



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I786553 B

(45) 公告日：中華民國 111 (2022) 年 12 月 11 日

(21) 申請案號：110106772

(22) 申請日：中華民國 110 (2021) 年 02 月 25 日

(51) Int. Cl. :

C07D471/04 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61K31/4545 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P31/00 (2006.01)

A61P3/00 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

A61P27/02 (2006.01)

(30) 優先權：2020/02/25 南韓

10-2020-0023249

(71) 申請人：南韓商鍾根堂股份有限公司 (南韓) CHONG KUN DANG PHARMACEUTICAL CORP. (KR)

南韓

(72) 發明人：李昌坤 LEE, CHANG KON (KR)；高武成 KO, MOO SUNG (KR)；郭達容 GWAK, DAL-YONG (KR)；尹錫賢 YUN, SEOK HYOUN (KR)；李曙英 LEE, SEO YOUNG (KR)；金 炫進 KIM, HYUNJIN MICHAEL (US)

(74) 代理人：張仲謙

(56) 參考文獻：

TW 201712007A

TW 202146409A

審查人員：葉士緯

申請專利範圍項數：10 項 圖式數：0 共 151 頁

(54) 名稱

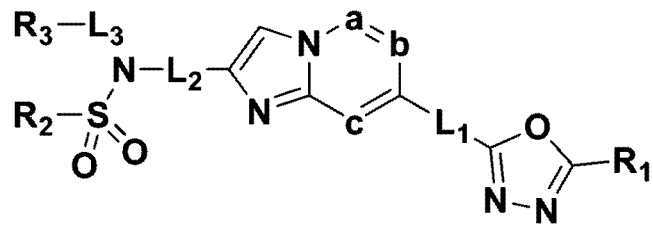
作為組蛋白脫乙酰基酶 6 抑制劑之 1,3,4-^{II}二唑衍生物化合物及包含其的醫藥組合物

(57) 摘要

本發明係關於一種具有組蛋白脫乙酰基酶 6 抑制劑(HDAC6)抑制活性的新穎化合物、以及其異構體或其醫藥學上可接受的鹽；其在製備治療藥物的用途；包含其的醫藥組合物及使用所述醫藥組合物的治療方法；以及其製備方法。根據本發明所述的新穎化合物、其異構體或其醫藥學上可接受的鹽，其具有 HDAC6 抑制活性，對預防或治療 HDAC6 所介導的疾病有效，所述疾病包括癌症、發炎性疾病、自身免疫疾病、神經系統疾病或神經退化性疾病。

The present invention relates to a novel compound having a histone deacetylase 6 (HDAC6) inhibitory activity, an isomer thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof, the use thereof for preparing a therapeutic medicament; a pharmaceutical composition containing the same, and a treatment method using the composition; and a preparation method thereof. The novel compound, the isomer thereof, or the pharmaceutically acceptable salt thereof according to the present invention has the HDAC6 inhibitory activity, which is effective in the prevention or treatment of HDAC6-mediated diseases including cancer, inflammatory diseases, autoimmune diseases, neurological or neurodegenerative diseases.

特徵化學式：



[化學式 I]



I786553

【發明摘要】

【中文發明名稱】作為組蛋白脫乙酰基酶6抑制劑之1,3,4-噁二唑衍生物化合物及包含其的醫藥組合物

【英文發明名稱】 1,3,4-OXADIAZOLE DERIVATIVE COMPOUNDS AS HISTONE DEACETYLASE 6 INHIBITOR, AND THE PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING THE SAME

【中文】

本發明係關於一種具有組蛋白脫乙酰基酶 6 抑制劑(HDAC6)抑制活性的新穎化合物、以及其異構體或其醫藥學上可接受的鹽；其在製備治療藥物的用途；包含其的醫藥組合物及使用所述醫藥組合物的治療方法；以及其製備方法。根據本發明所述的新穎化合物、其異構體或其醫藥學上可接受的鹽，其具有 HDAC6 抑制活性，對預防或治療 HDAC6 所介導的疾病有效，所述疾病包括癌症、發炎性疾病、自身免疫疾病、神經系統疾病或神經退化性疾病。

【英文】

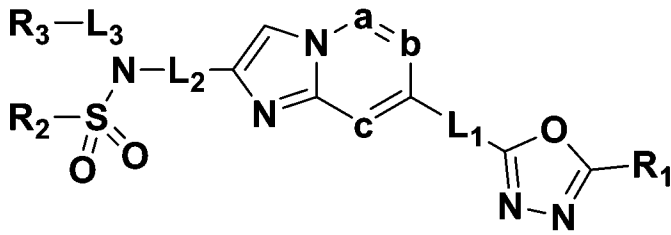
The present invention relates to a novel compound having a histone deacetylase 6 (HDAC6) inhibitory activity, an isomer thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof, the use thereof for preparing a therapeutic medicament; a pharmaceutical composition containing the same, and a treatment method using the composition; and a preparation method thereof. The novel compound, the isomer thereof, or the pharmaceutically acceptable salt thereof according to the present invention has the HDAC6 inhibitory activity, which is effective in the prevention or treatment of HDAC6-mediated diseases including cancer, inflammatory diseases, autoimmune diseases, neurological or neurodegenerative diseases.

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



[化學式 I]

【發明說明書】

【中文發明名稱】作為組蛋白脫乙酰基酶6抑制劑之1,3,4-噁二唑衍生物化合物及包含其的醫藥組合物

【英文發明名稱】 1,3,4-OXADIAZOLE DERIVATIVE COMPOUNDS AS HISTONE DEACETYLASE 6 INHIBITOR, AND THE PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING THE SAME

【技術領域】

【0001】 相關申請案的交互參照

【0002】 本申請主張2020年2月25日提交的韓國申請案號KR10-2020-0023249的優先權之利益。藉由引用將上述申請案的全部內容併入本文中。

【0003】 本發明係涉及一種具有組蛋白脫乙酰基酶6(HDAC6)抑制活性的1,3,4-噁二唑衍生物化合物、其光學異構物、其醫藥學上可接受的鹽；其用於製備治療藥物的用途；使用其的治療方法；包含其的醫藥組合物；以及其製備方法。

【先前技術】

【0004】 細胞中的轉譯後修飾(Post-translational modification)，例如乙酰化，是生物過程中心非常重要的調控模組，且受到多種酶的嚴格控制。組蛋白是組成染色質(chromatin)的核心蛋白質，充當纏繞DNA的線軸以幫助DNA縮合(condensation)。此外，組蛋白的乙酰化及脫乙酰化之間的平衡在基因表達中起著非常重要的作用。

【0005】 組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)是去除構成染色質的組蛋白賴胺酸殘基的乙酰基的酶，已知這些酶與基因沉默相關並誘導細胞週期停滯、血管生成抑制、免疫調節、細胞死亡等(Hassig et al., *Curr. Opin. Chem. Biol.* 1997, 1, 300-308)。此外，據報導，抑制HDAC酶功能，包含藉由降低體內與癌細胞存活相關因子的活性並活化體內癌細胞死亡相關因子的活性，可誘導癌細胞死亡(Warrell et al, *J. Natl. Cancer Inst.* 1998, 90, 1621-1625)。

【0006】 在人類中，已知有18種HDAC，根據其與酵母HDAC的同源性分為四類。在此可將使用鋅作為輔助因子的11種HDAC分為三類，即I類(HDAC1、2、3及8)，II類(IIa：HDAC4、5、7及9；IIb：HDAC6及10)以及IV類(HDAC11)。此外，7種III類的HDAC(SIRT 1-7)是使用NAD⁺代替鋅作為輔助因子(Bolden et al., *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2006, 5(9), 769-784)。

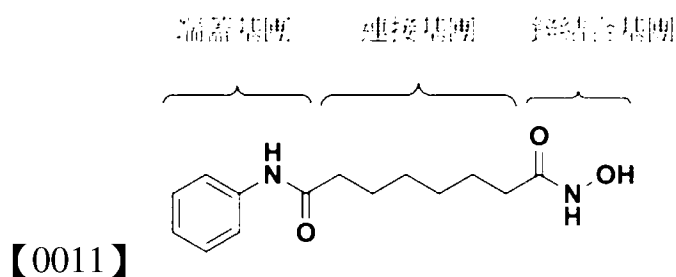
【0007】 各種HDAC抑制劑處於臨床前或臨床開發階段，但是直到現在，只有非選擇性HDAC抑制劑被稱為抗癌藥，其中伏立諾他(vorinostat, SAHA)及羅米地辛(romidepsin, FK228)已被批准作為皮膚T細胞淋巴瘤的治療藥物，且帕比司他(panobinostat, LBH-589)已被批准作為多發性骨髓瘤的治療藥物；然而，通常已知非選擇性HDAC抑制劑在高劑量下會引起副作用，例如疲勞及噁心等(Piekarz et al., *Pharmaceuticals* 2010, 3, 2751-2767)。據報導，這些副作用是由對I類HDAC的抑制所引起的，由於這些副作用，非選擇性HDAC抑制劑在除了抗癌劑以外的其他領域的藥物開發中受到限制(Witt et al., *Cancer Letters* 277 (2009) 8.21)。

【0008】 同時，據報導，選擇性抑制II類HDAC抑制可能不會顯示出在抑制I類HDAC時出現的毒性，再開發選擇性II類HDAC抑制劑的情況下，則有可能解

決例如毒性等非選擇性HDAC抑制劑的副作用；因此，選擇性HDAC抑制劑具有開發成為各種疾病的有效治療劑的潛力(Matthias et al., Mol. Cell. Biol. 2008, 28, 1688-1701)。

【0009】 HDAC6是IIb類HDAC之一，主要存在於細胞質中，並且已知與包括微管蛋白(tubulin protein)在內的許多非組蛋白基質(HSP90、皮質激素等)脫乙酰化有關(Yao et al., Mol. Cell 2005, 18, 601-607)。HDAC6具有兩個催化結構域，且鋅指結構域(zinc-finger domain)的C端可與泛素化蛋白(ubiquitinated protein)結合。由於HDAC6具有大量的非組蛋白蛋白質作為基質，因此已知在多種疾病如癌症、發炎性疾病、自身免疫性疾病、神經系統疾病以及神經退化性疾病等中起重要作用(Santo et al., Blood 2012 119: 2579-258; Vishwakarma et al., International Immunopharmacology 2013, 16, 72-78; Hu et al., J. Neurol. Sci. 2011, 304, 1-8)。

【0010】 各種HDAC抑制劑的共同結構特徵是它們由一個端蓋基團(cap group)、一個連接基團(linker group)以及一個鋅結合基團(zinc-binding group, ZBG)組成，如以下伏立諾他的結構所示。許多研究人員已藉由端蓋基團及連接基團的結構修飾來研究酶的抑制活性及選擇性；在這些基團中，已知鋅結合基團在酶抑制活性及選擇性中起了更重要的作用(Wiest et al., J. Org. Chem. 2013 78: 5051-5065; Methot et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 973-978)。



【0012】 大多數鋅結合基團是異脛肟酸或苯甲醯胺，其中異脛肟酸衍生物顯示出強的HDAC抑制作用，但存在諸如生物利用度低以及脫靶(off-target)活性嚴重的問題。由於苯甲醯胺包含苯胺，因此存在可能在體內引起有毒代謝產物的問題(Woster et al., Med. Chem. Commun. 2015, online publication)。

【0013】 因此，有需要開發一種選擇性抑制劑HDAC6，其具有改善的生物利用度的鋅結合基團且不引起副作用，同時不像非選擇性抑制劑具有副作用，以治療癌症、發炎性疾病、自身免疫性疾病、神經系統疾病以及神經退化性疾病等。

【0014】 習知技術文獻

【0015】 專利文獻

專利文獻1：國際專利公開號WO2011/091213(2011.7.28)，ACY-1215。

專利文獻2：國際專利公開號WO2011/011186(2011.1.27)，Tubastatin。

專利文獻3：國際專利公開號WO2013/052110(2013.4.11)，Sloan-K。

專利文獻4：國際專利公開號WO2013/041407(2013.3.28)，Cellzome。

專利文獻5：國際專利公開號WO2013/134467(2013.9.12)，Kozi。

專利文獻6：國際專利公開號WO2013/008162(2013.1.17)，Novartis。

專利文獻7：國際專利公開號WO2013/080120(2013.6.6)，Novartis。

專利文獻8：國際專利公開號WO2013/066835(2013.5.10)，Tempero。

專利文獻9：國際專利公開號WO2013/066838(2013.5.10)，Tempero。

專利文獻10：國際專利公開號WO2013/066833(2013.5.10)，Tempero。

專利文獻11：國際專利公開號WO2013/066839(2013.5.10)，Tempero。

【0016】 非專利文獻

非專利文獻1：Hassig et al., Curr. Opin. Chem. Biol. 1997, 1, 300-308.

- 非專利文獻2：Warrell et al, J. Natl. Cancer Inst. 1998, 90, 1621-1625.
- 非專利文獻3：Bolden et al., Nat. Rev. Drug. Discov. 2006, 5(9), 769-784.
- 非專利文獻4：Piekarz et al., Pharmaceuticals 2010, 3, 2751-2767.
- 非專利文獻5：Witt et al., Cancer Letters 277 (2009) 8.21.
- 非專利文獻6：Matthias et al., Mol. Cell. Biol. 2008, 28, 1688-1701.
- 非專利文獻7：Yao et al., Mol. Cell 2005, 18, 601-607.
- 非專利文獻8：Santo et al., Blood 2012 119: 2579-258.
- 非專利文獻9：Vishwakarma et al., International Immunopharmacology 2013, 16, 72-78.
- 非專利文獻10：Hu et al., J. Neurol. Sci. 2011, 304, 1-8.
- 非專利文獻11：Wiest et al., J. Org. Chem. 2013 78: 5051-5065.
- 非專利文獻12：Methot et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 973-978.
- 非專利文獻13：Woster et al., Med. Chem. Commun. 2015, online publication.

【發明內容】

【0017】 所欲解決之問題

【0018】 本發明的目的在於提供一種具有選擇性組蛋白脫乙酰基酶6(HDAC6)抑制活性的1,3,4-噁二唑衍生物化合物、其光學異構物或其醫藥學上可接受的鹽。

【0019】 本發明的另一目的在於提供一種醫藥組合物，其包含具有選擇性HDAC6抑制活性的1,3,4-噁二唑衍生物化合物、其光學異構物或其醫藥學上可接受的鹽。

【0020】本發明的又一目的在於提供所述具有選擇性組蛋白脫乙酰基酶6(HDAC6)抑制活性的1,3,4-噁二唑衍生物化合物、其光學異構物或其醫藥學上可接受的鹽製備方法。

【0021】本發明的又一目的在於提供一種醫藥組合物，其包括用於預防或治療組蛋白脫乙酰基酶6(HDAC6)介導的疾病的化合物，所述疾病包括傳染性疾病；腫瘤；內分泌、營養及代謝性疾病；精神及行為障礙；神經系統疾病；眼睛及其相關疾病；循環系統疾病；呼吸疾病；消化系統疾病；皮膚及皮下組織疾病；肌肉骨骼及結締組織疾病；或先天性畸形、改變；或染色體異常。

【0022】本發明的又一目的在於提供所述化合物在製備用於預防或治療HDAC6介導的疾病的藥物中的用途。

【0023】本發明的又一目的在於提供一種治療HDAC6介導的疾病的方法，所述方法包括給予治療有效量的包含上述化合物的組合物。

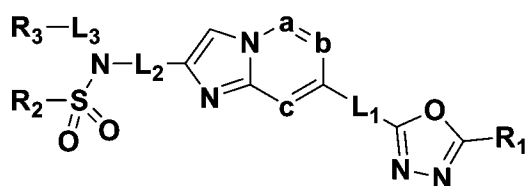
【0024】解決問題之技術手段

【0025】本發明人發現了具有組蛋白脫乙酰基酶6(HDAC6)抑制活性以抑制或治療HDAC6介導的疾病的1,3,4-噁二唑衍生物化合物，從而完成了本發明。

【0026】1,3,4-噁二唑衍生物化合物

【0027】在一整體方面，本發明提供由以下化學式I表示的1,3,4-噁二唑衍生物化合物、其光學異構物或其醫藥學上可接受的鹽：

【0028】[化學式I]



【0029】

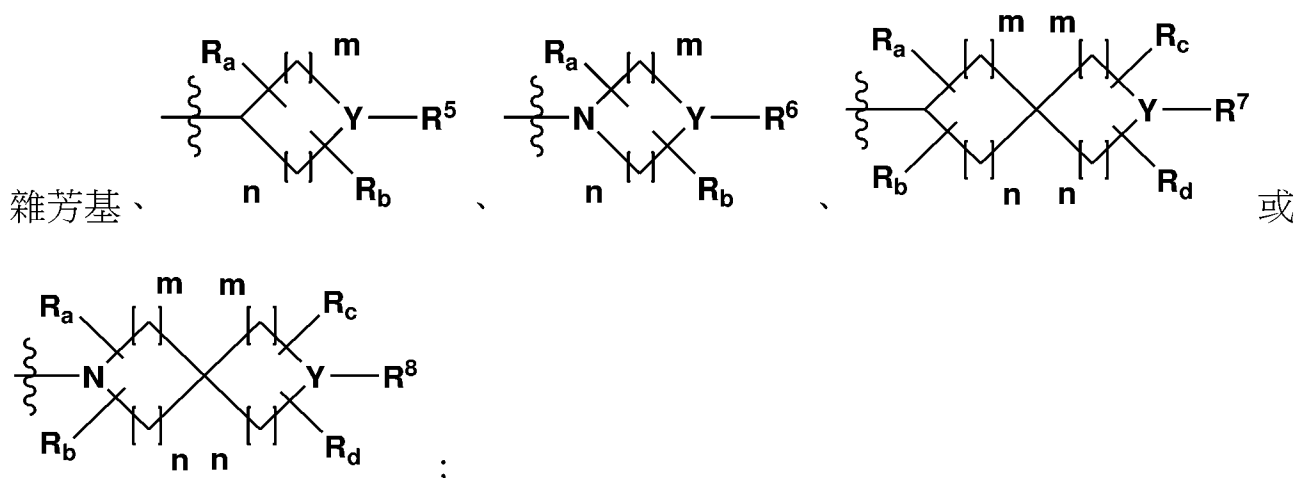
【0030】 在上述的化學式I中，

【0031】 L_1 、 L_2 以及 L_3 各自獨立地為-(C₀-C₂烷基)-；

【0032】 a、b、以及c各自獨立地為N或CR⁴，其中a、b以及c不同時為N，且R⁴為-H、-X或-O(C₁-C₄烷基)；

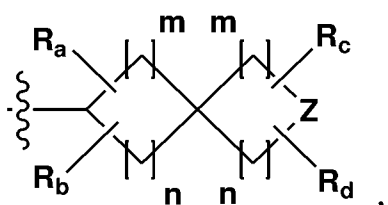
【0033】 R₁為-CF₂H或-CX₃；

【0034】 R₂為-(C₁-C₄烷基)、-(C₁-C₄烷基)-O-(C₁-C₄烷基)、-NR^AR^B、芳基、



【0035】 Y為-N-、-CH-、-O-或-S(=O)₂-；

【0036】 當Y為-N-、或-CH-，R⁵、R⁶、R⁷及R⁸各自獨立地為-H、-X、-OH、-(C₁-C₄烷基)、-(C₁-C₄烷基)-O(C₁-C₄烷基)、-(C₃-C₇環烷基)、-(C₂-C₆雜環烷基)、-O(C₁-C₄烷基)、-NR^CR^D、-CF₃、-CF₂H、-CN、-C(=O)-(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-(C₃-C₇環烷基)、-C(=O)-(C₂-C₆雜環烷基)、-C(=O)-O(C₁-C₄烷基)、-(C₁-C₄烷基)-C(=O)-O(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-NR^CR^D、-C(=O)-(C₁-C₄烷基)-NR^CR^D、-S(=O)₂-(C₁-C₄烷基)、芳基、雜芳基、-(C₁-C₄烷基)-芳基、-(C₁-C₄烷基)-雜芳基、胺基保護基或



【0037】 其中，-(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-(C₁-C₄烷基)、-(C₃-C₇環烷基)以及-C(=O)-(C₃-C₇環烷基)中的至少一個H可被-X、-OH、-O(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-O(C₁-C₄烷基)、-CF₃或-CF₂H取代；芳基、雜芳基、-(C₁-C₄烷基)-芳基以及-(C₁-C₄烷基)-雜芳基中的至少一個H可被X、-OH、-(C₁-C₄烷基)、-O(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-O(C₁-C₄烷基)、-CF₃或-CF₂H取代；-(C₂-C₆雜環烷基)、雜芳基或-(C₁-C₄烷基)-雜芳基在其環中可包含N、O或S原子；以及Z為-NH-、-CH₂-或-O-；

【0038】 當Y為-O-或-S(=O)₂時，R⁵、R⁶、R⁷及R⁸不存在；

【0039】 R^A至R^D各自獨立地為-H、-(C₁-C₄烷基)、-(C₃-C₇環烷基)、-(C₂-C₆雜環烷基)、-(C₁-C₄烷基)-(C₂-C₆雜環烷基)、芳基、雜芳基或-(C₁-C₄烷基)-芳基，其中-(C₃-C₇環烷基)、-(C₂-C₆雜環烷基)、-(C₁-C₄烷基)-(C₂-C₆雜環烷基)、芳基、雜芳基以及-(C₁-C₄烷基)-芳基中的至少一個H可被-(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-(C₁-C₄烷基)、-S(=O)₂-(C₁-C₄烷基)或-(C₂-C₆雜環烷基)取代；

【0040】 m及n各自獨立地為整數1、2或3；

【0041】 R_a至R_d各自獨立地為-H或-(C₁-C₄烷基)；

【0042】 R₃為-H、-(C₁-C₄烷基)、-(C₁-C₄烷基)-O(C₁-C₄烷基)、-(C₁-C₄烷基)-C(=O)-O(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-O(C₁-C₄烷基)、-(C₃-C₇環烷基)、-(C₂-C₆雜環烷基)、芳基或雜芳基，其中-(C₁-C₄烷基)、-(C₃-C₇環烷基)、-(C₂-C₆雜環烷基)、芳基以及雜芳基中的至少一個H可被-X、-OH、-O(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-O(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-(C₁-C₄烷基)、-CF₃、-CF₂H、-OCF₃、-S(=O)₂-(C₁-C₄烷基)、芳基、-O-芳基、雜芳基或-NR^ER^F取代，且所述R^E及R^F各自獨立地為-H或-(C₁-C₄烷基)；以及

【0043】 X為F、Cl、Br或I。

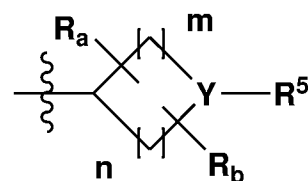
【0044】 根據本發明的一實施例，

【0045】 在上述化學式I中，

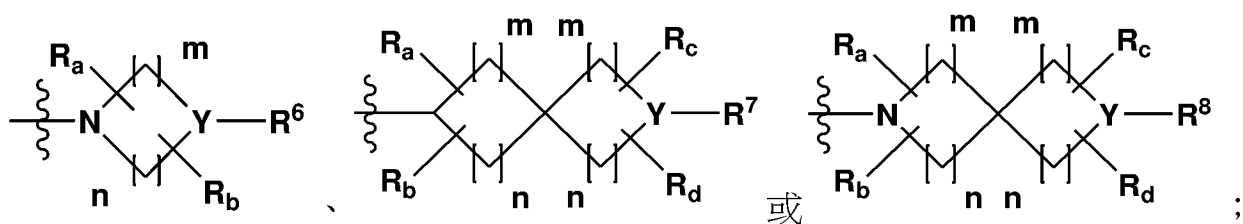
【0046】 L_1 至 L_3 各自獨立地為 $-(C_0-C_1\text{烷基})-$ ；

【0047】 a 、 b 及 c 各自獨立地為 N 或 CR^4 ，其中 a 、 b 以及 c 不同時為 N ，且 R^4 為 $-H$ 或 $-X$ ；

【0048】 R_1 為 $-CF_2H$ 或 $-CX_3$ ；



【0049】 R_2 為 $-(C_1-C_4\text{ 烷基})$ 、 $-NR^A R^B$ 、

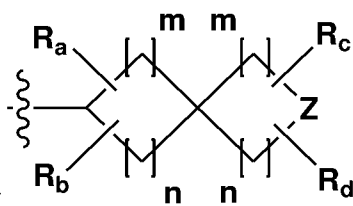


【0050】 m 及 n 各自獨立地為整數1或2；

【0051】 R_a 至 R_d 各自獨立地為 $-H$ 或 $-(C_1-C_4\text{烷基})$ ；

【0052】 Y 為 $-N-$ 、 $-O-$ 或 $-S(=O)_2-$ ；

【0053】 當 Y 為 $-N-$ 時， R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 各自獨立地為 $-H$ 、 $-(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-(C_3-C_7\text{環烷基})$ 、 $-(C_2-C_6\text{雜環烷基})$ 、 $-C(=O)-(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-C(=O)-(C_3-C_7\text{環烷基})$ 、 $-C(=O)-(C_2-C_6\text{雜環烷基})$ 、 $-C(=O)-O(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-C(=O)-NR^C R^D$ 、 $-S(=O)_2-(C_1-C_4$



烷基)、雜芳基或

以及-(C₃-C₇環烷基)中的至少一個H可被-X或-OH取代；-(C₂-C₆雜環烷基)或雜芳基在其環中可包含N、O或S原子；以及Z為-NH-、-CH₂-或-O-；

【0054】 當Y為-O-或-S(=O)₂-時，R⁵、R⁶、R⁷及R⁸不存在；

【0055】 R^A至R^D各自獨立地為-H或-(C₁-C₄烷基)；

【0056】 R₃為芳基或雜芳基，其中芳基或雜芳基中的至少一個H可獨立地被-X取代；以及

【0057】 X為F、Cl、Br或I。

【0058】 此外，根據本發明的另一實施例，

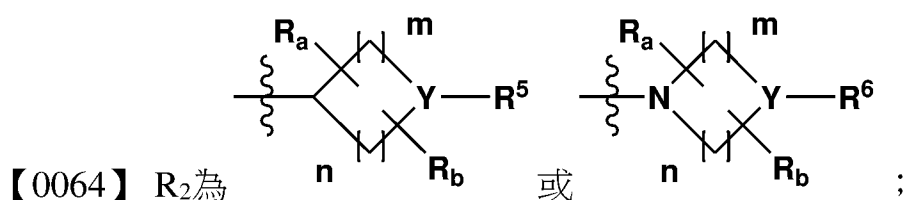
【0059】 在上述化學式I中，

【0060】 L₁及L₃各自獨立地為-(C₀烷基)-；

【0061】 L₂為-(C₁烷基)-；

【0062】 a、b及c各自獨立地為CR⁴，其中R⁴為-H或-X；

【0063】 R₁為-CF₂H或-CX₃；

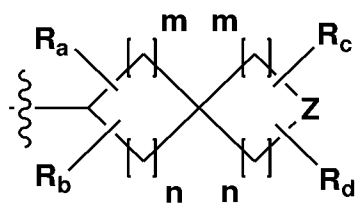


【0065】 m及n各自獨立地為整數1或2；

【0066】 R_a及R_b各自獨立地為-H或-(C₁-C₄烷基)；

【0067】 Y為-N-；

【0068】 R⁵及R⁶各自獨立地為-H、-(C₁-C₄烷基)、-(C₃-C₇環烷基)、-(C₂-C₆雜環烷基)、-C(=O)-(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-(C₃-C₇環烷基)、-C(=O)-(C₂-C₆雜環烷基)、-C(=O)-O(C₁-C₄環烷基)、-C(=O)-NR^CR^D、-S(=O)₂-(C₁-C₄烷基)、雜芳基或



，其中-(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-(C₁-C₄烷基)以及-(C₃-C₇環烷基)中的至少一個H可被-X或-OH取代；-(C₂-C₆雜環烷基)或雜芳基在其環中可包含N、O或S原子；以及Z為-CH₂-或-O-；

【0069】 R_c及R_d各自獨立地為-H或-(C₁-C₄烷基)；

【0070】 R₃為芳基，其中芳基中的至少一個H可獨立地被-X取代；以及

【0071】 X為F或Cl。

【0072】 此外，根據本發明的又一實施例，

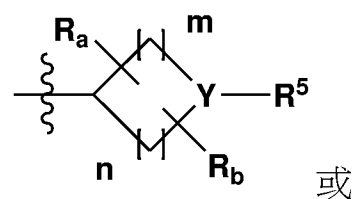
【0073】 在上述化學式I中，

【0074】 L₁至L₃各自獨立地為-(C₀-C₁烷基)-；

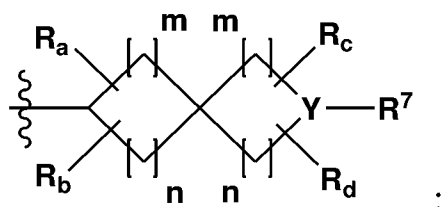
【0075】 a、b及c各自獨立地為N或CR⁴，其中a、b以及c不同時為N，且R⁴為-H或-X；

【0076】 R₁為-CF₂H或-CX₃；

【0077】 R₂ 為 -(C₁-C₄ 烷基) 、



或

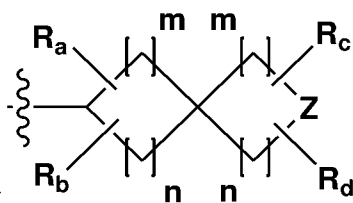


【0078】 m及n各自獨立地為整數1或2；

【0079】 R_a至R_d各自獨立地為-H或-(C₁-C₄烷基)；

【0080】 Y為-N-、-O-或-S(=O)₂-；

【0081】 當Y為-N-時，R⁵、R⁶、R⁷及R⁸各自獨立地為-H、-(C₁-C₄烷基)、-(C₃-C₇環烷基)、-(C₂-C₆雜環烷基)、-C(=O)-(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-(C₃-C₇環烷基)、-C(=O)-(C₂-C₆雜環烷基)、-C(=O)-O(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-NR^CR^D、-S(=O)₂-(C₁-C₄



烷基)、雜芳基或
 其中-(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-(C₁-C₄烷基)以及-(C₃-C₇環烷基)中的至少一個H可被-X或-OH取代；-(C₂-C₆雜環烷基)或雜芳基在其環中可包含N、O或S原子；以及Z為-NH-、-CH₂-或-O-；

【0082】 當Y為-O-或-S(=O)₂-時，R⁵、R⁶、R⁷及R⁸不存在；

【0083】 R_c及R_d各自獨立地為-H或-(C₁-C₄烷基)；

【0084】 R₃為芳基或雜芳基，其中芳基或雜芳基中的至少一個H可獨立地被-X取代；以及

【0085】 X為F、Cl或Br。

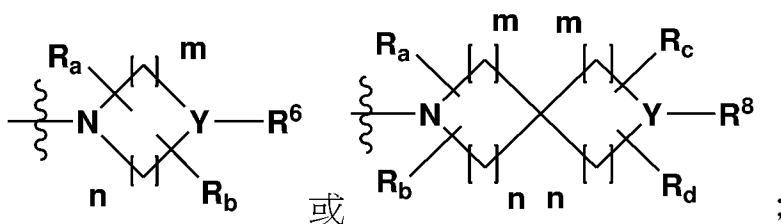
【0086】 此外，根據本發明的又一實施例，

【0087】 在上述化學式I中，

【0088】 L₁至L₃各自獨立地為-(C₀-C₁烷基)-；

【0089】 a、b及c各自獨立地為N或CR⁴，其中a、b以及c不同時為N，且R⁴為-H或-X；

【0090】 R₁為-CF₂H或-CX₃；



【0091】 R_2 為 $-NR^A R^B$ 、

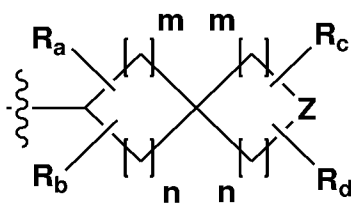
或

【0092】 m 及 n 各自獨立地為整數 1 或 2；

【0093】 R_a 至 R_d 各自獨立地為 $-H$ 或 $-(C_1-C_4)$ 烷基；

【0094】 Y 為 $-N-$ 、 $-O-$ 或 $-S(=O)_2-$ ；

【0095】 當 Y 為 $-N-$ 時， R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 各自獨立地為 $-H$ 、 $-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-(C_2-C_6)$ 雜環烷基、 $-C(=O)-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-C(=O)-(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-C(=O)-(C_2-C_6)$ 雜環烷基、 $-C(=O)-O(C_1-C_4)$ 烷基、 $-C(=O)-NR^C R^D$ 、 $-S(=O)_2-(C_1-C_4)$



烷基)、雜芳基或

，其中 $-(C_1-C_4)$ 烷基)、 $-C(=O)-(C_1-C_4)$ 烷基)

以及 $-(C_3-C_7)$ 環烷基) 中的至少一個 H 可被 $-X$ 或 $-OH$ 取代； $-(C_2-C_6)$ 雜環烷基) 或雜芳

基在其環中可包含 N 、 O 或 S 原子；以及 Z 為 $-NH-$ 、 $-CH_2-$ 或 $-O-$ ；

【0096】 當 Y 為 $-O-$ 或 $-S(=O)_2-$ 時， R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 不存在；

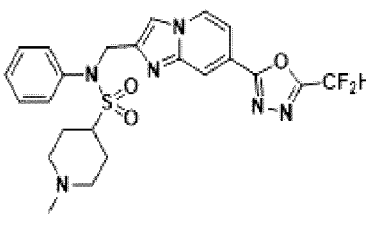
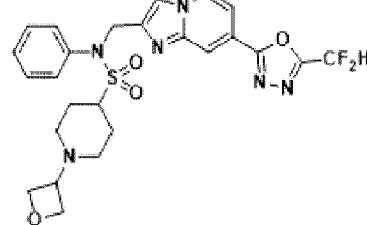
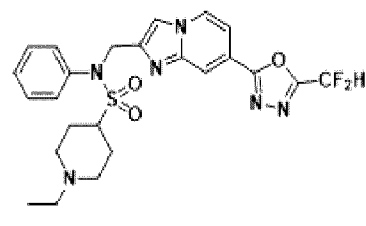
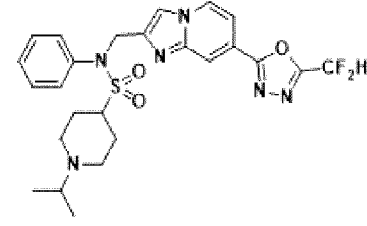
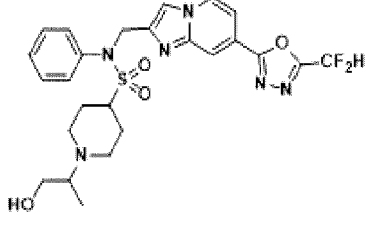
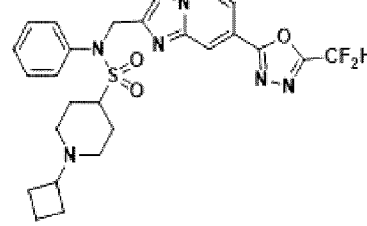
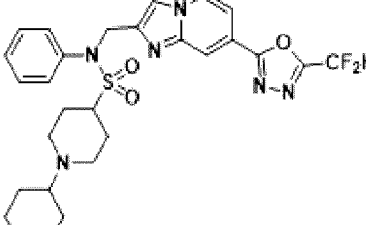
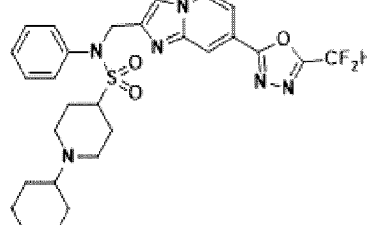
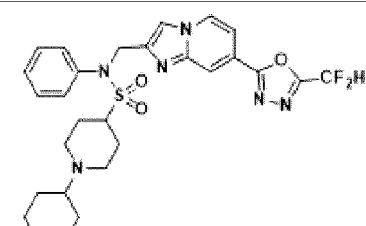
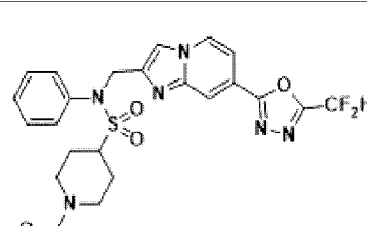
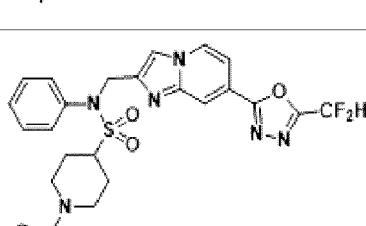
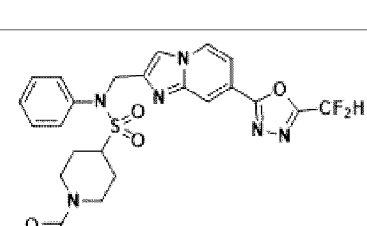
【0097】 R^A 至 R^D 各自獨立地為 $-H$ 或 $-(C_1-C_4)$ 烷基；

【0098】 R_3 為芳基或雜芳基，其中芳基或雜芳基中的至少一個 H 可獨立地被 $-X$ 取代；以及

【0099】 X 為 F 、 Cl 或 Br 。

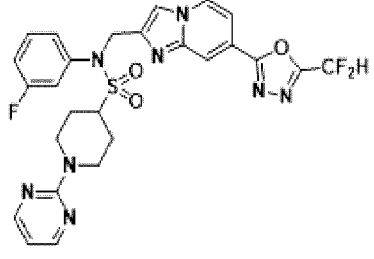
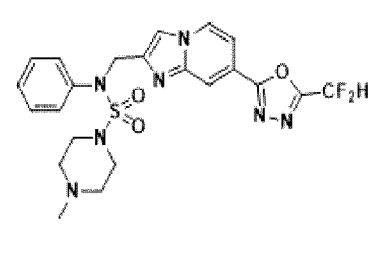
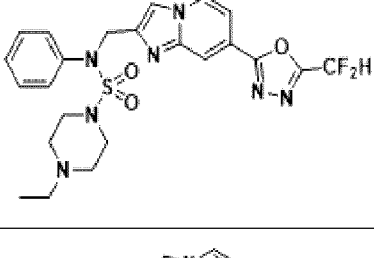
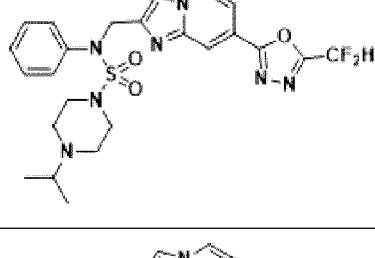
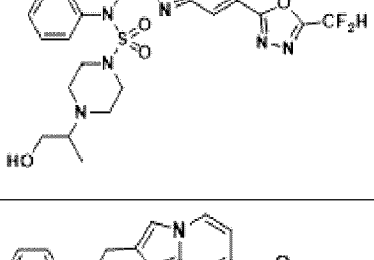
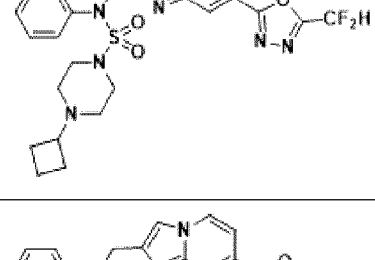
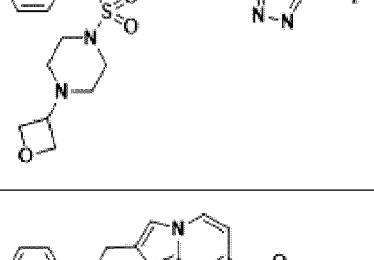
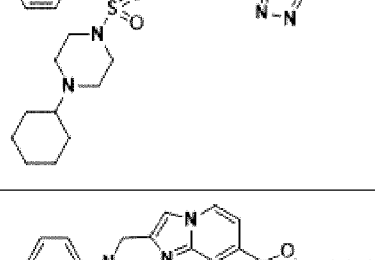
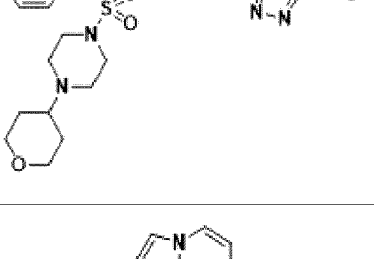
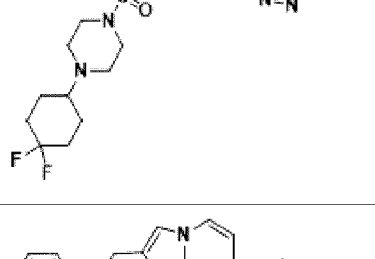
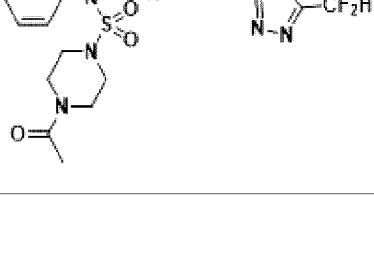
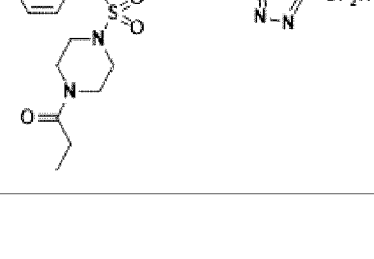
【0100】 由本發明化學式 I 表示的具體化合物如下表 1 所示

【0101】 表 1

| 實 施 例 | 化 合 物 | 結 構 | 實 施 例 | 化 合 物 | 結 構 |
|-------------|-------------|---|-------------|-------------|--|
| 1 | 3778 |  | 2 | 3779 |  |
| 3 | 4214 |  | 4 | 4215 |  |
| 5 | 4216 |  | 6 | 4217 |  |
| 7 | 4218 |  | 8 | 4219 |  |
| 9 | 4220 |  | 10 | 4221 |  |
| 11 | 4222 |  | 12 | 4223 |  |

| | | | | | |
|----|------|--|----|------|--|
| 13 | 4224 | | 14 | 4225 | |
| 15 | 4226 | | 16 | 4227 | |
| 17 | 4228 | | 18 | 4236 | |
| 19 | 4237 | | 20 | 4238 | |
| 21 | 4239 | | 22 | 4240 | |
| 23 | 4241 | | 24 | 4242 | |

| | | | | | |
|----|------|--|----|------|--|
| 25 | 4243 | | 26 | 4244 | |
| 27 | 4245 | | 28 | 4246 | |
| 29 | 4247 | | 30 | 4248 | |
| 31 | 4249 | | 32 | 4250 | |
| 33 | 4251 | | 34 | 4252 | |
| 35 | 4253 | | 36 | 4254 | |

| | | | | | |
|----|------|---|----|------|--|
| 37 | 4255 |  | 38 | 4256 |  |
| 39 | 4257 |  | 40 | 4258 |  |
| 41 | 4259 |  | 42 | 4260 |  |
| 43 | 4261 |  | 44 | 4262 |  |
| 45 | 4263 |  | 46 | 4264 |  |
| 47 | 4265 |  | 48 | 4266 |  |

| | | | | | |
|----|------|--|----|------|--|
| 49 | 4267 | | 50 | 4268 | |
| 51 | 4269 | | 52 | 4270 | |
| 53 | 4271 | | 54 | 4272 | |
| 55 | 4273 | | 56 | 4274 | |
| 57 | 4275 | | 58 | 4297 | |
| 59 | 4298 | | 60 | 4299 | |

| | | | | | |
|----|------|--|----|------|--|
| 61 | 4300 | | 62 | 4301 | |
| 63 | 4302 | | 64 | 4303 | |
| 65 | 4304 | | 66 | 4305 | |
| 67 | 4306 | | 68 | 4307 | |
| 69 | 4308 | | 70 | 4309 | |
| 71 | 4310 | | 72 | 4311 | |

| | | | | | |
|----|------|--|----|------|--|
| 73 | 4312 | | 74 | 4313 | |
| 75 | 4314 | | 76 | 4315 | |
| 77 | 4616 | | 78 | 4617 | |
| 79 | 4622 | | 80 | 4623 | |
| 81 | 4624 | | 82 | 6893 | |

【0102】 根據本發明的一實施例，其可為本發明化學式I表示的特定化合物：

【0103】 表2

| 實 施 例 | 化 合 物 | 結 構 | 實 施 例 | 化 合 物 | 結 構 |
|-------------|-------------|--------|-------------|-------------|--------|
| 1 | 3778 | | 2 | 3779 | |
| 3 | 4214 | | 4 | 4215 | |
| 5 | 4216 | | 6 | 4217 | |
| 7 | 4218 | | 8 | 4219 | |
| 9 | 4220 | | 10 | 4221 | |

| | | | | | |
|----|------|--|----|------|--|
| 11 | 4222 | | 12 | 4223 | |
| 13 | 4224 | | 14 | 4225 | |
| 15 | 4226 | | 16 | 4227 | |
| 17 | 4228 | | 18 | 4236 | |
| 19 | 4237 | | 20 | 4238 | |
| 21 | 4239 | | 22 | 4240 | |

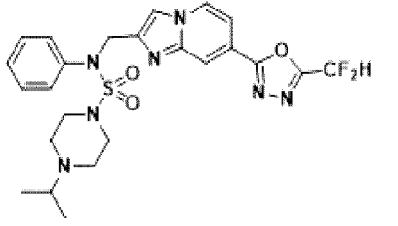
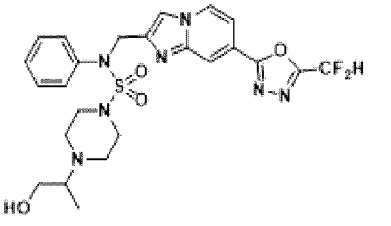
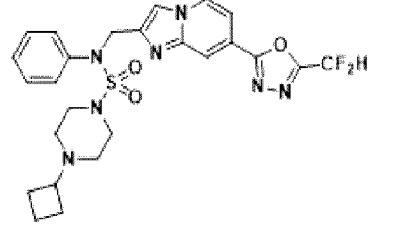
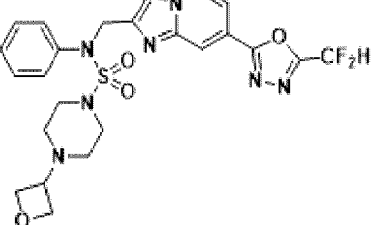
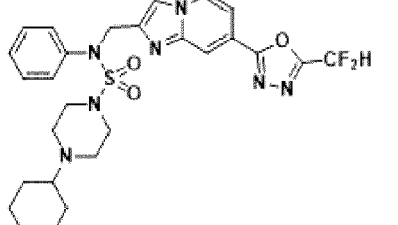
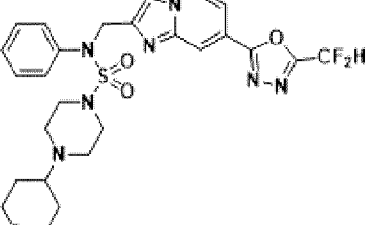
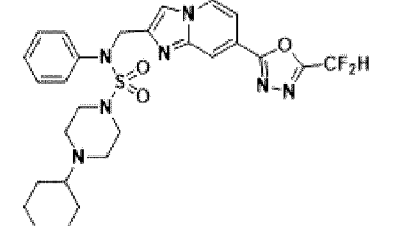
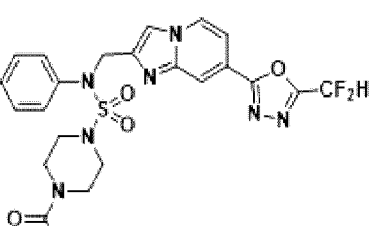
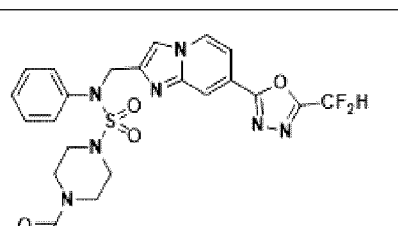
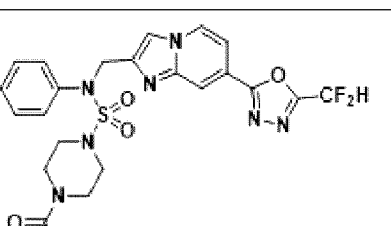
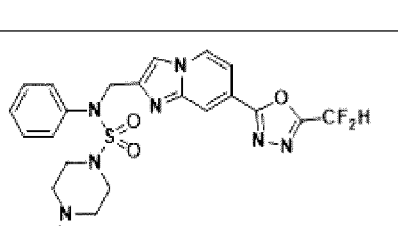
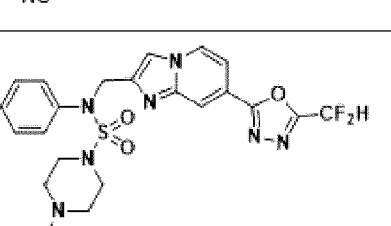
| | | | | | |
|----|------|--|----|------|--|
| 23 | 4241 | | 24 | 4242 | |
| 25 | 4243 | | 26 | 4244 | |
| 27 | 4245 | | 28 | 4246 | |
| 29 | 4247 | | 30 | 4248 | |
| 31 | 4249 | | 32 | 4250 | |
| 33 | 4251 | | 34 | 4252 | |

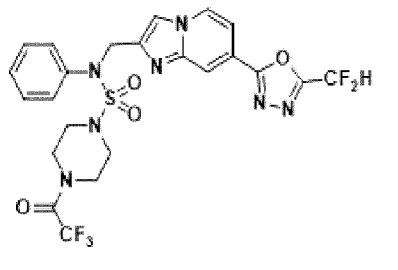
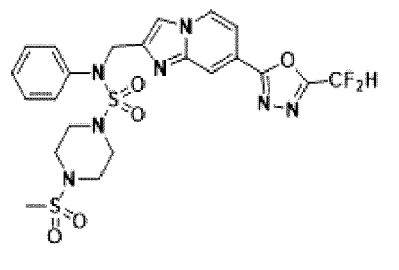
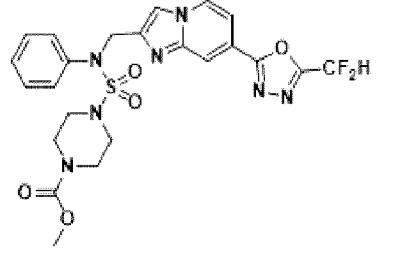
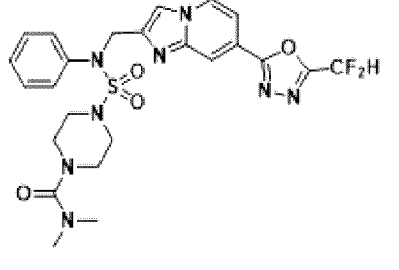
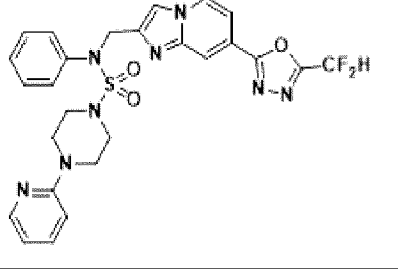
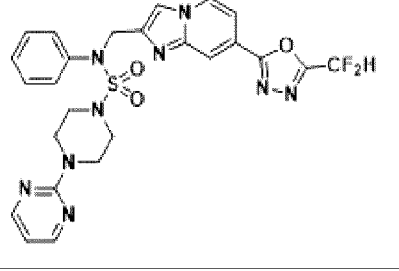
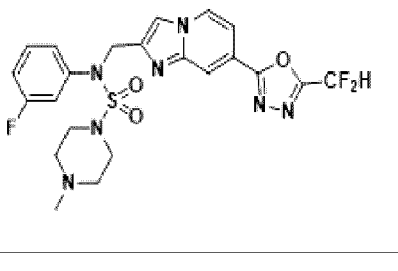
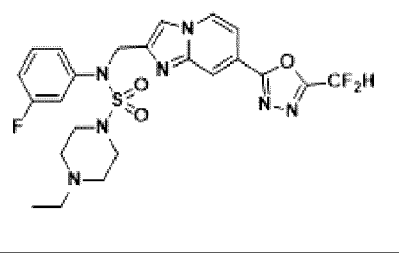
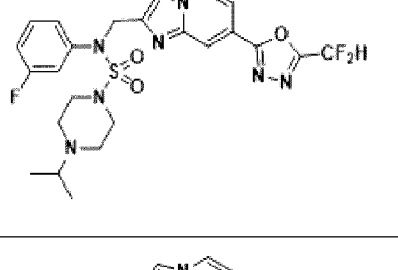
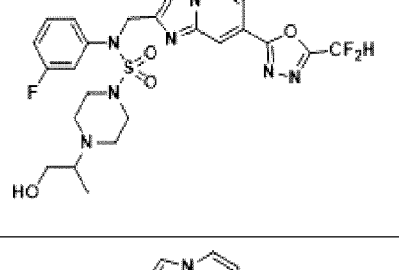
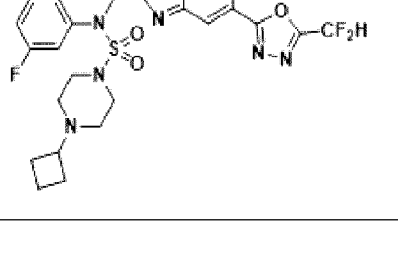
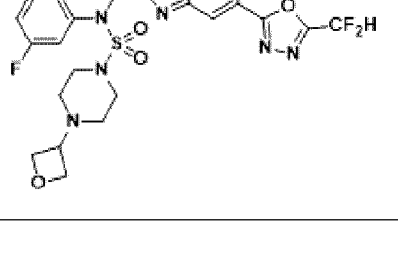
| | | | | | |
|----|------|--|----|------|--|
| 35 | 4253 | | 36 | 4254 | |
| 37 | 4255 | | 77 | 4616 | |
| 78 | 4617 | | 82 | 6893 | |

【0104】 根據本發明的一實施例，其可為本發明化學式I表示的特定化合物：

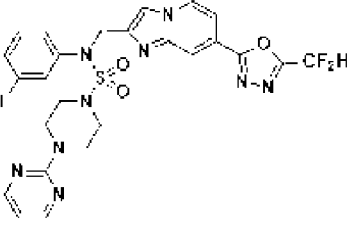
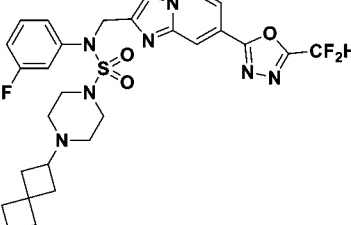
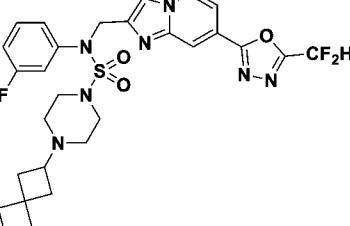
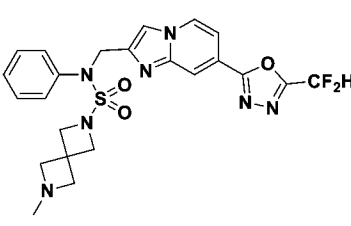
【0105】 表3

| 實 施 例 | 化 合 物 | 結 構 | 實 施 例 | 化 合 物 | 結 構 |
|-------------|-------------|--------|-------------|-------------|--------|
| 38 | 4256 | | 39 | 4257 | |

| | | | | | |
|----|------|---|----|------|--|
| 40 | 4258 |  | 41 | 4259 |  |
| 42 | 4260 |  | 43 | 4261 |  |
| 44 | 4262 |  | 45 | 4263 |  |
| 46 | 4264 |  | 47 | 4265 |  |
| 48 | 4266 |  | 49 | 4267 |  |
| 50 | 4268 |  | 51 | 4269 |  |

| | | | | | |
|----|------|---|----|------|--|
| 52 | 4270 |  | 53 | 4271 |  |
| 54 | 4272 |  | 55 | 4273 |  |
| 56 | 4274 |  | 57 | 4275 |  |
| 58 | 4297 |  | 59 | 4298 |  |
| 60 | 4299 |  | 61 | 4300 |  |
| 62 | 4301 |  | 63 | 4302 |  |

| | | | | | |
|----|------|--|----|------|--|
| 64 | 4303 | | 65 | 4304 | |
| 66 | 4305 | | 67 | 4306 | |
| 68 | 4307 | | 69 | 4308 | |
| 70 | 4309 | | 71 | 4310 | |
| 72 | 4311 | | 73 | 4312 | |
| 74 | 4313 | | 75 | 4314 | |

| | | | | | |
|----|------|---|----|------|--|
| 76 | 4315 |  | 79 | 4622 |  |
| 80 | 4623 |  | 81 | 4624 |  |

【0106】 在本發明中，醫藥學上可接受的鹽是指在製藥工業中通常使用的鹽，例如，可以包括由鈣、鉀、鈉及鎂等製成的無機離子鹽；由鹽酸、硝酸、磷酸、溴酸、碘酸、過氯酸及硫酸等製備的無機酸鹽；由乙酸、三氟乙酸、檸檬酸、馬來酸、琥珀酸、草酸、苯甲酸、酒石酸、富馬酸、扁桃酸、丙酸、乳酸、乙醇酸、葡萄糖酸、半乳糖醛酸、谷胺酸、戊二酸、葡糖醛酸、天冬胺酸、抗壞血酸、碳酸、香草酸、氫碘酸等製備的有機酸鹽；由甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸及萘磺酸等製備的磺酸鹽；由甘胺酸、精胺酸、賴胺酸等製備的胺基酸鹽；以由用三甲胺、三乙胺、氨、吡啶、甲基吡啶等製備的胺鹽，但是本發明中所指的鹽類型不受上面列出的這些鹽所限制。

【0107】 本發明中較佳的鹽包括鹽酸鹽、磷酸鹽、硫酸鹽、三氟乙酸鹽、檸檬酸鹽、溴酸鹽、馬來酸鹽或酒石酸鹽。

【0108】 由本發明的化學式I表示的化合物可包含一個或多個不對稱碳，從而能夠以外消旋體、外消旋混合物、單一對映異構體、非對映異構體混合物以及每種非對映異構體的形式存在。這些異構體可使用常規技術分離，例如，藉由分

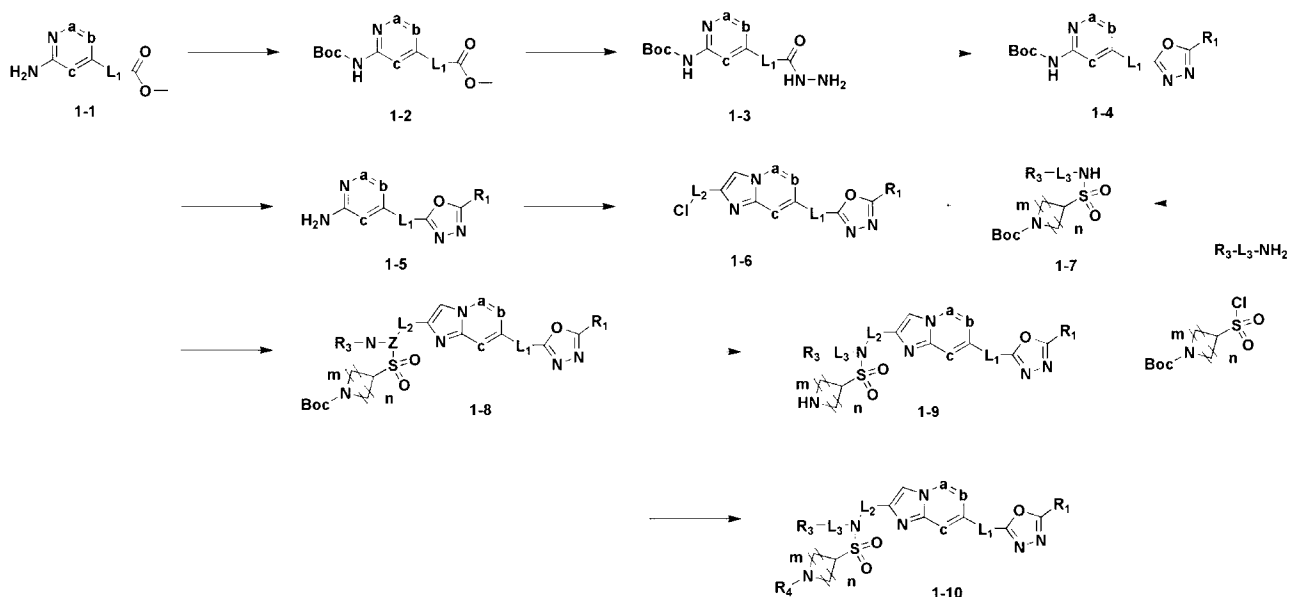
散(partitioning)，例如藉由管柱層析法、HPLC等分離由化學式I表示的化合物。或者，可使用光學純的起始原料及/或具有已知排列的試劑以立體化學合成由化學式I表示的每種化合物的立體異構體。

【0109】 1,3,4-噁二唑衍生物化合物的製備方法

【0110】 本發明提供了製備由化學式I表示的1,3,4-噁二唑衍生物化合物、其光學異構物或其醫藥學上可接受的鹽的方法。

【0111】 在本發明中，製備由化學式I表示的1,3,4-噁二唑衍生物化合物、其光學異構物或其醫藥學上可接受的鹽的較佳方法與下面的反應流程1及2相同，其中所述方法還包括製備方法被修改為對本領域之具備通常知識者顯而易見的水準。

【0112】 反應流程1

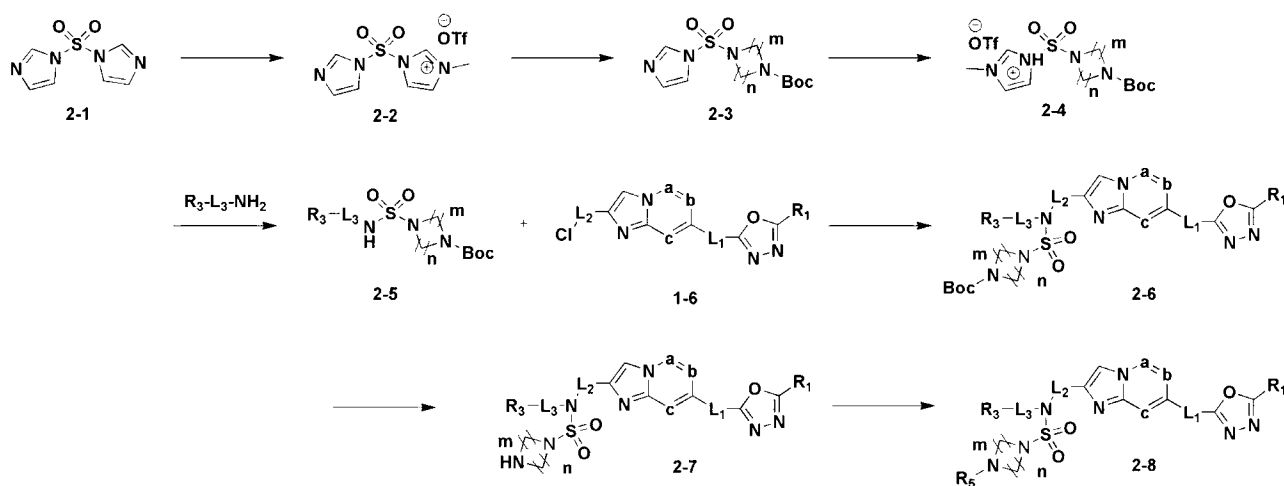


【0113】 反應流程1展示了一種合成具有磺醯胺結構的化合物的方法，其中將保護基引入到化合物1-1中以合成化合物1-2，接著與肼反應以合成醯肼化合物1-3；與二氟乙酸酐進行環化反應，合成化合物1-4，其後在酸性環境下除去保護基以合成化合物1-5；藉由與1,3-二氯丙烷-2-酮反應，合成雙環化合物1-6，並

與磺醯胺官能團反應以合成化合物1-8；在酸性環境下除去保護基以合成化合物1-9，以及藉由引入各種官能團以合成標題化合物1-10。

【0114】 藉由上述反應流程製備的化合物係為化合物3778、3779、4214、4215、4216、4217、4218、4219、4220、4221、4222、4223、4224、4225、4226、4227、4228、4236、4237、4238、4238、4239、4240、4241、4242、4243、4244、4245、4246、4247、4248、4249、4250、4251、4252、4253、4254、4255、4616、4617以及6893。

【0115】 反應流程2



【0116】 反應流程2展示了一種合成具有磺醯胺結構的化合物的方法，其中將離去基引入1,1'-磺醯基雙(1-H-咪唑)中以合成化合物2-2；使合成的化合物2-2與胺化合物反應以合成化合物2-3，並再次引入離去基團以合成化合物2-4；藉由與胺化合物反應，合成化合物2-5，並使其與在反應流程1中合成的化合物1-6反應以合成磺醯胺化合物2-6；在酸性環境下除去保護基以合成化合物2-7，以及藉由引入各種官能團以合成標題化合物2-8。

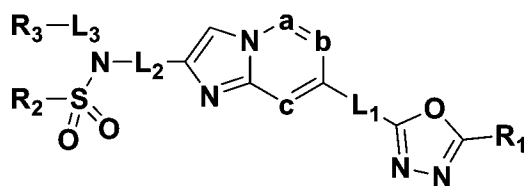
【0117】 藉由上述反應流程製備的化合物係為化合物4256、4257、4258、4259、4260、4261、4262、4263、4264、4265、4266、4267、4268、4269、4270、

4271、4272、4273、4274、4275、4297、4298、4299、4300、4301、4302、4303、4304、4305、4306、4307、4308、4309、4310、4311、4312、4313、4314、4315、4622、4623以及4624。

【0118】 包含1,3,4-噁二唑衍生物化合物的組合物、其用途以及使用其的治療方法

【0119】 本發明提供一種用於預防或治療組蛋白脫乙酰基酶6介導的疾病的醫藥組合物，其包含由以下化學式I表示的化合物、其光學異構物或其醫藥學上可接受的鹽作為活性成分：

【0120】 化學式I



【0121】

【0122】 化學式I與前文所述定義相同。

【0123】 藉由選擇性抑制組蛋白脫乙酰基酶6，本發明的醫藥組合物在預防或治療組蛋白脫乙酰基酶6介導的疾病中展示出顯著效果。

【0124】 組蛋白脫乙酰基酶6介導的疾病包括傳染病，例如朊病毒病；腫瘤，例如良性腫瘤(例如骨髓增生異常綜合徵)或惡性腫瘤(例如多發性骨髓瘤、淋巴瘤、白血病、肺癌、結腸直腸癌、結腸癌、前列腺癌、泌尿道上皮細胞癌、乳腺癌、黑素瘤、皮膚癌、肝癌、腦癌、胃癌、卵巢癌、胰腺癌、頭頸癌、口腔癌或神經膠質瘤)；內分泌、營養及代謝性疾病，例如威爾遜氏病、澱粉樣變性病或糖尿病；精神及行為障礙，例如抑鬱症或瑞特氏綜合徵；神經系統疾病，例如中樞神經系統萎縮(例如亨廷頓氏病、脊髓性肌萎縮症(SMA)、脊髓小腦性共濟

失調(SCA)，神經退化性疾病(例如阿茲海默症)、運動障礙(例如帕金森氏症)、神經病(例如，遺傳性神經病(Charcot-Marie-Tooth疾病)、偶發性神經病、發炎性神經病、藥物引起的神經病、運動神經病(例如肌萎縮性側索硬化(ALS))或中樞神經系統脫髓鞘(例如多發性硬化(MS))；眼睛及其相關疾病，例如葡萄膜炎；循環系統疾病，例如心房纖維性顫動、中風等；呼吸系統疾病，例如哮喘；消化系統疾病，例如酒精性肝病，發炎性腸病，克羅恩氏病，潰瘍性腸病等；皮膚及皮下組織疾病，例如牛皮癬；肌肉骨骼及結締組織疾病，例如類風濕關節炎、骨關節炎、系統性紅斑狼瘡(SLE)等；或先天性畸形、改變及染色體異常(例如常染色體顯性多囊腎病)，也包括與組蛋白脫乙酰基酶功能異常有關的症狀或疾病。

【0125】 醫藥學上可接受的鹽與上述本發明化學式I表示的化合物的醫藥學上可接受的鹽相同。

【0126】 除了化學式I表示的化合物、其光學異構物或其醫藥學上可接受的鹽以外，本發明的醫藥組合物還可包含一種或多種醫藥學上可接受的載體用於給藥。醫藥學上可接受的載體可藉由將鹽水、無菌水、林格氏溶液、緩衝鹽水、右旋糖溶液、麥芽糊精溶液、甘油、乙醇及一種或多種這些成分，以及必要時可加入其他常規添加劑例如抗氧化劑、緩沖劑、抑菌劑等。此外，可藉由進一步添加稀釋劑、分散劑、表面活性劑、黏合劑以及潤滑劑，以配製成可注射製劑例如水溶液、懸浮液、乳劑等，以及丸劑，膠囊，顆粒劑或片劑。因此，本發明的組合物可為貼劑、液體、丸劑、膠囊、顆粒、片劑、栓劑等。這些製劑可以藉由本領域中用於製劑的常規方法或藉由Remington's Pharmaceutical Science, Mack Publishing Company, Easton PA(最新版)中公開的方法製備，並根據各自的疾病或成分配製成各種製劑。

【0127】 本發明的組合物可根據所需方法經口服或腸胃外給藥(例如靜脈內、皮下、腹膜內或局部)，且劑量範圍根據患者的體重、年齡、性別、健康狀況、飲食、給藥時間、給藥方法、排泄率以及疾病的嚴重性等；由本發明的化學式I表示的化合物的日劑量可為約1至1000mg/kg，較佳地為5至100mg/kg，並可以一天給藥一次或一天給藥多次。

【0128】 本發明的醫藥組合物除了由以上化學式I表示的化合物、其光學異構物或其醫藥學上可接受的鹽之外，還可以包含一種或多種表現出相同或相似藥物作用的活性成分。

【0129】 本發明提供一種預防或治療組蛋白脫乙酰基酶6介導的疾病的方法，所述方法包括給予治療有效量的化學式I表示的化合物、其光學異構體或其醫藥學上可接受的鹽。

【0130】 本發明中使用的術語“治療有效量”是指有效預防或治療組蛋白脫乙酰基酶6介導的疾病的化學式I表示的化合物的量。

【0131】 此外，本發明提供一種藉由將化學式I表示的化合物、其光學異構物或其醫藥學上可接受的鹽施用給包括人在內的哺乳動物來選擇性抑制HDAC6的方法。

【0132】 本發明的預防或治療組蛋白脫乙酰基酶6介導的疾病的方法還包括在症狀發作之前施用化學式I表示的化合物以治療疾病本身，而且還可抑制或避免其症狀。在疾病的治療中，特定活性成分的預防或治療劑量將根據疾病或病症的性質、嚴重程度以及活性成分的給藥途徑而變化；劑量及劑量頻率將根據患者的年齡、體重及反應而變化。考慮到這些因素是理所當然的，本領域普通技術人員可以容易地選擇合適的劑量方案。此外，本發明的預防或治療組蛋白脫乙酰

基酶6介導的疾病的方法可進一步包括將治療有效量之用於治療其疾病的另外的活性劑與化學式I表示的化合物一起給藥，其中所述另外的活性劑可與化學式I表示的化合物一起展示協同或輔助作用。

【0133】 本發明的目的還關於提供由以上化學式I表示的化合物、其光學異構物或其醫藥學上可接受的鹽在製備用於治療組蛋白脫乙酰基酶6介導的疾病的藥物中的用途；可將上述由化學式I表示之用於製備藥物的化合物與可接受的佐劑、稀釋劑、載體等混合，並可與其他活性劑製成複合製劑以具有活性成分的協同作用。

【0134】 只要在本發明的用途，組合物和處理方法中彼此不一致，就可以均等地使用。

發明效果

【0135】 本發明的上述化學式I表示的化合物、其光學異構體或其醫藥學上可接受的鹽能夠選擇性地抑制組蛋白脫乙酰基酶6(HDAC6)，從而對HDAC6介導的疾病具有非常優異的預防或治療作用。

【圖式簡單說明】

【0136】 無

【實施方式】

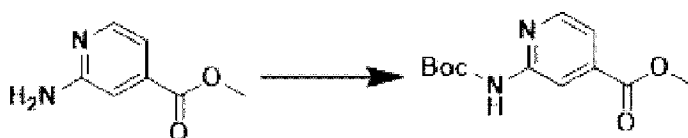
【0137】 在下文中，將藉由實施例及實驗例以更詳細地描述本發明。然而，它們僅是本發明的示例，且本發明的範圍不限於此。

【0138】 1,3,4-噁二唑衍生物的製備

【0139】 製備由化學式I表示的化合物的具體方法如下。

【0140】 實施例1：化合物3778的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1-甲基-N-苯基哌啶-4-磺醯胺

【0141】 步驟1：甲基-2-((叔丁氧基羰基)胺基)異菸酸酯的合成



【0142】

【0143】 在室溫下將甲基-2-胺基異菸酸酯(20.000g, 131.449mmol)與二碳酸二叔丁酯(37.295g, 170.884mmol)溶解在叔丁醇(800mL)中；將所得溶液在60°C下攪拌16小時，然後將溫度降低至室溫以終止反應；過濾沉澱的固體，用乙醇洗滌並乾燥，得到白色固體狀的標題化合物(26.000g, 78.4%)。

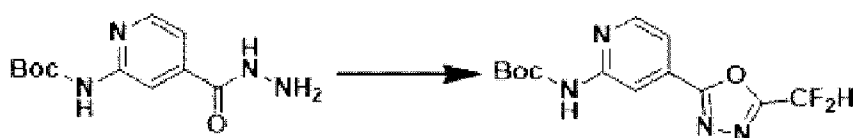
【0144】 步驟2：叔丁基(4-(肼羰基)吡啶-2-基)胺基甲酸酯的合成



【0145】

【0146】 將步驟1中製備的甲基-2-((叔丁氧基羰基)胺基)異菸酸酯(26.000g, 103.064mmol)與單水合肼(100.182mL, 2.061mol)在室溫下溶解於甲醇(800mL)中；將所得溶液在相同溫度下攪拌16小時；向獲得之產物中加入甲醇(500mL)，然後藉由塑膠過濾器過濾以獲得有機層，並濃縮有機層以獲得白色固體狀的標題化合物(25.000g, 96.2%)。

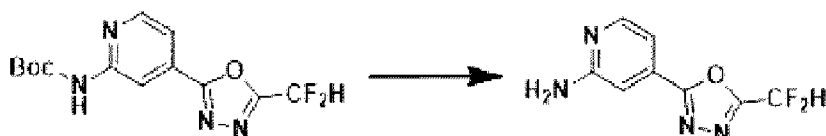
【0147】 步驟3：叔丁基(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)胺基甲酸酯的合成



【0148】

【0149】 將步驟2製備的叔丁基(4-(胍羰基)吡啶-2-基)胺基甲酸酯(20.000g, 396.401mmol)及三乙胺(55.250mL, 396.401mmol)溶於四氫呋喃(600mL)中，在室溫下加入2,2-二氟乙酸酐(49.281mL, 396.401mmol)，加熱回流16小時，然後將溫度降低至室溫以終止反應；向反應混合物中加入飽和氯化銨水溶液，然後用乙酸乙酯萃取；有機層用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥，過濾並減壓濃縮；將乙酸乙酯(40mL)與己烷(200mL)倒入濃縮物中，懸浮並過濾以獲得固體，再將所獲得的固體用己烷洗滌並乾燥以獲得白色固體狀的標題化合物(11.500g, 46.5%)。

【0150】 步驟4：4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)胺的合成



【0151】

【0152】 將步驟3製備的叔丁基(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)胺基甲酸酯(11.500g, 36.826mmol)溶於二氯甲烷(300mL)，並在0°C下加入三氟乙酸(28.199mL, 368.259mmol)，將所得溶液在室溫下攪拌4小時；在減壓下從反應混合物中除去溶劑後，將飽和碳酸氫鈉水溶液(150mL)倒入濃縮物中並懸浮，其後過濾以獲得固體；將獲得的固體用水洗滌並乾燥，獲得白色固體狀標題化合物(7.500g, 96.0%)。

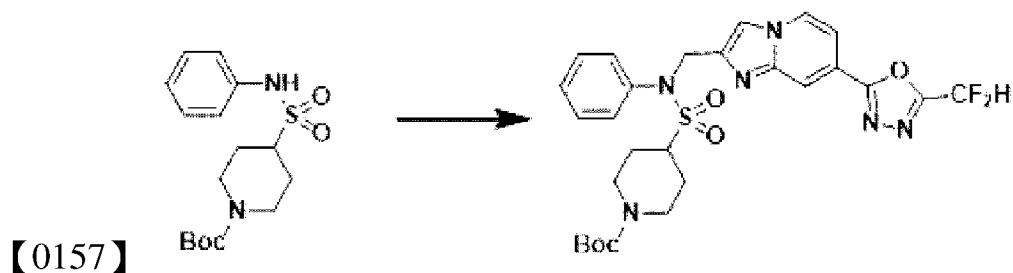
【0153】 步驟5：2-(2-(氯甲基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑的合成



【0154】

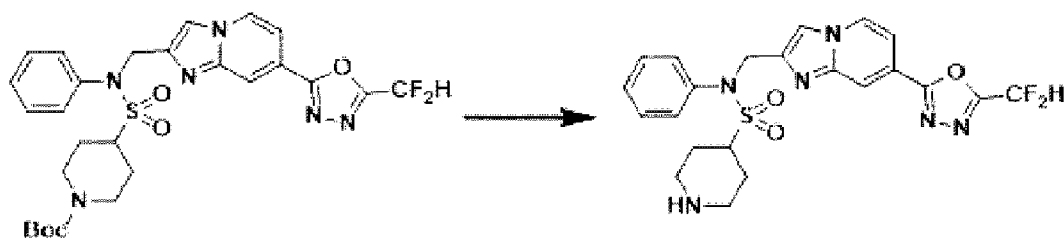
【0155】 將步驟4製備的4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)胺(7.500g, 35.351mmol)、1,3-二氯丙-2-酮(6.732g, 53.026mmol)以及碳酸氫鈉(14.848g, 176.753)在室溫下溶解於1,4-二噁烷(250mL)中；將所得溶液加熱回流16小時，然後將溫度降低至室溫以終止反應；將反應混合物藉由塑膠過濾器過濾以除去固體，並藉由管柱層析法(二氧化矽, 80g/匣；乙酸乙酯/己烷=10%至90%)純化並濃縮以獲得米色固體狀標題化合物(7.000g, 69.6%)。

【0156】 步驟6：叔丁基4-(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基胺磺醯基)哌啶-1-羧酸酯的合成



【0158】 叔丁基-4-(N-苯基胺磺醯基)哌啶-1-羧酸酯(0.050g, 0.147mmol)、步驟5製備的2-(2-(氯甲基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.040g, 0.140mmol)、碳酸鉀(0.041g, 0.294mmol)以及碘化鉀(0.002g, 0.015mmol)在室溫下溶解於N,N-二甲基甲醯胺(3mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌16小時；將水(5mL)加入反應混合物中並攪拌以沉澱出固體；過濾沉澱的固體，用水洗滌並乾燥，獲得米色固體狀標題化合物(0.055g, 63.6%)。

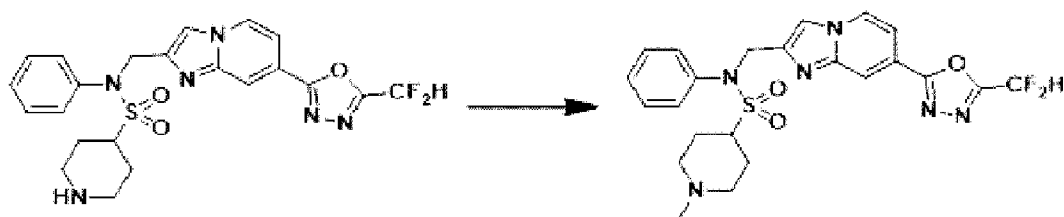
【0159】 步驟7：N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌啶-4-磺醯胺的合成



【0160】

【0161】 步驟6製備的叔丁基4-(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基胺磺醯基)哌啶-1-羧酸酯(0.100g, 0.170mmol) 以及三氟乙酸(0.260mL, 3.398mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(3mL), 並將所得溶液在相同溫度下攪拌3小時; 將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中, 然後用二氯甲烷萃取; 有機層用飽和水溶液洗滌, 用無水硫酸鎂乾燥並過濾; 於減壓濃縮後, 無須進一步純化即可獲得棕色凝膠狀的標題化合物(0.083g, 100.0%)。

【0162】 步驟8: 化合物3778的合成



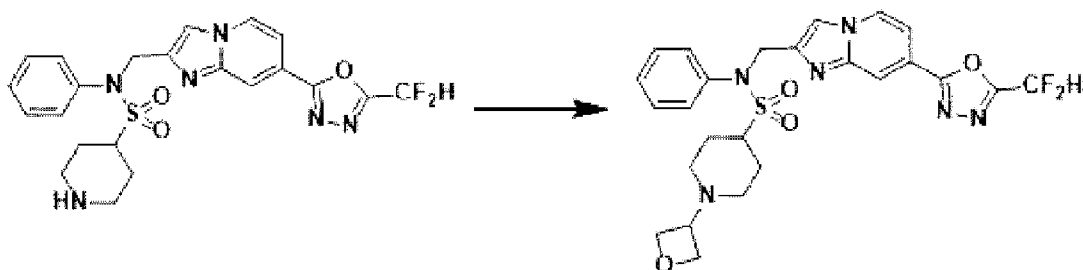
【0163】

【0164】 步驟7製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌啶-4-磺醯胺(0.040g, 0.082mmol)、甲醛(0.005g, 0.164mmol)、乙酸(0.005mL, 0.082mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.052g, 0.246mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(5mL)中, 並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時; 將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中, 然後用二氯甲烷萃取; 有機層用飽和水溶液洗滌, 用無水硫酸鎂乾燥、過濾並減壓濃縮; 藉由層析法(二氧化矽板, 20x20x1mm; 二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.016g, 38.9%)。

【0165】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (s, 1H), 8.24-8.19 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.47 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.10-6.78 (m, 1H), 5.16 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H), 3.00 (d, $J = 10.2$ Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.14 (s, 2H), 2.01 (s, 4H) ;

【0166】 LRMS (ES) m/z 503.2 ($\text{M}^+ + 1$) 。

【0167】 實施例2：化合物3779的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌啶-4-磺醯胺



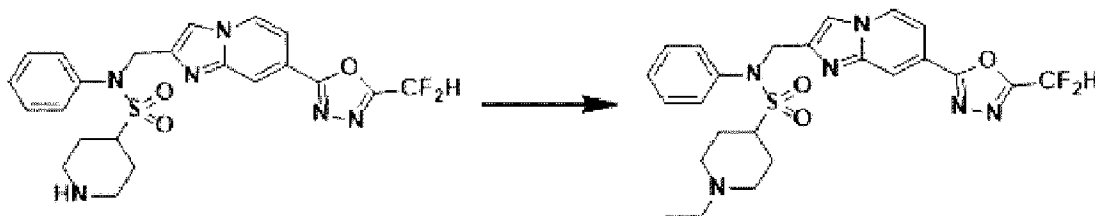
【0168】

【0169】 將實施例1中步驟7製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌啶-4-磺醯胺(0.040g, 0.082mmol)、氧雜環丁烷-3-酮(0.012g, 0.164mmol)、乙酸(0.005mL, 0.082mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.052g, 0.246mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(5mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，然後用二氯甲烷萃取；有機層用飽和水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥、過濾並減壓濃縮；藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.024g, 53.8%)。

【0170】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.37 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.95 (td, $J = 52.7, 51.7, 2.5$ Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.70-4.55 (m, 4H), 3.50 (s, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.89 (s, 2H), 2.16 (s, 2H), 2.03 (s, 2H), 1.85 (s, 2H) ;

【0171】 LRMS (ES) m/z 545.3 ($M^+ + 1$)。

【0172】 實施例3：化合物4214的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1-乙基-N-苯基哌啶-4-磺醯胺



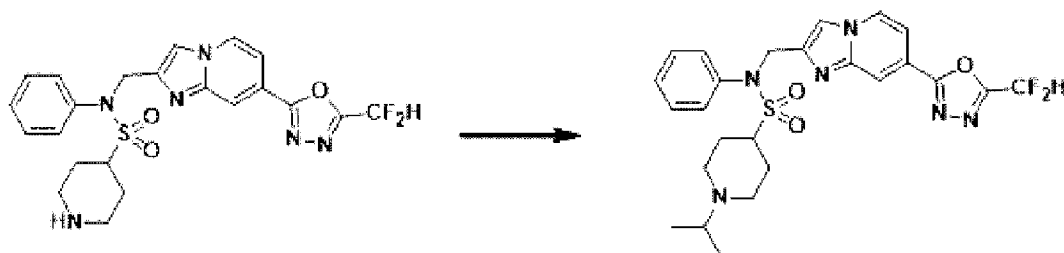
【0173】

【0174】 將實施例1中步驟7製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌啶-4-磺醯胺(0.050g, 0.102mmol)、乙醛(0.009g, 0.205mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.065g, 0.307mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(5mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將水倒入反應混合物中，然後用二氯甲烷萃取；有機層用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鈉乾燥、過濾並減壓濃縮；藉由管柱層析法(二氧化矽，4g/匣；甲醇/二氯甲烷=0%至3%)純化並濃縮以獲得乳白色固體狀標題化合物(0.014g, 26.5%)。

【0175】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (s, 1H), 8.22 (dd, 1H, $J = 7.1, 0.8$ Hz), 7.80 (s, 1H), 7.52 (dd, 1H, $J = 7.1, 1.7$ Hz), 7.49-7.45 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 1H), 6.95 (t, 1H, $J = 51.7$ Hz), 5.17 (s, 2H), 3.06-2.96 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.15-2.08 (m, 2H), 2.05-1.89 (m, 4H)；

【0176】 LRMS (ES) m/z 517.4 ($M^+ + 1$)。

【0177】 實施例4：化合物4215的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1-異丙基-N-苯基哌啶-4-磺醯胺



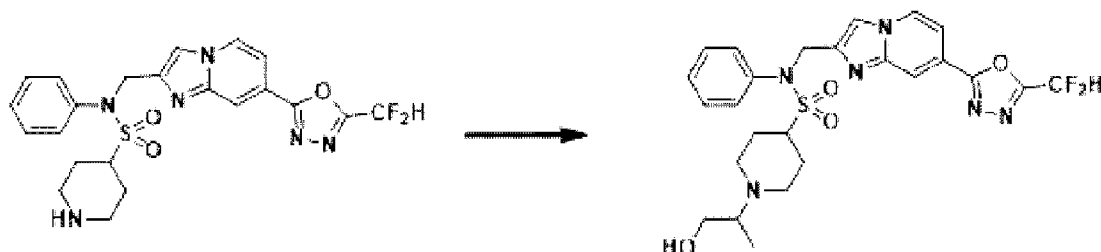
【0178】

【0179】 將實施例1中步驟7製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌啶-4-磺醯胺(0.050g, 0.102mmol)、丙-2-酮(0.012g, 0.205mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.065g, 0.307mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(5mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將水倒入反應混合物中，然後用二氯甲烷萃取；有機層用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鈉乾燥、過濾並減壓濃縮；藉由管柱層析法(二氧化矽, 4g/匣；甲醇/二氯甲烷=0%至3%)純化並濃縮以獲得乳白色固體狀標題化合物(0.011g, 20.3%)。

【0180】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (s, 1H), 8.22 (dd, 1H, $J = 7.1, 0.8$ Hz), 7.81 (s, 1H), 7.52 (dd, 1H, $J = 7.1, 1.7$ Hz), 7.49-7.45 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 1H), 6.95 (t, 1H, $J = 51.7$ Hz), 5.17 (s, 2H), 3.09-2.99 (m, 3H), 2.45-2.39 (m, 1H), 2.15-2.04 (m, 3H), 2.04-1.88 (m, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.03 (s, 3H)；

【0181】 LRMS (ES) m/z 531.4 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0182】 實施例5：化合物4216的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1-(1-羥基丙-2-基)-N-苯基哌啶-4-磺醯胺



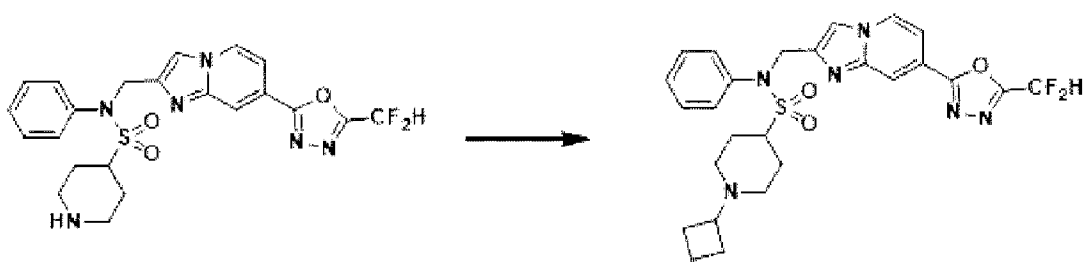
【0183】

【0184】 將實施例1中步驟7製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌啶-4-磺醯胺(0.050g, 0.102mmol)、1-羥基丙-2-酮(0.015g, 0.205mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.065g, 0.307mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(5mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將水倒入反應混合物中，然後用二氯甲烷萃取；有機層用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鈉乾燥、過濾並減壓濃縮；藉由管柱層析法(二氧化矽，4g/匣；甲醇/二氯甲烷=0%至3%)純化並濃縮以獲得乳白色固體狀標題化合物(0.009g, 16.1%)。

【0185】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (s, 1H), 8.22 (dd, 1H, $J = 7.1, 0.8$ Hz), 7.78 (s, 1H), 7.53 (dd, 1H, $J = 7.1, 1.7$ Hz), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 1H), 6.95 (t, 1H, $J = 51.7$ Hz), 5.16 (s, 2H), 3.43-3.39 (m, 1H), 3.33 (t, 1H, $J = 10.4$ Hz), 3.12-3.04 (m, 1H), 2.84-2.30 (m, 3H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.20-2.15 (m, 2H), 2.11-1.83 (m, 4H), 0.89 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz)；

【0186】 LRMS (ES) m/z 547.0 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0187】 實施例6：化合物4217的合成，1-環丁基-N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌啶-4-磺醯胺



【0188】

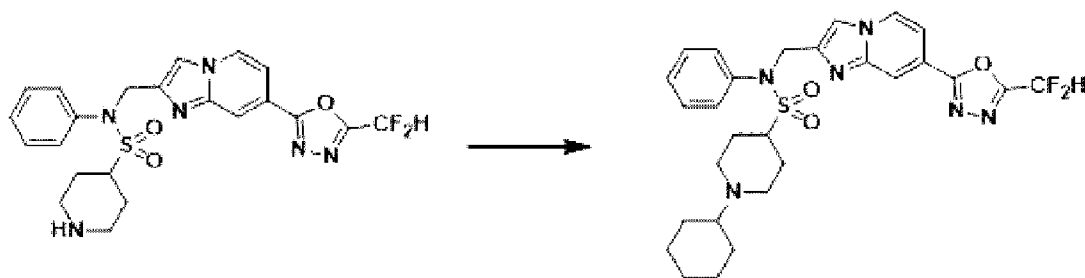
【0189】 將實施例1中步驟7製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌啶-4-磺醯胺(0.050g, 0.102mmol)、環丁酮(0.014g, 0.205mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.065g, 0.307mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(5mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將水倒入反應混

合物中，然後用二氯甲烷萃取；有機層用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鈉乾燥、過濾並減壓濃縮；藉由管柱層析法(二氧化矽，4g/匣；甲醇/二氯甲烷=0%至3%)純化並濃縮以獲得乳白色固體狀標題化合物(0.015g，27.0%)。

【0190】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (s, 1H), 8.21 (dd, 1H, $J = 7.1, 0.9$ Hz), 7.80 (s, 1H), 7.52 (dd, 1H, $J = 7.1, 1.7$ Hz), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 1H), 6.95 (t, 1H, $J = 51.7$ Hz), 5.16 (s, 2H), 3.08-2.98 (m, 3H), 2.74-2.66 (m, 1H), 2.15-2.11 (m, 2H), 2.06-1.83 (m, 8H), 1.74-1.53 (m, 2H) ;

【0191】 LRMS (ES) m/z 543.4 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0192】 實施例7：化合物4218的合成，1-環己基-N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌啶-4-磺醯胺



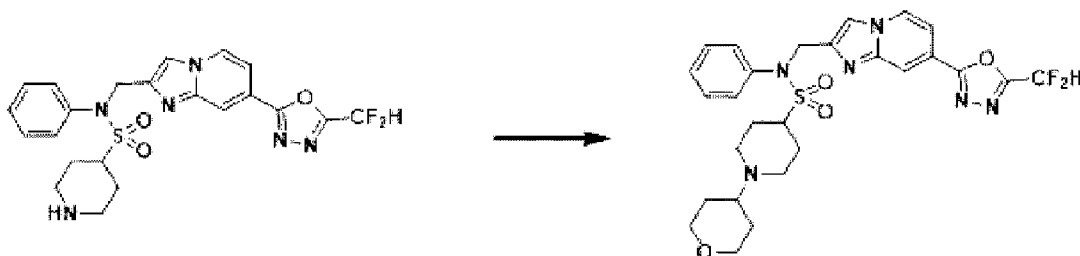
【0193】

【0194】 將實施例1中步驟7製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌啶-4-磺醯胺(0.050g, 0.102mmol)、環己酮(0.020g, 0.205mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.065g, 0.307mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(5mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將水倒入反應混合物中，然後用二氯甲烷萃取；有機層用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鈉乾燥、過濾並減壓濃縮；藉由管柱層析法(二氧化矽，4g/匣；甲醇/二氯甲烷=0%至3%)純化並濃縮以獲得乳白色固體狀標題化合物(0.014g，24.0%)。

【0195】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (s, 1H), 8.21 (dd, 1H, $J = 7.1, 0.8$ Hz), 7.81 (s, 1H), 7.52 (dd, 1H, $J = 7.1, 1.7$ Hz), 7.48-7.46 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 1H), 6.95 (t, 1H, $J = 51.7$ Hz), 5.17 (s, 2H), 3.05-3.02 (m, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.23-2.10 (m, 4H), 1.99-1.91 (m, 2H), 1.81 (m, 3H), 1.66-1.62 (m, 1H), 1.29-1.07 (m, 6H) ;

【0196】 LRMS (ES) m/z 571.4 ($\text{M}^+ + 1$) 。

【0197】 實施例8：化合物4219的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-磺醯胺



【0198】

【0199】 將實施例1中步驟7製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌啶-4-磺醯胺(0.050g, 0.102mmol)、四氫-4H-吡喃-4-酮(0.020g, 0.205mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.065g, 0.307mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(5mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將水倒入反應混合物中，然後用二氯甲烷萃取；有機層用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鈉乾燥、過濾並減壓濃縮；藉由管柱層析法(二氧化矽，4g/匣；甲醇/二氯甲烷=0%至3%)純化並濃縮以獲得乳白色固體狀標題化合物(0.012g, 20.5%)。

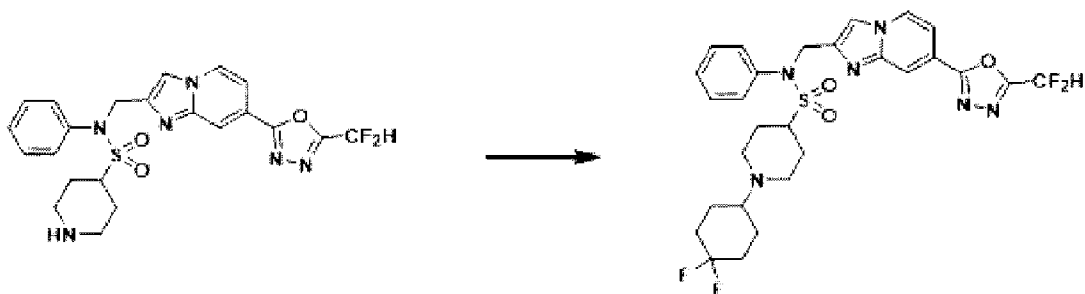
【0200】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (s, 1H), 8.21 (dd, 1H, $J = 7.1, 0.8$ Hz), 7.80 (s, 1H), 7.52 (dd, 1H, $J = 7.1, 1.7$ Hz), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 1H), 6.95 (t, 1H, $J = 51.7$ Hz), 5.17 (s, 2H), 4.04-3.99 (m, 2H), 3.41-3.34

第44頁，共 127 頁(發明說明書)

(m, 2H), 3.09-3.02 (m, 3H), 2.53-2.48 (m, 1H), 2.19-2.13 (m, 4H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.72-1.69 (m, 2H), 1.63-1.54 (m, 2H) ;

【0201】 LRMS (ES) m/z 573.4 ($M^+ + 1$)。

【0202】 實施例9：化合物4220的合成，1-(4,4-二氟環己基)-N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌啶-4-磺醯胺



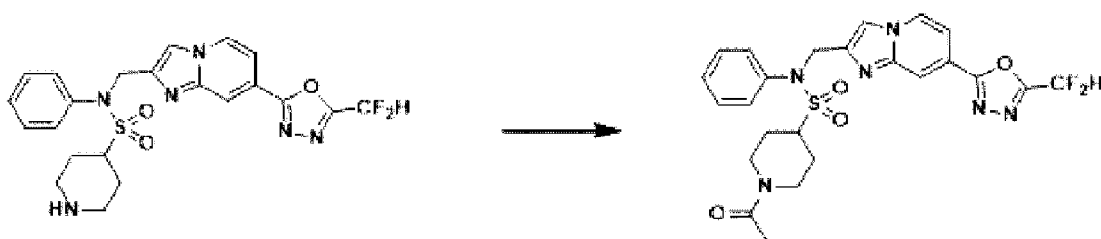
【0203】

【0204】 將實施例1中步驟7製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌啶-4-磺醯胺(0.050g, 0.102mmol)、4,4-二氟環己-1-酮(0.027g, 0.205mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.065g, 0.307mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(5mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將水倒入反應混合物中，然後用二氯甲烷萃取；有機層用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鈉乾燥、過濾並減壓濃縮；藉由管柱層析法(二氧化矽，4g/匣；甲醇/二氯甲烷=0%至3%)純化並濃縮以獲得乳白色固體狀標題化合物(0.009g, 14.5%)。

【0205】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (s, 1H), 8.21 (dd, 1H, $J = 7.1, 0.9$ Hz), 7.78 (s, 1H), 7.50 (dd, 1H, $J = 7.1, 1.7$ Hz), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 1H), 6.95 (t, 1H, $J = 51.7$ Hz), 5.15 (s, 2H), 3.07-2.96 (m, 3H), 2.46-2.41 (m, 1H), 2.21-2.08 (m, 6H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.80-1.73 (m, 3H), 1.69-1.60 (m, 3H) ;

【0206】 LRMS (ES) m/z 607.1 ($M^+ + 1$)。

【0207】 實施例10：化合物4221的合成，1-乙醯基-N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌啶-4-磺醯胺



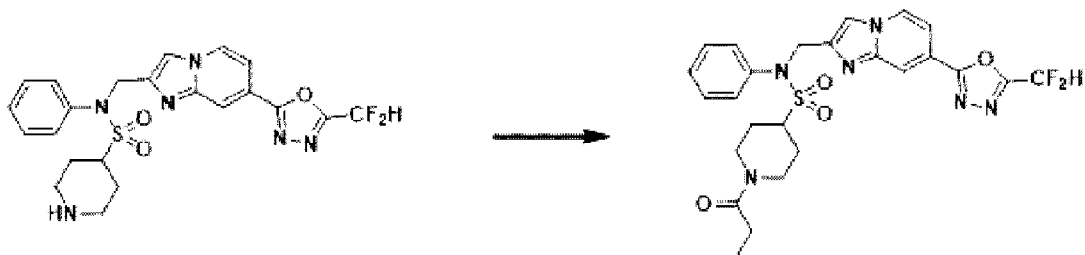
【0208】

【0209】 將實施例1中步驟7製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌啶-4-磺醯胺(0.050g, 0.102mmol)、乙醯氯(0.015mL, 0.205mmol)以及三乙胺(0.043mL, 0.307mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(5mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將水倒入反應混合物中，然後用二氯甲烷萃取；有機層用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鈉乾燥、過濾並減壓濃縮；藉由管柱層析法(二氧化矽, 12g/匣；乙酸乙酯/己烷=70%至100%)純化並濃縮以獲得乳白色固體狀標題化合物(0.014g, 25.8%)。

【0210】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (t, 1H, $J = 0.8$ Hz), 8.22 (dd, 1H, $J = 7.1, 0.9$ Hz), 7.73 (s, 1H), 7.53 (dd, 1H, $J = 7.1, 1.7$ Hz), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 1H), 6.95 (t, 1H, $J = 51.7$ Hz), 5.13 (s, 2H), 4.72 (d, 1H, $J = 13.5$ Hz), 3.95 (d, 1H, $J = 13.8$ Hz), 3.67-3.29 (m, 1H), 3.11-3.03 (m, 1H), 2.58 (td, 1H, $J = 12.8, 2.5$ Hz), 2.27-2.16 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.94-1.76 (m, 2H)；

【0211】 LRMS (ES) m/z 531.3 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0212】 實施例11：化合物4222的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基-1-丙醯基哌啶-4-磺醯胺



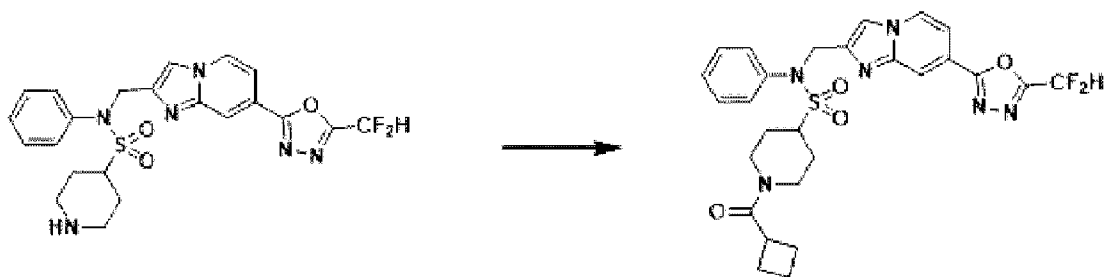
【0213】

【0214】 將實施例1中步驟7製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌啶-4-磺醯胺(0.050g, 0.102mmol)、丙醯氯(0.019g, 0.205mmol)以及三乙胺(0.043mL, 0.307mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(5mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將水倒入反應混合物中，然後用二氯甲烷萃取；有機層用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鈉乾燥、過濾並減壓濃縮；藉由管柱層析法(二氧化矽，12g/匣；乙酸乙酯/己烷=70%至100%)純化並濃縮以獲得乳白色固體狀標題化合物(0.013g, 23.3%)。

【0215】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (s, 1H), 8.22 (dd, 1H, $J = 7.1, 0.9$ Hz), 7.73 (s, 1H), 7.53 (dd, 1H, $J = 7.1, 1.7$ Hz), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 1H), 6.95 (t, 1H, $J = 51.7$ Hz), 5.13 (s, 2H), 4.75 (d, 1H, $J = 13.4$ Hz), 4.00 (d, 1H, $J = 13.5$ Hz), 3.68-3.29 (m, 1H), 3.03 (t, 1H, $J = 12.1$ Hz), 2.58 (t, 1H, $J = 11.9$ Hz), 2.36 (q, 2H, $J = 7.4$ Hz), 2.20 (t, 2H, $J = 15.4$ Hz), 1.90-1.76 (m, 2H), 1.15 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz)；

【0216】 LRMS (ES) m/z 545.4 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0217】 實施例12：化合物4223的合成，1-(環丁烷羰基)-N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌啶-4-磺醯胺



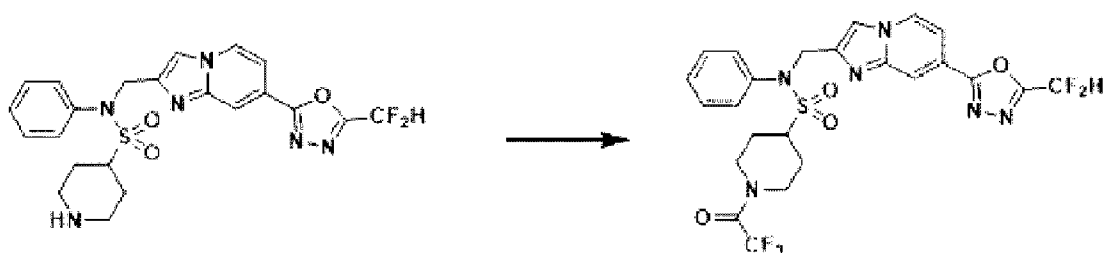
【0218】

【0219】 將實施例1中步驟7製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌啶-4-磺醯胺(0.050g, 0.102mmol)、環丁烷羰基氯(0.024g, 0.205mmol)以及三乙胺(0.043mL, 0.307mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(5mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將水倒入反應混合物中，然後用二氯甲烷萃取；有機層用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鈉乾燥、過濾並減壓濃縮；藉由管柱層析法(二氧化矽，12g/匣；乙酸乙酯/己烷=70%至100%)純化並濃縮以獲得乳白色固體狀標題化合物(0.010g, 17.1%)。

【0220】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (t, 1H, $J = 0.8$ Hz), 8.22 (dd, 1H, $J = 7.1, 0.9$ Hz), 7.74 (s, 1H), 7.54 (dd, 1H, $J = 7.1, 1.7$ Hz), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 1H), 6.95 (t, 1H, $J = 51.7$ Hz), 5.13 (s, 2H), 4.78-4.76 (m, 1H), 3.84 (d, 1H, $J = 13.6$ Hz), 3.50 (s, 1H), 3.33-3.24 (m, 2H), 3.23-2.90 (m, 1H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.40-2.33 (m, 2H), 2.19-2.12 (m, 4H), 2.06-1.74 (m, 3H) ;

【0221】 LRMS (ES) m/z 571.0 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0222】 實施例13：化合物4224的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基-1-(2,2,2-三氟乙醯基)哌啶-4-磺醯胺



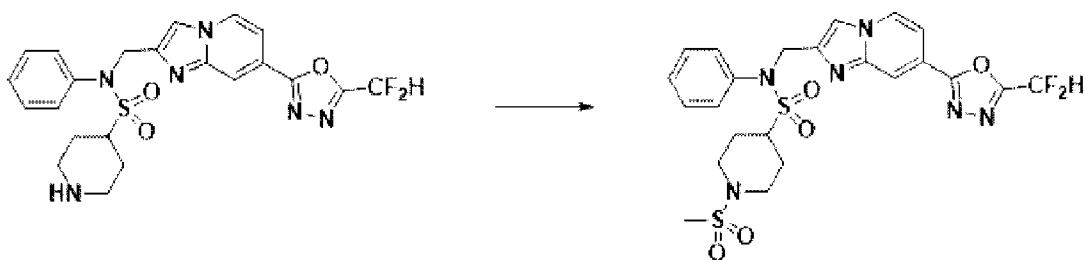
【0223】

【0224】 將實施例1中步驟7製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌啶-4-磺醯胺(0.050g, 0.102mmol)、2,2,2-三氟乙酸酐(0.043g, 0.205mmol)以及三乙胺(0.043mL, 0.307mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(5mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將水倒入反應混合物中，然後用二氯甲烷萃取；有機層用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鈉乾燥、過濾並減壓濃縮；藉由管柱層析法(二氧化矽, 12g/匣；乙酸乙酯/己烷=70%至100%)純化並濃縮以獲得乳白色固體狀標題化合物(0.012g, 20.1%)。

【0225】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (s, 1H), 8.22 (dd, 1H, $J = 7.1, 0.9$ Hz), 7.70 (s, 1H), 7.55 (dd, 1H, $J = 7.1, 1.7$ Hz), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 1H), 6.95 (t, 1H, $J = 51.7$ Hz), 5.12 (s, 2H), 4.60 (d, 1H, $J = 13.6$ Hz), 4.16-4.12 (m, 1H), 3.48-3.40 (m, 1H), 3.23-3.16 (m, 1H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.33-2.27 (m, 2H), 2.21-1.91 (m, 2H)；

【0226】 LRMS (ES) m/z 585.1 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0227】 實施例14：化合物4225的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1-(甲基磺醯基)-N-苯基哌啶-4-磺醯胺



【0228】

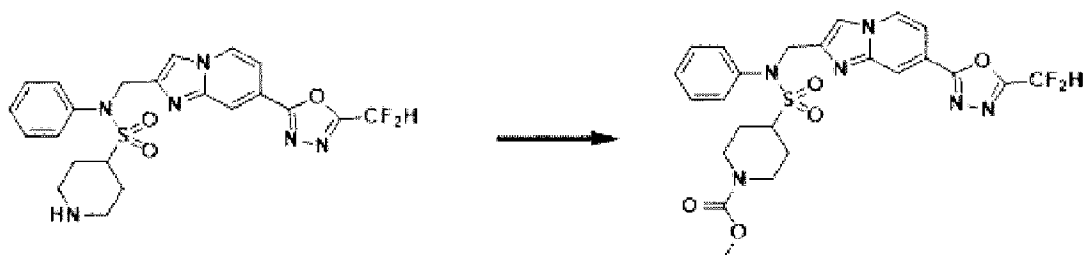
【0229】 將實施例1中步驟7製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌啶-4-磺醯胺(0.050g, 0.102mmol)、甲磺醯氯(0.016mL, 0.205mmol)以及三乙胺(0.043mL, 0.307mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(5mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將水倒入反應混合物中，

然後用二氯甲烷萃取；有機層用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鈉乾燥、過濾並減壓濃縮；藉由管柱層析法(二氧化矽，12g/匣；乙酸乙酯/己烷=70%至100%)純化並濃縮以獲得乳白色固體狀標題化合物(0.012g，20.7%)。

【0230】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (s, 1H), 8.23 (dd, 1H, $J = 7.1, 0.9$ Hz), 7.73 (s, 1H), 7.55 (dd, 1H, $J = 7.1, 1.7$ Hz), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 1H), 6.95 (t, 1H, $J = 51.7$ Hz), 5.13 (s, 2H), 3.90 (dt, 2H, $J = 12.6, 3.5$ Hz), 3.28-3.20 (m, 1H), 2.86-2.76 (m, 5H), 2.30-2.25 (m, 2H), 2.21-2.00 (m, 2H) ;

【0231】 LRMS (ES) m/z 567.0 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0232】 實施例15：化合物4226的合成，甲基-4-(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌啶-4-磺醯基)哌啶-1-羧酸酯



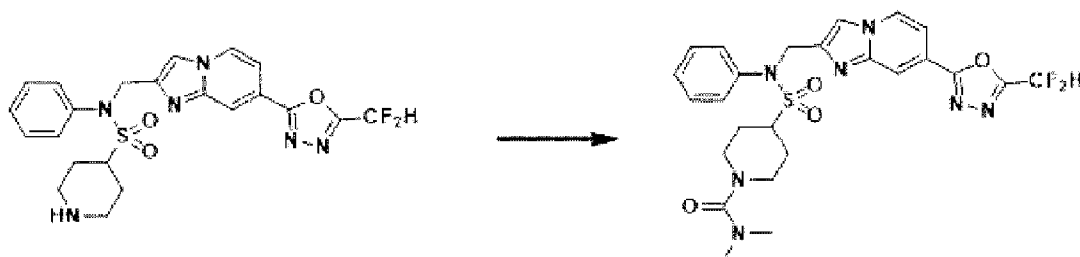
【0233】

【0234】 將實施例1中步驟7製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌啶-4-磺醯胺(0.050g，0.102mmol)、碳酸氫甲酯(0.019g，0.205mmol)以及三乙胺(0.043mL，0.307mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(5mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將水倒入反應混合物中，然後用二氯甲烷萃取；有機層用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鈉乾燥、過濾並減壓濃縮；藉由管柱層析法(二氧化矽，12g/匣；乙酸乙酯/己烷=70%至100%)純化並濃縮以獲得乳白色固體狀標題化合物(0.015g，26.8%)。

【0235】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (s, 1H), 8.22 (dd, 1H, $J = 7.2, 0.9$ Hz), 7.75 (s, 1H), 7.54 (dd, 1H, $J = 7.1, 1.7$ Hz), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 1H), 6.95 (t, 1H, $J = 51.7$ Hz), 5.14 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.28-3.22 (m, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.18-2.14 (m, 2H), 1.91-1.80 (m, 2H) ;

【0236】 LRMS (ES) m/z 547.1 ($\text{M}^+ + 1$) 。

【0237】 實施例16：化合物4227的合成，4-(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基胺磺醯基)-N,N-二甲基哌啶-1-羧醯胺



【0238】

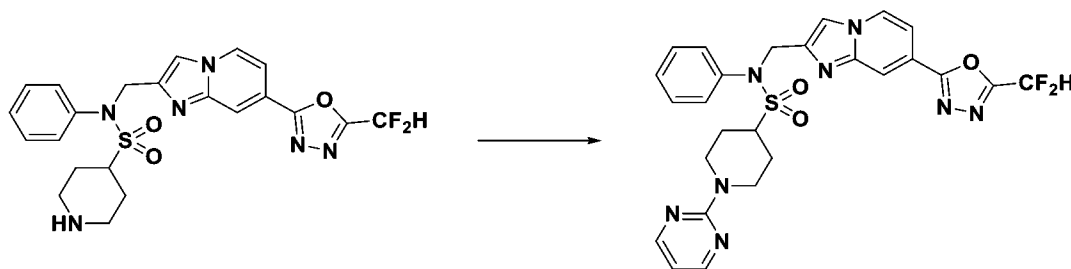
【0239】 將實施例1中步驟7製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌啶-4-磺醯胺(0.050g, 0.102mmol)、二甲基胺基甲醯氯(0.022g, 0.205mmol)以及三乙胺(0.043mL, 0.307mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(5mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將水倒入反應混合物中，然後用二氯甲烷萃取；有機層用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鈉乾燥、過濾並減壓濃縮；藉由管柱層析法(二氧化矽, 12g/匣；乙酸乙酯/己烷=70%至100%)純化並濃縮以獲得乳白色固體狀標題化合物(0.013g, 22.7%)。

【0240】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (s, 1H), 8.22 (dd, 1H, $J = 7.1, 0.9$ Hz), 7.76 (s, 1H), 7.54 (dd, 1H, $J = 7.1, 1.7$ Hz), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 1H), 6.95 (t, 1H, $J = 51.7$ Hz), 5.15 (s, 2H), 3.78 (d, 2H, $J = 13.3$ Hz),

3.27-3.19 (m, 1H), 2.84-2.80 (m, 6H), 2.76-2.67 (m, 2H), 2.18-2.15 (m, 2H), 1.98-1.87 (m, 2H) ;

【0241】 LRMS (ES) m/z 560.1 ($M^+ + 1$)。

【0242】 實施例17：化合物4228的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基-1-(嘓啶-2-基)哌啶-4-磺醯胺



【0243】

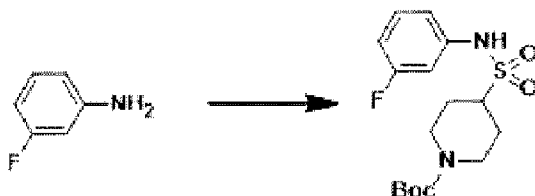
【0244】 將實施例1中步驟7製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌啶-4-磺醯胺(0.050g, 0.102mmol)、2-氯嘓啶(0.023g, 0.205mmol)以及碳酸鉀(0.042g, 0.307mmol)在室溫下溶解於乙腈(1mL)/N,N-二甲基甲醯胺(1mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將水倒入反應混合物中，然後用二氯甲烷萃取；有機層用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鈉乾燥、過濾並減壓濃縮；藉由管柱層析法(二氧化矽，12g/匣；乙酸乙酯/己烷=70%至100%)純化並濃縮以獲得乳白色固體狀標題化合物(0.014g, 24.1%)。

【0245】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (d, 2H, $J = 4.8$ Hz), 8.26 (s, 1H), 8.22 (dd, 1H, $J = 7.1, 0.9$ Hz), 7.77 (s, 1H), 7.54 (dd, 1H, $J = 7.1, 1.7$ Hz), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.31-7.29 (m, 1H), 6.95 (t, 1H, $J = 51.7$ Hz), 6.53 (t, 1H, $J = 4.7$ Hz), 5.17 (s, 2H), 4.94 (d, 2H, $J = 13.5$ Hz), 3.41-3.34 (m, 1H), 2.89 (td, 2H, $J = 12.9, 4.3$ Hz), 2.24-2.21 (m, 2H), 1.97-1.86 (m, 2H) ;

【0246】 LRMS (ES) m/z 566.8 ($M^+ + 1$)。

【0247】 實施例18：化合物4236的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-1-甲基哌啶-4-磺醯胺

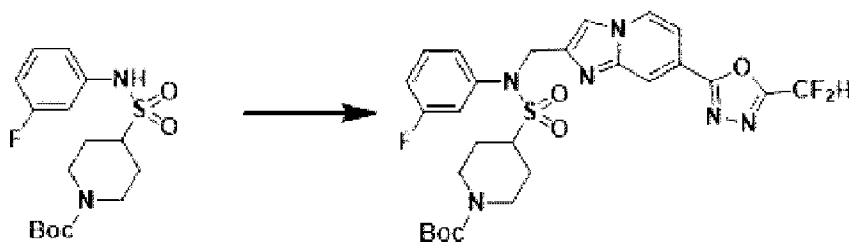
【0248】 步驟1：叔丁基-4-(N-(3-氟苯基)胺磺醯基)哌啶-1-羧酸酯的合成



【0249】

【0250】 將叔丁基-4-(氯磺醯基)哌啶-1-羧酸酯(5.000g, 17.620mmol)、3-氟苯胺(2.937g, 26.430mmol)以及三乙胺(2.947mL, 21.144mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(50mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將水倒入反應混合物中，然後用二氯甲烷萃取；有機層用飽和水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥、過濾並減壓濃縮；藉由管柱層析法(二氧化矽, 40g/匣；乙酸乙酯/己烷=0%至30%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(3.200g, 50.7%)。

【0251】 步驟2：叔丁基-4-(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)胺磺醯基)哌啶-1-羧酸酯的合成

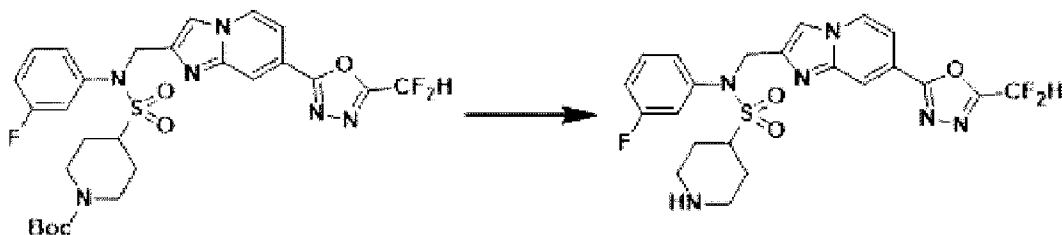


【0252】

【0253】 將步驟1製備的叔丁基-4-(N-(3-氟苯基)胺磺醯基)哌啶-1-羧酸酯(2.680g, 7.477mmol)、實施例1中步驟5製備的2-(2-(氯甲基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(2.544g, 8.972mmol)、碳酸鉀(1.550g, 11.216mmol)以及碘化鉀(0.621g, 3.739mmol)在室溫下溶解於N,N-二甲基甲醯胺(5mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌3小時；將飽和氯化銨水溶液倒入藉由減壓下從反

應混合物中除去溶劑而獲得的濃縮物中，然後用二氯甲烷萃取；有機層用飽和水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥、過濾並減壓濃縮；藉由管柱層析法(二氧化矽，40g/匣；乙酸乙酯/己烷=0%至90%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(3.600g，79.4%)。

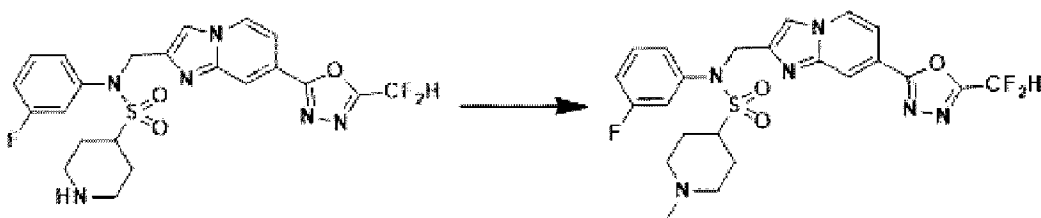
【0254】 步驟3：(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌啶-4-磺醯胺的合成



【0255】

【0256】 將步驟2製備的叔丁基-4-(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)胺磺醯基)哌啶-1-羧酸酯(1.200g，1.978mmol)以及三氟乙酸(3.030mL，39.563mmol)在0°C溶解於二氯甲烷(18mL)中，並將所得溶液在室溫下攪拌4小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，然後藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層；於減壓濃縮後，無須進一步純化即可獲得黃色固體狀標題化合物(0.990g，100.1%)。

【0257】 步驟4：化合物4236的合成



【0258】

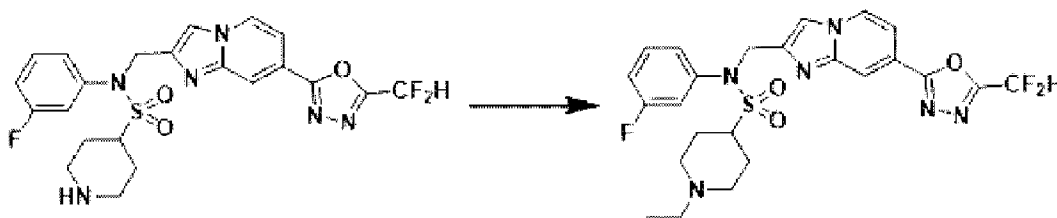
【0259】 將步驟3製備的(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌啶-4-磺醯胺(0.050g，0.099mmol)、甲醛(0.006g，0.197mmol)、乙酸(0.006mL，0.099mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.063g，

0.296mmol)以及三乙胺(0.014mL, 0.099mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(5mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將碳酸氫鈉溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，然後藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；向濃縮物中加入二氯甲烷(3mL)並攪拌，將沉澱的固體過濾，用二氯甲烷洗滌並乾燥以獲得白色固體狀標題化合物(0.028g, 54.1%)。

【0260】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (p, $J = 0.7$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 1.0, 7.1$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.54 (dd, $J = 1.7, 7.1$ Hz, 1H), 7.36-7.23 (m, 3H), 7.10-6.80 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.09-2.90 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.10 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 2.03-1.86 (m, 4H)；

【0261】 LRMS (ES) m/z 521.2 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0262】 實施例19：化合物4237的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1-乙基-N-(3-氟苯基)哌啶-4-磺醯胺



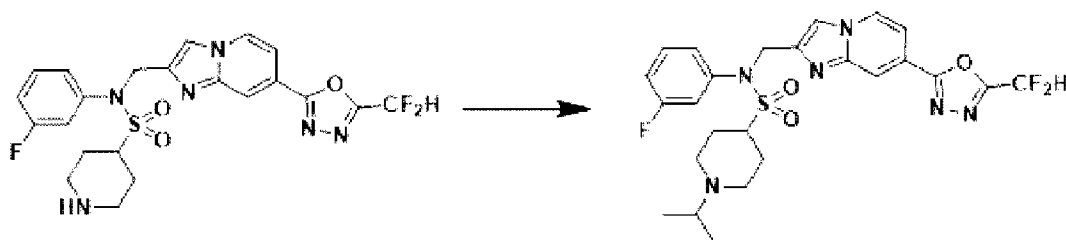
【0263】

【0264】 將實施例18中步驟3製備的(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌啶-4-磺醯胺(0.050g, 0.099mmol)、乙醛(0.009g, 0.197mmol)、乙酸(0.006mL, 0.099mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.063g, 0.296mmol)以及三乙胺(0.014mL, 0.099mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(1mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將碳酸氫鈉溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，然後藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘

物及水層並減壓濃縮；藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至10%)純化濃縮物並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.027g，51.9%)。

【0265】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.53 (dd, $J = 1.7, 7.1$ Hz, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 3H), 7.09 - 6.80 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.12 - 2.99 (m, 3H), 2.42 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.11 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 2.05 - 1.85 (m, 4H), 1.08 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)；LRMS (ES) m/z 535.1 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0266】 實施例20：化合物4238的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-1-異丙基哌啶-4-磺醯胺



【0267】

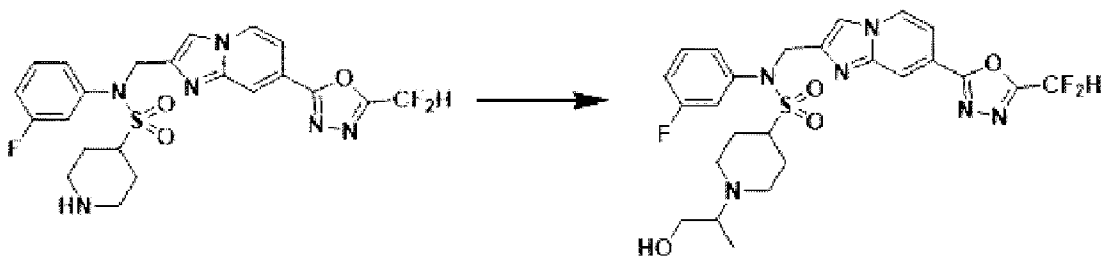
【0268】 將實施例18中步驟3製備的(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌啶-4-磺醯胺(0.050g，0.099mmol)、丙-2-酮(0.011g，0.197mmol)、乙酸(0.006mL，0.099mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.063g，0.296mmol)以及三乙胺(0.014mL，0.099mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(1mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將碳酸氫鈉溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，然後藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至10%)純化濃縮物並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.018g，33.2%)。

【0269】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.53 (dd, $J = 1.8, 7.1$ Hz, 1H), 7.36-7.24 (m, 3H), 7.09-6.81 (m, 2H), 5.15

(s, 2H), 3.01 (d, $J = 11.4$ Hz, 3H), 2.85-2.72 (m, 1H), 2.12 (d, $J = 13.4$ Hz, 4H), 2.02-1.87 (m, 2H), 1.04 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H) ;

【0270】 LRMS (ES) m/z 549.4 ($M^+ + 1$) 。

【0271】 實施例21：化合物4239的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-1-(1-羥基丙-2-基)哌啶-4-磺醯胺



【0272】

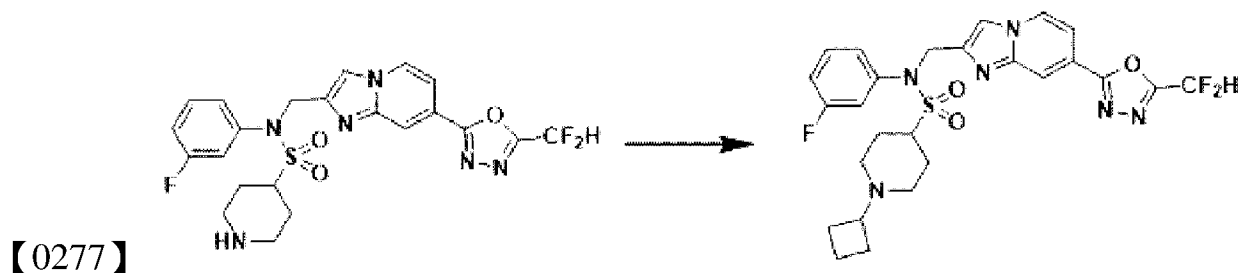
【0273】 將實施例18中步驟3製備的(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌啶-4-磺醯胺(0.050g, 0.099mmol)、1-羥基丙-2-酮(0.015g, 0.197mmol)、乙酸(0.006mL, 0.099mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.063g, 0.296mmol)以及三乙胺(0.014mL, 0.099mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(1mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將碳酸氫鈉溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，然後藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至10%)純化濃縮物並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.019g, 33.7%) 。

【0274】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (s, 1H), 8.23 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.54 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.37-7.22 (m, 3H), 7.11-6.80 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.42 (dd, $J = 10.8, 5.0$ Hz, 1H), 3.33 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.09 (tt, $J = 11.9,$

3.8 Hz, 1H), 2.96-2.80 (m, 3H), 2.55 (td, $J = 11.6, 2.4$ Hz, 1H), 2.21-1.81 (m, 5H), 0.89 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) ;

【0275】 LRMS (ES) m/z 565.4 ($M^+ + 1$) 。

【0276】 實施例22：化合物4240的合成，1-環丁基-N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌啶-4-磺醯胺

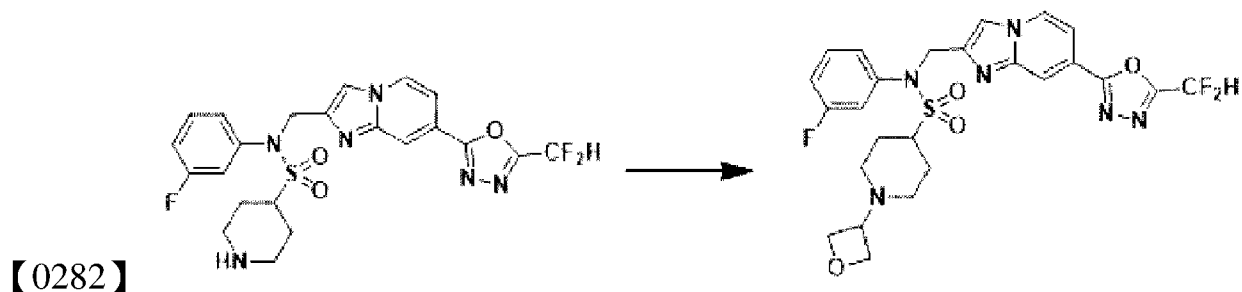


【0278】 將實施例18中步驟3製備的(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌啶-4-磺醯胺(0.050g, 0.099mmol)、環丁酮(0.014g, 0.197mmol)、乙酸(0.006mL, 0.099mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.063g, 0.296mmol)以及三乙胺(0.014mL, 0.099mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(1mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將碳酸氫鈉溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，然後藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至10%)純化濃縮物並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.023g, 41.9%)。

【0279】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.53 (dd, $J = 1.7, 7.1$ Hz, 1H), 7.36-7.23 (m, 3H), 7.10-6.80 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.03 (ddt, $J = 3.6, 12.1, 26.5$ Hz, 3H), 2.70 (p, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.15-1.82 (m, 8H), 1.79-1.59 (m, 4H) ;

【0280】 LRMS (ES) m/z 561.1 ($M^+ + 1$) 。

【0281】 實施例23：化合物4241的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-磺醯胺

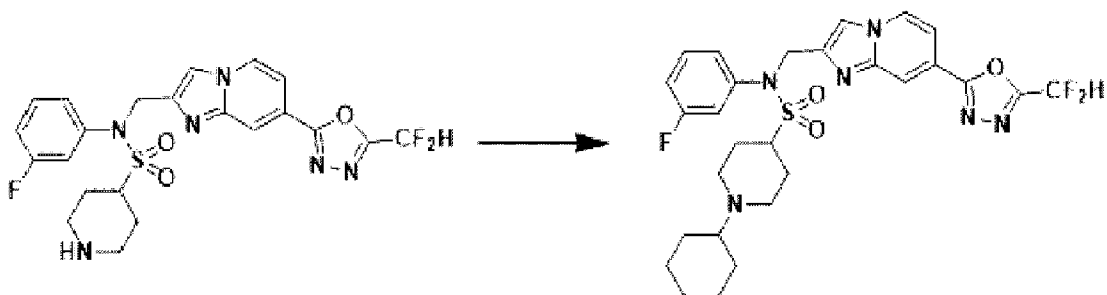


【0283】 將實施例18中步驟3製備的(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌啶-4-磺醯胺(0.050g, 0.099mmol)、氧雜環丁烷-3-酮(0.014g, 0.197mmol)、乙酸(0.006mL, 0.099mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.063g, 0.296mmol)以及三乙胺(0.014mL, 0.099mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(1mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將碳酸氫鈉溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，然後藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至10%)純化濃縮物並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.027g, 48.8%)。

【0284】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (dt, $J = 0.8, 1.7$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 1.0, 7.2$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.53 (dd, $J = 1.7, 7.1$ Hz, 1H), 7.36-7.23 (m, 3H), 7.10-6.81 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.62 (dt, $J = 6.4, 21.5$ Hz, 4H), 3.53-3.43 (m, 1H), 3.09 (tt, $J = 3.9, 11.7$ Hz, 1H), 2.87 (dt, $J = 3.4, 11.8$ Hz, 2H), 2.17-2.09 (m, 2H), 1.99 (qd, $J = 3.8, 12.1$ Hz, 2H), 1.88-1.78 (m, 2H)；

【0285】 LRMS (ES) m/z 563.1 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0286】 實施例24：化合物4242的合成，1-環己基-N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌啶-4-磺醯胺



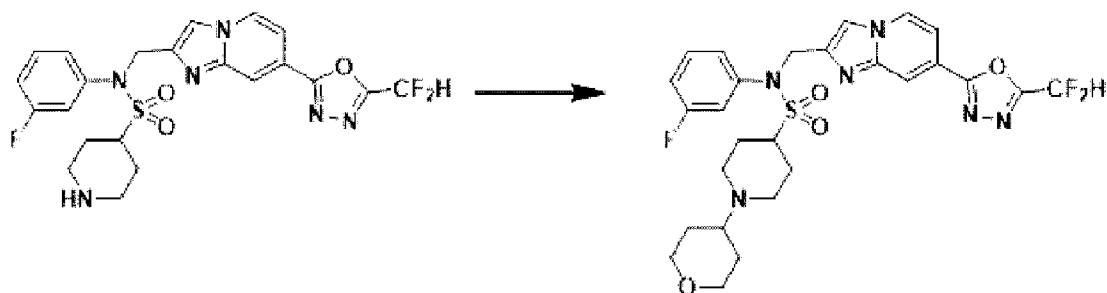
【0287】

【0288】 將實施例18中步驟3製備的(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌啶-4-磺醯胺(0.050g, 0.099mmol)、環己酮(0.019g, 0.197mmol)、乙酸(0.006mL, 0.099mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.063g, 0.296mmol)以及三乙胺(0.014mL, 0.099mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(1mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將碳酸氫鈉溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，然後藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至10%)純化濃縮物並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.030g, 51.6%)。

【0289】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29-8.25 (m, 1H), 8.22 (dd, $J = 1.0$, 7.1 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.53 (dd, $J = 1.7$, 7.1 Hz, 1H), 7.35-7.23 (m, 3H), 7.11-6.79 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.05 (dq, $J = 4.0$, 11.9 Hz, 3H), 2.40-1.87 (m, 7H), 1.80 (dd, $J = 5.6$, 10.2 Hz, 4H), 1.68-1.59 (m, 1H), 1.33-1.15 (m, 5H)；

【0290】 LRMS (ES) m/z 589.2 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0291】 實施例25：化合物4243的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-磺醯胺



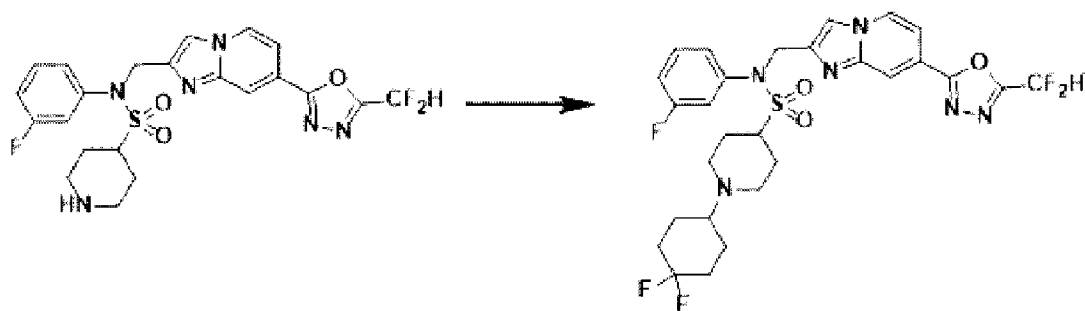
【0292】

【0293】 將實施例18中步驟3製備的(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌啶-4-磺醯胺(0.050g, 0.099mmol)、四氫-4H-吡喃-4-酮(0.020g, 0.197mmol)、乙酸(0.006mL, 0.099mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.063g, 0.296mmol)以及三乙胺(0.014mL, 0.099mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(1mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將碳酸氫鈉溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，然後藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至10%)純化濃縮物並濃縮以獲得黃色凝膠狀標題化合物(0.023g, 40.1%)。

【0294】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29-8.26 (m, 1H), 8.23 (dd, $J = 1.0, 7.1$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.53 (dd, $J = 1.7, 7.1$ Hz, 1H), 7.37-7.23 (m, 3H), 7.09-6.80 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.06-3.97 (m, 2H), 3.37 (td, $J = 2.0, 11.8$ Hz, 2H), 3.12-3.02 (m, 3H), 2.56-2.46 (m, 1H), 2.20-2.06 (m, 4H), 2.00-1.89 (m, 2H), 1.71 (dd, $J = 3.5, 12.4$ Hz, 2H), 1.64-1.52 (m, 2H)；

【0295】 LRMS (ES) m/z 591.1 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0296】 實施例26：化合物4244的合成，1-(4,4-二氟環己基)-N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌啶-4-磺醯胺



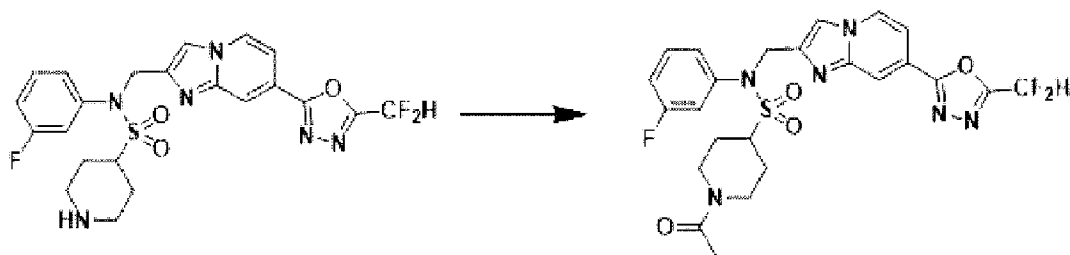
【0297】

【0298】 將實施例18中步驟3製備的(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌啶-4-磺醯胺(0.050g, 0.099mmol)、4,4-二氟環己-1-酮(0.026g, 0.197mmol)、乙酸(0.006mL, 0.099mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.063g, 0.296mmol)以及三乙胺(0.014mL, 0.099mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(1mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將碳酸氫鈉溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，然後藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至10%)純化濃縮物並濃縮，接著將獲得的產物再次藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/1%二氯甲烷水溶液=0%至7%)純化並濃縮以獲得黃色凝膠狀標題化合物(0.017g, 27.9%)。

【0299】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.54 (dd, $J = 1.7, 7.1$ Hz, 1H), 7.36-7.23 (m, 3H), 7.09-6.79 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.03 (t, $J = 9.3$ Hz, 2H), 2.45 (s, 1H), 2.16 (dt, $J = 11.7, 22.3$ Hz, 6H), 2.00-1.56 (m, 9H)；

【0300】 LRMS (ES) m/z 625.2 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0301】 實施例27：化合物4245的合成，1-乙醯基-N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌啶-4-磺醯胺



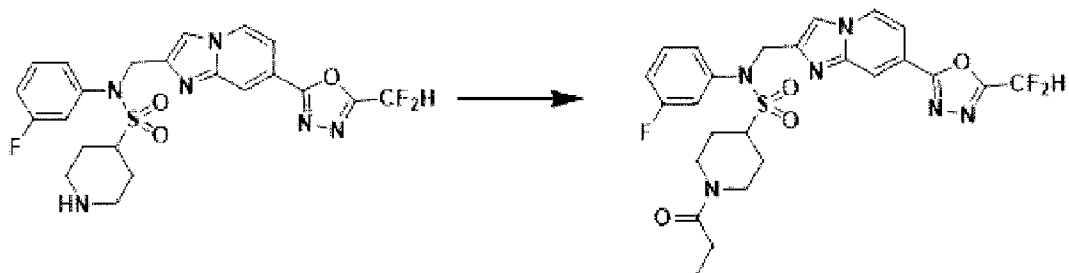
【0302】

【0303】 將實施例18中步驟3製備的(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌啶-4-磺醯胺(0.050g, 0.099mmol)、乙醯氯(0.014mL, 0.197mmol)以及三乙胺(0.041mL, 0.296mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(1mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將碳酸氫鈉溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，然後藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至7%)純化濃縮物並濃縮以獲得白色凝膠狀標題化合物(0.020g, 37.7%)。

【0304】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.30-8.27 (m, 1H), 8.24 (dd, $J = 1.0, 7.1$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.55 (dd, $J = 1.7, 7.1$ Hz, 1H), 7.37-7.22 (m, 3H), 7.10-6.81 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.72 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.95 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.33 (tt, $J = 3.8, 11.7$ Hz, 1H), 3.07 (ddd, $J = 2.8, 12.2, 14.0$ Hz, 1H), 2.57 (td, $J = 2.9, 12.9$ Hz, 1H), 2.22 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.83 (dtt, $J = 6.1, 12.3, 24.8$ Hz, 3H)；

【0305】 LRMS (ES) m/z 548.9 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0306】 實施例28：化合物4246的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-1-丙醯基哌啶-4-磺醯胺



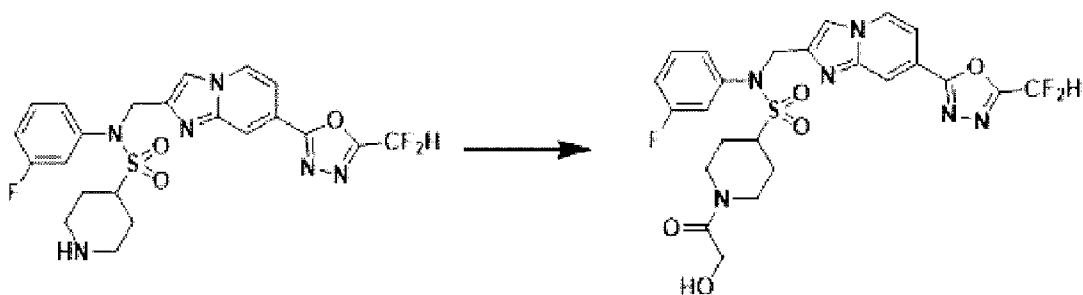
【0307】

【0308】 將實施例18中步驟3製備的(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌啶-4-磺醯胺(0.050g, 0.099mmol)、丙醯氯(0.018g, 0.197mmol)以及三乙胺(0.041mL, 0.296mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(1mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將碳酸氫鈉溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，然後藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至7%)純化濃縮物並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.017g, 29.9%)。

【0309】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.30-8.28 (m, 1H), 8.24 (dd, $J = 1.0, 7.1$ Hz, 1H), 7.76-7.71 (m, 1H), 7.56 (dd, $J = 1.7, 7.1$ Hz, 1H), 7.38-7.22 (m, 3H), 7.11-6.82 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.75 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.33 (tt, $J = 3.8, 11.7$ Hz, 1H), 3.03 (t, $J = 12.9$ Hz, 1H), 2.57 (t, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.36 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.18 (dd, $J = 13.1, 25.6$ Hz, 2H), 1.90-1.70 (m, 2H), 1.16 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)；

【0310】 LRMS (ES) m/z 563.0 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0311】 實施例29：化合物4247的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-1-(2-羥基乙醯基)哌啶-4-磺醯胺



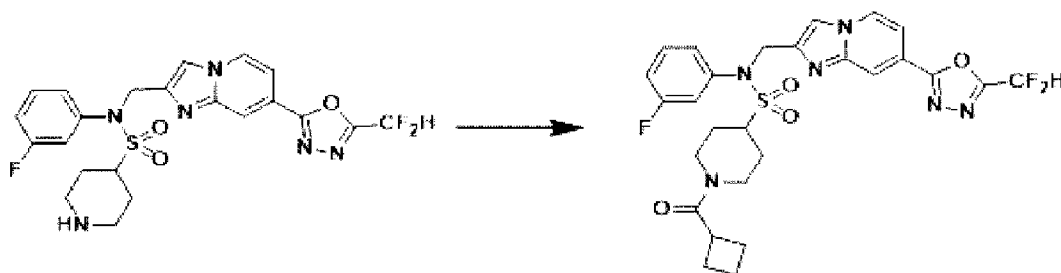
【0312】

【0313】 將實施例18中步驟3製備的(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌啶-4-磺醯胺(0.050g, 0.099mmol)、2-羥基乙酸(0.015g, 0.197mmol)、三乙胺(0.028mL, 0.197mmol)以及1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑並[4,5-b]吡啶鎗-3-氧化物六氟磷酸酯(HATU, 0.056g, 0.148mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(1mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將碳酸氫鈉溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，然後藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；藉由層析法(二氧化矽板, 20x20x1mm; 甲醇/二氯甲烷=0%至7%)純化濃縮物並濃縮，接著將獲得的產物再次藉由層析法(二氧化矽板, 20x20x1mm; 甲醇/1%二氯甲烷水溶液=5%至7%)純化並濃縮以獲得白色凝膠狀標題化合物(0.017g, 31.2%)。

【0314】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (dd, $J = 0.9, 1.7$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J = 1.0, 7.2$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.57 (dd, $J = 1.7, 7.1$ Hz, 1H), 7.34 (td, $J = 6.2, 8.0$ Hz, 1H), 7.30-7.22 (m, 2H), 7.10-6.81 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.68 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 3.65 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.39 (tt, $J = 3.8, 11.5$ Hz, 1H), 3.07-2.96 (m, 1H), 2.77 (t, $J = 12.2$ Hz, 1H), 2.23 (t, $J = 14.2$ Hz, 2H), 1.87 (qd, $J = 4.3, 12.4$ Hz, 2H) ;

【0315】 LRMS (ES) m/z 565.0 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0316】 實施例30：化合物4248的合成，1-(環丁烷羰基)-N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌啶-4-磺醯胺



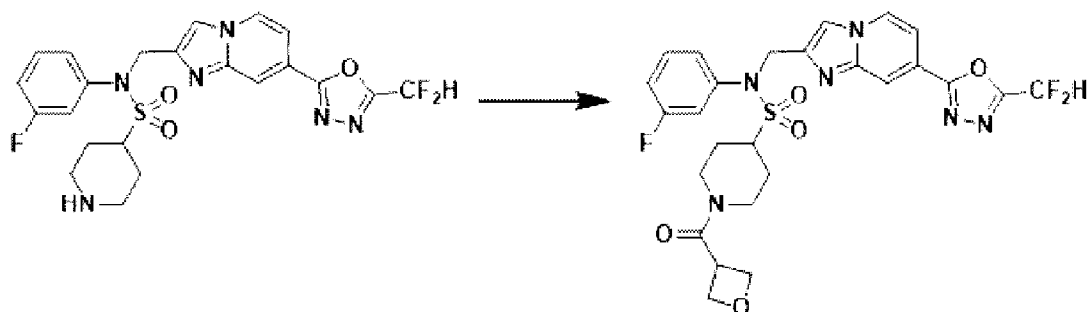
【0317】

【0318】 將實施例18中步驟3製備的(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌啶-4-磺醯胺(0.050g, 0.099mmol)、環丁烷羰基氯(0.023g, 0.197mmol)以及三乙胺(0.041mL, 0.296mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(1mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將碳酸氫鈉溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，然後藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至7%)純化濃縮物並濃縮，接著將獲得的產物再次藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/1%二氯甲烷水溶液=0%至7%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.010g, 17.2%)。

【0319】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.31-8.28 (m, 1H), 8.24 (dd, $J = 1.0, 7.1$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.57 (dd, $J = 1.7, 7.1$ Hz, 1H), 7.38-7.22 (m, 3H), 7.10-6.81 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.72 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.37-3.17 (m, 2H), 2.95 (t, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.57 (t, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.42-2.27 (m, 2H), 2.16 (tt, $J = 4.8, 8.8$ Hz, 4H), 2.05-1.68 (m, 4H)；

【0320】 LRMS (ES) m/z 588.9 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0321】 實施例31：化合物4249的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-1-(氧雜環丁烷-3-羰基)哌啶-4-磺醯胺



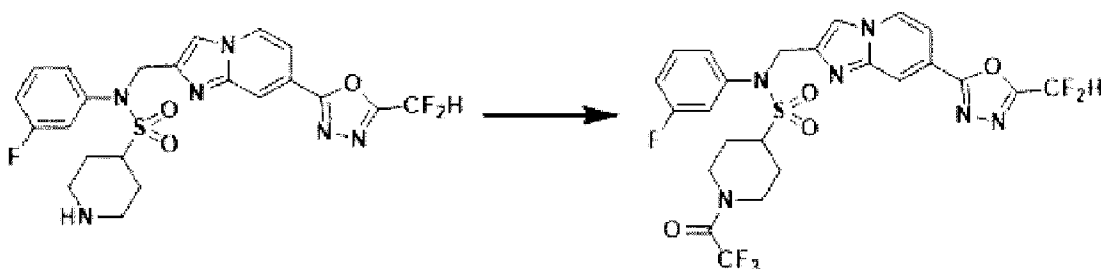
【0322】

【0323】 將實施例18中步驟3製備的(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌啶-4-磺醯胺(0.050g, 0.099mmol)、氧雜環丁烷-3-羧酸(0.020g, 0.197mmol)、1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑並[4,5-b]吡啶鎊-3-氧化物六氟磷酸酯(HATU, 0.056g, 0.148mmol)以及三乙胺(0.028mL, 0.197mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(1mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將碳酸氫鈉溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，然後藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至7%)純化濃縮物並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.013g, 21.8%)。

【0324】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33-8.28 (m, 1H), 8.24 (dd, $J = 1.0, 7.1$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.57 (dd, $J = 1.7, 7.1$ Hz, 1H), 7.38-7.20 (m, 3H), 7.10-6.81 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.92 (ddd, $J = 5.8, 7.1, 16.4$ Hz, 2H), 4.81 (dd, $J = 5.9, 8.7$ Hz, 2H), 4.72 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 4.00 (tt, $J = 7.1, 8.7$ Hz, 1H), 3.47 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.35 (tt, $J = 3.8, 11.6$ Hz, 1H), 2.98 (ddd, $J = 2.8, 12.2, 14.2$ Hz, 1H), 2.66 (td, $J = 2.9, 12.9, 13.7$ Hz, 1H), 2.20 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 1.81 (dtt, $J = 6.1, 13.0, 20.0$ Hz, 3H)；

【0325】 LRMS (ES) m/z 591.0 ($M^+ + 1$)。

【0326】 實施例32：化合物4250的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-1-(2,2,2-三氟乙醯基)哌啶-4-磺醯胺



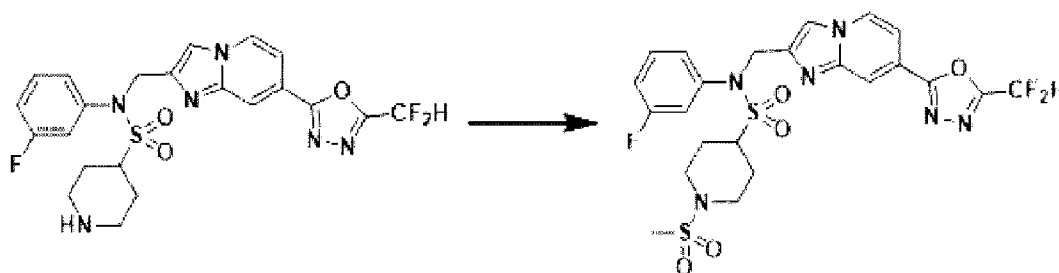
【0327】

【0328】 將實施例18中步驟3製備的(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌啶-4-磺醯胺(0.050g, 0.099mmol)、2,2,2-三氟乙酸酐(0.041g, 0.197mmol)以及三乙胺(0.041mL, 0.296mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(1mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將碳酸氫鈉溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，然後藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至7%)純化濃縮物並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.025g, 41.9%)。

【0329】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (s, 1H), 8.27-8.21 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.57 (dd, $J = 1.7, 7.1$ Hz, 1H), 7.38-7.19 (m, 3H), 7.11-6.81 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.60 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.45 (ddt, $J = 4.1, 7.3, 11.3$ Hz, 1H), 3.20 (ddd, $J = 2.8, 11.8, 14.4$ Hz, 1H), 2.93-2.81 (m, 1H), 2.27 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 2.04-1.88 (m, 2H)；

【0330】 LRMS (ES) m/z 602.7 ($M^+ + 1$)。

【0331】 實施例33：化合物4251的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-1-(甲基磺醯基)哌啶-4-磺醯胺



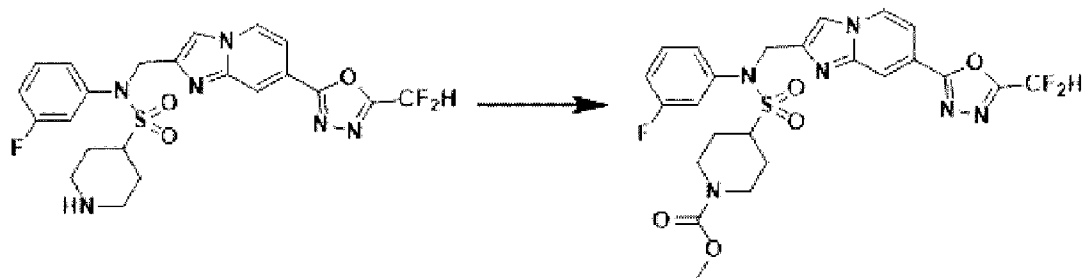
【0332】

【0333】 將實施例18中步驟3製備的(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌啶-4-磺醯胺(0.050g，0.099mmol)、甲磺醯氯(0.015mL，0.197mmol)以及三乙胺(0.041mL，0.296mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(1mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將碳酸氫鈉溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，然後藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至7%)純化濃縮物並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.004g，6.2%)。

【0334】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (dt, $J = 0.8, 1.7$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J = 1.0, 7.1$ Hz, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.56 (dd, $J = 1.7, 7.1$ Hz, 1H), 7.38-7.21 (m, 3H), 7.09-6.80 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.89 (dt, $J = 4.2, 13.3$ Hz, 2H), 3.24 (ddt, $J = 3.8, 7.7, 11.1$ Hz, 1H), 2.85-2.73 (m, 5H), 2.30-2.17 (m, 2H), 2.07-1.95 (m, 2H)；

【0335】 LRMS (ES) m/z 584.7 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0336】 實施例34：化合物4252的合成，甲基-4-(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)胺磺醯基)哌啶-1-羧酸酯



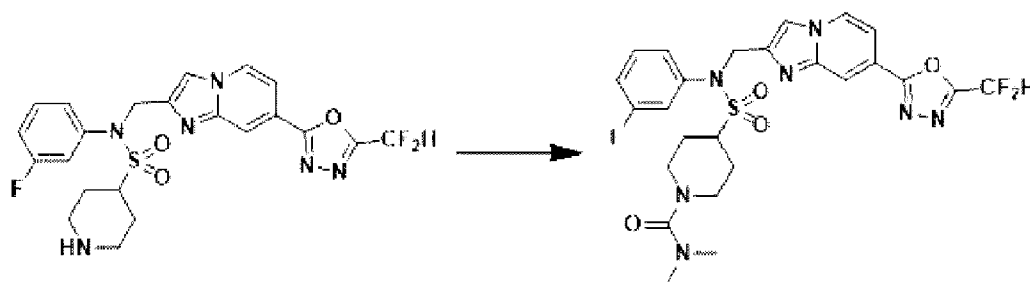
【0337】

【0338】 將實施例18中步驟3製備的(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌啶-4-磺醯胺(0.050g, 0.099mmol)、碳酸氫甲酯(0.019g, 0.197mmol)以及三乙胺(0.041mL, 0.296mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(1mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將碳酸氫鈉溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，然後藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至7%)純化濃縮物並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.025g, 45.6%)。

【0339】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (dt, $J = 0.8, 1.7$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 1.0, 7.1$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.55 (dd, $J = 1.7, 7.2$ Hz, 1H), 7.36-7.23 (m, 3H), 7.09-6.81 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.26 (ddd, $J = 3.7, 8.1, 11.8$ Hz, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.18-2.07 (m, 2H), 1.82 (qd, $J = 4.5, 12.4$ Hz, 2H)；

【0340】 LRMS (ES) m/z 565.4 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0341】 實施例35：化合物4253的合成，4-(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)胺磺醯基)-N,N-二甲基哌啶-1-羧醯胺



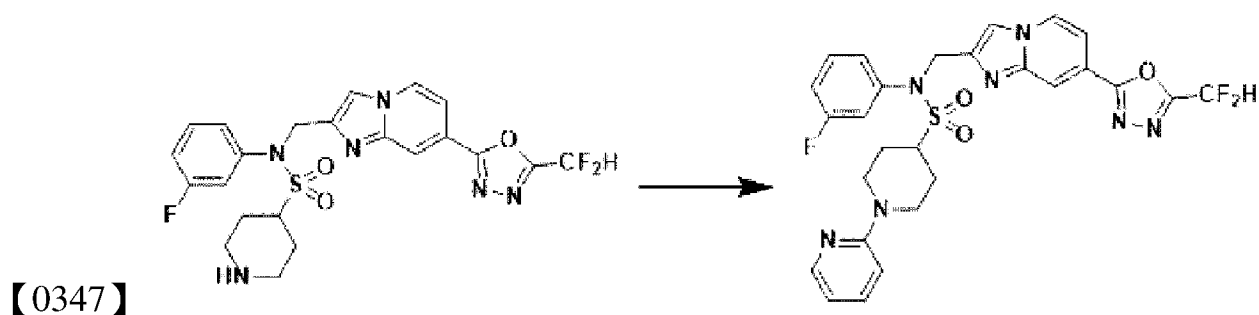
【0342】

【0343】 將實施例18中步驟3製備的(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌啶-4-磺醯胺(0.050g, 0.099mmol)、二甲基胺基甲醯氯(0.021g, 0.197mmol)以及三乙胺(0.041mL, 0.296mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(1mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將碳酸氫鈉溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，然後藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至7%)純化濃縮物並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.022g, 38.4%)。

【0344】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (dt, $J = 0.8, 1.7$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 1.0, 7.2$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.55 (dd, $J = 1.7, 7.2$ Hz, 1H), 7.36-7.24 (m, 3H), 7.10-6.81 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.77 (dt, $J = 3.4, 13.9$ Hz, 2H), 3.23 (tt, $J = 3.8, 11.9$ Hz, 1H), 2.84 (s, 6H), 2.71 (td, $J = 2.5, 12.9, 13.4$ Hz, 2H), 2.19-2.06 (m, 2H), 1.89 (qd, $J = 4.1, 12.4$ Hz, 2H)；

【0345】 LRMS (ES) m/z 578.4 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0346】 實施例36：化合物4254的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-1-(吡啶-2-基)哌啶-4-磺醯胺

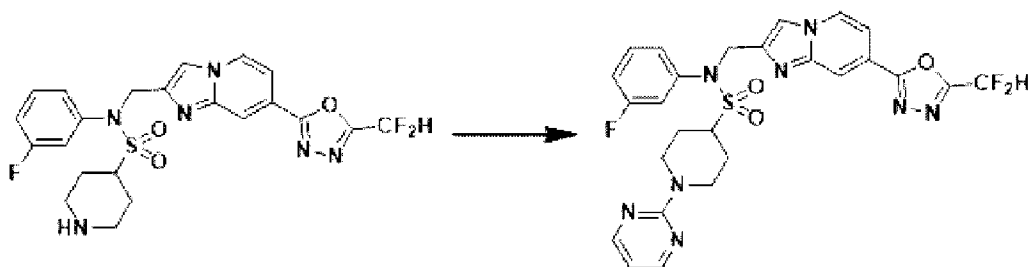


【0348】 將實施例18中步驟3製備的(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌啶-4-磺醯胺(0.050g, 0.099mmol)、2-溴吡啶(0.031g, 0.197mmol)、氬(2-二環己基膦基-2',6'-二-異丙氧基-1,1'-聯苯基)(2-胺基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(RuPhos palladium G2, 0.004g, 0.005mmol)以及碳酸銻(0.064g, 0.197mmol)在室溫下溶解於1,4-二噁烷(1mL)中，並將所得溶液在120°C下攪拌18小時，接著將溫度降低至室溫以終止反應；將碳酸氫鈉溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，然後藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至7%)純化濃縮物並濃縮，接著將獲得的產物再次藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/1%二氯甲烷水溶液=0%至7%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.005g, 8.0%)。

【0349】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.30-8.26 (m, 1H), 8.23 (dd, $J = 1.0, 7.1$ Hz, 1H), 8.20 (ddd, $J = 0.9, 2.0, 5.0$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 1.7, 7.1$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.37-7.24 (m, 3H), 7.10-6.81 (m, 2H), 6.67 (dd, $J = 7.3, 12.1$ Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.46 (d, $J = 13.3$ Hz, 2H), 3.35 (ddd, $J = 3.8, 8.2, 12.0$ Hz, 1H), 2.86 (t, $J = 12.7$ Hz, 2H), 2.21 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 1.95 (qd, $J = 4.2, 12.3$ Hz, 2H)；

【0350】 LRMS (ES) m/z 584.1 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0351】 實施例37：化合物4255的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-1-(嘓啶-2-基)哌啶-4-磺醯胺



【0352】

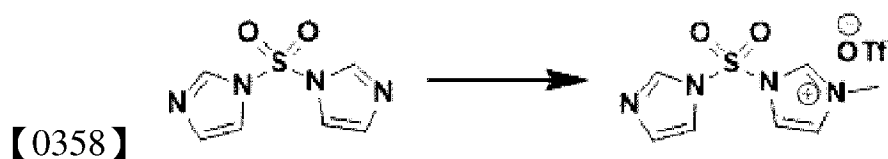
【0353】 將實施例18中步驟3製備的(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌啶-4-磺醯胺(0.050g, 0.099mmol)、2-氯嘓啶(0.023g, 0.197mmol)以及碳酸鉀(0.041g, 0.296mmol)在室溫下溶解於N,N-二甲基甲醯胺(0.5mL)/乙腈(0.5mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將碳酸氫鈉溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，然後將獲得的產物藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；向濃縮物中加入二氯甲烷(3mL)，然後攪拌，將沉澱的固體過濾，用二氯甲烷洗滌並乾燥以獲得黃色固體狀標題化合物(0.012g, 21.5%)。

【0354】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H), 8.27 (dt, $J = 0.8, 1.7$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 1.0, 7.1$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 1.7, 7.1$ Hz, 1H), 7.37-7.25 (m, 4H), 7.10-6.81 (m, 2H), 6.53 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.99-4.86 (m, 2H), 3.38 (ddt, $J = 3.7, 7.5, 11.9$ Hz, 1H), 2.95-2.82 (m, 2H), 2.26-2.18 (m, 2H), 1.89 (qd, $J = 4.4, 12.4$ Hz, 2H)；

【0355】 LRMS (ES) m/z 585.1 ($\text{M}^+ + 1$)。

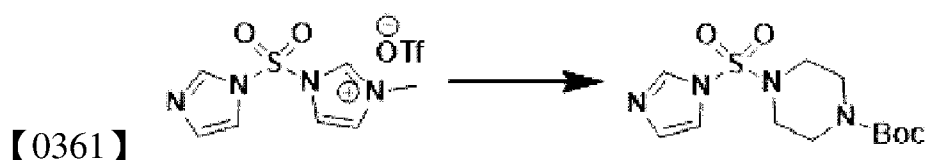
【0356】 實施例38：化合物4256的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-4-甲基-N-苯基哌嗪-1-磺醯胺

【0357】 步驟1：1-((1H-咪唑-1-基)磺醯基)-3-甲基-1H-咪唑-3-三氟甲磺酸酯的合成



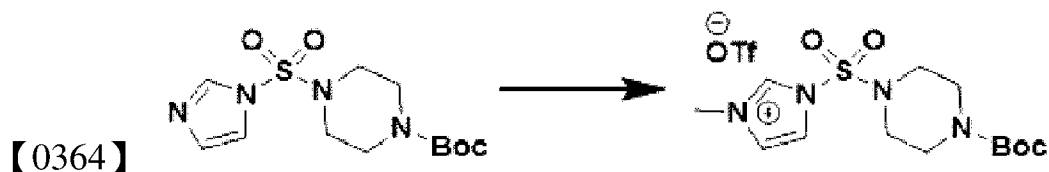
【0359】 將1,1'-磺醯基雙(1H-咪唑，10.000g，50.454 mmol)與三氟甲磺酸甲酯(4.981 mL，45.409 mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(150 mL)，並將所得溶液在相同溫度下攪拌3小時；在減壓下從反應混合物中除去溶劑後，無須進一步純化即可獲得白色固體狀的標題化合物(18.280g，100.0%)。

【0360】 步驟2：叔丁基-4-((1H-咪唑-1-基)磺醯基)哌嗪-1-羧酸酯的合成



【0362】 將步驟1中製備的1-((1H-咪唑-1-基)磺醯基)-3-甲基-1H-咪唑-3-三氟甲磺酸酯(18.000g，49.684mmol)與叔丁基哌嗪-1-羧酸酯(10.642g，57.137mmol)在室溫下溶解在乙腈(100mL)中；將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和氯化銨水溶液倒入藉由在減壓下從反應混合物中除去溶劑而獲得的濃縮物中，然後用乙酸乙酯萃取；有機層用飽和水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥，過濾並減壓濃縮；藉由管柱層析法(二氧化矽，80g/匣；己烷/乙酸乙酯=0%至100%)純化濃縮物並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(5.830g，37.1%)。

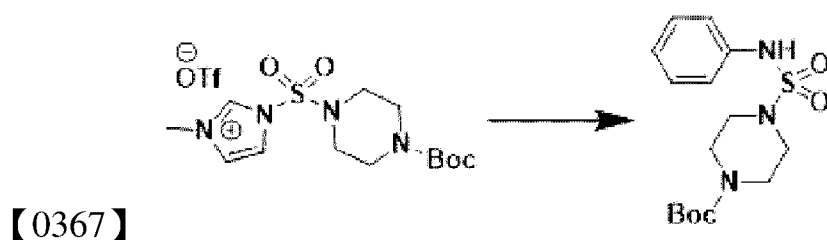
【0363】 步驟3：1-((4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)磺醯基)-3-甲基-1H-咪唑-3-三氟甲磺酸酯的合成



【0365】 將步驟2中製備的叔丁基-4-((1H-咪唑-1-基)磺醯基)哌嗪-1-羧酸酯

(5.830g, 18.427mmol)與三氟甲磺酸甲酯(2.223mL, 20.270mmol)在0°C下溶解於二氯甲烷(150mL)中；將所得溶液在室溫下攪拌3小時；在減壓下從反應混合物中除去溶劑後，無須進一步純化即可獲得白色固體狀標題化合物(8.850g, 100.0%)。

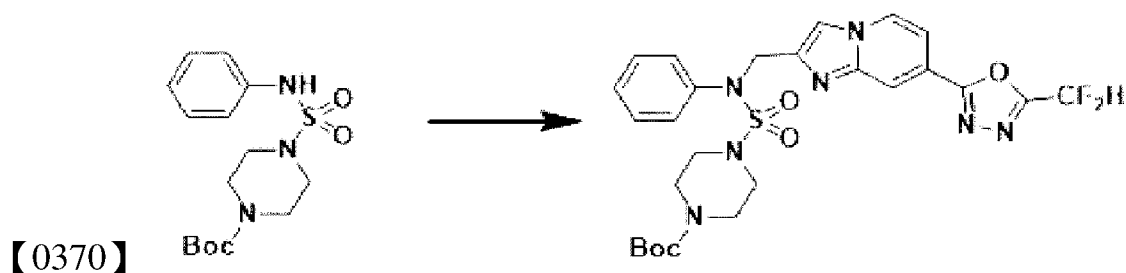
【0366】 步驟4：叔丁基-4-(N-(苯基胺磺醯基)哌嗪-1-羧酸酯的合成



【0368】 將步驟3中製備的1-((4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)磺醯基)-3-甲基-

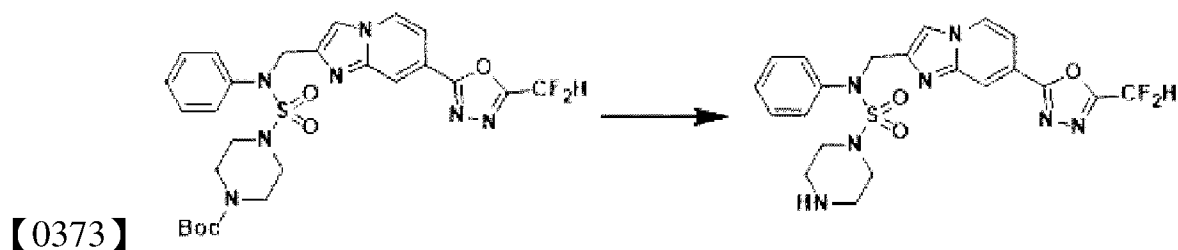
1H-咪唑-3-三氟甲磺酸酯(4.400g, 9.158mmol)與苯胺(1.003mL, 10.989mmol)在室溫下溶解於乙腈(50mL)中，並將所得溶液加熱回流18小時，接著將溫度降低至室溫以終止反應；將飽和氯化銨水溶液倒入藉由在減壓下從反應混合物中除去溶劑而獲得的濃縮物中，然後用二氯甲烷萃取；有機層用飽和水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥，過濾並減壓濃縮；藉由管柱層析法(二氧化矽, 24g/匣；乙酸乙酯/己烷=0%至20%)純化濃縮物並濃縮以獲得米色固體狀標題化合物(1.200g, 38.4%)。

【0369】 步驟5：叔丁基4-(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N- 苯基胺磺醯基)哌嗪-1-羧酸酯的合成



【0371】 將步驟4中製備的叔丁基-4-(N-(苯基胺磺醯基)哌嗪-1-羧酸酯 (0.300g, 0.879mmol)、實施例1中步驟5製備的2-(2-(氯甲基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.300g, 1.054mmol)、碳酸鉀(0.182g, 1.318mmol)以及碘化鉀(0.073g, 0.439mmol)在室溫下溶解於N,N-二甲基甲醯胺(10mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌3小時；將飽和氯化銨水溶液倒入藉由在減壓下從反應混合物中除去溶劑而獲得的濃縮物中，然後用二氯甲烷萃取；有機層用飽和水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥，過濾並減壓濃縮；藉由管柱層析法(二氧化矽，40g/匣；乙酸乙酯/己烷=0%至70%)純化濃縮物並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.450g, 86.9%)。

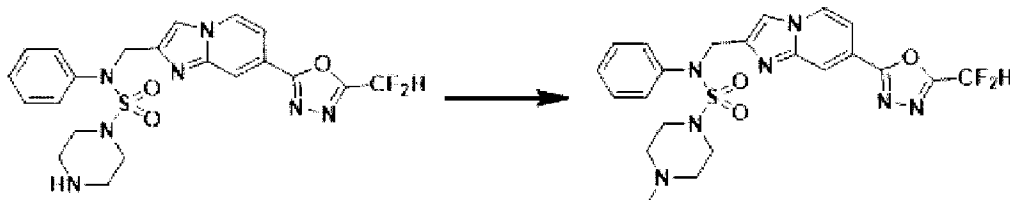
【0372】 步驟6：N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌嗪-1-磺醯胺的合成



【0374】 將步驟5中製備的叔丁基4-(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基胺磺醯基)哌嗪-1-羧酸酯(0.470g, 0.797mmol)與三氟乙酸(1.221mL, 15.942mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(10mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌3小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混

合物中，然後用二氯甲烷萃取；有機層用飽和水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾；減壓濃縮後，無須進一步純化即可獲得棕色凝膠狀標題化合物(0.390g，100.0%)。

【0375】 步驟7：化合物4256的合成



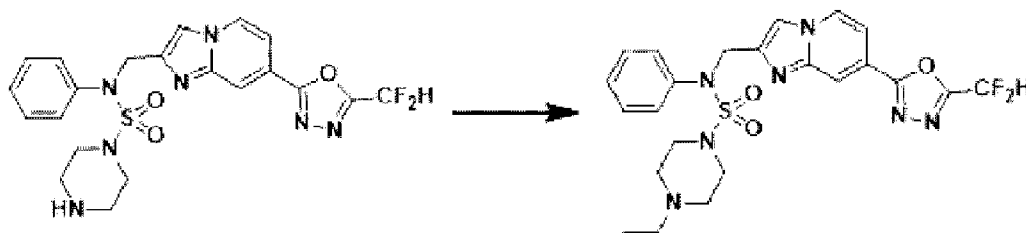
【0376】

【0377】 將步驟6中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌嗪-1-磺醯胺(0.050g，0.102mmol)、甲醛(0.006g，0.204mmol)、乙酸(0.006mL，0.102mmol)、以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.065g，0.306mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(3mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，然後用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.020g，38.9%)。

【0378】 $^1\text{H NMR}$ (700 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (s, 1H), 8.23 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.54 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.36 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.95 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.39 (s, 4H), 2.71-2.28 (m, 7H)；

【0379】 LRMS (ES) m/z 504.3 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0380】 實施例39：化合物4257的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-4-乙基-N-苯基哌嗪-1-磺醯胺



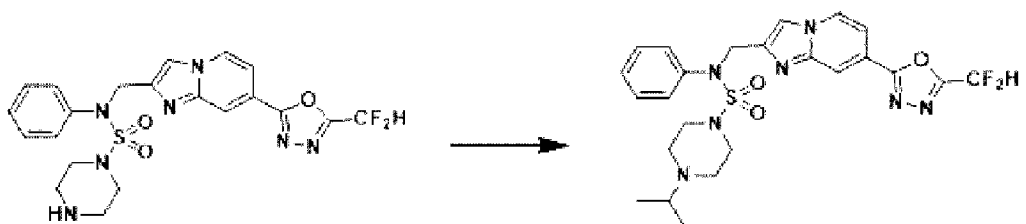
【0381】

【0382】 將實施例38中步驟6製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌嗪-1-磺醯胺(0.050g, 0.102mmol)、乙醛(0.009g, 0.204mmol)、乙酸(0.006mL, 0.102mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.065g, 0.306mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(3mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化濃縮物並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.024g, 45.4%)。

【0383】 $^1\text{H NMR}$ (700 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.52 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.28-7.25 (m, 1H), 6.95 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.31 (s, 4H), 2.45 (s, 6H), 1.10 (s, 3H)；

【0384】 LRMS (ES) m/z 518.2 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0385】 實施例40：化合物4258的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-4-異丙基-N-苯基哌嗪-1-磺醯胺



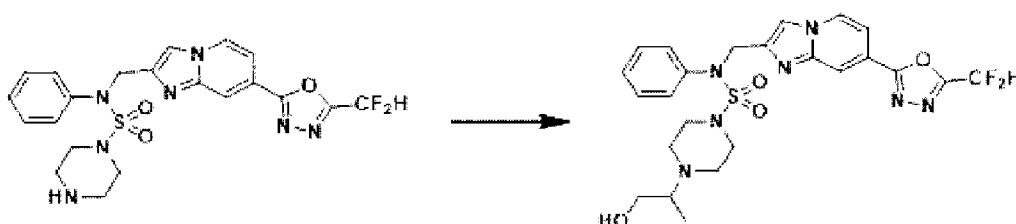
【0386】

【0387】 將實施例38中步驟6製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌嗪-1-磺醯胺(0.050g, 0.102mmol)、丙-2-酮(0.012g, 0.204mmol)、乙酸(0.006mL, 0.102mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.065g, 0.306mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(3mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化濃縮物並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.032g, 58.9%)。

【0388】 $^1\text{H NMR}$ (700 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.51-7.48 (m, 2H), 7.35 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.03-6.86 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.27 (s, 4H), 2.70 (s, 1H), 2.48 (s, 4H), 1.02 (s, 6H)；

【0389】 LRMS (ES) m/z 532.3 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0390】 實施例41：化合物4259的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-4-(1-羥基丙-2-基)-N-苯基哌嗪-1-磺醯胺



【0391】

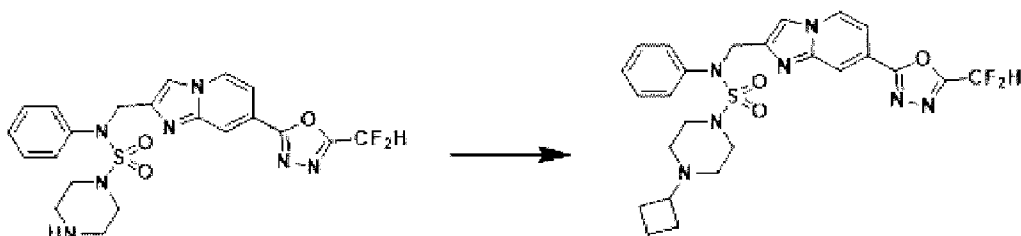
【0392】 將實施例38中步驟6製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌嗪-1-磺醯胺(0.050g, 0.102mmol)、1-羥基丙-2-酮(0.015g, 0.204mmol)、乙酸(0.006mL, 0.102mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.065g, 0.306mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(3mL)中，並將所得溶液在

相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化濃縮物並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.019g，34.0%)。

【0393】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (dt, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 8.21 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 1H), 6.95 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J = 0.7$ Hz, 2H), 3.45 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.41-3.20 (m, 5H), 2.85 (s, 1H), 2.66 (s, 2H), 2.44 (s, 2H), 0.92-0.87 (m, 3H)；

【0394】 LRMS (ES) m/z 548.3 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0395】 實施例42：化合物4260的合成，4-環丁基-N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌嗪-1-磺醯胺



【0396】

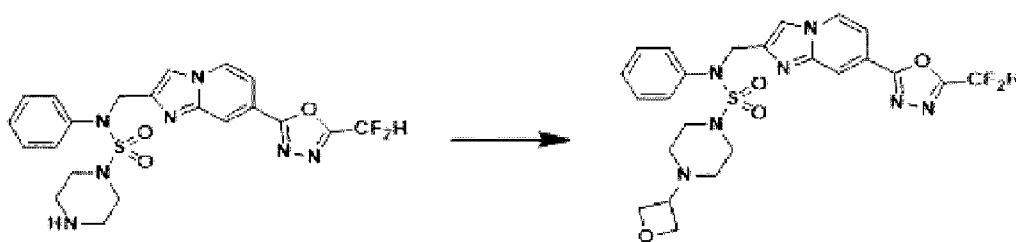
【0397】 將實施例38中步驟6製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌嗪-1-磺醯胺(0.050g，0.102mmol)、環丁酮(0.014g，0.204mmol)、乙酸(0.006mL，0.102mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.065g，0.306mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(3mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；藉由層析法(二氧

化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化濃縮物並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.022g，39.6%)。

【0398】 ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.52 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.35 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.28-7.25 (m, 1H), 6.95 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.27 (s, 4H), 2.71 (s, 1H), 2.29 (s, 4H), 2.03 (s, 2H), 1.83 (s, 2H), 1.70 (s, 2H) ;

【0399】 LRMS (ES) m/z 544.1 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0400】 實施例43：化合物4261的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌嗪-1-磺醯胺



【0401】

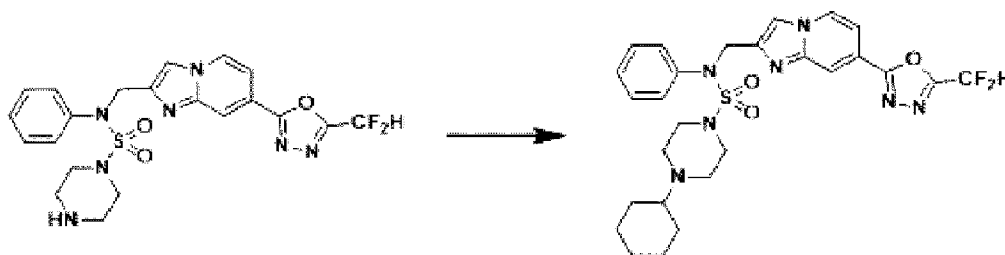
【0402】 將實施例38中步驟6製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌嗪-1-磺醯胺(0.050g，0.102mmol)、氧雜環丁烷-3-酮(0.015g，0.204mmol)、乙酸(0.006mL，0.102mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.065g，0.306mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(3mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化濃縮物並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.022g，39.5%)。

【0403】 ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (s, 1H), 8.22 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.54 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.50-7.47 (m, 2H), 7.38-7.35 (m, 2H),

7.29 (s, 1H), 7.04-6.86 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.67 (t, J = 6.5 Hz, 4H), 3.54 (s, 1H), 3.36 (s, 4H), 2.37 (s, 4H) ;

【0404】 LRMS (ES) m/z 545.9 ($M^+ + 1$)。

【0405】 實施例44：化合物4262的合成，4-環己基-N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌嗪-1-磺醯胺



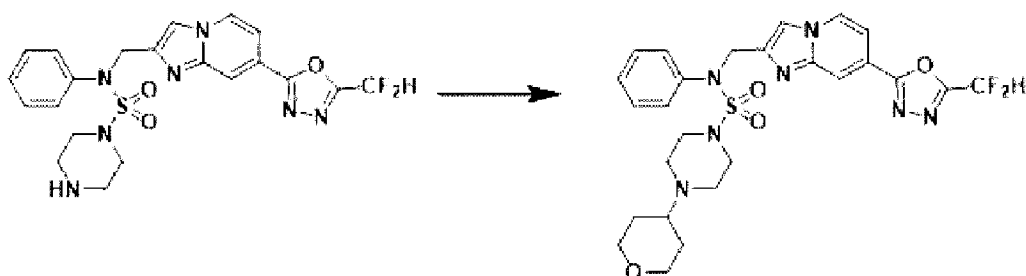
【0406】

【0407】 將實施例38中步驟6製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌嗪-1-磺醯胺(0.050g, 0.102mmol)、環己酮(0.020g, 0.204mmol)、乙酸(0.006mL, 0.102mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.065g, 0.306mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(3mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化濃縮物並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.029g, 49.7%)。

【0408】 ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (s, 1H), 8.24-8.20 (m, 1H), 7.80 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.28-7.24 (m, 1H), 6.95 (t, J = 51.7 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.25 (s, 4H), 2.53 (s, 4H), 2.31-2.20 (m, 1H), 1.80 (s, 4H), 1.17 (d, J = 86.7 Hz, 6H) ;

【0409】 LRMS (ES) m/z 572.2 ($M^+ + 1$)。

【0410】 實施例45：化合物4263的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-磺醯胺



【0411】

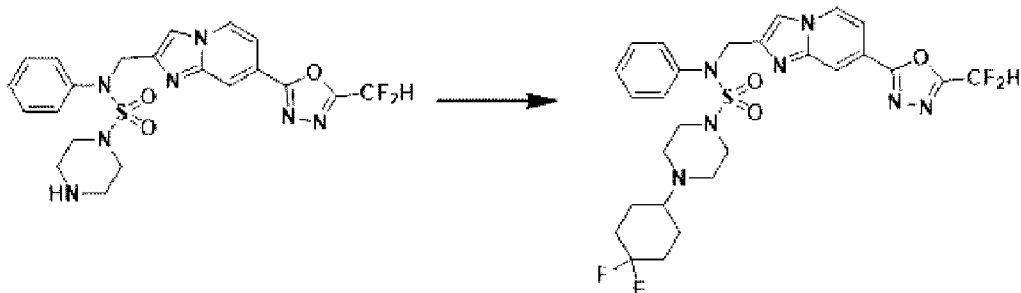
【0412】 將實施例38中步驟6製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌嗪-1-磺醯胺(0.050g, 0.102mmol)、四氫4H-吡喃-4-酮(0.015g, 0.153mmol)、乙酸(0.006mL, 0.102mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.065g, 0.306mmol)以及三乙胺(0.014mL, 0.102mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(1mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將碳酸氫鈉溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至7%)純化濃縮物並濃縮，接著將獲得的產物再次藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/1%二氯甲烷水溶液=0%至7%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.017g, 29.5%)。

【0413】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.55-7.45 (m, 3H), 7.35 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.26 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.95 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.02 (dd, $J = 4.3, 11.3$ Hz, 2H), 3.36 (td, $J = 1.9, 11.9$ Hz, 2H), 3.27 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 2.53 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 2.43 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 1.70 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 1.53 (qd, $J = 4.5, 12.0$ Hz, 2H)；

【0414】 LRMS (ES) m/z 574.4 ($\text{M}^+ + 1$)。

第83頁，共 127 頁(發明說明書)

【0415】 實施例46：化合物4264的合成，4-(4,4-二氟環己基)-N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌嗪-1-磺醯胺



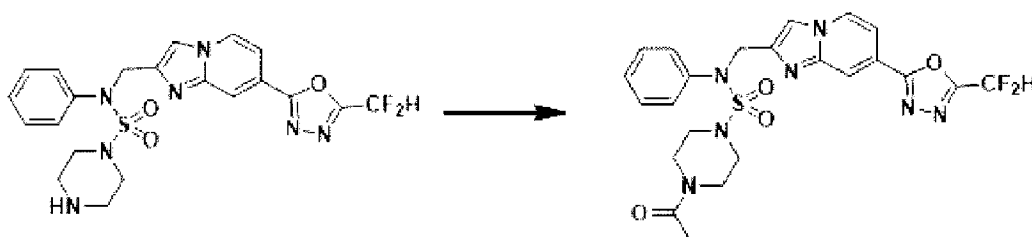
【0416】

【0417】 將實施例38中步驟6製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌嗪-1-磺醯胺(0.050g, 0.102mmol)、4,4-二氟環己-1-酮(0.021g, 0.153mmol)、乙酸(0.006mL, 0.102mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.065g, 0.306mmol)以及三乙胺(0.014mL, 0.102mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(1mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將碳酸氫鈉溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至7%)純化濃縮物並濃縮，接著將獲得的產物再次藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/1%二氯甲烷水溶液=0%至7%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.011g, 18.2%)。

【0418】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.50 (ddd, $J = 1.7, 7.5, 13.0$ Hz, 3H), 7.35 (dd, $J = 6.9, 8.6$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.95 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.25 (s, 4H), 2.51 (s, 4H), 2.39 (s, 1H), 2.13 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 1.83-1.53 (m, 6H)；

【0419】 LRMS (ES) m/z 608.5 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0420】 實施例47：化合物4265的合成，4-乙醯基-N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌嗪-1-磺醯胺



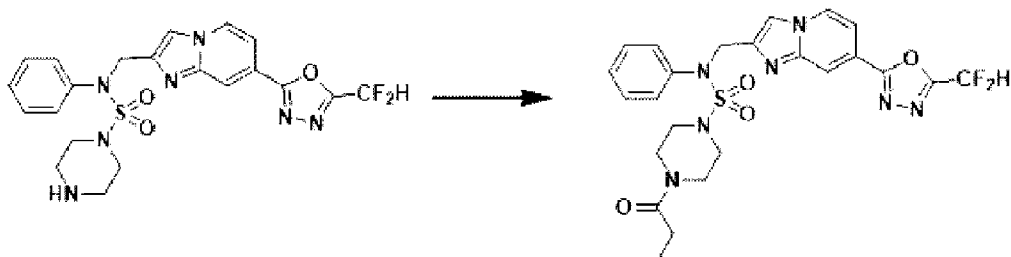
【0421】

【0422】 將實施例38中步驟6製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌嗪-1-磺醯胺(0.050g, 0.102mmol)、乙醯氯(0.011mL, 0.153mmol)以及三乙胺(0.043mL, 0.306mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(1mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將碳酸氫鈉溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；藉由管柱層析法(二氧化矽, 4g/匣；甲醇/二氯甲烷=0%至5%)純化濃縮物並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.024g, 43.5%)。

【0423】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (dd, $J = 0.9, 1.8$ Hz, 1H), 8.21 (dd, $J = 1.0, 7.1$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.53 (dd, $J = 1.7, 7.1$ Hz, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.36 (ddd, $J = 1.4, 6.8, 7.8$ Hz, 2H), 7.31-7.26 (m, 1H), 6.95 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.59 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.42 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.22 (dt, $J = 5.2, 10.9$ Hz, 4H), 2.08 (s, 3H)；

【0424】 LRMS (ES) m/z 532.4 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0425】 實施例48：化合物4266的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基-4-丙醯基哌嗪-1-磺醯胺



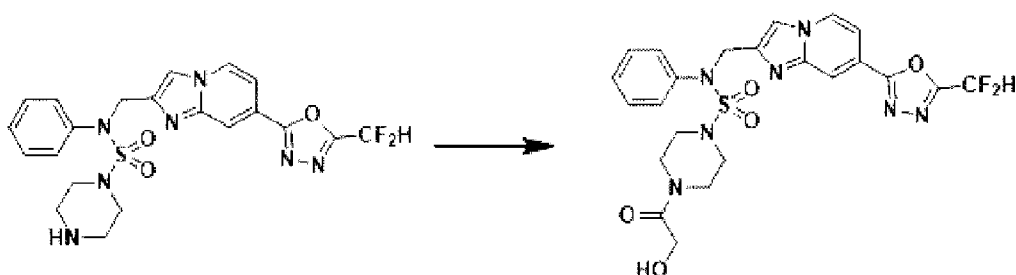
【0426】

【0427】 將實施例38中步驟6製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌嗪-1-磺醯胺(0.050g, 0.102mmol)、丙醯氯(0.014g, 0.153mmol)、以及三乙胺(0.043mL, 0.306mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(1mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將碳酸氫鈉溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至7%)純化濃縮物並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.017g, 30.9%)。

【0428】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (dt, $J = 0.8, 1.7$ Hz, 1H), 8.21 (dd, $J = 1.0, 7.1$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 1.7, 7.2$ Hz, 1H), 7.50-7.42 (m, 2H), 7.40-7.24 (m, 3H), 6.95 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 5.11-5.06 (m, 2H), 3.60 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.42 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.22 (q, $J = 5.6$ Hz, 4H), 2.32 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.14 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)；

【0429】 LRMS (ES) m/z 546.0 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0430】 實施例49：化合物4267的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-4-(2-羥基乙醯基)-N-苯基哌嗪-1-磺醯胺



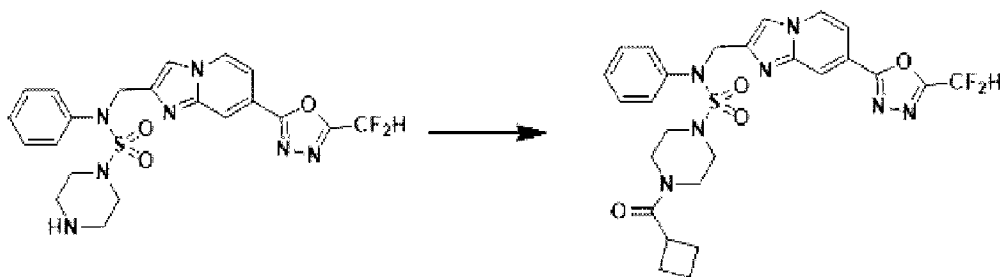
【0431】

【0432】 將實施例38中步驟6製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌嗪-1-磺醯胺(0.050g, 0.102mmol)、2-羥基乙酸(0.012g, 0.153mmol)、1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑並[4,5-b]吡啶鎘-3-氧化物六氟磷酸酯(HATU, 0.058g, 0.153mmol)以及三乙胺(0.043mL, 0.306mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(1mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將碳酸氫鈉溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至7%)純化濃縮物並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.017g, 30.9%)。

【0433】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (dt, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 8.21 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.54 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 1H), 6.96 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.66 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.26 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H)；

【0434】 LRMS (ES) m/z 546.0 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0435】 實施例50：化合物4268的合成，4-(環丁烷羰基)-N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌嗪-1-磺醯胺



【0436】

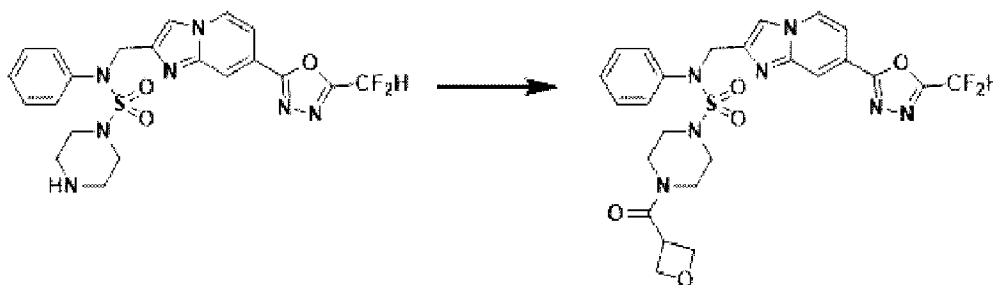
【0437】 將實施例38中步驟6製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌嗪-1-磺醯胺(0.050g, 0.102mmol)、環

丁烷羰基氯(0.018g, 0.153mmol)以及三乙胺(0.043mL, 0.306mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(1mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將碳酸氫鈉溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至7%)純化濃縮物並濃縮，接著將獲得的產物再次藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/1%二氯甲烷水溶液=0%至7%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.010g, 17.6%)。

【0438】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (s, 1H), 8.22 (dd, $J = 0.9, 7.1$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.55 (dd, $J = 1.7, 7.2$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 1.8, 7.5$ Hz, 2H), 7.35 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.95 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.59 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.31 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.20 (ddd, $J = 3.1, 5.5, 10.8$ Hz, 5H), 2.33 (dq, $J = 9.1, 11.5$ Hz, 2H), 2.14 (qd, $J = 4.6, 8.8$ Hz, 2H), 2.03-1.81 (m, 2H)；

【0439】 LRMS (ES) m/z 571.9 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0440】 實施例51：化合物4269的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌嗪-1-磺醯胺



【0441】

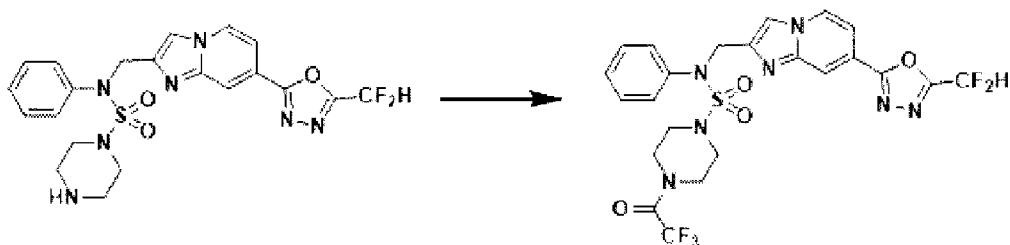
【0442】 將實施例38中步驟6製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌嗪-1-磺醯胺(0.050g, 0.102mmol)、氧雜環丁烷-3-羧酸(0.016g, 0.153mmol)、1-[雙(二甲基氨基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑

並[4,5-b]吡啶鎊-3-氧化物六氟磷酸酯(HATU, 0.058g, 0.153mmol)以及三乙胺(0.043mL, 0.306mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(1mL)中, 並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時; 將碳酸氫鈉溶液倒入反應混合物中, 用二氯甲烷萃取, 並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮; 藉由管柱層析法(二氧化矽板, 4g/匣; 甲醇/二氯甲烷=0%至5%)純化濃縮物並濃縮, 接著將獲得的產物再次藉由層析法(二氧化矽板, 20x20x1mm; 甲醇/1%二氯甲烷水溶液=0%至7%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.006g, 10.2%)。

【0443】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (s, 1H), 8.22 (dd, $J = 0.9, 7.2$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.56 (dd, $J = 1.7, 7.2$ Hz, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.35-7.27 (m, 1H), 6.96 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.89 (dd, $J = 5.9, 7.1$ Hz, 2H), 4.79 (dd, $J = 5.9, 8.7$ Hz, 2H), 3.97 (tt, $J = 7.0, 8.7$ Hz, 1H), 3.64 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.28-3.10 (m, 6H);

【0444】 LRMS (ES) m/z 574.1 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0445】 實施例52: 化合物4270的合成, N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌嗪-1-磺醯胺



【0446】

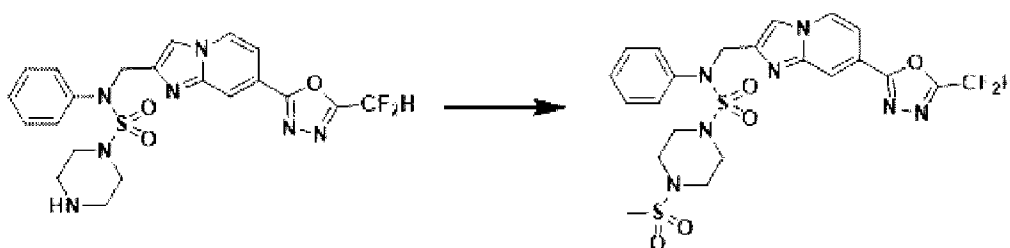
【0447】 將實施例38中步驟6製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌嗪-1-磺醯胺(0.050g, 0.102mmol)、2,2,2-三氟乙酸酐(0.026g, 0.123mmol)以及三乙胺(0.043mL, 0.306mmol)在室溫

下溶解於二氯甲烷(1mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將碳酸氫鈉溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至7%)純化濃縮物並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.021g，35.3%)。

【0448】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (dd, $J = 1.0, 1.9$ Hz, 1H), 8.21 (dd, $J = 1.0, 7.1$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.55 (dd, $J = 1.7, 7.1$ Hz, 1H), 7.49-7.26 (m, 5H), 6.96 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.71-3.64 (m, 2H), 3.59 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.37-3.29 (m, 4H)；

【0449】 LRMS (ES) m/z 585.8 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0450】 實施例53：化合物4271的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌嗪-1-磺醯胺



【0451】

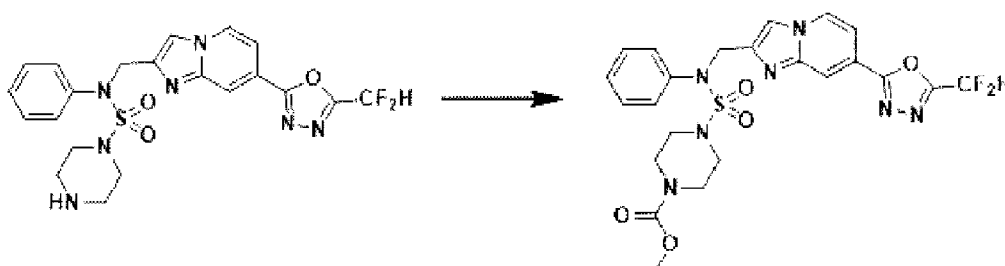
【0452】 將實施例38中步驟6製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌嗪-1-磺醯胺(0.050g，0.102mmol)、甲磺醯氯(0.012mL，0.153mmol)以及三乙胺(0.043mL，0.306mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(1mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將碳酸氫鈉溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至7%)純化濃縮物並濃縮，接著將獲得的產物再次藉由層析法(二氧化矽板，

20x20x1mm；甲醇/1%二氯甲烷水溶液=0%至5%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.002g，2.9%)。

【0453】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.39 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.10-6.82 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.41-3.29 (m, 4H), 3.22 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 2.78 (s, 3H)；

【0454】 LRMS (ES) m/z 567.9 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0455】 實施例54：化合物4272的合成，甲基-4-(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基胺磺醯基)哌嗪-1-羧酸酯



【0456】

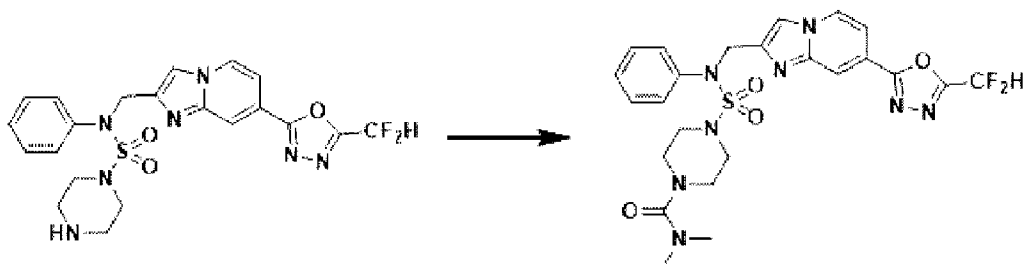
【0457】 將實施例38中步驟6製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌嗪-1-磺醯胺(0.050g，0.102mmol)、碳醯氯甲酯(0.014g，0.153mmol)以及三乙胺(0.043mL，0.306mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(1mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將碳酸氫鈉溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至7%)純化濃縮物並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.012g，21.8%)。

【0458】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (dt, $J = 0.9, 1.8$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J = 1.0, 7.2$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 1.7, 7.1$ Hz, 1H), 7.51-7.43

(m, 2H), 7.41-7.31 (m, 2H), 7.29 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.95 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 5.10 (d, $J = 0.7$ Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.45 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 3.20 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H) ;

【0459】 LRMS (ES) m/z 547.8 ($M^+ + 1$) 。

【0460】 實施例55：化合物4273的合成，4-(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基胺磺醯基)-N,N-二甲基哌嗪-1-羧醯胺



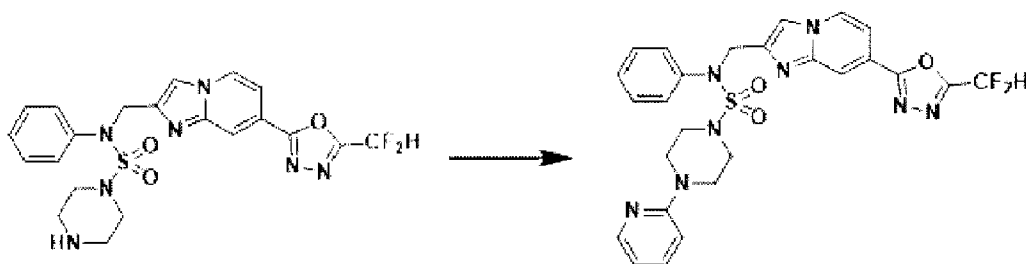
【0461】

【0462】 將實施例38中步驟6製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌嗪-1-磺醯胺(0.050g, 0.102mmol)、二甲基胺基甲醯氯(0.016g, 0.153mmol)以及三乙胺(0.043mL, 0.306mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(1mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將碳酸氫鈉溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至7%)純化濃縮物並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.020g, 35.3%)。

【0463】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (dt, $J = 0.8, 1.7$ Hz, 1H), 8.21 (dd, $J = 1.0, 7.2$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.51 (dd, $J = 1.7, 7.2$ Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.39-7.29 (m, 2H), 7.34-7.22 (m, 1H), 6.95 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.29-3.15 (m, 8H), 2.82 (s, 6H) ;

【0464】 LRMS (ES) m/z 547.8 ($M^+ + 1$) 。

【0465】 實施例56：化合物4274的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基-4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-磺醯胺



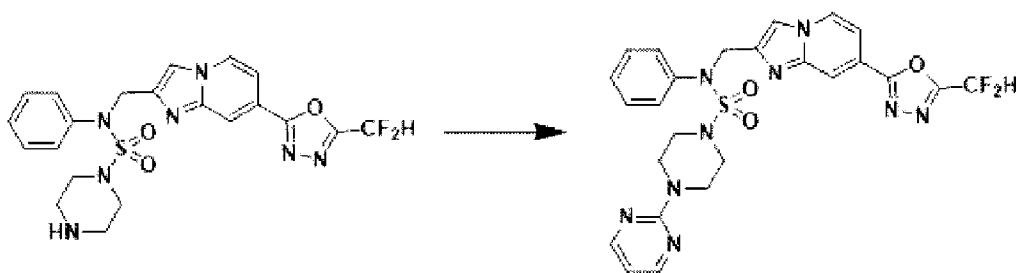
【0466】

【0467】 將實施例38中步驟6製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌嗪-1-磺醯胺(0.050g, 0.102mmol)、2-氯吡啶(0.032g, 0.204mmol)、氯(2-二環己基膦基-2',6'-二-異丙氧基-1,1'-聯苯基)(2-胺基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(RuPhos palladium G2, 0.004g, 0.005mmol)以及碳酸銨(0.067g, 0.204mmol)在室溫下溶解於1,4-二噁烷(1mL)中，並將所得溶液在120°C下攪拌18小時，接著將溫度降低至室溫以終止反應；將碳酸氫鈉溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至7%)純化濃縮物並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.003g, 5.7%)。

【0468】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (dd, $J = 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 8.24 - 8.18 (m, 2H), 7.77 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 4H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 6.95 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 6.71 - 6.60 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.53 (q, $J = 4.6, 4.0$ Hz, 4H), 3.35 (dd, $J = 6.4, 3.9$ Hz, 4H)；

【0469】 LRMS (ES) m/z 567.5 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0470】 實施例57：化合物4275的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基-4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-磺醯胺



【0471】

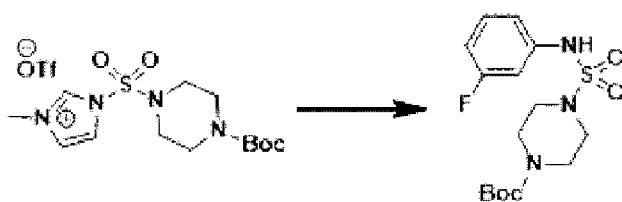
【0472】 將實施例38中步驟6製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌嗪-1-磺醯胺(0.050g, 0.102mmol)、2-氯嘧啶(0.023g, 0.204mmol)以及碳酸鉀(0.042g, 0.306mmol)在室溫下溶解於N,N-二甲基甲醯胺(0.5mL)/乙腈(0.5mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將碳酸氫鈉溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至7%)純化濃縮物並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.023g, 39.2%)。

【0473】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H), 8.28-8.25 (m, 1H), 8.21 (dd, $J = 1.0, 7.1$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.55-7.47 (m, 3H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 1H), 6.95 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 6.54 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.83-3.77 (m, 4H), 3.32-3.23 (m, 4H)；

【0474】 LRMS (ES) m/z 568.0 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0475】 實施例58：化合物4297的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-4-甲基哌嗪-1-磺醯胺

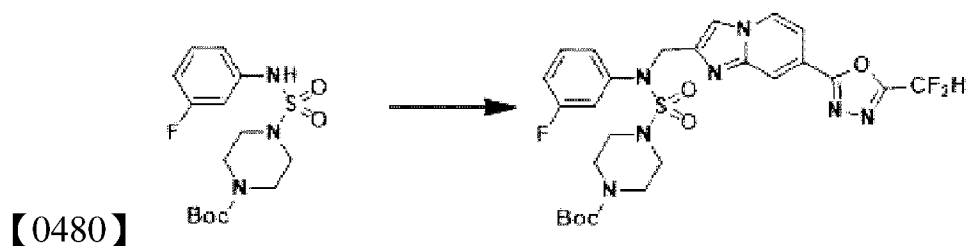
【0476】 步驟1：叔丁基-4-(N-(3-氟苯基)胺磺醯基)哌嗪-1-羧酸酯的合成



【0477】

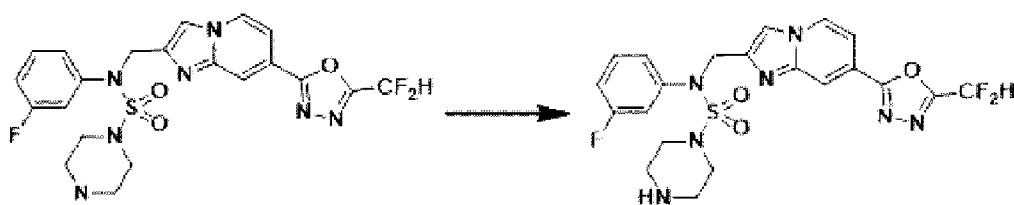
【0478】 將實施例38的步驟3中製備的1-((4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)磺醯基)-3-甲基-1H-咪唑-3-三氟甲磺酸酯(4.400g, 9.158mmol)與3-氟苯胺(1.221g, 10.989mmol)在室溫下溶解於乙腈(50mL)中，並將所得溶液加熱回流18小時，接著將溫度降低至室溫以終止反應；將飽和氯化銨水溶液倒入藉由在減壓下從反應混合物中除去溶劑而獲得的濃縮物中，然後用二氯甲烷萃取；有機層用飽和水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥、過濾並減壓濃縮；藉由管柱層析法(二氧化矽板，24g/匣；乙酸乙酯/己烷=0%至20%)純化濃縮物並濃縮以獲得米色固體狀標題化合物(2.400g, 72.9%)。

【0479】 步驟2：叔丁基-4-(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)胺磺醯基)哌嗪-1-羧酸酯的合成



【0481】 將步驟1中製備的叔丁基-4-(N-(3-氟苯基)胺磺醯基)哌嗪-1-羧酸酯(0.300g, 0.835mmol)、實施例1中步驟5製備的2-(2-(氯甲基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.285g, 1.002mmol)、碳酸鉀(0.173g, 1.252mmol)以及碘化鉀(0.069g, 0.417mmol)在室溫下溶解於N,N-二甲基甲醯胺(10mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌3小時；將飽和氯化銨水溶液倒入通過在減壓下從反應混合物中除去溶劑而獲得的濃縮物中，然後用二氯甲烷萃取；有機層用飽和水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥、過濾並減壓濃縮；藉由管柱層析法(二氧化矽板，40g/匣；乙酸乙酯/己烷=0%至70%)純化濃縮物並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.400g, 78.9%)。

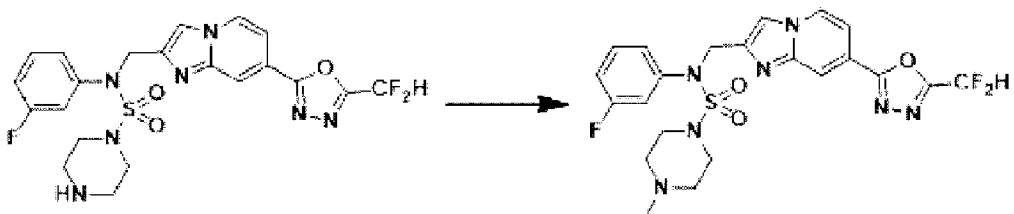
【0482】 步驟3：(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌嗪-1-磺醯胺的合成



【0483】

【0484】 將步驟2中製備的叔丁基-4-(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)胺磺醯基)哌嗪-1-羧酸酯(0.450g, 0.741mmol)與三氟乙酸(1.134mL, 4.812mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(10mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌3小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，然後用二氯甲烷萃取；有機層用飽和水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾；於減壓濃縮後，無須進一步純化即可獲得棕色凝膠狀的標題化合物(0.376g, 100.0%)。

【0485】 步驟4：化合物4297的合成



【0486】

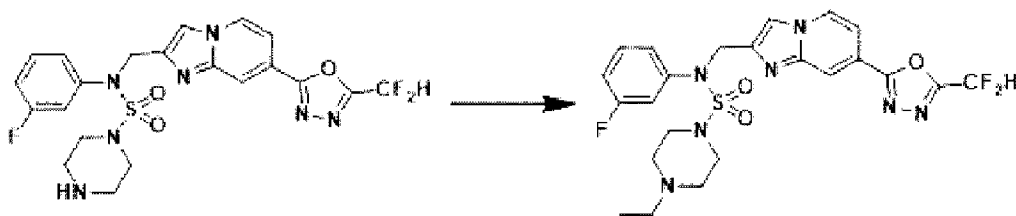
【0487】 將步驟3中製備的(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌嗪-1-磺醯胺(0.050g, 0.099mmol)、甲醛(0.006g, 0.197mmol)、乙酸(0.006mL, 0.099mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.063g, 0.296mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(3mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，然後用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；藉由層析法

(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化濃縮物並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.024g，46.7%)。

【0488】 $^1\text{H NMR}$ (700 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (s, 1H), 8.24 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.55 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.35-7.28 (m, 3H), 7.05-6.84 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 3.38 (s, 4H), 2.39 (s, 7H) ;

【0489】 LRMS (ES) m/z 523.1 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0490】 實施例59：化合物4298的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-4-乙基-N-(3-氟苯基)哌嗪-1-磺醯胺



【0491】

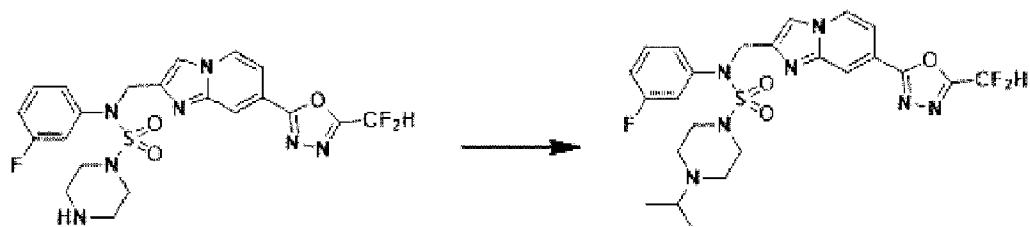
【0492】 將實施例58中步驟3製備的(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌嗪-1-磺醯胺(0.050g，0.099mmol)、乙醛(0.009g，0.197mmol)、乙酸(0.006mL，0.099mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.063g，0.296mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(3mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，然後用二氯甲烷萃取；並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化濃縮物並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.019g，36.0%)。

【0493】 $^1\text{H NMR}$ (700 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (s, 1H), 8.26-8.22 (m, 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.55 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.34-7.29 (m, 3H), 7.06-6.84 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.32 (s, 4H), 2.46 (s, 6H), 1.12 (s, 3H) ;

【0494】 LRMS (ES) m/z 536.3 ($M^+ + 1$)。

【0495】 實施例60：化合物4299的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-4-異丙基哌嗪-1-磺醯胺

【0496】

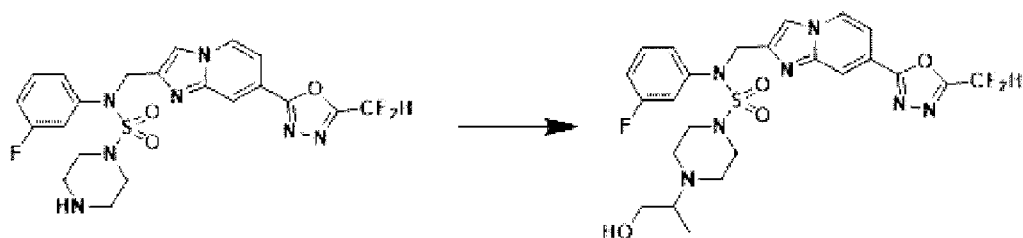


【0497】 將實施例58中步驟3製備的(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌嗪-1-磺醯胺(0.050g，0.099mmol)、丙-2-酮(0.011g，0.197mmol)、乙酸(0.006mL，0.099mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.063g，0.296mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(3mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，然後用二氯甲烷萃取；並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化濃縮物並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.024g，44.3%)。

【0498】 ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3) δ 8.31-8.28 (m, 1H), 8.25-8.21 (m, 1H), 7.79 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 3H), 7.04-6.80 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.27 (s, 4H), 2.71 (s, 1H), 2.49 (s, 4H), 1.03 (s, 6H)；

【0499】 LRMS (ES) m/z 549.9 ($M^+ + 1$)。

【0500】 實施例61：化合物4300的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-4-(1-羥基丙-2-基)哌嗪-1-磺醯胺



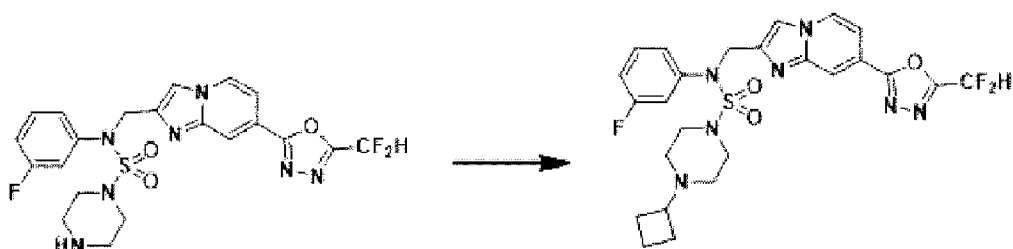
【0501】

【0502】 將實施例58中步驟3製備的(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌嗪-1-磺醯胺(0.050g, 0.099mmol)、1-羥基丙-2-酮(0.015g, 0.197mmol)、乙酸(0.006mL, 0.099mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.063g, 0.296mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(3mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，然後用二氯甲烷萃取；並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化濃縮物並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.032g, 57.4%)。

【0503】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (dt, $J = 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.35-7.29 (m, 3H), 7.11-6.77 (m, 2H), 5.09 (d, $J = 0.7$ Hz, 2H), 3.46 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.33 (d, $J = 18.2$ Hz, 5H), 2.86 (s, 1H), 2.67 (s, 2H), 2.44 (s, 2H), 0.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H) ;

【0504】 LRMS (ES) m/z 566.4 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0505】 實施例62：化合物4301的合成，4-環丁基-N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌嗪-1-磺醯胺



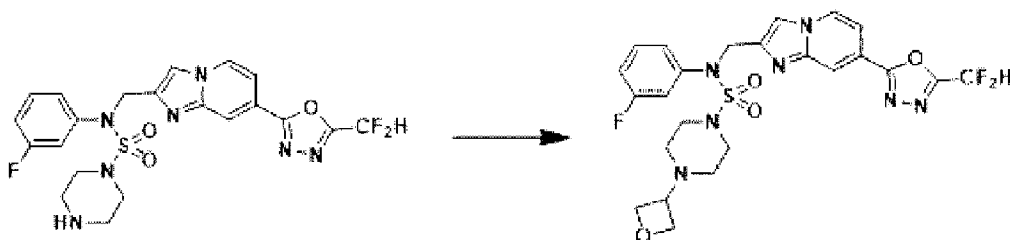
【0506】

【0507】 將實施例58中步驟3製備的(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌嗪-1-磺醯胺(0.050g, 0.099mmol)、環丁酮(0.014g, 0.197mmol)、乙酸(0.006mL, 0.099mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.063g, 0.296mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(3mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，然後用二氯甲烷萃取；並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；藉由層析法(二氧化矽板, 20x20x1mm; 二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化濃縮物並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.022g, 39.8%)。

【0508】 $^1\text{H NMR}$ (700 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 3H), 7.05-6.86 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.27 (s, 4H), 2.71 (s, 1H), 2.29 (s, 4H), 2.03 (s, 2H), 1.83 (s, 2H), 1.70 (s, 2H);

【0509】 LRMS (ES) m/z 562.2 ($M^+ + 1$)。

【0510】 實施例63：化合物4302的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-磺醯胺



【0511】

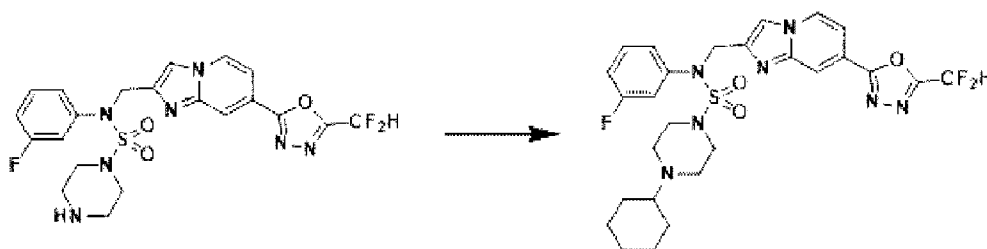
【0512】 將實施例58中步驟3製備的(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌嗪-1-磺醯胺(0.050g, 0.099mmol)、氧雜環丁烷-3-酮(0.014g, 0.197mmol)、乙酸(0.006mL, 0.099mmol)

以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.063g, 0.296mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(3mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，然後用二氯甲烷萃取；並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化濃縮物並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.017g, 30.6%)。

【0513】 $^1\text{H NMR}$ (700 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (dt, $J = 1.8, 0.8$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.55 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.36-7.29 (m, 3H), 7.05-6.83 (m, 2H), 5.11-5.07 (m, 2H), 4.71-4.55 (m, 4H), 3.53 (s, 1H), 3.35 (s, 4H), 2.36 (s, 4H)；

【0514】 LRMS (ES) m/z 564.5 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0515】 實施例64：化合物4303的合成，4-環己基-N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌嗪-1-磺醯胺



【0516】

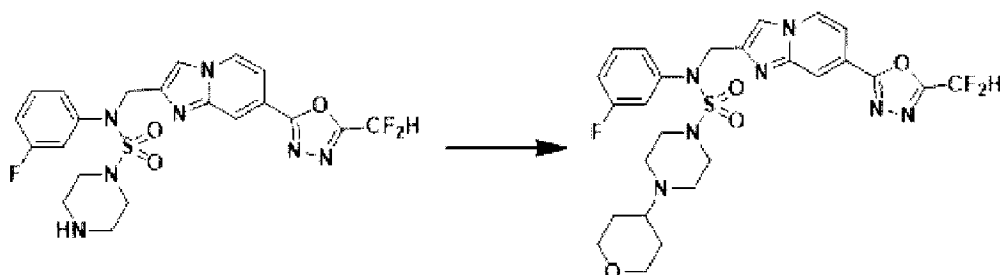
【0517】 將實施例58中步驟3製備的(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌嗪-1-磺醯胺(0.050g, 0.099mmol)、環己酮(0.019g, 0.197mmol)、乙酸(0.006mL, 0.099mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.063g, 0.296mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(3mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，然後用二氯甲烷萃取；並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃

縮；藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化濃縮物並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.029g，49.9%)。

【0518】 $^1\text{H NMR}$ (700 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (dt, $J = 1.8, 0.8$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.54 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 3H), 7.05-6.86 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.25 (s, 4H), 2.53 (s, 4H), 2.31-2.18 (m, 1H), 1.80 (s, 4H), 1.25-1.06 (m, 6H)；

【0519】 LRMS (ES) m/z 590.0 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0520】 實施例65：化合物4304的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-磺醯胺



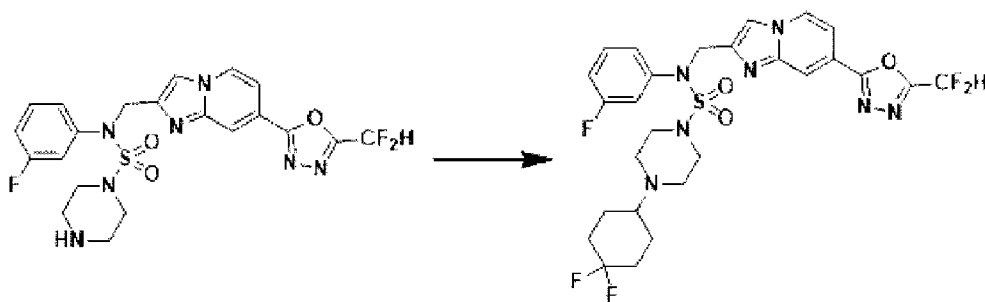
【0521】

【0522】 將實施例58中步驟3製備的(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌嗪-1-磺醯胺(0.050g，0.099mmol)、四氫-4H-吡喃-4-酮(0.015g，0.148mmol)、乙酸(0.006mL，0.099mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.063g，0.296mmol)以及三乙胺(0.014mL，0.099mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(1mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將碳酸氫鈉溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至7%)純化濃縮物並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.021g，35.7%)。

【0523】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.30 - 8.27 (m, 1H), 8.22 (dd, $J = 1.0$, 7.1 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.53 (dd, $J = 1.7$, 7.1 Hz, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 4H), 7.10 - 6.80 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.06 - 3.97 (m, 2H), 3.36 (td, $J = 2.0$, 11.8 Hz, 2H), 3.27 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 2.53 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.44 (s, 1H), 1.69 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.53 (qd, $J = 4.6$, 12.0 Hz, 2H) ;

【0524】 LRMS (ES) m/z 592.2 ($\text{M}^+ + 1$) 。

【0525】 實施例66：化合物4305的合成，4-(4,4-二氟環己基)-N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌嗪-1-磺醯胺



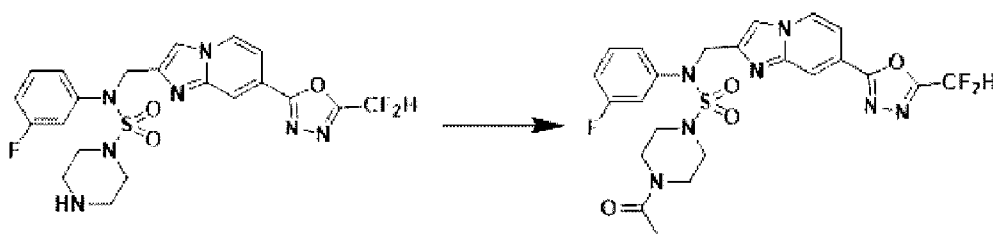
【0526】

【0527】 將實施例58中步驟3製備的(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌嗪-1-磺醯胺(0.050g, 0.099mmol)、4,4-二氟環己-1-酮(0.020g, 0.148mmol)、乙酸(0.006mL, 0.099mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.063g, 0.296mmol)以及三乙胺(0.014mL, 0.099mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(1mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將碳酸氫鈉溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至7%)純化濃縮物並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.020g, 31.8%)。

【0528】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.31-8.27 (m, 1H), 8.23 (dd, $J = 1.0$, 7.1 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.54 (dd, $J = 1.7$, 7.1 Hz, 1H), 7.33-7.25 (m, 3H), 7.09-6.81 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.25 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H), 2.51 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 2.38 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.13 (q, $J = 10.2$, 10.8 Hz, 2H), 1.84-1.53 (m, 6H) ;

【0529】 LRMS (ES) m/z 626.0 ($\text{M}^+ + 1$) 。

【0530】 實施例67：化合物4306的合成，4-乙醯基-N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌嗪-1-磺醯胺



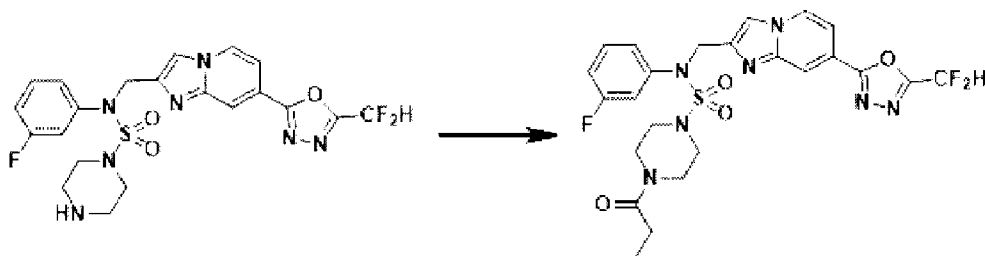
【0531】

【0532】 將實施例58中步驟3製備的(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌嗪-1-磺醯胺(0.050g, 0.099mmol)、乙醯氯(0.011mL, 0.148mmol)以及三乙胺(0.041mL, 0.296mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(1mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將碳酸氫鈉溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至7%)純化濃縮物並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.020g, 36.2%)。

【0533】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (dt, $J = 0.8$, 1.7 Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 1.0$, 7.2 Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 1.7$, 7.1 Hz, 1H), 7.38-7.22 (m, 3H), 7.11-6.80 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.59 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.43 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.29-3.17 (m, 4H), 2.09 (s, 3H) ;

【0534】 LRMS (ES) m/z 550.4 ($M^+ + 1$)。

【0535】 實施例68：化合物4307的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-4-丙醯基哌嗪-1-磺醯胺



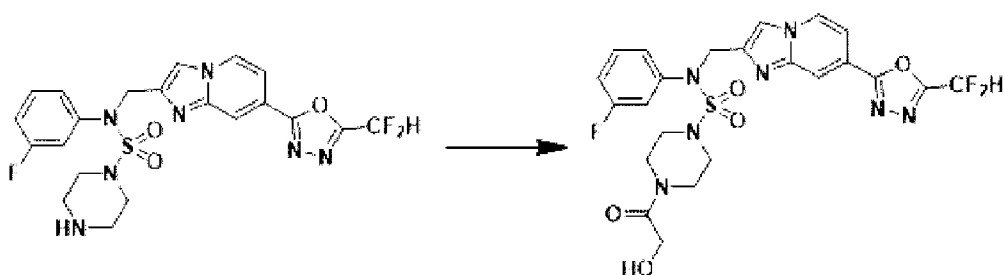
【0536】

【0537】 將實施例58中步驟3製備的(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌嗪-1-磺醯胺(0.050g，0.099mmol)、丙醯氯(0.014g，0.148mmol)以及三乙胺(0.041mL，0.296mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(1mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將碳酸氫鈉溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至7%)純化濃縮物並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.013g，23.8%)。

【0538】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.34-8.28 (m, 1H), 8.23 (dd, $J = 1.0$, 7.1 Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 1.7$, 7.1 Hz, 1H), 7.38-7.23 (m, 3H), 7.11-6.80 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.61 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.48-3.40 (m, 2H), 3.23 (dt, $J = 5.1$, 11.2 Hz, 4H), 2.33 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.15 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)；

【0539】 LRMS (ES) m/z 563.9 ($M^+ + 1$)。

【0540】 實施例69：化合物4308的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-4-(2-羥基乙醯基)哌嗪-1-磺醯胺



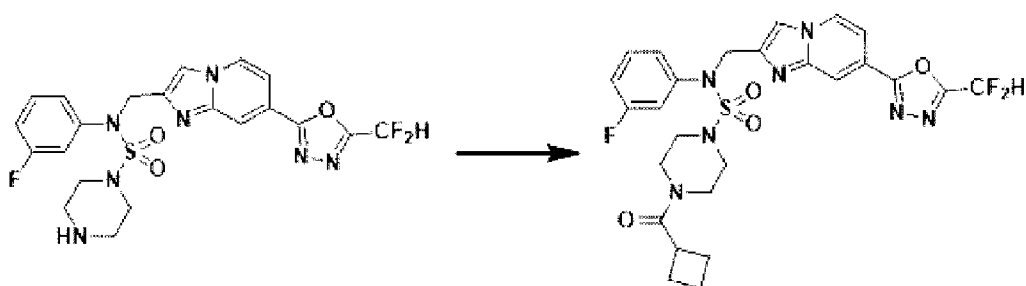
【0541】

【0542】 將實施例58中步驟3製備的(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌嗪-1-磺醯胺(0.050g, 0.099mmol)、2-羥基乙酸(0.011g, 0.148mmol)、三乙胺(0.041mL, 0.296mmol)以及1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑並[4,5-b]吡啶鎂-3-氧化物六氟磷酸酯(HATU, 0.056g, 0.148mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(1mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將碳酸氫鈉溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至7%)純化濃縮物並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.019g, 33.4%)。

【0543】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33-8.28 (m, 1H), 8.23 (dd, $J = 1.0, 7.2$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.56 (dd, $J = 1.7, 7.1$ Hz, 1H), 7.39-7.22 (m, 3H), 7.12-6.81 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.66 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.28 (d, $J = 7.3$ Hz, 6H)；

【0544】 LRMS (ES) m/z 566.3 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0545】 實施例70：化合物4309的合成，4-(環丁烷羰基)-N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌嗪-1-磺醯胺



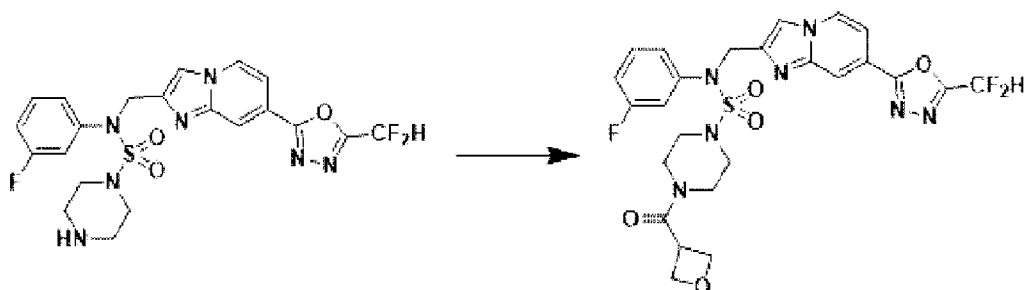
【0546】

【0547】 將實施例58中步驟3製備的(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌嗪-1-磺醯胺(0.050g, 0.099mmol)、環丁烷羰基氯(0.018g, 0.148mmol)以及三乙胺(0.041mL, 0.296mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(1mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將碳酸氫鈉溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至7%)純化濃縮物並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.014g, 23.4%)。

【0548】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.56 (dd, $J = 1.6, 7.1$ Hz, 1H), 7.36-7.23 (m, 3H), 7.10-6.81 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 3.59 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.32 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.22-3.15 (m, 4H), 2.32 (td, $J = 2.7, 9.0$ Hz, 3H), 2.18-2.09 (m, 2H), 2.03-1.84 (m, 2H)；

【0549】 LRMS (ES) m/z 590.0 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0550】 實施例71：化合物4310的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-4-(氧雜環丁烷-3-羰基)哌嗪-1-磺醯胺



【0551】

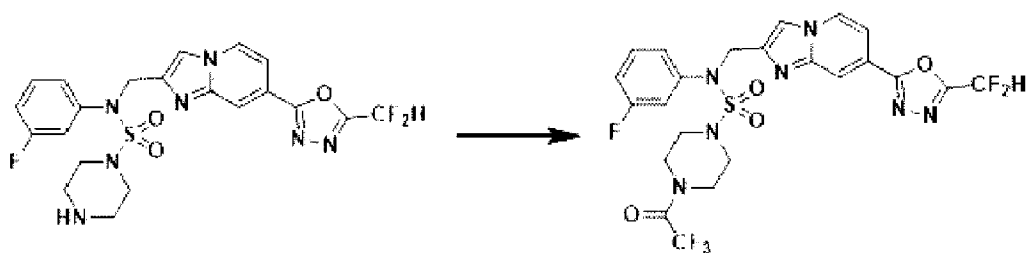
【0552】 將實施例58中步驟3製備的(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌嗪-1-磺醯胺(0.050g, 0.099mmol)、環丁烷羰基氯(0.018g, 0.148mmol)以及三乙胺(0.041mL, 0.296mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(1mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將碳酸氫鈉溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至7%)純化濃縮物並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.014g, 23.4%)。

0.099mmol)、氧雜環丁烷3-羧酸(0.015g, 0.148mmol)、三乙胺(0.041mL, 0.296mmol)以及1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑並[4,5-b]吡啶鎊-3-氧化物六氟磷酸酯(HATU, 0.056g, 0.148mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(1mL)中, 並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時; 將碳酸氫鈉溶液倒入反應混合物中, 用二氯甲烷萃取, 藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮; 藉由層析法(二氧化矽板, 20x20x1mm; 甲醇/二氯甲烷=0%至7%)純化濃縮物並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.006g, 10.8%)。

【0553】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.36-7.22 (m, 3H), 7.11-6.81 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.89 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.79 (dd, $J = 6.2, 8.5$ Hz, 2H), 3.97 (p, $J = 7.7, 8.2$ Hz, 1H), 3.64 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.24 (dt, $J = 4.8, 10.2$ Hz, 4H), 3.16 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H);

【0554】 LRMS (ES) m/z 592.5 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0555】 實施例72: 化合物4311的合成, N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-4-(2,2,2-三氟乙醯基)哌嗪-1-磺醯胺



【0556】

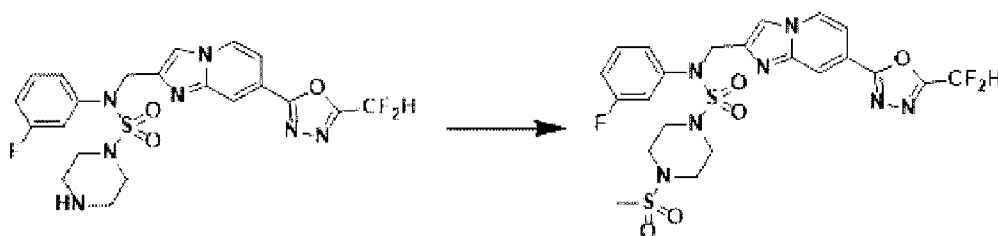
【0557】 將實施例58中步驟3製備的(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌嗪-1-磺醯胺(0.050g, 0.099mmol)、2,2,2-三氟乙酸酐(0.031g, 0.148mmol)以及三乙胺(0.041mL,

0.296mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(1mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將碳酸氫鈉溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至7%)純化濃縮物並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.016g，26.7%)。

【0558】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (s, 1H), 8.23 (dd, $J = 1.0, 7.1$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.57 (dd, $J = 1.7, 7.1$ Hz, 1H), 7.38-7.23 (m, 3H), 7.11-6.81 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 3.69 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.60 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.34 (dq, $J = 2.5, 7.8$ Hz, 4H)；

【0559】 LRMS (ES) m/z 604.0 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0560】 實施例73：化合物4312的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-4-(甲基磺醯基)哌嗪-1-磺醯胺



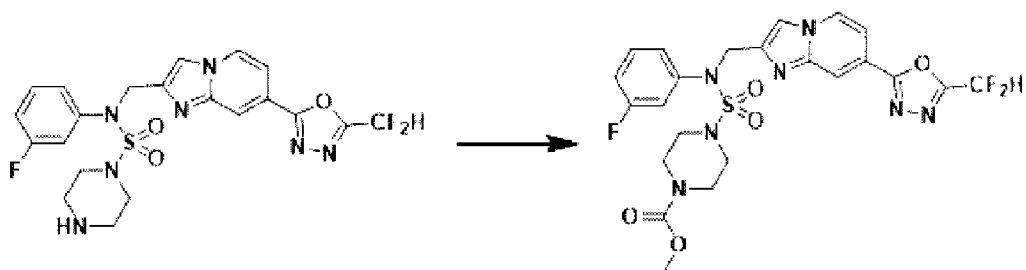
【0561】

【0562】 將實施例58中步驟3製備的(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌嗪-1-磺醯胺(0.040g，0.079mmol)、甲磺醯氯(0.009mL，0.118mmol)以及三乙胺(0.033mL，0.236mmol)在 0°C 下溶解於二氯甲烷(1mL)中，並將所得溶液在室溫下攪拌10分鐘；將碳酸氫鈉溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至7%)純化濃縮物並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.015g，33.1%)。

【0563】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (dt, $J = 0.8, 1.7$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 1.0, 7.2$ Hz, 1H), 7.74-7.69 (m, 1H), 7.56 (dd, $J = 1.7, 7.1$ Hz, 1H), 7.40-7.24 (m, 3H), 7.11-6.80 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.40-3.32 (m, 4H), 3.22 (dd, $J = 3.6, 6.3$ Hz, 4H), 2.78 (s, 3H) ;

【0564】 LRMS (ES) m/z 586.0 ($\text{M}^+ + 1$) 。

【0565】 實施例74：化合物4313的合成，甲基-4-(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌嗪-1-磺醯基)哌嗪-1-羧酸酯



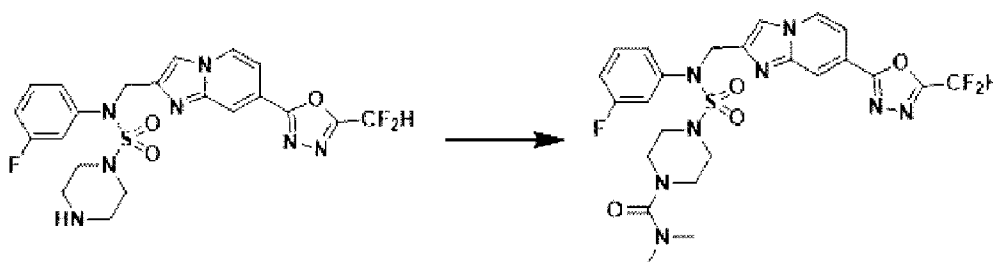
【0566】

【0567】 將實施例58中步驟3製備的(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌嗪-1-磺醯胺(0.040g, 0.079mmol)、碳酸氫甲酯(0.014g, 0.148mmol)以及三乙胺(0.041mL, 0.296mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(1mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將碳酸氫鈉溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至7%)純化濃縮物並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.014g, 24.4%) 。

【0568】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33-8.27 (m, 1H), 8.23 (dd, $J = 1.0, 7.1$ Hz, 1H), 7.77-7.72 (m, 1H), 7.55 (dd, $J = 1.7, 7.1$ Hz, 1H), 7.38-7.24 (m, 3H), 7.11-6.80 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.45 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 3.21 (dd, $J = 4.0, 6.3$ Hz, 4H) ;

【0569】 LRMS (ES) m/z 566.4 ($M^+ + 1$)。

【0570】 實施例75：化合物4314的合成，4-(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)胺磺醯基)-N,N-二甲基哌嗪-1-羧醯胺



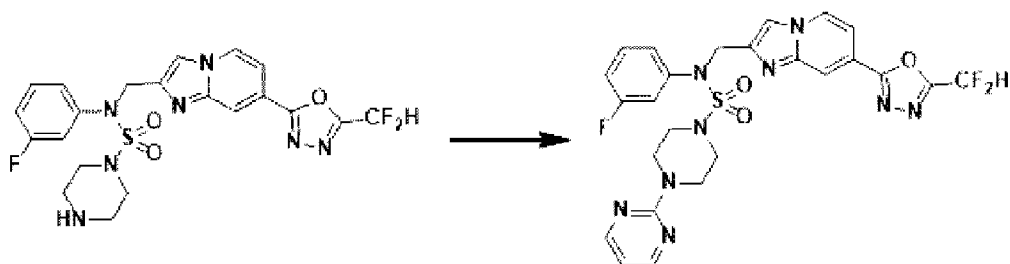
【0571】

【0572】 將實施例58中步驟3製備的(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌嗪-1-磺醯胺(0.040g, 0.079mmol)、環丁烷羧基氯(0.016g, 0.148mmol)以及三乙胺(0.041mL, 0.296mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(1mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將碳酸氫鈉溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至7%)純化濃縮物並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.016g, 27.5%)。

【0573】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32-8.27 (m, 1H), 8.23 (dd, $J = 1.0, 7.2$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.54 (dd, $J = 1.7, 7.2$ Hz, 1H), 7.37-7.21 (m, 3H), 7.11-6.79 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 3.30-3.22 (m, 4H), 3.24-3.16 (m, 4H), 2.83 (s, 6H)；

【0574】 LRMS (ES) m/z 579.3 ($M^+ + 1$)。

【0575】 實施例76：化合物4315的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-磺醯胺



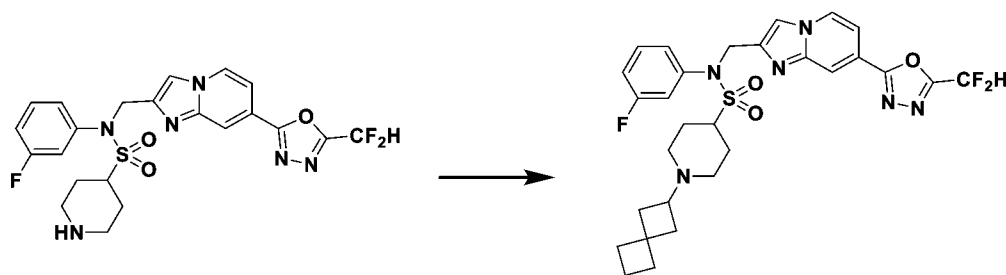
【0576】

【0577】 將實施例58中步驟3製備的(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌嗪-1-磺醯胺(0.040g, 0.079mmol)、2-氯嘧啶(0.023g, 0.197mmol)以及碳酸鉀(0.041g, 0.296mmol)在室溫下溶解於二甲基甲醯胺(0.5mL)/乙腈(0.5mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將碳酸氫鈉溶液倒入反應混合物中，然後用二氯甲烷萃取；有機層用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鈉乾燥、過濾並減壓濃縮；藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至7%)純化濃縮物並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.012g, 20.3%)。

【0578】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.23 (dd, $J = 0.9, 7.2$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.55 (dd, $J = 1.7, 7.1$ Hz, 1H), 7.37-7.25 (m, 3H), 7.11-6.80 (m, 2H), 6.55 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.86-3.78 (m, 4H), 3.30 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H)；

【0579】 LRMS (ES) m/z 586.5 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0580】 實施例77：化合物4616的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-1-(螺[3.3]庚烷-2-基)哌嗪-4-磺醯胺



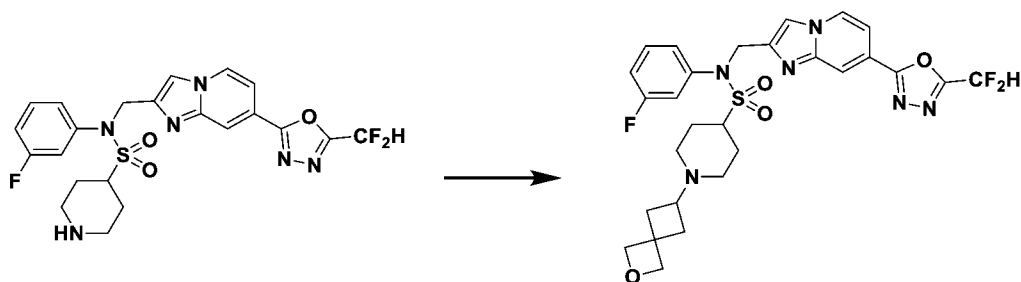
【0581】

【0582】 將實施例18中步驟3製備的(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌啶-4-磺醯胺(0.100g, 0.197mmol)、螺[3.3]庚烷-2-酮(0.043g, 0.395mmol)、乙酸(0.011mL, 0.197mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.126g, 0.592mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(5mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌3小時；將飽和碳酸氫鈉溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，然後藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化濃縮物並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.100g, 84.3%)。

【0583】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.54 (dd, $J = 7.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.36-7.23 (m, 3H), 7.10-6.79 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.12-2.87 (m, 3H), 2.49 (d, $J = 39.3$ Hz, 1H), 2.41 (ddd, $J = 9.2, 6.1, 2.7$ Hz, 1H), 2.19-2.04 (m, 4H), 2.04-1.61 (m, 11H)；

【0584】 LRMS (ES) m/z 601.1 (M^++1)。

【0585】 實施例78：化合物4617的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-1-(2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)哌啶-4-磺醯胺



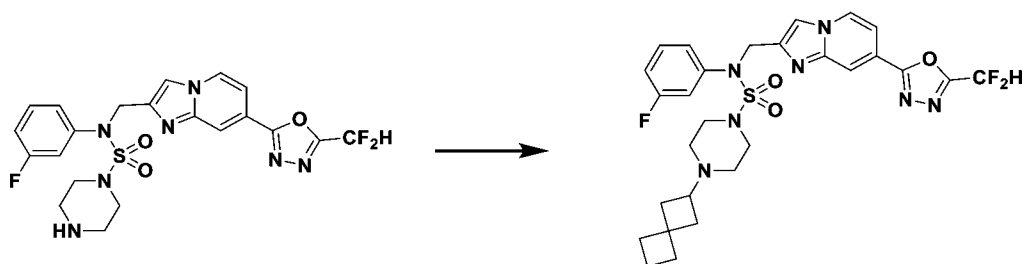
【0586】

【0587】 將實施例18中步驟3製備的(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌啶-4-磺醯胺(0.100g, 0.197mmol)、2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-酮(0.044g, 0.395mmol)、乙酸(0.011mL, 0.197mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.126g, 0.592mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(5mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌3小時；將飽和碳酸氫鈉溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，然後藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化濃縮物並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.100g, 84.0%)。

【0588】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.36-7.21 (m, 3H), 7.11-6.79 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.75-4.64 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.13-2.88 (m, 3H), 2.59-2.31 (m, 3H), 2.08 (ddd, $J = 49.8, 24.9, 14.0$ Hz, 4H), 1.89 (d, $J = 35.1$ Hz, 2H), 1.70 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H)；

【0589】 LRMS (ES) m/z 603.3 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0590】 實施例79：化合物4622的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-4-(螺[3.3]庚烷-2-基)哌嗪-1-磺醯胺



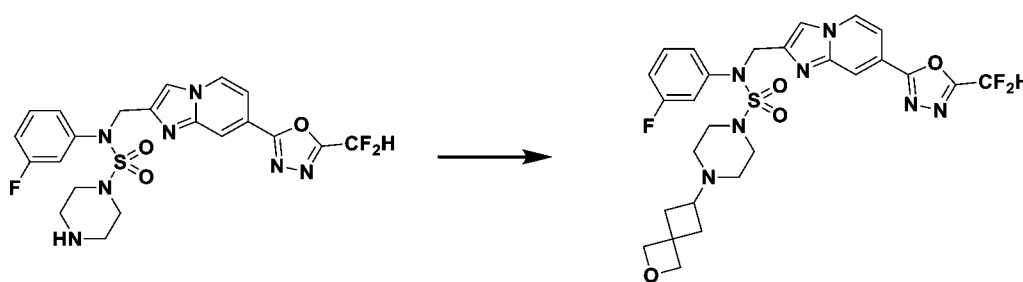
【0591】

【0592】 將實施例58中步驟3製備的(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌嗪-1-磺醯胺(0.090g, 0.177mmol)、螺[3.3]庚烷-2-酮(0.039g, 0.355mmol)、乙酸(0.010mL, 0.177mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.113g, 0.532mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(5mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌3小時；將飽和碳酸氫鈉溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，然後藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；藉由層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化濃縮物並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.050g, 46.9%)。

【0593】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.54 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.35-7.23 (m, 3H), 7.09-6.80 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 3.28 (s, 4H), 2.57 (s, 1H), 2.39-2.18 (m, 3H), 2.13 (s, 2H), 2.04-1.77 (m, 9H) ;

【0594】 LRMS (ES) m/z 602.4 (M^++1)。

【0595】 實施例80：化合物4623的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-4-(2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)哌嗪-1-磺醯胺



【0596】

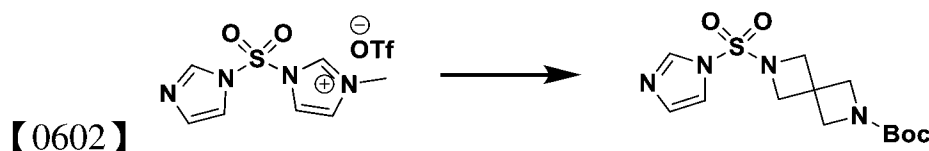
【0597】 將實施例58中步驟3製備的(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌嗪-1-磺醯胺(0.090g, 0.177mmol)、2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-酮(0.040g, 0.355mmol)、乙酸(0.010mL, 0.177mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.113g, 0.532mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(5mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌3小時；將飽和碳酸氫鈉溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，然後藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；藉由層析法(二氧化矽板, 20x20x1mm; 二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化濃縮物並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.050g, 46.7%)。

【0598】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.54 (dd, $J = 7.1, 1.6$ Hz, 1H), 7.36-7.23 (m, 3H), 7.10-6.81 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.24 (s, 4H), 2.50 (s, 1H), 2.39 (s, 2H), 2.26 (s, 4H), 1.99 (s, 2H) ;

【0599】 LRMS (ES) m/z 604.2 (M^++1)。

【0600】 實施例81：化合物4624的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-6-甲基-N-苯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-磺醯胺

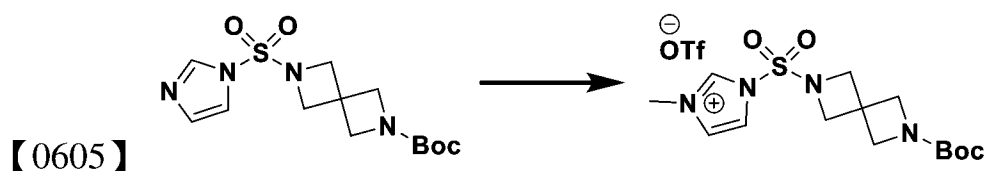
【0601】 步驟1：叔丁基-6-((1H-咪唑-1-基)磺醯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯的合成



【0603】 將實施例38中步驟1製備的1-((1H-咪唑-1-基)磺醯基)-3-甲基-1H-咪唑-3-三氟甲磺酸酯(3.600g, 9.937mmol)溶解在乙腈(25mL)中；接著在 0°C 下加

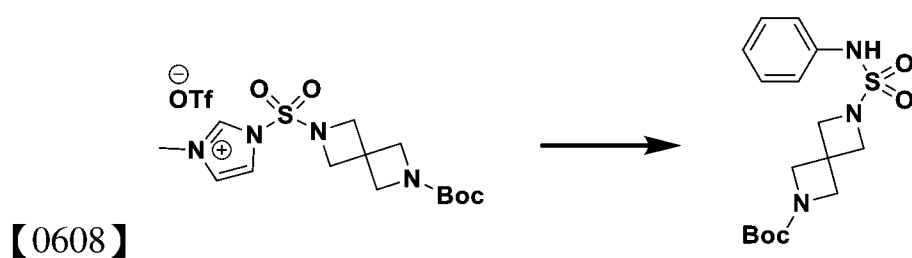
入叔丁基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸草酸酯(2.659g, 5.465mmol)與N,N-二異丙基乙胺(8.654mL, 49.683mmol)，在相同溫度下攪拌0.2小時，並在室溫下攪拌3小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，然後用二氯甲烷萃取；有機層用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮；藉由管柱層析法(二氧化矽, 24g/匣；乙酸乙酯/己烷=10%至80%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(1.300g, 39.8%)。

【0604】 步驟2：(1-((6-(叔丁氧基羰基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)磺醯基)-3-甲基-1H-咪唑-3-三氟甲磺酸酯的合成



【0606】 將步驟1製備的叔丁基-6-((1H-咪唑-1-基)磺醯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯(1.300g, 3.959mmol)溶解於二氯甲烷(20mL)中；接著在0°C下加入三氟甲磺酸甲酯(0.499mL, 4.553mmol)，在相同溫度下攪拌0.2小時，並在室溫下攪拌3小時；在減壓下從反應混合物中除去溶劑後，無須進一步純化即可獲得白色固體狀標題化合物(1.850g, 94.9%)。

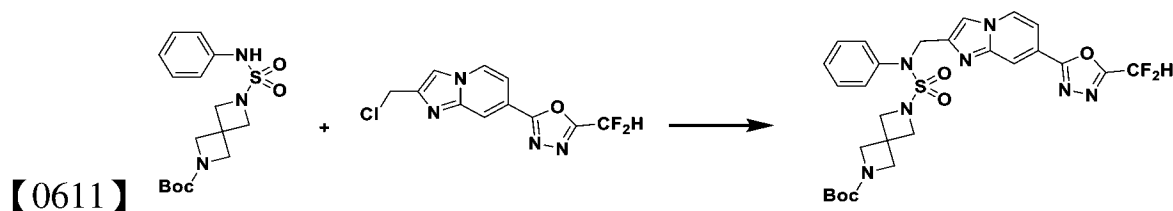
【0607】 步驟3：叔丁基-6-(N-(苯基胺磺醯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯的合成



【0609】 將步驟2製備的(1-((6-(叔丁氧基羰基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)磺醯基)-3-甲基-1H-咪唑-3-三氟甲磺酸酯(1.140g, 2.315mmol)與苯胺

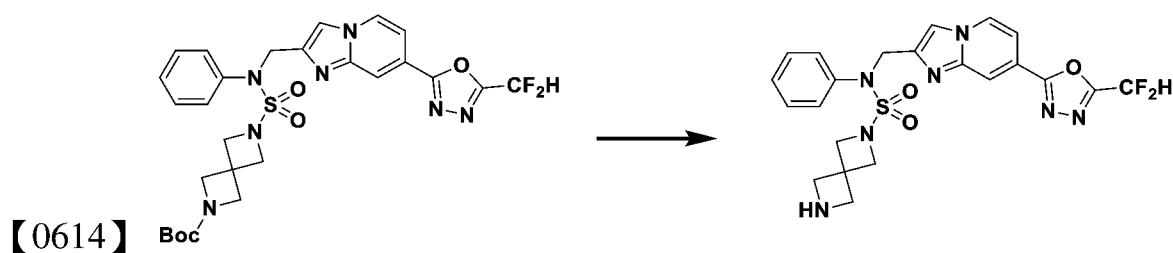
(0.254mL, 2.778mmol)在室溫下溶解於乙腈(15mL)中，並在85°C下攪拌18小時；接著將溫度降低至室溫以終止反應；將水倒入反應混合物中，然後用二氯甲烷萃取；有機層用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮；藉由管柱層析法(二氧化矽, 24g/匣；乙酸乙酯/己烷=10%至30%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.500g, 61.1%)。

【0610】 步驟4：叔丁基-6-(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基胺磺醯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯的合成



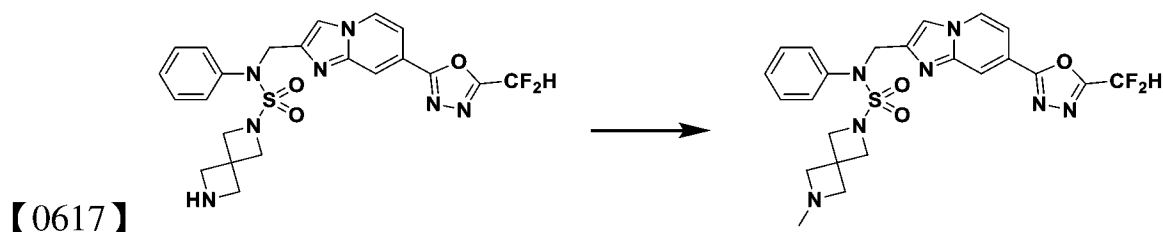
【0612】 將步驟3製備的叔丁基-6-(N-(苯基胺磺醯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯(0.100g, 0.283mmol)、2-(2-(氯甲基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.097g, 0.340mmol)、碳酸鉀(0.059g, 0.424mmol)以及碘化鉀(0.023g, 0.141mmol)在室溫下溶解於N,N-二甲基甲醯胺(5mL)中，將所得溶液在相同溫度下攪拌3小時；將飽和氯化銨水溶液倒入藉由在減壓下從反應混合物中除去溶劑而獲得的濃縮物中，然後用二氯甲烷萃取；有機層用飽和水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥，過濾並減壓濃縮；藉由管柱層析法(二氧化矽, 40g/匣；乙酸乙酯/己烷=0%至70%)純化濃縮物並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.120g, 70.5%)。

【0613】 步驟5：N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-磺醯胺的合成



【0615】 將步驟4製備的叔丁基-6-(N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基胺磺醯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯(0.120g, 0.199mmol)與三氟乙酸(0.305mL, 3.989mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(10mL)中，將所得溶液在相同溫度下攪拌2小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液到入反應混合物中，然後用二氯甲烷萃取；有機層用飽和水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾；於減壓濃縮後，無須進一步純化即可獲得黃色凝膠狀的標題化合物(0.100g, 100%)。

【0616】 步驟6：化合物4624的合成



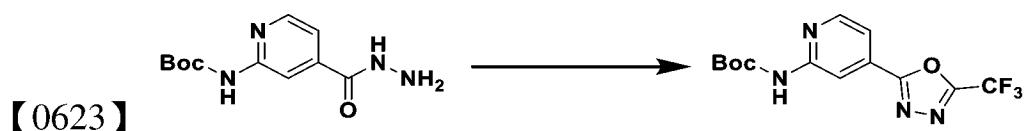
【0618】 將步驟5製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-磺醯胺(0.100g, 0.199mmol)、甲醛(0.012g, 0.399mmol)、乙酸(0.011mL, 0.199mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.127g, 0.598mmol)在室溫下溶解於二氯甲烷(5mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌3小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取；然後藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層並減壓濃縮；藉由層析法(二氧化矽板, 20x20x1mm; 二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化濃縮物並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.080g, 77.8%)。

【0619】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.52 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.09-6.80 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.00 (s, 4H), 3.33 (s, 4H), 2.31 (s, 3H) ;

【0620】 LRMS (ES) m/z 516.2 (M^++1)。

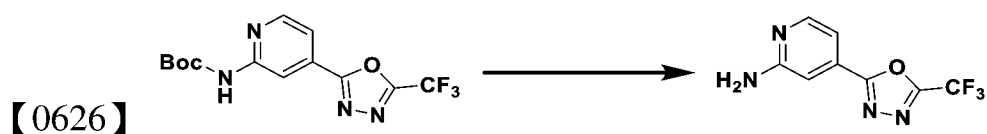
【0621】 實施例82：化合物6893的合成，叔丁基-4-(N-(3-氟苯基)-N-((7-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)胺磺醯基)哌啶-1-羧酸酯

【0622】 步驟1：叔丁基(4-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)胺基甲酸酯的合成



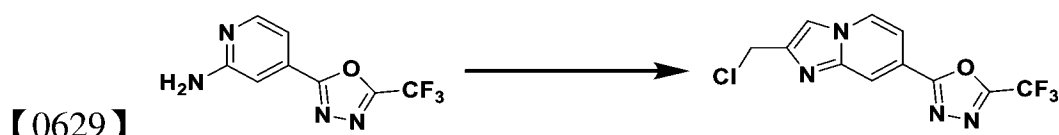
【0624】 將實施例1中步驟2製備的叔丁基(4-(肼羰基)吡啶-2-基)胺基甲酸酯(2.600g, 10.306mmol)與三乙胺(14.365mL, 103.064mmol)溶解於四氫呋喃(150mL)中，且在室溫下加入三氟乙酸酐(7.279mL, 51.532mmol)，並加熱回流16小時，然後將溫度降低至室溫以終止反應；向反應混合物中加入飽和氯化銨水溶液，然後用乙酸乙酯萃取；有機層用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥，過濾並減壓濃縮；將乙酸乙酯(30mL)與己烷(100mL)倒入濃縮物中，懸浮並過濾以獲得固體，再將所獲得的固體用己烷洗滌並乾燥以獲得白色固體狀標題化合物(1.500g, 44.1%)。

【0625】 步驟2：4-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺的合成



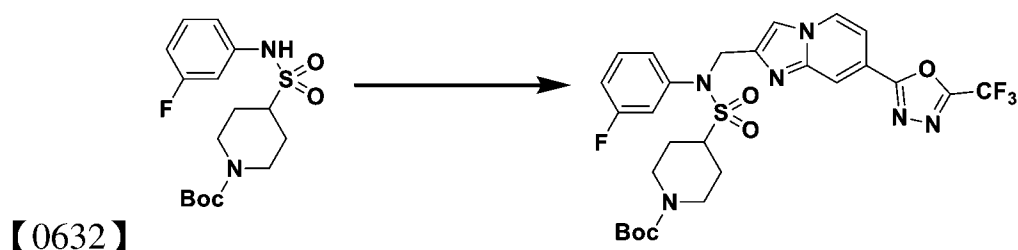
【0627】 將步驟1製備的叔丁基(4-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)胺基甲酸酯(1.500g, 4.542mmol)溶於二氯甲烷(70mL)中，接著在0°C下加入三氟乙酸(6.956mL, 90.835mmol)，並將所得溶液在室溫下攪拌4小時；在減壓下從反應混合物中除去溶劑後，將飽和碳酸氫鈉水溶液(50mL)倒入濃縮物中並懸浮，其後過濾以獲得固體；將獲得的固體用水洗滌並乾燥，獲得黃色固體狀標題化合物(1.030g, 98.5%)。

【0628】 步驟3：2-(2-(氯甲基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑的合成



【0630】 將步驟2製備的4-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺(1.100g, 4.779mmol)、1,3-二氯丙-2-酮(1.214g, 9.559mmol)以及碳酸氫鈉(2.008g, 23.897mmol)在室溫下溶解於1,4-二噁烷(60mL)中；將所得溶液加熱回流16小時，然後將溫度降低至室溫以終止反應；反應混合物藉由塑膠過濾器過濾以除去固體，並藉由管柱層析法(二氧化矽，40g/匣；乙酸乙酯/己烷=5%至70%)純化濾液並濃縮以獲得米色固體狀標題化合物(0.850g, 58.8%)。

【0631】 步驟4：化合物6893的合成



【0633】 將實施例18中步驟1製備的叔丁基-4-(N-(3-氟苯基)胺磺醯基)哌啶-1-羧酸酯(0.250g, 0.697mmol)、步驟3製備的2-(2-(氯甲基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-

基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.201g, 0.663mmol)、碳酸鉀(0.193g, 1.395mmol)以及碘化鉀(0.012g, 0.070mmol)在室溫下溶解於N,N-二甲基甲醯胺(6mL)中，並將所得溶液在60°C下攪拌16小時，然後將溫度降低至室溫以終止反應；將水倒入藉由在減壓下從反應混合物中除去溶劑而獲得的濃縮物中，然後用二氯甲烷萃取；接著將獲得的產物藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，並在減壓下濃縮；藉由管柱層析法(二氧化矽，24g/匣；乙酸乙酯/己烷=10%至90%)純化濃縮物並濃縮以獲得無色油狀標題化合物(0.150g, 34.4%)。

【0634】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.28 – 7.15 (m, 4H), 6.87 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.19 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 2.67 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.41 (s, 9H)。

【0635】 本發明化合物的活性測試及分析方案

【0636】 實驗例1，體外HDAC酶活性抑制試驗

【0637】 為了藉由HDAC1及HDAC6酶活性抑制實驗確認本發明化學式I表示的化合物對HDAC6的選擇性，使用已經開發為對照組的材料進行對比實驗。

【0638】 使用HDAC螢光藥物發現試劑盒(Enzo Life Sciences, Inc., BML-AK511, 516)測量HDAC酶的活性。對於HDAC1酶活性測試，將人類重組HDAC1(BML-SE456)作為酶來源，並將Fluor de Lys[®]-SIRT1(BNL-KI177)作為基質。將5倍稀釋的化合物分配到96孔板中後，將0.3 μg 的酶及10 μM 的基質添加到該板的每個孔中，並使其在30°C下反應60分鐘；接著，加入Fluor de Lys[®] Developer II(BML-KI176)，反應30分鐘以完成反應，其後使用多板讀數器(Flexstation 3, Molecular Device)測量螢光值(Ex 360, Em 460)。根據與HDAC1酶活性測試方法相同的方案，使用來自Calbiochem Inc.的人類重組HDAC6(382180)測試HDAC6

酶；關於最終結果值，使用GraphPad Prism 4.0 程式計算出各自的IC50值，其結果總結於下表4中。

【0639】 表4，HDAC酶活性抑制試驗的結果

| 實施例 | 化合物 | HDAC1(nM) | HDAC6(nM) | HDAC6 選擇性 (倍數) |
|-----|------|-----------|-----------|-------------------|
| 1 | 3778 | >50,000 | 91.0 | 549 |
| 2 | 3779 | >50,000 | 156.0 | 321 |
| 3 | 4214 | >50,000 | 179.8 | 278 |
| 4 | 4215 | >50,000 | 182.0 | 275 |
| 5 | 4216 | >50,000 | 119.0 | 420 |
| 6 | 4217 | >50,000 | 122.1 | 410 |
| 7 | 4218 | >50,000 | 115.6 | 433 |
| 8 | 4219 | >50,000 | 103.7 | 482 |
| 9 | 4220 | >50,000 | 156.3 | 320 |
| 10 | 4221 | >50,000 | 137.2 | 364 |
| 11 | 4222 | >50,000 | 218.0 | 229 |
| 12 | 4223 | >50,000 | 127.5 | 392 |
| 13 | 4224 | >50,000 | 141.3 | 354 |
| 14 | 4225 | >50,000 | 94.4 | 530 |
| 15 | 4226 | >50,000 | 115.7 | 432 |
| 16 | 4227 | >50,000 | 207.5 | 241 |
| 17 | 4228 | >50,000 | 102.9 | 486 |
| 18 | 4236 | >50,000 | 73.8 | 678 |
| 19 | 4237 | >50,000 | 60.9 | 821 |
| 20 | 4238 | >50,000 | 76.6 | 653 |
| 21 | 4239 | >50,000 | 78.8 | 635 |
| 22 | 4240 | >50,000 | 53.4 | 936 |
| 23 | 4241 | >50,000 | 69.9 | 715 |

| | | | | |
|----|------|---------|-------|------|
| 24 | 4242 | >50,000 | 62.5 | 800 |
| 25 | 4243 | >50,000 | 94.3 | 530 |
| 26 | 4244 | >50,000 | 95.3 | 525 |
| 27 | 4245 | >50,000 | 47.4 | 1055 |
| 28 | 4246 | >50,000 | 75.8 | 660 |
| 29 | 4247 | >50,000 | 51.0 | 980 |
| 30 | 4248 | >50,000 | 92.2 | 542 |
| 31 | 4249 | >50,000 | 73.1 | 684 |
| 32 | 4250 | >50,000 | 115.9 | 431 |
| 33 | 4251 | >50,000 | 95.2 | 525 |
| 34 | 4252 | >50,000 | 109.8 | 455 |
| 35 | 4253 | >50,000 | 99.4 | 503 |
| 36 | 4254 | >50,000 | 116.2 | 430 |
| 37 | 4255 | >50,000 | 107.9 | 463 |
| 38 | 4256 | >50,000 | 79.4 | 630 |
| 39 | 4257 | >50,000 | 74.2 | 674 |
| 40 | 4258 | >50,000 | 100.1 | 500 |
| 41 | 4259 | >50,000 | 82.6 | 605 |
| 42 | 4260 | >50,000 | 87.3 | 573 |
| 43 | 4261 | >50,000 | 85.0 | 588 |
| 44 | 4262 | >50,000 | 299.3 | 167 |
| 45 | 4263 | >50,000 | 126.1 | 397 |
| 46 | 4264 | >50,000 | 203.0 | 246 |
| 47 | 4265 | >50,000 | 85.5 | 585 |
| 48 | 4266 | >50,000 | 116.0 | 431 |
| 49 | 4267 | >50,000 | 95.5 | 524 |
| 50 | 4268 | >50,000 | 128.7 | 389 |
| 51 | 4269 | >50,000 | 193.1 | 259 |
| 52 | 4270 | >50,000 | 152.7 | 327 |
| 53 | 4271 | >50,000 | 232.4 | 215 |

| | | | | |
|----|------|---------|-------|-----|
| 54 | 4272 | >50,000 | 168.0 | 298 |
| 55 | 4273 | >50,000 | 121.0 | 413 |
| 56 | 4274 | >50,000 | 150.0 | 333 |
| 57 | 4275 | >50,000 | 142.3 | 351 |
| 58 | 4297 | >50,000 | 89.2 | 561 |
| 59 | 4298 | >50,000 | 79.2 | 631 |
| 60 | 4299 | >50,000 | 102.4 | 488 |
| 61 | 4300 | >50,000 | 122.0 | 410 |
| 62 | 4301 | >50,000 | 84.1 | 595 |
| 63 | 4302 | >50,000 | 67.8 | 737 |
| 64 | 4303 | >50,000 | 167.4 | 299 |
| 65 | 4304 | >50,000 | 60.1 | 832 |
| 66 | 4305 | >50,000 | 114.5 | 437 |
| 67 | 4306 | >50,000 | 81.0 | 617 |
| 68 | 4307 | >50,000 | 136.8 | 365 |
| 69 | 4308 | >50,000 | 69.1 | 724 |
| 70 | 4309 | >50,000 | 114.5 | 437 |
| 71 | 4310 | >50,000 | 73.4 | 681 |
| 72 | 4311 | >50,000 | 98.0 | 510 |
| 73 | 4312 | >50,000 | 94.3 | 530 |
| 74 | 4313 | >50,000 | 134.9 | 371 |
| 75 | 4314 | >50,000 | 108.3 | 462 |
| 76 | 4315 | >50,000 | 162.0 | 309 |
| 77 | 4616 | >50,000 | 205 | 243 |
| 78 | 4617 | >50,000 | 75 | 666 |
| 79 | 4622 | >50,000 | 182 | 274 |

| | | | | |
|----|------|---------|------|-----|
| 80 | 4623 | >50,000 | 62 | 806 |
| 81 | 4624 | >50,000 | 84 | 595 |
| 82 | 6893 | >50,000 | 3118 | 16 |

【0640】如上表4所示，從對HDAC1及HDAC6的活性抑制試驗的結果中發現，本發明的1,3,4-噁二唑衍生物化合物、其光學異構體或其醫藥學上可接受的鹽表現出比HDAC1高約16倍至約1055倍選擇性之HDAC6抑制活性。

【0641】實驗例2，HDAC6特異性抑制劑對粒線體軸突傳輸之影響的體外分析

【0642】分析HDAC6特異性抑制劑對粒線體軸突傳輸的影響。具體而言，為確認由本發明的化學式I表示的化合物是否選擇性地抑制HDAC6活性並增加微管蛋白的乙醯化，微管蛋白是HDAC6的主要基質，從而改善了澱粉樣 β 治療神經元軸突中降低的粒線體軸突傳輸速率，使用已開發的材料作為對照組進行了對比實驗。

【0643】將來自第17-18天(E17-18)的Sprague-Dawley(SD)大鼠胚胎的海馬神經元在塗有細胞外基質的培養皿中培養7天，然後成像，接著使用1M澱粉樣 β 肽片段處理；24小時後，將所述化合物施用於第8天的體外培養物，且於3小時後，以MitoTracker Red CMXRos(Life Technologies, NY, USA)處理最後5分鐘以染色，在體外培養的第8天處理該化合物，然後3小時後，用MitoTracker Red CMXRos (Life Technologies, NY, USA)處理最後5分鐘，以對粒線體染色。關於染色的

神經元粒線體的軸突傳輸，使用IMARIS分析軟體(BITPLANE, Zurich, Switzerland)，藉由共聚焦顯微鏡(Leica 5P8; Leica Microsystems, UK)以1秒的間隔拍攝圖像1分鐘以確定每個粒線體的傳輸速率。

【0644】 結果，證實了本發明的1,3,4-噁二唑衍生物化合物、其光學異構體或其醫藥學上可接受的鹽表現出對粒線體軸突傳輸速率的改善效果。

【符號說明】

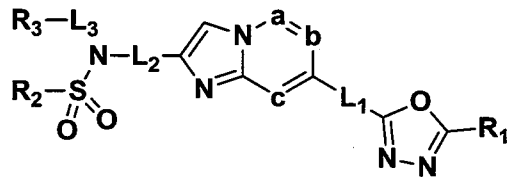
【0645】

無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種由以下化學式 I 表示的 1,3,4-噁二唑衍生物化合物、其光學異構體或其醫藥學上可接受的鹽，

化學式 I

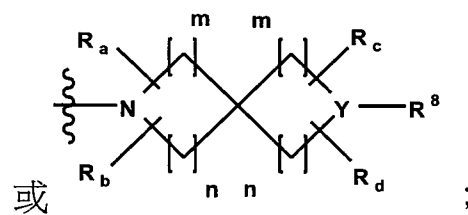
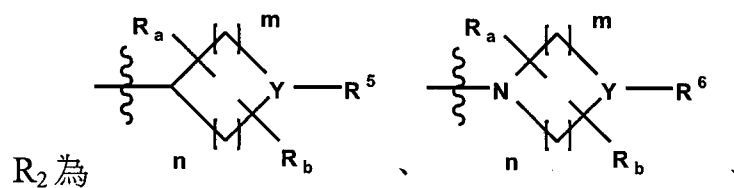


在上述化學式 I 中，

L_1 、 L_2 以及 L_3 各自獨立地為 $-(C_0-C_2 \text{ 烷基})-$ ；

a 、 b 、以及 c 各自獨立地為 N 或 CR^4 ，其中 a 、 b 以及 c 不同時為 N，且 R^4 為 $-H$ 、 $-X$ 或 $-O(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ ；

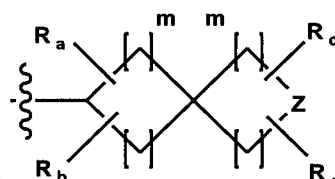
R_1 為 $-CF_2H$ 或 $-CX_3$ ；



Y 為 $-N-$ 、 $-O-$ 或 $-S(=O)_2-$ ；

當 Y 為 $-N-$ ， R^5 、 R^6 及 R^8 各自獨立地為 $-H$ 、 $-X$ 、 $-OH$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_3-C_7 \text{ 環烷基})$ 、 $-(C_2-C_6 \text{ 雜環烷基})$ 、 $-O(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-NR^C R^D$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-C(=O)-(C_3-C_7 \text{ 環烷基})$ 、 $-C(=O)-(C_2-C_6 \text{ 雜環烷})$

基)、 $-C(=O)-O(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-C(=O)-NR^C R^D$ 、 $-C(=O)-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-NR^C R^D$ 、 $-S(=O)_2-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、芳基、雜芳基、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ -芳基、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ -雜芳基、胺基保

護基或 ，其中， $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-C(=O)-(C_1-C_4$

烷基)、 $-(C_3-C_7 \text{ 環烷基})$ 以及 $-C(=O)-(C_3-C_7 \text{ 環烷基})$ 中的至少一個 H 可被-X、-OH、 $-O(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-C(=O)-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-C(=O)-O(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-CF_3$ 或 $-CF_2H$ 取代；芳基、雜芳基、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ -芳基以及 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ -雜芳基中的至少一個 H 可被 X、-OH、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-O(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-C(=O)-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-C(=O)-O(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-CF_3$ 或 $-CF_2H$ 取代； $-(C_2-C_6 \text{ 雜環烷基})$ 、雜芳基或 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ -雜芳基在其環中可包含 N、O 或 S 原子；以及 Z 為-NH-、-CH₂-或-O-；

當 Y 為-O-或 $-S(=O)_2$ 時， R^5 、 R^6 及 R^8 不存在；

R^C 至 R^D 各自獨立地為-H、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_3-C_7 \text{ 環烷基})$ 、 $-(C_2-C_6 \text{ 雜環烷基})$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ - $-(C_2-C_6 \text{ 雜環烷基})$ 、芳基、雜芳基或 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ -芳基，其中 $-(C_3-C_7 \text{ 環烷基})$ 、 $-(C_2-C_6 \text{ 雜環烷基})$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ - $-(C_2-C_6 \text{ 雜環烷基})$ 、芳基、雜芳基以及 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ -芳基中的至少一個 H 可被 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-C(=O)-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-S(=O)_2-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 或 $-(C_2-C_6 \text{ 雜環烷基})$ 取代；

m 及 n 各自獨立地為整數 1、2 或 3；

R_a 至 R_d 各自獨立地為-H 或 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ ；

R_3 為芳基或雜芳基，其中芳基以及雜芳基中的至少一個 H 可被-X、

-OH、-O(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-O(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-(C₁-C₄烷基)、
-CF₃、-CF₂H、-OCF₃、-S(=O)₂-(C₁-C₄烷基)、芳基、-O-芳基、雜芳
基或-NR^ER^F取代，且所述R^E及R^F各自獨立地為-H或-(C₁-C₄烷基)；
以及

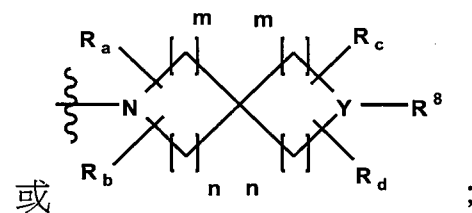
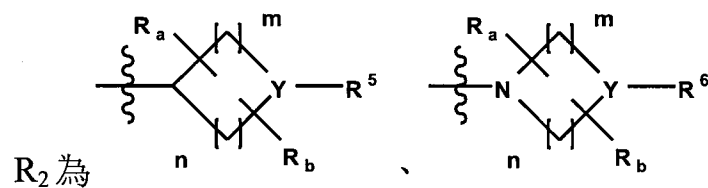
X 為 F、Cl、Br 或 I。

【請求項2】 如請求項 1 所述之由化學式 I 表示的 1,3,4-噁二唑衍生物化
合物、其光學異構體或其醫藥學上可接受的鹽，其中在上述化學式
I 中，

L₁ 至 L₃ 各自獨立地為-(C₀-C₁烷基)-；

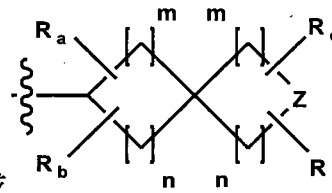
a、b 及 c 各自獨立地為 N 或 CR⁴，其中 a、b 以及 c 不同時為 N，且
R⁴ 為-H 或-X；

R₁ 為-CF₂H 或-CX₃；



Y 為-N-、-O-或-S(=O)₂-；

當 Y 為-N-時，R⁵、R⁶ 及 R⁸ 各自獨立地為-H、-(C₁-C₄烷基)、-(C₃-C₇
環烷基)、-(C₂-C₆雜環烷基)、-C(=O)-(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-(C₃-C₇環
烷基)、-C(=O)-(C₂-C₆雜環烷基)、-C(=O)-O(C₁-C₄烷基)、
-C(=O)-NR^CR^D、



-S(=O)₂-(C₁-C₄烷基)、雜芳基或
 烷基)、-C(=O)-(C₁-C₄烷基)以及-(C₃-C₇環烷基)中的至少一個 H 可被
 -X 或-OH 取代；-(C₂-C₆雜環烷基)或雜芳基在其環中可包含 N、O 或
 S 原子；以及 Z 為-NH-、-CH₂-或-O-；

當 Y 為-O-或-S(=O)₂-時，R⁵、R⁶及 R⁸不存在；

R^C至 R^D各自獨立地為-H 或-(C₁-C₄烷基)；

m 及 n 各自獨立地為整數 1 或 2；

R_a至 R_d各自獨立地為-H 或-(C₁-C₄烷基)；

R₃為芳基或雜芳基，其中芳基或雜芳基中的至少一個 H 可獨立地被
 -X 取代；以及

X 為 F、Cl、Br 或 I。

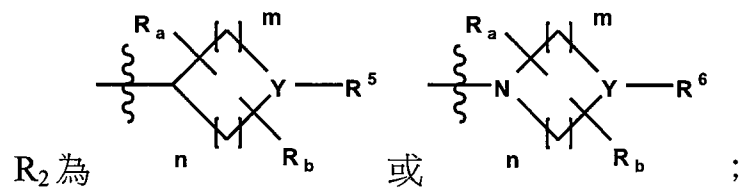
【請求項3】 如請求項 2 所述之由化學式 I 表示的 1,3,4-噁二唑衍生物化
 合物、其光學異構體或其醫藥學上可接受的鹽，其中在上述化學式
 I 中，

L₁及 L₃各自獨立地為-(C₀烷基)-；

L₂為-(C₁烷基)-；

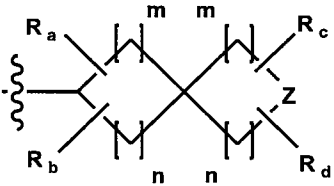
a、b 及 c 各自獨立地為 CR⁴，其中 R⁴為-H 或-X；

R₁為-CF₂H 或-CX₃；



Y 為-N-;

R^5 及 R^6 各自獨立地為-H、-(C₁-C₄ 烷基)、-(C₃-C₇ 環烷基)、-(C₂-C₆ 雜環烷基)、-C(=O)-(C₁-C₄ 烷基)、-C(=O)-(C₃-C₇ 環烷基)、-C(=O)-(C₂-C₆ 雜環烷基)、-C(=O)-O(C₁-C₄ 環烷基)、-C(=O)-NR^CR^D、

 , 其中-(C₁-C₄ 烷基)、-C(=O)-(C₁-C₄ 烷基)以及-(C₃-C₇ 環烷基)中的至少一個 H 可被 -X 或-OH 取代; -(C₂-C₆ 雜環烷基)或雜芳基在其環中可包含 N、O 或 S 原子; 以及 Z 為-CH₂-或-O-;

R^C 及 R^D 各自獨立地為-H 或-(C₁-C₄ 烷基);

m 及 n 各自獨立地為整數 1 或 2;

R_a 及 R_b 各自獨立地為-H 或-(C₁-C₄ 烷基);

R_3 為芳基, 其中芳基中的至少一個 H 可獨立地被-X 取代; 以及

X 為 F 或 Cl。

【請求項4】 如請求項 2 所述之由化學式 I 表示的 1,3,4-噁二唑衍生物化合物、其光學異構體或其醫藥學上可接受的鹽, 其中在上述化學式 I 中,

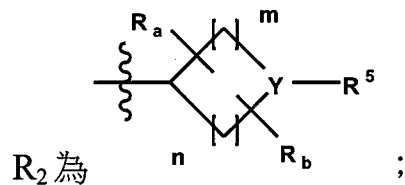
L_1 至 L_3 各自獨立地為-(C₀-C₁ 烷基)-;

a、b 及 c 各自獨立地為 N 或 CR⁴, 其中 a、b 以及 c 不同時為 N, 且

第 5 頁, 共 22 頁(發明申請專利範圍)

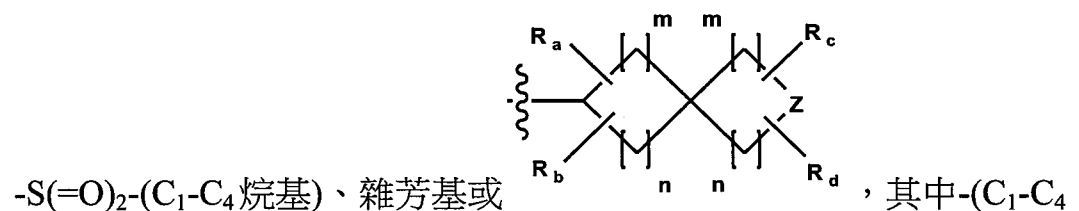
R^4 為-H或-X；

R_1 為- CF_2H 或- CX_3 ；



Y 為-N-、-O-或- $S(=O)_2$ -；

當 Y 為-N-時， R^5 為-H、-(C_1 - C_4 烷基)、-(C_3 - C_7 環烷基)、-(C_2 - C_6 雜環烷基)、- $C(=O)$ -(C_1 - C_4 烷基)、- $C(=O)$ -(C_3 - C_7 環烷基)、- $C(=O)$ -(C_2 - C_6 雜環烷基)、- $C(=O)$ -O(C_1 - C_4 烷基)、- $C(=O)$ - $NR^C R^D$ 、



當 Y 為-O-或- $S(=O)_2$ -時， R^5 為不存在；

R^C 及 R^D 各自獨立地為-H或-(C_1 - C_4 烷基)；

m 及 n 各自獨立地為整數 1 或 2；

R_a 至 R_d 各自獨立地為-H或-(C_1 - C_4 烷基)；

R_3 為芳基或雜芳基，其中芳基或雜芳基中的至少一個 H 可獨立地被 -X 取代；以及

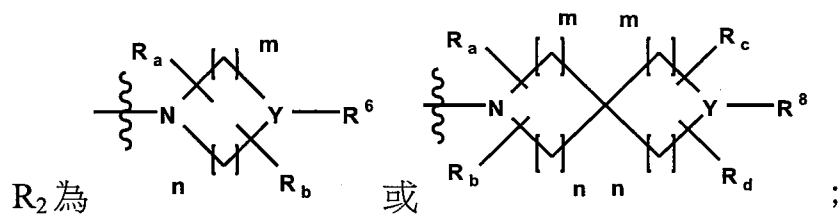
X 為 F、Cl 或 Br。

【請求項5】 如請求項2所述之由化學式I表示的1,3,4-噁二唑衍生物化合物、其光學異構體或其醫藥學上可接受的鹽，其中在上述化學式I中，

L_1 至 L_3 各自獨立地為 $-(C_0-C_1 \text{ 烷基})-$ ；

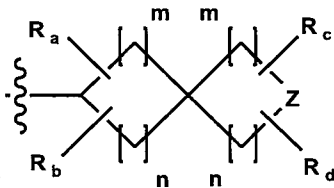
a 、 b 及 c 各自獨立地為 N 或 CR^4 ，其中 a 、 b 以及 c 不同時為 N ，且 R^4 為 $-H$ 或 $-X$ ；

R_1 為 $-CF_2H$ 或 $-CX_3$ ；



Y 為 $-N-$ 、 $-O-$ 或 $-S(=O)_2-$ ；

當 Y 為 $-N-$ 時， R^6 及 R^8 各自獨立地為 $-H$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_3-C_7 \text{ 環烷基})$ 、 $-(C_2-C_6 \text{ 雜環烷基})$ 、 $-C(=O)-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-C(=O)-(C_3-C_7 \text{ 環烷基})$ 、 $-C(=O)-(C_2-C_6 \text{ 雜環烷基})$ 、 $-C(=O)-O(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-C(=O)-NR^C R^D$ 、

$-S(=O)_2-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、雜芳基或 ，其中 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-C(=O)-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 以及 $-(C_3-C_7 \text{ 環烷基})$ 中的至少一個 H 可被

$-X$ 或 $-OH$ 取代； $-(C_2-C_6 \text{ 雜環烷基})$ 或雜芳基在其環中可包含 N 、 O 或 S 原子；以及 Z 為 $-NH-$ 、 $-CH_2-$ 或 $-O-$ ；

當 Y 為 -O- 或 -S(=O)₂- 時，R⁶ 及 R⁸ 不存在；

R^C 至 R^D 各自獨立地為 -H 或 -(C₁-C₄ 烷基)；

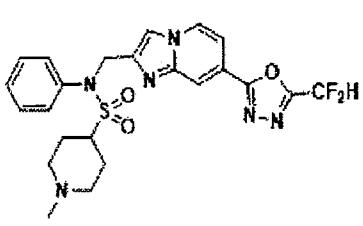
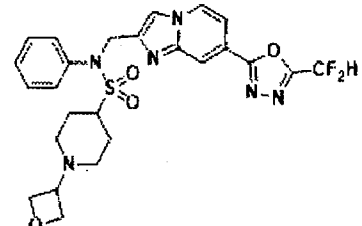
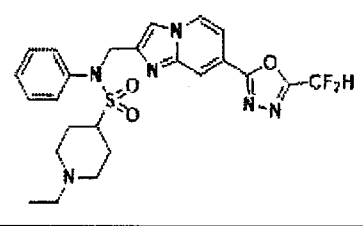
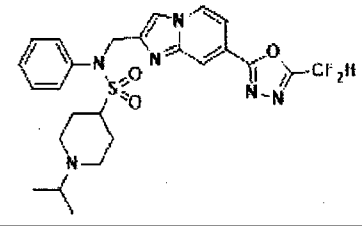
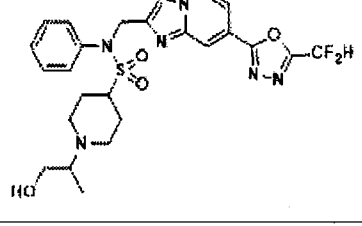
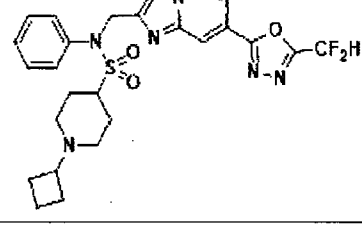
m 及 n 各自獨立地為整數 1 或 2；

R_a 至 R_d 各自獨立地為 -H 或 -(C₁-C₄ 烷基)；

R₃ 為芳基或雜芳基，其中芳基或雜芳基中的至少一個 H 可獨立地被 -X 取代；以及

X 為 F、Cl 或 Br。

【請求項6】 如請求項 1 所述之由化學式 I 表示的 1,3,4-噁二唑衍生物化合物、其光學異構體或其醫藥學上可接受的鹽，其中該 1,3,4-噁二唑衍生物化合物、其光學異構體或其醫藥學上可接受的鹽係為下表所列之任何一種化合物：

| 實施例 | 化合物 | 結構 | 實施例 | 化合物 | 結構 |
|-----|------|---|-----|------|--|
| 1 | 3778 |  | 2 | 3779 |  |
| 3 | 4214 |  | 4 | 4215 |  |
| 5 | 4216 |  | 6 | 4217 |  |

第 8 頁，共 22 頁(發明申請專利範圍)

| | | | | | |
|----|------|--|----|------|--|
| 7 | 4218 | | 8 | 4219 | |
| 9 | 4220 | | 10 | 4221 | |
| 11 | 4222 | | 12 | 4223 | |
| 13 | 4224 | | 14 | 4225 | |
| 15 | 4226 | | 16 | 4227 | |
| 17 | 4228 | | 18 | 4236 | |
| 19 | 4237 | | 20 | 4238 | |

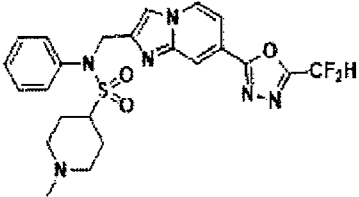
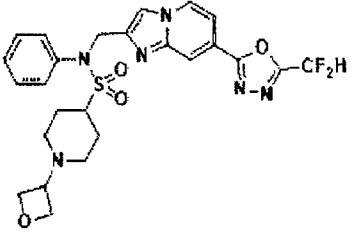
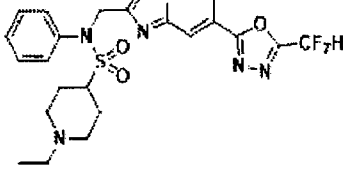
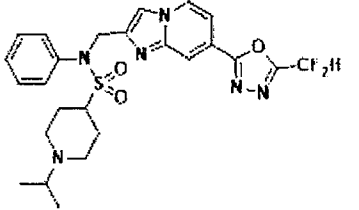
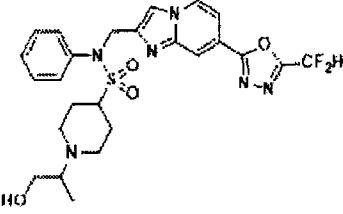
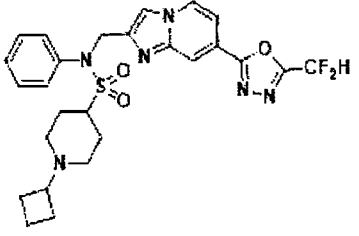
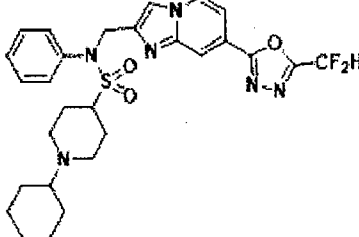
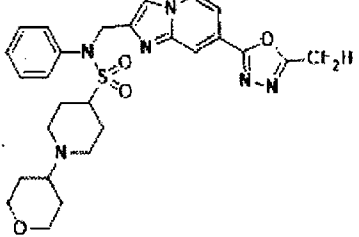
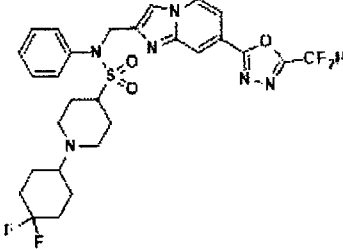
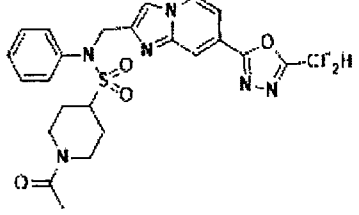
| | | | | | |
|----|------|--|----|------|--|
| 21 | 4239 | | 22 | 4240 | |
| 23 | 4241 | | 24 | 4242 | |
| 25 | 4243 | | 26 | 4244 | |
| 27 | 4245 | | 28 | 4246 | |
| 29 | 4247 | | 30 | 4248 | |
| 31 | 4249 | | 32 | 4250 | |

| | | | | | |
|----|------|--|----|------|--|
| 33 | 4251 | | 34 | 4252 | |
| 35 | 4253 | | 36 | 4254 | |
| 37 | 4255 | | 38 | 4256 | |
| 39 | 4257 | | 40 | 4258 | |
| 41 | 4259 | | 42 | 4260 | |
| 43 | 4261 | | 44 | 4262 | |
| 45 | 4263 | | 46 | 4264 | |

| | | | | | |
|----|------|--|----|------|--|
| 47 | 4265 | | 48 | 4266 | |
| 49 | 4267 | | 50 | 4268 | |
| 51 | 4269 | | 52 | 4270 | |
| 53 | 4271 | | 54 | 4272 | |
| 55 | 4273 | | 56 | 4274 | |
| 57 | 4275 | | 58 | 4297 | |

| | | | | | |
|----|------|--|----|------|--|
| 73 | 4312 | | 74 | 4313 | |
| 75 | 4314 | | 76 | 4315 | |
| 77 | 4616 | | 78 | 4617 | |
| 79 | 4622 | | 80 | 4623 | |
| 81 | 4624 | | 82 | 6893 | |

【請求項7】 如請求項6所述之由化學式I表示的1,3,4-噁二唑衍生物化合物、其光學異構體或其醫藥學上可接受的鹽，其中該1,3,4-噁二唑衍生物化合物、其光學異構體或其醫藥學上可接受的鹽係為下表所列之任何一種化合物：

| 實 施 例 | 化 合 物 | 結 構 | 實 施 例 | 化 合 物 | 結 構 |
|-------------|-------------|---|-------------|-------------|--|
| 1 | 3778 |  | 2 | 3779 |  |
| 3 | 4214 |  | 4 | 4215 |  |
| 5 | 4216 |  | 6 | 4217 |  |
| 7 | 4218 |  | 8 | 4219 |  |
| 9 | 4220 |  | 10 | 4221 |  |

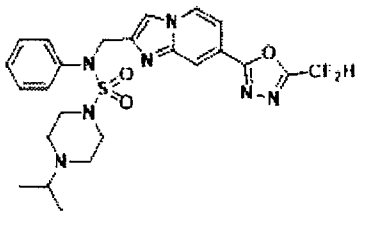
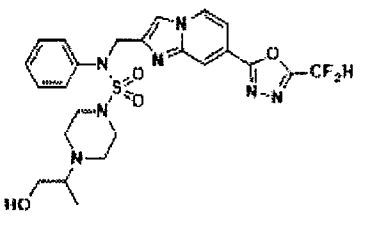
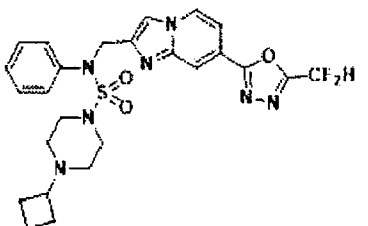
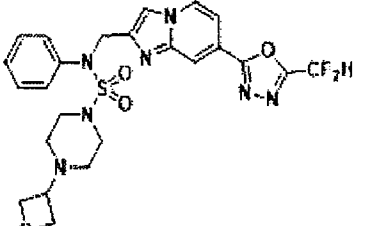
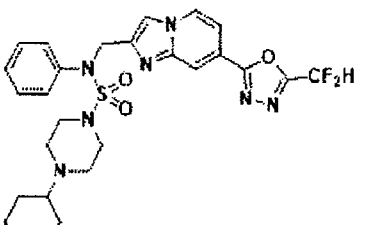
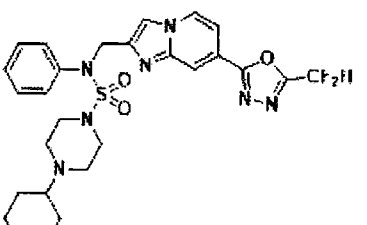
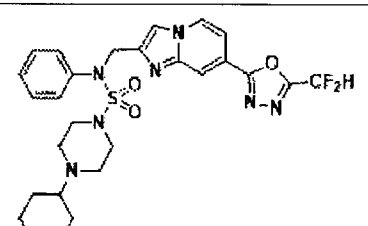
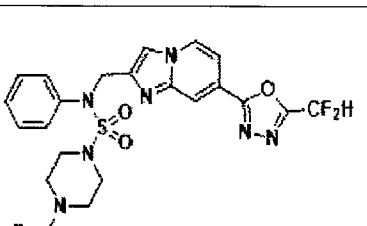
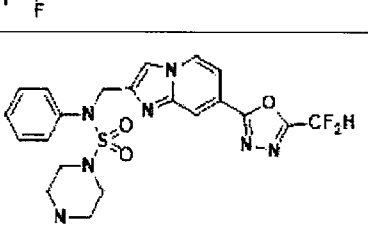
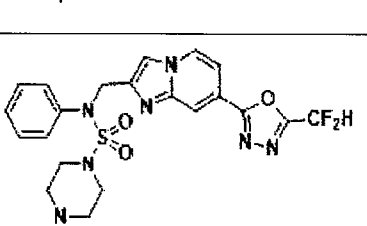
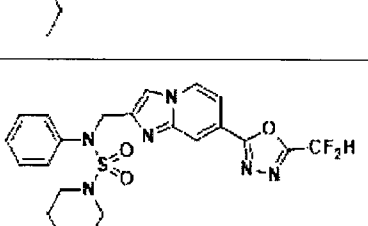
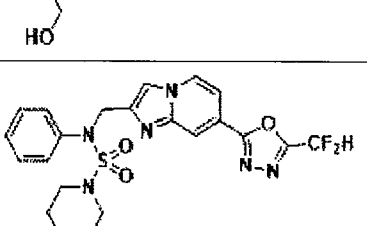
| | | | | | |
|----|------|--|----|------|--|
| 11 | 4222 | | 12 | 4223 | |
| 13 | 4224 | | 14 | 4225 | |
| 15 | 4226 | | 16 | 4227 | |
| 17 | 4228 | | 18 | 4236 | |
| 19 | 4237 | | 20 | 4238 | |
| 21 | 4239 | | 22 | 4240 | |

| | | | | | |
|----|------|--|----|------|--|
| 23 | 4241 | | 24 | 4242 | |
| 25 | 4243 | | 26 | 4244 | |
| 27 | 4245 | | 28 | 4246 | |
| 29 | 4247 | | 30 | 4248 | |
| 31 | 4249 | | 32 | 4250 | |
| 33 | 4251 | | 34 | 4252 | |

| | | | | | |
|----|------|--|----|------|--|
| 35 | 4253 | | 36 | 4254 | |
| 37 | 4255 | | 77 | 4616 | |
| 78 | 4617 | | 82 | 6893 | |

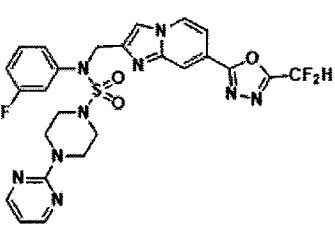
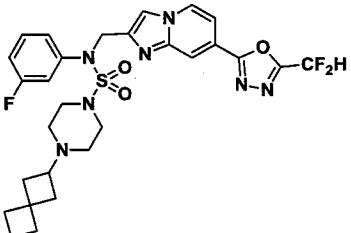
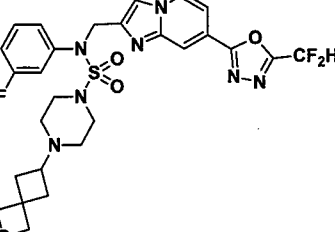
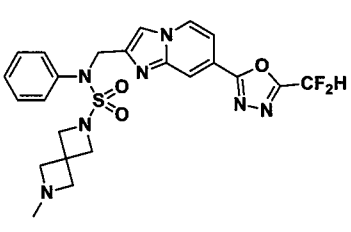
【請求項8】 如請求項6所述之由化學式I表示的1,3,4-噁二唑衍生物化合物、其光學異構體或其醫藥學上可接受的鹽，其中該1,3,4-噁二唑衍生物化合物、其光學異構體或其醫藥學上可接受的鹽係為下表所列之任何一種化合物：

| 實施例 | 化合物 | 結構 | 實施例 | 化合物 | 結構 |
|-----|------|----|-----|------|----|
| 38 | 4256 | | 39 | 4257 | |

| | | | | | |
|----|------|---|----|------|--|
| 40 | 4258 |  | 41 | 4259 |  |
| 42 | 4260 |  | 43 | 4261 |  |
| 44 | 4262 |  | 45 | 4263 |  |
| 46 | 4264 |  | 47 | 4265 |  |
| 48 | 4266 |  | 49 | 4267 |  |
| 50 | 4268 |  | 51 | 4269 |  |

| | | | | | |
|----|------|--|----|------|--|
| 52 | 4270 | | 53 | 4271 | |
| 54 | 4272 | | 55 | 4273 | |
| 56 | 4274 | | 57 | 4275 | |
| 58 | 4297 | | 59 | 4298 | |
| 60 | 4299 | | 61 | 4300 | |
| 62 | 4301 | | 63 | 4302 | |

| | | | | | |
|----|------|--|----|------|--|
| 64 | 4303 | | 65 | 4304 | |
| 66 | 4305 | | 67 | 4306 | |
| 68 | 4307 | | 69 | 4308 | |
| 70 | 4309 | | 71 | 4310 | |
| 72 | 4311 | | 73 | 4312 | |
| 74 | 4313 | | 75 | 4314 | |

| | | | | | |
|----|------|---|----|------|--|
| 76 | 4315 |  | 79 | 4622 |  |
| 80 | 4623 |  | 81 | 4624 |  |

【請求項9】 一種用於預防或治療組蛋白脫乙酰基酶 6 介導的疾病的醫藥組合物，其包含如請求項 1 至請求項 8 中任一項所述之由化學式 I 表示的化合物、其光學異構體或其醫藥學上可接受的鹽作為活性成分。

【請求項10】 如請求項 9 所述之用於預防或治療組蛋白脫乙酰基酶 6 介導的疾病的醫藥組合物，其中

該組蛋白脫乙酰基酶 6 介導的疾病為傳染性疾病；腫瘤；內分泌、營養及代謝性疾病；精神及行為障礙；神經系統疾病；眼睛及其相關疾病；循環系統疾病；呼吸疾病；消化系統疾病；皮膚及皮下組織疾病；肌肉骨骼及結締組織疾病；或先天性畸形、改變；或染色體異常。