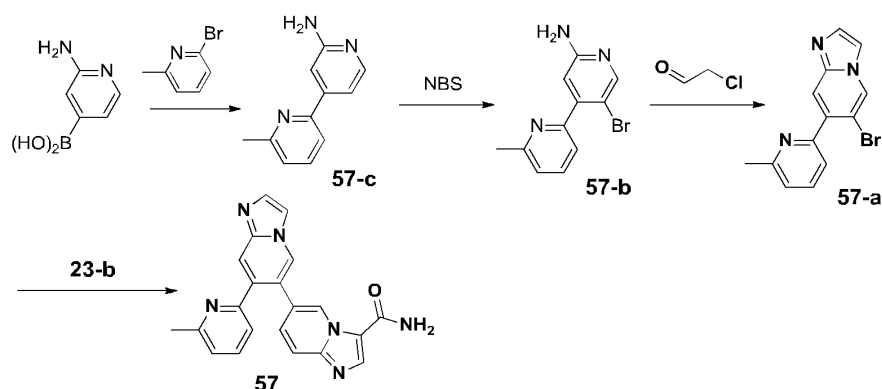
化合物 **56** 的合成路线



化合物 **56** 的合成

将化合物 **2** (94.8 mg, 0.289 mmol)溶于干燥的四氢呋喃(10 mL)中,慢慢加入氢化钠(60% in oil, 7 mg, 0.289 mmol),将混合物于室温搅拌 1 小时后,慢慢加入氘代碘甲烷(42 mg, 0.289 mmol)。将混合物于再搅拌 2 小时,加入水(30 mL),用乙酸乙酯(30 mL*2)萃取。将有机相合并,用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。将残余物经制备 HPLC 纯化,得化合物 **56** (20 mg),为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 346.0 [M+H]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.41 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.68–7.63 (m, 1H), 7.59–7.47 (m, 5H), 7.09 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 9.2, 1.8$ Hz, 2H), 2.37 (s, 3H)。

化合物 **57** 的合成路线



化合物 57-c 的合成

按照制备化合物 1-e 的方法制备, 使用 2-氨基吡啶-4-硼酸和 2-溴-6-甲基吡啶, 获得化合物 57-c (100 mg, 75%)。LC-MS (ESI): $m/z = 186.1$ $[M+H]^+$ 。

化合物 57-b 的合成

将化合物 57-c (100 mg, 0.54 mmol) 溶于干燥的乙腈 (10 mL), 加入 N-溴代丁二酰亚胺 (96.1 mg, 0.54 mmol), 室温搅拌两小时。减压浓缩, 然后将残余物通过硅胶柱层析分离 (洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯 = 1/1) 纯化, 得化合物 57-b (90 mg, 63%)。LC-MS (ESI): $m/z = 264.0$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.25 (s, 1H), 7.67 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.51 (bs, 1H), 2.63 (s, 3H)。

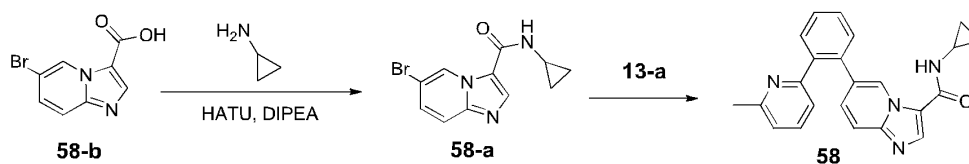
化合物 57-a 的合成

将化合物 57-b (90 mg, 0.34 mmol) 溶于乙醇 (10 mL) 中。向溶液中慢慢加入氯乙醛水溶液 (6.1 M, 80 μ L, 0.51 mmol)。将反应物加热回流搅拌过夜, 减压浓缩。将残余物通过硅胶柱层析分离 (洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯 = 1/1) 纯化, 得化合物 57-b (90 mg, 91%)。LC-MS (ESI): $m/z = 287.9$ $[M+H]^+$ 。

化合物 57 的合成

按照制备化合物 11 的方法制备, 使用化合物 57-a 和化合物 23-b, 获得化合物 57 (30 mg, 26%), 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 369.0$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 9.58 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 1$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J_1 = 8.5$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H)。

化合物 58 的合成路线



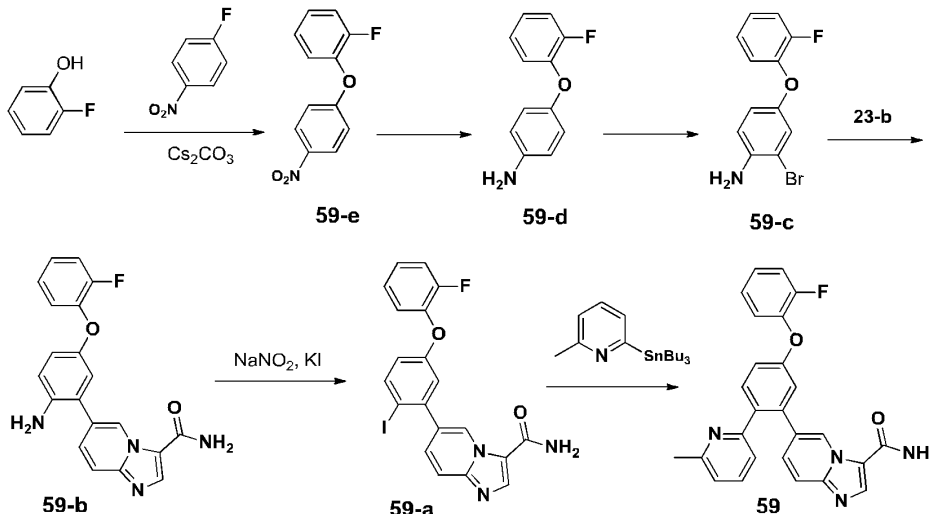
化合物 58-a 的合成

将商购的化合物 **58-b** (200 mg, 0.83 mmol), 环丙胺 (71 mg, 0.086 mL, 1.24 mmol), HATU (631 mg, 1.66 mmol), DIPEA (536 mg, 0.723 mL, 4.15 mmol) 和二氯甲烷 (15 mL) 的混合物在室温下搅拌过夜。加入水 (20 mL), 用二氯甲烷 (30 mL) 萃取, 将有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。将残余物通过硅胶柱层析分离 (洗脱体系: 二氯甲烷/甲醇 = 20/1) 纯化, 得化合物 **58-a** (187 mg, 80.6%)。LC-MS (ESI): $m/z = 280.0$ $[M+H]^+$ 。

化合物 58 的合成

按照制备化合物 **13** 的方法制备, 使用化合物 **58-a**, 获得化合物 **58** (20 mg, 18%)。LC-MS (ESI): $m/z = 369.0$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.64 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.54 – 7.49 (m, 2H), 7.49 – 7.43 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.00 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 0.91 (m, 2H), 0.68 (m, 2H)。

化合物 59 的合成路线



化合物 59-e 的合成

按照制备化合物 **55-d** 的方法制备, 使用 2-氟苯酚和 4-氟硝基苯, 获得化合物 **59-e** (6.3 g, 67.6%)。LC-MS (ESI): $m/z = 234$ $[M+H]^+$ 。

化合物 59-d 的合成

按照制备化合物 **55-c** 的方法制备, 使用化合物 **59-e**, 获得化合物 **59-d** (3.7 g, 91%)。LC-MS (ESI): $m/z = 204 [M+H]^+$ 。

化合物 **59-c** 的合成

将化合物 **59-d** (2.8 g, 10 mmol), TBABr₃ (5.3 g, 11 mmol) 和乙腈 (50 mL) 的混合在 50℃ 下搅拌过夜, 然后减压浓缩。将残余物通过硅胶柱层析分离 (洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯 = 5/1) 纯化, 得化合物 **59-c** (2.0 g, 70.7%)。LC-MS (ESI): $m/z = 284.0 [M+H]^+$ 。

化合物 **59-b** 的合成

按照制备化合物 **11** 的方法制备, 使用化合物 **59-c** 和化合物 **23-b**, 获得化合物 **59-b** (960 mg, 53%)。LC-MS (ESI): $m/z = 363 [M+H]^+$ 。

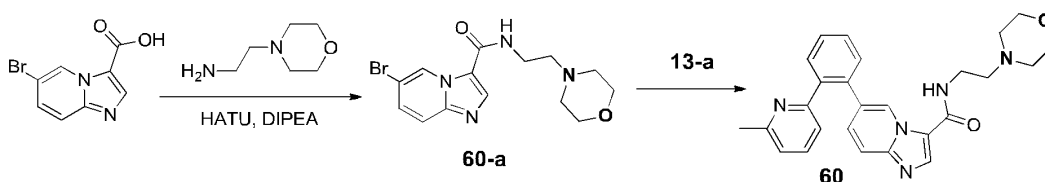
化合物 **59-a** 的合成

按照制备化合物 **55-a** 的方法制备, 使用化合物 **59-b**, 获得化合物 **59-a** (900 mg, 95%)。LC-MS (ESI): $m/z = 474 [M+H]^+$ 。

化合物 **59** 的合成

按照制备化合物 **25-c** 的方法制备, 使用化合物 **59-a**, 获得化合物 **59** (46 mg, 23%)。LC-MS (ESI): $m/z = 439 [M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.42 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.61 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.57 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.29 (m, 4H), 7.12 (m, 4H), 7.05 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H)。

化合物 **60** 的合成路线



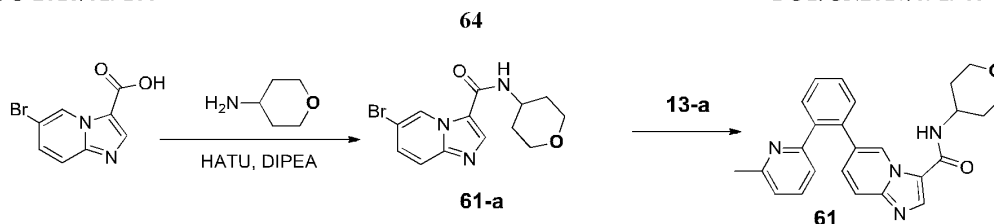
化合物 **60-a** 的合成

按照制备化合物 **58-a** 的方法制备, 使用 N-(2-氨基乙基)吗啉, 获得化合物 **60-a** (141 mg, 97%)。LC-MS (ESI): $m/z = 355 [M+H]^+$ 。

化合物 **60** 的合成

按照制备化合物 **13** 的方法制备, 使用化合物 **60-a**, 获得化合物 **60** (106 mg, 60%)。LC-MS (ESI): $m/z = 442.0 [M+H]^+$ 。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9.39 (s, 1H), 8.44 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.59-7.46 (m, 5H), 7.09 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.00-6.93 (m, 2H), 3.57 (m, 4H), 3.39 (m, 2H), 2.49-2.43 (m, 6H), 2.38 (s, 3H)。

化合物 **61** 的合成路线



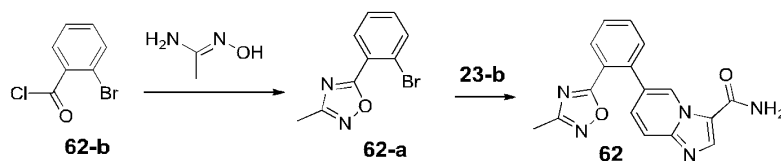
化合物 **61-a** 的合成

按照制备化合物 **58-a** 的方法制备, 使用 4-氨基四氢吡喃, 获得化合物 **61-a** (135 mg, 100%)。LC-MS (ESI): $m/z = 325.9$ $[M+H]^+$ 。

化合物 **61** 的合成

按照制备化合物 **13** 的方法制备, 使用化合物 **61-a**, 获得化合物 **61** (50 mg, 29%)。LC-MS (ESI): $m/z = 413.0$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9.40 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.61 – 7.46 (m, 5H), 7.09 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.98-6.96 (m, 2H), 4.07 – 3.96 (m, 1H), 3.93 – 3.86 (m, 2H), 3.42-3.38 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.81-1.78 (m, 2H), 1.62-1.54 (m, 2H)。

化合物 **62** 的合成路线



化合物 **62-a** 的合成

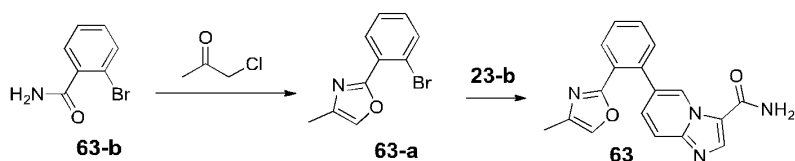
将商购的化合物 **62-b** (878 mg, 4 mmol), N-羟基乙脒 (300 mg, 4 mmol) 和吡啶 (15 mL) 的混合物在回流状态下搅拌过夜。将反应液冷却至室温, 减压浓缩, 加入水 (20 ml), 用二氯甲烷 (30 mL * 2) 萃取。将有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。将残余物通过硅胶柱层析分离 (洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1) 纯化, 得化合物 **62-a** (540 mg, 56.6%)。LC-MS (ESI): $m/z = 239.0$ $[M+H]^+$ 。

化合物 **62** 的合成

按照制备化合物 **11** 的方法制备, 使用化合物 **62-a** 和化合物 **23-b**, 获得化合物 **62** (12 mg, 9%), 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 320.0$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.54 (s, 1H), 8.18 – 8.05 (m, 2H), 7.69 – 7.63 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.54 (dd, $J = 7.6, 0.9$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 9.2, 1.8$ Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 2.35 (s, 3H)。

化合物 **63** 的合成路线

65



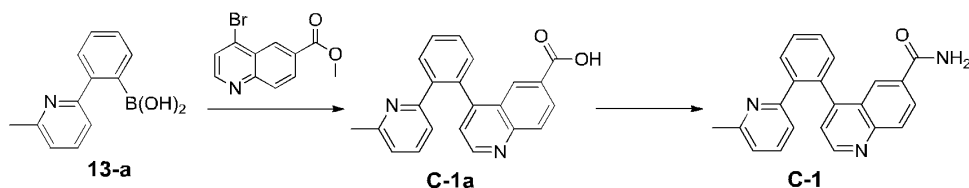
化合物 63-a 的合成

往 30 mL 微波管中加入化合物 2-溴苯甲酰胺(300 mg, 1.5 mmol), 氯丙酮(208 mg, 0.179 mL 2.25mmol)和正丁醇 (8 mL), 将微波管密封, 然后在微波反应器中于 140℃ 下反应 2 小时。将反应混合物减压浓缩, 将残余物通过硅胶柱层析分离 (洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1) 纯化, 得化合物 63-a (200 mg, 56 %)。LC-MS (ESI): $m/z = 239.9$ $[M+H]^+$ 。

化合物 63 的合成

按照制备化合物 11 的方法制备, 使用化合物 63-a 和化合物 23-b, 获得化合物 63 (75 mg, 28%), 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 319.0$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.45 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.98 (dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 2H), 7.74 – 7.52 (m, 5H), 7.41 (m, 1H), 7.20 (dd, $J = 9.3, 1.8$ Hz, 1H), 2.04 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H)。

对比实施例 1 对比化合物 C-1 的合成路线



化合物 C-1a 的合成

按照制备化合物 14-a 的方法制备, 使用 4-溴喹啉-6-羧酸甲酯, 获得化合物 C-1a (30 mg, 44%)。LC-MS (ESI): $m/z = 341.0$ $[M+H]^+$ 。

化合物 C-1 的合成

按照制备化合物 14 的方法制备, 使用化合物 14-a, 获得化合物 C-1 (5 mg, 17%)。LC-MS (ESI): $m/z = 340.0$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.85 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.03-8.14 (m, 3H), 7.77-7.80 (m, 1H), 7.67-7.75 (m, 2H), 7.56-7.58 (m, 1H), 7.45 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H)。

效果实施例 1 ALK5 酶活性抑制 IC_{50} 评价实验

1. 配制 1x 的激酶缓冲液: 40 mM Tris (pH 7.5), 20 mM $MgCl_2$, 0.10% BSA, 1 mM DTT。

2. 化合物配制：化合物的检测终浓度为 10 μM ，配置成 100 倍浓度，即 1 mM，在 384 孔板上第二个孔中加入 100 μL 的 100 倍的化合物，其他孔加入 60 μL 的 100% DMSO。从第二孔中取 30 μL 化合物加入第三孔中，依次往下做 3 倍稀释，共稀释 10 个浓度。用 echo 转移 50 nL 化合物到反应板中。

3. 激酶反应：将激酶加入 1 倍激酶缓冲液，形成 2 倍酶溶液。激酶溶液终浓度为 ALK5:25 nM。将多肽 TGF β R1（购自 Signal Chem 公司，商品目录编号为 T36-58）和 ATP 加入 1 倍激酶缓冲液，形成 2 倍底物溶液。底物溶液终浓度为多肽 TGF β R1 0.1mg/mL，ATP 7 μM 。向 384 孔反应板中（已有 50 nL 的 100% DMSO 溶解的化合物）加入 2.5 μL 的 2 倍酶溶液，阴性对照孔加入 1 倍激酶缓冲液。室温下孵育 10 分钟。在 384 孔反应板中加入 2.5 μL 的 2 倍底物溶液。将 384 孔板盖上盖子，于 30 $^{\circ}\text{C}$ 下孵育 1 小时。将 ADP-Glo 试剂（购自 Promega 公司，商品目录编号为 v9102）平衡到室温。转移 5 μL ADP-Glo 试剂到 384 孔板反应孔中终止反应。

4. 反应结果的检测：转移 10 μL 激酶检测试剂到每个反应孔中，振荡 1 分钟，室温静置 30 分钟。在 Synergy 读取样品发光数值。

5. 曲线拟合：从 Synergy 程序上复制发光读数的数据。将发光读数的值通过公式转换为抑制百分率（抑制百分率 = $(\text{max} - \text{sample RLU})/(\text{max} - \text{min}) \times 100$ ，其中，“min”为不加酶进行反应的对照样荧光读数；“max”为加入 DMSO 作为对照的样品荧光读数）。将数据导入 MS Excel 并使用 GraphPad Prism 进行曲线拟合。计算 IC₅₀ 值。

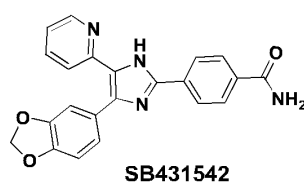
表 1 本发明的化合物对 ALK5 活性的 IC₅₀ 结果

化合物编号	ALK5 IC ₅₀ (nM)	化合物编号	ALK5 IC ₅₀ (nM)
SB431542	108	C-1	>10000
1	192	2	16.5
3	27	4	5703
5	243	6	82
7	85	8	45
9	16	10	35

11	145	12	45
13	337	14	53
15	360	16	1300
17	>10000	18	4738
19	>10000	20	535
21	72	22	560
23	110	24	45
25	73	26	38
27	193	28	674
29	38	30	2926
31	126	32	339
33	221	34	581
35	579	37	63
38	18	39	196
40	12	41	649
42	144	43	15
44	322	45	15
46	16	47	126
48	237	49	102
50	13	51	48
52	415	53	6.9

54	98	55	13
56	19	57	56
58	46	59	39
60	64	61	114
63	74	/	/

其中，**SB431542**（CAS 号：301836-41-9）是已知的 ALK5 抑制剂，其结构如下：

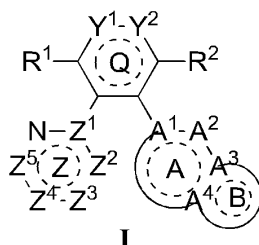


由上述试验的结果可以确认，本发明的化合物对 ALK5 的活性具有明显的抑制作用。

虽然以上描述了本发明的具体实施方式，但是本领域的技术人员应当理解，这些仅是举例说明，在不背离本发明的原理和实质的前提下，可以对这些实施方式做出多种变更或修改。因此，本发明的保护范围由所附权利要求书限定。

权利要求

1、一种通式 I 所示的含氮芳香杂环化合物或其药学上可接受的盐：



其中，

环 Z 为包含至少一个 N 的 5-6 元杂芳环；

环 Q 为苯环或者 5-6 元杂芳环；

环 A 为取代或未取代的苯环或者取代或未取代的 5-6 元杂芳环；

环 B 为取代或未取代的 5-6 元杂芳环；

Z¹ 为 N 或 C；

Z² 为 S、O、N、NR^{a1} 或 CR^{2'}；

Z³ 为 S、O、N、NR^{a2} 或 CR^{3'}；

Z⁴ 为 S、O、N、NR^{a3} 或 CR^{4'}；

Z⁵ 为 N、CR^{5'} 或单键；

当 Z¹ 为 N 时，Z⁵ 为单键；

当 Z² 为 S、O 或 NR^{a1}；或者 Z³ 为 S、O 或 NR^{a2}；或者 Z⁴ 为 S、O 或 NR^{a3} 时，Z¹ 为 C，Z⁵ 为单键；

当 Z² 为 S 或 O 时，Z³ 为 N 或 CR^{3'}，Z⁴ 为 N 或 CR^{4'}，Z³ 和 Z⁴ 不同时为 N；

当 Z³ 为 S 或 O 时，Z² 为 N 或 CR^{2'}，Z⁴ 为 N 或 CR^{4'}，Z² 和 Z⁴ 不同时为 N；

当 Z⁴ 为 S 或 O 时，Z² 为 N 或 CR^{2'}，Z³ 为 N 或 CR^{3'}，Z² 和 Z³ 不同时为 N；

当 Z⁵ 不为单键时，Z¹ 为 C，Z²、Z³、Z⁴ 和 Z⁵ 当中最多有一个为 N；

Y¹ 为 S、O、N、NR³ 或 CR⁴；

Y² 为 N、NR^{5y1}、CR⁵ 或单键；

Y¹ 为 S、O 或 NR³ 时，Y² 为单键；

Y¹ 为 N 或 CR⁴ 时，Y² 为 N 或 CR⁵；

A¹ 为 C；A³ 和 A⁴ 独立地为 N 或 C，A² 为 N、O、S、CR^{a4}、CR¹⁰ 或 CR¹³，R¹³ 为卤素、氘或氰基；

R¹ 和 R² 独立地为氢、氘、卤素、氰基、硝基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₈ 烯基、

C₂₋₈ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-10 元杂环基、或-R⁹，所述的取代的 C₁₋₆ 烷基中的取代基为下列基团中的一个或多个：氘、卤素、C₃₋₈ 环烷基、3-10 元杂环基或 R¹⁰；当所述的取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；R⁹ 为 -OR^{b1}、-NR^{b2}R^{b3}、-SR^{b4}、-C(O)OR^{b5}、-C(O)NR^{b6}R^{b7}、-C(O)N(R^{b8})OR^{b9}、-C(O)R^{b10}、-S(O)R^{b11}、-S(O)OR^{b12}、-S(O)₂R^{b13}、-S(O)₂OR^{b14}、-OC(O)R^{b15}、-OC(O)OR^{b16}、-OC(O)NR^{b17}R^{b18}、-N(R^{b19})C(O)R^{b20}、-N(R^{b21})C(O)OR^{b22}、-N(R^{b23})C(O)NR^{b24}R^{b25}、-N(R^{b26})S(O)₂R^{b27}、-N(R^{b28})S(O)₂NR^{b29}R^{b30}、-P(O)(OR^{b31})(NR^{b32}R^{b33})或 -OP(O)(OR^{b34})₂；或者，R^{b2} 和 R^{b3}、R^{b6} 和 R^{b7}、R^{b17} 和 R^{b18}、R^{b24} 和 R^{b25}、R^{b29} 和 R^{b30}、R^{b32} 和 R^{b33} 与它们所连接的 N 一起形成取代或未取代的 3-10 元杂环基，所述的取代的 3-10 元杂环基中的取代基是指被一个或多个 R^{a6} 所取代；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；所述的取代或未取代的 3-10 元杂环基是指杂原子选自 O、N 和 S，杂原子数为 1-5 个的取代或未取代的 3-10 元杂环基；

R⁴、R⁵ 和 R^{5y1} 独立地为氢、氘、卤素、氰基、硝基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₂₋₈ 烯基、取代或未取代的 C₂₋₈ 炔基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烯基、取代或未取代的 3-10 元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基或 -R¹⁰⁰；所述的取代的 C₁₋₆ 烷基中的取代基是指被下列基团中的一个或多个所取代：氘、卤素、C₃₋₈ 环烷基、被 1-3 个 R¹⁰¹ 和/或 R¹²¹ 所取代的 C₃₋₈ 环烷基、C₃₋₈ 环烯基、被 1-3 个 R¹⁰² 和/或 R¹²² 所取代的 C₃₋₈ 环烯基、3-10 元杂环基、被 1-3 个 R¹⁰³ 和/或 R¹²³ 所取代的 3-10 元杂环基、芳基、被 1-3 个 R¹⁰⁴ 和/或 R¹²⁴ 所取代的芳基、杂芳基、被 1-3 个 R¹⁰⁵ 和/或 R¹²⁵ 所取代的杂芳基、R¹⁰⁶ 或 R¹²⁶；所述的取代的 C₂₋₈ 烯基、所述的取代的 C₂₋₈ 炔基、所述取代的 C₃₋₈ 环烷基、所述的取代的 C₃₋₈ 环烯基、所述取代的 3-10 元杂环基、所述取代的芳基或所述取代的杂芳基中的取代基是指被下列基团中的一个或多个所取代：R¹⁰⁷ 或 R¹²⁷；当所述的取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

或者，当 Y¹ 为 NR³ 或 CR⁴；Y² 为 NR^{5y1} 或 CR⁵ 时；R¹ 和 R³、R¹ 和 R⁴、R⁴ 和 R⁵、R³ 和 R⁵、R³ 和 R^{5y1}、R⁴ 和 R^{5y1}、R² 和 R^{5y1}、或者 R² 和 R⁵ 与它们所连接的原子一起形成取代或未取代的 5-6 元芳环或者取代或未取代的 5-6 元杂芳环，所述的取代的 5-6 元芳环或所述的 5-6 元杂芳环中的取代基是指被下列基团中的一个或多个所取代：R^{a5}、R¹⁰⁸ 或 R¹²⁸；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；所述的取代或未取代的 5-6 元杂芳环是指杂原子选自 O、S 和 N，杂原子数为 1-3 个的取代或未取代的 5-6 元杂芳环；

R^{2'}、R^{3'}、R^{4'} 和 R^{5'} 独立地为氢、氘、卤素、氰基、硝基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₂₋₈ 烯基、取代或未取代的 C₂₋₈ 炔基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烯基、取代或未取代的 3-10 元杂环基、取代或未取代的芳基、取代

或未取代的杂芳基、或-R¹¹，所述的取代的 C₁₋₆ 烷基中的取代基是指被下列基团中的一个或多个所取代：氘、卤素、C₃₋₈ 环烷基、被 1-3 个 R¹⁰⁹ 和/或 R¹²⁹ 所取代的 C₃₋₈ 环烷基、C₃₋₈ 环烯基、被 1-3 个 R¹⁰¹⁰ 或 R¹²¹⁰ 所取代的 C₃₋₈ 环烯基、3-10 元杂环基、被 1-3 个 R¹⁰¹¹ 和/或 R¹²¹¹ 所取代的 3-10 元杂环基、芳基、被 1-3 个 R¹⁰¹² 和/或 R¹²¹² 所取代的芳基、杂芳基、被 1-3 个 R¹⁰¹³ 和/或 R¹²¹³ 所取代的杂芳基、R¹⁰¹⁴ 或 R¹²¹⁴；所述的取代的 C₂₋₈ 烯基、所述的取代的 C₂₋₈ 炔基、所述的取代的 C₃₋₈ 环烷基、所述的取代的 C₃₋₈ 环烯基、所述的取代的 3-10 元杂环基、所述的取代的芳基或所述的取代的杂芳基中的取代基是指被下列基团中的一个或多个所取代：R¹⁰¹⁵ 或 R¹²¹⁵；

R³、R^{a1} 至 R^{a7}、R^{b1} 至 R^{b34}、R^{c1} 至 R^{c38} 独立地为氢、C₁₋₄ 酰基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烯基或取代或未取代的 3-10 元杂环基，所述的取代的 C₁₋₆ 烷基、所述的取代的 C₆₋₁₀ 芳基、所述的取代的杂芳基、所述的取代的 C₃₋₈ 环烷基、所述的取代的 C₃₋₈ 环烯基或所述的取代的 3-10 元杂环基中的取代基是指被下列基团中的一个或多个所取代：卤素、氘、氰基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、芳基、卤素取代的芳基、杂芳基、C₃₋₈ 环烷基、C₃₋₈ 环烯基、3-10 元杂环基、-OR^{d1}、-NR^{d2}R^{d3}、-SR^{d4}、-C(O)OR^{d5}、-C(O)NR^{d6}R^{d7}、-C(O)N(R^{d8})OR^{d9}、-C(O)R^{d10}、-S(O)R^{d11}、-S(O)OR^{d12}、-S(O)NR^{d13}R^{d14}、-S(O)₂R^{d15}、-S(O)₂OR^{d16}、-S(O)₂NR^{d17}R^{d18}、-OC(O)R^{d19}、-OC(O)OR^{d20}、-OC(O)NR^{d21}R^{d22}、-N(R^{d23})C(O)R^{d24}、-N(R^{d25})C(O)OR^{d26}、-N(R^{d27})C(O)NR^{d28}R^{d29}、-N(R^{d30})S(O)₂R^{d31}、-N(R^{d32})C(=NR^{d33})NR^{d34} 和 -OP(O)(OR^{d35})₂；R^{d1} 至 R^{d35} 独立地为氢、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基或者取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基；所述的取代的 C₁₋₆ 烷基或所述的取代的 C₃₋₈ 环烷基中的取代基是指被下列基团中的一个或多个所取代：卤素、氘、氰基、氧代基、C₁₋₆ 烷基或卤素取代的 C₁₋₆ 烷基；或者，R^{d2} 和 R^{d3}、R^{d6} 和 R^{d7}、R^{d13} 和 R^{d14}、R^{d17} 和 R^{d18}、R^{d21} 和 R^{d22} 或者 R^{d28} 和 R^{d29} 与它们所连接的 N 一起形成取代或未取代的 3-10 元杂环基，所述的取代的 3-10 元杂环基中的取代基是指被下列基团中的一个或多个所取代：R^{a7} 或 R¹²¹⁶；

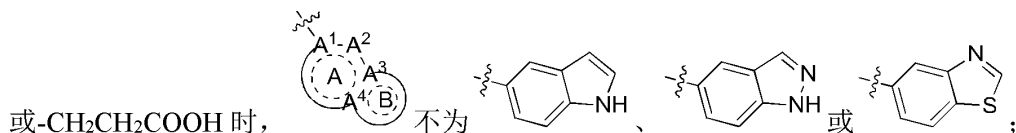
环 A 和环 B 中，所述的取代的苯环或所述的取代的 5-6 元杂芳环中的取代基是指被下列基团中的一个或多个所取代：氘、卤素、氰基、硝基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₂₋₈ 烯基、取代或未取代的 C₂₋₈ 炔基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烯基、取代或未取代的 3-10 元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基或-R¹⁰¹⁶；所述的取代的 C₁₋₆ 烷基中的取代基是指被下列基团中的一个或多个所取代：氘、卤素、C₃₋₈ 环烷基、被 1-3 个 R¹⁰¹⁷ 和/或 R¹²¹⁷ 所取代的 C₃₋₈ 环烷基、C₃₋₈ 环烯基、被 1-3 个 R¹⁰¹⁸ 和/或 R¹²¹⁸ 所取代的 C₃₋₈ 环烯基、3-10 元杂环基、被 1-3 个 R¹⁰¹⁹

和/或 R^{1219} 所取代的 3-10 元杂环基、芳基、被 1-3 个 R^{1020} 和/或 R^{1220} 所取代的芳基、杂芳基、被 1-3 个 R^{1021} 和/或 R^{1221} 所取代的杂芳基、 R^{1022} 或 R^{1222} ；所述的取代的 C_{2-8} 烯基、所述的取代的 C_{2-8} 炔基、所述的取代的 C_{3-8} 环烷基、所述的取代的 C_{3-8} 环烯基、所述的取代的 3-10 元杂环基、所述的取代的芳基或所述的取代的杂芳基中的取代基是指被下列基团中的一个或多个所取代： R^{1023} 或 R^{1223} ；

R^{10} 至 R^{1023} 和 R^{11} 独立地为氧代基、 $-OR^{c1}$ 、 $-NR^{c2}R^{c3}$ 、 $-SR^{c4}$ 、 $-C(O)OR^{c5}$ 、 $-C(O)NR^{c6}R^{c7}$ 、 $-C(O)N(R^{c8})OR^{c9}$ 、 $-C(O)R^{c10}$ 、 $-C(NH)NR^{c2}R^{c3}$ 、 $-S(O)R^{c11}$ 、 $-S(O)OR^{c12}$ 、 $-S(O)NR^{c13}R^{c14}$ 、 $-S(O)_2R^{c15}$ 、 $-S(O)_2OR^{c16}$ 、 $-S(O)_2NR^{c17}R^{c18}$ 、 $-OC(O)R^{c19}$ 、 $-OC(O)OR^{c20}$ 、 $-OC(O)NR^{c21}R^{c22}$ 、 $-N(R^{c23})C(O)R^{c24}$ 、 $-N(R^{c25})C(O)OR^{c26}$ 、 $-N(R^{c27})C(O)NR^{c28}R^{c29}$ 、 $-N(R^{c30})S(O)_2R^{c31}$ 、 $-N(R^{c32})S(O)_2NR^{c33}R^{c34}$ 、 $-P(O)(OR^{c35})(NR^{c36}R^{c37})$ 或 $-OP(O)(OR^{c38})_2$ ；或者， R^{c2} 和 R^{c3} 、 R^{c6} 和 R^{c7} 、 R^{c13} 和 R^{c14} 、 R^{c17} 和 R^{c18} 、 R^{c21} 和 R^{c22} 、 R^{c28} 和 R^{c29} 、 R^{c33} 和 R^{c34} 、或者 R^{c36} 和 R^{c37} 与它们所连接的 N 一起形成取代或未取代的 3-10 元杂环基，所述的取代的 3-10 元杂环基中的取代基是指被一个或多个 R^{a6} 所取代；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；所述的取代或未取代的 3-10 元杂环基是指杂原子选自 O、N 和 S，杂原子数为 1-5 个的取代或未取代的 3-10 元杂环基；

R^{12} 至 R^{1223} 独立地为卤素、氘、氚基、氧代基、 C_{1-6} 烷基或卤素取代的 C_{1-6} 烷基；

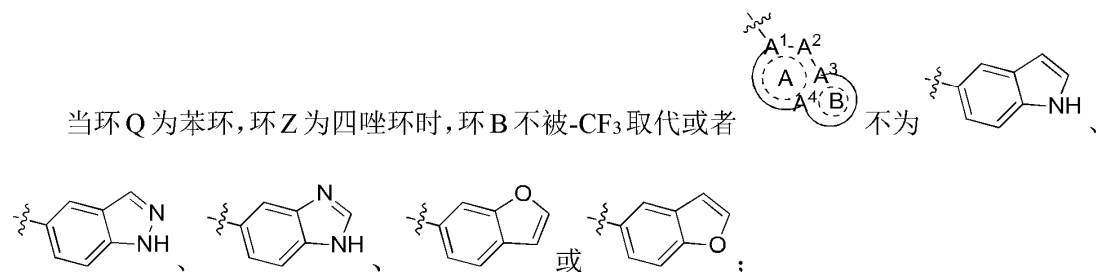
当环 Z 为吡啶环， $R^{2'}$ 、 $R^{4'}$ 和 $R^{5'}$ 为氢， $R^{3'}$ 为氢或甲基， R^1 、 R^2 和 R^4 为氢， R^5 为氢

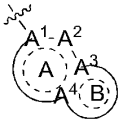
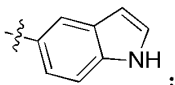


当环 Z 为嘧啶环， Z^4 为 N，环 B 为含一个 N 的 5-6 元杂芳环， R^1 为氢时， R^4 不为 $-NR^{c2}R^{c3}$ ；

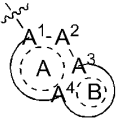
当 Z^3 为 S， Z^2 为 $CR^{2'}$ ， Z^4 为 $CR^{4'}$ ，环 Q 为苯环时， $R^{4'}$ 不为 $-NR^{c2}R^{c3}$ 或 $-N(R^{c23})C(O)R^{c24}$ ；

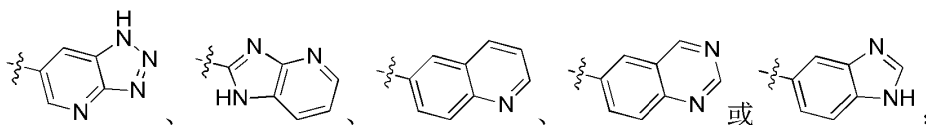
当环 Q 为苯环时， R^2 不为 $-CH(CO_2H)OC(CH_3)_3$ ；

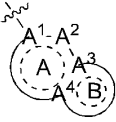


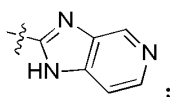
当 Z^2 为 S, Z^4 为 N, 环 Q 为苯环时,  不为  ;

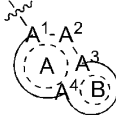
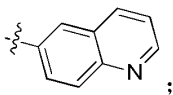
当 Z^2 为 O, Z^4 为 N, 环 Q 为苯环, 环 A 为 5-元杂芳环时, 环 A 不被 $-NR^{c2}R^{c3}$ 取代;

当 Z^1 为 N, Z^2 为 $CR^{2'}$, Z^3 为 $CR^{3'}$, Z^4 为 $CR^{4'}$, 环 Q 为苯环时,  不为



当 Z^1 为 C, Z^2 为 NR, Z^3 为 $CR^{3'}$, Z^4 为 $CR^{4'}$, 环 Q 为苯环时,  不为



当 Z^2 为 O, Z^3 为 $CR^{3'}$, Z^4 为 $CR^{4'}$, 环 Q 为苯环时,  不为  ;

当 Z^2 为 S, Z^3 为 $CR^{3'}$, Z^4 为 $CR^{4'}$, 环 Q 为苯环, 环 B 为 6-元含氮杂芳环时, 环 B 不被 $-NR^{c2}R^{c3}$ 取代;

当 Z^2 为 S, Z^3 为 $CR^{3'}$, Z^4 为 $CR^{4'}$, R^1 为氢, Y^2 为 N 时, R^4 不为 $-NR^{c2}R^{c3}$ 或 $-N(R^{c27})C(O)NR^{c28}R^{c29}$ 。

2、如权利要求 1 所述的通式 I 所示的含氮芳香杂环化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于,

所述的 3-10 元杂环基、所述的取代或未取代的 3-10 元杂环基中的 3-10 元杂环基和所述的被 1-3 个 R^{10x1} 和/或 R^{12x1} 所取代的 3-10 元杂环基中的 3-10 元杂环基独立地为杂原子选自 N、O 和 S, 杂原子数为 1-4 个的 3-10 元杂环基; $x1$ 为 3、11 或 19;

和/或, 所述的芳基、所述的取代或未取代的芳基中的芳基和被 1-3 个 R^{10x2} 和/或 R^{12x2} 所取代的芳基中的芳基独立地为 C_6-C_{10} 的芳基; $x2$ 为 4、12 或 20;

和/或, 所述的杂芳基、所述的取代或未取代的杂芳基中的杂芳基和被 1-3 个 R^{10x3} 和/或 R^{12x3} 所取代的杂芳基中的杂芳基独立地为杂原子选自 N、O 和 S, 杂原子数为 1-4 个的 C_1 - C_{10} 杂芳基; x_3 为 5、13 或 21;

和/或, 所述的卤素为 F、Cl、Br 或 I;

和/或, 所述的 C_{1-4} 酰基为甲酰基、乙酰基、丙酰基或丁酰基;

和/或, 所述的取代或未取代的 C_{1-6} 烷基中的 C_{1-6} 烷基和所述的 C_{1-6} 烷基独立地为甲基、乙基、正丙、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、2,2-二甲基丁基或 2,3-二甲基丁基;

和/或, 所述的 C_{3-8} 环烷基、所述的取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基中的 C_{3-8} 环烷基和被 1-3 个 R^{10x4} 和/或 R^{12x4} 所取代的 C_{3-8} 环烷基中的 C_{3-8} 环烷基独立地为环丙基、环丁基、环戊基或环己基; x_4 为 1、9 或 17;

和/或, 所述的 C_{2-8} 烯基和所述的取代或未取代的 C_{2-8} 烯基中的 C_{2-8} 烯基独立地为 C_2 - C_4 烯基; 所述的 C_2 - C_4 烯基优选乙烯基、烯丙基、丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基或 2-甲基丙烯基;

和/或, 所述的 C_{2-8} 炔基和所述的取代或未取代的 C_{2-8} 炔基中的 C_{2-8} 炔基独立地为 C_2 - C_4 炔基; 所述的 C_2 - C_4 炔基优选乙炔基、丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基或 3-甲基丙炔基;

和/或, 所述的 C_{3-8} 环烯基和所述的取代或未取代的 C_{3-8} 环烯基中的 C_{3-8} 环烯基独立地为环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、1,3-环己二烯基或 1,4-环己二烯基; x_5 为 2、10 或 18。

3、如权利要求 1 或 2 所述的通式 I 所示的含氮芳香杂环化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于,

所述的 C_{2-8} 烯基和所述的取代或未取代的 C_{2-8} 烯基中的 C_{2-8} 烯基独立地为乙烯基、烯丙基、丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基或 2-甲基丙烯基;

和/或, 所述的 C_{2-8} 炔基和所述的取代或未取代的 C_{2-8} 炔基中的 C_{2-8} 炔基独立地为乙炔基、丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基或 3-甲基丙炔基。

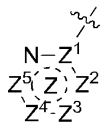
4、如权利要求 1-3 中至少一项所述的通式 I 所示的含氮芳香杂环化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于,

环 Z 中, 所述的包含至少一个 N 的 5-6 元杂芳环为杂原子为 N、N 和 O、N 和 S、或 N、O 和 S, 杂原子数为 1-3 个的 5-6 元杂芳环;

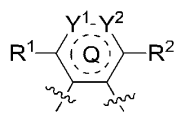
和/或, 环 Q 中, 所述的 5-6 元杂芳环是指杂原子选自 N、O 和 S, 杂原子数为 1-3 个的 5-6 元杂芳环;

和/或, 环 A 或环 B 中, 所述的取代或未取代的 5-6 元杂芳环为杂原子选自 N、O 和 S, 杂原子数为 1-4 个的取代或未取代的 5-6 元杂芳环。

5、如权利要求 1-3 中至少一项所述的通式 I 所示的含氮芳香杂环化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于,



中, Z^1 为 N 或 C; Z^2 为 S、O、N 或 $CR^{2'}$; $R^{2'}$ 为 H 或卤素; Z^3 为 S、N 或 $CR^{3'}$, $R^{3'}$ 为 H; Z^4 为 S、N、 NR^{a3} 或 $CR^{4'}$, R^{a3} 为氢、或 C_{1-6} 烷基, $R^{4'}$ 为氢或 C_{1-6} 烷基或卤素; Z^5 为 $CR^{5'}$ 或单键, $R^{5'}$ 为氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基或 $-R^{11}$, 其中, 所述的取代的 C_{1-6} 烷基中的取代基是指被下列基团中的一个或多个所取代: 氘或卤素; R^{11} 为 $-OR^{c1}$, R^{c1} 为 C_{1-6} 烷基;



和/或, 中, Y^1 为 S 或 CR^4 ; R^4 为氢或卤素; Y^2 为 N、 CR^5 或单键, R^5 为氢、卤素、氰基或 $-R^{100}$; $-R^{100}$ 为 $-OR^{c1}$ 、 $-C(O)OR^{c5}$ 、 $-C(O)NR^{c6}R^{c7}$ 或 $-C(O)R^{c10}$, R^{c1} 为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、或取代或未取代的 C_{6-10} 芳基; R^{c5} 为 C_{1-6} 烷基; R^{c6} 和 R^{c7} 为氢; R^{c10} 为 C_{1-6} 烷基; 所述的取代的 C_{1-6} 烷基中的取代基是指被下列基团中的一个或多个所取代: 芳基或卤素取代的芳基; 所述的取代的 C_{6-10} 芳基中的取代基是指被一个或多个卤素所取代; R^1 为氢或卤素; R^2 为氢;

和/或, 环 A 或环 B 中, 所述的取代的苯环或所述的取代的 5-6 元杂芳环中的取代基是指被下列基团中的一个或多个所取代: 氰基、 C_{1-6} 烷基、杂芳基或 R^{1016} ; R^{1016} 为 $-NR^{c2}R^{c3}$ 、 $-C(O)OR^{c5}$ 、 $-C(O)NR^{c6}R^{c7}$ 、 $-C(O)N(R^{c8})OR^{c9}$ 或 $-S(O)NR^{c13}R^{c14}$, 其中, R^{c2} 、 R^{c3} 、 R^{c5} 、 R^{c6} 、 R^{c7} 、 R^{c8} 、 R^{c9} 、 R^{c13} 和 R^{c14} 独立地为氢、 C_{1-4} 酰基、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基或 3-10 元杂环基; 所述的取代的 C_{1-6} 烷基中的取代基是指被下列基团中一个或多个: 氘或 3-10 元杂环基, 当取代基为多个时, 所述的取代基相同或不同;

和/或, 环 A 或环 B 中, 所述的取代或未取代的 5-6 元杂芳环为取代或未取代的吡啶环、取代或未取代的嘧啶环、取代或未取代的吡嗪环、取代或未取代的哒嗪环、取代或未取代的咪唑环、取代或未取代的吡唑环、取代或未取代的三氮唑环或取代或未取代的呋喃环。

6、如权利要求 1-5 中至少一项所述的通式 I 所示的含氮芳香杂环化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于,

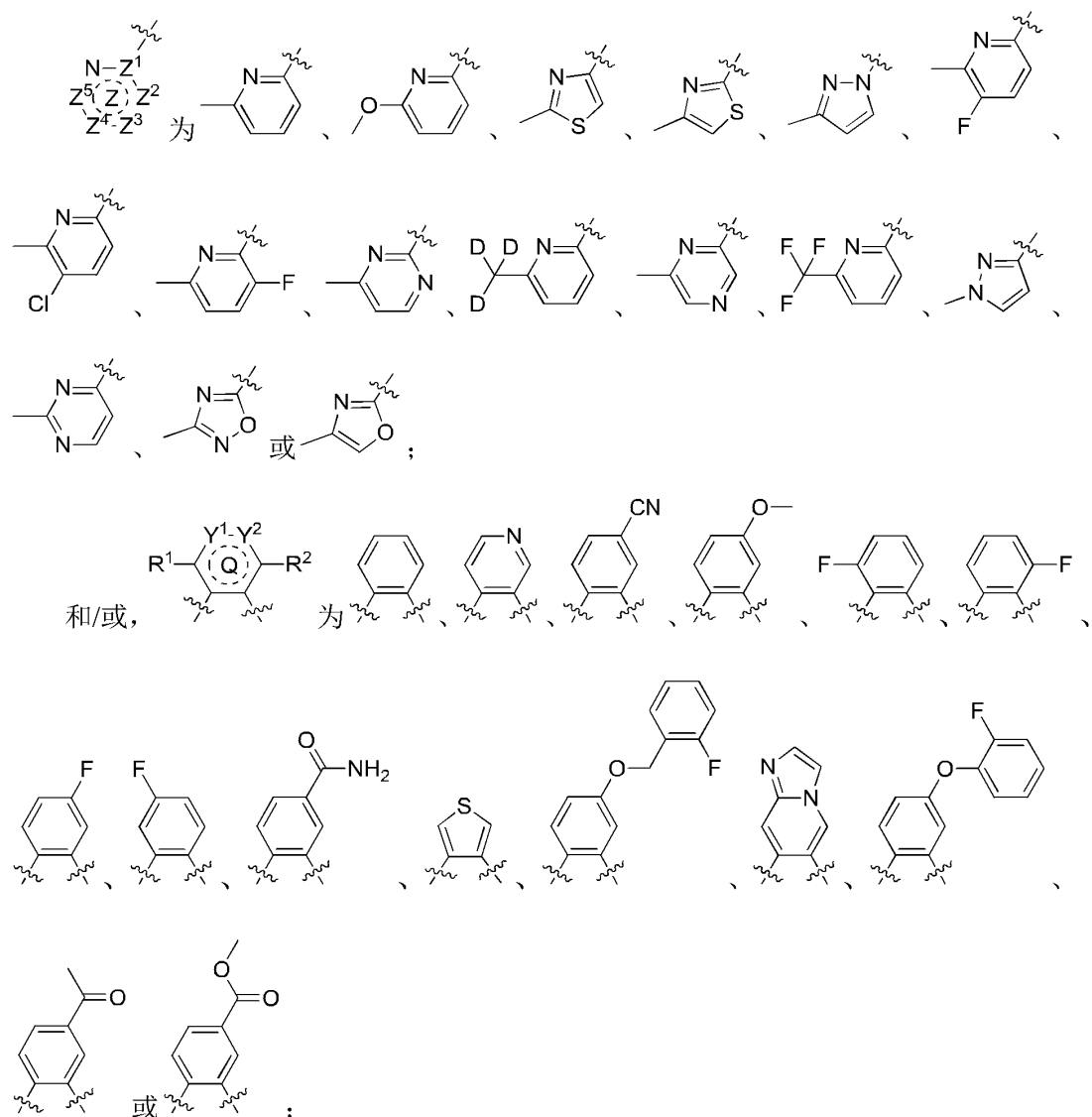
环 Z 中, 所述的包含至少一个 N 的 5-6 元杂芳环为吡啶环、吡唑环、噻唑环、吡啶

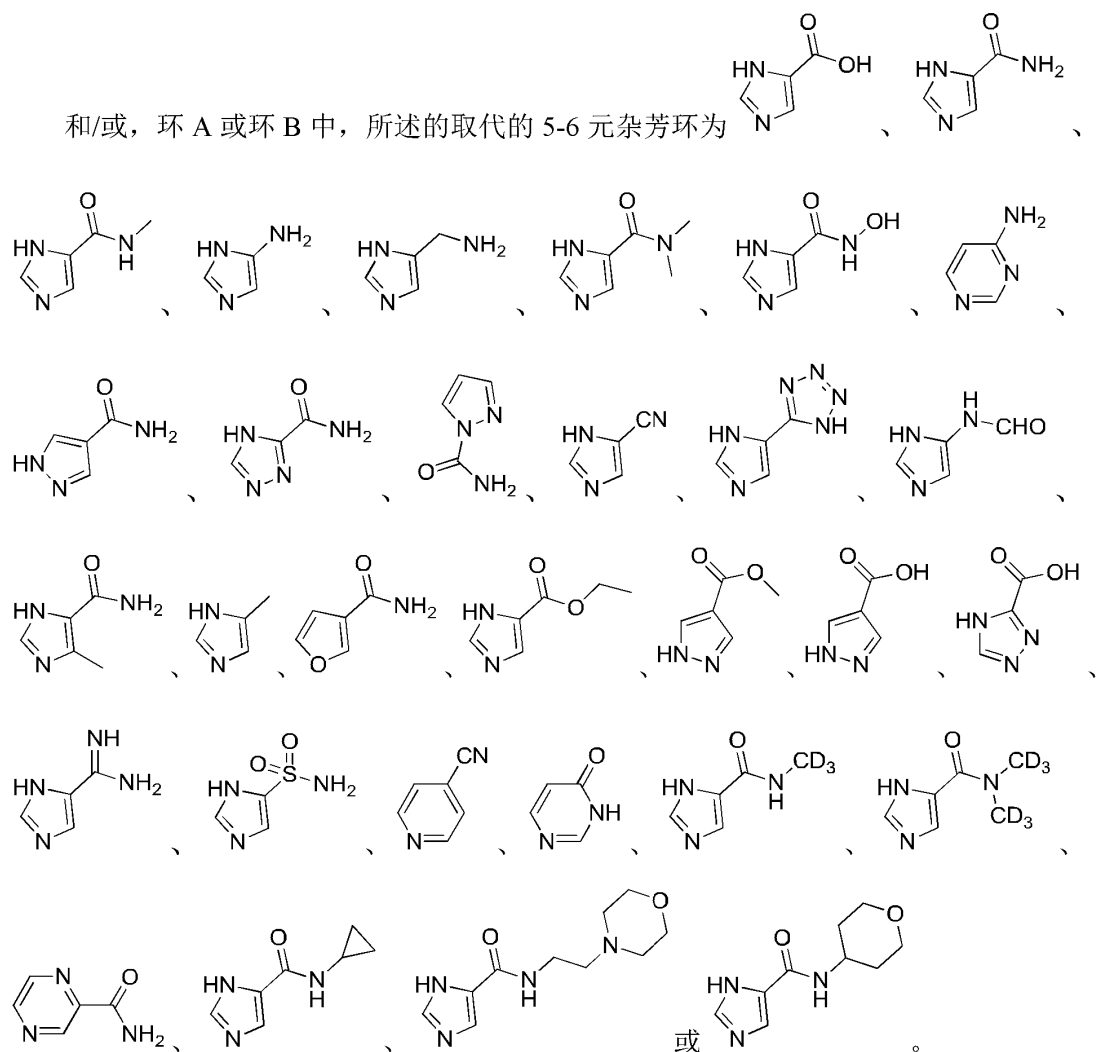
环、吡嗪环、噁唑环或 1,2,4-噁二唑环；

和/或，环 Q 中，所述的 5-6 元杂芳环为吡啶环；

和/或，环 A 或环 B 中，所述的取代或未取代的 5-6 元杂芳环为取代或未取代的吡啶环、取代或未取代的嘧啶环、取代或未取代的咪唑环、取代或未取代的吡唑环、取代或未取代的三氮唑环、取代或未取代的呋喃环、取代或未取代的吡嗪环、或、取代或未取代的哒嗪环。

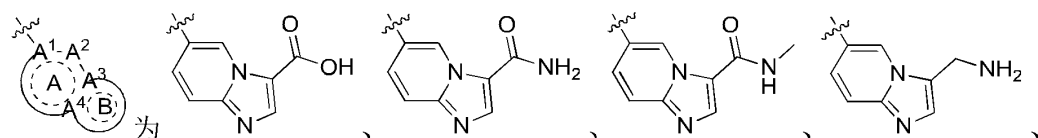
7、如权利要求 1-6 中至少一项所述的通式 I 所示的含氮芳香杂环化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于，

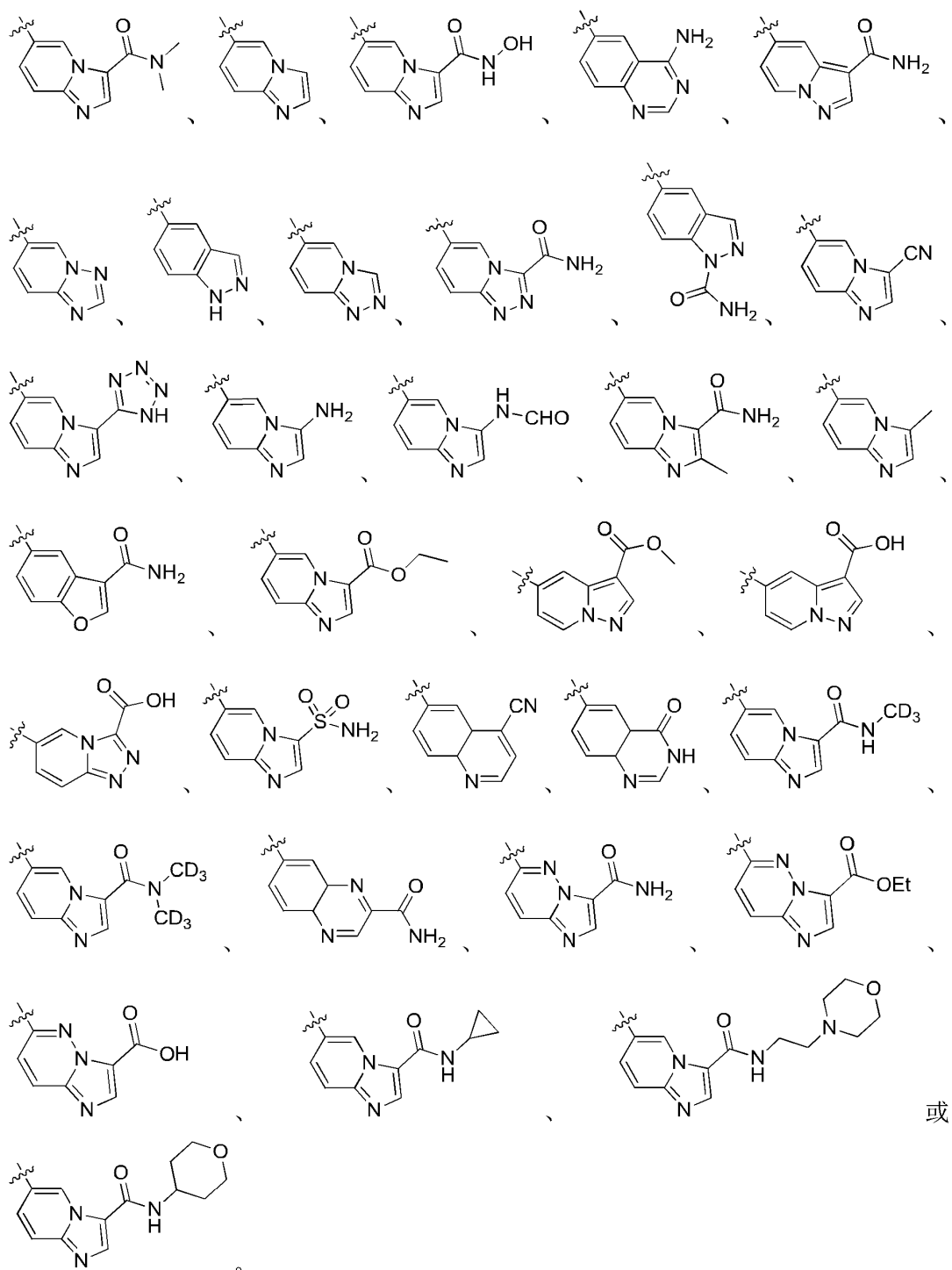




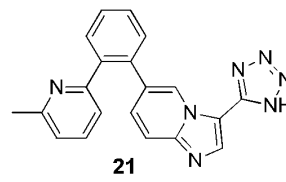
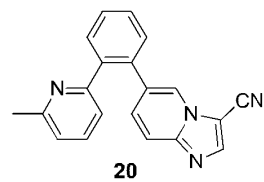
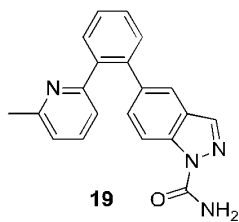
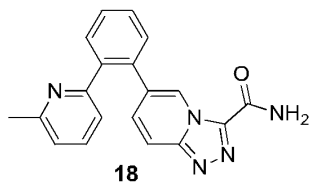
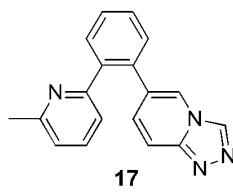
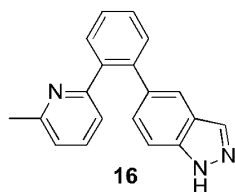
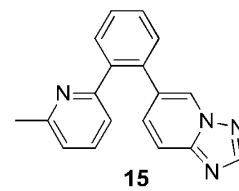
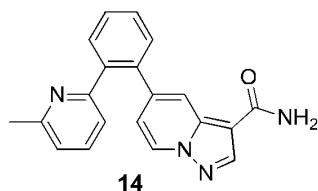
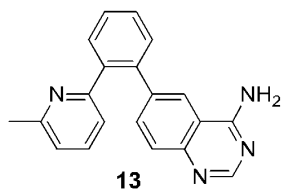
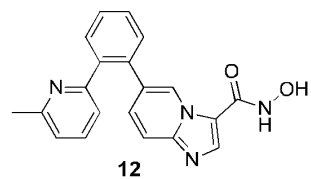
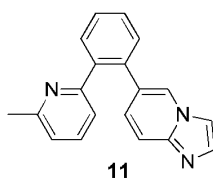
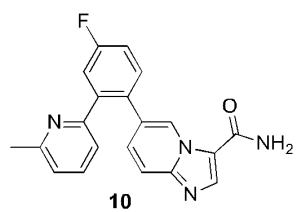
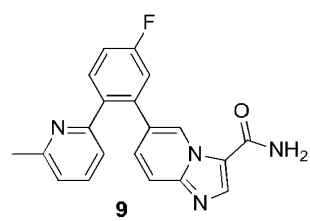
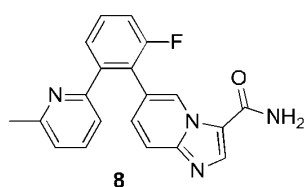
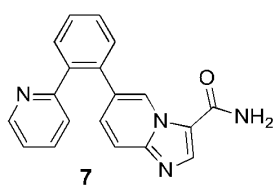
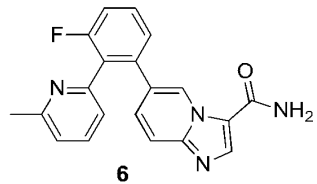
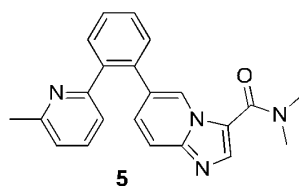
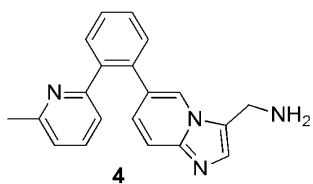
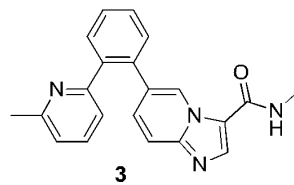
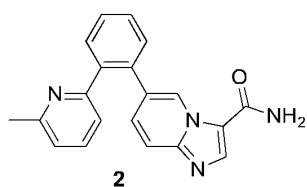
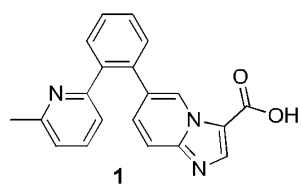
8、如权利要求 1-7 中至少一项所述的通式 I 所示的含氮芳香杂环化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 环 A 为吡啶环、哒嗪环或苯环; 环 B 为取代或未取代的咪唑环、取代或未取代的嘧啶环、取代或未取代的吡啶环、取代或未取代的吡唑环、取代或未取代的三氮唑环、取代或未取代的呋喃环、取代或未取代的哒嗪环、或、取代或未取代的吡嗪环。

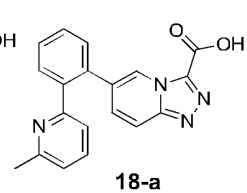
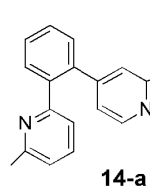
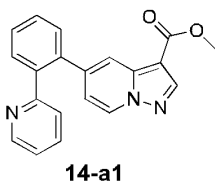
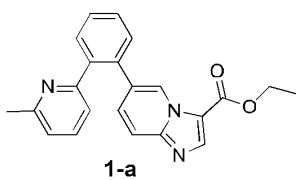
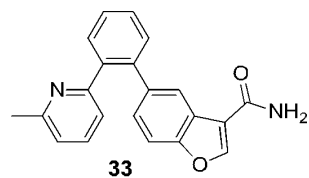
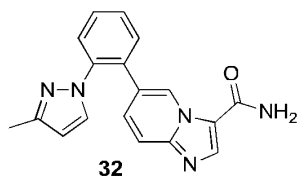
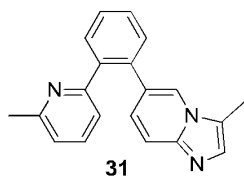
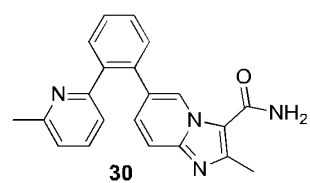
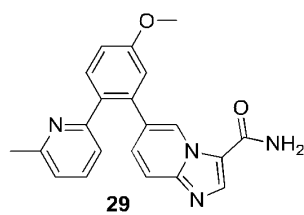
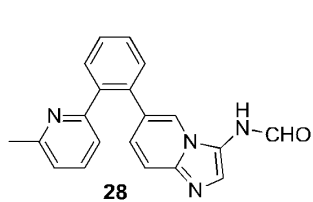
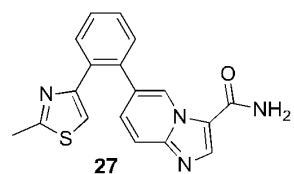
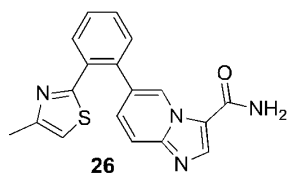
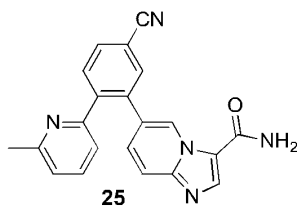
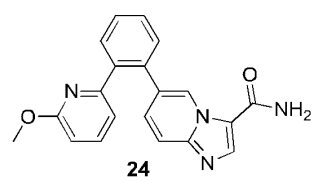
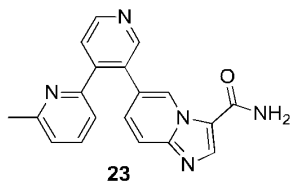
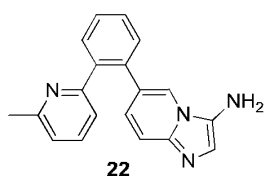
9、如权利要求 1-8 中至少一项所述的通式 I 所示的含氮芳香杂环化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于,



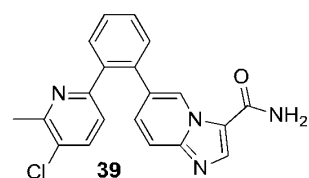
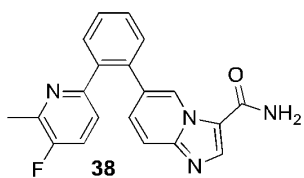
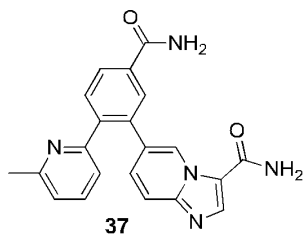
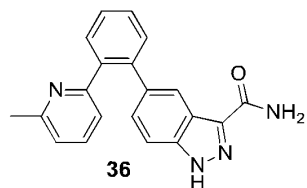
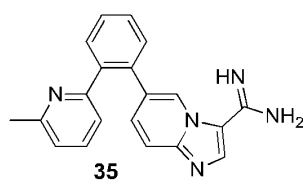
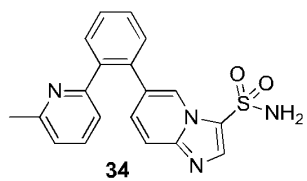


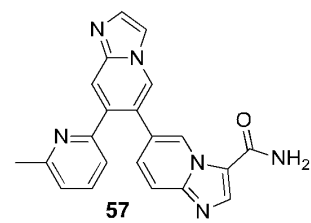
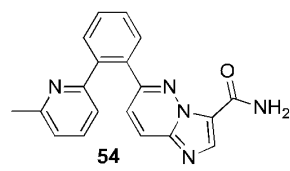
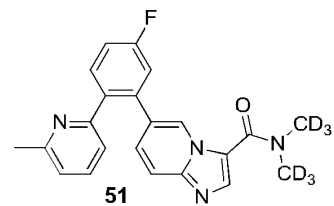
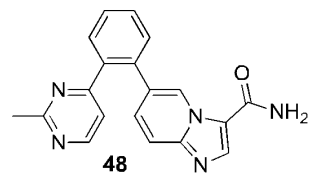
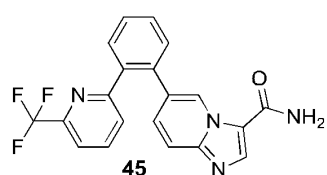
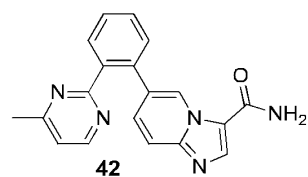
10、如权利要求 1-9 中至少一项所述的通式 I 所示的含氮芳香杂环化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述的通式 I 所示的含氮芳香杂环化合物，其为下列任一化合物：

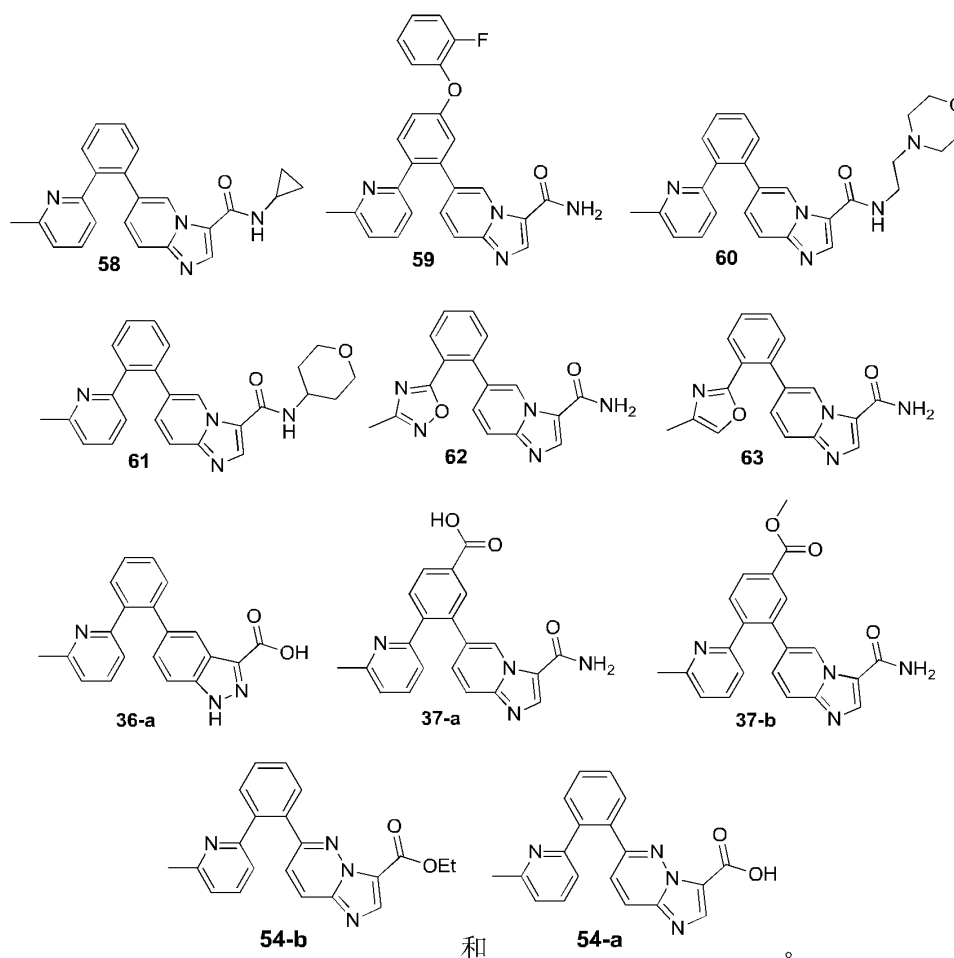




;

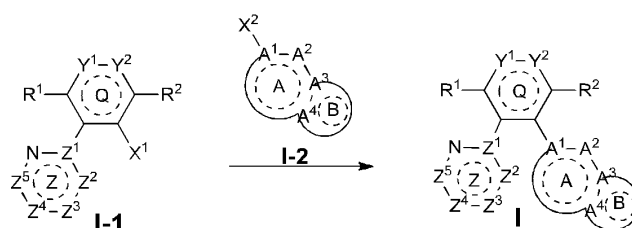






11、一种如权利要求 1-10 中至少一项中所述的通式 **I** 所示的含氮芳香杂环化合物的制备方法，其特征在于，其采用下列方法一或方法二制得：

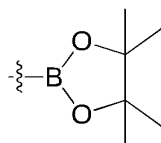
方法一包括下列步骤：将通式 **I-1** 与通式 **I-2** 进行如下所示的偶联反应即可，



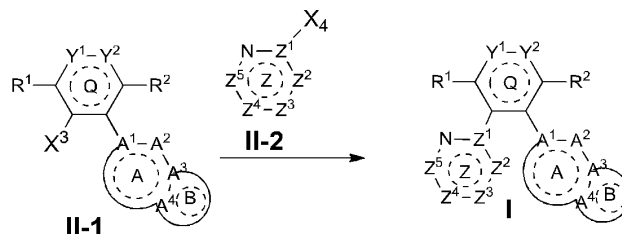
其中， X^1 为 Cl、Br、I 或者 $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ ， X^2 为 $-\text{BF}_3\text{K}$ 或者 $-\text{B}(\text{OR}^{35})_2$ ，

或者， X^2 为 Cl、Br、I 或者 $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ ， X^1 为 $-\text{BF}_3\text{K}$ 或者 $-\text{B}(\text{OR}^{35})_2$ ；

其中， R^{35} 为氢、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、或者两个基团 OR^{35} 与其连接的硼原子一起形成如下所示的频那醇硼酸酯基团；



方法二包括下列步骤：将通式 **II-1** 与通式 **II-2** 进行如下所示的偶联反应即可，



其中， X^3 为 Cl、Br、I 或者 $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ ； X^4 为 SnBu_3 ；

或者 X^4 为 Cl、Br、I 或者 $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ ； X^3 为 SnBu_3 ；

其中， R^1 、 R^2 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、 Z^5 、 Y^1 、 Y^2 、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、环 Z、环 Q、环 A 和环 B 的定义均同权利要求 1-10 中至少一项所述。

12、一种如权利要求 1-10 中至少一项所述的通式 **I** 所示的含氮芳香杂环化合物或其药学上可接受的盐在制备 ALK5 抑制剂或者制备用于治疗 and/or 预防 ALK5 介导的疾病的药物中的应用。

13、如权利要求 12 所述的应用，其特征在于，所述的 ALK5 介导的疾病为下列疾病中的一种或多种：癌症、器官纤维化、病毒感染、慢性肾炎、急性肾炎、糖尿病肾病、骨质疏松症、关节炎、伤口愈合、溃疡、角膜创伤、心脏瓣膜狭窄、充血性心脏坏死、神经功能损伤、阿尔兹海默综合征、腹膜或皮下粘连或动脉硬化症或肿瘤转移生长。

14、如权利要求 13 所述的应用，其特征在于，所述的癌症选自结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、肺癌、脑癌、卵巢癌、子宫颈癌、睾丸癌、肾癌、头或颈癌、骨癌、皮肤癌、直肠癌、肝癌、结肠癌、食道癌、胃癌、胰腺癌、甲状腺癌、膀胱癌、淋巴瘤、白血病和黑色素瘤；和/或，所述的器官纤维化选自肾纤维化、肝纤维化和肺纤维化。

15、一种药物组合物，其包含预防和/或治疗有效剂量的如权利要求 1-10 中至少一项所述的通式 **I** 所示的含氮芳香杂环化合物和其药学上可接受的盐中的一种或多种，以及药学上可接受的载体。