



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I735626 B

(45)公告日：中華民國 110 (2021) 年 08 月 11 日

(21)申請案號：106125566

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 07 月 28 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/10 (2006.01)

C07D471/04 (2006.01)

C07D487/04 (2006.01)

C07D513/00 (2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61K31/47 (2006.01)

A61K31/5025 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61K31/517 (2006.01)

A61K31/5377 (2006.01)

(30)優先權：2016/07/29

中國大陸

201610613592.3

2017/07/06

中國大陸

201710547913.9

(71)申請人：大陸商上海瓔黎藥業有限公司(中國大陸) SHANGHAI YINGLI PHARMACEUTICAL CO., LTD (CN)

中國大陸

(72)發明人：許祖盛 XU, ZUSHENG (CA)；樓楊通 LOU, YANGTONG (CN)；陳麗 CHEN, LI (CN)

(74)代理人：洪蘭心

(56)參考文獻：

JP 2012-193123A

WO 2012/002680A2

審查人員：方冠岳

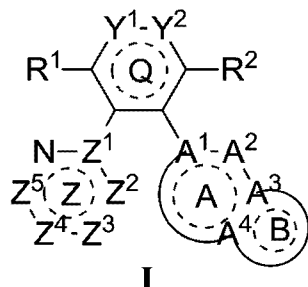
申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 101 頁

(54)名稱

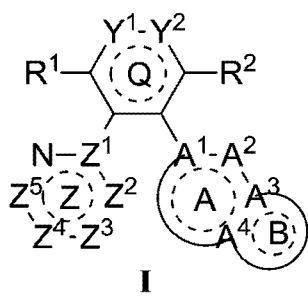
含氮芳香雜環化合物、其製備方法、藥物組合物和應用

(57)摘要

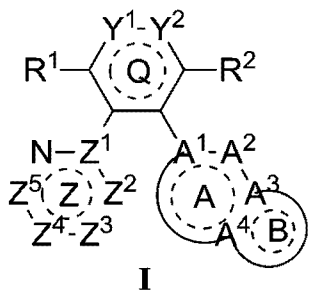
本發明公開了一種含氮芳香雜環化合物、其製備方法、藥物組合物和應用。本發明的含氮芳香雜環化合物可用於治療及/或預防各種 ALK5 介導的疾病。



The present invention discloses a nitrogen-containing aromatic heterocyclic compound, a process for its preparation, a pharmaceutical composition and an application. The nitrogen-containing aromatic heterocyclic compounds of the present invention are useful for the treatment and/or prevention of various ALK5-mediated diseases.



特徵化學式：





I735626

【發明摘要】

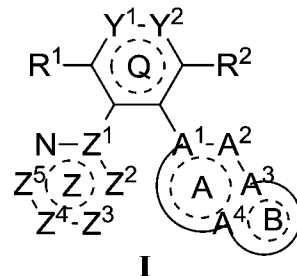
IPC分類:

【中文發明名稱】 含氮芳香雜環化合物、其製備方法、藥物組合物和應用

【英文發明名稱】 NITROGEN-CONTAINING AROMATIC HETEROCYCLIC COMPOUND AND PREPARING METHOD, PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND APPLICATION OF SAME

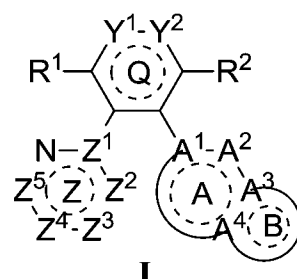
【中文】

本發明公開了一種含氮芳香雜環化合物、其製備方法、藥物組合物和應用。本發明的含氮芳香雜環化合物可用於治療及/或預防各種 ALK5 介導的疾病。

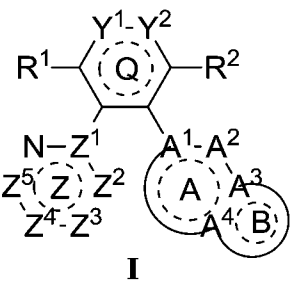


【英文】

The present invention discloses a nitrogen-containing aromatic heterocyclic compound, a process for its preparation, a pharmaceutical composition and an application. The nitrogen-containing aromatic heterocyclic compounds of the present invention are useful for the treatment and/or prevention of various ALK5-mediated diseases.



【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 含氮芳香雜環化合物、其製備方法、藥物組合物和應用

【英文發明名稱】 NITROGEN-CONTAINING AROMATIC HETEROCYCLIC COMPOUND AND PREPARING METHOD, PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND APPLICATION OF SAME

【技術領域】

【0001】本發明涉及一種含氮芳香雜環化合物、其製備方法、藥物組合物和應用。

【先前技術】

【0002】轉化生長因數- β (transforming growth factor β , TGF- β) 是一種多功能細胞因數，以自分泌、旁分泌和內分泌的方式通過細胞表面複雜的受體信號傳導途徑參與調節細胞的增殖，分化和凋亡。TGF- β 與活化素 (activins)、抑制素 (inhibins)、骨形態發生蛋白 (bone morphogenetic proteins) 和謬氏抑制物質 (Mullerian-inhibiting substance) 等多種相關蛋白同屬於轉化生長因數 β 超家族 (TGF- β superfamily, TGF- β s)。

【0003】TGF- β 有3個主要的細胞受體：I型、II型和III型受體。I型和II型受體是跨膜絲氨酸/蘇氨酸激酶，二者同時傳導資訊，III型受體不傳遞資訊，功能主要是將TGF- β 傳遞給II型受體，通過為受體II提供配體而間接地影響信號傳導。

【0004】TGF- β 的信號傳導通路主要是TGF- β -Smad信號通路，Smad蛋白家族是近年來發現的細胞內信號轉導蛋白，已知人體內有8種Smad蛋白分子。無活性的蛋白複合物形式的TGF- β 經過啟動後，TGF- β 在細胞表面與II型受體 (TGF β R II) 和I型受體 (TGF β R I，又稱ALK5 (activin-like kinase 5)) 形成一個雙二聚體受體複合物，II型受體磷酸化並啟動I型受體，接著I型受體磷酸化其連接的Smad蛋白分子 (Smad2/3) 並釋放到胞漿中，與Smad4蛋白形成複合體轉移到細

第 1 頁，共 84 頁(發明說明書)

胞核內，結合不同的轉錄因數和轉錄共啟動劑或轉錄共抑制劑，來調節TGF- β 靶基因的轉錄，產生生物效應。TGF- β -Smad信號通路對細胞的增殖、分化、凋亡、附著、遷移，對細胞外基質的合成、創傷的修復、免疫功能等都有重要的調節作用（Nature 2003, 425, 577）。研究表明，異常的TGF- β 信號和許多種疾病相關，比如癌症、腎纖維化、肝纖維化、肺纖維化、病毒感染、慢性腎炎、急性腎炎、糖尿病腎病、骨質疏鬆症、關節炎、傷口癒合、潰瘍、角膜創傷、心臟瓣膜狹窄、充血性心臟壞死、神經功能損傷、阿爾茲海默綜合征、腹膜或皮下粘連、動脈硬化症和腫瘤轉移生長等；而TGF- β 信號通路中的重要節點TGF β R I（ALK5）是治療這些疾病的理想靶點，通過抑制ALK5對其下游信號Smad2或Smad3的磷酸化，阻斷或部分阻斷TGF- β 信號向細胞內的傳播，從而糾正異常的TGF- β 信號，可以治療和預防各種ALK5介導的疾病（Nat Rev Drug Discov. 2012 October, 11(10): 790–811；Pharmacology & Therapeutics 147 (2015) 22–31）。

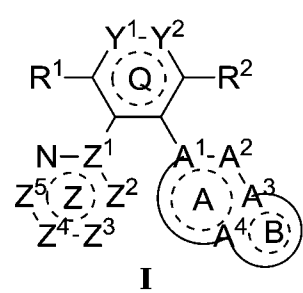
【0005】現有技術已公開了一些作為ALK5抑制劑的化合物，例如：WO2012002680，WO2009022171，WO2009133070，WO2004048383，WO2004013135，WO2002094833等。

【0006】本發明人意外地發現一類新的含氮芳香雜環化合物可作為ALK5抑制劑，因此具有治療和預防由ALK5介導的多種疾病的用途。

【發明內容】

【0007】本發明所要解決的技術問題是為了提供一種與現有技術完全不同的新型ALK5抑制劑，用於治療及/或預防各種ALK5介導的疾病。

【0008】本發明提供了一種通式I所示的含氮芳香雜環化合物或其藥學上可接受的鹽：



其中，環Z為包含至少一個N的5-6元雜芳環；環Q為苯環或者5-6元雜芳環；環A為取代或未取代的苯環或者取代或未取代的5-6元雜芳環；環B為取代或未取代的5-6元雜芳環；Z¹為N或C；Z²為S、O、N、NR^{a1}或CR^{2'}；Z³為S、O、N、NR^{a2}或CR^{3'}；Z⁴為S、O、N、NR^{a3}或CR^{4'}；Z⁵為N、CR^{5'}或單鍵；當Z¹為N時，Z⁵為單鍵；當Z²為S、O或NR^{a1}；或者Z³為S、O或NR^{a2}；或者Z⁴為S、O或NR^{a3}時，Z¹為C，Z⁵為單鍵；當Z²為S或O時，Z³為N或CR^{3'}，Z⁴為N或CR^{4'}，Z³和Z⁴不同時為N；當Z³為S或O時，Z²為N或CR^{2'}，Z⁴為N或CR^{4'}，Z²和Z⁴不同時為N；當Z⁴為S或O時，Z²為N或CR^{2'}，Z³為N或CR^{3'}，Z²和Z³不同時為N；當Z⁵不為單鍵時，Z¹為C，Z²、Z³、Z⁴和Z⁵當中最多有一個為N；Y¹為S、O、N、NR³或CR⁴；Y²為N、CR⁵或單鍵；Y¹為S、O或NR³時，Y²為單鍵；Y¹為N或CR⁴時，Y²為N或CR⁵；A¹為C；A³和A⁴獨立地為N或C，A²為N、O、S、CR^{a4}、CR¹⁰或CR¹³，R¹³為鹵素、氬或氰基；R¹和R²獨立地為氫、氬、鹵素、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環烷基、3-10元雜環基、或-R⁹，所述的取代的C₁₋₆烷基中的取代基為下列基團中的一個或多個（較佳為1-3個）：氬、鹵素、C₃₋₈環烷基、3-10元雜環基或R¹⁰；當所述的取代基為多個時，所述的取代基相同或不同；R⁹為-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} 與它們所連接的N一起形成取代或未取代的3-10元雜環基，所述的取代的雜環基中的取代基是指被一個或多個（較佳為1-4個） R^{a6} 所取代；當取代基為多個時，所述的取代基相同或不同；所述的取代或未取代的3-10元雜環基是指雜原子選自O、N和S，雜原子數為1-5個的取代或未取代的3-10元雜環基；

R^4 和 R^5 獨立地為氫、氖、鹵素、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} 環烷基、取代或未取代的 C_{3-8} 環烯基、取代或未取代的3-10元雜環基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的雜芳基或 $-R^{100}$ ；，所述的取代的 C_{1-6} 烷基中的取代基是指被下列基團中的一個或多個所取代：氖、鹵素、 C_{3-8} 環烷基、被1-3個 R^{101} 及/或 R^{121} 所取代的 C_{3-8} 環烷基、 C_{3-8} 環烯基、被1-3個 R^{102} 及/或 R^{122} 所取代的 C_{3-8} 環烯基、3-10元雜環基、被1-3個 R^{103} 及/或 R^{123} 所取代的3-10元雜環基、芳基、被1-3個 R^{104} 及/或 R^{124} 所取代的芳基、雜芳基、被1-3個 R^{105} 及/或 R^{125} 所取代的雜芳基、 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} 環烷基、所述的取代的 C_{3-8} 環烯基、所述取代的3-10元雜環基、所述取代的芳基或所述取代的雜芳基中的取代基是指被下列基團中的一個或多個所取代（較佳為1-3個）： R^{107} 或 R^{127} ；當所述的取代基為多個時，所述的取代基相同或不同；

或者，當 Y^1 為 NR^3 或 CR^4 ； Y^2 為 CR^5 時； 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 與它們所連接的原子一起形成取代或未取代的5-6元芳環或者取代或未取代的5-6元雜芳環，所述的取代的5-6元芳環或所述的5-6元雜芳環中的取代基是指被下列基團中的一個或多個所取代（較佳為1-4個）： R^{a5} 、 R^{108} 或 R^{128} ；當取代基為多個時，所述的取代基相同或不同；所述的取代或未取代的5-6元雜芳環是指雜原子選自O、S和N，雜原子數為1-3個的取代或未取代的5-6元雜芳環；

R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 獨立地為氫、氖、鹵素、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

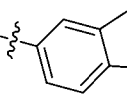
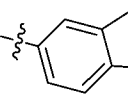
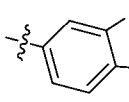
的C₃₋₈環烷基、取代或未取代的C₃₋₈環烯基、取代或未取代的3-10元雜環基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的雜芳基、或-R¹¹，所述的取代的C₁₋₆烷基中的取代基是指被下列基團中的一個或多個所取代：氫、鹵素、C₃₋₈環烷基、被1-3個R¹⁰⁹及/或R¹²⁹所取代的C₃₋₈環烷基、C₃₋₈環烯基、被1-3個R¹⁰¹⁰或R¹²¹⁰所取代的C₃₋₈環烯基、3-10元雜環基、被1-3個R¹⁰¹¹及/或R¹²¹¹所取代的3-10元雜環基、芳基、被1-3個R¹⁰¹²及/或R¹²¹²所取代的芳基、雜芳基、被1-3個R¹⁰¹³及/或R¹²¹³所取代的雜芳基、R¹⁰¹⁴或R¹²¹⁴；所述的取代的C₂₋₈烯基、所述的取代的C₂₋₈炔基、所述的取代的C₃₋₈環烷基、所述的取代的C₃₋₈環烯基、所述的取代的3-10元雜環基、所述的取代的芳基或所述的取代的雜芳基中的取代基是指被下列基團中的一個或多個（較佳為1-3個）所取代：R¹⁰¹⁵或R¹²¹⁵；R³、R^{a1}至R^{a7}、R^{b1}至R^{b34}、R^{c1}至R^{c38}獨立地為氫、C₁₋₄醯基、取代或未取代的C₁₋₆烷基、取代或未取代的C₆₋₁₀芳基、取代或未取代的雜芳基、取代或未取代的C₃₋₈環烷基、取代或未取代的C₃₋₈環烯基或取代或未取代的3-10元雜環基，所述的取代的C₁₋₆烷基、所述的取代的C₆₋₁₀芳基、所述的取代的雜芳基、所述的取代的C₃₋₈環烷基、所述的取代的C₃₋₈環烯基或所述的取代的3-10元雜環基中的取代基是指被下列基團中的一個或多個所取代：鹵素、氫、氰基、氧代基（ $\overset{\text{O}}{\parallel}$ ）、C₁₋₆烷基、鹵素取代的C₁₋₆烷基、芳基、雜芳基、C₃₋₈環烷基、C₃₋₈環烯基、3-10元雜環基、-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}獨立地為氫、取代或未取代的C₁₋₆烷基或者取代或未取代的C₃₋₈環烷基；所述的取代的C₁₋₆烷基或所述的取代的C₃₋₈環烷基中的取代基是指被下列基團中的一個或多個（較佳為1-3個）所取代：鹵素、氫、氰基、氧代

基、C₁₋₆烷基或鹵素取代的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}與它們所連接的N一起形成取代或未取代的3-10元雜環基，所述的取代的3-10元雜環基中的取代基是指被下列基團中的一個或多個（較佳為1-4個）所取代：R^{a7}或R¹²¹⁶；環A和環B中，所述的取代的苯環或所述的取代的5-6元雜芳環中的取代基是指被下列基團中的一個或多個所取代：

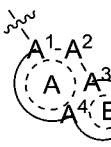
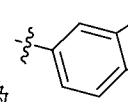
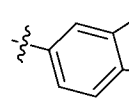
氬、鹵素、氰基、硝基、取代或未取代的C₁₋₆烷基、取代或未取代的C₂₋₈烯基、取代或未取代的C₂₋₈炔基、取代或未取代的C₃₋₈環烷基、取代或未取代的C₃₋₈環烯基、取代或未取代的3-10元雜環基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的雜芳基或-R¹⁰¹⁶；所述的取代的C₁₋₆烷基中的取代基是指被下列基團中的一個或多個所取代：氬、鹵素、C₃₋₈環烷基、被1-3個R¹⁰¹⁷及/或R¹²¹⁷所取代的C₃₋₈環烷基、C₃₋₈環烯基、被1-3個R¹⁰¹⁸及/或R¹²¹⁸所取代的C₃₋₈環烯基、3-10元雜環基、被1-3個R¹⁰¹⁹及/或R¹²¹⁹所取代的3-10元雜環基、芳基、被1-3個R¹⁰²⁰及/或R¹²²⁰所取代的芳基、雜芳基、被1-3個R¹⁰²¹及/或R¹²²¹所取代的雜芳基、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環烷基、所述的取代的C₃₋₈環烯基、所述的取代的3-10元雜環基、所述的取代的芳基或所述的取代的雜芳基中的取代基是指被下列基團中的一個或多個（較佳為1-3個）所取代：R¹⁰²³或R¹²²³；

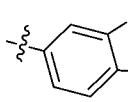
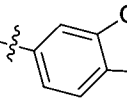
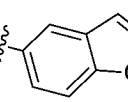
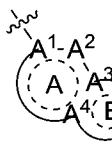
R¹⁰至R¹⁰²³和R¹¹獨立地為-OR^{c1}、-NR^{c2}R^{c3}、-SR^{c4}、-C(O)OR^{c5}、-C(O)NR^{c6}R^{c7}、-C(O)N(R^{c8})OR^{c9}、-C(O)R^{c10}、-S(O)R^{c11}、-S(O)OR^{c12}、-S(O)NR^{c13}R^{c14}、-S(O)₂R^{c15}、-S(O)₂OR^{c16}、-S(O)₂NR^{c17}R^{c18}、-OC(O)R^{c19}、-OC(O)OR^{c20}、-OC(O)NR^{c21}R^{c22}、-N(R^{c23})C(O)R^{c24}、-N(R^{c25})C(O)OR^{c26}、-N(R^{c27})C(O)NR^{c28}R^{c29}、-N(R^{c30})S(O)₂R^{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}與它們所連接的N一起形成取代或未取代的3-10元雜環基，所述的取代的3-10元雜環基中的取代基是指被一個或多個（較佳為1-4個）R^{a6}所取代；當取

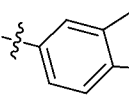
代基為多個時，所述的取代基相同或不同；所述的取代或未取代的3-10元雜環基是指雜原子選自O、N和S，雜原子數為1-5個的取代或未取代的3-10元雜環基； R^{12} 至 R^{1223} 獨立地為鹵素、氬、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基或鹵素取代的 C_{1-6} 烷基；當環Z為吡啶環， $R^{2'}$ 、 $R^{4'}$ 和 $R^{5'}$ 為氫， $R^{3'}$ 為氫或甲基， R^1 、 R^2 和 R^4 為氫， R^5 為

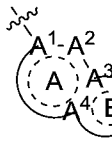
氫或 $-CH_2CH_2COOH$ 時，不為、或；

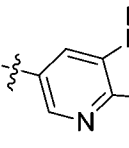
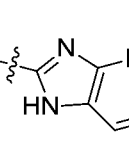
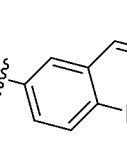
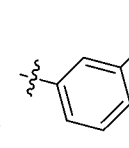
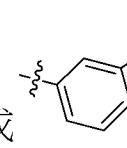
當環Z為嘧啶環， Z^4 為N，環B為含一個N的5-6元雜芳環， R^1 為氫時， R^4 不為 $-NR^{c2}R^{c3}$ ；當 Z^3 為S， Z^2 為 $CR^{2'}$ ， Z^4 為 $CR^{4'}$ ，環Q為苯環時， $R^{4'}$ 不為 $-NR^{c2}R^{c3}$ 或 $-N(R^{c23})C(O)R^{c24}$ ；當環Q為苯環時， R^2 不為 $-CH(CO_2H)OC(CH_3)_3$ ；當環Q為苯環，

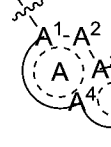
環Z為四唑環時，環B不被 $-CF_3$ 取代或者不為、、

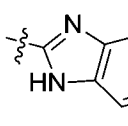
、或；當 Z^2 為S， Z^4 為N，環Q為苯環時，

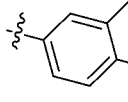
不為；當 Z^2 為O， Z^4 為N，環Q為苯環，環A為5-元雜芳環時，環A不

被 $-NR^{c2}R^{c3}$ 取代；當 Z^1 為N， Z^2 為 $CR^{2'}$ ， Z^3 為 $CR^{3'}$ ， Z^4 為 $CR^{4'}$ ，環Q為苯環時，

不為、、、或；

當 Z^1 為C， Z^2 為NR， Z^3 為 $CR^{3'}$ ， Z^4 為 $CR^{4'}$ ，環Q為苯環時，不為

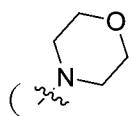
；當 Z^2 為O， Z^3 為 $CR^{3'}$ ， Z^4 為 $CR^{4'}$ ，環Q為苯環時，不為

；當 Z^2 為S， Z^3 為 $CR^{3'}$ ， Z^4 為 $CR^{4'}$ ，環Q為苯環，環B為6-元含氮雜芳

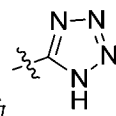
環時，環B不被- $\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{c}3}$ 取代；當 Z^2 為S， Z^3 為 $\text{CR}^{\text{c}3'}$ ， Z^4 為 $\text{CR}^{\text{c}4'}$ ， R^1 為氫， Y^2 為N時， R^4 不為- $\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{c}3}$ 或- $\text{N}(\text{R}^{\text{c}27})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}28}\text{R}^{\text{c}29}$ 。在本發明一較佳實施方式中， R^3 、 $\text{R}^{\text{a}1}$ 至 $\text{R}^{\text{a}7}$ 、 $\text{R}^{\text{b}1}$ 至 $\text{R}^{\text{b}34}$ 、 $\text{R}^{\text{c}1}$ 至 $\text{R}^{\text{c}38}$ 中，所述的取代的 C_{1-6} 烷基、所述的取代的 C_{6-10} 芳基、所述的取代的雜芳基、所述的取代的 C_{3-8} 環烷基、所述的取代的 C_{3-8} 環烯基或所述的取代的3-10元雜環基中的取代基還可為鹵素取代的芳基。

【0009】在本發明一較佳實施方式中， R^{10} 至 R^{1023} 和 R^{11} 獨立地為氧代基($\text{>}\overset{\text{O}}{\parallel}$)或- $\text{C}(\text{NH})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{c}3}$ ， $\text{R}^{\text{c}2}$ 和 $\text{R}^{\text{c}3}$ 定義同前所述。

【0010】上述各基團或字母中：所述的3-10元雜環基、所述的取代或未取代的3-10元雜環基中的3-10元雜環基和所述的被1-3個 $\text{R}^{10\text{x}1}$ 及/或 $\text{R}^{12\text{x}1}$ 所取代的3-10元雜環基中的3-10元雜環基獨立地較佳為雜原子選自N、O和S，雜原子數為1-4個的3-10元雜環基；x1為3、11或19；所述的3-10元雜環基較佳為嗎啉基



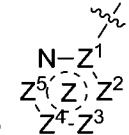
($\text{>}\text{N}$)或四氫-2H-吡喃基($\text{>}\text{O}$)；所述的芳基、所述的取代或未取代的芳基中的芳基和被1-3個 $\text{R}^{10\text{x}2}$ 及/或 $\text{R}^{12\text{x}2}$ 所取代的芳基中的芳基獨立地較佳為 C_6 - C_{10} 的芳基；x2為4、12或20；所述的 C_6 - C_{10} 的芳基較佳為苯基或萘基；所述的雜芳基、所述的取代或未取代的雜芳基中的雜芳基和被1-3個 $\text{R}^{10\text{x}3}$ 及/或 $\text{R}^{12\text{x}3}$ 所取代的雜芳基中的雜芳基獨立地較佳為雜原子選自N、O和S，雜原子數為1-4個的



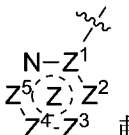
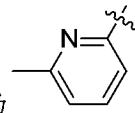
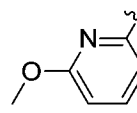
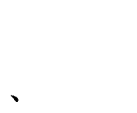
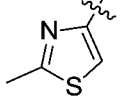
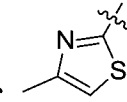
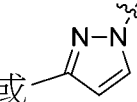
C_1 - C_{10} 雜芳基；x3為5、13或21；所述的雜芳基較佳為；所述的鹵素較佳為F、Cl、Br或I；所述的 C_{1-4} 醯基較佳為甲醯基(-CHO)、乙醯基(-COCH₃)、丙醯基(-COCH₂CH₃)或丁醯基(-COCH₂CH₂CH₃)；所述的取代或未取代的 C_{1-6} 烷基中的 C_{1-6} 烷基和所述的 C_{1-6} 烷基獨立地較佳為甲基、乙基、正丙、異丙基、正丁基、異丁基、叔丁基、正戊基、異戊基、新戊基、正己基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、2,2-二甲基丁基或2,3-二甲基丁基；所述的 C_{3-8} 環烷基、所述的取代或未取代的 C_{3-8} 環烷基中的 C_{3-8} 環烷基和被1-3個 $\text{R}^{10\text{x}4}$ 及/或 $\text{R}^{12\text{x}4}$ 所取代的 C_{3-8} 環烷基

中的C₃₋₈環烷基獨立地較佳為環丙基、環丁基、環戊基或環己基；x4為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烯基獨立地較佳為C_{2-C4}烯基；所述的C_{2-C4}烯基較佳為乙烯基、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炔基獨立地較佳為C_{2-C4}炔基；所述的C_{2-C4}炔基較佳為乙炔基、丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基或3-甲基丙炔基；所述的C₃₋₈環烯基和所述的取代或未取代的C₃₋₈環烯基中的C₃₋₈環烯基獨立地較佳為環丙烯基、環丁烯基、環戊烯基、環己烯基、環庚烯基、1,3-環己二烯基或1,4-環己二烯基；x5為2、10或18。

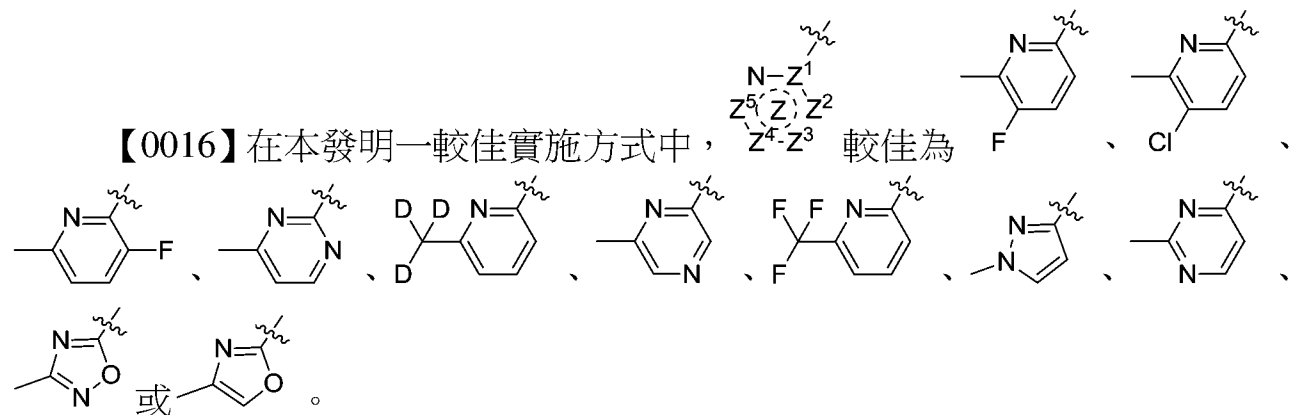
【0011】環Z中，所述的包含至少一個N的5-6元雜芳環較佳為雜原子為N、N和O、N和S、或N、O和S，雜原子數為1-3個的5-6元雜芳環。

【0012】在本發明一較佳實施方案中，中，Z¹為N或C；Z²為S、O、N或CR^{2'}；R^{2'}為H或鹵素；Z³為S、N或CR^{3'}，R^{3'}為H；Z⁴為S、N、NR^{a3}或CR^{4'}，R^{a3}為氫、或C₁₋₆烷基，R^{4'}為氫或C₁₋₆烷基或鹵素；Z⁵為CR^{5'}或單鍵，R^{5'}為氫、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團中的一個或多個所取代：氫或鹵素；R¹¹為-OR^{c1}，R^{c1}為C₁₋₆烷基。R^{5'}中，所述的取代的C₁₋₆烷基較佳為或.

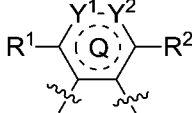
【0013】在本發明一較佳實施方式中，環Z中，所述的包含至少一個N的5-6元雜芳環較佳為吡啶環、吡唑環或噻唑環。

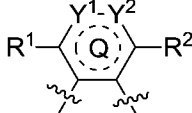
【0014】在本發明一較佳實施方式中，較佳為, , , , , 或.

【0015】在本發明一較佳實施方式中，所述的包含至少一個N的5-6元雜芳環較佳為吡啶環、吡嗪環、噁唑環或1,2,4-噁二唑環。

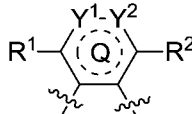
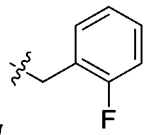
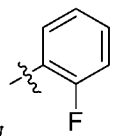


【0017】環Q中，所述的5-6元雜芳環較佳為雜原子選自N、O和S，雜原子數為1-3個的5-6元雜芳環。

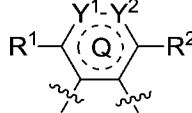
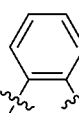
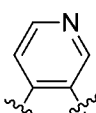
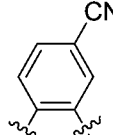
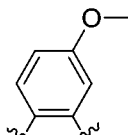
【0018】在本發明一較佳實施方式中， 中，Y²還可為NR^{5y1}；R^{5y1}的定義與R⁵相同。當Y¹為CR⁴，Y²為NR^{5y1}時，R⁴和R^{5y1}與它們所連接的原子一起還可形成取代或未取代的5-6元雜芳環，所述的5-6元雜芳環中的取代基是指被下列基團中的一個或多個所取代（較佳為1-4個）：R^{a5}、R¹⁰⁸或R¹²⁸；當取代基為多個時，所述的取代基相同或不同；所述的取代或未取代的5-6元雜芳環是指雜原子選自O、S和N，雜原子數為1-3個的取代或未取代的5-6元雜芳環。當Y¹為CR⁴，Y²為NR^{5y1}時，R⁴和R^{5y1}與它們所連接的原子一起形成咪唑環。

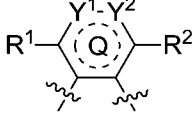
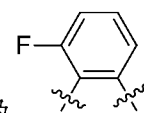
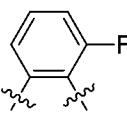
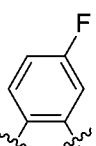
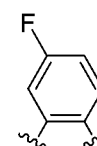
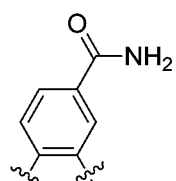
【0019】在本發明一較佳實施方式中， 中，Y¹為S或CR⁴；R⁴為氫或鹵素；Y²為N、CR⁵或單鍵，R⁵為氫、鹵素、氰基或-R¹⁰⁰；-R¹⁰⁰為-OR^{c1}、-C(O)OR^{c5}、-C(O)NR^{c6}R^{c7}或-C(O)R^{c10}，R^{c1}為取代或未取代的C₁₋₆烷基、或取代或未取代的C₆₋₁₀芳基；R^{c5}為C₁₋₆烷基；R^{c6}和R^{c7}為氫；R^{c10}為C₁₋₆烷基；所述的取代的C₁₋₆烷基中的取代基是指被下列基團中的一個或多個所取代：芳基或鹵素取代

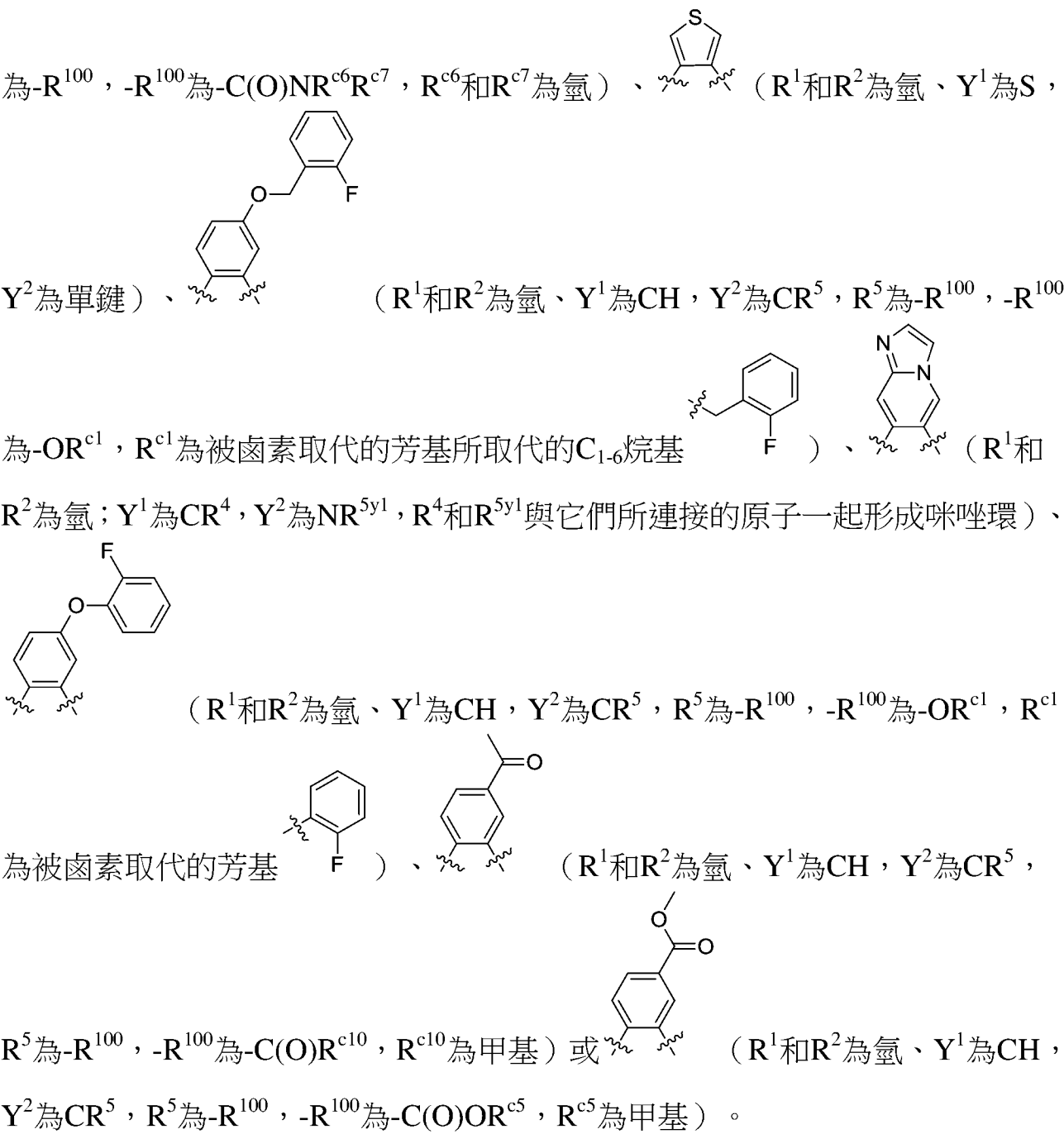
的芳基；所述的取代的C₆₋₁₀芳基中的取代基是指被一個或多個鹵素所取代；R¹為氫或鹵素；R²為氫。

【0020】在本發明一較佳實施方式中， 中，當R⁵為-R¹⁰⁰；-R¹⁰⁰為-OR^{cl}時，R^{cl}中，所述的取代的C₁₋₆烷基較佳為；所述的取代的C₆₋₁₀芳基較佳為.

【0021】環Q中，所述的5-6元雜芳環較佳為吡啶環。

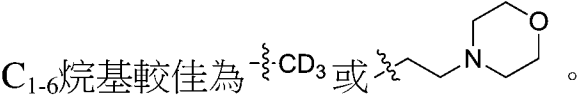
【0022】在本發明一較佳實施方式中， 較佳為 (R¹和R²為氫、Y¹和Y²為CH)、 (R¹和R²為氫、Y¹為CH，Y²為N)、 (R¹和R²為氫、Y¹為CH，Y²為CR⁵，R⁵為氰基)或 (R¹和R²為氫、Y¹為CH，Y²為CR⁵，R⁵為-R¹⁰⁰，-R¹⁰⁰為-OR^{cl}，R^{cl}為甲基)。

【0023】在本發明一較佳實施方案中， 進一步較佳為 (R¹為F，R²為氫；Y¹和Y²為CH)、 (R¹為氫，R²為F；Y¹和Y²為CH)、 (R¹和R²為氫、Y¹為CH，Y²為CR⁵，R⁵為F)、 (R¹和R²為氫、Y²為CH，Y¹為CR⁴，R⁴為F)、 (R¹和R²為氫、Y¹為CH，Y²為CR⁵，R⁵為F)。

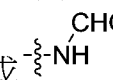


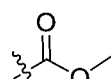
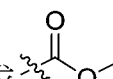
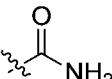
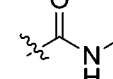
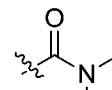
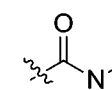
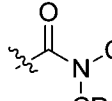
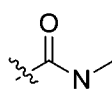
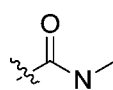
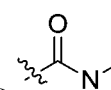
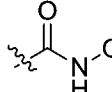
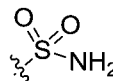
【0024】在本發明一較佳實施方式中，環A或環B中，所述的取代的苯環或所述的取代的5-6元雜芳環中的取代基是指被下列基團中的一個或多個所取代：氫基、 C_{1-6} 烷基、雜芳基或 R^{1016} ； R^{1016} 為- $NR^{c2}R^{c3}$ 、- $C(O)OR^{c5}$ 、- $C(O)NR^{c6}R^{c7}$ 、- $C(O)N(R^{c8})OR^{c9}$ 或-S(O) $NR^{c13}R^{c14}$ ，其中， R^{c2} 、 R^{c3} 、 R^{c5} 、 R^{c6} 、 R^{c7} 、 R^{c8} 、 R^{c9} 、 R^{c13} 和 R^{c14} 獨立地為氫、 C_{1-4} 鹵基、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基或3-10元雜環基；所述的取代的 C_{1-6} 烷基中的取代基是指被下列基團中一個或多個：氫或

3-10元雜環基，當取代基為多個時，所述的取代基相同或不同。所述的取代的



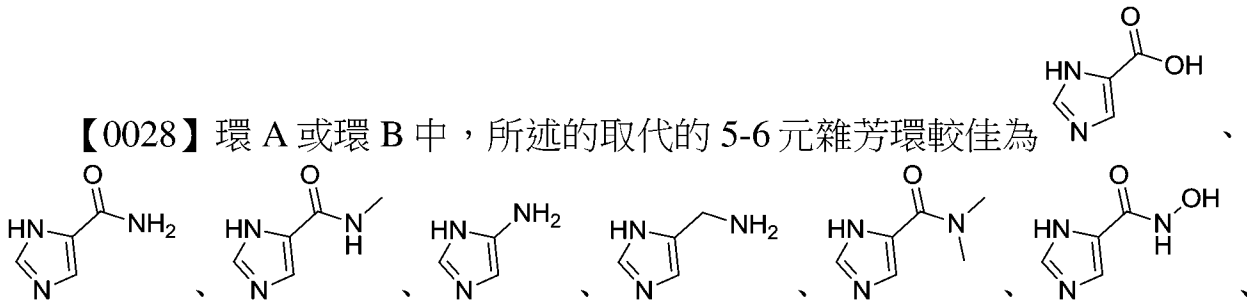
【0025】在本發明一較佳實施方式中，環A或環B中，所述的取代的苯環或所述的取代的5-6元雜芳環中的取代基是指被下列基團中的一個或多個所取代：

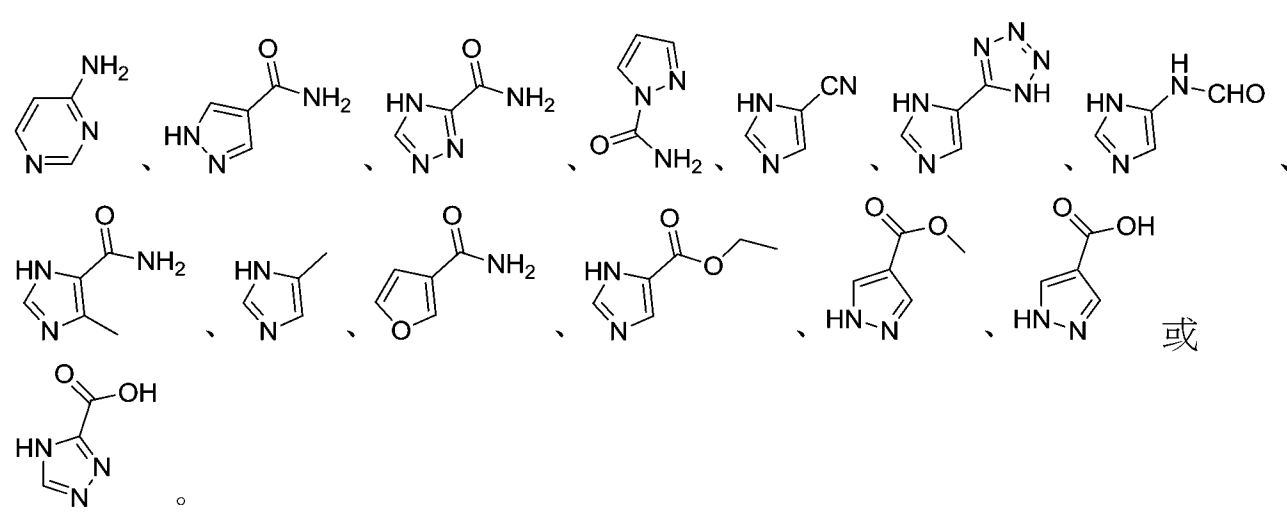
-NR^{c2}R^{c3}、-C(O)OR^{c5}、-C(O)NR^{c6}R^{c7}、-C(O)N(R^{c8})OR^{c9}或-S(O)NR^{c13}R^{c14}，其中，R^{c2}和R^{c3}獨立地為氫或C₁₋₄鹼基；R^{c5}為氫或C₁₋₆烷基；R^{c6}和R^{c7}獨立地為氫、C₁₋₄鹼基、取代或未取代的C₁₋₆烷基、C₃₋₈環烷基或3-10元雜環基，R^{c8}和R^{c9}為氫；R^{c13}和R^{c14}為氫。所述的-NR^{c2}R^{c3}較佳為 -NH₂ 或 。

所述的-C(O)OR^{c5}較佳為 -COOH、或。所述的-C(O)NR^{c6}R^{c7}較佳為 -NH₂、、、、、、或。所述的-C(O)N(R^{c8})OR^{c9}較佳為 。所述的-S(O)NR^{c13}R^{c14}較佳為 。

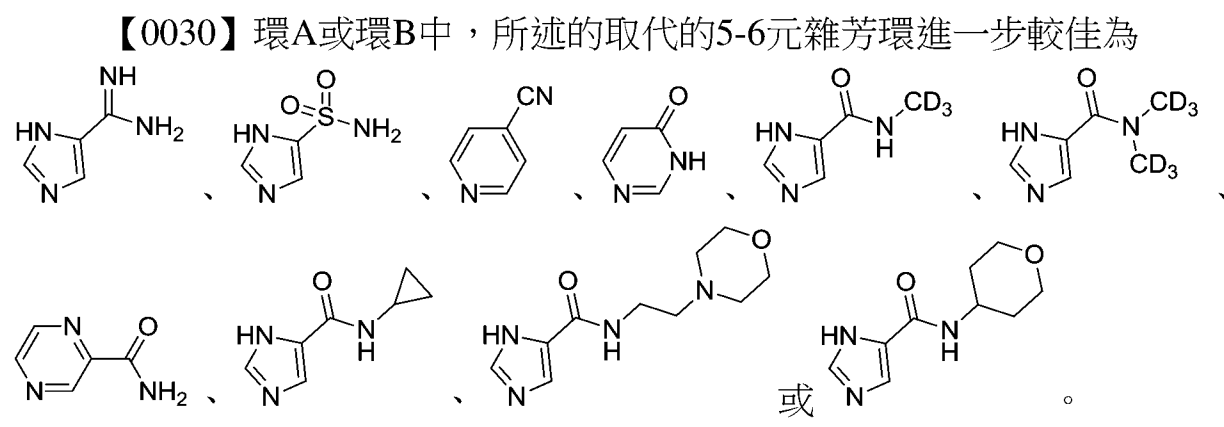
【0026】環A或環B中，所述的取代或未取代的5-6元雜芳環較佳為雜原子選自N、O和S，雜原子數為1-4個的取代或未取代的5-6元雜芳環。

【0027】在本發明一較佳實施方式中，環A或環B中，所述的取代或未取代的5-6元雜芳環較佳為取代或未取代的吡啶環、取代或未取代的嘧啶環、取代或未取代的咪唑環、取代或未取代的吡唑環、取代或未取代的三氮唑環或取代或未取代的呋喃環。



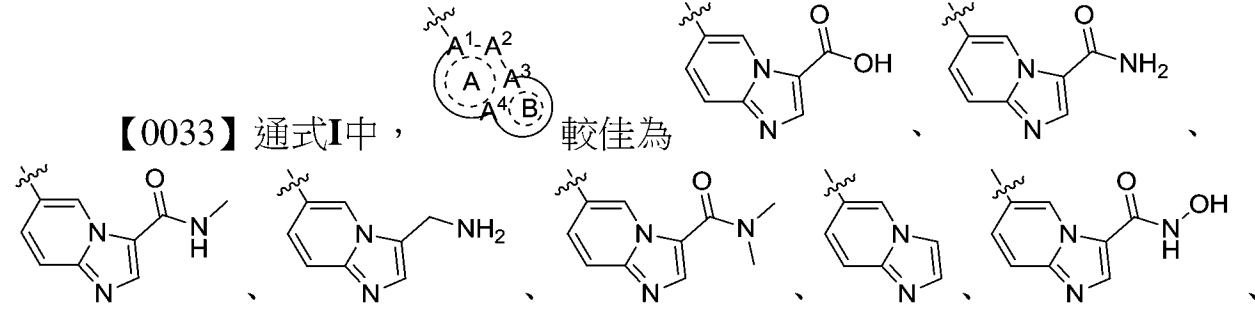


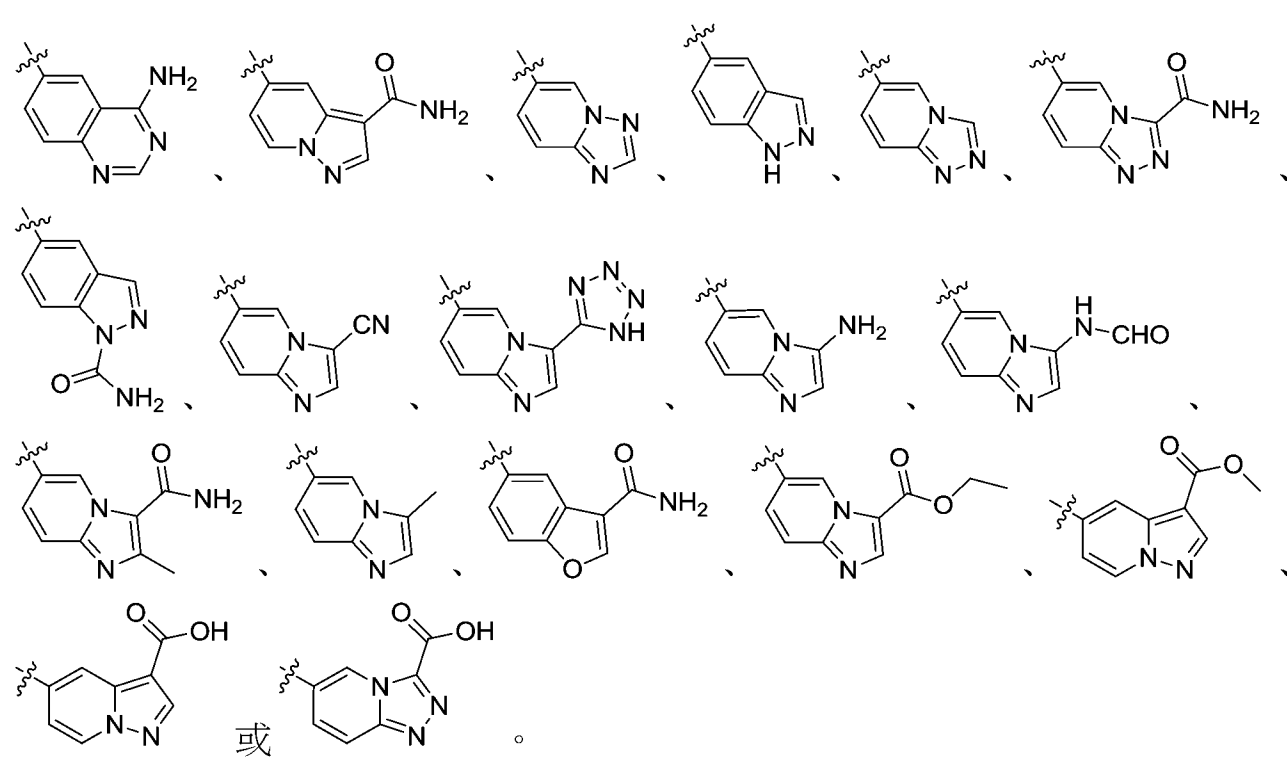
【0029】環A或環B中，所述的取代或未取代的5-6元雜芳環進一步較佳為取代或未取代的吡嗪環或取代或未取代的噻嗪環。

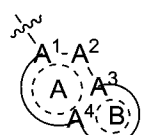


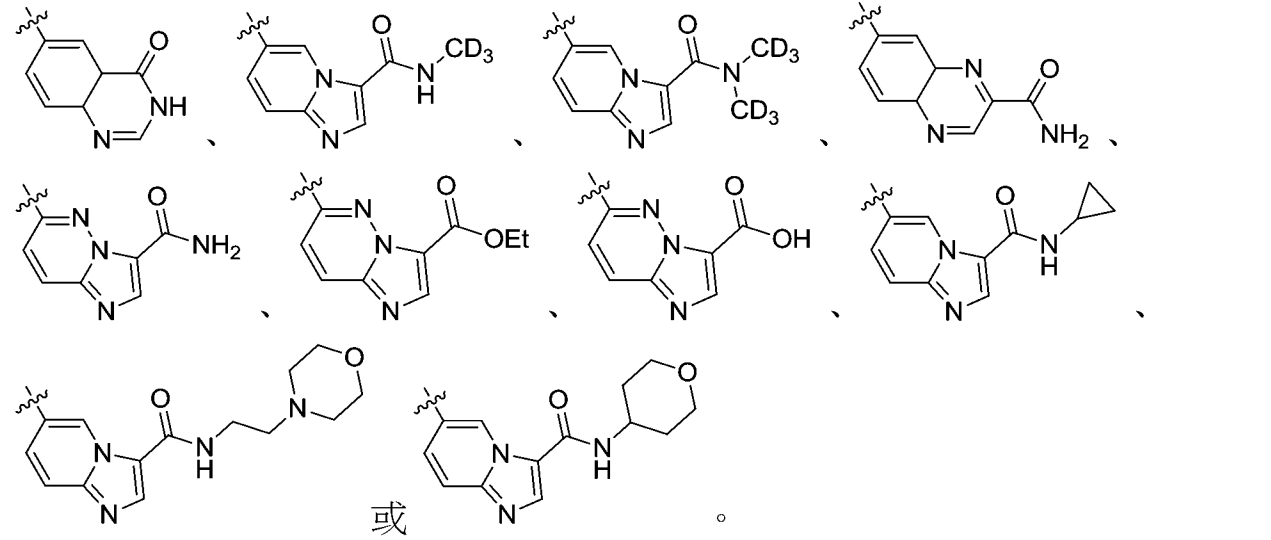
【0031】在本發明一較佳實施方式中，環A中，A¹為C；A²為C；A³和A⁴獨立地為N或C，且A³和A⁴不同時為N。

【0032】在本發明一較佳實施方式中，環A較佳為吡啶環、噻嗪環或苯環；環B較佳為取代或未取代的咪唑環、取代或未取代的嘧啶環、取代或未取代的吡啶環、取代或未取代的噻嗪環、取代或未取代的吡嗪環、取代或未取代的吡唑環、取代或未取代的三氮唑環、或、取代或未取代的呋喃環。



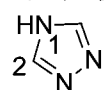


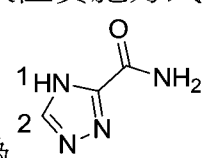
【0034】通式I中，進一步較佳為

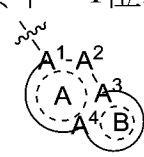


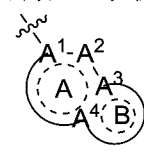
【0035】在本發明一較佳實施方式中，環B中，當所述的取代的5-6元雜芳環中的取代基為被取代的C₁₋₆烷基所取代時，所述的取代的C₁₋₆烷基中的取代基不為-NH₂。

【0036】在本發明一較佳實施方式中，當環B為5-6元雜芳環時，所述的5-6元雜芳環不為吡唑環。

【0037】在本發明一較佳實施方式中，當環B為5-6元雜芳環時，所述的5-6元雜芳環不為三氮唑環（），其中，1位N和2位C與環A相連。

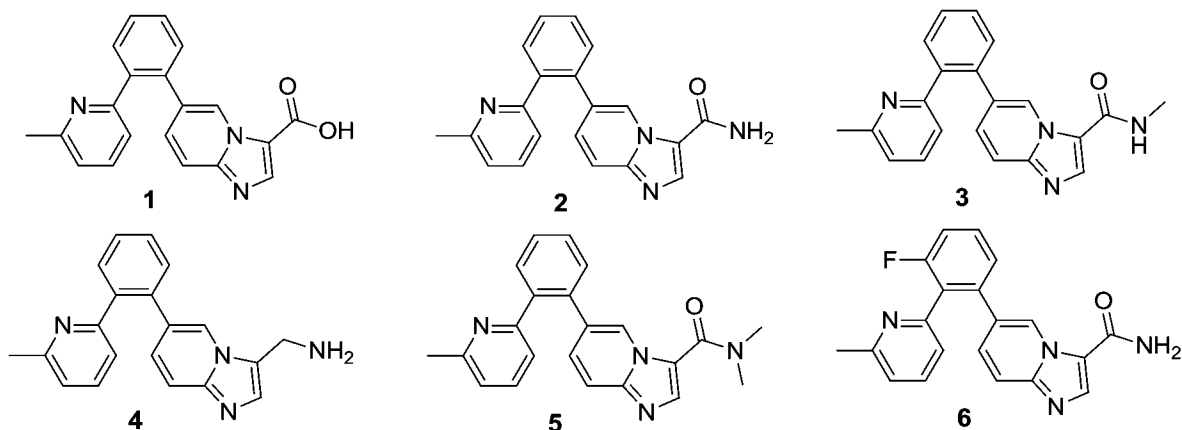
【0038】在本發明一較佳實施方式中，當環B為取代的5-6元雜芳環時，所述的取代的5-6元雜芳環不為，其中，1位N和2位C與環A相連。

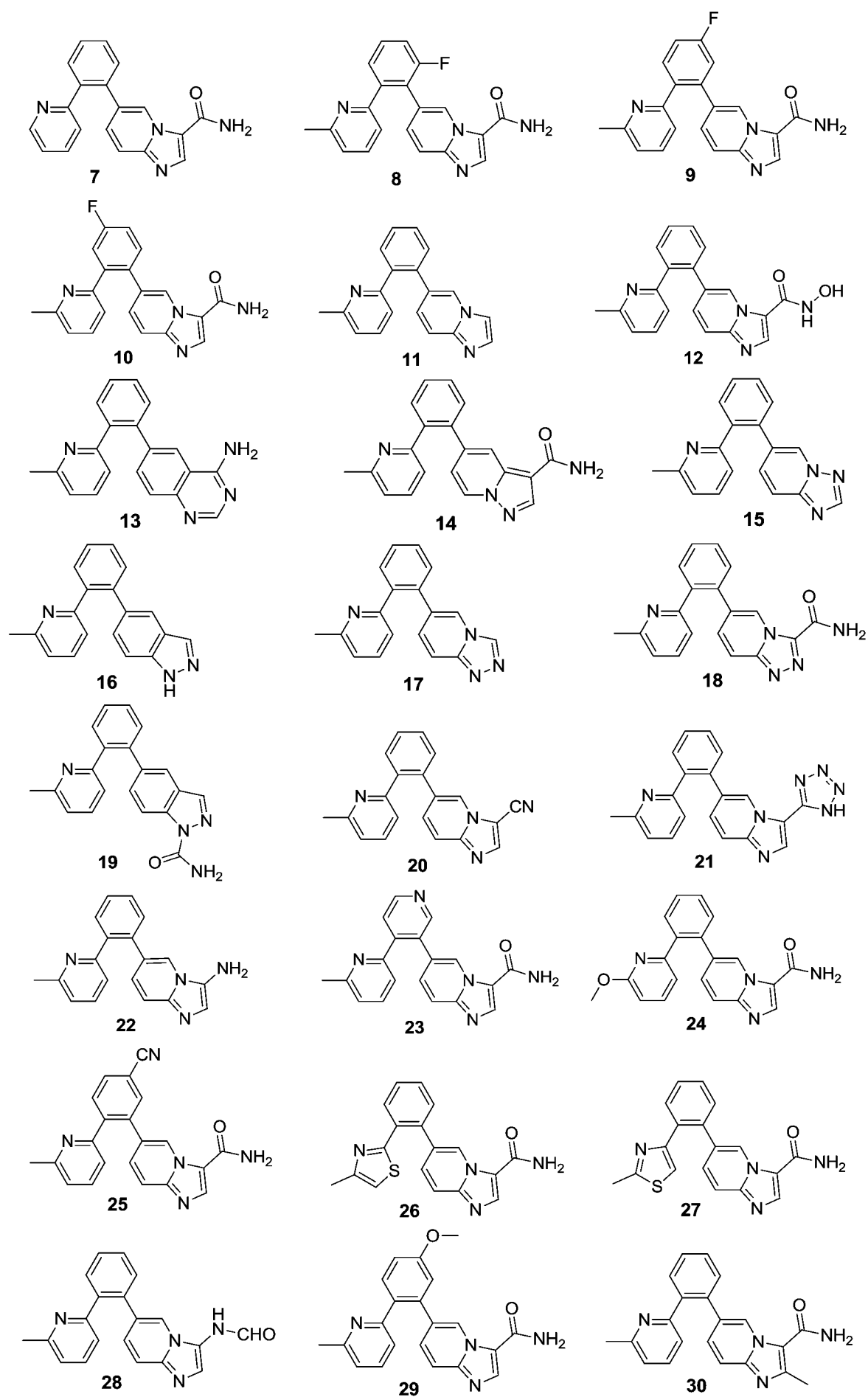
【0039】在本發明一較佳實施方式中，中，B環中，與A³相連接的為碳原子。

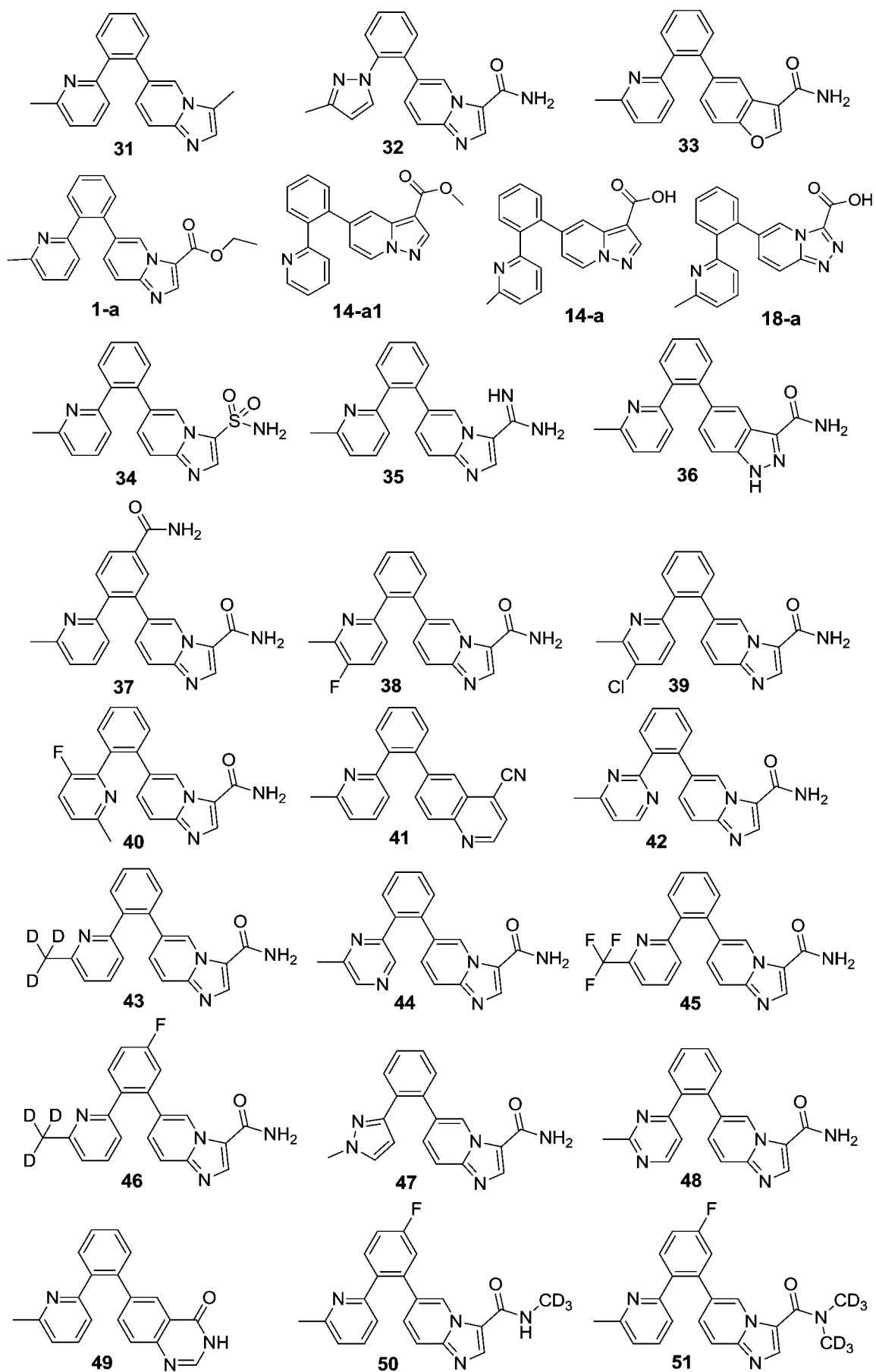
【0040】在本發明另一較佳實施方式中，環B較佳為取代的5-6元雜芳環，所述的取代的5-6元雜芳環中的取代基較佳為在碳原子上（進一步較佳為在中與A³相連接的碳原子上）；所述的取代基的個數較佳為1個。

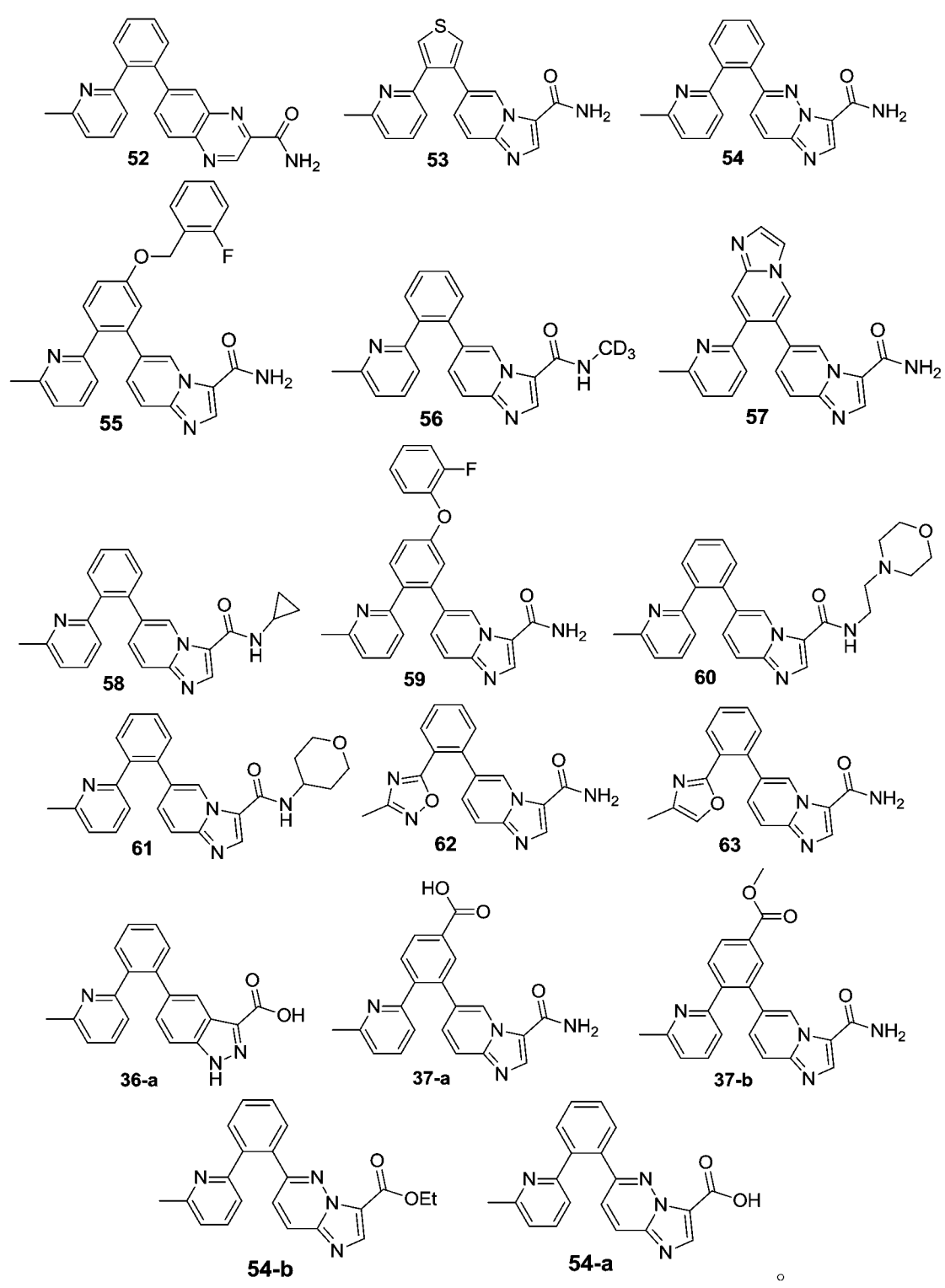
【0041】在本發明一較佳實施方式中，Z¹較佳為C；Z²較佳為S或CR^{2'}；Z³較佳為CR^{3'}；Z⁴較佳為CR^{4'}；Z⁵較佳為CR^{5'}或單鍵；R^{2'}、R^{3'}、R^{4'}和R^{5'}獨立地較佳為氫、取代或未取代的C₁₋₆烷基或-R¹⁰；A¹較佳為C；A³和A⁴獨立地較佳為N或C，A²較佳為CR^{a4}、CR¹⁰或CR¹³；Y¹較佳為CR⁴；Y²較佳為N或CR⁵。

【0042】本發明中，所述的通式I所示的含氮芳香雜環化合物，其較佳為下列任一化合物：

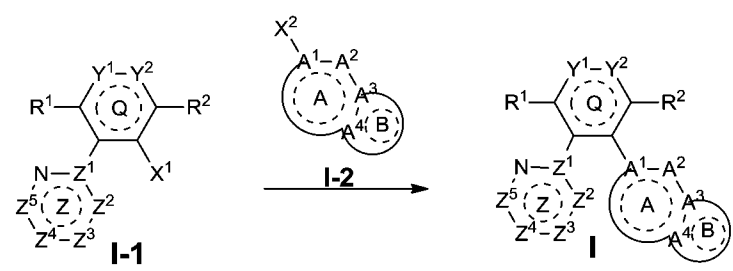




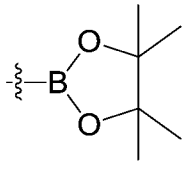




【0043】本發明還提供了一種通式I所示的含氮芳香雜環化合物的製備方法，其包括下列步驟：將通式I-1與通式I-2進行如下所示的偶聯反應即可，



其中， X^1 為Cl、Br、I或者 $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ ， X^2 為 $-\text{BF}_3\text{K}$ 或者 $-\text{B}(\text{OR}^{35})_2$ ，或者， X^2 為Cl、Br、I或者 $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ ， X^1 為 $-\text{BF}_3\text{K}$ 或者 $-\text{B}(\text{OR}^{35})_2$ ；其中， R^{35} 為氫、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、或者兩個基團 OR^{35} 與其連接的硼原子一起形成如下所示的頻那醇硼酸酯基團；



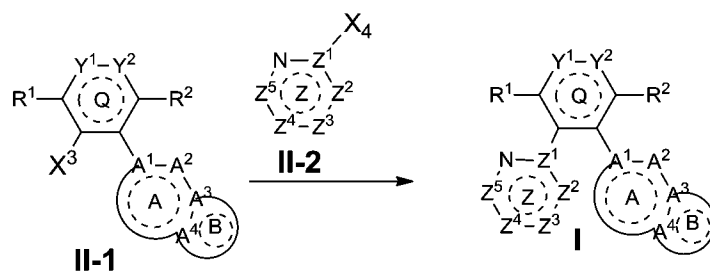
其中， R^1 、 R^2 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、 Z^5 、 Y^1 、 Y^2 、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、環Z、環Q、環A和環B的定義均同前所述。

【0044】所述的通式I所示的含氮芳香雜環化合物的製備方法中，所述的偶聯反應的條件可為有機合成領域此類反應常規的條件。本發明較佳為包含下列步驟：溶劑中，在鈀的催化下，堿的作用下，將通式I-1與通式I-2進行所述的偶聯反應即可。其中，所述的溶劑較佳為水及/或有機溶劑。所述的有機溶劑可為有機合成領域此類反應常規的溶劑，只要不影響反應的進行即可，所述的有機溶劑較佳為芳烴類溶劑、醇類溶劑、腈類溶劑和醚類溶劑中的一種或多種。所述的芳烴類溶劑較佳為甲苯。所述的醇類溶劑較佳為 C_{1-4} 的醇類溶劑，例如乙醇。所述的腈類溶劑較佳為乙腈。所述的醚類溶劑較佳為1,4-二氧六環。所述的溶劑的用量可不作具體限定，只要不影響反應進行即可。所述的鈀催化劑可為有機合成領域此類反應常規的鈀催化劑，較佳為四三苯基膦鈀及/或 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 。所述的鈀催化劑的用量一般為催化量，較佳為通式I-1摩爾量的0.1-1。所述的堿可為有機合成領域此類反應常規的堿，較佳為碳酸鈉、乙酸鉀和磷酸鉀中的一種或多種。所述的堿的用量可不作具體限定，只要不影響反應進行即可，所述的堿與通式I-1的摩爾比較佳為1:1-1:5，進一步較佳為1:2-1:3。

所述的通式**I-1**和通式**I-2**的用量關係可不作具體限定，只要不影響反應的進行即可，通式**I-1**和通式**I-2**的摩爾比較佳為1:0.5-1:2（例如1:1.2）。所述的偶聯反應的溫度可為有機合成領域此類反應常規的溫度，較佳為50-100℃，進一步較佳為80-95℃。所述的偶聯反應的進程可採用本領域常規的檢測方法（例如TLC、GC、HPLC或HNMR等）進行監測，一般以通式**I-1**消失時作為反應的終點，所述的偶聯反應的時間較佳為8-15小時。

【0045】在本發明一較佳實施方式中，所述的偶聯反應較佳為在氮氣保護下進行。

【0046】本發明還提供了一種通式**I**所示的含氮芳香雜環化合物的製備方法，其包括下列步驟：將通式**II-1**與通式**II-2**進行如下所示的偶聯反應即可，



其中， X^3 為Cl、Br、I或者 $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ ； X^4 為 SnBu_3 ；或者 X^4 為Cl、Br、I或者 $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ ； X^3 為 SnBu_3 ； 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 、環Z、環Q、環A和環B的定義均同前所述。

【0047】通式**II-2**中，環Z較佳為吡啶環。

【0048】所述的通式**I**所示的含氮芳香雜環化合物的製備方法中，所述的偶聯反應的條件可為有機合成領域此類反應常規的條件。本發明較佳為包含下列步驟：溶劑中，在鈀的催化下，將通式**II-1**與通式**II-2**進行所述的偶聯反應即可。其中，所述的溶劑較佳為無水有機溶劑。所述的有機溶劑可為有機合成領域此類反應常規的溶劑，只要不影響反應的進行即可，所述的有機溶劑較佳為芳烴類溶劑。所述的芳烴類溶劑較佳為甲苯。所述的溶劑的用量可不作具體限定，

只要不影響反應進行即可。所述的鈀催化劑可為有機合成領域此類反應常規的鈀催化劑，較佳為四三苯基膦鈀及/或Pd(dppf)Cl₂。所述的鈀催化劑的用量一般為催化量，較佳為通式**I-1**摩爾量的0.1-1。所述的通式**II-1**和通式**II-2**的用量關係可不作具體限定，只要不影響反應的進行即可，通式**I-1**和通式**I-2**的摩爾比較佳為1:0.5-1:2（例如1:1）。所述的偶聯反應的溫度可為有機合成領域此類反應常規的溫度，較佳為50-100℃，進一步較佳為80-95℃（例如90℃）。所述的偶聯反應的進程可採用本領域常規的檢測方法（例如TLC、GC、HPLC或HNMR等）進行監測，一般以通式**II-1**消失時作為反應的終點，所述的偶聯反應的時間較佳為8-15小時。

【0049】在本發明一較佳實施方式中，所述的偶聯反應較佳為在氮氣保護下進行。

【0050】本發明中所述各條反應路線中涉及的化學反應所採用的條件和步驟均可參照本領域常規的此類反應的條件和步驟進行，具體可參照文獻：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)及其後續的版本。此外，上述方法所得的化合物還可以參照上述文獻的相關方法，進一步通過對外周位置進行修飾而獲得本發明的其它目標化合物。

【0051】按照上述方法製備得到的至少一種含氮芳香雜環化合物或其藥學上可接受的鹽可以通過柱層析、高效液相色譜、結晶或其它適當的條件進行純化。所述柱層析、高效液相色譜和結晶等純化方法的條件和步驟均可按照本領域常規的條件和步驟選擇。

【0052】本文所述的化合物，包括但不限於，它們的光學異構體、外消旋體，及其他混合物。在這些情況下，單一對映體或非對映體，例如具有光學活性的結構，可通過不對稱合成或由外消旋混合物或非對映體混合物拆分得到。對於消旋混合物或非對映體混合物的拆分，可以用傳統的方法分離，例如使用拆分試劑結晶；也可以用色譜法分離。例如手性高效液相色譜（HPLC）柱。另外，這類化合物包含Z-和E-型（或順-和反-式）的含C=C雙鍵化合物。本文所述化合物存在各種互變異構體，術語“化合物”包括該化合物的所有互變異構形式。這裡化合物也包括其不同的晶體形式，包含多晶和包合物。同樣，術語“鹽”也包括了該化合物的所有異構體。消旋體、其他混合物、Z-和E-型、互變異構體和晶體形式。

【0053】本發明還提供了所述的通式I所示的含氮芳香雜環化合物或其藥學上可接受的鹽在製備ALK5抑制劑或者製備用於治療及/或預防ALK5介導的疾病的藥物中的應用。

【0054】所述的“ALK5介導的疾病”包括但不限於：癌症、器官纖維化、病毒感染、慢性腎炎、急性腎炎、糖尿病腎病、骨質疏鬆症、關節炎、傷口癒合、潰瘍、角膜創傷、心臟瓣膜狹窄、充血性心臟壞死、神經功能損傷、阿爾茲海默綜合征、腹膜或皮下粘連、動脈硬化症和腫瘤轉移生長中的一種或多種，較佳為癌症及/或器官纖維化。所述的癌症包括但不限於結腸癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、肺癌、腦癌、卵巢癌、子宮頸癌、睪丸癌、腎癌、頭或頸癌、骨癌、皮膚癌、直腸癌、肝癌、結腸癌、食道癌、胃癌、胰腺癌、甲狀腺癌、膀胱癌、淋巴瘤、白血病和黑色素瘤。所述的器官纖維化包括但不限於腎纖維化、肝纖維化和肺纖維化。

【0055】本發明還提供了一種藥物組合物，其包含預防及/或治療有效劑量的所述的通式I所示的含氮芳香雜環化合物和其藥學上可接受的鹽中的一種或多種，以及藥學上可接受的載體。

【0056】本發明中，所述的“預防及/或治療有效劑量”表示（i）預防及/或治療本申請所述的具體疾病或病症的本發明化合物的量，（ii）削弱、改善或消除本申請所述的具體疾病或病症的一種或多種症狀的本發明化合物的量，或（iii）預防或延遲本申請所述的具體疾病或病症的一種或多種症狀的發作的本發明化合物的量。治療人類患者的劑量可為0.0001mg/kg-50mg/kg，最通常為0.001mg/kg-10mg/kg體重，例如0.01 mg/kg-1mg/kg範圍內。這樣的劑量可給予例如每日1-5次。

【0057】根據治療目的，可將藥物組合物製成各種類型的給藥單位劑型，如片劑、丸劑、粉劑、液體、懸浮液、乳液、顆粒劑、膠囊、栓劑和針劑（溶液及懸浮液）等，較佳為片劑、丸劑、顆粒劑和膠囊等。

【0058】為了使片劑形式的藥物組合物成形，可使用本領域任何已知並廣泛使用的賦形劑。例如，載體，如乳糖、白糖、氯化鈉、葡萄糖、尿素、澱粉、碳酸鈣、高嶺土、結晶纖維素和矽酸等；粘合劑，如水、乙醇、丙醇、普通糖漿、葡萄糖溶液、澱粉溶液、明膠溶液，羧甲基纖維素、紫膠、甲基纖維素和磷酸鉀、聚乙烯吡咯烷酮等；崩解劑，如幹澱粉、藻酸鈉、瓊脂粉和海帶粉，碳酸氫鈉、碳酸鈣、聚乙烯脫水山梨醇的脂肪酸酯、十二烷基硫酸鈉、硬脂酸單甘酯、澱粉和乳糖等；崩解抑制劑，如白糖、甘油三硬脂酸酯、椰子油和氫化油；吸附促進劑，如季胺堿和十二烷基硫酸鈉等；潤濕劑，如甘油、澱粉等；吸附劑，如澱粉、乳糖、高嶺土、膨潤土和膠體矽酸等；以及潤滑劑，如純淨的滑石，硬脂酸鹽、硼酸粉和聚乙二醇等。還可以根據需要選用通常的塗漬材

料製成糖衣片劑、塗明膠膜片劑、腸衣片劑、塗膜片劑、雙層膜片劑及多層片劑。

【0059】為了使丸劑形式的藥物組合物成形，可使用本領域任何已知的並廣泛使用的賦形劑，例如，載體，如乳糖，澱粉，椰子油，硬化植物油，高嶺土和滑石粉等；粘合劑，如阿拉伯樹膠粉，黃蓍膠粉，明膠和乙醇等；崩解劑，如瓊脂和海帶粉等。

【0060】為了使栓劑形式的藥物組合物成形，可使用本領域任何已知並廣泛使用的賦性劑，例如，聚乙二醇，椰子油，高級醇，高級醇的酯，明膠和半合成的甘油酯等。

【0061】為了製備針劑形式的藥物組合物，可將溶液或懸浮液消毒後（最好加入適量的氯化鈉，葡萄糖或甘油等），製成與血液等滲壓的針劑。在製備針劑時，也可使用本領域內任何常用的載體。例如，水，乙醇，丙二醇，乙氧基化的異硬脂醇，聚氧基化的異硬脂醇和聚乙烯脫水山梨醇的脂肪酸酯等。此外，還可加入通常的溶解劑、緩衝劑和止痛劑等。

【0062】本發明中，所述藥物組合物的給藥方法沒有特殊限制。可根據病人年齡、性別和其它條件及症狀，選擇各種劑型的製劑給藥。例如，片劑、丸劑、溶液、懸浮液、乳液、顆粒劑或膠囊口服給藥；針劑可以單獨給藥，或者和注射用輸送液（如葡萄糖溶液及氨基酸溶液）混合進行靜脈注射；栓劑為給藥到直腸。

【0063】除非另有說明，在本發明說明書和權利要求書中出現的以下術語具有下述含義：

【0064】本發明所使用的術語前面及/或後面可以加單破折號，“-”，或雙破折號，“=”，表明被命名取代基及其母體部分之間鍵的鍵序；單破折號表示單鍵，雙破折號表示雙鍵或螺環取代基情況下的一對單鍵。在沒有單破折號

或雙破折號時，可以認為在取代基及其母體部分之間形成單鍵；此外，取代基是被“從左到右”閱讀，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；同樣，芳基烷基，芳基烷基-，和-烷基芳基表示相同的功能。

【0065】本發明所用的術語“烷基”指包括1~20個碳原子的支鏈和直鏈的飽和脂族烴基，較佳為1~12個碳原子，更佳為1~6個碳原子，比如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、叔丁基、異丁基、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，及它們的各種異構體等等。本發明中所述的確定了碳數範圍的“ C_{x1-y1} ”烷基（ $x1$ 和 $y1$ 為整數），如“ C_{1-6} 烷基”，除碳數範圍與本段中“烷基”的碳數定義範圍不同外，其餘定義均相同。當“烷基”基團作為兩個其它類之間的連接基團時，它也可以是直鏈或支鏈，例子包括但不限於 $-CH_2-$ ， $-CH_2CH_2-$ ， $-CH_2CH_2CHC(CH_3)-$ ， $-CH_2CH_2(CH_2CH_3)CH_2-$ 。

【0066】本發明所用的術語“環烷基”指單環或雙環環烷基環系統。單環系統是含3至8個碳原子的環烴基基團，這些基團可以飽和或不飽和，但不是芳族。在某些實例中，環烷基基團完全飽和。單環環烷基的實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環庚基、環辛基。雙環環烷基環系統是橋接的單環環或稠合的雙環環。橋接的單環環中含有單環環烷基環，其中單環環的兩個非相鄰碳原子被一至三個額外碳原子之間的亞烷基橋連接（即， $-(CH_2)_w-$ 形式的橋接基團，其中 w 是1、2或3）。雙環體系的代表性例子包括但不限於雙環[3.1.1]庚烷、雙環[2.2.1]庚烷、雙環[2.2.2]辛烷、雙環[3.2.2]壬烷、雙環[3.3.1]壬烷和雙環[4.2.1]壬烷。稠合雙環環烷基環系統包含稠合到苯基、單環環烷基、單環環烯基、單環雜環基或單環雜芳基的單環環烷基環。橋連或稠合的雙環環烷基，通過單環環烷基環內含有的任何碳原子連接到母體分子部分。環

烷基基團被作為獨立氧代基或硫基的一個或兩個基團選擇性取代。在某些實施例中，稠合雙環環烷基是稠合到苯基環、5元或6元單環環烷基、5元或6元單環環烯基、5元或6元單環雜環基或5元或6元單環雜芳基的5元或6元單環環烷基，其中稠合雙環環烷基可以任選地被作為獨立氧代基或硫基的一個或兩個基團取代。

【0067】本發明中所用的術語“環烯基”指單環或雙環環烯基環系統。單環系統是含3至8個碳原子的環烴基基團，這些基團不飽和（即，含有至少一個環形碳-碳雙鍵）但不是芳族。單環系統的例子包括環戊烯和環己烯。雙環環烯基環是橋連的單環環或稠合的雙環環。橋接的單環環中含有單環環烯基環，其中單環環的兩個非相鄰碳原子被一至三個額外碳原子之間的亞烷基橋連接（即， $-(CH_2)_w$ -形式的橋接基團，其中w是1、2或3）。雙環的環烯基的代表性實例包括但不限於降冰片烯基和雙環[2.2.2]辛烯基。稠合雙環環烯基環系統包含稠合到苯基、單環環烷基、單環環烯基、單環雜環基或單環雜芳基的單環環烯基環。橋連或稠合的雙環環烯基，通過單環環烯基環內含有的任何碳原子連接到母體分子部分。環烯基基團可以任選地被作為獨立氧代基或硫基的一個或兩個基團取代。

【0068】本發明中，所用的術語“烷氧基”指通過氧橋連接的具有所述碳原子數目的環狀或者非環狀烷基。由此，“烷氧基”包含以上烷基和環烷基的定義。

【0069】本發明中，所用的術語“烯基”指含有指定數目碳原子和至少一個碳碳雙鍵的直鏈、支鏈或者環狀非芳香烴基。較佳為存在一個碳碳雙鍵，並且可以存在高達四個非芳香碳碳雙鍵。由此，“ C_{2-8} 烯基”是指具有2-8個碳原子的烯基。“ C_{2-6} 烯基”是指具有2-6個碳原子的烯基，包括乙烯基、丙烯基、丁烯基、2-甲基丁烯基和環己烯基。烯基的直鏈、支鏈或者環部分可以含有雙鍵，並且如果表明為取代烯基，那麼可以被取代。

第 27 頁，共 84 頁(發明說明書)

【0070】本發明中，所用的術語“炔基”指含有指定數目碳原子和至少一個碳碳三鍵的直鏈、支鏈或者環狀烴基。其中可以存在高達三個碳碳三鍵。由此，“C₂₋₈炔基”是指具有2-8個碳原子的炔基。“C₂₋₆炔基”是指具有2-6個碳原子的炔基，包括但不限於乙炔基、丙炔基、丁炔基和3-甲基丁炔基。

【0071】本發明中，所用的術語“芳基”是指苯基（即，單環芳基）或者是芳族雙環體系中含有至少一個苯環或只含有碳原子的雙環體系。雙環芳基可以是萸基、萘基、或稠合到單環環烷基、單環環烯基或單環雜環的苯基。雙環芳基通過雙環體系的苯基部分所含的任何碳原子或帶有萘基或萸環的任何碳原子附到母體分子上。雙環芳基的稠合單環環烷基或單環雜環基部分可以任選地被一個或兩個氧代基及/或硫基基團取代。雙環芳基的代表性例子包括但不限於萸基、萘基、二氫萸-1-基、二氫萸-2-基、二氫萸-3-基、二氫萸-4-基、2,3-二氫吡啶-4-基、2,3-二氫吡啶-5-基、2,3-二氫吡啶-6-基、2,3-二氫吡啶-7-基、萸-1-基、萸-2-基、萸-3-基、萸-4-基、二氫萘-2-基、二氫萘-3-基、二氫萘-4-基、二氫萘-1-基、5,6,7,8-四氫化萘-1-基、5,6,7,8-四氫化萘-2-基、2,3-二氫苯並呋喃-4-基、2,3-二氫苯並呋喃-5-基、2,3-二氫苯並呋喃-6-基、2,3-二氫苯並呋喃-7-基、苯並[d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-基、苯並[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基、2H-苯並呋喃-2-酮-5-基、2H-苯並呋喃-2-酮-6-基、2H-苯並呋喃-2-酮-7-基、2H-苯並呋喃-2-酮-8-基、異吡啶啉-1,3-二酮-4-基、異吡啶啉-1,3-二酮-5-基、萸-1-酮-4-基、萸-1-酮-5-基、萸-1-酮-6-基、萸-1-酮-7-基、2,3-二氫苯並[b][1,4]二噁烷-5-基、2,3-二氫苯並[b][1,4]二噁烷-6-基、2H-苯並[b][1,4]雜氧嗪3（4H）-酮-5-基、2H-苯並[b][1,4]雜氧嗪3（4H）-酮-6-基、2H-苯並[b][1,4]雜氧嗪3（4H）-酮-7-基、2H-苯並[b][1,4]雜氧嗪3（4H）-酮-8-基、苯並[d]雜氧嗪-2（3H）-酮-5-基、苯並[d]雜氧嗪-2（3H）-酮-6-基、苯並[d]雜氧嗪-2（3H）-酮-7-基、苯並[d]雜氧嗪-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、

喹唑啉-4 (3H)-酮-8-基、喹噁啉-2 (1H)-酮-5-基、喹噁啉-2 (1H)-酮-6-基、喹噁啉-2 (1H)-酮-7-基、喹噁啉-2 (1H)-酮-8-基、苯並[d]噻唑-2 (3H)-酮-4-基、苯並[d]噻唑-2 (3H)-酮-5-基、苯並[d]噻唑-2 (3H)-酮-6-基和苯並[d]噻唑-2 (3H)-酮-7-基。在某些實施例中，雙環芳基是稠合到5元或6元單環環烷基、5元或6元單環環烯基或5元或6元單環雜環基的(i) 萘基或(ii) 苯基環，其中稠合的環烷基、環烯基和雜環基可以任選地被作為獨立氧代基或硫基的一個或兩個基團取代。

【0072】 本發明中，所用的術語“氰基”指-CN基團。

【0073】 本發明中，所用的術語“鹵素”指氟、氯、溴或碘。

【0074】 本發明中，所用的術語“雜芳基”指含有至少一個雜芳環的單環雜芳基或雙環體系。單環雜芳基可以是一個5元或6元環。5元環由兩個雙鍵和一個、兩個、三個或四個氮原子以及一個氧原子或硫原子組成。6元環由三個雙鍵和一個、兩個、三個或四個氮原子組成。5元或6元雜芳基通過雜芳基內含有的任意碳原子或氮原子連接到母體分子上。單環雜芳基的代表性實例包括但不限於呋喃基、咪唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、噁唑基、吡啶基、噻吩基、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。雙環雜芳基由稠合到苯基、單環環烷基、單環環烯基、單環雜環基或單環雜芳基的單環雜芳基組成。稠合的雙環雜芳基的環烷基或雜環基部分可以任選地被作為獨立氧代基或硫基的一個或兩個基團取代。當雙環雜芳基含有稠合的環烷基、環烯基或雜環基環時，則雙環雜芳基通過雙環體系的單環雜芳基部分含有的任何碳原子或氮原子連接到母體分子上。當雙環雜芳基是稠合到苯環或單環雜芳基的單環雜芳基時，雙環雜芳基通過雙環體系內任何碳原子或氮原子連接到母體分子上。雙環雜芳基的代表性例子包括但不限於苯並咪唑基、苯並呋喃基、苯並噻吩基、苯並噁二唑基、苯並噻唑基、噌啉基、5,6-

二氫喹啉-2-基、5,6-二氫喹啉-1-基、呋喃並吡啶基、吡啶基、吡咯基、異喹啉基、
 蔡啶基、嘌呤基、喹啉基、5,6,7,8-四氫喹啉-2-基、5,6,7,8-四氫喹啉-3-基、5,6,7,8-
 四氫喹啉-4-基、5,6,7,8-四氫異喹啉-1-基、噻吩並吡啶基、4,5,6,7-四氫並[c][1,2,5]
 噁二唑基和6,7-二氫並[c][1,2,5]噁二唑-4 (5H) 酮基。在某些實施例中，稠合雙
 環雜芳基是稠合到苯基環、5元或6元單環環烷基、5元或6元單環環烯基、5元或
 6元單環雜環基或5元或6元單環雜芳基的5元或6元單環雜芳環，其中稠合的環烷
 基、環烯基和雜環基可以任選地被作為獨立氧代基或硫基的一個或兩個基團取
 代。

【0075】本發明中，所用的術語“雜環基”或“雜環”指單環雜環或雙環雜環。
 該單環雜環是3、4、5、6或7元環，含有至少一個選自O、N和S的雜原子，其中
 該環為飽和或不飽和，但不是芳族。單環雜環通過單環雜環內含有的任何碳原
 子或氮原子連接到母體分子上。單環雜環的代表性實例包括但不限於氮雜環丁
 烷基、氮雜環庚烷基、氮丙啶、二氮雜環庚烷基、1,3-二噁烷基、1,3-二氧戊環
 基、1,3-二硫戊環基、1,3-二噻烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、異噻唑烷基、異噻
 唑基、異噁唑啉基、嗎啉基、噁二唑啉基、噁二唑烷基、噁唑啉基、噁唑烷基、
 呱嗪基、呱啶基、吡喃基、吡啶基、吡啶基、吡啶基、吡咯基、吡咯基、四氫
 呋喃基、四氫噻吩基、噻二唑啉基、噻二唑烷基、噻唑啉基、噻唑烷基、硫代
 嗎啉基、1,1-二氧硫代嗎啉基、噻喃基和三噻烷基。雙環雜環是稠合到苯基、單
 環環烷基、單環環烯基、單環雜環基或單環雜芳基的單環雜環。雙環雜環通過
 雙環體系的單環雜環部分內含有的任何碳原子或氮原子連接到母體分子上。雙
 環雜環基的代表性實例包括但不限於2,3-二氫苯並呋喃-2-基、2,3-二氫苯並呋喃
 -3-基、二氫吡啶-1-基、二氫吡啶-2-基、二氫吡啶-3-基、2,3-二氫苯並噻吩-2-基、
 十氫喹啉基、十氫異喹啉基、八氫-1H-吡啶基、八氫苯並呋喃基。雜環基可以任
 選地被作為獨立氧代基或硫基的一個或兩個基團取代。在某些實施例中，雙環

雜環基是稠合到苯環、5元或6元單環環烷基、5元或6元單環環烯基、5元或6元單環雜環基或5元或6元單環雜芳基的5元或6元單環雜環基環，其中雙環雜環基可以任選地被作為獨立氧代基或硫基的一個或兩個基團取代。

【0076】本發明中，所用的術語“羥基”指一個-OH基團。

【0077】本發明中，所用的術語“硝基”指一個-NO₂基團。

【0078】本發明中，所用的術語“氧代基”指一個=O基團。

【0079】本發明中，所用的術語“硫基”指一個=S基團。

【0080】本發明中，所述的確定了碳數範圍的“C_{x1}-C_{y1}”的取代基（x1和y1為整數）、如“C_{x1}-C_{y1}”烷基、“C_{x1}-C_{y1}”環烷基、“C_{x1}-C_{y1}”環烯基、“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}”雜芳基或“C_{x1}-C_{y1}”雜環基，均表示未包含取代基的碳數，例如C₁-C₁₀烷基表示未包含取代基的C₁-C₁₀烷基。

【0081】關於任一基團包含一個或多個取代基，本領域一般技術人員均可理解，但不包括不切實際的高位阻、合成上不可行的及/或內在不穩定的取代基。

【0082】本發明中，所用的術語“藥學上可接受的鹽”指藥學上可接受的與酸或與堿形成的鹽和溶劑化物。這類藥學上可接受的鹽包括但不限於與無機酸形成的鹽，如鹽酸鹽、磷酸鹽、二磷酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、亞磺酸鹽、硝酸鹽、及其類似鹽；也包括與有機酸形成的鹽，如蘋果酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、酒石酸鹽、琥珀酸鹽、檸檬酸鹽、醋酸鹽、乳酸鹽、磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、2-羥基乙基磺酸鹽、苯甲酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽和鏈烷酸鹽如醋酸鹽，HOOC-(CH₂)_n-COOH其中n為0-4的鹽，及其類似鹽。類似地，藥學上可接受的陽離子包括但不限於鈉、鉀、鈣、鋁、鋰和銨。本領域的成熟技術人員可識別各種可能用來製備無毒的藥學上可接受的鹽的合成方法。

【0083】本發明中，所述的“溶劑化物”如“水合物”，是由溶劑和化合物互相作用形成。術語“化合物”，應該包括了化合物的溶劑化物（包括化合物的水合物）。同樣，“鹽”也包括了鹽的溶劑化物（如鹽的水合物）。合適的溶劑化物是藥學上可接受的，例如水合物，它包括了單水合物和半水合物。

【0084】在不違背本領域常識的基礎上，上述各優選條件，可任意組合，即得本發明各較佳實例。

【0085】本發明所用試劑和原料均市售可得。

【0086】本發明中，所述的室溫指環境溫度，為10℃-35℃。

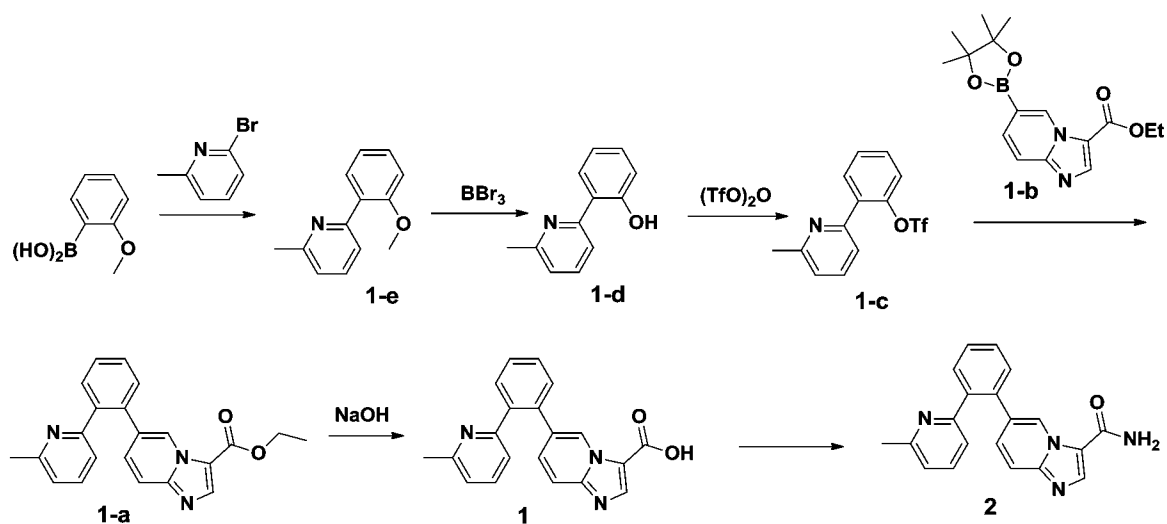
【0087】本發明的積極進步效果在於：本發明的含氮芳香雜環化合物是一種ALK5抑制劑，可用於製備治療癌症、腎纖維化、肝纖維化、肺纖維化、病毒感染、慢性腎炎、急性腎炎、糖尿病腎病、骨質疏鬆症、關節炎、傷口癒合、潰瘍、角膜創傷、心臟瓣膜狹窄、充血性心臟壞死、神經功能損傷、阿爾茲海默綜合征、腹膜或皮下粘連、動脈硬化症和腫瘤轉移生長等疾病的藥物。

【實施方式】

【0088】下面通過實施例的方式進一步說明本發明，但並不因此將本發明限制在所述的實施例範圍之中。下列實施例中未注明具體條件的實驗方法，按照常規方法和條件，或按照商品說明書選擇。

【0089】本發明所用的試劑和原料（除了中間體）均為商業管道獲得。本發明中所述的室溫指環境溫度，為10℃-35℃。過夜是指8-15小時。回流是常壓下溶劑回流溫度。所有質譜資料均由Agilent 6110 測得。所有的核磁資料均由Bruker Avance-400儀器產生。

【0090】化合物1和2的合成路線



【0091】化合物**1-e**的合成

【0092】將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) , 二氧六環 (10 mL) 和水 (1 mL) 的混合物在氮氣氛下於 90°C 攪拌過夜。將反應液冷至室溫, 用乙酸乙酯稀釋, 飽和氯化鈉水溶液洗。將有機相分出, 經無水硫酸鈉乾燥, 減壓濃縮。將殘餘物通過矽膠柱層析分離 (洗脫體系: 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1) 純化, 得化合物**1-e** (1.25 g, 71%), 為油狀物。LC-MS (ESI): $m/z = 200.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0093】化合物**1-d**的合成

【0094】將化合物**1-e** (0.5 g, 2.5 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液冷卻至 -78°C , 慢慢滴加入三溴化硼(0.47 mL, 5.02 mmol), 然後將反應液於 -78°C 下攪拌半小時, 再慢慢升至室溫攪拌1小時。將反應液慢慢滴加到冰水 (10 mL) 中, 分出有機相, 水層用二氯甲烷(10 mL*2)萃取。將有機相合併, 經無水硫酸鈉乾燥, 減壓濃縮, 得化合物**1-d** (0.4 g, 86%), 為油狀物。LC-MS (ESI): $m/z = 186.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0095】化合物**1-c**的合成

【0096】將三乙胺(0.45 mL, 3.29 mmol)和化合物**1-d** (0.4 g, 2.16 mmol)溶於二氯甲烷(20 mL)中，用冰水浴冷卻，慢慢加入三氟甲磺酸酐(0.44 mL, 2.59 mmol)，然後於室溫攪拌過夜。往反應混合液中加入水(15 mL)，分出有機層，水層用二氯甲烷(10 mL*2)萃取。將有機相合併，經無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮。將殘餘物通過矽膠柱層析分離（洗脫體系：石油醚/乙酸乙酯 = 10/1）純化，得化合物**1-c** (0.6 g, 87%)，為油狀物。LC-MS (ESI): $m/z = 318.0$ $[M+H]^+$ 。

【0097】化合物**1**的合成

【0098】將化合物**1-c** (500 mg, 1.57 mmol)，商購的化合物**1-b** (442.5 mg, 1.89 mmol)，四三苯基磷鉀(182.1 mg, 0.16 mmol)，碳酸鈉(501.1 mg, 4.73 mmol)，甲苯(6.0 mL)，乙醇 (6.0 mL) 和水(3.0 mL) 的混合物在氮氣氛下於85°C攪拌過夜。將反應液冷至室溫，用乙酸乙酯稀釋，飽和氯化鈉水溶液洗。將有機相分出，經無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，得化合物**1-a**粗產物，直接用於下一步反應。

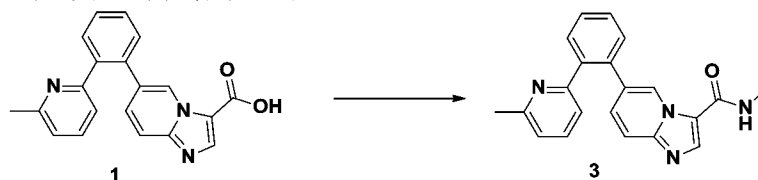
【0099】將上述**1-a**粗產物溶於甲醇 (2.0 mL) 和THF (2 mL)，加入氫氧化鈉水溶液 (2 M, 2 mL)，於室溫攪拌2小時。反應結束後，減壓濃縮除去有機溶劑，加入水 (10 mL) 和二氯甲烷 (10 mL)，棄去有機層。將水層冷卻至0°C，用鹽酸 (6 M) 中和至pH為5-6，用氯仿/異丙醇 (3/1) 溶液萃取。將有機相用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮。將殘餘物經製備HPLC純化，得化合物**1** (250 mg, 兩步產率48%)，為白色固體。LC-MS (ESI): $m/z = 330.1$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 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)。

【0100】化合物**2**的合成

【0101】將化合物**1** (150 mg, 0.46 mmol) 溶於二氯甲烷(10 mL)中。在冰浴下，向溶液中慢慢加入草醯氯 (1 mL) 和一滴DMF。將反應混合物升至室溫，

攪拌60分鐘，減壓濃縮，加入二氯甲烷（5 mL）稀釋。在冰浴下，將該溶液慢慢滴加到氨水（5 mL）中，反應混合物在0°C下反應10分鐘，再升至室溫並攪拌過夜。將有機相分出，水層用二氯甲烷萃取。將有機相合併，用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮。將殘餘物經製備HPLC純化，得化合物**2**（75 mg，50%）。LC-MS (ESI): $m/z = 329.0$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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)。

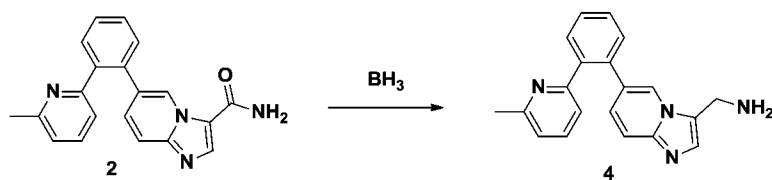
【0102】化合物**3**的合成路線



【0103】化合物**3**的合成

【0104】將化合物**1**（100 mg, 0.30 mmol）溶於二氯甲烷(10 mL)中。在冰浴下，向溶液中慢慢加入草醯氯（1 mL）和一滴DMF。將反應混合物升至室溫，攪拌60分鐘，減壓濃縮，加入二氯甲烷（5 mL）稀釋。在冰浴下，將該溶液慢慢滴加到甲胺四氫呋喃溶液（2 M，5 mL）中，反應混合物在0°C下反應10分鐘，再升至室溫並攪拌過夜。將有機相分出，水層用二氯甲烷萃取。將有機相合併，用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮。將殘餘物經製備HPLC純化，得化合物**3**（29 mg，28%）。LC-MS (ESI): $m/z = 343.0$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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)。

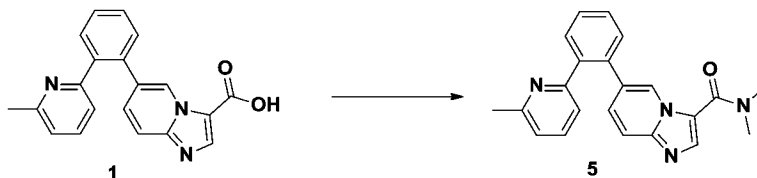
【0105】化合物**4**的合成路線



【0106】化合物4的合成

【0107】將化合物2 (30 mg, 0.09 mmol) 溶於硼烷四氫呋喃溶液(1 M, 10 mL) 中，加熱回流6小時。將反應混合物冷卻至室溫，減壓濃縮，再加入鹽酸(6 M, 3 mL)，攪拌下加熱回流15 分鐘。將反應混合物冷卻至室溫，過濾。將濾液於冰浴下用NaOH水溶液 (6 M, 3 mL) 中和，用二氯甲烷萃取。將有機相合併，用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮。將殘餘物經製備HPLC純化，得化合物4 (20 mg, 70%)。LC-MS (ESI): $m/z = 315.1 [M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 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)。

【0108】化合物5的合成路線



【0109】化合物5的合成

【0110】將化合物1 (100 mg, 0.30 mmol) 溶於二氯甲烷(10 mL)中。在冰浴下，向溶液中慢慢加入草醯氯 (1 mL) 和一滴DMF。將反應混合物升至室溫，攪拌60分鐘，減壓濃縮，加入二氯甲烷 (5 mL) 稀釋。在冰浴下，將該溶液慢慢滴加到二甲胺水溶液 (40 %, 5 mL) 中，反應混合物在0°C下反應10分鐘，再升至室溫並攪拌過夜。將有機相分出，水層用二氯甲烷萃取。將有機相合併，用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮。將殘餘物經製備HPLC純化，得化合物5 (60 mg, 55%)。LC-MS (ESI): $m/z = 357.0 [M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz,

CD₃OD): 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)。

【0111】 化合物**6**的合成

【0112】 以6-氟-2-甲氧基苯硼酸替代2-甲氧基苯硼酸為起始原料，參照製備化合物**2**的合成路線和方法，獲得化合物**6**(40 mg)，為白色固體。LC-MS (ESI): $m/z = 347.1$ [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 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)。

【0113】 化合物**7**的合成

【0114】 以2-溴吡啶替代2-溴-6-甲基吡啶為起始原料，參照製備化合物**2**的合成路線和方法，獲得化合物**7**(30 mg)，為白色固體。LC-MS (ESI): $m/z = 315.1$ [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 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)。

【0115】 化合物**8**的合成

【0116】 以3-氟-2-甲氧基苯硼酸替代2-甲氧基苯硼酸為起始原料，參照製備化合物**2**的合成路線和方法，獲得化合物**8**(64 mg)，為白色固體。LC-MS (ESI): $m/z = 347.0$ [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 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)。

【0117】 化合物**9**的合成

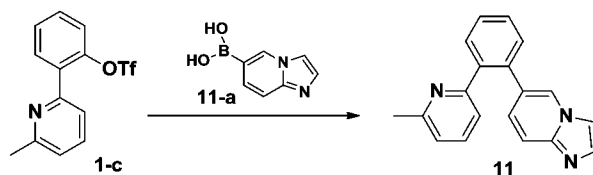
【0118】 以4-氟-2-甲氧基苯硼酸替代2-甲氧基苯硼酸為起始原料，參照製備化合物**2**的合成路線和方法，獲得化合物**9**(90 mg)，為白色固體。LC-MS (ESI):

$m/z = 347.0 [M+H]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (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)。

【0119】化合物10的合成

【0120】以5-氟-2-甲氧基苯硼酸替代2-甲氧基苯硼酸為起始原料，參照製備化合物2的合成路線和方法，獲得化合物10 (100 mg)，為白色固體。LC-MS (ESI): $m/z = 347.0 [M+H]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (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)。

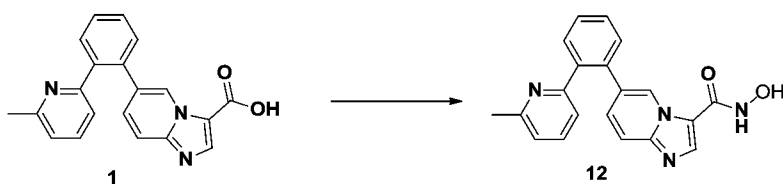
【0121】化合物11的合成路線



【0122】化合物11的合成

【0123】將化合物1-c (150 mg, 0.47 mmol)，商購的化合物11-a (153.1 mg, 0.57 mmol)，四三苯基磷鉀(54.6 mg, 0.047 mmol)，碳酸鈉(150 mg, 1.42 mmol)，甲苯(6.0 mL)，乙醇 (6.0 mL) 和水(3.0 mL) 的混合物在氮氣氛下於85°C攪拌過夜。將反應液冷至室溫，用乙酸乙酯稀釋，飽和氯化鈉水溶液洗。將有機相分出，經無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮。將殘餘物經製備HPLC純化，得化合物11 (55 mg, 41%)。LC-MS (ESI): $m/z = 286.1 [M+H]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (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)。

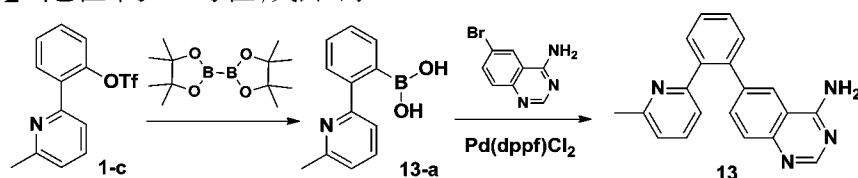
【0124】化合物12的合成路線



【0125】化合物**12**的合成

【0126】將化合物**1** (50 mg, 0.15 mmol) 溶於二氯甲烷(10 mL)中。在冰浴下，向溶液中慢慢加入草醯氯 (1 mL) 和一滴DMF。將反應物升至室溫反應60分鐘，減壓濃縮，加入二氯甲烷 (5 mL) 稀釋。在冰浴下，將該溶液慢慢滴加到鹽酸脛胺 (52.7 mg, 0.75 mmol) 和三乙胺 (0.1 mL, 0.75 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 中，反應混合物在0°C下反應10分鐘，再升至室溫攪拌過夜。將有機相分出，水層用二氯甲烷萃取。將有機相合併，分別用水和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮。將殘餘物經高效液相製備色譜純化，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)。

【0127】化合物**13**的合成路線

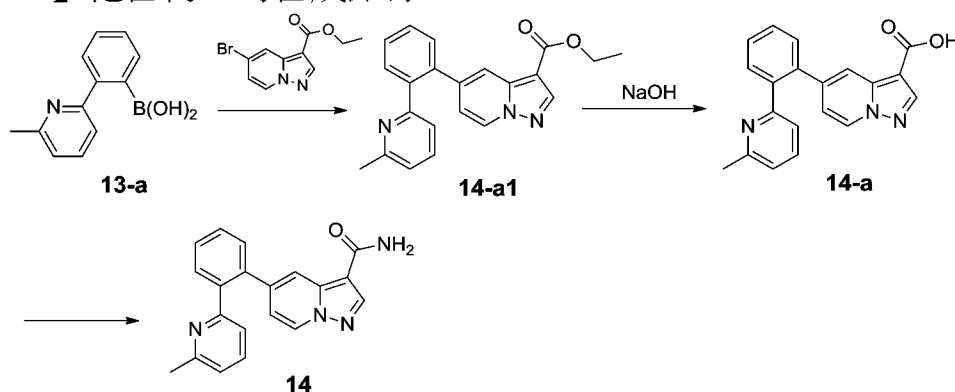


【0128】化合物**13-a**的合成

【0129】將化合物**1-c** (2.0 g, 6.3 mmol)，聯硼酸頻那醇酯 (2.4 g, 9.5 mmol)，乙酸鉀 (1.55 g, 15.8 mmol)， $Pd(dppf)Cl_2$ (1.03 g, 1.26 mmol) 和無水乙腈 (20 mL) 的混合物在氮氣氛下於80°C攪拌過夜。將反應液冷至室溫，用乙酸乙酯稀釋，飽和氯化鈉水溶液洗。將有機相分出，經無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮。將殘餘物通過矽膠柱層析分離 (洗脫體系：二氯甲烷/甲醇 = 10/1) 純化，得化合物**13-a** (0.6 g, 45%)，為灰色固體。LC-MS (ESI): $m/z = 214.1$ $[M+H]^+$ 。

【0130】化合物**13**的合成

【0131】將化合物**13-a** (114.1 mg, 0.54 mmol), 6-溴喹啉-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), 二氧六環 (10 mL) 和水 (2 mL) 的混合物在氮氣氛下於95°C攪拌2小時。將反應液冷至室溫, 用乙酸乙酯稀釋, 飽和氯化鈉水溶液洗。將有機相分出, 經無水硫酸鈉乾燥, 減壓濃縮。將殘餘物經製備HPLC純化, 得化合物**13** (55 mg, 40%)。LC-MS (ESI): $m/z = 313.1 [M+H]^+$ 。 ^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)。

【0132】化合物**14**的合成路線【0133】化合物**14-a**的合成

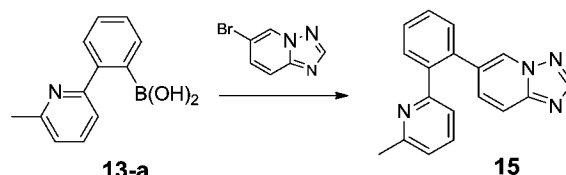
【0134】將化合物**13-a** (47.5 mg, 0.22 mmol), 乙基5-溴吡唑並[1,5-A]吡啶-3-甲酸酯 (50 mg, 0.19 mmol), Na_2CO_3 (49.2 mg, 0.46 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (15.2 mg, 0.019 mmol), 二氧六環 (10 mL) 和水 (1 mL) 的混合物在氮氣氛下於90°C攪拌過夜。將反應液冷至室溫, 減壓濃縮。將殘餘物化合物**14-a1**溶於甲醇 (2.0 mL) 和THF (2 mL), 加入氫氧化鈉水溶液 (2 M, 2 mL), 於室溫攪拌2小時。反應結束後, 減壓濃縮除去有機溶劑, 加入水 (10 mL) 和二氯甲烷 (10 mL), 棄去有機層。將水層冷卻至0°C, 用鹽酸 (6 M) 中和至pH為5-6, 用氯仿/異丙醇 (3/1) 溶液萃取。將有機相用飽和食鹽水洗, 無水硫酸鈉乾燥,

減壓濃縮，得化合物**14-a** (40 mg, 兩步產率65%)，為淺黃色固體。LC-MS (ESI): $m/z = 330.0$ $[M+H]^+$ 。

【0135】化合物**14**的合成

【0136】按照製備化合物**2**的方法製備，使用化合物**14-a**，獲得化合物**14** (20 mg, 50%)。LC-MS (ESI): $m/z = 329.0$ $[M+H]^+$ 。 ^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)。

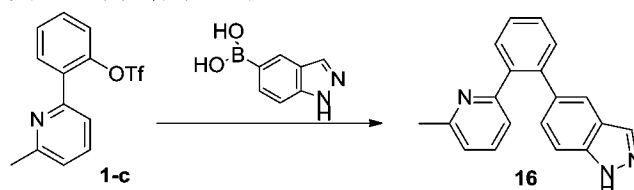
【0137】化合物**15**的合成路線



【0138】化合物**15**的合成

【0139】將化合物6-溴-1,2,4-三氮唑並[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)，碳酸鈉 (0.22 g, 2.0 mmol)，二氧六環 (6 mL) 和水 (2 mL) 的混合物于氮氣氛圍下於 88°C 攪拌過夜。將反應液冷至室溫，減壓濃縮。將殘餘物通過矽膠柱層析分離 (洗脫體系：石油醚/乙酸乙酯 = 1/1) 純化，得化合物**15** (90 mg, 31.5%)。LC-MS (ESI): $m/z = 287.1$ $[M+H]^+$ 。 ^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)。

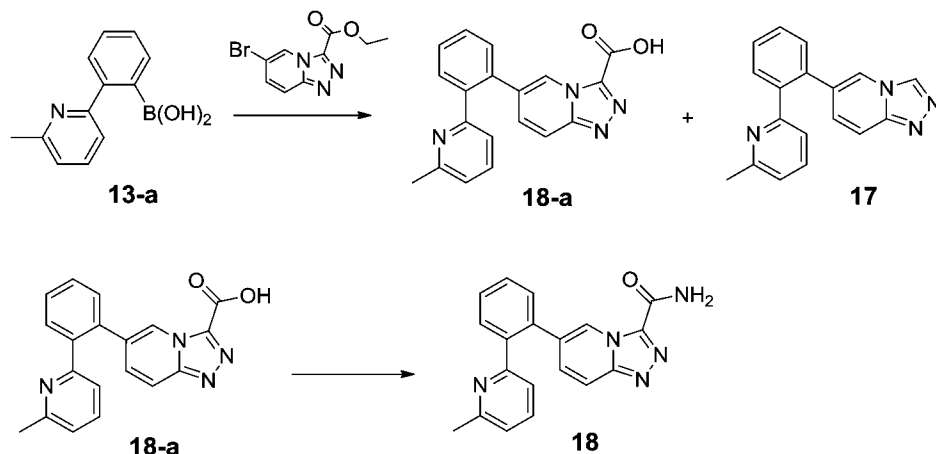
【0140】化合物**16**的合成路線



【0141】化合物**16**的合成

【0142】按照製備化合物**11**的方法製備，使用呋唑-5-硼酸，獲得化合物**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)。

【0143】化合物**17**和**18**的合成路線



【0144】化合物**17**和**18-a**的合成

【0145】將化合物**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)，碳酸鈉(0.43 g, 4.12 mmol)，二氧六環(60 mL)和水(20 mL)的混合物在氮氣氛下於 80°C 攪拌過夜。將反應液冷至室溫，減壓濃縮。將殘餘物溶於甲醇(2.0 mL)和THF(2 mL)，加入氫氧化鈉水溶液(2 M, 2 mL)，於室溫攪拌2小時。反應結束後，減壓濃縮除去有機溶劑，加入水(10 mL)和二氯甲烷(10 mL)，棄去有機層。將水層冷卻至 0°C ，用鹽酸(6 M)中和至pH為5-6，用氯仿/異丙醇(3/1)溶液萃取。將有機相用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮。將殘餘物經製備HPLC純化，得化合物**17** (21 mg)和**18-a** (25 mg)。

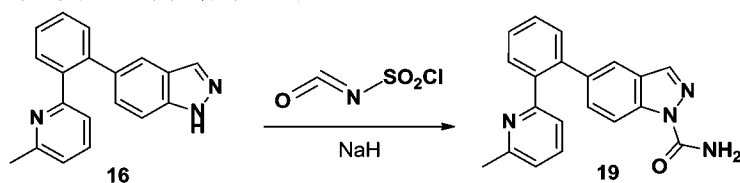
【0146】化合物**17**：LC-MS (ESI): $m/z = 287.1 [M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.16 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.65 (m, 5H), 7.51 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H)。

【0147】化合物**18-a**：LC-MS (ESI): $m/z = 331.1$ $[M+H]^+$ 。

【0148】化合物**18**的合成

【0149】按照製備化合物**2**的方法製備，使用化合物**18-a**，獲得化合物**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)。

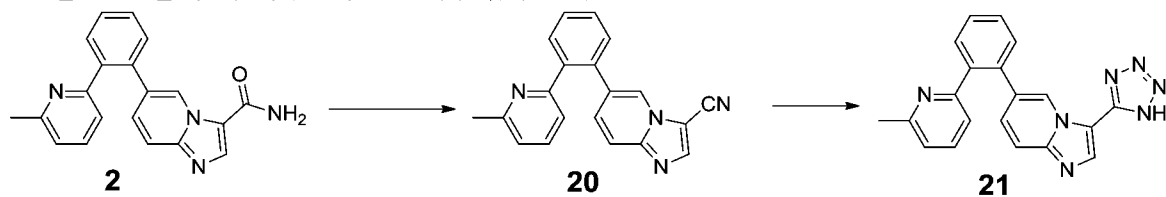
【0150】化合物**19**的合成路線



【0151】化合物**19**的合成

【0152】將化合物**16** (0.143 g, 0.5 mmol)，鈉氫(0.043 g, 1.0 mmol)和四氫呋喃(10 mL)的混合物在冰浴條件下反應10分鐘，然後升至室溫攪拌2小時。將氯磺醯異氰酸酯(0.141 g, 1.0 mmol)加入到反應液，室溫攪拌過夜。用水(50 mL)淬滅反應，乙酸乙酯(30 mL* 3)萃取。將有機相合併，濃縮。將殘餘物經製備HPLC純化，得化合物**19** (23 mg, 14%)，為白色固體。LC-MS (ESI): $m/z = 329$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.23 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.60 (m, 5 H), 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, 3 H)。

【0153】化合物**20**和**21**的合成路線



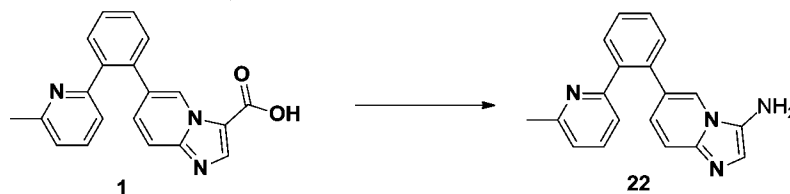
【0154】化合物**20**的合成

【0155】將化合物**2** (250 mg, 0.76 mmol)和吡啶 (0.12 mL, 1.52 mmol) 的四氫呋喃 (10 mL) 溶液冷卻至0°C。緩慢滴加入三氟乙酸酐 (0.16 mL, 1.14 mmol)。加畢，反應液升至室溫，攪拌2小時。反應結束後，濃縮除去四氫呋喃，加入碳酸氫鈉飽和溶液，攪拌10分鐘，再用二氯甲烷萃取 (10 mL*3)。將有機相合併，水洗，飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮。將殘餘物通過矽膠柱層析分離 (洗脫體系：石油醚/乙酸乙酯 = 3/1) 純化，得化合物**20** (150 mg, 64%)。LC-MS (ESI): $m/z = 311.0$ $[M+H]^+$ 。 ^1H 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)。

【0156】化合物**21**的合成

【0157】將化合物**20** (50 mg, 0.16 mmol)， NaN_3 (13.6 mg, 0.21 mmol) 和氯化銨 (11.2 mg, 0.21 mmol) 溶於DMF (2 mL)，加熱至80°C攪拌過夜。反應結束後，冷卻至室溫，攪拌下緩慢加入水 (5 mL)，有白色固體析出，繼續攪拌半小時，過濾，固體用水洗，晾乾得到產物**21** (45 mg, 79%)。LC-MS (ESI): $m/z = 354.0$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): 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)。

【0158】化合物**22**的合成路線

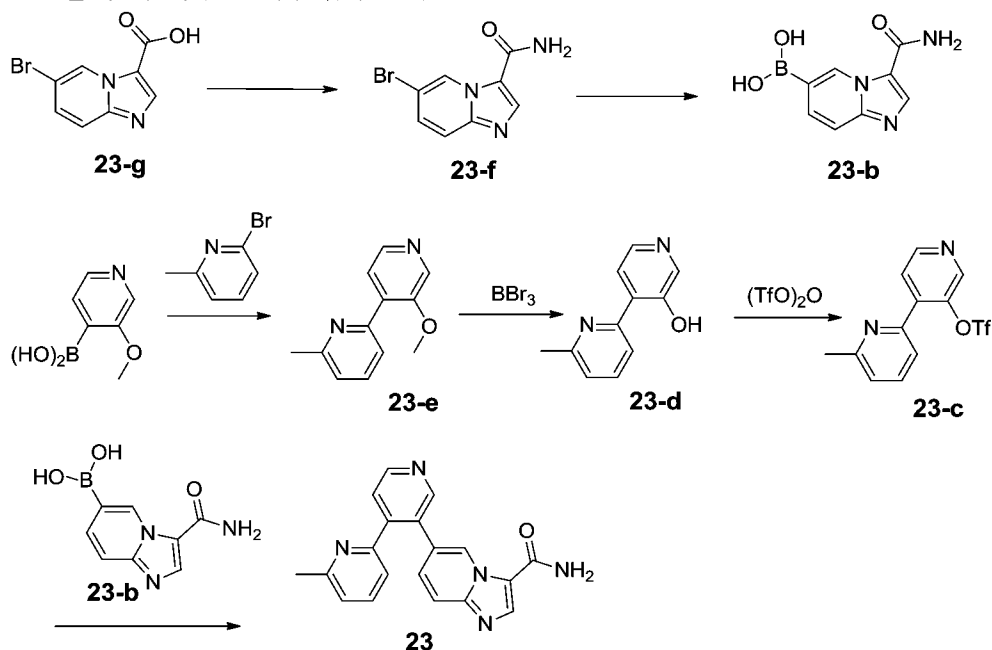


【0159】化合物**22**的合成

【0160】將化合物**1** (400 mg, 1.2 mmol) 溶於二氯甲烷(10 mL)中。在冰浴下，向溶液中慢慢加入草醯氯 (1 mL) 和一滴DMF。反應物升至室溫反應60分

鐘。反應物減壓濃縮，加入丙酮（10 mL）稀釋。依次加入疊氮化鈉（118.4 mg，1.8 mmol）和水（10 mL）。反應混合物升至90°C攪拌過夜。冷卻至室溫，減壓濃縮除去有機溶劑，水層用二氯甲烷萃取。將有機相合併，分別用水和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮。將殘餘物經製備薄層層析（展開劑：二氯甲烷/甲醇 = 10/1）純化，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)。

【0161】化合物**23**的合成路線



【0162】化合物**23-f**的合成

【0163】將商購的化合物**23-g** (8.6 g, 35.8 mmol)和二氯甲烷(60 mL)的混合物用冰浴冷卻，攪拌下加入草醯氯（8 mL），然後慢慢將DMF（0.3 mL）加入到反應液中。將反應液升至室溫後繼續4小時。將反應液減壓濃縮，加入二氯甲烷（40 mL）稀釋。在冰浴下，將該溶液慢慢滴加到氨水（50 mL）中，在0°C下反應10分鐘，再升至室溫攪拌2小時。濃縮除去二氯甲烷，再加入水(60 mL)

並劇烈攪拌1小時。過濾，水洗，乾燥固體，得化合物**23-f** (7.6 g, 88.8%)，為白色固體。LC-MS (ESI): $m/z = 240.1$ $[M+H]^+$ 。

【0164】化合物**23-b**的合成

【0165】將化合物**23-f** (7.2 g, 30.1 mmol)，聯硼酸酯 (22.86 g, 90 mmol)，醋酸鉀 (8.82 g, 90 mmol)，Pd(dppf)Cl₂ (0.43 g, 0.53 mmol)和乾燥的二氧六環(80 mL)的混合物於氮氣氛圍下加熱到100°C反應3小時。將反應物冷至室溫後濃縮，加入水(200 mL)並攪拌，過濾，乾燥。將得到的固體用乙酸乙酯 (200 mL) 溶解，在攪拌下加入飽和的乙酸乙酯鹽酸溶液(20 mL)，過濾並乾燥，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)。

【0166】化合物**23-e**的合成

【0167】按照製備化合物**1-e**的方法製備，使用3-甲氧基-4-吡啶硼酸，獲得化合物**23-e** (400 mg, 75%)。LC-MS (ESI): $m/z = 201.1$ $[M+H]^+$ 。

【0168】化合物**23-d**的合成

【0169】按照製備化合物**1-d**的方法製備，使用化合物**23-e**，獲得化合物**23-d** (250 mg, 67%)。LC-MS (ESI): $m/z = 187.0$ $[M+H]^+$ 。

【0170】化合物**23-c**的合成

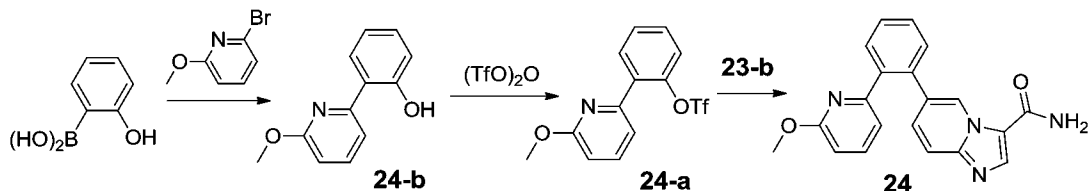
【0171】按照製備化合物**1-c**的方法製備，使用化合物**23-d**，獲得化合物**23-c** (40 mg, 55%)。LC-MS (ESI): $m/z = 319.0$ $[M+H]^+$ 。

【0172】化合物**23**的合成

【0173】按照製備化合物**11**的方法製備，使用化合物**23-c**和化合物**23-b**，獲得化合物**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)。

【0174】化合物**24**的合成路線



【0175】化合物**24-b**的合成

【0176】按照製備化合物**1-e**的方法製備，使用2-羥基苯硼酸和2-溴-6-甲氧基吡啶，獲得化合物**24-b**（800 mg，61%）。LC-MS (ESI): $m/z = 202.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

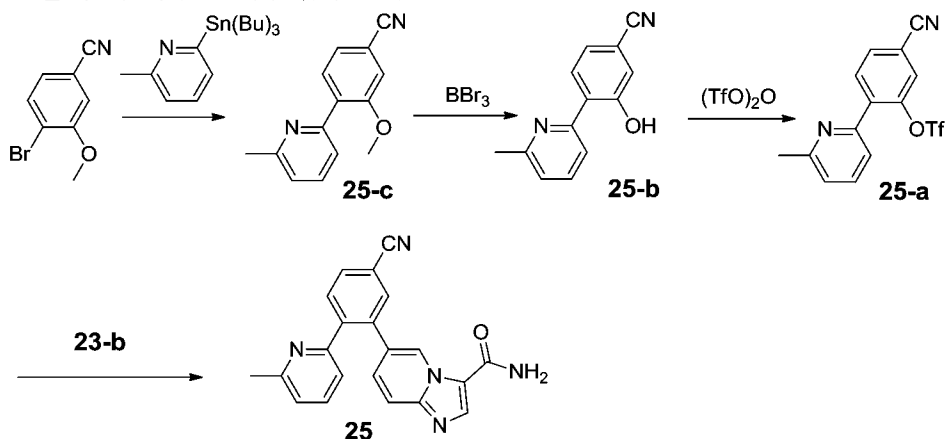
【0177】化合物**24-a**的合成

【0178】按照製備化合物**1-c**的方法製備，使用化合物**24-b**，獲得化合物**24-a**（600 mg，45%）。LC-MS (ESI): $m/z = 333.9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0179】化合物**24**的合成

【0180】按照製備化合物**11**的方法製備，使用化合物**24-a**和化合物**23-b**，獲得化合物**24**（40 mg，41%），為白色固體。LC-MS (ESI): $m/z = 345.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。
 ^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)。

【0181】化合物**25**的合成路線



【0182】化合物**25-c**的合成

【0183】往反應瓶中加入化合物2-甲基-6-三丁基錫吡啶 (360 mg, 0.94 mmol)，4-溴-3-甲氧基苯腈 (200 mg, 0.94 mmol)，四三苯基磷鉀 (117.4 mg, 0.094 mmol) 和無水甲苯 (10 mL)。反應液用N₂置換，在90°C下攪拌過夜。反應液用乙酸乙酯稀釋，水洗，飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。將殘餘物通過矽膠柱層析分離 (洗脫體系：石油醚/乙酸乙酯 = 5/1) 純化，得化合物**20** (90 mg, 43%)。LC-MS (ESI): $m/z = 225.1$ [M+H]⁺。

【0184】化合物**25-b**的合成

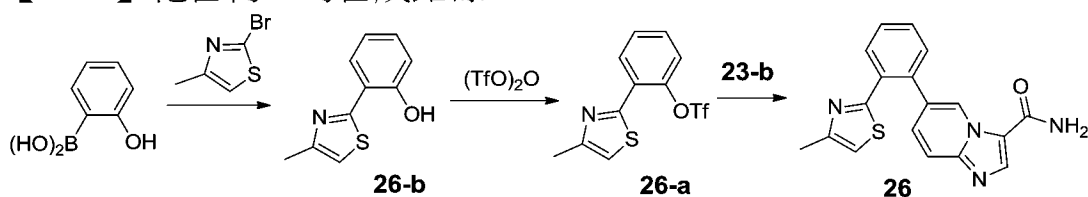
【0185】按照製備化合物**1-d**的方法製備，使用化合物**25-c**，獲得化合物**25-b** (70 mg, 83%)。LC-MS (ESI): $m/z = 211.1$ [M+H]⁺。

【0186】化合物**25-a**的合成

【0187】按照製備化合物**1-c**的方法製備，使用化合物**25-b**，獲得化合物**25-a** (70 mg, 61%)。LC-MS (ESI): $m/z = 342.9$ [M+H]⁺。

【0188】化合物**25**的合成

【0189】按照製備化合物**11**的方法製備，使用化合物**25-a**和化合物**23-b**，獲得化合物**25** (30 mg, 42%)。LC-MS (ESI): $m/z = 354.0$ [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 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)。

【0190】化合物**26**的合成路線【0191】化合物**26-b**的合成

【0192】按照製備化合物**1-e**的方法製備，使用2-羥基苯硼酸和2-溴-4-甲基噻唑，獲得化合物**26-b**（81 mg，76%），為無色油狀物。LC-MS (ESI): $m/z = 192.1$ $[M+H]^+$ 。

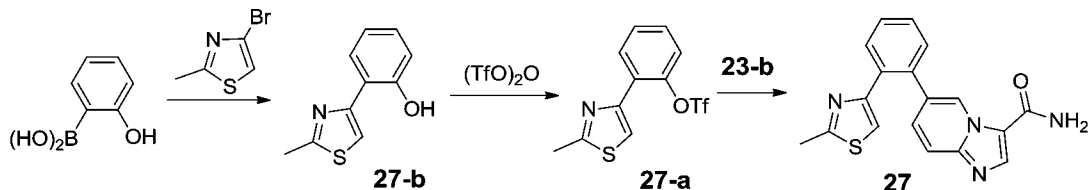
【0193】化合物**26-a**的合成

【0194】按照製備化合物**1-c**的方法製備，使用化合物**26-b**，獲得化合物**26-a**（143 mg，85%）。LC-MS (ESI): $m/z = 323.9$ $[M+H]^+$ 。

【0195】化合物**26**的合成

【0196】按照製備化合物**11**的方法製備，使用化合物**26-a**和化合物**23-b**，獲得化合物**26**（60 mg，40%），為白色固體。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)。

【0197】化合物**27**的合成路線



【0198】化合物**27-b**的合成

【0199】按照製備化合物**1-e**的方法製備，使用2-羥基苯硼酸和2-溴-2-甲基噻唑，獲得化合物**27-b**（85 mg，88%）。LC-MS (ESI): $m/z = 192.1$ $[M+H]^+$ 。

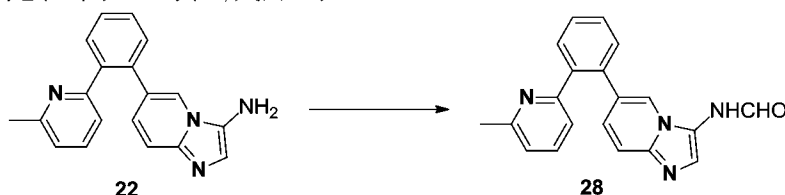
【0200】化合物**27-a**的合成

【0201】按照製備化合物**1-c**的方法製備，使用化合物**27-b**，獲得化合物**27-a**（75 mg，52%）。LC-MS (ESI): $m/z = 324.0$ $[M+H]^+$ 。

【0202】化合物**27**的合成

【0203】按照製備化合物11的方法製備，使用化合物**27-a**和化合物**23-b**，獲得化合物**27**（30 mg，39%），為白色固體。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)。

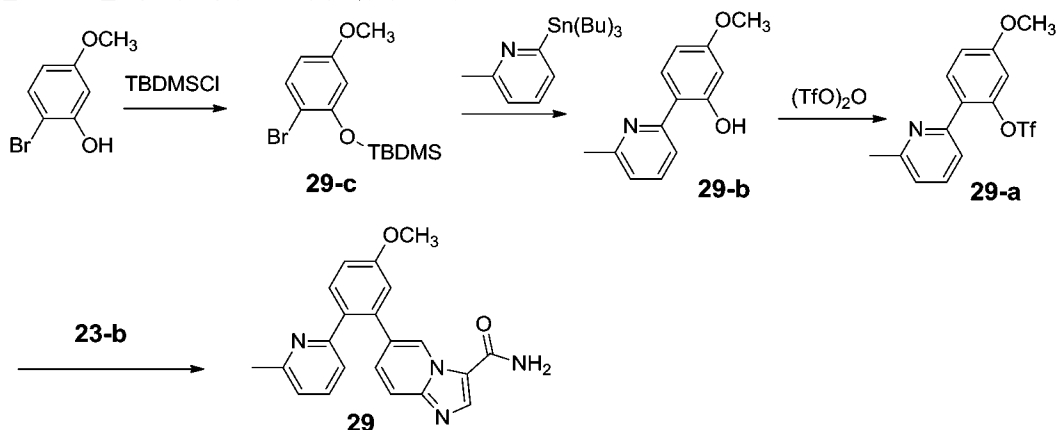
【0204】化合物**28**的合成路線



【0205】化合物**28**的合成

【0206】將化合物**22**（100 mg, 0.33 mmol）溶於甲酸乙酯(10 mL)和甲酸（5 mL）中。反應物升至65 °C反應兩小時，冷卻至室溫，減壓濃縮除去有機溶劑。加入飽和碳酸氫鈉水溶液（10 mL）稀釋，用二氯甲烷萃取。將有機相合併，分別用水和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮。將殘餘物經製備薄層層析（展開劑：二氯甲烷/甲醇 = 10/1）純化，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)。

【0207】化合物**29**的合成路線



【0208】化合物29-c的合成

【0209】在常溫下，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矽烷(TBDMSCl)(0.71 g, 4.73 mmol)，咪唑(0.4 g, 5.91 mmol)。加畢，反應液在室溫下攪拌過夜。次日，往反應液中加入水和乙酸乙酯，將有機層分出，水層用乙酸乙酯萃取。將有機層合併，經水洗，飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。將殘餘物通過矽膠柱層析分離純化，得化合物**29-c**(1.0 g, 80%)。LC-MS (ESI): $m/z = 317.0 [M+H]^+$ 。

【0210】化合物29-b的合成

【0211】往反應瓶中加入化合物2-甲基-6-三丁基錫吡啶(602 mg, 1.58 mmol)，化合物**29-C**(500 mg, 1.58 mmol)，四三苯基磷鉀(196.1 mg, 0.158 mmol)和無水甲苯(10 mL)。反應液用 N_2 置換，在90°C下攪拌過夜。反應液用乙酸乙酯稀釋，水洗，飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。將殘餘物通過矽膠柱層析分離(洗脫體系：石油醚/乙酸乙酯 = 10/1)純化，得化合物**29-b**(150 mg, 44%)，為油狀物。LC-MS (ESI): $m/z = 216.1 [M+H]^+$ 。

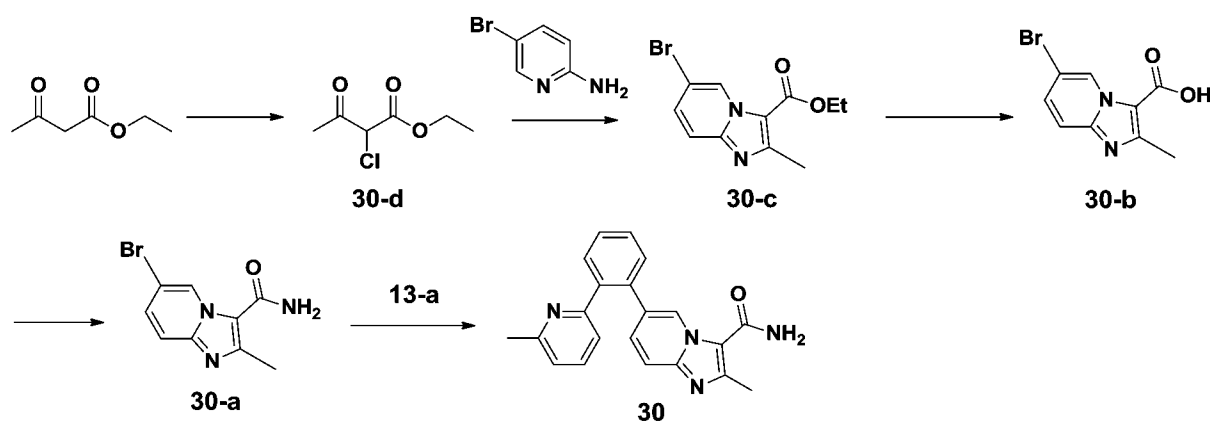
【0212】化合物29-a的合成

【0213】按照製備化合物**1-c**的方法製備，使用化合物**29-b**，獲得化合物**29-a**(150 mg, 62%)。LC-MS (ESI): $m/z = 348.0 [M+H]^+$ 。

【0214】化合物29的合成

【0215】按照製備化合物**11**的方法製備，使用化合物**29-a**和化合物**23-b**，獲得化合物**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)。

【0216】化合物30的合成路線



【0217】化合物**30-d**的合成

【0218】在常溫下，往乙醯乙酸乙酯（2 mL, 15.7 mmol）的四氯化碳（10 mL）溶液中緩慢滴加磺醯氯（1.4 mL, 17.3 mmol）。加畢，反應物室溫攪拌1小時。減壓濃縮，得到化合物**30-d**（2.5 g, 97%），為無色油狀物。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)。

【0219】化合物**30-c**的合成

【0220】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）。加畢，反應物在微波下，150W，120 °C下攪拌20分鐘。將反應混合物冷卻至室溫，倒入冰水中（100 mL），再攪拌一小時。過濾，濾餅用水洗，晾乾得到化合物**30-c**（1.5 g, 53%），為淺黃色固體。LC-MS (ESI): *m/z* = 282.9 [M+H]⁺。

【0221】化合物**30-b**的合成

【0222】將化合物**30-c**（1.5 g, 5.3 mmol）溶於甲醇（5 mL）和THF（5 mL），加入氫氧化鈉水溶液（2 M, 5 mL），室溫攪拌2小時。減壓濃縮除去有機溶劑，加入水（10 mL）和二氯甲烷（10 mL），分出水層，去掉有機層。將水層冷卻至0°C，用鹽酸（6 M）中和至pH為5-6，用氯仿/異丙醇（3/1）溶液萃取，有機相用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得到化合物**30-b**（1.1 g, 81%），為灰色固體。LC-MS (ESI): *m/z* = 254.9 [M+H]⁺。

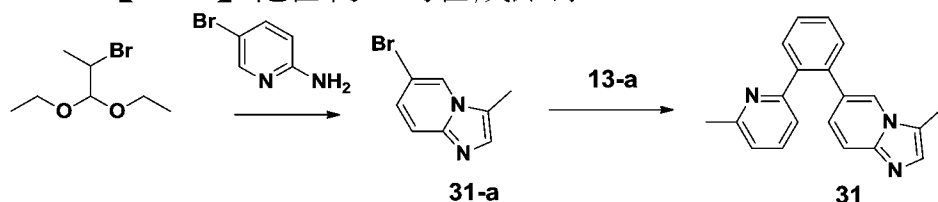
【0223】化合物30-a的合成

【0224】按照製備化合物**23-f**的方法製備，使用化合物**30-b**，獲得化合物**30-a**（120 mg，60%）。LC-MS (ESI): $m/z = 253.9 [M+H]^+$ 。

【0225】化合物**30**的合成

【0226】按照製備化合物**13**的方法製備，使用化合物**30-a**，獲得化合物**30**（30 mg，45%）。LC-MS (ESI): $m/z = 343.0$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 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)。

【0227】 化合物**31**的合成路線



【0228】化合物31-a的合成

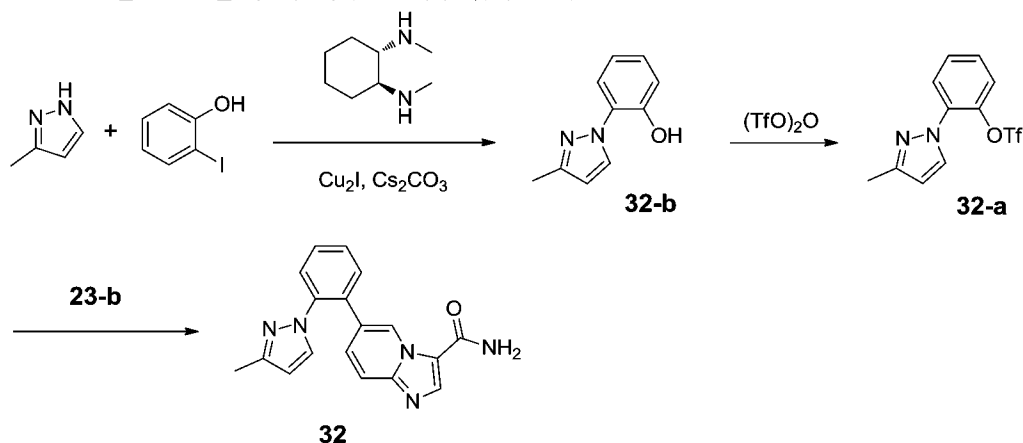
【0229】將化合物2-溴吡喃丙醛二甲縮醛 (1.0 g, 4.74 mmol)和鹽酸(1 M, 3 mL)的混合物加熱到90°C反應1小時。反應物冷至室溫後加入碳酸氫鈉固體中和至pH=7。依次加入2-氨基-5-溴吡啶 (360 mg, 2.08 mmol) 和甲醇 (5 mL)，再升溫至90°C攪拌過夜。減壓濃縮除去有機溶劑，加入水 (10 mL) 和二氯甲烷 (20 mL)，分出有機層。將有機層經水洗，飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，濃縮得到粗產物。將粗產品經矽膠柱層析分離得化合物**31-a** (250 mg, 57 %)，為灰色固體。LC-MS (ESI): $m/z = 210.9 [M+H]^+$ 。

【0230】化合物31的合成

【0231】按照製備化合物**13**的方法製備，使用化合物**31-a**，獲得化合物**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)。

【0232】化合物**32**的合成路線



【0233】化合物**32-b**的合成

【0234】往反應瓶中加入化合物3-甲基吡唑（300 mg, 3.65 mmol），鄰碘苯酚（965 mg, 4.38 mmol），反-1,2-二甲氨基環己烷（155 mg, 1.1 mmol），碘化亞銅（70 mg, 0.365 mmol）， Cs_2CO_3 （2.38 g, 7.3 mmol）和N,N-二甲基甲醯胺（10 mL）。將反應液用氮氣置換，在110℃下攪拌過夜。加入水（50 mL），用乙酸乙酯（30 mL）萃取，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。將殘餘物通過矽膠柱層析分離（洗脫體系：石油醚/乙酸乙酯 = 10/1）純化，得化合物**32-b**（125 mg, 20 %），為油狀物。LC-MS (ESI): $m/z = 175.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0235】化合物**32-a**的合成

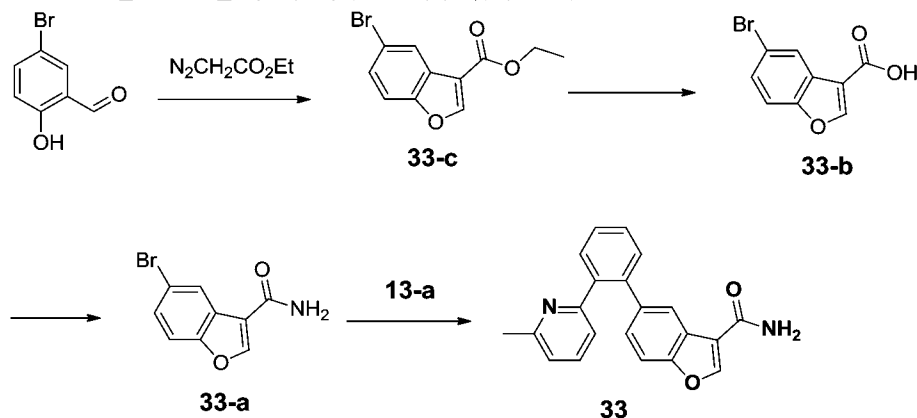
【0236】按照製備化合物**1-c**的方法製備，使用化合物**32-b**，獲得化合物**32-a**（182 mg, 83 %）。LC-MS (ESI): $m/z = 307.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0237】化合物**32**的合成

【0238】按照製備化合物**11**的方法製備，使用化合物**32-a**和化合物**23-b**，獲得化合物**32**（18 mg, 20 %）。LC-MS (ESI): $m/z = 318.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^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) 。

【0239】化合物**33**的合成路線



【0240】化合物**33-c**的合成

【0241】往化合物5-溴-2-羥基苯甲醛（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, 0.5mmol)，然後加入重氮乙酸乙酯（860 mg, 7.4 mmol）的二氯甲烷(30 mL)溶液。控制反應溫度不超過38℃，反應中有氮氣生成，當沒有氮氣生成時把反應液濃縮，在攪拌狀態下加入98%濃硫酸(650 mg, 6.5 mmol)，攪拌20分鐘後，用飽和碳酸鈉水溶液中中和，攪拌10分鐘，有黃色沉澱生成，然後過濾即得化合物**33-c**（830 mg，62%），為黃色固體。
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.25 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 1.6\text{Hz}$,1H), 7.41 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.42 (q, 2H), 1.43 (t, 3H) 。

【0242】化合物**33-b**的合成

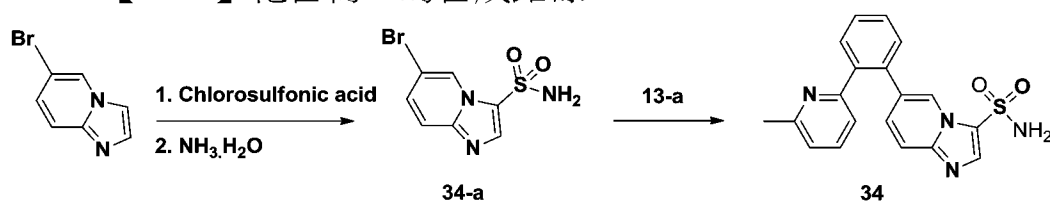
【0243】按照製備化合物**30-b**的方法製備，使用化合物**33-c**，獲得化合物**33-b**（716 mg，97%）。LC-MS (ESI): $m/z = 242.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0244】化合物**33-a**的合成

【0245】按照製備化合物**23-f**的方法製備，使用化合物**33-b**，獲得化合物**33-a**（270 mg，37%）。LC-MS (ESI): $m/z = 241.9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0246】化合物**33**的合成

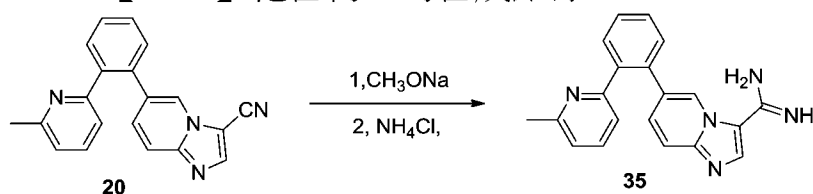
【0247】按照製備化合物**13**的方法製備，使用化合物**33-a**，獲得化合物**33** (10 mg, 15%)。LC-MS (ESI): $m/z = 329.0$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz DMSO- d_6): δ 8.53 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.57 – 7.44 (m, 4H), 7.35-7.39 (m, 2H), 7.04 (m 1H), 6.95 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 2.44 (s, 3H)。

【0248】化合物**34**的合成路線【0249】化合物**34-a**的合成

【0250】將氯磺酸 (5 mL) 緩慢滴加入6-溴-咪唑並[1,2-a]吡啶 (0.5 g, 2.54 mmol) 的氯仿 (10 mL) 溶液中，然後將反應混合物加熱回流並攪拌過夜。將反應液冷至室溫，減壓濃縮。將殘餘物化合物溶於二氯甲烷 (10 mL) 中，攪拌下滴加氨水 (10 mL)，將所得混合物在室溫下攪拌過夜。將有機相分出，水層用二氯甲烷萃取，合併的有機相依次經水洗，飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，得到灰色固體**34-a** (250 mg, 36%)。LC-MS (ESI): $m/z = 276.0$ $[M+H]^+$ 。

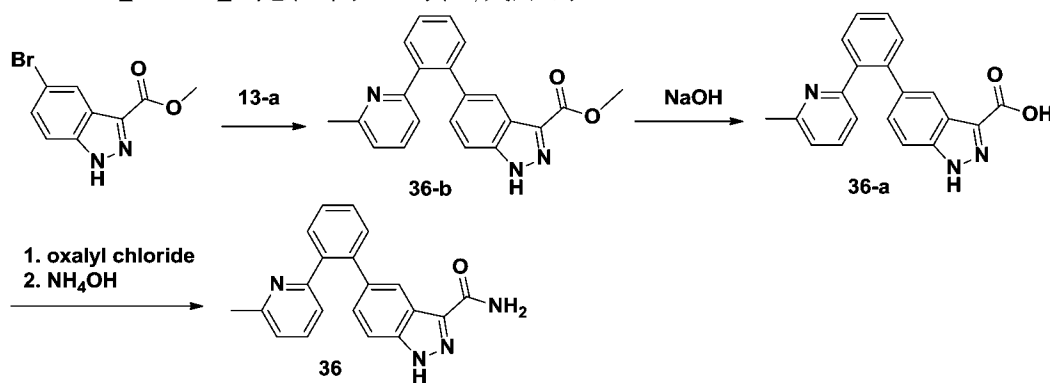
【0251】化合物**34**的合成

【0252】按照製備化合物**13**的方法製備，使用化合物**34-a**，獲得化合物**34** (15 mg, 11%)。LC-MS (ESI): $m/z = 364.9$ $[M+H]^+$ 。 ^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)。

【0253】化合物**35**的合成路線

【0254】化合物**35**的合成

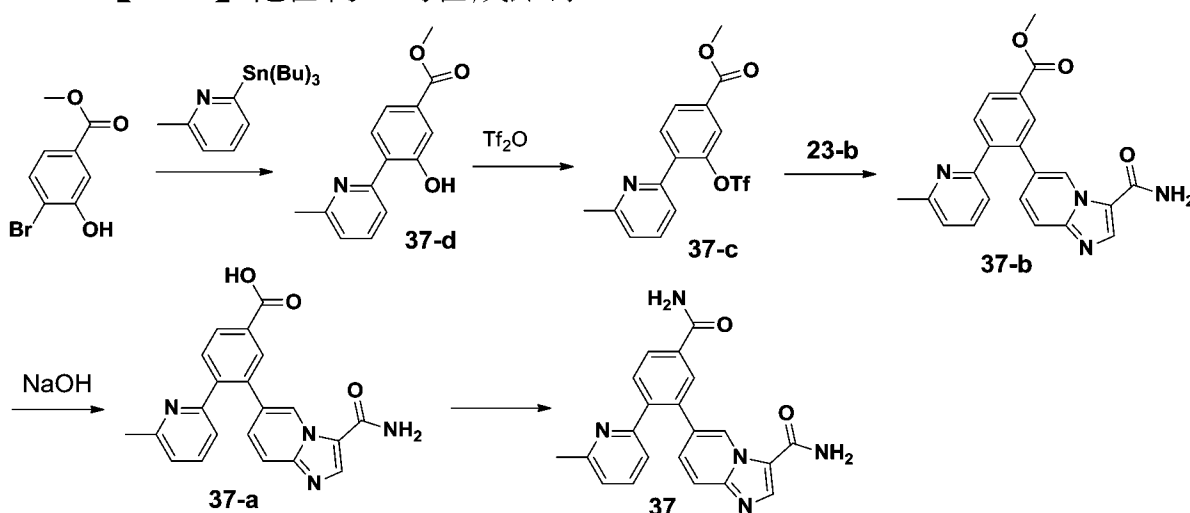
【0255】將化合物**20**(80 mg, 0.26 mmol)，甲醇鈉(3 mg, 0.05 mmol)和甲醇(10 mL)的混合物在室溫下攪拌過夜，然後加入氯化銨(16 mg, 0.29 mmol)，於90℃反應4小時。將反應液冷至室溫，減壓濃縮。將殘餘物經製備HPLC純化，得化合物**35**(20 mg, 48%)，為白色固體。LC-MS (ESI): $m/z = 328.0$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.96 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.71 – 7.40 (m, 6H), 7.09 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.26 (m, 2H), 2.39 (s, 3H)。

【0256】化合物**36**的合成路線【0257】化合物**36-a**和**36-b**的合成

【0258】將化合物**13-a**(80.2 mg, 0.38 mmol)，5-溴-1H-吡唑-3-羧酸甲酯(80 mg, 0.31 mmol)，[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈣(25.6 mg, 0.31 mmol)，碳酸鈉(83.1 mg, 0.78 mmol)，二氧六環(10.0 mL)和水(3.0 mL)的混合物在氮氣氛下於90℃攪拌過夜。將反應液冷至室溫，減壓濃縮。將殘餘物化合物**36-b**溶於甲醇(2.0 mL)和THF(2 mL)，加入氫氧化鈉水溶液(2 M, 2 mL)，於室溫攪拌過夜。反應結束後，減壓濃縮除去有機溶劑，加入水(10 mL)和二氯甲烷(10 mL)，棄去有機層。將水層冷卻至0℃，用鹽酸(6 M)中和至pH為5-6，用氯仿/異丙醇(3/1)溶液萃取。將有機相用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，得化合物**36-a**(60 mg，兩步產率58%)，為淺黃色固體。LC-MS (ESI): $m/z = 330.0$ $[M+H]^+$ 。

【0259】化合物**36**的合成

【0260】按照製備化合物**2**的方法製備，使用化合物**36-a**，獲得化合物**36** (20 mg, 33.4%)。LC-MS (ESI): $m/z = 329.0$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 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)。

【0261】化合物**37**的合成路線【0262】化合物**37-d**的合成

【0263】按照製備化合物**25-c**的方法製備，使用4-溴-3-羥基苯甲酸甲酯，獲得化合物**37-d** (600 mg, 81%)。LC-MS (ESI): $m/z = 244.1$ $[M+H]^+$ 。

【0264】化合物**37-c**的合成

【0265】按照製備化合物**1-c**的方法製備，使用化合物**37-d**，獲得化合物**37-c** (300 mg, 65%)。LC-MS (ESI): $m/z = 375.9$ $[M+H]^+$ 。

【0266】化合物**37-a**和**37-b**的合成

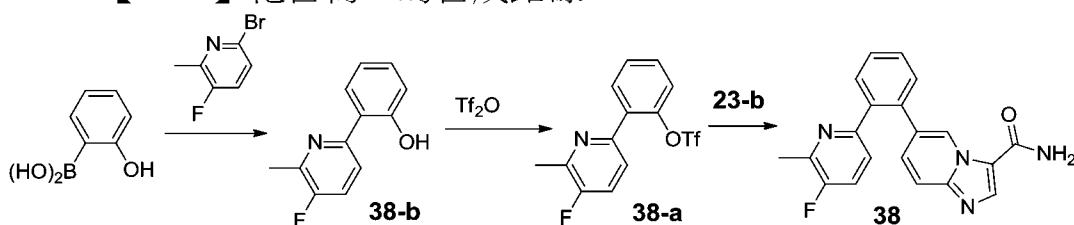
【0267】將化合物**37-c** (200 mg, 0.8 mmol)，化合物**23-b** (196.6 mg, 0.96 mmol)，[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈾 (65.3 mg, 0.08 mmol)，碳酸鈉 (211.8 mg, 2.0 mmol)，二氧六環 (10.0 mL) 和水 (2.0 mL) 的混合物在氮氣氛下於 $90^\circ C$ 攪拌

過夜。將反應液冷至室溫，減壓濃縮。將殘餘物化合物**37-b**溶於甲醇（2.0 mL）和THF（2 mL），加入氫氧化鈉水溶液（2 M，10 mL），於室溫攪拌過夜。反應結束後，減壓濃縮除去有機溶劑，加入水（10 mL）和二氯甲烷（10 mL），棄去有機層。將水層冷卻至0°C，用鹽酸（6 M）中和至pH為5-6，用氯仿/異丙醇（3/1）溶液萃取。將有機相用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，得化合物**37-a**（200 mg，兩步產率67%），為淺黃色固體。LC-MS (ESI): $m/z = 373.0$ $[M+H]^+$ 。

【0268】化合物**37**的合成

【0269】按照製備化合物**2**的方法製備，使用化合物**37-a**，獲得化合物**37**（10 mg，20%）。LC-MS (ESI): $m/z = 372.0$ $[M+H]^+$ 。 ^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)。

【0270】化合物**38**的合成路線



【0271】化合物**38-b**的合成

【0272】按照製備化合物**1-e**的方法製備，使用2-羥基苯硼酸和6-溴-3-氟-2-甲基吡啶，獲得化合物**38-b**（160 mg，79%）。LC-MS (ESI): $m/z = 204.1$ $[M+H]^+$ 。

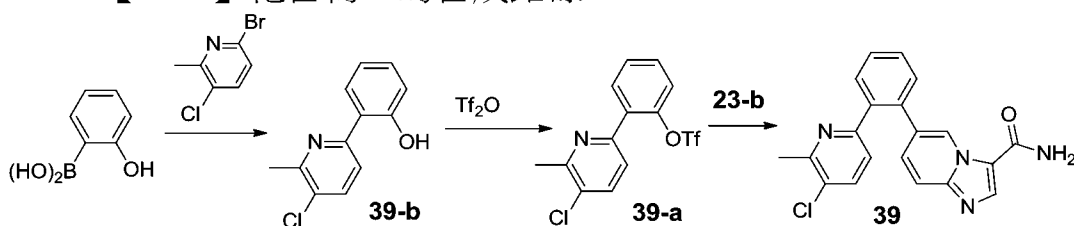
【0273】化合物**38-a**的合成

【0274】按照製備化合物**1-c**的方法製備，使用化合物**38-b**，獲得化合物**38-a**（222 mg，84%）。LC-MS (ESI): $m/z = 336.0$ $[M+H]^+$ 。

【0275】化合物**38**的合成

【0276】按照製備化合物**11**的方法製備，使用化合物**38-a**和化合物**23-b**，獲得化合物**38**（30 mg，29%），為白色固體。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)。

【0277】化合物**39**的合成路線



【0278】化合物**39-b**的合成

【0279】按照製備化合物**1-e**的方法製備，使用2-羥基苯硼酸和6-溴-3-氯-2-甲基吡啶，獲得化合物**39-b**（100 mg，94%）。LC-MS (ESI): $m/z = 220.1$ $[M+H]^+$ 。

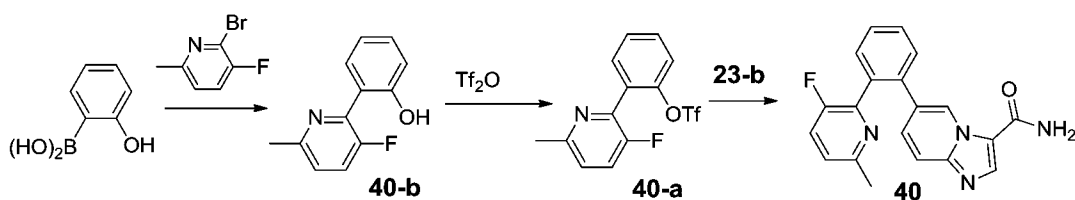
【0280】化合物**39-a**的合成

【0281】按照製備化合物**1-c**的方法製備，使用化合物**39-b**，獲得化合物**39-a**（153 mg，96%）。LC-MS (ESI): $m/z = 351.9$ $[M+H]^+$ 。

【0282】化合物**39**的合成

【0283】按照製備化合物**11**的方法製備，使用化合物**39-a**和化合物**23-b**，獲得化合物**39**（13 mg，8%），為白色固體。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)。

【0284】化合物**40**的合成路線



【0285】化合物**40-b**的合成

【0286】按照製備化合物**1-e**的方法製備，使用2-羥基苯硼酸和2-溴-3-氟-6-甲基吡啶，獲得化合物**40-b**（88 mg，82%）。LC-MS (ESI): $m/z = 204.1 [M+H]^+$ 。

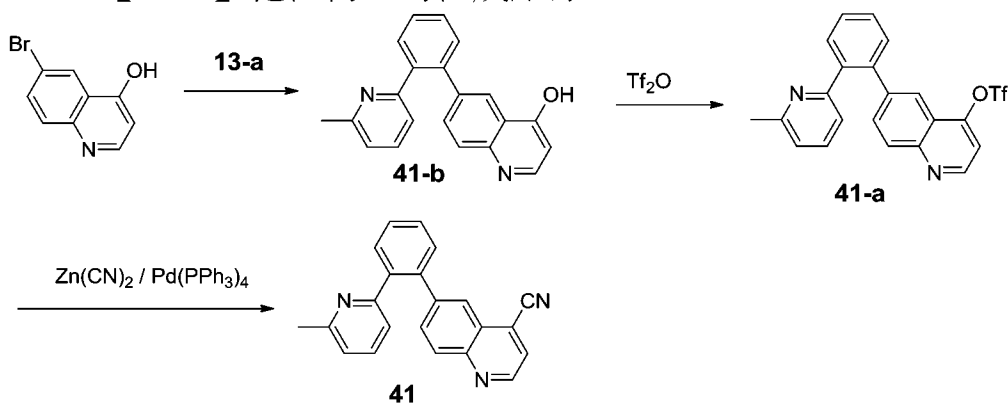
【0287】化合物**40-a**的合成

【0288】按照製備化合物**1-c**的方法製備，使用化合物**40-b**，獲得化合物**40-a**（141 mg，97%）。LC-MS (ESI): $m/z = 336.0 [M+H]^+$ 。

【0289】化合物**40**的合成

【0290】按照製備化合物**11**的方法製備，使用化合物**40-a**和化合物**23-b**，獲得化合物**40**（30 mg，21%），為白色固體。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)。

【0291】化合物**41**的合成路線



【0292】化合物**41-b**的合成

【0293】按照製備化合物**13**的方法製備，使用6-溴喹啉-4-醇，獲得化合物**41-b**（125 mg，43%）。LC-MS (ESI): $m/z = 313.0 [M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz,

DMSO-d₆) : 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) 。

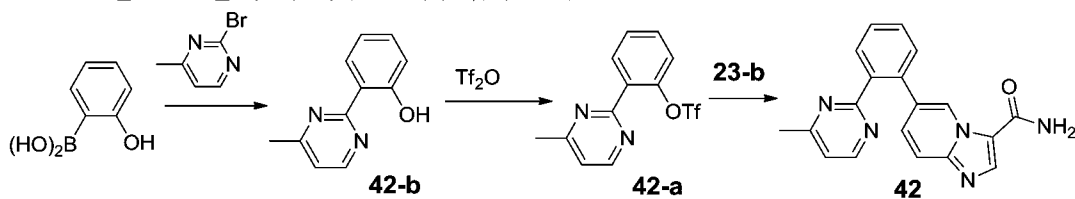
【0294】化合物**41-a**的合成

【0295】按照製備化合物**1-c**的方法製備，使用化合物**41-b**，獲得化合物**41-a** (134 mg, 78%)。LC-MS (ESI): $m/z = 444.9$ [M+H]⁺。

【0296】化合物**41**的合成

【0297】將化合物**41-a** (134 mg, 0.3 mmol)，氰化鋅(71 mg, 0.6 mmol)，Pd(PPh₃)₄ (35 mg, 0.03 mmol)和DMF(10 mL)的混合物在氮氣氛下於120℃攪拌過夜。將反應液冷至室溫，加入水(60 mL)，用乙酸乙酯(2*30 mL)萃取。將有機相合併，用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮。將殘餘物經製備HPLC純化，得化合物**41** (43.8 mg, 45%)，為白色固體。LC-MS (ESI): $m/z = 322.0$ [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 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) 。

【0298】化合物**42**的合成路線



【0299】化合物**42-b**的合成

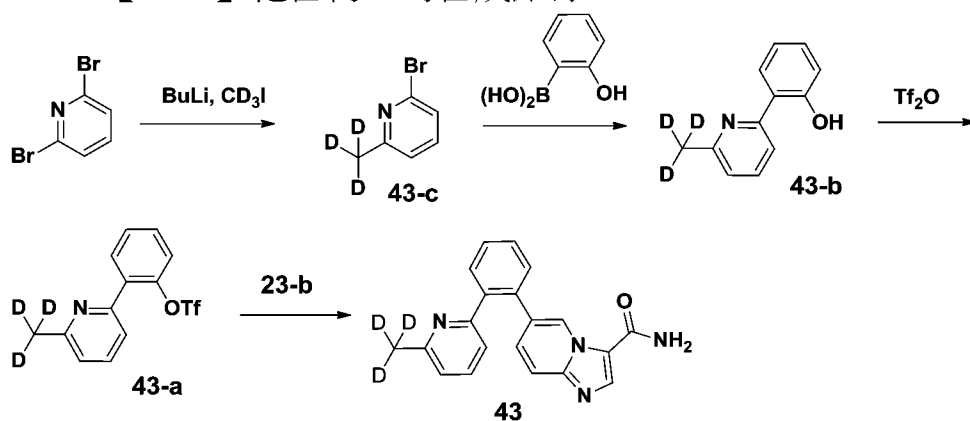
【0300】按照製備化合物**1-e**的方法製備，使用2-羥基苯硼酸和2-溴-4-甲基嘧啶，獲得化合物**42-b** (130 mg, 60%)。LC-MS (ESI): $m/z = 187.1$ [M+H]⁺。

【0301】化合物**42-a**的合成

【0302】按照製備化合物**1-c**的方法製備，使用化合物**42-b**，獲得化合物**42-a** (95 mg, 43%)。LC-MS (ESI): $m/z = 318.9$ [M+H]⁺。

【0303】化合物**42**的合成

【0304】按照製備化合物**11**的方法製備，使用化合物**42-a**和化合物**23-b**，獲得化合物**42**（12 mg，12%），為白色固體。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)。

【0305】化合物**43**的合成路線【0306】化合物**43-c**的合成

【0307】將2,6-二溴吡啶（1 g, 4.22 mmol）溶於四氫呋喃中（10 mL）並冷卻到 -78°C ，再將正丁基鋰（2.5 M，2.03 mL, 5.07 mmol）慢慢加入其中。反應液在低溫下反應半小時，將氘代碘甲烷（0.32 mL, 5.07 mmol）加入反應液中，升溫到常溫再攪拌一小時。用水（10 mL）淬滅，乙酸乙酯（10 mL*3）萃取。將有機相合併，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，得到化合物**43-c**（0.5 g，67%），為棕色液體。LC-MS (ESI): $m/z = 175.1$ $[M+H]^+$ 。

【0308】化合物**43-b**的合成

【0309】按照製備化合物**1-e**的方法製備，使用2-羥基苯硼酸和化合物**43-c**，獲得化合物**43-b**（150 mg，70%）。LC-MS (ESI): $m/z = 189.2$ $[M+H]^+$ 。

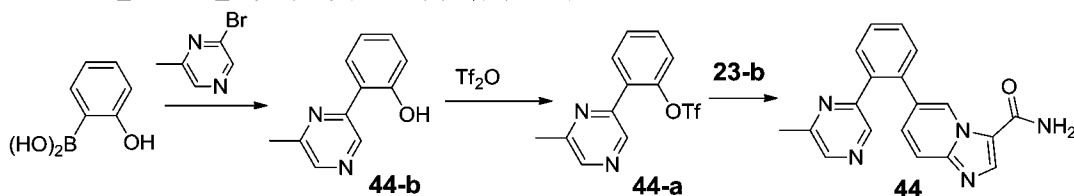
【0310】化合物**43-a**的合成

【0311】按照製備化合物**1-c**的方法製備，使用化合物**43-b**，獲得化合物**43-a** (200 mg, 78%)。LC-MS (ESI): $m/z = 321.1 [M+H]^+$ 。

【0312】化合物**43**的合成

【0313】按照製備化合物**11**的方法製備，使用化合物**43-a**和化合物**23-b**，獲得化合物**43** (25 mg, 16%)，為白色固體。LC-MS (ESI): $m/z = 332.2 [M+H]^+$ 。
 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 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)。

【0314】化合物**44**的合成路線



【0315】化合物**44-b**的合成

【0316】按照製備化合物**1-e**的方法製備，使用2-羥基苯硼酸和2-溴-6-甲基吡嗪，獲得化合物**44-b** (105 mg, 97%)。LC-MS (ESI): $m/z = 187.2 [M+H]^+$ 。

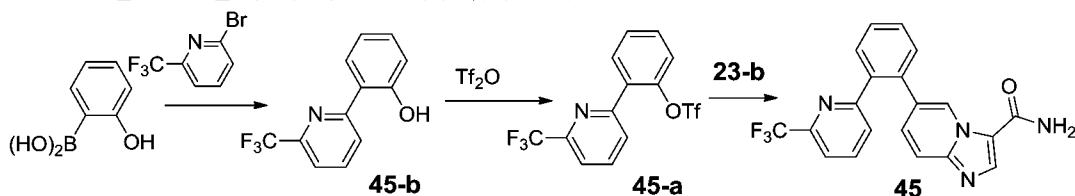
【0317】化合物**44-a**的合成

【0318】按照製備化合物**1-c**的方法製備，使用化合物**44-b**，獲得化合物**44-a** (163 mg, 90%)。LC-MS (ESI): $m/z = 319.1 [M+H]^+$ 。

【0319】化合物**44**的合成

【0320】按照製備化合物**11**的方法製備，使用化合物**44-a**和化合物**23-b**，獲得化合物**44** (100 mg, 59%)，為黃色固體。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)。

【0321】化合物**45**的合成路線



【0322】化合物**45-b**的合成

【0323】按照製備化合物**1-e**的方法製備，使用2-羥基苯硼酸和2-溴-6-三氟甲基吡啶，獲得化合物**45-b**（50 mg，23%）。LC-MS (ESI): $m/z = 240.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

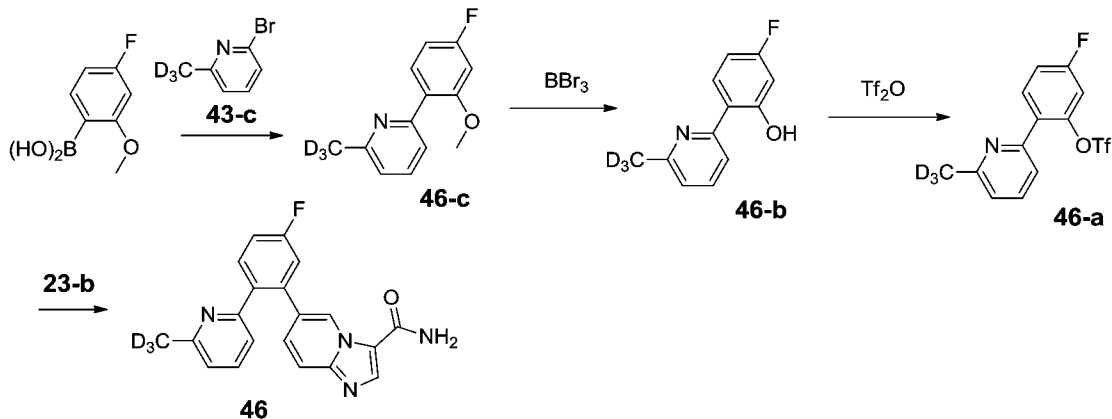
【0324】化合物**45-a**的合成

【0325】按照製備化合物**1-c**的方法製備，使用化合物**45-b**，獲得化合物**45-a**（65 mg，84%）。LC-MS (ESI): $m/z = 370.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0326】化合物**45**的合成

【0327】按照製備化合物**11**的方法製備，使用化合物**45-a**和化合物**23-b**，獲得化合物**45**（10 mg，14%），為白色固體。LC-MS (ESI): $m/z = 382.9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。
 ^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)。

【0328】化合物**46**的合成路線



【0329】化合物**46-c**的合成

【0330】按照製備化合物**1-e**的方法製備，使用4-氟-2-甲氧基苯硼酸和化合物**43-c**，獲得化合物**46-c**（342 mg，91%）。LC-MS (ESI): $m/z = 221.1 [M+H]^+$ 。

【0331】化合物**46-b**的合成

【0332】按照製備化合物**1-d**的方法製備，使用化合物**46-c**，獲得化合物**46-b**（274 mg，86%）。LC-MS (ESI): $m/z = 207.2 [M+H]^+$ 。

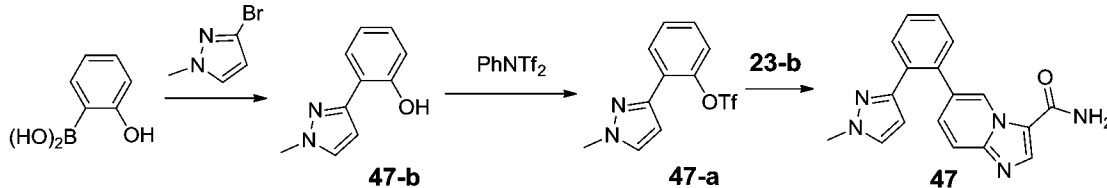
【0333】化合物**46-a**的合成

【0334】按照製備化合物**1-c**的方法製備，使用化合物**46-b**，獲得化合物**46-a**（306 mg，68%）。LC-MS (ESI): $m/z = 339.0 [M+H]^+$ 。

【0335】化合物**46**的合成

【0336】按照製備化合物**11**的方法製備，使用化合物**46-a**和化合物**23-b**，獲得化合物**46**（90 mg，51%），為白色固體。LC-MS (ESI): $m/z = 350.0 [M+H]^+$ 。
 ^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)。

【0337】化合物**47**的合成路線



【0338】化合物**47-b**的合成

【0339】按照製備化合物**1-e**的方法製備，使用2-羥基苯硼酸和3-溴-1-甲基吡咯，獲得化合物**47-b**（200 mg，90%）。LC-MS (ESI): $m/z = 175.2 [M+H]^+$ 。

【0340】化合物**47-a**的合成

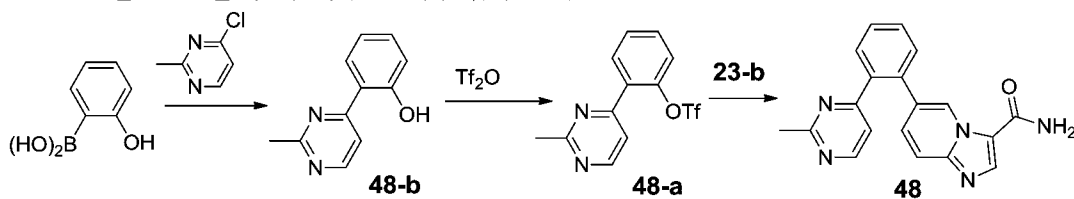
【0341】向化合物**47-b** (100 mg, 0.57 mmol) 的DMF (5 mL) 溶液中，加入碳酸鉀 (238 mg, 1.72 mmol) 和N-苯基雙(三氟甲烷磺醯)亞胺 (225.6 mg, 0.63

mmol)。將混合物於室溫攪拌過夜。加入水(10 mL)和乙酸乙酯(10 mL)，分出有機層，水層用乙酸乙酯(10 mL*2)萃取。將有機相合併，經水洗，飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮。將殘餘物通過矽膠柱層析分離(洗脫體系：石油醚/乙酸乙酯 = 5/1)純化，得化合物**47-a** (100 mg，52%)。LC-MS (ESI): $m/z = 307.1$ $[M+H]^+$ 。

【0342】化合物**47**的合成

【0343】按照製備化合物**11**的方法製備，使用化合物**47-a**和化合物**23-b**，獲得化合物**47** (40 mg，39%)，為黃色固體。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)。

【0344】化合物**48**的合成路線



【0345】化合物**48-b**的合成

【0346】按照製備化合物**1-e**的方法製備，使用2-羥基苯硼酸和4-氯-2-甲基嘧啶，獲得化合物**48-b** (80 mg，28%)。LC-MS (ESI): $m/z = 187.1$ $[M+H]^+$ 。

【0347】化合物**48-a**的合成

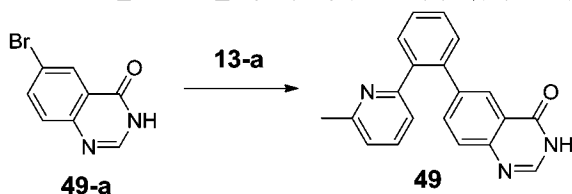
【0348】按照製備化合物**1-c**的方法製備，使用化合物**48-b**，獲得化合物**48-a** (85 mg，62%)。LC-MS (ESI): $m/z = 319.0$ $[M+H]^+$ 。

【0349】化合物**48**的合成

【0350】按照製備化合物**11**的方法製備，使用化合物**48-a**和化合物**23-b**，獲得化合物**48** (40 mg，45%)，為黃色固體。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)。

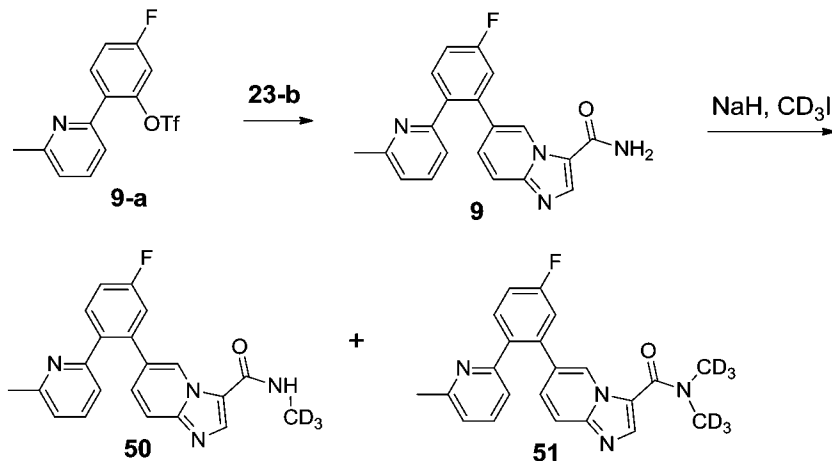
【0351】化合物**49**的合成路線



【0352】化合物**49**的合成

【0353】按照製備化合物**13**的方法製備，使用化合物**49-a**，獲得化合物**49**（16 mg，11%），為白色固體。LC-MS (ESI): $m/z = 314.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^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)。

【0354】化合物**50**和**51**的合成路線



【0355】化合物**9-a**的合成

【0356】以4-氟-2-甲氧基苯硼酸替代2-甲氧基苯硼酸為起始原料，參照製備化合物**1-c**的合成路線和方法，獲得化合物**9-a**（300 mg）。LC-MS (ESI): $m/z = 336.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0357】化合物**9**的合成

【0358】按照製備化合物**11**的方法製備，使用化合物**9-a**和化合物**23-b**，獲得化合物**9**（246 mg，71%）。LC-MS (ESI): $m/z = 347.0 [M+H]^+$ 。

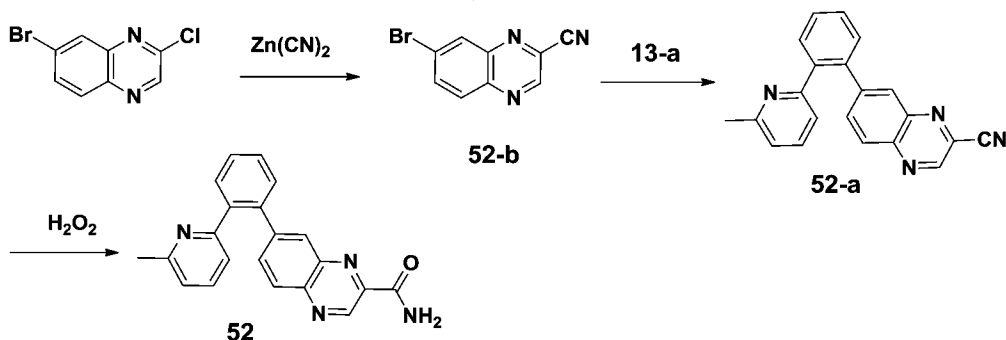
【0359】化合物**50**和**51**的合成

【0360】將化合物**9** (100 mg, 0.289mmol)溶於乾燥的四氫呋喃(10 mL)中，慢慢加入氫化鈉 (60% in oil, 14 mg, 0.578 mmol)，將混合物於室溫攪拌1小時後，慢慢加入氙代碘甲烷(42 mg, 0.289 mmol)。將混合物於再攪拌2小時，加入水(30 mL)，用乙酸乙酯(30 mL*2)萃取。將有機相合併，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮。將殘餘物經製備HPLC純化，得化合物**50**（5 mg）和**51**（10 mg，），均為白色固體。

【0361】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)。

【0362】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)。

【0363】化合物**52**的合成路線



【0364】化合物**52-b**的合成

【0365】將氰化鋅 (48.2 mg, 0.41 mmol)，7-溴-2-氯喹啉 (200 mg, 0.82 mmol)，四三苯基磷鈰 (94.9 mg, 0.082 mmol) 和N,N-二甲基甲醯胺 (4 mL) 的混合物在氮氣氛下於100℃攪拌過夜。將反應液冷卻至室溫，用乙酸乙酯稀釋，分出有機層。將有機層用水洗，飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮。將殘餘物通過矽膠柱層析分離（洗脫體系：石油醚/乙酸乙酯 = 5/1）純化，得化合物**52-b** (0.1 g, 23 %)，為白色固體。LC-MS (ESI): $m/z = 324.0$ $[M+H]^+$ 。

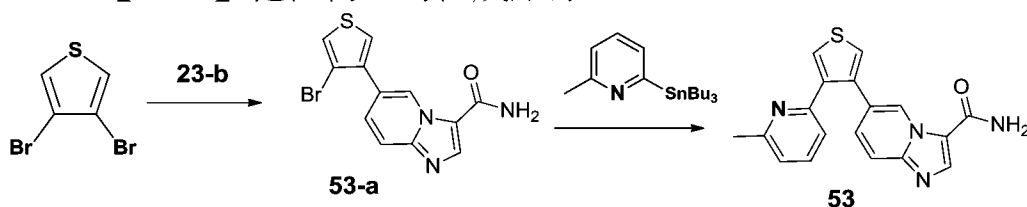
【0366】化合物**52-a**的合成

【0367】按照製備化合物**13**的方法製備，使用化合物**52-b**，獲得化合物**52-a** (20 mg, 32%)，為白色固體。LC-MS (ESI): $m/z = 323.2$ $[M+H]^+$ 。

【0368】化合物**52**的合成

【0369】在冰浴下，往化合物**52-a** (20 mg, 0.062 mmol) 和碳酸鉀 (1.3 mg) 的二甲亞砜 (2 mL) 溶液中滴加入過氧化氫 (0.29 mmol)。將混合物升至室溫，攪拌過夜。緩慢加入水 (5 mL) 淬滅反應，攪拌半小時，有白色沉澱析出，過濾收集固體，乾燥，得化合物**52** (15 mg, 70 %)，為白色固體。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)。

【0370】化合物**53**的合成路線



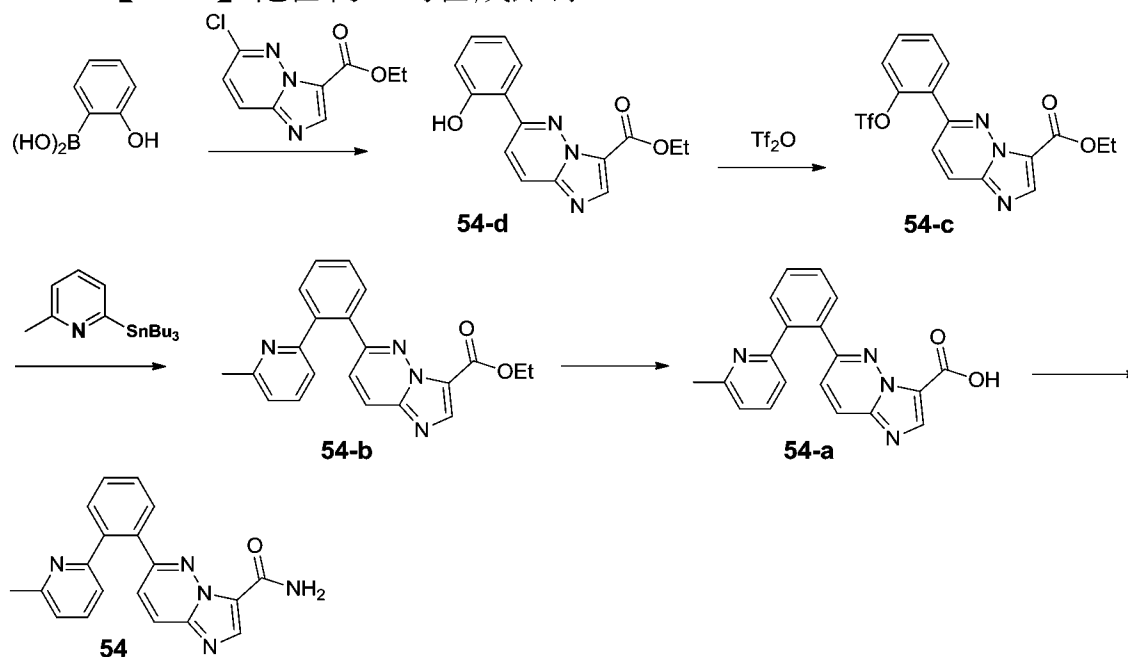
【0371】化合物**53-a**的合成

【0372】按照製備化合物**11**的方法製備，使用2,3-二溴噻吩和化合物**23-b**，獲得化合物**53-a**（360 mg，56%）。LC-MS (ESI): $m/z = 322.0$ $[M+H]^+$ 。

【0373】化合物**53**的合成

【0374】按照製備化合物**25-c**的方法製備，使用化合物**53-a**，獲得化合物**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)。

【0375】化合物**54**的合成路線



【0376】化合物**54-d**的合成

【0377】按照製備化合物**1-e**的方法製備，使用2-羥基苯硼酸和6-氯咪唑並[1,2-b]噻嗪-3-羧酸乙酯，獲得化合物**54-d**（690 mg，48.6%）。LC-MS (ESI): $m/z = 284.0$ $[M+H]^+$ 。

【0378】化合物**54-c**的合成

【0379】按照製備化合物**1-c**的方法製備，使用化合物**54-d**，獲得化合物**54-c** (660 mg, 79%)。LC-MS (ESI): $m/z = 416$ $[M+H]^+$ 。

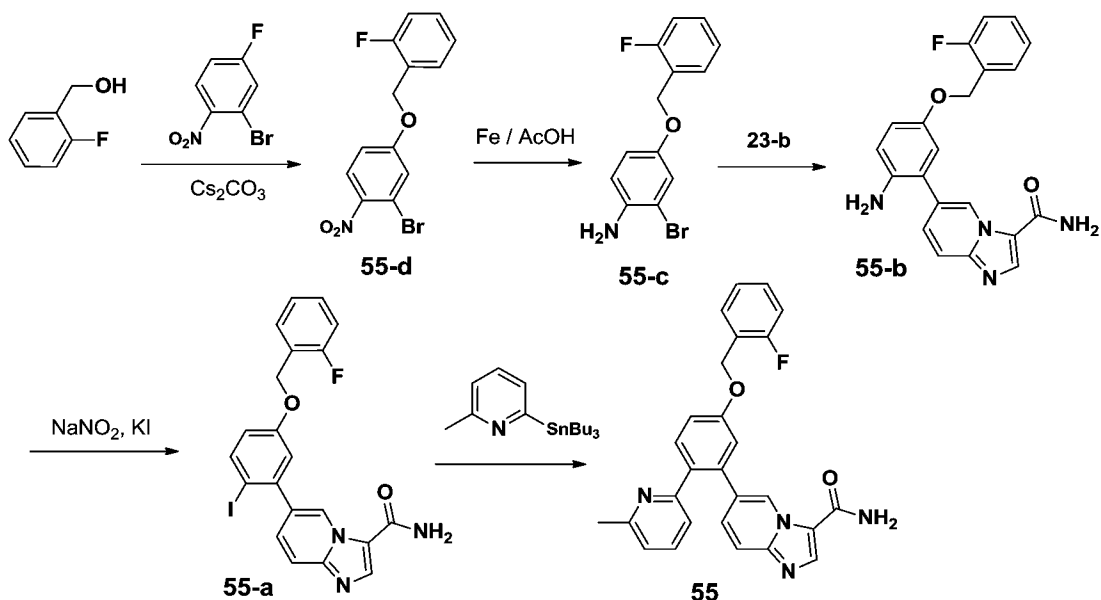
【0380】化合物**54-a**和**54-b**的合成

【0381】將化合物**54-c** (0.415 g, 1.0 mmol)，2-甲基-6-三丁基錫吡啶 (0.59 g, 1.5 mmol)， $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.21 g, 0.3 mmol)，氯化鋰 (0.42 g, 10 mmol) 和 DMF (20 mL) 的混合物在氮氣氛下於 110°C 攪拌過夜。將反應液冷至室溫，減壓濃縮。向殘餘物化合物**54-b**加入氫氧化鈉水溶液 (2 M, 40 mL)，於室溫攪拌過夜，用乙酸乙酯 (30 mL*3) 萃取，棄除有機相。將水層冷卻至 0°C，用鹽酸 (6 M) 中和至 pH 為 5-6，用乙酸乙酯 (50 mL*3) 萃取。將有機相用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，得化合物**54-a** (120 mg, 兩步產率 36.3%)，為白色固體。LC-MS (ESI): $m/z = 331$ $[M+H]^+$ 。

【0382】化合物**54**的合成

【0383】按照製備化合物**2**的方法製備，使用化合物**54-a**，獲得化合物**54** (60 mg, 50%)。LC-MS (ESI): $m/z = 330.0$ $[M+H]^+$ 。 ^1H 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)。

【0384】化合物**55**的合成路線



【0385】化合物**55-d**的合成

【0386】將2-氟苄醇 (2.6 g, 20 mmol)，4-氟-2-溴硝基苯 (4.4 g, 20 mmol)，DMF (100 mL)和碳酸鉀(6.5 g, 20 mmol)的混合物於氮氣氛圍下50℃反應過夜，減壓濃縮。加入水 (100 mL)，用乙酸乙酯(300 mL*3)萃取。將有機相合併，用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮。將殘餘物通過矽膠柱層析分離 (洗脫體系：石油醚/乙酸乙酯 = 10/1) 純化，得化合物**55-d** (3.3 g, 50 %)。LC-MS (ESI): $m/z = 326 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0387】化合物**55-c**的合成

【0388】將化合物**55-d** (0.65 g, 2.0 mmol)，鐵粉 (1.12 g, 20 mmol)，乙醇 (100 mL)和醋酸(20 mL)的混合物於氮氣氛圍下室溫反應過夜，減壓濃縮。加入飽和碳酸氫鈉 (100 mL)，用乙酸乙酯(300 mL*3)萃取。將有機相合併，用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，得化合物**55-c** (0.46 g, 77.2%)。LC-MS (ESI): $m/z = 298 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0389】化合物**55-b**的合成

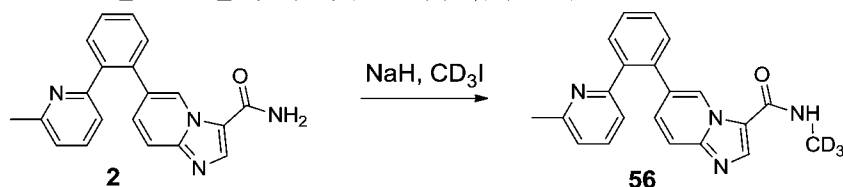
【0390】按照製備化合物**11**的方法製備，使用化合物**55-c**和化合物**23-b**，獲得化合物**55-b** (210 mg, 55.8%)。LC-MS (ESI): $m/z = 377 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0391】化合物**55-a**的合成

【0392】將化合物**55-b** (0.19 g, 0.5 mmol)溶於稀鹽酸 (4 N, 6 mL), 緩慢滴加亞硝酸鈉 (0.07 g, 1.0 mmol)水 (2 mL) 溶液, 於室溫下攪拌0.5小時。將碘化鉀 (0.117 g, 1.0 mmol) 加入到反應液中, 繼續攪拌1小時。將反應液減壓濃縮, 加入飽和碳酸鈉 (20 mL), 用乙酸乙酯(50 mL*3)萃取。將有機相合併, 用飽和食鹽水洗, 無水硫酸鈉乾燥, 減壓濃縮。將殘餘物經矽膠柱層析分離純化, 得化合物**55-a** (220 mg, 90%), 為白色固體。LC-MS (ESI): $m/z = 488 [M+H]^+$ 。

【0393】化合物**55**的合成

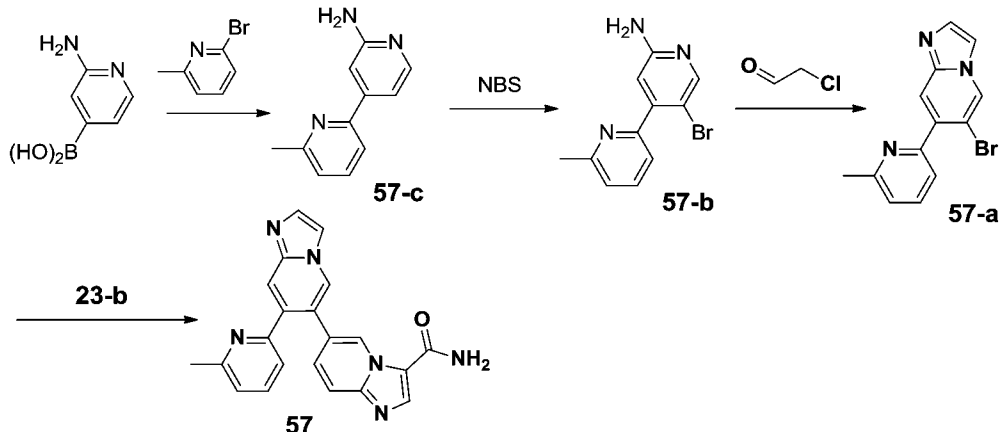
【0394】按照製備化合物**25-c**的方法製備, 使用化合物**55-a**, 獲得化合物**55** (86 mg, 19%)。LC-MS (ESI): $m/z = 453 [M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.44 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.15 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.44 (m, 4H), 7.25 (t, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J=3.2$ Hz, 1H), 5.37(s, 2H), 2.76 (s, 3 H)。

【0395】化合物**56**的合成路線【0396】化合物**56**的合成

【0397】將化合物**2** (94.8 mg, 0.289mmol)溶於乾燥的四氫呋喃(10 mL)中, 慢慢加入氫化鈉 (60% in oil, 7 mg, 0.289 mmol), 將混合物於室溫攪拌1小時後, 慢慢加入氘代碘甲烷(42 mg, 0.289 mmol)。將混合物於再攪拌2小時, 加入水(30 mL), 用乙酸乙酯(30 mL*2)萃取。將有機相合併, 用無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 減壓濃縮。將殘餘物經製備HPLC純化, 得化合物**56** (20 mg), 為白色固體。LC-MS (ESI): $m/z = 346.0 [M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, 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) 。

【0398】化合物**57**的合成路線



【0399】化合物**57-c**的合成

【0400】按照製備化合物**1-e**的方法製備，使用2-氨基吡啶-4-硼酸和2-溴-6-甲基吡啶，獲得化合物**57-c** (100 mg, 75%)。LC-MS (ESI): $m/z = 186.1$ $[M+H]^+$ 。

【0401】化合物**57-b**的合成

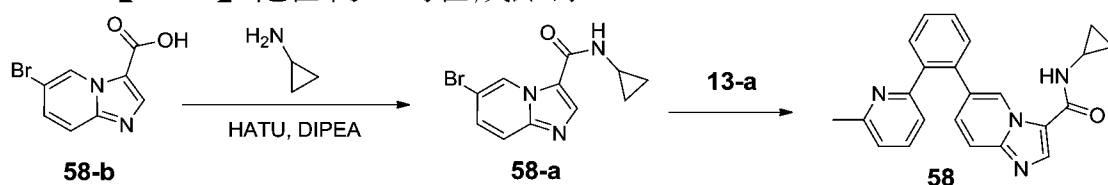
【0402】將化合物**57-c** (100 mg, 0.54 mmol) 溶於乾燥的乙腈 (10 mL) ，加入N-溴代丁二醯亞胺 (96.1 mg, 0.54 mmol) ，室溫攪拌兩小時。減壓濃縮，然後將殘餘物通過矽膠柱層析分離 (洗脫體系：石油醚/乙酸乙酯 = 1/1) 純化，得化合物**57-b** (90 mg, 63 %)。LC-MS (ESI): $m/z = 264.0$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.25 (s, 1H), 7.67 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.51 (bs, 1H), 2.63 (s, 3H) 。

【0403】化合物**57-a**的合成

【0404】將化合物**57-b** (90 mg, 0.34 mmol) 溶於乙醇 (10 mL) 中。向溶液中慢慢加入氯乙醛水溶液 (6.1 M, 80 μL , 0.51 mmol) 。將反應物加熱回流攪拌過夜，減壓濃縮。將殘餘物通過矽膠柱層析分離 (洗脫體系：石油醚/乙酸乙酯 = 1/1) 純化，得化合物**57-b** (90 mg, 91 %)。LC-MS (ESI): $m/z = 287.9$ $[M+H]^+$ 。

【0405】化合物**57**的合成

【0406】按照製備化合物**11**的方法製備，使用化合物**57-a**和化合物**23-b**，獲得化合物**57**（30 mg，26%），為白色固體。LC-MS (ESI): $m/z = 369.0$ $[M+H]^+$ 。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 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)。

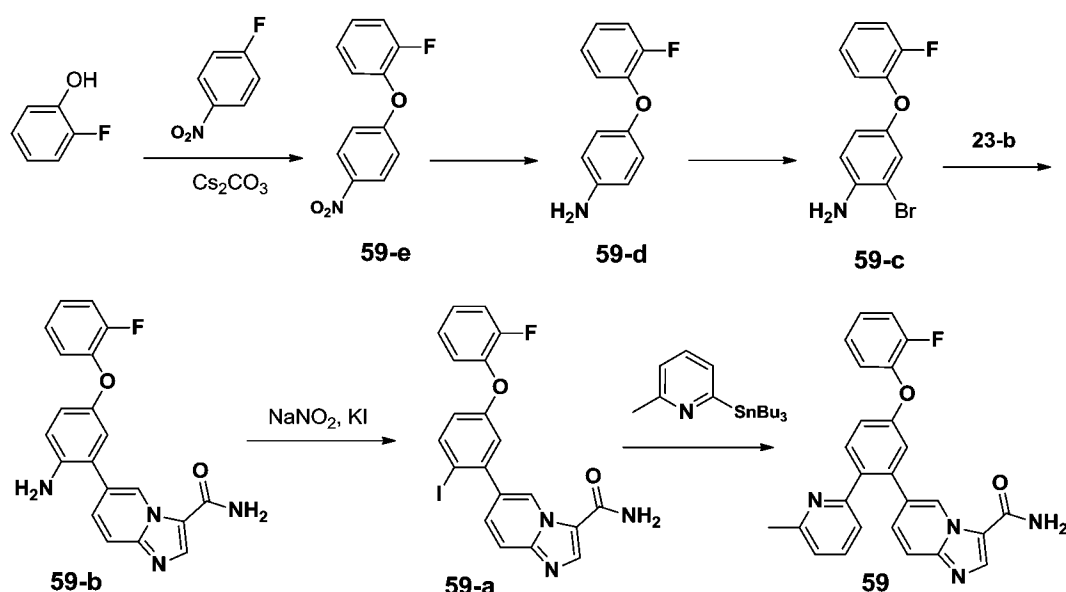
【0407】化合物**58**的合成路線【0408】化合物**58-a**的合成

【0409】將商購的化合物**58-b**(200 mg, 0.83 mmol), 環丙胺(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) 的混合物在室溫下攪拌過夜。加入水(20 mL), 用二氯甲烷 (30 mL)萃取，將有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮。將殘餘物通過矽膠柱層析分離（洗脫體系：二氯甲烷/甲醇 = 20/1）純化，得化合物**58-a**（187 mg，80.6 %）。LC-MS (ESI): $m/z = 280.0$ $[M+H]^+$ 。

【0410】化合物**58**的合成

【0411】按照製備化合物**13**的方法製備，使用化合物**58-a**，獲得化合物**58**（20 mg，18%）。LC-MS (ESI): $m/z = 369.0$ $[M+H]^+$ 。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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)。

【0412】化合物**59**的合成路線



【0413】化合物**59-e**的合成

【0414】按照製備化合物**55-d**的方法製備，使用2-氟苯酚和4-氟硝基苯，獲得化合物**59-e**（6.3 g，67.6%）。LC-MS (ESI): $m/z = 234$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0415】化合物**59-d**的合成

【0416】按照製備化合物**55-c**的方法製備，使用化合物**59-e**，獲得化合物**59-d**（3.7 g，91%）。LC-MS (ESI): $m/z = 204$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0417】化合物**59-c**的合成

【0418】將化合物**59-d** (2.8 g, 10 mmol)， TBABr_3 (5.3 g, 11 mmol)和乙腈 (50 mL)的混合在 50°C 下攪拌過夜，然後減壓濃縮。將殘餘物通過矽膠柱層析分離(洗脫體系：石油醚/乙酸乙酯 = 5/1)純化，得化合物**59-c** (2.0 g，70.7%)。LC-MS (ESI): $m/z = 284.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0419】化合物**59-b**的合成

【0420】按照製備化合物**11**的方法製備，使用化合物**59-c**和化合物**23-b**，獲得化合物**59-b** (960 mg，53%)。LC-MS (ESI): $m/z = 363$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

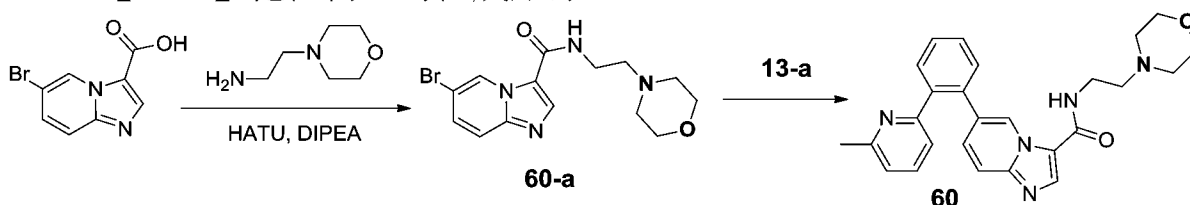
【0421】化合物**59-a**的合成

【0422】按照製備化合物**55-a**的方法製備，使用化合物**59-b**，獲得化合物**59-a**（900 mg，95%）。LC-MS (ESI): $m/z = 474 [M+H]^+$ 。

【0423】化合物**59**的合成

【0424】按照製備化合物**25-c**的方法製備，使用化合物**59-a**，獲得化合物**59**（46 mg，23%）。LC-MS (ESI): $m/z = 439 [M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 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, 3 H)。

【0425】化合物**60**的合成路線



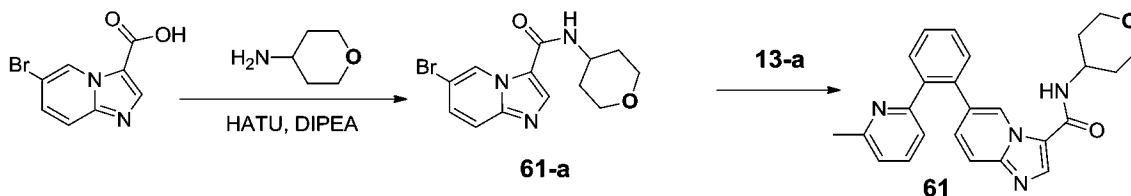
【0426】化合物**60-a**的合成

【0427】按照製備化合物**58-a**的方法製備，使用N-(2-氨基乙基)嗎啉，獲得化合物**60-a**（141 mg，97%）。LC-MS (ESI): $m/z = 355 [M+H]^+$ 。

【0428】化合物**60**的合成

【0429】按照製備化合物**13**的方法製備，使用化合物**60-a**，獲得化合物**60**（106 mg，60%）。LC-MS (ESI): $m/z = 442.0 [M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 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)。

【0430】化合物**61**的合成路線

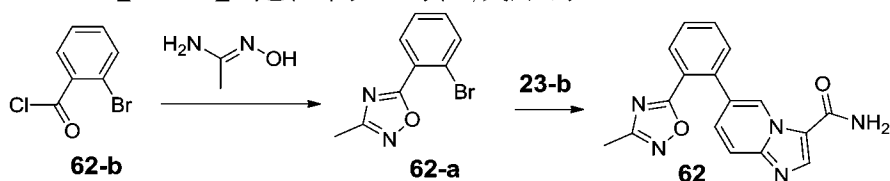


【0431】化合物**61-a**的合成

【0432】按照製備化合物**58-a**的方法製備，使用4-氨基四氫吡喃，獲得化合物**61-a**（135 mg，100%）。LC-MS (ESI): $m/z = 325.9 [M+H]^+$ 。

【0433】化合物**61**的合成

【0434】按照製備化合物**13**的方法製備，使用化合物**61-a**，獲得化合物**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)。

【0435】化合物**62**的合成路線【0436】化合物**62-a**的合成

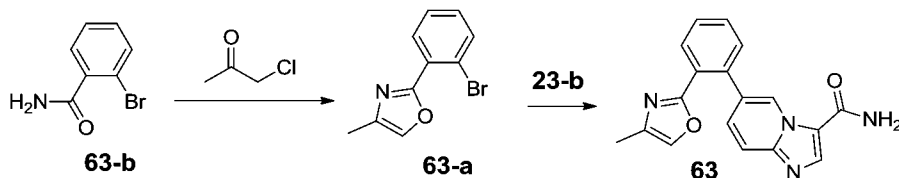
【0437】將商購的化合物**62-b**(878 mg, 4 mmol), N-羥基乙脒 (300 mg, 4 mmol)和吡啶 (15 mL) 的混合物在回流狀態下攪拌過夜。將反應液冷卻至室溫，減壓濃縮，加入水(20 ml), 用二氯甲烷(30 mL*2)萃取。將有機相合併，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮。將殘餘物通過矽膠柱層析分離（洗脫體系：石油醚/乙酸乙酯 = 10/1）純化，得化合物**62-a**（540 mg，56.6%）。LC-MS (ESI): $m/z = 239.0 [M+H]^+$ 。

【0438】化合物**62**的合成

【0439】按照製備化合物**11**的方法製備，使用化合物**62-a**和化合物**23-b**，獲得化合物**62**（12 mg，9%），為白色固體。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)。

【0440】化合物**63**的合成路線



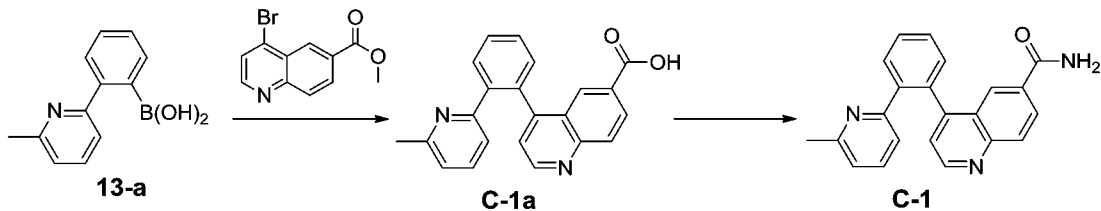
【0441】化合物**63-a**的合成

【0442】往30 mL微波管中加入化合物2-溴苯甲醯胺(300 mg, 1.5 mmol)，氯丙酮(208 mg, 0.179 mL 2.25mmol)和正丁醇 (8 mL)，將微波管密封，然後在微波反應器中於140℃下反應2小時。將反應混合物減壓濃縮，將殘餘物通過矽膠柱層析分離（洗脫體系：石油醚/乙酸乙酯 = 10/1）純化，得化合物**63-a** (200 mg, 56 %)。LC-MS (ESI): $m/z = 239.9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0443】化合物**63**的合成

【0444】按照製備化合物**11**的方法製備，使用化合物**63-a**和化合物**23-b**，獲得化合物**63** (75 mg, 28%)，為白色固體。LC-MS (ESI): $m/z = 319.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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)。

【0445】對比實施例1 對比化合物**C-1**的合成路線



【0446】化合物**C-1a**的合成

【0447】按照製備化合物**14-a**的方法製備，使用4-溴喹啉-6-羧酸甲酯，獲得化合物**C-1a**（30 mg，44%）。LC-MS (ESI): $m/z = 341.0$ $[M+H]^+$ 。

【0448】化合物**C-1**的合成

【0449】按照製備化合物**14**的方法製備，使用化合物**14-a**，獲得化合物**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)。

【0450】效果實施例1 ALK5酶活性抑制 IC_{50} 評價實驗

【0451】配製1 x的激酶緩衝液：40 mM Tris (pH 7.5), 20 mM $MgCl_2$, 0.10% BSA, 1 mM DTT。

1. 化合物配製：化合物的檢測終濃度為10 μM ，配置成100倍濃度，即1 mM，在384孔板上第二個孔中加入100 μL 的100倍的化合物，其他孔加入60 μL 的100% DMSO。從第二孔中取30 μL 化合物加入第三孔中，依次往下做3倍稀釋，共稀釋10個濃度。用echo 轉移50 nL化合物到反應板中。
2. 激酶反應：將激酶加入1倍激酶緩衝液，形成2倍酶溶液。激酶溶液終濃度為ALK5:25 nM。將多肽TGFbR1(購自Signal Chem公司，商品目錄編號為T36-58)和ATP加入1倍激酶緩衝液，形成2倍底物溶液。底物溶液終濃度為多肽TGFbR1 0.1mg/mL，ATP 7 μM 。向384孔反應板中（已有50 nL的100% DMSO溶解的化合物）加入2.5 μL 的2倍酶溶液，陰性對照孔加入1倍激酶緩衝液。室溫下孵育10分鐘。在384孔反應板中加入2.5 μL 的2倍底物溶液。將384孔板蓋上蓋子，於30°C下孵育1小時。將ADP-Glo試劑（購自Promega公司，商品目錄編號為v9102）平衡到室溫。轉移5 μL ADP-Glo試劑到384孔板反應孔中終止反應。

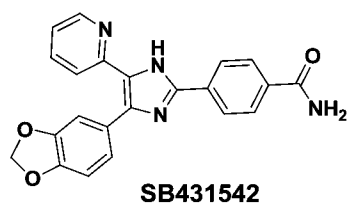
3. 反應結果的檢測：轉移10 μL激酶檢測試劑到每個反應孔中，振盪1分鐘，室溫靜置30分鐘。在Synergy讀取樣品發光數值。
4. 曲線擬合：從Synergy程式上複製發光讀數的資料。將發光讀數的值通過公式轉換為抑制百分率（抑制百分率 = (max- sample RLU)/(max-min)*100，其中，“min”為不加酶進行反應的對照樣螢光讀數；“max”為加入DMSO作為對照的樣品螢光讀數）。將數據導入MS Excel並使用GraphPad Prism進行曲線擬合。計算IC50值。

表1 本發明的化合物對ALK5活性的IC₅₀結果

化合物編號	ALK5 IC ₅₀ (nM)	化合物編號	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	/	/

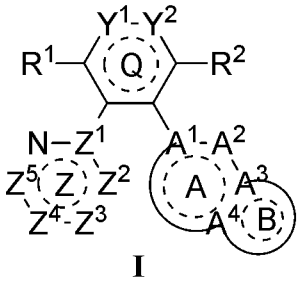
【0452】其中，SB431542（CAS號：301836-41-9）是已知的ALK5抑制劑，其結構如下：



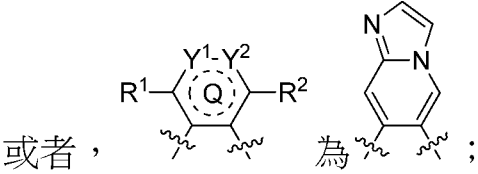
【0453】由上述試驗的結果可以確認，本發明的化合物對ALK5的活性具有明顯的抑制作用。

【發明申請專利範圍】

【第 1 項】一種通式 I 所示的含氮芳香雜環化合物或其藥學上可接受的鹽，



其中，
環 Z 為包含至少一個 N 的 5-6 元雜芳環；
環 Q 為苯環或者 5-6 元雜芳環；
環 A 為取代或未取代的苯環或者取代或未取代的 5-6 元雜芳環；
環 B 為取代或未取代的 5-6 元雜芳環；
Z¹ 為 N 或 C；
Z² 為 S、O、N、NR^{a1} 或 CR^{2'}；
Z³ 為 S、O、N、NR^{a2} 或 CR^{3'}；
Z⁴ 為 S、O、N、NR^{a3} 或 CR^{4'}；
Z⁵ 為 N、CR^{5'} 或單鍵；
當 Z¹ 為 N 時，Z⁵ 為單鍵；
當 Z² 為 S、O 或 NR^{a1}；或者 Z³ 為 S、O 或 NR^{a2}；或者 Z⁴ 為 S、O 或 NR^{a3} 時，Z¹ 為 C，Z⁵ 為單鍵；
當 Z² 為 S 或 O 時，Z³ 為 N 或 CR^{3'}，Z⁴ 為 N 或 CR^{4'}，Z³ 和 Z⁴ 不同時為 N；
當 Z³ 為 S 或 O 時，Z² 為 N 或 CR^{2'}，Z⁴ 為 N 或 CR^{4'}，Z² 和 Z⁴ 不同時為 N；
當 Z⁴ 為 S 或 O 時，Z² 為 N 或 CR^{2'}，Z³ 為 N 或 CR^{3'}，Z² 和 Z³ 不同時為 N；
當 Z⁵ 不為單鍵時，Z¹ 為 C，Z²、Z³、Z⁴ 和 Z⁵ 當中最多有一個為 N；
Y¹ 為 S、O、N、NR³ 或 CR⁴；
Y² 為 N、NR^{5y1}、CR⁵ 或單鍵；
Y¹ 為 S、O 或 NR³ 時，Y² 為單鍵；
Y¹ 為 N 或 CR⁴ 時，Y² 為 N 或 CR⁵；



A^1 為 C； A^3 和 A^4 獨立地為 N 或 C， A^2 為 N、O、S、 CR^{a4} 、 CR^{10} 或 CR^{13} ， R^{13} 為鹵素、氬或氰基；

R^1 和 R^2 獨立地為氫、氬、鹵素、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} 環烷基、3-10 元雜環基、或 $-R^9$ ，該取代的 C_{1-6} 烷基中的取代基為下列基團中的一個或多個：氬、鹵素、 C_{3-8} 環烷基、3-10 元雜環基或 R^{10} ；當該取代基為多個時，該取代基相同或不同； R^9 為 $-OR^{b1}$ 、 $-NR^{b2}R^{b3}$ 、 $-SR^{b4}$ 、 $-C(O)OR^{b5}$ 、 $-C(O)NR^{b6}R^{b7}$ 、 $-C(O)N(R^{b8})OR^{b9}$ 、 $-C(O)R^{b10}$ 、 $-S(O)R^{b11}$ 、 $-S(O)OR^{b12}$ 、 $-S(O)_2R^{b13}$ 、 $-S(O)_2OR^{b14}$ 、 $-OC(O)R^{b15}$ 、 $-OC(O)OR^{b16}$ 、 $-OC(O)NR^{b17}R^{b18}$ 、 $-N(R^{b19})C(O)R^{b20}$ 、 $-N(R^{b21})C(O)OR^{b22}$ 、 $-N(R^{b23})C(O)NR^{b24}R^{b25}$ 、 $-N(R^{b26})S(O)_2R^{b27}$ 、 $-N(R^{b28})S(O)_2NR^{b29}R^{b30}$ 、 $-P(O)(OR^{b31})(NR^{b32}R^{b33})$ 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} 與它們所連接的 N 一起形成取代或未取代的 3-10 元雜環基，該取代的 3-10 元雜環基中的取代基是指被一個或多個 R^{a6} 所取代；當取代基為多個時，該取代基相同或不同；該取代或未取代的 3-10 元雜環基是指雜原子選自 O、N 和 S，雜原子數為 1-5 個的取代或未取代的 3-10 元雜環基；

R^4 、 R^5 和 R^{5y1} 獨立地為氫、氬、鹵素、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} 環烷基、取代或未取代的 C_{3-8} 環烯基、取代或未取代的 3-10 元雜環基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的雜芳基或 $-R^{100}$ ；該取代的 C_{1-6} 烷基中的取代基是指被下列基團中的一個或多個所取代：氬、鹵素、 C_{3-8} 環烷基、被 1-3 個 R^{101} 及/或 R^{121} 所取代的 C_{3-8} 環烷基、 C_{3-8} 環烯基、被 1-3 個 R^{102} 及/或 R^{122} 所取代的 C_{3-8} 環烯基、3-10 元雜環基、被 1-3 個 R^{103} 及/或 R^{123} 所取代的 3-10 元雜環基、芳基、被 1-3 個 R^{104} 及/或 R^{124} 所取代的芳基、雜芳基、被 1-3 個 R^{105} 及/或 R^{125} 所取代的雜芳基、 R^{106} 或 R^{126} ；該取代的 C_{2-8} 烯基、該取代的 C_{2-8} 炔基、所述取代的 C_{3-8} 環烷基、該取代的 C_{3-8} 環烯基、所述取代的 3-10 元雜環基、所述取代的芳基或所述取代的雜芳基中的取代基是指被下列基團中的一個或多個所取代： R^{107} 或 R^{127} ；當該取代基為多個時，該取代基相同或不同；

或者，當 Y^1 為 NR^3 ， Y^2 為單鍵； Y^1 為 N 或 CR^4 ， Y^2 為 N 或 CR^5 時； R^1 和 R^3 、 R^1 和 R^4 、 R^4 和 R^5 、或者 R^2 和 R^5 與它們所連接的原子一起形成取代或未取代的 5-6 元芳環或者取代或未取代的 5-6 元雜芳環，該取代的 5-6 元芳環或該 5-6 元雜芳環中的取代基是指被下列基團中的一個或多個所取代： R^{a5} 、 R^{108} 或 R^{128} ；

當取代基為多個時，該取代基相同或不同；該取代或未取代的 5-6 元雜芳環是指雜原子選自 O、S 和 N，雜原子數為 1-3 個的取代或未取代的 5-6 元雜芳環；

$R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^{4'}$ 和 $R^{5'}$ 獨立地為氫、氖、鹵素、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} 環烷基、取代或未取代的 C_{3-8} 環烯基、取代或未取代的 3-10 元雜環基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的雜芳基、或- R^{11} ，該取代的 C_{1-6} 烷基中的取代基是指被下列基團中的一個或多個所取代：氖、鹵素、 C_{3-8} 環烷基、被 1-3 個 R^{109} 及/或 R^{129} 所取代的 C_{3-8} 環烷基、 C_{3-8} 環烯基、被 1-3 個 R^{1010} 或 R^{1210} 所取代的 C_{3-8} 環烯基、3-10 元雜環基、被 1-3 個 R^{1011} 及/或 R^{1211} 所取代的 3-10 元雜環基、芳基、被 1-3 個 R^{1012} 及/或 R^{1212} 所取代的芳基、雜芳基、被 1-3 個 R^{1013} 及/或 R^{1213} 所取代的雜芳基、 R^{1014} 或 R^{1214} ；該取代的 C_{2-8} 烯基、該取代的 C_{2-8} 炔基、該取代的 C_{3-8} 環烷基、該取代的 C_{3-8} 環烯基、該取代的 3-10 元雜環基、該取代的芳基或該取代的雜芳基中的取代基是指被下列基團中的一個或多個所取代： R^{1015} 或 R^{1215} ；

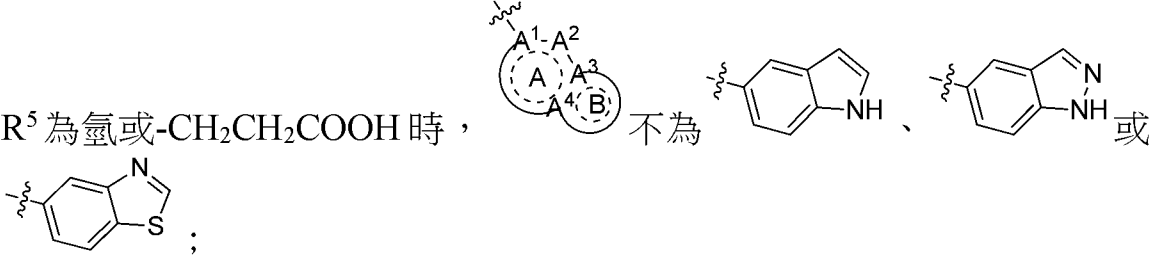
R^3 、 R^{a1} 至 R^{a7} 、 R^{b1} 至 R^{b34} 、 R^{c1} 至 R^{c38} 獨立地為氫、 C_{1-4} 鹵基、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的雜芳基、取代或未取代的 C_{3-8} 環烷基、取代或未取代的 C_{3-8} 環烯基或取代或未取代的 3-10 元雜環基，該取代的 C_{1-6} 烷基、該取代的 C_{6-10} 芳基、該取代的雜芳基、該取代的 C_{3-8} 環烷基、該取代的 C_{3-8} 環烯基或該取代的 3-10 元雜環基中的取代基是指被下列基團中的一個或多個所取代：鹵素、氖、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、鹵素取代的 C_{1-6} 烷基、芳基、鹵素取代的芳基、雜芳基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{3-8} 環烯基、3-10 元雜環基、 $-OR^{d1}$ 、 $-NR^{d2}R^{d3}$ 、 $-SR^{d4}$ 、 $-C(O)OR^{d5}$ 、 $-C(O)NR^{d6}R^{d7}$ 、 $-C(O)N(R^{d8})OR^{d9}$ 、 $-C(O)R^{d10}$ 、 $-S(O)R^{d11}$ 、 $-S(O)OR^{d12}$ 、 $-S(O)NR^{d13}R^{d14}$ 、 $-S(O)_2R^{d15}$ 、 $-S(O)_2OR^{d16}$ 、 $-S(O)_2NR^{d17}R^{d18}$ 、 $-OC(O)R^{d19}$ 、 $-OC(O)OR^{d20}$ 、 $-OC(O)NR^{d21}R^{d22}$ 、 $-N(R^{d23})C(O)R^{d24}$ 、 $-N(R^{d25})C(O)OR^{d26}$ 、 $-N(R^{d27})C(O)NR^{d28}R^{d29}$ 、 $-N(R^{d30})S(O)_2R^{d31}$ 、 $-N(R^{d32})C(=NR^{d33})NR^{d34}$ 和 $-OP(O)(OR^{d35})_2$ ； R^{d1} 至 R^{d35} 獨立地為氫、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基或者取代或未取代的 C_{3-8} 環烷基；該取代的 C_{1-6} 烷基或該取代的 C_{3-8} 環烷基中的取代基是指被下列基團中的一個或多個所取代：鹵素、氖、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基或鹵素取代的 C_{1-6} 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} 與它們所連接的 N 一起形成取代或未取代的 3-10 元雜環基，該取代的 3-10 元雜環基中的取代基是指被下列基團中的一個或多個所取代： R^{a7} 或 R^{1216} ；

環 A 和環 B 中，該取代的苯環或該取代的 5-6 元雜芳環中的取代基是指被下列基團中的一個或多個所取代：氬、鹵素、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 環烷基、取代或未取代的 C₃₋₈ 環烯基、取代或未取代的 3-10 元雜環基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的雜芳基或-R¹⁰¹⁶；該取代的 C₁₋₆ 烷基中的取代基是指被下列基團中的一個或多個所取代：氬、鹵素、C₃₋₈ 環烷基、被 1-3 個 R¹⁰¹⁷ 及/或 R¹²¹⁷ 所取代的 C₃₋₈ 環烷基、C₃₋₈ 環烯基、被 1-3 個 R¹⁰¹⁸ 及/或 R¹²¹⁸ 所取代的 C₃₋₈ 環烯基、3-10 元雜環基、被 1-3 個 R¹⁰¹⁹ 及/或 R¹²¹⁹ 所取代的 3-10 元雜環基、芳基、被 1-3 個 R¹⁰²⁰ 及/或 R¹²²⁰ 所取代的芳基、雜芳基、被 1-3 個 R¹⁰²¹ 及/或 R¹²²¹ 所取代的雜芳基、R¹⁰²² 或 R¹²²²；該取代的 C₂₋₈ 烯基、該取代的 C₂₋₈ 炔基、該取代的 C₃₋₈ 環烷基、該取代的 C₃₋₈ 環烯基、該取代的 3-10 元雜環基、該取代的芳基或該取代的雜芳基中的取代基是指被下列基團中的一個或多個所取代：R¹⁰²³ 或 R¹²²³；

R¹⁰ 至 R¹⁰²³ 和 R¹¹ 獨立地為氧代基、-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} 與它們所連接的 N 一起形成取代或未取代的 3-10 元雜環基，該取代的 3-10 元雜環基中的取代基是指被一個或多個 R^{a6} 所取代；當取代基為多個時，該取代基相同或不同；該取代或未取代的 3-10 元雜環基是指雜原子選自 O、N 和 S，雜原子數為 1-5 個的取代或未取代的 3-10 元雜環基；

R¹² 至 R¹²²³ 獨立地為鹵素、氬、氰基、氧代基、C₁₋₆ 烷基或鹵素取代的 C₁₋₆ 烷基；

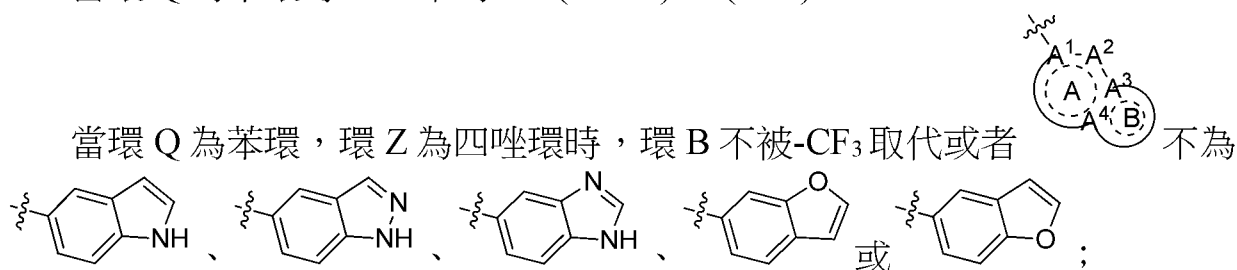
當環 Z 為吡啶環，R^{2'}、R^{4'} 和 R^{5'} 為氫，R^{3'} 為氫或甲基，R¹、R² 和 R⁴ 為氫，



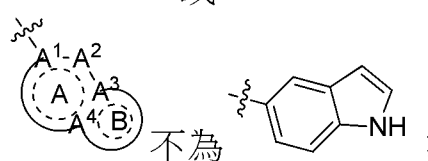
當環 Z 為嘧啶環， Z^4 為 N，環 B 為含一個 N 的 5-6 元雜芳環， R^1 為氫時， R^4 不為 $-NR^{c2}R^{c3}$ ；

當 Z^3 為 S， Z^2 為 $CR^{2'}$ ， Z^4 為 $CR^{4'}$ ，環 Q 為苯環時， $R^{4'}$ 不為 $-NR^{c2}R^{c3}$ 或 $-N(R^{c23})C(O)R^{c24}$ ；

當環 Q 為苯環時， R^2 不為 $-CH(CO_2H)OC(CH_3)_3$ ；

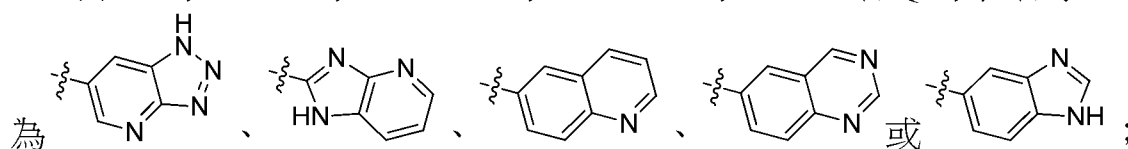


當 Z^2 為 S， Z^4 為 N，環 Q 為苯環時，

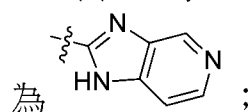


當 Z^2 為 O， Z^4 為 N，環 Q 為苯環，環 A 為 5-元雜芳環時，環 A 不被 $-NR^{c2}R^{c3}$ 取代；

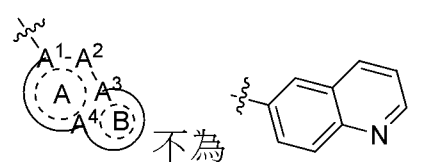
當 Z^1 為 N， Z^2 為 $CR^{2'}$ ， Z^3 為 $CR^{3'}$ ， Z^4 為 $CR^{4'}$ ，環 Q 為苯環時，



當 Z^1 為 C， Z^2 為 NR， Z^3 為 $CR^{3'}$ ， Z^4 為 $CR^{4'}$ ，環 Q 為苯環時，



當 Z^2 為 O， Z^3 為 $CR^{3'}$ ， Z^4 為 $CR^{4'}$ ，環 Q 為苯環時，



當 Z^2 為 S， Z^3 為 $CR^{3'}$ ， Z^4 為 $CR^{4'}$ ，環 Q 為苯環，環 B 為 6-元含氮雜芳環時，環 B 不被 $-NR^{c2}R^{c3}$ 取代；

當 Z^2 為 S， Z^3 為 $CR^{3'}$ ， Z^4 為 $CR^{4'}$ ， R^1 為氫， Y^2 為 N 時， R^4 不為 $-NR^{c2}R^{c3}$ 或 $-N(R^{c27})C(O)NR^{c28}R^{c29}$ 。

【第 2 項】如請求項 1 所述之通式 I 所示的含氮芳香雜環化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，

該 3-10 元雜環基、該取代或未取代的 3-10 元雜環基中的 3-10 元雜環基和該被 1-3 個 R^{10x1} 及/或 R^{12x1} 所取代的 3-10 元雜環基中的 3-10 元雜環基獨立地為雜原子選自 N、O 和 S，雜原子數為 1-4 個的 3-10 元雜環基； $x1$ 為 3、11 或 19；

及/或，該芳基、該取代或未取代的芳基中的芳基和被 1-3 個 R^{10x2} 及/或 R^{12x2} 所取代的芳基中的芳基獨立地為 C_6-C_{10} 的芳基； $x2$ 為 4、12 或 20；

及/或，該雜芳基、該取代或未取代的雜芳基中的雜芳基和被 1-3 個 R^{10x3} 及/或 R^{12x3} 所取代的雜芳基中的雜芳基獨立地為雜原子選自 N、O 和 S，雜原子數為 1-4 個的 C_1-C_{10} 雜芳基； $x3$ 為 5、13 或 21；

及/或，該鹵素為 F、Cl、Br 或 I；

及/或，該 C_{1-4} 醯基為甲醯基、乙醯基、丙醯基或丁醯基；

及/或，該取代或未取代的 C_{1-6} 烷基中的 C_{1-6} 烷基和該 C_{1-6} 烷基獨立地為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、叔丁基、正戊基、異戊基、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；

及/或，該 C_{3-8} 環烷基、該取代或未取代的 C_{3-8} 環烷基中的 C_{3-8} 環烷基和被 1-3 個 R^{10x4} 及/或 R^{12x4} 所取代的 C_{3-8} 環烷基中的 C_{3-8} 環烷基獨立地為環丙基、環丁基、環戊基或環己基； $x4$ 為 1、9 或 17；

及/或，該 C_{2-8} 烯基和該取代或未取代的 C_{2-8} 烯基中的 C_{2-8} 烯基獨立地為 C_2-C_4 烯基；

及/或，該 C_{2-8} 炔基和該取代或未取代的 C_{2-8} 炔基中的 C_{2-8} 炔基獨立地為 C_2-C_4 炔基；

及/或，該 C_{3-8} 環烯基和該取代或未取代的 C_{3-8} 環烯基中的 C_{3-8} 環烯基獨立地為環丙烯基、環丁烯基、環戊烯基、環己烯基、環庚烯基、1,3-環己二烯基或 1,4-環己二烯基； $x5$ 為 2、10 或 18。

【第 3 項】如請求項 2 所述之通式 I 所示的含氮芳香雜環化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，

該 C_{2-8} 烯基和該取代或未取代的 C_{2-8} 烯基中的 C_{2-8} 烯基獨立地為 C_2-C_4 烯基；該 C_2-C_4 烯基為乙烯基、烯丙基、丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基或 2-甲基丙烯基；

及/或，該 C_{2-8} 炔基和該取代或未取代的 C_{2-8} 炔基中的 C_{2-8} 炔基獨立地為 C_2-C_4 炔基；該 C_2-C_4 炔基為乙炔基、丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基或 3-甲基丙炔基。

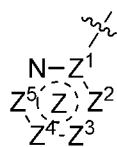
【第 4 項】如請求項 1 所述之通式 I 所示的含氮芳香雜環化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，

環 Z 中，該包含至少一個 N 的 5-6 元雜芳環為雜原子為 N、N 和 O、N 和 S、或 N、O 和 S，雜原子數為 1-3 個的 5-6 元雜芳環；

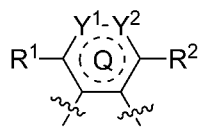
及/或，環 Q 中，該 5-6 元雜芳環是指雜原子選自 N、O 和 S，雜原子數為 1-2 個的 5-6 元雜芳環；

及/或，環 A 或環 B 中，該取代或未取代的 5-6 元雜芳環為雜原子選自 N、O 和 S，雜原子數為 1-4 個的取代或未取代的 5-6 元雜芳環。

【第 5 項】如請求項 4 所述之通式 I 所示的含氮芳香雜環化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，



中，Z¹ 為 N 或 C；Z² 為 S、O、N 或 CR^{2'}；R^{2'} 為 H 或鹵素；Z³ 為 S、N 或 CR^{3'}，R^{3'} 為 H；Z⁴ 為 S、N、NR^{a3} 或 CR^{4'}，R^{a3} 為氫、或 C₁₋₆ 烷基，R^{4'} 為氫或 C₁₋₆ 烷基或鹵素；Z⁵ 為 CR^{5'} 或單鍵，R^{5'} 為氫、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基或-R¹¹，其中，該取代的 C₁₋₆ 烷基中的取代基是指被下列基團中的一個或多個所取代：氬或鹵素；R¹¹ 為-OR^{c1}，R^{c1} 為 C₁₋₆ 烷基；



及/或，中，Y¹ 為 S 或 CR⁴；R⁴ 為氫或鹵素；Y² 為 N、CR⁵ 或單鍵，R⁵ 為氫、鹵素、氰基或-R¹⁰⁰；-R¹⁰⁰ 為-OR^{c1}、-C(O)OR^{c5}、-C(O)NR^{c6}R^{c7} 或 -C(O)R^{c10}，R^{c1} 為取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、或取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基；R^{c5} 為 C₁₋₆ 烷基；R^{c6} 和 R^{c7} 為氫；R^{c10} 為 C₁₋₆ 烷基；該取代的 C₁₋₆ 烷基中的取代基是指被下列基團中的一個或多個所取代：芳基或鹵素取代的芳基；該取代的 C₆₋₁₀ 芳基中的取代基是指被一個或多個鹵素所取代；R¹ 為氫或鹵素；R² 為氫；

及/或，環 A 或環 B 中，該取代的苯環或該取代的 5-6 元雜芳環中的取代基是指被下列基團中的一個或多個所取代：氰基、C₁₋₆ 烷基、雜芳基或 R¹⁰¹⁶；R¹⁰¹⁶ 為-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} 獨立地為氫、C₁₋₄ 鹼基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 環烷基或 3-10 元雜環基；該取代的 C₁₋₆ 烷基中的取代基是指被下列基團中一個或多個：氬或 3-10 元雜環基，當取代基為多個時，該取代基相同或不同；

及/或，環 A 或環 B 中，該取代或未取代的 5-6 元雜芳環為取代或未取代的吡啶環、取代或未取代的嘧啶環、取代或未取代的吡嗪環、取代或未取代的噻吩環、取代或未取代的咪唑環、取代或未取代的呋喃環、取代或未取代的三氮唑環或取代或未取代的呋喃環。

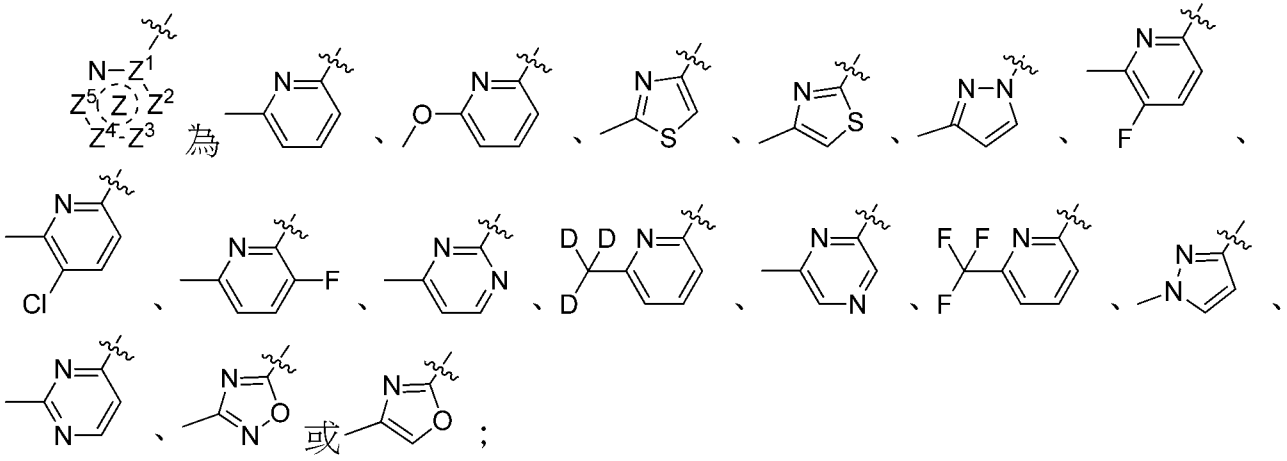
【第 6 項】如請求項 5 所述之通式 I 所示的含氮芳香雜環化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，

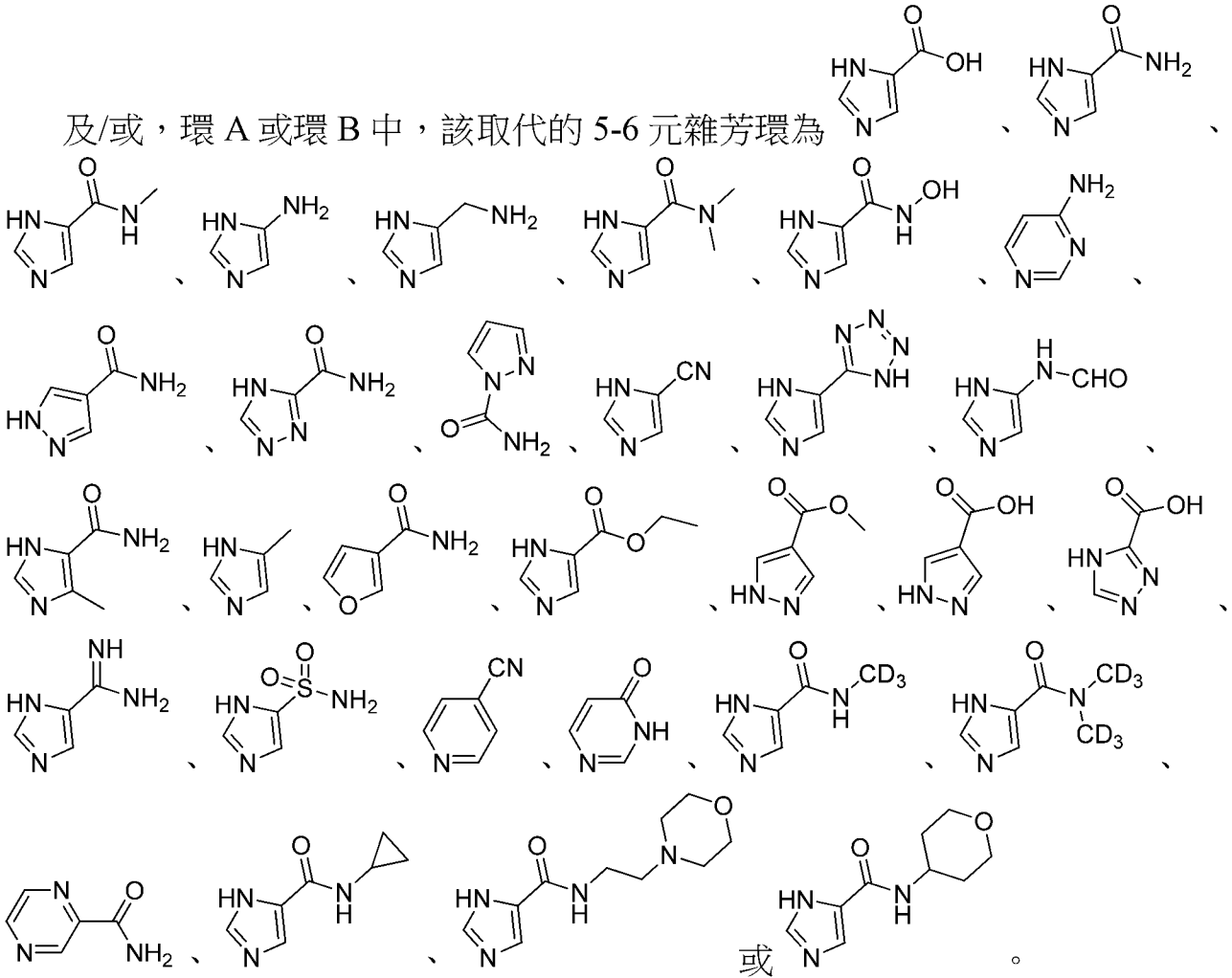
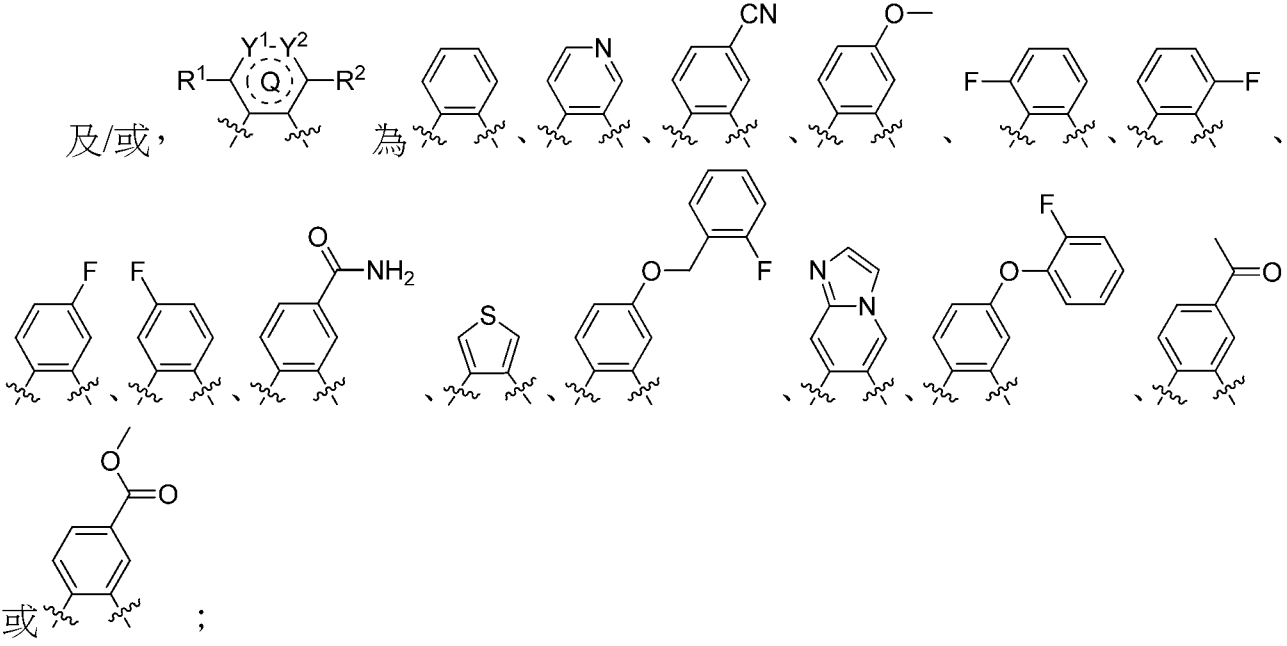
環 Z 中，該包含至少一個 N 的 5-6 元雜芳環為吡啶環、吡嗪環、噻吩環、吡啶環、吡嗪環、噁唑環或 1,2,4-噁二唑環；

及/或，環 Q 中，該 5-6 元雜芳環為吡啶環；

及/或，環 A 或環 B 中，該取代或未取代的 5-6 元雜芳環為取代或未取代的吡啶環、取代或未取代的嘧啶環、取代或未取代的咪唑環、取代或未取代的吡嗪環、取代或未取代的三氮唑環、取代或未取代的呋喃環、取代或未取代的吡嗪環、或、取代或未取代的噻吩環。

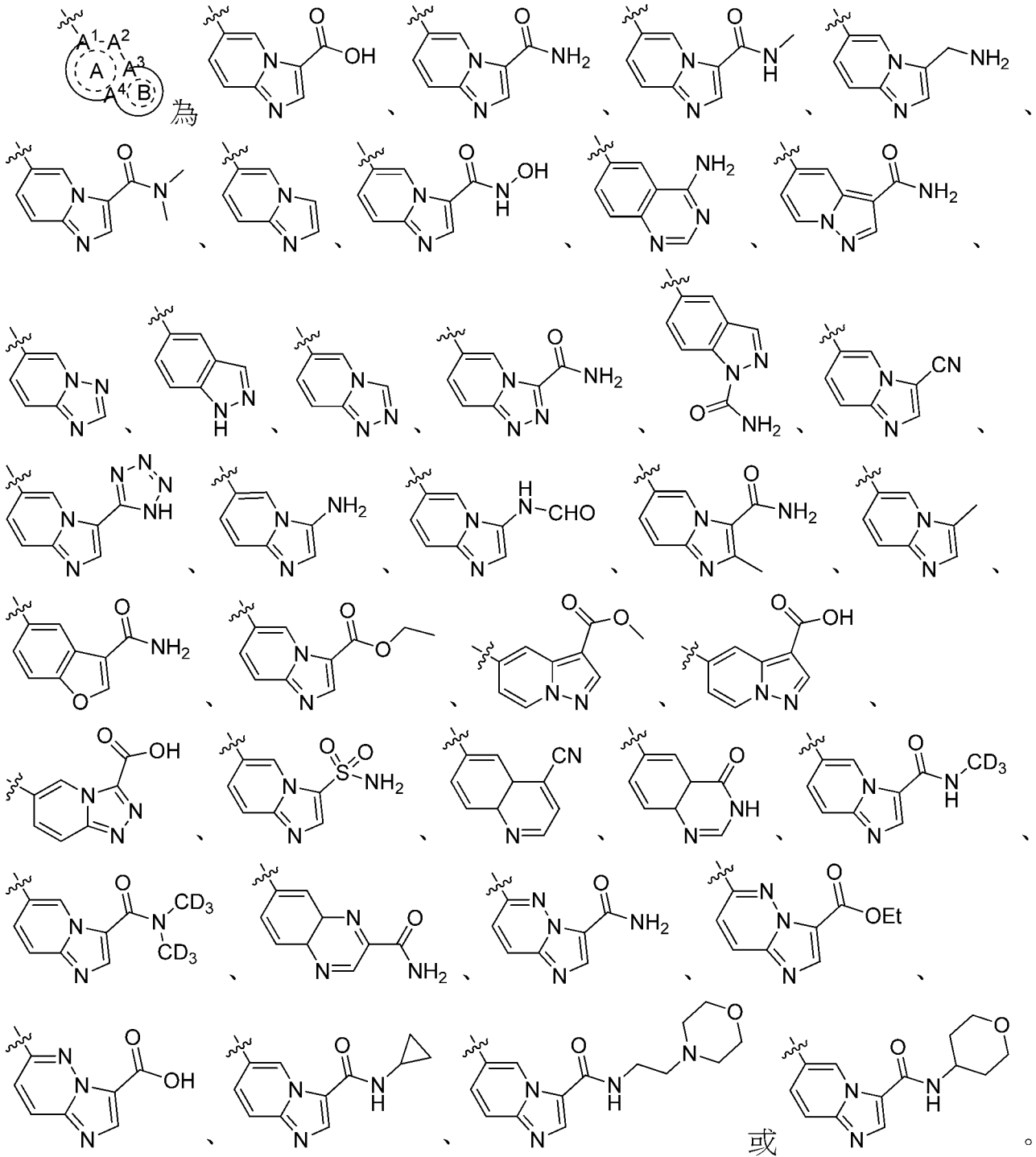
【第 7 項】如請求項 6 所述之通式 I 所示的含氮芳香雜環化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，



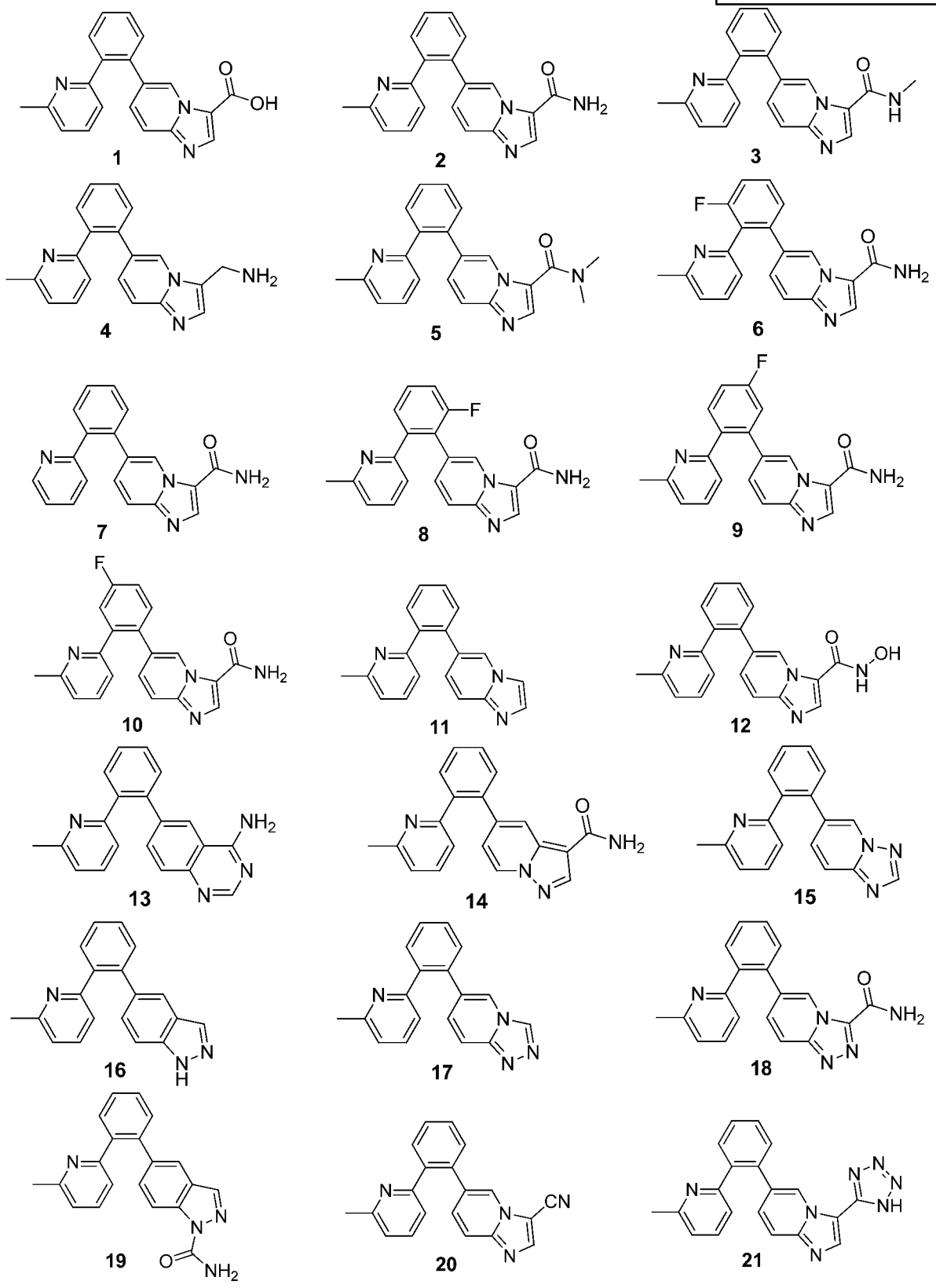


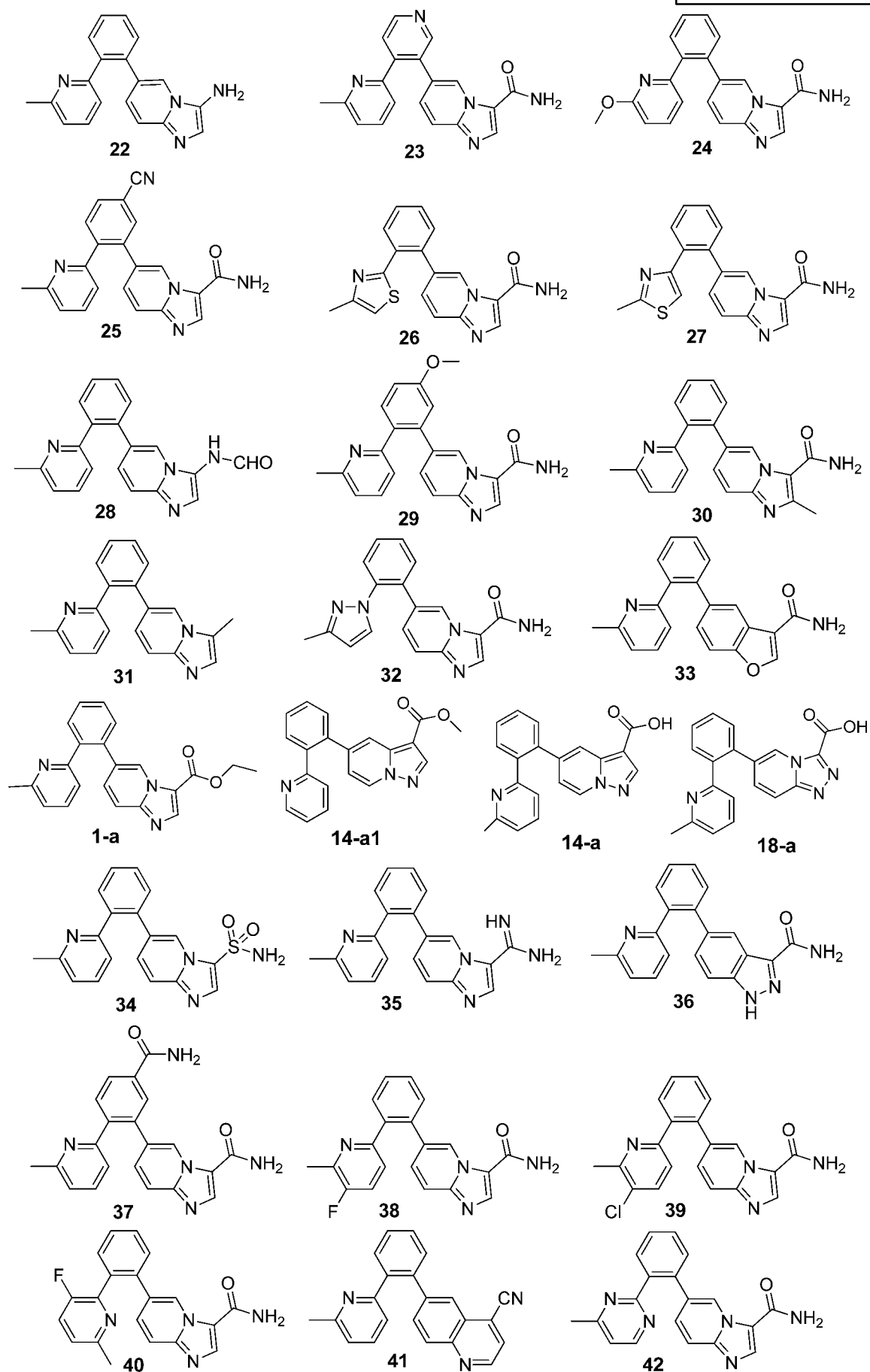
環、取代或未取代的三氮唑環、取代或未取代的呋喃環、取代或未取代的噻吩環、或、取代或未取代的吡嗪環。

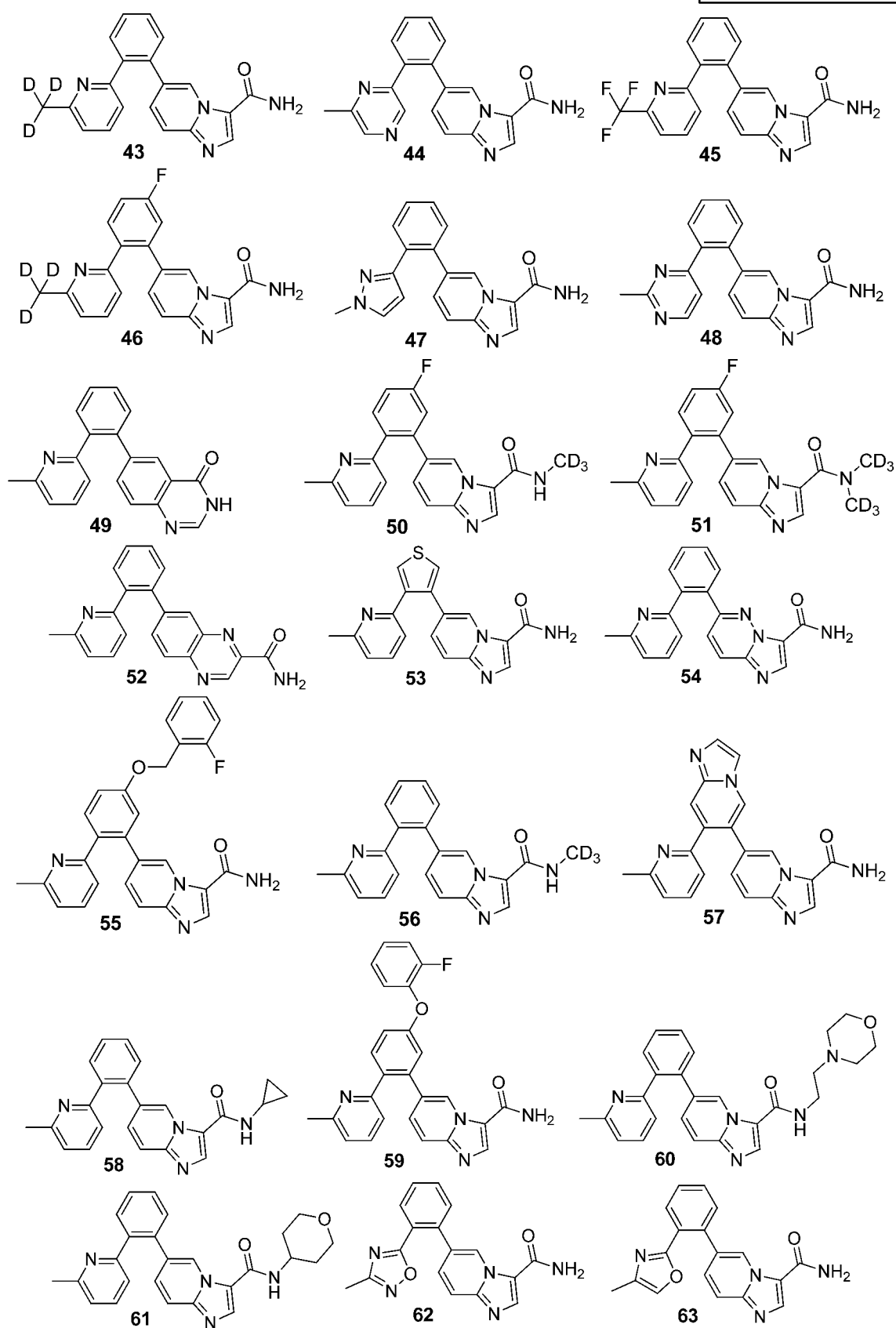
【第 9 項】如請求項 8 所述之通式 I 所示的含氮芳香雜環化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，

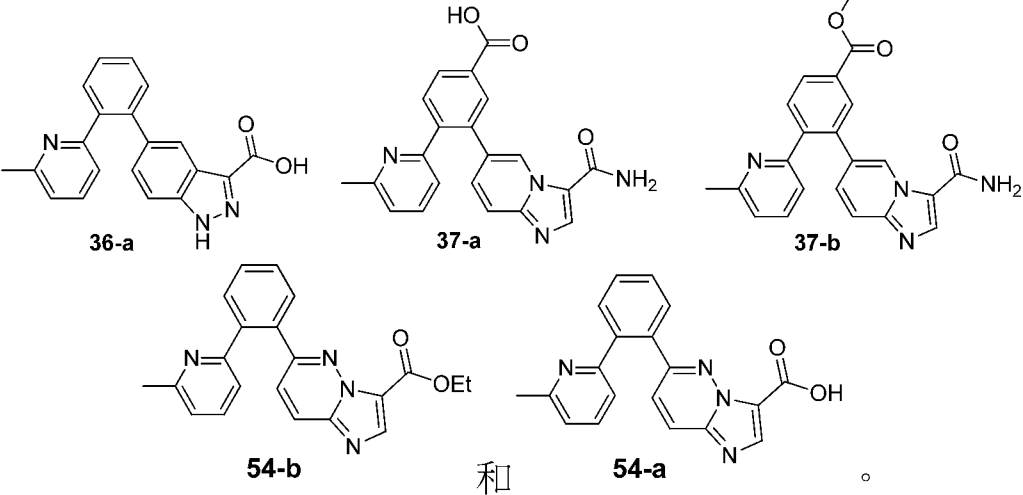


【第 10 項】如請求項 1-9 任一項所述之通式 I 所示的含氮芳香雜環化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，該通式 I 所示的含氮芳香雜環化合物，其為下列任一化合物，



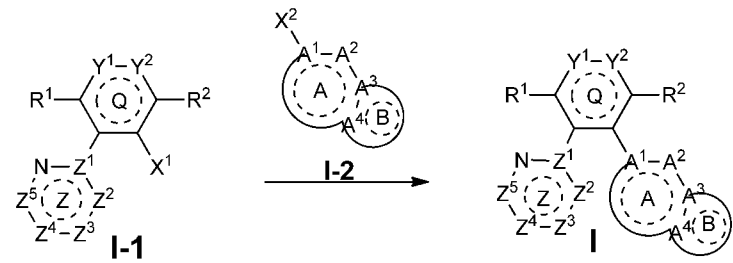




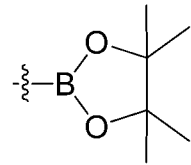


【第 11 項】一種如請求項 1-10 任一項中所述之通式 I 所示的含氮芳香雜環化合物的製備方法，其中，其採用下列方法一或方法二製得，

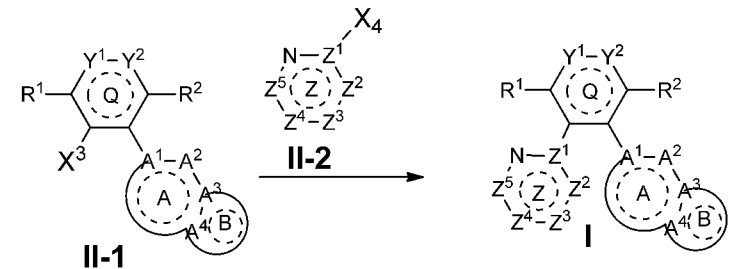
方法一包括下列步驟：將通式 I-1 與通式 I-2 進行如下所示的偶聯反應即可，



其中，X¹ 為 Cl、Br、I 或者-OSO₂CF₃，X² 為-BF₃K 或者-B(OR³⁵)₂，
或者，X² 為 Cl、Br、I 或者-OSO₂CF₃，X¹ 為-BF₃K 或者-B(OR³⁵)₂；
其中，R³⁵ 為氫、C₁~C₆ 烷基、或者兩個基團 OR³⁵ 與其連接的硼原子一起形成如下所示的頻那醇硼酸酯基團；



方法二包括下列步驟：將通式 II-1 與通式 II-2 進行如下所示的偶聯反應即可，



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

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 、環 Z、環 Q、環 A 和環 B 的定義均同請求項 1-10 任一項所述。

【第 12 項】一種如請求項 1-10 任一項中該通式 I 所示的含氮芳香雜環化合物或其藥學上可接受的鹽在製備用於 ALK5 抑制劑的藥物或者用於治療及/或預防 ALK5 介導的疾病的藥物中的應用。

【第 13 項】如請求項 12 所述之應用，其中，該 ALK5 介導的疾病為下列疾病中的一種或多種：癌症、器官纖維化、病毒感染、慢性腎炎、急性腎炎、糖尿病腎病、骨質疏鬆症、關節炎、傷口癒合、潰瘍、角膜創傷、心臟瓣膜狹窄、充血性心臟壞死、神經功能損傷、阿爾茲海默綜合征、腹膜或皮下粘連或動脈硬化症或腫瘤轉移生長。

【第 14 項】如請求項 13 所述之應用，其中，該癌症選自結腸癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、肺癌、腦癌、卵巢癌、子宮頸癌、睪丸癌、腎癌、頭或頸癌、骨癌、皮膚癌、直腸癌、肝癌、結腸癌、食道癌、胃癌、胰腺癌、甲狀腺癌、膀胱癌、淋巴瘤、白血病和黑色素瘤。

【第 15 項】如請求項 13 所述之應用，其中，該器官纖維化選自腎纖維化、肝纖維化和肺纖維化。

【第 16 項】一種藥物組合物，其包含預防及/或治療有效劑量的如請求項 1-10 任一項所述的通式 I 所示的含氮芳香雜環化合物和其藥學上可接受的鹽中的一種或多種，以及藥學上可接受的載體。