202345813

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202345813 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：112113168 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 04 月 07 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/41 (2006.01)* *A61K31/435 (2006.01)*
A61K31/495 (2006.01) *A61K31/381 (2006.01)*
A61K31/535 (2006.01) *A61P25/00 (2006.01)*

(30)優先權：2022/04/08 美國 63/329,143

(71)申請人：美商艾科尼佐療法股份有限公司 (美國) EIKONIZO THERAPEUTICS, INC. (US)
美國

(72)發明人：瓦格納 佛羅倫斯 菲瑞爾 WAGNER, FLORENCE FEVRIER (US)；葉慈 克里斯多福 M YATES, CHRISTOPHER M. (US)；理查德森 湯瑪士 愛德華 RICHARDSON, THOMAS EDWARD (US)

(74)代理人：陳長文；簡秀如；古乃任

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：45 項 圖式數：0 共 168 頁

(54)名稱

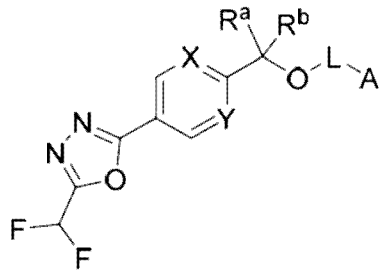
二唑ＨＤＡＣ６抑制劑及其用途

(57)摘要

本文提供選擇性地抑制 HDAC6 之化合物，HDAC6 係其活性與各種疾病(例如癌症、神經病症)相關之蛋白質。亦提供包含該等化合物之醫藥組合物及套組，及利用該等化合物治療受試者之 HDAC6 相關疾病及病症(例如阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、癌症)之方法，該方法係藉由投與本文所述之該等化合物及/或組合物達成。

Provided herein are compounds that selectively inhibit HDAC6, a protein whose activity is associated with a variety of diseases (e.g., cancer, neurological disorders). Also provided are pharmaceutical compositions and kits comprising the compounds, and methods of treating HDAC6-related diseases and disorders (e.g., Alzheimer's disease, cancer) with the compounds in a subject, by administering the compounds and/or compositions described herein.

特徵化學式：



(I)

【發明摘要】

【中文發明名稱】

噁二唑HDAC6抑制劑及其用途

【英文發明名稱】

OXADIAZOLE HDAC6 INHIBITORS AND USES THEREOF

【中文】

本文提供選擇性地抑制HDAC6之化合物，HDAC6係其活性與各種疾病(例如癌症、神經病症)相關之蛋白質。亦提供包含該等化合物之醫藥組合物及套組，及利用該等化合物治療受試者之HDAC6相關疾病及病症(例如阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、癌症)之方法，該方法係藉由投與本文所述之該等化合物及/或組合物達成。

【英文】

Provided herein are compounds that selectively inhibit HDAC6, a protein whose activity is associated with a variety of diseases (*e.g.*, cancer, neurological disorders). Also provided are pharmaceutical compositions and kits comprising the compounds, and methods of treating HDAC6-related diseases and disorders (*e.g.*, Alzheimer's disease, cancer) with the compounds in a subject, by administering the compounds and/or compositions described herein.

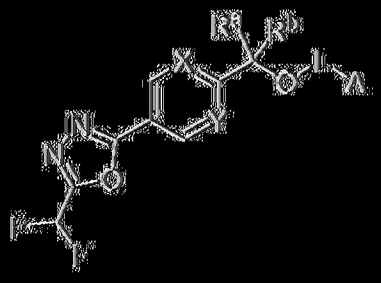
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

[特徴化学式]



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

噁二唑HDAC6抑制劑及其用途

【英文發明名稱】

OXADIAZOLE HDAC6 INHIBITORS AND USES THEREOF

【技術領域】

【先前技術】

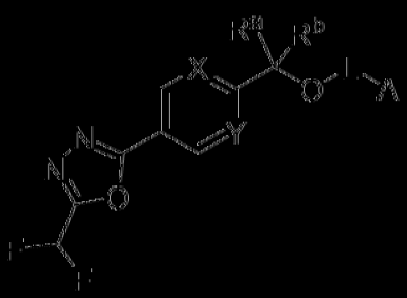
【0001】組織蛋白去乙醯酶(HDAC)基於序列同源性分為四類。HDAC6 (IIb類HDAC)係細胞質微管相關酶。HDAC6在HDAC同種同源物中具有獨特特徵。不像其他HDAC，HDAC6含有兩個去乙醯酶結構域及一個泛素結合結構域，此允許HDAC6分別在涉及蛋白質乙醯化及泛素化之不同細胞信號傳導系統中起作用。重要的是，其不會使組織蛋白去乙醯化。HDAC6使微管蛋白、tau、Hsp90、皮層肌動蛋白及其他新興靶標去乙醯化。HDAC6去乙醯酶功能涉及基於微管之貨品運輸、蛋白質降解/循環及應力誘發之糖皮質激素受體信號傳導。HDAC6去乙醯酶功能亦涉及細胞形態學、運動及遷移以及細胞生長及存活。除去乙醯酶功能外，HDAC6與泛素依賴性功能相關聯之伴侶蛋白形成複合物，並經由聚集體(aggresome)路徑影響蛋白質聚集、轉運及降解。HDAC6表現顯示在阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)患者之死後大腦試樣中升高。正開發抑制HDAC6之小分子化合物作為用於阿茲海默氏病患者之潛在療法。

【發明內容】

【0002】本揭示內容提供腦滲透、選擇性HDAC6抑制劑。該等化合物提供用於治療與HDAC6活性相關之疾病(例如神經病症，例如阿茲海默

氏病及其他tau蛋白病變；肌肉萎縮性脊髓側索硬化症及癌症)之新的組合物及方法。

[0003] 在一個態樣中，提供式(I)化合物：



(I)，

及其醫藥上可接受之鹽，其中：

X係CR^1或N，且Y係CR^1或N，限制條件係X及Y中之至少一者係N；

R^a及R^b各自獨立地係氫或鹵素；

L係鍵或視情況經一或多個鹵素取代之C_{1-4}伸烷基；

A係芳基、雜芳基、碳環基或雜環基，其中A視情況經一或多個取代基R^2取代；

R^1係氫或鹵素；且

每次出現之R^2獨立地係鹵素、胺基、醯胺基、氰基、經取代或未經取代之醯基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之雜脂肪族、經取代或未經取代之碳環基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；或出現兩次之R^2與其插間原子接合形成經取代或未經取代之碳環基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基。

[0004] 在某些實施例中，使用本文所述之化合物或組合物治療之

神經疾病或病症係神經退化、神經發育、神經精神病學或神經病變疾病。

【0005】在另一態樣中，提供包含式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽之套組或包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物。在某些實施例中，套組進一步包含用於投與(例如人類投與)之說明書。

【0006】本發明某些實施例之細節闡釋於如下文所述之某些實施例之詳細說明中。本發明之其他特徵、目標及優點將自定義、實例及申請專利範圍顯而易見。

【實施方式】

相關專利申請案

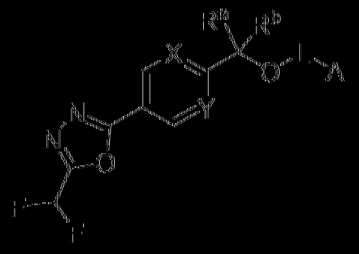
【0007】本申請案根據35 U.S.C. 119(e)主張於2022年4月8日提出申請之美國臨時專利申請案U.S.S.N. 63/329,143之優先權，其全文以引用方式併入本文中。

【0008】本文提供為HDAC抑制劑(例如HDAC6抑制劑)之化合物。本文闡述之化合物具有有利性質，例如HDAC6之選擇性抑制及/或跨越血腦屏障之能力，此允許化合物可用作治療劑。在一個態樣中，所提供之HDAC6抑制劑係式(I)化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、多形體、共晶體、互變異構物、立體異構物、同位素標記之衍生物、前藥及醫藥組合物。因此，化合物可用於治療及/或預防有需要之受試者中與HDAC6活性相關之疾病及病症(例如神經病症或疾病或周圍疾病或病症)。

【0009】本文所述之化合物與HDAC6相互作用。如本文所述，治療效應可係藉由本文所述之化合物抑制、調節、結合及/或改質HDAC6之結果。化合物可作為其醫藥上可接受之鹽、共晶體、互變異構物、立體異構

物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集之衍生物或前藥來提供用於本文所述之任何套組或方法中。

〔0010〕在一個態樣中，揭示式(I)化合物：



(I)，

或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集之衍生物或前藥，其中：

X係CR^1或N，且Y係CR^1或N，限制條件係X及Y中之至少一者係N；

R^a及R^b各自獨立地係氫或鹵素；

L係鍵或視情況經一或多個鹵素取代之C_{1-4}伸烷基；

A係芳基、雜芳基、碳環基或雜環基，其中A視情況經一或多個取代基R^2取代；

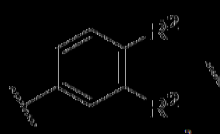
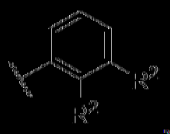
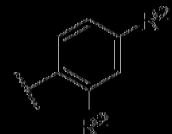
R^1係氫或鹵素；

每次出現之R^2獨立地係鹵素、醯胺基、氰基、經取代或未經取代之醯基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之雜脂肪族、經取代或未經取代之碳環基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基、或經取代或未經取代之雜芳基；或出現兩次之R^2與其介間原子接合形成經取代或未經取代之碳環基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基、或經取代或未經取代之雜芳基。

〔0011〕在某些實施例中，式(I)化合物係以下化合物：其中R^a及R^b

各自獨立地係氫或氟；L係鍵或CH_2；且R^1係氫或氟。

[0012] 在某些實施例中，式(I)化合物係以下化合物：其中A係C_{6-14}芳基、5-11員雜芳基、C_{3-10}環烷基或4-11員雜環基，其中A係視情況經1-3個獨立取代基R^2取代；且每次出現之R^2獨立地係鹵素、氰基、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，其中每一C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基視情況經一或多個鹵素或氰基取代。

[0013] 在某些實施例中，式(I)化合物係以下化合物：其中A係視情況經1-3個獨立取代基R^2取代之苯基。在某些實施例中，式(I)化合物係以下化合物：其中A係、或；且每一R^2獨立地係氟、氯或氰基。在某些實施例中，式(I)化合物係以下化合物：其中A係視情況經一個R^2取代之苯基；且R^2係苯基。

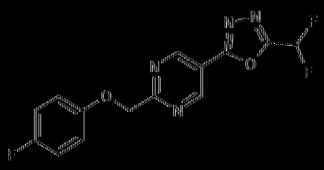
[0014] 在某些實施例中，式(I)化合物係以下化合物：其中A係視情況經1-3個獨立取代基R^2取代之嘧啶基或吡啶基；且

每一R^2獨立地係氯、氟、環丙基、$C(O)NH(CH_3)$、CF_3或甲基。

[0015] 在某些實施例中，式(I)化合物係以下化合物：其中A係包含與C_6碳環基或包含氮、氧或硫雜原子之6員雜環基稠合之C_6芳基或6員雜芳基之二環。

[0016] 在某些實施例中，式(I)化合物係以下化合物：其中A係6,6-二環芳基環系統、5,6-二環雜芳基環系統或6,6-二環雜芳基環系統，其視情況經一或多個取代基R^2取代；且每一R^2獨立地係氫、氟、C_{1-4}烷基或C_{1-4}鹵代烷基。6,6-二環芳基環系統、5,6-二環雜芳基環系統及6,6-二環雜芳基環系統係指稠合環系統(例如5,6意指稠合至6員環之5員環)。

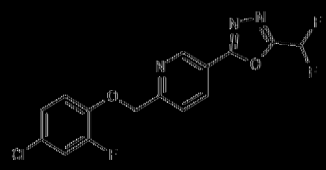
[0017] 在某些實施例中，式(I)化合物係以下化合物中之一者、或其醫藥上可接受之鹽：



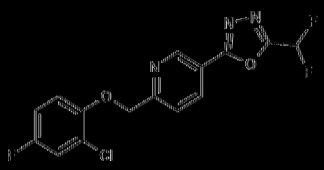
(1)



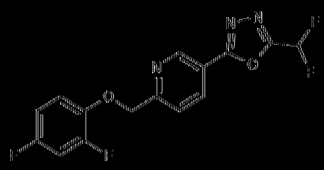
(2)



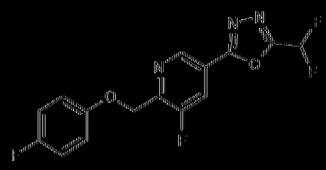
(3)



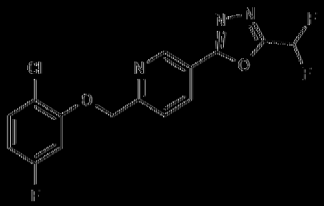
(4)



(5)



(6)



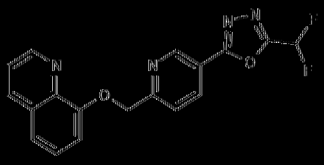
(7)

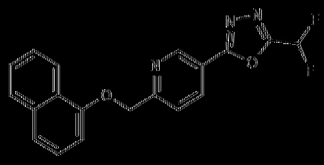


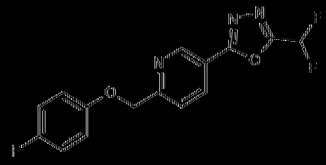
(8)



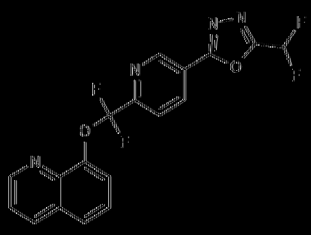
(9)



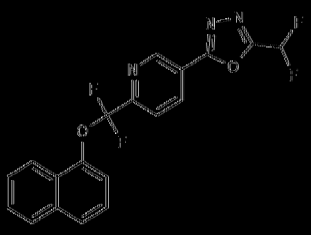




(10)



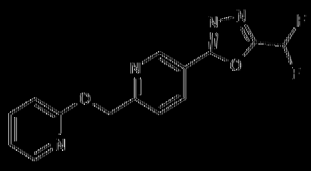
(11)



(12)



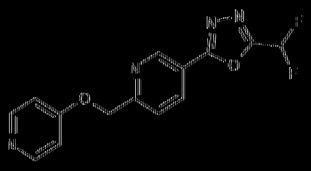
(13)



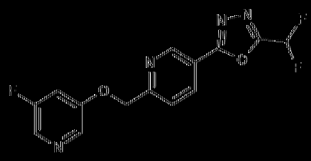
(14)



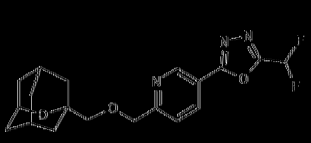
(15)



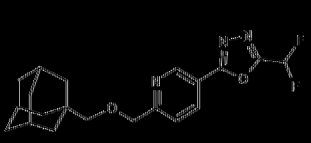
(16)



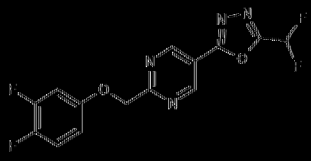
(17)



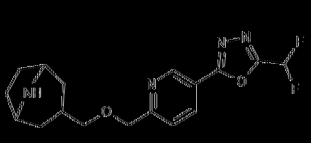
(18)



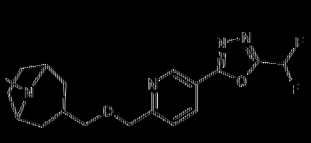
(19)



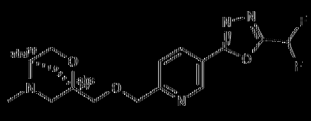
(20)



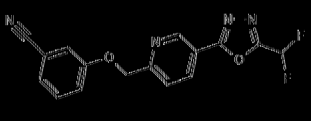
(21)



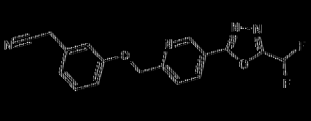
(22)



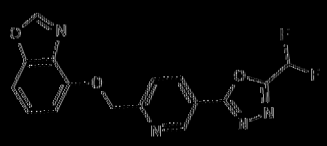
(23)



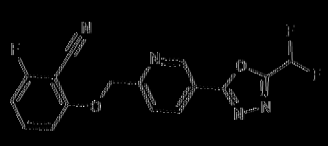
(24)



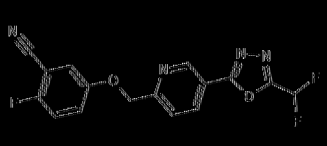
(25)



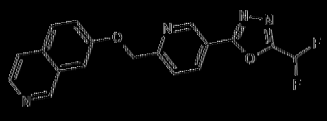
(26)



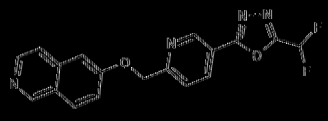
(27)



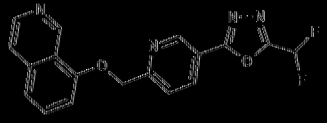
(28)



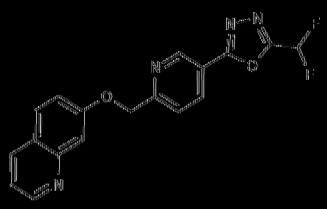
(29)



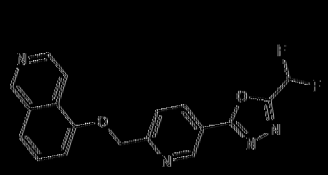
(30)



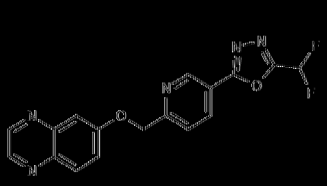
(31)



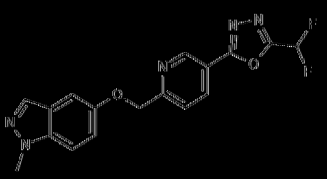
(32)



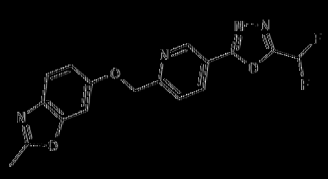
(33)



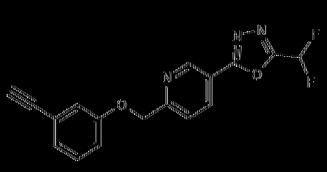
(34)



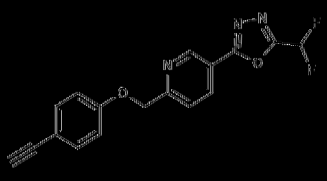
(35)



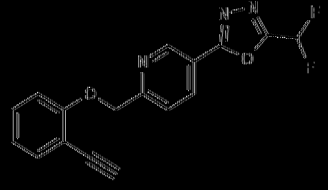
(36)



(37)



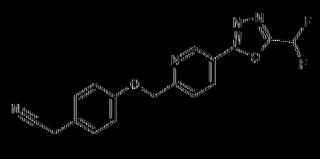
(38)



(39)



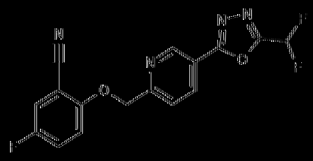
(40)



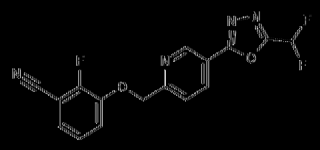
(41)



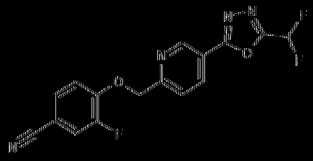
(42)



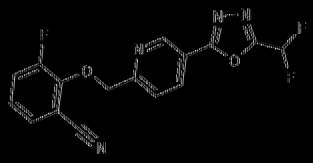
(43)



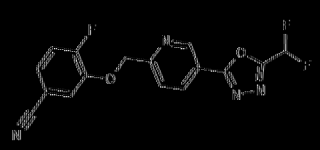
(44)



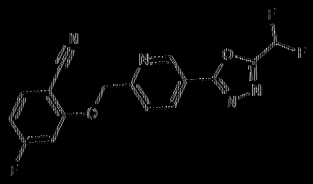
(45)



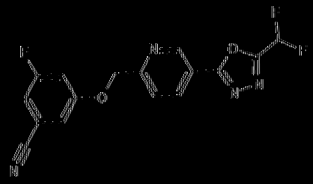
(46)



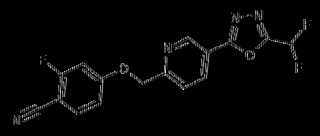
(47)



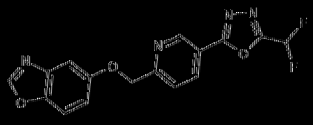
(48)



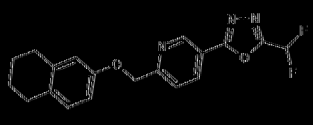
(49)



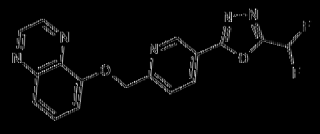
(50)



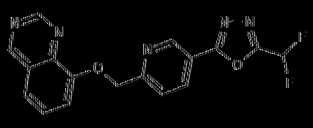
(51)



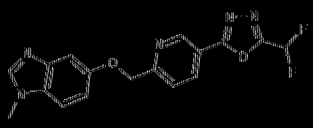
(52)



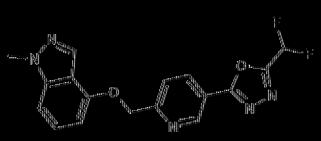
(53)



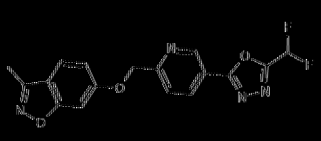
(54)



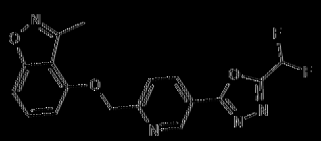
(55)



(56)



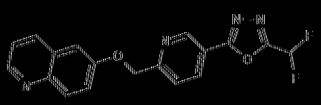
(57)



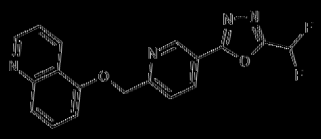
(58)



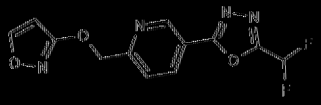
(59)



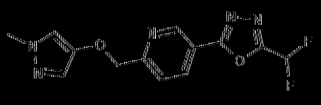
(60)



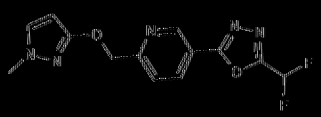
(61)



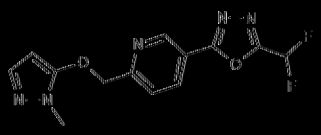
(62)



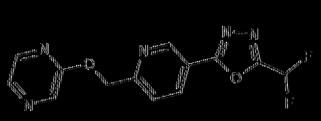
(63)



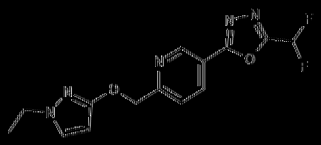
(64)



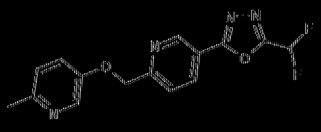
(65)



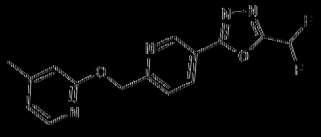
(66)



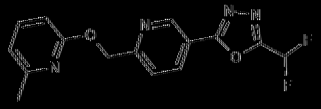
(67)



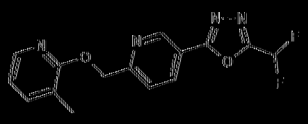
(68)



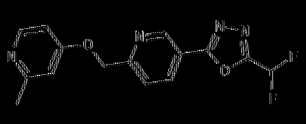
(69)



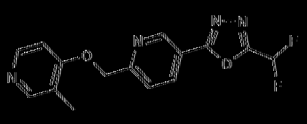
(70)



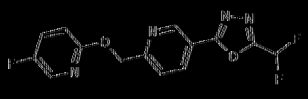
(71)



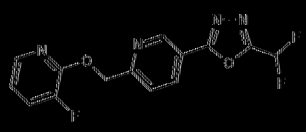
(72)



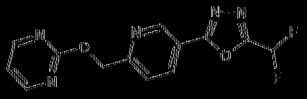
(73)



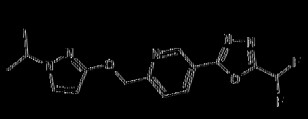
(74)



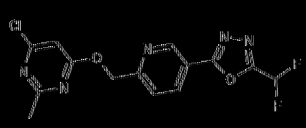
(75)



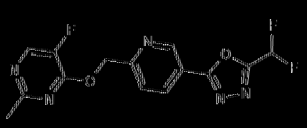
(76)



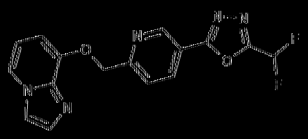
(77)



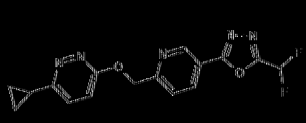
(78)



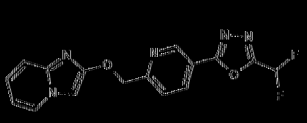
(79)



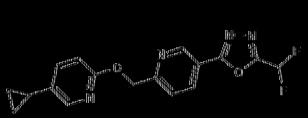
(80)



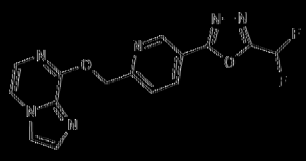
(81)



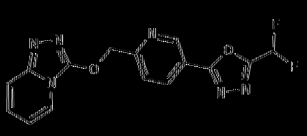
(82)



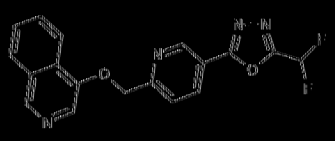
(83)



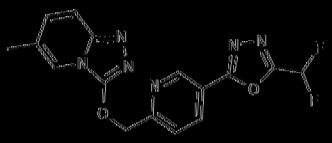
(84)



(85)



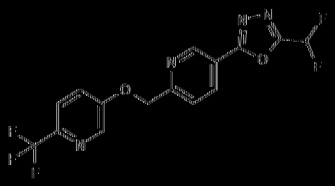
(86)



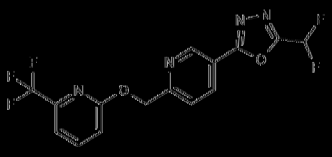
(87)



(88)



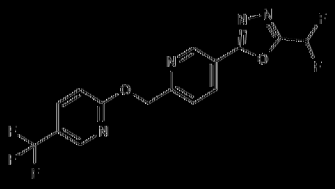
(89)



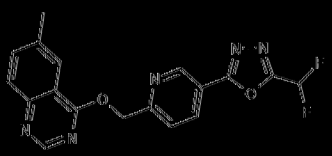
(90)



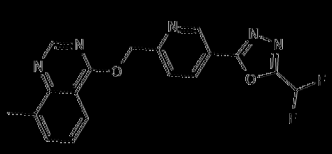
(91)



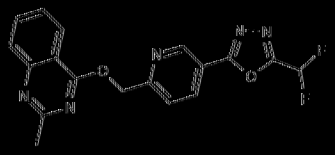
(92)



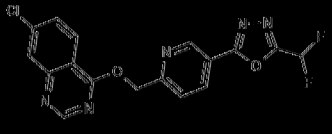
(93)



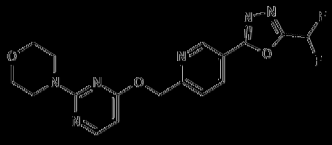
(94)



(95)



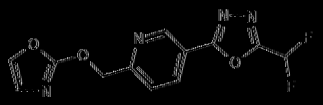
(96)



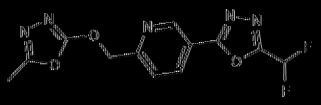
(97)

(98)

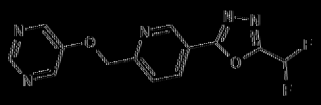
(99)



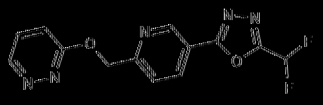
(100)



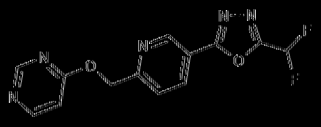
(101)



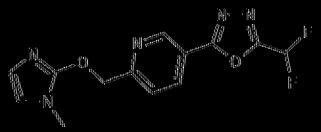
(102)



(103)



(104)



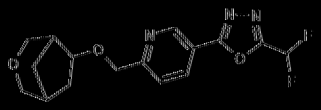
(105)



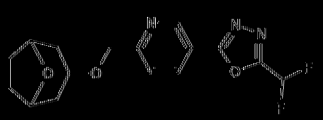
(106)



(107)



(108)



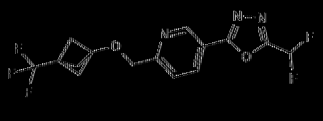
(109)



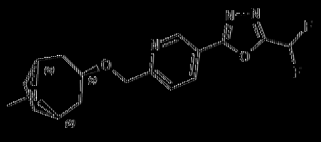
(110)



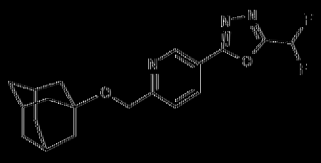
(111)



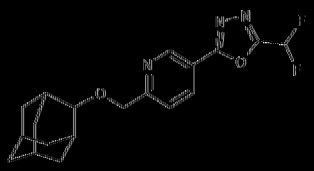
(112)



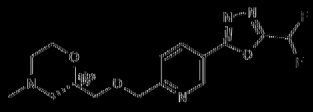
(113)



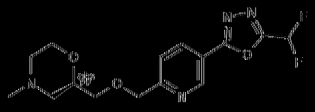
(114)



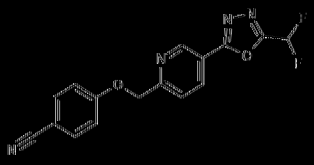
(115)



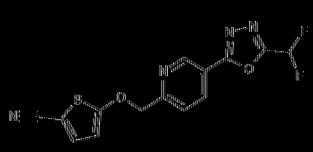
(116)



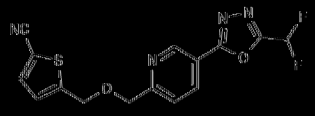
(117)



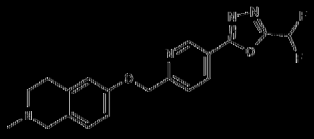
(118)



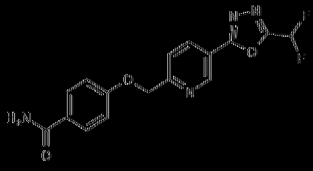
(119)



(120)



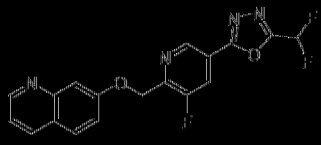
(121)



(122)



(123)



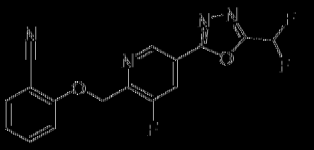
(124)



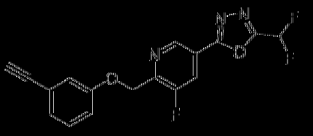
(125)



(126)



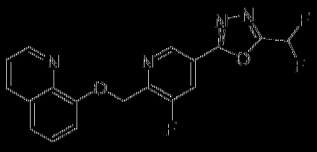
(127)



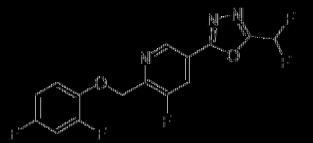
(128)



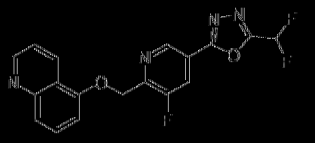
(129)



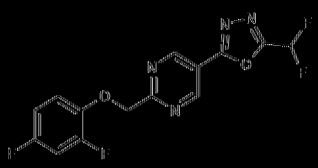
(130)



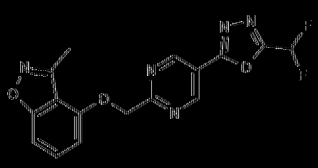
(131)



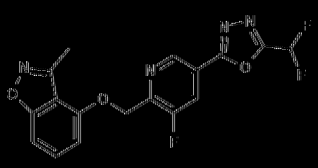
(132)



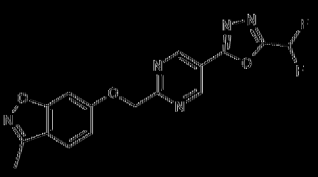
(133)



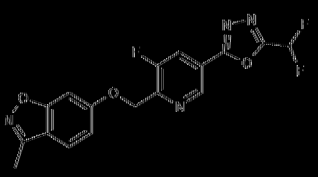
(134)



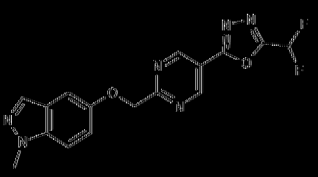
(135)



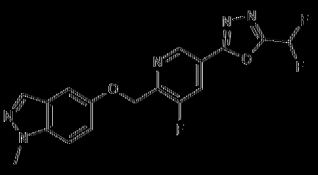
(136)



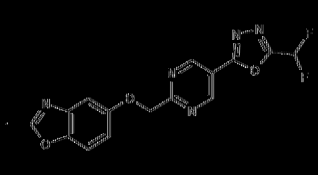
(137)



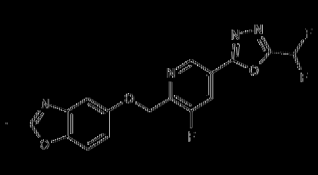
(138)



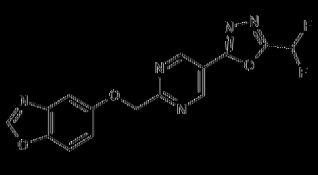
(139)



(140)



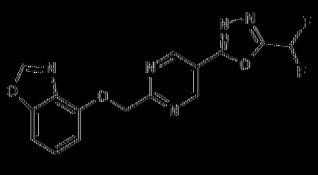
(141)



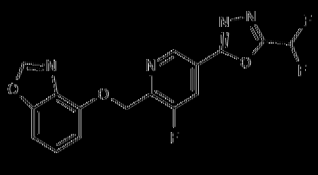
(142)



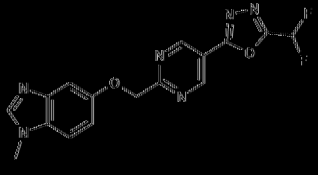
(143)



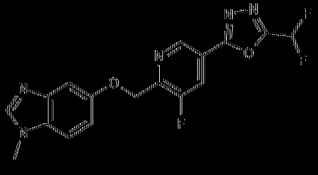
(144)



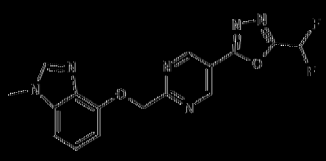
(145)



(146)



(147)



(148)



(149)



(150)



(151)



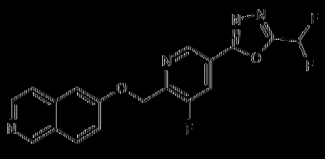
(152)



(153)



(154)



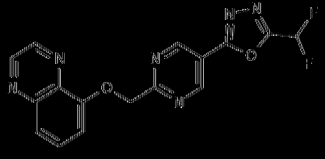
(155)



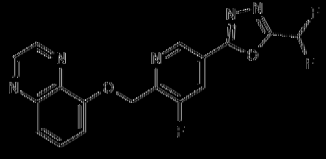
(156)



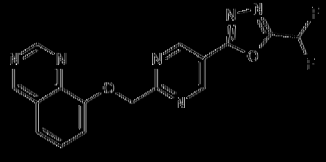
(157)



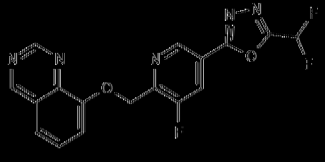
(158)



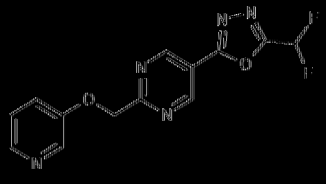
(159)



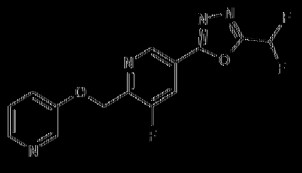
(160)



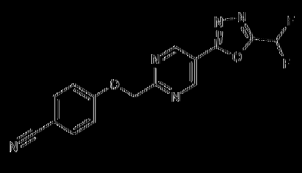
(161)



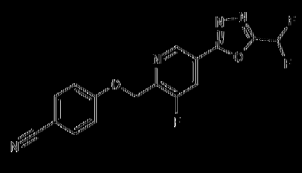
(162)



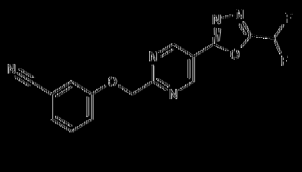
(163)



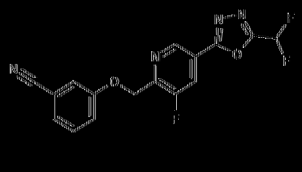
(164)



(165)



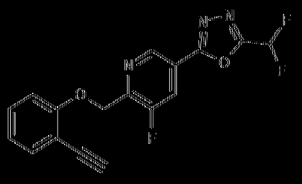
(166)



(167)

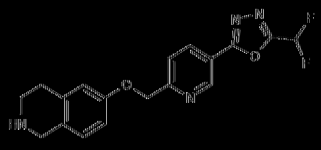


(168), 或

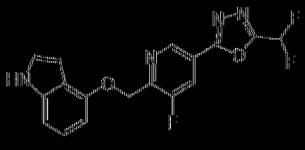


(169)。

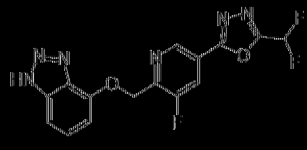
[0018] 在某些實施例中，式(I)化合物係以下化合物中之一者、或其醫藥上可接受之鹽：



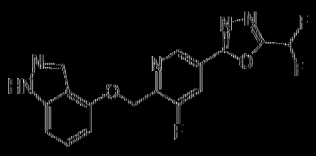
(170)



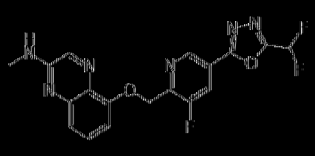
(171)



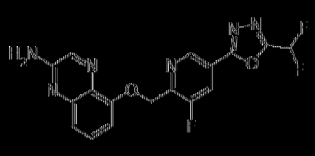
(172)



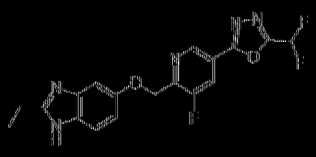
(173)



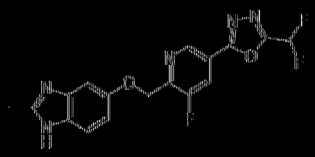
(174)



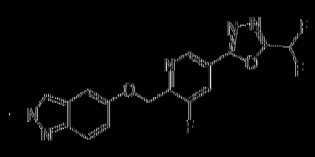
(175)



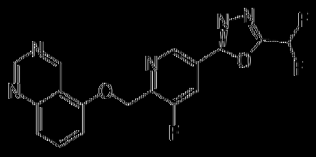
(176)



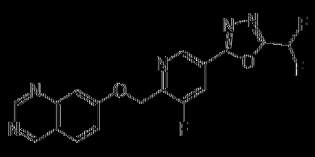
(177)



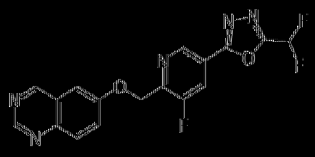
(178)



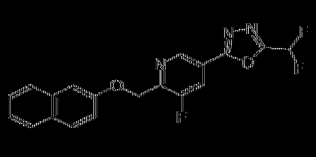
(179)



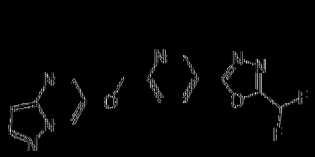
(180)



(181)



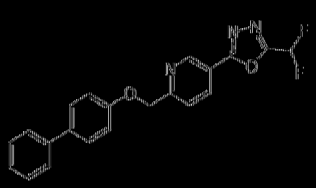
(182)



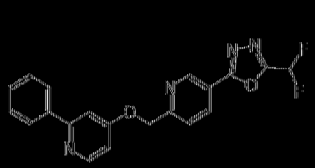
(183)



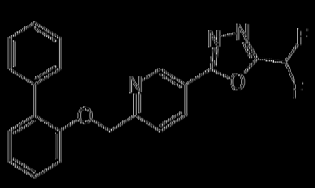
(184)



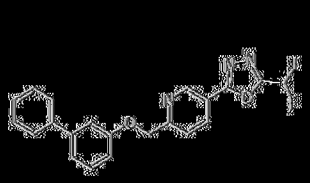
(185)



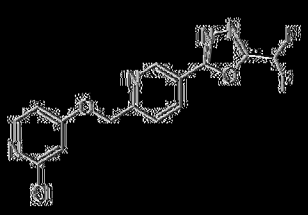
(186)



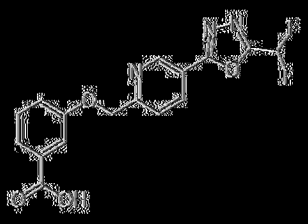
(187)



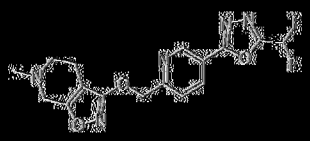
(188)



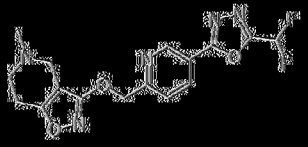
(189)



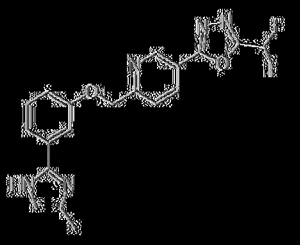
(190)



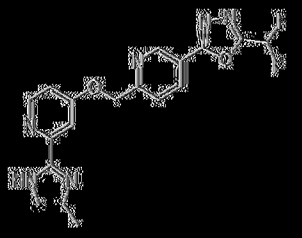
(191)



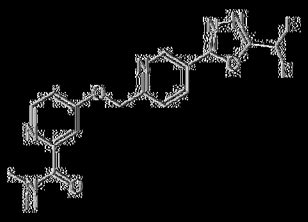
(192)



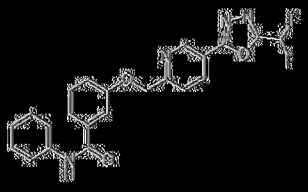
(193)



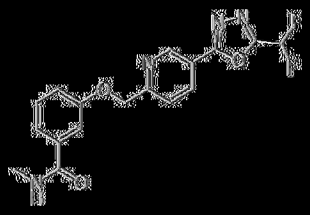
(194)



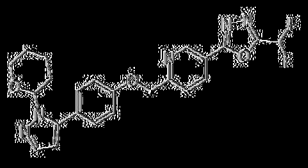
(195)



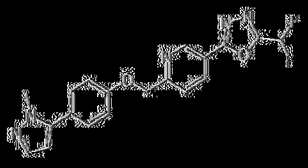
(196)



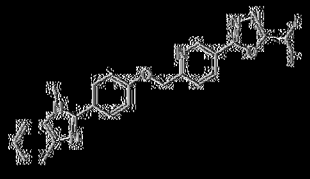
(197)



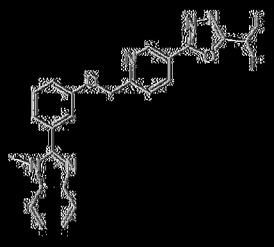
(198)



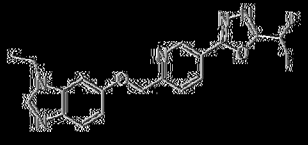
(199)



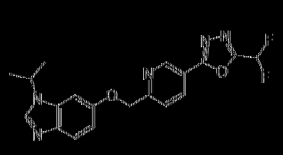
(200)



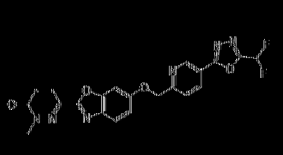
(201)



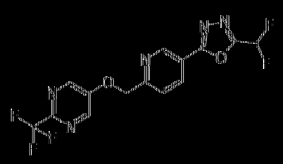
(202)



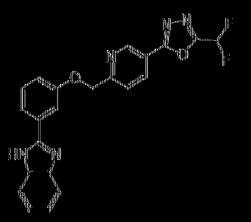
(203)



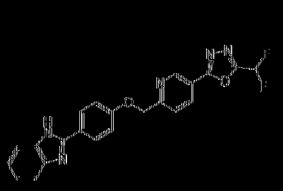
(204)



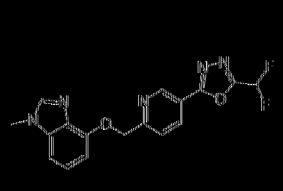
(205)



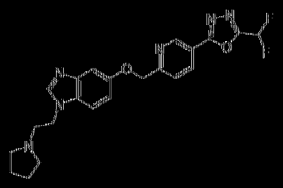
(206)



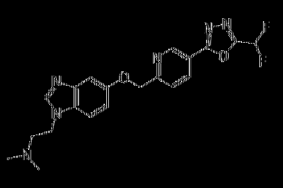
(207)



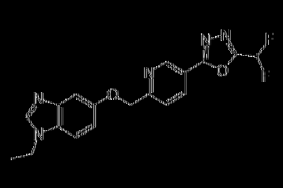
(208)



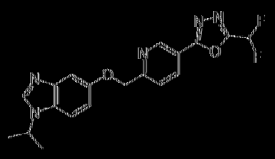
(209)



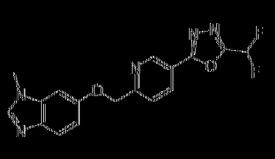
(210)



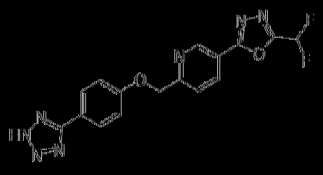
(211)



(212)



(213) 或



(214) 。

[0019] 在某些實施例中，式(I)化合物不為以下化合物中之一或多者：2-(二氟甲基)-5-(2-((4-氟苯氧基)甲基)嘧啶-5-基)-1,3,4-噁二唑(1)；2-(6-((5-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(2)；2-(6-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(3)；2-(6-((2-氯-4-氟苯氧基)甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(4)；2-(二氟甲基)-5-(6-((2,4-二氟苯氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑(5)；2-(二氟甲基)-5-(5-氟-6-((4-氟苯氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑(6)；2-(6-((2-氯-5-氟苯氧基)甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(7)；2-(6-((4-氯苯氧基)甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(8)；2-(二氟甲基)-5-(6-((3,4-二氟苯氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑(9)；2-(二

氟甲基)-5-(6-((喹啉-8-基氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑(10)；2-(二氟甲基)-5-(6-((萘-1-基氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑(11)；2-(二氟甲基)-5-(6-((4-氟苯氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑(12)；2-(6-(二氟(喹啉-8-基氧基)甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(13)；2-(6-(二氟(萘-1-基氧基)甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(14)；及2-(6-(二氟(4-氟苯氧基)甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(15)。

醫藥組合物、套組及投與

【0020】本揭示內容提供醫藥組合物，其包含所揭示之化合物(例如式(I)化合物)、或其醫藥上可接受之鹽、共晶體、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集之衍生物或前藥及視情況醫藥上可接受之賦形劑。在某些實施例中，本文所述之醫藥組合物包含式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之賦形劑。

【0021】在某些實施例中，化合物或醫藥組合物係固體。在某些實施例中，化合物或醫藥組合物係粉末。在某些實施例中，化合物或醫藥組合物可溶解於液體中以製成溶液。在某些實施例中，化合物或醫藥組合物溶解於水中以製成水溶液。在某些實施例中，醫藥組合物係用於非經腸注射之液體。在某些實施例中，醫藥組合物係用於經口投與(例如攝入)之液體。在某些實施例中，醫藥組合物係用於靜脈內注射之液體(例如水溶液)。在某些實施例中，醫藥組合物係用於皮下注射之液體(例如水溶液)。

【0022】在利用適當醫藥上可接受之賦形劑調配成期望劑量後，本揭示內容之醫藥組合物可經口、非經腸、經腦池內、經腹膜內、局部、經頰或諸如此類投與給人類及其他動物，此取決於所治療之疾病或病況。

【0023】活性成分、醫藥上可接受之賦形劑及/或本發明醫藥組合物中之任何額外成分之相對量將端視所治療受試者之身份、大小及/或狀況且進一步端視投與組合物之途徑而變化。舉例而言，組合物可包含介於0.1%與100% (w/w)之間之活性成分。在某些實施例中，醫藥組合物係以每單位劑量約0.001 mg至約1000 mg之劑量投與。

【0024】用於製造所提供醫藥組合物之醫藥上可接受之賦形劑包括惰性稀釋劑、分散及/或造粒劑、表面活性劑及/或乳化劑、崩解劑、黏合劑、防腐劑、緩衝劑、潤滑劑及/或油。賦形劑(例如可可脂及栓劑蠟)、著色劑、塗佈劑、甜味劑、矯味劑及芳香劑亦可存在於組合物中。

治療方法

【0025】HDAC6在所有HDAC同種同源物中在結構及功能方面係獨特的。具體而言，其具有兩個催化(去乙醯酶)結構域及一個鋅指泛素結合結構域。HDAC6不會使組織蛋白去乙醯化，但與影響疾病相關路徑(包括微管穩定性、軸突及粒線體運輸、蛋白質聚集及自體吞噬)之多種受質相互作用。舉例而言，HDAC6之直接受質(例如tau、微管蛋白及HSP90)參與阿茲海默氏病之關鍵機制。由於其獨特結構及功能，選擇性地靶向及抑制HDAC6活性可避免現有FDA批准之HDAC抑制劑之典型副作用，該等現有FDA批准之HDAC抑制劑由於多種HDAC同種同源物之廣泛抑制及/或HDAC 1及/或2之抑制而導致臨床毒性(其已顯示導致血小板減少，大多數FDA批准之泛HDAC抑制劑之劑量限制性毒性)。因此，利用HDAC6選擇性抑制劑治療HDAC6相關疾病可係特別有效的。

【0026】在另一態樣中，提供抑制HDAC6之活性的方法，該方法包含使HDAC6與式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽接觸。在某些實施例

中，抑制HDAC6之活性包含選擇性地抑制HDAC6之活性超過HDAC8之活性。在某些實施例中，HDAC6係在細胞(例如人類細胞)中。在某些實施例中，HDAC6活性之抑制係活體外發生。在某些實施例中，HDAC6活性之抑制係活體內發生。

【0027】本揭示內容提供治療HDAC6相關疾病及病症之方法。在某些實施例中，本申請案提供治療以下疾病之方法：增殖性疾病、發炎性疾病、傳染病、自體免疫疾病、異族免疫疾病、神經病症、周圍疾病或病症、代謝疾病、囊性纖維化、多囊性腎病、肺高血壓、心臟功能障礙或由T細胞失調介導或與其相關之疾病或病症。在某些實施例中，本申請案提供治療增殖性疾病之方法。在某些實施例中，本申請案提供治療癌症之方法。在某些實施例中，本申請案提供治療血液癌症之方法。在某些實施例中，本申請案提供治療白血病、T細胞淋巴瘤、霍奇金氏病(Hodgkin's Disease)、非霍奇金氏淋巴瘤或多發性骨髓瘤之方法。在某些實施例中，本申請案提供治療癌症(包含實體腫瘤)之方法。在某些實施例中，本申請案提供治療神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、非小細胞肺癌、腦瘤、神經胚細胞瘤、骨腫瘤、軟組織肉瘤、頭頸癌、泌尿道癌、肺癌、乳癌、胰臟癌、黑色素瘤、胃癌、腦癌、肝癌、甲狀腺癌、透明細胞癌、子宮癌或卵巢癌之方法。

【0028】在某些實施例中，使用本文所述之化合物或組合物治療之神經疾病或病症係神經退化、神經發育、神經精神病學或神經病變疾病。在某些實施例中，神經疾病或病症係阿茲海默氏病、X染色體脆折症候群(Fragile-X syndrome)、恰克-馬利-杜斯氏病(Charcot-Marie-Tooth disease)、帕金森氏症(Parkinson's disease)、杭丁頓氏舞蹈症、多發性硬

化、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、雷特氏症候群、重度抑鬱症、化學療法誘導之認知功能障礙、創傷性腦損傷(TBI)、慢性創傷性腦病(CTE)、腦癌或tau蛋白病變(例如額顳葉失智症、進行性核上性麻痺或皮質基底核退化症)。在某些實施例中，周圍疾病或病症係化學療法誘導之周圍神經病變、糖尿病 周圍神經病變、周圍神經病變、糖尿病視網膜病變、肥胖症、體染色體顯性多囊性腎病、心肌病、自體免疫疾病(例如全身性紅斑狼瘡(SLE))或癌症。

【0029】在某些實施例中，包含式(I)化合物之醫藥組合物係經口或非經腸以每一醫藥組合物足以在一或多個劑量投與中遞送約0.001 mg/kg至約200 mg/kg之劑量位準投與一天或若干天(此取決於投與之劑量)。

實例

【0030】為了可更全面地理解本文所述之本發明，闡釋以下實例。提供本申請案中所闡述之實例以說明本文所提供之化合物、醫藥組合物及方法，且不應以任何方式解釋為限制其範圍。

合成方法

【0031】式(I)化合物係根據下文詳細闡述之合成方案及程序來製備。提供本申請案中所闡述之實例以說明本文所提供之化合物、醫藥組合物及方法，且不應以任何方式解釋為限制其範圍。在以下程序中未明確闡述之本揭示內容化合物可藉由類似方法來製備。熟習此項技術者將瞭解如何根據本文所提供之揭示內容及藉由有機合成技術中已知之方法製得該等化合物。舉例而言，例如闡述於R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989)；T.W. Greene及P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 第2版, John Wiley and Sons

(1991)；L. Fieser及M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994)；及L. Paquette編輯, Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995)中之彼等及其後續版本係代表性及指導性的。最佳化反應條件之方法(若有必要使競爭副產物最小化)為業內已知。

【0032】**通用細節.** 所有氧及/或水分敏感反應均在氮(N_2)氛圍下在玻璃器皿中實施，該玻璃器皿在使用前已在真空下(大約0.5 mm Hg)火焰乾燥並利用N_2吹掃。所有試劑及溶劑均自市售供應商購得並以接收狀態使用或根據已報告之方法合成。NMR光譜係在Bruker 300 (300 MHz ^{1}H, 75 MHz ^{13}C)或Varian UNITY INOVA 500 (500 MHz ^{1}H, 125 MHz ^{13}C)光譜儀上報告。質子及碳化學位移係相對於NMR溶劑以ppm (δ)報告。數據係如下報告：化學位移、多重性(br=寬峰，s = 單峰，d = 雙重峰，t = 三重峰，q = 四重峰，m = 多重峰；耦合常數，以Hz表示)。除非另外指示，否則NMR數據係在25℃下收集。急速層析係使用40-60 μm矽膠(60 Å網)在Teledyne Isco Combiflash R_f上實施。串聯液相層析/質譜(LC/MS)係在Waters 2795分離模組及3100質量檢測器上實施。分析型薄層層析(TLC)係在EM Reagent 0.25 mm矽膠60-F板上實施。

【0033】**LCMS_Condition_01**：管柱：X-Bridge BEH C-18 (3.0X50 mm, 2.5 μm)，移動相：A-0.025% FA於水中，移動相：B-ACN，流速：1.2 mL/min (梯度)。

【0034】**LCMS Condition_02**：管柱：X-Select CSH C-18 (150 X 4.6 mm, 3.5 μm)，移動相：A-0.025%甲酸水溶液，移動相：B-ACN，流速：1.0 mL/min (梯度)。

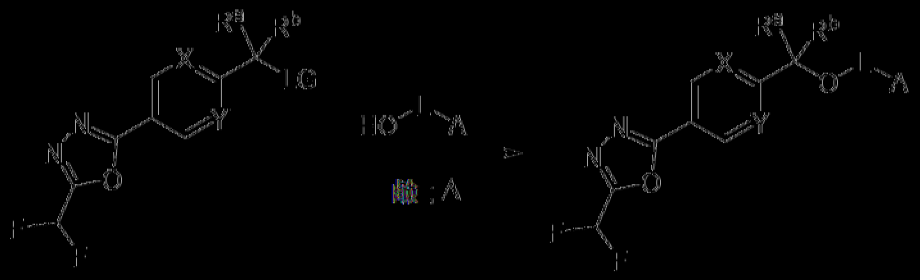
[0035] HPCL Condition 01：管柱：XSELECT CSH C18 (150 X 4.6mm, 3.5μ)，移動相-A：0.05% TEA:乙腈(95:05)，移動相-B：乙腈:0.05% TEA (95:05)，流速：1.0 mL/min，稀釋劑：ACN:水。

[0036] HPLC Condition 02：管柱：XSELECT CSH C18 (150 X 4.6mm, 3.5μ)，移動相-A：5mM乙酸銨，移動相- ACN，流速：1.0 mL/min，稀釋劑：ACN:水。

[0037] 反相 PREP 純化方法：製備型管柱 X-SELECT (250*30mm), 5u，移動相A 10mm ABC與水中，移動相B CAN，流動速率25 mL，儀器ID Prep-14，梯度(時間/%B) 0/10、3/10、10/25、20/40、30/55、40/60、50/75、60/95。

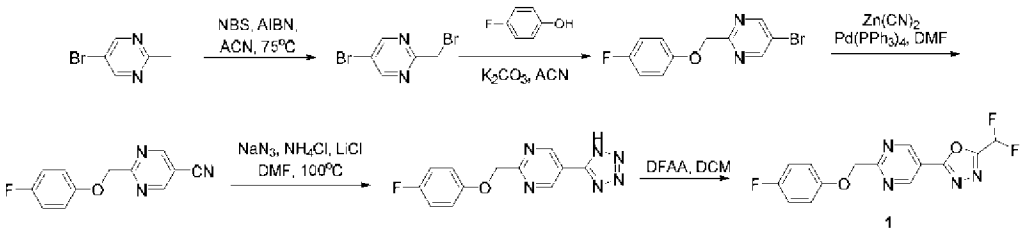
[0038] 式(I)化合物係根據下文詳細闡述之合成方案及程序來製備。

通用方案 - 式(I)



[0039] 一般而言，式(I)化合物可在鹼(例如K_2CO_3或Ag_2CO_3)之存在下在高於室溫之溫度下經由脫離基(LG)之親核置換來製備。根據下文所闡述之合成，可採用其他合成策略。所揭示化合物之合成採用熟習此項技術者已知之反應方法。

2-(二氟甲基)-5-(2-((4-氟苯氧基)甲基)嘧啶-5-基)-1,3,4-噁二唑(1)



1

【0040】步驟-1：5-溴-2-(溴甲基)嘧啶：在0℃下向5-溴-2-甲基嘧啶(5.0 g, 2.89 mmol)於ACN (500 mL)中之攪拌溶液中逐份添加NBS (6.4 g, 3.61 mmol)達15-20 min，隨後在室溫下添加AIBN (0.76 g, 0.29 mmol)。將反應混合物在相同溫度下攪拌30 min，然後在75℃下加熱48 h。反應完成後(藉由TLC監測)，將反應混合物用水(100 mL)驟冷並用DCM (200 mL)萃取。有機層經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮，以獲得淺褐色濃稠粗產物。粗產物藉由使用100-200網目矽膠管柱層析藉由利用0-50%於己烷中之DCM溶析來純化，以獲得呈淺褐色固體之產物(1.5 g, 20%產率)。

【0041】步驟-2：5-溴-2-((4-氟苯氧基)甲基)嘧啶：向5-溴-2-(溴甲基)嘧啶(0.7 g, 2.78 mmol)及4-氟苯酚(0.374 g, 3.34 mmol)於乙腈(10 mL)中之攪拌溶液中添加K_2CO_3 (1.15 g, 8.34 mmol)並將反應混合物在80℃下攪拌12小時。反應完成後(藉由TLC監測)，將反應混合物在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由使用100-200網目矽膠管柱層析藉由利用0-30%於己烷中之乙酸乙酯溶析來純化，以獲得呈灰白色固體之產物(0.7 g, 89%產率)。

【0042】步驟-3：2-((4-氟苯氧基)甲基)嘧啶-5-甲腈：在RT下向5-溴-2-((4-氟苯氧基)甲基)嘧啶(0.5 g, 1.77 mmol)於DMF (20 mL)中之攪拌溶液中添加$Zn(CN)_2$ (0.622 g, 5.31 mmol)，反應混合物利用氬氣吹掃30 min，並添加$Pd(PPh_3)_4$ (0.2 g, 0.177 mmol)並將其再次用氬氣吹掃10 min。將反應混合物在100℃下攪拌12h。反應完成後(藉由TLC監測)，反

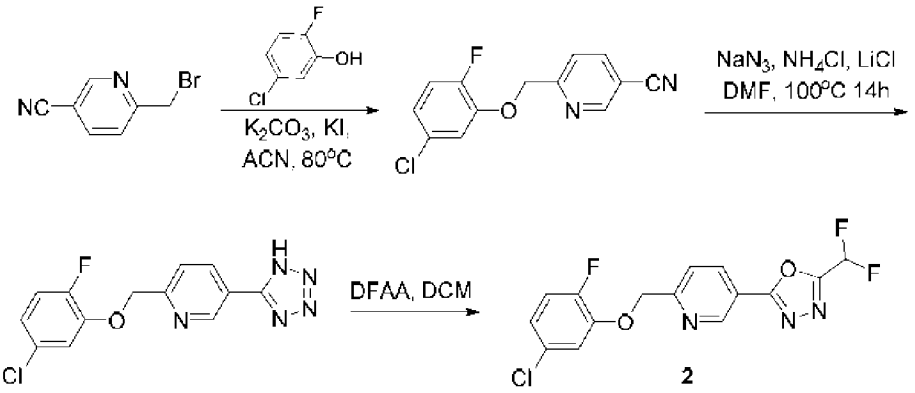
應混合物藉助矽藻土過濾並將濾液濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由使用230-400網目矽膠管柱層析藉由利用0-20%於已烷中之乙酸乙酯溶析來純化，以獲得呈灰白色固體之產物(0.25 g, 61.75%產率)。LC-MS:m/z 248.8 $[M-H]^-$。

【0043】步驟-4：2-((4-氟苯氧基)甲基)-5-(1H-四唑-5-基)嘧啶：在室溫下向2-((4-氟苯氧基)甲基)嘧啶-5-甲腈(0.25 g, 1.09 mmol)於DMF (20 mL)中之攪拌溶液中添加疊氮化鈉(0.212 g, 3.27 mmol)、NH_4Cl (0.176 g, 3.27 mmol)及LiCl (0.045 g, 1.09 mmol)並將反應混合物在100℃下攪拌12h。反應完成後(藉由TLC監測)，將反應混合物在減壓下濃縮並利用6N HCl酸化，並將沈澱之固體過濾並乾燥，以獲得呈灰白色固體之產物(0.25 g, 84.45%產率)。LC-MS:m/z 273.0 $[M+H]^+$。

【0044】步驟-5：2-(二氟甲基)-5-(2-((4-氟苯氧基)甲基)嘧啶-5-基)-1,3,4-噁二唑(**1**)：在0℃下向2-((4-氟苯氧基)甲基)-5-(1H-四唑-5-基)嘧啶(0.25 g, 0.92 mmol)於DCM (25 mL)中之攪拌溶液中添加二氟乙酸酐(0.4 mL, 3.67 mmol)並將反應混合物在RT下攪拌12h。反應完成後(藉由TLC監測)，將反應混合物用水(20 mL)驟冷並用DCM (100 mL)萃取。有機層經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由使用230-400網目矽膠管柱層析藉由利用30%於已烷中之乙酸乙酯溶析來純化，以獲得呈灰白色固體之產物(0.11 g, 37.28%產率)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.44 (s, 2H), 7.77 - 7.43 (m, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 2H), 7.07 - 6.98 (m, 2H), 5.42 (s, 2H)；^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6):-120, -123. LC-MS:m/z 323.00 $[M+H]^+$

2-(6-((5-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑

(2)



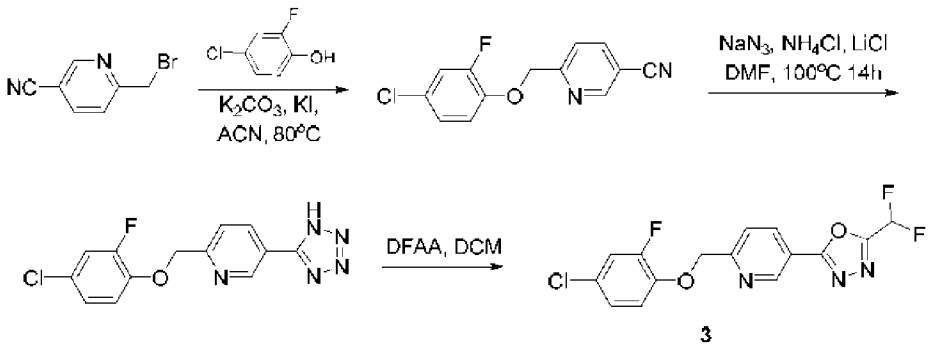
【0045】步驟-1：6-((5-氯-2-氟苯氧基)甲基)菸鹼甲腈：向6-(溴甲基)菸鹼甲腈(0.5 g, 2.55 mmol)及2-氟-5-氯苯酚(0.521 g, 3.57 mmol)於乙腈(10 mL)中之攪拌溶液中添加K_2CO_3 (0.528 g, 3.72 mmol)及KI (0.083 g, 0.51 mmol)並將反應混合物在80°C下攪拌12小時。反應完成後(藉由TLC監測)，反應混合物藉助矽藻土床過濾且濾液在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由使用100-200網目矽膠管柱層析藉由利用0-10%於己烷中之乙酸乙酯溶析來純化，以獲得呈灰白色固體之產物(0.600 g, 89.82%產率)。LC-MS:m/z 263.00 $[M+H]^+$。

【0046】步驟-2：2-((5-氯-2-氟苯氧基)甲基)-5-(1H-四唑-5-基)吡啶：向6-((5-氯-2-氟苯氧基)甲基)菸鹼甲腈(0.6 g, 2.29 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加疊氮化鈉(0.744 g, 11.4 mmol)、NH_4Cl (0.6 g, 11.4 mmol)及LiCl (0.060 g)並將反應混合物在100°C下攪拌16h。反應完成後(藉由TLC監測)，將反應混合物在減壓下濃縮並利用6N HCl酸化，用乙酸乙酯(2 X 50 mL)萃取。有機層經硫酸鈉乾燥並濃縮，以獲得粗產物。粗產物用己烷(2 × 10 mL)洗滌，以獲得呈灰白色固體之產物(0.65 g, 92.85%產率)。LC-MS:m/z 306.00 $[M+H]^+$。

【0047】步驟-3：2-(6-((5-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟

甲基)-1,3,4-噁二唑(**2**)：在0℃下向2-((5-氯-2-氟苯氧基)甲基)-5-(1H-四唑-5-基)吡啶(0.350 g, 1.14 mmol)於DCM (15 mL)中之攪拌溶液中添加二氟乙酸酐(0.4 mL, 3.42 mmol)並將反應混合物在RT下攪拌16小時。反應完成後(藉由TLC監測)，將反應混合物用DCM (20 mL)稀釋並用飽和碳酸氫鈉溶液鹼化並用DCM (50 mL)萃取。有機層經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由使用100-200網目矽膠管柱層析藉由利用0-10%於己烷中之乙酸乙酯溶析來純化，以獲得呈灰白色固體之產物(0.170 g, 41.76%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.56 - 8.49 (m, 1H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.74 - 7.45 (m, 2H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 1H), 5.44 (s, 2H)；^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ -121, -138；LC-MS:m/z 356.00 [M+H]+

2-(6-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(3)



3

【0048】步驟-1：6-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)菸鹼甲腈：向6-(溴甲基)菸鹼甲腈(0.5 g, 2.55 mmol)及2-氟-4-氯苯酚(0.521 g, 3.57 mmol)於乙腈(10 mL)中之攪拌溶液中添加K_2CO_3 (0.528 g, 3.82 mmol)及KI (0.084 g, 0.51 mmol)並將反應混合物在80℃下攪拌12小時。反應完成後(藉由TLC監測)，反應混合物藉助矽藻土床過濾且濾液在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由使用100-200網目矽膠管柱層析藉由利用0-10%於己

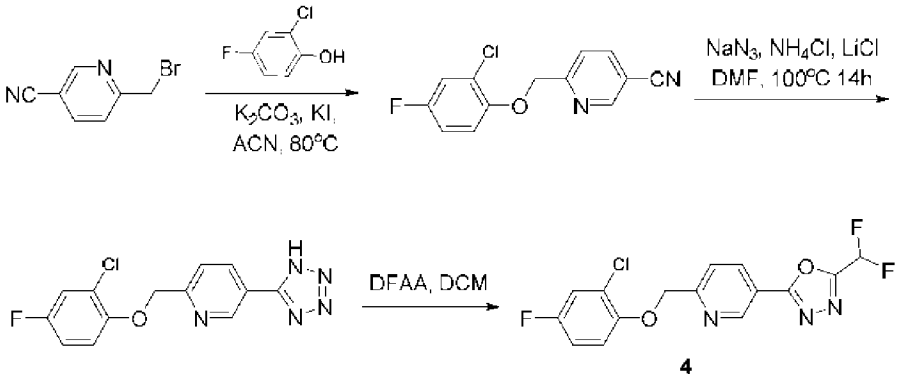
烷中之乙酸乙酯溶析來純化，以獲得呈灰白色固體之產物(0.400 g, 59.88%產率)。LC-MS:m/z 262.8 $[M+H]^+$。

【0049】步驟-2：2-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)-5-(1H-四唑-5-基)吡啶：向6-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)菸鹼甲腈(0.4 g, 1.52 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加疊氮化鈉(0.297 g, 4.58 mmol)、NH_4Cl (0.247 g, 4.58 mmol)及LiCl (0.064 g, 1.52 mmol)，並將反應混合物在100℃下攪拌16h。反應完成後(藉由TLC監測)，將反應混合物在減壓下濃縮並利用6N HCl酸化，用乙酸乙酯(2 X 50 mL)萃取。有機層經硫酸鈉乾燥並濃縮，以獲得粗產物。粗產物用己烷(2 × 10 mL)洗滌，以獲得呈淺褐色液體之產物(0.300 g, 64.51%產率)。LC-MS:m/z 306.05 $[M+H]^+$。

【0050】步驟-3：2-(6-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(**3**)：在0℃下向2-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)-5-(1H-四唑-5-基)吡啶(0.300 g, 0.98 mmol)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加二氟乙酸酐(0.342 g, 1.96 mmol)並將反應混合物在RT下攪拌15小時。反應完成後(藉由TLC監測)，將反應混合物用DCM (20 mL)稀釋且用飽和碳酸氫鈉溶液鹼化並用乙酸乙酯(50 mL)萃取。有機層經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由使用100-200網目矽膠管柱層析藉由利用0-20%於己烷中之乙酸乙酯溶析來純化，以獲得呈灰白色固體之產物(0.120 g, 34.38%產率)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 2.4, 8.3 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.73 - 7.44 (m, 2H), 7.30 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 5.41 (s, 2H)；LC-MS:m/z 355.9 [M+H]+

2-(6-((2-氯-4-氟苯氧基)甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑

(4)



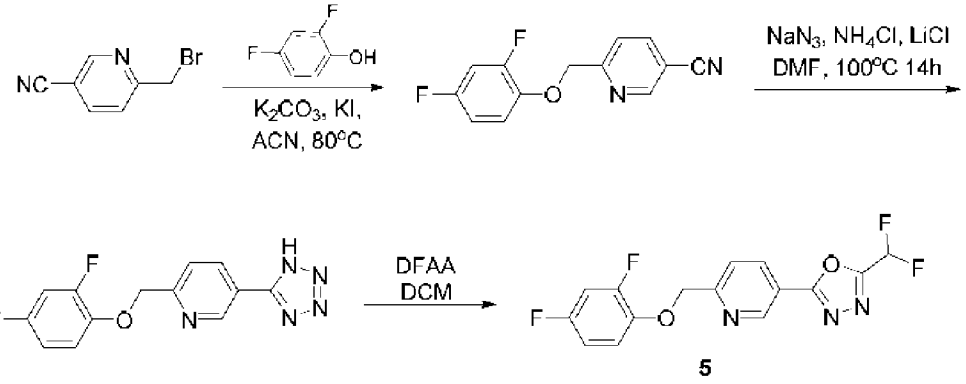
【0051】步驟-1：6-((2-氯-4-氟苯氧基)甲基)菸鹼甲腈：向6-(溴甲基)菸鹼甲腈(0.5 g, 2.55 mmol)及2-氯-4-氟苯酚(0.524 g, 3.57 mmol)於乙腈(10 mL)中之攪拌溶液中添加K_2CO_3 (0.520 g, 3.72 mmol)及KI (0.083 g, 0.51 mmol)，並將反應混合物在80℃下攪拌12小時。反應完成後(藉由TLC監測)，反應混合物藉助矽藻土床過濾且濾液在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由使用100-200網目矽膠管柱層析藉由利用0-10%於己烷中之乙酸乙酯溶析來純化，以獲得呈灰白色固體之產物(0.35 g, 52.39%產率)。LC-MS:m/z 262.9 $[M+H]^+$。

【0052】步驟-2：2-((2-氯-4-氟苯氧基)甲基)-5-(1H-四唑-5-基)吡啶：向6-((2-氯-4-氟苯氧基)甲基)菸鹼甲腈(0.35 g, 1.33 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加疊氮化鈉(0.434 g, 6.67 mmol)、NH_4Cl (0.35 g, 6.67 mmol)及LiCl (0.035 g, 1.33 mmol)，並將反應混合物在100℃下攪拌16h。反應完成後(藉由TLC監測)，將反應混合物在減壓下濃縮並利用6N HCl酸化，將沈澱出之固體過濾並乾燥，以獲得呈灰白色固體之產物(0.370 g, 90.68%產率)。LC-MS:m/z 306.05 $[M+H]^+$

【0053】步驟-3：2-(6-((2-氯-4-氟苯氧基)甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(**4**)：在0℃下向2-((2-氯-4-氟苯氧基)甲基)-5-(1H-四唑

-5-基)吡啶(0.37 g, 1.21 mmol)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加二氟乙酸酐(0.43 mL, 3.63 mmol)並將反應混合物在RT下攪拌15小時。反應完成後(藉由TLC監測)，將反應混合物用DCM (20 mL)稀釋並用水(20 mL)洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由使用100-200網目矽膠管柱層析藉由利用0-20%於己烷中之乙酸乙酯溶析來純化，以獲得呈灰白色固體之產物(0.160 g, 37.20%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.63 - 8.44 (m, 1H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 - 7.44 (m, 2H), 7.33 - 7.25 (m, 1H), 7.21 (dt, J = 2.9, 8.6 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H)。^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ -121. LC-MS:m/z 356.05 [M+H]+

2-(二氟甲基)-5-(6-((2,4-二氟苯氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑(5)



5

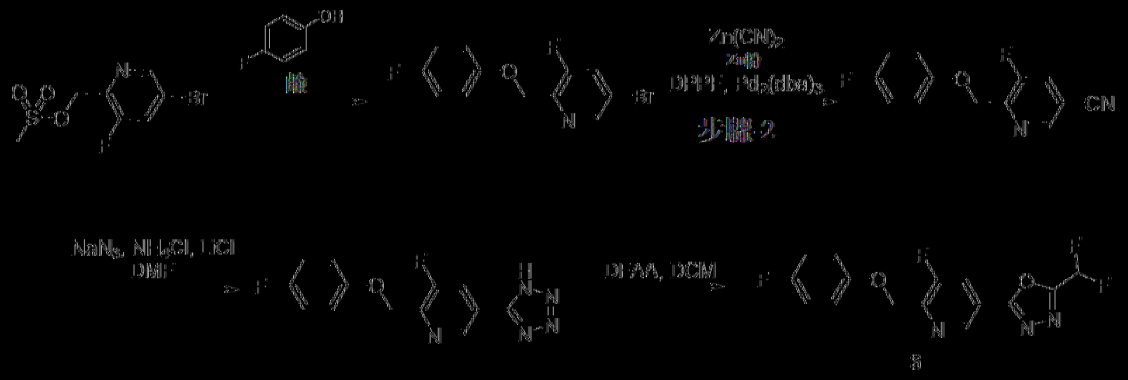
【0054】步驟-1：6-((2,4-二氟苯氧基)甲基)菸鹼甲腈：向6-(溴甲基)菸鹼甲腈(0.5 g, 2.55 mmol)及2,4-二氟苯酚(0.455 g, 3.57 mmol)於乙腈(10 mL)中之攪拌溶液中添加K_2CO_3 (0.520 g, 3.72 mmol)及KI (0.083 g, 0.51 mmol)，並將反應混合物在80℃下攪拌12小時。反應完成後(藉由TLC監測)，反應混合物藉助矽藻土床過濾且濾液在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由使用230-400網目矽膠管柱層析藉由利用0-30%於己

烷中之乙酸乙酯溶析來純化，以獲得呈灰白色固體之產物(0.474 g, 76.82%產率)。LC-MS:m/z 246.9 $[M+H]^+$。

【0055】步驟-2：2-((2,4-二氟苯氧基)甲基)-5-(1H-四唑-5-基)吡啶：向6-((2,4-二氟苯氧基)甲基)菸鹼甲腈(0.4 g, 1.65 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加疊氮化鈉(0.573 g, 8.26 mmol)、NH_4Cl (0.438 g, 8.26 mmol)及LiCl (0.040 g, 1.65 mmol)並將反應混合物在100℃下攪拌16h。反應完成後(藉由TLC監測)，將反應混合物在減壓下濃縮並利用6N HCl酸化，將沈澱出之固體過濾並乾燥，以獲得呈灰白色固體之產物(0.429 g, 89.93%產率)。LC-MS:m/z 289.9 $[M+H]^+$。

【0056】步驟-3：2-(二氟甲基)-5-(6-((2,4-二氟苯氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑(**5**)：在0℃下向2-((2,4-二氟苯氧基)甲基)-5-(1H-四唑-5-基)吡啶(0.4 g, 1.38 mmol)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加二氟乙酸酐(0.484 g, 2.76 mmol)並將反應混合物在RT下攪拌14小時。反應完成後(藉由TLC監測)，將反應混合物用DCM (20 mL)稀釋並用水(20 mL)洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由使用230-400網目矽膠管柱層析藉由利用0-30%於己烷中之乙酸乙酯溶析來純化，以獲得呈灰白色固體之產物(0.100 g, 21.32%產率)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 2.2, 8.1 Hz, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 1H), 7.72 - 7.43 (m, 1H), 7.42 - 7.24 (m, 2H), 7.10 - 6.97 (m, 1H), 5.38 (s, 2H)；^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ:-119, -121, -130. LC-MS:m/z 340.00 [M+H]+

2-(二氟甲基)-5-(5-氟-6-((4-氟苯氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑(6)



[0057] 步驟 1：5-溴-3-氟-2-((4-氟苯氧基)甲基)吡啶：在0℃下向甲磺酸(5-溴-3-氟吡啶-2-基)甲酯(0.5 g, 1.76 mmol)於DMF (7 mL)中之攪拌溶液中添加NaH (0.063 g, 2.64 mmol)，然後將其在0℃下攪拌5min。在0℃下緩慢添加溶於DMF (2 mL)中之4-氟苯酚(0.197 g, 1.76 mmol)。然後將反應混合物在室溫下攪拌45min。反應完成後(藉由TLC監測)，將反應混合物用水(100 mL)驟冷並用乙酸乙酯(150 mL)萃取。有機層經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由使用100-200網目矽膠管柱層析藉由利用0-10%於己烷中之乙酸乙酯溶析來純化，以獲得呈灰白色固體之產物(0.4 g, 76.05%產率)。LC-MS:m/z 299.8 [M+H]+。

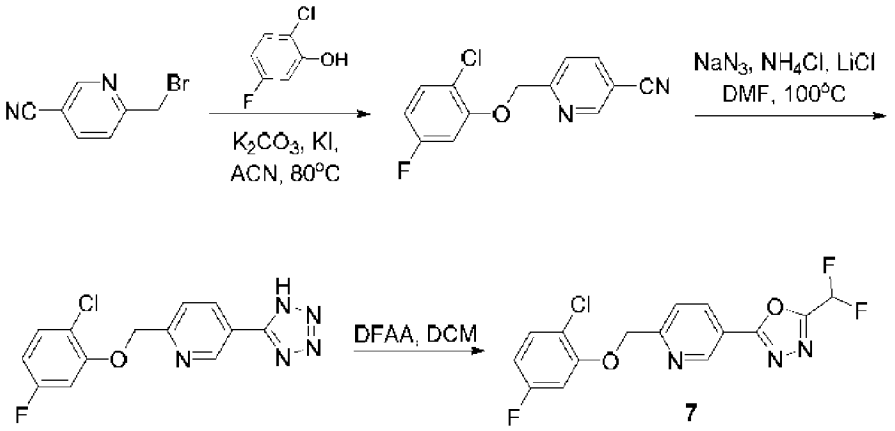
[0058] 步驟 2：5-氟-6-((4-氟苯氧基)甲基)菸鹼甲腈：在RT下向5-溴-3-氟-2-((4-氟苯氧基)甲基)吡啶(0.4 g, 1.36 mmol)於DMA (10 mL)中之攪拌溶液中添加$Zn(CN)_2$ (0.393 g, 3.40 mmol)及Zn粉(0.061 g, 0.95 mmol)，反應混合物利用氬氣吹掃45 min並添加$Pd_2(dba)_3$ (0.138 g, 0.13 mmol)及dppf (0.222 g, 0.40 mmol)，並將其再次用氬氣吹掃20 min。將反應混合物在100℃下攪拌16h。反應完成後(藉由TLC監測)，反應混合物藉助矽藻土過濾且濾液用乙酸乙酯(100 mL)稀釋並用水(2 x 50 mL)洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由使用100-200網目矽膠管柱層析藉由利用0-25%於己烷中之乙酸乙酯溶析來

純化，以獲得呈褐色黏性固體之產物(0.2 g, 60.79%產率)。LC-MS:m/z 246.8 [M+H]+。

【0059】步驟-3：3-氟-2-((4-氟苯氧基)甲基)-5-(1H-四唑-5-基)吡啶：向5-氟-6-((4-氟苯氧基)甲基)菸鹼甲腈(0.2 g, 0.81 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加疊氮化鈉(0.264 g, 4.06 mmol)、NH_4Cl (0.22 g, 4.06 mmol)及LiCl (0.060 g, 0.81 mmol)並將反應混合物在100℃下攪拌16h。反應完成後(藉由TLC監測)，將反應混合物在減壓下濃縮並利用6N HCl酸化且用乙酸乙酯(2 x 50 mL)萃取。有機層經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮，以獲得呈褐色黏性固體之產物(0.21 g, 89.36%產率)，其如此用於其他步驟。

【0060】步驟-4：2-(二氟甲基)-5-(5-氟-6-((4-氟苯氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑(**6**)：在0℃下向3-氟-2-((4-氟苯氧基)甲基)-5-(1H-四唑-5-基)吡啶(0.21 g, 0.73 mmol)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加二氟乙酸酐(0.253 g, 1.5 mmol)。將反應混合物在RT下攪拌16 h。反應完成後(藉由TLC監測)，將反應混合物用水(20 mL)驟冷並用DCM (100 mL)萃取。有機層經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由使用100-200網目矽膠管柱層析藉由利用30%於己烷中之乙酸乙酯溶析來純化，以獲得呈淺褐色固體之產物(60 mg, 24.39%產率)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.09 (s, 1H), 8.46 (dd, J = 1.5, 10.3 Hz, 1H), 7.77 - 7.41 (m, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 2H), 7.11 - 7.05 (m, 2H), 5.33 (s, 2H)；^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6):δ -122. LC-MS:m/z 340.05 [M+H]+

2-(6-((2-氯-5-氟苯氧基)甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(7)



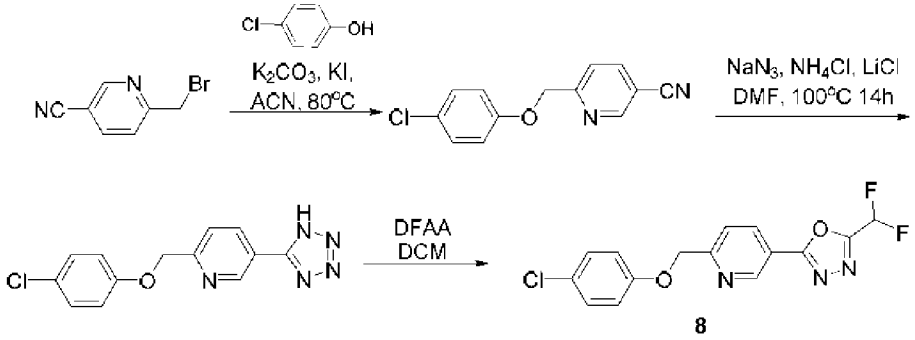
【0061】步驟-1：6-((2-氯-5-氟苯氧基)甲基)菸鹼甲腈：向6-(溴甲基)菸鹼甲腈(0.5 g, 2.55 mmol)及2-氯-5-氟苯酚(0.521 g, 3.57 mmol)於乙腈(10 mL)中之攪拌溶液中添加K_2CO_3 (0.528 g, 3.72 mmol)及KI (0.083 g, 0.51 mmol)，並將反應混合物在80℃下攪拌16小時。在反應完成後(藉由TLC監測)，將反應混合物用冰冷的水(50 mL)驟冷並用乙酸乙酯(2 × 50 mL)萃取。有機層經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由使用100-200網目矽膠管柱層析藉由利用0-10%於己烷中之乙酸乙酯溶析來純化，以獲得呈灰白色固體之產物(0.5 g, 74.85%產率)。LC-MS:m/z 263.05 $[M+H]^+$。

【0062】步驟-2：2-((2-氯-5-氟苯氧基)甲基)-5-(1H-四唑-5-基)吡啶：向6-((2-氯-5-氟苯氧基)甲基)菸鹼甲腈(0.9 g, 1.91 mmol)於DMF (15 mL)中之攪拌溶液中添加疊氮化鈉(0.62 g, 9.59 mmol)、NH_4Cl (0.513 g, 9.59 mmol)及LiCl (0.050 g)，並將反應混合物在100℃下攪拌16h。反應完成後(藉由TLC監測)，將反應混合物在減壓下濃縮並利用6N HCl酸化，將沈澱之固體過濾並用冰冷的水及己烷洗滌。將產物在減壓下乾燥，以獲得呈灰白色固體之產物(0.45 g, 77.18%產率)。LC-MS:m/z 306.0 $[M+H]^+$。

【0063】步驟-3：2-(6-((2-氯-5-氟苯氧基)甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟

甲基)-1,3,4-噁二唑(**7**)：在0℃下向2-((2-氯-5-氟苯氧基)甲基)-5-(1H-四唑-5-基)吡啶(0.3 g, 0.98 mmol)於DCM (9 mL)中之攪拌溶液中添加二氟乙酸酐(0.34 mL, 2.94 mmol)並將反應混合物在RT下攪拌16h。反應完成後(藉由TLC監測)，將反應混合物用冰冷的水(20 mL)驟冷並用DCM (50 mL)萃取。有機層經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由使用100-200網目矽膠管柱層析藉由利用0-30%於己烷中之乙酸乙酯溶析來純化，以獲得呈灰白色固體之產物(0.160 g, 45.84%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.54 (dd, J = 2.0, 8.3 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.73 - 7.43 (m, 2H), 7.36 - 7.17 (m, 1H), 6.89 (dt, J = 2.9, 8.6 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H)；^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ -112, -120；LC-MS:m/z 355.9 [M+H]+

2-(6-((4-氯苯氧基)甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(8)



8

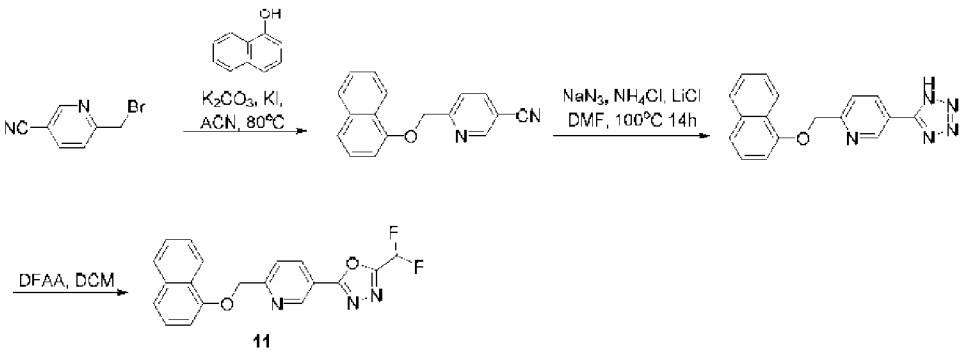
【0064】步驟-1：6-((4-氯苯氧基)甲基)菸鹼甲腈：向6-(溴甲基)菸鹼甲腈(0.5 g, 2.55 mmol)及4-氯苯酚(0.393 g, 3.06 mmol)於乙腈(20 mL)中之攪拌溶液中添加K_2CO_3 (0.528 g, 3.82 mmol)及KI (0.084 g, 0.51 mmol)，並將反應混合物在80℃下攪拌12小時。反應完成後(藉由TLC監測)，反應混合物藉助矽藻土床過濾且濾液在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由使用230-400網目矽膠管柱層析藉由利用0-30%於己烷中之乙酸乙酯溶析來純化，以獲得呈灰白色固體之產物(0.4 g, 64.3%產

率)。LC-MS:m/z 244.9 $[M+H]^+$。

【0065】步驟-2：2-((4-氯苯氧基)甲基)-5-(1H-四唑-5-基)吡啶：向6-((4-氯苯氧基)甲基)菸鹼甲腈(0.4 g, 1.63 mmol)於DMF (20 mL)中之攪拌溶液中添加疊氮化鈉(0.319 g, 4.91 mmol)、NH_4Cl (0.265 g, 4.91 mmol)及LiCl (0.068 g, 1.63 mmol)，並將反應混合物在100℃下攪拌12h。反應完成後(藉由TLC監測)，將反應混合物在減壓下濃縮並利用6N HCl酸化，將沈澱出之固體過濾並乾燥，以獲得呈灰白色固體之產物(0.3 g, 63.82%產率)。LC-MS:m/z 287.95 $[M+H]^+$。

【0066】步驟-3：2-(6-((4-氯苯氧基)甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(**8**)：在0℃下向2-((4-氯苯氧基)甲基)-5-(1H-四唑-5-基)吡啶(0.3 g, 1.04 mmol)於DCM (20 mL)中之攪拌溶液中添加二氟乙酸酐(0.45 mL, 4.18 mmol)，並將反應混合物在RT下攪拌12小時。反應完成後(藉由TLC監測)，將反應混合物用DCM (20 mL)稀釋並用水(20 mL)洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由使用230-400網目矽膠管柱層析藉由利用0-30%於己烷中之乙酸乙酯溶析來純化，以獲得呈灰白色固體之產物(0.070 g, 19.88%產率)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.30 - 9.14 (m, 1H), 8.48 (dd, *J* = 2.2, 8.1 Hz, 1H), 7.77 (br d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.73 - 7.43 (m, 1H), 7.43 - 7.29 (m, 2H), 7.09 (br d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.32 (s, 2H)；^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ -122；LC-MS:m/z 338.05 $[M+H]^+$

2-(二氟甲基)-5-(6-((萘-1-基氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑(11)



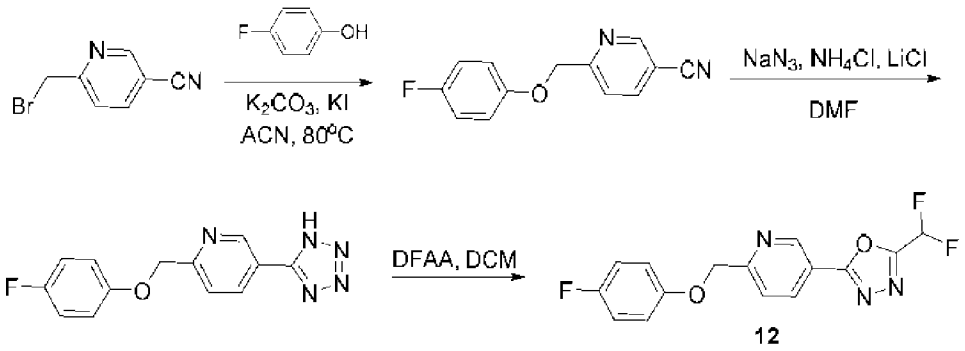
【0067】步驟-1：6-((萘-1-基氧基)甲基)菸鹼甲腈：向6-(溴甲基)菸鹼甲腈(0.5 g, 2.55 mmol)及萘-1-醇(0.477 g, 3.31 mmol)於乙腈(20 mL)中之攪拌溶液中添加K_2CO_3 (0.528 g, 3.82 mmol)及KI (0.084 g, 0.51 mmol)並將反應混合物在80℃下攪拌12小時。反應完成後(藉由TLC監測)，反應混合物藉助矽藻土床過濾且濾液在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由使用230-400網目矽膠管柱層析藉由利用0-15%於己烷中之乙酸乙酯溶析來純化，以獲得呈淺黃色固體之產物(0.35 g, 52.79%產率)。LC-MS:m/z 260.95 $[M+H]^+$。

【0068】步驟-2：2-((萘-1-基氧基)甲基)-5-(1H-四唑-5-基)吡啶：向6-((萘-1-基氧基)甲基)菸鹼甲腈(0.35 g, 1.34 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加疊氮化鈉(0.262 g, 4.03 mmol)、NH_4Cl (0.218 g, 4.03 mmol)及LiCl (0.056 g, 1.34 mmol)並將反應混合物在100℃下攪拌12h。反應完成後(藉由TLC監測)，將反應混合物在減壓下濃縮並利用6N HCl酸化，將沈澱出之固體過濾並乾燥，以獲得呈灰白色固體之產物(0.3 g, 73.71%產率)。LC-MS:m/z 303.9 $[M+H]^+$。

【0069】步驟-3：2-(二氟甲基)-5-(6-((萘-1-基氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑(**11**)：在0℃下向2-((萘-1-基氧基)甲基)-5-(1H-四唑-5-基)吡啶(0.3 g, 0.99 mmol)於DCM (20 mL)中之攪拌溶液中添加二氟乙酸酐(0.34 mL, 1.98 mmol)並將反應混合物在RT下攪拌12小時。反應完成後

(藉由TLC監測)，將反應混合物用DCM (20 mL)稀釋並用水(20 mL)洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由使用230-400網目矽膠管柱層析藉由利用0-40%於已烷中之乙酸乙酯溶析來純化，以獲得呈灰白色固體之產物(0.11 g, 31.51%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):δ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 (s, 1H), 8.59 - 8.45 (m, 1H), 8.41 - 8.24 (m, 1H), 8.03 - 7.82 (m, 2H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.63 - 7.50 (m, 3H), 7.50 - 7.38 (m, 1H), 7.08 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H)；^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ -122. LC-MS:m/z 354.05 $[M+H]^+$

2-(二氟甲基)-5-(6-((4-氟苯氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑(12)



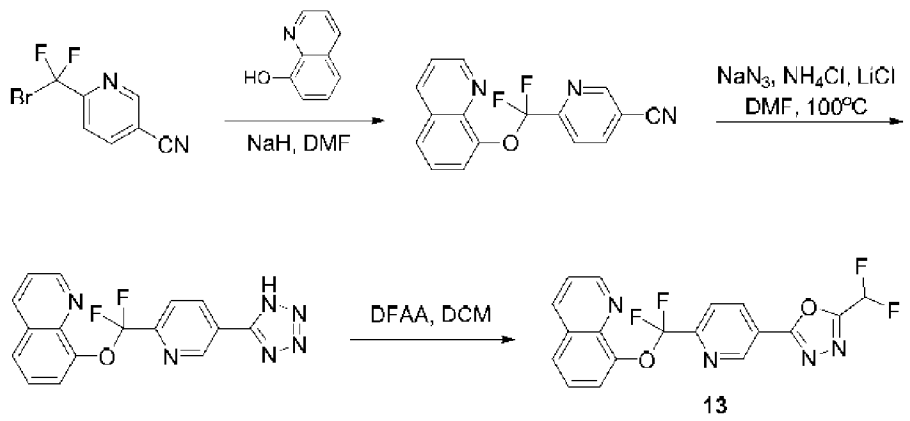
【0070】步驟-1：6-((4-氟苯氧基)甲基)菸鹼甲腈：向6-(溴甲基)菸鹼甲腈(0.3 g, 1.53 mmol)及4-氟苯酚(0.222 g, 1.98 mmol)於乙腈(10 mL)中之攪拌溶液中添加K_2CO_3 (0.316 g, 2.29 mmol)及KI (0.050 g, 0.306 mmol)，並將反應混合物在80℃下攪拌12小時。反應完成後(藉由TLC監測)，將反應混合物用冰冷的水(50 mL)驟冷並利用DCM (2 x 50 mL)萃取。有機層經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由使用230-400網目矽膠管柱層析藉由利用0-30%於已烷中之乙酸乙酯溶析來純化，以獲得呈白色固體之產物(0.25 g, 71.83%產率)。LC-MS:m/z

228.90 $[M+H]^+$。

【0071】步驟-2：2-((4-氟苯氧基)甲基)-5-(1H-四唑-5-基)吡啶：向6-((4-氟苯氧基)甲基)菸鹼甲腈(0.25 g, 1.09 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加疊氮化鈉(0.213 g, 3.28 mmol)、NH_4Cl (0.177 g, 3.28 mmol)及LiCl (0.046 g)，並將反應混合物在100℃下攪拌12h。反應完成後(藉由TLC監測)，將反應混合物在減壓下濃縮並利用6N HCl酸化，將沈澱之固體過濾並用冰冷的水及己烷洗滌。將產物在減壓下乾燥，以獲得呈灰白色固體之產物(0.2 g, 67.34%產率)，其如此用於其他步驟。LC-MS:m/z 272.05 $[M+H]^+$。

【0072】步驟-3：2-(二氟甲基)-5-(6-((4-氟苯氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑(**12**)：在0℃下向2-((4-氟苯氧基)甲基)-5-(1H-四唑-5-基)吡啶(0.2 g, 0.74 mmol)於DCM (20 mL)中之攪拌溶液中添加二氟乙酸酐(0.16 mL, 1.47 mmol)，並將反應混合物在RT下攪拌12h。反應完成後(藉由TLC監測)，將反應混合物用冰冷的水(20 mL)驟冷並用DCM (50 mL)萃取。有機層經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由使用230-400網目矽膠管柱層析藉由利用0-30%於己烷中之乙酸乙酯溶析來純化，以獲得呈灰白色固體之產物(0.110 g, 46.61%產率)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.22 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 2.0, 8.3 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.71 - 7.45 (m, 1H), 7.17 - 7.06 (m, 4H), 5.30 (s, 2H)；^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6):δ -120, -123. LC-MS:m/z 322.05 $[M+H]^+$

2-(6-(二氟(喹啉-8-基氧基)甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(13)



13

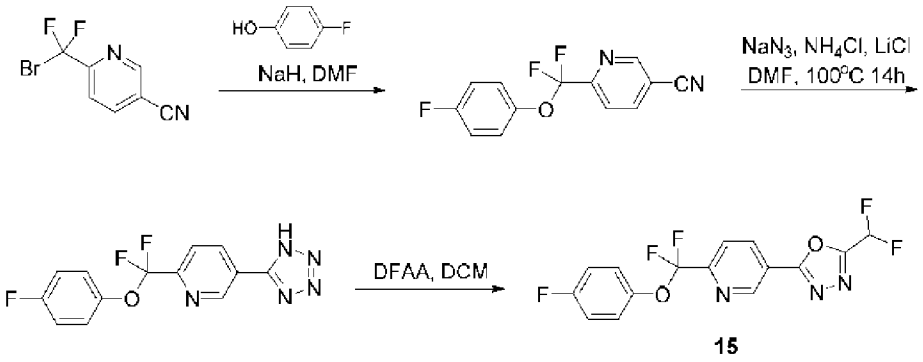
【0073】步驟-1：6-(二氟(喹啉-8-基氧基)甲基)菸鹼甲腈：在0℃下向6-(溴二氟甲基)菸鹼甲腈(0.48 g, 2.06 mmol)於DMF (5 mL)中之攪拌溶液中添加NaH (60%, 0.099 g, 2.48 mmol)，然後將其在0℃下攪拌5 min。在0℃下緩慢添加溶於DMF (2 mL)中之喹啉-8-醇(0.3 g, 2.06 mmol)。然後將反應混合物在室溫下攪拌30 min。反應完成後(藉由TLC監測)，將反應混合物用水(50 mL)驟冷並利用乙酸乙酯(100 mL)萃取。有機層經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由使用100-200網目矽膠管柱層析藉由利用0-10%於己烷中之乙酸乙酯溶析來純化，以獲得呈灰白色固體之產物(0.22 g, 35.83%產率)。LC-MS:m/z 298.1 [M+H]+。

【0074】步驟-2：8-((5-(1H-四唑-5-基)吡啶-2-基)二氟甲氧基)喹啉：向6-(二氟(喹啉-8-基氧基)甲基)菸鹼甲腈(0.22 g, 0.74 mmol)於DMF (7 mL)中之攪拌溶液中添加疊氮化鈉(0.144 g, 2.22 mmol)、NH_4Cl (0.124 g, 2.22 mmol)及LiCl (0.030 g)，並將反應混合物在100℃下攪拌8h。反應完成後(藉由TLC監測)，將反應混合物在減壓下濃縮並利用6N HCl酸化，用乙酸乙酯(2 X 50 mL)萃取。有機層經硫酸鈉乾燥並濃縮，以獲得呈灰白色固體之產物(0.220 g, 87.64%)，其如此用於其他步驟。

【0075】步驟-3：2-(6-(二氟(喹啉-8-基氧基)甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(**13**)：在0℃下向8-((5-(1H-四唑-5-基)吡啶-2-基)二

氟甲氧基)喹啉(0.220 g, 0.64 mmol)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加二氟乙酸酐(0.225 g, 1.29 mmol)，並將反應混合物在RT下攪拌16小時。反應完成後(藉由TLC監測)，將反應混合物用水(20 mL)稀釋並用DCM (50 mL)萃取。有機層經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由使用100-200網目矽膠管柱層析藉由利用0-10%於己烷中之乙酸乙酯溶析來純化，以獲得呈灰白色固體之產物(0.080 g, 31.74%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (s, 1H), 9.09 - 8.89 (m, 1H), 8.86 - 8.64 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.44 - 8.35 (m, 1H), 7.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.82 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.77 - 7.47 (m, 3H)；^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ -78, -121. LC-MS:m/z 391.20 [M+H]+

2-(6-(二氟(4-氟苯氧基)甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(15)



15

【0076】步驟-1：6-(二氟(4-氟苯氧基)甲基)菸鹼甲腈：在0℃下向6-(溴二氟甲基)菸鹼甲腈(0.3 g, 1.28 mmol)於DMF (5 mL)中之攪拌溶液中添加NaH (60%, 0.062 g, 1.54 mmol)，然後將其在0℃下攪拌5min。在0℃下緩慢添加溶於DMF (2 mL)中之4-氟苯酚(0.144 g, 1.28 mmol)。然後將反應混合物在室溫下攪拌45 min。反應完成後(藉由TLC監測)，將反應混合物用水(50 mL)驟冷並利用乙酸乙酯(100 mL)萃取。有機層經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由使用100-200網目矽

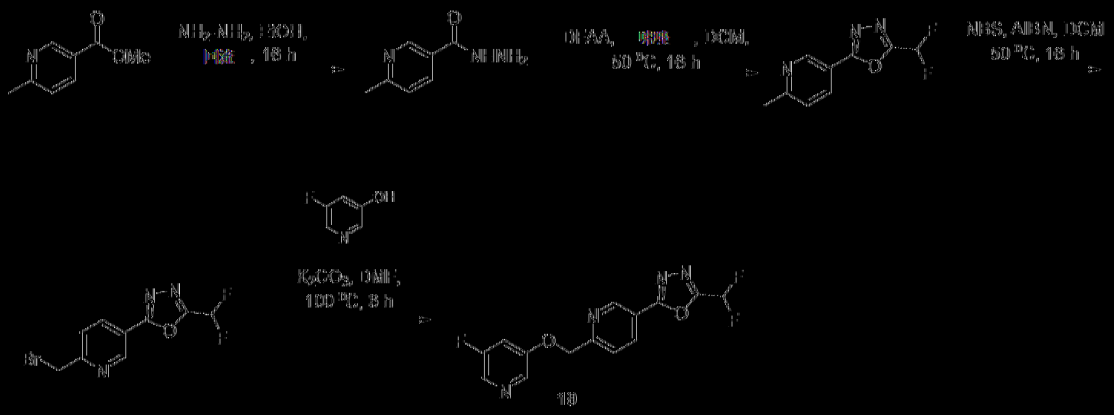
膠管柱層析藉由利用0-10%於己烷中之乙酸乙酯溶析來純化，以獲得呈灰白色固體之產物(0.2 g, 58.8%產率)。LC-MS:m/z 265.20 [M+H]+。

【0077】步驟-2：2-(二氟(4-氟苯氧基)甲基)-5-(1H-四唑-5-基)吡啶：向6-(二氟(4-氟苯氧基)甲基)菸鹼甲腈(0.2 g, 0.75 mmol)於DMF (5 mL)中之攪拌溶液中添加疊氮化鈉(0.148 g, 2.27 mmol)、NH_4Cl (0.127 g, 2.27 mmol)及LiCl (0.020 g)，並將反應混合物在100℃下攪拌16h。反應完成後(藉由TLC監測)，將反應混合物在減壓下濃縮並利用6N HCl酸化，用乙酸乙酯(2 X 50 mL)萃取。有機層經硫酸鈉乾燥並濃縮，以獲得粗產物。粗產物用已烷(2 × 10 mL)洗滌，以獲得呈灰白色固體之產物(0.2 g粗產物)，其如此用於其他步驟。

【0078】步驟-3：2-(6-(二氟(4-氟苯氧基)甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(**15**)：在0℃下向2-(二氟(4-氟苯氧基)甲基)-5-(1H-四唑-5-基)吡啶(0.200 g, 0.65 mmol)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加二氟乙酸酐(1.2 mL, 6.5 mmol)，並將反應混合物在RT下攪拌16小時。反應完成後(藉由TLC監測)，將反應混合物用DCM (20 mL)稀釋並用飽和碳酸氫鈉溶液鹼化並用DCM (50 mL)萃取。有機層經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由使用100-200網目矽膠管柱層析藉由利用0-10%於己烷中之乙酸乙酯溶析來純化，以獲得呈灰白色固體之產物(0.120 g, 51.72%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.69 (dd, *J* = 2.0, 8.3 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.76 - 7.47 (m, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 7.35 - 7.26 (m, 2H)；^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ -70, -116, -121；LC-MS:m/z 358.15 [M+H]+

2-(二氟甲基)-5-(6-(((5-氟吡啶-3-基)氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁

1,3,4-噁二唑(19)



[0079] 步驟-1：6-甲基煙醯肼之合成：在室溫下向6-甲基菸鹼酸甲酯(3.0 g, 19.867 mmol, 1.0當量)於EtOH (15 mL)中之攪拌溶液中添加氯化肼(4.0 g, 79.47 mmol, 4.0當量)並攪拌5 min。使反應混合物回流16 h且反應之進程係藉由TLC監測。反應完成後，使反應混合物冷卻至室溫並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。將所獲得之粗產物利用二乙醚(50 mL)研磨，以獲得呈白色固體之期望產物(2.0 g, 93%)。LC-MS:m/z 151.00 (M+1)。

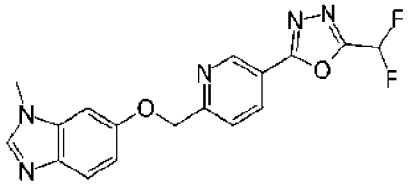
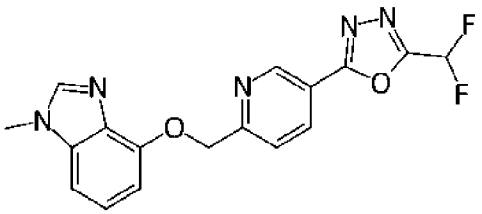
[0080] 步驟-2：2-(二氟甲基)-5-(6-甲基吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑之合成：在室溫下向6-甲基煙醯肼(2, 2.8 g, 18.543 mmol, 1.0當量)於DCM (20 mL)中之溶液中添加吡啶(3.70 g, 55.62 mmol, 3.0當量)及DIPAA (9.64 g, 55.62 mmol, 3.0當量)並攪拌5 min。將所得反應混合物在50℃下加熱並攪拌16 h。反應之進程係藉由TLC監測。反應完成後，將反應混合物用$NaHCO_3$飽和水溶液(10 mL)驟冷且水層用DCM (30 mL X 2)萃取。有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥並在減壓下濃縮，以獲得呈黏性固體之粗產物(2.40 g)。粗產物藉由Combi急速管柱層析使用溶析液乙酸乙酯:正庚烷(15%)純化，以獲得呈白色固體之期望產物(1.80 g, 47%)。MS (m/z): 212.00 (M+1)。

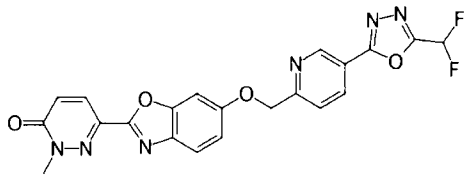
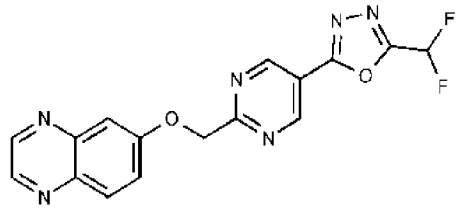
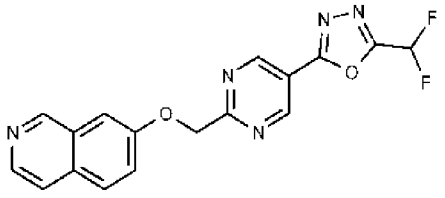
【0081】步驟-3：2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑之合成：在RT下向2-(二氟甲基)-5-(6-甲基吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑(1.80 g, 8.53 mmol, 1.0當量)於DCM (15 mL)中之溶液中添加NBS (2.30 g, 12.79 mmol, 1.5當量)，隨後添加AIBN (420 mg, 2.55 mmol, 0.3當量)。反應混合物在50℃下攪拌16 h。反應之進程係藉由TLC監測且TLC顯示產物之新斑點以及未反應之起始材料。反應完成後，反應混合物冷卻至RT並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由Combi急速管柱層析使用溶析液乙酸乙酯:正庚烷(10%)純化，以提供產物(950 mg, 39%)。LCMS:m/z 292.00 (M+1)。

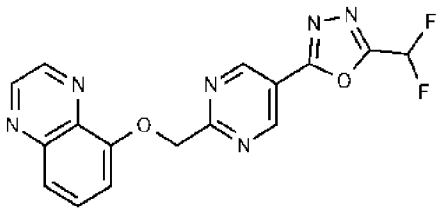
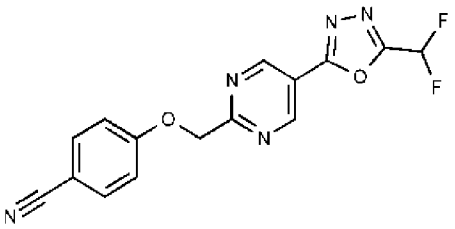
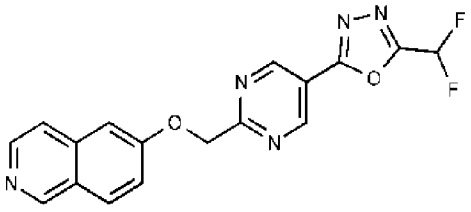
【0082】步驟-4：2-(二氟甲基)-5-(6-(((5-氟吡啶-3-基)氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑(**19**)之合成：在室溫下向5-氟吡啶-3-醇(46.0 mg, 0.4136 mmol, 1.2當量)於DMF (2 mL)中之攪拌溶液中添加K_2CO_3 (142 mg, 1.034 mmol, 3.0 equiv)並攪拌15 min。在室溫下向所得反應混合物中添加2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(100 mg, 0.3447 mmol, 1.0當量)。將反應混合物在100℃下再加熱6 h。反應之進程係藉由TLC監測。反應完成後，將反應混合物用NH_4Cl飽和溶液(5 mL)驟冷且水層用乙酸乙酯(10 mL X 2)萃取。有機層用水(10 mL)、隨後鹽水(10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由Combi急速層析利用乙酸乙酯:正庚烷(40%)溶析來純化，以獲得呈淺黃色固體之期望產物(**19**, 30 mg, 27%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 5.43 (s, 2H) 7.45 – 7.71 (m, 2H) 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H) 8.14 – 8.24 (m, 1H), 8.34 (br. s, 1H), 8.52 (dd, J = 2.4 Hz, J = 10.4 Hz, 1H), 9.20 -9.30 (m, 1H)。^{19}F-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ -120.70,

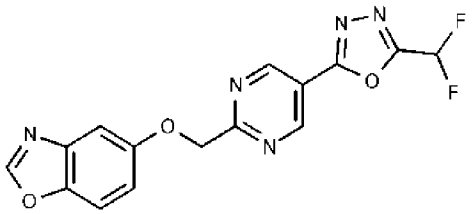
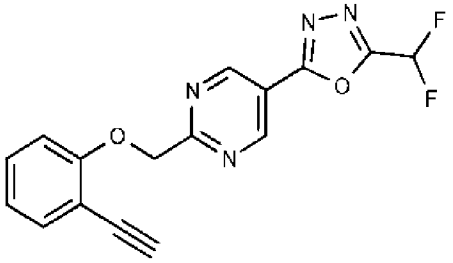
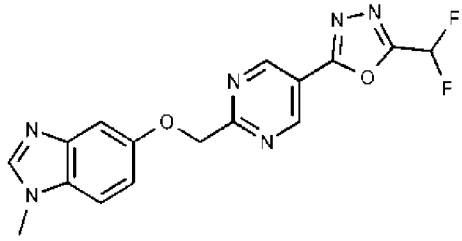
126.28.LC-MS:m/z 322.85 [M+H]。

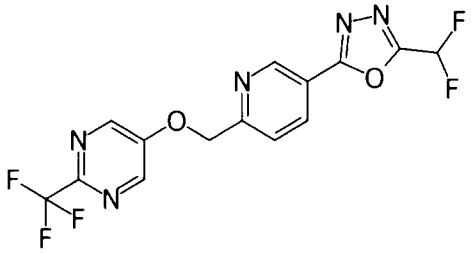
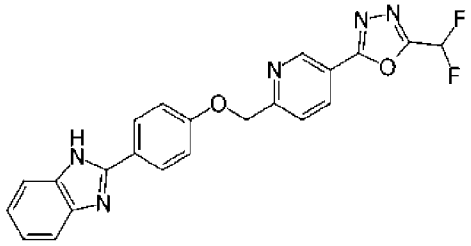
【0083】以下化合物係以類似於製備化合物(**19**)所用之方式製備。

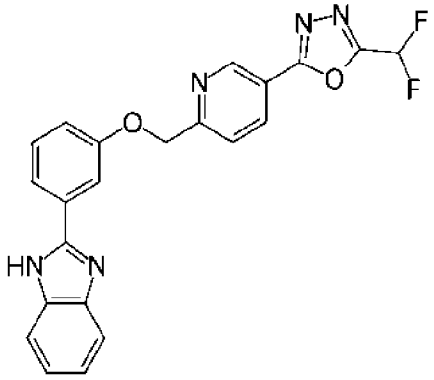
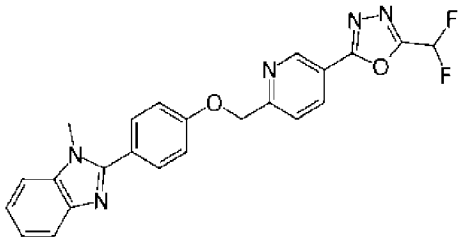
化合物	結構/名稱	表徵
213		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.32 (s, 1H) 9.20 (s, 1H) 8.58 (dd, J=8.26, 2.00 Hz, 1H) 7.94 (d, J=8.13 Hz, 1H) 7.79 (d, J=9.01Hz, 1H) 7.60 (d, J=2.00 Hz, 1H) 7.41 - 7.48 (m, 1H) 7.13 - 7.40 (m, 1H) 5.48 (s, 2H) 4.12 (s, 3 H)； MS (ESI): 358 $[M+H]^+$
208		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.28 (d, J=1.75 Hz, 1H) 8.54 (dd, J=8.32, 2.19 Hz, 1H) 8.11 (t, J=3.94 Hz, 2H) 7.13 - 7.43 (m, 3 H) 6.89 (d, J=7.13 Hz, 1H) 5.53 (s, 2H) 3.92 (s, 3 H)； MS (ESI): 358.2 $[M+H]^+$

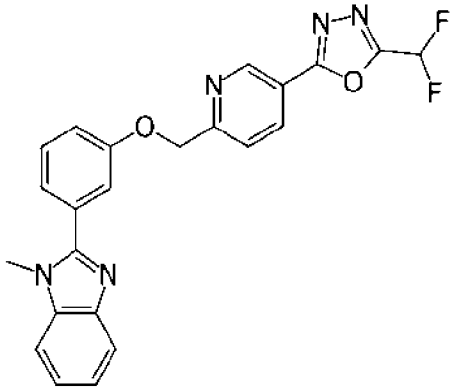
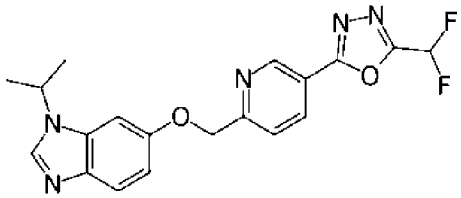
204		^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.25 (d, J=1.00 Hz, 1H) 8.52 (dd, J=8.07, 1.94 Hz, 1H) 8.13 (d, J=9.63 Hz, 1H) 7.85 (d, J=8.00 Hz, 1H) 7.80 (d, J=8.76 Hz, 1H) 7.46 - 7.72 (m, 2H) 7.22 (dd, J=8.82, 2.19 Hz, 1H) 7.14 (d, J=9.76 Hz, 1H) 5.44 (s, 2H) 3.80 (s, 3 H) ; MS (ESI):453.2 $[M+H]^+$
150		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.49 (s, 2H), 8.80 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.71 - 7.68 (m, 1H), 7.50 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.15 (m, 1H), 5.67 (s, 2H) ; ^{19}F NMR (377 MHz, CD_3OD) δ = -122.69 (s, 2F) ; MS (ESI):357.0 $[M+H]^+$
156		MS(ESI):356.0 $[M+H]^+$ ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.47 (s, 2H), 9.15 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.96 - 7.93 (m, 1H), 7.78 - 7.75 (m, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 3H), 5.64 (s, 2H) ; ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d6) δ = -120.69 (s, 2F)

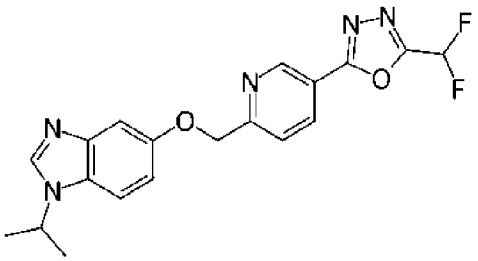
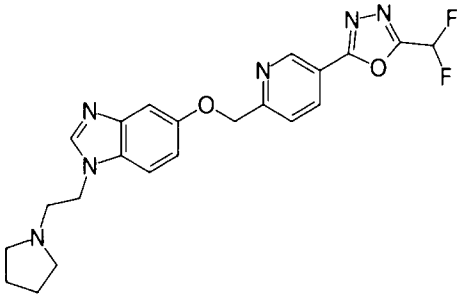
158		MS(ESI):357.0 $[M+H]^+$ ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.46 (s, 2H), 8.95 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 2H), 7.41 - 7.15 (m, 2H), 5.76 (s, 2H) ; ^{19}F NMR (377 MHz, CD_3OD) δ = -122.37 - -122.52 (m, 2F)
164		MS(ESI):330.0 $[M+H]^+$ ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.44 (s, 2H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.73 - 7.47 (m, 1H), 7.19 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.58 (s, 2H) ; ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ = -120.70 (s, 2F)
154		MS(ESI):356.0 $[M+H]^+$ ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.47 (s, 2H), 9.17 (s, 1H), 8.39 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.74 - 7.61 (m, 2H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 5.64 (s, 2H) ; ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d6) δ = -119.99 - -121.36 (m, 2F)

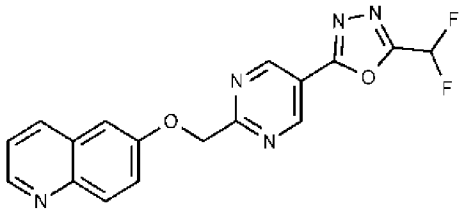
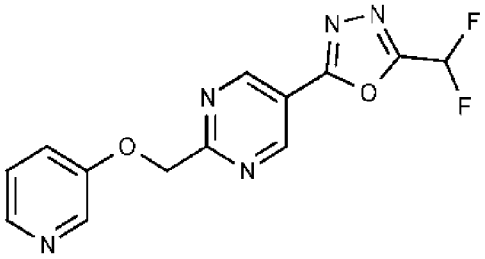
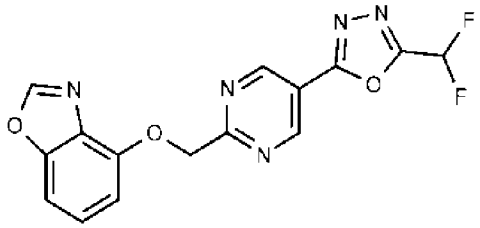
142		MS(ESI):346.0 $[M+H]^+$ ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.46 (s, 2H), 8.69 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.63 - 7.45 (m, 1H), 7.41 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 2.6, 8.9 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H) ; ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d6) δ = -120.68 (s, 2F)
168		MS(ESI):329.0 $[M+H]^+$ ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.45 (s, 2H), 7.74 - 7.48 (m, 1H), 7.45 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 5.1, 7.8 Hz, 2H), 5.54 (s, 2H), 4.25 (s, 1H) ; ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ = -120.70 (s, 2F)
146		MS(ESI):359.0 $[M+H]^+$ ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.45 (s, 2H), 8.10 (br s, 1H), 7.84 - 7.57 (m, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.21 (br s, 1H), 7.02 (dd, J = 1.6, 8.7 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.80 (s, 3H) ; ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d6) δ = -120.52 - -120.89 (m, 2F)

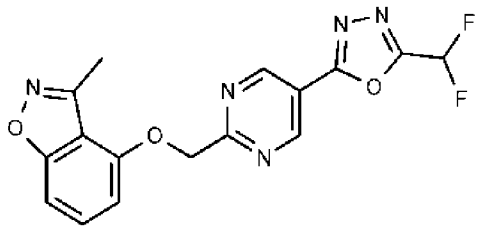
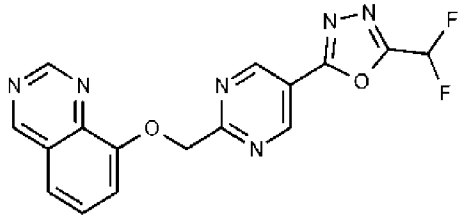
205		MS(ESI):374.0 $[M+H]^+$ ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.33 - 9.16 (m, 1H), 8.93 (s, 2H), 8.54 (dd, J = 2.0, 8.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 51.2 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H) ; ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d6) δ = -67.75 (s, 1F), -120.27 - -121.21 (m, 1F)
207		MS(ESI):420.0 $[M+H]^+$ ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 12.76 (br s, 1H), 9.26 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.52 (dd, J = 1.8, 8.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.73 - 7.58 (m, 2H), 7.50 (br d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.18 (br d, J = 4.3 Hz, 2H), 5.43 (s, 2H) ; ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ = -120.70 (s, 2F)

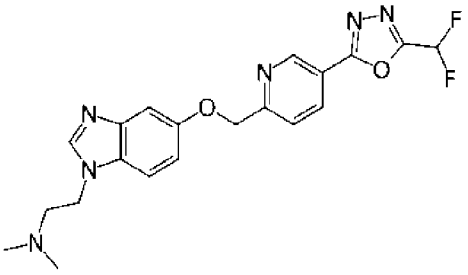
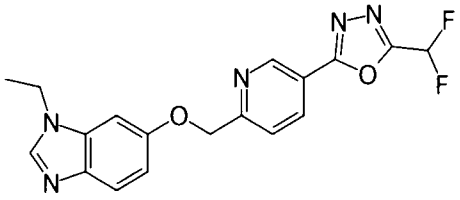
206		MS(ESI):420.0 $[M+H]^+$ ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 12.92 (br s, 1H), 9.26 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.52 (dd, J = 2.0, 8.3 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.72 - 7.55 (m, 3H), 7.54 - 7.53 (m, 1H), 7.51 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 3H), 5.45 (s, 2H) ; ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ = -120.70 (s, 2F)
200		MS(ESI):434.0 $[M+H]^+$ ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.26 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.53 (dd, J = 2.2, 8.2 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 3.1, 8.5 Hz, 3H), 7.73 - 7.46 (m, 3H), 7.31 - 7.21 (m, 4H), 5.45 (s, 2H), 3.87 (s, 3H) ; ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ = -120.70 (br s, 2F)

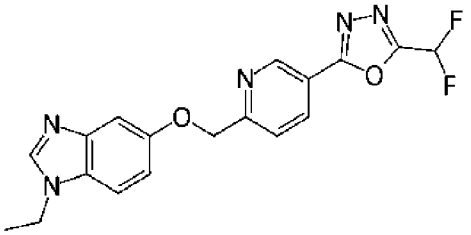
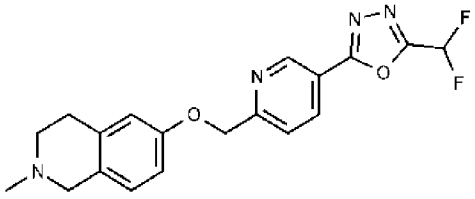
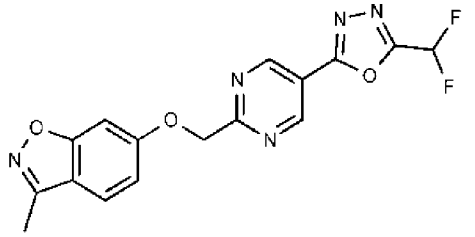
201		MS(ESI):434.0 $[M+H]^+$ ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.25 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 2.1, 8.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.60 (br d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.36 (m, 4H), 7.34 - 7.24 (m, 3H), 5.45 (s, 2H), 3.87 (s, 3H) ; ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d6) δ = -120.57 - -120.89 (m, 2F)
203		^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.24 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.50 (dd, J = 2.2, 8.2 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.1Hz, 1H), 7.71 - 7.48 (m, 2H), 7.33 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.76 - 4.67 (m, 1H), 1.51 (d, J = 6.8 Hz, 6H) ; ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d6) δ = -120.08 - -121.05 (m, 2F)

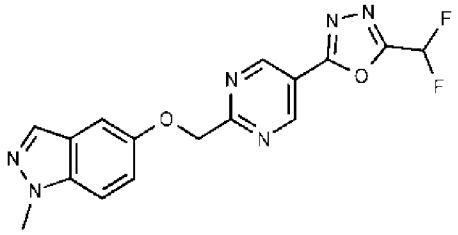
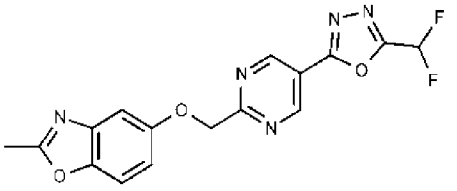
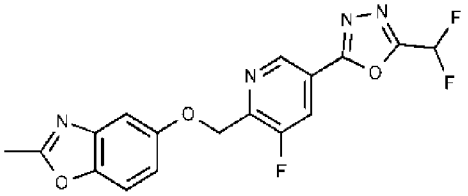
212		MS(ESI):386.0 $[M+H]^+$ ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.23 (s, 1H), 8.48 (dd, J = 1.9, 8.2 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.65 - 7.44 (m, 2H), 7.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 2.1, 8.8 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.71 (td, J = 6.6, 13.4 Hz, 1H), 1.52 (d, J = 6.8 Hz, 6H) ; ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d6) δ = -120.02 - -121.17 (m, 2F)
209		MS(ESI):441.0 $[M+H]^+$ ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.46 - 9.36 (m, 1H), 9.27 (br d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.61 (dd, J = 2.2, 8.1Hz, 1H), 7.89 (br d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.44 - 7.14 (m, 3H), 5.31 (br t, J = 7.4 Hz, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.19 - 4.12 (m, 2H), 4.01 - 3.93 (m, 2H), 3.85 - 3.76 (m, 2H), 2.44 - 2.35 (m, 4H) ; ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ = -76.92 (br s, 3F), -122.37 (s, 2F)

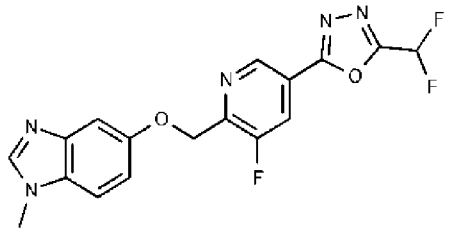
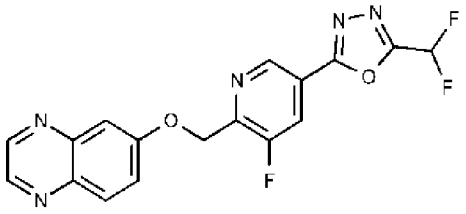
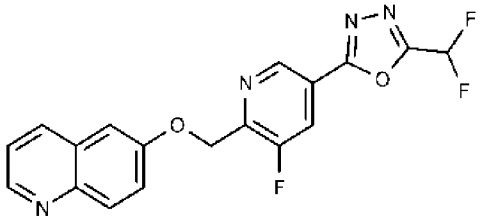
152		MS(ESI):356.2[M+H]$^+$ ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.47 (s, 2H), 8.75 (dd, J = 1.6, 4.2 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.75 - 7.52 (m, 2H), 7.49 - 7.45 (m, 1H), 7.43 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H) ; ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d6) δ = -120.69 (s, 2F)
162		MS(ESI):306.1[M+H]$^+$ ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.46 (s, 2H), 8.38 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 1.2, 4.6 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 51.1 Hz, 1H), 7.45 (ddd, J = 1.3, 3.0, 8.5 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 4.5, 8.4 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H) ; ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d6) δ = -120.70 (s, 2F)
144		MS(ESI):346.2[M+H]$^+$ ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.45 (s, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.41 - 7.15 (m, 3H), 7.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.78 (s, 2H) ; ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ = -122.44 (s, 2F)

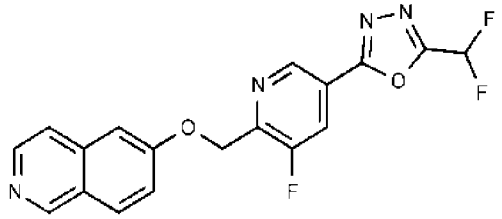
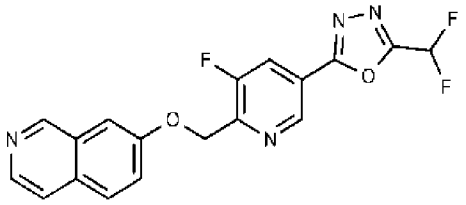
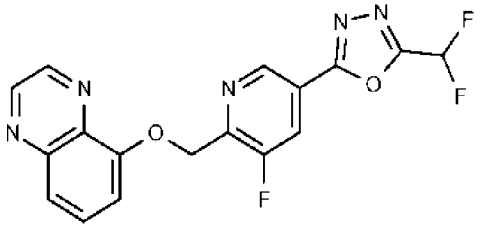
134		MS(ESI):360.2[M+H]$^+$ ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.48 (s, 2H), 7.47 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.42 - 7.15 (m, 2H), 6.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 2.73 (s, 3H)； ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ = -122.43 (s, 2F)
160		MS(ESI):357.2[M+H]$^+$ ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.55 (s, 1H), 9.45 (s, 2H), 9.27 (s, 1H), 7.75 - 7.72 (m, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.52 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H)；^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ = -122.44 (s, 2F)

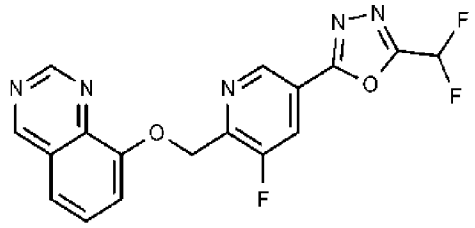
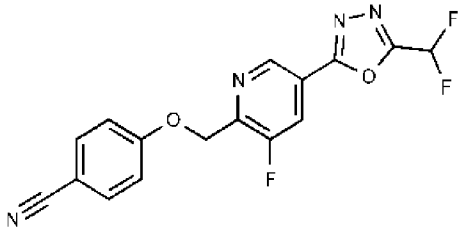
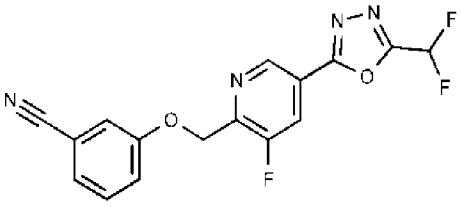
210		MS(ESI):415.3[M+H]$^+$ ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.63 (dd, J = 2.3, 8.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 51.3 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 2.0, 8.9 Hz, 1H), 5.05 (br t, J = 7.4 Hz, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.96 - 3.91 (m, 2H), 3.28 (s, 6H) ; ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ = -73.92 (s, 3F), -120.79 (s, 2F)
202		MS(ESI):372.2[M+H]$^+$ ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.50 (dd, J = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.72 - 7.46 (m, 2H), 7.33 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 2.3, 8.8 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.23 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ; ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ = -120.70 (s, 2F)

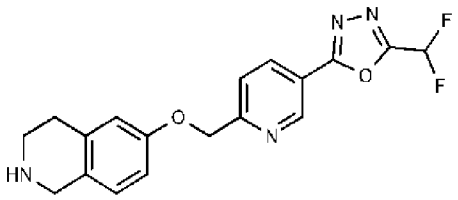
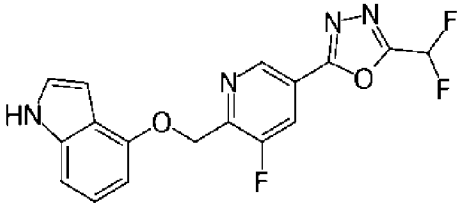
211		MS(ESI):372.2[M+H]$^+$ ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.24 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 2.1, 8.2 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.71 - 7.45 (m, 2H), 7.28 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 2.1, 8.8 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.24 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.40 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ; ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ = -120.70 (s, 2F)
121		^{1}HNMR (400 MHz, CDCl3) δ ppm 9.30 (m, 1H), 8.41 (dd, J = 2.0 Hz, 8.0 Hz 1H), 7.57 (dd, 0.8Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.81 – 7.06 (m, 2H), 6.69 – 6.79 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.90 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.44 s, 3H) ; LC-MS:m/z 373.35 [M+H].
136		^{1}HNMR (400 MHz, CDCl3) δ ppm 9.46 (s, 2H), 7.52 (d, J = 8.68 Hz, 1H), 6.83 - 7.10 (m, 3H), 5.50 (s, 2H), 2.53 (s, 3H)。 LC-MS:m/z 360.1 [M+H]。

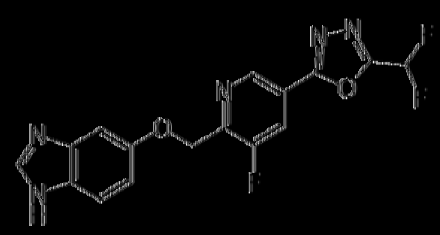
138		^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.45 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.47 - 7.74 (m, 2H), 7.21 (d, J = 2.25 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.94, 2.31 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.00 (s, 3H) ; LC-MS:m/z 359.0 [M+H].
140		^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.45 (s, 2H), 7.45 - 7.76 (m, 2H), 7.27 (d, J = 2.63 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.82, 2.56 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 2.57 (s, 3H)。 LC-MS:m/z 359.92 [M+H]。
141		^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.10 (d, J = 1.00 Hz, 1H), 8.43 - 8.48 (m, 1H), 7.44 - 7.74 (m, 2H), 7.37 (d, J = 2.50 Hz, 1H), 6.97 - 7.04 (m, 1H), 5.39 (d, J = 1.63 Hz, 2H), 2.40 – 2.50 (m, 3H) ; LC-MS:m/z 377.2 [M+H].

147		^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.08 - 9.13 (m, 1H), 8.42 - 8.48 (m, 1H), 8.09 - 8.12 (m, 1H), 7.43 - 7.74 (m, 2H), 7.34 (d, J = 2.25 Hz, 1H), 6.96 - 7.02 (m, 1H), 5.38 (d, J = 1.38 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H)。 LC-MS:m/z 376.2 [M+H]。
151		^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.12 (s, 1H), 8.95 (d, J = 1.75 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 1.75 Hz, 1H), 8.50 (dd, J = 9.76, 1.63 Hz, 1H), 7.76 - 7.82 (m, 1H), 7.67 - 7.74 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.46 - 7.52 (m, 1H), 5.60 (d, J = 1.50 Hz, 2H)。 LC-MS:m/z 373.91 [M+H]。
153		^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.58 (br. s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 1.6 Hz, J = 11.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.47 - 7.75 (m, 4H), 5.60 (br. s, 2H)。 LC-MS:m/z 373.2 [M+H]。

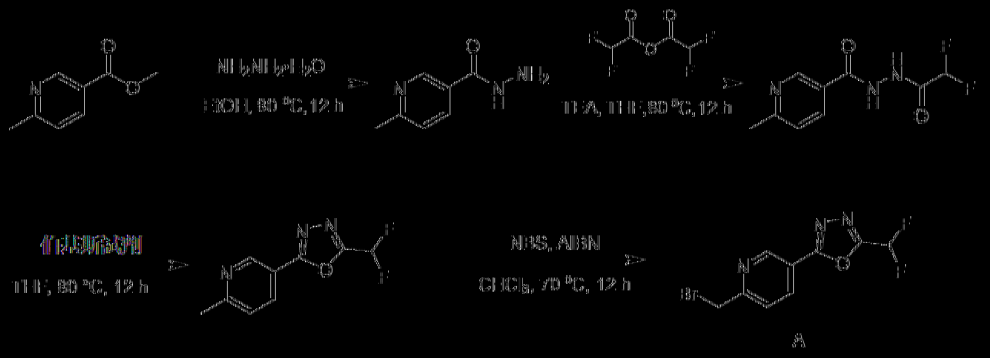
155		^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.08 - 9.21 (m, 2H), 8.36 - 8.53 (m, 2H), 8.06 (d, J = 9.01 Hz, 1H), 7.68 - 7.75 (m, 1H), 7.50 - 7.61 (m, 2H), 7.31 - 7.47 (m, 1H), 5.49 - 5.59 (m, 2H)。 LC-MS:m/z 373.2 [M+H]。
157		^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.21 - 9.21 (m, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.49 (dd, J = 9.82, 1.69 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 5.63 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 9.01 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 5.63 Hz, 1H), 7.69 - 7.72 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.46 - 7.54 (m, 1H), 5.54 (d, J = 1.50 Hz, 2H)。 LC-MS:m/z: 373.2 $[M+H]^+$
159		^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.12 (s, 1H), 8.95 (d, J = 1.75 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 1.75 Hz, 1H), 8.50 (dd, J = 9.76, 1.75 Hz, 1H), 7.76 - 7.82 (m, 1H), 7.67 - 7.74 (m, 1H), 7.43 - 7.62 (m, 2H), 5.60 (d, J = 1.63 Hz, 2H)。 LC-MS:m/z 374.2 [M+H]。

161		^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.59 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.50 (dd, J = 9.76, 1.63 Hz, 1H), 7.65 - 7.76 (m, 4H), 5.57 - 5.64 (m, 2H)。 LC-MS:m/z 373.88 [M+H]。
165		^{1}HNMR (400 MHz, CDCl3) δ ppm 9.18 (br. s, 1H), 8.18 (d, J = 7.99 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.29 Hz, 2H), 7.11 (m, 3H), 5.39 (br. s, 2H)。 LC-MS:m/z 347.0 [M+H]。
167		^{1}HNMR (400 MHz, CDCl3) δ ppm 9.18 (br. s, 1H), 8.19 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 7.36 - 7.44 (m, 1H), 7.29 (br. s, 3H), 6.79 - 7.12 (m, 1H), 5.37 (br. s, 2H)。 LC-MS:m/z 347.1 [M+H]。

170		^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.22 (d, J = 1.50 Hz, 1H), 9.00 (br. s, 2H), 8.48 (dd, J = 8.19, 2.19 Hz, 1H), 7.68 - 7.78 (m, 1H), 7.43 - 7.61 (m, 1H), 7.16 (d, J = 8.13 Hz, 1H), 6.91 - 6.99 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.20 (br. s, 2H), 3.31 - 3.40 (m, 2H), 2.96 (t, J = 6.19 Hz, 2H)。 LC-MS:m/z 359.2 [M+H]。
171		^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.10 (br. s, 1H), 9.08 - 9.12 (m, 1H), 8.46 (dd, J = 9.78, 1.71 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 51.2 Hz, 1H), 7.18 - 7.24 (m, 1H), 7.02 - 7.05 (m, 1H), 6.95 - 7.01 (m, 1H), 6.64 (dd, J = 7.46, 0.73 Hz, 1H), 6.37 - 6.41 (m, 1H), 5.41 - 5.46 (m, 2H)。 LC-MS:m/z 361.35 [M+H]。

177		^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 14.26 (bs, 1H), 9.10 (d, J = 0.98 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 9.78, 1.71 Hz, 1H), 7.57 – 7.74 (m, 2H), 7.34 – 7.49 (m, 1H), 7.13 – 7.19 (m, 1H), 5.46 (d, J =1.47 Hz, 2H) 2.70 (s, 3H); LC-MS:m/z 376.3 [M+H]+

2-[6-(溴甲基)-3-吡啶基]-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(A)



[0084] 步驟1：6-甲基吡啶-3-卡肼：向6-甲基吡啶-3-甲酸甲酯(30 g, 198.46 mmol, 1 *eq*)於EtOH (300 mL)中之溶液中添加$NH_2NH_2.H_2O$ (39.74 g, 793.85 mmol, 38.58 mL, 4 *eq*)。然後將混合物在80℃下在N_2氛圍下攪拌12 hr。將反應混合物在減壓下濃縮。殘餘物藉由用EtOAc (200 mL)在30℃下重結晶來純化，以獲得呈黃色固體之6-甲基吡啶-3-卡肼(29 g, 189.92 mmol, 95.70%產率, 99%純度)。1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 9.86 (br s, 1 H) 8.84 (d, *J*= 2.00 Hz, 1 H) 8.04 (dd, *J*= 8.07, 2.31 Hz, 1 H) 7.32 (dd, *J*= 8.00, 2.25 Hz, 1 H) 4.51 (br s, 2 H) 2.50 (s, 3 H) LCMS:MS(ESI):152.2 [M+H]+

[0085] 步驟2：N'-(2,2-二氟乙醯基)-6-甲基-吡啶-3-卡肼：在25℃下將6-甲基吡啶-3-卡肼(13 g, 86.00 mmol, 1 *eq*)及TEA (13.05 g, 129.00

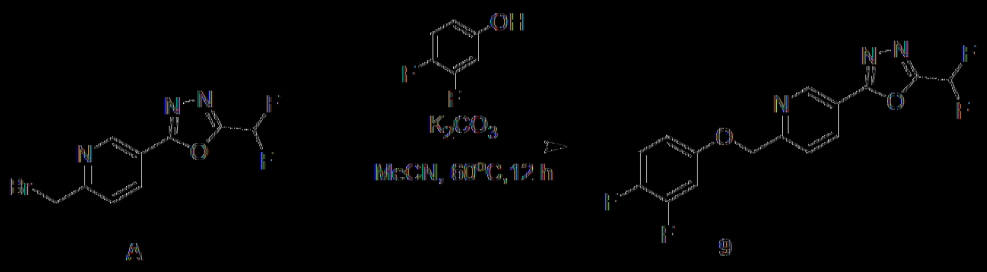
mmol, 17.95 mL, 1.5 *eq*)於THF (130 mL)中之混合物脫氣並用N2吹掃兩次。在25℃下逐滴添加2,2-二氟乙酸酐(22.45 g, 129.00 mmol, 1.5 *eq*)。將混合物在80℃下在N_2氛圍下攪拌12 hr。將反應混合物在減壓下濃縮。殘餘物用DCM (120 mL x 3)萃取。將合併之有機層用H_2O (80 mL x 2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮。粗產物藉由管柱層析(SiO_2)來純化，以獲得呈白色固體之N'-(2,2-二氟乙醯基)-6-甲基-吡啶-3-卡肼(14 g, 59.25 mmol, 68.90%產率, 97%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.12 - 10.94 (m, 1H), 10.87 - 10.74 (m, 1H), 8.92 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.12 (dd, *J* = 2.3, 8.1 Hz, 1H), 7.54 - 7.33 (m, 1H), 6.63 - 6.37 (m, 1H), 2.55 (s, 3H) LCMS(ESI):230.0 [M+H]+

【0086】步驟3：2-(二氟甲基)-5-(6-甲基-3-吡啶基)-1,3,4-噁二唑：將N'-(2,2-二氟乙醯基)-6-甲基-吡啶-3-卡肼(11 g, 46.56 mmol, 97%純度, 1 *eq*)、甲氧基羰基-(三乙基銨基)磺醯基-疊氮化物(azanide) (16.64 g, 69.83 mmol, 1.5 *eq*)於THF (120 mL)中之混合物脫氣並用N_2吹掃3次，且然後將混合物在80℃下在N_2氛圍下攪拌12 hr。將反應混合物在減壓下濃縮並藉由管柱層析(SiO_2)純化，以獲得呈黃色固體之2-(二氟甲基)-5-(6-甲基-3-吡啶基)-1,3,4-噁二唑(7.3 g, 34.54 mmol, 74.18%產率, 99.9%純度)。MS (ESI): 212.0 [M+H]+

【0087】步驟4：2-[6-(溴甲基)-3-吡啶基]-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(A)：在25℃下向2-(二氟甲基)-5-(6-甲基-3-吡啶基)-1,3,4-噁二唑(7.2 g, 34.10 mmol, 1 *eq*)於$CHCl_3$ (150 mL)中之溶液中添加NBS (8.50 g, 47.73 mmol, 1.4 *eq*)及AIBN (559.89 mg, 3.41 mmol, 0.1 *eq*)。然後將混合物在70℃下攪拌12 hr。將反應混合物在減壓下濃縮。殘餘物用DCM

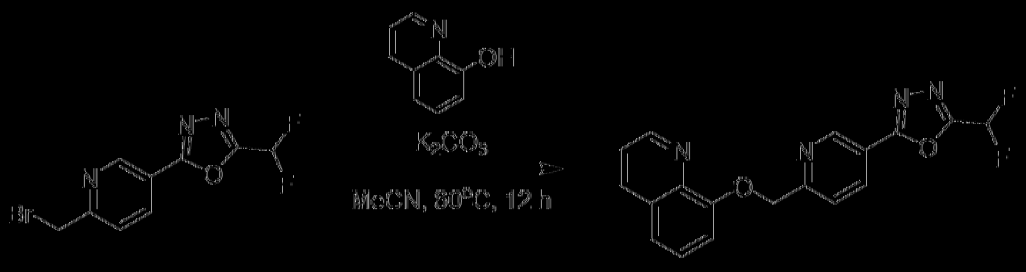
(120 mL x 2)萃取。將合併之有機層用H2O (80 mL x 2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮。粗產物藉由管柱層析(SiO_2)純化，以獲得呈紅色固體之2-[6-(溴甲基)-3-吡啶基]-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(5.1 g, 16.20 mmol, 49.52%產率, 97%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 9.20 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.47 (dd, *J* = 2.3, 8.1 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.72 - 7.45 (m, 1H), 4.81 (s, 2H)。MS(ESI): 289.9 [M+H]$^+$。

2-(二氟甲基)-5-[6-[(3,4-二氟苯氧基)甲基]-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑(9)



[0088] 在25°C下向2-[6-(溴甲基)-3-吡啶基]-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(500 mg, 1.72 mmol, 1 *eq*)及3,4-二氟苯酚(224.25 mg, 1.72 mmol, 1 *eq*)於MeCN (8 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (476.47 mg, 3.45 mmol, 2 *eq*)。將混合物在80°C下攪拌12 hr。將混合物在減壓下濃縮。殘餘物藉由prep-HPLC (中性)純化，以獲得呈灰白色固體之2-(二氟甲基)-5-[6-[(3,4-二氟苯氧基)甲基]-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑(165.39 mg, 486.50 umol, 28.22%產率, 99.8%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ : 9.28 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.55 (dd, *J* = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.28 - 7.14 (m, 2H), 7.04 (ddd, *J* = 3.1, 6.6, 12.2 Hz, 1H), 6.89 - 6.84 (m, 1H), 5.30 (s, 2H)。MS(ESI): 319.2 [M+H]$^+$。

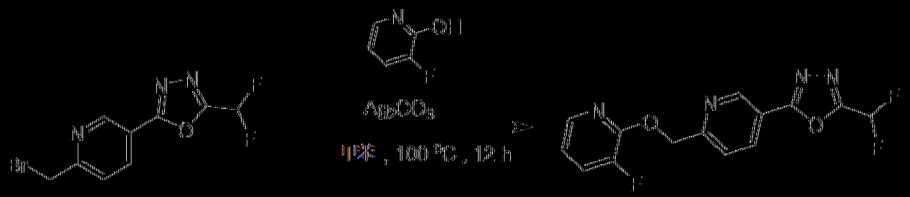
2-(二氟甲基)-5-[6-(8-喹啉基氧基甲基)-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑(10)



A 10

[0089] 在25℃下向2-[6-(溴甲基)-3-吡啶基]-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(150 mg, 517.13 umol, 1 *eq*)及喹啉-8-醇(75.07 mg, 517.13 umol, 89.36 µL, 1 *eq*)於MeCN (4 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (142.94 mg, 1.03 mmol, 2 *eq*)。然後將混合物在60℃下攪拌12 hr。將混合物在減壓下濃縮。殘餘物藉由prep-HPLC (中性)來純化，以獲得呈白色固體之2-(二氟甲基)-5-[6-(8-喹啉基氧基甲基)-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑(18.0 mg, 50.24 umol, 9.72%產率, 98.9%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ = 9.31 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.90 (dd, *J* = 1.6, 4.3 Hz, 1H), 8.52 (dd, *J* = 2.1, 8.3 Hz, 1H), 8.38 (dd, *J* = 1.6, 8.3 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 4.3, 8.4 Hz, 1H), 7.58 - 7.55 (m, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 7.40 - 7.13 (m, 2H), 5.62 (s, 2H)。MS(ESI): 355.0 [M+H]+

2-(二氟甲基)-5-[6-[(3-氟-2-吡啶基)氧基甲基]-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑(77)

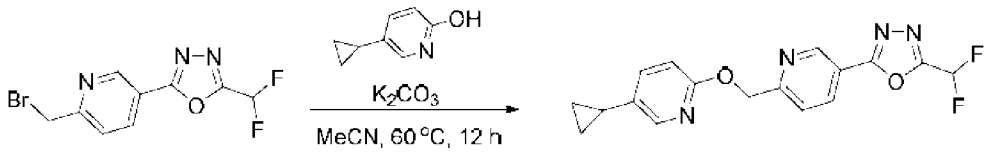


A 11

[0090] 在25℃下向2-[6-(溴甲基)-3-吡啶基]-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(150 mg, 517.13 umol, 1 eq)及3-氟吡啶-2-醇(58.48 mg, 517.13 umol, 1 eq)於甲苯(3 mL)中之溶液中添加Ag_2CO_3 (285.19 mg, 1.03

mmol, 46.91 µL, 2 eq)。然後將混合物在100℃下攪拌12 hr。將反應混合物在減壓下濃縮並藉由prep-HPLC (中性)純化，以獲得呈灰白色固體之2-(二氟甲基)-5-[6-[(3-氟-2-吡啶基)氧基甲基]-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑(80.12 mg, 248.38 umol, 48.03%產率, 99.9%純度)。1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ = 9.26 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 1.4, 5.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.5, 8.0, 10.5 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 51.7 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 3.3, 4.8, 7.9 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H)。MS(ESI): 323.2 [M+H]+。HSQC顯示，C9之化學位移係66 ppm。

2-[6-[(5-環丙基-2-吡啶基)氧基甲基]-3-吡啶基]-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(85)



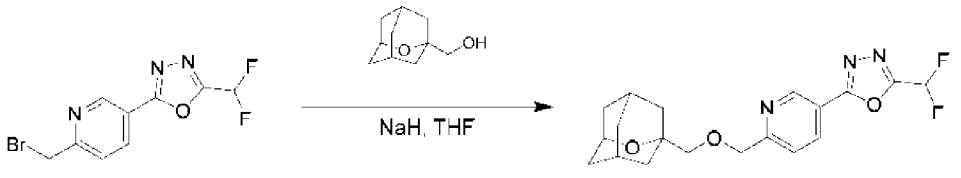
A　　85

【0091】在25℃下向2-[6-(溴甲基)-3-吡啶基]-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(150 mg, 517.13 umol, 1 *eq*)於MeCN (3 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (142.94 mg, 1.03 mmol, 2 *eq*)及5-環丙基吡啶-2-醇(69.90 mg, 517.13 umol, 1 *eq*)。將混合物在60℃下攪拌12 hr。LCMS顯示反應完成且檢測到具有期望質量之兩個峰(59%及14%)。將反應混合物在減壓下濃縮並藉由prep-HPLC (中性)純化，以獲得呈白色固體之5-環丙基-1-[[5-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2-吡啶基]甲基]吡啶-2-酮(80.56 mg, 232.80 umol, 45.02%產率, 99.5%純度)，^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.21 (d, *J*=2.13, 0.63 Hz, 1 H) 8.46 (d, *J*=8.19, 2.19 Hz, 1 H) 7.64 (d,

J=2.63 Hz, 1 H) 7.53 (d, *J*=8.25 Hz, 1 H) 7.42 (d, *J*=9.32, 2.56 Hz, 1 H) 7.25 (t, *J*=51.59 Hz, 1 H) 6.55 (d, *J*=9.26 Hz, 1 H) 5.37 (s, 2 H) 1.77 - 1.86 (m, 1 H) 0.89 - 0.95 (m, 2 H) 0.61 - 0.68 (m, 2 H)。MS(ESI): 345.1 [M+H]+。HSQC顯示，C25之化學位移係54 ppm。

【0092】獲得呈白色固體之2-[6-[(5-環丙基-2-吡啶基)氧基甲基]-3-吡啶基]-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(**85**) (15.41 mg, 44.62 umol, 8.63%產率, 99.7%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.25 (d, *J*=1.63 Hz, 1 H) 8.50 (d, *J*=8.32, 2.19 Hz, 1 H) 7.94 (d, *J*=2.50 Hz, 1 H) 7.76 (d, *J*=8.25 Hz, 1 H) 7.43 (d, *J*=8.57, 2.44 Hz, 1 H) 7.10 - 7.38 (m, 1 H) 6.89 (d, *J*=8.63 Hz, 1 H) 5.55 (s, 2 H) 1.86 - 1.94 (m, 1 H) 0.95 - 1.00 (m, 2 H) 0.64 - 0.69 (m, 2 H)。MS(ESI): 345.1 $[M+H]^+$。HSQC顯示，C25之化學位移係66 ppm。

2-(6-(((2-氧雜金剛烷-1-基)甲氧基)甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(20)之合成

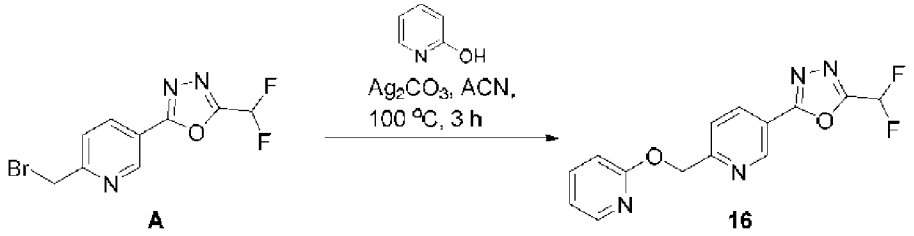


A　　20

【0093】在0℃下向(2-氧雜金剛烷-1-基)甲醇(100 mg, 594.42 umol, 1 eq)於THF (3 mL)中之溶液中添加NaH (30.91 mg, 772.74 umol, 60%純度, 1.3 eq)。將混合物在80℃下攪拌1 h。且然後添加2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(224.14 mg, 772.74 umol, 1.3 eq)。將混合物在25℃下攪拌11 hr。LCMS顯示檢測到28%期望質量。反應混合物藉由在25℃下添加MeOH (5 mL)驟冷，且然後用H_2O (10 mL)稀釋。將混合

物用EtOAc (20 mL * 2)萃取。將合併之有機層用H_2O (10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮。殘餘物藉由prep-HPLC (管柱：Phenomenex C18 150×25 mm×10 μm；移動相：[水(氫氧化氨v/v)-ACN]；B%:33%-63%, 8 min)純化，以獲得呈白色固體之期望化合物(9.35 mg, 23.04 umol, 3.88%產率, 93%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ ppm 9.21 (d, J=1.88 Hz, 1 H) 8.53 (dd, J=8.19, 2.19 Hz, 1 H) 7.83 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 7.27 (t, J=51.65 Hz, 1 H) 4.77 (s, 2 H) 3.41 (s, 2 H) 2.20 (br d, J=3.00 Hz, 2 H) 1.92 - 2.01 (m, 6 H) 1.68 - 1.76 (m, 5 H)。MS(ESI): 378.2 $[M+H]^+$

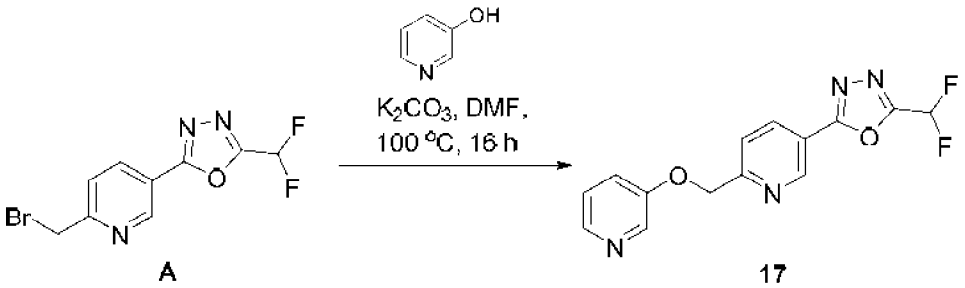
2-(二氟甲基)-5-(6-((吡啶-2-基氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑(16)



【0094】在室溫下向2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(**A**, 100 mg, 0.344 mmol, 1.0 eq)於甲苯(1 mL)中之攪拌溶液中添加吡啶-2-醇(33 mg, 0.344 mmol, 0.344 eq)，隨後添加Ag_2CO_3 (0.286 g, 1.034 mmol, 3.0 eq)並攪拌10 min。將反應混合物在100℃下加熱並攪拌3 h。反應之進程係藉由TLC監測。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫並藉助Celite®床墊過濾。將所獲得之濾液在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由Combi急速管柱層析使用溶析液乙酸乙酯:正庚烷(30%)純化，以獲得呈黃色液體之(**16**) (55.0 mg, 52.3%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 5.55 (s, 2H), 6.99- 7.10 (m, 2H), 7.44 – 7.70 (m, 2H),

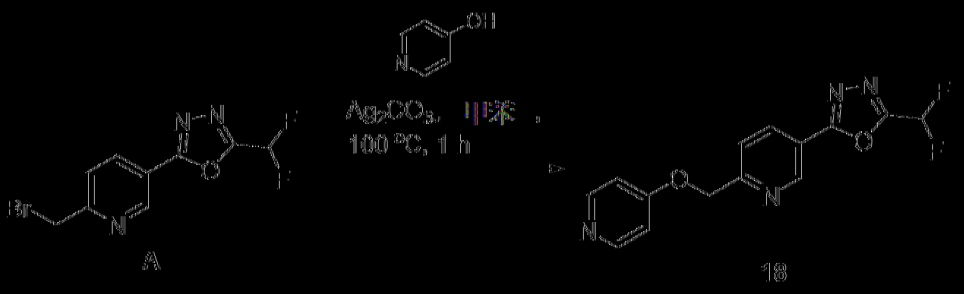
7.75 – 7.85 (m, 1H), 8.10 – 8.20 (m, 1H), 8.45 (dd, *J* = 2.4 Hz, *J* = 10.4 Hz, 1H), 9.19 (s, 1H)。^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm - 120.69。LC-MS:m/z 304.95 [M+H]+。$[M+H]^+$ HPLC:99.30%，在6.930 min處。

2-(二氟甲基)-5-(6-((吡啶-3-基氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑(17)



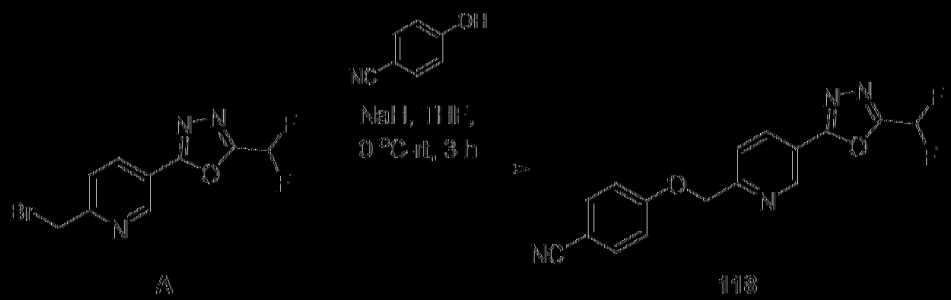
【0095】在室溫下向吡啶-3-醇(73.0 mg, 0.775 mmol, 1.5 eq)於DMF (3 mL)中之攪拌溶液中添加K_2CO_3 (214 mg, 1.551 mmol)並攪拌15 min。在室溫下向所得反應混合物中添加2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(**A**, 150 mg, 0.5171 mmol, 1.0 eq)並將反應混合物在100℃下加熱16 h。反應之進程係藉由TLC監測。反應完成後，將 反應混合物用冰冷的水(10 mL)稀釋並利用乙酸乙酯(3 × 10 mL)萃取。有機層用水(5 mL)、鹽水(5 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由Prep HPLC純化，以獲得呈灰白色固體之(**17**) (20 mg, 13%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 5.41 (s, 2H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.45 – 7.70 (m, 2H), 7.78 – 7.88 (m, 1H), 8.05 – 8.15 (m, 1H), 8.51 (dd, *J* = 2.4 Hz, *J* = 10.4 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H)。^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm - 120.70。LC-MS:m/z 305.30 $[M+H]^+$

2-(二氟甲基)-5-(6-((吡啶-4-基氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑(18)：



[0096] 在室溫下向2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(A, 200 mg, 0.689 mmol, 1.0 eq)於甲苯(2 mL)中之攪拌溶液中添加吡啶-4-醇(65.6 mg, 0.0.689 mmol, 1.0 eq)，隨後添加Ag_2CO_3 (0.570 g, 1.034 mmol, 3.0 eq)並攪拌10 min。將反應混合物在100°C下加熱並攪拌1 h。反應之進程係藉由TLC監測。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫並藉助Celite®床墊過濾。將所獲得之濾液在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由Combi急速管柱層析使用溶析液乙酸乙酯:正庚烷(60%)純化，以獲得呈灰白色固體之(18) (55.0 mg, 26.3%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 5.42 (s, 2H), 7.0 - 7.15 (m, 2H), 7.45 - 7.79 (m, 2H), 8.10 - 8.20 (m, 2H), 8.45 (dd, J = 2.4 Hz, J = 10.4 Hz, 1H), 9.19 (s, 1H)。^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm - 115.904。LC-MS:m/z 305.00 $[M+H]^+$。HPLC:97.66%，在5.072 min處。

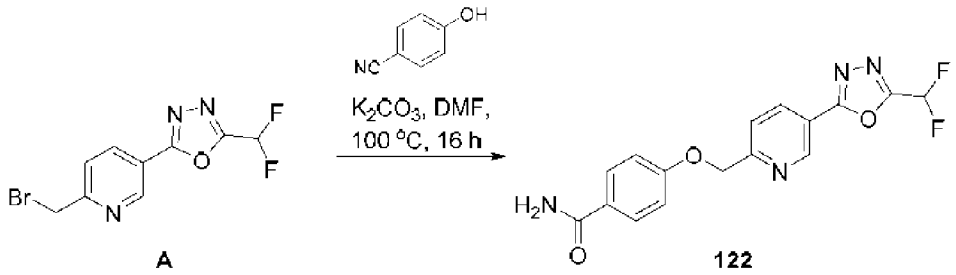
4-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲氧基)苯甲腈(118)



[0097] 在0°C下向4-羥基苯甲腈(61 mg, 0.5171 mmol)於THF (2

mL)中之攪拌溶液中添加NaH (34.4 mg, 0.8617 mmol, 60%於油中之分散液)並攪拌30 min。在室溫下向所得反應混合物中添加2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(**A**, 100 mg, 0.3447 mmol, 1.0 eq)。使反應混合物達到室溫並攪拌3 h。反應之進程係藉由TLC監測。反應完成後，將反應混合物用冰冷的水(10 mL)稀釋並利用乙酸乙酯(3 × 10 mL)萃取。有機層用水(5 mL)、鹽水(5 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由Prep HPLC純化，以獲得呈灰白色固體之(**118**) (15 mg, 13%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 5.42 (s, 2H), 7.20 – 7.30 (m, 2H), 7.71 (t, J = 102.4Hz, 1H), 7.75 – 7.85 (m, 3H), 8.51 (dd, J = 2.4 Hz, J = 10.4 Hz, 1H), 9.20 (t, J = 1.6 Hz, 1H)。^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm - 120.70。LC-MS:m/z 329.2 $[M+H]^+$。HPLC:99.52%，在5.562 min處。

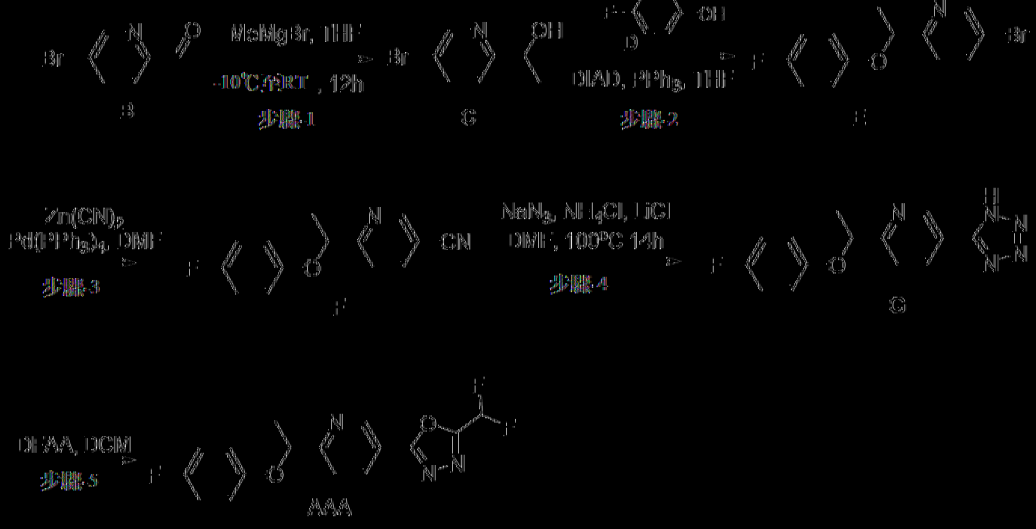
4-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲氧基)苯甲醯胺(122):



【0098】在室溫下向2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(**A**, 100 mg, 0.344 mmol, 1.0 eq)於DMF (2 mL)中之攪拌溶液中添加K_2CO_3 (95.3 mg, 0.689 mmol)並攪拌15 min。在室溫下向所得反應混合物中添加4-羥基苯甲腈(53.4 mg, 0.448 mmol, 1.3 eq)並將反應混合物在100℃下加熱16 h。反應之進程係藉由TLC監測。反應完成後，將反應混

合物用冰冷的水(5 mL)稀釋並利用乙酸乙酯(3 x 5 mL)萃取。有機層用水(5 mL)、鹽水(5 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由Prep HPLC純化，隨後凍乾，以獲得呈灰白色固體之(122) (20 mg, 13%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 5.38 (s, 2H), 6.59 (t, J = 106.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 9.20 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 8.29 (dd, J = 2.4 Hz, J = 10.4 Hz, 1H), 9.02 (s, 1H), 10.97 (br. s, 2H)。^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6):δ ppm -126.383, -126.525.LC-MS:m/z 345.15 $[M+H]^+$。

2-(二氟甲基)-5-(6-(1-(4-氟苯氧基)乙基)吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑(AAA)



[0099] 步驟-1：1-(5-溴吡啶-2-基)乙-1-醇(C)之合成：在-10℃下向化合物B (0.5 g, 2.68 mmol)於無水THF (10 mL)中之攪拌溶液中添加甲基溴化鎂(1.79 mL, 5.37 mmol)，且然後將反應混合物在室溫下攪拌12h。反應完成後(藉由TLC監測)，將反應混合物用氯化銨水溶液(50 mL)驟冷並利用乙酸乙酯(100 mL)萃取。有機層經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由使用100-200網目矽膠管柱層析來純化，

以獲得呈無色稠油之產物**C** (0.3 g, 55.24%產率)。LC-MS:m/z 203.90 $[M+H]^+$。

【0100】步驟-2：5-溴-2-(1-(4-氟苯氧基)乙基)吡啶(**E**)之合成：在冷卻下向化合物**C** (0.3 g, 1.48 mmol)於THF (5 mL)中之攪拌溶液中添加化合物**D** (0.299 g, 2.67 mmol)、PPh_3 (0.544 g, 2.07 mmol)，將反應混合物攪拌15 min，然後在0℃下添加DIAD (0.419 g, 2.07 mmol)，然後在RT下攪拌2h。反應完成後(藉由TLC監測)，將反應混合物用水(20 mL)稀釋並利用乙酸乙酯(2 x 30 mL)萃取。有機層經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由使用100-200網目矽膠管柱層析來純化，以獲得呈淺褐色液體之產物**E** (0.2 g, 45.66%產率)。LC-MS:m/z 296.00 $[M+H]^+$。

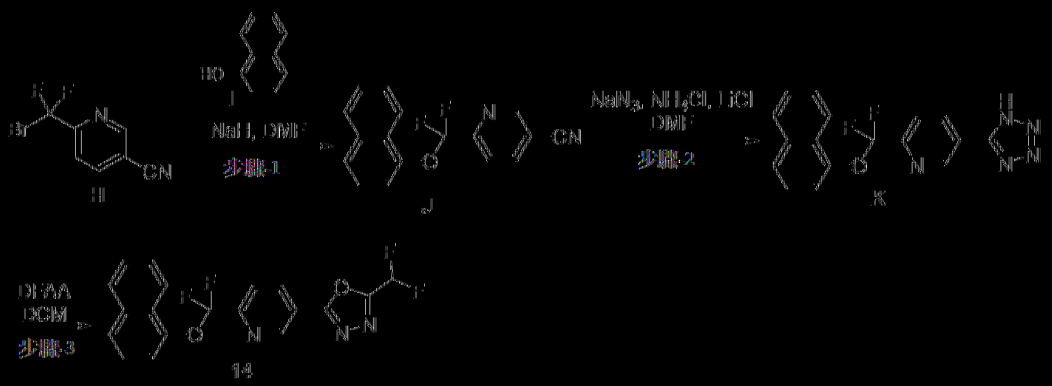
【0101】步驟-3：6-(1-(4-氟苯氧基)乙基)菸鹼甲腈(**F**)之合成：在RT下向化合物**E** (0.2 g, 0.677 mmol)於DMA (5 mL)中之攪拌溶液中添加$Zn(CN)_2$ (0.198 g, 1.69 mmol)及Zn粉(0.030 g, 0.474 mmol)，反應混合物利用氬氣吹掃30 min並添加$Pd_2(dba)_3$ (0.070 g, 0.067 mmol)及dppf (0.112 g, 0.203 mmol)，並將其再次用氬氣吹掃15 min。將反應混合物在100℃下攪拌12h。反應完成後(藉由TLC監測)，反應混合物藉助Celite®過濾並用乙酸乙酯洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由使用100-200網目矽膠管柱層析藉由利用0-20%於己烷中之乙酸乙酯溶析來純化，以獲得呈灰白色固體之產物**F** (0.110 g, 67.07%產率)。LC-MS:m/z 243.05 $[M+H]^+$。

【0102】步驟-4：2-(1-(4-氟苯氧基)乙基)-5-(1*H*-四唑-5-基)吡啶(**G**)之合成：向化合物**F** (0.11 g, 0.454 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液

中添加疊氮化鈉(0.088 g, 1.36 mmol)、NH_4Cl (0.073 g, 1.36 mmol)及LiCl (0.019 g, 0.454 mmol)並將反應混合物在100℃下攪拌12h。反應完成後(藉由TLC監測)，將反應混合物在減壓下濃縮並利用6N HCl酸化，並將沈澱之固體過濾並乾燥，以獲得呈淺褐色固體之產物**G** (0.100 g, 77.51%產率)。LC-MS:m/z 286.05 $[M+H]^+$。

【0103】步驟-5：2-(二氟甲基)-5-(6-(1-(4-氟苯氧基)乙基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑(AAA)之合成：在0℃下向化合物G (0.1 g, 0.35 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中添加二氟乙酸酐(0.122 g, 0.701 mmol)並將反應混合物在RT下攪拌12h。反應完成後(藉由TLC監測)，將反應混合物用水(20 mL)驟冷並用飽和碳酸氫鈉溶液(20 mL)鹼化，用5%於DCM中之甲醇(50 mL)萃取。有機層經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由使用230-400網目矽膠管柱層析藉由利用30%於己烷中之乙酸乙酯溶析來純化，以獲得呈灰白色固體之產物(**AAA**) (0.060 g, 51.28%產率)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.20 (s, 1H), 8.43 (dd, J = 2.0, 8.3 Hz, 1H), 7.78 - 7.38 (m, 2H), 7.13 - 7.01 (m, 2H), 7.00 - 6.89 (m, 2H), 5.56 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 1.62 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = -120.70 (s, 1F), -120.83 (s, 1F), -123.28 (td, J = 4.2, 8.2 Hz, 1F)。LC-MS:m/z 336.05 $[M+H]^+$。

2-(6-(二氟(萘-1-基氧基)甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(14):



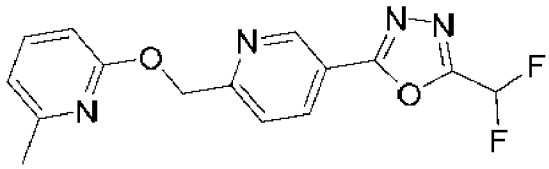
[0104] 步驟1：6-(二氟(萘-1-基氧基)甲基)菸鹼甲腈(J)：在0℃下向化合物I (0.19 g, 1.30 mmol)於DMF (2 mL)中之攪拌溶液中添加NaH (60%, 0.08 g, 2.00 mmol)並將反應混合物在相同溫度下攪拌20 min。在0℃下向所得反應混合物中緩慢添加溶於DMF (1 mL)中之化合物II (0.3 g, 1.30 mmol)並將反應混合物在室溫下攪拌12 h。反應完成後(藉由TLC監測)，將反應混合物用冷水(50 mL)驟冷並利用乙酸乙酯(100 mL)萃取。有機層經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由100-200網目矽膠管柱層析藉由利用0-10%於己烷中之乙酸乙酯溶析來純化，以獲得呈褐色液體之化合物J (0.32 g, 84.0%)。LC-MS:m/z 296.9 [M+H]+。

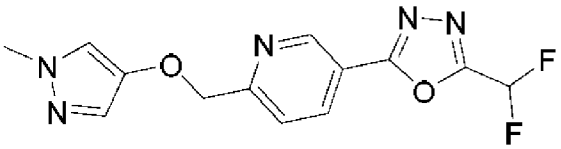
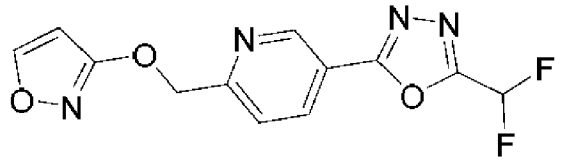
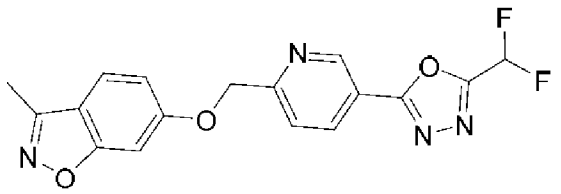
[0105] 步驟2：2-(二氟(萘-1-基氧基)甲基)-5-(1H-四唑-5-基)吡啶(K)：向化合物J (0.32 g, 1.00 mmol)於DMF (5 mL)中之攪拌溶液中添加疊氮化鈉(0.35 g, 5.40 mmol)，隨後添加NH4Cl (0.27 g, 5.40 mmol)及LiCl (0.03 g)並將反應混合物在100℃下攪拌5 h。反應完成後(藉由TLC監測)，將反應混合物在減壓下濃縮並利用6N HCl酸化。產物用乙酸乙酯(2 × 50 mL)萃取。有機層經乾燥無水硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮，以獲得呈淺褐色黏稠液體之化合物K (0.30 g, 82.0%)，其如此用於下一反應。LC-MS:m/z 339.9 [M+H]+。

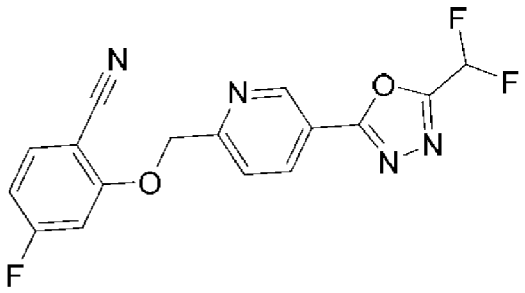
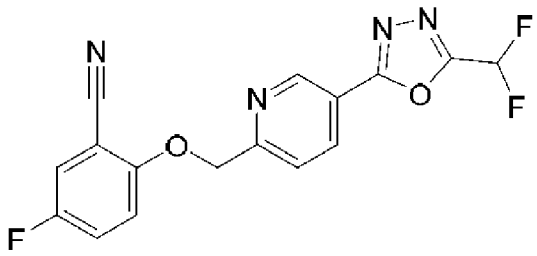
[0106] 步驟3：2-(6-(二氟(萘-1-基氧基)甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟

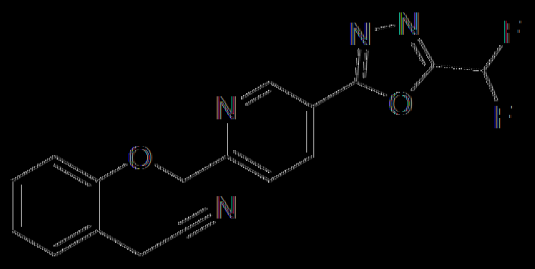
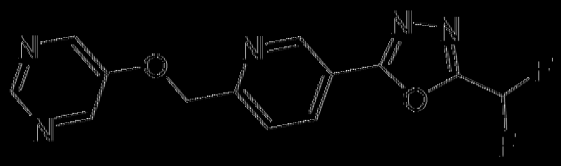
甲基)-1,3,4-噁二唑(14)：在0℃下向化合物**K** (0.30 g, 0.88 mmol)於DCM (6 mL)中之攪拌溶液中添加二氟乙酸酐(0.5 mL, 4.40 mmol)並將反應混合物在RT下攪拌16 h。反應完成後(藉由TLC監測)，將反應混合物用冷水(20 mL)稀釋並用DCM (50 mL)萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。粗製化合物藉由100-200網目矽膠管柱層析藉由用0-7%於己烷中之乙酸乙酯溶析來純化，以獲得呈灰白色固體之**(14)** (0.10 g, 29.0%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.43 (d, J = 1.48 Hz, 1H), 8.72 (dd, J = 8.37, 1.97 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 8.00 - 8.05 (m, 1H), 7.90 - 7.95 (m, 1H), 7.46 - 7.79 (m, 5H)。^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -68 (s, 2F), -122 (s, 2F)。LC-MS:m/z 390.15 $[M+H]^+$。

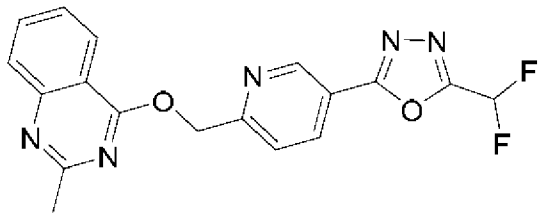
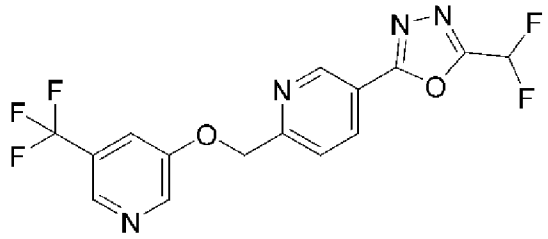
【0107】以下化合物係以類似於製備以上式(I)化合物所用之方式來製備。

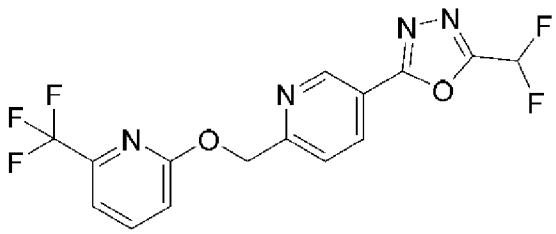
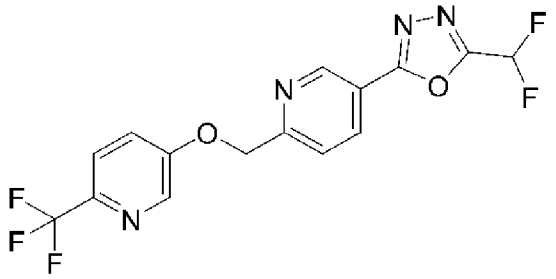
化合物	結構/名稱	表徵
72	 2-(二氟甲基)-5-[6-[(6-甲基-2-吡啶基)氧基甲基]-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.19 (d, J=1.75 Hz, 1 H) 8.46 (d, J=8.25, 2.25 Hz, 1 H) 7.44 - 7.58 (m, 2 H) 7.25 (t, J=51.59 Hz, 1 H) 6.50 (d, J=9.01 Hz, 1 H) 6.38 (d, J=6.88 Hz, 1 H) 5.57 (s, 2 H) 2.48 (s, 3 H)。 MS(ESI): 319.2 $[M+H]^+$

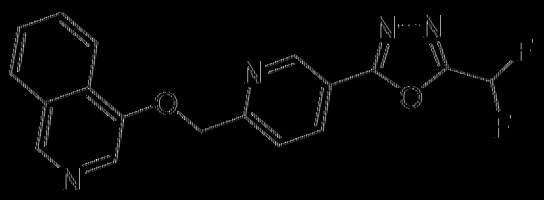
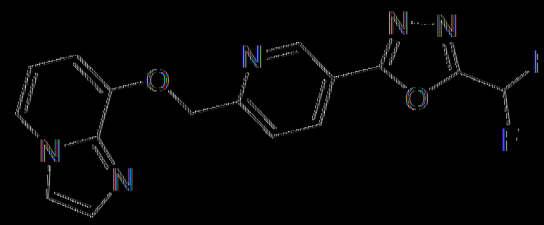
65	 2-(二氟甲基)-5-[6-[(1-甲基吡唑-4-基)氧基甲基]-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.26 (d, *J*=1.75 Hz, 1 H) 8.46 - 8.65 (m, 1 H) 7.83 (d, *J*=8.13 Hz, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 7.13 - 7.40 (m, 2 H) 5.18 (s, 2 H) 3.81 (s, 3 H)。 MS(ESI): 308.1 $[M+H]^+$
64	 2-(二氟甲基)-5-[6-(異噁唑-3-基氧基甲基)-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.20 (d, *J*=1.73 Hz, 1 H) 8.55 (dd, *J*=8.19, 2.19 Hz, 1 H) 8.41 (s, 1 H) 7.82 (d, *J*=8.13 Hz, 1 H) 7.27 (t, *J*=51.59 Hz, 1 H) 6.27 (d, *J*=1.88 Hz, 1 H) 5.48 (s, 2 H)。 MS(ESI): 295.2 $[M+H]^+$
59	 6-[[5-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2-吡啶基]甲氧基]-3-甲基-1,2-苯并噁唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.29 (d, *J*=1.63 Hz, 1 H) 8.55 (dd, *J*=8.25, 2.13 Hz, 1 H) 7.89 (d, *J*=8.63 Hz, 1 H) 7.54 (d, *J*=8.76 Hz, 1 H) 7.32 (d, *J*=2.38 Hz, 1 H) 7.10 - 7.29 (m, 2 H) 5.38 (s, 2 H) 2.61 (s, 3 H)。 MS(ESI): 359.2 $[M+H]^+$

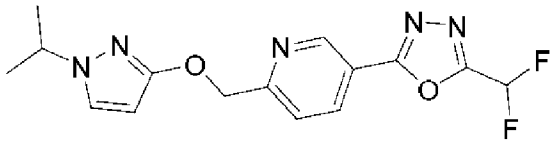
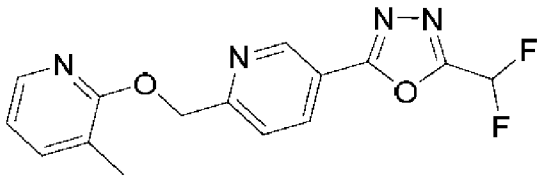
50	 2-[[5-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2-吡啶基]甲氧基]-4-氟-苯甲腈	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.31 (d, *J*=1.75 Hz, 1 H) 8.59 (dd, *J*=8.25, 2.25 Hz, 1 H) 7.93 (d, *J*=8.25 Hz, 1 H) 7.77 (dd, *J*=8.63, 6.13 Hz, 1 H) 7.14 - 7.42 (m, 2 H) 6.93 (td, *J*=8.41, 2.31 Hz, 1 H) 5.48 (s, 2 H)。 MS(ESI): 347.2 $[M+H]^+$
45	 2-[[5-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2-吡啶基]甲氧基]-5-氟-苯甲腈	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.30 (d, *J*=1.50 Hz, 1 H) 8.59 (dd, *J*=8.25, 2.13 Hz, 1 H) 7.93 (d, *J*=8.25 Hz, 1 H) 7.54 (dd, *J*=7.75, 3.13 Hz, 1 H) 7.41 - 7.47 (m, 1 H) 7.14 - 7.41 (m, 2 H) 5.46 (s, 2 H)。 MS(ESI): 347.2 $[M+H]^+$

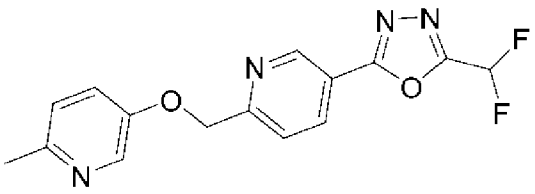
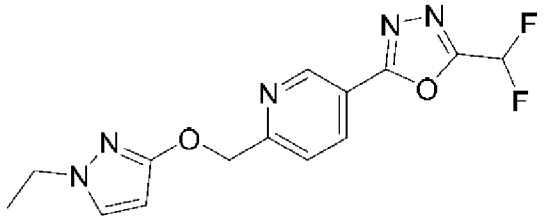
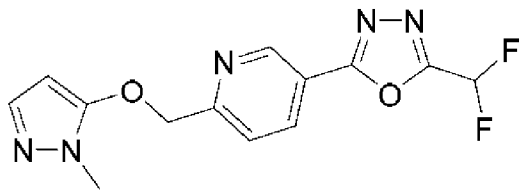
44	 2-[2-[[5-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2-吡啶基]甲氧基]苯基]乙腈	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.29 (d, *J* = 1.50 Hz, 1 H) 8.55 (dd, *J* = 8.19, 2.06 Hz, 1 H) 7.95 (d, *J* = 8.13 Hz, 1 H) 7.35 - 7.44 (m, 2 H) 7.33 (s, 1 H) 7.11 - 7.08 (m, 1 H) 7.04 (t, *J* = 7.63 Hz, 1 H) 5.42 (s, 2 H) 3.95 (s, 2 H)。 MS(ESI): 343.2 $[M+H]^+$
102	 2-(二氟甲基)-5-[6-(嘧啶-5-基氧基甲基)-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.31 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 8.58 (dd, *J* = 2.2, 8.2 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H)。 MS(ESI): 306.1 $[M+H]^+$
99	 4-[4-[[5-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2-吡啶基]甲氧基]嘧啶-2-基]吗啉	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.25 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.51 (dd, *J* = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.40 - 7.12 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.26 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 3.68 (s, 8H)。 MS(ESI): 391.0 $[M+H]^+$

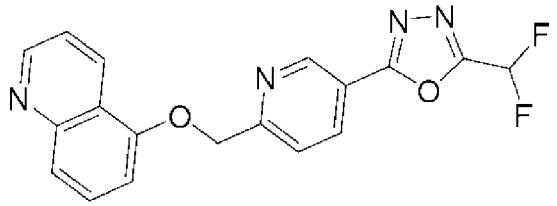
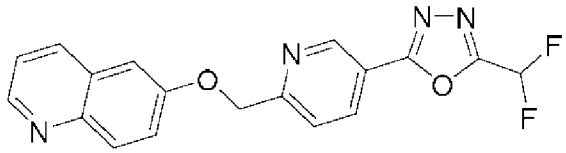
97	 2-(二氟甲基)-5-[6-[(2-甲基喹唑啉-4-基)氧基甲基]-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.30 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.56 (dd, *J* = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 8.39 - 8.31 (m, 1H), 7.97 - 7.93 (m, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.88 - 7.83 (m, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 1H), 7.40 - 7.14 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 2.69 (s, 3H)。 MS(ESI): 370.0 [M+H]+
93	 2-(二氟甲基)-5-[6-[[5-(三氟甲基)-3-吡啶基]氧基甲基]-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.31 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.68 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.58 (dd, *J* = 2.1, 8.3 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.41 - 7.17 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H)。 MS(ESI): 373.0 [M+H]+

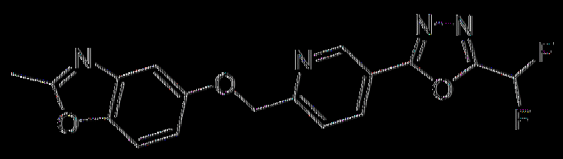
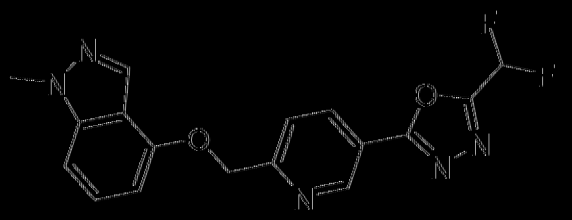
92	 2-(二氟甲基)-5-[6-[[6-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧基甲基]-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.26 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.52 (dd, *J* = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 7.96 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.40 - 7.13 (m, 2H), 5.64 (s, 2H)。 MS(ESI): 373.0 [M+H]+
91	 2-(二氟甲基)-5-[6-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]氧基甲基]-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.31 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.57 (dd, *J* = 2.1, 8.3 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.82 - 7.79 (m, 1H), 7.70 (dd, *J* = 2.9, 8.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.14 (m, 1H), 5.49 (s, 2H)。 MS(ESI): 373.0 [M+H]+

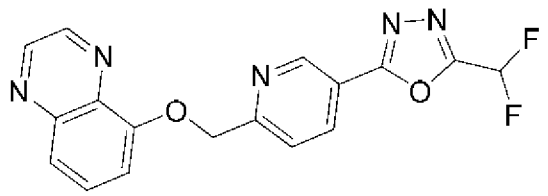
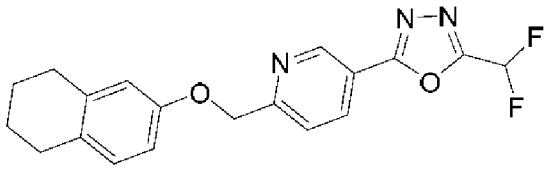
88	 2-(二氟甲基)-5-[6-(4-異喹啉基氧基甲基)-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ：9.33 (d, *J*：1.8 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.59 (dd, *J*：2.1, 8.1 Hz, 1H), 8.41 (d, *J*：8.3 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.13 (d, *J*：8.4 Hz, 1H), 8.01 (d, *J*：8.1 Hz, 1H), 7.89 - 7.85 (m, 1H), 7.79 - 7.75 (m, 1H), 7.41 - 7.15 (m, 1H), 5.62 (s, 2H)。 MS(ESI): 355.0 [M+H]+
82	 2-(二氟甲基)-5-[6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基氧基甲基)-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ：9.30 (d, *J*：1.6 Hz, 1H), 8.57 (dd, *J*：2.2, 8.2 Hz, 1H), 8.13 - 8.11 (m, 2H), 7.88 (d, *J*：1.3 Hz, 1H), 7.59 (d, *J*：1.1 Hz, 1H), 7.41 - 7.14 (m, 1H), 6.87 - 6.81 (m, 2H), 5.53 (s, 2H)。 MS(ESI): 344.0 [M+H]+

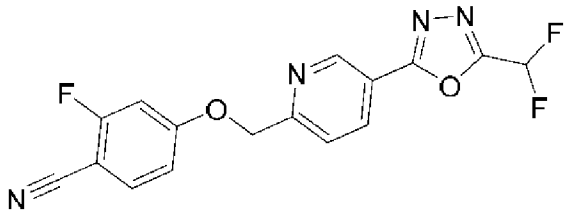
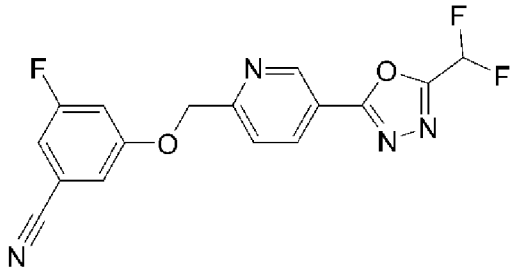
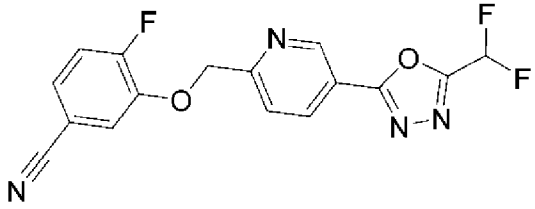
79	 2-(二氟甲基)-5-[6-[(1-異丙基吡唑-3-基)氧基甲基]-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.26 - 9.24 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.53 (dd, *J* = 2.2, 8.3 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 0.6, 8.3 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.40 - 7.14 (m, 1H), 5.76 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.33 (td, *J* = 6.6, 13.4 Hz, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.42 (s, 3H)。 MS(ESI): 336.0 [M+H]+
73	 2-(二氟甲基)-5-[6-[(3-甲基-2-吡啶基)氧基甲基]-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.27 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.53 (dd, *J* = 2.2, 8.2 Hz, 1H), 7.91 - 7.88 (m, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.40 - 7.13 (m, 1H), 6.48 - 6.44 (m, 1H), 5.41 (s, 2H), 2.06 (s, 3H)。 MS(ESI): 319.0 [M+H]+

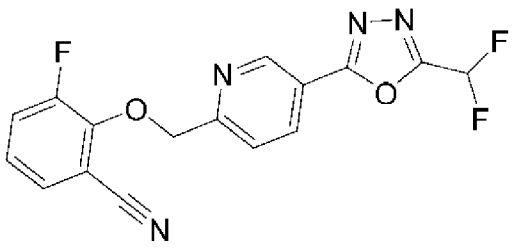
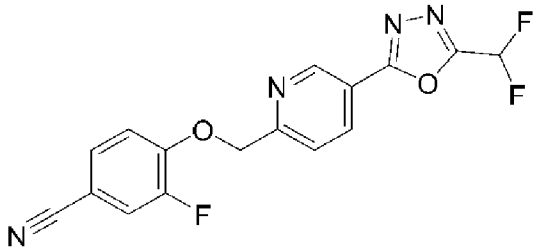
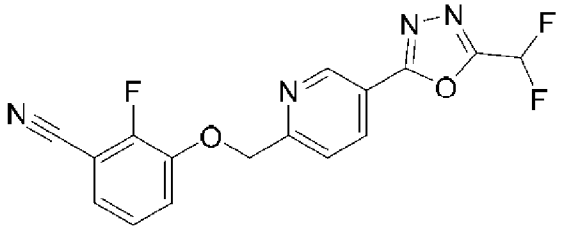
70	 2-(二氟甲基)-5-[6-[(6-甲基-3-吡啶基)氧基甲基]-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.29 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.56 (dd, *J* = 2.2, 8.2 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 3.0, 8.6 Hz, 1H), 7.40 - 7.14 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 2.49 (s, 3H)。 MS(ESI): 319.2 [M+H]+
69	 2-(二氟甲基)-5-[6-[(1-乙基吡唑-3-基)氧基甲基]-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑(79.72 mg, 247.63 umol, 47.89%產率, 99.8%純度)	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.25 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.53 (dd, *J* = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.40 - 7.13 (m, 1H), 5.77 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.02 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.40 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)。 MS(ESI): 322.0 [M+H]+[1]
67	 2-(二氟甲基)-5-[6-[(2-甲基吡唑-3-基)氧基甲基]-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.29 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.56 (dd, *J* = 2.1, 8.3 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.41 - 7.13 (m, 2H), 5.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.73 (s, 3H)。 MS(ESI): 308.0 [M+H]+

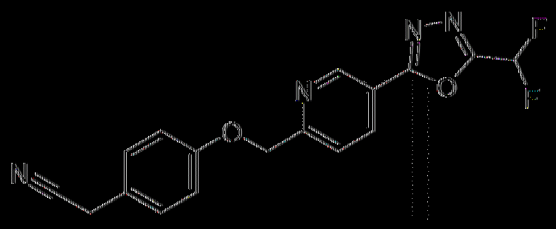
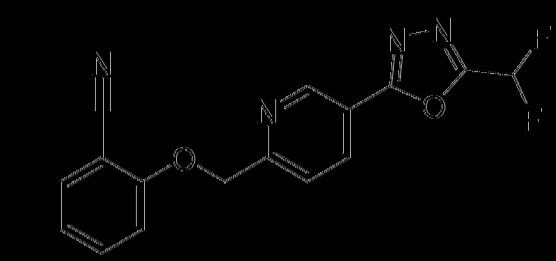
63	 2-(二氟甲基)-5-[6-(5-喹啉基氧基甲基)-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.32 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.90 - 8.85 (m, 2H), 8.58 (dd, *J* = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 4.4, 8.4 Hz, 1H), 7.41 - 7.14 (m, 2H), 5.57 (s, 2H)。 MS(ESI): 355.1 $[M+H]^+$
62	 2-(二氟甲基)-5-[6-(6-喹啉基氧基甲基)-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.32 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.73 (dd, *J* = 1.6, 4.3 Hz, 1H), 8.57 (dd, *J* = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 4.3, 8.3 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.14 (m, 1H), 5.49 (s, 2H)。 MS(ESI): 355.0 $[M+H]^+$

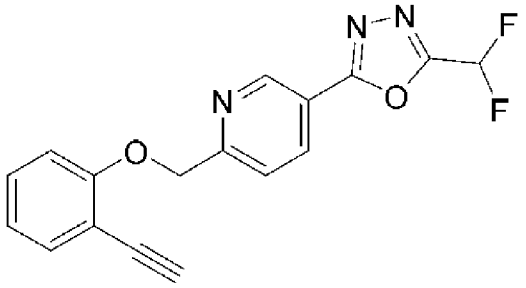
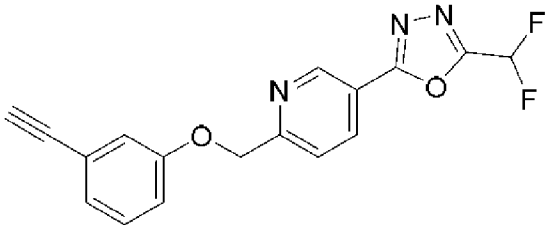
61	 5-[[5-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2-吡啶基]甲氧基]-2-甲基-1,3-苯并噁唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 9.29 (d, *J* : 1.9 Hz, 1H), 8.55 (dd, *J* : 2.1, 8.3 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* : 8.4 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* : 8.9 Hz, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 2H), 7.14 - 7.11 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 2.63 (s, 3H)。 MS(ESI): 359.0 [M+H]+
58	 2-(二氟甲基)-5-[6-[(1-甲基吲唑-4-基)氧基甲基]-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 9.30 (d, *J* : 1.8 Hz, 1H), 8.60 - 8.52 (m, 1H), 8.20 - 8.12 (m, 1H), 7.94 (d, *J* : 8.3 Hz, 1H), 7.40 - 7.14 (m, 3H), 6.66 (d, *J* : 7.6 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.07 (s, 3H)。 MS(ESI): 358.0 [M+H]+
57	 2-(二氟甲基)-5-[6-[(1-甲基苯并咪唑-5-基)氧基甲基]-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 9.29 (d, *J* : 1.6 Hz, 1H), 8.54 (dd, *J* : 2.1, 8.3 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.89 (d, *J* : 7.8 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* : 8.9 Hz, 1H), 7.40 - 7.14 (m, 3H), 5.37 (s, 2H), 3.89 (s, 3H)。 MS(ESI): 358.0 [M+H]+

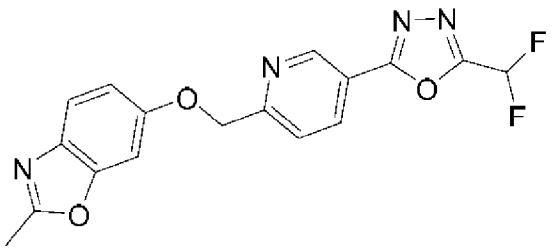
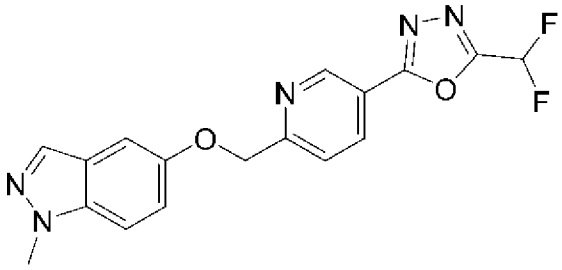
55	 2-(二氟甲基)-5-[6-(喹喏啉-5-基氧基甲基)-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.31 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.97 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.92 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.55 (dd, *J* = 2.1, 8.3 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 2H), 7.43 - 7.14 (m, 2H), 5.63 (s, 2H)。 MS(ESI): 356.0 [M+H]+
54	 2-(二氟甲基)-5-[6-(四氫萘-6-基氧基甲基)-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.26 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.52 (dd, *J* = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 2.6, 8.4 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.70 (s, 2H), 1.79 (td, *J* = 3.4, 6.3 Hz, 4H)。 MS(ESI): 358.2 $[M+H]^+$

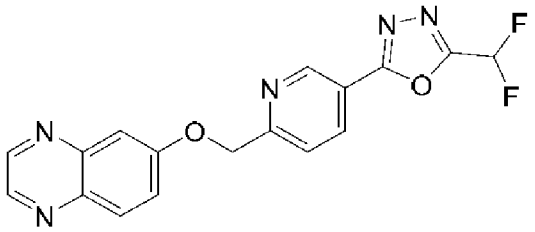
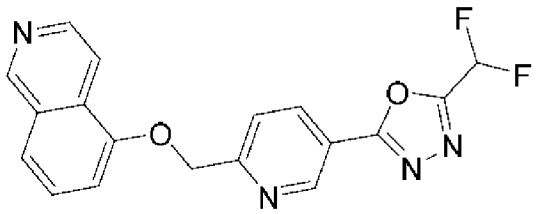
52	 4-[[5-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2-吡啶基]甲氧基]-2-氟-苯甲腈	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.30 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.7, 8.7 Hz, 1H), 7.48 - 7.22 (m, 1H), 7.16 - 7.12 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 2.3, 8.8 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H)。 MS(ESI): 347.0 [M+H]+
51	 3-[[5-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2-吡啶基]甲氧基]-5-氟-苯甲腈	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.30 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.40 - 7.14 (m, 4H), 5.40 (s, 2H)。 MS(ESI): 347.2 $[M+H]^+$
49	 3-[[5-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2-吡啶基]甲氧基]-4-氟-苯甲腈	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.31 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 2.3, 8.1 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 1.9, 7.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 1H), 7.40 - 7.37 (m, 1H), 7.35 - 7.14 (m, 1H), 5.44 (s, 2H)。 MS(ESI): 347.2 $[M+H]^+$

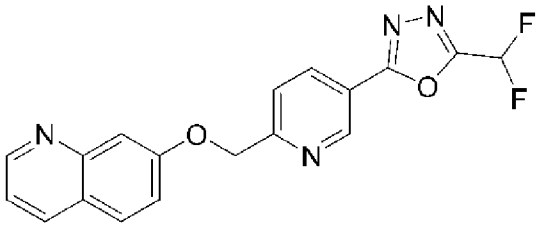
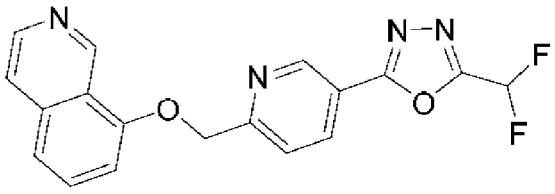
48	 2-[[5-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2-吡啶基]甲氧基]-3-氟-苯甲腈	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.27 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 2.1, 8.3 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 2H), 7.40 - 7.14 (m, 2H), 5.56 (s, 2H)。 MS(ESI): 347.0 $[M+H]^+$
47	 4-[[5-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2-吡啶基]甲氧基]-3-氟-苯甲腈	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.30 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.57 (d, *J* = 2.2, 8.2 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 1.9, 10.8 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 1.6, 8.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.14 (m, 2H), 5.48 (s, 2H)。 MS(ESI): 347.2 $[M+H]^+$
46	 3-[[5-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2-吡啶基]甲氧基]-2-氟-苯甲腈	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.30 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 1.8, 8.2 Hz, 1H), 7.37 - 7.33 (m, 1H), 7.31 (d, *J* = 1.0, 8.0 Hz, 1H), 7.28 - 7.14 (m, 1H), 5.45 (s, 2H)。 MS(ESI): 347.0 [M+H]+

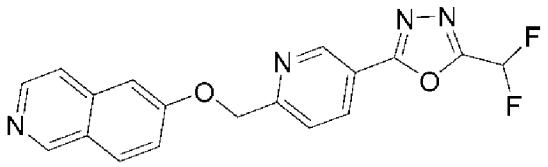
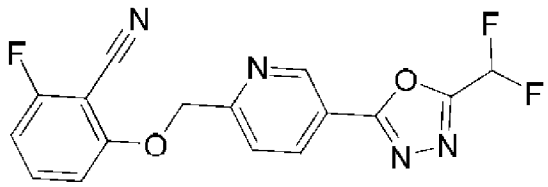
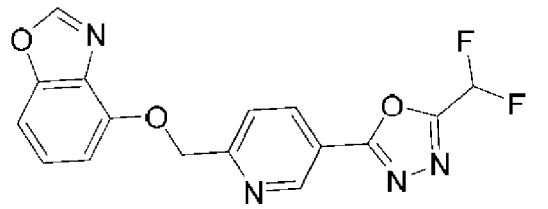
43	 2-[4-[[5-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2-吡啶基]甲氧基]苯基]乙腈	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 9.28 (d, *J* : 1.8 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* : 2.3, 8.3 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* : 7.9 Hz, 1H), 7.40 - 7.14 (m, 3H), 7.11 - 7.07 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.85 (s, 2H)。 MS(ESI): 343.0 [M+H]+
42	 2-[[5-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2-吡啶基]甲氧基]苯甲腈	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 9.30 (d, *J* : 2.1 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* : 2.2, 8.2 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* : 8.3 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* : 1.6, 7.8 Hz, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.40 - 7.18 (m, 2H), 7.15 (d, *J* : 6.4 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H)。 MS(ESI): 329.1 [M+H]+

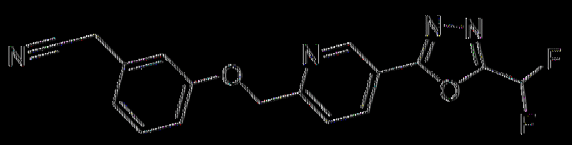
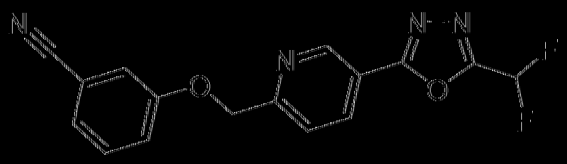
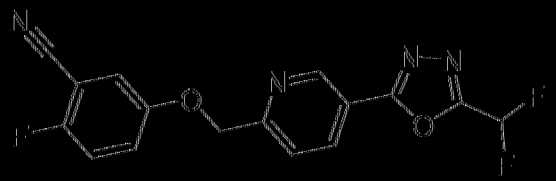
41	 2-(二氟甲基)-5-[6-[(2-乙炔基苯氧基)甲基]-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.28 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 0.6, 8.3 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 1.7, 7.6 Hz, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 7.28 - 7.13 (m, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (t, *J* = 0.9, 7.5 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.73 (s, 1H)。 MS(ESI): 328.0 [M+H]+
39	 2-(二氟甲基)-5-[6-[(3-乙炔基苯氧基)甲基]-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.28 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 2.0, 8.3 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.40 - 7.26 (m, 2H), 7.15 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.12 - 7.08 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.50 (s, 1H)。 MS(ESI): 328.1 $[M+H]^+$

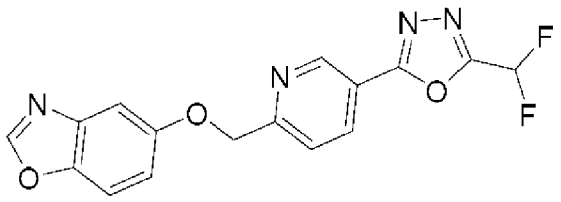
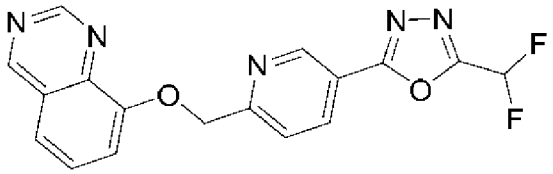
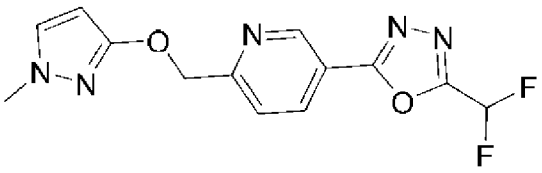
38	 6-[[5-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2-吡啶基]甲氧基]-2-甲基-1,3-苯并噁唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.29 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 2.1, 8.3 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.25 (m, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H) 5.38 (s, 2H), 2.61 (s, 3H)。 MS(ESI): 359.1 $[M+H]^+$
37	 2-(二氟甲基)-5-[6-[(1-甲基吲唑-5-基)氧基甲基]-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.29 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 7.90 (t, *J* = 4.1 Hz, 2H), 7.55 - 7.52 (m, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 3H), 5.36 (s, 2H), 4.06 (s, 3H)。 MS(ESI): 358.0 $[M+H]^+$

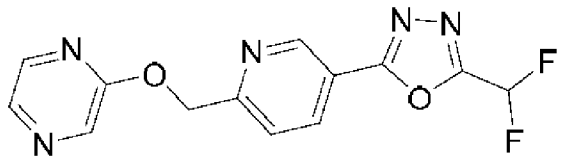
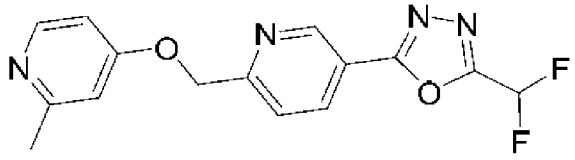
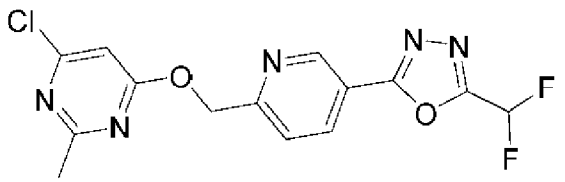
36	 2-(二氟甲基)-5-[6-(喹喏啉-6-基氧基甲基)-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.33 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.83 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.77 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.57 (d, *J* = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 2.8, 9.3 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H)。 MS(ESI): 356.2 $[M+H]^+$
35	 2-(二氟甲基)-5-[6-(5-異喹啉基氧基甲基)-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.33 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 2.2, 8.2 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.14 (m, 1H), 5.57 (s, 2H)。 MS(ESI): 355.1 $[M+H]^+$

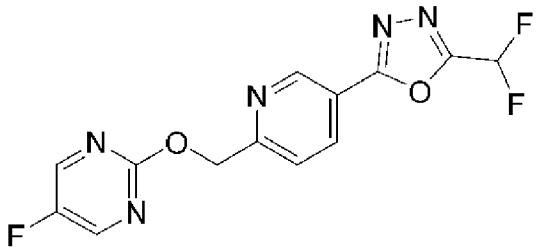
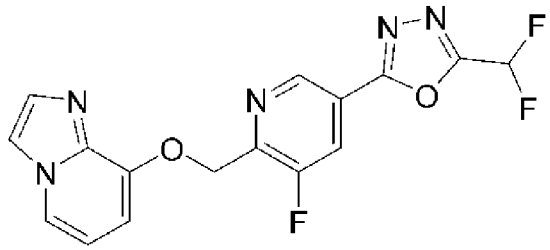
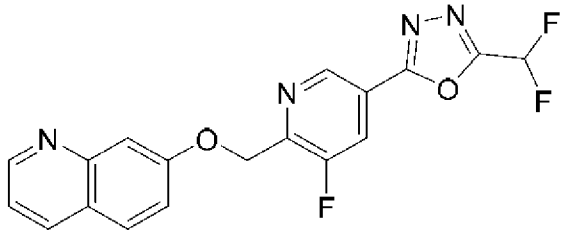
34	 2-(二氟甲基)-5-[6-(7-喹啉基氧基甲基)-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.32 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.77 (d, *J* = 1.7, 4.4 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 1.4, 8.3 Hz, 1H), 7.93 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.48 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.14 (m, 1H), 5.52 (s, 2H)。 MS(ESI): 355.0 [M+H]+
33	 2-(二氟甲基)-5-[6-(8-異喹啉基氧基甲基)-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.69 (s, 1H), 9.34 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* = 2.1, 8.3 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.41 - 7.14 (m, 2H), 5.61 (s, 2H)。 MS(ESI): 355.0 $[M+H]^+$

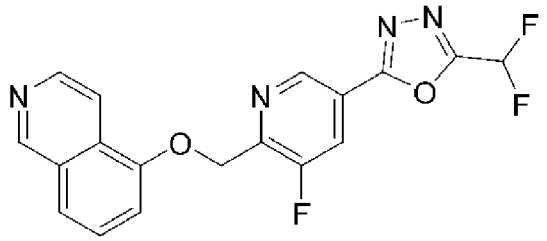
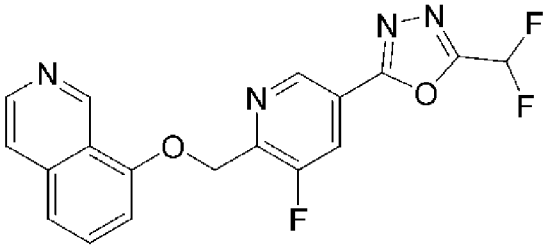
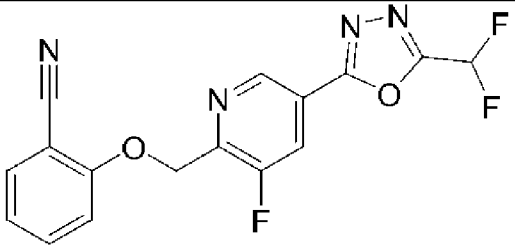
32	 2-(二氟甲基)-5-[6-(6-異喹啉基氧基甲基)-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.32 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.40 - 7.14 (m, 1H), 5.52 (s, 2H)。 MS(ESI): 355.0 [M+H]+
29	 2-[[5-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2-吡啶基]甲氧基]-6-氟-苯甲腈	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.31 (s, 1H), 8.62 - 8.56 (m, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 1H), 7.41 - 7.12 (m, 2H), 7.00 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H)。 MS(ESI): 347.0 [M+H]+
28	 4-[[5-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2-吡啶基]甲氧基]-1,3-苯并噁唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.29 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 2.2, 8.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.43 - 7.14 (m, 3H), 7.07 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H)。 MS(ESI): 345.0 [M+H]+

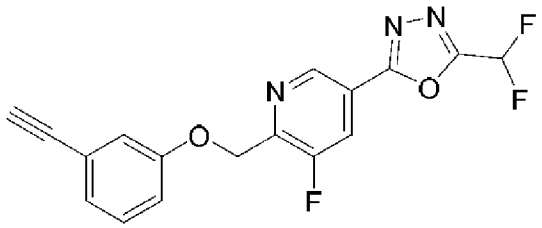
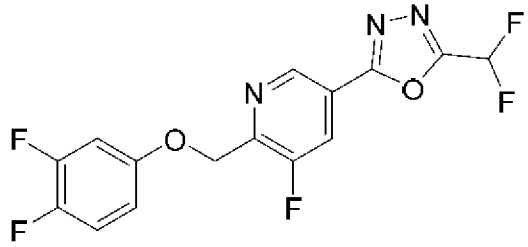
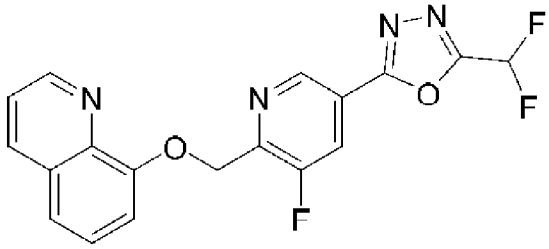
27	 2-[3-[[5-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2-吡啶基]甲氧基]苯基]乙腈	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.28 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 2.2, 8.3 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28 - 7.14 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.05 - 7.00 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 3.91 (s, 2H)。 MS(ESI): 343.0 [M+H]+
26	 3-[[5-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2-吡啶基]甲氧基]苯甲腈	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.30 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 7.37 - 7.14 (m, 1H), 5.39 (s, 2H)。 MS(ESI): 329.0 [M+H]+
30	 5-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲氧基)-2-氟苯甲腈	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.29 (d, *J* =1.75 Hz, 1 H) 8.56-8.45 (m, 1 H) 7.86-7.71 (m, 1 H) 7.12 - 7.51 (m, 4 H) 5.36 (s, 2 H) MS(ESI): 347.2 [M+H]+

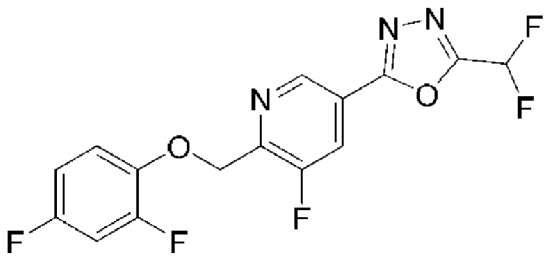
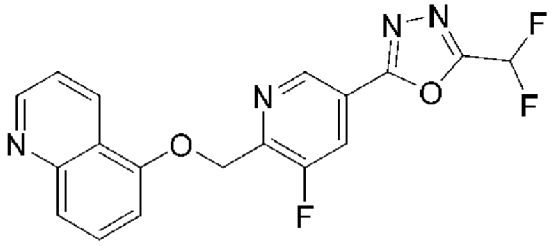
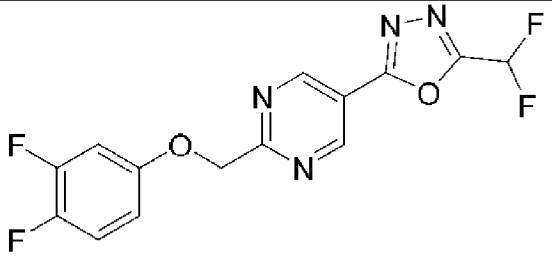
53	 5-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲氧基)苯并[d]噁唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.30 (d, *J*=1.75 Hz, 1 H) 8.55 (d, *J*=8.32, 2.19 Hz, 1 H) 8.45 (s, 1 H) 7.90 (d, *J*=8.63 Hz, 1 H) 7.63 (d, *J*=9.01 Hz, 1 H) 7.39 - 7.41 (m, 1 H) 7.12 - 7.29 (m, 2 H) 5.40 (s, 2 H) MS(ESI): 345.2 $[M+H]^+$
56	 2-(二氟甲基)-5-[6-(喹唑啉-8-基氧基甲基)-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.56 (s, 1H), 9.32 - 9.29 (m, 2H), 8.55 (d, *J* = 2.1, 8.3 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 2H), 7.59 (d, *J* = 1.4, 7.4 Hz, 1H), 7.27 (m,1H), 5.62 (s, 2H) MS(ESI): 356.0 $[M+H]^+$
66	 2-(二氟甲基)-5-[6-[(1-甲基吡唑-3-基)氧基甲基]-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.25 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 2.2, 8.3 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 0.6, 8.3 Hz, 1H), 7.40 - 7.14 (m, 2H), 5.77 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.73 (s, 3H) MS(ESI): 308.0 $[M+H]^+$

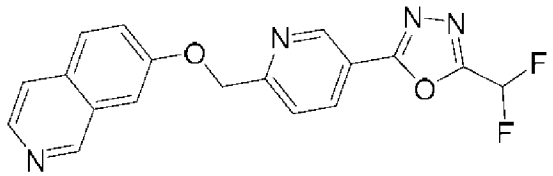
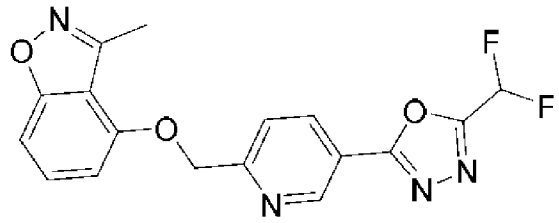
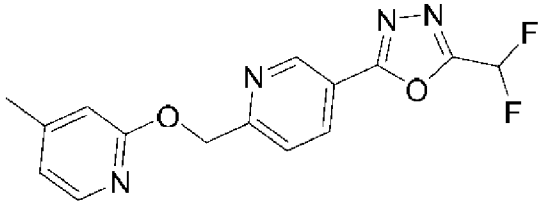
68	 2-(二氟甲基)-5-[6-(吡嗪-2-基氧基甲基)-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.26 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 2.1, 8.3 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.21 - 8.19 (m, 1H), 8.18 - 8.17 (m, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.27-7.17 (m, 1H), 5.66 (s, 2H) MS(ESI): 306.0 $[M+H]^+$
74	 2-(二氟甲基)-5-[6-[(2-甲基-4-吡啶基)氧基甲基]-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.30 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.27-7.17 (m, 1H), 7.03 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 2.3, 6.1 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 2.51 (s, 3H) MS(ESI): 319.0 $[M+H]^+$
80	 2-[6-[(6-氯-2-甲基-嘧啶-4-基)氧基甲基]-3-吡啶基]-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.27 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.40 – 7.14 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.69 (s, 2H), 2.55 (s, 3H) MS(ESI): 354.0 [M+H]+

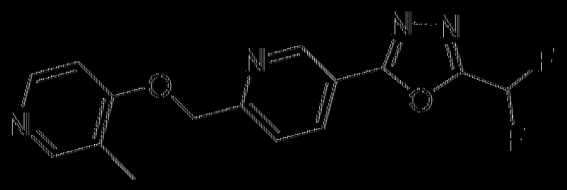
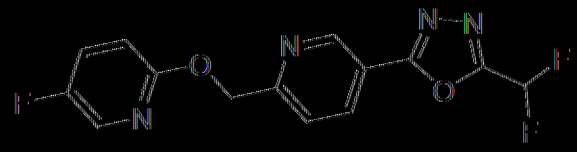
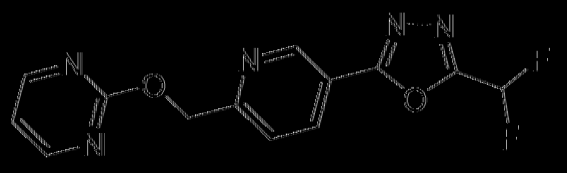
106	 2-(二氟甲基)-5-[6-[(5-氟嘧啶-2-基)氧基甲基]-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.26 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.53 (d, *J* = 2.2, 8.3 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.27-7.17 (m, 1H), 5.65 (s, 2H) MS(ESI): 324.0 $[M+H]^+$
123	 2-(二氟甲基)-5-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基氧基甲基)-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.03 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 1.6, 9.5 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 6.80 - 6.78 (m, 1H), 6.74 - 6.70 (m, 1H), 5.45 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H) MS(ESI): 362.2 $[M+H]^+$
124	 2-(二氟甲基)-5-[5-氟-6-(7-喹啉基氧基甲基)-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.17 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 8.79 (d, *J* = 1.7, 4.4 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 1.8, 9.6 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 1.0, 8.3 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.45 - 7.15 (m, 3H), 5.57 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H) MS(ESI): 373.0 [M+H]+

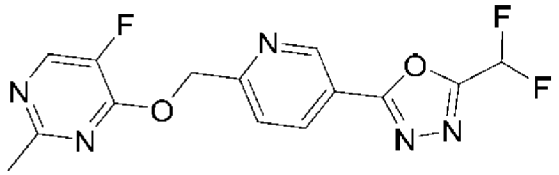
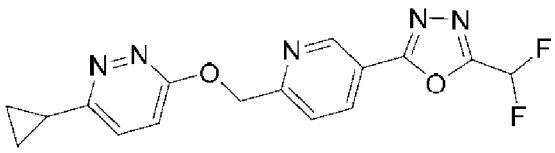
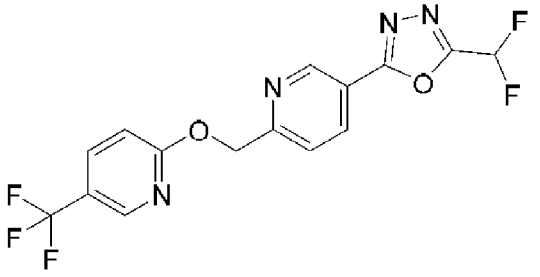
125	 2-(二氟甲基)-5-[5-氟-6-(5-異喹啉基氧基甲基)-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.20 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 1.7, 9.7 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.74 - 7.70 (m, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.63 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H) MS(ESI): 373.0 [M+H]+
126	 2-(二氟甲基)-5-[5-氟-6-(8-異喹啉基氧基甲基)-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.52 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 1.7, 9.7 Hz, 1H), 7.81 - 7.79 (m, 1H), 7.76 - 7.72 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.42 - 7.16 (m, 2H), 5.67 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H) MS(ESI): 373.0 [M+H]+
127	 2-[[5-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-氟-2-吡啶基]甲氧基]苯甲腈	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.15 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 1.8, 9.6 Hz, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 2H), 7.41 - 7.12 (m, 3H), 5.55 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H) MS(ESI): 347.2 [M+H]+

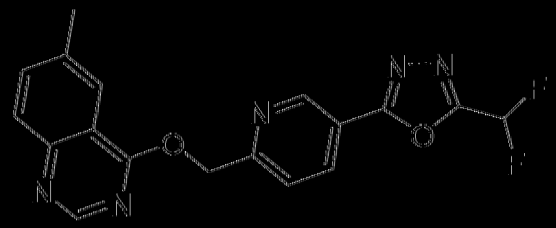
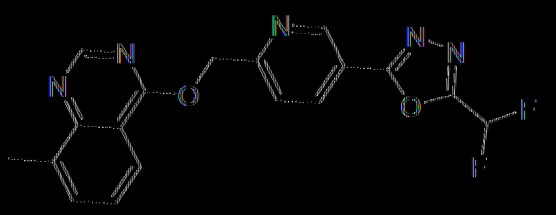
128	 2-(二氟甲基)-5-[6-[(3-乙炔基苯氧基)甲基]-5-氟-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.14 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 1.8, 9.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.15 (m, 3H), 7.11 - 7.08 (m, 2H), 5.37 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 3.50 (s, 1H) MS(ESI): 346.1 [M+H]+
129	 2-(二氟甲基)-5-[6-[(3,4-二氟苯氧基)甲基]-5-氟-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.13 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 1.8, 9.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.15 (m, 2H), 7.03-6.99 (m, 1H), 6.88 - 6.84 (m, 1H), 5.34 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H) MS(ESI): 358.0 [M+H]+
130	 2-(二氟甲基)-5-[5-氟-6-(8-喹啉基氧基甲基)-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.15 (s, 1H), 8.80 (d, *J* = 1.5, 4.3 Hz, 1H), 8.36-8.20 (m, 2H), 7.59 - 7.54 (m, 3H), 7.44 - 7.15 (m, 2H), 5.63 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H) MS(ESI): 373.0 [M+H]+

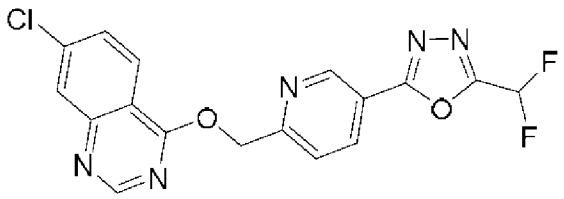
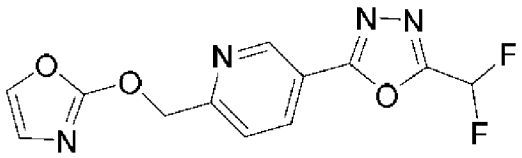
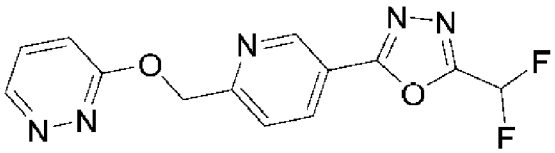
131	 2-(二氟甲基)-5-[6-[(2,4-二氟苯氧基)甲基]-5-氟-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.14 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 1.8, 9.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.15 (m, 2H), 7.01-6.98 (m, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 1H), 5.39 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H) MS(ESI): 358.1 [M+H]+
132	 2-(二氟甲基)-5-[5-氟-6-(5-喹啉基氧基甲基)-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.18 (s, 1H), 8.85 (d, *J* = 1.6, 4.3 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 0.9, 8.4 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 1.7, 9.7 Hz, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.69 - 7.66 (m, 1H), 7.53 (d, *J* = 4.4, 8.5 Hz, 1H), 7.42 - 7.16 (m, 2H), 5.63 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H) MS(ESI): 373.2 [M+H]+
22	 2-(二氟甲基)-5-[2-[(3,4-二氟苯氧基)甲基]嘧啶-5-基]-1,3,4-噁二唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.47 (s, 2H), 7.44 - 7.14 (m, 2H), 7.01-6.98 (m, 1H), 6.86 - 6.80 (m, 1H), 5.42 (s, 2H) MS(ESI): 341.0 [M+H]+

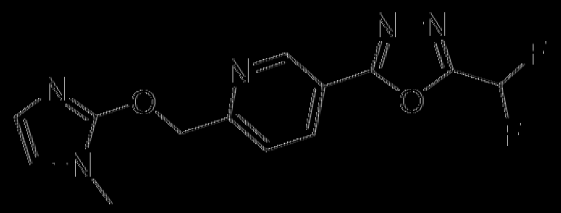
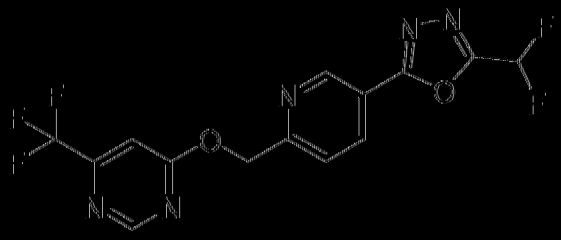
31	 2-(二氟甲基)-5-[6-(7-異喹啉基氧基甲基)-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.32 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 2.2, 8.3 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.94 (m,2H), 7.80 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 2H), 7.40 - 7.14 (m, 1H), 5.51 (s, 2H) MS(ESI): 355.0 [M+H]+
60	 4-[[5-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2-吡啶基]甲氧基]-3-甲基-1,2-苯并噁唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.32 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 2.1, 8.3 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.41 - 7.14 (m, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 2.74 (s, 3H) MS(ESI): 359.0 $[M+H]^+$
71	 2-(二氟甲基)-5-[6-[(4-甲基-2-吡啶基)氧基甲基]-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.25 (s, 1H), 8.52 - 8.48 (m, 1H), 7.97 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.77 (br d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.26 (m,1H), 6.86 (br d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 2.37 (s, 3H) MS(ESI): 319.0 $[M+H]^+$

75	 2-(二氟甲基)-5-[6-[(3-甲基-4-吡啶基)氧基甲基]-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 9.26 (d, *J* : 1.6 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* : 2.3, 8.3 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* : 1.3, 5.0 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* : 0.6, 8.3 Hz, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 1H), 7.40 - 7.13 (m, 1H), 6.91 (d, *J* : 5.0, 7.1 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 2.34 (s, 3H) MS(ESI): 319.0 [M+H]+
76	 2-(二氟甲基)-5-[6-[(5-氟-2-吡啶基)氧基甲基]-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 9.25 (d, *J* : 1.9 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* : 2.3, 8.3 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* : 3.0 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* : 8.3 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* : 3.1, 7.8, 9.0 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.01 (d, *J* : 3.6, 9.1 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H) MS(ESI): 323.0 [M+H]+
78		1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 9.26 (d, J : 1.6 Hz, 1H), 8.63 (d, J : 4.9 Hz, 2H), 8.53 (dd, J : 2.3, 8.3 Hz, 1H), 7.82 (d, J : 7.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.13 (m, 2H), 5.68 (s, 2H)。 MS(ESI):306.2[M+H]+

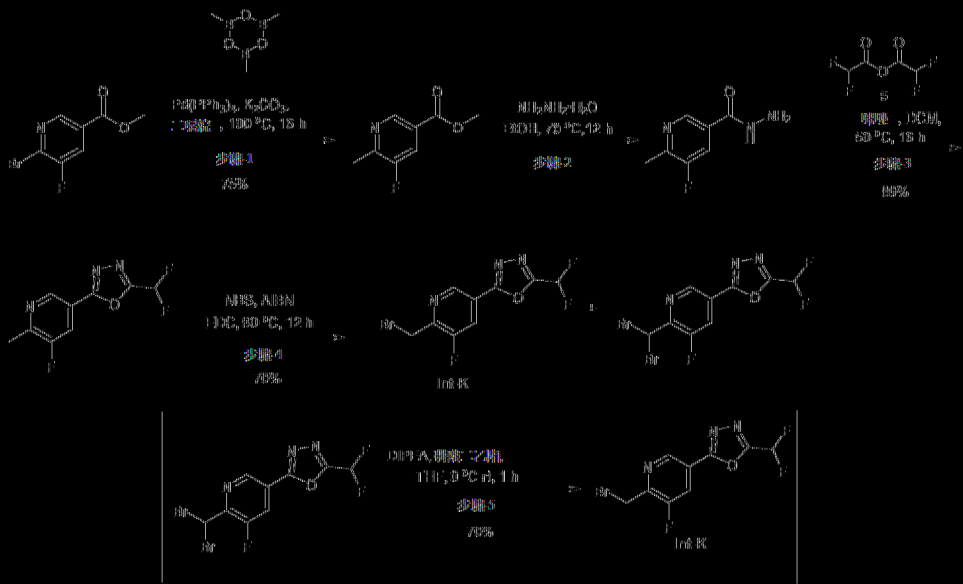
81	 2-(二氟甲基)-5-[6-[(5-氟-2-甲基-嘧啶-4-基)氧基甲基]-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.28 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.40 - 7.14 (m, 1H), 5.74 (s, 2H), 2.55 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H) MS(ESI): 338.2 [M+H]+
83	 2-[6-[(6-環丙基嗒嗪-3-基)氧基甲基]-3-吡啶基]-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.26 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.40 - 7.13 (m, 2H), 5.71 (s, 2H), 2.20 (m,1H), 1.15 - 1.09 (m, 2H), 1.02 - 0.98 (m, 2H) MS(ESI): 346.1 [M+H]+
94	 2-(二氟甲基)-5-[6-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧基甲基]-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.26 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 2.2, 8.3 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 2.5, 8.8 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.40 - 7.16 (m, 1H), 7.14 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H) MS(ESI): 373.2 [M+H]+

95	 2-(二氟甲基)-5-[6-[(6-甲基喹唑啉-4-基)氧基甲基]-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.30 (d, *J* =1.63 Hz, 1 H) 8.71 (s, 1 H) 8.56 (d, *J* =8.25, 2.25 Hz, 1 H) 8.18 (d, *J* =1.00 Hz, 1 H) 7.89 (d, *J* =8.25 Hz, 1 H) 7.86 (d, *J* =1.13 Hz, 2 H) 7.27 (m, 1 H) 5.91 (s, 2 H) 2.61 (d, *J* =0.63 Hz, 3 H) MS(ESI): 370.2 [M+H]$^+$
96	 2-(二氟甲基)-5-[6-[(8-甲基喹唑啉-4-基)氧基甲基]-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.30 (d, *J* =1.63 Hz, 1 H) 8.78 (s, 1 H) 8.55 (d, *J* =8.25, 2.25 Hz, 1 H) 8.24 (d, *J* =8.88 Hz, 1 H) 7.88 (d, *J* =7.88 Hz, 1 H) 7.83 (d, *J* =7.25 Hz, 1 H) 7.58 - 7.66 (m, 1 H) 7.27 (m,1 H) 5.90 (s, 2 H) 2.74 (s, 3 H) MS(ESI): 370.0 [M+H]$^+$

98	 2-[6-[(7-氯喹唑啉-4-基)氧基甲基]-3-吡啶基]-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.29 (d, *J*=1.75 Hz, 1 H) 8.79 (s, 1 H) 8.56 (d, *J*=8.32, 2.19 Hz, 1 H) 8.40 (d, *J*=8.88 Hz, 1 H) 7.98 (d, *J*=1.88 Hz, 1 H) 7.90 (d, *J*=8.25 Hz, 1 H) 7.74 (d, *J*=8.82, 1.94 Hz, 1 H) 7.27 (t, *J*=51.59 Hz, 1 H) 5.92 (s, 2 H) MS(ESI): 390.1 $[M+H]^+$
100	 2-(二氟甲基)-5-[6-(噁唑-2-基氧基甲基)-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.28 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 2.1, 8.3 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.27 (m,1H), 6.91 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H) MS(ESI): 295.1 $[M+H]^+$
103	 2-(二氟甲基)-5-[6-(嗒嗪-3-基氧基甲基)-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.27 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.87 (d, *J* = 1.3, 4.5 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 4.5, 9.0 Hz, 1H), 7.42 - 7.13 (m, 2H), 5.77 (s, 2H) MS(ESI): 306.0 $[M+H]^+$

105	 2-(二氟甲基)-5-[6-[(1-甲基咪唑-2-基)氧基甲基]-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 9.27 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 2.2, 8.2 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.40 - 7.14 (m, 1H), 6.74 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 3.55 (s, 3H) MS(ESI): 308.2 [M+H]+
90	 2-(二氟甲基)-5-[6-[[6-(二氟甲基)嘧啶-4-基]氧基甲基]-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 9.27 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 2.1, 8.3 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40 - 7.14 (m, 1H), 5.77 (s, 2H) MS(ESI): 374.1 [M+H]+

2-(6-(溴甲基)-5-氟吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(Int-K)



【0108】**步驟-1：5-氟-6-甲基菸鹼酸甲酯之合成：**在室溫下向6-溴-5-氟菸鹼酸甲酯(**1,** 5.0 g, 21.36 mmol, 1.0當量)於1,4二噁烷(75 mL)中之攪拌溶液中添加2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三硼雜環己烷(13.41 g, 106.8 mmol, 5.0當量)，隨後添加K_2CO_3 (4.429 g, 32.00 mmol, 1.5當量)並用氬氣使反應混合物脫氣15 min。向所得反應混合物中添加$Pd(PPh_3)_4$ (2.77 g, 0.235 mmol, 0.11 eq.)。將反應混合物在100℃下加熱並攪拌16 h。起始材料完全消耗後(藉由TLC監測)，將反應混合物用水(100 mL)稀釋並利用DCM (2 × 100 mL)萃取。合併之有機層用鹽水溶液(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗製產物。粗產物藉由Combi急速管柱層析使用乙酸乙酯:正己烷(20%)溶析來純化，以獲得呈灰白色固體之5-氟-6-甲基菸鹼酸甲酯(2.70 g, 75%)。

【0109】**步驟-2：甲基5-氟-6-甲基煙醯肼之合成：**在室溫下向5-氟-6-甲基菸鹼酸甲酯(0.740 g, 4.374 mmol, 1.0當量)於EtOH (10 mL)中之攪拌溶液中添加水合肼(1.402 g, 43.74 mmol, 5.0當量)。將反應混合物在70℃下加熱並攪拌12 h。起始材料完全消耗後(藉由TLC監測)，將反應混合物在減壓下濃縮以獲得粗產物(0.740 g, 粗製物)。粗產物如此用於下一反應而不進行進一步純化。

【0110】**步驟-3：2-(二氟甲基)-5-(5-氟-6-甲基吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑之合成：**在室溫下向甲基5-氟-6-甲基煙醯肼(0.740 g, 4.374 mmol, 1.0當量)於DCM (50 mL)中之攪拌溶液中添加咪唑(0.893 g, 13.12 mmol, 3.0當量)達15 min。在0℃溫度下向所得反應混合物中添加DFAA (2.28 g, 13.12 mmol)。將反應混合物在50℃下加熱並攪拌16 h。起始材料完全消耗後(藉由TLC監測)，將反應混合物用水(10 mL)稀釋並利用DCM (3 x 20

mL)萃取。合併之有機層用鹽水溶液(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由Combi急速管柱層析使用乙酸乙酯:正庚烷(30%)純化，以獲得呈灰白色固體之2-(二氟甲基)-5-(5-氟-6-甲基吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑(1.788 g, 89.4%, 來自2個步驟)。

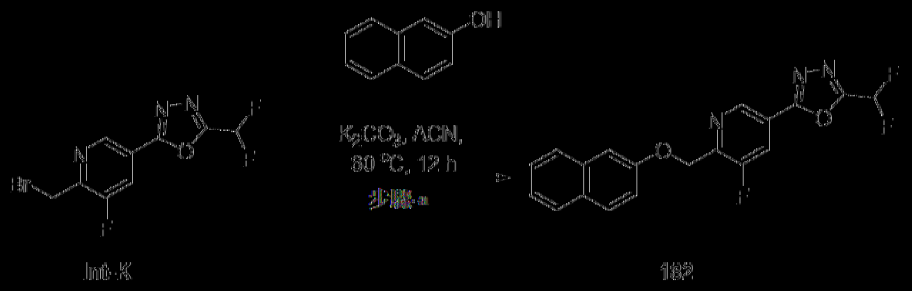
【0111】步驟-4：2-(6-(溴甲基)-5-氟吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(Int-K)之合成：在室溫下向2-(二氟甲基)-5-(5-氟-6-甲基吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑(0.900 g, 3.927 mmol, 1.0當量)於DCE (18 mL)中之攪拌溶液中添加NBS (2.10 g, 23.56 mmol, 6.0當量)，隨後添加AIBN (0.322 g, 1.963 mmol, 0.5當量)達15 min。將反應混合物在80℃下加熱並攪拌12 h。起始材料完全消耗後(藉由TLC監測)，將反應混合物用水(30 mL)稀釋並利用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。合併之有機層用鹽水溶液(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由Combi急速管柱層析使用乙酸乙酯:正庚烷(30%)純化，以獲得呈灰白色固體之2-(6-(溴甲基)-5-氟吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑**(Int-K,** 0.600 g, 44%, **7**, 550 mg, 35%)。

LC-MS:m/z = 309.6。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.12 (s, 1H), 8.13 (br. d, J = 8.80 Hz, 1H), 6.76 - 7.10 (m, 1H), 4.66 (s, 3H)。

步驟-5：2-(6-(溴甲基)-5-氟吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(Int-K)之合成：在0℃溫度下向2-(6-(二溴甲基)-5-氟吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.370 g, 0.953 mmol, 1.0當量)於THF (10 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (0.246 g, 1.907 mmol, 2.0當量)，隨後添加磷酸二乙酯(263.1 g, 1.907 mmol, 1.907當量)。使所得反應混合物達到室溫並攪拌1 h。起始材料完全消耗後(藉由TLC監測)，將反應混合物用水(10 mL)

稀釋並利用乙酸乙酯(3 x 15 mL)萃取。有機層用鹽水溶液(10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由Combi急速管柱層析使用乙酸乙酯:正庚烷(30%)純化，以獲得呈灰白色固體之2-(6-(溴甲基)-5-氟吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(Int-K, 0.687 g, 72.3%)。LC-MS:m/z = 310.11；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.12 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 6.76 - 7.10 (m, 1H), 4.66 (s, 3H)。

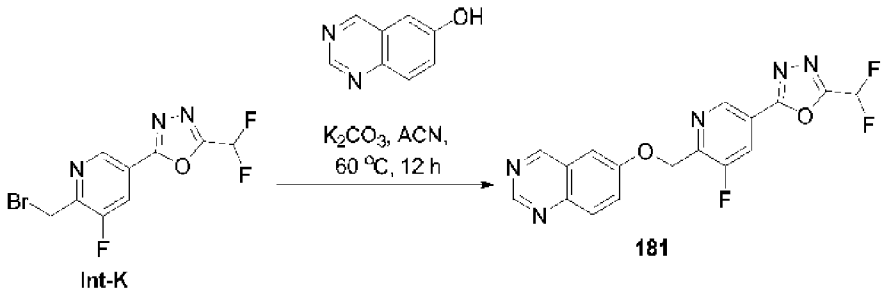
2-(二氟甲基)-5-(5-氟-6-((萘-2-基氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑(182)



[0112] 2-(二氟甲基)-5-(5-氟-6-((萘-2-基氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑(182)：在室溫下向萘-2-醇(47 mg, 0.324 mmol, 1.0當量)於乙腈(5 mL)中之攪拌溶液中添加K_2CO_3 (113 mg, 0.817 mmol, 2.5當量)，隨後添加2-(二氟甲基)-5-(5-氟-6-((萘-2-基氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑(Int-K, 100 mg, 0.324 mmol, 1.0當量)。將反應混合物在60°C下加熱並攪拌12 h。起始材料完全消耗後(藉由TLC監測)，使反應混合物冷卻至室溫並在減壓下濃縮。將所獲得之殘餘物用水(10 mL)稀釋且水層用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。合併之有機層用鹽水溶液(10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由Combi急速管柱層析使用乙酸乙酯:正己烷(30%)純化，以獲得呈灰白色固體之2-(二氟甲基)-5-[5-氟-6-(2-萘基氧基甲基)-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑(182, 70.0 mg,

40%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.12 (d, J = 1.13 Hz, 1H), 8.45 - 8.51 (m, 1H), 7.79 - 7.88 (m, 3H), 7.44 - 7.73 (m, 3H), 7.34 - 7.40 (m, 1H), 7.25 (dd, J = 8.80, 2.40 Hz, 1H), 5.48 (br. s, 2H)。^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$):δ - 120.75 ; -123.29 。LC-MS:m/z = 371.9 [M+H]。HPLC:99.56%，在9.207 min處。

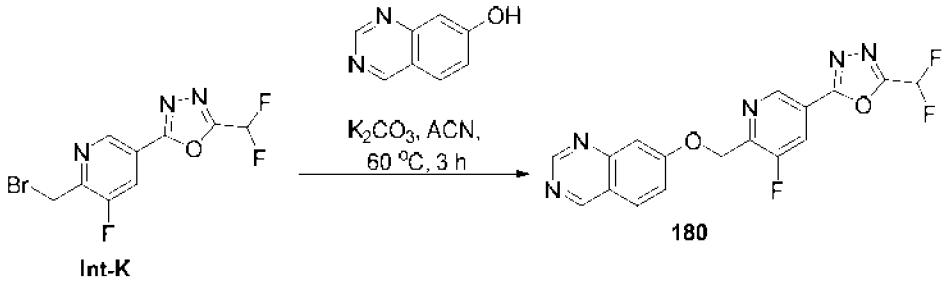
2-(二氟甲基)-5-(5-氟-6-((喹唑啉-6-基氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑(181)



【0113】2-(二氟甲基)-5-(5-氟-6-((喹唑啉-6-基氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑(181)之合成：在室溫下向喹唑啉-6-醇(47 mg, 0.321 mmol, 1.0當量)於乙腈(5 mL)中之攪拌溶液中添加K_2CO_3 (112 mg, 0.400 mmol, 1.20當量)，隨後添加2-(6-(溴甲基)-5-氟吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(**Int-K**, 100 mg, 0.324 mmol, 1.0當量)。將反應混合物在60℃下加熱並攪拌12 h。起始材料完全消耗後(藉由TLC監測)，使反應混合物冷卻至室溫並在減壓下濃縮。將所獲得之殘餘物用水(10 mL)稀釋且水層用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。合併之有機層用鹽水溶液(10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由Combi急速管柱層析使用乙酸乙酯:正己烷(30%)純化，以獲得呈灰白色固體之2-(二氟甲基)-5-(5-氟-6-((喹唑啉-6-基氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑(**181**, 57 mg, 30%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.49 (s,

1H), 9.19 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.50 (dd, *J* = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 9.01 Hz, 1H), 7.46 - 7.80 (m, 3H), 5.56 (d, *J* = 1.50 Hz, 2H)。^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6):δ - 120.75；-123.29。LC-MS:m/z 371.9 [M+H]。HPLC:99.56%，在9.207 min處。

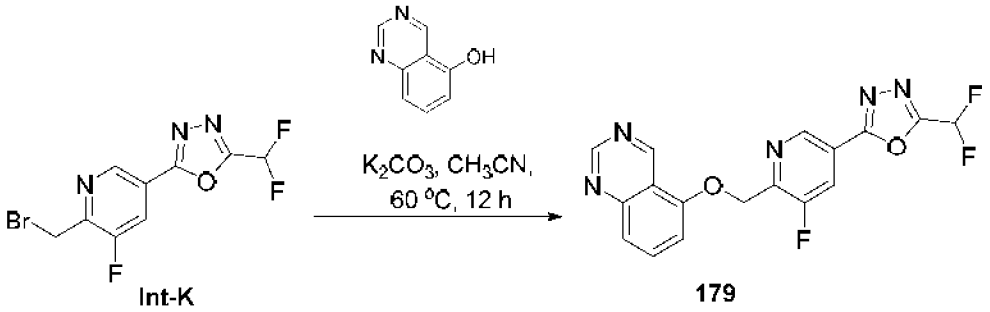
2-(二氟甲基)-5-(5-氟-6-((喹唑啉-7-基氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑(180)



【0114】2-(二氟甲基)-5-(5-氟-6-((喹唑啉-7-基氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑(180)之合成：在室溫下向喹唑啉-7-醇(47 mg, 0.321 mmol, 1.0當量)於乙腈(5 mL)中之攪拌溶液中添加K_2CO_3 (113 mg, 0.817 mmol, 2.5當量)，隨後添加2-(6-(溴甲基)-5-氟吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(**Int-K**, 100 mg, 0.324 mmol, 1.0當量)。將反應混合物在60℃下加熱並攪拌12 h。起始材料完全消耗後(藉由TLC監測)，使反應混合物冷卻至室溫並在減壓下濃縮。將所獲得之殘餘物用水(10 mL)稀釋且水層用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。合併之有機層用鹽水溶液(10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由Combi急速管柱層析使用乙酸乙酯:正己烷(30%)純化，以獲得呈灰白色固體之2-(二氟甲基)-5-(5-氟-6-((喹唑啉-7-基氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑(**180**, 65 mg, 55%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.44 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.51 (dd, *J* = 9.82, 1.69 Hz, 1H), 8.10 (d,

J = 9.01 Hz, 1H), 7.55 – 7.75 (m, 2H), 7.40 – 7.50 (m, 1H), 5.62 (br. s, 2H)。^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6):δ - 120.75；-123.29。LC-MS:m/z 374.4 [M+H]。HPLC:97.51%，在9.483 min處。

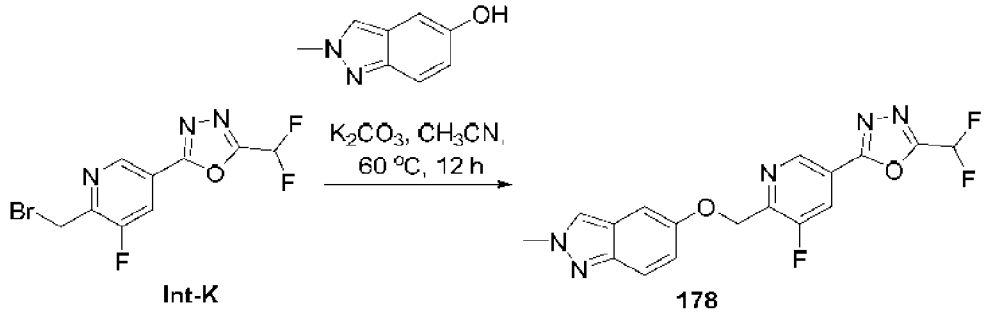
2-(二氟甲基)-5-(5-氟-6-((喹唑啉-5-基氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑(179)



【0115】2-(二氟甲基)-5-(5-氟-6-((喹唑啉-5-基氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑(179)之合成：在室溫下向喹唑啉-5-醇(47 mg, 0.321 mmol, 1.0當量)於乙腈(5 mL)中之攪拌溶液中添加K_2CO_3 (112 mg, 0.817 mmol, 2.5當量)，隨後添加2-(6-(溴甲基)-5-氟吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(**Int-K**, 100 mg, 0.324 mmol, 1.0當量)。將反應混合物在60℃下加熱並攪拌12 h。起始材料完全消耗後(藉由TLC監測)，使反應混合物冷卻至室溫並在減壓下濃縮。將所獲得之殘餘物用水(10 mL)稀釋且水層用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。合併之有機層用鹽水溶液(10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由Combi急速管柱層析使用乙酸乙酯:正己烷(30%)純化，以獲得呈灰白色固體之2-(二氟甲基)-5-(5-氟-6-((喹唑啉-5-基氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑(**179**, 37 mg, 30%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.67 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.52 (t, *J* = 32.6, 1H), 8.52 (dd, *J* = 9.82, 1.69 Hz, 1H), 7.47 – 7.72 (m, 2H), 7.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.69 (br. s,

2H)。^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6):δ - 120.76；-123.10。LC-MS:m/z 374.4 [M+H]。HPLC:98.83%，在5.611 min處。

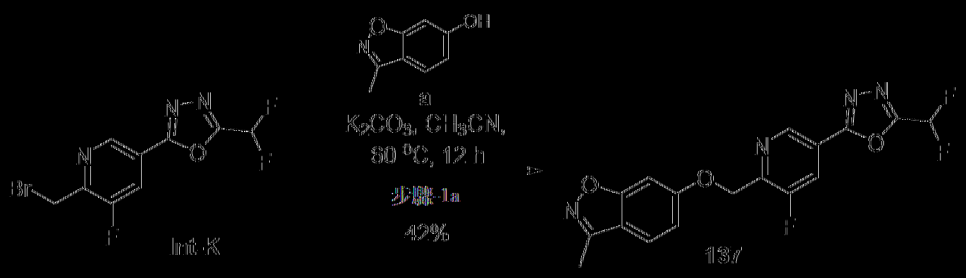
2-(二氟甲基)-5-(5-氟-6-(((2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑(178)



【0116】2-(二氟甲基)-5-(5-氟-6-(((2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑(**178**)之合成：在室溫下向2-甲基-2*H*-吲唑-5-醇(47.12 mg, 0.317 mmol, 1.0當量)於乙腈(10 mL)中之攪拌溶液中添加K_2CO_3 (113 mg, 0.817 mmol, 2.5當量)，隨後添加2-(6-(溴甲基)-5-氟吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(Int-K, 100 mg, 0.324 mmol, 1.0當量)。將反應混合物在60℃下加熱並攪拌12 h。起始材料完全消耗後(藉由TLC監測)，使反應混合物冷卻至室溫且用水(10 mL)驟冷並利用乙酸乙酯(3X10 mL)萃取。合併之有機層用鹽水溶液(10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由Combi急速管柱層析使用乙酸乙酯:正庚烷(30%)純化，以獲得呈灰白色固體之2-(二氟甲基)-5-(5-氟-6-(((2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑(**178**, 25 mg, 28%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.10 (s, 1H), 8.47 (dd, J = 1.6 Hz, 11.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.47 – 7.72 (m, 2H), 7.15 – 7.25 (m, 1H), 6.97 (dd, J = 1.0.1 Hz, 1.60 Hz, 1H), 5.69 (br. s, 2H), 4.11 (s, 3H)。^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6):δ - 120.75；-123.33。LC-

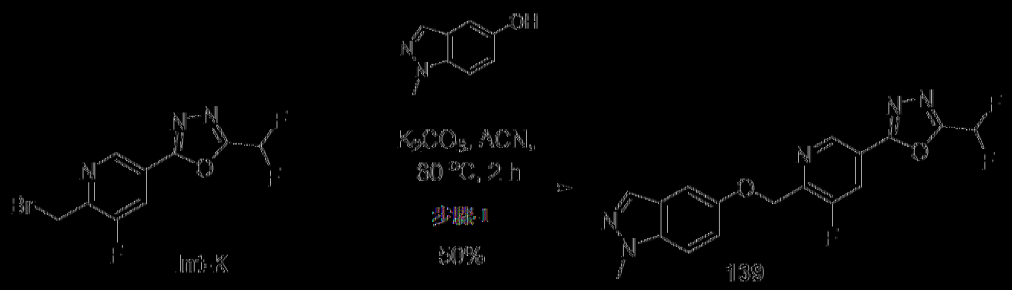
MS:m/z 376.6 [M+H]。HPLC:96.40%，在6.876 min處。

6-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氟吡啶-2-基)甲氧基)-3-甲基苯并[d]異噁唑(137)



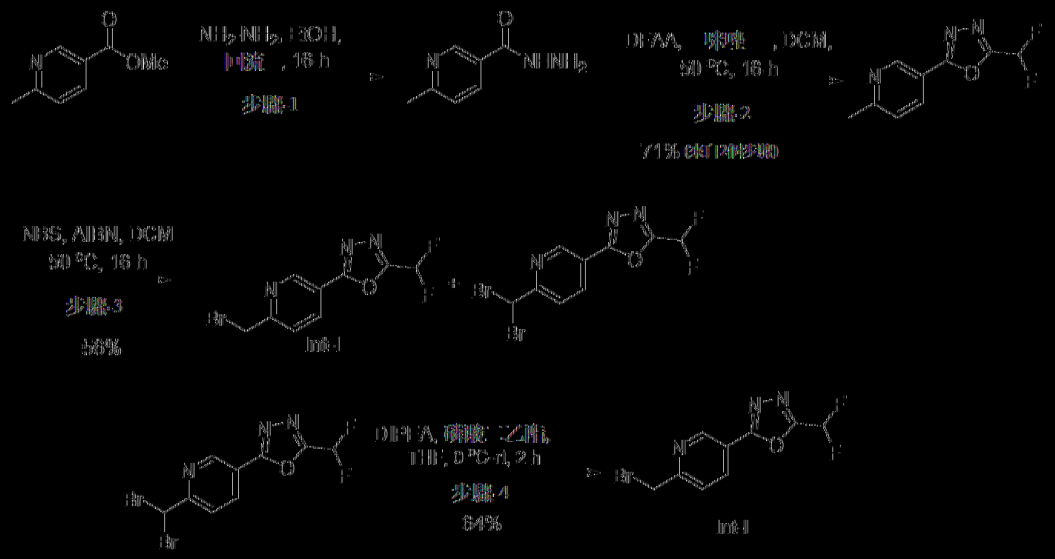
[0117] 6-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氟吡啶-2-基)甲氧基)-3-甲基苯并[d]異噁唑(137)之合成：在室溫下向3-甲基-1H-吲唑-6-醇(a, 36.4 mg, 0.244 mmol)於乙腈(5 mL)中之攪拌溶液中添加K_2CO_3 (101 mg, 0.733 mmol)，隨後添加2-[6-(溴甲基)-5-氟-3-吡啶基]-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(Int-K, 75 mg, 0.244 mmol)。將反應混合物在60℃下加熱並攪拌12 h。起始材料完全消耗後(藉由TLC監測)，使反應混合物冷卻至室溫，用水(10 mL)驟冷並利用乙酸乙酯(15 mL)萃取。有機層用鹽水(15 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由Prep HPLC純化，以獲得呈灰白色固體之6-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氟吡啶-2-基)甲氧基)-3-甲基苯并[d]異噁唑(137, 38 mg, 42%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.18 (s, 1H), 8.19 (dd, *J* = 9.82, 1.69 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.82-7.07 (d, *J* = 2.13 Hz, 2H), 5.42 (br. s, 2H), 2.53 (s, 3H)。LC-MS:m/z: 377.2 $[M+H]^+$。HPLC:99.72%，在8.362 min處。

2-(二氟甲基)-5-(5-氟-6-(((1-甲基-1H-吲唑-5-基)氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑(139)



[0118] 2-(二氟甲基)-5-(5-氟-6-(((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑(139)之合成：在室溫下向1-甲基-1H-吡唑-5-醇(36.19 mg, 0.2442 mmol)於乙腈(5 mL)中之攪拌溶液中添加K_2CO_3 (101.28 mg, 0.7328 mmol)，隨後添加2-(6-(溴甲基)-5-氟吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(Int-K, 75 mg, 0.2442 mmol)。將反應混合物在60℃下加熱並攪拌2 h。起始材料完全消耗後(藉由TLC監測)，使反應混合物冷卻至室溫且用水(2 mL)驟冷，並利用乙酸乙酯(5 mL)萃取。有機層用鹽水(5 mL)洗滌，經無水Na2SO4乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由Combi急速管柱層析使用乙酸乙酯:正庚烷(30%)純化，以獲得呈灰白色固體之2-(二氟甲基)-5-(5-氟-6-(((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑(139, 61 mg, 50%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.10 (s, 1H), 8.45 (dd, J = 9.82, 1.69 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 0.75 Hz, 1H), 7.55 - 7.60 (m, 2H), 7.35 (d, J = 2.13 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 9.01, 2.38 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 1.63 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H)。LC-MS:m/z: 376.44[M+H]+。HPLC:98.23%，在8.170 min處。

2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(Int-I)



[0119] 步驟 1：6-甲基煙醛肼之合成：在室溫下向6-甲基菸鹼酸甲酯(50 g, 331.1 mmol, 1.0當量)於乙醇(500 mL)中之溶液中添加氫化肼(53.06 g, 1655.6 mmol, 5.0當量)。使所得反應混合物回流16 h且反應之進程係藉由TLC監測。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物利用二乙醚(500 mL)研磨，以獲得呈白色固體之6-甲基煙醛肼(2, 50 g, 粗製物)。粗產物如此用於下一反應而不進行進一步純化。

[0120] 步驟 2：2-(二氟甲基)-5-(6-甲基吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑之合成：在室溫下向6-甲基煙醛肼(50 g, 331.1 mmol, 1.0當量)於DCM (1000 mL)中之溶液中添加吡啶(67.62 g, 993.37 mmol, 3.0當量)及DFAA (172.84 g, 993.37 mmol, 3.0當量)。反應混合物在50°C下攪拌16 h且反應之進程係藉由TLC監測。反應混合物用飽和$NaHCO_3$水溶液(500 mL)驟冷且水層用DCM (500 mL X 2)萃取。將合併之有機層用鹽水溶液(250 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥並在減壓下濃縮，以獲得呈黏性固體之粗製化合物。粗產物藉由Combi急速管柱層析使用溶析液乙酸乙酯:庚烷(15%)純化，以獲得呈白色固體之2-(二氟甲基)-5-(6-甲基吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑

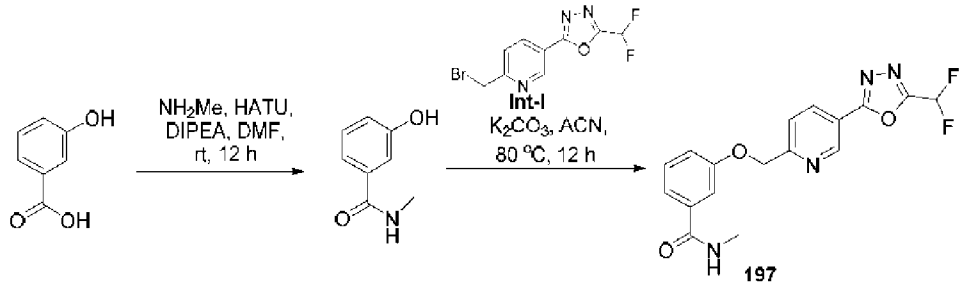
(45 g, 71%, 來自2個步驟)。

【0121】**步驟-3：2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(Int-I)之合成：**在室溫下向2-(二氟甲基)-5-(6-甲基吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑(45 g, 213.2 mmol, 1.0當量)於DCE (450 mL)中之溶液中添加NBS (151.8 g, 426.54 mmol, 2.0當量)，隨後添加AIBN (17.51 mg, 106.4 mmol, 0.5當量)。反應混合物在80℃下攪拌12 h。反應之進程係藉由TLC監測，反應完成後，使反應混合物冷卻至室溫且用水(500 mL)驟冷，並利用DCM (3X500 mL)萃取。合併之有機層用鹽水溶液(500 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由Combi急速管柱層析使用溶析液乙酸乙酯:正庚烷(10%)純化，以獲得呈灰白色固體之2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(**Int-I**, 21.0 g, 34%, **二溴副產物**, 25 g, 32%)。

【0122】**步驟-4：2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(Int-I)之合成：**在0℃溫度下向2-(6-(二溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(20 g, 54.206 mmol, 1.0當量)於THF (200 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (18 mL, 108.3 mmol, 2.0當量)，隨後添加磷酸二乙酯(15 g, 108.6 mmol, 2.0當量)。使所得反應混合物達到室溫並攪拌2 h。起始材料完全消耗後(藉由TLC監測)，將反應混合物用水(100 mL)稀釋並利用乙酸乙酯(3 × 100 mL)萃取。合併之有機層用鹽水溶液(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由Combi急速管柱層析使用乙酸乙酯:正庚烷(30%)純化，以獲得呈灰白色固體之2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(**Int-I,** 10 g, 64%)。LC-MS:m/ z = 291.0 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.19

(s, 1H), 8.47 (dd, *J* = 2.4 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 47.2 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H)。

3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲氧基)-*N*-甲基苯甲醯胺(197)

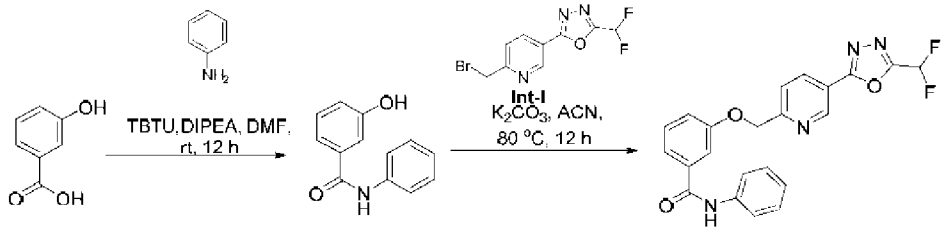


【0123】3-羥基-*N*-甲基苯甲醯胺之合成：在室溫下向3-羥基苯甲酸(500 mg, 3.620 mmol, 1.0當量)於DMF (5 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (3.14 mL, 18.10 mmol, 5.0當量)，隨後添加HATU (2.06 g, 5.430 mmol, 1.5當量)及甲胺(488 mg, 7.24 mmol, 2.0當量)並攪拌12 h。起始材料完全消耗後(藉由TLC監測)，將反應混合物用水(50 mL)驟冷並利用乙酸乙酯(10 mLx3)萃取。合併之有機層用鹽水溶液(10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由Combi急速管柱層析使用乙酸乙酯:正庚烷(50%)純化，以獲得呈黃色固體之3-羥基-*N*-甲基苯甲醯胺(**2**, 546 mg, 98%)。

【0124】**3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲氧基)-*N*-甲基苯甲醯胺(197)之合成：**在室溫下向3-羥基-*N*-甲基苯甲醯胺(99 mg, 0.655 mmol, 1.5當量)於乙腈(5 mL)中之攪拌溶液中添加K_2CO_3 (180 mg, 1.310 mmol, 3.0當量)，隨後添加2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(**Int-I**, 100 mg, 0.436 mmol, 1.0當量)。將反應混合物在80℃下加熱並攪拌12 h。起始材料完全消耗後(藉由TLC監測)，使反應混

合物冷卻至室溫且用水(10 mL)驟冷並利用乙酸乙酯(3X10 mL)萃取。合併之有機層用鹽水溶液(10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由Combi急速管柱層析使用乙酸乙酯:正庚烷(20%)純化，以獲得呈灰白色固體之3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲氧基)-N-甲基苯甲醯胺(**197**, 20 mg, 13%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.23 (s, 1H), 8.40 - 8.52 (m, 2H), 7.70 - 7.81 (m, 1H), 7.36 - 7.60 (m, 4H), 7.21 (d, J = 8.31 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 2.77 (d, J = 4.40 Hz, 3H)。^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6):δ -121.780 ; -121.917。LC-MS:m/z 360.8 [M+H]。HPLC:95.83%，在6.995 min處。

3-((5-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲氧基)-*N*-苯基苯甲醯胺(196):



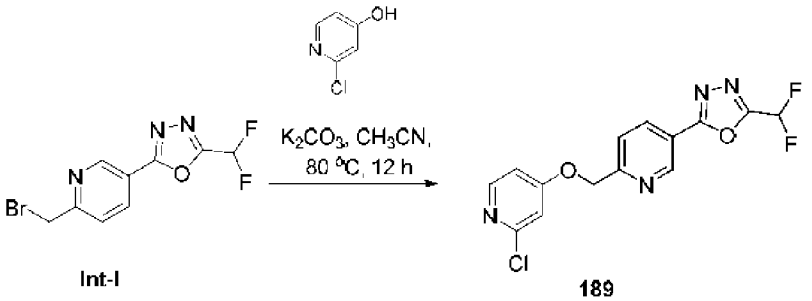
196

【0125】3-羥基-*N*-苯基苯甲醯胺之合成：在室溫下向3-羥基苯甲酸(1.0 g, 7.240 mmol, 1.0當量)於DMF (20 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (1.40 mL, 10.86 mmol, 1.5當量)，隨後添加TBTU (3.48 g, 10.86 mmol, 1.5當量)及苯胺(**2**, 674 g, 7.240 mmol, 1.0當量)並攪拌12 h。起始材料完全消耗後(藉由TLC監測)，將反應混合物用水(10 mL)驟冷並利用乙酸乙酯(3X10 mL)萃取。合併之有機層用鹽水溶液(10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥並在減壓下濃縮，以獲得3-羥基-*N*-苯基苯甲醯胺(600 mg, 粗製物)。粗產物如此用於下一反應而不進行進一步純化。

【0126】3-((5-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲氧基)-*N*-苯基苯甲

醯胺(196)之合成：在室溫下向3-羥基-*N*-苯基苯甲醯胺(147 mg, 0.690 mmol, 1.0當量)於乙腈(5 mL)中之攪拌溶液中添加K_2CO_3 (143 mg, 1.034 mmol, 1.5當量)，隨後添加2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(**Int-I**, 200 mg, 0.690 mmol, 1.0當量)。將反應混合物在80℃下加熱並攪拌12 h。起始材料完全消耗後(藉由TLC監測)，使反應混合物冷卻至室溫且用水(10 mL)驟冷並利用乙酸乙酯(3X10 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由反相Prep HPLC純化，以獲得呈灰白色固體之3-((5-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲氧基)-*N*-苯基苯甲醯胺(**196**, 30 mg, 10%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.21 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.26, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.58 – 7.71 (m, 3H), 7.50 (t, J = 17.6 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 16.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 14.4 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H)。^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6):δ -120.653 ; -120.790 。LC-MS:m/z 423.27 [M+H]。HPLC:98.72%，在8.433 min處。

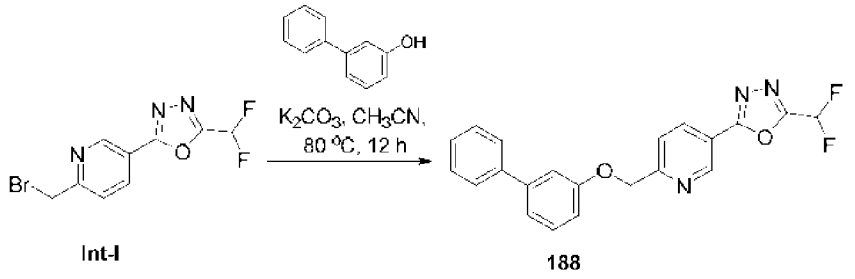
2-(6-(((2-氯吡啶-4-基)氧基)甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(189)



【0127**】2-(6-(((2-氯吡啶-4-基)氧基)甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(189)之合成：**在室溫下向2-氯吡啶-4-醇(29 mg, 0.218

mmol, 1.0當量)於乙腈(5 mL)中之攪拌溶液中添加K_2CO_3 (91 mg, 0.655 mmol, 3.0當量)，隨後添加2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(**Int-I**, 50 mg, 0.218 mmol, 1.0當量)。將反應混合物在80℃下加熱並攪拌12 h。起始材料完全消耗後(藉由TLC監測)，使反應混合物冷卻至室溫且用水(10 mL)驟冷並利用乙酸乙酯(3X10 mL)萃取。合併之有機層用鹽水溶液(10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由反相Prep HPLC純化，以獲得呈灰白色固體之2-(6-(((2-氯吡啶-4-基)氧基)甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(**189**, 43 mg, 74%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.23 (s, 1H), 8.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 52.2, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.10 – 7.20 (m, 1H), 5.46 (br. s, 2H)。^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6):δ - 120.658；-120.795。LC-MS:m/z 339.0 [M+H]。HPLC:99.62%，在7.864 min處。

2-(6-(([1,1'-聯苯]-3-基氧基)甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(188)：

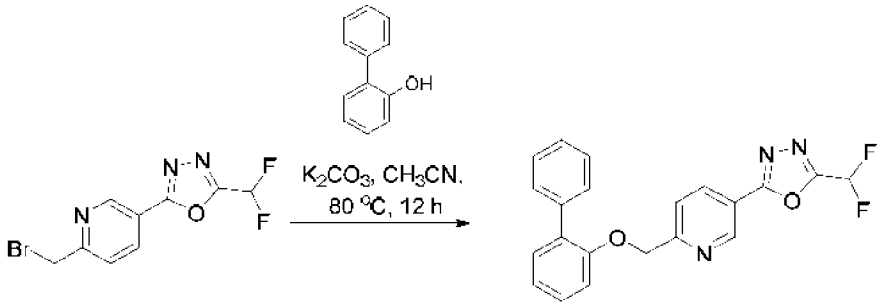


Int-I　　188

【0128】2-(6-(([1,1'-聯苯]-3-基氧基)甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(188)之合成：在室溫下向[1,1'-聯苯]-3-醇(118 mg, 0.692 mmol, 1.0當量)於乙腈(5 mL)中之攪拌溶液中添加K_2CO_3 (287 mg, 2.076 mmol, 3.0當量)，隨後添加2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-

1,3,4-噁二唑(**Int-I**, 200 mg, 0.692 mmol, 1.0當量)。將反應混合物在80℃下加熱並攪拌12 h。起始材料完全消耗後(藉由TLC監測)，使反應混合物冷卻至室溫且用水(10 mL)驟冷並利用乙酸乙酯(3X10 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由反相Prep HPLC純化，以獲得呈灰白色固體之2-(6-(([1,1'-聯苯]-3-基氧基)甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(**188**, 132 mg, 73%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.33 (d, J = 1.50 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 8.25, 2.25 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.25, 0.63 Hz, 1H), 7.56 - 7.60 (m, 2H), 7.41 - 7.47 (m, 2H), 7.33 - 7.40 (m, 2H), 7.22 - 7.27 (m, 2H), 6.80 - 7.08 (m, 2H), 5.37 (s, 2H)。^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ -119.14 。LC-MS:m/z 380.35 [M+H] 。HPLC:98.50%，在9.384 min處。

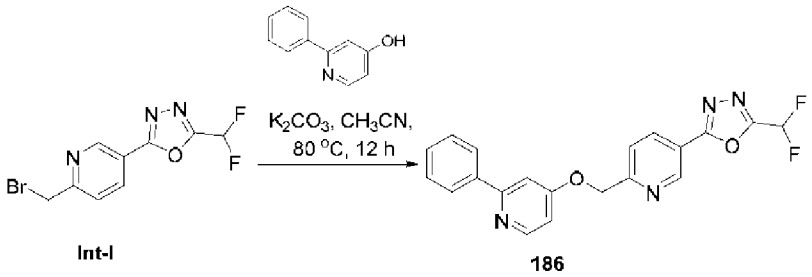
2-(6-(([1,1'-聯苯]-2-基氧基)甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(187)



【0129】2-(6-(([1,1'-聯苯]-2-基氧基)甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(187)之合成：在室溫下向[1,1'-聯苯]-2-醇(29 mg, 0.170 mmol, 1.0當量)於乙腈(5 mL)中之攪拌溶液中添加K_2CO_3 (71 mg, 0.513 mmol, 3.0當量)，隨後添加2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-

噁二唑(**Int-I**, 50 mg, 0.172 mmol, 1.0當量)。將反應混合物在80℃下加熱並攪拌12 h。起始材料完全消耗後(藉由TLC監測)，使反應混合物冷卻至室溫且用水(10 mL)驟冷並利用乙酸乙酯(3X10 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由Combi急速管柱層析使用乙酸乙酯:正庚烷(20%)純化，以獲得呈灰白色固體之2-(6-(([1,1'-聯苯]-2-基氧基)甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(**187**, 23 mg, 34%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.21 (s, 1H), 8.45 (dd, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.41 – 7.70 (m, 6H), 7.30 – 7.40 (m, 3H), 7.19 (d, J = 8.04 Hz, 1H), 7.0 – 7.10 (m, 1H), 5.33 (s, 2H)。^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ - 121.87。LC-MS:m/z 380.38 [M+H]。HPLC:99.87%，在9.486 min處。

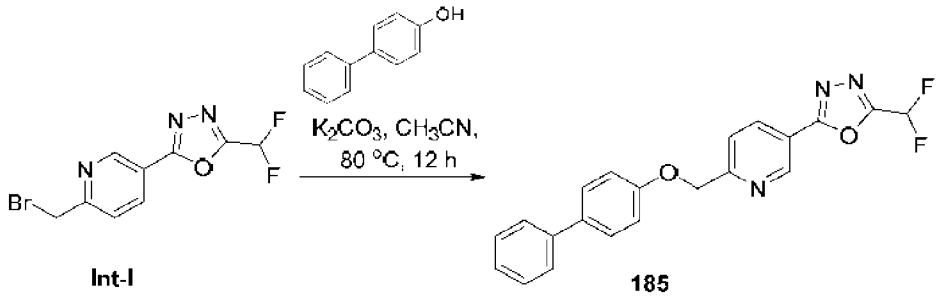
2-(二氟甲基)-5-(6-(((2-苯基吡啶-4-基)氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑(186)



【0130】**2-(二氟甲基)-5-(6-(((2-苯基吡啶-4-基)氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑(186)之合成**：在室溫下向2-苯基吡啶-4-醇(59 mg, 0.344 mmol, 1.9當量)於乙腈(5 mL)中之攪拌溶液中添加K_2CO_3 (71 mg, 0.513 mmol, 3.0當量)，隨後添加2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(**Int-I**, 50 mg, 0.172 mmol, 1.0當量)。將反應混合物在80℃下加熱並攪拌12 h。起始材料完全消耗後(藉由TLC監測)，使反應混合物冷卻至室溫且用水(10 mL)驟冷並利用乙酸乙酯(3X10 mL)萃取。合併之有機層

用鹽水溶液(10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由反相Prep HPLC純化，以獲得呈灰白色固體之2-(6-(([1,1'-聯苯]-2-基氧基)甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(**186**, 22 mg, 34%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.27 (s, 1H), 8.35 – 8.45 (m, 2H), 8.09 – 8.15 (m, 2H), 7.80 – 7.90 (m, 1H), 7.41 – 7.70 (m, 5H), 7.05 – 7.15 (m, 1H), 5.53 (s, 2H)。^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6) :δ - 121.85。LC-MS:m/z 381.39 [M+H]。HPLC:99.19%，在5.578 min處。

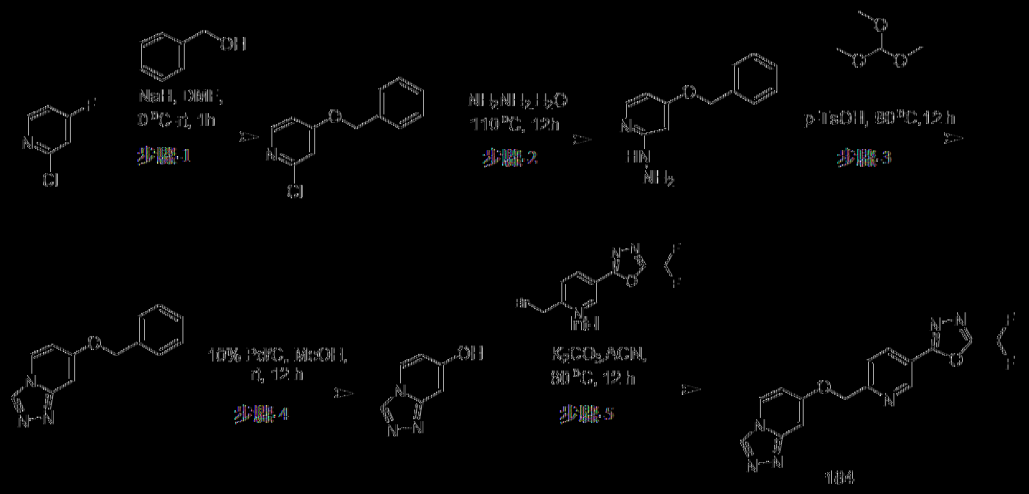
2-(6-(([1,1'-聯苯]-4-基氧基)甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(185)



【0131】2-(6-(([1,1'-聯苯]-4-基氧基)甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(185)之合成：在室溫下向[1,1'-聯苯]-4-醇(29 mg, 0.170 mmol, 1.0當量)於乙腈(5 mL)中之攪拌溶液中添加K_2CO_3 (71 mg, 0.513 mmol, 3.0當量)，隨後添加2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(**Int-I**, 50 mg, 0.172 mmol, 1.0當量)。將反應混合物在80℃下加熱並攪拌12 h。起始材料完全消耗後(藉由TLC監測)，使反應混合物冷卻至室溫且用水(5 mL)驟冷，並利用乙酸乙酯(3X10 mL)萃取。合併之有機層用鹽水溶液(5 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由Combi急速管柱層析使用乙酸乙酯:正庚烷(20%)純化，

以獲得呈灰白色固體之2-(6-2-(6-((1,1'-聯苯]-4-基氧基)甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(185, 23 mg, 34%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.24 (br. s, 1H), 8.51 (dd, J = 9.6 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.78 - 7.88 (m, 1H), 7.58 - 7.70 (m, 5H), 7.40 - 7.50 (m, 2H), 7.28 - 7.38 (m, 1H), 7.10 - 7.20 (m, 2H), 5.37 (s, 2H)。^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ - 120.70。LC-MS:m/z 380.2 [M+H]。HPLC:99.46%，在9.667 min處。

2-(6-((1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基氧基)甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(184)



[0132] 步驟-1：4-(下基氧基)-2-氯吡啶之合成：在0°C下向苯甲醇(4 g, 40 mmol)於DMF (100 mL, 1290 mmol)中之攪拌溶液中添加氫化鈉(1.3 g, 49 mmol, 1.2 eq)，隨後添加2-氯-4-氟-吡啶(1, 5 g, 38.011 mmol, 0.95 eq)並攪拌5 min。使反應混合物達到室溫並攪拌30 min。起始材料完全消耗後(藉由TLC監測)，將反應混合物用水(100 mL)驟冷並利用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水溶液(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由Combi急速管柱層析使用乙酸乙酯:正庚烷(15%)純化，以獲得呈灰白色固體之4-(下基

氧基)-2-氯吡啶(4.7 g, 57%)。

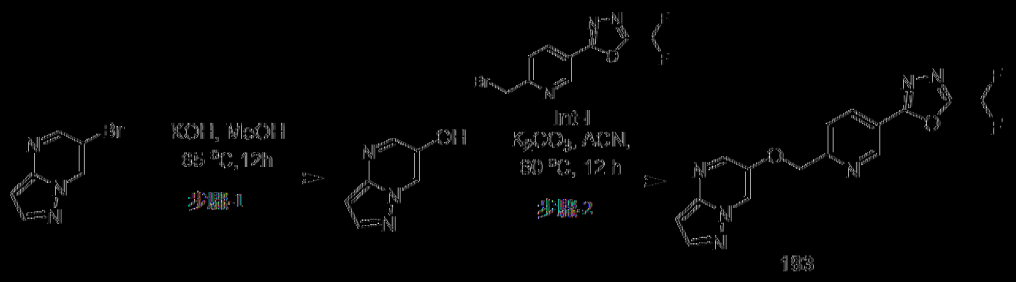
【0133】**步驟-2：4-(苄基氧基)-2-肼基吡啶之合成：**在室溫下向4-苄基氧基-2-氯-吡啶(500 mg, 2.2761 mmol, 1 eq)於吡啶(5 mL)中之攪拌溶液中添加肼溶液(17.7 mg, 11.38 mmol, 5 eq)。將反應混合物在110℃下加熱24 h。起始材料完全消耗後(藉由TLC監測)，將反應混合物在減壓下濃縮，以獲得(4-苄基氧基-2-吡啶基)肼(400 mg, 粗製物)。粗產物如此用於下一反應而不進行進一步純化。

【0134】**步驟-3：7-(苄基氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啶之合成：**在室溫下向(4-苄基氧基-2-吡啶基)肼(**4**, 400 mg, 1.858 mmol, 1 eq)於三甲氧基甲烷(**5**, 5 mL)中之攪拌溶液中添加對-甲苯磺酸(360 mg, 2.102 mmol, 1.1 eq)並攪拌5 min。反應混合物在80℃下加熱12 h。起始材料完全消耗後(藉由TLC監測)，將反應混合物用(20 mL)水驟冷並利用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。合併之有機層用鹽水溶液(15 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥並在減壓下濃縮，以獲得呈灰白色固體之7-(苄基氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(**6**, 200 mg, 粗製物)。粗產物如此用於下一反應而不進行進一步純化。

【0135】**步驟-4：[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啶-7-醇之合成：**在氮下在室溫下向7-苄基氧基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(400 mg, 1.776 mmol, 1 eq)於甲醇(5 mL)中之攪拌溶液中添加10% Pd/C (200 mg, 50% wt)並在氫氣壓力下在60 psi下攪拌12 h。起始材料完全消耗後(藉由TLC監測)，反應混合物藉助矽藻土墊過濾，且所獲得之濾液在減壓下濃縮，以獲得呈灰白色固體之[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啶-7-醇(200 mg, 粗製物)。粗產物如此用於下一反應而不進行進一步純化。

[0136] 步驟 5：2-(6-((1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基氧基)甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(184)之合成：在室溫下向[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-醇(7, 280 mg, 2.0722 mmol, 2 eq)於乙腈(5 mL)中之攪拌溶液中添加K_2CO_3 (429 mg, 3.10411 mmol, 3 eq)及2-[6-(溴甲基)-3-吡啶基]-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(Int-I, 300 mg, 1.0343 mmol, 1 eq)。反應混合物在80°C下加熱12 h。起始材料完全消耗後(藉由TLC監測)，使反應混合物冷卻至室溫並在減壓下濃縮。所獲得之殘餘物用水(20 mL)稀釋且水層用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。合併之有機層用鹽水溶液(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由反相Prep HPLC純化，以獲得呈灰白色固體之2-(6-((([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基氧基)甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(184, 10 mg, 3.0%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.25 (br. s, 1H), 9.06 (br. s, 1H), 8.47 - 8.57(m, 2H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 52.4 Hz, 1H), 7.21 (br. s, 1H), 6.86 (dd, J = 2.4 Hz, 10.0 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H)。^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ -120.70。LC-MS:m/z 345.4 [M+H]。HPLC:97.99%，在5.219 min處。

2-(二氟甲基)-5-(6-((吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-6-基氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑(183)



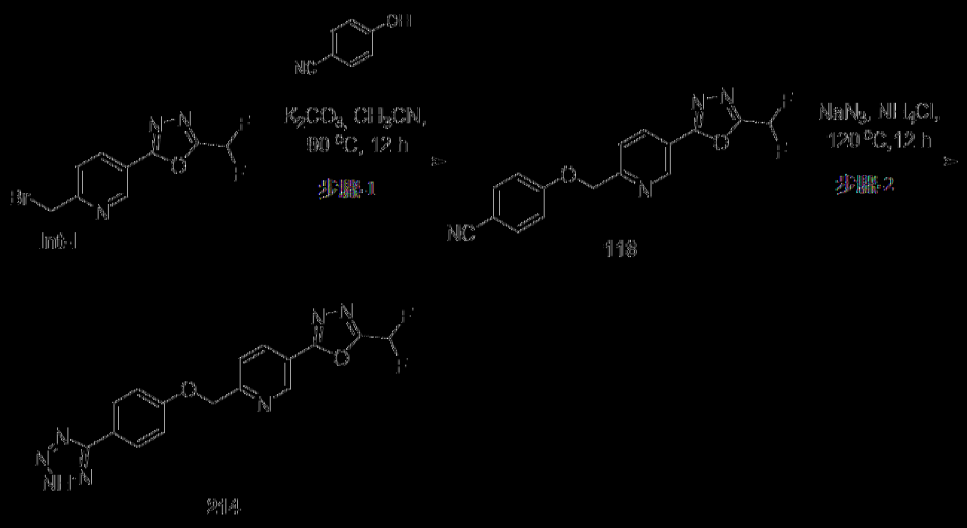
[0137] 步驟 1：吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-6-醇之合成：在0°C溫度下向6-溴吡唑并[1,5-*a*]嘧啶(150 mg, 0.7575 mmol, 1.0當量)於甲醇(6 mL)中之

攪拌溶液中添加KOH (259 mg, 4.620 mmol, 6.0當量)。將反應混合物在65℃下加熱並攪拌12 h。起始材料完全消耗後(藉由TLC監測)，將反應混合物用水(20 mL)驟冷並利用IPA:DCM (3:1, 3 x 20 mL)萃取。合併之有機層用鹽水溶液(10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥並在減壓下濃縮，以獲得吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-6-醇(135 mg, 粗製物)。粗產物如此用於下一反應而不進行進一步純化。

【0138】步驟-2：2-(二氟甲基)-5-(6-((吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-6-基氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑(183)之合成：在室溫下向吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-6-醇(**2**, 14 mg, 0.1034 mmol, 1.0當量)於乙腈(3 mL)中之攪拌溶液中添加K_2CO_3 (42 mg, 0.3102 mmol, 3.0當量)，隨後添加2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(**Int-I**, 30 mg, 0.1034 mmol, 1.0當量)。將反應混合物在80℃下加熱並攪拌12 h。起始材料完全消耗後(藉由TLC監測)，使反應混合物冷卻至室溫且用水(10 mL)驟冷並利用乙酸乙酯(3 × 10 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由反相Prep HPLC純化，以獲得呈灰白色固體之2-(二氟甲基)-5-(6-((吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-6-基氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑(**183**, 20 mg, 56%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.30 - 9.40 (m, 1H), 8.49 - 8.59 (m, 2H), 8.30 - 8.40 (m, 1H), 8.4 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 0.4 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 0.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H)。^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6):δ -120.667, -120.804。LC-MS:m/z 345.3 [M+H]。HPLC:96.29%，在6.997 min處。

4-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲氧基)苯甲腈

(118)及4-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲氧基)苯甲腈(214)

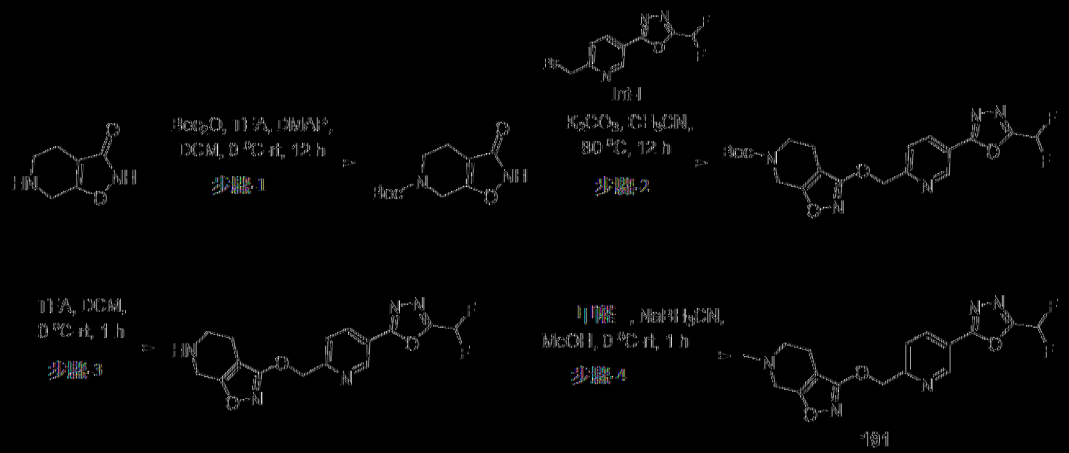


[0139] 步驟 1：4-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲氧基)苯甲腈(118)之合成：在室溫下向4-羥基苯甲腈(206 mg, 1.730 mmol, 1.0當量)於乙腈(5 mL)中之攪拌溶液中K_2CO_3 (710 mg, 5.190 mmol, 3.0當量)並攪拌5 min。在室溫下向所得反應混合物中添加2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(Int-I, 500 mg, 1.730 mmol, 1.0當量)。將反應混合物在60°C下加熱並攪拌12 h。反應之進程係藉由TLC監測。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，用冰冷的水(30 mL)驟冷並利用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取。合併之有機層用鹽水溶液(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由粗產物藉由Combi急速管柱層析使用20%於正庚烷中之乙酸乙酯純化，以獲得呈灰白色固體之118 (190 mg, 34%)。

[0140] 步驟 2：4-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲氧基)苯甲腈(214)之合成：在室溫下向4-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲氧基)苯甲腈(118, 200 mg, 0.6092 mmol, 1當量)於DMF (5 mL)中之溶液中添加NaN_3 (118 mg, 1.815 mmol, 3當量)、

NH_4Cl (97.84 mg, 1.829 mmol, 3當量)及氯化鈀(2.5 mg, 0.609 mmol, 1當量)。將反應混合物在120℃下加熱12 h。起始材料完全消耗後(藉由TLC監測)，使反應混合物冷卻至室溫並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由反相Prep HPLC純化，以獲得呈灰白色固體之4-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲氧基)苯甲腈(214, 65 mg, 29%)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.23 (s, 1H), 8.49 (d, J = 8.31 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.31 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.31 Hz, 1H), 7.43 - 7.72 (m, 2H), 7.06 (d, J = 8.31 Hz, 2H), 5.34 (s, 2H)。^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6):δ -120.674 ; -120.809。LC-MS:m/z 372.24 [M+H]。HPLC:98.17%，在6.002 min處。

3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲氧基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫異噁唑并[5,4-*c*]吡啶(191)



[0141] 步驟-1：3-側氧基-3,4,5,7-四氫異噁唑并[5,4-*c*]吡啶-6(2*H*)-甲酸第三丁基酯之合成：在0℃溫度下向4,5,6,7-四氫異噁唑并[5,4-*c*]吡啶-3(2*H*)-酮 (250 mg, 1.785 mmol, 1當量)於DCM (10 mL)中之溶液中添加TEA (450 mg, 4.460 mmol, 2.5當量)、DMAP (75.6 mg, 0.178 mmol, 0.1當量)並攪拌5 min。在同一溫度下向所得反應混合物中添加Boc

酸酐(427 mg, 1.96 mmol, 1.1當量)。使所得反應混合物達到室溫並攪拌12 h。起始材料完全消耗後(藉由TLC監測)，將反應混合物用水(20 mL)驟冷並利用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。合併之有機層用鹽水溶液(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由Combi急速管柱層析使用20%於正庚烷中之乙酸乙酯純化，以獲得呈灰白色固體之3-側氧基-3,4,5,7-四氫異噁唑并[5,4-*c*]吡啶-6(2*H*)-甲酸第三丁基酯(240 mg, 56%)。

【0142】步驟-2：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲氧基)-4,7-二氫異噁唑并[5,4-*c*]吡啶-6(5*H*)-甲酸第三丁基酯之合成：在室溫下向3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲氧基)-4,7-二氫異噁唑并[5,4-*c*]吡啶-6(5*H*)-甲酸第三丁基酯(240 mg, 1.00 mmol, 1當量)及2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(**Int-I**, 290 mg, 1.00 mmol, 1當量)於乙腈(10 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (414 mg, 3.00 mmol, 3當量)並攪拌5 min。將反應混合物在80℃下加熱12 h。起始材料完全消耗後(藉由TLC監測)，使反應混合物冷卻至室溫且用水(20 mL)驟冷並利用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。合併之有機層用鹽水溶液(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由反相Prep HPLC純化，以獲得呈灰白色固體之3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲氧基)-4,7-二氫異噁唑并[5,4-*c*]吡啶-6(5*H*)-甲酸第三丁基酯(150 mg, 33%)。

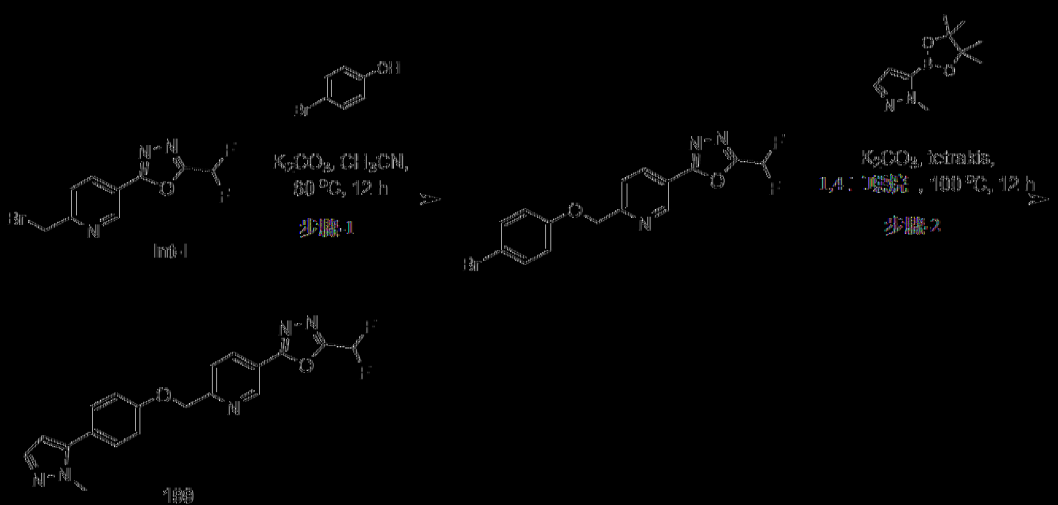
【0143】步驟-3：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲氧基)-4,5,6,7-四氫異噁唑并[5,4-*c*]吡啶之合成：在0℃下向3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲氧基)-4,7-二氫異噁唑并[5,4-

c]吡啶-6(5*H*)-甲酸第三丁基酯(150 mg, 0.334 mmol, 1當量)於DCM (5 mL)中之溶液中添加TFA (0.5 mL)並攪拌5 min。使所得反應混合物達到室溫並攪拌1 h。起始材料完全消耗後(藉由TLC監測)，將反應混合物在減壓下濃縮，以獲得3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲氧基)-4,5,6,7四氫異噁唑并[5,4-*c*]吡啶(120 mg, 粗製物)。粗產物如此用於下一反應而不進行進一步純化。

【0144】步驟-4：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲氧基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫異噁唑并[5,4-*c*]吡啶(191)之合成：在0℃溫度下向3-[[5-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2-吡啶基]甲氧基]-4,5,6,7-四氫異噁唑并[5,4-*c*]吡啶(**4**, 100 mg, 0.286 mmol, 1當量)於甲醇(2.5 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(57.87 mg, 0.57 mmol, 2當量)並攪拌5 min。在0℃下向所得反應混合物中添加甲醛(1 mL)及乙酸(0.02 mL, 0.0286 mmol, 0.1當量)，攪拌5 min。使反應混合物達到室溫並攪拌12 h。12 h後，在0℃下將氰基硼氫化鈉(36 mg, 0.573 mmol, 2當量)添加至反應混合物並攪拌2 h。起始材料完全消耗後(藉由TLC監測)，將反應混合物用水(20 mL)驟冷，將甲醇濃縮並利用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由反相Prep HPLC純化，以獲得呈灰白色固體之3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲氧基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫異噁唑并[5,4-c]吡啶(15 mg, 0.041 mmol, 15%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.21 (s, 1H), 8.50 (dd, J = 2.0 Hz, 10.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 51.2 Hz, 1H), 5.45 (br. s, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.60 – 2.70 (m, 2H), 2.39 – 2.49 (m, 2H), 2.35 (s, 3H)。^{19}F

NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 120.70。LC-MS:m/z 364.1 [M+H]。HPLC:98.53%，在7.527 min處。

2-(二氟甲基)-5-(6-((4-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)苯氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑(199)

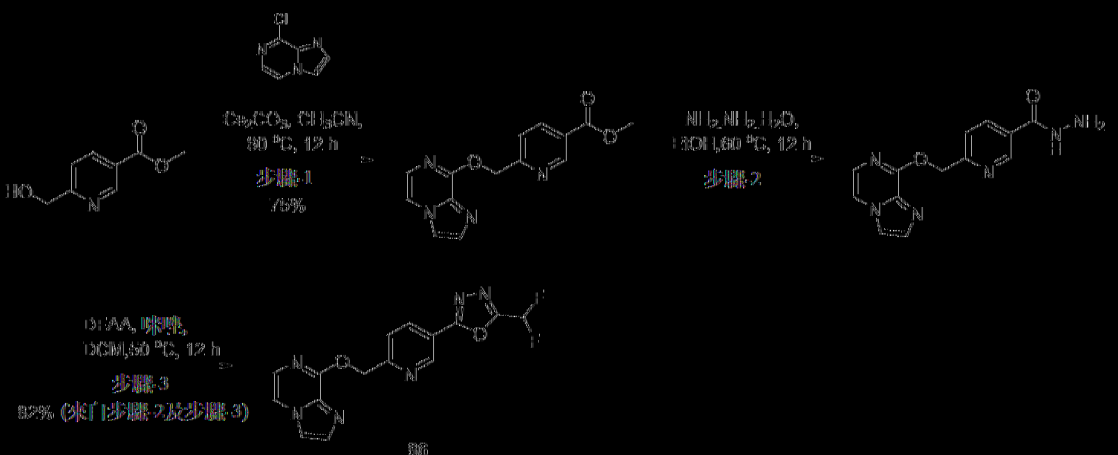


[0145] 步驟1：2-(6-((4-溴苯氧基)甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑之合成：在室溫下向4-溴苯酚(149 mg, 0.8650 mmol, 1.0當量)於乙腈(2.5 mL)中之攪拌溶液中添加K_2CO_3 (358 mg, 2.595 mmol, 3.0當量)，隨後添加2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(Int-I, 250 mg, 0.8650 mmol, 1.0當量)。將反應混合物在60°C下加熱並攪拌12 h。起始材料完全消耗後(藉由TLC監測)，使反應混合物冷卻至室溫且用(20 mL)水驟冷，並利用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由Combi急速管柱層析使用0-30%於正庚烷中之乙酸乙酯純化，以獲得呈灰白色固體之2-(6-((4-溴苯氧基)甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(100 mg, 40%)。

[0146] 步驟2：2-(二氟甲基)-5-(6-((4-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)苯氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑(199)之合成：在室溫下向2-(6-((4-溴

苯氧基)甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(100 mg, 0.2616 mmol, 1.0當量)及1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑(3, 65 mg, 0.3139 mmol, 1.2當量)於1,4-二噁烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加K_2CO_3 (108 mg, 0.7850 mmol, 3.0當量)並使反應混合物利用氬氣脫氣10 min。在室溫下向所得反應混合物中添加$Pd(PPh_3)_4$ (30 mg, 0.0261 mmol)。反應混合物在100℃下加熱並攪拌12 h。起始材料完全消耗後(藉由TLC監測)，使反應混合物冷卻至室溫並藉助矽藻土床之墊過濾。將所獲得之濾液用水(15 mL)稀釋並用乙酸乙酯(3 x 15 mL)萃取。合併之有機層用鹽水溶液(15 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由反相Prep HPLC純化，以獲得呈灰白色固體之2-(二氟甲基)-5-(6-((4-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)苯氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑(199, 100 mg, 40%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.24 (s, 1H), 8.48 - 8.53 (m, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.31 Hz, 1H), 7.38 - 7.73 (m, 4H), 7.18 (d, *J* = 8.80 Hz, 2H), 6.33 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.82 (s, 3H)。LC-MS: m/z 383.93 [M+H]。HPLC:95.03%，在7.959 min處。

2-(二氟甲基)-5-(6-((咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑(86)



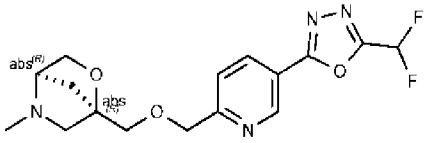
【0147】步驟-1：6-((咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-8-基氧基)甲基)菸鹼酸甲酯之合成：在室溫下向6-(羥基甲基)吡啶-3-甲酸甲酯(5.0 g, 29.91 mmol)於乙腈(100 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (17.0 g, 52.17 mmol)及8-氯咪唑并[1,2-*a*]吡嗪(4.1 g, 27 mmol)並攪拌5 min。將反應混合物在60℃溫度下加熱並攪拌12 h。反應之進程係藉由TLC監測。起始材料完全消耗後，使反應混合物冷卻至室溫並在減壓下濃縮。將所獲得之殘餘物溶於水(100 mL)中並用乙酸乙酯(2 x 250 mL)萃取。有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由Combi急速管柱層析使用於DCM中之甲醇(0-10%)純化，以獲得呈灰白色固體之5-氟-6-甲基菸鹼酸甲酯(2.70 g, 75%)。**LC-MS**:m/z 285.4 [M+H]。

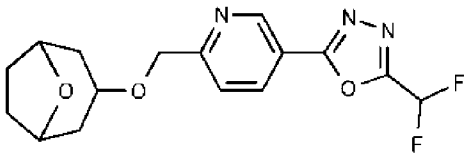
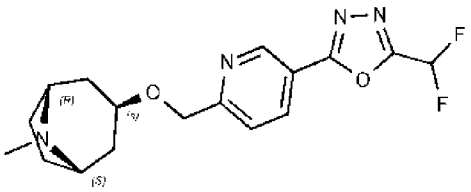
【0148】步驟-2：6-((咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-8-基氧基)甲基)煙醯肼之合成：在室溫下向添加6-(咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-8-基氧基甲基)吡啶-3-甲酸甲酯(4.2 g, 15 mmol)於乙醇(100 mL)中之溶液中添加氫化肼(3.5 g, 110 mmol)並攪拌5 min。將反應混合物在70℃下加熱溫度並攪拌12 h。反應之進程係藉由TLC監測。起始材料完全消耗後，使反應混合物冷卻至室溫並在減壓下濃縮，以獲得6-((咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-8-基氧基)甲基)煙醯肼(3.6 g, 粗製物)。粗製物如此用於下一反應而不進行進一步純化。**LC-MS**:m/z 286.0 [M+H]。

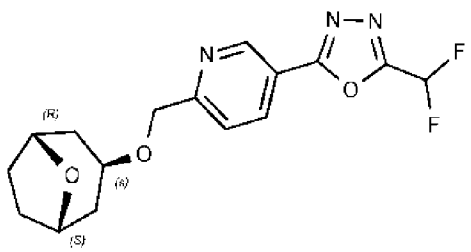
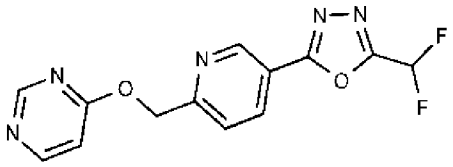
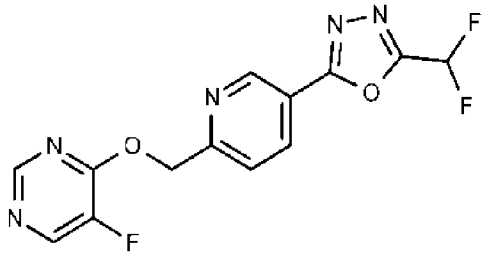
【0149】步驟-3：2-(二氟甲基)-5-(6-((咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑(**86**)之合成：在0℃溫度下向6-(咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-8-基氧基甲基)吡啶-3-卡肼(6.05 g, 21.3 mmol)於DCM (200 mL)中之溶液中添加咪唑(4.34 g, 62.5 mmol)及二氟乙酸酐(11.12 g, 54.31 mmol)並攪拌5 min。將所得反應混合物在50℃溫度下加熱並攪拌4 h。反

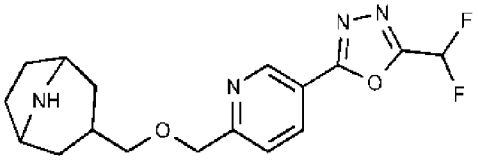
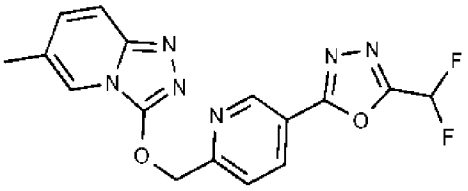
應之進程係藉由TLC監測。起始材料完全消耗後，使反應混合物冷卻至室溫並在減壓下濃縮。將所獲得之殘餘物溶於水(100 mL)中且用乙酸乙酯(2 x 250 mL)萃取。有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由Combi急速管柱層析使用於DCM中之甲醇(0-5%)純化，以獲得呈灰白色固體之5-氟-6-甲基菸鹼酸甲酯(**86**, 6.0 g, 82%, 來自2個步驟)。LC-MS:m/z 344.93 [M+H]。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.22 (d, J = 1.47 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 8.25, 2.14 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 4.65 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 0.98 Hz, 1H), 7.69 - 7.77 (m, 2H), 7.37 - 7.59 (m, 2H), 5.74 (s, 2H)。HPLC = 97.54%, RT = 6.815 min.

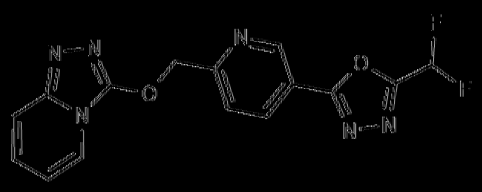
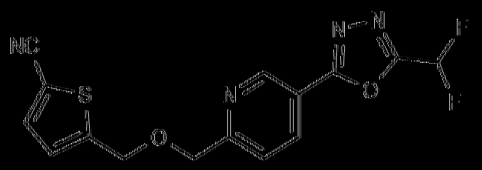
【0150】以下化合物係以類似於製備化合物(**86**)之方式來製備。

化合物	結構/名稱	表徵
25	 (1R,4R)-1-[[5-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2-吡啶基]甲氧基甲基]-5-甲基-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.18 - 9.24 (m, 1H) 8.53 (d, J=8.25, 2.25 Hz, 1H) 7.80 (d, J=8.25 Hz, 1H) 7.27 (s, 1H) 4.81 (s, 2H) 4.16 (d, J=8.63 Hz, 1H) 3.90 - 4.00 (m, 2H) 3.84 (d, J=8.50, 1.75 Hz, 1H) 3.70 (s, 1H) 3.07 (d, J=10.51 Hz, 1H) 2.92 (d, J=10.51 Hz, 1H) 2.60 (s, 3 H) 2.09 (d, J=9.76 Hz, 1H) 1.92 (d, J=10.51 Hz, 1H)。MS(ESI): 253 $[M+H]^+$

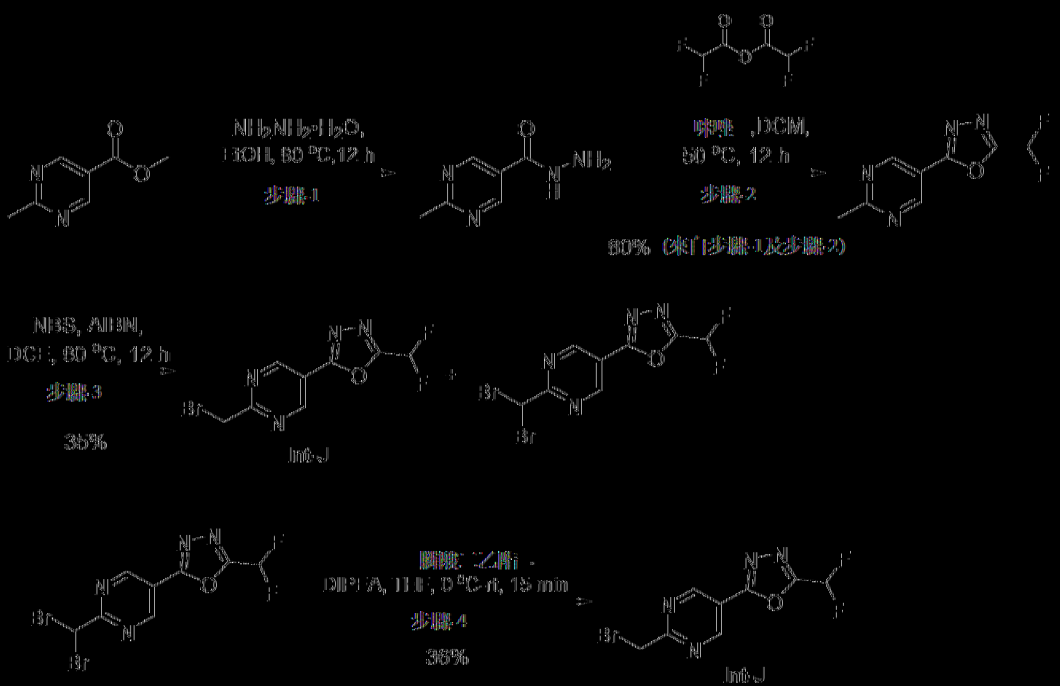
109	 2-(二氟甲基)-5-[6-(8-氧雜二環[3.2.1]辛-3-基氧基甲基)-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.20 (s, 1H) 8.51 (d, J=9.38 Hz, 1H) 7.77 (d, J=8.13 Hz, 1H) 7.26 (t, J=51.53 Hz, 1H) 4.75 (s, 2H) 4.47 (s, 2H) 3.96 (t, J=10.87, 5.33 Hz, 1H) 2.09 (dd, J=12.57, 5.57 Hz, 2H) 1.91 - 1.98 (m, 2H) 1.78 - 1.84 (m, 2H) 1.63 - 1.73 (m, 2H)。 MS(ESI): 338.2 $[M+H]^+$
113	 2-(二氟甲基)-5-[6-[[(1S,5R)-8-甲基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]氧基甲基]-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.20 (d, J=1.38 Hz, 1H) 8.51 (d, J=8.32, 1.94 Hz, 1H) 7.77 (d, J=8.25 Hz, 1H) 7.26 (t, J=51.65 Hz, 1H) 4.74 (s, 2H) 3.86 - 3.96 (m, 1H) 3.40 (s, 2H) 2.42 (s, 3 H) 2.06 - 2.16 (m, 4H) 1.71 - 1.81 (m, 4H)。MS(ESI): 351.2 $[M+H]^+$

110	 2-(二氟甲基)-5-[6-[[(1S,5R)-8-氧雜二環[3.2.1]辛-3-基]氧基甲基]-3-吡啶基]-1,3,4-噁二唑	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.19 (s, 1H) 8.48 (s, 1H) 7.76 (d, J=8.38 Hz, 1H) 7.25 (t, J=51.72 Hz, 1H) 4.73 (s, 2H) 4.46 (s, 2H) 3.94 (td, J=10.82, 5.38 Hz, 1H) 2.08 (d, J=12.94, 5.82 Hz, 2H) 1.89 - 1.95 (m, 2H) 1.76 - 1.82 (m, 2H) 1.62 - 1.69 (m, 2H)。 MS(ESI): 338.2 $[M+H]^+$
104		H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.26 (d, J=2.00 Hz, 1H) 8.75 (s, 1H) 8.49 - 8.58 (m, 2H) 7.79 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 7.26 (t, J=51.59 Hz, 1H) 7.10 (dd, J=5.88, 1.00 Hz, 1H) 5.70 (s, 2H) MS(ESI): 306.1 $[M+H]^+$
107		MS(ESI):324.0 $[M+H]^+$ ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.27 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.56 - 8.53 (m, 3H), 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.40 - 7.14 (m, 1H), 5.78 (s, 2H) ^{19}F NMR (377 MHz, CD_3OD) δ = -122.16 - -122.74 (m, 2F), -153.33 (s, 1F)

23		MS(ESI):351.1[M+H]$^+$ ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.23 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.53 (dd, J = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.84 (br s, 2H), 3.68 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.28 - 2.23 (m, 1H), 2.21 - 2.14 (m, 2H), 2.09 - 2.04 (m, 2H), 1.91 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 1.84 (br d, J = 15.0 Hz, 2H) ^{19}F NMR (377 MHz, CD_3OD) δ = -122.38 (s, 1F)
89		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.30 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.14 (m, 2H), 5.86 (s, 2H), 2.36 (d, J = 1.0 Hz, 3H) ^{19}F NMR (377 MHz, CD_3OD) δ = -122.41 (s, 2F)

87		^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.15 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 2.4 Hz, J = 10.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.90 Hz, 1H), 7.44 - 7.70 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 6.65 (t, 1H), 5.35 (s, 2H) LC-MS:m/z 345.12 [M+H].
120		^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.17 (s, 1H), 8.48 (dd, J = 2.4 Hz, J = 10.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.90 Hz, 1H), 7.45 - 7.72 (m, 2H), 7.29 (d, J = 4.00 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.79 (s, 2H)。 LC-MS:m/z 348.95 [M+H]。

2-(2-(溴甲基)嘧啶-5-基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑(Int-J)



[0151] 步驟1：2-甲基嘧啶-5-卡肼之合成：在室温下在N_2氛圍下

向2-甲基嘧啶-5-甲酸甲酯(1,1 g, 6.57 mmol)於EtOH (30 mL)中之攪拌溶液中添加水合肼(1.05 g, 32.86 mmol)。將反應混合物在80℃下加熱並攪拌12 h。起始材料完全消耗後(藉由TLC監測)，使反應混合物冷卻至室溫並在減壓下濃縮，以獲得2-甲基嘧啶-5-卡肼(1.2 g, 粗製物)。粗製物如此用於下一反應而不進行進一步純化。LC-MS:m/z 153.1 [M+H]。

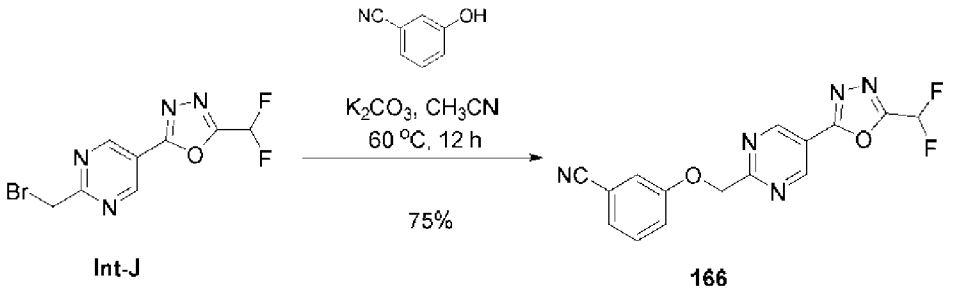
【0152】步驟-2：2-(二氟甲基)-5-(2-甲基嘧啶-5-基)-1,3,4-噁二唑之合成：在0℃溫度下向2-甲基嘧啶-5-卡肼(1.9 g, 12 mmol)於DCM (25 mL)中之攪拌溶液中添加咪唑(2.55 g, 37.5 mmol)，隨後添加(2,2-二氟乙醯基) 2,2-二氟乙酸酯(6.52 g, 37.49 mmol)並攪拌5 min。將反應混合物在50℃下加熱12 h。反應之進程係藉由TLC監測。起始材料完全消耗後，使反應混合物冷卻至室溫並在減壓下濃縮。將所獲得之殘餘物溶於水(10 mL)中且用DCM (2 x 20 mL)萃取。有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由Combi急速管柱層析使用於正庚烷中之乙酸乙酯(0-5%)純化，以獲得呈白色固體之2-(二氟甲基)-5-(2-甲基嘧啶-5-基)-1,3,4-噁二唑(2.0 g, 80%)。LC-MS:m/z 213.0 [M+H]。

【0153】步驟-3：2-(2-(溴甲基)嘧啶-5-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(Int-J)之合成：在室溫下向2-(二氟甲基)-5-(2-甲基嘧啶-5-基)-1,3,4-噁二唑(100 mg, 0.471 mmol)於DCE (5.00 mL)中之溶液中添加NBS (503 mg, 2.82 mmol)及AIBN (38 mg, 0.226 mmol)並攪拌5 min。將反應混合物在80℃下加熱並攪拌12 h。反應之進程係藉由TLC監測。12 h後，使反應混合物冷卻至室溫並在減壓下濃縮。將所獲得之殘餘物溶於水(10 mL)中且用DCM (2 x 25 mL)萃取。有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經無水

Na_2SO_4乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由Combi急速管柱層析使用於正庚烷中之乙酸乙酯純化，呈黃色固體之2-(2-(溴甲基)嘧啶-5-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(**Int-J**, 20 mg, 30 mg, Int-5, 35%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 9.41 (s, 1H), 7.71 (t, J = 47.2 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H)。

【0154】**步驟-4：2-(2-(溴甲基)嘧啶-5-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(Int-J)之合成：**在0℃溫度下向2-[2-(二溴甲基)嘧啶-5-基]-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(700 mg, 1.89 mmol)於THF (30 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (492 mg , 3.84 mmol)、1-乙氧基膦醯基氧基乙烷(527 mg, 3.816 mmol)並將反應混合物在氮氣下攪拌5 min。使反應混合物達到室溫並攪拌15 min。反應之進程係藉由TLC監測。起始材料完全消耗後，將反應混合物用水(30 mL)驟冷並利用乙酸乙酯(2 x 25 mL)萃取。有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由Combi急速管柱層析使用於正庚烷中之乙酸乙酯(0-10%)純化，呈灰白色固體之2-(2-(溴甲基)嘧啶-5-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(**Int-J**, 200 mg, 36%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 9.41 (s, 1H), 7.71 (t, J = 47.2 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H)。

2-(二氟甲基)-5-(2-((4-氟苯氧基)甲基)嘧啶-5-基)-1,3,4-噁二唑(166)



【0155】2-(二氟甲基)-5-(2-((4-氟苯氧基)甲基)嘧啶-5-基)-1,3,4-噁

二唑(**166**)之合成：在室溫下向3-羥基苯甲腈(411 mg, 3.45 mmol)於乙腈(20 mL, 381 mmol)中之攪拌溶液中添加K_2CO_3 (1.427 g, 10.33 mmol)及2-[2-(溴甲基)嘧啶-5-基]-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(**Int-J**, 1.0 g, 3.43 mmol)。將反應混合物在60℃下加熱並攪拌12 h。起始材料完全消耗後(藉由TLC監測)，使反應混合物冷卻至室溫，用水(20 mL)稀釋且水層用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。合併之有機層用鹽水溶液(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗產物。粗產物藉由Combi急速管柱層析使用乙酸乙酯:正己烷(30%)純化，以獲得呈黃色固體之2-(二氟甲基)-5-(2-((4-氟苯氧基)甲基)嘧啶-5-基)-1,3,4-噁二唑(**166**, 830 mg, 75%)。LC-MS:m/z 330.15 [M+H]。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.44 (s, 2H), 7.47 - 7.74 (m, 3H), 7.41 - 7.45 (m, 1H), 7.37 (dd, J = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H)。HPLC = 98.09%, RT = 7.863 min.

生物分析數據及程序

【0156】本揭示內容化合物之酶活性係在下文所闡述兩種生物化學分析中之一者中測定。二者遵循相同方案。第一者依賴於caliper晶片讀出，而第二者依賴於螢光讀出。

HDAC酶活性之caliper終點分析

【0157】HDAC反應係384孔板(Greiner)中以20 μL之總體積如下組裝：將HDAC蛋白(及其調節亞單元，若適當)在包含100 mM HEPES (pH 7.5)、0.1% BSA、0.01% Triton X-100、25mM KCl之分析緩衝液中預稀釋，並分配於384孔板(10 μL/孔)中。每一分析中所用酶濃度之實例列示於下表中。

分析	表現構築體	調節亞單元	[酶]nM	受質肽	受質濃度(μM)	培育時間(hr)
HDAC6	具有C-末端FLAG標籤之全長人類HDAC6，表現於桿狀病毒表現系統中	無	6	FAM-RHKK(Ac)-NH2	1	5
HDAC8	具有N-末端HIS標籤之全長人類HDAC8，表現於桿狀病毒表現系統中	無	5	FAM-RHKK(TFAc)-NH2	1	3

【0158】將測試化合物使用3倍稀釋步驟連續預稀釋於100% DMSO中，並藉由聲學分配(Labcyte Echo)添加至蛋白質樣品中。DMSO之濃度在所有樣品中均等於1%。對於12點濃度反應格式而言，分析中之最終化合物濃度通常在100 μM至0.00056 μM之範圍內。

【0159】對照樣品(在不存在抑制劑、僅DMSO情況下之0%-抑制)及100%-抑制(不存在酶)組裝成4個重複(對於每一caliper吸樣針(sipper))，並用於計算在化合物存在情況下之抑制%。在此步驟中，化合物與酶一起在室溫下(20-23℃)預培育30分鐘。反應係藉由添加10 μL預稀釋於相同分析緩衝液中之FAM-標記之受質肽(參見上表)來起始。受質肽之最終濃度係1 μM。使反應在室溫下(20-23℃)下進行。根據預先確定之酶進展曲線，每一HDAC之典型培育時間有所不同且列示於上表中。

【0160】在培育後，藉由添加50 μL終止緩衝液(100 mM HEPES (pH7.5)、0.01% Triton X-100、0.05% SDS)淬滅反應。終止板在微流體

電泳儀(Caliper LabChip® 3000, Caliper Life Sciences/Perkin Elmer)上進行分析，該儀器能夠將去乙醯化產物與乙醯化受質電泳分離。肽受質及產物之相對強度的變化係所量測之參數。每一測試樣品之活性測定為積和比(product to sum ratio)(PSR):P/(S+P)，其中P為產物之峰高度，且S為受質之峰高度。抑制百分比(P_{inh})係使用以下方程式測定：

$P_{inh} = (PSR_{0\%inh} - PSR_{compound})/(PSR_{0\%inh} - PSR_{100\%inh})*100$，其中：$PSR_{compound}$係在化合物存在下之乘積/總和比率，$PSR_{0\%inh}$係在不存在化合物情形下之乘積/總和比率且$PSR_{100\%inh}$係在不存在酶情形下之乘積/總和比率。為測定化合物之IC_{50} (50%-抑制)，將%-抑制數據(P_{inh}對化合物濃度)藉由4參數S形劑量-反應模型使用XLfit軟體(IDBS)進行擬合。

Nanosyn生物化學HDAC6分析(螢光格式)

【0161】HDAC蛋白質組合物及各別受質肽匯總於下表中：

分析名稱	表現構築體	調節亞單元	受質肽
hHDAC6	具有C-末端FLAG標籤之全長人類HDAC6，表現於桿狀病毒表現系統中	無	LGK(Ac)-AMC
mHDAC6	具有N-末端GST標籤之全長小鼠HDAC6, a.a. 2-1149 (端)，表現於桿狀病毒表現系統中.	無	LGK(Ac)-AMC

【0162】生物化學HDAC6分析係使用螢光檢測(Fluor-De-Lys分析)實施。在此分析中，LGK(Ac)-AMC肽受質中離胺酸殘基之去乙醯化導致胺基-甲基香豆素(AMC)之螢光部分與離胺酸之間之可裂解鍵。AMC係藉由添加至終止緩衝液中之胰蛋白酶的輔助處理而釋放。裂解之AMC生成強螢光信號，該信號被檢測(360nm激發及460nm發射)。

【0163】HDAC反應係在黑色低結合384孔板(Corning)中以20 mL之總體積如下組裝：

將HDAC6蛋白在包含100 mM HEPES (pH 7.5)、0.1% BSA、0.01% Triton X-100、25mM KCl之分析緩衝液中預稀釋，並分配於384孔板(10 µL/孔)中。

將測試化合物連續預稀釋於DMSO中，並藉由聲學分配(Labcyte Echo)添加至蛋白質樣品中。DMSO之濃度在所有樣品中均等於1%。

對照樣品(在不存在抑制劑、僅DMSO情況下之0%-抑制)及100%-抑制(不存在酶)係在相同板中組裝，並用於計算在化合物存在情況下之抑制%。

在此步驟中，化合物與酶一起預培育30 min。

反應係藉由添加10 µL預稀釋於相同分析緩衝液中之LGK(Ac)-AMC受質肽來起始。

hHDAC6酶之最終濃度為0.5 nM。mHDAC6酶之最終濃度為1nM。受質肽之最終濃度為1.25 uM。

使反應在室溫下進行1h。

在培育後，藉由添加20 mL包含曲古抑菌素A (包括作為終止劑)及胰蛋白酶(BPS目錄號50030)之終止緩衝液來淬滅反應。終止板在Synergy Neo2光度計上進行讀取。相對發光強度(RLU)之變化係所量測之參數。抑制百分比(P_{inh})係使用以下方程式測定：

$P_{inh} = (RLU_{0\%inh} - RLU_{compound})/(RLU_{0\%inh} - RLU_{100\%inh})*100$，其中：$RLU_{compound}$係在化合物存在下之樣品發光，$RLU_{0\%inh}$係在不存在化合物情形下之樣品發光且$RLU_{100\%inh}$係在不存在酶情形下之樣品發光。為測

定化合物之IC_{50} (50%-抑制)，將%-抑制數據(P_{inh}對化合物濃度)藉由4參數S形劑量-反應模型使用XLfit軟體(IDBS)進行擬合。

【0164】評估實例性化合物對一組HDAC同種同源物之抑制活性。表1中之結果證實，本揭示內容之化合物具有對抗HDAC6之強效活性，且許多化合物選擇性抑制HDAC6超過I類HDAC同種同源物HDAC8。

【0165】IC50範圍：A：0.001-0.1 μM；B：>0.1-1 μM；C：>1-10 μM；D：>10-100 μM；E：>100 μM。

【0166】選擇性範圍(HDAC8 IC_{50}/HDAC6 IC_{50}之比率)：I：0.1-1；II：>1-10；III：>10-100；IV：>100-1000；V：>1000

表1. 實例性化合物之活體外酶促IC_{50}值

化合物	HDAC6 IC50	HDAC8 IC50	選擇性 (6對8) (倍數)	化合物	HDAC6 IC50	HDAC8 IC50	選擇性 (6對8) (倍數)
1	A	E	V	**109**	B		
2	A	E	V	**110**	B		
3	A	E	V	**111**			
4	A	E	V	**112**			
5	A	E	V	**113**	C		
6	A	E	V	**114**			
7	A	E	V	**115**			
8	A	E	V	**116**			
9	A	E	V	**117**			
10	A	E	V	**118**	A	D	V
11	A	E	V	**119**			
12	A	E	V	**120**	B		
13	A	E	V	**121**	B		
14	B			**122**	E	E	V
15	B	E	V	**123**	A		
16	A	E	V	**124**	A		

17	A	D	V	**125**	A		
18	A	E	V	**126**	A		
19	A	E	V	**127**	A		
20	A	E	V	**128**	A		
21				**129**	A		
22	A			**130**	A		
23	B			**131**	A		
24				**132**	A		
25	B			**133**			
26	A	E	V	**134**	A		
27	A	E	V	**135**			
28	A	E	V	**136**	A		
29	A	D	IV	**137**	A		
30	A	E	V	**138**	A		
31	A	C	IV	**139**	A		
32	A	D	V	**140**	A		
33	A			**141**	A		
34	A	E	V	**142**	A		
35	A	E	V	**143**			
36	A	E	V	**144**	A		
37	A	D	V	**145**			
38	A			**146**	A		
39	A	E	V	**147**	A		
40				**148**			
41	A	E	V	**149**			
42	A	E	V	**150**	A		
43	A	D	IV	**151**	A		
44	A	E	V	**152**	A		
45	A	E	V	**153**	A		
46	A	E	V	**154**	A		
47	A	D	V	**155**	A		
48	A	E	V	**156**	A		

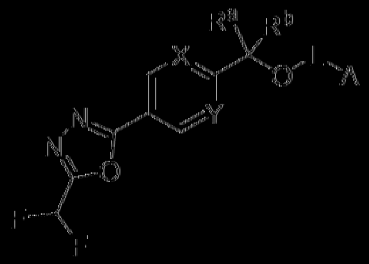
49	A	D	IV	**157**	A		
50	A	E	V	**158**	A		
51	A	E	V	**159**	A		
52	A	E	V	**160**	A		
53	A	E	V	**161**	A		
54	A	E	V	**162**	A		
55	A	E	V	**163**			
56	A	E	V	**164**	A		
57	A	D	IV	**165**	A		
58	A	E	V	**166**	A		
59	A	E	V	**167**	A		
60	A	D	V	**168**	A		
61	A	D	IV	**169**			
62	A	D	V	**170**	B		
63	A	E	V	**171**			
64	B	E	V	**172**			
65	B	E	V	**173**			
66	A			**174**			
67	B	E	V	**175**			
68	B	E	V	**176**			
69	B	D	IV	**177**			
70	B	E	V	**178**	A		
71	A	E	V	**179**	A		
72	B	E	V	**180**	A		
73	B	E	V	**181**	A		
74	A	E	V	**182**	A		
75	A	D	IV	**183**	A		
76	A	E	V	**184**	B	E	IV
77	A	E	V	**185**	A		
78	B			**186**	A		
79	A	E	V	**187**	C		
80	A	C	III	**188**	B		

81	A			**189**	A		
82	A	E	V	**190**			
83	B	D	IV	**191**	B	E	IV
84				**192**			
85	B	E	V	**193**			
86	A			**194**			
87	A			**195**			
88	A	D	V	**196**	A		
89	A			**197**	A		
90				**198**			
91	A	E	V	**199**	A		
92	A	E	V	**200**	A		
93	A	E	V	**201**	A		
94	B			**202**	B	E	IV
95	A			**203**	C	E	III
96	A			**204**	A	E	V
97	A	E	V	**205**	A		
98	A			**206**	A		
99	B	E	V	**207**	A		
100	B			**208**	A		
101				**209**	C	E	III
102	A	E	V	**210**	C	E	III
103	B			**211**	B	E	IV
104	A			**212**	B	E	IV
105	B			**213**	A		
106	B	E	V	**214**	A		
107	A			**AAA**	C		
108				**曲古抑菌素A (TSA)**	A	B	IV

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式(I)之化合物，



(I)，

或其醫藥上可接受之鹽，

其中：

X係CR^1或N，且Y係CR^1或N，限制條件係X及Y中之至少一者係N；

R^a及R^b各自獨立地係氫或鹵素；

L係鍵或視情況經一或多個鹵素取代之C_{1-4}伸烷基；

A係芳基、雜芳基、碳環基或雜環基，其中A視情況經一或多個取代基R^2取代；

R^1係氫或鹵素；

每次出現之R^2獨立地係鹵素、醯胺基、氰基、經取代或未經取代之醯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之雜脂肪族、經取代或未經取代之碳環基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基、或經取代或未經取代之雜芳基；或出現兩次之R^2與其插間原子接合形成經取代或未經取代之碳環基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基、或經取代或未經取代之雜芳基。

【請求項2】

如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其中L係鍵或-CH_2-。

【請求項3】

如請求項2之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其中L係鍵且R^1係氫或氟。

【請求項4】

如請求項3之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其中R^a及R^b各自獨立地係氫或氟。

【請求項5】

如請求項4之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其中

A係C_{6-14}芳基、5-11員雜芳基、C_{3-10}環烷基或4-11員雜環基，其中A視情況經1-3個獨立取代基R^2取代；且

每次出現之R^2獨立地係鹵素、氰基、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，其中每一C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基視情況經一或多個鹵素或氰基取代。

【請求項6】

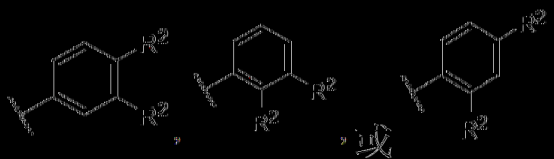
如請求項5之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其中A係視情況經1-3個獨立取代基R^2取代之苯基。

【請求項7】

如請求項6之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其中每次出現之R^2獨立地係氟、氯、甲基、乙基、異丙基、三氟甲基、環丙基、-(C=O)NH_2、氰基、氰基甲基、乙炔基或嗎啉基。

【請求項8】

如請求項7之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其中A係



，或 。

[請求項9]

如請求項8之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其中R^2係氟、氯或氰基。

[請求項10]

如請求項4之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其中A係經1個R^2取代之苯基、吡啶基或嘧啶基，且R^2係苯基。

[請求項11]

如請求項5之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其中A係視情況經1-3個獨立取代基R^2取代之嘧啶基或吡啶基。

[請求項12]

如請求項11之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其中A經1或2個R^2取代且每一R^2獨立地係氫、氟、-CN、$-CH_2CN$、C_{1-4}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{1-4}鹵代烷基、醯基、醯胺或包含一或多個氮、氧或硫雜原子之5-6員雜環基。

[請求項13]

如請求項12之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其中每一R^2獨立地係氫、氟、環丙基、$-C(O)NH(CH_3)$、$-CF_3$或甲基。

[請求項14]

如請求項5之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其中A係包含與C_6碳環基或包含氮、氧或硫雜原子之6員雜環基稠合之C_6芳基或6員雜芳基之二環。

【請求項15】

如請求項5之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其中A係C_{3-10}環烷基或4-11員雜環基，且A視情況經1-3個獨立取代基R^2取代。

【請求項16】

如請求項15之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其中A係金剛烷基或氧雜金剛烷基，且A視情況經1-3個獨立取代基R^2取代。

【請求項17】

如請求項5之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其中A係6,6-二環芳基環系統、5,6-二環雜芳基環系統或6,6-二環雜芳基環系統，其視情況經一或多個取代基R^2取代；且每一R^2獨立地係氫、氟、C_{1-4}烷基或C_{1-4}鹵代烷基。

【請求項18】

如請求項17之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其中A係6,6-二環芳基環系統。

【請求項19】

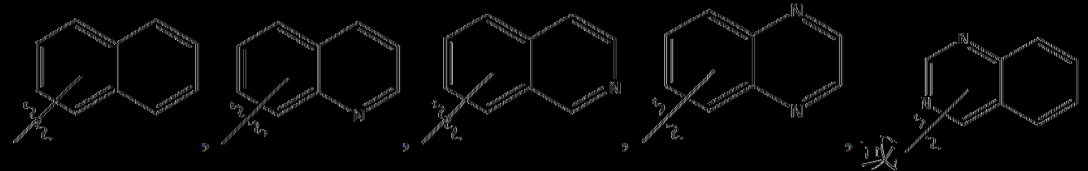
如請求項17之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其中A係5,6-二環雜芳基環系統。

【請求項20】

如請求項17之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其中A係6,6-二環雜芳基環系統。

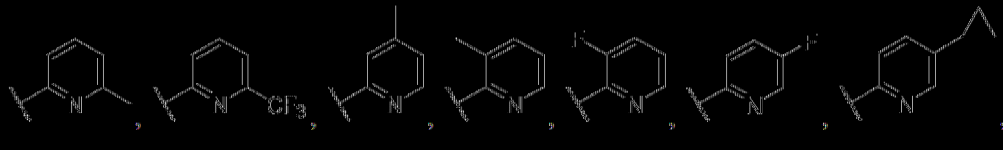
【請求項21】

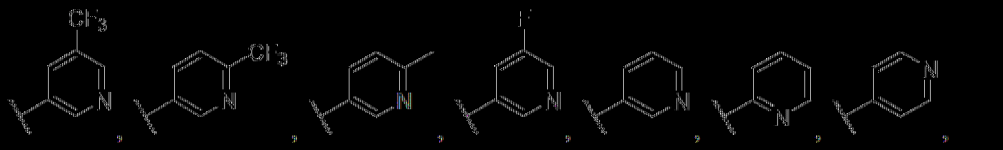
如請求項17之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其中A係

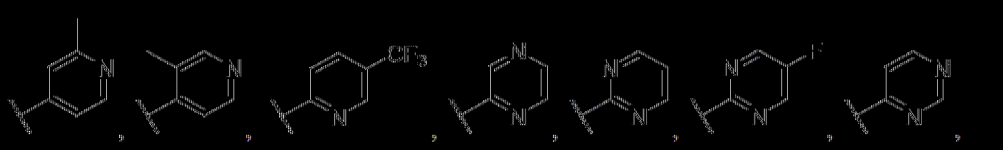


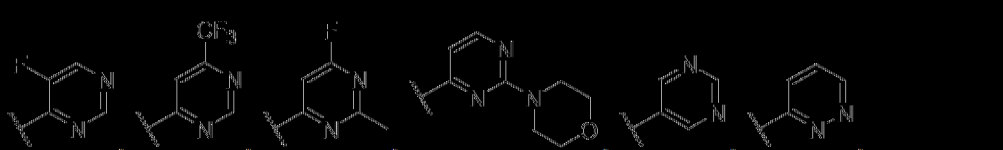
[請求項22]

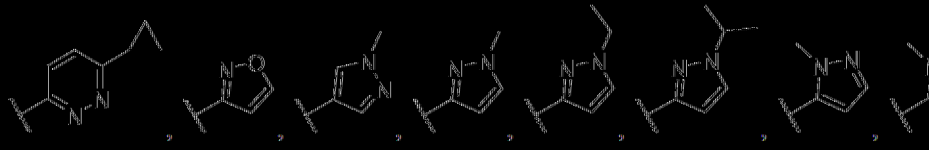
如請求項5之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其中A係

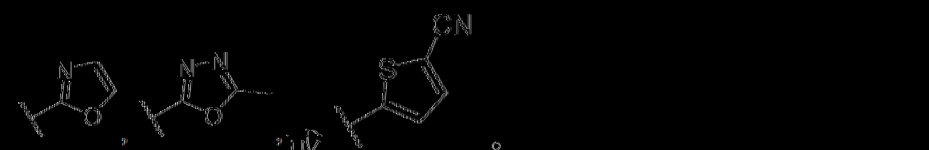








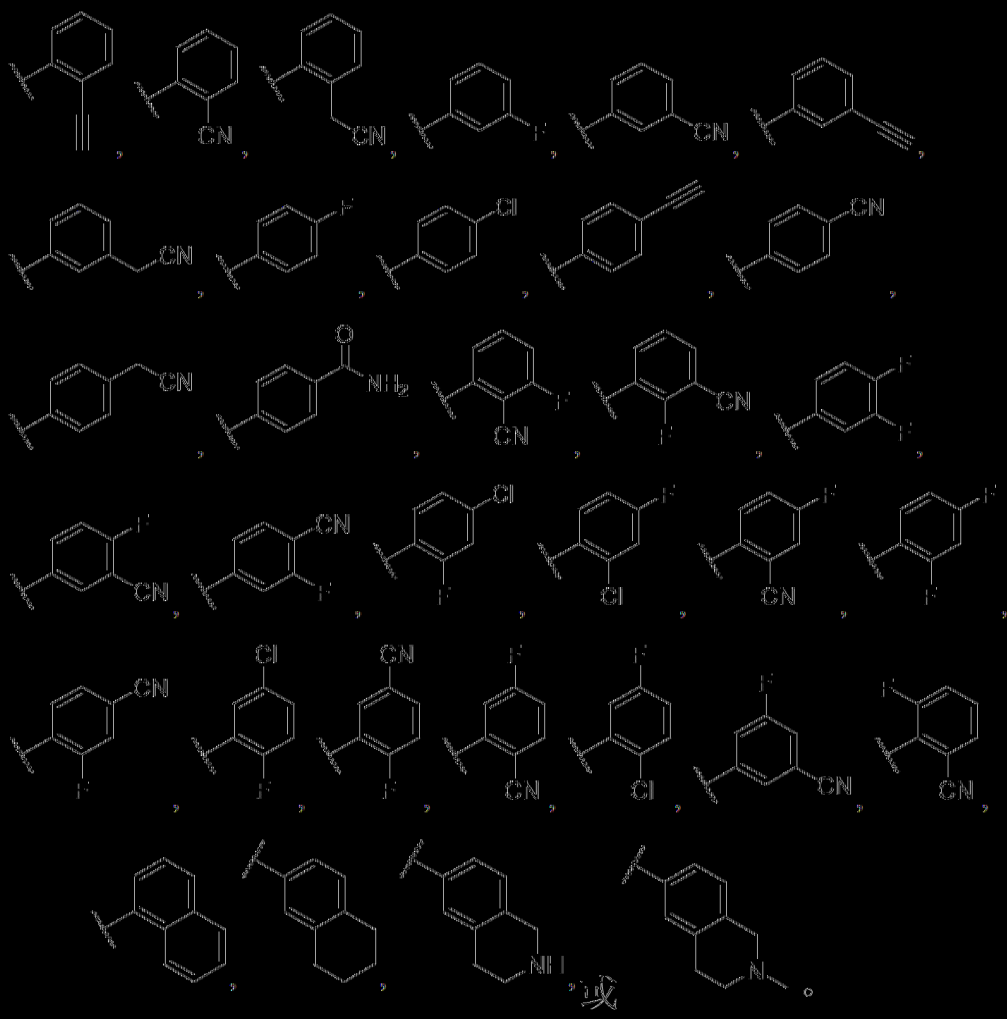






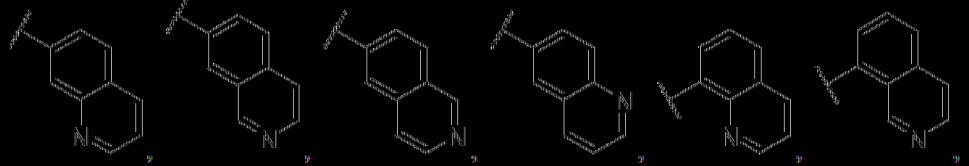
[請求項23]

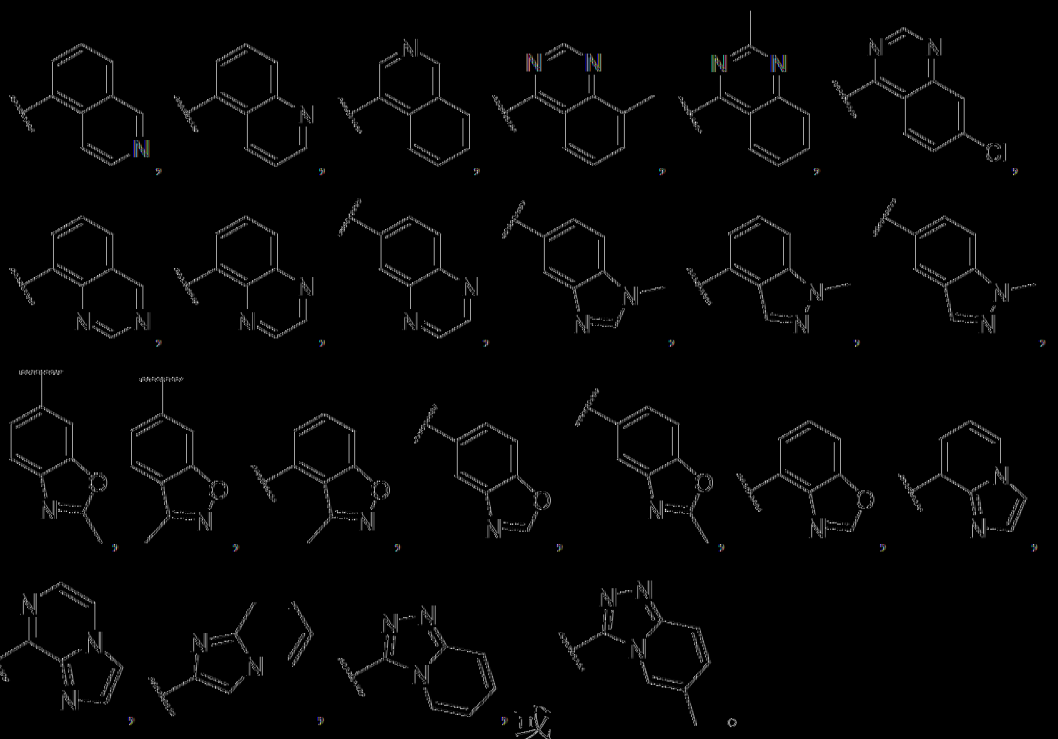
如請求項5之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其中A係



[請求項24]

如請求項5之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其中A係





[請求項25]

如請求項1至9、11或13至20中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其中A未經取代。

[請求項26]

如請求項1至24中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其中R^a及R^b各自獨立地係氫。

[請求項27]

如請求項26之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其中X係N且Y係CH、CF或N。

[請求項28]

如請求項27之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其中Y係CH。

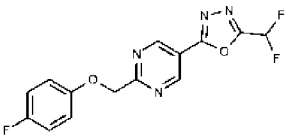
[請求項29]

如請求項27之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其中Y係CF。

[請求項30]

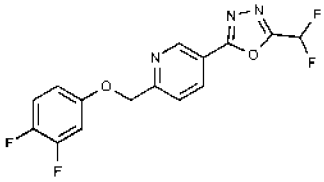
如請求項27之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其中Y係N。

【請求項31】



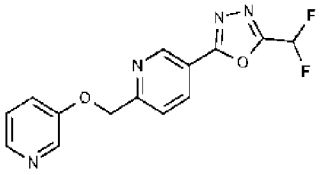
如請求項1之化合物，其中該化合物係 (1)，或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項32】



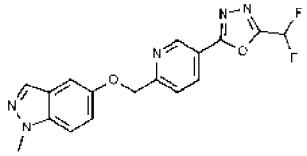
如請求項1之化合物，其中該化合物係 (9)，或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項33】



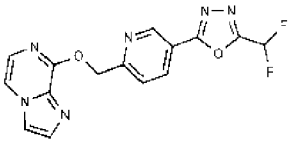
如請求項1之化合物，其中該化合物係 (17)，或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項34】



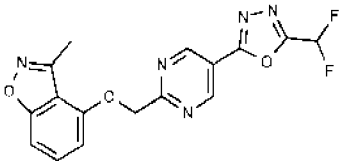
如請求項1之化合物，其中該化合物係 (37)，或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項35】

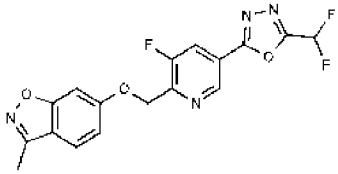


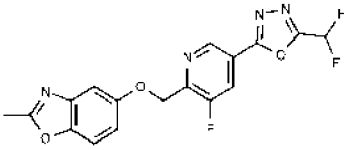
如請求項1之化合物，其中該化合物係 (86)，或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項36】



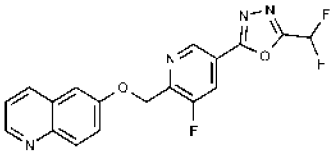
如請求項1之化合物，其中該化合物係 (134)、



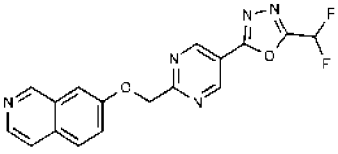


(137)或 (141)，或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項37】

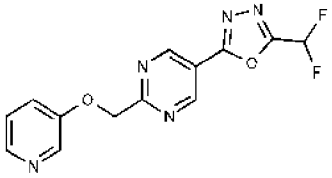


如請求項1之化合物，其中該化合物係 (153)或

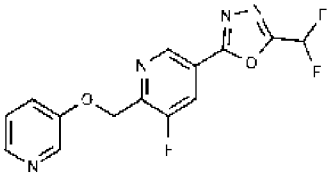


(156)，或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項38】

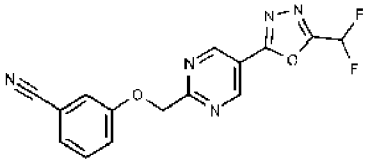


如請求項1之化合物，其中該化合物係 (162)或

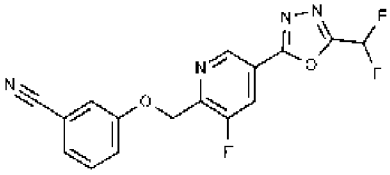


(163)，或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項39】

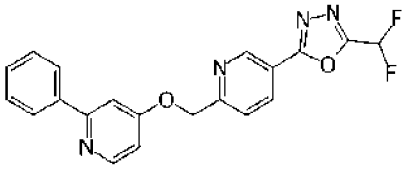


如請求項1之化合物，其中該化合物係 (166)或



(167)，或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項40】



如請求項1之化合物，其中該化合物係 (186)，或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項41】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至40中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之賦形劑。

【請求項42】

一種如請求項1至40中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或如請求項41之醫藥組合物之用途，其用於製造用於治療有需要之受試者之神經或周圍疾病或病症的藥劑。

【請求項43】

如請求項42之用途，其中該神經疾病或病症係阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、X染色體脆折症候群、恰克-馬利-杜斯氏病(Charcot-Marie-Tooth disease)、帕金森氏症(Parkinson's disease)、杭丁頓氏舞蹈症(Huntington's disease)、多發性硬化、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、雷特氏症候群(Rett Syndrome)、重度抑鬱症、化學療法誘導之認知功能障礙、創傷性腦損傷(TBI)、慢性創傷性腦病(CTE)、腦癌或tau蛋白病變，例如額顳葉失智症、進行性核上性麻痺或皮質基底核退化症。

【請求項44】

如請求項42之用途，其中該周圍疾病或病症係化學療法誘導之周圍神經病變、糖尿病周圍神經病變、周圍神經病變、糖尿病視網膜病變、肥胖症、體染色體顯性多囊性腎病、心肌病、諸如全身性紅斑狼瘡(SLE)之自體免疫疾病或癌症。

【請求項45】

一種套組，其包含如請求項1至40中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，或如請求項41之醫藥組合物；及用於將該化合物、其醫藥上可接受之鹽或該醫藥組合物投與受試者之說明書。