202521536

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202521536 A

(43)公開日： 中華民國 114 (2025) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：113149696 (22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 05 月 05 日

(51)Int. Cl.： *C07D471/04 (2006.01)* *C07D519/00 (2006.01)*
A61K31/5377(2006.01) *A61K31/506 (2006.01)*
A61K31/551 (2006.01) *A61K31/5386(2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/05/05 世界智慧財產權組織 PCT/CN2019/085494

(71)申請人：美商基尼特奇公司 (美國) GENENTECH, INC. (US)
美國

(72)發明人：胡治隆 HU, ZHILONG (CN) ；賀虎 HE, HU (CN) ；張飛 ZHANG, FEI (CN) ；朱笑天 ZHU, XIAOTIAN (US) ；鍾 文革 ZHONG, WENGE (US)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

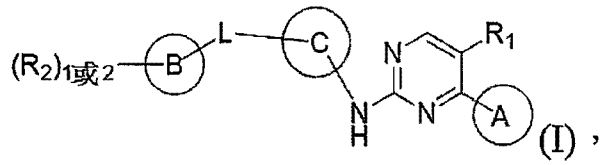
申請實體審查：有 申請專利範圍項數：33 項 圖式數：0 共 0 頁

(54)名稱

ＣＤＫ抑制劑

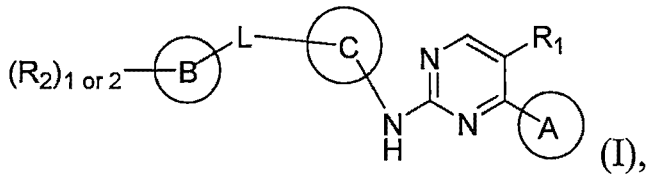
(57)摘要

本發明係提供可用於治療癌症之由結構式(I)表示之化合物：



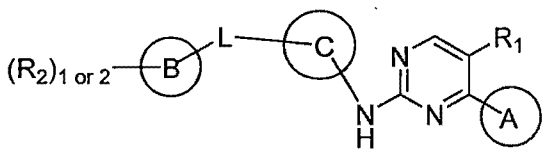
或其醫學上可接受之鹽、或其立體異構物。

The invention provides a compound represented by structural formula (I):



or a pharmaceutically acceptable salt, or a stereoisomer thereof useful for treating cancer.

特徵化學式：



202521536

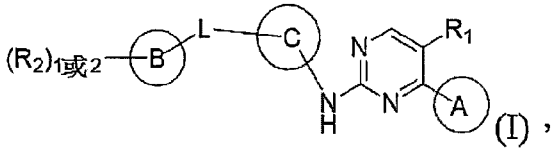
【發明摘要】

【中文發明名稱】　CDK抑制劑

【英文發明名稱】　CDK INHIBITORS

【中文】

本發明係提供可用於治療癌症之由結構式(I)表示之化合物：

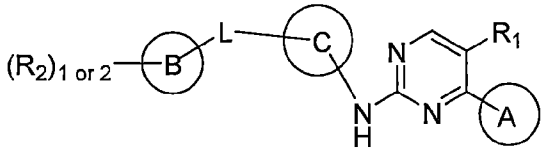


(I)，

或其醫學上可接受之鹽、或其立體異構物。

【英文】

The invention provides a compound represented by structural formula (I):



(I),

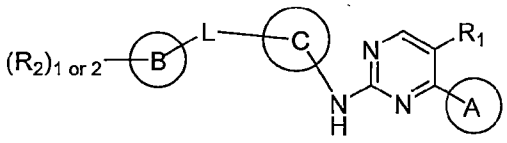
or a pharmaceutically acceptable salt, or a stereoisomer thereof useful for treating cancer.

【指定代表圖】　無

【代表圖之符號簡單說明】

本案無圖式

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 CDK抑制劑

【英文發明名稱】 CDK INHIBITORS

[相關申請之交叉引用]

【0001】 本申請係主張 2019 年 5 月 5 日遞交之國際專利申請第 PCT/CN2019/085494 號之優先權。前述申請之整體內容係藉由引用併入本文。

【技術領域】

【0002】 本發明有關可用於治療增殖性病變諸如癌症的CDK4/6抑制劑之化合物或其立體異構物。

【先前技術】

【0003】 週期蛋白依賴型激酶(CDK)係最早由於其在調節細胞週期中之角色而發現的一個蛋白激酶家族。它們業經被鑒定在調節大量其它生物學功能諸如轉錄、mRNA 治療及神經細胞分化中扮演角色。

【0004】 CDK 係相對小之蛋白質，其分子量介於約 34 至 40 kDa 之間。它們包含很少的激酶結構域，並且當不與一類被稱為週期蛋白的調節蛋白複合時基本上無活性。於整個細胞週期內，CDK 水平係保持相對恆定，最大調節係轉錄後者，且最顯著者係藉由結合至週期蛋白。

【0005】 與所有激酶類似，CDK 之活性位點或 ATP 結合位點係位於小胺基端葉與較大之羧基端葉之間的裂隙。人類 CDK2 之結構顯示，CDK 係具有可

藉由週期蛋白結合調節的經修飾之 ATP 結合位點。CDK 活化激酶(CAK)於 T 環圈之 Thr 161 處的磷酸化係增加複合物活性。未結合週期蛋白時，被稱為活化環圈或 T 環圈之柔性環圈係阻斷該裂隙，並且若干關鍵胺基酸殘基的位置對於 ATP 結合並非最優者。結合週期蛋白時，兩個 α 螺旋改變位置以允許 ATP 結合。它們中之一者，恰好在主序列中 T 環圈之前的 L12 螺旋，係變為 β 股並且幫助 T 環圈重排，故其不再阻斷活性位點。被稱為 PSTAIRE 螺旋之另一 α 螺旋係重排並且幫助改變活性位點中關鍵胺基酸殘基的位置。

【0006】 因此，僅週期蛋白-CDK 複合物具有活性激酶活性，並且大多數已知週期蛋白-CDK 複合物係透過細胞週期調節進展。CDK 係廣泛存在於全部已知真核生物中，並且其在細胞週期中之調節功能在進化上為保守者。舉例而言，當酵母細胞之 CDK 基因業經替換為同源之人類基因時，酵母細胞可正常擴增。CDK 藉由在某些特定絲胺酸及色胺酸殘基上之受質磷酸化而發揮其調節功能，並且[S/T]PX[K/R]之共通序列，其中 S/T 係進行磷酸化之靶點絲胺酸(Ser)或蘇胺酸(Thr)，P 係脯胺酸，X 係任意胺基酸，K 係離胺酸，以及 R 係精胺酸。

【0007】 於動物細胞中，存在至少九種不同之 CDK，其中四者(CDK1、CDK2、CDK, 3 及 CDK4)係直接牽涉入細胞週期調節中。於哺乳動物細胞中，當結合其結合夥伴週期蛋白 A2 及 B1 時，CDK1 可單獨驅動細胞週期。早期細胞週期階段之週期蛋白-CDK 複合物可幫助活化晚期階段的週期蛋白-CDK 複合物。

【0008】 相同之 CDK 可與不同之週期蛋白形成複合物以調節細胞週期之不同階段。舉例而言，CDK2 可與週期蛋白 D 或 E 形成複合物以調節 G1 階段；與週期蛋白 A 或 E 形成複合物以調節 S 階段；以及與週期蛋白 A 形成複合物以

調節 G2 階段。同時，CDK4 及 CDK6 可與週期蛋白 D1、D2 及 D3 形成複合物。

【0009】 高度同源之週期蛋白依賴型激酶(CDK) CDK4 及 CDK6 與週期蛋白 D 組合，係細胞週期 G1 (生長)階段與 S (DNA 複製)階段之間透過限制點 R 過渡的關鍵調節因子。CDK4/6 係經由視網膜母細胞瘤蛋白(pRb)之磷酸化發揮它們的效果。一旦經磷酸化，pRb 即失去其對於促使進入 S 階段之基因轉錄的抑制效果。

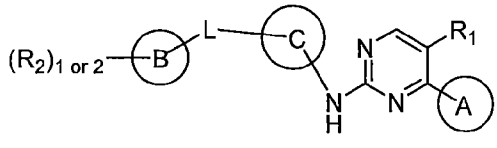
【0010】 相比之下，內源性蛋白調製因子 $p16^{INK4}$ 或小分子抑制劑對 CDK4/6 激酶活性之特異性抑制係導致低磷酸化之 pRb 以及細胞在 G1 限制點之阻滯。作為調節 G1 限制點之主要機制，藉由此等激酶調節之途徑係於光譜人類腫瘤中變化，因此，對於此等腫瘤中 CDK4/CDK6 之抑制係藉由防止細胞分裂而具有治療性有益效果。

【0011】 仍需要提供可用於治療增殖性病變諸如癌症的 CDK4/6 抑制劑。

【發明內容】

【0012】 本文中揭示者係式(I)、(II-A)至(II-J)之化合物以及實施例之化合物(本文中統稱為「本發明之化合物」)，其係意指週期蛋白依賴型激酶(CDK)例如 CDK2、CDK4 及/或 CDK6 之活性，以及其醫學上可接受之鹽或立體異構物。

【0013】 於一態樣中，本發明係提供式(I)之化合物或其醫學上可接受之鹽或立體異構物：



(I)，

其中 R_1、R_2、環 A、環 B、環 C 及鏈結基 L 係如本文中定義。

【0014】 於一具體例中，該化合物或其醫學上可接受之鹽或立體異構物係選自本文所提供之實施例的化合物。

【0015】 亦提供醫藥組成物，其係包含本發明之化合物或其醫學上可接受之鹽或立體異構物以及醫學上可接受之載劑。

【0016】 本揭露復提供治療有此需要之受試者的癌症的方法，係包括，向該受試者給藥有效量之(1) 本發明之化合物或其醫學上可接受之鹽或立體異構物；或(2) 醫學上可接受之組成物，其係包含本發明之化合物或其醫學上可接受之鹽或立體異構物以及醫學上可接受之載劑。於某些具體例中，該癌症係選自由結直腸癌、乳癌(諸如停經後女性之激素受體陽性、HER2/neu 陰性完全或轉移性乳癌)、肺癌、前列腺癌、膠質母細胞瘤、套膜細胞淋巴瘤、慢性骨髓性白血病及急性骨髓性白血病所組成之群組。

【0017】 於本發明之方法的某些具體例中，該癌症可藉由抑制週期蛋白依賴型激酶(CDK)例如 CDK2、CDK4 及/或 CDK6 之活性而予以治療。

【0018】 於本發明之方法的某些具體例中，該癌症係，膀胱、乳房、結腸、腎、表皮、肝、肺、食道、膽囊、卵巢、胰、胃、子宮頸、甲狀腺、鼻、頭頸、前列腺、或皮膚的癌； 淋巴系統之造血性惡性腫瘤；骨髓系統之造血性惡性腫瘤；甲狀腺濾泡狀癌；間質源之腫瘤；中樞或周圍神經系統之腫瘤；黑素瘤；精細胞瘤；畸胎上皮癌；骨肉瘤；著色性乾皮症；角質棘皮瘤；甲狀腺濾泡狀癌；或卡波西肉瘤。

【0019】 於本發明之方法的某些具體例中，本發明之化合物係與亦治療相同癌症之本文所揭示之任一第二治療劑一起給藥。

【0020】 本揭露亦提供本發明之化合物或其醫學上可接受之鹽或立體異

構物、或包含該化合物或其醫學上可接受之鹽或立體異構物之醫學上可接受之組成物在上揭之任何本發明方法中的用途。於一具體例中，係提供本發明之化合物或其醫學上可接受之鹽或立體異構物、或包含該化合物或其醫學上可接受之鹽或立體異構物之醫學上可接受之組成物，其係用於上揭之任何本發明方法中。於另一具體例中，係提供本發明之化合物或其醫學上可接受之鹽或立體異構物、或包含該化合物或其醫學上可接受之鹽或立體異構物之醫學上可接受之組成物在製造用於上揭之任何本發明方法中的藥品中的用途。

【實施方式】

1.概述

【0021】 本發明係提供用於療法諸如癌症療法的本發明之化合物或其醫學上可接受之鹽。

【0022】 本發明亦提供藥物製劑，其係包含本發明之化合物或其醫學上可接受之鹽以及醫學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

【0023】 本發明係提供用於治療癌症的本發明之化合物或其醫學上可接受之鹽。特別地，彼等癌症可係下文揭示之任何癌症，諸如結直腸癌、乳癌(包括成年女性或停經後女性的 ER^+HER2^-完全或轉移性或復發性乳癌)、肺癌尤其是非小細胞肺癌(NSCLC)、前列腺癌、膠質母細胞瘤、套膜細胞淋巴瘤(MCL)、慢性骨髓性白血病(CML)及急性骨髓性白血病(AML)。

【0024】 本發明復提供治療哺乳動物之癌症的方法，該癌症係選自由結直腸癌、乳癌(包括成年女性或停經後女性的 ER^+HER2^-完全或轉移性或復發性乳癌)、肺癌尤其是非小細胞肺癌(NSCLC)、前列腺癌、膠質母細胞瘤、套膜細胞淋

巴瘤(MCL)、慢性骨髓性白血病(CML)及急性骨髓性白血病(AML)所組成之群組，該方法係包括向需要此治療之哺乳動物給藥有效量之本發明化合物或其醫學上可接受之鹽。

【0025】 此外，本發明係提供本發明之化合物或其醫學上可接受之鹽在製造用於治療癌症之藥品中的用途。特別地，彼等癌症係選自由結直腸癌、乳癌(包括成年女性或停經後女性的 ER^+HER2^-完全或轉移性或復發性乳癌)、肺癌尤其是非小細胞肺癌(NSCLC)、前列腺癌、膠質母細胞瘤、套膜細胞淋巴瘤、慢性骨髓性白血病及急性骨髓性白血病所組成之群組。

【0026】 此外，本發明係提供用於療法的藥物製劑，其係包含本發明之化合物或其醫學上可接受之鹽以及醫學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。本發明亦提供用於治療結直腸癌、乳癌(包括成年女性或停經後女性的 ER^+HER2^-完全或轉移性或復發性乳癌)、肺癌尤其是非小細胞肺癌(NSCLC)、前列腺癌、膠質母細胞瘤、套膜細胞淋巴瘤、慢性骨髓性白血病及急性骨髓性白血病的藥物製劑，其係包含本發明之化合物或其醫學上可接受之鹽以及醫學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

【0027】 可治療之疾病指示以及可與該療法合用之潛在第二治療劑係於下述章節中進一步詳述。

【0028】 應理解，本文中揭示之任何具體例，包括彼等僅於下述章節之一中揭示者或僅於實施例中揭示者，可與任何一個或多個本發明之附加具體例組合，除非明確否認或以其它方式不適宜/不適用。

2.定義

【0029】 如本文中所用，術語「鹵基」或「鹵素」係意指鹵素，並且包括

氯、氟、溴及碘。

【0030】 單獨或作為更大部分如「烷氧基」或「鹵烷基」等之一部分使用的術語「烷基」係意指飽和脂肪族直鏈或分支鏈單價烴基。除非明確排除，否則烷基典型係具有 1 至 4 個碳原子，亦即，$(C_1\text{-}C_4)$烷基。如本文中所用，「$(C_1\text{-}C_4)$烷基」基團係意指具有線性或分支排列之 1 至 4 個碳原子的基團。實例係包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基。

【0031】 術語「烯基」係意指含有至少一個雙鍵的分支鏈或直鏈單價烴基。烯基可係單不飽和或多不飽和者，且可以 E 或 Z 組態存在。除非明確排除，否則烯基典型係具有 2 至 6 個碳原子，亦即，$(C_2\text{-}C_6)$烯基。舉例而言，「$(C_2\text{-}C_6)$烯基」基團係意指具有線性或分支排列之 2 至 6 個碳原子的基團。

【0032】 術語「炔基」係意指含有至少一個三鍵的分支鏈或直鏈單價烴基。除非明確排除，否則炔基典型係具有 2 至 6 個碳原子，亦即，$(C_2\text{-}C_6)$炔基。舉例而言，「$(C_2\text{-}C_6)$炔基」基團係意指具有線性或分支排列之 2 至 6 個碳原子的基團。

【0033】 術語「烷氧基」係意指透過氧鍵結原子附接之烷基，以-O-烷基表示之。舉例而言，「$(C_1\text{-}C_4)$烷氧基」係包括甲氧基、乙氧基、丙氧基及丁氧基。

【0034】 術語「鹵烷基」及「鹵烷氧基」係意指，視情況而定，經一個或多個鹵素原子取代之烷基或烷氧基。鹵烷基之實例係包括但不限於，三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基等。

【0035】 術語「羥基烷基」及「羥基烷氧基」係意指，視情況而定，經一個或多個羥基取代之烷基或烷氧基。

【0036】 如本文中所採用，術語「環烷基」係包括具有 3 至 14 個碳原子的

飽和環狀、雙環、三環或多環烴基，其係含有所指示之環數及碳原子數(舉例而言，C_3-C_{14}單環之環烷基、C_4-C_{14}雙環之環烷基、C_5-C_{14}三環之環烷基、或 C_6-C_{14}多環之環烷基)。於一些具體例中，「環烷基」係單環之環烷基。單環之環烷基的實例係包括環戊基(C_5)、環己基(C_6)、環丙基(C_3)、環丁基(C_4)、環庚基(C_7)及環辛基(C_8)。於一些具體例中，「環烷基」係雙環之環烷基。雙環之環烷基的實例係包括雙環[1.1.0]丁烷(C_4)、雙環[1.1.1]戊烷(C_5)、螺[2.2]戊烷(C_5)、雙環[2.1.0]戊烷(C_5)、雙環[2.1.1]己烷(C_6)、雙環[3.3.3]十一烷(C_{11})、十氫萘(C_{10})、雙環[4.3.2]十一烷(C_{11})、螺[5.5]十一烷(C_{11})及雙環[4.3.3]十二烷(C_{12})。於一些具體例中，「環烷基」係三環之環烷基。三環之環烷基的實例係包括金剛烷(C_{12})。除非另做揭示，否則「環烷基」係具有三至六個碳原子。

【0037】 單獨或作為更大部分如「芳烷基」、「芳烷氧基」或「芳氧烷基」中一部分使用的術語「芳基」係意指碳環芳香族環。術語「芳基」可與術語「芳基環」、「碳環芳香族環」、「芳基基團」及「碳環芳香族基團」互換使用。芳基典型係具有六至十四個環原子。實例係包括苯基、萘基、蒽基、1,2-二氫萘基、1,2,3,4-四氫萘基、茀基、茚烷基、茚基等。「經取代之芳基」係於任何一個或多個可取代之環原子處經取代，該環原子係鍵結至氫之環碳原子。

【0038】 術語「雜環基」或「雜環狀基團」係意指單環之非芳香族環，其係具有含有 1 至 4 個環雜原子之 3 至 10 個環成員；或係多環狀環，其係具有 7 至 20 個環成員並且具有 1 至 4 個環雜原子，其中多環狀環係具有與一個或多個芳香族或雜芳香族環稠合的一個或多個單環之非芳香族雜環狀環。每個雜原子係獨立選自氮、四級氮、經氧化之氮(例如，NO)；氧；以及硫，包括亞碸及碸。於一具體例中，雜環基係具有與苯基融合之單環非芳香族雜環狀環的雙環狀環。

例示性之多環雜環基團係包括四氫異喹啉基(如，1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基、2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基、1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基及 2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)、異吲哚啉基(如，2-乙基異吲哚啉-5-基、2-甲基異吲哚啉-5-基)、吲哚啉基、四氫苯并[f]氧氮雜環庚基(如，2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]氧氮雜環庚-7-基)。術語「雜環」、「雜環基」或「雜環狀」無論飽和或部分飽和，亦指視需要經取代之環。於一些具體例中，雜環基係具有環碳原子及 1 至 4 個環雜原子之 3 員至 14 員非芳香族環系統，其中每個雜原子係獨立選自氮、氧及硫(「3 員至 14 員雜環基」)。

【0039】 單獨使用或作為更大部分如「雜芳烷基」或「雜芳烷氧基」中使用的術語「雜芳基」、「雜芳香族」、「雜芳基環」、「雜芳基基團」、「雜芳香族環」及「雜芳香族基團」係指具有 5 至 14 個選自碳及至少一個(典型係 1 至 4 個，更典型係 1 或 2 個) 雜原子(例如，氧、氮或硫)之環原子的芳香族環基團。「雜芳基」係包括單環狀環及其中單環雜芳香族環係稠合至一個或多個其它碳環芳香族環或雜芳香族環的多環狀環。因此，「 5 員至 14 員雜芳基」係包括單環、雙環或三環之環系統。

【0040】 單環之 5 員至 6 員雜芳基的實例係包括呋喃基(例如，2-呋喃基、3-呋喃基)、咪唑基(例如，*N*-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基)、異噁唑基(例如，3-異噁唑基、4-異噁唑基、5-異噁唑基)、噁二唑基(例如，2-噁二唑基、5-噁二唑基)、噁唑基(例如，2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基)、吡唑基(例如，3-吡唑基、4-吡唑基)、吡咯基(例如，1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基)、吡啶基(例如，2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基)、嘧啶基(例如，2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基)、嗒吡基(例如，3-嗒吡基)、噻唑基(例如，2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基)、

三唑基(例如，2-三唑基、5-三唑基)、四唑基(例如，四唑基)、噻吩基(例如，2-噻吩基、3-噻吩基)、嘧啶基、吡啶基及嗒吡基。多環芳香族雜芳基的實例係包括咔唑基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、吲哚基、喹啉基、苯并三唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、異喹啉基、吲哚基、異吲哚基、吖啶基或苯并異噁唑基。「經取代之雜芳基」係於任何一個或多個可取代之環原子處經取代，該環原子係鍵結至氫之環碳原子或環氮原子。

【0041】 術語「橋接之雙環基團」係指包括共享至少三個相鄰環原子之兩個環的環系統。

【0042】 如本文中所用，很多部分(例如，烷基、伸烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基)係指為「經取代」或「視需要經取代」。當部分藉由此等術語之一者修飾時，除非另做註明，否則其係表示該部分之發明所屬之技術領域熟練人類士所知之可用於取代的任何部位可係經取代者，其係包括一個或多個取代基。若存在超過一個取代基，則每個取代基可係獨立選擇者。此類關於取代之意義係發明所屬之技術領域中習知者，及/或藉由本揭露教示者。視需要之取代基可係適用於附接至該部分的任何取代基。

【0043】 若未具體枚舉合適之取代基，則示例性取代基係包括但不限於：$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$羥烷基、$(C_1\text{-}C_5)$鹵烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基、$(C_1\text{-}C_5)$鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基、胺基、-CN、$-NO_2$、$-OR^{c1}$、$-NR^{a1}R^{b1}$、$-S(O)_iR^{a1}$、$-NR^{a1}S(O)_iR^{b1}$、$-S(O)_iNR^{a1}R^{b1}$、$-C(=O)OR^{a1}$、$-OC(=O)OR^{a1}$、$-C(=S)OR^{a1}$、$-O(C=S)R^{a1}$、$-C(=O)NR^{a1}R^{b1}$、$-NR^{a1}C(=O)R^{b1}$、$-C(=S)NR^{a1}R^{b1}$、$-C(=O)R^{a1}$、$-C(=S)R^{a1}$、$NR^{a1}C(=S)R^{b1}$、$-O(C=O)NR^{a1}R^{b1}$、$-NR^{a1}(C=S)OR^{b1}$、$-O(C=S)NR^{a1}R^{b1}$、$-NR^{a1}(C=O)NR^{a1}R^{b1}$、$-NR^{a1}(C=S)NR^{a1}R^{b1}$、苯基、或5員至6員雜芳基。每個$R^{a1}$及每個

R^{b1}係獨立選自–H及(C_1-C_5)烷基，視需要經羥基或(C_1-C_3)烷氧基取代；R^{c1}係–H、(C_1-C_5)鹵烷基或(C_1-C_5)烷基，其中(C_1-C_5)烷基係視需要經羥基或(C_1-C_3)烷氧基取代。

【0044】本文所揭示之化合物可包含一個或多個對稱中心，並因此可以各種立體異構形式存在，例如，鏡像異構物及/或非鏡像異構物。舉例而言，本文所揭示之化合物可為獨立鏡像異構物、非鏡像異構物或幾何異構物之形式，或可為立體異構物之混合物形式，包括外消旋混合物及富集一個或多個立體異構物之混合物。

【0045】鏡像異構物混合物及非鏡像異構物混合物可藉由習知方法拆分為其組分鏡像異構物或立體異構物，諸如手性氣相層析、手性高效液相層析、將化合物作為手性鹽複合物結晶、或將化合物在手性溶劑中結晶。鏡像異構物及費鏡像異構物亦可從非鏡像異構體純或鏡像異構純的中間體、試劑及催化劑藉由不對稱合成方法獲得。參見，舉例而言，Jacques *et al.*, Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981)；Wilen *et al.*, Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E.L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962)；及 Wilen, S.H.Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L.Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。

【0046】當化合物係藉由指示單一鏡像異構物之名稱或結構指定時，除非另做指示，否則該化合物係至少 60%、70%、80%、90%、99%或 99.9%光學純(亦指為「鏡像異構純」)。光學純度係混合物中所命名或描述之鏡像異構物的重量除以兩種鏡像異構物之混合物的總重量。

【0047】當所揭露之化合物的立體化學係藉由結構命名或描述並且所命

名或描述至結果係涵蓋超過一種立體異構物(例如，以非鏡像異構物對描述)時，應當理解，其係包括所涵蓋至立體異構物至一者或所涵蓋之立體異構物的任意混合物。應當進一步理解，所命名或描述之立體異構物的立體異構純度按重量計係至少 60%、70%、80%、90%、99%或 99.9%。這種情況下，立體異構純度係藉由該名稱或結構所涵蓋之立體異構物之混合物的總重量除以全部立體異構物之混合物的總重量而確定。

【0048】 當幾何異構物係藉由名稱或結構描述時，應當理解，所命名或描述之幾何異構物的幾何異構純度按重量計係至少 60%、70%、80%、90%、99%或 99.9%純。幾何異構純度係藉由混合物中所命名或描述之幾何異構物的重量除以混合物中兩種幾何異構物的總重量而確定。

【0049】 外消旋混合物係意指 50%之一種鏡像異構物以及 50%之其對應之鏡像異構物。本發明係涵蓋本發明之化合物的全部鏡像異構純、鏡像異構富集、非鏡像異構純、非鏡像異構富集及外消旋混合物以及非鏡像異構混合物。

【0050】 本文所揭示之化合物亦可包括於中間體或最終化合物中出現之原子的全部同位素。同位素係包括彼等具有相同原子序數但具有不同原子量的原子。舉例而言，氫之同位素係包括氘及氚。

【0051】 應當認識到，天然同位素豐度之一些變更係出現於合成化合物中，取決於合成中所使用之化學材料的來源。因此，本文中揭露之化合物的製備將固有地包含少量之氘化類同位素分子。儘管有此變更，但天然豐度的安定氫及碳同位素的濃度與本發明化合物之安定同位素取代程度相比係小且非物質性者。參見，例如，Wada, E *et al.*, Seikagaku, 1994, 66:15；Gannes, LZ *et al.*, Comp Biochem Physiol Mol Integr Physiol, 1998, 119:725。

【0052】 本文所揭示之化合物可以各種互變異構物形式存在。術語「互變異構物」或「互變異構」係指由氫原子之至少一次形式性遷移及至少一次價態改變所導致的兩種或更多種可相互轉化的化合物/取代基(例如，單鍵至雙鍵、三鍵至單鍵，反之亦然)。示例性之互變異構作用係包括酮與烯醇、醯胺與醯亞胺、內醯胺與內醯亞胺、烯胺與亞胺、及烯胺與(不同烯胺)之互變異構作用。本教示係涵蓋互變異構物形式之化合物，其係包括結構上未描述之形式。此類化合物之此類異構形式係明確包括。如果化合物之互變異構物係芳香族，則此化合物係芳香族。同樣，如果化合物之互變異構物係雜芳基，則此化合物係雜芳基。

【0053】 於某些情況下，存在所揭露之化合物的互變異構形式，諸如以下所示之互變異構結構：



。

【0054】 應當理解，當本文之化合物係藉由結構式表示或藉由本文中之化學名稱指定時，可能存在之該化合物的其它互變異構形式係全部為該結構式所涵蓋。

【0055】 本發明之化合物可以自由形式存在而用於治療，或若適宜，作為醫學上可接受之鹽的形式存在。

【0056】 本文中，術語「醫學上可接受之鹽」係指彼等鹽類，其係處於適用於與人類及低等動物之組織接觸而不造成毒性、刺激、過敏反應等之所謂醫療判斷之範疇內，並且與合理效益/風險比率相稱。醫學上可接受之鹽係發明所屬之技術領域中習知者，舉例而言，Berge 等人類於藉由引用併入本文之 J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19 中詳細揭示了醫學上可接受之鹽。本發明

之化合物的醫學上可接受之鹽係包括彼等衍生自合適之無機及有機酸及鹼者。醫學上可接受之酸加成鹽的實例係胺基與無機酸諸如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及過氯酸形成的鹽或與有機酸諸如乙酸、草酸、馬來酸、酒石酸、檸檬酸、琥珀酸或丙二酸形成的鹽，或藉由使用發明所屬之技術領域中其它已知方法諸如離子交換形成的鹽。其它醫學上可接受之鹽係包括己二酸鹽、藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、亞硫酸鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊丙酸鹽、雙葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、葡萄糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙磺酸鹽、乳糖醛酸鹽、乳酸鹽、月硅酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、撲酸鹽、果膠酯酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、三甲基乙酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一酸鹽、戊酸鹽等。衍生自適宜之鹼類的鹽係包括鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽、銨鹽、及 $N^+(C_{1-4}烷基)_4^-$ 鹽。代表性鹼金屬鹽及鹼土金屬鹽係包括鈉鹽、鋰鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽等。再者，當適宜時，醫學上可接受之鹽係包括銨、四級銨及胺陽離子使用抗衡離子諸如鹵離子、氫氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低級烷基磺酸根及芳基磺酸根形成者。

【0057】此類醫學上可接受之酸加成鹽及製備它們之常用方法係發明所屬之技術領域中習知者。參見，例如，Stahl *et al.*, HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE, (VCHA/Wiley-VCH, 2002)；Bighley *et al.*, in "*Encyclopedia of Pharmaceutical*

Technology." Eds.Swarbrick and Boylan, Vol. 13, Marcel Dekker, Inc., New York, Basel, Hong Kong 1995, pp. 453-499；Berge *et al.*, "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66(1): 1977。

【0058】術語「組成物」與「製劑」可互換使用。

【0059】「受試者」係哺乳動物，較佳係人類，但亦可係需要獸醫學治療之動物，例如，陪伴動物(例如，狗、貓等)、農場動物(例如，牛、綿羊、豬、馬等)及實驗室動物(例如，大鼠、小鼠、豚鼠等)。

【0060】術語「給藥(administer)」、「給藥(administering)」或「給藥(administration)」係指將本發明之化合物或其組成物引入受試者體內或體表之方法。此等方法係包括但不限於，關節內(在關節之內)、靜脈內、肌肉內、腫瘤內、皮內、腹膜內、皮下、口服、外用、鞘內、吸入、透皮、直腸內等。可與本文揭示之劑及方法合用的給藥技術係見於，例如，《治療學之藥理學基礎》當前版本(Goodman and Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, current ed.; Pergamon)及《雷明頓藥物科學》(Remington's, *Pharmaceutical Sciences* (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa)。

【0061】術語「治療(treatment)」、「治療(treat)」及「治療(treating)」係指逆轉、緩解或抑制本文所揭示之疾病的進展。在一些具體例中，治療可於業經發展出或業經觀察到該疾病之一個或多個跡象或症候之後給藥(亦即，治療性治療)。於其它具體例中，治療可於不存在該疾病之跡象或症候下給藥。舉例而言，治療可於症候發作之前給藥至易感之受試者(亦即，預防性治療) (例如，鑒於病史及/或鑒於曝露於病原體)。治療亦可於症候業經解決之後繼續進行，以例如延緩或防止復發。

【0062】 術語「病症」、「疾病」與「病變」可互換使用。

【0063】 通常，本文所教示之化合物的有效量係依據各種因素而變，諸如給定之藥物或化合物、藥物製劑、給藥途徑、疾病或病變類型、被治療之受試者或宿主之屬性等，但儘管如此仍能由發明所屬之技術領域熟練人類士常規地確定。本教示之化合物的有效量可由具有發明所屬之技術領域通常知識者皆有常規方法輕易地確定。

【0064】 術語「有效量」係意指，當給藥至受試者時導致有益效果或所欲效果的量，該有益效果或所欲效果包括臨床結果，例如，相對於對照物，抑制、阻抑或減少該受試者之被治療病症的症候。舉例而言，有效量可以單位劑型給出(例如，每天 1 mg 至約 50 g，例如，每天 1 mg 至約 5 g)。

【0065】 「治療有效量」係對可偵檢地殺死或抑制癌細胞生長或擴散；腫瘤之大小或數目；或癌症之水準、階段、進展或嚴重性之其它測量值係有效者之量。所需之確切量將在受試者與受試者之間可變，取決於受試者之物種、年齡及一般健康狀況；疾病之嚴重性；具體之抗癌劑；給藥之模式；與其它療法之聯合治療；等等。

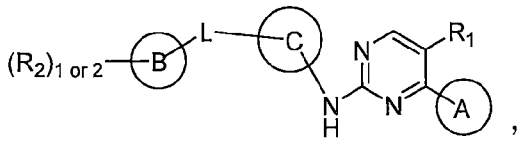
【0066】 上述式中使用之通用化學術語係具有其一般意義。

【0067】 如本文中所用，「h」係指一個或多個小時，「min」係指一分鐘或多分鐘，「Cdk」或「CDK」係指週期蛋白依賴型激酶，「pRb」係指視網膜胚細胞瘤蛋白，「MCL」係指套膜細胞淋巴瘤，「AML」係指急性骨髓性白血病，「CML」係指慢性骨髓性白血病，「Boc」係指 N-第三丁氧基羰基，「EA」係指乙酸乙酯，「DCM」係指二氯甲烷，「DMSO」係指二甲基亞碸，「DMA」係指二甲基乙醯胺，「THF」係指四氫呋喃，「MtBE」係指甲基第三丁基醚，

「TEA」係指三乙胺，「FBS」係指胎牛血清，「PBS」係指磷酸鹽緩衝鹽水，「BSA」係指牛血清白蛋白，「RT」係指室溫，「mpk」係意指毫克每公斤，「po」係指經口(口服)，「qd」係意指每天給藥一次，「HPLC」係意指高效液相層析，「q2d」係意指每2天給藥單一劑量，「q2dx10」係意指每2天給藥單一劑量給藥10個單一劑量，「VSMC」係指血管平滑肌細胞，以及，「XRD」係指X射線繞射。

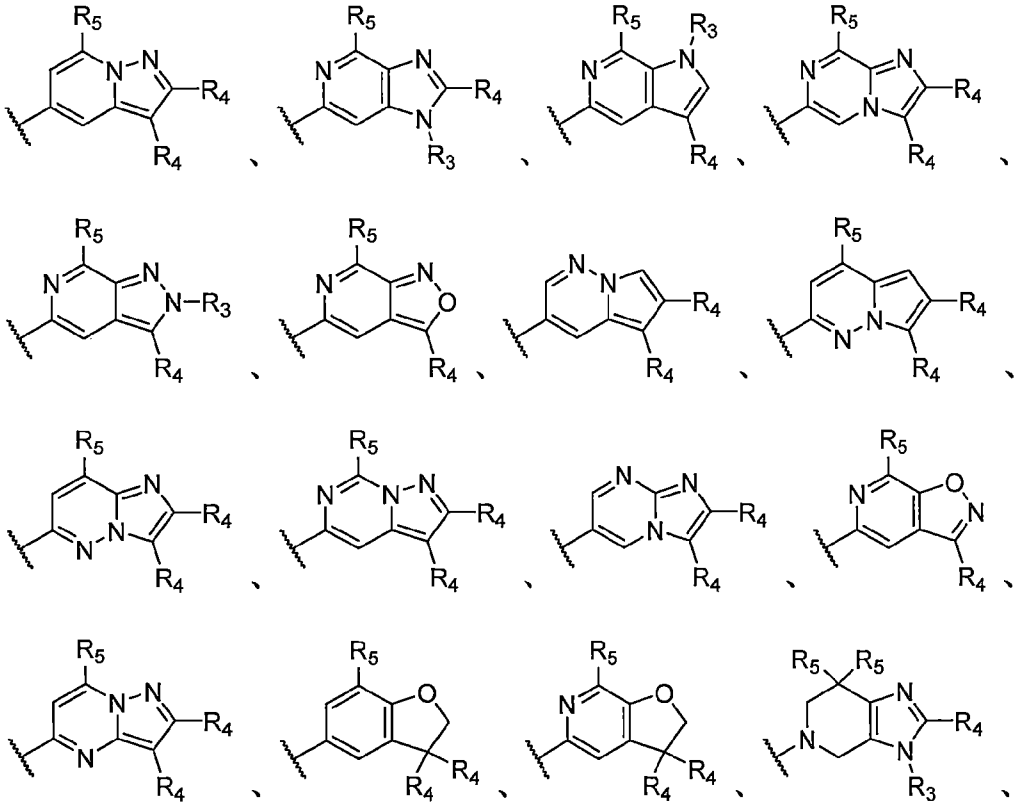
3.化合物

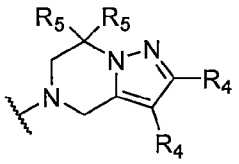
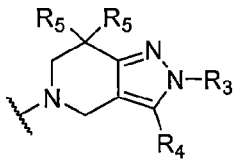
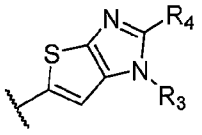
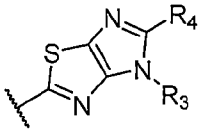
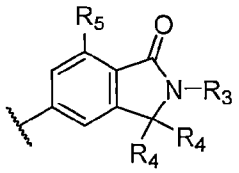
【0068】於本發明之第一個具體例中，係提供由結構式(I)表示之化合物：



或其醫學上可接受之鹽、或其立體異構物，其中

環A係




、

、

、

、或

；

環 B 係鍵、3 員至 10 員雜環基或 5 員至 10 員雜芳基；

環 C 係 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 10 員雜環基、苯基、5 員至 10 員橋接雙環，其各自係視需要經一個或兩個 R_{12} 取代；

鏈結基 L 係鍵、$-(CH_2)_q-$、$-(CH_2)_qO-$、$-NR^a(CH_2)_q-$、-C(O)-、$-C(O)N(R^a)-$或 $-S(O)_2-$；

R^a 之每一例子係 H 或 CH_3；

R_1 係 H、氘、鹵素、-OH、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 鹵烷氧基；

R_2 之每一例子係 H、氘、鹵素、-OH、CN、C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{1-8} 烷氧基、$-(CH_2)_nOR_6$、$-(CH_2)_nSR_6$、$-(CH_2)_nC(O)R_6$、$-(CH_2)_nC(O)OR_6$、$-(CH_2)_nS(O)_mR_6$、$-(CH_2)_nNR_7R_8$、$-(CH_2)_nC(O)NR_7R_8$、$-(CH_2)_nNR_7C(O)R_6$、$-(CH_2)_nNR_7S(O)_mR_6$、C_{3-8} 環烷基、3 員至 10 員雜環基、6 員至 14 員芳基、5 員至 14 員雜芳基，其中由 R_2 表示之烷基、烯基、炔基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基係各自視需要經選自氘、鹵素、CN、-OH、C_{1-8} 烷基、C_{1-8} 鹵烷基、C_{1-8} 烷氧基、及 NR_7R_8 之一個或多個基團取代；或

當環 B 係 3 員至 10 員雜環基時，附接至環 B 之相同環原子的兩個 R_2 可形成 C_{3-6} 環烷基或 3 員至 6 員雜環基，其視需要經選自氘、鹵素、CN、-OH、C_{1-}

$_8$烷基、C_{1-8}鹵烷基、C_{1-8}烷氧基、C_{1-8}鹵烷氧基、及 NR_7R_8之一個或多個基團取代；

R_3之每一例子係獨立選自 H、氘、C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{3-8}環烷基、或 3 員至 10 員雜環基；其中由 R_3表示之 C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{3-8}環烷基、或 3 員至 10 員雜環基係視需要經選自氘、鹵素、CN、-OH、C_{1-8}烷基、及 C_{1-8}鹵烷基之一個或多個基團取代；

R_4之每一例子係獨立選自 H、氘、鹵素、CN、C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-8}烷氧基、C(O)C_{1-8}烷基、C_{3-8}環烷基、或 3 員至 10 員雜環基；其中由 R_4表示的或由 R_4表示之基團中的 C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-8}烷氧基、C_{3-8}環烷基、或 3 員至 10 員雜環基係各自視需要經選自氘、鹵素、-OH、C_{1-8}烷基及 C_{1-8}鹵烷基之一個或多個基團取代；或

附接至環 A 之相同環原子的兩個 R_4基團係形成 C_{3-6}環烷基或 3 員至 6 員環烷基，其各自視需要經選自氘、鹵素、CN、-OH、C_{1-8}烷基、C_{1-8}雜烷基、C_{1-8}烷氧基、C_{1-8}鹵烷氧基、及 NR_7R_8之一個或多個基團取代；

R_5之每一例子係 H、氘、鹵素、-OH、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵烷氧基、C(O)C_{1-4}烷基、或 3 員至 6 員雜環基；

R_6之每一例子係獨立為 H、C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{3-8}環烷基、3 員至 10 員雜環基、6 員至 14 員芳基、5 員至 14 員雜芳基，其中由 R_6表示的 C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{3-8}環烷基、3 員至 10 員雜環基、6 員至 14 員芳基、5 員至 14 員雜芳基係各自視需要經選自鹵素、CN、-OH、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}烷氧基、及 NR_7R_8之一個或多個基團取代；

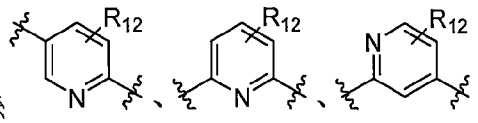
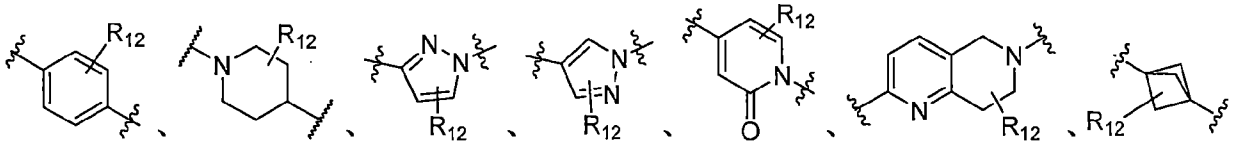
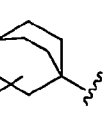
R_7與 R_8之每一例子係獨立為 H、C_{1-4}烷基或環丙基；

R_{12}之每一例子係H、氘、鹵素、-OH、CN、NH_2、C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-8}烷氧基、C_{3-8}環烷基、或3員至10員雜環基；其中由R_{12}表示的C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-8}烷氧基、C_{3-8}環烷基、或3員至10員雜環基係視需要經選自鹵素、CN、-OH、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、及C_{1-4}烷氧基之一個或多個基團取代；

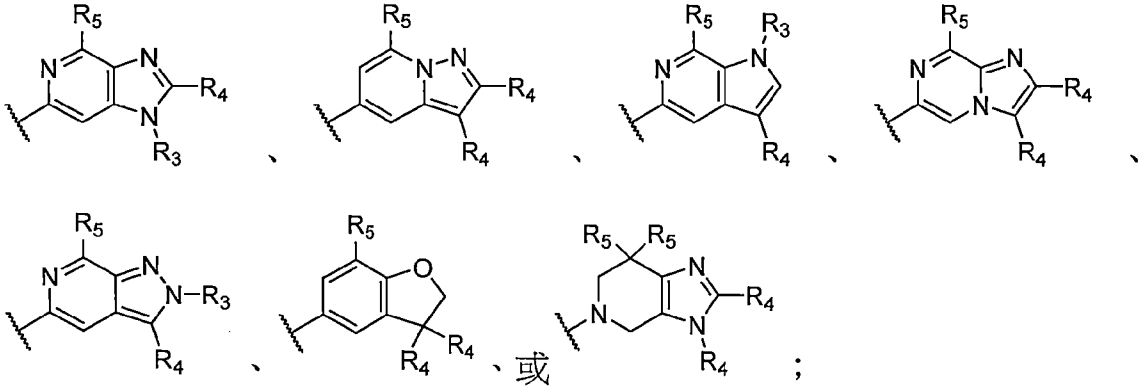
q係0、1、或2；

n係0、1、2、3、4、或5；以及

m係0、1、或2。

【0069】 於本發明之第二個具體例中，係提供由結構式(I)表示之化合物或其醫學上可接受之鹽或立體異構物，其中環C係 、、或，並且剩餘之變數係如第一具體例中所定義者。

【0070】 於本發明之第三個具體例中，係提供第一或第二具體例之化合物或其醫學上可接受之鹽或立體異構物，其中環A係



；

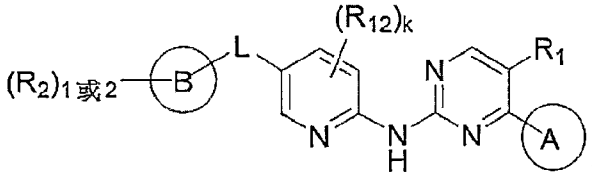
其中

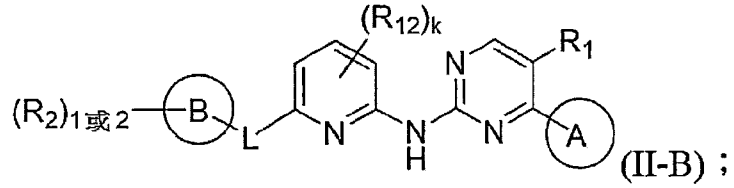
R_3之每一例子係 H、氘、視需要經-OH 取代之 C_{1-4}烷基、或視需要經-OH 取代之 C_{3-6}環烷基；

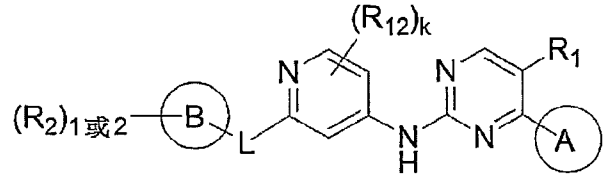
R_4之每一例子係 H、氘、鹵素、視需要經氟取代之 C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、視需要經甲基取代之 C_{3-6}環烷基、或 3 員至 6 員雜環基；或附接至環 A 之相同環原子的兩個 R_4基團係形成 C_{3-6}環烷基或 3 員至 6 員雜環基，其各自視需要經選自鹵素、CN、-OH、C_{1-2}烷基、C_{1-2}烷氧基、及 NR_7R_8之一個或多個基團取代；

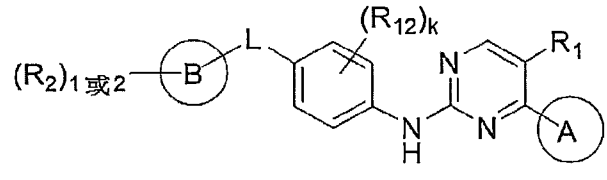
R_5係 H、氘、鹵素、CN、-OH、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、或 C_{1-4}鹵烷氧基，並且剩餘之變數係如第一及/或第二具體例中所定義者。

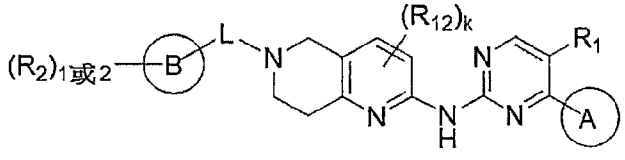
【0071】 於本發明之第四個具體例中，結構式(I)之化合物係藉由結構式(II-A)至(II-J)表示：

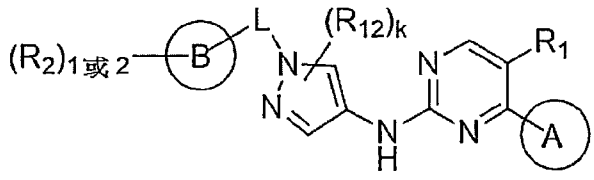

(II-A)；

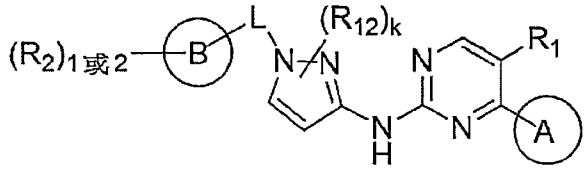

(II-B)；

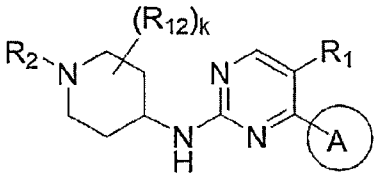

(II-C)；

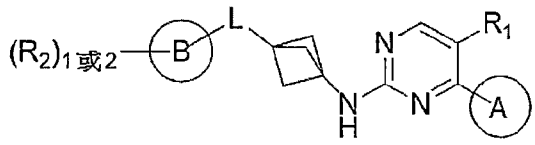

(II-D)；

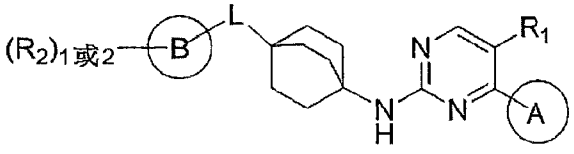

(II-E)；


(II-F)；


(II-G)；


(II-H)；


(II-I)；或


(II-J)；

或其醫學上可接受之鹽、或其立體異構物，其中 R_{12} 係 H、F、Cl、CH_3、或 CF_3；以及 k 係 0、1、或 2，並且剩餘之變數係如第一、第二及/或第三具體例中所定義者。

【0072】 於本發明之第五個具體例中，係提供結構式(I)、(II-A)至(II-J)之化合物或其醫學上可接受之鹽或立體異構物，其中 L 係鍵、$-(CH_2)-$、$-O(CH_2)-$、$-C(=O)-$或$-S(O)_2-$，並且剩餘之變數係如第一、第二、第三及/或第四具體例中所定義者。

【0073】 於本發明之第六個具體例中，係提供結構式(I)、(II-A)至(II-J)之化合物或其醫學上可接受之鹽或立體異構物，其中環 B 係視需要經一個或兩個 R_2 基團取代之 4 員至 10 員雜環基或 5 員至 6 員單環雜芳基，並且剩餘之變數係如第一、第二、第三、第四及/或第五具體例中所定義者。

【0074】 於本發明之第七個具體例中，係提供結構式(I)、(II-A)至(II-J)之化合物或其醫學上可接受之鹽或立體異構物，其中

R_2 之每一例子係 H、鹵素、CN、-OH、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{1-4} 羥烷基、$-(CH_2)_nOR_6$、$-(CH_2)_nC(O)R_6$、$-(CH_2)_nC(O)OR_6$、$-(CH_2)_nS(O)_2R_6$、$-(CH_2)_nNR_7R_8$、$-(CH_2)_nC(O)NR_7R_8$、$-(CH_2)_nC(O)NHR_7$、$-(CH_2)_nNR_7C(O)R_6$、$-(CH_2)_nNR_7S(O)_2R_6$、C_{3-8} 環烷基、3 員至 6 員雜環基、苯基、或 5 員至 6 員雜芳基；或

附接至環 B 之相同環原子的兩個 R_2 係形成視需要經選自鹵素、-OH、C_{1-2} 烷基、C_{1-2} 鹵烷基、C_{1-2} 烷氧基、C_{1-2} 鹵烷氧基、及 NR_7R_8 之一個或多個基團取代的 3 員至 6 員雜環基(當環 B 係 3 員至 10 員雜環基時)；

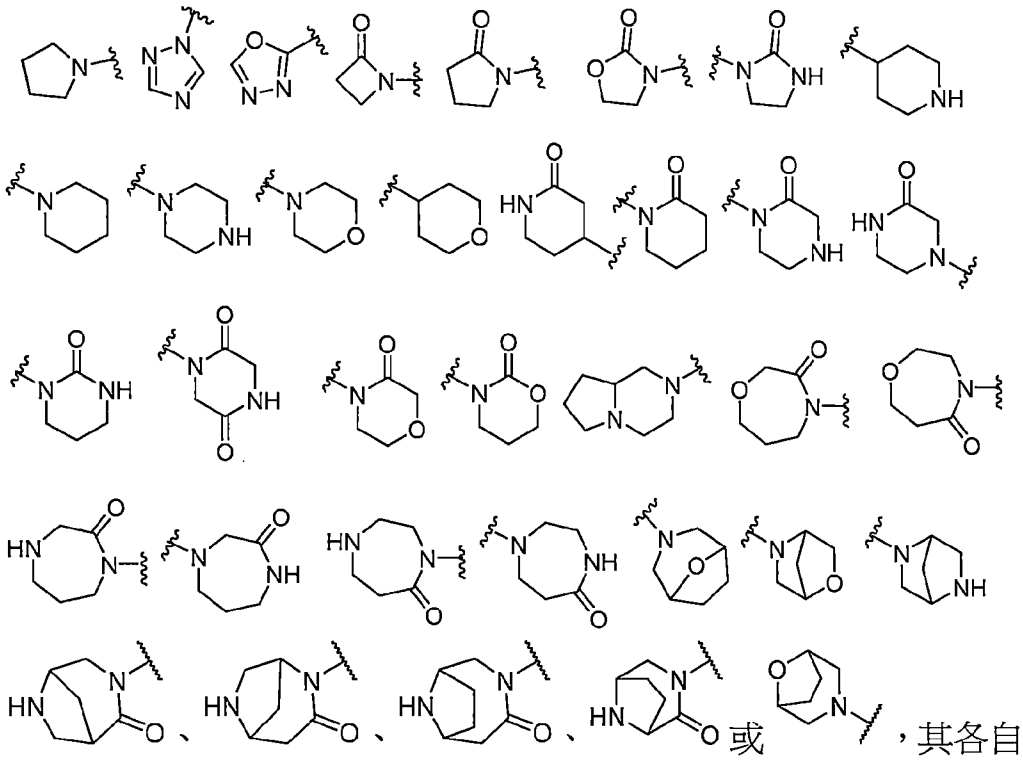
R_6 之每一例子係獨立為 H、C_{1-4} 烷基、C_{3-6} 環烷基、3 員至 7 員雜環基、苯基、5 員至 6 員雜芳基，其中由 R_6 表示的 C_{1-4} 烷基、C_{3-6} 環烷基、3 員至 7 員雜環基、苯基、5 員至 6 員雜芳基係各自視需要經鹵素、CN、-OH、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{1-4} 烷氧基、或 NR_7R_8 取代；以及

n 係 0、1 或 2，並且剩餘之變數係如第一、第二、第三、第四、第五及/或第六具體例中所定義者。

【0075】 於本發明之第八個具體例中，係提供結構式(I)、(II-A)至(II-J)之化合物或其醫學上可接受之鹽或立體異構物，其中 R_1 係 H、F、Cl 或 CH_3，並且剩餘之變數係如第一、第二、第三、第四、第五、第六及/或第七個具體例中所定

義者。

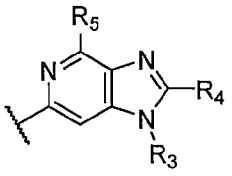
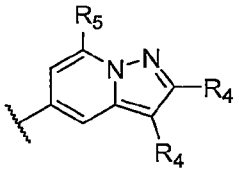
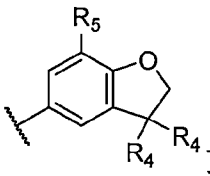
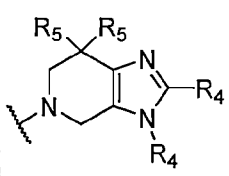
【0076】 於本發明之第九個具體例中，係提供結構式(I)、(II-A)至(II-J)之化合物或其醫學上可接受之鹽或立體異構物，其中環 B 係



，其各自係視需要經一個或兩個 R_2 基團取代，並且剩餘之變數係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七及/或第八具體例中所定義者。

【0077】 於本發明之第十個具體例中，係提供結構式(I)、(II-A)至(II-J)之化合物或其醫學上可接受之鹽或立體異構物，其中 R_2 之每一例子係 H、鹵素、CN、-OH、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{1-4} 羥烷基、$-(CH_2)_nS(O)_2C_{1-4}$ 烷基、$-(CH_2)_nNR_7R_8$、C_{3-4} 環烷基或 3 員至 6 員雜環基；以及 n 係 0、1 或 2；或當環 B 係 4 員至 7 員雜環基時，附接至環 B 之相同環原子的兩個 R_2 係形成 3 員至 6 員雜環基，並且剩餘之變數係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八及/或第九個具體例中所定義者。

【0078】 於本發明之第十一個具體例中，係提供結構式(I)、(II-A)至(II-J)之

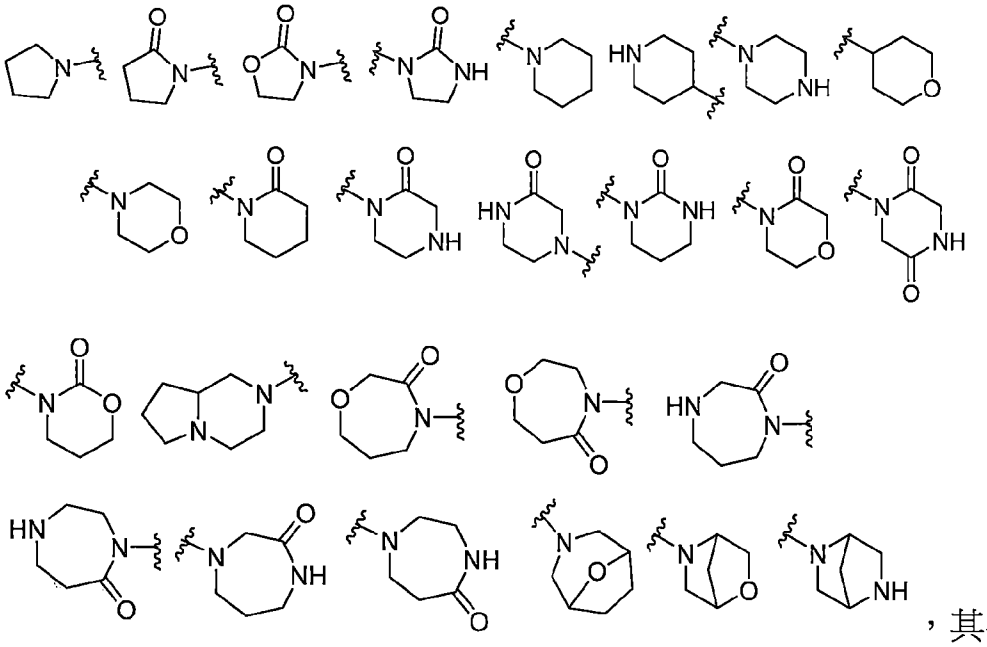
化合物或其醫學上可接受之鹽或立體異構物，其中環 A 係 、、或，並且剩餘之變數係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九及/或第十個具體例中所定義者。

【0079】 於本發明之第十二個具體例中，係提供結構式(I)、(II-A)至(II-J)之化合物或其醫學上可接受之鹽或立體異構物，其中 R_1 係 H 或 F，並且剩餘之變數係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十及/或第十一個具體例中所定義者。

【0080】 於本發明之第十三個具體例中，係提供結構式(I)、(II-A)至(II-J)之化合物或其醫學上可接受之鹽或立體異構物，其中 R_3 之每一例子係 H、視需要經-OH 取代之 C_{1-3} 烷基、或視需要經-OH 取代之 C_{3-6} 環烷基；R_4 之每一例子係 H、鹵素、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、環戊基、四氫-2H-吡喃基、3,6-二氫-2H-吡喃基；以及 R_5 之每一例子係 H、F、CN、甲氧基、$OCHF_2$，並且剩餘之變數係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一及/或第十二個具體例中所定義者。

【0081】 於本發明之第十四個具體例中，係提供結構式(I)、(II-A)至(II-J)之化合物或其醫學上可接受之鹽或立體異構物，其中 L 係鍵，並且剩餘之變數係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二及/或第十三個具體例中所定義者。

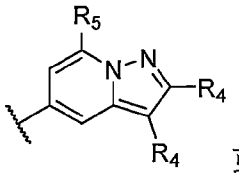
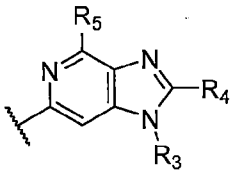
【0082】 於本發明之第十五個具體例中，係提供結構式(I)、(II-A)至(II-J)之化合物或其醫學上可接受之鹽或立體異構物，其中環 B 係



，其各自係視需要經一個或兩個 R_2 基團取代，並且剩餘之變數係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三及/或第十四個具體例中所定義者。

【0083】 於本發明之第十六個具體例中，係提供結構式(I)、(II-A)至(II-J)之化合物或其醫學上可接受之鹽或立體異構物，其中 R_2 之每一例子係 H、鹵素、CN、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 鹵烷基、C_{1-3} 羥烷基、NH_2、$N(CH_3)_2$、NH 環丙基、$-(CH_2)_nS(O)_2C_{1-4}$ 烷基、環丙基、視需要經 F 取代之吖啶基、氧雜環丁基、嗎啉基、哌啶基、四氫-2H-吡喃基，或當 B 為哌啶基時，附接至環 B 之相同碳原子的兩個 R_2 基團係相差 2,5-吡咯烷二酮基或 2-吡咯烷酮基；以及 n 係 0、1 或 2；或當環 B 係 0 員至 7 員雜環基時，附接至環 B 之相同環原子的兩個 R_2 係形成 2,5-吡咯烷二酮基或 2-吡咯烷酮基，並且剩餘之變數係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四及/或第十五個具體

例中所定義者。

【0084】 於本發明之第十七個具體例中，係提供結構式(I)、(II-A)至(II-J)之化合物或其醫學上可接受之鹽或立體異構物，其中環 A 係  或  ，並且剩餘之變數係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五及/或第十六個具體例中所定義者。

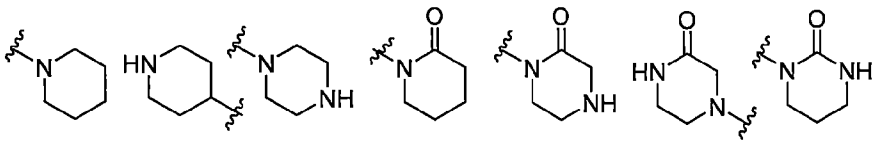
【0085】 於本發明之第十八個具體例中，係提供結構式(I)、(II-A)至(II-J)之化合物或其醫學上可接受之鹽或立體異構物，其中 R_3 之每一例子係 H 或 C_{1-3} 烷基；R_4 之每一例子係 H 或 C_{1-3} 烷基；以及 R_5 之每一例子係 H、F 或 OMe，並且剩餘之變數係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十六及/或第十七個具體例中所定義者。

【0086】 於本發明之第十九個具體例中，係提供結構式(I)、(II-A)至(II-J)之化合物或其醫學上可接受之鹽或立體異構物，其中 R_1 係 H，並且剩餘之變數係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十六、第十七及/或第十八個具體例中所定義者。

【0087】 於本發明之第二十個具體例中，係提供結構式(I)、(II-A)至(II-J)之化合物或其醫學上可接受之鹽或立體異構物，其中環 C 係未經取代，並且剩餘

之變數係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十六、第十七、第十八及/或第十九個具體例中所定義者。

【0088】 於本發明之第二十一個具體例中，係提供結構式(I)、(II-A)至(II-J)之化合物或其醫學上可接受之鹽或立體異構物，其中環 B 係



，其各自視需要經一個或兩個 R_2 基團取代，並且剩餘之變數係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十六、第十七、第十八、第十九及/或第二十個具體例中所定義者。

【0089】 於本發明之第二十二個具體例中，係提供結構式(I)、(II-A)至(II-J)之化合物或其醫學上可接受之鹽或立體異構物，其中 R_2 係 H、鹵素、CN、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 鹵烷基、C_{1-3} 羥烷基、NH_2、$N(CH_3)_2$、NH 環丙基，並且剩餘之變數係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十六、第十七、第十八、第十九、第二十及/或第二十一個具體例中所定義者。

【0090】 於一具體例中，該化合物或其醫學上可接受之鹽或立體異構物係選自實施例中之式(I)、(II-A)至(II-J)的化合物。

【0091】 本揭露之另一態樣係關於經標記之本發明之化合物(經放射標記、經熒光標記等)，其將會不僅有用於成像技術而且有用於檢定，可於體內或體內用於將包括人類在內之組織樣本中的 CDK 定位並定量，以及用於藉由經標記之化合物的抑制結合而鑒別 CDK 配位子。據此，本揭露係包括此類經標記之化合

物。

【0092】本揭露進一步包括同位素標記的本發明之化合物。「同位素標記」或「放射標記」之化合物係本發明之化合物的一個或多個原子被另一原子替換或取代而得的化合物，該另一原子係具有不同於典型見於自然界(亦即，天然出現)之原子質量或原子序數的原子質量或原子序數。可併入本發明之化合物中的合適之放射性核種係包括但不限於，^{2}H (亦寫作表示氘之 D)、^{3}H (亦寫作表示氚之 T)、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{18}F、^{35}S、^{36}Cl、^{82}Br、^{75}Br、^{76}Br、^{77}Br、^{123}I、^{124}I、^{125}I 及 ^{131}I。併入本發明之經放射標記之化合物中的放射性核種亦取決於該經發射標記之化合物的具體應用。

【0093】本發明可進一步包括用於將放射性同位素併入本發明之化合物中的合成方法。用於將放射性同位素併入有機化合物中之合成方法係發明所屬之技術領域中習知者，並且具有發明所屬之技術領域通常知識者將輕易地認知可應用於本發明之化合物的方法。

【0094】經標記之本發明之化合物可用於篩選檢定中以鑒別/評估化合物。舉例而言，可藉由當經標記之新合成或鑒別的化合物(亦即，測試化合物)與 CDK 時透過標記之蹤跡監控該化合物之濃度而評估其結合 CDK 的能力。舉例而言，可評估測試化合物(經標記)之減少與已知結合 CDK 之另一化合物(亦即，標準化合物)結合的能力。據此，測試化合物與標準化合物競爭結合 CDK 的能力直接與其結合親和性關聯。相反，於其它篩選檢定中，標準化合物係經標記而測試化合物係未經標記。據此，係監控經標記之標準化合物的濃度以評估標準化合物與測試化合物之間的競爭，並因此探知測試化合物的相對結合親和性。

【0095】於一具體例中，係提供該化合物或其醫學上可接受之鹽或立體異

構物，其中一個或多個氫原子係被氘替換。

4. 可治療之疾病及治療方法

【0096】 本發明之某些化合物係 CDK2、CDK4 及/或 CDK6 之選擇性抑制劑，並且因此可用於治療疾病或病變，該疾病或病變係以可藉由涵蓋 CDK2、CDK4 及/或 CDK6 之 CDK-週期蛋白複合物之活性降低而被抑制的不正常細胞增殖為特徵。

【0097】 於某些具體例中，本發明之化合物係相對於 CDK2 選擇性地抑制 CDK4/6，且前者(CDK2)與後者(CDK4/6)之 IC_{50} 值的比率為至少約 10、20、50、100、200、300、400、500、800、1,000、2,000 或更高。

【0098】 於某些具體例中，本發明之化合物係相對於 CDK6 選擇性地抑制 CDK4，且前者(CDK6)與後者(CDK4)之 IC_{50} 值的比率為至少約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、50 或更高。

【0099】 於某些具體例中，本發明之化合物係相對於 CDK4 選擇性地抑制 CDK2，且前者(CDK4)與後者(CDK2)之 IC_{50} 值的比率為至少約 2、5、10、15、20、40、50、60、80、100 或更高。

【0100】 於某些具體例中，本發明之化合物係以類似之 IC_{50} 值抑制 CDK2/4/6，例如，10 倍、5 倍、3 倍或 2 倍內之 IC_{50} 值。本發明之此類化合物係可用於治療具備週期蛋白 D1 或 E1 或 E2 擴增或表現增加的癌症。

【0101】 CDK2 係 CDK-週期蛋白複合物之催化次單元，其活性被限制在細胞週期之 G1-S 階段，於該階段中，細胞製作有絲分裂所必需之蛋白質並且複製其 DNA。CDK2 係與週期蛋白 E 或 A 之複合物。週期蛋白 E 係結合 G1 階段 CDK2，其係 G1 階段至 S 階段過渡所需者。另一方面，係需要與週期蛋白 A 結

合之 CDK2 以前行通過 S 階段。

【0102】 儘管 CDK2 於正常發揮功能之細胞中大部分係可有可無者，但其對於癌細胞之不正常生長進程係關鍵者。週期蛋白 E 之過表現出現於多種腫瘤細胞中，造成細胞變為依賴 CDK2 及週期蛋白 E。於乳癌、肺癌、結直腸癌、胃癌及骨癌以及白血病及淋巴瘤中觀察到不正常的週期蛋白 E 活性。同樣，不正常的週期蛋白 A2 表現係與染色體不穩定及腫瘤增殖有關，而抑制係導致腫瘤生長減少。因此，CDK2 及其週期蛋白結合夥伴係表示用於新癌症療法至可能的治療性靶點。臨床前模型業經於限制腫瘤生長方面初步顯示成功，並且亦業經觀察到降低當前化療藥物之副作用。

【0103】 舉例而言，Caldon 等人類(*Mol Cancer Ther* 11(7):1488-1499, 2012)報導，週期蛋白 E2 係包括於預言它莫西芬(tamoxifen)耐藥性或轉移性乳癌中之疾病進展的若干基因簽名中，並且 CycE2 之高表現係魯米那(luminal)B 及 HER2 亞型之乳癌的特徵且係內分泌治療後較短之無遠端轉移存活期的強烈預兆。再者，它莫西芬耐藥性(MCF-7 TAMR)乳癌細胞係過表現週期蛋白 E2；並且 T-47D 乳癌中週期蛋白 E1 或 E2 之表現係給出急性抗雌激素耐藥性，提示週期蛋白 E 之過表現係有貢獻於它莫西芬耐藥性細胞的抗雌激素耐藥性。它莫西芬耐藥性細胞之增殖係藉由週期蛋白 E1、週期蛋白 E2 或 CDK2 的 RNAi 介導之消除而得以抑制。此外，週期蛋白 E1 或 E2 之異位表現異降低對於 CDK4 抑制之敏感性，但不降低 CDK2 抑制之敏感性。此外，對於 E 週期蛋白過表現細胞及它莫西芬耐藥性細胞的 CDK2 抑制恢復了對於它莫西芬或 CDK4 抑制的敏感性。

【0104】 此等資料表明，週期蛋白 E2 過表現係對於內分泌治療及 CDK4 抑制兩者之耐藥性的潛在機制，CDK2 抑制劑可進而克服此類耐藥性，並且由於

它們有效地抑制週期蛋白 E1 及 E2 過表現細胞並增強其它療法之效能，可能作為內分泌耐藥性疾病之聯合療法之作成部分而具備有益效果。同樣，具有對於 CDK2 及 CDK4 兩者之潛在抑制活性的受試化合物係預期有效地對抗對於內分泌治療或 CDK4 抑制具備及不具備耐藥性的癌細胞。

【0105】 因此於某些具體例中，本發明之化合物可具有對於 CDK2 及 CDK4 兩者之潛在抑制效果(例如，獨立地<10 nM、< 5 nM、<1 nM 之 IC_{50} 值水準)，並因此係對於治療它莫西芬耐藥性或轉移性乳癌諸如具有 CycE 過表現之它莫西芬耐藥性或轉移性乳癌有效。

【0106】 舉例而言，可使用實施例 1 至 3 (藉由引用併入本文)中揭示之方法量測本發明之化合物對抗 CDK2/4/6 的 IC_{50} 值。

【0107】 特別地，本發明之化合物係可用於治療癌症。於其它具體例中，本發明之化合物係可用於治療慢性炎症疾病諸如關節炎及囊腫纖維化。

【0108】 因此於一個態樣中，本發明係提供治療哺乳動物之癌症尤其是本文所揭示之癌症的方法，包括向需要此治療之哺乳動物給藥有效量的本發明之化合物。

【0109】 於相關態樣中，本發明係針對本發明之化合物在製造用於治療癌症尤其是本文所揭示之癌症的藥品中的用途。

【0110】 於另一相關態樣中，本發明之化合物可用於製造用於治療癌症尤其是本文所揭示之癌症的藥品。

【0111】 於另一相關態樣中，本發明係提供用於在治療癌症尤其是本文所揭示之癌症中使用的本發明之化合物。

【0112】 根據上述本發明之相關態樣之任一者，可部分地透過 pRb 磷酸化

調製 CDK4 及 CDK6 在細胞週期上的效果。因此，於其中細胞正在增殖並且包含編碼 pRb 之功能性的完整 Rb1 基因的任何癌症類型中，某些本發明之化合物可透過抑制 CDK4/6 活性而抑制 pRb 磷酸化，並因此抑制細胞增殖及/或腫瘤生長。

【0113】 因此於某些具體例中，本發明之化合物係可用於治療哺乳動物的 pRb^{+}癌症，諸如結直腸癌、乳癌、肺癌、前列腺癌、慢性骨髓性白血病、急性鬼隨性白血病(Fry *et al.*, *Mol. Cancer Ther.* 3(11):1427, 2004)、套膜細胞淋巴瘤(Marzec *et al.*, *Blood* 108(5):1744, 2006)、卵巢癌(Kim *et al.*, *Cancer Research* 54:605, 1994)、胰腺癌(Schutte *et al.*, *Cancer Research* 57:3126, 1997)、惡性黑素瘤及轉移性惡性黑素瘤(Maelandsmo *et al.*, *British Journal of Cancer* 73:909, 1996)。亦預期本發明之化合物可用於治療哺乳動物(例如，人類)的橫紋肌肉瘤(Saab *et al.*, *Mol. Cancer. Ther.* 5(5):1299, 2006)及多發性骨髓瘤(Baughn *et al.*, *Cancer Res.* 66(15):7661, 2006)，包括復發之難治性多發性骨髓瘤。

【0114】 同時，Zhang 等人類(*Nature* dx.doi.org/10.1038/nature25015, 2017)報導，在小鼠腫瘤中及原發性人類胰腺癌樣本中，對體內 CDK4/6 之抑制可導致磷酸化減少並因此導致 Cullin 3^{SPOP} E3 連接酶之降解(藉由 APC/C^{Cdh1})增加，其進而導致腫瘤細胞表面上之 PD-L1 含量增加以及腫瘤浸潤淋巴細胞(TIL)數目減少。換言之，對體內 CDK4/6 之抑制係提升 PD-L1 蛋白質含量，並且有助於增加以 PD-1 (程式化細胞死亡蛋白質 1)及 PD-L1 (用於 PD-1 之配位子)為靶點之免疫檢查點療法之耐藥性。另一方面，在小鼠腫瘤模型中，將 CDK4/6 抑制劑治療與抗 PD-1 免疫療法聯合係增強腫瘤退化，並且顯著地改善總體存活率。

【0115】 因此於某些具體例中，本發明之化合物可與 PD-1/PD-L1 免疫檢

查點抑制劑聯合使用以提升對於人類癌症的療效。

【0116】 可與本發明之化合物合用的 PD-1 及 PD-L1 抑制劑係發明所屬之技術領域中已知者。PD-1 抑制劑係包括對於 PD-1 為特異性的單株抗體或其抗原結合片段。示例性 PD-1 抑制劑係包括派姆單抗(Pembrolizumab (Keytruda))、納武單抗(Nivolumab (Opdivo))及塞米利單抗(Cemiplimab (Libtayo))。PD-L1 抑制劑係包括對於 PD-L1 為特異性的單株抗體或其抗原結合片段。示例性 PD-L1 抑制劑係包括阿特珠單抗(Atezolizumab (Tecentriq))、阿維魯單抗(Avelumab (Bavencio))及德瓦魯單抗(Durvalumab (Imfinzi))。

【0117】 可與本發明之化合物合用之用於增強對於人類癌症之療效的額外免疫檢查點抑制劑係包括對於 CTLA-4 為特異性的單株抗體或其抗原結合片段，諸如伊匹單抗(Ipilimumab (Yervoy))。

【0118】 可與本發明之化合物合用之用於增強對於人類癌症之療效的其它免疫檢查點抑制劑係包括對於 PD-1 及 PD-L1 為特異性的雙特異性抗體或其抗原結合片段，或對於 PD-1 及 PD-L1、或 PD-1 及 CTLA-4、等等為特異性的單株抗體或其抗原結合片段的組合。

【0119】 於某些具體例中，本發明之化合物可與 Tyr 激酶抑制劑例如受體 Tyr 激酶(RTK)抑制劑合用以增強對於人類癌症的療效。示例性 Tyr 激酶抑制劑係包括 ALK 抑制劑(諸如克唑替尼(Crizotinib)、色瑞替尼(Ceritinib)、艾樂替尼(Alectinib)、佈加替尼(Brigatinib))、Bcr-Abl 抑制劑(諸如博舒替尼(Bosutinib)、達沙替尼(Dasatinib)、伊馬替尼(Imatinib)、尼羅替你(Nilotinib)、帕納替尼(Ponatinib))、BTK 抑制劑(諸如依魯替尼(Ibrutinib))、c-Met 抑制劑(諸如克唑替尼(Crizotinib)、卡博替尼(Cabozantinib))、EGFR 抑制劑(諸如吉非替尼(Gefitinib)、

埃羅替尼(Erlotinib)、拉帕替尼(Lapatinib)、凡德他尼(Vandetanib)、阿法替尼(Afatinib)、奧希替尼(Osimertinib))、JAK 抑制劑(諸如魯索替尼(Ruxolitinib)、托法替尼(Tofacitinib))、MEK1/2 抑制劑(諸如曲美替尼(Trametinib))、PDGFR 抑制劑(諸如阿昔替尼(Axitinib)、吉非替尼(Gefitinib)、伊馬替尼(Imatinib)、樂伐替尼(Lenvatinib)、尼達尼佈(Nintedanib)、帕唑帕尼(Pazopanib)、瑞戈非尼(Regorafenib)、索拉菲尼(Sorafenib)、舒尼替尼(Sunitinib))、RET 抑制劑(諸如凡德他尼(Vandetanib))、Src 家族激酶抑制劑(諸如博舒替尼(Bosutinib)、達沙替尼(Dasatinib)、帕納替尼(Ponatinib)、凡德他尼(Vandetanib))、及 VEGFR 家族抑制劑(諸如阿昔替尼(Axitinib)、樂伐替尼(Lenvatinib)、尼達尼佈(Nintedanib)、瑞戈非尼(Regorafenib)、帕唑帕尼(Pazopanib)、索拉菲尼(Sorafenib)、舒尼替尼(Sunitinib))。

【0120】 可與受試化合物合用之其它合適的激酶抑制劑以及可治療之癌症指標係揭示於 Bhullar *et al.*, *Molecular Cancer* 17:48, 2018 (藉由引用整體併入本文)中。

【0121】 其它額外之 RTK 抑制劑係包括單株抗體及其抗原結合片段，包括抗 EGFR mAB 諸如西妥昔單抗(cetuximab)(在治療例如肺癌、結直腸癌及頭頸癌中有效)及抗 HER2 mAb 諸如曲妥珠單抗(trastuzumab)(對於治療例如乳癌有效)。

【0122】 在某些具體例中，本發明之化合物可與激素受體訊號傳導之拮抗劑諸如之前關於乳癌治療所揭示者合用。

【0123】 可使用本發明之化合治療的癌症包括：非霍奇金淋巴瘤；惡性間皮瘤；非小細胞肺癌；膽管癌；軟組織肉瘤；膠質母細胞瘤；(反復性)腦腫瘤；激素受體陽性乳癌、非小細胞肺癌、黑素瘤(包括對於週期蛋白 D1 表現為陽性

的黑素瘤)的繼發性腦轉移；(反復性或頑固性)子宮內膜癌；(反復性或轉移性)頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)；肝細胞癌；食道鱗狀細胞癌(SCC)；食道腺癌(ADC)；腎細胞癌及尿路上皮癌。

【0124】 於某些具體例中，可治療的癌症係包括：膀胱癌、乳癌、結腸癌、腎癌、表皮癌、肝癌、肺癌(包括 SCL 及 NSCLC)、食道癌、膽囊癌、卵巢癌、胰腺癌、胃癌、子宮頸癌、甲狀腺癌、鼻癌、頭頸癌、前列腺癌、或皮膚癌； 淋巴系統之造血性惡性腫瘤；骨髓系統之造血性惡性腫瘤；甲狀腺濾泡狀癌；間質源之腫瘤；中樞或周圍神經系統之腫瘤；黑素瘤；家族性黑素瘤；精細胞瘤；畸胎上皮癌；骨肉瘤；著色性乾皮症；角質棘皮瘤；甲狀腺濾泡狀癌；卡波西肉瘤、鱗癌、肉瘤；或起源於間質的腫瘤。

【0125】 於某些具體例中，淋巴系統之造血性惡性腫瘤係白血病、急性淋巴細胞性白血病、慢性淋巴細胞性白血病、B 細胞淋巴瘤、T 細胞淋巴瘤、多發性骨髓瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、毛細胞淋巴瘤、或伯基特淋巴瘤。

【0126】 於某些具體例中，中樞或周圍神經系統之腫瘤係星細胞瘤、神經母細胞瘤、神經膠質瘤或神經鞘瘤。

【0127】 於某些具體例中，該癌症係小細胞肺癌、非小細胞肺癌、胰腺癌、乳癌、多形性神經膠質母細胞瘤、T 細胞 ALL 及套膜細胞淋巴瘤。

【0128】 於某些具體例中，該癌症係選自下列所組成之群組：結直腸癌、套膜細胞淋巴瘤、乳癌(包括完全或轉移性或反復性乳癌)、胰腺癌、卵巢癌、神經膠質母細胞瘤、急性骨髓性白血病及肺癌，尤其是 NSCLC。

【0129】 於某些具體例中，該癌症係 NSCLC、胰腺癌、卵巢癌或轉移性乳癌，並且該治療係包括向有此需要之哺乳動物給藥治療有效量的本發明之化合

物及鹽酸吉西他濱(gemcitabine HCl)。

【0130】 於某些具體例中，該癌症係 NSCLC、胰腺癌、卵巢癌或轉移性乳癌，其中包含本發明之化合物的藥品亦包括鹽酸吉西他濱或係與鹽酸吉西他濱同步地、獨立地或依序地給藥。

【0131】 於某些具體例中，本發明之化合物可與其它用於治療 NSCLC、胰腺癌、卵巢癌及轉移性乳癌的劑合用。舉例而言，在 NSCLC、胰腺癌、卵巢癌及轉移性乳癌的治療中，本發明之化合物可與鹽酸吉西他濱同步地、獨立地或依序地合用。

【0132】 於某些具體例中，該癌症係選自由結直腸癌、神經膠質母細胞瘤、急性骨髓性白血病及肺癌所組成之群組。

【0133】 於某些具體例中，該癌症係神經膠質母細胞瘤或星細胞瘤，並且該治療係使用治療有效量的本發明之化合物與替莫唑胺(temozolomide)之組合。本發明之化合物係與替莫唑胺(temozolomide)同步地、單獨地或依序地給藥。

乳癌治療

【0134】 於某些具體例中，本發明之化合物可用來治療乳癌。

【0135】 乳癌於全球範圍內係顯著之健康負擔，僅乳癌即佔據 2016 年美國癌症相關死亡人類數之約 7%。全部乳癌中，約 75%係診斷為激素受體陽性(HR^+)乳癌，其係表現雌激素受體(ER)及/或孕酮受體(PgR)，並且典型係依賴於 ER 訊號傳導通路進行生長及存活。換言之，HR^+乳癌係利用 ER 通路之生物學功能來促進乳癌生長、發展及進展。同時，HR^+乳癌對於 ER 訊號傳導之依賴性使得此類乳癌係內分泌治療劑之治療性靶點，該內分泌治療劑係以雌激素訊號傳導通路為靶點，諸如芳香酶抑制劑(AI；包括來曲唑(letrozole)、阿那曲唑

(anastrozole)及依西美坦(exemestane))、選擇性 ER 調節劑(它莫西芬)、及選擇性 ER 下調劑(氟維司群(fulvestrant))等。

【0136】 儘管內分泌療法係構成用於 HR^+乳癌之治療骨幹，但由於二者擇一之存活或「逃逸」通路的存在，內分泌療法之效能係受限於高比例的預先群在之多次耐藥性以及在治療過程中獲取之耐藥性兩者。ER 通路及多種已知之逃逸通路係透過週期蛋白 D–CDK4/6–CDK4 抑制劑(INK4)–視網膜母細胞了(Rb)通路作動以促進腫瘤生長。因此，以 ER 及週期蛋白 D–CDK4/6–INK4–Rb 途徑兩者為靶向之組合一般係導致對腫瘤生長的更廣泛抑制，並預防逃逸途徑之激活，妨礙內分泌療法耐藥性之發展。參見，Sammons *et al.*, *Current Cancer Drug Targets* 17:637-649, 2017。

【0137】 因此於某些具體例中，乳癌係 pRb+乳癌。於某些具體例中，乳癌係激素受體(HR)陽性(例如，雌激素受體陽性(ER^+)、孕酮受體陽性(PR^+)、或 ER^+PR^+)、HER2/neu 陰性之癌症，包括 HR^+HER2^-或 ER^+HER2^-晚期或轉移性或復發性乳癌。於某些具體例中，HR^+HER2^-或 ER^+HER2^-晚期或轉移性或復發性乳癌係在成年女性或停經後女性中。

【0138】 於某些具體例中，本發明之化合物或單獨使用，或與芳香酶抑制劑(其係抑制雌激素產生)合用，以治療 HR 陽性、HER2 陰性的晚期或轉移性或復發性乳癌。於某些具體例中，芳香酶抑制劑短暫地令芳香酶失活(諸如阿那曲唑(anastrozole (ARIMIDEX®))及來曲唑(letrozole (FEMARA®)))。於某些具體例中，芳香酶抑制劑永久地令芳香酶失活(諸如依西美坦(exemestane (AROMASIN®)))。

【0139】 於某些具體例中，本發明之化合物係與干擾雌激素刺激乳癌細胞生長之能力的化合物合用，該化合物係諸如結合至雌激素受體以防止雌激素結

合的選擇性雌激素受體調節劑(SERM)，諸如它莫西芬(tamoxifen (NOLVADEX®))及托瑞米芬(toremifene (FARESTON®))。它莫西芬業經用於治療 HR^+乳癌超過 30 年。

【0140】 於某些具體例中，本發明之化合物係與不具雌激素激動劑活性的純抗雌激素諸如氟維司群(fulvestrant (FASLODEX®))合用。

【0141】 於某些具體例中，HR 陽性、HER2 陰性晚期或轉移性或復發性乳癌係在停經後女性中。於某些具體例中，HR 陽性、HER2 陰性晚期或轉移性或復發性乳癌係於採取改變患者激素(例如，雌激素及/或孕酮)之療法後發展，或於使用另一激素療法後惡化。

【0142】 於某些具體例中，本發明之化合物係用於正在經歷卵巢摘除或業經接受卵巢摘除之患者。於某些具體例中，卵巢切除術係通過卵巢切除術或放射治療進行。

【0143】 於某些具體例中，本發明之化合物係與短暫地阻抑卵巢功能(例如，雌激素及/或孕酮產生)之化合物合用。此類化合物係包括促性腺素釋放激素(GnRH)激動劑或促黃體激素釋放激素(LH-RH)激動劑，包括戈捨瑞林(goserelin (ZOLADEX®))及亮丙瑞林(leuprolide (LUPRON®))。

【0144】 於某些具體例中，本發明之化合物係與抑制 CYP3A4 之化合物合用，該化合物係諸如利托那韋(ritonavir)、茚地那韋(indinavir)、奈非那韋(nelfinavir)、沙奎那韋(saquinavir)、克拉黴素(clarithromycin)、泰利黴素(telithromycin)、氯黴素(chloramphenicol)、酮康唑(ketoconazole)、伊曲康唑(itraconazole)、帕沙康唑(posaconazole)、伏立康唑(voriconazole)、奈法唑酮(nefazodone)、可比司他(cobicistat)、胺碘酮(amiodarone)、阿瑞匹坦(aprepitant)、

維拉帕米(verapamil)、地爾硫卓(diltiazem)、紅黴素(erythromycin)、氟康唑(fluconazole)、咪康唑(miconazole)、佛手柑素(bergamottin)、西咪替丁(cimetidine)、環丙沙星(ciprofloxacin)、環孢素(cyclosporine)、杜奈達隆(donedarone)、氟伏沙明(fluvoxamine)、伊馬替尼(imatinib)、纈草(Valerian)、丁丙諾啡(buprenorphine)、咖啡油醇(cafestol)、西洛他唑(cilostazol)、福沙吡坦(fosaprepitant)、加巴噴丁(gabapentin)、洛美他派(lomitapide)、鄰甲苯海明(orphenadrine)、雷尼替丁(ranitidine)、雷諾嗪(ranolazine)、他克莫司(tacrolimus)、替格瑞洛(ticagrelor)、丙戊酸(valproic acid)、氨氯地平(amlodipine)、大麻二酚(cannabidiol)、二硫胺甲酸鹽(dithiocarbamate)、米非司酮(mifepristone)、諾氟沙星(norfloxacin)、地拉韋啶(delavirdine)、孕二烯酮(gestodene)、咪拉地爾(mibefradil)、楊桃(star fruit)、水飛薊(milk thistle)、菸鹼醯胺(niacinamide)、銀杏(ginkgo biloba)、胡椒鹼(piperine)、異菸酸酐(isoniazid)、及槲皮素(quercetin)。

【0145】於某些具體例中，本發明之化合物係與 IGF-1/IGF-2 之抑制劑諸如抗 IGF-1/IGF-2 之單株抗體或其抗原結合片段合用。示例性抗體係包括新妥珠單抗(xentuzumab)，其係一種人類源化 IgG1 mAb。

【0146】於某些具體例中，本發明之化合物係與抑制 PI3K 之化合物合用。咸信，對 PI3K 之抑制係降低週期蛋白 D1 及其它 G1-S 週期蛋白之水準，廢止 pRb 磷酸化，並且抑制 S 期轉錄程式之激活。用於與本發明之化合物合用的代表性 PI3K 抑制劑係包括艾代拉利西(idelalisib)、庫潘利西(copanlisib)、杜維利西(duvelisib)、他賽利西(taselisib)、哌立福新(perifosine)、佈帕利西(buparlisib)、奧佩利西(alpelisib)、安博拉利西(umbralisib)、可潘利西(copanlisib)、達卡托利西(dactolisib)、及沃塔利西(voxtalisib)。

【0147】 於某些具體例中，待治療之哺乳動物係人類，諸如患有乳癌的成年女性(例如，患有在採取採編患者激素的療法後進展的激素受體(HR)陽性、人類表皮生長因子受體 2 (HER2)陰性的晚期或轉移性或復發性乳癌的停經後女性或成年女性)。

【0148】 此外，本發明的某些化合物係顯現能跨越血腦屏障的優勢特性。此類化合物因此能夠滲透到腦部，並因此可用於治療原發性及轉移性腦腫瘤，於該腫瘤中，細胞係正在增殖並且含有功能性的完整 Rb1 基因。此類 pRb^+腦腫瘤之實例係包括神經膠質母細胞瘤，以及髓母細胞瘤及星細胞瘤(Lee *et al.*, Science 235:1394, 1987)。

【0149】 替莫唑胺(temozolomide)係一種細胞毒性之 DNA 烷基化劑，用於治療包括神經膠質母細胞瘤及星細胞瘤在內之腦腫瘤(Friedman *et al.*, Clin. Cancer Res. 6(7):2585-2597, 2000)，包括黑素瘤、乳癌及 NSCLC 之腦轉移(Siena *et al.*, Annals of Oncology, doi:10.1093/annonc/mdp343, 2009)。替莫唑胺與 DNA 相互作用，造成化學修飾/損傷(Marchesi *et al.*, Pharmacol. Res. 56(4):275-287, 2007)。因此，於一些具體例中，本發明之化合物可與替莫唑胺合用，用於治療原發性及轉移性 pRb^+腦腫瘤，諸如神經膠質母細胞瘤及星細胞瘤，例如，其中此類轉移係源自黑素瘤、乳癌或 NSCLC。

5.醫藥組成物

【0150】 本發明係提供醫藥組成物，其係包含本文所揭示之化合物的任一者或其醫學上可接受之鹽以及一種或多種醫學上可接受之載劑或賦形劑。

【0151】 「醫學上可接受之賦形劑」及「醫學上可接受之載劑」係指一種物質，其係輔助活性劑之形成及/或給藥之受試者及/或由受試者吸收，並且可包

括在本揭露之組成物中而不造成對於該受試者之顯著毒副作用。醫學上可接受之載劑及賦形劑的非限制性實例係包括水、NaCl、普通生理鹽水、經乳酸化之林格溶液、普通蔗糖、普通葡萄糖、黏合劑、填料、崩解劑、潤滑劑、包衣、甜味劑、芳香劑、鹽溶液(諸如林格溶液)、醇類、油類、凝膠類、碳水化合物類 諸如乳糖、直鏈澱粉或澱粉、脂肪酸酯類、羥甲基纖維素、聚乙烯基吡咯烷酮、及著色劑等。此類製劑可經無菌化並(若需要)與佐劑混合，該佐劑係不對本文所提供之化合物的活性造成毒害或干擾，諸如潤滑劑、防腐劑、安定劑、潤濕劑、乳化劑、用於影響滲透壓之鹽類緩衝劑、著色劑及/或芳香物質等。具有發明所屬之技術領域通常技藝者將認知，其它醫藥載劑及賦形劑係適用於與所揭露之化合物合用。

【0152】 此等組成物視需要進一步包含一種或多種附加治療劑。或者，本發明之化合物可與一種或多種其它治療方案(例如，Gleevec 或其它激酶抑制劑、干擾素、骨髓移植物、法尼基轉移酶抑制劑、雙膦酸鹽、沙利度胺(thalidomide)、癌症疫苗、激素老發、抗體、輻照等)之給藥聯合給藥至有此需要之患者。例如，用於與本發明之化合物聯合給藥或包含在醫藥組成物的附加治療劑可係另外一種或多種抗癌劑。

【0153】 如本文中所揭示，本發明之組成物係包含與醫學上可接受之載劑一起之本發明之化合物，如本文中所用，該載劑係包括任何及全部溶劑、稀釋劑或其它媒介物、分散劑或懸浮助劑、表面活性劑、等張劑、增稠或乳化劑、防腐劑、固體黏合劑、潤滑劑等，如適用於所欲之具體劑型者。《雷明頓藥物科學(第十五版)》(Remington's Pharmaceutical Sciences, Fifteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1975))係揭露用於配製醫藥組成物之各種載劑

及已知之其製備技術。除非任何傳統載劑介質係與本發明之化合物不相容，諸如藉由產生任何非所欲之生物學效應或反而以有毒有害之方式與醫藥組成物中任何其它組分作用，否則係人類為其用途在本發明之範疇內。可用作醫學上可接受之載劑的材料的一些實例係包括但不限於，糖類，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉類，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素、及醋酸纖維素；粉末化黃芪膠；麥芽；明膠；滑石；賦形劑，諸如可可脂及栓蠟；油類，諸如花生油、棉籽油、葵花籽油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；二醇類，諸如丙二醇；酯類，諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；藻酸；無熱原之水；等張鹽水；林格溶液；乙醇及磷酸鹽緩衝溶液；以及其它非毒性之相容潤滑劑諸如月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂；以及著色劑、釋放及、包衣劑、甜味劑、芳香劑及香味劑、防腐劑及抗氧化劑亦可存在於該組成物中。

6.製劑

【0154】本發明亦涵蓋一類組成物，其係包含與一種或多種醫學上可接受之載劑及/或稀釋劑及/或佐劑(本文中統稱為「載劑」材料)以及(若需要)其它活性成分聯合使用的本發明之活性化合物。

【0155】於某些具體例中，本發明係提供用於治療癌症尤其是本文所揭示之癌症的藥物製劑，其係包含本發明之化合物或其醫學上可接受之鹽以及與之一起的醫學上可接受之載劑。

【0156】於某些具體例中，本發明係提供用於治療選自由結直腸癌、套膜細胞淋巴瘤、乳癌(包括成年女性或停經後女性之 $ER^{+}HER2^{-}$晚期或轉移性或復發性乳癌)、神經膠質母細胞瘤、急性骨髓性白血病及肺癌尤其是 NSCLC 所組

成之群組的癌症的藥物製劑，其係包含本發明之化合物或其醫學上可接受之鹽以及與之一起的醫學上可接受之載劑。

【0157】 於某些具體例中，本發明想提供用於治療神經膠質母細胞瘤或星細胞瘤的藥物製劑，其係包含本發明之化合物及替莫唑胺(temozolomide)以及與之一起的醫學上可接受之載劑。

【0158】 於某些具體例中，本發明亦提供藥物製劑，其係包含本發明之化合物或其醫學上可接受之載劑、替莫唑胺、以及與之一起的醫學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

【0159】 於某些具體例中，本發明係提供用於治療 NSCLC、胰腺癌、卵巢癌或轉移性乳癌(包括成年女性或停經後女性的 ER^+HER2^-晚期或轉移性或復發性乳癌)的藥物製劑，其係包括本發明之化合物、鹽酸加巴噴丁、以及與之一起的醫學上可接受之載劑。

【0160】 於某些具體例中，本發明亦提供藥物製劑，其係包含本發明之化合物或其醫學上可接受之載劑、鹽酸加巴噴丁、以及與之一起的醫學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

【0161】 本發明之活性化合物可藉由任何適宜途徑給藥，較佳係以適用於此途徑之醫藥組成物的形式給藥，並且給藥劑量係對於預期治療有效。本發明之化合物及組成物可例如經口給藥、經黏膜給藥、外用給藥、直腸給藥、經肺部給藥諸如藉由吸入噴霧給藥，或經包括血管內給藥、靜脈內給藥、腹膜內給藥、皮下給藥、肌肉內給藥、胸骨內給藥及輸注技術在內之腸胃外給藥，以含有傳統醫學上可接受之載劑、佐劑及媒介物之劑量單元製劑給藥。

【0162】 本發明之醫藥活性化合物可根據傳統製藥方法治療，以製造用於

給藥至包括人類及其它哺乳動物在內之患者的藥劑。

【0163】 對於口服給藥，該醫藥組成物可係例如片劑、膠囊劑、懸浮體或液體之形式。該醫藥組成物較佳係作成包含特定量之活性成分的劑量單位形式。

【0164】 此類劑量單位之實例係片劑或膠囊劑。例如，用於人類或其它哺乳動物之合適日劑量可依據患者情況及其它因素而變，但再一次地可使用常規方法確定。

【0165】 用於使用本發明之化合物及/或組成物治療疾病的化合物之給藥量以及劑量方案係取決於多種因素，包括受試者之年齡、體重、性別及醫療條件；疾病之類型；疾病之嚴重性；給藥途徑及頻率；以及所採用之具體化合物。因此，劑量方案可大幅度改變，但可使用標準方法常規地確定。如先前所提及者，日劑量可係於一次給藥中給出，或可分為2、3、4或更多次給藥。

【0166】 對於治療性目的，本發明之活性化合物係通常與適用於所指示之給藥途徑的一種或多種佐劑、賦形劑或載劑合用。如果口服給藥，該化合物可與乳糖、蔗糖、澱粉粉末、烷酸之纖維素酯、纖維素烷基酯、滑石、硬脂酸、硬脂酸鎂、氧化鎂、磷酸及硫酸之鈉鹽及鈣鹽、明膠、阿拉伯膠、藻酸鈉、聚乙烯基吡咯烷酮、及/或聚乙烯醇混合，並隨後製成片劑或膠囊劑以便於給藥。此類膠囊劑或片劑可包含控制釋放製劑，如可以活性化合物於羥丙基甲基纖維素中之分散體形式提供者。

【0167】 於皮膚病之情形中，較佳可係將本發明之化合物的外用製劑施用至患病區域，每天二至四次。適用於外用給藥至製劑係包括適用於透過皮膚滲透之液體或半液體製劑(例如，擦劑、洗液、油膏劑、霜劑或貼劑)及適用於給藥至眼、耳或鼻之滴劑。對於外用給藥，活性成分可佔據製劑之0.001%至10% w/w，

例如，按重量計 1%至 2%，但其可佔據製劑之 10% w/w 至多，而較佳不超過 5% w/w，且更佳 0.1%至 1%。

【0168】 本發明之化合物亦可藉由透皮裝置給藥。較佳地，透皮給藥將係使用貯藏器及多孔膜類型或固體基質變種之貼劑予以實施。於每種情況下，活性劑係被持續地從貯藏器或微膠囊透過膜遞送至活性劑可滲透之接著劑中，該接著劑係與接納者之皮膚或黏膜接觸。如果活性劑係透過皮膚被吸收，則係將受控且預定之活性劑流給藥至接納者。於微膠囊之情況下，包封劑亦可發揮膜之功能。本發明之乳液的油相可係從已知成分以已知方式構建。

【0169】 儘管該相可僅包含乳化劑，但其可包含至少一種乳化劑與脂肪或油或與脂肪及油兩者。較佳地，親水性乳化劑係與充當安定劑之親脂性乳化劑一起包括。亦較佳者係包括油及脂肪兩者。乳化劑與安定劑一起或不與安定劑一起構成所謂乳化蠟，並且該蠟與油及脂肪一起構成所謂乳化油膏基質，其形成霜製劑之油性分散相。乳化劑以及適用於本發明之製劑中的乳液安定劑係包括 Tween 60、Span 80、鯨蠟硬脂醇、肉豆蔻春、甘油單硬脂酸酯、月桂基硫酸鈉、甘油二硬脂酸酯，單獨使用或與蠟合用；或發明所屬技術領域匯總習知之其它材料。

【0170】 對適用於該製劑之油或脂肪的選擇係基於達成所欲之化妝品特性進行者，蓋因該活性化合物於可能用於藥物乳液製劑中之大多數油類中的溶解度非常低。因此，霜劑較佳應係非油脂、不染色且可水洗之產物，其係具有適當之黏稠度，以避免從管道或其它容器滲漏。可使用直鏈或分支鏈、一元或二元烷基酯類，諸如二-異己二酸酯、硬脂酸異鯨蠟酯、椰子油脂酸之丙二醇二酯、肉豆蔻酸異丙酯、油酸癸酯、棕櫚酸異丙酯、硬脂酸丁酯、棕櫚酸 2-乙基己酯或分支鏈酯類之摻混物。此等可單獨使用或組合使用，取決於所需要之特性。

【0171】 或者，可使用高熔點脂質諸如白軟石蠟及/或液體石蠟或其它礦物油類。

【0172】 適用於外用給藥至眼的製劑亦包括滴眼液，其中活性成分係溶解或懸浮於適當之載劑中，尤其是用於該活性成分之水性溶劑中。

【0173】 該活性成分較佳係以 0.5%至 20%，較佳地 0.5%至 10%，並且具體地約 1.5% w/w 之濃度存在於此類製劑中。

【0174】 用於腸胃外給藥之製劑可係水性或非水性等張無菌注射溶液或懸浮液之形式。此等溶液或懸浮液可從無菌粉末或顆粒使用一種或多種關於在口服給藥之製劑中所提及的載劑或稀釋劑製備，或藉由使用其它適當之分散或潤濕劑以及懸浮劑製備。可將該等化合物溶解於水、聚乙二醇、丙二醇、乙醇、玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、苯甲醇、氯化鈉、黃蓍膠及/或各種緩衝液中。其它佐劑及給藥模式係醫藥領域中廣泛所知者。該活性成分亦可藉由作為組成物注射而給藥，該組成物係具有適當之載劑，包括鹽水、右旋葡萄糖或水，或具有環糊精(亦即，Captisol)、助溶劑增溶作用(亦即，丙二醇)或微胞增溶作用(亦即，Tween 80)。

【0175】 無菌可注射製劑亦可係無菌可注射溶液或懸浮液，其係處於非毒性之腸胃外可接受的稀釋劑或溶劑，例如，作為於 1,3-丁二醇中之溶液。於可接受之媒介物及溶解中，可採用者係水、林格溶液及等張氯化鈉溶液。此外，傳統上係採用無菌之固定油類作為溶劑或分散介質。對於此目的，可採用任何乏味之固定油，包括合成性單或二甘油酯。此外，脂肪酸類諸如油酸可用於可注射製劑中。

【0176】 對於肺部給藥，醫藥組成物可以氣溶膠形式給藥，或使用包括乾

粉氣溶膠至吸入器給藥。

【0177】 用於藥物之直腸給藥的栓劑可藉由將該藥物與適當之無刺激賦形劑諸如可可脂及聚乙二醇混合而製備，該賦形劑於常溫下係固體但在直腸溫度下為液體，並且因此將在直腸中溶解並釋放該藥物。

【0178】 該醫藥組成物可經歷傳統醫藥操作諸如無菌化，及/或可包含傳統佐劑諸如防腐劑、安定劑、潤濕劑、乳化劑、緩衝劑等。片劑及丸劑可額外地製備為具有腸溶衣。此類組成物亦可包含佐劑，諸如潤濕劑、甜味劑、芳香劑及香味劑。本發明之醫藥組成物係包含本文所揭示之式的化合物或其醫學上可接受之鹽；選自激酶抑制劑(小分子、多肽、抗體等)、免疫抑制劑、抗癌劑、抗病毒劑、抗炎劑、抗真菌劑、抗生素、或抗血管增生化合物之附加劑；以及任何醫學上可接受之載劑、佐劑或媒介物。

【0179】 本發明之備選組成物係包含本文中所揭示之式的化合物或其醫學上可接受之鹽；以及醫學上可接受之載劑、佐劑或媒介物。此類組成物可視需要包含一種或多種附加治療劑，包括例如激酶抑制劑(小分子、多肽、抗體等)、免疫抑制劑、抗癌劑、抗病毒劑、抗炎劑、抗真菌劑、抗生素、或抗血管增生化合物。

【0180】 術語「醫學上可接受之載劑或佐劑」係指一種載劑或佐劑，其可與本發明之化合物一起給藥至患者，其不摧毀本發明之化合物的藥理活性，並且當以足以遞送治療量的本發明之化合物的劑量給藥時係無毒者。可用於本發明之醫藥組成物中的醫學上可接受之載劑、佐劑及媒介物係包括但不限於，離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、自乳化藥物遞送系統(SEDDS)諸如 d-生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯、用於藥物劑型中之界面活性劑諸如 Tweens 或其它類

似之聚合物遞送基質、血清蛋白諸如人類血清白蛋白、緩衝物質諸如磷酸鹽、甘油、山梨酸、山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸之部分甘油酯混合物、水、鹽類或電解質諸如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽、膠質氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烯基吡咯烷酮、纖維素系物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸鹽、蠟、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段據惡化為、聚乙二醇及羊毛脂。環糊精類，諸如 u-環糊精、P-環糊精及 y-環糊精或其化學修飾之衍生物諸如羥烷基環糊精，包括 2-羥丙基環糊精及 3-羥丙基環糊精，或其它溶解之衍生物，亦可較佳地用以增強對本文所揭示之式的化合物的遞送。

【0181】 該醫藥組成物可以任何口服可接受之劑型經口給藥，該劑型係包括但不限於膠囊劑、片劑、乳液及水性懸浮液、分散液及溶液。於用於口服用途之片劑的情況下，常用之載劑係包括乳糖及玉米澱粉。潤滑劑諸如硬脂酸鎂亦係典型添加者。對於膠囊形式之口服給藥，可用之稀釋劑係包括乳糖及乾燥玉米澱粉。當水性懸浮液及/或乳液係口服給藥時，可將該活性成分懸浮或溶解於油性相中，並與乳化及/或懸浮劑合併。

【0182】 若需要，可添加某些甜味劑、芳香劑及/或著色劑。該醫藥組成物可包含使用脂質體或微膠囊化技術之製劑，其各種實例係發明所屬技術領域中已知者。

【0183】 該醫藥組成物可藉由鼻腔氣溶膠或吸入給藥。此類組成物係根據藥物製劑領域中習知之技術製備並且可製備為鹽水中之溶液，採用苯甲醇或其它適當之防腐劑、吸收促進劑以提升生物利用性、氟碳類、及/或其它增溶或分散劑，其實例亦係發明所屬技術領域中習知者。

7.治療套組

【0184】本發明之一個態樣係關於用於便利地且有效地完成根據本發明之方法或用途的套組。通常，藥物包裝或套組係包含一個或多個填充有一種或多種本發明之醫藥組成物成分的容器。此類套組尤其適用於遞送固體口服劑型諸如片劑或膠囊劑。此類套組較佳係包括大量單位劑量，並且亦可包括具有指向其預期用途之劑量的卡片。若需要，可提供記憶輔助物，例如，數字、字母或其它標記之形式或具有日曆插頁，指定治療時間表內可給藥該劑量之日。視需要與此類容器相關者可係政府部門規定形式的調整藥物產品之製造、使用或販售的佈告，該佈告反映了政府部門批准製造、使用或販售該藥物產品用於人類給藥。

【0185】下列代表性實例係包含重要之附加訊息、例示及指南，其可適用於以各種具體例及其等效物實踐本發明。此類實例係試圖幫助示例性說明本發明，而它們既非試圖亦不應視為限制本發明之範疇。事實上，除了本文中顯示及揭示之彼等以外，當回顧包括下述實施例並參照本文所引述之科學及專利文獻時，本發明之各種修飾及其眾多進一步之具體例對於發明所屬技術領域熟練人類士將變為顯而易見。

【0186】所引述之參考文獻的內容係藉由引用併入本文以幫助示例性說明發明所屬技術領域之狀態。

【0187】此外，對於本發明之目的，化學元素係根據 CAS 版《化學及物理手冊(第七十五版)》內封面之元素週期表鑒別。此外，有機化學之通用原則以及具體功能性部分及反應性係揭示於索雷爾所著《有機化學》("Organic Chemistry," Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999)及莫里森與博伊德所著《有機化學(第三版)》("Organic Chemistry," Morrison & Boyd (3d Ed))中，兩者之整體內容係藉由引用併入本文。

4.合成方案

【0188】 式 I 之化合物可由發明所屬技術領域熟練人類士遵循發明所屬之技術領域中已知技術及過程製備。更詳而言，式 I 之化合物係如下文詳述之反應式、方法及實施例中詳述者製備。發明所屬技術領域熟練人類士應認知，下述反應式中單個步驟可改變以提供式 I 之化合物。試劑及起始材料對於發明所屬技術領域熟練人類士係可輕易獲得者。除非另做指明，否則全部取代基係如先前定義。

[實施例]

【0189】 生物學實施例 1. 對 CDK4/週期蛋白 D1 之抑制的檢定

如下述者實施測定 IC_{50} 之 CDK4 酶檢定。微流控激酶偵檢技術(Caliper)係用來監控 CDK4/週期蛋白 D1 對於肽受質之磷酸化。總反應體積係 15 μL，含有緩衝液 A (100 mM HEPES (pH 7.5)、0.1% BSA、0.01% Triton X-100、1 mM DTT、10 mM $MgCl_2$、10 μM 正釩酸鈉、10 μM β-甘油磷酸鹽)、200 μM ATP、1 nM CDK4/週期蛋白 D1 (Thermofisher, PR8064A)、1μM FL-34 (5-FAM-RRRFRPASPLRGPPK)、以及適宜稀釋於 DMSO 中的測試化合物。全部組分係加至 384 孔板(Corning, 4514)中，並於室溫下溫育 3 小時。藉由加入 15 μL 停止緩衝液(180 mM HEPES (pH 7.5)、20 mM EDTA、Coating-3 試劑(PerkinElmer, 760050))終止反應。隨後將該板加載於 Caliper EZ 讀板器(EZ 讀板器 II, PerkinElmer, HD-4HYSG2772)上，並將包括受質及產物之反應混合物吸到微流控晶片上進行分離及偵檢。使用 Xlfit5/GraphPad Prism 5 軟體，藉由 4 參數 S 型劑量-反應模型擬合抑制曲線，確定測試化合物之 IC_{50} 值。

【0190】 生物學實施例 2. 對 CDK6/週期蛋白 D3 之抑制的檢定

如下述者實施測定 IC_{50} 之 CDK6 酶檢定。微流控激酶偵檢技術(Caliper)係用來監控 CDK6/週期蛋白 D3 對於肽受質之磷酸化。總反應體積係 15 μL，含有緩衝液 A (100 mM HEPES (pH 7.5)、0.1% BSA、0.01% Triton X-100、1 mM DTT、10 mM $MgCl_2$、10 μM 正釩酸鈉、10 μM β-甘油磷酸鹽)、300 μM ATP、2 nM CDK6/週期蛋白 D3 (Carna, 04-107)、1 μM FL-34 (5-FAM-RRRFRPASPLRGPPK)、以及適宜稀釋於 DMSO 中的測試化合物。全部組分係加至 384 孔板(Corning, 4514)中，並於室溫下溫育 3 小時。藉由加入 15 μL 停止緩衝液(180 mM HEPES (pH 7.5)、20 mM EDTA、Coating-3 試劑(PerkinElmer, 760050))終止反應。隨後將該板加載於 Caliper EZ 讀板器(EZ 讀板器 II, PerkinElmer, HD-4HYSG2772)上，並將包括受質及產物之反應混合物吸到微流控晶片上進行分離及偵檢。使用 Xlfit5/GraphPad Prism 5 軟體，藉由 4 參數 S 型劑量-反應模型擬合抑制曲線，確定測試化合物之 IC_{50} 值。

【0191】 生物學實施例 3. 對 CDK2/CyclinE1 之抑制的檢定

如下述者實施測定 IC_{50} 之 CDK2 酶檢定。微流控激酶偵檢技術(Caliper)係用來監控 CDK2/週期蛋白 E1 對於肽受質之磷酸化。總反應體積係 15 μL，含有緩衝液 A (100 mM HEPES (pH 7.5)、0.1% BSA、0.01% Triton X-100、1 mM DTT、10 mM $MgCl_2$、10 μM 正釩酸鈉、10 μM β-甘油磷酸鹽)、100 μM ATP、5 nM CDK2/週期蛋白 E1 (SignalChem, C29-18G)、5 μM FL-18 (5-FAM-QSPKKG-NH2)、以及適宜稀釋於 DMSO 中的測試化合物。全部組分係加至 384 孔板(Corning, 4514)中，並於室溫下溫育 3 小時。藉由加入 15 μL 停止緩衝液(180 mM HEPES (pH 7.5)、20 mM EDTA、Coating-3 試劑(PerkinElmer, 760050))終止反應。將該板加載於 Caliper EZ 讀板器(EZ 讀板器 II, PerkinElmer, HD-4HYSG2772)上，並將包括

受質及產物之反應混合物吸到微流控晶片上進行分離及偵檢。使用Xlfit5/GraphPad Prism 5軟體，藉由4參數S型劑量-反應模型擬合抑制曲線，確定測試化合物之IC_{50}值。

【0192】每一示例性化合物對抗CDK2、CDK4及CDK6之IC_{50}值係提供於下述合成實施例中。IC_{50}值係指示為「A」、「B」、「C」及「D」，分別表示小於或等於10 nM；小於或等於100 nM；小於或等於1 μM；以及大於1 μM。

【0193】生物學實施例4. T47D細胞中之抗增殖檢定

T47D係人類乳癌細胞系，常用於牽涉癌細胞激素表現之生物醫藥研究中。T47D與其它人類乳癌細胞的不同之處在於，它們的孕酮受體(PR)不受雌二醇調節，而雌二醇係廣泛存在於細胞自身中的激素。T47D細胞業經用於研究孕酮對乳癌細胞的效果，以及對相應之由所引入藥物造成之轉錄調節的效果。業經注意到，該等細胞對於雌激素及抗雌激素具有極強之抗性。

【0194】將來自美國典型培養物保藏中心(ATCC, HTB-133)之T47D乳癌細胞以3000細胞/孔種植於96孔板中，並於具有10%胎牛血清(FBS, Biowest, FB-1058)的RPMI 1640培養基(Gibco, 31800105)中於37℃、5% CO_2下溫育。越夜溫育之後，使用Cyquant試劑(Invitrogen, C35011)遵循製造商之建議量測來自一個板之樣本的基線值。細胞係使用偵檢試劑於37℃溫育1小時，隨後使用Spectra Max M5 (Molecular Devices, HD-4HYSG3196)量測485 nm激發及535 nm發射的螢光。其它板係使用從10 μM至0.51 nM之十點劑量濃度以3倍稀釋方案加入化合物。於加入化合物後第6天，加入Cyquant試劑，並使用Spectra Max M5量測螢光。測試化合物之抗增殖活性的IC_{50}係使用Xlfit5/GraphPad Prism 5軟體從基線減去存活率讀出曲線中測得。

【0195】 生物學實施例 5. 對 T47D 細胞中視網膜淋巴瘤蛋白(pRb)磷酸化的抑制

將來自美國典型培養物保藏中心(ATCC, HTB-133)之 T47D 乳癌細胞以 40,000 細胞/孔種植於 96 孔板中，並於具有 10%胎牛血清(FBS, Biowest, FB-1058)的 RPMI 1640 培養基(Gibco, 31800105)中溫育。隨後令細胞於 37℃、5% CO_2 下黏附越夜。次日，以 3 倍稀釋方案滴定測量該化合物，並且所測試之最高化合物濃度係 10 μM。使用化合物溫育 24 小時之後，將細胞於含有磷酸鹽抑制劑雞尾酒混合物及 1 mM PMSF 的冰冷裂解緩衝液中裂解。隨後將細胞裂解液(50 μL/孔)轉移至 ELISA 板(pRb Ser807/811 ELISA 套組，Cell Signaling, 13152；或 pRb Ser780 ELISA 套組，Cell Signaling, 13016))。將板於 4℃在恆定慢速振盪下溫育越夜。溫育之後，遵循製造商之建議洗滌板，隨後將 100 μL 重構之偵檢抗體加入每孔中，並於 37℃溫育 1 小時。溫育之後，洗滌板，隨後將 100 μL 重構之 HRP 鏈結二次抗體加入每孔中，並於 37℃溫育 30 分鐘。溫育之後，洗滌板。隨後，將 100 μL TMB 受質加入每孔中，並於 37℃溫育 10 分鐘或於 25℃溫育 30 分鐘。最後，將 100 μL 之 STOP 溶液加入每孔中，並輕柔地混合數秒。於 Envision 讀板器(PerkinElmer, 2104-0010)上使用 96 孔發光模式讀板。使用 Xlfit5/GraphPad Prism 5 軟體的 4 參數 S 型劑量-反應模式計算 IC_{50} 值。

【0196】 從生物學實施例 4 及 5 獲得的細胞資料係列述於下表 A 中。IC_{50} 值係分別指示為「++++」，表示小於或等於 500 nM；「 ++」，表示小於或等於 1 μM；以及「+」，表示大於 1 μM。

【0197】 合成實施例

設備說明

^{1}H NMR 光譜係於 Bruker Ascend 400 光譜儀上記錄。化學位移係以每百萬份之分數(ppm，δ單位)。耦合常數係以赫茲(Hz)為單位。分裂模式係揭示明顯之多重性，並且指定為 s (單峰)、d (雙峰)、t (三重峰)、q (四重峰)、quint (五重峰)、m (多重峰)、br (寬峰)。

【0198】 使用梯度洗脫方法，使用 Waters CORTECS C18+, 2.7 μm 4.6×30 mm 在具有 SQ 偵檢器之 Waters ACQUITY UPLC 上記錄分析性低解析度質譜(MS)。

溶劑 A：0.1%甲酸(FA)於水中

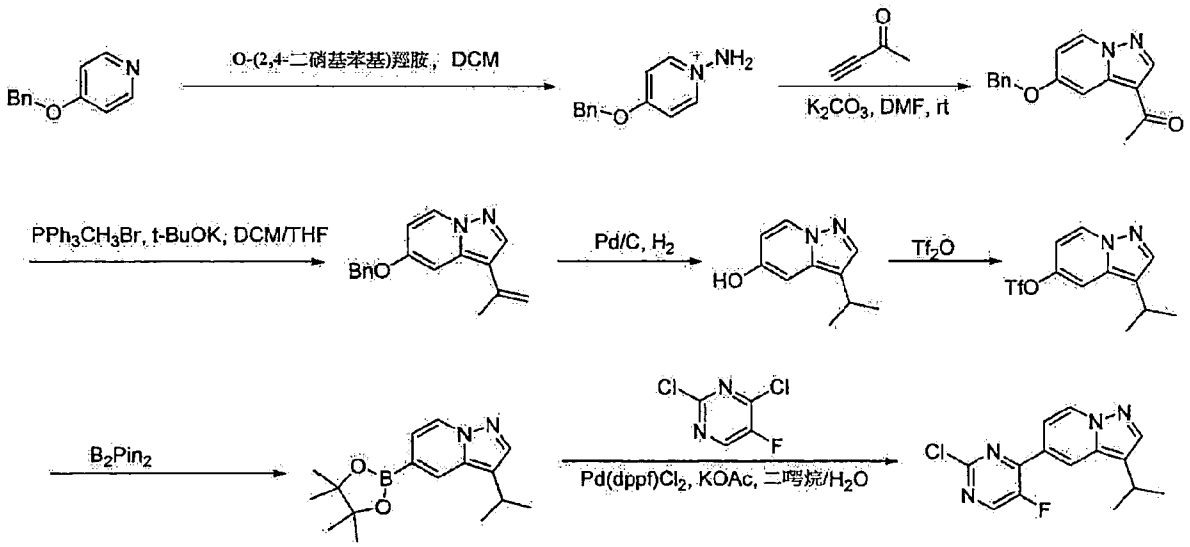
溶劑 B：0.1% FA 於乙腈中

1.0 分鐘內從 5% ACN 至 95% ACN，保持 1.0 分鐘，

總計 2.5 min；流速：1.8 mL/min；管柱溫：40 度。

【0199】 *中間體*

中間體 1



【0200】 步驟 1

於 25℃，向 4-苄基氧吡啶(185 mg, 998 μmol)於 DCM (10 mL)中之溶液中加

入胺基 2,4,6-三甲基苯磺酸鹽(236 mg, 1.1 mmol)。反應混合物係於 25℃攪拌 14 小時。混合物係於減壓下濃縮以給出作為無色油的所欲之粗產物(400 mg, 99%產率)。LC-MS：m/z 202 $[M+H]^+$。

【0201】 步驟 2

向 4-苄基氧吡啶-1-鎓-1-胺(187 mg, 929 μmol)於 DMF (10 mL)中之溶液中加入 Cs_2CO_3 (192 mg, 1.4 mmol)及丁-3-炔-2-酮(94 mg, 1.4 mmol)。反應混合物係於 25℃攪拌 12 小時。反應混合物係用水(50 mL)淬滅並用 DCM (2×25 mL)萃取。有機層用鹽水(20 mL)洗滌，以無水 Na_2SO_4 乾燥，並於減壓下濃縮。殘質係藉由管柱層析(用 PE/EA=10/1 洗脫)純化以獲得作為黃色固體的所欲之產物(90 mg, 35%產率)。LC-MS：m/z 267 $[M+H]^+$。

【0202】 步驟 3

於-20℃，於 N_2 下向溴化甲基(三苯基)鏻(241 mg, 675 μmol)於 THF (10 ml)中之溶液中逐滴加入丁基鋰(43.3 mg, 675 μmol)。反應係於-20℃攪拌 1 小時。隨後，於-20℃逐滴加入 1-(5-苄基氧吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)乙酮(90 mg, 338 μmol)於 THF (15 ml)中之溶液。反應混合物於 10 °C 攪拌 3 小時。反應混合物用 MeOH (3 ml)淬滅並於減壓下濃縮。殘質係藉由製備型 HPLC (用 PE: EA=1/1 洗脫)純化以獲得作為黃色固體的所欲之粗產物(41.0 mg, 46%產率)。LC-MS：m/z 265 $[M+H]^+$。

【0203】 步驟 4

向 5-苄基氧-3-異丙烯基-吡唑并[1,5-a]吡啶(600 mg, 2.3 mmol)於甲醇(50 mL)中之溶液中加入 Pd/C (60 mg)。反應混合物係於 30℃於 H_2 下攪拌 48 h。反應混合物經過濾並於減壓下濃縮以獲得作為黃色固體的所欲之產物(380 mg, 95%產率)。LC-MS：m/z 177 $[M+H]^+$。

【0204】 步驟 5

於 0℃，於 N_2 下向 3-異丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-醇(650 mg, 3.7 mmol)及 DIPEA (410 mg, 4.1 mmol)於 DCM (15 mL)中之溶液中加入 Tf_2O (1.1 g, 4.1 mmol)。反應混合物係於 0℃攪拌 2 h。反應混合物用鹽水(15 mL)洗滌並於 Na_2SO_4 乾燥。有機層經過濾，並且濃縮濾液以獲得作為無色油的所欲之產物(1.1 g, 92%產率)。LC-MS：m/z 309 $[M+H]^+$。

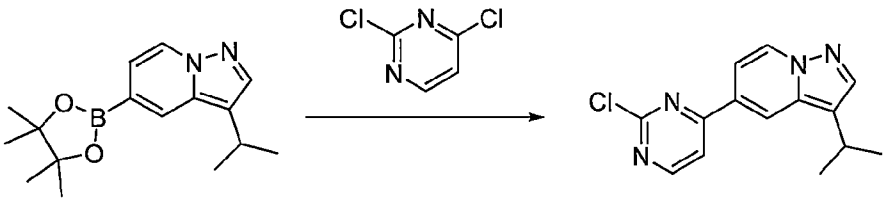
【0205】 步驟 6

向(3-異丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)三氟甲磺酸酯(1.1 g, 3.4 mmol)及 4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊烷-2-基)-1,3,2-二氧雜環戊烷(1.3 g, 5.1 mmol)於二噁烷(10 mL)中之溶液中加入 $Pd(dppf)Cl_2$ (249 mg, 340 μmol)及 KOAc (1.0 g, 10.2 mmol)。反應混合物係於 110℃於 N_2 下攪拌 2 小時。混合物經過濾，並且減壓濃縮濾液以獲得作為深色固體的所欲之粗產物(950 mg, 97%產率)。LC-MS：m/z 287 $[M+H]^+$。

【0206】 步驟 7

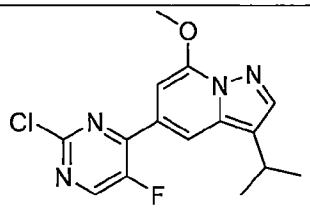
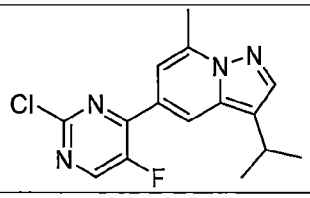
向 3-異丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊烷-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(950 mg, 3.3 mmol)及 2,4-二氯-5-氟-嘧啶(665 mg, 4.0 mmol)於 H_2O (1 mL)及 1,4-二噁烷(15 mL)中之溶液中加入 Na_2CO_3 (1.2 g, 10.0 mmol)及 $Pd(dppf)Cl_2$ (242 mg, 332 μmol)。混合物於 N_2 下於 110℃攪拌 6 h。混合物於減壓下濃縮，殘質藉由管柱層析(20 g 矽膠管柱，EA 0 至 50%的 PE/EA)純化以給出作為黃色固體的所欲之產物(650 mg, 67%產率)。LC-MS：m/z 291 $[M+H]^+$。

【0207】 中間體 2

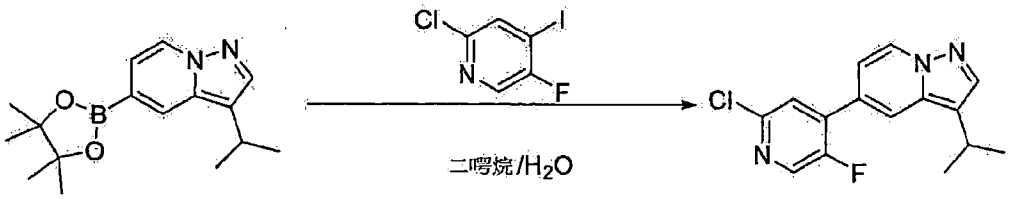


向 3-異丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊烷-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(3.5 g, 12.2 mmol)及 2,4-二氯嘧啶(2.7 g, 18.4 mmol)於水(3 mL)及 1,4-二噁烷(60 mL)中之溶液中加入 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.9 g, 1.2 mmol)及 Na_2CO_3 (1.52 g, 14 mmol)。反應混合物於 N_2 下於 110℃攪拌 6 h。混合物於減壓下濃縮，殘質藉由管柱層析(20 g 矽膠管柱，具有 EA 0 至 50%的 PE)純化以給出作為黃色固體的所欲之產物(2.1 g, 62%產率)。LC-MS：m/z 273 $[M+H]^+$。

【0208】 藉由使用相對應之衍生物製備本發明之其它中間體。所選擇之化合物及它們相對應之表徵資料係呈現於下表中。

ID	結構	LC-MS：m/z $[M+H]^+$
中間體 3		321
中間體 4		305

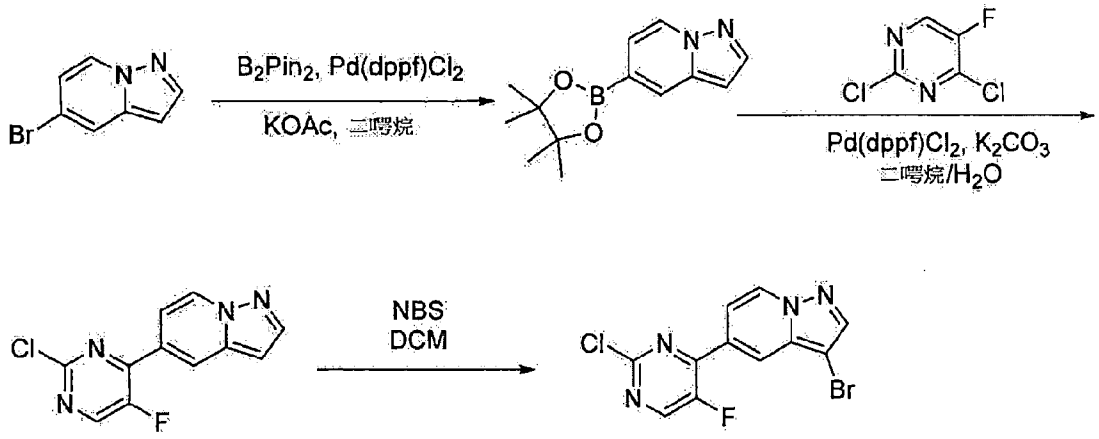
【0209】 中間體 5



【0210】 向 3-異丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊烷-2-基)吡唑并

[1,5-a]吡啶(200 mg, 698 μmol)及 2-氯-5-氟-4-碘-吡啶(269 mg, 1.1 mmol)於 H_2O (1 mL)及 1,4-二噁烷(20 mL)中之溶液中加入 Na_2CO_3(260mg, 2.1mmol)及 $Pd(dppf)Cl_2$ (51.1 mg, 69.9 μmol)。反應混合物於 N_2 下於 110℃攪拌 6 h。混合物於減壓下濃縮，殘質藉由管柱層析(20 g 矽膠管柱，EA 0 至 50%的 PE/EA)純化以給出作為黃色固體的所欲之產物(140 mg, 69%產率)。LC-MS：m/z 290 $[M+H]^+$。

【0211】 中間體 6



【0212】 步驟 1

向 5-溴吡唑并[1,5-a]吡啶(0.9 g, 4.6 mmol)於乾燥二噁烷(40 mL)中之溶液中加入 B_2Pin_2 (1.8 g, 6.9 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (0.7 g, 0.9 mmol)及醋酸鉀(1.4 g, 13.9 mmol)。混合物於 110℃於氮氣氛下攪拌 8 小時。反應混合物經過濾並於加壓下濃縮。所得殘質藉由矽膠層析(0 至 50%石油醚/ EtOAc)純化以給出作為白色固體的所欲之產物(1.1 g, 75%產率)。LC-MS：m/z 245 $[M+H]^+$。

【0213】 步驟 2

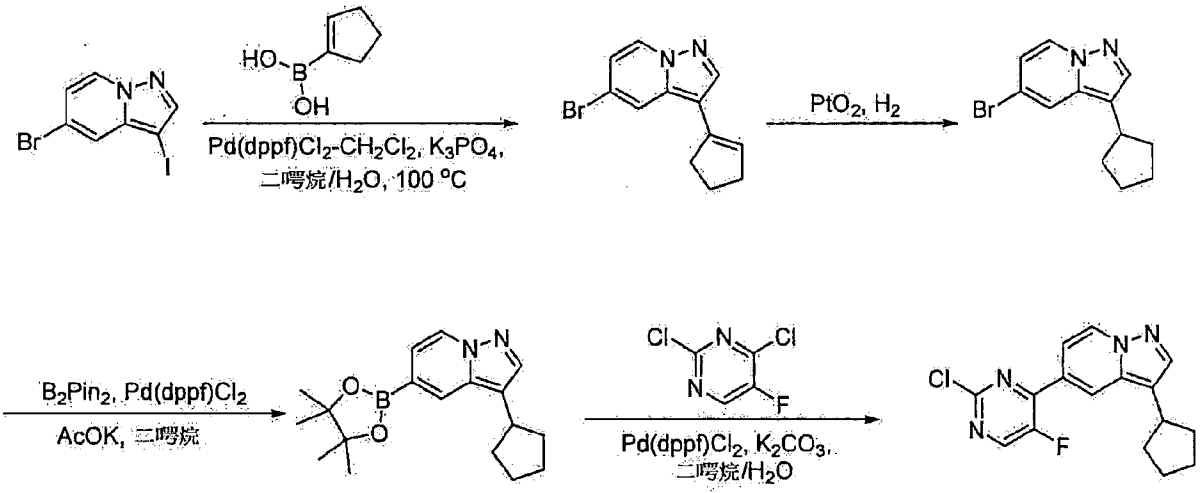
向 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊烷-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(1.0 g, 4.0 mmol)於二噁烷(45 mL)中之溶液中加入 2,4-二氯-5-氟嘧啶(1.0 g, 6.0 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (0.6 g, 0.8 mmol)及 K_2CO_3 (1.7 g, 12.0 mmol)。隨後加入 5 mL H_2O。

混合物係於 110℃攪拌 8 小時。混合物係於減壓下濃縮。所得殘質藉由矽膠層析(0 至 50% EtOAc 於石油醚中)純化以給出作為白色固體的所欲之產物(0.7 g, 66%產率)。LC-MS：m/z 249 $[M+H]^+$。

【0214】 步驟 3

向 5-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基) 吡唑并[1,5-a]吡啶(610 mg, 2.5 mmol)於 DCM (20 mL)中之溶液中加入 NBS (482 mg, 2.7 mmol)。混合物係於 25 °C 攪拌 4 小時。混合物於減壓下濃縮，並藉由矽膠層析(0 至 50% EtOAc/PE)純化以給出作為白色固體的所欲之產物(680 mg, 84%產率)。LC-MS：m/z 327 $[M+H]^+$。

【0215】 中間體 7



【0216】 步驟 1

向 5-溴-3-碘-吡唑并[1,5-a]吡啶(1.0 g, 3.1 mmol)及環戊烯-1-基硼酸(0.4 g, 3.4 mmol)於二噁烷(20 mL)及水(5 mL)中之溶液中加入環戊基(二苯基)膦二氯甲烷二氯鈀鐵(0.8 g, 0.9 mmol)、磷酸三鉀(2.0 g, 9.3 mmol)。反應混合物係於 100℃於 N_2 氣氛下攪拌 5 小時。反應混合物係以 EtOAc(3×10 mL)萃取。有機相用鹽水(50 mL)洗滌，以無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾。濾液係於減壓下濃縮。殘質係藉由快速管柱層析純化以給出作為白色固體的所欲之產物(0.3 g, 38%產率)。LC-MS：m/z

265.1 $[M+H]^+$。

【0217】 步驟 2

向 5-溴-3-(環戊烯-1-基) 吡唑并[1,5-a]吡啶(270 mg, 1.0 mmol)於乙醇(10 mL)中之溶液中加入 PtO_2 (46.6 mg, 205.2 μmol)。混合物係於 25℃於氫氣氛下攪拌 2 小時。混合物透過矽藻土墊過濾。濃縮濾液以給出作為白色固體的所欲之產物(190 mg, 69%產率)，其係不經進一步純化而直接用於下一步中。LC-MS：m/z 267.1 $[M+H]^+$。

【0218】 步驟 3

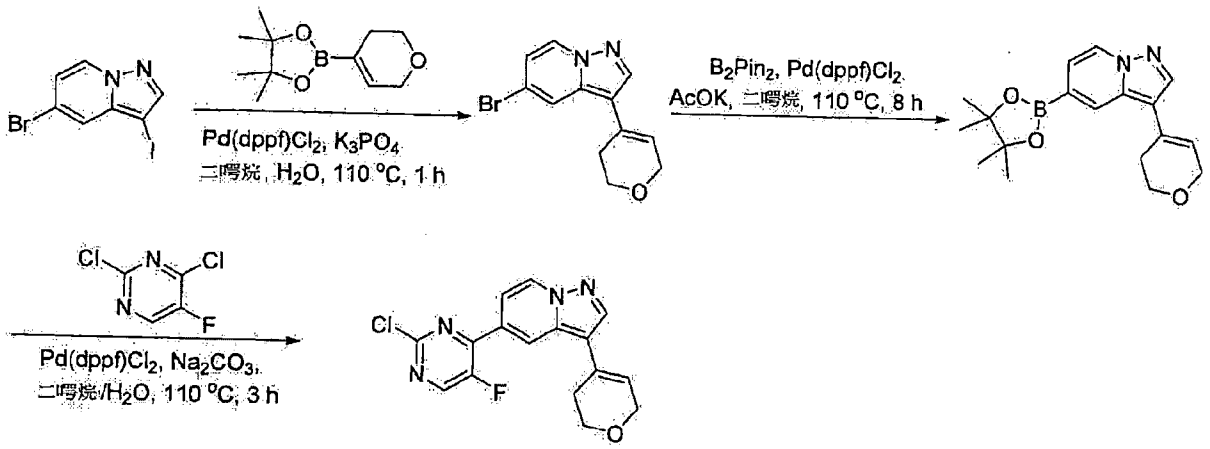
於攪拌下，於 25℃向 5-溴-3-環戊基-吡唑并[1,5-a]吡啶(210 mg, 792 μmol)及 4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊烷-2-基)-1,3,2-二氧雜環戊烷(301 mg, 1.2 mmol)中之溶液中加入環戊基(二苯基)膦二氯鈀鐵(57.9 mg, 79.2 μmol)及醋酸鉀(233 mg, 2.4 mmol)。反應混合物係於 110℃攪拌 2 小時。混合物經過濾並真空濃縮以給出作為黑色固體的所欲之產物，其係不經進一步純化而直接用於下一步中。LC-MS：m/z 313.1 $[M+H]^+$。

【0219】 步驟 4

向 3-環戊基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊烷-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(210 mg, 672 μmol)與 2,4-二氯-5-氟嘧啶(134 mg, 807 μmol)於二噁烷(5 mL)及水(1 mL)中之混合物中加入環戊基(二苯基)膦二氯鈀鐵(49.2 mg, 67.2 μmol)、碳酸二鉀(278 mg, 2.0 mmol)。所得化合物係於 N_2 氣氛下於 105℃攪拌 3 小時。反應混合物係用水(10 mL)稀釋，隨後用 EtOAc (3×10 mL)萃取。合併之有機相用鹽水(50 mL)洗滌，以無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾。濾液係於減壓下濃縮。殘質係藉由快速管柱層析純化以給出作為白色固體的所欲之產物(40 mg, 19%產率)。LC-MS：

m/z 317.1 $[M+H]^+$。

【0220】 中間體 8



【0221】 步驟 1

於 N_2 氣氛下，向 5-溴-3-碘-吡唑并[1,5-a]吡啶(1.0 g, 3.1 mmol)及 2-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊烷(845.7 mg, 4.0 mmol)以無水二噁烷(20 mL)中之溶液中加入 $Pd(dppf)Cl_2$ (758 mg, 929 μmol)、K_3PO_4 (2.0 g, 9.3 mmol)及水(5 mL)。隨後，反應混合物係於 110℃攪拌 1 小時。混合物係於減壓下濃縮，並且殘質係藉由快速管柱層析(80 g 矽膠管柱，石油醚/EtOAc，其中 EtOAc 0-30%)純化以給出作為褐色固體的所欲之產物(508 mg, 59%產率)。LC-MS：m/z 279 $[M+H]^+$。

【0222】 步驟 2

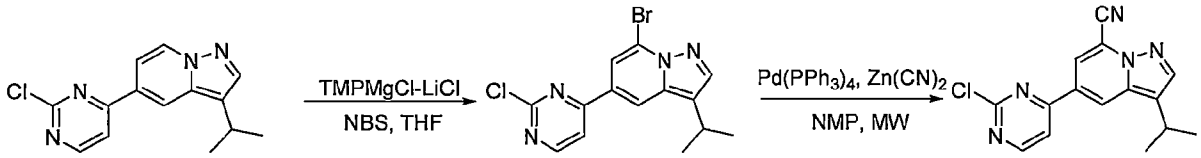
於 N_2 氣氛下，向 5-溴-3-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(360 mg, 1.3 mmol)及 4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊烷-2-基)-1,3,2-二氧雜環戊烷(425 mg, 1.7 mmol)於二噁烷(15 mL)中之溶液中加入環戊基(二苯基)膦二氯鈀鐵(188 mg, 257 μmol)、醋酸鉀(379 mg, 3.8 mmol)。隨後，反應混合物係於 110℃攪拌 8 小時。混合物係經過濾並於減壓下濃縮以給出作為黃色油的所

欲之粗產物，其係不經進一步純化而直接用於下一步中。LC-MS：m/z 327 $[M+H]^+$。

【0223】 步驟 3

於 N_2 氣氛下，向 3-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊烷-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(430 mg, 1.3 mmol)及 2,4-二氯-5-氟嘧啶(242 mg, 1.5 mmol)於二噁烷(15 mL)中之溶液中加入環戊基(二苯基)膦二氯鈀鐵(192 mg, 263 μmol)、碳酸二鈉(419 mg, 3.9 mmol)及水(1 mL)。隨後，反應混合物係於 110 ℃攪拌 3 小時。混合物係於減壓下濃縮，並且殘質係藉由快速管柱層析(40 g 矽膠管柱，石油醚/EtOAc，其中 EtOAc 0-30%)純化以給出作為橙色固體的所欲之產物(360 mg, 82%產率)。LC-MS：m/z 331.1 $[M+H]^+$。

【0224】 中間體 9



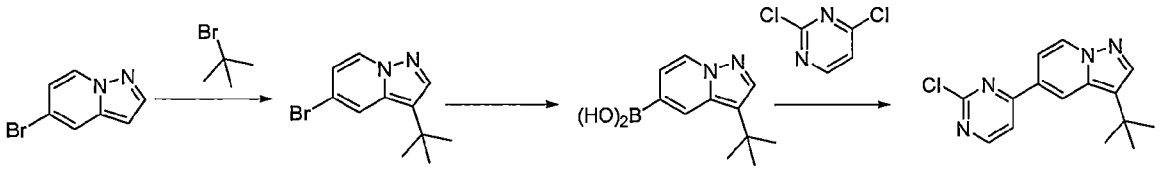
【0225】 步驟 1

於-78℃，於 N_2 氣氛下向 5-(2-氯嘧啶-4-基)-3-異丙基-吡唑并[1,5-a]吡啶(100 mg, 366 μmol)於 THF (8 mL)中之溶液中加入 TMPMgCl-LiCl (1 M, 916 μL)。反應係於-78℃攪拌 0.5 h。隨後加入 NBS (78.3 mg, 439 μmol)。混合物係升溫至 25 ℃，並攪拌 1.5 h。混合物用 NH_4Cl 水溶液 (10 mL)淬滅，用 EA (2×15 mL)萃取。合併之有機相係於減壓下濃縮。殘質係藉由 FCC (12 g 矽膠，0-30% EtOAc 於 PE 中)純化以給出作為黃色固體的所欲之產物(45.0 mg, 34%產率)。LC-MS：m/z 351.0 $[M+H]^+$。

【0226】 步驟 2

於110℃，於N_2下將7-溴-5-(2-氯嘧啶-4-基)-3-異丙基-吡唑并[1,5-a]吡啶(45.0 mg, 127 μmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (14.7 mg, 12.8 μmol)及$Zn(CN)_2$ (22.5 mg, 191 μmol)於NMP (5 mL)中之溶液於微波反應器中輻照0.5 h。混合物係於減壓下濃縮。殘質係藉由FCC (4 g 矽膠，0-30% EtOAc於PE中)純化以給出作為黃色固體的所欲之產物(15.0 mg, 39%產率)。LC-MS：m/z 298.1 $[M+H]^+$。

【0227】 中間體84



【0228】 步驟1

於0℃，於N_2下向三氯鋁烷(2.7 g, 20.3 mmol)於DCM (10 mL)中之懸浮液中加入2-溴-2-甲基-丙烷(4.1 g, 30.4 mmol)。反應混合物係於0℃於N_2氣氛下攪拌10分鐘。隨後將5-溴吡唑并[1,5-a]吡啶(2 g, 10.1 mmol)加至反應混合物中。反應混合物係於0℃攪拌3小時。反應混合物用冰水(50 mL)淬滅。隨後用DCM (3×50 mL)萃取混合物，合併之有機層以無水Na_2SO_4乾燥，過濾並於減壓下濃縮。殘質係藉由快速管柱層析純化以給出作為黃色油的所欲之產物 5-溴-3-第三丁基-吡唑并[1,5-a]吡啶(1.2 g, 46%產率)。LC-MS：m/z 253.1 $[M+H]^+$。

【0229】 步驟2

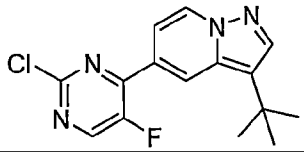
於N_2氣氛下，向5-溴-3-第三丁基-吡唑并[1,5-a]吡啶(200 mg, 790 μmol)及4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊烷-2-基)-1,3,2-二氧雜環戊烷(300 mg, 1.2 mmol)於二噁烷(8 mL)中之溶液中加入環戊基(二苯基)膦二氯鈀鐵(173 mg, 237 μmol)及醋酸鉀(232 mg, 2.4 mmol)。隨後，混合物係於110℃於N_2氣氛下攪拌13小時。混合物係經過濾並於減壓下濃縮以給出作為黃色油的所欲

之產物，其係不經進一步純化而直接用於下一步中。

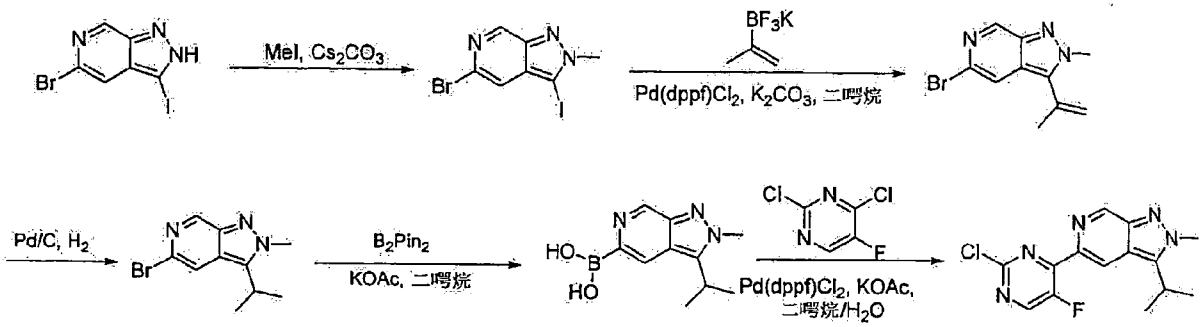
【0230】 步驟 3

於 N_2 氣氛下，向(3-第三丁基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)硼酸(180 mg, 825 μmol)及 2,4-二氯嘧啶(147 mg, 990 μmol)於二噁烷(12 mL)中之溶液中加入環戊基(二苯基)膦二氯鈀鐵(72 mg, 99 μmol)、碳酸二鈉(174 mg, 1.6 mmol)及水(0.5 mL)。隨後，反應混合物係於 110℃於 N_2 氣氛下攪拌 5 小時。混合物係於減壓下濃縮。殘質係藉由快速管柱層析純化以給出作為黃色固體的所欲之產物(220 mg, 92% 產率)。LC-MS：m/z 287.1 $[M+H]^+$。

【0231】 藉由使用相對應之衍生物製備本發明之其它中間體。所選擇之化合物及它們相對應之表徵資料係呈現於下表中。

ID	結構	LC-MS：m/z $[M+H]^+$
中間體 85		305.1

【0232】 中間體 10



【0233】 步驟 1

於 0℃，向 5-溴-3-碘-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(200 mg, 617 μmol)及 Cs_2CO_3 (500

mg, 1.5 mmol)於 DMF (8 mL)中之溶液中加入 MeI (99 mg, 679 μmol)。反應混合物係於 25℃攪拌 1.5 小時。混合物係用水(20 mL)淬滅，隨後用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取。合併之有機相係以無水 Na_2SO_4 乾燥。濃縮濾液。殘質係藉由快速管柱層析(24 g 矽膠管柱，EA 於 DCM 中，20 分鐘內從 0 到 10%)純化以給出作為淡紫色固體的所欲之產物(20.0 mg)。LC-MS：m/z 337.9 $[M+H]^+$。

【0234】 步驟 2

於 80℃，將 5-溴-3-碘-2-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶(167 mg, 494 μmol)、異戊基三氟硼酸鉀(90.0 mg, 600 μmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (90.0 mg, 100 μmol)及 K_2CO_3 (140 mg, 1 mmol)於二噁烷(10 mL)中之溶液攪拌 72 小時。反應混合物係用水(50 mL)淬滅，隨後用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取。合併之有機相係以無水 Na_2SO_4 乾燥，隨後過濾。濃縮濾液。殘質係藉由快速管柱層析(24 g 矽膠管柱，EA 於 PE 中，20 分鐘內從 0 到 70%)純化以給出作為黃色固體的所欲之產物(30.0 mg)。LC-MS：m/z 252.1 $[M+H]^+$。

【0235】 步驟 3

向 5-溴-3-異丙烯基-2-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶(40.0 mg, 158 μmol)於 THF (12 mL)中之溶液中加入 PtO_2 (18.1 mg, 79.3 μmol)，混合物於氫氣氛下於 25℃攪拌 2 小時。反應混合物係經過濾並隨後用甲醇(5 mL)洗滌。濃縮濾液以給出作為白色固體的所欲之產物(30.0 mg, 74%產率)，其係不經進一步純化而直接使用。LC-MS：m/z 254.1 $[M+H]^+$。

【0236】 步驟 4

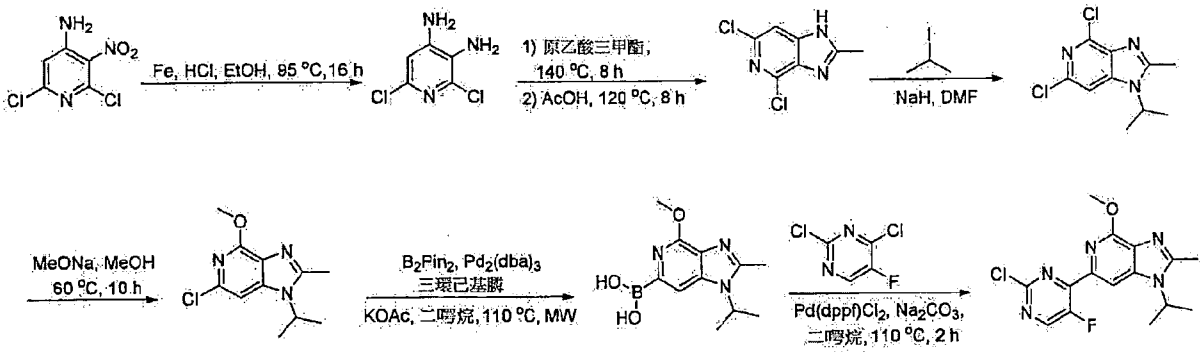
於 120℃，將 5-溴-3-異丙基-2-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶(30.0 mg, 118 μmol)、B_2Pin_2 (46.0 mg, 181 μmol)、$Pd_2(dba)_3$ (22.0 mg, 24.0 μmol)、KOAc (35.0 mg, 357

μmol)及三環己基膦(14.0 mg, 0.05 mmol)於二噁烷(2 mL)中之溶液於微波條件下攪拌 1 小時。反應混合物係經過濾並隨後用 DCM (5 mL)洗滌。濾液係於減壓下濃縮以給出作為黑色固體的所欲之產物(25.0 mg)。LC-MS：m/z 220.1 $[M+H]^+$ 。

【0237】 步驟 5

於 100℃，於 N_2 氣氛下，將(3-異丙基-2-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)硼酸(26.0 mg, 118 μmol)、2,4-二氯-5-氟嘧啶(24.0 mg, 14 μmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (9.0 mg, 12.3 μmol)及 K_2CO_3 (33.0 mg, 239 μmol)於二噁烷(3 mL)及水(1.5 mL)中之溶液攪拌 16 小時。反應混合物係用水(50 mL)淬滅，隨後用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取。合併之有機相係以無水 Na_2SO_4 乾燥，隨後過濾。濾液係於減壓下濃縮。殘質係藉由快速管柱層析(24 g，EA 於 PE 中，20 分鐘內從 0 到 90%)純化以給出作為黃色固體的所欲之產物(30.0 mg)。LC-MS：m/z 306.1 $[M+H]^+$。

【0238】 中間體 11



【0239】 步驟 1

將鐵粉(2.6 g, 46.5 mmol)、水(9 mL)及濃鹽酸(2 mL)加入 4-胺基-2,6-二氯-3-硝基吡啶(2.0 g, 9.6 mmol)於乙醇(50 mL)中之溶液中。混合物係於加熱回流 16 h。將混合物冷卻至室溫，隨後用碳酸氫鈉(飽和水溶液)中和之。過濾混合物，殘質用乙酸乙酯洗滌。濃縮濾液。將殘質溶解於乙酸乙酯中並用水(30 mL)洗滌。有

機層於 Na_2SO_4 乾燥，並蒸發以給出作為黃色固體的所欲之產物(1.9 g, 99%產率)。LC-MS：m/z 177.9 $[M+H]^+$。

【0240】 步驟 2

將 2,6-二氯吡啶-3,4-二胺(1.8 g, 8.4 mmol)於原乙酸三甲酯(20 mL)中之溶液於 140℃攪拌 5 小時。隨後，混合物係於減壓下乾燥，將殘質溶解於 AcOH (20 mL)中。隨後，混合物係於 120℃攪拌 5 小時。混合物係於減壓下濃縮，並且殘質係藉由快速管柱層析(40 g 矽膠管柱，石油醚/EtOAc，其中 EtOAc 0 至 50%)純化以給出作為黃色固體的所欲之產物(1.3 g, 67%產率)。LC-MS：m/z 201.9 $[M+H]^+$。

【0241】 步驟 3

於 0℃，向 4,6-二氯-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶(1.9 g)以無水 DMF (5 mL)中之溶液中加入 NaH (772 mg, 32.1 mmol)。隨後將 2-碘丙烷(3.3 g, 19.3 mmol)加至反應混合物中。將混合物升溫至室溫並攪拌 13 小時。混合物係於減壓下濃縮。殘質係藉由快速管柱層析(80 g 矽膠管柱，MeOH 於 DCM 中，從 0 到-10%)純化以給出作為黃色固體的所欲之產物(487 mg, 31%產率)。LC-MS：m/z 244 $[M+H]^+$。

【0242】 步驟 4

向 4,6-二氯-1-異丙基-2-甲基-1H 咪唑并[4,5-c]吡啶(200 mg, 0.8 mmol)於 MeOH (5 mL)中之溶液中加入 MeONa 溶液(5.4 N，5 mL，於 MeOH 中)。將混合物加熱回流(65℃) 10 h。混合物係於減壓下濃縮。殘質係藉由快速管柱層析(40 g 矽膠管柱，石油醚/EtOAc，EtOAc 0 至 100%)純化以給出作為白色固體的所欲之產物(140 mg, 71%產率)。LC-MS：m/z 240 $[M+H]^+$。

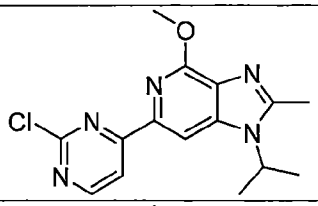
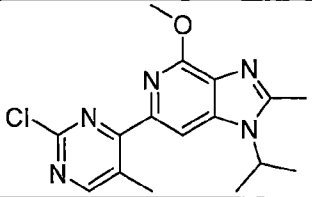
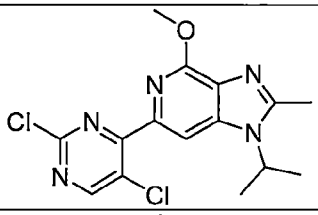
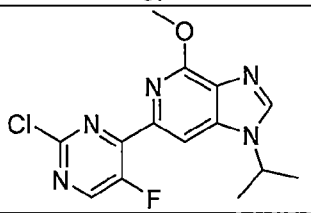
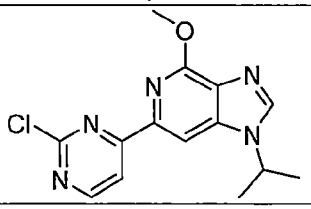
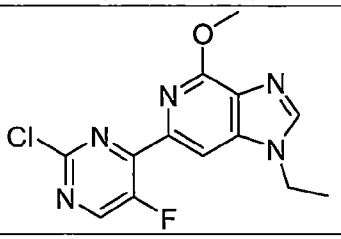
【0243】 步驟 5

於 N_2 氣氛下，向 6-氯-1-異丙基-4-甲氧基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶(120 mg, 0.5 mmol)及 Pin_2B_2 (153 mg, 0.6 mmol)以無水二噁烷(8 mL)中之溶液中加入 $Pd_2(dba)_3$ (137 mg, 0.15 mmol)、三環己基膦(84.1 mg, 0.3 mmol)、AcOK (147 mg, 1.5 mmol)。隨後，混合物係於 110℃(微波)攪拌 1.5 小時。混合物係經過濾並於減壓下濃縮以給出作為褐色油的所欲之粗產物，其係不經進一步純化而直接用於下一步中。LC-MS：m/z 250 $[M+H]^+$。

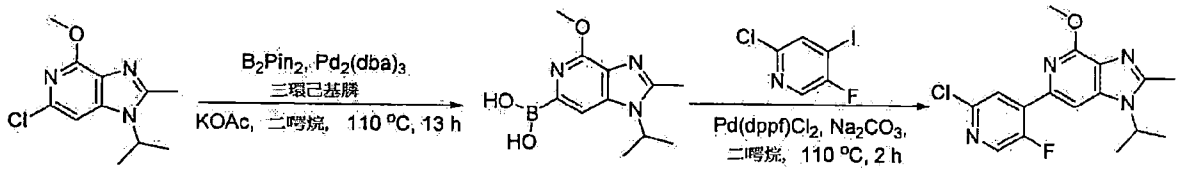
【0244】步驟 6

於 N_2 氣氛下，向(1-異丙基-4-甲氧基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)硼酸(300 mg)及 2,4-二氯-5-氟嘧啶(83.5 mg, 0.5 mmol)以無水二噁烷/水(8 mL/2 mL)中之溶液中加入 $Pd(dppf)Cl_2$ (122 mg, 0.2 mmol)、Na_2CO_3 (159 mg, 1.5 mmol)。隨後，混合物係於 110℃攪拌 3 小時。混合物係於減壓下濃縮。殘質係藉由快速管柱層析(40 g 矽膠管柱，石油醚/EtOAc，EtOAc 0 至 50%)純化以給出作為黃色固體的所欲之產物(139 mg, 82%產率)。LC-MS：m/z 336 $[M+H]^+$。

【0245】藉由使用相對應之衍生物製備本發明之其它中間體。所選擇之化合物及它們相對應之表徵資料係呈現於下表中。

ID	結構	LC-MS：m/z [M+H]+
中間體 12		318.1
中間體 13		332.1
中間體 14		352.0
中間體 15		322.0
中間體 16		304.1
中間體 17		308.0

【0246】 中間體 18



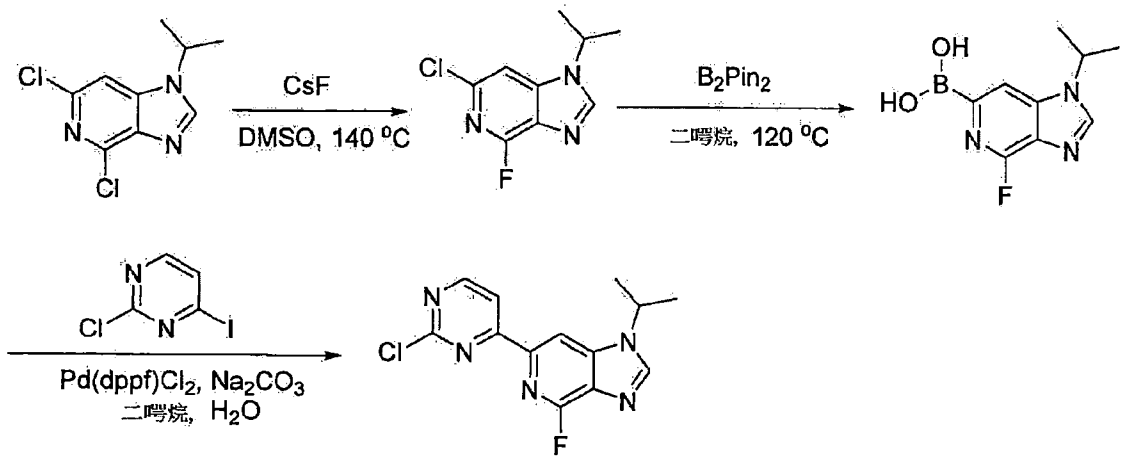
【0247】 步驟 1

將 6-氯-1-異丙基-4-甲氧基-2-甲基-咪唑并[4,5-c]吡啶(170 mg, 709 μmol)及4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊烷-2-基)-1,3,2-二氧雜環戊烷(270 mg, 1.1 mmol)於二噁烷(5 mL)中之溶液充填入密封之試管內。隨後，於 N_2 氣氛下加入參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (194 mg, 212 μmol)、三環己基膦(119 mg, 425 μmol)及醋酸鉀(208 mg, 2.1 mmol)。隨後，反應混合物係於 110℃攪拌 5 小時。混合物係經過濾，並且濾液係於減壓下濃縮以給出所欲之粗產物，其係不經進一步純化而用於下一步中。LC-MS：m/z 250 $[M+H]^+$。

【0248】 步驟 2

於 N_2 氣氛下，向(1-異丙基-4-甲氧基-2-甲基-咪唑并[4,5-a]吡啶-6-基)硼酸(190 mg, 762 μmol)及 2-氯-5-氟-4-碘吡啶(216 mg, 839 μmol)於二噁烷(8 mL)中之溶液中加入環戊基(二苯基)膦二氯鈀鐵(167 mg, 228 μmol)、碳酸二鈉(242 mg, 2.2 mmol)及水(2 mL)。隨後，反應混合物係於 110℃攪拌 5 小時。混合物係於減壓下濃縮，並且殘質係藉由快速管柱層析(40 g 矽膠管柱，石油醚/EtOAc，其中 EtOAc 0 至 100%)純化以給出作為黃色固體的所欲之產物(160 mg, 62%產率)。LC-MS：(ESI) m/z 335 $[M+H]^+$。

【0249】 中間體 19



【0250】 步驟 1

向 4,6-二氯-1-異丙基-咪唑并[4,5-c]吡啶(250 mg, 1.1 mmol)於 DMSO (10 mL)中之混合物中加入 CsF (510 mg, 3.4 mmol)，隨後將混合物於 140℃攪拌 1.5 小時。將所得混合物傾入水(100 mL)中，並使用 EA (3×30 mL)萃取。合併之有機層係於 Na_2SO_4 乾燥並過濾。濃縮濾液。殘質係藉由快速管柱層析(80 g 200-300 目矽膠，PE/EA=5/1-2/1)純化以給出作為乳白色固體的所欲之產物(210 mg, 75%產率)。LC-MS：(ESI) m/z 214.1 $[M+H]^+$。

【0251】 步驟 2

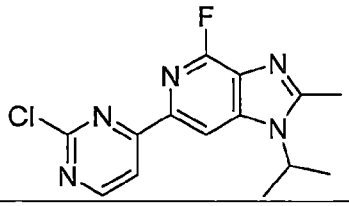
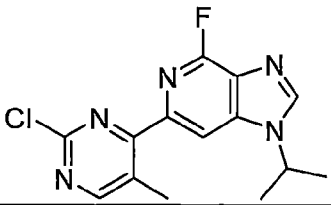
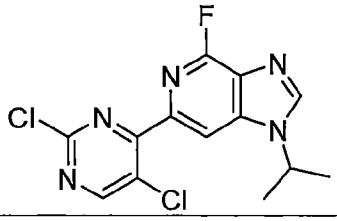
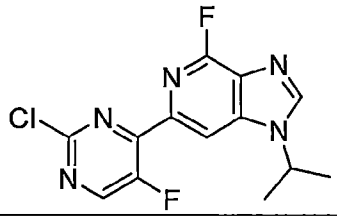
向 6-氯-4-氟-1-異丙基-咪唑并[4,5-c]吡啶(30.0 mg, 140 μmol)及 4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊烷-2-基)-1,3,2-二氧雜環戊烷(35.6 mg, 140 μmol)於二噁烷(5 mL)中之溶液中加入醋酸鉀(41.3 mg, 421 μmol)及環戊基(二苯基)膦二氯鈀鐵(15.4 mg, 21.1 μmol)。混合物係使用 N_2 脫氣，並於 110℃攪拌 16 小時。混合物透過矽藻土墊過濾。濾液係於減壓下濃縮以給出作為黑色油的所欲之粗產物(50 mg)，其係直接用於下一步中。LC-MS：(ESI) m/z 224.2 $[M+H]^+$。

【0252】 步驟 3

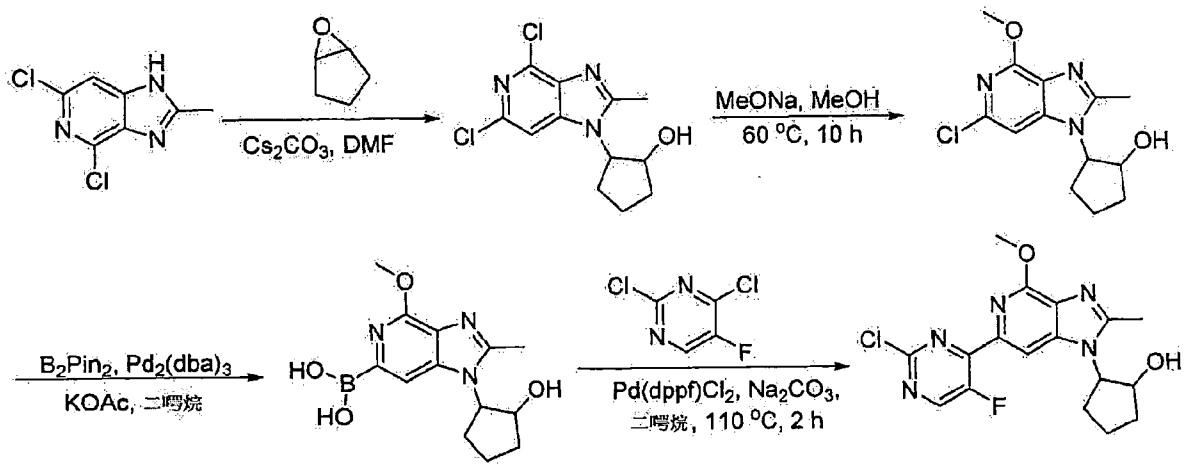
於 N_2 氣氛下，向(4-氟-1-異丙基-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)硼酸(50.0 mg, 224 μmol)及 2-氯-5-氟-4-碘嘧啶(53.9 mg, 224 μmol)於二噁烷(3 mL)中之溶液中加入環戊基(二苯基)膦二氯鈀鐵(24.6 mg, 33.6 μmol)及醋酸鉀(66.0 mg, 672 μmol)。混合物係使用 N_2 脫氣，並於 110℃攪拌 16 小時。混合物係於減壓下濃縮。殘質係藉由使用於石油醚中之 0 至 60%乙酸乙酯洗脫的快速管柱層析純化，以給出作為白色固體的所欲之產物(30.0 mg, 46%產率)。LC-MS：(ESI) m/z 292.1 $[M+H]^+$。

【0253】 藉由使用相對應之衍生物製備本發明之其它中間體。所選擇之化

合物及它們相對應之表徵資料係呈現於下表中。

ID	結構	LC-MS：m/z [M+H]+
中間體 86		306.0
中間體 87		306.0
中間體 88		326.0
中間體 89		310.0

【0254】 中間體 20



【0255】 步驟 1

向 4,6-二氯-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶(4.0 g, 19.8 mmol)及 6-氧雜雙環[3.1.0]己烷(6.6 g, 79.1 mmol)於 DMF(50 mL)中之溶液中加入碳酸銫(16.1 g, 49.5 mmol)。反應混合物係於 100℃攪拌 48 小時。反應混合物係用 H_2O (50 mL)淬滅並用 EA (3×10 mL)萃取。有機層係於減壓下濃縮。殘質係藉由快速管柱層析(20 g 矽膠管柱，具有 MeOH 0 至 10%之 DCM)純化以給出作為黃色固體的所欲之產物(650 mg, 11%產率)。LC-MS：m/z 286 $[M+H]^+$。

【0256】 步驟 2

於 25℃，向 2-(4,6-二氯-2-甲基-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)環戊醇(650 mg, 2.2 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液中加入甲醇鈉(5.4 M, 841 μL)。反應混合物係於 60 °C 攪拌 48 小時。混合物係用水(20 mL)淬滅，隨後用乙酸乙酯(2×20 mL)萃取。合併之有機相係於硫酸鈉乾燥並過濾。濾液係於減壓下濃縮。殘質係藉由使用 EA 於 PE 中(10 至 60%)之洗脫液洗脫的矽膠管柱層析純化，以給出作為淺黃色油的所欲之產物(600 mg, 94%產率)。LC-MS：(ESI) m/z 282.2 $[M+H]^+$。

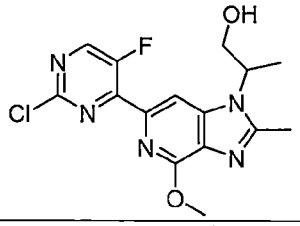
【0257】 步驟 3

向 2-(6-氯-4-甲氧基-2-甲基-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)環戊醇(200 mg, 709 μmol)及 4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊烷-2-基)-1,3,2-二氧雜環戊烷(270 mg, 1.1 mmol)於二噁烷(8 mL)中之混合物中加入 $Pd_2(dba)_3$ (97.5 mg, 106 μmol)、醋酸鉀(209 mg, 2.1 mmol)及三環己基膦(59.7 mg, 212 μmol)。所得混合物係於氮氣氛下於 110℃攪拌 6 h。混合物係經過濾，並且濾液係於減壓下濃縮以給出作為褐色油的所欲之粗產物(200 mg, 96%產率)，其係不經進一步純化而用於下一步中。LC-MS：(ESI) m/z 292.2 $[M+H]^+$。

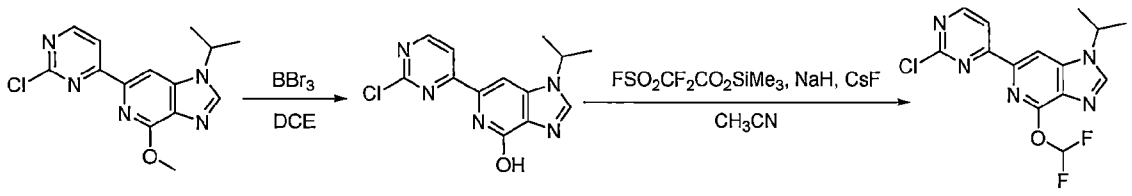
【0258】 步驟 4

於 N_2 氣氛下，向[1-(2-羥基環戊基 l)-4-甲氧基-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]硼酸(250 mg, 902 μmol)及 2,4-二氯-5-氟-嘧啶(165 mg, 992 μmol)於二噁烷(3 mL)中之溶液中加入碳酸二鈉(239 mg, 2.3 mmol)及環戊基(二苯基)膦二氯鈀鐵 (132 mg, 180 μmol)。隨後，反應混合物係於 110℃攪拌 5 小時。混合物係於減壓下濃縮，並且殘質係純化以給出作為黃色固體的所欲之產物(250 mg, 76%產率)。LC-MS：m/z 378.1 $[M+H]^+$。

【0259】 藉由使用相對應之衍生物製備本發明之其它中間體。所選擇之化合物及它們相對應之表徵資料係呈現於下表中。

ID	結構	LC-MS：m/z $[M+H]^+$
中間體 21		352.1

【0260】 中間體 22



【0261】 步驟 1

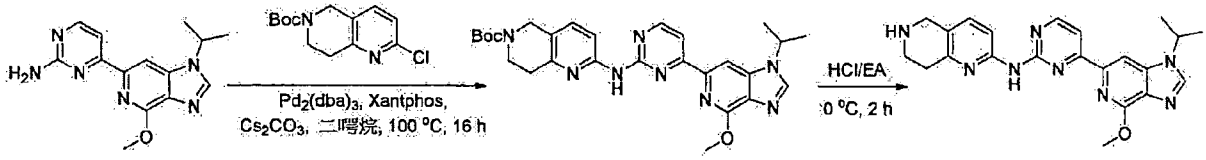
於 0℃，向 6-(2-氯嘧啶-4-基)-1-異丙基-4-甲氧基-咪唑并[4,5-c]吡啶(150 mg, 493 μmol)於 DCE (5 mL)中之溶液中加入三溴硼烷(618 mg, 2.4 mmol)。混合物係於 60℃攪拌 12 小時。混合物係使用 $NaHCO_3$ 水溶液(10 mL)淬滅，用 DCM (2×10 mL)萃取。合併有機層並於 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮以給出作為黃色固體的所

欲之粗產物(140 mg)，其係不經任何其它純化而直接用於下一步中。LC-MS：m/z 290.1 $[M+H]^+$。

【0262】 步驟 2

於 0℃，向 6-(2-氯嘧啶-4-基)-1-異丙基-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-醇(0.1 g, 345 μmol)及 2,2-二氟-2-氟磺醯基-醋酸三甲基矽酯(129 mg, 517 μmol)於 CH_3CN(5 mL)中之溶液中加入 NaH (16.5 mg, 690 μmol)及 CsF(78.6 mg, 517 μmol)。混合物係於 0℃攪拌 1 h。混合物使用水(5 mL)淬滅，用 EtOAc (2×10 mL)萃取。合併有機層並於 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮以給出殘質，其係藉由快速管柱層析(SiO_2，己烷/乙酸乙酯 1:1)純化以給出作為白色固體的所欲之產物(105 mg, 89%產率)。LC-MS：m/z 340.1 $[M+H]^+$。

【0263】 中間體 23



【0264】 步驟 1

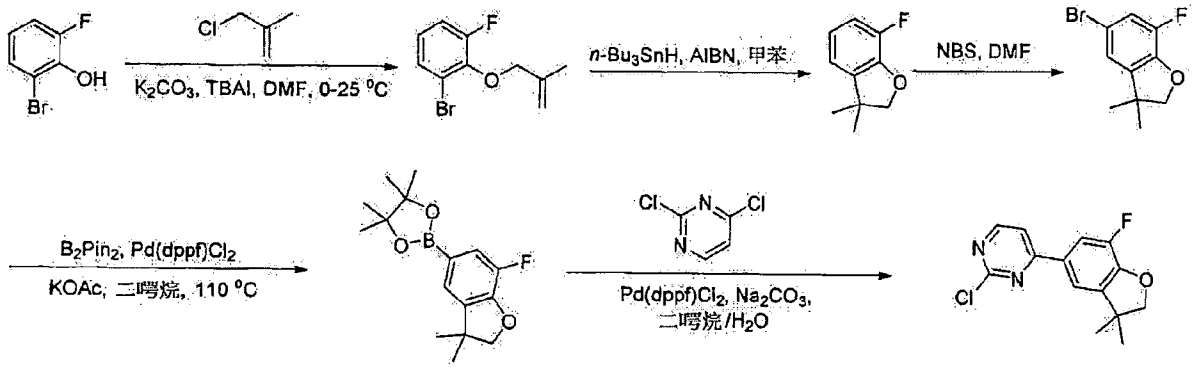
向 2-氯-7,8-二氫-5H-1,6-萘啶-6-甲酸第三丁酯(302 mg, 2.3 mmol)於二噁烷(10 mL)中之混合物中依序加入 4-(1-異丙基-4-甲氧基-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺(322 mg, 1.1 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (100 mg, 109 μmol)、(5-二苯基膦基-9,9-二甲基-二苯并哌喃-4-基)-二苯基-膦(190 mg, 328 μmol)、碳酸銫(2.0 g, 6.1 mmol)。混合物係藉由 N_2 脫氣 5 次。混合物係於 110℃攪拌 16 小時。反應混合物係用水(100mL)稀釋並使用 EA (3×30mL)萃取。合併之有機層係於 Na_2SO_4 乾燥並過濾。濃縮濾液。殘質係藉由快速管柱層析純化以給出作為黃色固體的所

欲之產物(611 mg, 92%產率)。LC-MS：(ESI) m/z 517.3 $[M+H]^+$。

【0265】 步驟 2

於冰浴中，將 HCl/EtOAc(2 M, 7 mL)加至 2-[[4-(1-異丙基-4-甲氧基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)嘧啶-2-基]胺基]-7,8-二氫-5H-1,6-萘啶-6-甲酸第三丁酯(152 mg, 280 μmol)中，將混合物於冰浴中攪拌 2 小時。混合物係經濃縮並真空乾燥以給出作為黃色固體的所欲之產物(1220 mg, 91%產率)。LC-MS：(ESI) m/z 417.2 $[M+H]^+$。

【0266】 中間體 24



【0267】 步驟 1

於 0℃，向 2-溴-6-氟苯酚(4.0 g, 21.1 mmol)於 DMF (50 mL)中之溶液中加入 K_2CO_3 (5.8 g, 42.2 mmol)、TBAI (0.4 g, 1.1 mmol)及 3-氯-2-甲基丙-1-烯(2.8 g, 31.6 mmol)。反應混合物係於 25℃攪拌 14 h。混合物係於減壓下濃縮並純化以給出所欲之產物(4.5 g, 88%產率)。LC-MS：m/z 245.0 $[M+H]^+$。

【0268】 步驟 2

於 N_2 下，向 1-溴-3-氟-2-((2-甲基烯丙基)氧)苯(2.5 g, 10.2 mol)於甲苯(50 mL)中之溶液中加入 n-Bu_3SnH (3.6 g, 12.3 mmol)及 AIBN (2.0 g, 2.3 mmol)。反應混合物係於 90℃攪拌 12 小時。反應混合物係用水(50 mL)淬滅並用 DCM (2×50 mL)

萃取。有機層用鹽水(20 mL)洗滌，以無水 Na_2SO_4 乾燥，並於減壓下濃縮。殘質係藉由管柱層析(用 PE/EA=10/1 洗脫)純化以獲得所欲之產物(1.4 g, 81%產率)。LC-MS：m/z 167.1 $[M+H]^+$。

【0269】 步驟 3

於 25℃，於 N_2 下向 7-氟-3,3-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃(1.4 g, 8.4 mmol)於 DMF (30 ml)中之溶液中加入 NBS (1.8 g, 10.1 mmoll)。反應係攪拌 15 h。反應混合物係用水(3 mL)淬滅並於減壓下濃縮。殘質係經純化(用 PE/EA=1/1 洗脫)以獲得所欲之產物(450 mg, 22%產率)。LC-MS：m/z 245.0 $[M+H]^+$。

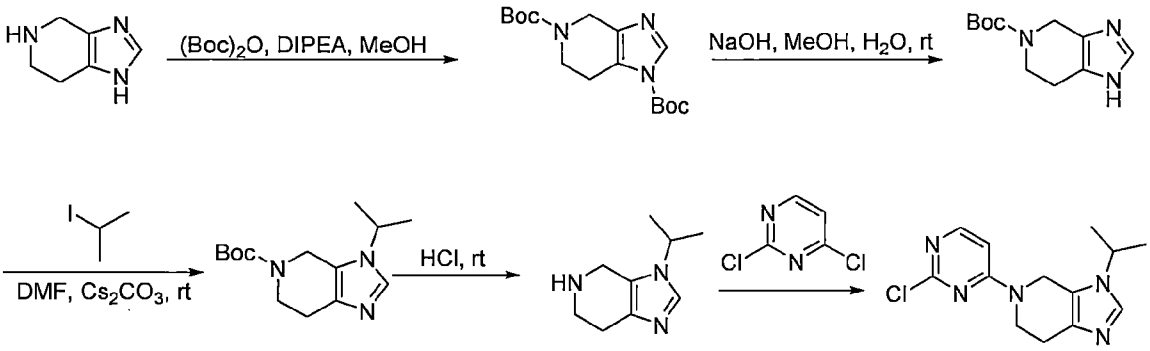
【0270】 步驟 4

於 N_2 氣氛下，向 5-溴-7-氟-3,3-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃(100 mg, 0.4 mmol)及 Pin_2B_2 (122 mg, 0.5 mmol)以無水二噁烷(10 mL)中之溶液中加入 $Pd(dppf)Cl_2$ (98.0 mg, 0.16 mmol)及 KOAc (117 mg, 1.2 mmol)。隨後，混合物係於 110℃(微波)攪拌 1.5 小時。混合物係經過濾並於減壓下濃縮以給出作為褐色油的所欲之粗產物(150 mg)，其係不經進一步純化而直接用於下一步中。LC-MS：m/z 293.2 $[M+H]^+$。

【0271】 步驟 5

於 N_2 氣氛下，向上述 2-(7-氟-3,3-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊烷 (150 mg)及 2,4-二氯嘧啶(61.0 mg, 0.4 mmol)以無水二噁烷/水(8 mL/2 mL)中之溶液中加入 $Pd(dppf)Cl_2$ (98.0 mg, 0.16 mmol)、Na_2CO_3 (127 mg, 1.2 mmol)。隨後，混合物係於 110℃攪拌 3 小時。混合物係於減壓下濃縮。殘質係藉由快速管柱層析(40 g 矽膠管柱，石油醚/EtOAc，EtOAc 0 至 50%)純化以給出所欲之產物(60.0 mg, 51%產率)。LC-MS：m/z 279.1 $[M+H]^+$。

【0272】 中間體 25



【0273】 步驟 1

於 25℃，向 4,5,6,7-四氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶(2.3 g, 17.3 mmol)及 DIPEA (4.4 g, 34 mmol)於甲醇(30 mL)中之混合物中加入 Boc_2O (5.5 g, 43.2 mmol)。反應混合物係於 25℃攪拌 18 小時。反應混合物係用水(50 mL)淬滅，隨後用 EtOAc (2×100 mL)萃取。合併之有機相係以無水 Na_2SO_4 乾燥並過濾。濃縮濾液。殘質係藉由快速管柱層析(24g，EA 於 PE 中，20 分鐘內從 0 到 100%)純化以給出作為黃色油的所欲之產物(4.7 g, 14.5 mmol)。LC-MS：m/z 346.2 $[M+Na]^+$。

【0274】 步驟 2

將 6,7-二氫-4H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1,5-二甲酸二第三丁酯(4.7 g, 14.5 mmol)及氫氧化鈉(1 M，於水中，29.0 mL)於二噁烷(36 mL)中之混合物於 25℃攪拌 1 小時。反應混合物係用水(50 mL)淬滅，隨後用 EtOAc (2×100 mL)萃取。合併之有機相係以無水 Na_2SO_4 乾燥，隨後過濾。濃縮濾液。殘質係藉由快速管柱層析純化以給出作為無色油的所欲之產物(2.7 g, 12.1 mmol)。LC-MS：m/z 224.3 $[M+H]^+$。

【0275】 步驟 3

於 N_2 氣氛下，將 1,4,6,7-四氫咪唑并[4,5-c]吡啶-5-甲酸第三丁酯(500 mg, 2.2

mmol)及碳酸銫(2.1 g, 6.7 mmol)於 DMF (20 mL)中之混合物於 25℃攪拌 16 小時。反應混合物係用水(50 mL)淬滅，隨後用 EtOAc (2×100 mL)萃取。合併之有機相係以無水 Na_2SO_4 乾燥，隨後過濾。濃縮濾液。殘質係藉由快速管柱層析(24g，MeOH 於 DCM 中，20 分鐘內從 0 到 20%)純化以給出作為黃色油的所欲之產物(330 mg, 55%產率)。LC-MS：m/z 266.2 $[M+H]^+$。

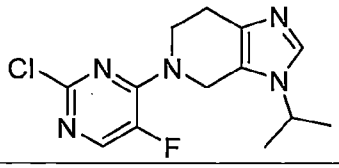
【0276】 步驟 4

將 3-異丙基-6,7-二氫-4H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-甲酸第三丁酯(530 mg, 2.0 mmol)、HCl (2 N, 2 mL)於乙酸乙酯(2 mL)中之混合物於 25℃攪拌 1 小時。反應混合物係用水(50 mL)淬滅，隨後用 EtOAc (2×100 mL)萃取。合併之有機相係以無水 Na_2SO_4 乾燥，隨後過濾。濃縮濾液。殘質係藉由快速管柱層析(24g，EtOAc 於 PE 中，20 分鐘內從 0 到 100%)純化以給出作為黃色固體的所欲之產物(300 mg, 90%產率)。LC-MS：m/z 166.3 $[M+H]^+$。

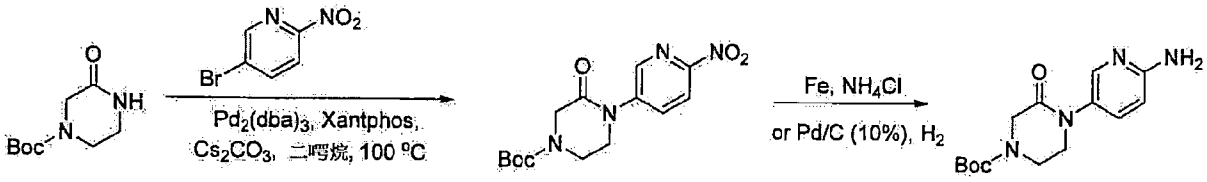
【0277】 步驟 5

於 N_2 氣氛下，將 3-異丙基-4,5,6,7-四氫咪唑并[4,5-c]吡啶(165 mg, 998 μmol)、2,4-二氯嘧啶(178 mg, 1.2 mmol)及碳酸鉀(690 mg, 4.9 mmol)於甲醇(10 mL)中之混合物於 40℃攪拌 2 小時。反應混合物係用水(50 mL)淬滅，隨後用 EtOAc (2×100 mL)萃取。合併之有機相係以無水 Na_2SO_4 乾燥，隨後過濾。濃縮濾液。殘質係藉由快速管柱層析(24g，MeOH 於 DCM 中，20 分鐘內從 0 到 20%)純化以給出作為無色油的所欲之產物(66.0 mg)。LC-MS：m/z 278.1 $[M+H]^+$。

【0278】 藉由使用相對應之衍生物製備本發明之其它中間體。所選擇之化合物及它們相對應之表徵資料係呈現於下表中。

ID	結構	LC-MS：m/z [M+H]+
中間體 90		296.1

【0279】 中間體 26



【0280】 步驟 1

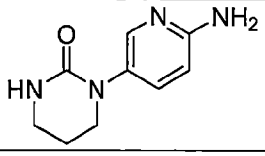
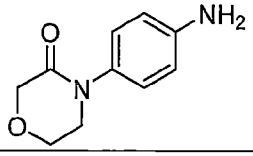
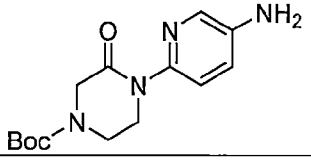
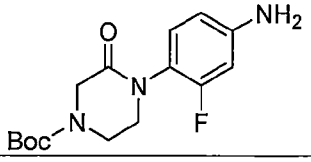
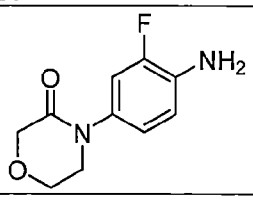
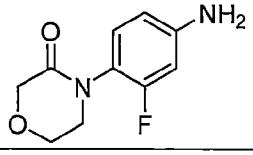
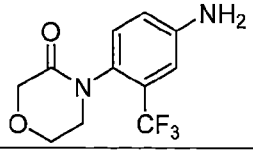
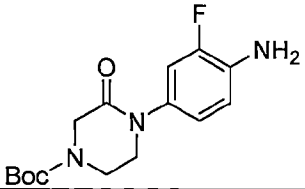
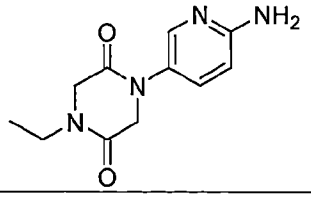
於 25℃，向 5-溴-2-硝基-吡啶(10.0 g, 49.2 mmol)及 3-側氧基哌啡-1-甲酸第三丁酯(10.8 g, 54.1 mmol)於二噁烷(30 mL)中之溶液中加入碳酸銫(32.1 g, 98.5 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (4.5 g, 4.9 mmol)及(5-二苯基膦基-9,9-二甲基-二苯并哌喃-4-基)-二苯基-膦(2.8 g, 4.9 mmol)。隨後，混合物係於 110℃攪拌 8 小時。溶劑係於減壓下移除。殘質係藉由矽膠管柱層析(使用 MeOH 於 DCM 中之洗脫液洗脫，20 分鐘內從 0 到 15%)純化，以給出作為淺黃色固體的所欲之產物(1.5 g, 9%產率)。LC-MS：m/z 323.1 $[M+H]^+$。

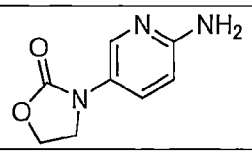
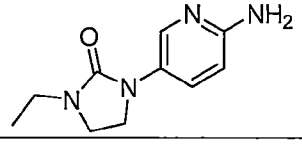
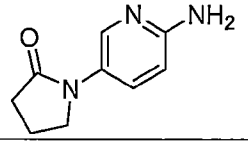
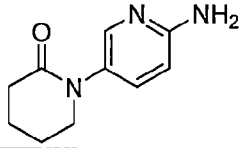
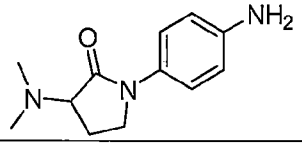
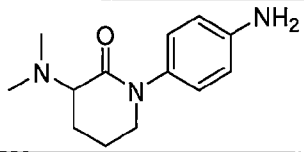
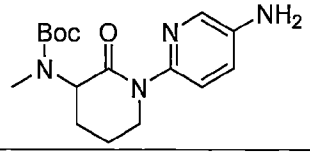
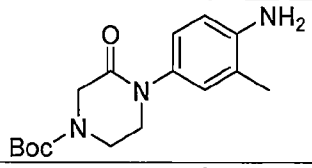
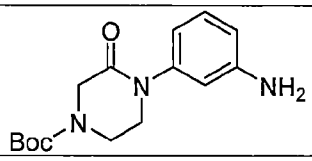
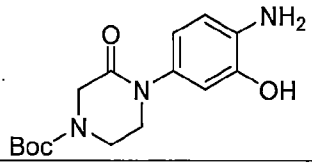
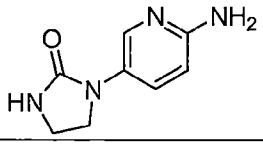
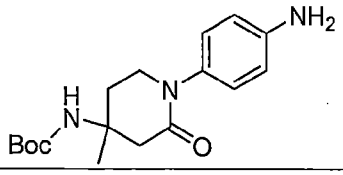
【0281】 步驟 2

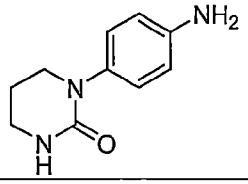
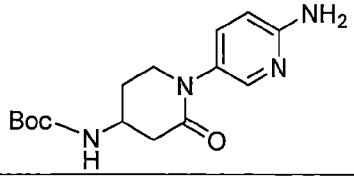
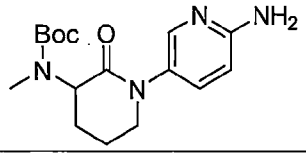
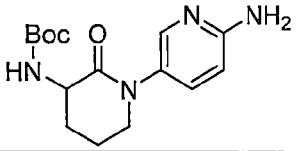
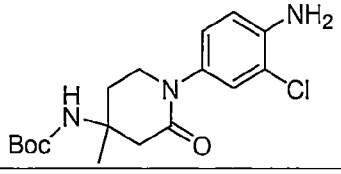
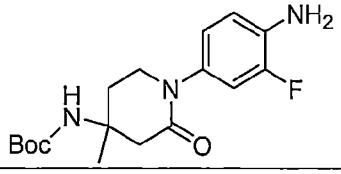
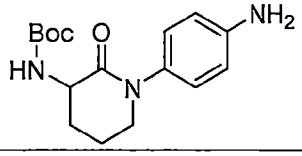
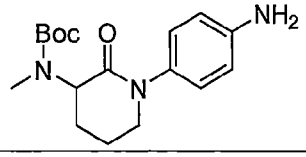
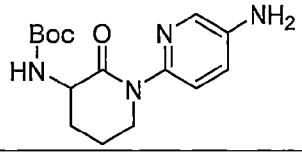
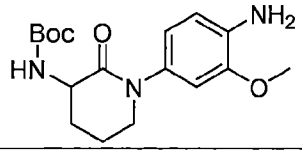
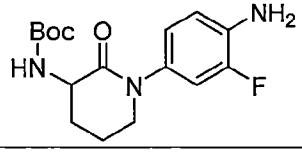
於 25℃，於攪拌下向 4-(6-硝基-3-吡啶基)-3-側氧基-哌啡-1-甲酸第三丁酯(1.6 g, 4.9 mmol)於乙醇(20 mL)中之溶液中加入鐵粉(1.1 g, 19.8 mmol)及鹽酸氨(2.6 g, 49.6 mmol)。反應混合物係於 80℃於 N_2 氣氛下攪拌 2 小時。混合物透過矽藻土墊過濾。濾液係於減壓下濃縮以獲得所欲之產物，其係不經進一步純化而

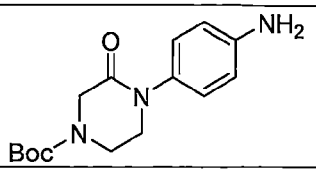
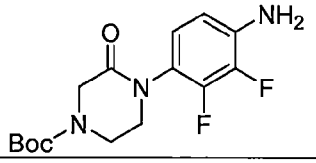
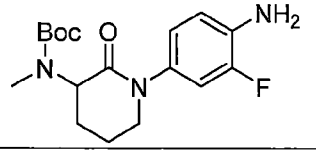
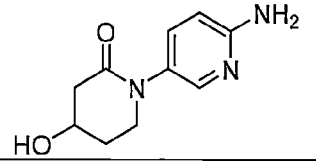
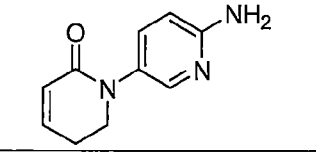
直接用於下一步中。LC-MS：m/z 293.1 $[M+H]^+$。

【0282】藉由使用相對應之衍生物製備本發明之其它中間體。所選擇之化合物及它們相對應之表徵資料係呈現於下表中。

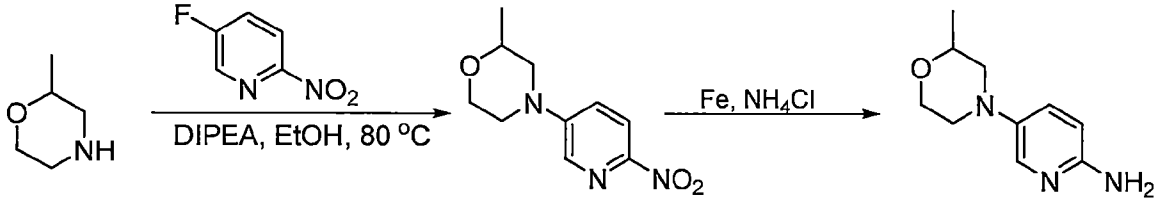
ID	結構	LC-MS：m/z $[M+H]^+$
中間體 27		193.1
中間體 28		193.0
中間體 29		293.2
中間體 30		310.2
中間體 31		211.1
中間體 32		211.1
中間體 33		261.0
中間體 34		310.2
中間體 35		235.1

中間體 36		180.0
中間體 37		207.1
中間體 38		178.0
中間體 39		192.1
中間體 91		220.1
中間體 92		234.1
中間體 93		321.2
中間體 94		306.2
中間體 95		292.1
中間體 96		308.2
中間體 97		179.0
中間體 98		320.2

中間體 99		192.1
中間體 100		307.1
中間體 101		321.2
中間體 102		307.2
中間體 103		354.1
中間體 104		338.2
中間體 105		306.1
中間體 106		320.2
中間體 107		307.1
中間體 108		336.2
中間體 109		324.1

中間體 110		292.2
中間體 111		328.1
中間體 112		338.2
中間體 113		208.1
中間體 114		190.0

【0283】 中間體 40



【0284】 步驟 1

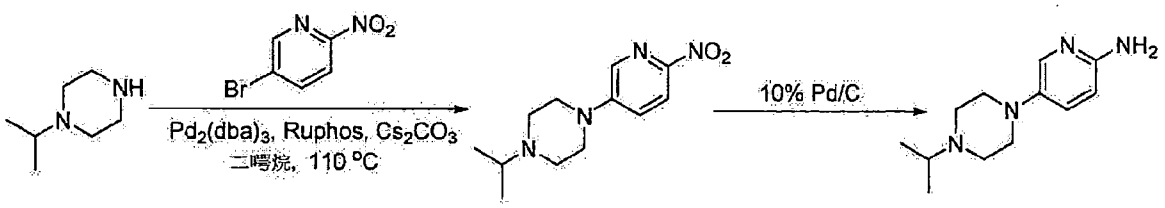
向 2-甲基嗎啉(100 mg, 988 μmol)及 5-氟-2-硝基-吡啶(140 mg, 988 μmol)於乙醇(15 mL)中之溶液中加入 DIPEA (383 mg, 2.9 mmol)。混合物係於 80℃攪拌 8 小時。反應係於減壓下濃縮以給出作為黃色固體的所欲之產物(200 mg, 90%產率)。LC-MS：m/z 224.1 $[M+H]^+$。

【0285】 步驟 2

向 2-甲基-4-(6-硝基-3-吡啶基)嗎啉(200 mg, 895 μmol)於乙醇(15 mL)中之溶液中加入鐵(250 mg, 4.4 mmol)及鹽酸氨(239 mg, 4.4 mmol)。混合物係於 80℃攪

拌 8 小時。混合物係於減壓下濃縮。殘質係藉由矽膠管柱層析(使用 MeOH/DCM 洗脫，15 分鐘內從 0 到 10%)純化，以給出作為褐色固體的所欲之產物(150 mg, 86%產率)。LC-MS：m/z 194.1 $[M+H]^+$。

【0286】 中間體 115



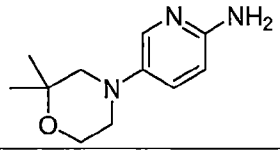
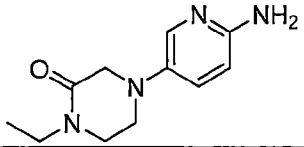
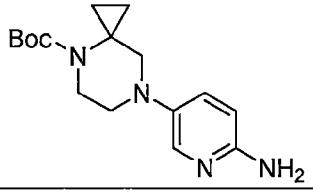
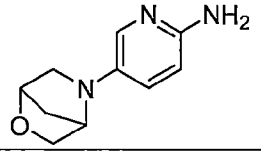
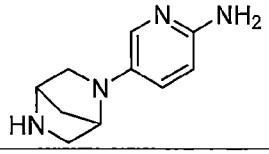
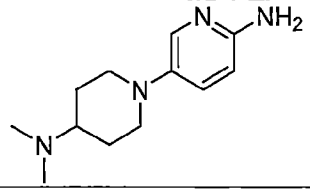
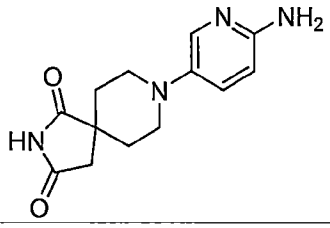
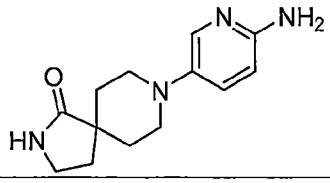
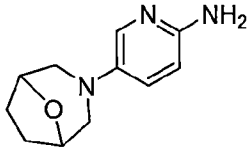
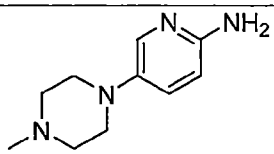
【0287】 步驟 1

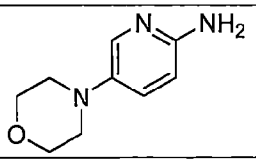
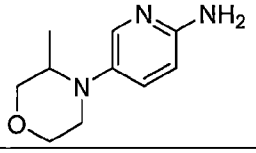
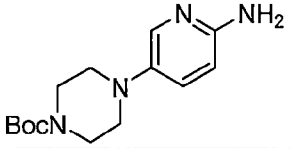
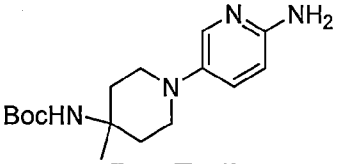
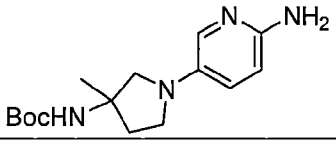
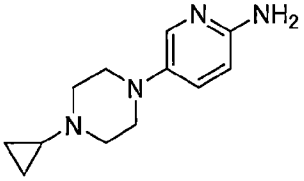
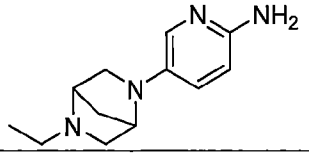
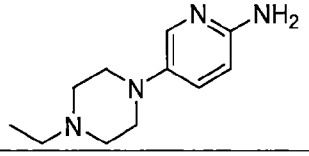
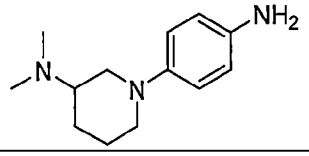
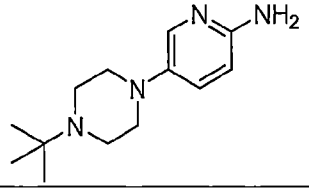
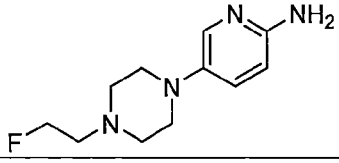
向 5-溴-2-硝基-吡啶(1g, 4.9mmol)及 1-異丙基哌啡(631.6mg, 4.9mmol)於二噁烷(40 mL)中之溶液中加入參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (451.1mg, 492μmol)、(5-二苯基膦基-9,9-二甲基-二苯并哌喃-4-基)-二苯基-膦(570mg, 985μmol)及碳酸銫(4.8 g, 14.8 mmol)。隨後，反應混合物係於 110℃於 N_2 下攪拌 3 小時。反應混合物於減壓下濃縮，並藉由矽膠層析(用 1-100%乙酸乙酯於石油醚中之洗脫液洗脫)純化以給出作為白色固體的所欲之產物(850mg, 68%產率)。LC-MS:m/z 251.1 $[M+H]^+$。

【0288】 步驟 2

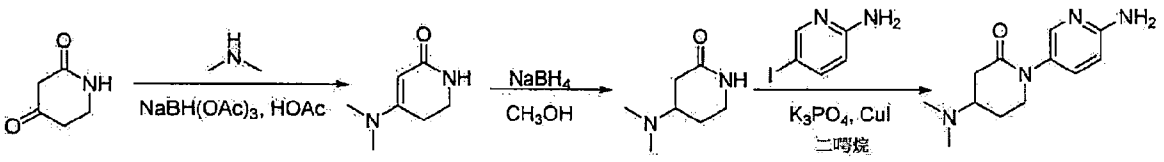
向 1-異丙基-4-(6-硝基-3-吡啶基)哌啡(850 mg, 3.4 mmol)於乙醇(30 mL)中之溶液中加入 Pd/C (412 mg, 10%)。隨後，反應混合物用 H_2 脫氣三次並於 25℃攪拌 3 小時。反應混合物係經過濾並隨後用甲醇(20 mL)洗滌。合併之溶劑係於減壓下濃縮以給出作為褐色固體的所欲之產物(620 mg, 82%產率)。LC-MS：m/z 221.2 $[M+H]^+$。

【0289】 藉由使用相對應之衍生物製備本發明之其它中間體。所選擇之化合物及它們相對應之表徵資料係呈現於下表中。

ID	結構	LC-MS：m/z [M+H]+
中間體 41		208.1
中間體 42		221.1
中間體 43		305.2
中間體 44		192.1
中間體 45		191.1
中間體 46		221.2
中間體 47		261.1
中間體 48		247.2
中間體 49		206.1
中間體 50		193.1

中間體 51		180.2
中間體 52		194.1
中間體 53		279.2
中間體 54		307.2
中間體 55		293.2
中間體 116		219.2
中間體 117		219.2
中間體 118		207.1
中間體 119		220.2
中間體 120		235.2
中間體 121		225.1

【0290】 中間體 56



【0291】 步驟 1

向哌啶-2,4-二酮(2.1 g, 18.5 mmol)及 N-甲基甲胺(3.4 g, 74.2 mmol)於 DCM (36 mL)及 THF (18 mL)中之混合物中加入 CH_3COOH (10 mL)，所得混合物係於氮氣氛下於 25℃攪拌 3 h。將三乙醯氧基硼氫化鈉(7.8 g, 37.1 mmol)加至這一混合物中，所得混合物係於氮氣氛下於 25℃攪拌 12 h。反應用水(50 mL)淬滅並真空濃縮以移除 DCM 及 THF。混合物係使用 DCM (3×100 mL)萃取。有機溶液用鹽水(20 mL)洗滌。有機相於 Na_2SO_4 乾燥，過濾並減壓濃縮以給出所欲之產物(2.6 g, 89%產率)，其係不經任何純化而用於下一步中。LC-MS：m/z 141.2 $[M+H]^+$。

【0292】 步驟 2

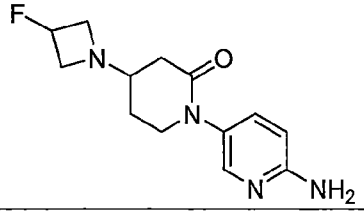
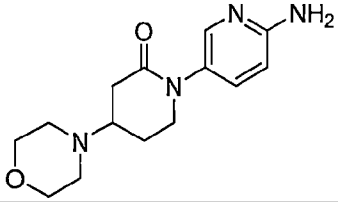
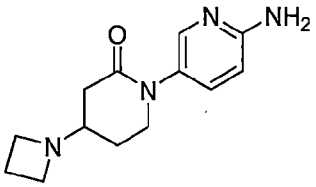
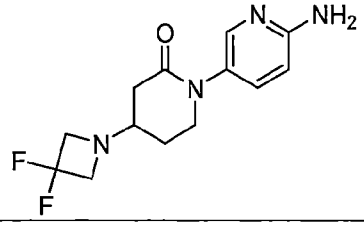
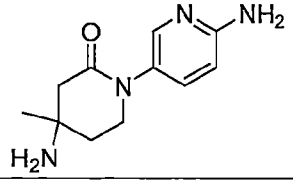
向 4-(二甲基胺基)-2,3-二氫-1H-吡啶-6-酮(1.0 g, 7.1 mmol)於甲醇(15 mL)中之混合物中加入硼氫化鈉(539.0 mg, 14.2 mmol)，所得混合物係於氮氣氛下於 25 °C 攪拌 12 h。反應用飽和 NH_4Cl 水溶液(10 mL)淬滅，隨後真空濃縮以移除 MeOH。水溶液係藉由使用(MeCN/水(0.1% NH_4OH) = 1/10)洗脫之逆向管柱(C18, 40 g)純化，以給出作為淺黃色固體的所欲之產物(0.3 g, 32%產率)。LC-MS：m/z 143.2 $[M+H]^+$。

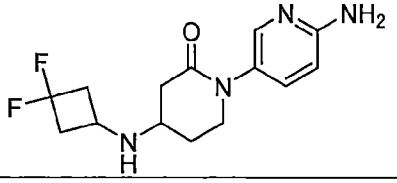
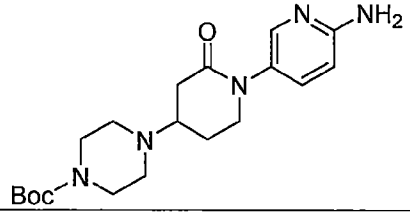
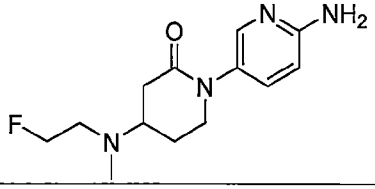
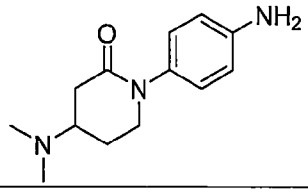
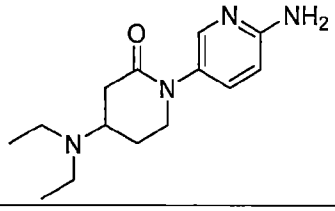
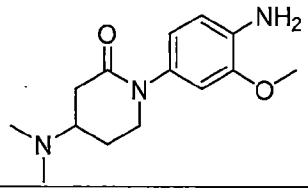
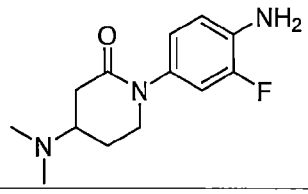
【0293】 步驟 3

向 4-(二甲基胺基)哌啶-2-酮(270 mg, 1.9 mmol)、5-碘吡啶-2-胺(1.0 g, 4.7 mmol)及磷酸鉀(1.2 g, 5.7 mmol)於二噁烷(26 mL)中之混合物中加入(1S,2S)-

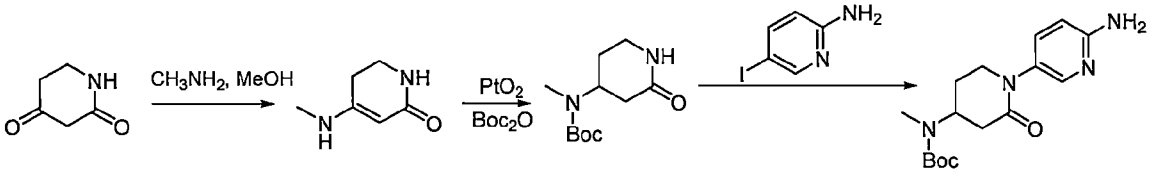
N1,N2-二甲基環己-1,2-二胺(162 mg, 1.1 mmol)及 CuI (108 mg, 569 μmol)，所得混合物係於氮氣氛下於 110℃攪拌 12 h。反應係經過濾。濾液係經真空濃縮以給出殘質。殘質係藉由使用(MeCN/水(0.1% NH_4OH) = 1/10)洗脫之逆向管柱(C18, 20 g)純化，以給出作為淺黃色固體的所欲之產物(272 mg, 61%產率)。LC-MS：m/z 235.2 $[M+H]^+$。

【0294】 藉由使用相對應之衍生物製備本發明之其它中間體。所選擇之化合物及它們相對應之表徵資料係呈現於下表中。

ID	結構	LC-MS：m/z $[M+H]^+$
中間體 57		265.1
中間體 58		277.2
中間體 59		247.1
中間體 60		283.1
中間體 127		221.3

中間體 128		297.1
中間體 129		376.2
中間體 130		267.1
中間體 131		234.2
中間體 132		263.2
中間體 133		264.3
中間體 134		252.1

【0295】 中間體 135



【0296】 步驟 1

向哌啶-2,4-二酮(5 g, 44.2 mmol)於甲醇(20 mL)中之溶液中加入甲胺(2.7 g, 88.4 mmol, 3.0 mL)。混合物係於 25℃攪拌 16 小時。混合物係經真空濃縮以給出作為褐色固體的所欲之產物。LC-MS：m/z 127.1 $[M+1]^+$。

【0297】 步驟 2

向 4-(甲基胺基)-2,3-二氫-1H-吡啶-6-酮(2.6 g, 20.8 mmol)於甲醇(20 mL)中之溶液中加入二側氧基鉑(474.1 mg, 2.0 mmol)。隨後，混合物係使用 H_2 脫氣。隨後，反應混合物係於 25℃攪拌 16 小時。混合物係經過濾並真空濃縮以獲得作為黑色油的所欲之產物。LC-MS：m/z 129.1 $[M+1]^+$。

【0298】 步驟 3

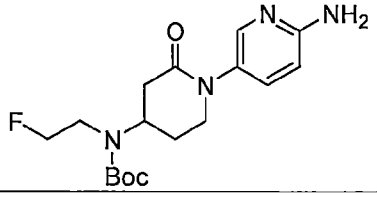
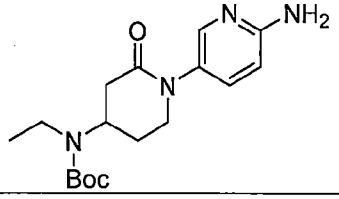
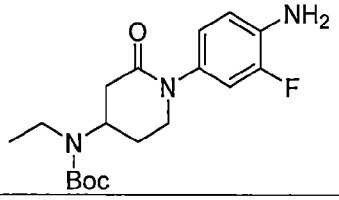
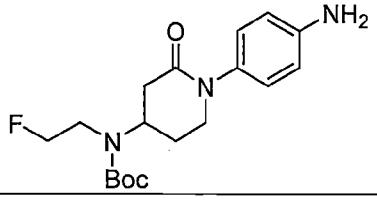
向 4-(甲基胺基)哌啶-2-酮(2.6 g, 20.5 mmol)於 DCM (10 mL)中之溶液中加入 N,N-二乙基乙胺(4.1 g, 41.1 mmol)及碳酸第三丁氧羰基第三丁酯(5.3 g, 24.6 mmol)。反應混合物係於 25℃攪拌 3 小時。混合物係於減壓下濃縮，並且藉由快速層析(40 g 矽膠，MeOH 於 DCM 中，0-50%)純化以給出作為黃色油的所欲之產物(2.9 g, 61%產率)。LC-MS：m/z 229.2 $[M+1]^+$。

【0299】 步驟 4

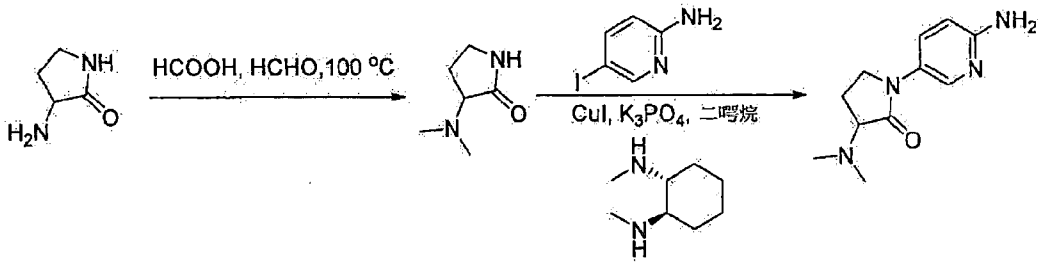
向 N-甲基-N-(2-側氧基-4-哌啶基)胺基甲酸第三丁酯(2 g, 8.7 mmol)於乾燥二噁烷(20 mL)中之溶液中加入 5-碘吡啶-2-胺(1.9 g, 8.7 mmol)、碘銅(166.8 mg, 876 μmol)、(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己-1,2-二胺(249 mg, 1.7 mmol)及磷酸三鉀(5.5 g, 26.2 mmol)。反應混合物係於 105℃攪拌 16 小時。混合物係經過濾並真空濃縮。殘質係藉由快速層析(40 g 矽膠，MeOH 於 DCM 中，從 0 到 10%)純化以給出作為黑色油的所欲之產物(1.7 g, 62%產率)。LC-MS：m/z 321.2 $[M+1]^+$。

【0300】 藉由使用相對應之衍生物製備本發明之其它中間體。所選擇之化

合物及它們相對應之表徵資料係呈現於下表中。

ID	結構	LC-MS：m/z $[M+H]^+$
中間體 136		353.4
中間體 137		335.2
中間體 138		352.2
中間體 139		352.2

【0301】 中間體 61



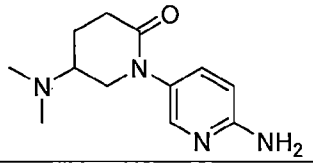
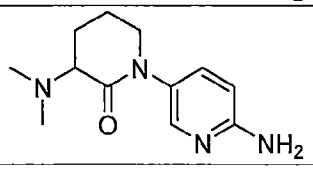
【0302】 步驟 1

於冰浴中，向 3-胺基吡咯烷-2-酮(333 mg, 3.3 mmol)於水(8 mL)中之混合物中加入甲酸(610 mg, 13.2 mmol)及甲醛(540 mg, 17.9 mmol)，所得混合物係於 100 ℃攪拌 1.5 小時。濃縮混合物。殘質係藉由製備型 HPLC 純化並隨後凍乾以得到作為黃色油的所欲之產物(162 mg)。LC-MS：m/z 129.3 $[M+H]^+$。

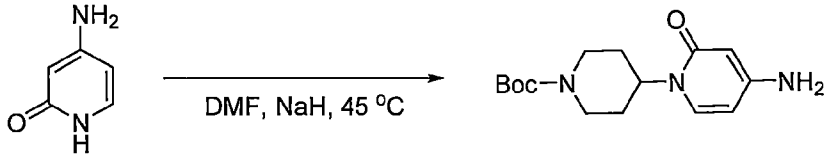
【0303】步驟 2

於 25℃，向 3-(二甲基胺基)吡咯烷-2-酮(130 mg, 1.0 mmol)及 5-碘吡啶-2-胺(267 mg, 1.2 mmol)於二噁烷(3 mL)中之溶液中加入(1S,2S)-N1,N2-二甲基環己-1,2-二胺(43 mg, 304 μmol)、CuI(28.9 mg, 152 μmol)及磷酸三鉀(645 mg, 3.0 mmol)。反應混合物係於 110℃攪拌 16 小時。混合物係用水(20 mL)淬滅，隨後用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取。合併之有機相係於硫酸鈉乾燥並過濾。濾液係於減壓下濃縮。殘質係藉由使用 EA 於 PE 中(20-70 %)之洗脫液洗脫的矽膠管柱層析純化，以給出作為黃色固體的所欲之產物(160 mg, 71%產率)。LC-MS：m/z 221.1 $[M+H]^+$。

【0304】藉由使用相對應之衍生物製備本發明之其它中間體。所選擇之化合物及它們相對應之表徵資料係呈現於下表中。

ID	結構	LC-MS：m/z $[M+H]^+$
中間體 140		235.2
中間體 141		235.2

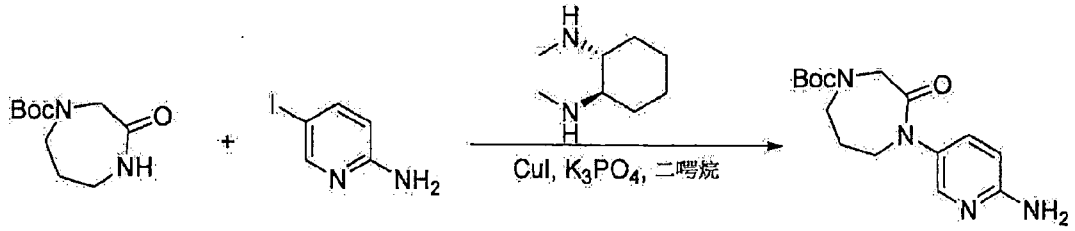
【0305】中間體 62



【0306】於 25℃，向 4-胺基-1H-吡啶-2-酮(4.0 g, 36.3 mmol)及 4-甲基磺醯氧哌啶-1-甲酸第三丁酯(10.1 g, 36.3 mmol)於 DMF (10 mL)中之溶液中加入 NaH

(835 mg, 34.8 mmol)。隨後，混合物係於 45℃攪拌 6 小時。反應係用水(200 mL)淬滅，隨後用 EA (3×100 mL)萃取。有機溶液用鹽水(100 mL)洗滌。有機相係於 Na_2SO_4 乾燥，過濾並於減壓下濃縮。殘質係藉由矽膠管柱層析(使用甲醇於二氯甲烷中之洗脫液洗脫，20 分鐘內從 0 到 15%)純化，以給出作為黃色固體的所欲之產物(0.4 g, 5%產率)。LC-MS：m/z 294.2 $[M+H]^+$。

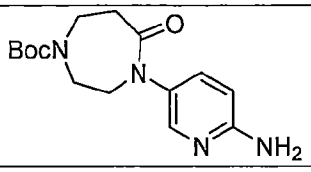
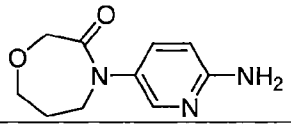
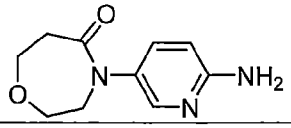
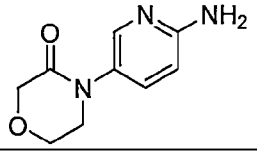
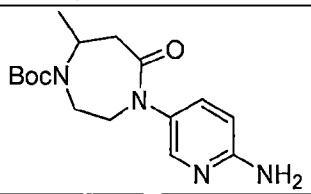
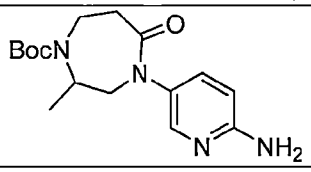
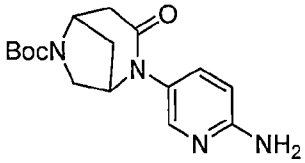
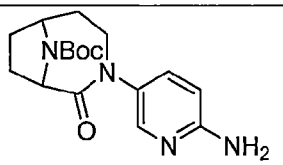
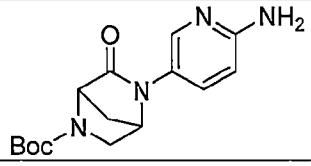
【0307】 中間體 63



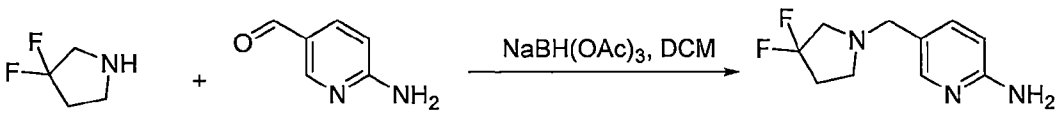
【0308】 步驟 1

於攪拌下，向 3-側氧基-1,4-二吖庚環-1-甲酸第三丁酯(500 mg, 2.3 mmol)及 5-碘吡啶-2-胺(564 mg, 2.5 mmol)於二噁烷(10 mL)中之溶液中加入(1R,2R)-N1, N2-二甲基環己-1,2-二胺(132 mg, 933 μmol)、磷酸三鉀(1.5 g, 7.0 mmol)及 CuI (28.9 mg, 152 μmol)。反應混合物係於 110℃於 N_2 氣氛下攪拌 5 小時。混合物係於減壓下濃縮以獲得殘質，該殘質係藉由快速管柱層析(80 g 矽膠管柱，用 0-5% MeOH 於 DCM 中之洗脫液洗脫)純化以獲得作為褐色固體的所欲之產物(280 mg, 39%產率)。LC-MS：m/z 306.2 $[M+H]^+$。

【0309】 藉由使用相對應之衍生物製備本發明之其它中間體。所選擇之化合物及它們相對應之表徵資料係呈現於下表中。

ID	結構	LC-MS：m/z $[M+H]^+$
中間體 64		307.2
中間體 65		208.1
中間體 66		208.1
中間體 67		194.1
中間體 142		321.2
中間體 143		321
中間體 144		319.4
中間體 145		333.2
中間體 146		305.1

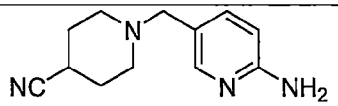
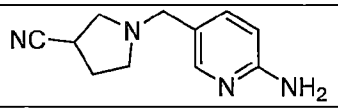
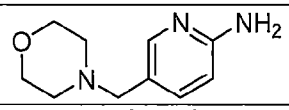
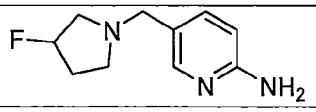
【0310】 中間體 68



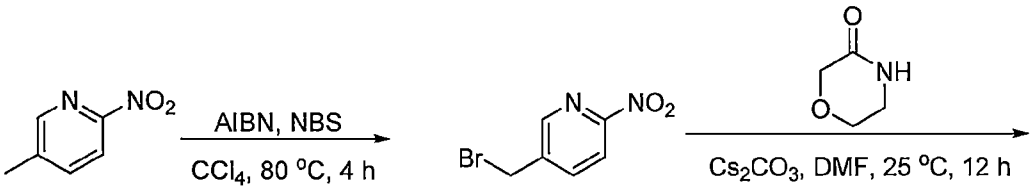
將 3,3-二氟吡咯烷(128.0 mg, 1.2 mmol)、3,3-二氟吡咯烷(128 mg, 1.2 mmol)

及 $NaBH(OAc)_3$ (633 mg, 3.0 mmol)於 DCM (8 mL)中之混合物於 N_2 氣氛下於 25 ℃攪拌 2 小時。反應混合物係用水(50 mL)淬滅，隨後用 EtOAc (2×100 mL)萃取。合併之有機相係以無水 Na_2SO_4 乾燥，隨後過濾。濃縮濾液。殘質係藉由快速管柱層析(24g，MeOH 於 DCM 中，20 分鐘內從 0 到 20%)純化以給出作為無色油的所欲之產物(156 mg, 73%產率)。LC-MS：(ESI) m/z 214.2 $[M+H]^+$。

【0311】 藉由使用相對應之衍生物製備本發明之其它中間體。所選擇之化合物及它們相對應之表徵資料係呈現於下表中。

ID	結構	LC-MS：m/z $[M+H]^+$
中間體 69		217.1
中間體 70		203.1
中間體 71		194.1
中間體 72		196.1

【0312】 中間體 73



【0313】 步驟 1

於攪拌下，向 5-甲基-2-硝基-吡啶(5.0 g, 36.2 mmol)之溶液中加入 1-溴吡咯烷-2,5-二酮(6.7 g, 38.0 mmol)及偶氮二異丁腈(0.6 g, 3.6 mmol)。反應混合物係於

80℃於 N_2 氣氛下攪拌 4 小時。混合物透過矽藻土過濾。濾液係經濃縮並純化以獲得作為淺黃色固體的所欲之產物(4.8 g, 61%產率)。LC-MS：m/z 216.9 $[M+H]^+$。

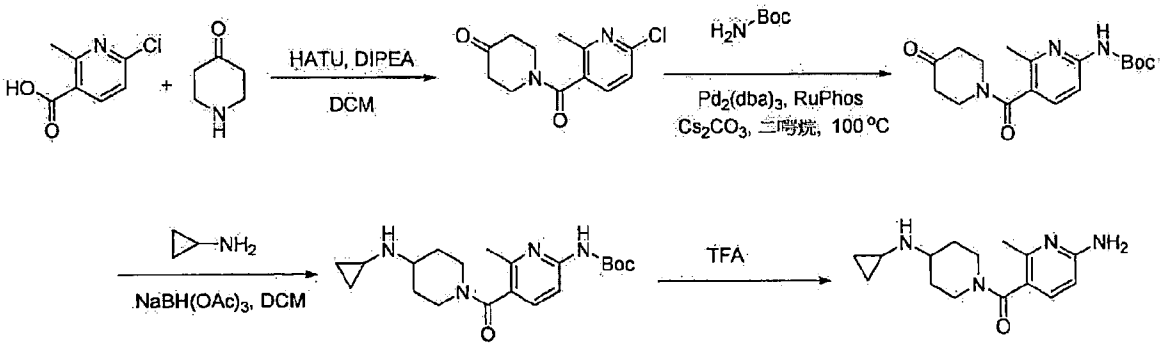
【0314】 步驟 2

將嗎啉-3-酮(1.4 g, 13.8 mmol)及碳酸銫(2.2 g, 6.9 mmol)於 DMF (15 mL)中之混合物於 25℃攪拌 12 小時。於 25℃，向上述混合物中加入 5-(溴甲基)-2-硝基-吡啶(1.0 g, 4.6 mmol)。所得混合物係於 25℃於 N_2 氣氛下攪拌 4 小時。將混合物傾入水(100 mL)中，並使用二氯甲烷(5×200 mL)萃取。合併之有機相係於 Na_2SO_4 乾燥並過濾。濾液係於減壓下濃縮以獲得殘質，其係純化以獲得作為白色固體的所欲之產物(100 mg, 7%產率)。LC-MS：m/z 238 $[M+H]^+$。

【0315】 步驟 3

於 25℃，於攪拌下向 4-[(6-硝基-3-吡啶基)甲基]嗎啉-3-酮(40.0 mg, 168 μmol)於乙醇(2 mL)中之溶液中加入 NH_4Cl (100 mg, 2.0 mmol)及鐵粉(37.6 mg, 674 μmol)。反應混合物係於 80℃於 N_2 氣氛下攪拌 12 小時。混合物透過矽藻土墊過濾。濾液係於減壓下濃縮以獲得作為淺黃色固體的所欲之產物(23.0 mg, 65%產率)，其係不經進一步純化而直接用於下一步中。LC-MS：m/z 208 $[M+H]^+$。

【0316】 中間體 74



【0317】 步驟 1

將 6-氯-2-甲基-吡啶-3-甲酸(2.0 g, 11.6 mmol)、哌啶-4-酮(1.4 g, 13.9 mmol)、N-乙基-N-異丙基-丙-2-胺(3.8 g, 29.1 mmol)及 HATU(5.3 g, 14.0 mmol)於 DCM (25 mL)中之混合物於 N_2 氣氛下於室溫攪拌 2 小時。反應混合物係用水(100 mL)淬滅，隨後用 DCM(2×100 mL)萃取。合併之有機相係以無水 Na_2SO_4 乾燥，隨後過濾。濃縮濾液。殘質係藉由快速管柱層析(40 g，EtOAc 於 PE 中，20 分鐘內從 0 到 100%)純化以給出作為黃色油的所欲之產物(3.5 g, 95%產率)。LC-MS：m/z 253.1 $[M+H]^+$。

【0318】步驟 2

將 1-(6-氯-2-甲基-吡啶-3-羰基)哌啶-4-酮(760 mg, 3.0 mmol)、胺基甲酸第三丁酯(421 mg, 3.6 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (137 mg, 149 μmol)、RuPhos (137 mg, 294 μmol)及 Cs_2CO_3 (1.5 g, 4.6 mmol)於二噁烷(10 mL)中之混合物於 N_2 氣氛下於 100℃攪拌 2 小時。反應混合物係用水(50 mL)淬滅，隨後用 EtOAc (2×100 mL)萃取。合併之有機相係以無水 Na_2SO_4 乾燥，隨後過濾。濃縮濾液。殘質係藉由快速管柱層析(12 g，EtOAc 於 PE 中，10 分鐘內從 0 到 100%)純化以給出作為黃色固體的所欲之產物(430 mg, 36%產率)。LC-MS：m/z 334.1 $[M+H]^+$。

【0319】步驟 3

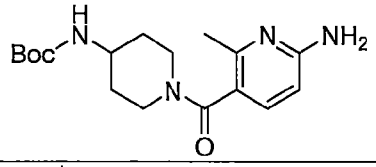
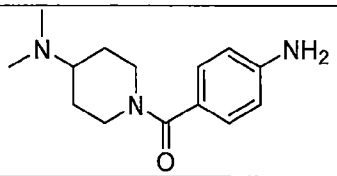
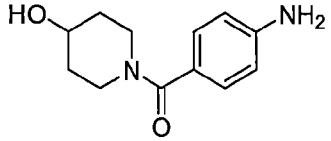
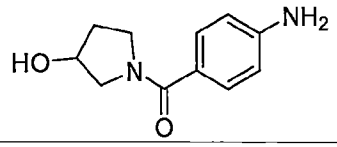
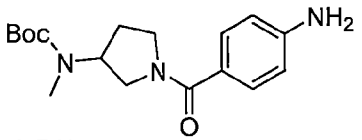
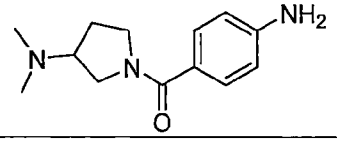
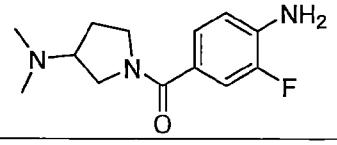
將 N-[6-甲基-5-(4-側氧基哌啶-1-羰基)-2-吡啶基]胺基甲酸第三丁酯(1.9 g, 5.9 mmol)、環丙胺(681 mg, 11.9 mmol)及 $NaBH(OAc)_3$ (3.8 g, 17.9 mmol)於 DCM (100 mL)中之混合物於 25℃攪拌 2 小時。反應混合物係用水(200 mL)淬滅，隨後用 DCM (3×150 mL)萃取。合併之有機相係以無水 Na_2SO_4 乾燥，隨後過濾。濃縮濾液。殘質係藉由快速管柱層析(40 g，EtOAc 於 PE 中，25 分鐘內從 0 到 100%)純化以給出作為黃色固體的所欲之產物(1.3 g, 30%產率)。LC-MS：m/z 375.1

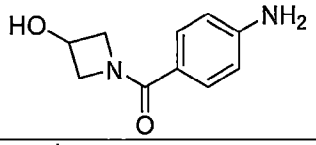
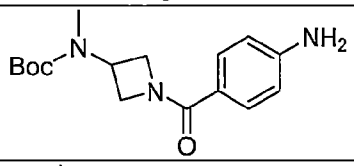
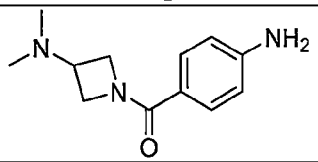
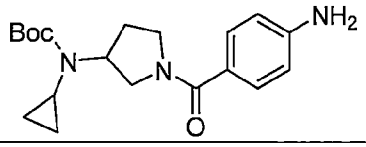
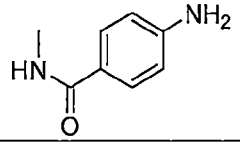
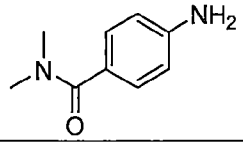
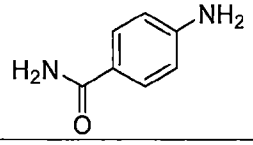
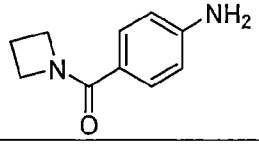
$[M+H]^+$。

【0320】 步驟 4

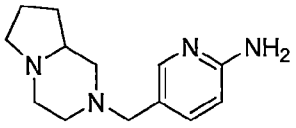
將 N-[5-[4-(環丙基胺基)哌啶-1-羰基]-6-甲基-2-吡啶基]胺基甲酸第三丁酯(1.3 g, 3.4 mmol)於 TFA (6 mL)中之混合物於室溫攪拌 2 小時。向反應混合物中加入無水 K_2CO_3，隨後過濾。濾液係濃縮以給出作為黃色固體的所欲之產物(750 mg, 80%產率)。LC-MS：m/z 275.1 $[M+H]^+$。

【0321】 藉由使用相對應之衍生物製備本發明之其它中間體。所選擇之化合物及其相對應之表徵資料係呈現於下表中。

ID	結構	LC-MS：m/z $[M+H]^+$
中間體 75		335.2
中間體 147		248.1
中間體 148		221.3
中間體 149		207.1
中間體 150		320.2
中間體 151		234.2
中間體 152		252.1

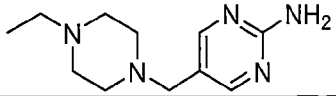
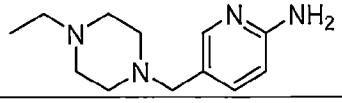
中間體 153		193.0
中間體 154		306.2
中間體 155		220.1
中間體 156		346.2
中間體 157		151.0
中間體 158		165.0
中間體 159		137.0
中間體 160		177.0

【0322】 中間體 76

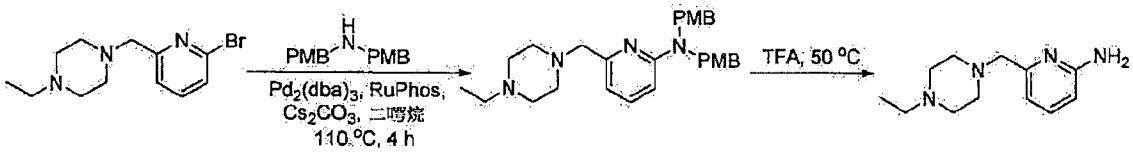


向 1,2,3,4,6,7,8,8a-八氫吡咯并[1,2-a]吡啡(2.0 g, 15.8 mmol)草酸鹽於 DCM/MeCN (5/1)中之懸浮液中加入無水 Na_2CO_3 (4.6 g, 43.3 mmol)。隨後，混合物係於室溫攪拌 16 小時。過濾混合物，並於減壓下濃縮濾液。將殘質及 6-胺基吡啶-3-甲醛(1.3 g, 10.6 mmol)溶解於 DCM (20 mL)中。隨後將三乙醯氧基硼氫化

鈉(6.0 g, 28.3 mmol)加至反應混合物匯總。反應混合物係於室溫攪拌 16 小時。混合物係使用 10 mL MeOH 淬滅。隨後，混合物係使用 EtOAc (200 mL)稀釋。隨後，過濾混合物，並於減壓下濃縮濾液。殘質係藉由快速管柱層析(40 g 矽膠管柱，MeOH (5% NH_4OH)於 DCM 中，0-20%)純化以給出所欲之產物(720 mg, 19%產率)。LC-MS：m/z 233.1 $[M+H]^+$。

ID	結構	LC-MS：m/z $[M+H]^+$
中間體 77		222.2
中間體 78		221.2

【0323】 中間體 79



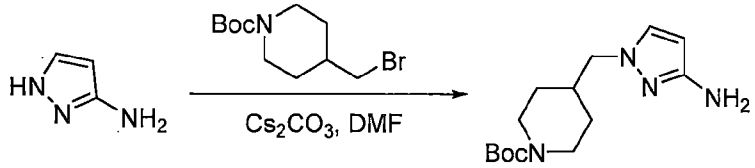
【0324】 步驟 1

於 110℃，將 1-((6-溴吡啶-2-基)甲基)-4-乙基哌啡(300 mg, 1.1 mmol)、雙(4-甲氧基苄基)胺(327 mg, 1.3 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (302 mg, 0.3 mmol)、RuPhos (306 mg, 0.7 mmol)及 Cs_2CO_3 (718 mg, 2.2 mmol)於二噁烷(10 mL)中之混合物於 N_2 保護下攪拌 4h。將 EtOAc (80 mL)加入這一混合物中並過濾。濾液係經真空濃縮以給出殘質。殘質係藉由快速管柱層析(4 g 矽膠管柱，MeOH 於 DCM 中，從 0 到-10%)純化以給出作為黃色固體的所欲之產物(409 mg, 84%產率)。LC-MS：(ESI) m/z 461.3 $[M+H]^+$。

【0325】 步驟 2

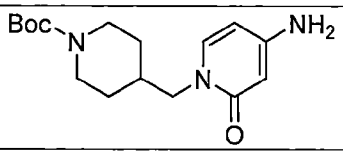
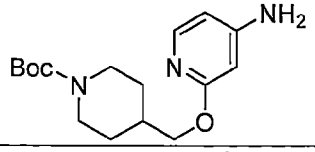
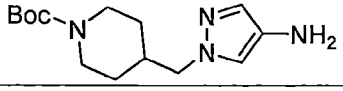
將 6-[(4-乙基哌啡-1-基)甲基]-N,N-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]吡啶-2-胺(130 mg, 282 μmol)於 2,2,2-三氟乙酸(2 mL)中之混合物於 50℃攪拌 5 h。混合物係於減壓下濃縮，並且殘質係藉由快速管柱層析(40 g 矽膠管柱，用具有 0 至 10%之二氯甲烷的甲醇洗脫)純化以給出作為黑色固體的所欲之產物(50.0 mg, 80%產率)。LC-MS：(ESI) m/z 221 $[M+H]^+$。

【0326】 中間體 80

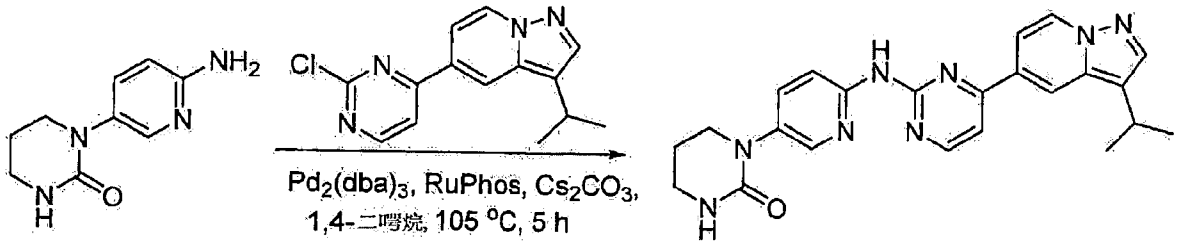


【0327】 於 25 °C，向 1H-吡唑-3-胺(1.0 g, 12.0 mmol)及 4-(溴甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(3.3 g, 12.0 mmol)於 DMF (10 mL)中之溶液中加入碳酸銫(11.7 g, 36.1 mmol)。隨後，混合物係於 25 °C 攪拌 3 小時。有機相經過濾並於加壓下濃縮。殘質係藉由矽膠管柱層析(使用甲醇於二氯甲烷中之洗脫液洗脫，20 分鐘內從 0 到 15%)純化，以給出作為褐色固體的所欲之產物(1.2 g, 35%產率)。LC-MS：m/z 281.2 $[M+H]^+$。

【0328】 藉由使用相對應之衍生物製備本發明之其它中間體。所選擇之化合物及它們相對應之表徵資料係呈現於下表中。

ID	結構	LC-MS：m/z $[M+H]^+$
中間體 81		308.2
中間體 82		308.2
中間體 83		281.2

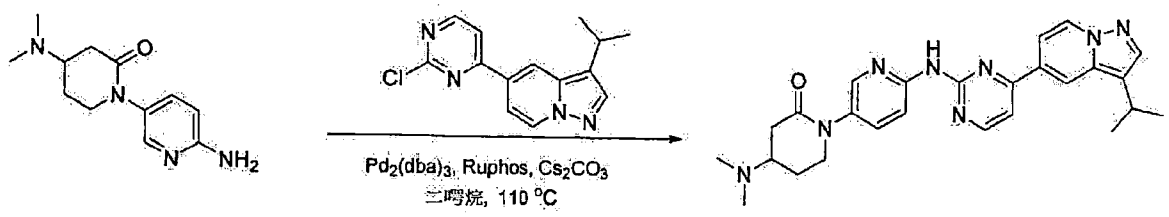
【0329】 合成實施例 1



【0330】 於攪拌下，於 25℃及 N_2 下，向 1-(6-胺基-3-吡啶基)六氫嘧啶-2-酮(38.1 mg, 198 μmol)及 5-(2-氯嘧啶-4-基)-3-異丙基-吡唑并[1,5-a]吡啶(45.0 mg, 165 μmol)以無水 1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中加入 $Pd_2(dba)_3$(15.1 mg, 16.5 μmol)、RuPhos (7.7 mg, 16.5 μmol)及碳酸銫(161 mg, 494 μmol)。所得混合物係於 105℃攪拌 6 h。將反應冷卻至 25℃。混合物係經過濾並且濃縮濾液。殘質係藉由製備型 HPLC 純化以得到作為黃色固體的所欲之產物(8.7 mg, 12%產率)。LC-MS：m/z 429.2 $[M+H]^+$。

【0331】 CDK4 IC_{50}：A；CDK6 IC_{50}：B；CDK2 IC_{50}：C。

【0332】 合成實施例 16

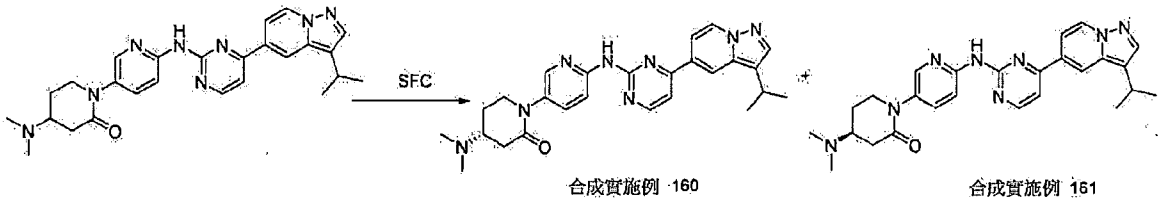


【0333】 向 1-(6-胺基-3-吡啶基)-4-(二甲基胺基)哌啶-2-酮(30 mg, 128 μmol)及 5-(2-氯嘧啶-4-基)-3-異丙基-吡唑并[1,5-a]吡啶(38.4 mg, 140.8 μmol)於二噁烷(5 mL)中之混合物中加入碳酸銫(125.1 mg, 384.1 μmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (11.7 mg, 12.8 μmol)及 RuPhos (11.9 mg, 25.6 μmol)。所得混合物係於氮

氣氛下於 110℃攪拌 4 h。反應混合物係使用 EA (20 mL)萃取。有機相係使用水(3×20 mL)、鹽水(3×20 mL)洗滌，並於 Na_2SO_4 乾燥。混合物於減壓下濃縮，並藉由快速管柱層析(DCM/MeOH= 10:1)純化以給出作為黃色固體的所欲之產物(23.8 mg, 39%產率)。LC-MS：m/z 471.2 $[M+H]^+$。

CDK4 IC_{50}：A；CDK6 IC_{50}：A；CDK2 IC_{50}：B。

【0334】合成實施例 160 及 161

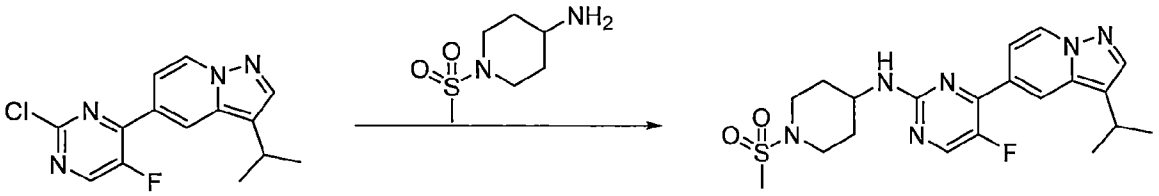


【0335】藉由使用流動相(己烷/EtOH/DEA=60/40/0.1)之 SFC(波長：UV 214 nm，管柱：CHIRALCEL OD-H 5.0 cm I.D. × 25 cm L，流速：60 mL/min)對 N-[5-[4-(二甲基胺基)-1-哌啶基]-2-吡啶基]-4-(3-異丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)哌啶-2-胺(210 mg, 459.9 μmol)進行手性分離，以給出作為黃色固體的合成實施例 160 (44.2 mg, 21%產率) (LC-MS：m/z 471.2 $[M+H]^+$。ee 值 >99%)及作為黃色固體的合成實施例 161 (41.0 mg, 19%產率) (LC-MS：m/z 471.2 $[M+H]^+$。ee 值 97%)。

合成實施例 160，CDK4 IC_{50}：A；CDK6 IC_{50}：B；CDK2 IC_{50}：B。

合成實施例 161，CDK4 IC_{50}：A；CDK6 IC_{50}：A；CDK2 IC_{50}：A。

【0336】合成實施例 10

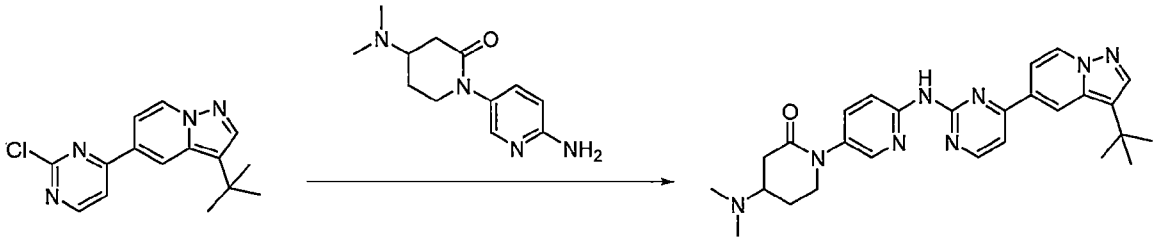


【0337】於 N_2 氣氛下，向 1-甲基磺醯基哌啶-4-胺(20.2 mg, 113.5 μmol)基

5-(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基)-3-異丙基-吡唑并[1,5-a]吡啶(30 mg, 103.2 μmol)以無水二噁烷(8 mL)中之溶液中加入參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (9.45 mg, 10.3 μmol)、二環己基-[2-(2,6-二異丙氧基苯基)苯基]膦(9.6 mg, 20.6 μmol)及碳酸銫(100.8 mg, 309.5 μmol)。隨後，反應混合物係於 110℃攪拌 5 小時。反應混合物係於減壓下濃縮，並且殘質係藉由快速管柱層析純化以給出作為淡黃色固體的所欲之產物(9 mg, 20%產率)。LC-MS：m/z 433.2 $[M+H]^+$。

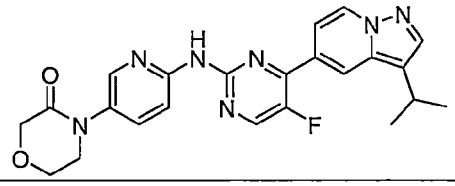
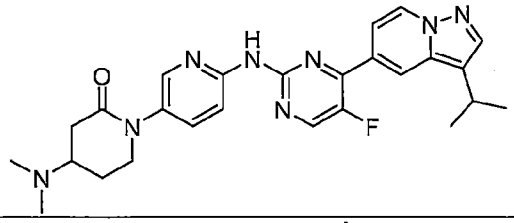
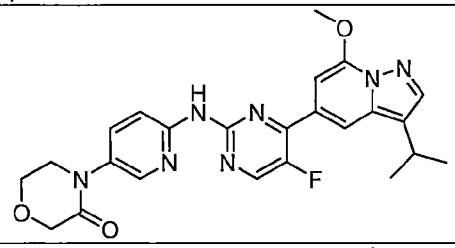
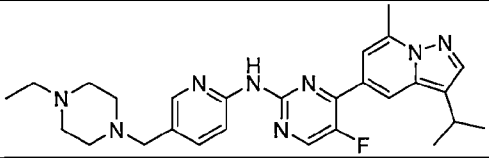
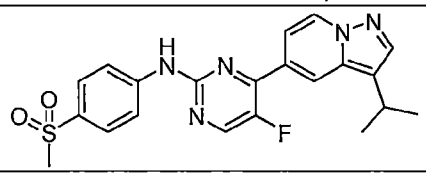
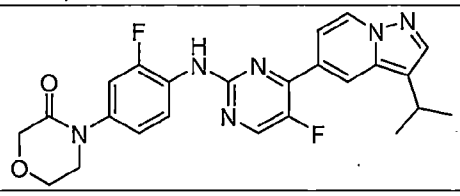
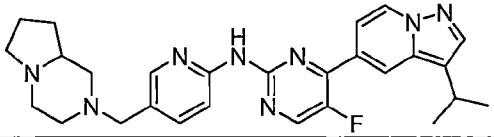
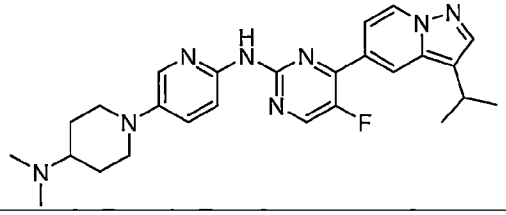
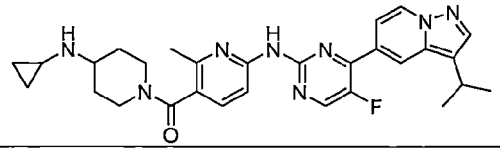
CDK4 IC_{50}：B；CDK6 IC_{50}：C；CDK2 IC_{50}：B。

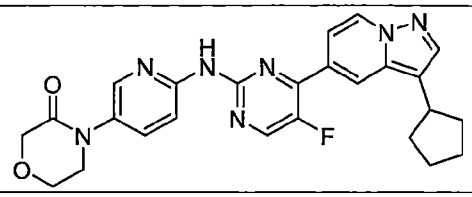
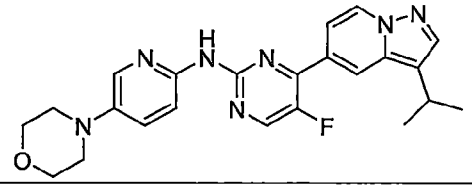
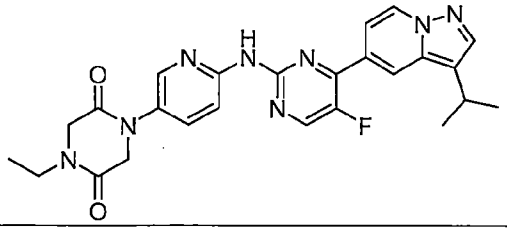
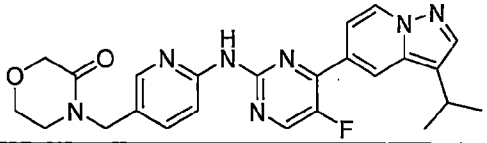
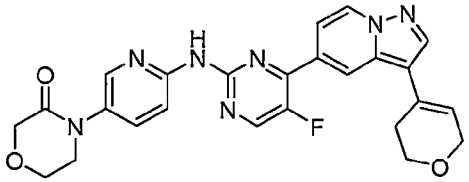
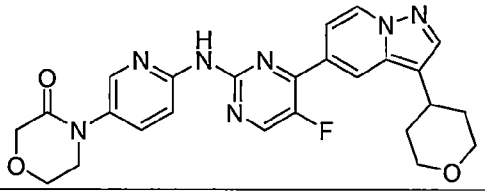
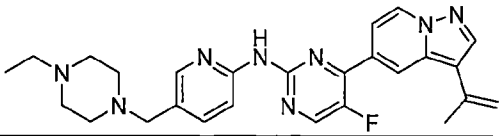
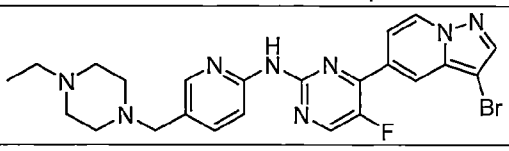
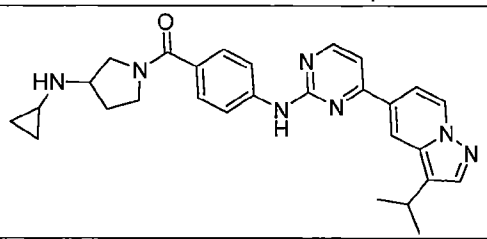
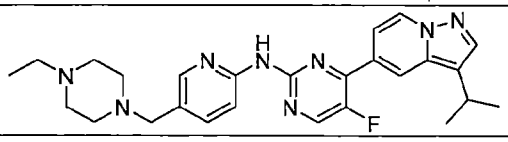
【0338】合成實施例 175

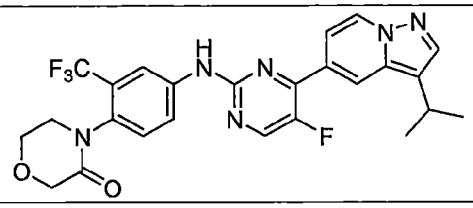
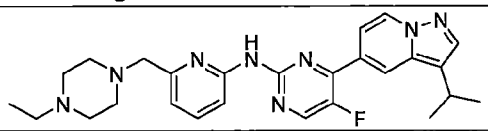
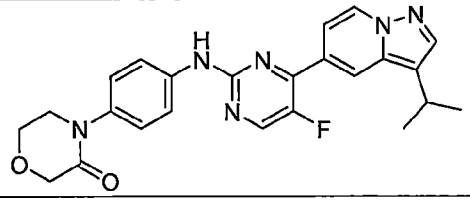
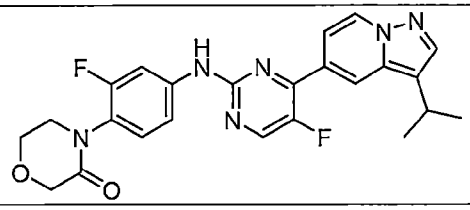
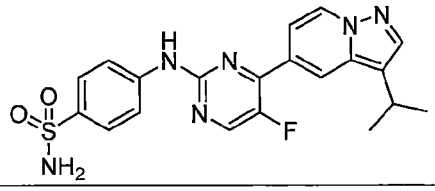
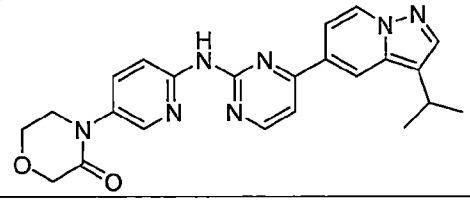
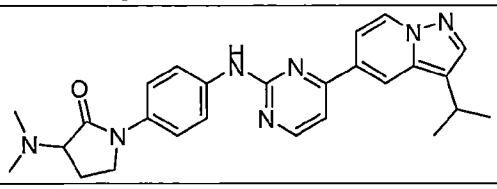
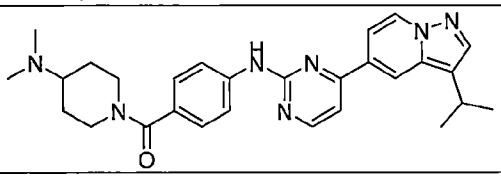
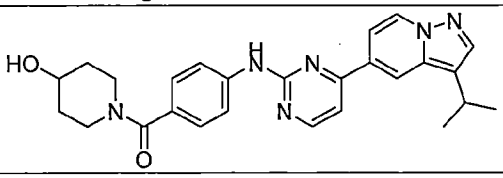
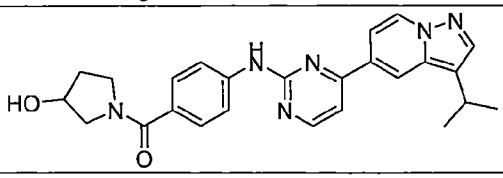


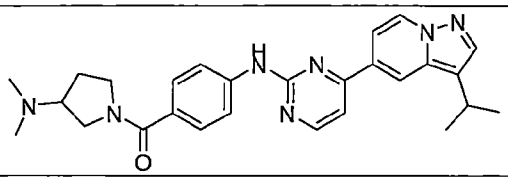
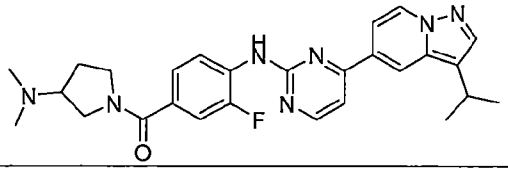
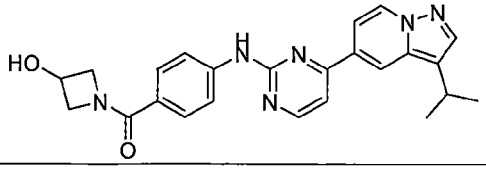
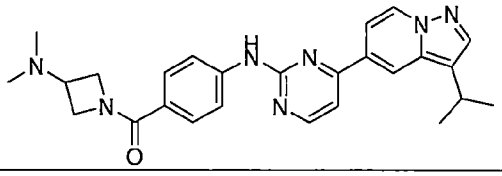
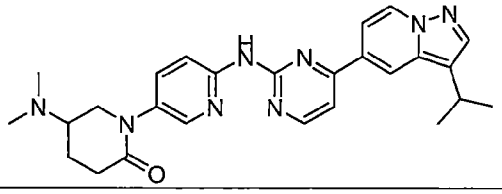
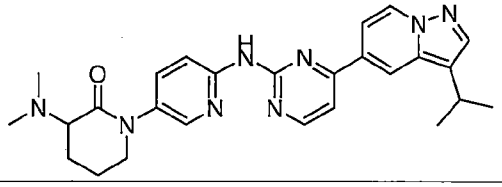
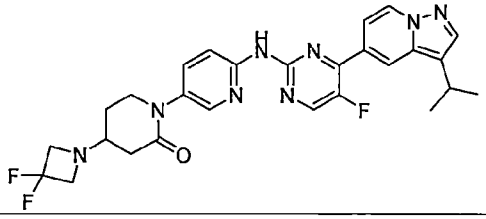
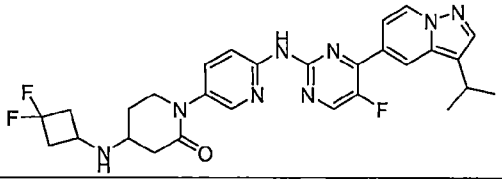
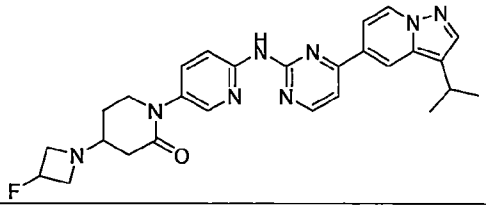
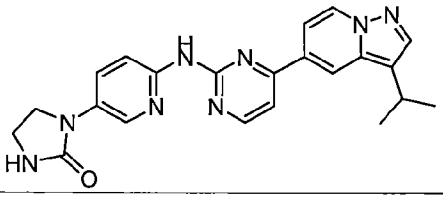
【0339】於 N_2 氣氛下，向 3-第三丁基-5-(2-氯嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(40 mg, 139.4 μmol)及 1-(6-胺基-3-吡啶基)-4-(二甲基胺基)哌啶-2-酮(32.6 mg, 139.4 μmol)以無水二噁烷(8 mL)中之溶液中加入參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (12.7 mg, 13.95 μmol)、RuPhos (13 mg, 27.9 μmol)及碳酸銫(136.3 mg, 418.4 μmol)。隨後，反應混合物係於 110℃於 N_2 氣氛下攪拌 3 小時。反應混合物係於減壓下濃縮，並且殘質係藉由快速管柱層析(40 g 矽膠管柱，具有 DCM 0 至 10%之 MeOH)純化以給出作為黃色固體的所欲之產物(25 mg, 37%產率)。LC-MS：m/z 485.3 $[M+H]^+$。

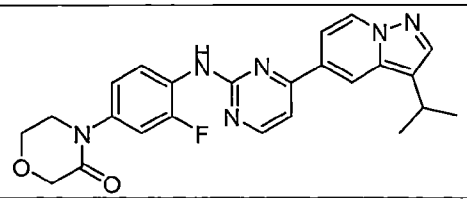
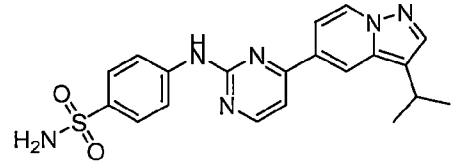
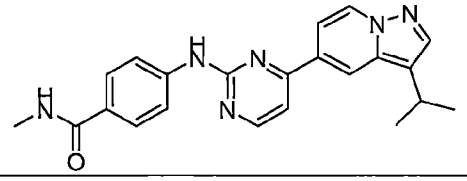
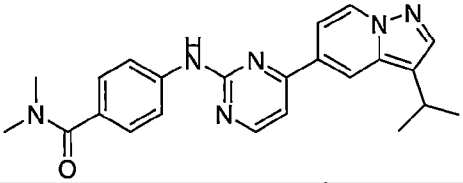
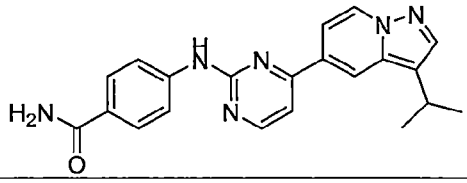
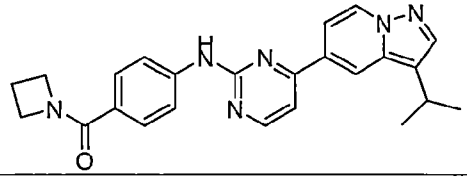
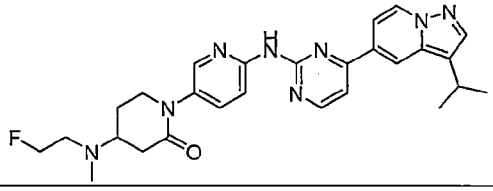
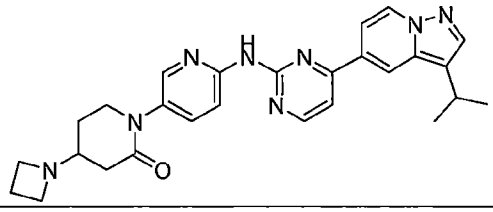
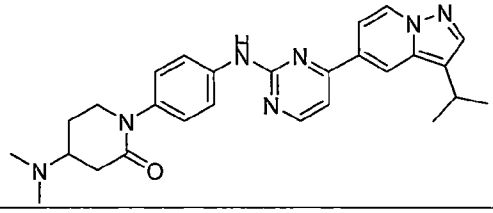
【0340】CDK4 IC_{50}：A；CDK6 IC_{50}：A；CDK2 IC_{50}：A。

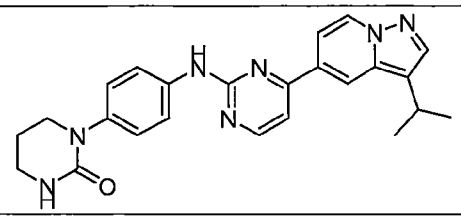
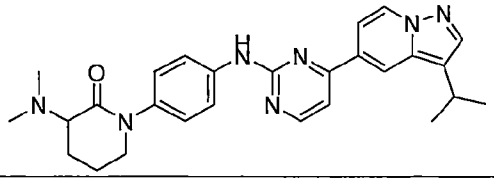
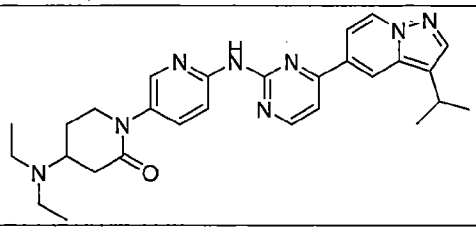
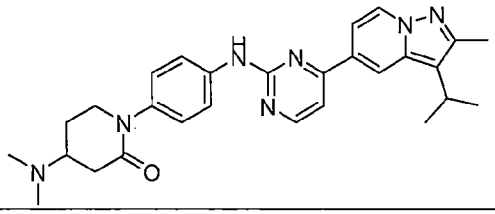
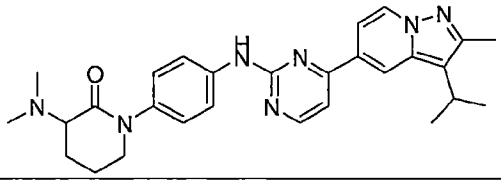
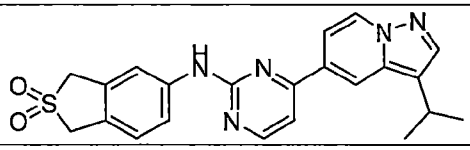
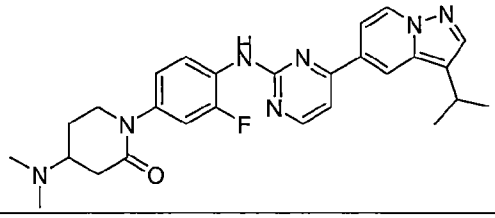
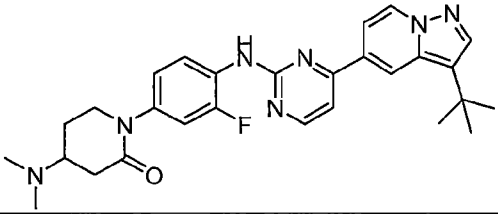
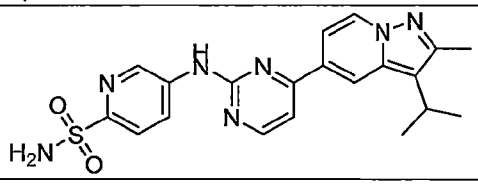
合成實施例	結構	LC-MS:m/z [M+H]+	CDK4 IC50	CDK6 IC50	CDK2 IC50
2		448.3	A	B	A
3		489.3	A	B	B
4		448.2	B		C
5		489.3	B	C	
6		426.1	C		B
7		465.2	A	B	A
8		487.2	B	C	D
9		475.3	A	B	C
11		529.3	B	B	C

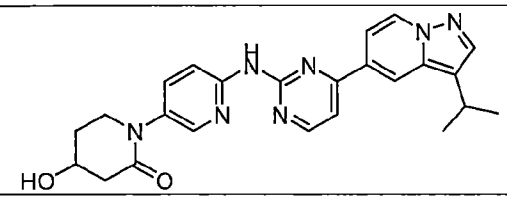
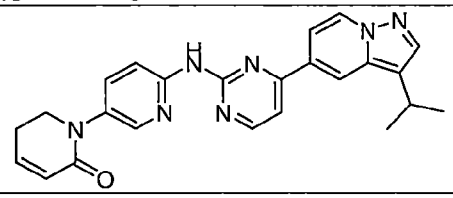
12		474.1	B		C
13		434.2	B	B	
14		489.2	B		B
15		462.1	B	C	C
17		488.1	B	C	
18		490.2	B	C	
19		473.3	B	C	
20		511.2	C	D	
21		482.3	A		A
22		475.3	A	B	

23		515.2	B	B	
24		475.2	C	D	
25		447.2	A	B	A
26		465.7	A	B	A
27		427.1	B	C	A
28		430.2	A	B	A
144		456.2	A		A
148		484.2	A		A
149		457.2	B		A
150		443.2	A		A

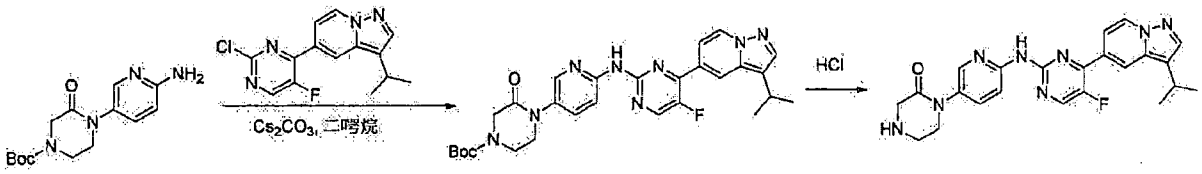
151		470.3	A		A
152		488.3	B		B
153		429.2	A		A
154		456.2	A		A
156		471.3	B	C	B
157		471.3	A	B	C
158		537.2	A	B	B
159		551.2	A	B	B
162		501.2	A	B	B
163		415.1	A	B	B

164		447.2	A	B	A
165		409.1	B	C	A
166		387.1	A	B	A
167		401.2	A	B	A
168		373.2	A	B	A
169		413.2	A	B	A
170		503.6	A		B
171		483.5	A	B	A
172		470.3	A	A	A

173		428.2	A	A	B
174		470.3	A		C
176		499.3	A	B	B
177		484.2	A	A	A
178		484.2	A		C
179		420.1	A	A	A
180		488.4	A		A
181		502.2	A		A
182		424.5	B		A

183		444.5	B	B	B
184		426.2	A	B	B

【0341】 合成實施例 29



【0342】 步驟 1

於 25℃，向 5-(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基)-3-異丙基-吡唑并[1,5-a]吡啶(150 mg, 515 μmol)及 4-(6-胺基-3-吡啶基)-3-側氧基-哌啡-1-甲酸第三丁酯(196 mg, 670 μmol)於二噁烷(20 mL)中之溶液中加入參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (47.2 mg, 51.6 μmol)、RuPhos (24.0 mg)及碳酸銫(336 mg, 1.0 mmol)。隨後，混合物係於 110℃攪拌 2 小時。溶劑係於減壓下移除。殘質係藉由矽膠管柱層析(使用 MeOH 於 DCM 中之洗脫液洗脫，20 分鐘內從 0 到 15%)純化，以給出作為淺黃色固體的所欲之產物(240 mg, 85%產率)。LC-MS：m/z 547.2 $[M+H]^+$。

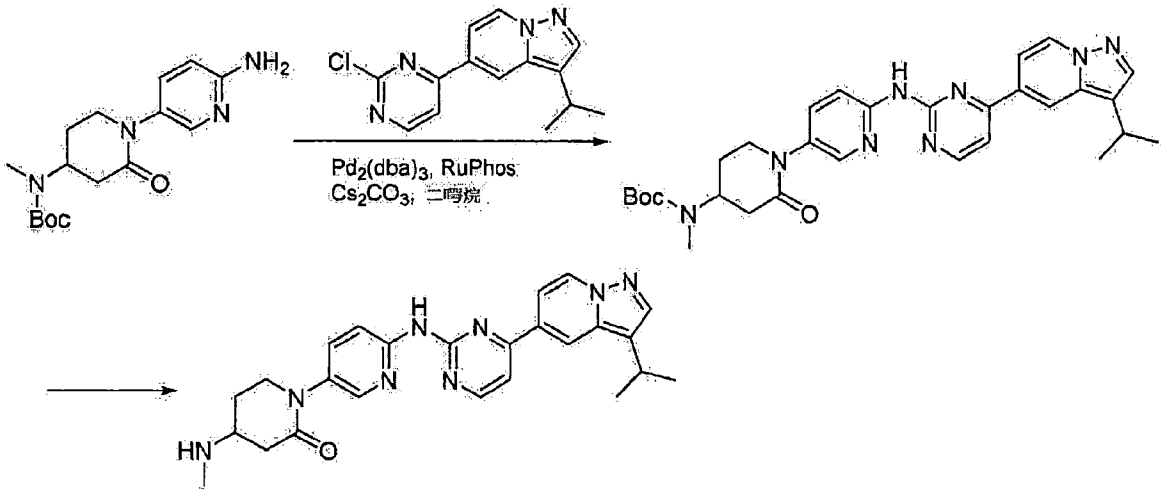
【0343】 步驟 2

於 25℃，向 4-[6-[[5-氟-4-(3-異丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)嘧啶-2-基]胺基]-3-吡啶基]-3-側氧基-哌啡-1-甲酸第三丁酯(240 mg, 439 μmol)於 DCM (2 mL)中之溶液中加入 HCl (2 mL，2 N，於 EA 中)。隨後，混合物係攪拌 2 小時。混合物係經過濾，並且摻質係藉由 Et_2O (10 mL)洗滌以獲得作為黃色固體的所欲之產物

(190 mg, 96%產率)。LC-MS：m/z 447.2 $[M+H]^+$。

CDK4 IC_{50}：A；CDK6 IC_{50}：B；CDK2 IC_{50}：B。

【0344】 合成實施例 204



【0345】 步驟 1

向 N-[1-(6-胺基-3-吡啶基)-2-側氧基-4-哌啶基]-N-甲基-胺基甲酸第三丁酯(399.4 mg, 1.2 mmol)於二噁烷(30 mL)中之溶液中加入 5-(2-氯嘧啶-4-基)-3-異丙基-吡唑并[1,5-a]吡啶(340 mg, 1.2 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)(114.1 mg, 124.6 μmol)、RuPhos (116.3 mg, 249.3 μmol)及碳酸銫(812.3 mg, 2.4 mmol)。反應混合物係於 15 mL 密封試管內於 110℃攪拌 16 小時。混合物係經過濾並真空濃縮。殘質係藉由快速層析(12 g 矽膠，MeOH 於 DCM 中，從 0 到 10%)純化以給出作為黃色油的所欲之產物(544 mg, 78%產率)。LC-MS：m/z 557.3 $[M+H]^+$。

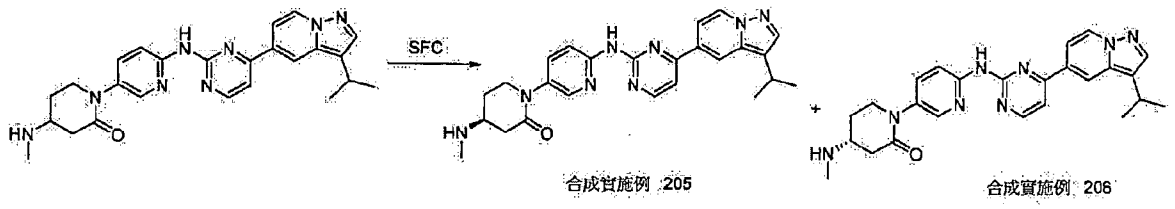
【0346】 步驟 2

於 25℃，向 N-[1-[6-[[4-(3-異丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)嘧啶-2-基]胺基]-3-吡啶基]-2-側氧基-4-哌啶基]-N-甲基-胺基甲酸第三丁酯(544 mg, 977.2 μmol)於 DCM (10 mL)中之溶液中加入鹽酸溶液(2.0 M，於乙酸乙酯中) (5 mL)。混合物係於 25℃攪拌 2 小時。混合物係經過濾並真空濃縮以給出作為黃色固體的所欲之

產物(430 mg, 96%產率)。LC-MS：m/z 457.3 $[M+H]^+$。

CDK4 IC_{50}：A；CDK6 IC_{50}：A；CDK2 IC_{50}：A。

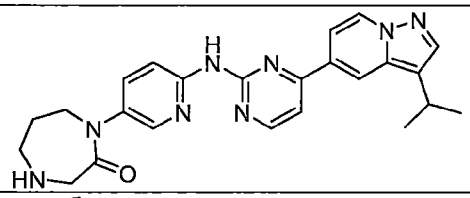
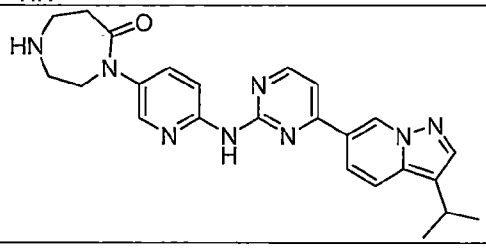
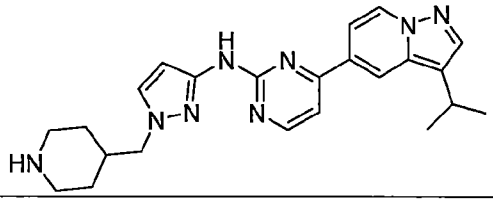
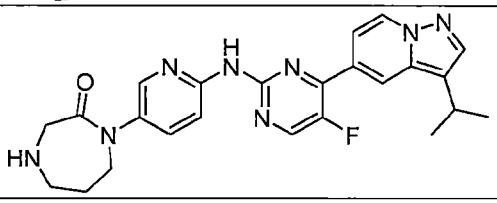
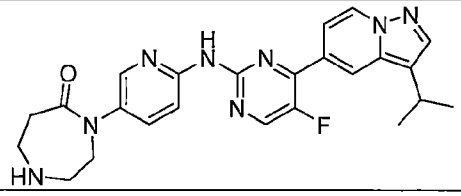
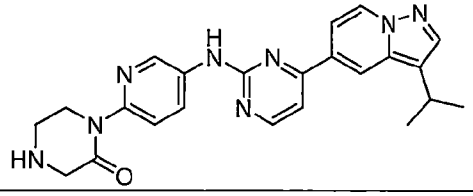
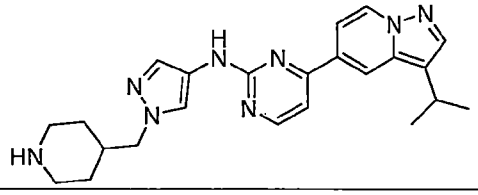
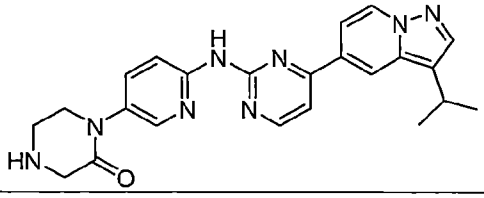
【0347】 合成實施例 205 及 206

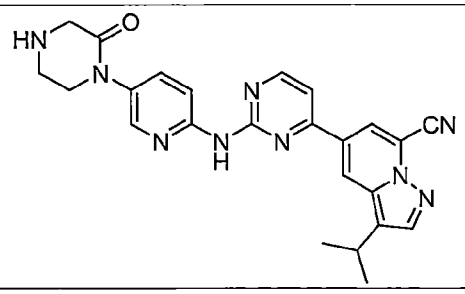
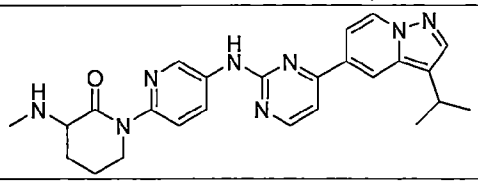
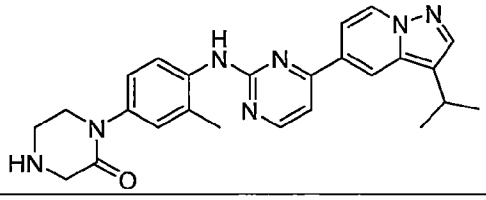
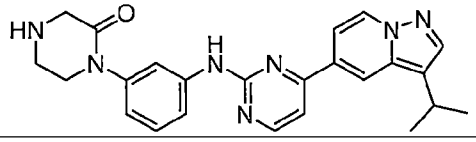
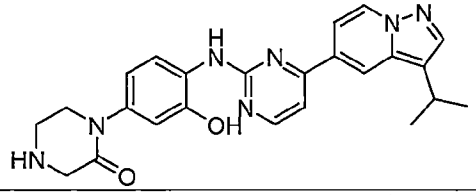
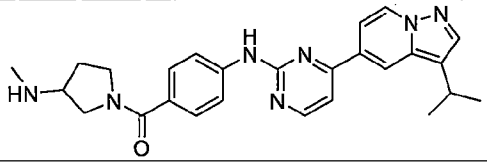
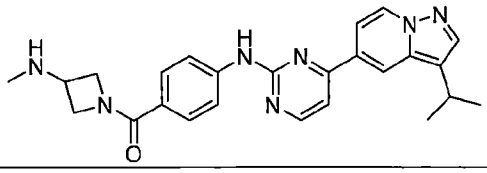
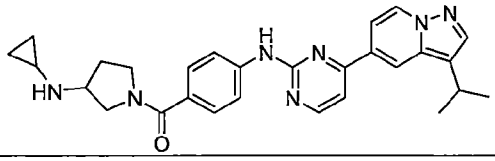
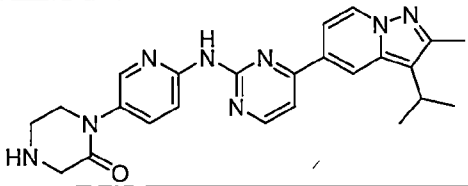
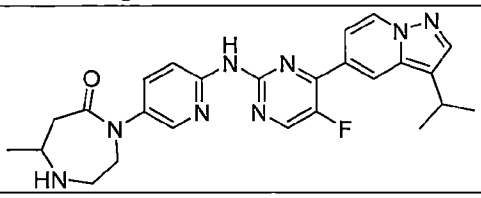


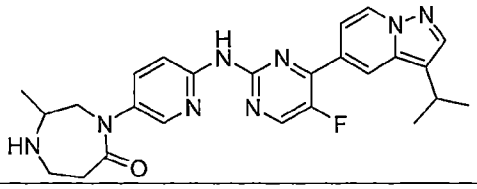
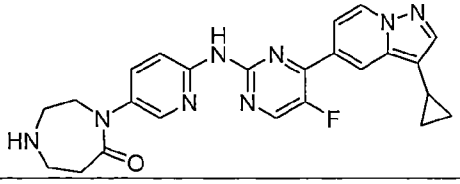
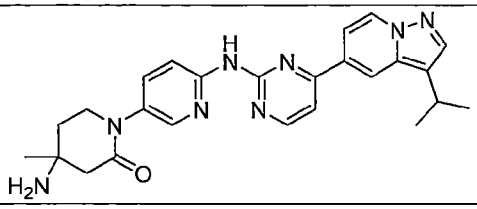
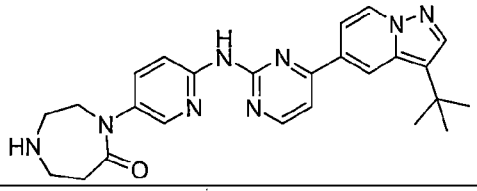
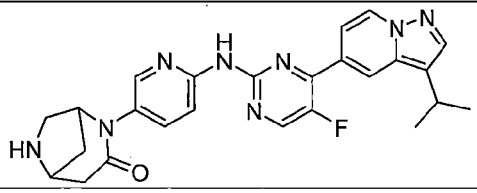
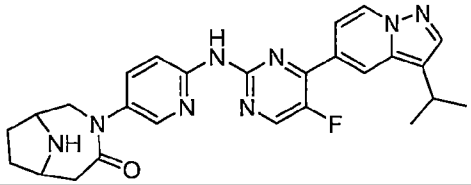
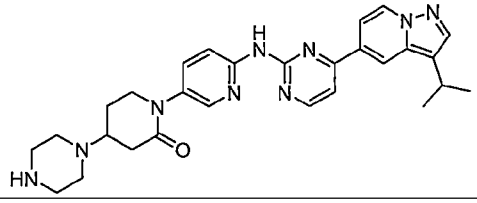
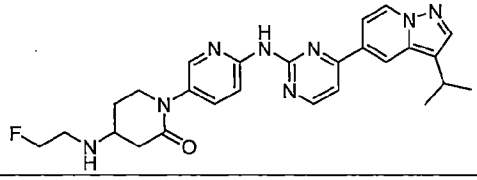
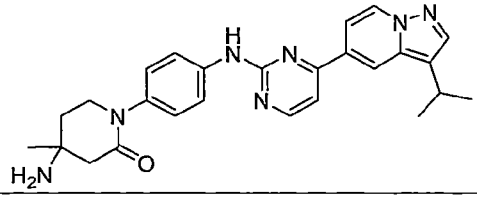
【0348】 藉由使用流動相(MeOH/ACN/DEA=50/50/0.1)之 ID 管柱 (波長：UV 214 nm，管柱：CHIRALPAK ID-H 25 cm L 5.0 cm I.D., 10 μm，流速：60 g/min)對 1-[6-[[4-(3-異丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)嘧啶-2-基]amino]-3-吡啶基]-4-(甲基胺基)哌啶-2-酮(380 mg, 832 μmol)進行手性分離，以給出作為白色固體的合成實施例 205 (132 mg, 34%產率) (LC-MS：m/z 457.3 $[M+H]^+$。ee 值：>98%)以及作為白色固體的合成實施例 206 (120 mg, 31%產率) (LC-MS：m/z 457.3 $[M+H]^+$。ee 值：>98%)。

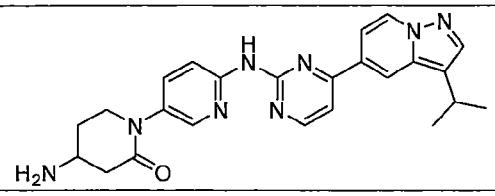
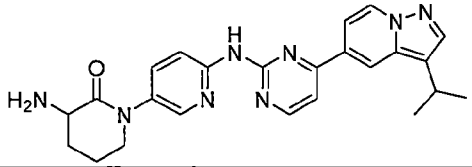
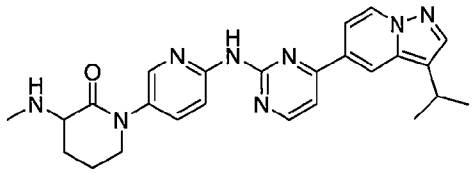
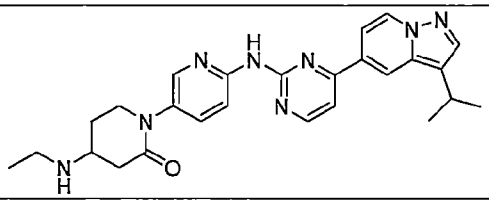
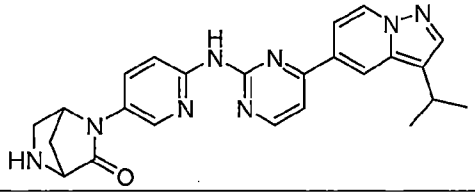
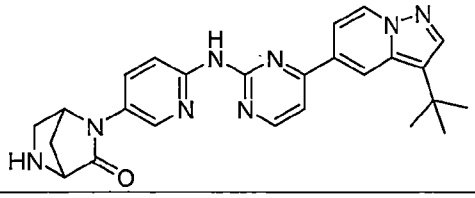
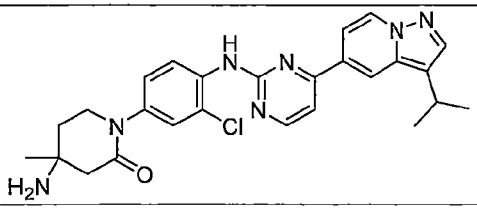
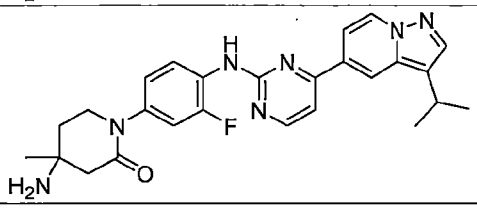
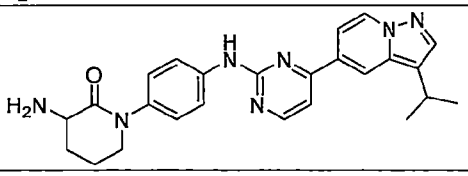
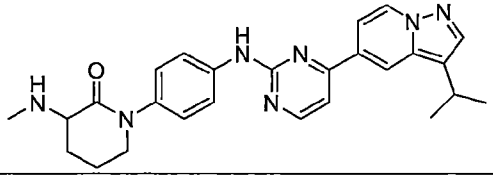
【0349】 合成實施例 205，CDK4 IC_{50}：A；CDK6 IC_{50}：A；CDK2 IC_{50}：A。

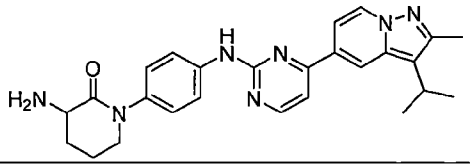
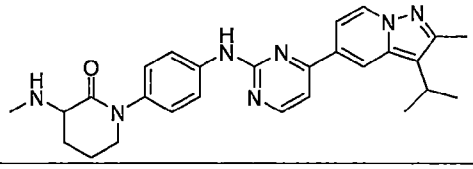
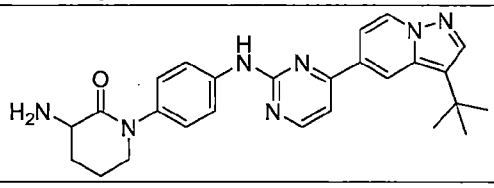
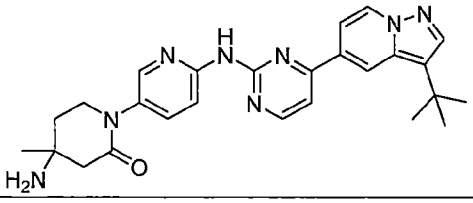
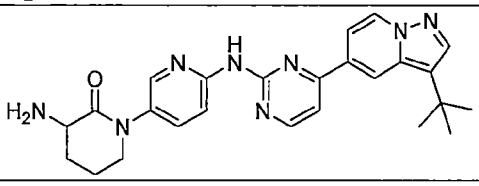
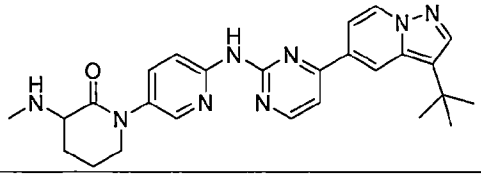
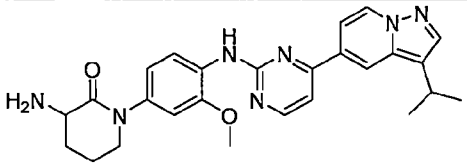
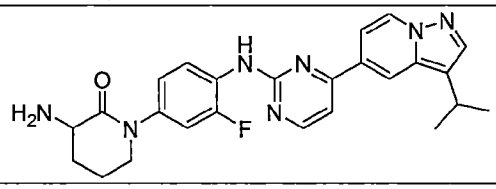
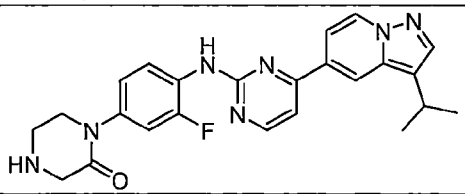
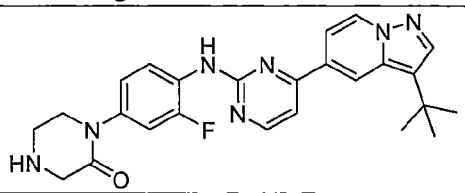
【0350】 合成實施例 206，CDK4 IC_{50}: A；CDK2 IC_{50}：A。

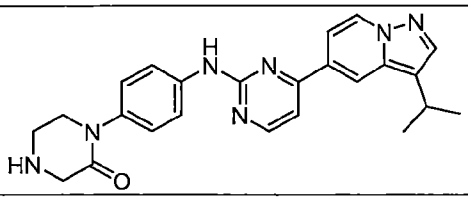
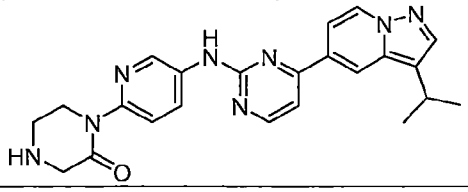
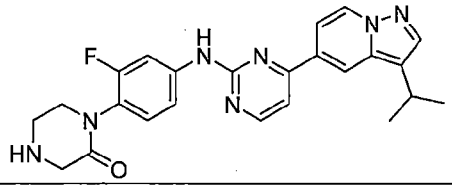
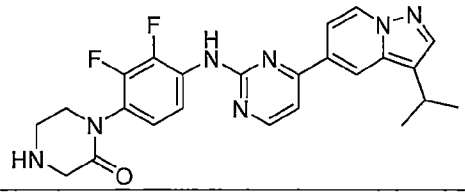
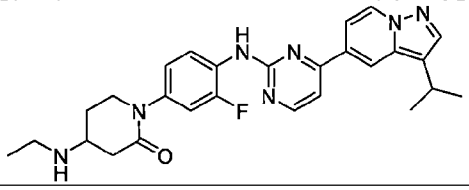
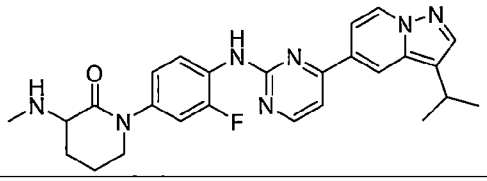
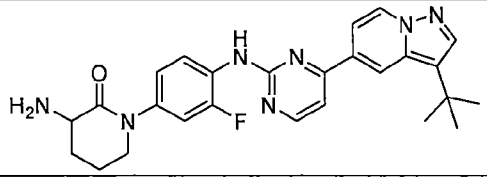
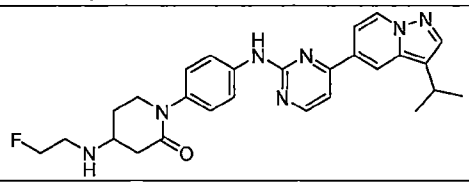
合成實施例	結構	LC-MS: m/z [M+H]+	CDK4 IC50	CDK6 IC50	CDK2 IC50
30		443.7	A	B	B
31		443.2	A	B	B
32		417.2	B		D
33		461.2	A	B	B
34		461.2	A	B	B
35		451.3 [M+Na]+	A	B	A
36		417.2	B		B
37		429.2	A	B	A

38		454.2	B		D
185		457.5	A		B
186		442.2	B		A
187		428.2	B		B
188		444.2	B		B
189		456.6	A	A	A
190		442.2	A		B
191		482.3	A	B	A
192		443.1	A	B	B
193		475.1	A	B	B

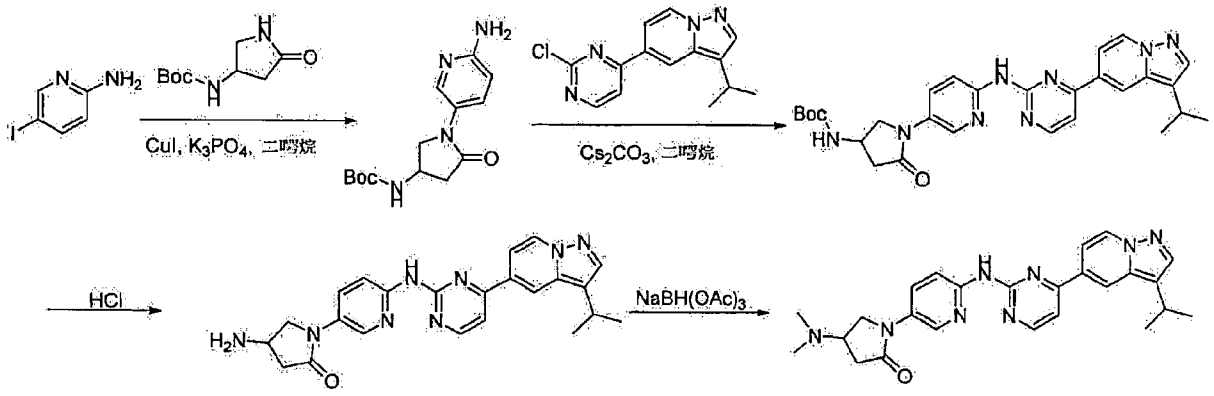
194		475.1	A	B	B
195		459.2	A	B	C
196		457.1	A	B	A
197		457.1	A	B	B
198		473.2	A	B	B
199		487.2	A	A	B
200		512.3	A	B	B
201		489.2	A		A
202		456.2	A	A	A

203		443.2	A	B	A
207		443.2	A	A	B
208		457.5	A		C
209		471.3	A		A
210		441.2	A		B
211		455.2	A		A
212		490.2	A		A
213		474.1	A	B	A
214		442.2	A	A	A
215		456.3	A	A	A

216		456.3	A		B
217		470.3	A	A	B
218		456.2	A	A	A
219		471.3	A		A
220		457.2	A		B
221		471.3	A		D
222		472.2	B		B
223		460.5	A		B
224		446.2	A	B	A
225		460.2	A	B	A

226		428.5	A	A	A
227		429.5	A		A
228		446.2	A		A
229		464.1	A		A
230		488.3	A		A
231		474.6	A		B
232		474.6	A		A
233		488.3	A		A

【0351】 合成實施例 39



【0352】步驟 1

於 N_2 氣氛下，向 5-碘吡啶-2-胺(100 mg, 454 μmol)及 N-(5-側氧基吡咯烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯(91.1 mg, 454 μmol)於二噁烷(5 mL)中之溶液中加入 CuI (8.6 mg, 45.4 μmol)、磷酸三鉀(289 mg, 1.3 mmol)及(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己-1,2-二胺(12.9 mg, 90.9 μmol)。反應係於 110℃攪拌 8 小時。混合物係於減壓下濃縮。殘質係藉由快速管柱層析(使用 MeOH 於 DCM 中從 0 到 35%之洗脫液洗脫)純化以給出作為黃色固體的所欲之產物(90.0 mg, 67%產率)。LC-MS：m/z 292.2 $[M+H]^+$。

【0353】步驟 2

於 N_2 氣氛下，向 N-[1-(6-胺基-3-吡啶基)-5-側氧基-吡咯烷-3-基]胺基甲酸第三丁酯(90.0 mg, 307 μmol)及 5-(2-氯嘧啶-4-基)-3-異丙基-吡唑并[1,5-a]吡啶(83.9 mg, 307 μmol)於二噁烷(2 mL)中之溶液中加入碳酸銫(300 mg, 923 μmol)、二環己基-[2-(2,6-二異丙氧基苯基)苯基]膦(28.7 mg, 61.5 μmol)及參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (28.1 mg, 30.7 μmol)。反應係於 110℃攪拌 8 小時。過濾混合物，並於減壓下濃縮濾液。殘質係藉由快速管柱層析(使用 MeOH 於 DCM 中從 0 到 10%之洗脫液洗脫)純化以給出作為黃色固體的所欲之產物(90.0 mg, 55%產率)。LC-MS：m/z 529.3 $[M+H]^+$。

【0354】步驟 3

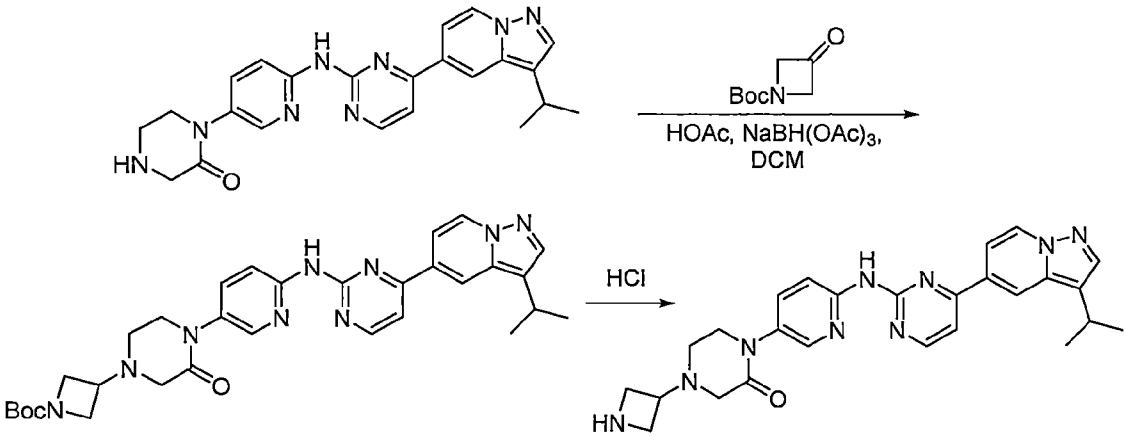
向 N-[1-[6-[[4-(3-異丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)嘧啶-2-基]胺基]-3-吡啶基]-5-側氧基-吡咯烷-3-基]胺基甲酸第三丁酯(90.0 mg, 170 μmol)於 DCM (10 mL)中之溶液中加入處於 EA 中之 HCl (4 N, 0.1 mL)。反應係於 25℃攪拌 2 小時。過濾混合物，並於減壓下濃縮濾液。殘質係藉由快速管柱層析(使用 MeOH 於 DCM 中從 0 到 10%之洗脫液洗脫)純化以給出作為黃色固體的所欲之產物(70.0 mg, 95%產率)。LC-MS：m/z 429.2 $[M+H]^+$。

【0355】步驟 4

將 4-胺基-1-[6-[[4-(3-異丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)嘧啶-2-基]胺基]-3-吡啶基]吡咯烷-2-酮(50.0 mg, 116 μmol)及甲醛(14.0 mg, 466 μmol)於 DCM (5 mL)中之溶液於 25 °C 攪拌 0.5 小時。隨後，將 $NaBH(OAc)_3$ (74.1 mg, 350 μmol)加至上述溶液中。混合物係於 25℃攪拌 8 小時。反應係於減壓下濃縮。殘質係藉由製備型 HPLC 純化以得到作為黃色固體的所欲之產物(15.9 mg, 29%產率)。LC-MS：m/z 457.2 $[M+H]^+$。

CDK4 IC_{50}：A；CDK6 IC_{50}：B；CDK2 IC_{50}：B。

【0356】合成實施例 40



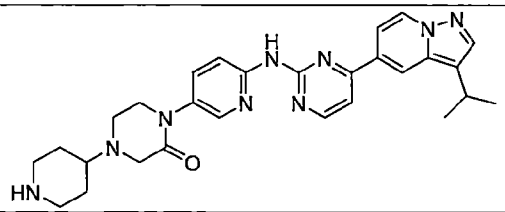
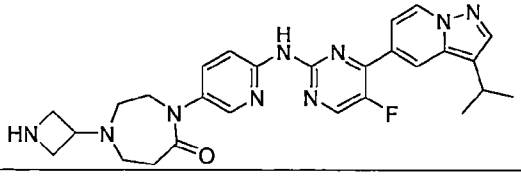
【0357】步驟 1

向 1-[6-[[4-(3-異丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)嘧啶-2-基]胺基]-3-吡啶基]哌啡-2-酮(80 mg, 186 μmol)及 3-側氧基吖咀-1-甲酸第三丁酯(63.9 mg, 373 μmol)於 DCM(10 mL)中之溶液中加入三乙醯氧基硼氫化鈉(118 mg, 560 μmol)及醋酸(16.8 mg, 280 μmol)。反應混合物係於 15℃攪拌 12 h。反應混合物係使用 H_2O (5 ml)及鹽水(5 mL)洗滌。有機相係經濃縮，並且殘質係藉由快速管柱層析(12 g 矽膠管柱，MeOH 於 DCM 中，0 至 10%)純化以給出作為黃色固體的所欲之產物(72.0 mg, 66%產率)。LC-MS：m/z 584.3 $[M+H]^+$。

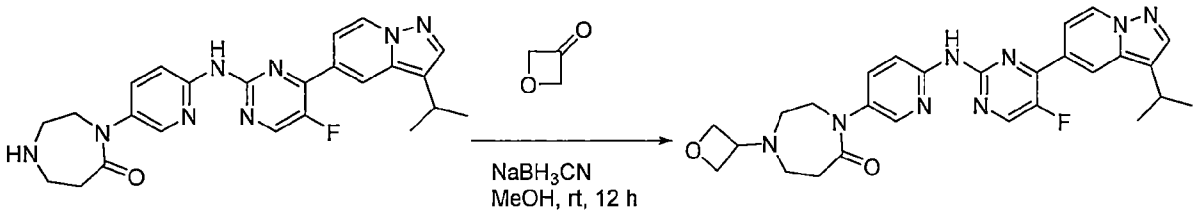
【0358】步驟 2

將 3-[4-[6-[[4-(3-異丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)嘧啶-2-基]胺基]-3-吡啶基]-3-側氧基-哌啡-1-基]吖咀-1-甲酸第三丁酯(70.0 mg, 119 μmol)於 HCl / 1,4-二噁烷(1 N, 10 mL)中之溶液於 25℃攪拌 2 h。混合物係於減壓下濃縮，並且殘質係藉由快速管柱層析(20 g 矽膠管柱，MeOH 於 DCM 中，0 至 10%)純化以給出作為黃色固體的所欲之產物(12.5 mg, 21%產率)。LC-MS：m/z 484.2 $[M+H]^+$。

CDK4 IC_{50}：A；CDK6 IC_{50}：B；CDK2 IC_{50}：B。

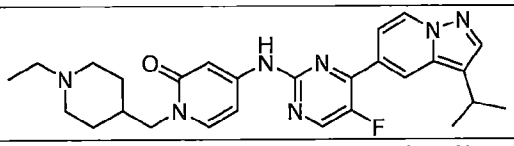
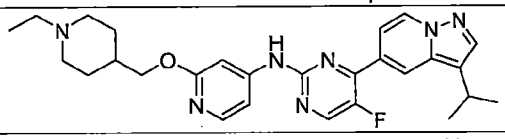
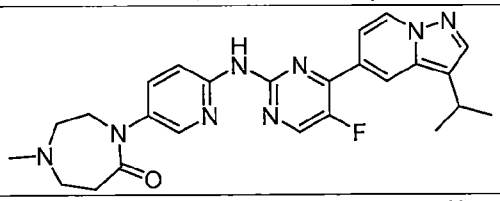
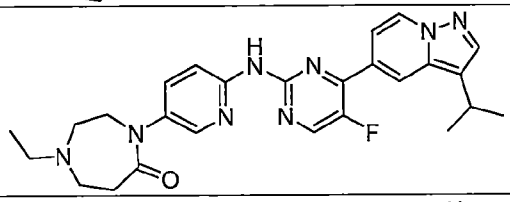
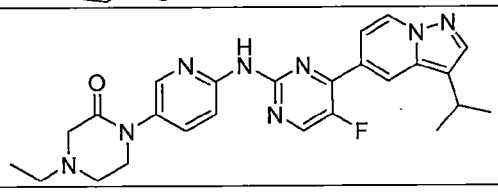
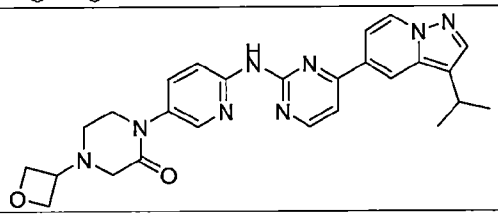
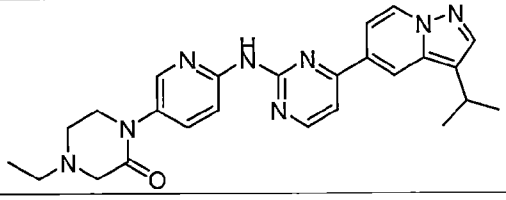
合成實施例	結構	LC-MS:m/z $[M+H]^+$	CDK4 IC_{50}	CDK6 IC_{50}	CDK2 IC_{50}
41		512.3	A	B	B
42		516.3	A	B	B

【0359】 合成實施例 43

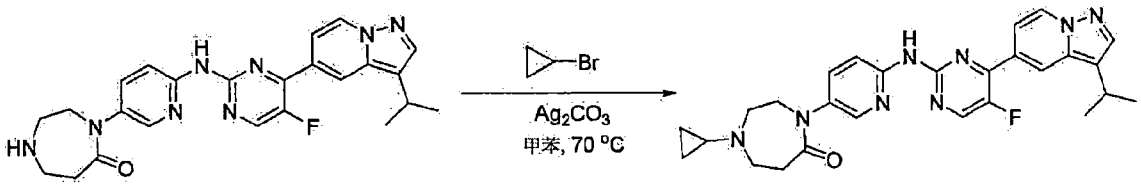


於 25℃，將 4-[6-[[5-氟-4-(3 異丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)嘧啶-2-基]胺基]-3-吡啶]-1,4-二氮雜環庚-5-酮(40.0 mg, 86.8 μmol)、氧雜環丁-3-酮(9.0 mg, 124 μmol)及 $NaBH_3CN$ (20.0 mg, 300 μmol)於甲醇(8 mL)中之溶液攪拌 16 小時。過濾混合物，並濃縮濾液。殘質係藉由製備型 HPLC 純化以得到作為黃色固體的所欲之產物(12.3 mg, 27%產率)。LC-MS：m/z 517.3 $[M+H]^+$。

CDK4 IC_{50}：A；CDK6 IC_{50}：B；CDK2 IC_{50}：B。

合成實施例	結構	LC-MS:m/z [M+H]+	CDK4 IC50	CDK6 IC50	CDK2 IC50
44		490.3	A	B	C
45		490.3	A	B	A
46		475.2	A	B	B
47		489.2	A	B	B
48		475.2	A	B	B
234		485.2	A	B	B
235		457.3	A	B	B

【0360】合成實施例 49

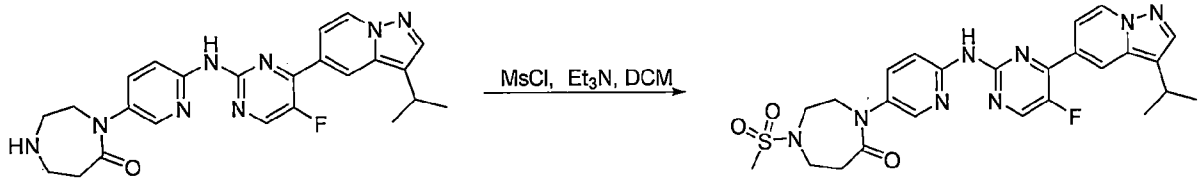


【0361】於 70℃，將 4-[6-[[5-氟-4-(3 異丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)嘧啶-

2-基]胺基]-3-吡啶]-1,4-二氮雜環庚-5-酮(20 mg, 43.4 μmol)、溴環丙烷(4.7 mg, 39.0 μmol)及碳酸銀(7.2 mg, 43.4 μmol)於甲基苯(5 mL)中之溶液攪拌 5 小時。混合物係稀釋於水(15 mL)中，用 DCM (2×20 mL)萃取。合併之有機相係於減壓下濃縮。殘質係藉由製備型 HPLC 純化以給出作為黃色固體的所欲之產物(2 mg, 9%產率)。LC-MS：m/z 501.2 $[M+H]^+$。

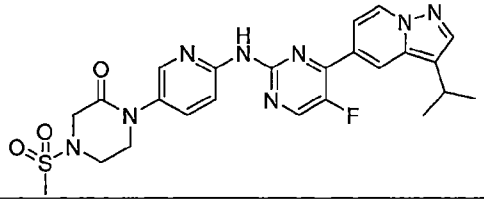
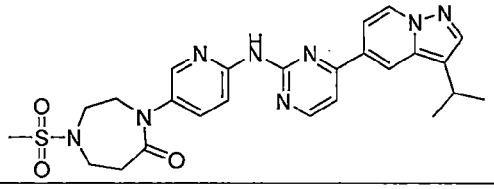
CDK4 IC_{50}：A；CDK2 IC_{50}：C。

【0362】 合成實施例 50

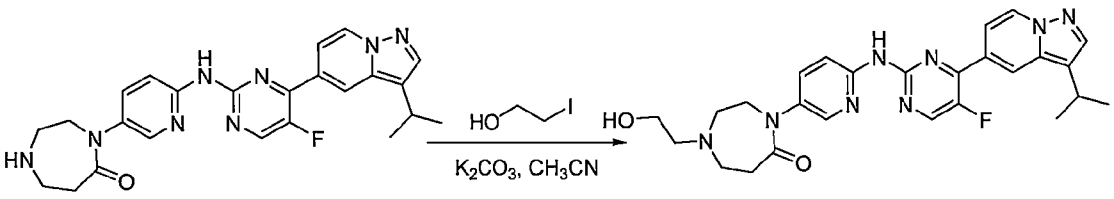


於攪拌下，將甲基磺醯氯(7.3 mg, 64.2 μmol)加入 1-[6-[[5-氟-4-(3 異丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)嘧啶-2-基]胺基]-3-吡啶]-1,4-二氮雜環庚-2-酮(22.0 mg, 47.7 μmol)及 TEA (10 mg, 100 μmol)於 DCM (5 mL)中之溶液中。反應混合物係於 20 ℃攪拌 16 小時。反應混合物係用水(3 mL)淬滅，隨後用乙酸乙酯(2×5 mL)萃取。合併之有機相係於硫酸鈉乾燥，隨後過濾。濾液係於減壓下濃縮。殘質係藉由製備型 HPLC 純化以給出作為黃色固體的所欲之產物(5.0 mg, 17%產率)。LC-MS：m/z 539.2 $[M+H]^+$。

CDK4 IC_{50}：A；CDK6 IC_{50}：B；CDK2 IC_{50}：B。

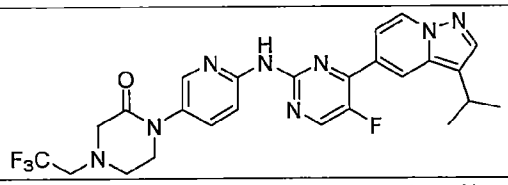
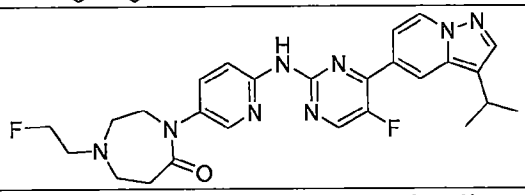
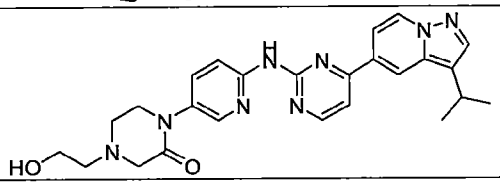
合成實施例	結構	LC-MS:m/z [M+H]$^+$	CDK4 IC_{50}	CDK6 IC_{50}	CDK2 IC_{50}
51		525.2	A	B	B
236		521.2	A	A	B

【0363】 合成實施例 52

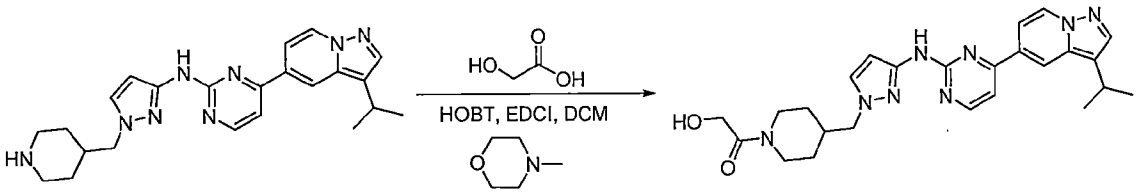


於 25℃，將 2-碘乙醇(13.4 mg, 78.3 μmol)加入 5-[6-[[5-氟-4-(3-異丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)嘧啶-2-基]胺基]-3-吡啶基]氮雜環庚-4-酮(30.0 mg, 65.2 μmol)及碳酸鉀(27.0 mg, 195 μmol)於乙腈(5 mL)中之溶液中。反應混合物係於 50℃攪拌 16 小時。混合物係用水(20 mL)淬滅，隨後用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取。合併之有機相係於硫酸鈉乾燥並過濾。濾液係於減壓下濃縮。殘質係藉由製備型 HPLC 純化以給出作為黃色固體的所欲之產物(5.0 mg, 15%產率)。LC-MS：m/z 505.3 $[M+H]^+$。

CDK4 IC_{50}：A；CDK6 IC_{50}：B；CDK2 IC_{50}：B。

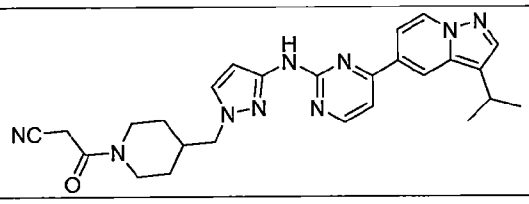
合成實施例	結構	LC-MS:m/z [M+H]+	CDK4 IC50	CDK6 IC50	CDK2 IC50
53		529.1	A	B	B
54		507.2	A		B
237		473.2	A	B	B

【0364】合成實施例 55

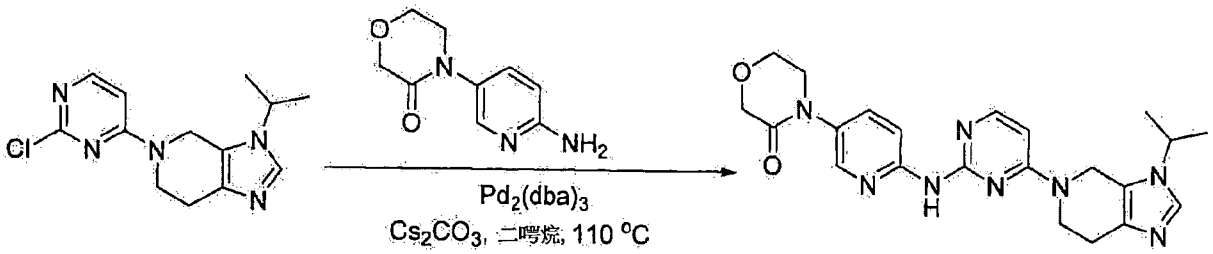


於 20℃，將 4-(3-異丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-N-[1-(4-哌啶基甲基)吡唑 -3-基]嘧啶-2-胺(20.0 mg, 48.0 μmol)、2-羥基乙酸(5.4 mg, 72.0 μmol)、4-甲基嗎啉(4.8 mg, 48.0 μmol)、EDCI(13.8 mg, 71.9 μmol)及 HOBT(9.7 mg, 72.0 μmol)於 DCM (4 mL)中之溶液攪拌 5 小時。混合物係稀釋於水(15 mL)中，用 DCM (2×20 mL)萃取。合併之有機相係於減壓下濃縮。殘質係純化以給出作為黃色固體的所欲之產物(3.7 mg, 16%產率)。LC-MS：(ESI) m/z 475.3 $[M+H]^+$。

CDK4 IC_{50}：B；CDK2 IC_{50}：D。

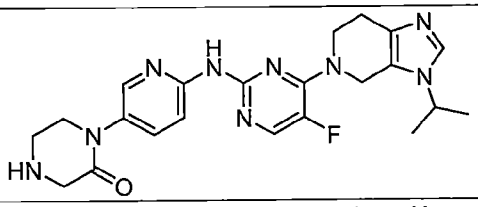
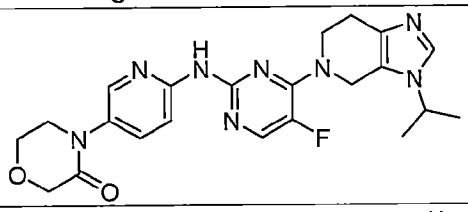
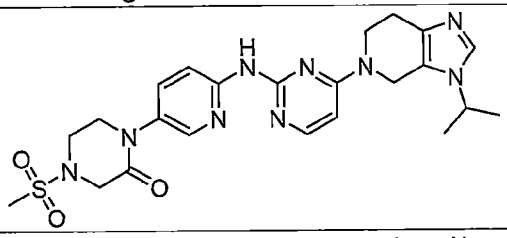
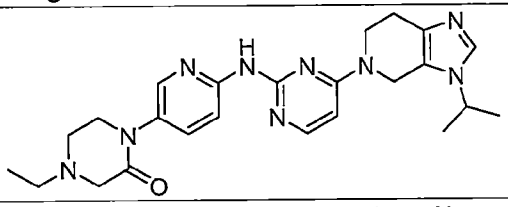
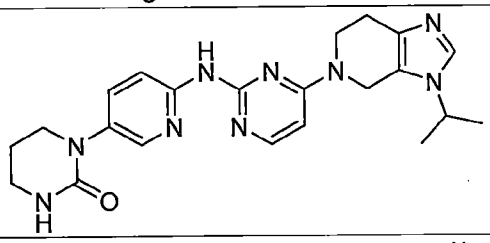
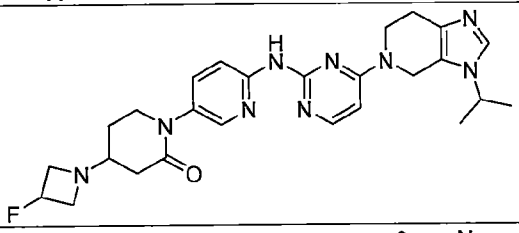
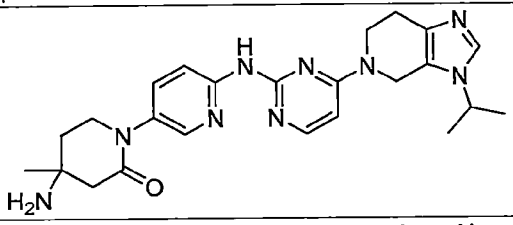
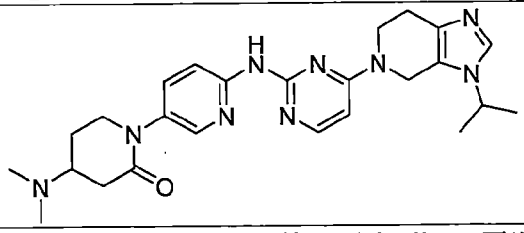
合成實施例	結構	LC-MS:m/z [M+H]+	CDK4 IC50	CDK6 IC50	CDK2 IC50
56		484.3	B		D

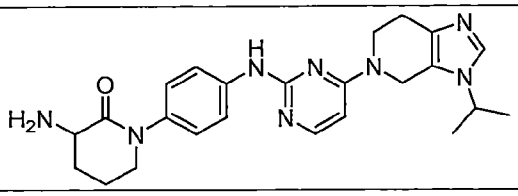
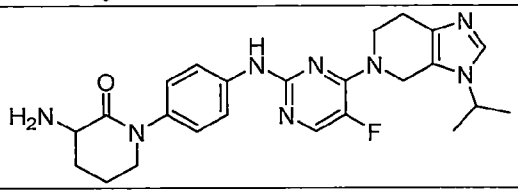
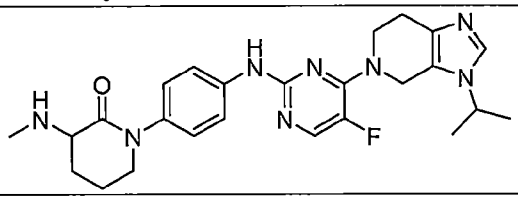
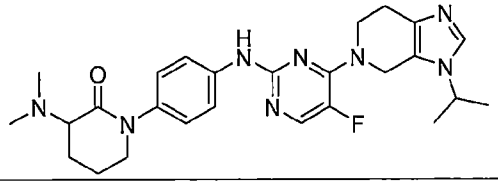
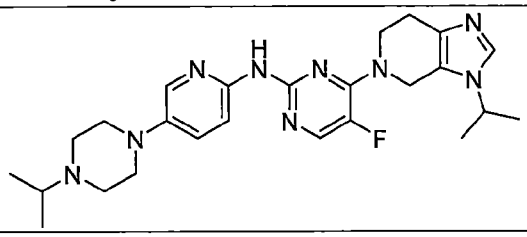
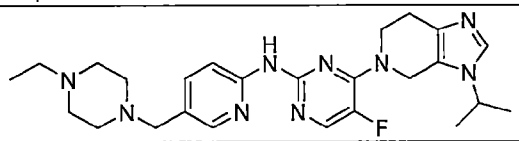
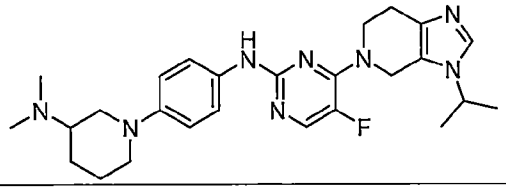
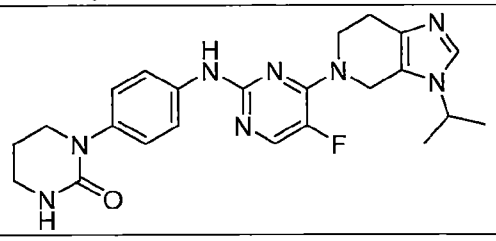
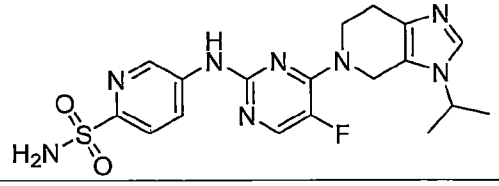
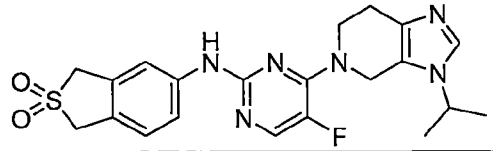
【0365】 合成實施例 57

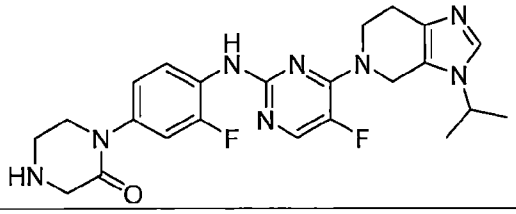
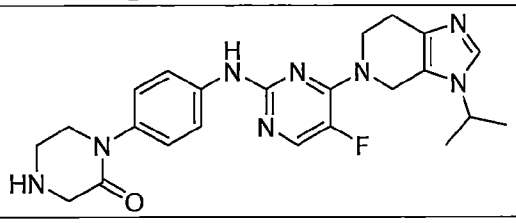


【0366】 於 110℃，將 5-(2-氯嘧啶-4-基)-3-異丙基-6,7-二氫-4H-咪唑并[4,5-c]吡啶(66.0 mg, 237 μmol)、4-(6-胺基-3-吡啶基)四氫吡喃-3-酮(54.8 mg, 285 μmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (21.7 mg, 23.7 μmol)、二環己基-[2-(2,6-二異丙氧基苯基)苯基]膦(22.1 mg, 47.5 μmol)及碳酸銫(232 mg, 712 μmol)於二噁烷(6.5 mL)中之混合物於 N_2 氣氛下攪拌 6 小時。反應混合物係用水(50 mL)淬滅，隨後用 EtOAc (2×100 mL)萃取。合併之有機相係以無水 Na_2SO_4 乾燥，隨後過濾。濃縮濾液。殘質係藉由製備型 HPLC 純化以給出作為白色固體的所欲之產物(9.9 mg, 19%產率)。LC-MS：(ESI) m/z 435.3 $[M+H]^+$。

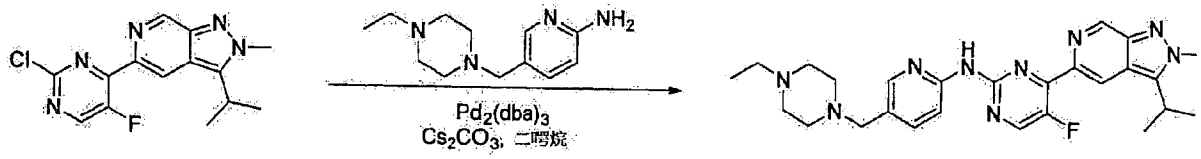
CDK4 IC_{50}：A；CDK6 IC_{50}：C；CDK2 IC_{50}：B。

合成實施例	結構	LC-MS:m/z [M+H]+	CDK4 IC50	CDK6 IC50	CDK2 IC50
238		452.5	A		B
239		453.4	A		B
240		512.2	B		B
241		462.3	B		C
242		433.5	A	B	C
243		506.3	B		B
244		462.3	A	C	B
245		476.3	A	C	B

246		447.3	A		C
247		465.2	A		B
248		479.3	A		B
249		493.3	A		B
250		480.3	A		C
251		480.3	B		D
252		479.3	A		A
253		451.2	A		B
254		433.1	B		A
255		443.1	A		A

256		469.2	A		A
257		451.2	A		A

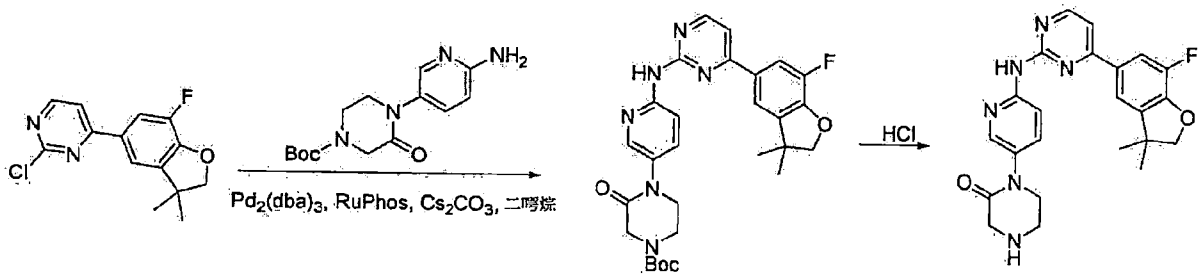
【0367】合成實施例 58



【0368】將 5-(6-氯-3-氟-2-吡啶基)-3-異丙基-2-甲基-吡唑并[3,4-c]吡啶(30.0 mg, 98.4 μmol)、5-[(4-乙基哌啉-1-基)甲基]吡啶-2-胺(26.0 mg, 118 μmol)、$Pd_2(dba)_3$ (4.5 mg, 4.9 μmol)、RuPhos (4.5 mg, 9.8 μmol)及 Cs_2CO_3 (64.1 mg, 196 μmol)於二噁烷(4 mL)中之混合物於 N_2 氣氛下於 100℃攪拌 1 小時。反應混合物係用水(50 mL)淬滅，並且用 EA (2×100 mL)萃取。合併之有機相係以無水 Na_2SO_4 乾燥，隨後過濾。濾液係於減壓下濃縮。殘質係藉由製備型 HPLC 純化以給出作為黃色固體的所欲之產物(3.0 mg, 6%產率)。LC-MS：(ESI) m/z 490.1 $[M+H]^+$。

CDK4 IC_{50}：C；CDK6 IC_{50}：D。

【0369】合成實施例 59



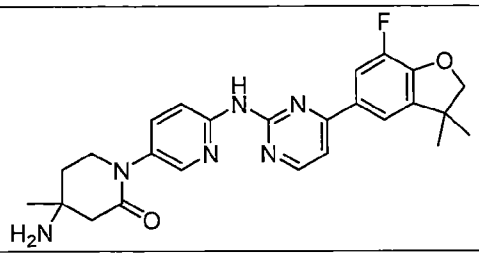
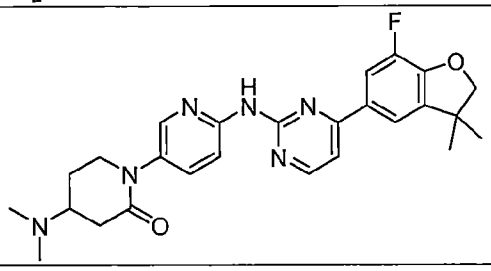
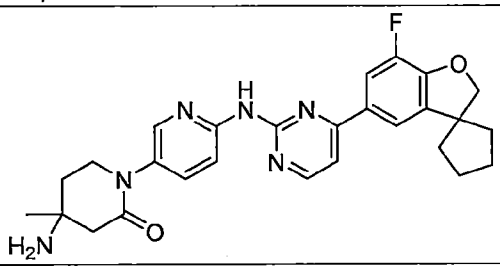
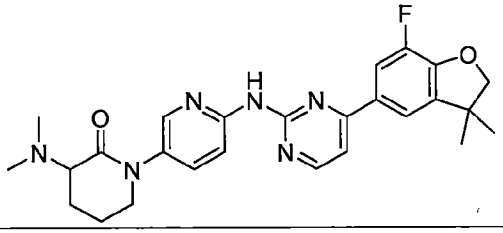
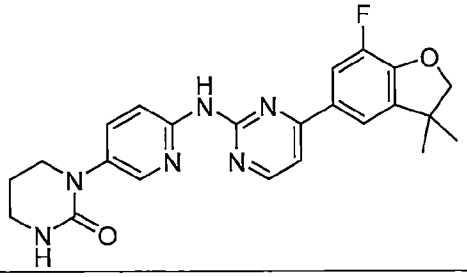
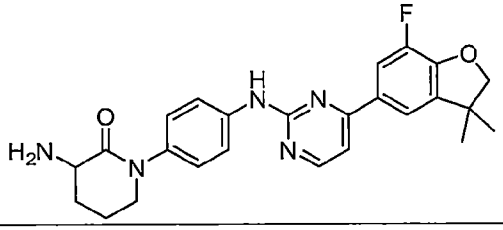
【0370】步驟 1

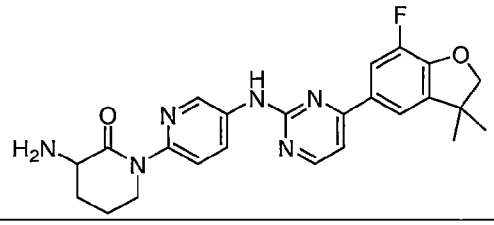
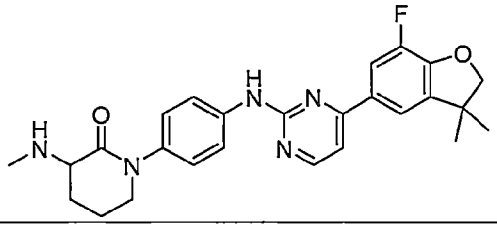
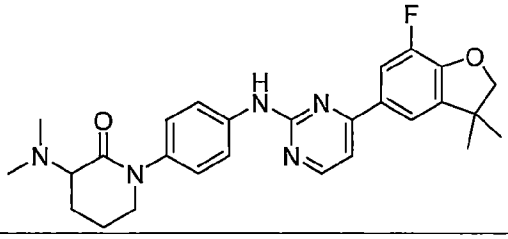
將 2-氯-4-(7-氟-3,3-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)嘧啶(50.0 mg, 180 μmol)、4-(6-胺基吡啶-3-基)-3-側氧基哌啡-1-甲酸第三丁酯(26.0 mg, 216 μmol)、$Pd_2(dba)_3$ (10.0 mg, 10.0 μmol)、RuPhos (10.0 mg, 19.0 μmol)及 Cs_2CO_3 (130 mg, 400 μmol)於二噁烷(8 mL)中之混合物於 N_2 氣氛下於 100℃攪拌 1 小時。反應混合物係用水(50 mL)淬滅，並且用 EA (2×100 mL)萃取。合併之有機相係以無水 Na_2SO_4 乾燥，隨後過濾。濾液係於減壓下濃縮。殘質係藉由製備型 HPLC 純化以給出所欲之產物(60 mg, 50%)。LC-MS：(ESI) m/z 535.2 $[M+H]^+$。

【0371】步驟 2

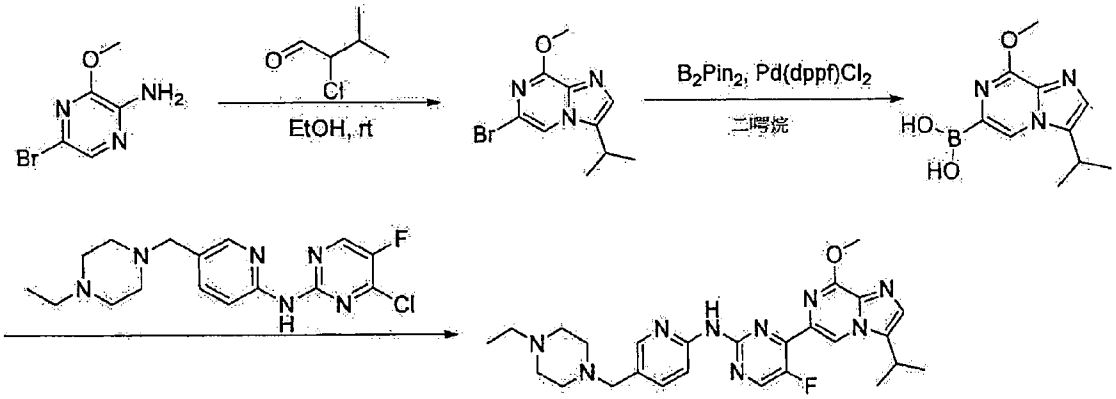
將 4-(6-((4-(7-氟-3,3-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)嘧啶-2-基)胺基)吡啶-3-基)-3-側氧基哌啡-1-甲酸第三丁酯(60.0 mg, 112 μmol)於 HCl / 1,4-二噁烷(1 N, 10 mL)中之溶液於 25℃攪拌 2 h。混合物係於減壓下濃縮，並且殘質係藉由快速管柱層析(20 g 矽膠管柱，MeOH 於 DCM 中，0 至 10%)純化以給出作為黃色固體的所欲之產物(38.0 mg, 78%產率)。LC-MS：m/z 435.2 $[M+H]^+$。

CDK4 IC_{50}：A；CDK6 IC_{50}：B；CDK2 IC_{50}：B。

合成實施例	結構	LC-MS:m/z [M+H]+	CDK4 IC50	CDK6 IC50	CDK2 IC50
258		463.2	A	B	B
259		477.2	A	B	B
260		489.2	A		B
261		477.2	A	B	D
262		435.1	A		C
263		448.5	A		B

264		449.2	A		B
265		462.2	A		B
266		476.2	A		C

【0372】 合成實施例 60



【0373】 步驟 1

於 25℃，向 5-溴-3-甲氧基吡啡-2-胺(500 mg, 2.5 mmol)於 EtOH (10 mL)中之溶液中逐滴加入 2-氯-3-甲基丁醛(443 mg, 3.68 mmol)。混合物係於 80℃攪拌 2 h。混合物係經濃縮以獲得殘質。殘質係藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc=10:1-5:1)純化以獲得作為黃色固體的所欲之產物(25.0 mg, 4%產率)。LC-MS：(ESI) m/z 270.0 $[M+H]^+$。

【0374】 步驟 2

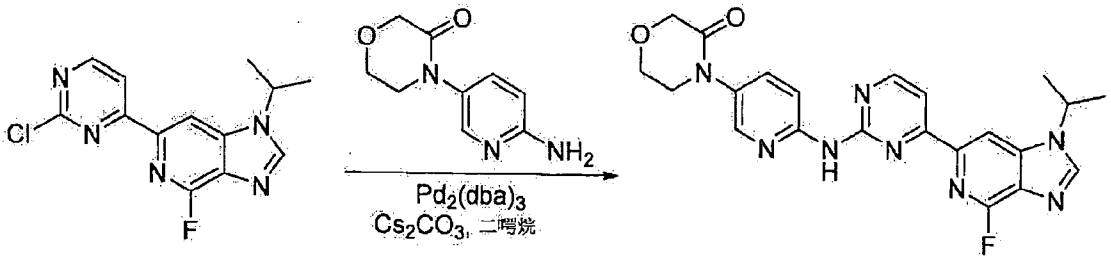
於 25℃，於 N_2 氣氛下向 6-溴-3-異丙基-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啡(25.0 mg, 0.09 mmol)於二噁烷(5 mL)中之溶液中加入 B_2Pin_2(150 mg, 0.6 mmol)、KOAc (27.0 mg, 0.3 mmol)及 $Pd(dppf)Cl_2$(15.0 mg, 0.02 mmol)。混合物係於 110℃攪拌 3 h。混合物係使用矽藻土過濾，濃縮以獲得作為黃色固體的所欲之產物(30 mg)，其係不經純化而用於下一步中。LC-MS：(ESI) m/z 236.1 $[M+H]^+$。

【0375】 步驟 3

於 25℃，於 N_2 氣氛下向(3-異丙基-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啡-6-基)硼酸(25.0 mg, 0.1 mmol)及 4-氯-N-(5-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺(37.0 mg, 0.2 mmol)於二噁烷(4 mL)及水(1 mL)中之溶液中加入 K_2CO_3 (30.0 mg, 0.2 mmol)及 $Pd(dppf)Cl_2$ (15.0 mg, 0.02 mmol)。混合物係於 100℃攪拌 3 h。混合物係透過矽藻土過濾並濃縮。殘質係藉由製備型 HPLC 純化以給出作為黃色固體的所欲之產物(5.1 mg, 9%產率)。LC-MS：(ESI) m/z 506.3 $[M+H]^+$。

CDK4 IC_{50}：B；CDK6 IC_{50}：C。

【0376】 合成實施例 61

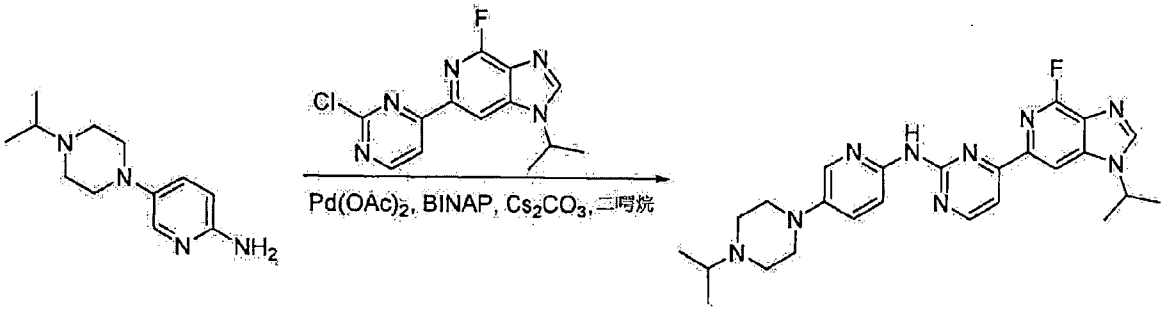


【0377】 向 6-(2-氯嘧啶-4-基)-4-氟-1-異丙基-咪唑并[4,5-c]吡啶(22.0 mg, 75.4 μmol)於 1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液中加入 4-(6-胺基-3-吡啶基)嗎啉-3-酮(16.0 mg, 82.8 μmol)、二環己基-[2-(2,6-二異丙氧基苯基)苯基]膦(12.0 mg, 25.7 μmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(11.0 mg, 12.0 μmol)及碳酸銫(80.0 mg, 245 μmol)，

混合物係藉由 N_2 脫氣。所得混合物係於 100℃攪拌 12 小時。混合物係經濃縮並藉由管柱(DCM/MeOH=20/1-8/1)純化以給出所欲之產物(1 mg, 3%產率)。LC-MS：m/z 449.1 $[M+H]^+$。

CDK4 IC_{50}：A；CDK6 IC_{50}：B；CDK2 IC_{50}：B。

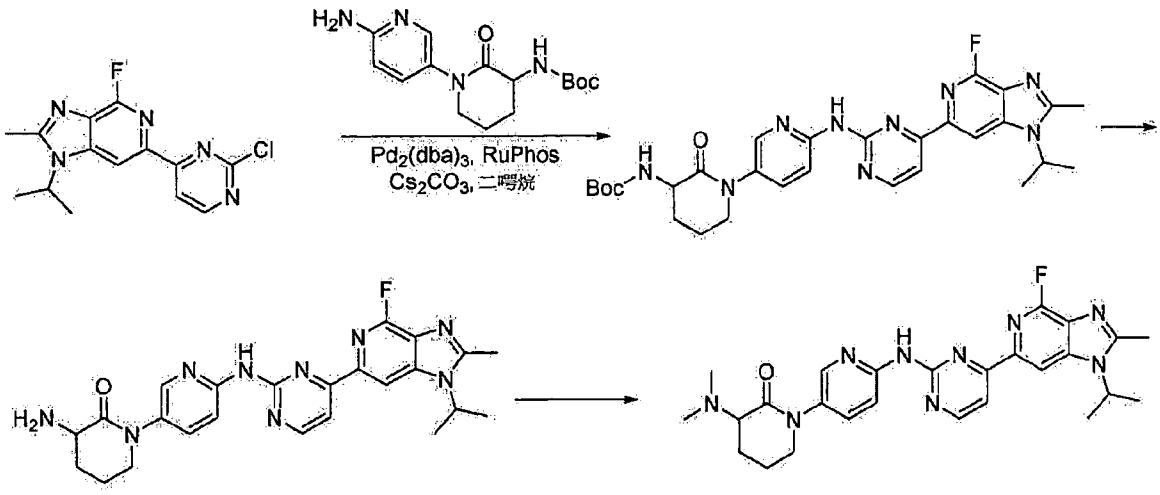
【0378】 合成實施例 287



【0379】 向 5-(4-異丙基哌啡-1-基)吡啶-2-胺(124.6 mg, 565 μmol)及 6-(2-氯嘧啶-4-基)-4-氟-1-異丙基-咪唑并[4,5-c]吡啶(150 mg, 514 μmol)於二噁烷(15 mL)中之溶液中加入 $Pd_2(dba)_3$ (47.1 mg, 51 μmol)、RuPhos (47.9 mg, 102 μmol)及 Cs_2CO_3(502.6 mg, 1.5 mmol)。混合物係於 110℃於 N_2 下攪拌 3 小時。反應混合物係於減壓下濃縮。殘質係藉由矽膠層析(使用 MeOH 於 DCM 中從 0 到 10%之洗脫液洗脫)純化以給出作為黃色固體的所欲之產物(107.2 mg, 43%產率)。LC-MS：m/z 476.2 $[M+H]^+$。

CDK4 IC_{50}：A；CDK6 IC_{50}：B；CDK2 IC_{50}：C。

【0380】 合成實施例 301



【0381】 步驟 1

向 6-(2-氯嘧啶-4-基)-4-氟-1-異丙基-2-甲基-咪唑并[4,5-c]吡啶(150 mg, 490.6 μmol)及 N-[1-(6-胺基-3-吡啶基)-2-側氧基-3-哌啶基]胺基甲酸第三丁酯(150.3 mg, 490.6 μmol)於二噁烷(5 mL)中之溶液中加入碳酸銫(479.5 mg, 1.4 mmol)、RuPhos (45.7 mg, 98.1 umol)及參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (44.9 mg, 49.0 μmol)。反應係於 110℃攪拌 8 小時。反應係藉由管柱層析(使用 MeOH 於 DCM 中之洗脫液洗脫，15 分鐘內從 0 到 4%)純化以給出作為黃色固體的所欲之產物(170 mg, 60%產率)。

【0382】 步驟 2

向 N-[1-[6-[[4-(4-氟-1-異丙基-2-甲基-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)嘧啶-2-基]胺基]-3-吡啶基]-2-側氧基-3-哌啶基]胺基甲酸第三丁酯(170 mg, 295.3 μmol)於 DCM (5 mL)中之溶液中加入 HCl (2 M, 738 μL)。反應係於 25℃攪拌 3 小時。反應係於減壓下濃縮以給出作為黃色固體的所欲之產物(140 mg, 99%產率)。

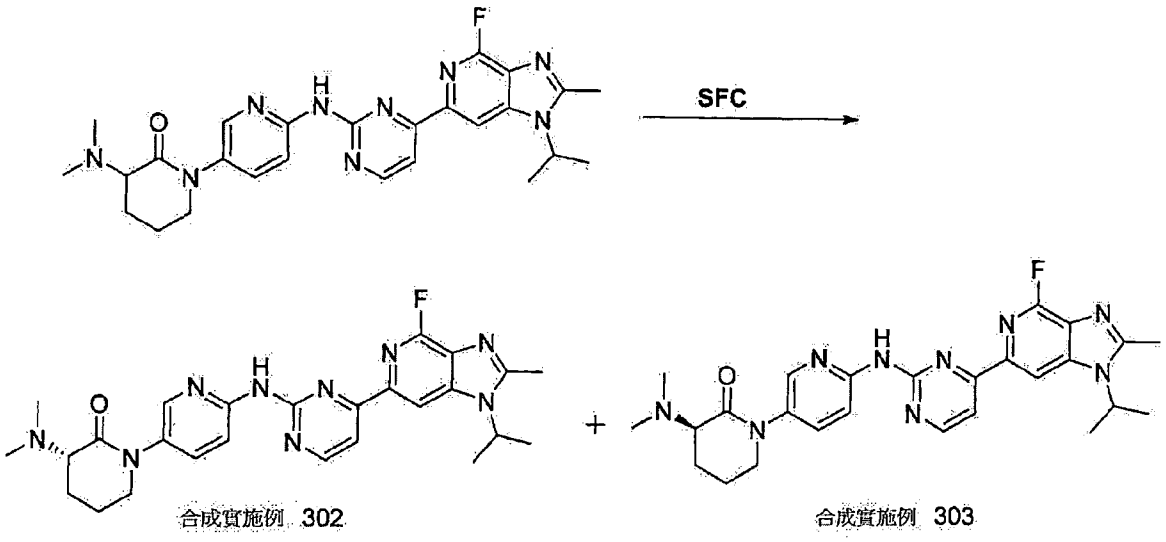
【0383】 步驟 3

向 3-胺基-1-[6-[[4-(4-氟-1-異丙基-2-甲基-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)嘧啶-2-基]

胺基]-3-吡啶基]哌啶-2-酮(80 mg, 168.2 μmol)於 THF (5 mL)中之溶液中加入甲醛(50.5 mg, 1.6 mmol)。於 1 小時後，將氰基硼烷化鈉(31.7 mg, 504.7 μmol)加至上述溶液中。反應係於 25℃攪拌 2 小時。反應係於減壓下濃縮。殘質係藉由製備型 HPLC 純化以得到作為黃色固體的所欲之產物(5.7 mg, 6%產率)。LC-MS：m/z 504.3 $[M+H]^+$。

CDK4 IC_{50}：A；CDK6 IC_{50}：A；CDK2 IC_{50}：D。

【0384】 合成實施例 302 及 303

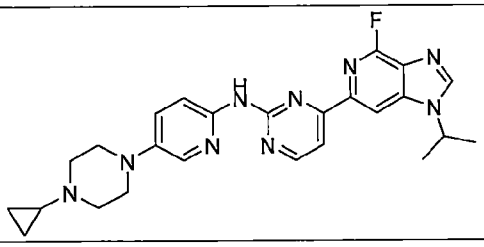
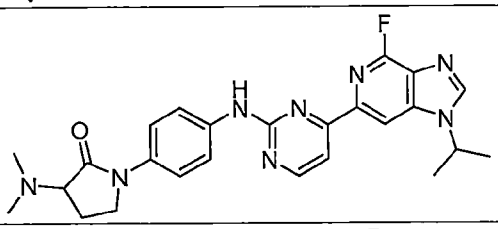
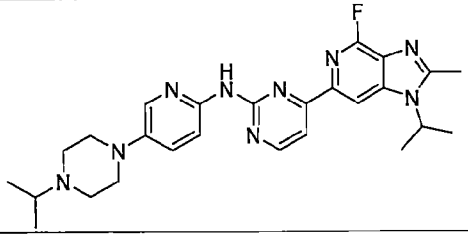
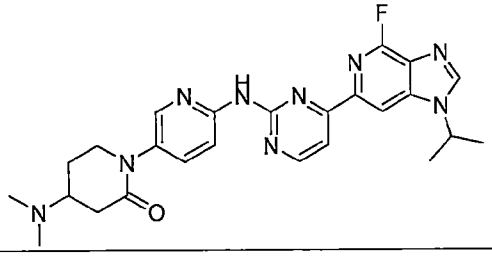
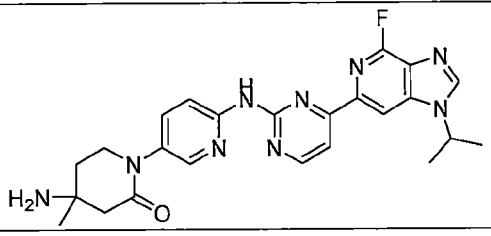
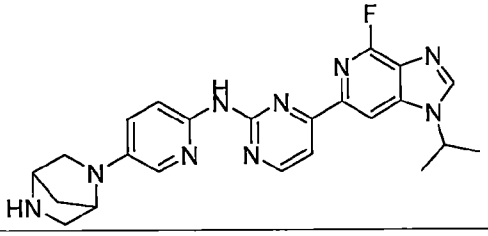
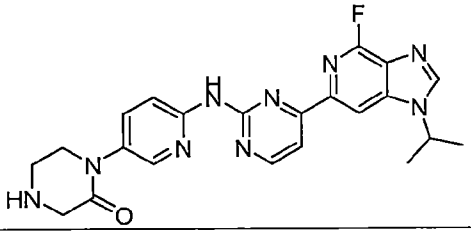


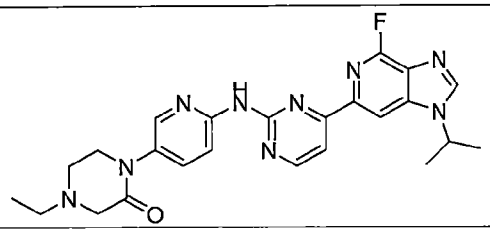
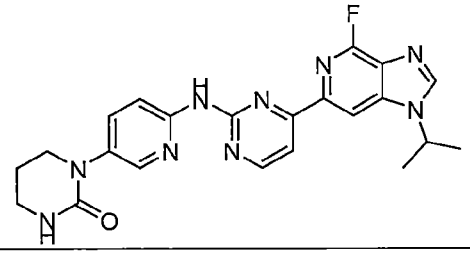
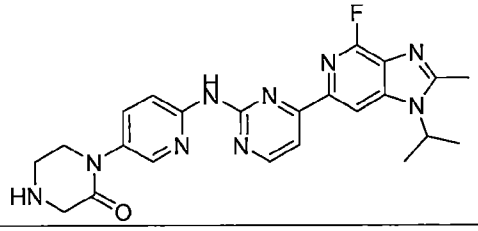
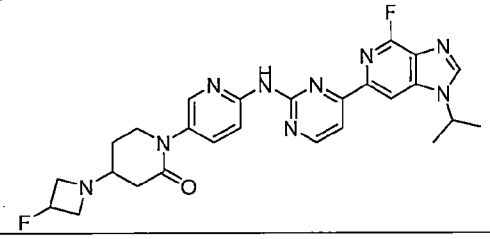
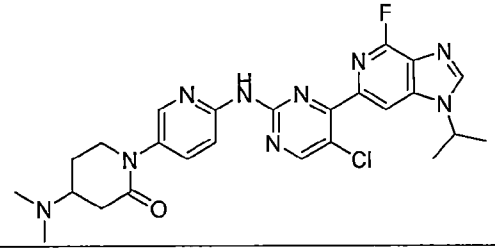
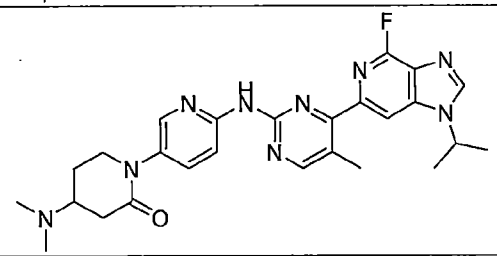
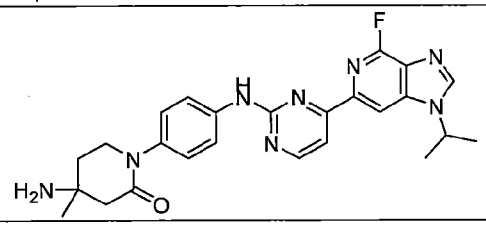
合成實施例 302　　合成實施例 303

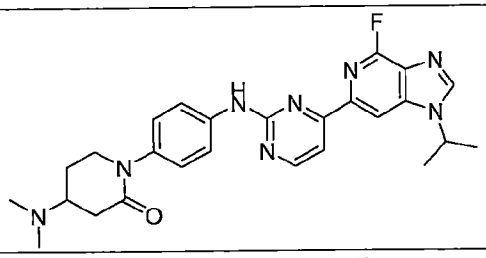
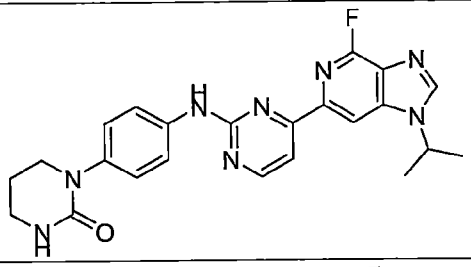
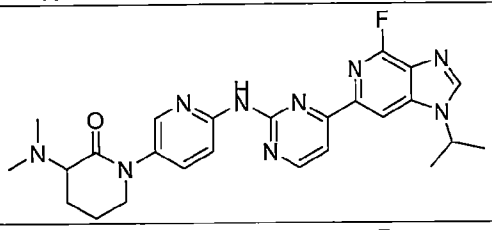
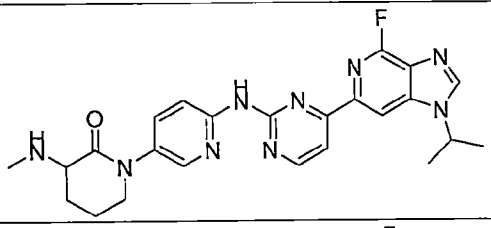
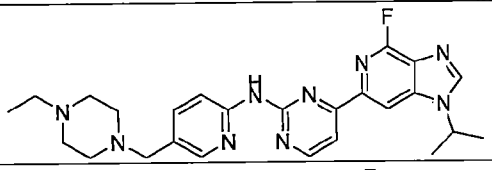
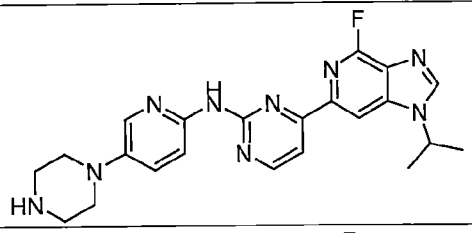
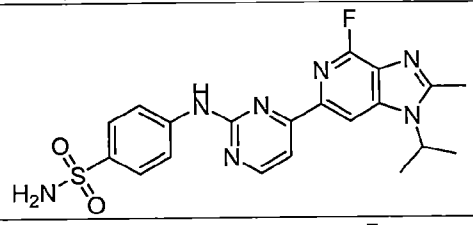
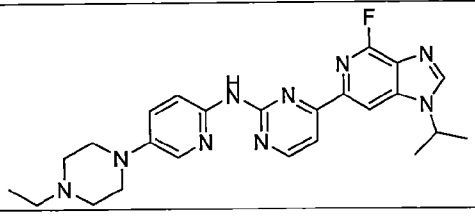
【0385】 藉由 SFC (管柱：Daicel CHIRALPAK OD_3, 3×150 mm, 3 μm；流動相：A/B：CO_2/MeOH (0.1% DEA)=70/30；流速：2.0 mL/min)分離 3-(二甲基胺基)-1-[6-[[4-(4-氟-1-異丙基-2-甲基-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)嘧啶-2-基]胺基]-3-吡啶基]哌啶-2-酮(170 mg, 337.6 μmol)以給出合成實施例 302(50 mg, 29%產率) (LC-MS：m/z 504.3 $[M+H]^+$。ee 值：94%)及作為白色固體的合成實施例 303 (50 mg, 29%產率) (LC-MS：m/z 504.3 $[M+H]^+$。ee 值：94%)。

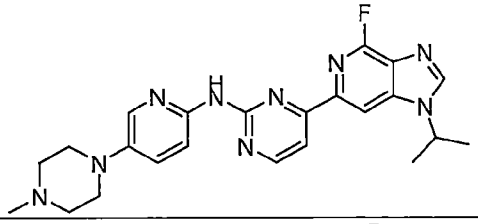
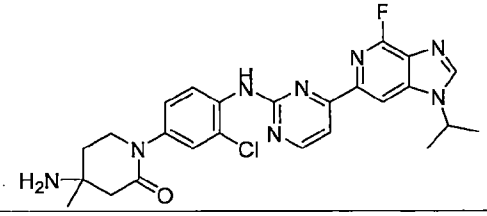
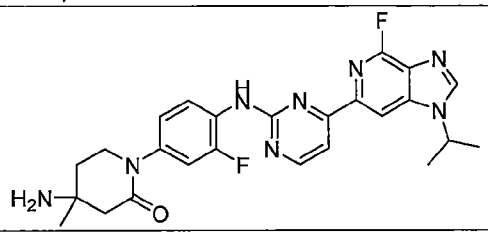
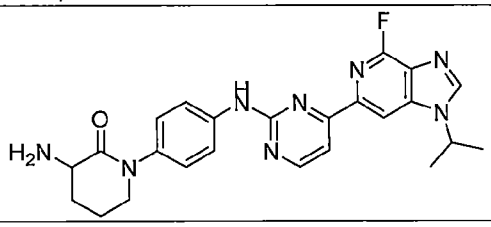
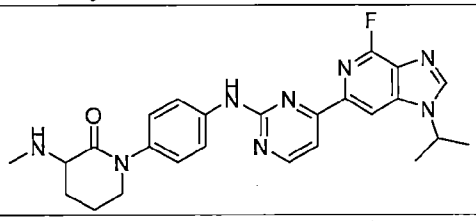
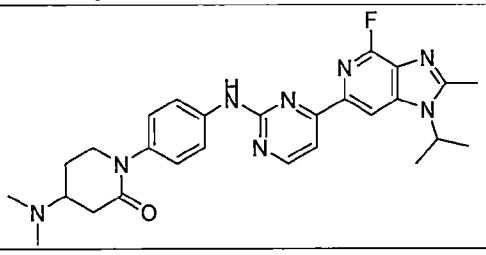
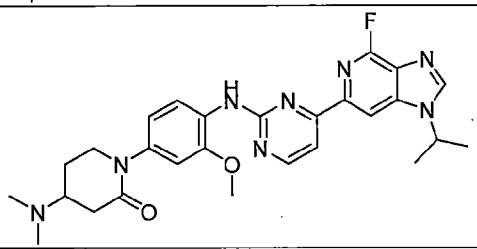
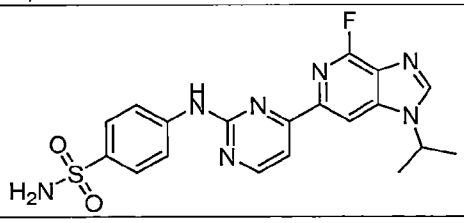
合成實施例 302，CDK4 IC_{50}：A；CDK2 IC_{50}：D。

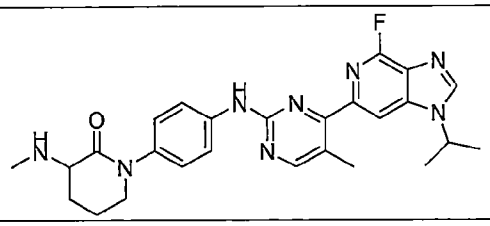
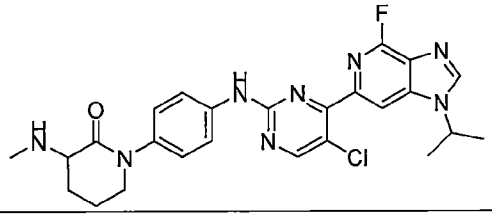
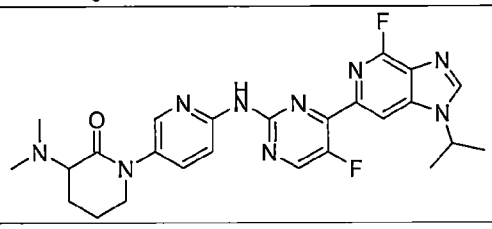
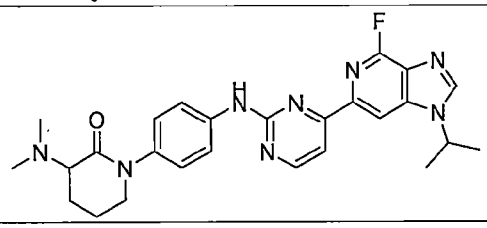
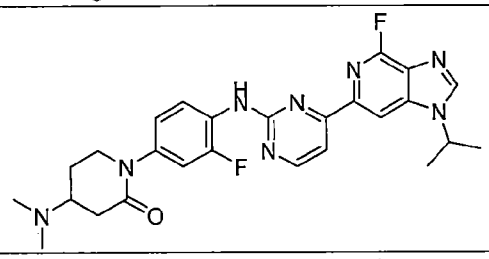
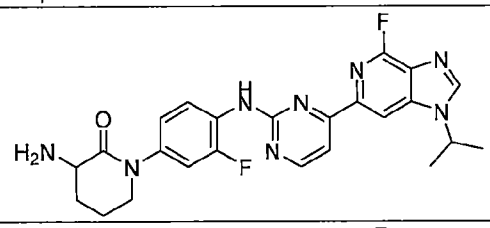
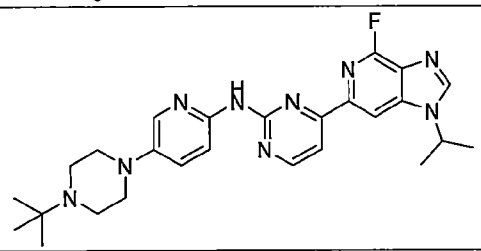
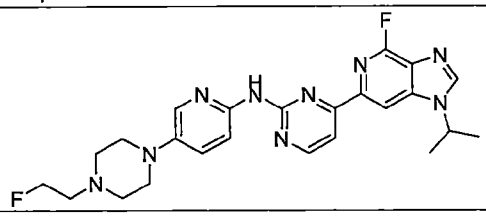
合成實施例 303，CDK4 IC_{50}：A；CDK2 IC_{50}：D。

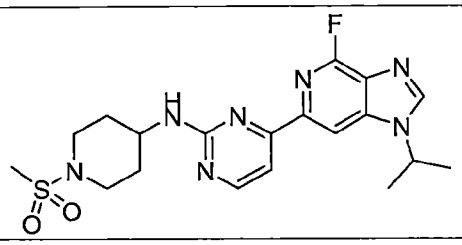
合成實施例	結構	LC-MS:m/z [M+H]+	CDK4 IC50	CDK6 IC50	CDK2 IC50
267		474.2	A		C
268		475.5	A		B
269		490.3	A		D
270		490.2	A	A	B
271		476.2	A	A	B
272		446.5	A	B	C
273		448.1	A	B	B

274		476.2	A		C
275		448.1	A	A	C
276		462.2	A	A	B
277		520.1	A	B	B
278		524.2	A	B	C
279		504.3	A	B	C
280		475.2	A	A	A

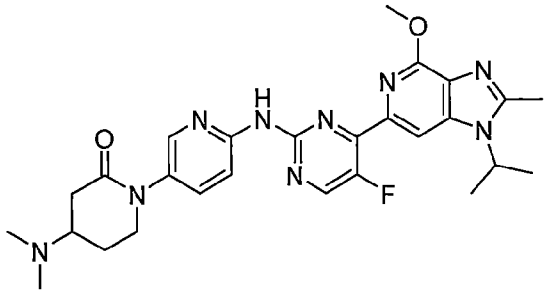
281		489.2	A	A	A
282		447.2	A	A	A
283		490.5	A	A	D
284		476.2	A		D
285		476.2	A	B	D
286		434.5	A	B	C
288		442.1	B	B	A
289		462.3	A	A	C

290		448.2	A		C
291		509.1	A		A
292		493.2	A	A	A
293		461.2	A	A	B
294		475.2	A		B
295		503.3	A		A
296		519.3	A		A
297		428.1	A	B	A

298		489.2	A		C
299		509.1	A		C
300		508.5	A		D
304		489.2	A		B
305		507.2	A		A
306		479.2	A		B
308		490.3	A		C
309		480.2	A		C

310		434.1	B		B

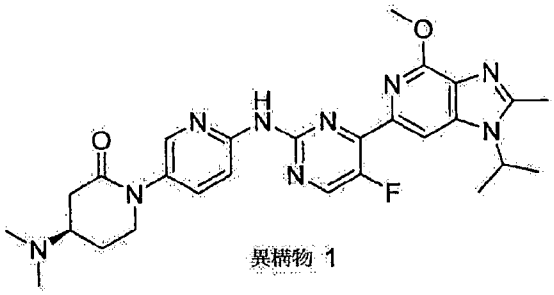
【0386】 合成實施例 62



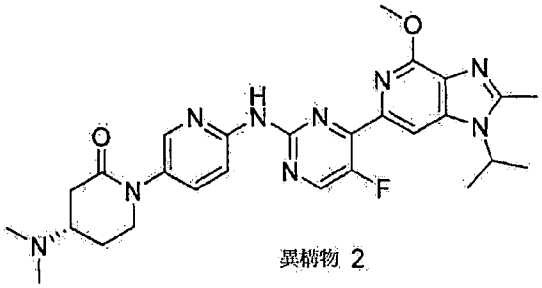
【0387】 向 1-(6-胺基-3-吡啶基)-4-(二甲基胺基)哌啶-2-酮(85.0 mg, 363 μmol), 6-(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基)-1-異丙基-4-甲氧基-2-甲基-咪唑并[4,5-c]吡啶(122 mg, 363 μmol)及 2-二環己基膦-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯(33.0 mg, 72.6 μmol)於二噁烷(10 mL)中之混合物中加入 Cs_2CO_3 (355 mg, 1.1 mmol)及參(二亞苄基丙酮)二鈀 (33.0 mg, 36.3 μmol)，所得混合物係於氮氣氛下於 110 °C 攪拌 4 h。反應係經過濾。濾液係經真空濃縮以給出殘質。殘質係藉由使用(ACN:水(0.1%甲酸)=1:10)洗脫之反向管柱(C18, 20 g)純化以給出作為白色固體的所欲之產物(9.8 mg, 5%產率)。LC-MS：m/z 534.3 $[M+H]^+$。

CDK4 IC_{50}：A；CDK6 IC_{50}：B；CDK2 IC_{50}：D。

【0388】 合成實施例 62-1 及 62-2



異構物 1

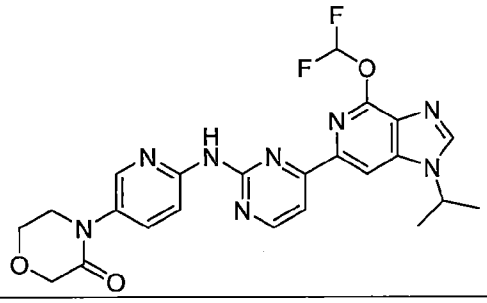
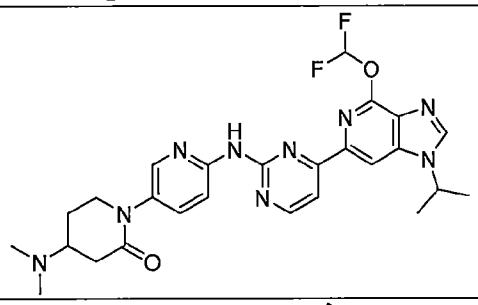
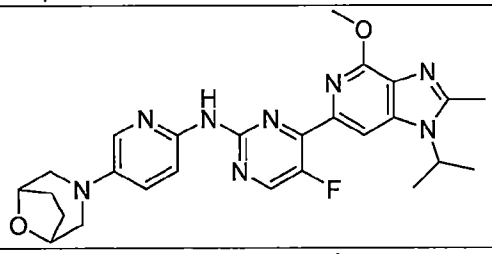
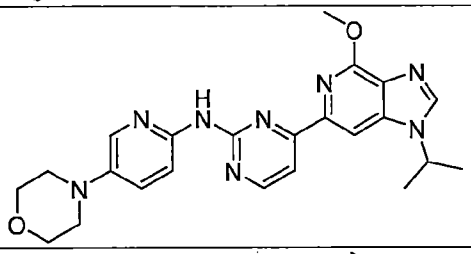
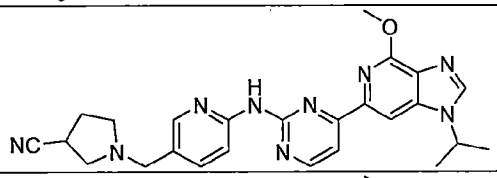
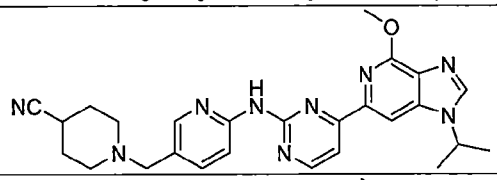
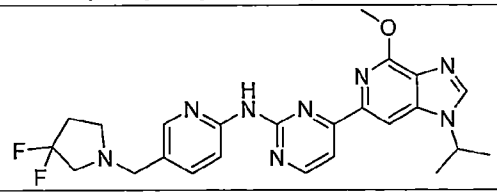


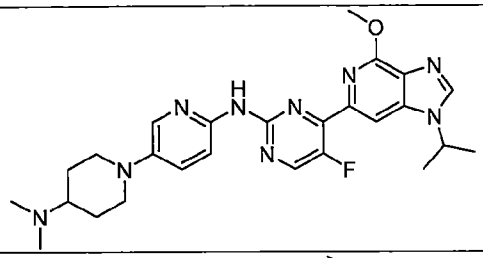
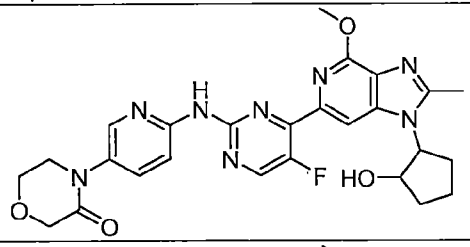
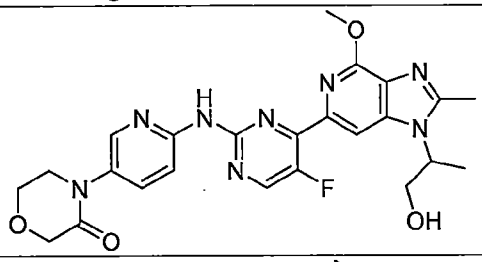
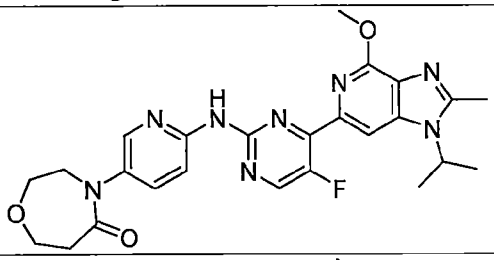
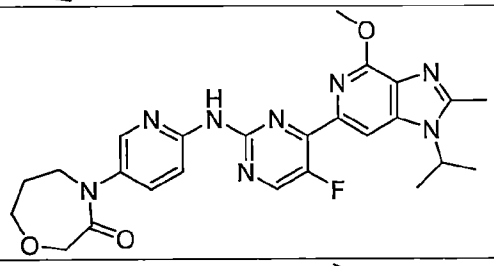
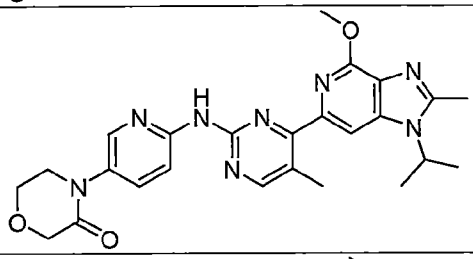
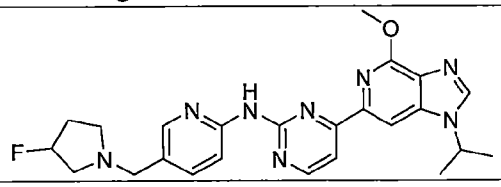
異構物 2

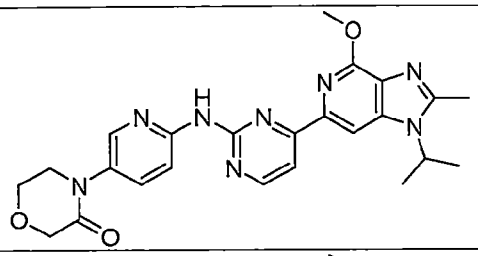
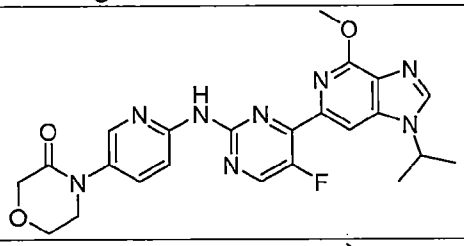
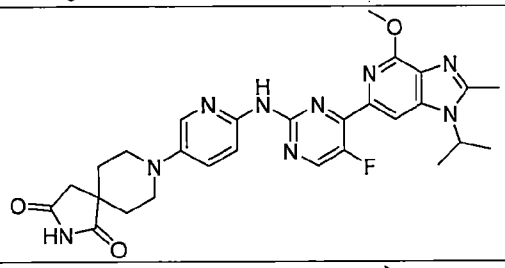
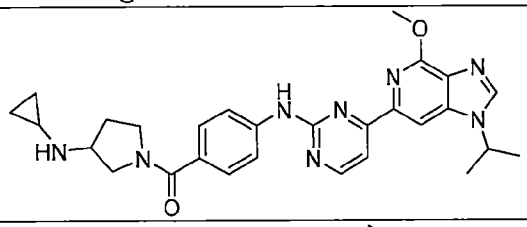
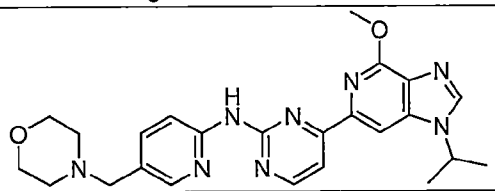
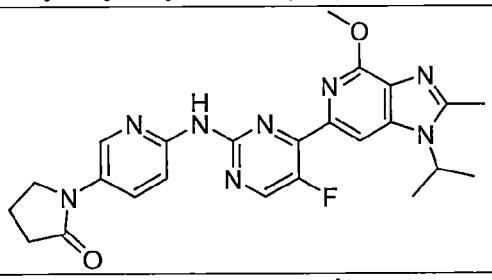
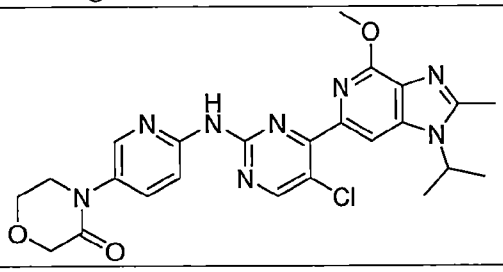
【0389】藉由手性 HPLC (儀器：SFC 80；管柱：Daicel CHIRALPAK OJ-H250mm 20 mm I.D.，5μm；流動相：CO_2/MeOH(0.2%NH_4OH) = 50/50；流速：45 g/min；波長：UV214 nm；溫度：35℃)純化 4-(二甲基胺基)-1-[6-[[5-氟-4-(1-異丙基-4-甲氧基-2-甲基-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)嘧啶-2-基]胺基]-3-吡啶基]哌啶-2-酮(7.9 mg, 14.8 μmol)以給出異構物 2： (2.3 mg, 29%產率)，LC-MS：m/z 534.3 $[M+H]^+$，RT = 12.72 min，ee 值>99%；異構物 1：(1.6 mg, 20%產率)，LC-MS：m/z 534.3 $[M+H]^+$，RT = 10.95 min，ee 值>99%。

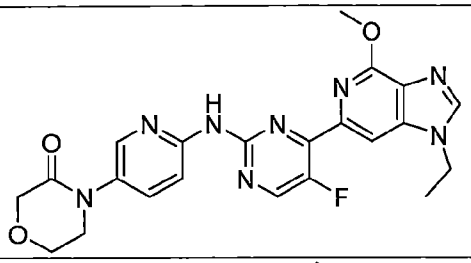
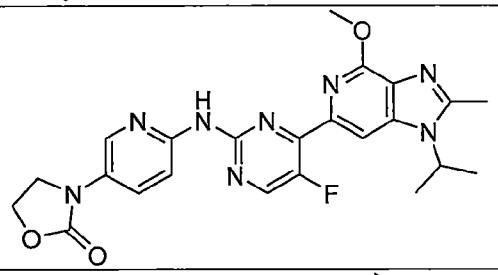
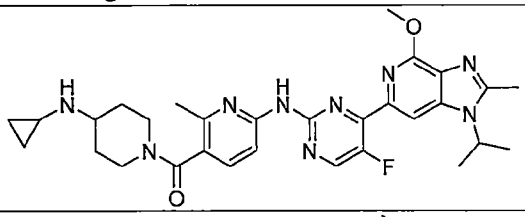
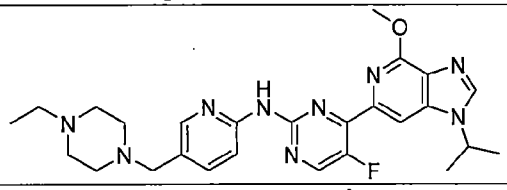
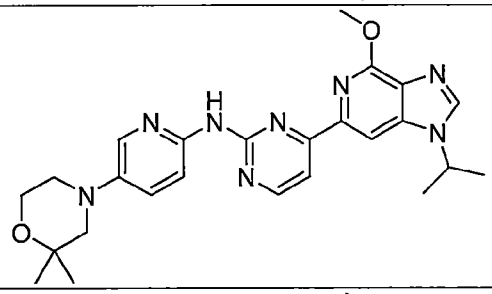
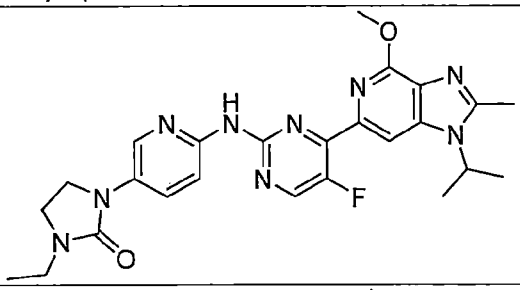
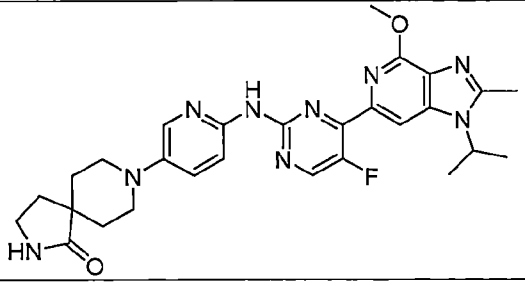
實施例 62-1，CDK4 IC_{50}：A；CDK6 IC_{50}：B；CDK2 IC_{50}：D。

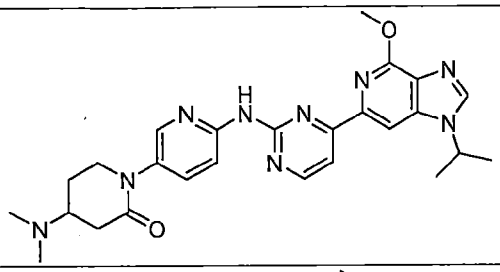
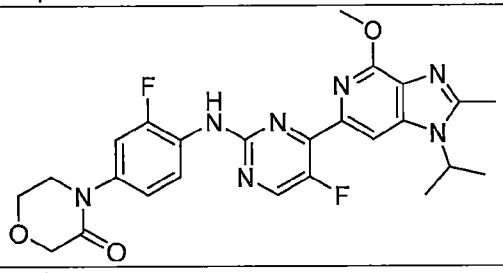
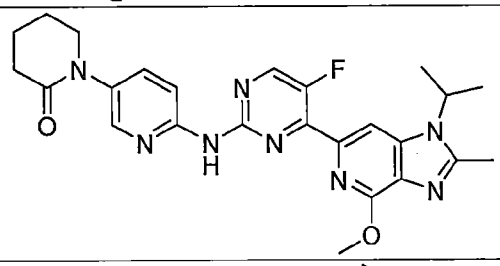
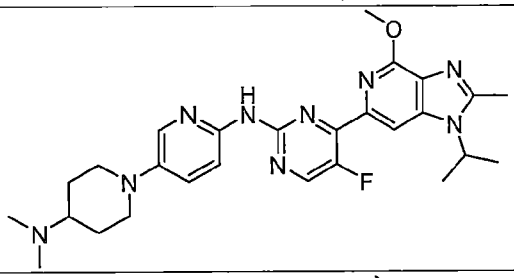
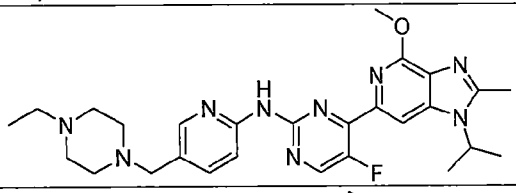
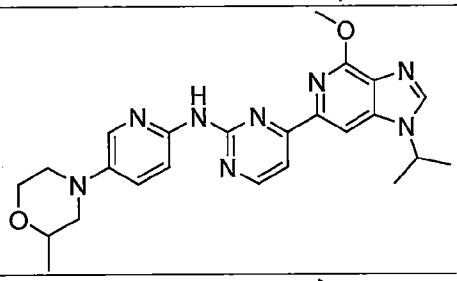
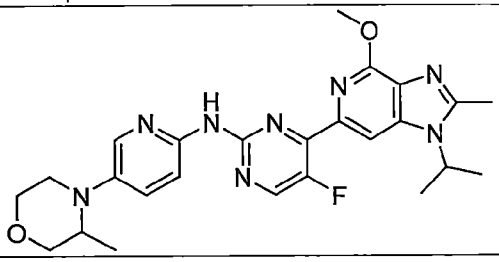
實施例 62-2，CDK4 IC_{50}：A；CDK6 IC_{50}：B；CDK2 IC_{50}：D。

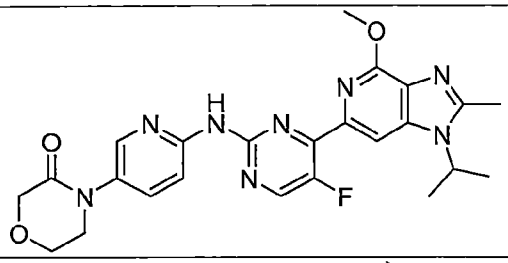
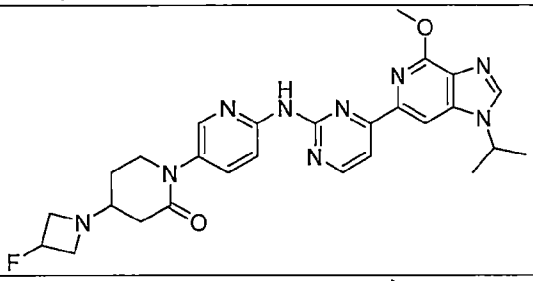
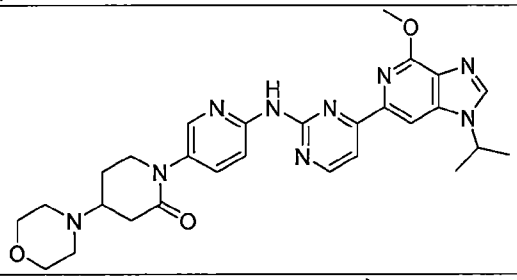
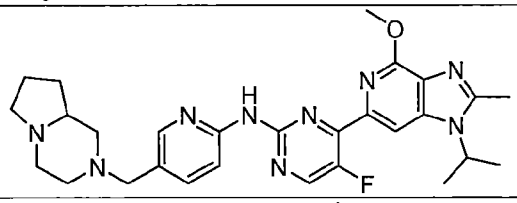
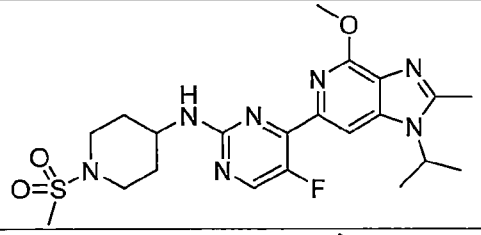
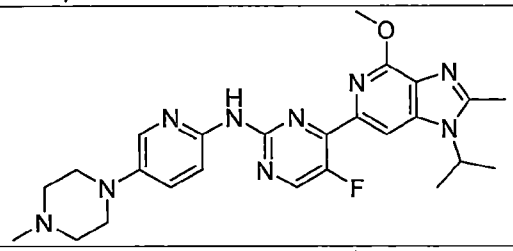
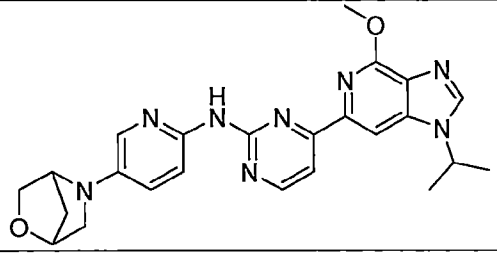
合成實施例	結構	LC-MS:m/z [M+H]+	CDK4 IC50	CDK6 IC50	CDK2 IC50
63		497.2	A	B	C
64		538.2	A		D
65		505.2	B		D
66		447.3	A		D
67		470.2	B		D
68		484.3	A	B	D
69		481.3	B		D

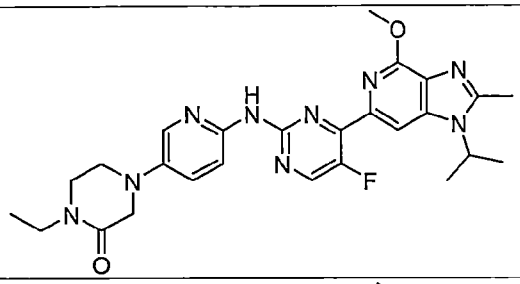
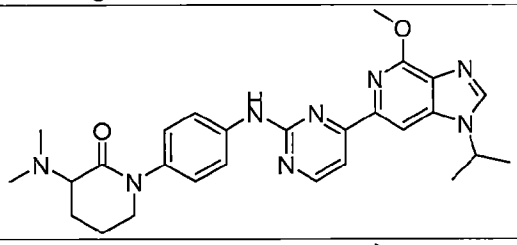
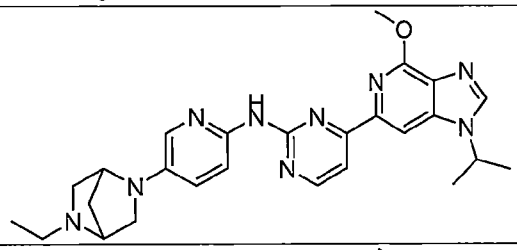
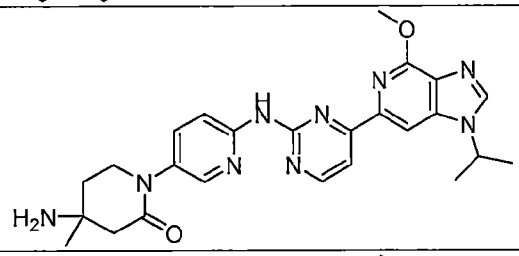
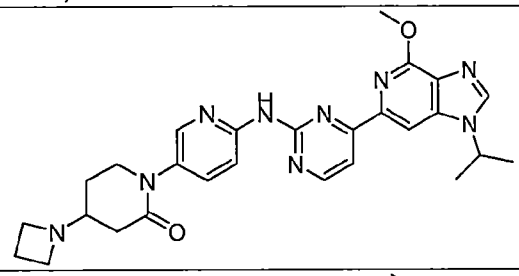
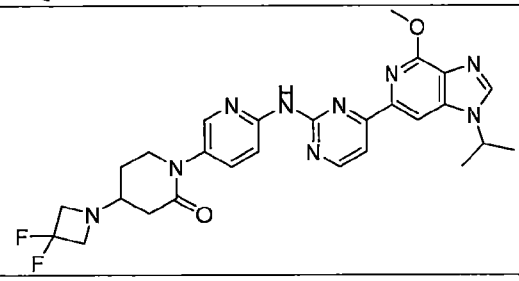
70		506.3	A	B	D
71		535.2	B		D
72		509.2	B		D
73		507.2	A	B	D
74		507.2	A	B	D
75		489.2	A	B	C
76		463.2	B		D

77		475.2	A	B	C
78		479.2	A	B	C
79		560.2	B		D
80		513.3	A	B	A
81		461.2	B		D
82		477.2	B		C
83		509.2	A	A	C

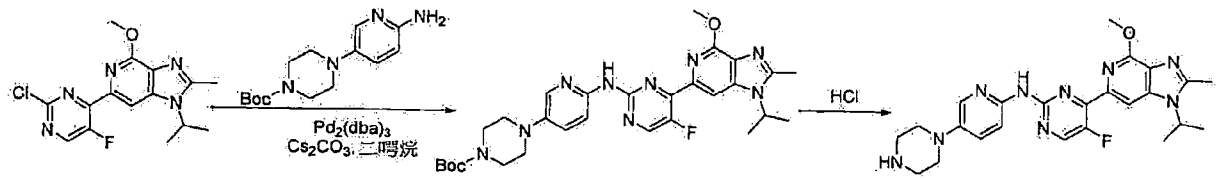
84		465.1	B	C	D
85		479.2	B		D
86		574.1	B	B	D
87		506.2	A	B	
88		475.3	B		D
89		506.2	B		D
90		546.3	B		D

91		502.3	A	A	C
92		510.2	A	B	B
93		491.2	A	B	D
94		520.1	A	B	D
95		520.3	B	B	D
96		461.2	B		D
97		493.2	B		D

98		493.3	A	B	D
99		532.2	A	B	C
100		544.3	A	B	C
101		532.3	B	B	
102		478.1	B	C	C
103		492.2	B	B	D
104		459.2	B		D

105		520.2	B		D
311		501.3	A		C
312		486.3	A	B	D
313		488.2	B	A	C
314		514.3	A	B	B
315		550.2	A	B	C

【0390】 合成實施例 106



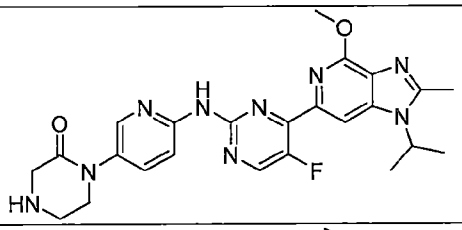
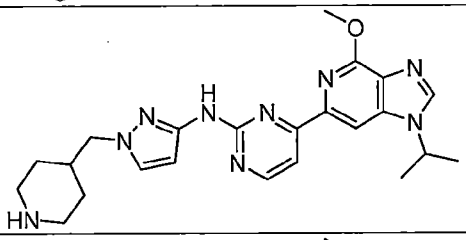
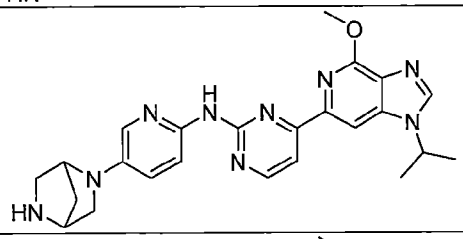
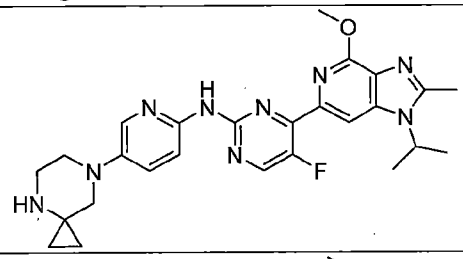
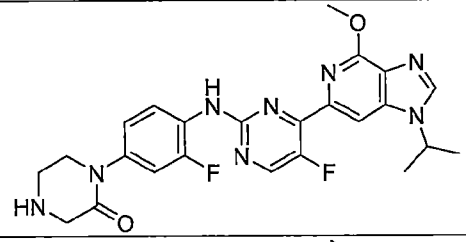
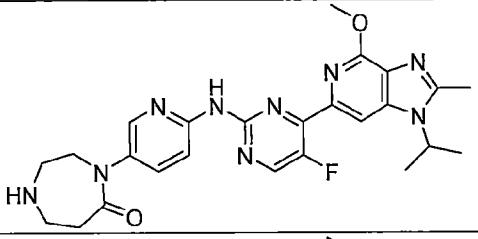
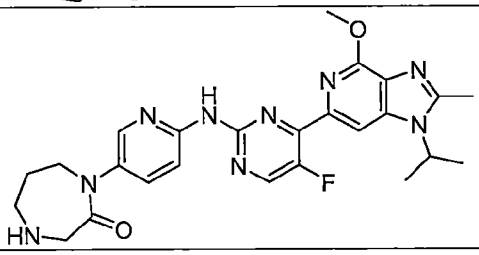
【0391】 步驟 1

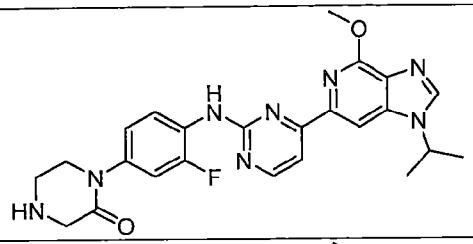
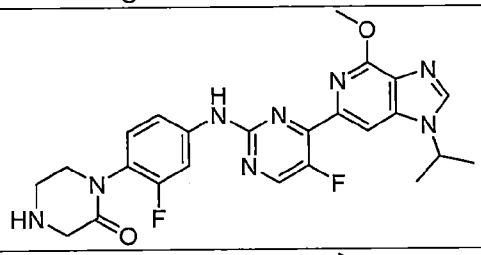
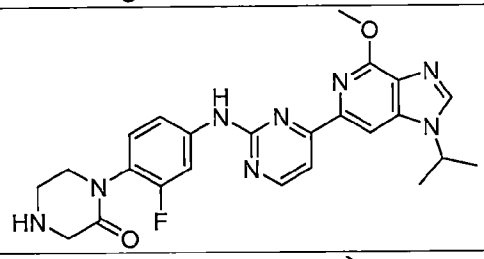
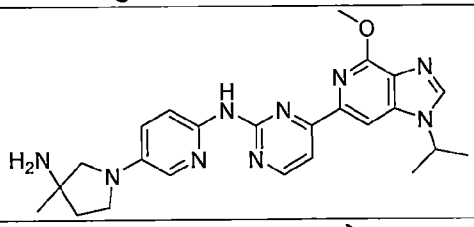
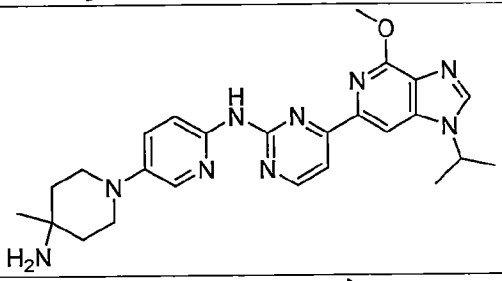
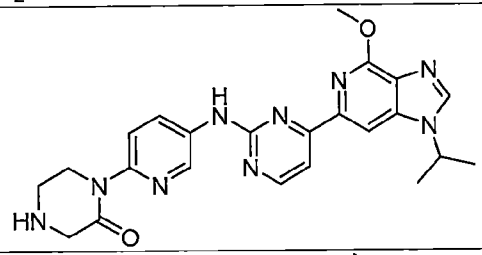
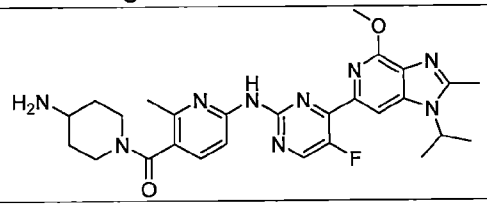
向 6-(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基)-1-異丙基-4-甲氧基-2-甲基-咪唑并[4,5-c]吡啶(70.0 mg, 208 μmol)於肝臟二噁烷(10 mL)中之溶液中加入 4-(6-胺基-3-吡啶基)哌啡-1-甲酸第三丁酯(69.6 mg, 250 μmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (19.0 mg, 20.8 μmol)、(5-二苯基膦基-9,9-二甲基-二苯并哌喃-4-基)-二苯基-膦(24.1 mg, 41.7 μmol)及碳酸銫(203 mg, 625 μmol)。混合物係於 110℃攪拌 16 小時。反應混合物係將過濾。濾液係於減壓下濃縮。殘質係藉由快速層析(4 g 矽膠，MeOH 於 DCM 中，20 分鐘內從 0 到 15%)純化以給出作為白色固體的所欲之產物(92.0 mg, 76%產率)。LC-MS：m/z 578.2 $[M+H]^+$。

【0392】 步驟 2

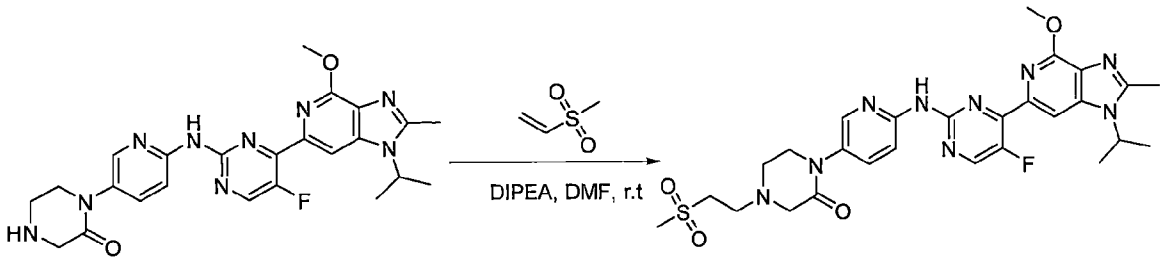
向 4-[6-[[5-氟-4-(1-異丙基-4-甲氧基-2-甲基-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)嘧啶-2-基]胺基]-3-吡啶基]哌啡-1-甲酸第三丁酯(92.0 mg, 159 μmol)於肝臟 DCM (5 mL)中之溶液中加入氯化氫(4 N，於 1,4-二噁烷中) (5 mL)。反應混合物係於 25℃攪拌 2 小時。混合物係於減壓下濃縮。殘質係藉由製備型 HPLC 純化以給出作為黃色固體的所欲之產物(10.8 mg, 14%產率)。LC-MS：m/z 478.2 $[M+H]^+$。

CDK4 IC_{50}：A；CDK6 IC_{50}：B；CDK2 IC_{50}：D。

合成實施例	結構	LC-MS:m/z [M+H]+	CDK4 IC50	CDK6 IC50	CDK2 IC50
107		492.2	A	B	D
108		448.3	B		D
109		458.2	A	B	D
110		504.3	B		D
111		495.2	A	B	B
112		506.3	A	B	D
113		506.2	A	B	C

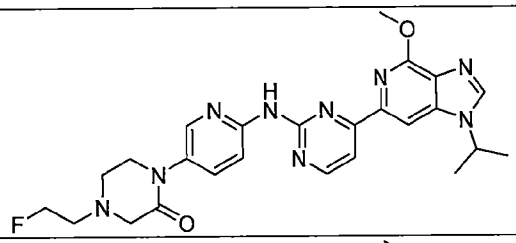
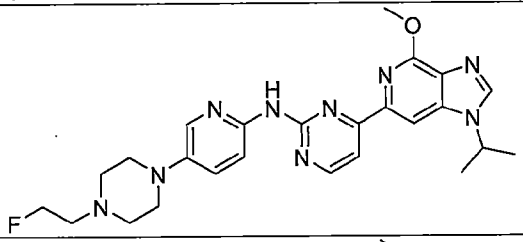
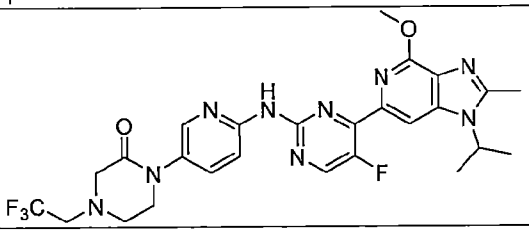
114		477.2	A	B	B
115		495.2	A	B	B
116		477.2	A	B	B
117		460.3	B	B	D
118		474.3	A	B	D
119		460.2	A	B	B
120		534.3	B		D

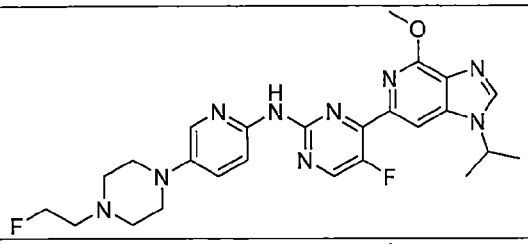
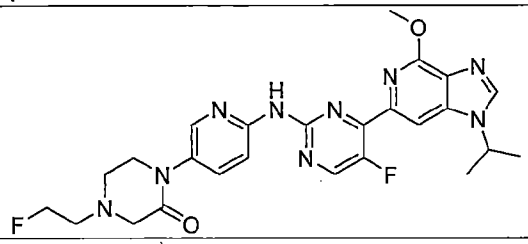
【0393】 合成實施例 121



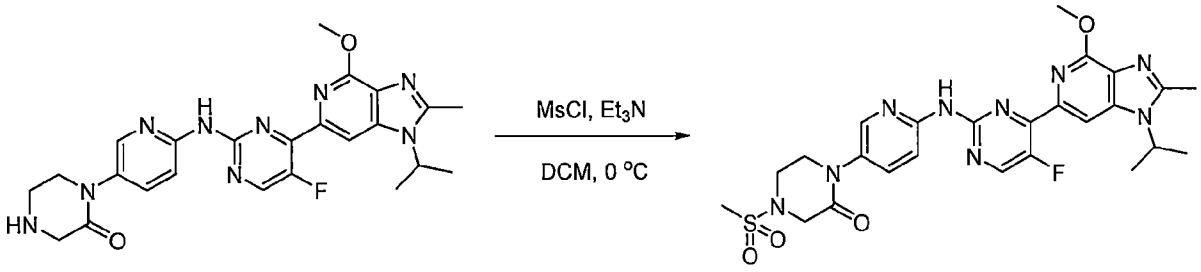
【0394】向 1-[6-[[5-氟-4-(1-異丙基-4-甲氧基-2-甲基-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)嘧啶-2-基]胺基]-3-吡啶基]哌啡-2-酮(50.0 mg, 101 μmol)及 1-甲基磺醯基乙烯(21.6 mg, 203 μmol)於 DMF (5 mL)中之溶液中加入 DIPEA (30.9 mg, 305 μmol)。反應混合物係於 25℃攪拌 48 小時。反應混合物係用 H_2O (30 mL)稀釋並用 EA (3×10 mL)萃取。有機層係於減壓下濃縮。殘質係藉由製備型 HPLC (使用乙腈於水(0.1% FA)中之洗脫液洗脫，6.0 分鐘內，從 22%到 24%)純化以給出作為黃色固體的所欲之產物(2.7 mg, 4%產率)。LC-MS：m/z 598.3 $[M+H]^+$。

CDK4 IC_{50}：A；CDK6 IC_{50}：B；CDK2 IC_{50}：D。

合成實施例	結構	LC-MS:m/z $[M+H]^+$	CDK4 IC_{50}	CDK6 IC_{50}	CDK2 IC_{50}
122		506.2	A	B	C
123		492.3	A	B	D
124		574.2	A	B	D

125		510.3	B		D
126		524.2	A	B	C

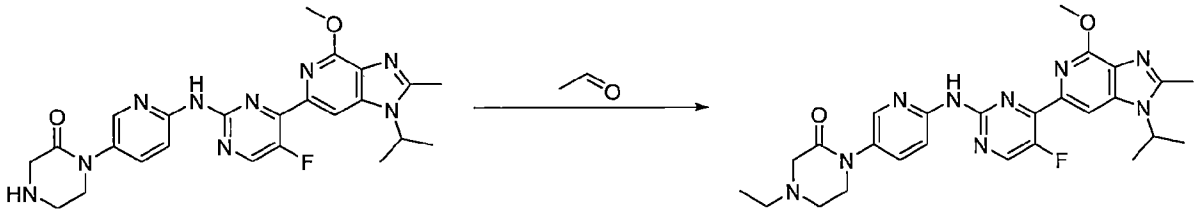
【0395】 合成實施例 127



於 0℃，向 1-[6-[[5-氟-4-(1-異丙基-4-甲氧基-2-甲基-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)嘧啶-2-基]胺基]-3-吡啶基]哌啡-2-酮(0.2 g, 305 μmol)及 TEA (92.6 mg, 915 μmol)於 DCM (5 mL)中之溶液中逐滴加入甲基磺醯氯(52.4 mg, 457 μmol)。混合物係於 0℃攪拌 0.5 h。混合物係 ing 濃縮並藉由製備型 HPLC 純化以給出作為黃色固體的所欲之產物(7.8 mg, 4%產率)。LC-MS：m/z 570.2 $[M+H]^+$。

CDK4 IC_{50}：A；CDK6 IC_{50}：B；CDK2 IC_{50}：C。

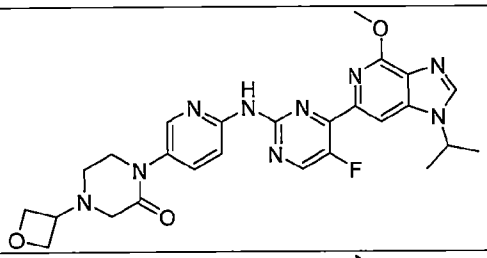
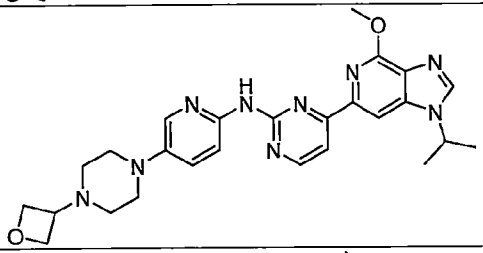
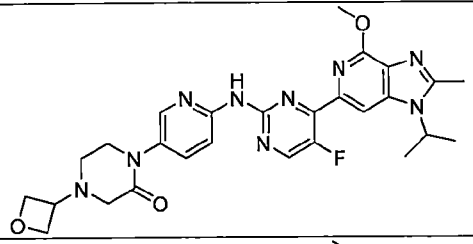
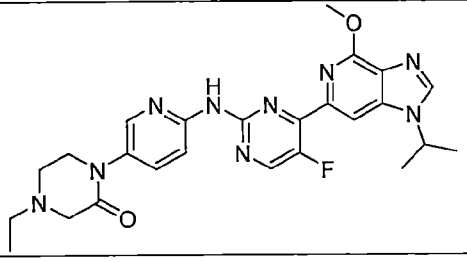
【0396】 合成實施例 128

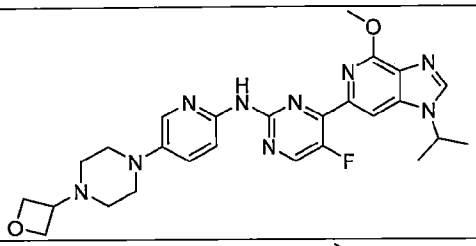
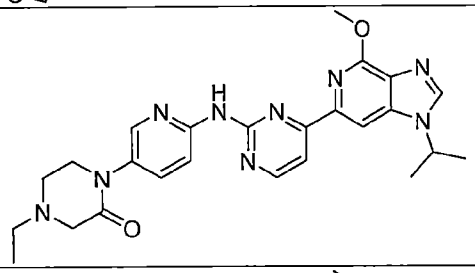
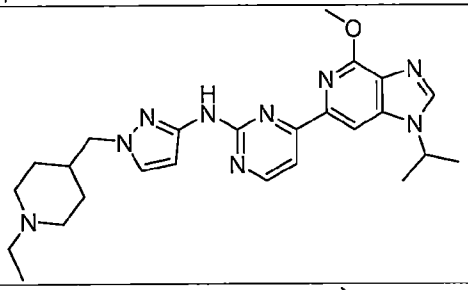
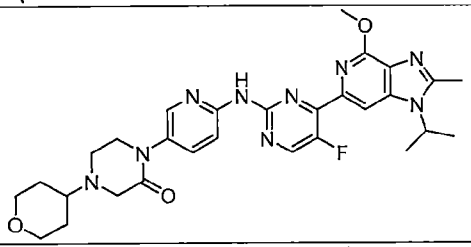
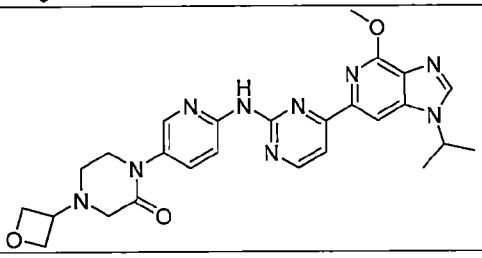


向 1-[6-[[5-氟-4-(1-異丙基-4-甲氧基-2-甲基-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)嘧啶-2-

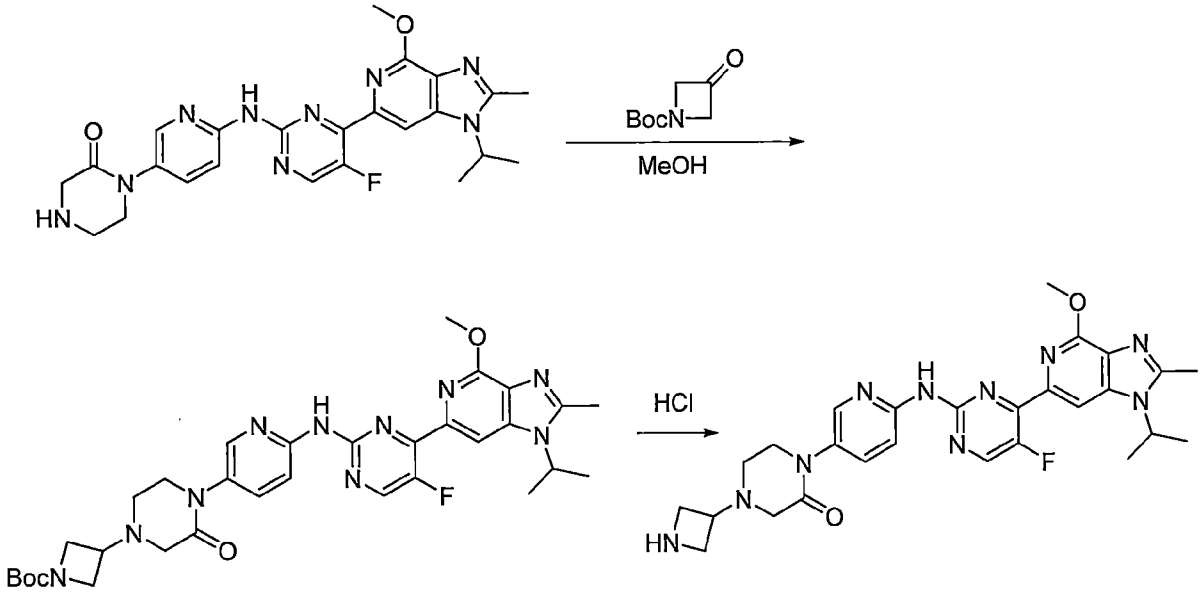
基]胺基]-3-吡啶基]哌啉-2-酮(100 mg, 203 μmol)及乙醛(17.9 mg, 406 μmol)於DCM (5 mL)中之溶液中加入 $NaB(OAc)_3H$(129 mg, 610 μmol)。混合物係於 25℃攪拌 1 小時。反應混合物係用水(10 mL)稀釋並用 DCM (2×10 mL)萃取。有機層係經合併，於 Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮並藉由製備型 HPLC 純化以給出作為黃色固體的所欲之產物(16.0 mg, 15%產率) 。

CDK4 IC_{50}：A；CDK6 IC_{50}：B；CDK2 IC_{50}：D。

合成實施例	結構	LC-MS:m/z $[M+H]^+$	CDK4 IC_{50}	CDK6 IC_{50}	CDK2 IC_{50}
129		534.2	A	B	D
130		502.3	A		D
131		548.2	A	B	D
132		506.2	A	B	D

133		520.3	B		D
134		488.2	A	B	C
135		476.2	B		D
136		576.3	A	B	D
137		516.2	A	B	C

【0397】合成實施例 138



【0398】 步驟 1

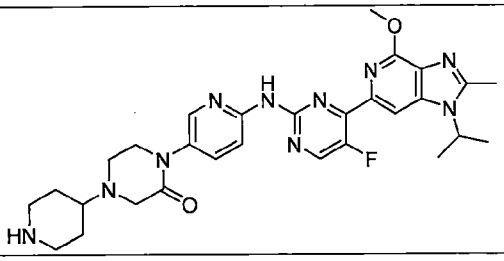
向 3-側氧基吖咀-1-甲酸第三丁酯(26.1 mg, 152 μmol)於甲醇(5 mL)中之溶液中加入 1-[6-[[5-氟-4-(1-異丙基-4-甲氧基-2-甲基-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)嘧啶-2-基]胺基]-3-吡啶基]哌啡-2-酮(50.0 mg, 101 μmol)。反應混合物係於 25℃於 N_2 氣氛下攪拌 1 小時。向上述混合物中加入氰基硼烷化鈉(12.8 mg, 203 μmol)。反應混合物係於 25℃於 N_2 氣氛下攪拌 11 小時。混合物係經濃縮並藉由快速管柱層析(4 g 矽膠管柱，使用 DCM/MeOH 洗脫，MeOH 0-6%)純化以獲得作為黃色固體的所欲之產物(25.0 mg, 38%產率)。LC-MS：m/z 647.3 $[M+H]^+$。

【0399】 步驟 2

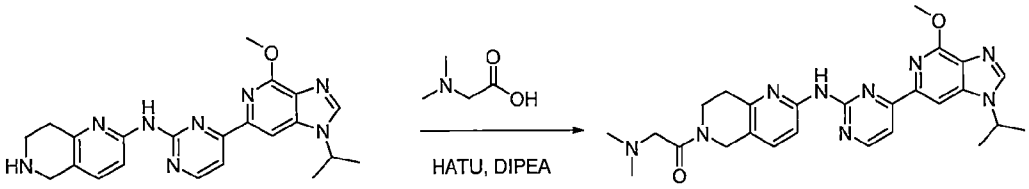
於攪拌下，向 3-[4-[6-[[5-氟-4-(1-異丙基-4-甲氧基-2-甲基-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)嘧啶-2-基]胺基]-3-吡啶基]-3-側氧基-哌啡-1-基]吖咀-1-甲酸第三丁酯(20.0 mg, 30.9 μmol)於 DCM (3 mL)中之溶液中加入 HCl (1 N，於二噁烷中，3 mL)。反應混合物係於 25℃於 N_2 氣氛下攪拌 1 小時。混合物係經濃縮並藉由製備型 HPLC 純化以給出作為黃色固體的所欲之產物(1.8 mg, 11%產率)。LC-MS：m/z

547.2 $[M+H]^+$。

CDK4 IC_{50}：A；CDK6 IC_{50}：B；CDK2 IC_{50}：C。

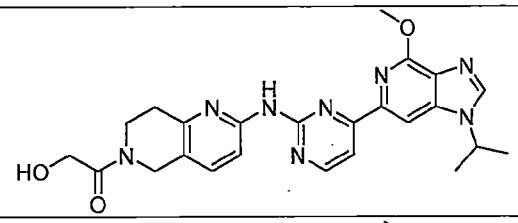
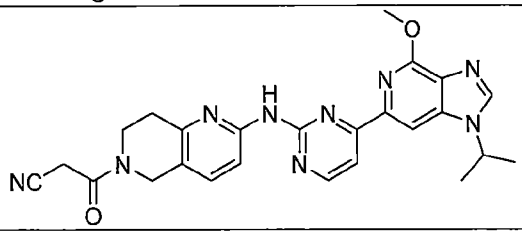
合成實施例	結構	LC-MS:m/z $[M+H]^+$	CDK4 IC_{50}	CDK6 IC_{50}	CDK2 IC_{50}
139		575.3	A	A	D

【0400】合成實施例 140

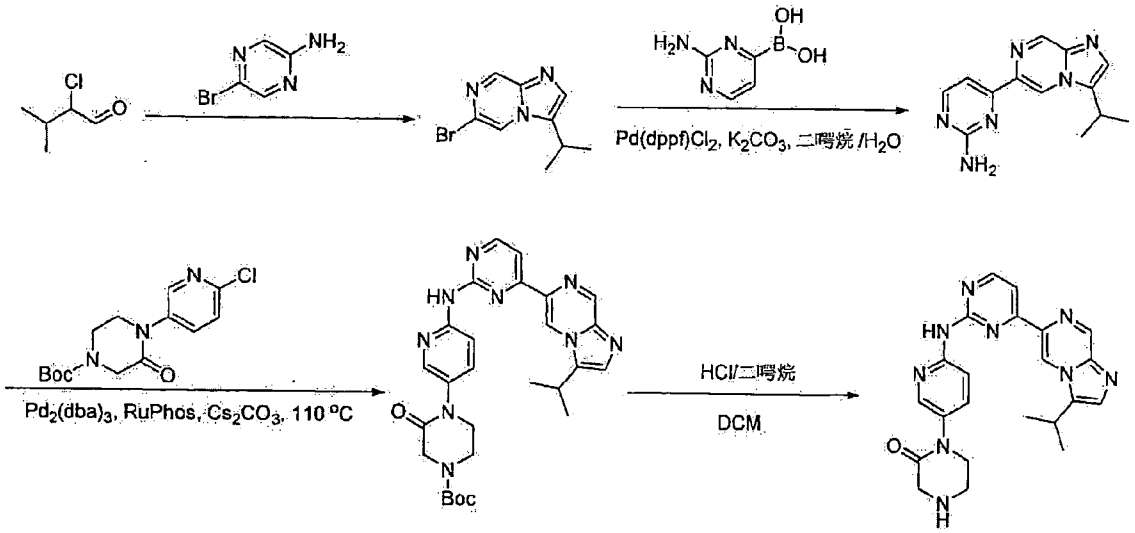


向 2-(二甲基胺基)乙酸(6.9 mg, 67.2 μmol)於 DCM (6 mL)中之混合物中加入 DIPEA (82.3 mg, 636 μmol)。混合物係於 20℃攪拌 10 分鐘。向上述混合物中加入 N-[4-(1-異丙基-4-甲氧基-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)嘧啶-2-基]-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-胺(28.0 mg, 67.2 μmol)及 HATU (25.7 mg, 67.3 μmol)。混合物係於 20℃攪拌 12 小時。混合物係用水(1 mL)淬滅並於減壓下濃縮。殘質係藉由製備型 HPLC 純化以得到作為黃色固體的所欲之產物(14.5 mg, 43%產率)。LC-MS：(ESI) m/z 502.2 $[M+H]^+$。

CDK4 IC_{50}：A；CDK6 IC_{50}：B；CDK2 IC_{50}：D。

合成實施例	結構	LC-MS:m/z [M+H]+	CDK4 IC50	CDK6 IC50	CDK2 IC50
141		475.2	B		D
142		484.2	B		D

【0401】 合成實施例 143



【0402】 步驟 1

將 2-氯-3-甲基-丁醛(1.1 g, 9.1 mmol)及 5-溴吡啡-2-胺(1.6 g, 9.1 mmol)於乙二醇(10 mL)中之溶液於 120℃攪拌 16 小時。混合物係稀釋於水(25 mL)中，用 EtOAc (2×25 mL)萃取。合併之有機相係於減壓下濃縮。殘質係藉由 FCC (20 g 矽膠，0-50% EtOAc 於 PE 中)純化以給出作為黃色固體的所欲之產物(200 mg, 9% 產率)。LC-MS：(ESI) m/z 240.2 $[M+H]^+$。

【0403】 步驟 2

將 6-溴-3-異丙基-咪唑并[1,2-a]吡啡(480 mg, 999 μmol)、(2-胺基嘧啶-4-基)硼酸(138 mg, 999.5 μmol)、K_2CO_3 (276 mg, 2.0 mmol)及 $Pd(dppf)Cl_2$ (73.1 mg, 99.9 μmol)於二噁烷(10 mL)及 H_2O (0.5 mL)中之溶液於 110℃於 N_2 下攪拌 16 小時。混合物係於減壓下濃縮。殘質係藉由 FCC (20 g 矽膠，0 至 10% MeOH 於 DCM 中)純化以給出作為深色固體的所欲之產物(77.0 mg, 30%產率)。LC-MS：(ESI) m/z 255.1 $[M+H]^+$。

【0404】 步驟 3

將 4-(3-異丙基咪唑并[1,2-a]吡啡-6-基)嘧啶-2-胺(77.0 mg, 302 μmol)、4-(6-氯-3-吡啶基)-3-側氧基-哌啡-1-甲酸第三丁酯(94.4 mg, 302 μmol)、Cs_2CO_3(197 mg, 605 μmol)、RuPhos (28.2 mg, 60.5 μmol)及 $Pd_2(dba)_3$(27.7 mg, 30.2 μmol)於二噁烷(8 mL)中之溶液於 110℃於 N_2 下攪拌 16 小時。混合物係於減壓下濃縮。殘質係藉由 FCC (12 g 矽膠，0 至 10% MeOH 於 DCM 中)純化以給出作為黃色固體的所欲之產物(95.0 mg, 59%產率)。LC-MS：(ESI) m/z 530.2 $[M+H]^+$。

【0405】 步驟 4

於 25℃，向 4-[6-[[4-(3-異丙基咪唑并[1,2-a]吡啡-6-基)嘧啶-2-基]胺基]-3-吡啶基]-3-側氧基-哌啡-1-甲酸第三丁酯(95.0 mg, 179 μmol)於 DCM (8 mL)之溶液中加入 HCl (4 N, 180 μL)。反應係於 25℃攪拌 4 小時。混合物係於減壓下濃縮。殘質係藉由製備型反相 HPLC 純化以給出作為黃色固體的所欲之產物(19.4 mg, 25%產率)。LC-MS：(ESI) m/z 430.2 $[M+H]^+$。

CDK4 IC_{50}：B；CDK2 IC_{50}：D。

【0406】 比較性合成實施例 1

製備於 CN109503573A 中揭露之化合物 10。如下表中所示，這一化合物於 CDK4 及 CDK6 檢定中係具有非常弱之活性。

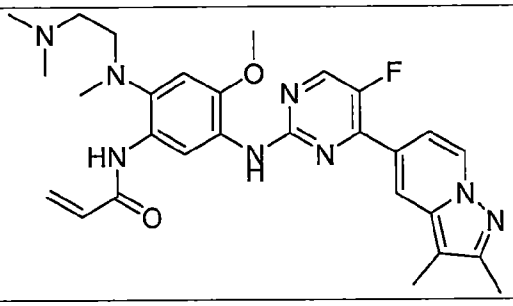
	結構	CDK4 IC_{50}	CDK6 IC_{50}
CN109503573A 中之化合物 10		>10000 nM	>10000 nM

表 A

合成實施例	T47D IC_{50}	Phospho T47D Ser807 IC_{50}	合成實施例	T47D IC_{50}	Phospho T47D Ser807 IC_{50}
1	++++	++++	64	+++	
2	++++		65		+++
3	++++	++++	66	+++	+++
4	+	+	67		+++
5	+	+	68	+++	++++
6	++		69	+++	+++
7	+++	+++	70	+++	++++
8	+		73	++	++++
9	+++		74	+++	+++
10	+++		75	++++	
11	+++		76		+++
12	++		77	+++	++++
13	+++		78	++++	++++
14	++++		79		+++
15	++		80	+++	++++
16	++++	++++	81	+++	+++
18	++		82	+++	+++
21	++++	++++	83	++++	++++
23	++		86	+++	
25	++++	++++	87	+++	

26	+++	++++	88	+++	+++
27	++++	+++	91	++++	++++
28	++++	++++	93	+++	+++
29	++++	++++	94	++++	+++
30	+++	++++	96	+++	+++
31	++++	++++	98	++++	++++
32	+++	+++	99	++++	++++
33	++++	++++	100		+++
34	++++	++++	103	+++	++++
35	++++	++++	104	+++	+++
36	+++	+++	106	+++	++++
37	++++	++++	107	+++	
38	+	++	109	++++	++++
39	++++	++++	111	+++	+++
40	++++	++++	112	++++	+++
41	++++	++++	113	+++	+++
42	++++	++++	114		+++
43	++++	++++	115	+++	+++
44	+	++	116	+++	++++
45	+++	++	117	+++	+++
46	++++	++++	118	+++	++++
47	++++	++++	119		+++
48	++++	++++	122	++++	++++

49	+++		123	+++	+++
50	++++	++++	124	+++	
51	++++	++++	125		+++
52		++++	126	+++	+++
53	+++	++++	127	+++	+++
54	+++		128	+++	++++
55	++	+++	129	+++	++++
56		+++	130	+++	+++
57	+++	++++	131	+++	+++
58	+		132	+++	++++
59	++++	++++	133		+++
61	++++	++++	134		++++
62	++++	++++	135	+++	
62-1	+++	+++	136		+++
62-2	++++	++++	137		++++
63	+++	++++	140		++++
144	++++		240	+	+
156	+++	++++	241	+++	++++
157	++++	++++	242	++	++++
158	++++	++++	243	++	+++
159	++++	++++	244	++	++
160	++++	++++	245	++	+++
161	++++	++++	246	++	

162	++++	++++	247	++++	
163	++++	++++	248	++++	
164	++++	++++	249	++++	
165	++++	+++	250	++++	
166	++++	++++	252	++++	
167	++++	++++	253	++++	
168	++++	++++	257	++++	
169		++++	258	++++	++++
170	++++		259	++++	++++
171	++++	++++	260	++++	
172	++++	++++	261		++++
173	++++	++++	262	++++	++++
174	+++		263	++++	
175	++++	++++	265	++++	
176	++++	++++	266	++++	
178	++++		267	++++	
184	++++	++++	268	++++	
185	++++		269	++++	
191	++++	++++	270	++++	++++
192	++++	++++	271		++++
193	++++	++++	272	++++	++++
194	+++	++++	273	++++	++++
195	++++	++++	275		++++

196	++++	++++	276	++++	++++
197	++++	++++	277	++++	++++
198	++++	++++	278	++++	++++
199	++++	++++	279	++++	++++
200	++++	++++	280	++++	++++
201	++++		281	++++	++++
202	++++	++++	282	++++	++++
203	++++	++++	283	++++	++++
204	++++	++++	284	++++	
205	++++	++++	285	++++	++++
206	++++	++++	286	++++	++++
207	++++	++++	287	++++	++++
208	++++		289		++++
209	++++	++++	290		++++
210	+		293	++++	++++
211	++		294	++++	
214	++++	++++	295	++++	
215	++++		298	++++	
216	++++		299	++++	
217	++++		300	++++	
218		++++	301	++++	++++
219	++++		302	++++	
220	++++		303	++++	

221	++++		304	++++	
226	++++		306	++++	
227	++++	++++	308	++++	
234	++++	++++	309	++++	
235	++++	++++	311	++++	
236	++++	++++	312	+++	++++
237	++++	++++	313		++++
238	+++		314	++++	++++
239	+++		315	+++	++++

$IC_{50} \leq 100$ nM：「++++」

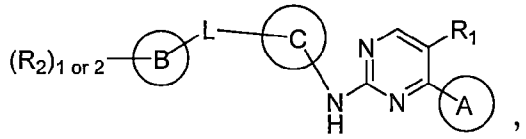
100 nM $< IC_{50} \leq 500$ nM：「+++」

500 nM $< IC_{50} \leq 1$ μM：「++」

1 μM $< IC_{50}$：「+」

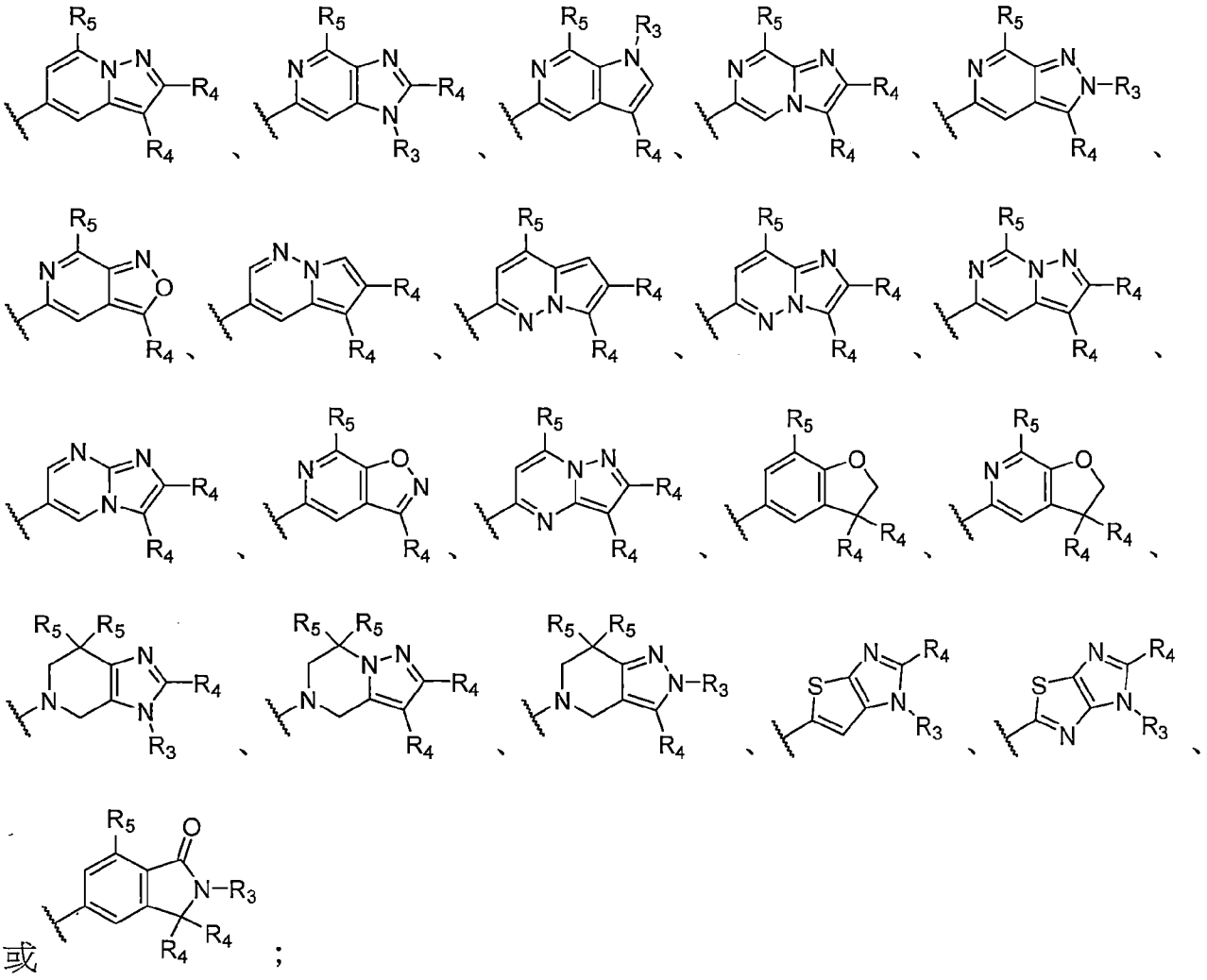
【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種由結構式(I)表示之化合物、



或其醫學上可接受之鹽或立體異構物，其中

環 A 係



或

；

環 B 係鍵、3 員至 10 員雜環基或 5 員至 10 員雜芳基；

環 C 係 5 員至 6 員雜芳基、5 員至 10 員雜環基、苯基、5 員至 10 員橋接雙環，其各自係視需要經一個或兩個 R_{12} 取代；

鏈結基 L 係鍵、$-(CH_2)_q-$、$-(CH_2)_qO-$、$-NR^a(CH_2)_q-$、-C(O)-、$-C(O)N(R^a)-$或$-S(O)_2-$；

R^a之每一例子係 H 或 CH_3；

R_1係 H、氘、鹵素、-OH、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}烷氧基或C_{1-4}鹵烷氧基；

R_2之每一例子係 H、氘、鹵素、-OH、CN、C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-8}烷氧基、$-(CH_2)_nOR_6$、$-(CH_2)_nSR_6$、$-(CH_2)_nC(O)R_6$、$-(CH_2)_nC(O)OR_6$、$-(CH_2)_nS(O)_mR_6$、$-(CH_2)_nNR_7R_8$、$-(CH_2)_nC(O)NR_7R_8$、$-(CH_2)_nNR_7C(O)R_6$、$-(CH_2)_nNR_7S(O)_mR_6$、C_{3-8}環烷基、3 員至 10 員雜環基、6 員至 14 員芳基、5 員至 14 員雜芳基，其中由 R_2表示之烷基、烯基、炔基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基係各自視需要經選自氘、鹵素、CN、-OH、C_{1-8}烷基、C_{1-8}鹵烷基、C_{1-8}烷氧基、及 NR_7R_8之一個或多個基團取代；或

當環 B 係 3 員至 10 員雜環基時，附接至環 B 之相同環原子的兩個 R_2可形成 C_{3-6}環烷基或 3 員至 6 員雜環基，其視需要經選自氘、鹵素、CN、-OH、C_{1-8}烷基、C_{1-8}鹵烷基、C_{1-8}烷氧基、C_{1-8}鹵烷氧基、及 NR_7R_8之一個或多個基團取代；

R_3之每一例子係獨立選自 H、氘、C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{3-8}環烷基、或 3 員至 10 員雜環基；其中由 R_3表示之 C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{3-8}環烷基、或 3 員至 10 員雜環基係視需要經選自氘、鹵素、CN、-OH、C_{1-8}烷基、及 C_{1-8}鹵烷基之一個或多個基團取代；

R_4之每一例子係獨立選自 H、氘、鹵素、CN、C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-8}烷氧基、$C(O)C_{1-8}$烷基、C_{3-8}環烷基、或 3 員至 10 員雜環基；其中由 R_4

表示的或由 R_4 表示之基團中的 C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{1-8} 烷氧基、C_{3-8} 環烷基、或 3 員至 10 員雜環基係各自視需要經選自氘、鹵素、-OH、C_{1-8} 烷基及 C_{1-8} 鹵烷基之一個或多個基團取代；或

附接至環 A 之相同環原子的兩個 R_4 基團係形成 C_{3-6} 環烷基或 3 員至 6 員環烷基，其各自視需要經選自氘、鹵素、CN、-OH、C_{1-8} 烷基、C_{1-8} 雜烷基、C_{1-8} 烷氧基、C_{1-8} 鹵烷氧基、及 NR_7R_8 之一個或多個基團取代；

R_5 之每一例子係 H、氘、鹵素、-OH、CN、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 鹵烷氧基、$C(O)C_{1-4}$ 烷基、或 3 員至 6 員雜環基；

R_6 之每一例子係獨立為 H、C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-8} 環烷基、3 員至 10 員雜環基、6 員至 14 員芳基、5 員至 14 員雜芳基，其中由 R_6 表示的 C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-8} 環烷基、3 員至 10 員雜環基、6 員至 14 員芳基、5 員至 14 員雜芳基係各自視需要經選自鹵素、CN、-OH、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{1-4} 烷氧基、及 NR_7R_8 之一個或多個基團取代；

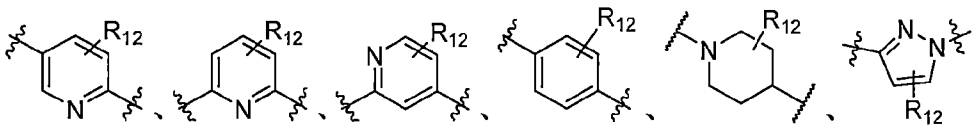
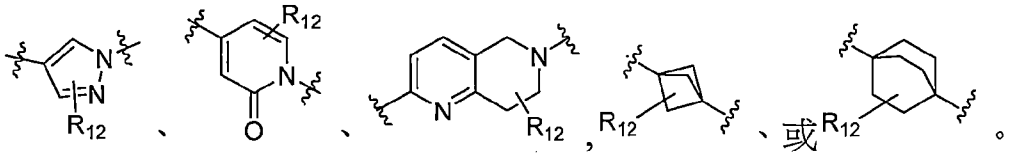
R_7 與 R_8 之每一例子係獨立為 H、C_{1-4} 烷基或環丙基；

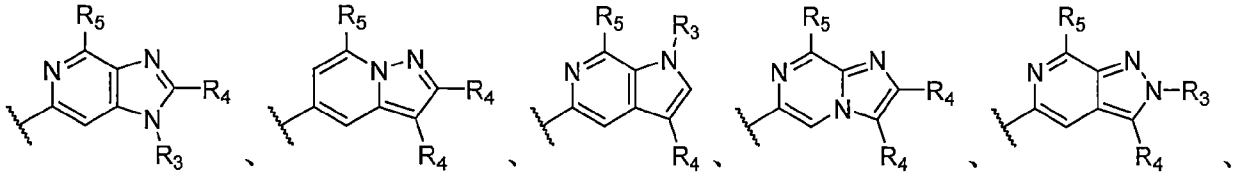
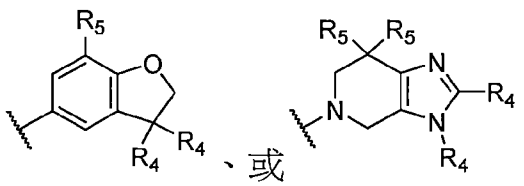
R_{12} 之每一例子係 H、氘、鹵素、-OH、CN、NH_2、C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{1-8} 烷氧基、C_{3-8} 環烷基、或 3 員至 10 員雜環基；其中由 R_{12} 表示的 C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{1-8} 烷氧基、C_{3-8} 環烷基、或 3 員至 10 員雜環基係視需要經選自鹵素、CN、-OH、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、及 C_{1-4} 烷氧基之一個或多個基團取代；

q 係 0、1、或 2；

n 係 0、1、2、3、4、或 5；以及

m 係 0、1、或 2。

【請求項2】 如請求項 1 所述之化合物、或其醫學上可接受之鹽或立體異構物，其中環 C 係 、、或 。

【請求項3】 如請求項 1 或 2 所述之化合物、或其醫學上可接受之鹽或立體異構物，其中環 A 係 、、或 ；

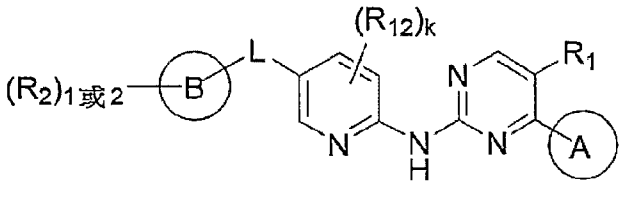
其中

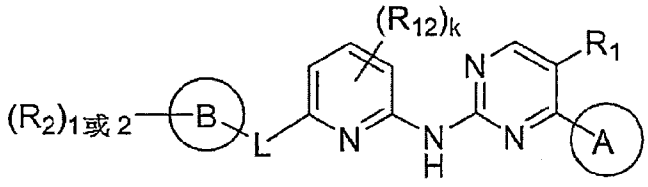
R_3 之每一例子係 H、氘、視需要經-OH 取代之 C_{1-4} 烷基、或視需要經-OH 取代之 C_{3-6} 環烷基；

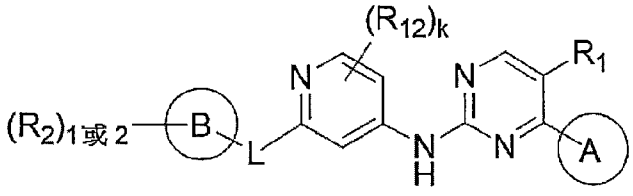
R_4 之每一例子係 H、氘、鹵素、視需要經氟取代之 C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 烯基、視需要經甲基取代之 C_{3-6} 環烷基、或 3 員至 6 員雜環基；或附接至環 A 之相同環原子的兩個 R_4 基團係形成 C_{3-6} 環烷基或 3 員至 6 員雜環基，其各自視需要經選自鹵素、CN、-OH、C_{1-2} 烷基、C_{1-2} 烷氧基、及 NR_7R_8 之一個或多個基團取代；

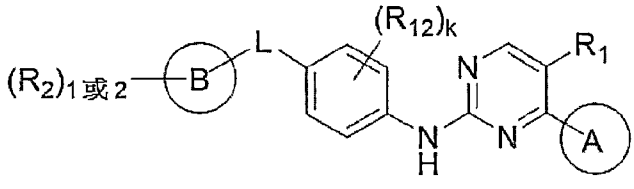
R_5 係 H、氘、鹵素、CN、-OH、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、或 C_{1-4} 鹵烷氧基。

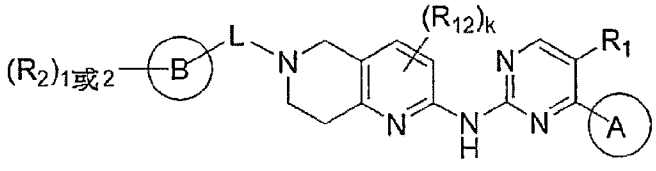
【請求項4】 如請求項 1 至 3 中任一項所述之化合物、或其醫學上可接受之鹽或立體異構物，其中該化合物係藉由結構式(II-A)至(II-J)表示：

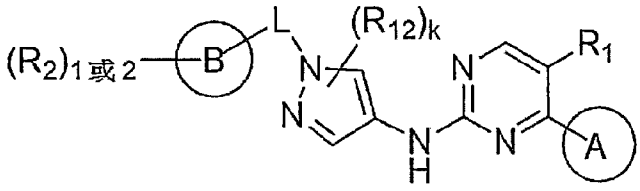

(II-A)；

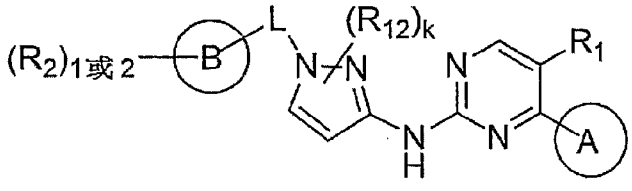

(II-B)；

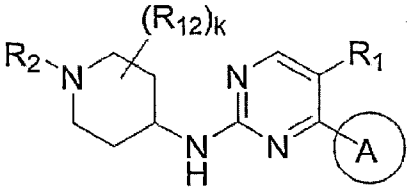

(II-C)；

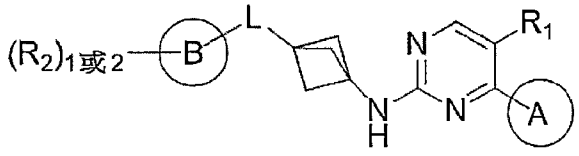

(II-D)；

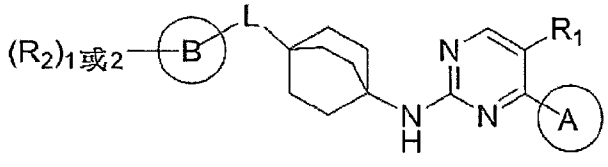

(II-E)；


(II-F)；


(II-G)；


(II-H)；


(II-I)；或


(II-J)；

，其中 R_{12} 係 H、F、Cl、CH_3、或 CF_3；以及 k 係 0、1、或 2。

【請求項5】 如請求項 1 至 4 中任一項所述之化合物、或其醫學上可接受之鹽或立體異構物，其中 L 係鍵、$-(CH_2)-$、$-O(CH_2)-$、$-C(=O)-$、或 $-S(O)_2-$。

【請求項6】 如請求項 1 至 5 中任一項所述之化合物、或其醫學上可接受之鹽或立體異構物，其中環 B 係視需要經一個或兩個 R_2 基團取代之 4 員至 10 員雜環基或 5 員至 6 員單環雜芳基。

【請求項7】 如請求項 1 至 6 中任一項所述之化合物、或其醫學上可接受之鹽或立體異構物，其中

R_2之每一例子係 H、鹵素、CN、-OH、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}羥烷基、$-(CH_2)_nOR_6$、$-(CH_2)_nC(O)R_6$、$-(CH_2)_nC(O)OR_6$、$-(CH_2)_nS(O)_2R_6$、$-(CH_2)_nNR_7R_8$、$-(CH_2)_nC(O)NR_7R_8$、$-(CH_2)_nC(O)NHR_7$、$-(CH_2)_nNR_7C(O)R_6$、$-(CH_2)_nNR_7S(O)_2R_6$、C_{3-8}環烷基、3 員至 6 員雜環基、苯基、或 5 員至 6 員雜芳基；或

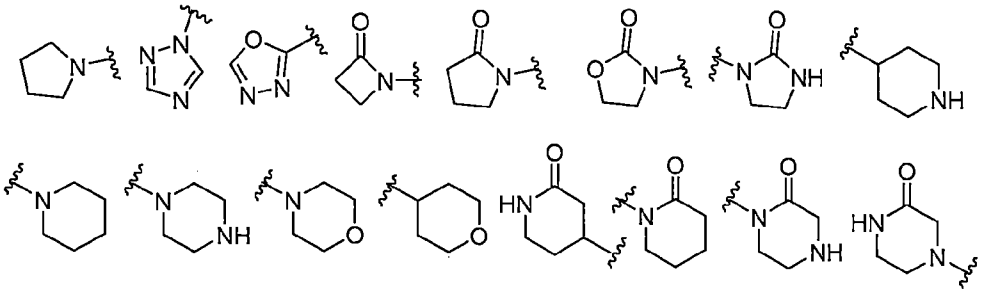
附接至環 B 之相同環原子的兩個 R_2係形成視需要經選自鹵素、-OH、C_{1-2}烷基、C_{1-2}鹵烷基、C_{1-2}烷氧基、C_{1-2}鹵烷氧基、及 NR_7R_8之一個或多個基團取代的 3 員至 6 員雜環基(當環 B 係 3 員至 10 員雜環基時)；

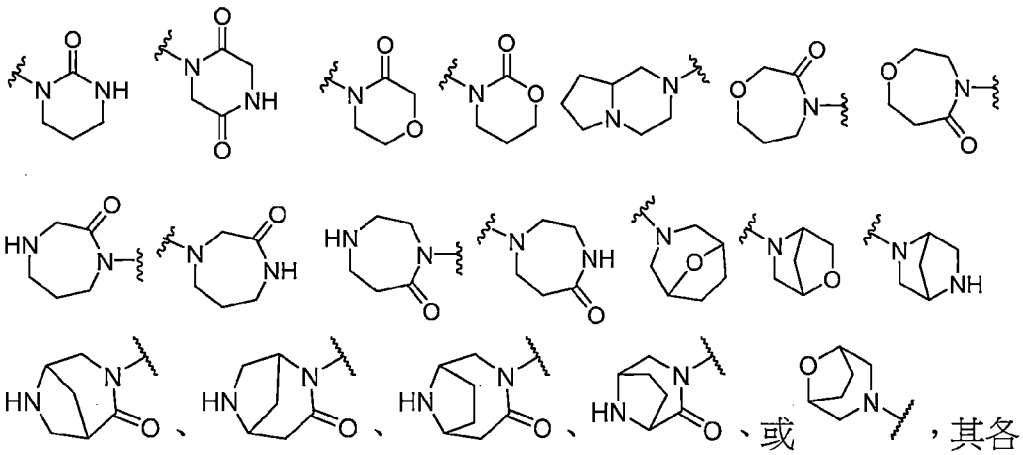
R_6之每一例子係獨立為 H、C_{1-4}烷基、C_{3-6}環烷基、3 員至 7 員雜環基、苯基、5 員至 6 員雜芳基，其中由 R_6表示的 C_{1-4}烷基、C_{3-6}環烷基、3 員至 7 員雜環基、苯基、5 員至 6 員雜芳基係各自視需要經鹵素、CN、-OH、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}烷氧基、或 NR_7R_8取代；以及

n 係 0、1、或 2。

【請求項8】如請求項 1 至 7 中任一項所述之化合物、或其醫學上可接受之鹽或立體異構物，其中 R_1係 H、F、Cl、或 CH_3。

【請求項9】如請求項 1 至 8 中任一項所述之化合物、或其醫學上可接受之鹽或立體異構物，其中環 B 係





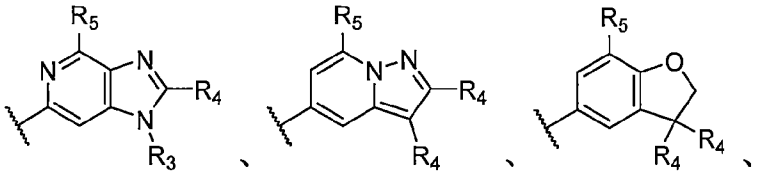
，其各自視需要經一個或兩個 R_2 基團取代。

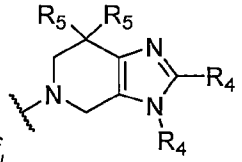
【請求項10】 如請求項 1 至 9 中任一項所述之化合物、或其醫學上可接受之鹽或立體異構物，其中

R_2 之每一例子係 H、鹵素、CN、-OH、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{1-4} 羥烷基、$-(CH_2)_nS(O)_2C_{1-4}$ 烷基、$-(CH_2)_nNR_7R_8$、C_{3-4} 環烷基、或 3 員至 6 員雜環基；以及 n 係 0、1、或 2；或

當環 B 係 4 員至 7 員雜環基時，附接至環 B 之相同環原子的兩個 R_2 係形成 3 員至 6 員雜環基。

【請求項11】 如請求項 1 至 10 中任一項所述之化合物、或其醫學上可接受之鹽或立體異構物，其中環 A 係





。

【請求項12】 如請求項 1 至 11 中任一項所述之化合物、或其醫學上可接受之鹽或立體異構物，其中 R_1 係 H 或 F。

【請求項13】 如請求項 1 至 12 中任一項所述之化合物、或其醫學上可接受之鹽或立體異構物，其中

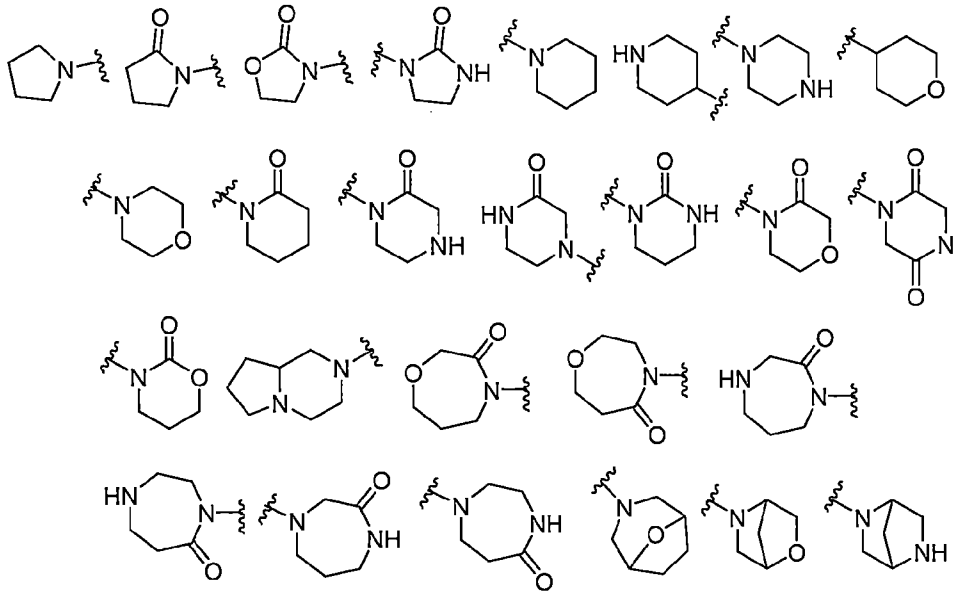
R_3 之每一例子係 H、視需要經-OH 取代之 C_{1-3} 烷基、或視需要經-OH 取代之 C_{3-6} 環烷基；

R_4 之每一例子係 H、鹵素、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、環戊基、四氫-2H-吡喃基、3,6-二氫-2H-吡喃基；以及

R_5 之每一例子係 H、F、CN、甲氧基、$OCHF_2$。

【請求項14】 如請求項 1 至 13 中任一項所述之化合物、或其醫學上可接受之鹽或立體異構物，其中 L 係鍵。

【請求項15】 如請求項 1 至 14 中任一項所述之化合物、或其醫學上可接受之鹽或立體異構物，其中環 B 係



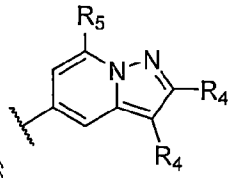
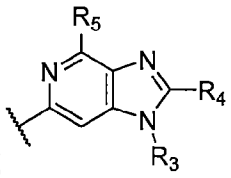
，其各自視需要經一個或兩個 R_2 基團取代。

【請求項16】 如請求項 1 至 15 中任一項所述之化合物、或其醫學上可接受之鹽或立體異構物，其中

R_2之每一例子係H、鹵素、CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}羥烷基、NH_2、$N(CH_3)_2$、NH環丙基、$-(CH_2)_nS(O)_2C_{1-3}$烷基、環丙基、視需要經F取代之吖咀基、氧雜環丁基、嗎啉基、哌啶基、四氫-2H-吡喃基，或

當環B係哌啶基時，附接至環B之相同環原子的兩個R_2係形成2,5-吡咯烷二酮基或2-吡咯烷酮基；以及

n係0、1、或2。

【請求項17】如請求項1至16中任一項所述之化合物、或其醫學上可接受之鹽或立體異構物，其中環A係或。

【請求項18】如請求項1至17中任一項所述之化合物、或其醫學上可接受之鹽或立體異構物，其中

R_3之每一例子係H或C_{1-3}烷基；

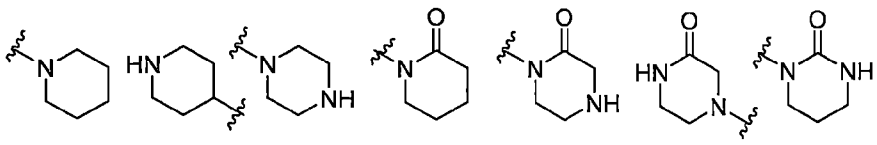
R_4之每一例子係H或C_{1-3}烷基；以及

R_5之每一例子係H、F、或OMe。

【請求項19】如請求項1至18中任一項所述之化合物、或其醫學上可接受之鹽或立體異構物，其中R_1係H。

【請求項20】如請求項1至14中任一項所述之化合物、或其醫學上可接受之鹽或立體異構物，其中環C係未經取代者。

【請求項21】如請求項1至20中任一項所述之化合物、或其醫學上可接受之鹽或立體異構物，其中環B係



，其各自係需要經一個或兩個 R_2 基團取代。

【請求項22】 如請求項 1 至 22 中任一項所述之化合物、或其醫學上可接受之鹽或立體異構物，其中 R_2 之每一例子係 H、鹵素、CN、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 鹵烷基、C_{1-3} 羥烷基、NH_2、$N(CH_3)_2$、NH 環丙基。

【請求項23】 如請求項 1 至 22 中任一項所述之化合物、或其醫學上可接受之鹽或立體異構物，其中該化合物係實施例中列述之化合物。

【請求項24】 一種醫藥組成物，係包含如請求項 1 至 23 中任一項所述之化合物、或其醫學上可接受之鹽或立體異構物，以及醫學上可接受之載劑。

【請求項25】 一種治療癌症之方法，係包含向有此需要之受試者給藥有效量的如請求項 1 至 23 中任一項所述之化合物、或其醫學上可接受之鹽或立體異構物，其中該癌症係選自由結直腸癌、乳癌、肺癌、前列腺癌、神經膠質母細胞瘤、套膜細胞淋巴瘤、慢性骨髓性白血病及急性骨髓性白血病所組成之群組。

【請求項26】 一種藉由抑制週期蛋白依賴型激酶(CDK)治療癌症之方法，該方法係包括向有此需要之受試者給藥有效量的如請求項 1 至 23 項中任一項所述之化合物。

【請求項27】 如請求項 26 所述之方法，其中該癌症係膀胱、乳房、結腸、腎、表皮、肝、肺、食道、膽囊、卵巢、胰、胃、子宮頸、甲狀腺、鼻、頭頸、前列腺、或皮膚的癌； 淋巴系統之造血性惡性腫瘤；骨髓系統之造血性惡性腫瘤；甲狀腺濾泡狀癌；間質源之腫瘤；中樞或周圍神經系統之腫瘤；黑素瘤；精細胞瘤；畸胎上皮癌；骨肉瘤；著色性乾皮症；角質棘皮瘤；甲狀腺濾泡狀癌；

或卡波西肉瘤。

【請求項28】 如請求項 27 所述之方法，其中該淋巴系統之造血性惡性腫瘤係白血病、急性淋巴細胞性白血病、慢性淋巴細胞性白血病、B 細胞淋巴瘤、T 細胞淋巴瘤、多發性骨髓瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、毛細胞淋巴瘤、或伯基特淋巴瘤。

【請求項29】 如請求項 26 所述之方法，其中該癌症係 pRb^+乳癌、或激素受體(HR)陽性(例如，雌激素受體陽性(ER^+)、孕酮受體陽性(PR^+)、或 ER^+PR^+)、HER2/neu 陰性癌症。

【請求項30】 如請求項 29 所述之方法，其中該癌症係晚期或轉移性或復發性乳癌。

【請求項31】 如請求項 30 所述之方法，其中該乳癌係發生於成年女性或停經後女性中。

【請求項32】 如請求項 29 至 31 中任一項所述之方法，進一步包含給藥選自下列之第二種劑：芳香酶抑制劑、選擇性雌激素受體調節劑(SERM)、無雌激素激動活性之純抗雌激素、暫時阻抑卵巢功能(例如，雌激素及/或孕酮產生)之化合物如促性腺素釋放激素(GnRH)激動劑或促黃體激素釋放激素(LH-RH)激動劑、抑制 CCYP3A4 之化合物、或對抗 IGF-1/IGF-2 之單株抗體或其抗原結合片段。

【請求項33】 如請求項 25 至 32 中任一項所述之方法，進一步包含給藥免疫檢查點抑制劑(如 PD-1 抑制劑、PD-L1 抑制劑、或 CTLA-4 抑制劑)、受體 Tyr 激酶抑制劑、及/或激素受體(如雌激素受體)之拮抗劑。