



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I770841 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 07 月 11 日

(21)申請案號：110106776

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 02 月 25 日

(51)Int. Cl.：

*C07D471/04 (2006.01)**A61K31/437 (2006.01)**A61K31/496 (2006.01)**A61K31/4545 (2006.01)**A61K31/506 (2006.01)**A61P31/00 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)**A61P3/00 (2006.01)**A61P25/00 (2006.01)*

(30)優先權：2020/02/25 南韓

10-2020-0023251

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

南韓

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

(74)代理人：張仲謙

(56)參考文獻：

US 2010/0120761A1

US 2018/0230114A1

審查人員：劉祥音

申請專利範圍項數：12 項 圖式數：0 共 242 頁

(54)名稱

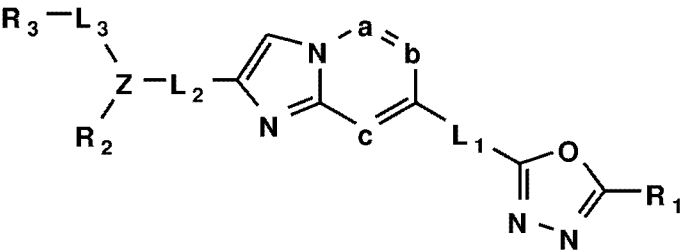
作為組蛋白脫乙酰基酶 6 抑制劑之 1,3,4- 二唑衍生物化合物及包含其的醫藥組合物

(57)摘要

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

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

特徵化學式：



[化學式 I]



I770841

【發明摘要】

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

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

【中文】

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

【英文】

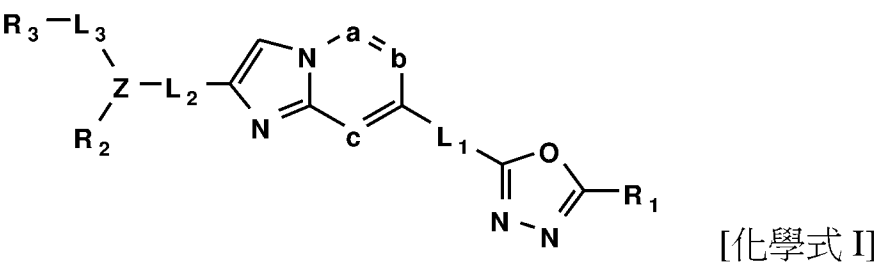
The present invention relates to a novel compound having a histone deacetylase 6 (HDAC6) inhibitory activity, an isomer thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof, the use thereof for preparing a therapeutic medicament; a pharmaceutical composition containing the same, and a treatment method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

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

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

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

【技術領域】

【0001】 相關申請案的交互參照

【0002】 本申請主張2020年2月25日提交的韓國申請案號KR10-2020-0023251的優先權之利益。藉由引用將上述申請案的全部內容併入本文中。

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

【先前技術】

【0004】 細胞中的轉譯後修飾(Post-translational modification)，例如乙酰化，是生物過程中心非常重要的調控模組，且受到多種酶的嚴格控制。組蛋白是組成染色質(chromatin)的核心蛋白質，充當纏繞DNA的線軸以幫助DNA縮合

(condensation)。此外，組蛋白的乙醯化及脫乙醯化之間的平衡在基因表達中起著非常重要的作用。

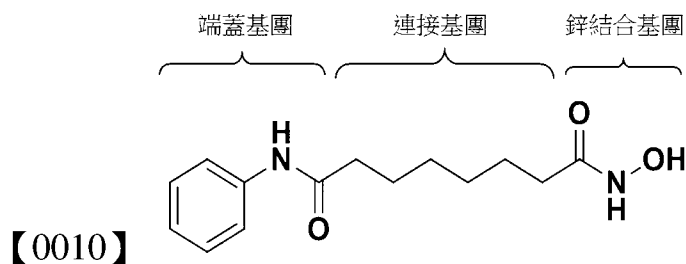
【0005】 組蛋白脫乙醯基酶(HDAC)是去除構成染色質的組蛋白賴胺酸殘基的乙醯基的酶，已知這些酶與基因沉默相關並誘導細胞週期停滯、血管生成抑制、免疫調節、細胞死亡等(Hassig et al., Curr. Opin. Chem. Biol. 1997, 1, 300-308)。此外，據報導，抑制HDAC酶功能，包含藉由降低體內與癌細胞存活相關因子的活性並活化體內癌細胞死亡相關因子的活性，可誘導癌細胞死亡(Warrell et al, J. Natl. Cancer Inst. 1998, 90, 1621-1625)。

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

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

【0008】 同時，據報導，選擇性抑制II類HDAC可能不會顯示出在抑制I類HDAC時出現的毒性，在開發選擇性II類HDAC抑制劑的情況下，則有可能解決例如毒性等非選擇性HDAC抑制劑的副作用；因此，選擇性HDAC抑制劑具有開發成為各種疾病的有效治療劑的潛力(Matthias et al., Mol. Cell. Biol. 2008, 28, 1688-1701)。HDAC6是IIb類HDAC之一，主要存在於細胞質中，並且已知與包括微管蛋白(tubulin protein)在內的許多非組蛋白基質(HSP90、皮質激素等)脫乙酰化有關(Yao et al., Mol. Cell 2005, 18, 601-607)。HDAC6具有兩個催化結構域，且鋅指結構域(zinc-finger domain)的C端可與泛素化蛋白(ubiquitinated protein)結合。由於HDAC6具有大量的非組蛋白蛋白質作為基質，因此已知在多種疾病如癌症、發炎性疾病、自身免疫性疾病、神經系統疾病以及神經退化性疾病等中起重要作用 (Santo et al., Blood 2012 119: 2579-258; Vishwakarma et al., International Immunopharmacology 2013, 16, 72-78; Hu et al., J. Neurol. Sci. 2011, 304, 1-8)。

【0009】 各種HDAC抑制劑的共同結構特徵是它們由一個端蓋基團(cap group)、一個連接基團(linker group)以及一個鋅結合基團(zinc-binding group, ZBG)組成，如以下伏立諾他的結構所示。許多研究人員已藉由端蓋基團及連接基團的結構修飾來研究酶的抑制活性及選擇性；在這些基團中，已知鋅結合基團在酶抑制活性及選擇性中起了更重要的作用(Wiest et al., J. Org. Chem. 2013 78: 5051-5065; Methot et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 973-978)。



【0011】 大多數鋅結合基團是異脛肪酸或苯甲醯胺，其中異脛肪酸衍生物顯示出強的HDAC抑制作用，但存在諸如生物利用度低以及脫靶(off-target)活性嚴重的問題。由於苯甲醯胺包含苯胺，因此存在可能在體內引起有毒代謝產物的問題(Woster et al., Med. Chem. Commun. 2015, online publication)。

【0012】 因此，有需要開發一種選擇性抑制劑HDAC6，其具有改善的生物利用度的鋅結合基團且不引起副作用，同時不像非選擇性抑制劑具有副作用，以治療癌症、發炎性疾病、自身免疫性疾病、神經系統疾病以及神經退化性疾病等。

【發明內容】

【0013】 所欲解決之問題

【0014】 本發明的目的在於提供一種具有選擇性組蛋白脫乙酰基酶6(HDAC6)抑制活性的1,3,4-噁二唑衍生物化合物、其光學異構物或其醫藥學上可接受的鹽。

【0015】 本發明的另一目的在於提供一種醫藥組合物，其包含具有選擇性HDAC6抑制活性的1,3,4-噁二唑衍生物化合物、其光學異構物或其醫藥學上可接受的鹽。

【0016】 本發明的又一目的在於提供一種具有選擇性組蛋白脫乙酰基酶6(HDAC6)抑制活性的1,3,4-噁二唑衍生物化合物、其光學異構物或其醫藥學上可接受的鹽的製備方法。

【0017】 本發明的又一目的在於提供一種醫藥組合物，其包括用於預防或治療組蛋白脫乙酰基酶6(HDAC6)介導的疾病的化合物，所述疾病包括傳染性疾病；腫瘤；內分泌、營養及代謝性疾病；精神及行為障礙；神經系統疾病；眼睛及其相關疾病；循環系統疾病；呼吸疾病；消化系統疾病；皮膚及皮下組織疾病；肌肉骨骼及結締組織疾病；或先天性畸形、變異；或染色體異常。

【0018】 本發明的又一目的在於提供所述化合物在製備用於預防或治療HDAC6介導的疾病的藥物中的用途。

【0019】 本發明的又一目的在於提供一種治療HDAC6介導的疾病的方法，所述方法包括給予治療有效量的包含上述化合物的組合物。

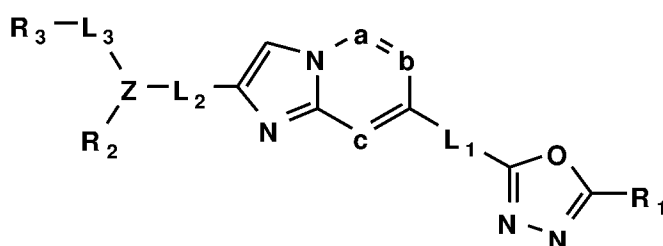
解決問題之技術手段

【0020】 本發明人發現了具有組蛋白脫乙酰基酶6(HDAC6)抑制活性以抑制或治療HDAC6介導的疾病的1,3,4-噁二唑衍生物化合物，從而完成了本發明。

【0021】 1,3,4-噁二唑衍生物化合物

【0022】 在一整體方面，本發明提供由以下化學式I表示的1,3,4-噁二唑衍生物化合物、其光學異構物或其醫藥學上可接受的鹽：

【0023】 [化學式I]



【0024】

【0025】 在上述的化學式I中，

【0026】 L_1 、 L_2 以及 L_3 各自獨立地為 $-(C_0-C_2\text{烷基})-$ ；

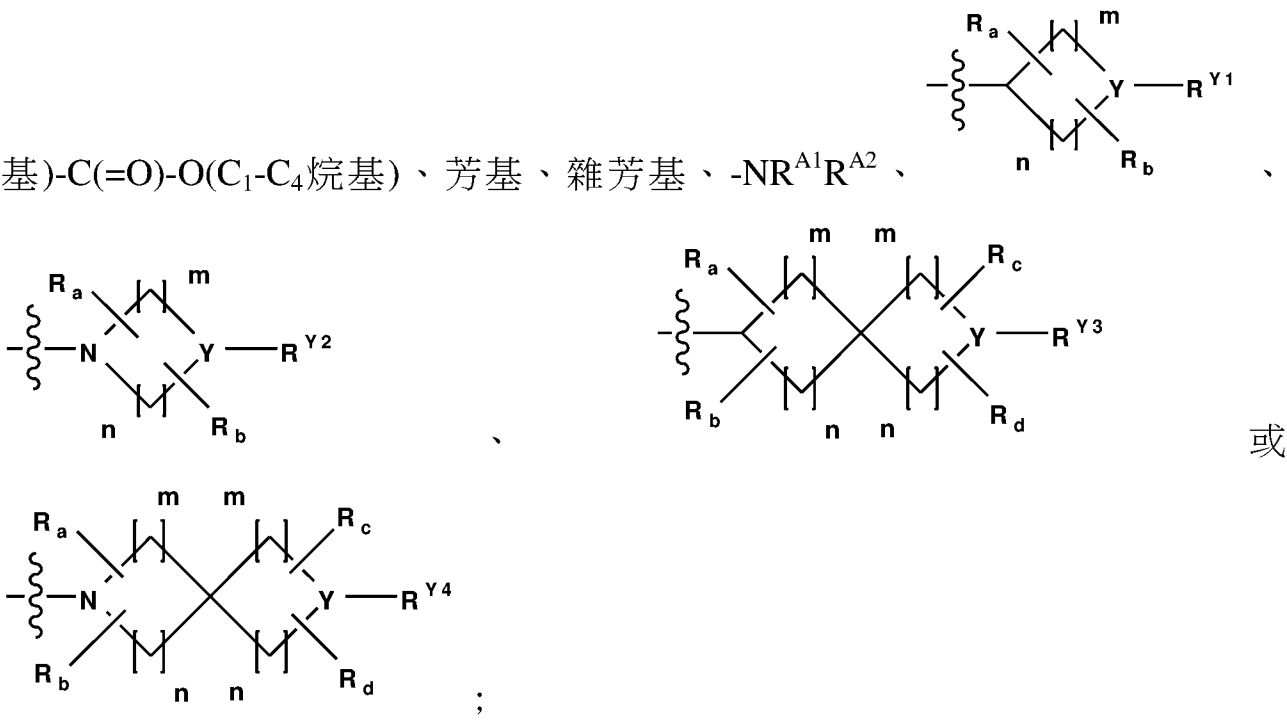
【0027】 a 、 b 、以及 c 各自獨立地為 N 或 CR_4 ，其中 a 、 b 以及 c 不同時為 N ，且 R_4 為 $-H$ 、 $-X$ 或 $-O(C_1-C_4\text{烷基})$ ；

【0028】 Z 為 N 、 O 、 S 或不存在；其中當 Z 不存在時， R_2 也不存在，且 L_2 及 L_3 為直接連接；

【0029】 R_1 為 $-CH_2X$ 或 $-CX_3$ ；

【0030】 R_2 為 $-H$ 、 $-(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)-OR^B$ 或 $-C(=O)-NR^C R^D$ ；其中當 Z 為 O 或 S 時， R_2 不存在；

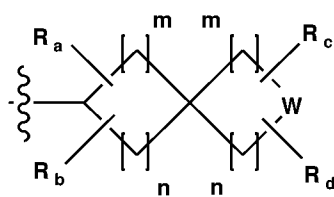
【0031】 R^A 為 $-(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-(C_1-C_4\text{烷基})-O-(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-(C_1-C_4\text{烷基})-C(=O)-O(C_1-C_4\text{烷基})$ 、芳基、雜芳基、 $-NR^{A1}R^{A2}$ 、



【0032】 R^B 至 R^D 各自獨立地為 $-H$ 、 $-(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-(C_1-C_4\text{烷基})-O-(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-(C_1-C_4\text{烷基})-C(=O)-O-(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-(C_3-C_7\text{環烷基})$ 、芳基或雜芳基；

【0033】 Y 為 N 、 CH 、 O 或 $S(=O)_2$ ；

【0034】 當Y為N、或CH， R^{Y1} 至 R^{Y4} 各自獨立地為-H、-X、-OH、-(C₁-C₄烷基)、-(C₃-C₇環烷基)、-(C₂-C₆雜環烷基)、-(C₁-C₄烷基)-O-(C₁-C₄烷基)、-(C₁-C₄烷基)-C(=O)-O(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-O(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-NR^{A3}R^{A4}、-C(=O)-(C₃-C₇環烷基)、-C(=O)-(C₂-C₆雜環烷基)、-S(=O)₂-(C₁-C₄烷基)、芳基、-(C₁-C₄烷基)-芳基、雜芳基、-(C₁-C₄烷基)-雜芳基、胺基保護基或



；其中-(C₁-C₄烷基)、-(C₃-C₇環烷基)、-(C₁-C₄烷基)-O-(C₁-C₄烷基)、-(C₁-C₄烷基)-C(=O)-O(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-(C₃-C₇環烷基)、-C(=O)-(C₂-C₆雜環烷基)以及-S(=O)₂-(C₁-C₄烷基)中的至少一個H可被-X或-OH取代；芳基、-(C₁-C₄烷基)-芳基、雜芳基以及-(C₁-C₄烷基)-雜芳基中的至少一個H可被-(C₁-C₄烷基)、-O-(C₁-C₄烷基)、-X、-OH或-CF₃取代；-(C₂-C₆雜環烷基)、雜芳基或-(C₁-C₄烷基)雜芳基在其環中可含有N、O或S原子；以及W為NH、CH₂或O；

【0035】 當Y為O或-(=O)₂時， R^{Y1} 至 R^{Y4} 不存在；m及n各自獨立地為1、2或3的整數；

【0036】 R_a 至 R_d 各自獨立地為-H或-(C₁-C₄烷基)；

【0037】 R_3 為-H、-(C₁-C₄烷基)、-(C₁-C₄烷基)-O-(C₁-C₄烷基)、-(C₁-C₄烷基)-C(=O)-O(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-O(C₁-C₄烷基)、-(C₃-C₇環烷基)、-(C₂-C₆雜環烷基)、金剛烷基、芳基或雜芳基；其中-(C₁-C₄烷基)中的至少一個H可被-X或-OH取代；-(C₃-C₇環烷基)、-(C₂-C₆雜環烷基)、金剛烷基、芳基及雜芳基中的至少一個H可各自獨立地被-X、-OH、-(C₁-C₄烷基)、-O(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-(C₁-C₄烷基)、

-C(=O)-O(C₁-C₄烷基)、CF₃、CF₂H、OCF₃、-NR^{A5}R^{A6}、-S(=O)₂-(C₁-C₄烷基)、芳基或雜芳基取代；

【0038】 R^{A1}至R^{A6}各自獨立地為-H或-(C₁-C₄烷基)；以及

【0039】 X為F、Cl、Br或I。

【0040】 根據本發明的一實施例，

【0041】 在上述的化學式I中，

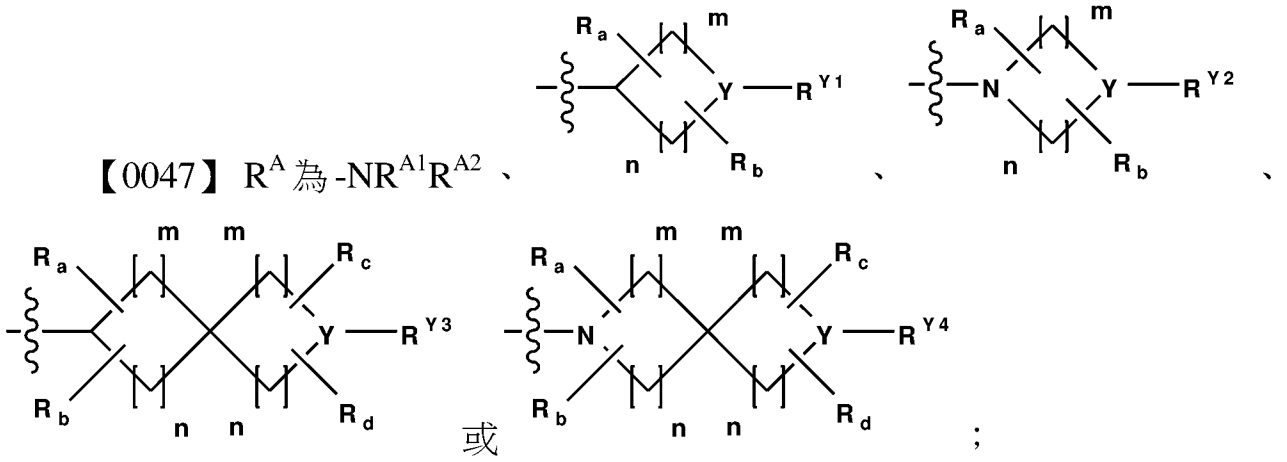
【0042】 L₁、L₂及L₃各自獨立地為-(C₀-C₁烷基)-；

【0043】 a、b及c各自獨立地為N或CR₄，其中a、b以及c不同時為N，且R₄為-H或-X；

【0044】 Z為N、O或不存在，其中當Z不存在時，R₂也不存在，且L₂及L₃為直接連接；

【0045】 R₁為-CH₂X或-CX₃；

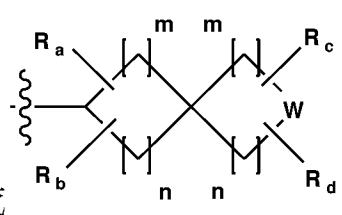
【0046】 R₂為-H、-(C₁-C₄烷基)或-C(=O)R^A；其中當Z為O時，R₂不存在；



【0048】 Y為N、CH、O或S(=O)₂；

【0049】 當Y為N或CH時，R^{Y1}至R^{Y4}各自獨立地為-H、-(C₁-C₄烷基)、-(C₃-C₇環烷基)、-(C₂-C₆雜環烷基)、-C(=O)-(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-O(C₁-C₄烷基)、

-C(=O)-NR^{A3}R^{A4}、-C(=O)-(C₃-C₇環烷基)、-C(=O)-(C₂-C₆雜環烷基)、-S(=O)₂-(C₁-C₄



烷基)、芳基、雜芳基或；其中-(C₁-C₄烷基)、-(C₃-C₇環烷基)、
-C(=O)-(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-(C₃-C₇環烷基)、-C(=O)-(C₂-C₆雜環烷基)以及
-S(=O)₂-(C₁-C₄烷基)中的至少一個H可被-X或-OH取代；芳基或雜芳基中的至少
一個H可被-(C₁-C₄烷基)、-O-(C₁-C₄烷基)、-X、-OH或-CF₃取代；-(C₂-C₆雜環烷
基)或雜芳基在其環中可含有N、O或S原子；以及W為NH、CH₂或O；

【0050】 當Y為O或-S(=O)₂時，R^{Y1}至R^{Y4}不存在；

【0051】 m及n各自獨立地為1或2的整數；

【0052】 R_a至R_d各自獨立地為-H或-(C₁-C₄烷基)；

【0053】 R₃為-(C₃-C₇環烷基)、-(C₂-C₆雜環烷基)、金剛烷基、芳基或雜芳
基；其中-(C₃-C₇環烷基)、-(C₂-C₆雜環烷基)、金剛烷基、芳基或雜芳基中的至少
一個H可各自獨立地被-X、-OH、-(C₁-C₄烷基)、-O(C₁-C₄烷基)、-(C=O)-(C₁-C₄
烷基)、-(C=O)-O(C₁-C₄烷基)、-CF₃、-CF₂H、-OCF₃、-NR^{A5}R^{A6}、-S(=O)₂-(C₁-C₄
烷基)、芳基或雜芳基取代；

【0054】 R^{A1}至R^{A6}各自獨立地為-H或-(C₁-C₄烷基)；以及

【0055】 X可為F、Cl或Br。

【0056】 此外，根據本發明的另一實施例，

【0057】 在上述的化學式I中，

【0058】 L₁及L₃各自獨立地為-(C₆烷基)-；

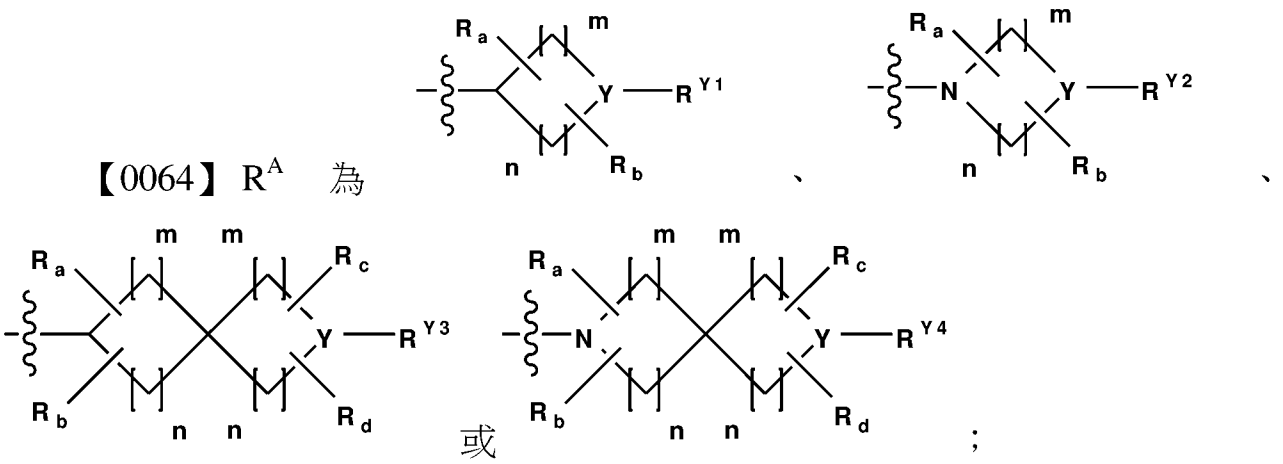
【0059】 L₂為-(C₁烷基)-；

【0060】 a、b及c各自獨立地為CR₄，其中R₄為-H或-X；

【0061】 Z為N、O或不存在，其中當Z不存在時，R₂也不存在，且L₂及L₃為直接連接；

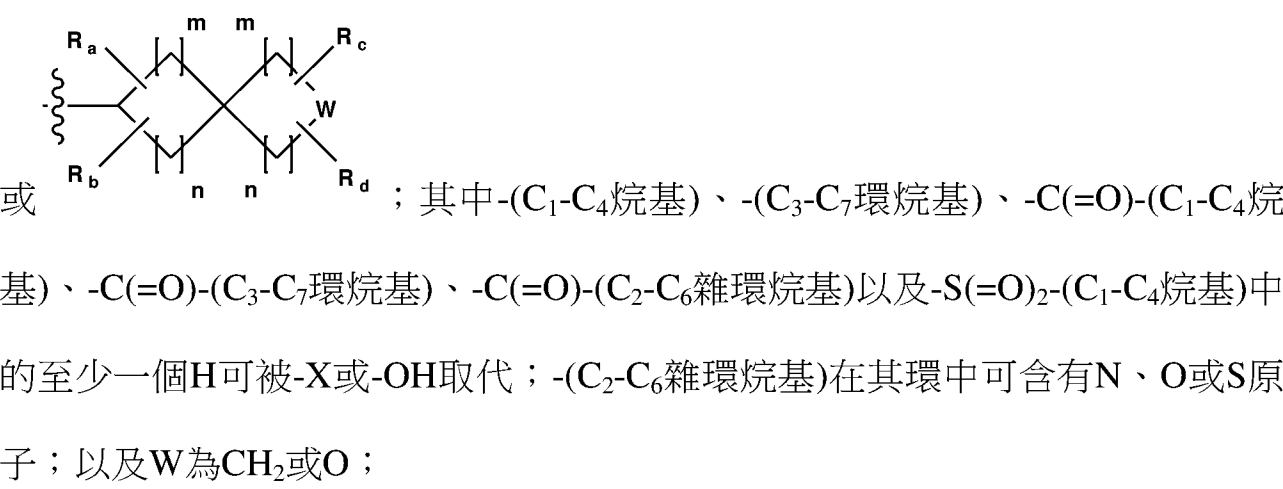
【0062】 R₁為-CF₂H或-CF₃；

【0063】 R₂為-H或-C(=O)-R^A，其中當Z為O時，R₂不存在；



【0065】 Y為N；

【0066】 R^{Y1}至R^{Y4}各自獨立地為-(C₁-C₄烷基)、-(C₃-C₇環烷基)、-(C₂-C₆雜環烷基)、-C(=O)-(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-O(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-NR^{A3}R^{A4}、-C(=O)-(C₃-C₇環烷基)、-C(=O)-(C₂-C₆雜環烷基)、-S(=O)₂-(C₁-C₄烷基)、雜芳基



【0067】 m及n各自獨立地為1或2的整數；

【0068】 R_a 至 R_d 各自獨立地為-H或-(C₁-C₄烷基)；

【0069】 R_3 為-(C₃-C₇環烷基)、金剛烷基、芳基或雜芳基；其中-(C₃-C₇環烷基)、金剛烷基、芳基以及雜芳基中的至少一個H可各自獨立地被-X、-(C₁-C₄烷基)、-O(C₁-C₄烷基)、-(C=O)-(C₁-C₄烷基)、-CF₃、或-S(=O)₂-(C₁-C₄烷基)取代；

【0070】 R^{A1} 至 R^{A6} 各自獨立地為-H或-(C₁-C₄烷基)；以及

【0071】 X可為F或Cl。

【0072】 此外，根據本發明的又一實施例，

【0073】 在上述化學式I中，

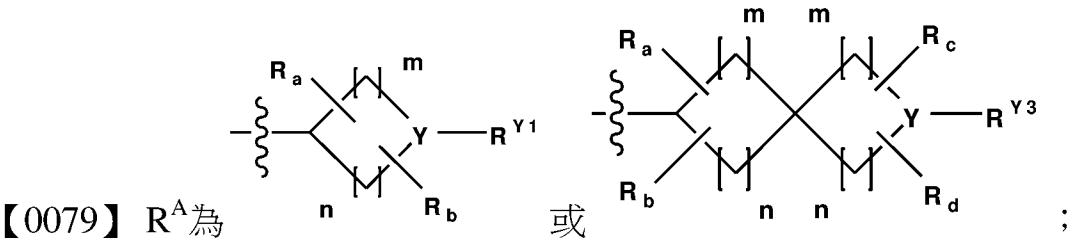
【0074】 L_1 、 L_2 或 L_3 各自獨立地為-(C₀-C₁烷基)-；

【0075】 a、b及c各自獨立地為N或CR₄，其中a、b以及c不同時為N，且 R_4 為-H或-X；

【0076】 Z為N；

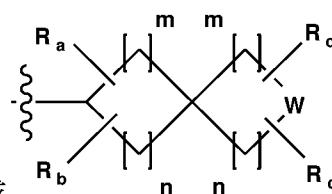
【0077】 R_1 為-CH₂X或-CX₃；

【0078】 R_2 為-C(=O)-R^A；



【0080】 Y為N、CH、O或S(=O)₂；

【0081】 當Y為N或CH時， R^{Y1} 及 R^{Y3} 各自獨立地為-H、-(C₁-C₄烷基)、-(C₃-C₇環烷基)、-(C₂-C₆雜環烷基)、-C(=O)-(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-O(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-NR^{A3}R^{A4}、-C(=O)-(C₃-C₇環烷基)、-C(=O)-(C₂-C₆雜環烷基)、-S(=O)₂-(C₁-C₄



烷基)、芳基、雜芳基或；其中 $-(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-(C_3-C_7\text{環烷基})$ 、 $-C(=O)-(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-C(=O)-(C_3-C_7\text{環烷基})$ 、 $-C(=O)-(C_2-C_6\text{雜環烷基})$ 以及 $-S(=O)_2-(C_1-C_4\text{烷基})$ 中的至少一個H可被-X或-OH取代；芳基或雜芳基中的至少一個H可被 $-(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-O-(C_1-C_4\text{烷基})$ 、-X、-OH或 $-CF_3$ 取代； $-(C_2-C_6\text{雜環烷基})$ 或雜芳基在其環中可含有N、O或S原子；以及W為NH、 CH_2 或O；

【0082】 當Y為O或 $-S(=O)_2$ 時， R^{Y1} 及 R^{Y3} 不存在；

【0083】 m及n各自獨立地為1或2的整數；

【0084】 R_a 至 R_d 各自獨立地為-H或 $-(C_1-C_4\text{烷基})$ ；

【0085】 R_3 為 $-C(=O)-O(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-(C_3-C_7\text{環烷基})$ 、 $-(C_2-C_6\text{雜環烷基})$ 、金剛烷基、芳基或雜芳基；其中 $-(C_3-C_7\text{環烷基})$ 、 $-(C_2-C_6\text{雜環烷基})$ 、金剛烷基、芳基或雜芳基中的至少一個H可各自獨立地被-X、-OH、 $-(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-O(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-(C=O)-(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-(C=O)-O(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2H$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NR^{A5}R^{A6}$ 、 $-S(=O)_2-(C_1-C_4\text{烷基})$ 、芳基或雜芳基取代；

【0086】 R^{A3} 至 R^{A6} 各自獨立地為-H或 $-(C_1-C_4\text{烷基})$ ；以及

【0087】 X可為F、Cl或Br。

【0088】 此外，根據本發明的另一實施例，

【0089】 在上述的化學式I中，

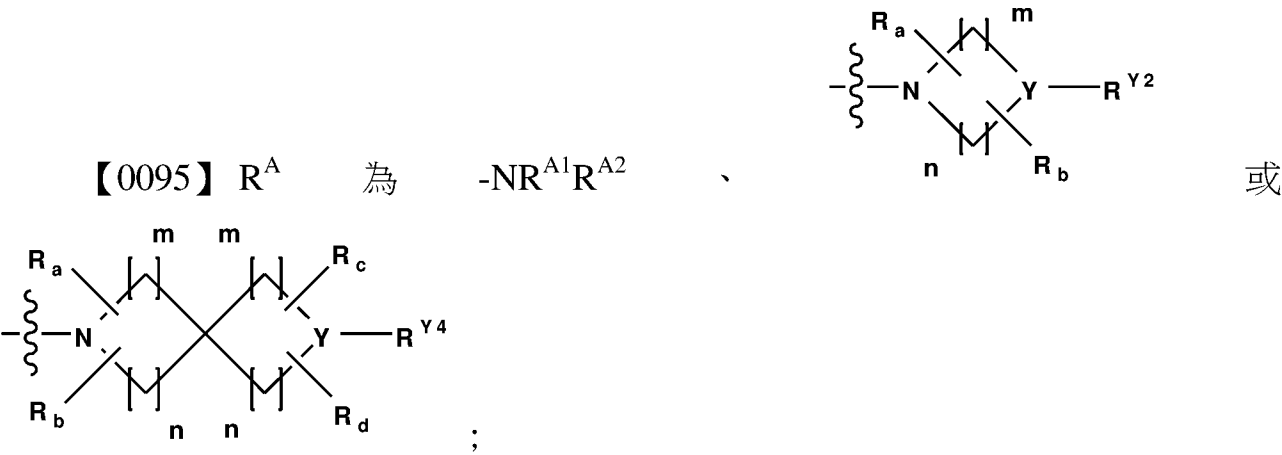
【0090】 L_1 、 L_2 及 L_3 各自獨立地為 $-(C_0-C_1\text{烷基})-$ ；

【0091】 a、b及c各自獨立地為N或 CR_4 ，其中a、b以及c不同時為N，且 R_4 為-H或-X；

【0092】 Z為N；

【0093】 R₁為-CH₂X或-CX₃；

【0094】 R₂為-C(=O)-R^A；



【0096】 m及n各自獨立地為1或2的整數；

【0097】 R_a至R_d各自獨立地為-H或-(C₁-C₄烷基)；

【0098】 當Y為N或CH時，R^{Y2}及R^{Y4}各自獨立地為-H、-(C₁-C₄烷基)、-(C₃-C₇環烷基)、-(C₂-C₆雜環烷基)、-C(=O)-(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-O(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-NR^{A3}R^{A4}、-C(=O)-(C₃-C₇環烷基)、-C(=O)-(C₂-C₆雜環烷基)、-S(=O)₂-(C₁-C₄烷基)、芳基或雜芳基；其中-(C₁-C₄烷基)、-(C₃-C₇環烷基)、-C(=O)-(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-(C₃-C₇環烷基)、-C(=O)-(C₂-C₆雜環烷基)以及-S(=O)₂-(C₁-C₄烷基)中的至少一個H可被-X或-OH取代；芳基或雜芳基中的至少一個H可被-(C₁-C₄烷基)、-O-(C₁-C₄烷基)、-X、-OH或-CF₃取代；以及-(C₂-C₆雜環烷基)或雜芳基在其環中可含有N、O或S原子；

【0099】 當Y為O或-S(=O)₂時，R^{Y2}及R^{Y4}不存在；

【0100】 R₃為-C(=O)-O(C₁-C₄烷基)、-(C₃-C₇環烷基)、-(C₂-C₆雜環烷基)、金剛烷基、芳基或雜芳基；其中-(C₃-C₇環烷基)、-(C₂-C₆雜環烷基)、金剛烷基、

芳基或雜芳基中的至少一個H可各自獨立地被-X、-OH、-(C₁-C₄烷基)、-O(C₁-C₄烷基)、-(C=O)-(C₁-C₄烷基)、-(C=O)-O(C₁-C₄烷基)、-CF₃、-CF₂H、-OCF₃、-NR^{A5}R^{A6}、-S(=O)₂-(C₁-C₄烷基)、芳基或雜芳基取代；

【0101】 R^{A1}至R^{A6}各自獨立地為-H或-(C₁-C₄烷基)；以及

【0102】 X可為F、Cl或Br。

【0103】 此外，根據本發明的另一實施例，

【0104】 在上述的化學式I中，

【0105】 L₁、L₂及L₃各自獨立地為-(C₀-C₁烷基)-；

【0106】 a、b及c各自獨立地為N或CR₄，其中a、b以及c不同時為N，且R₄為-H或-X；

【0107】 Z為N、O或不存在，其中當Z不存在時，R₂也不存在，且L₂及L₃為直接連接；

【0108】 R₁為-CH₂X或-CX₃；

【0109】 R₂為-H、-(C₁-C₄烷基)，其中當Z為O時，R₂不存在；

【0110】 R₃為-C(=O)-O(C₁-C₄烷基)、-(C₃-C₇環烷基)、-(C₂-C₆雜環烷基)、金剛烷基、芳基或雜芳基；其中-(C₃-C₇環烷基)、-(C₂-C₆雜環烷基)、金剛烷基、芳基或雜芳基中的至少一個H可各自獨立地被-X、-OH、-(C₁-C₄烷基)、-O(C₁-C₄烷基)、-(C=O)-(C₁-C₄烷基)、-(C=O)-O(C₁-C₄烷基)、-CF₃、-CF₂H、-OCF₃、-NR^{A5}R^{A6}、-S(=O)₂-(C₁-C₄烷基)、芳基或雜芳基取代；

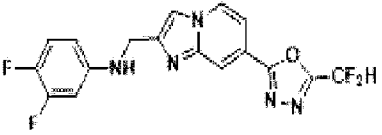
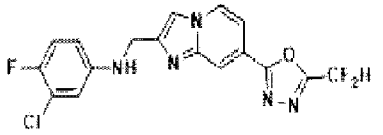
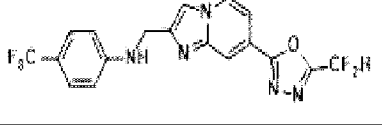
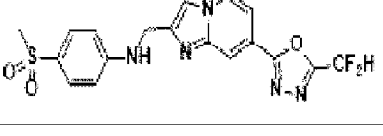
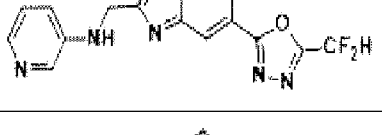
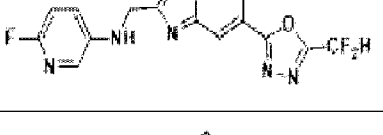
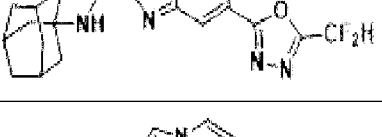
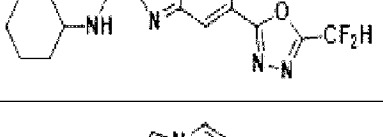
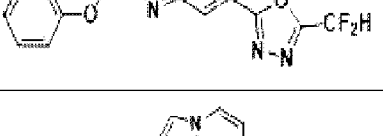
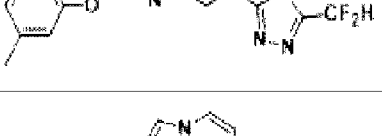
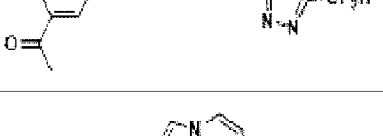
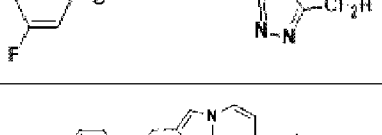
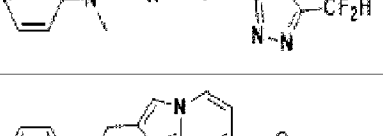
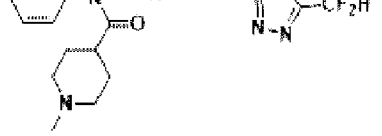
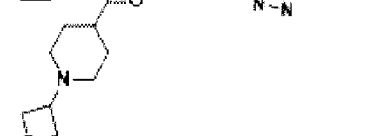
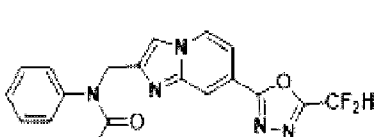
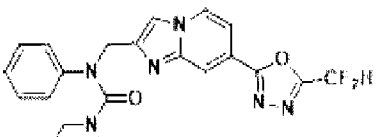
【0111】 R^{A5}及R^{A6}各自獨立地為-H或-(C₁-C₄烷基)；以及

【0112】 X可為F、Cl或Br。

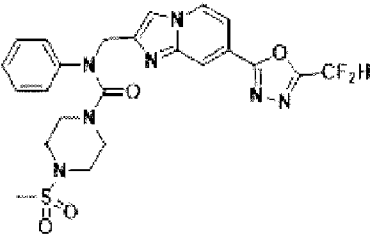
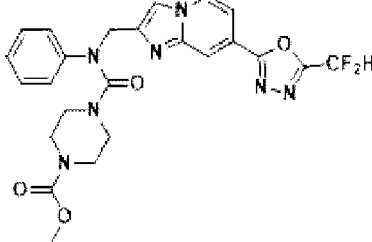
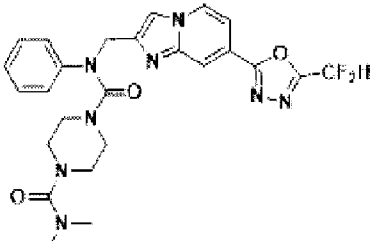
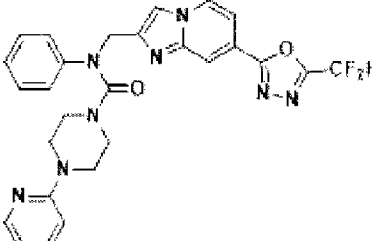
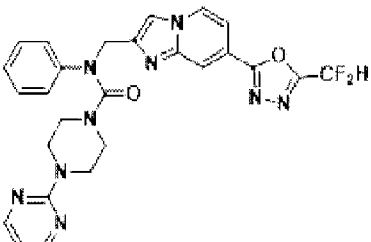
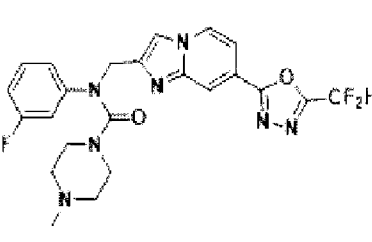
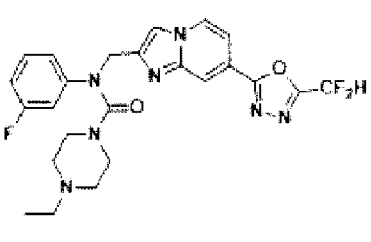
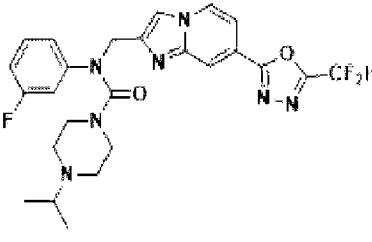
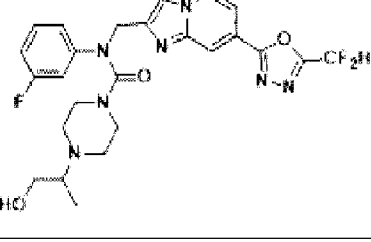
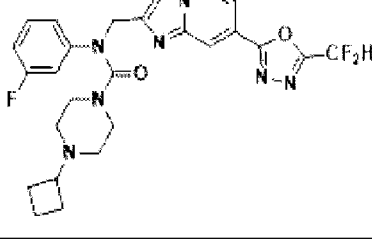
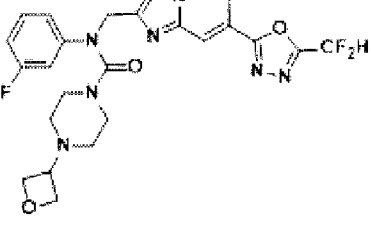
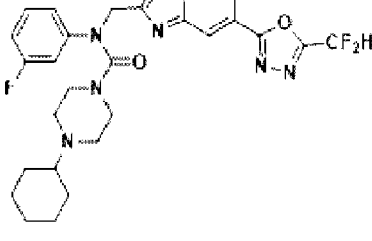
【0113】 本發明化學式I表示的具體化合物如下表I所示：

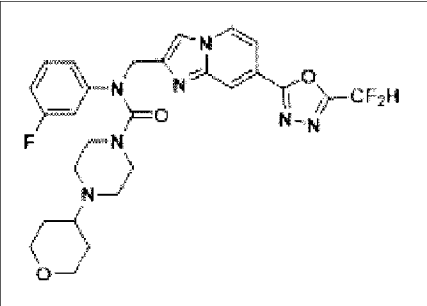
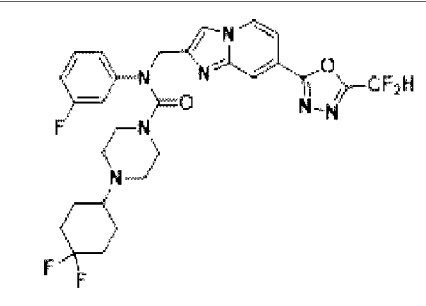
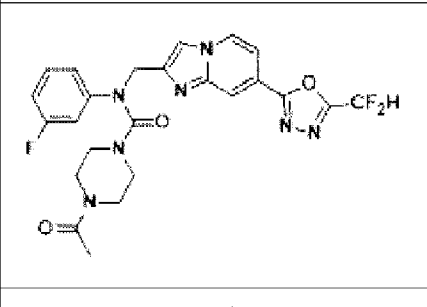
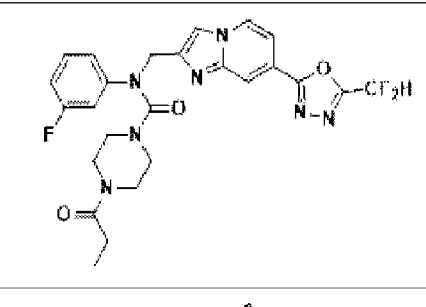
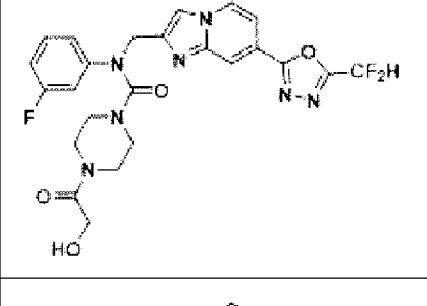
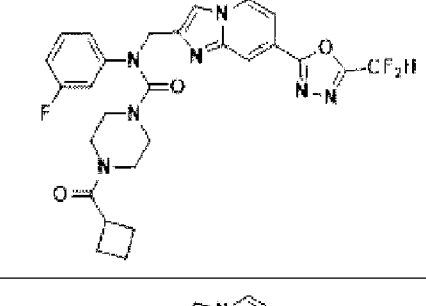
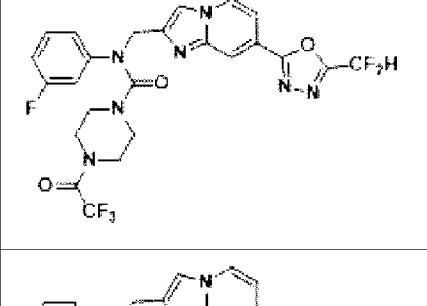
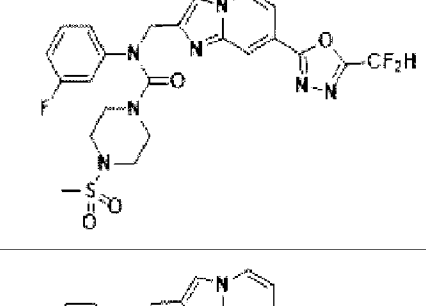
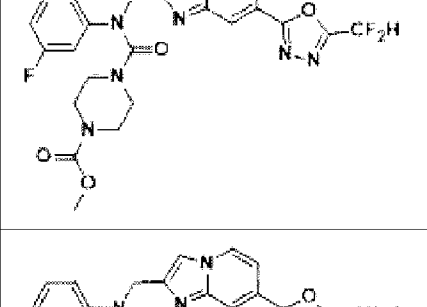
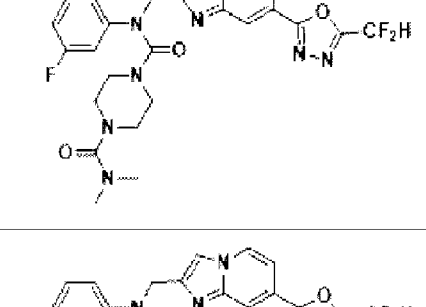
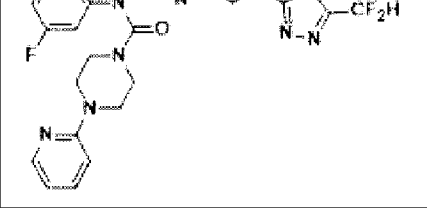
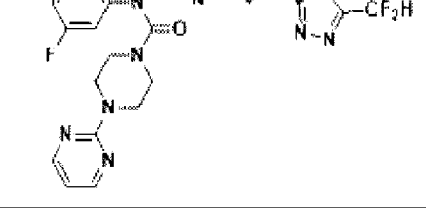
【0114】 表1

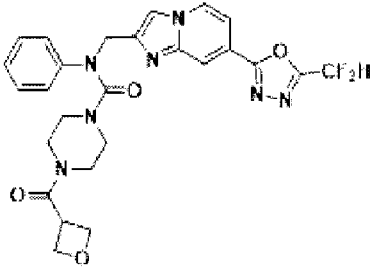
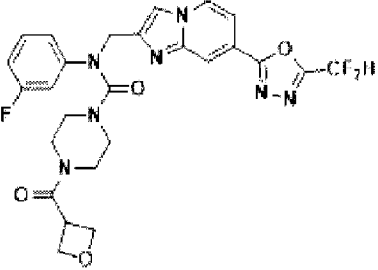
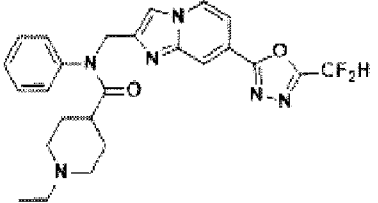
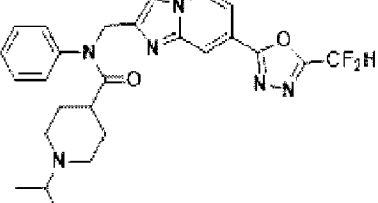
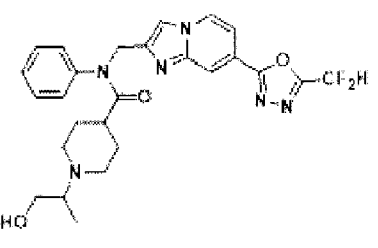
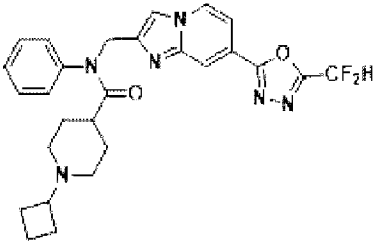
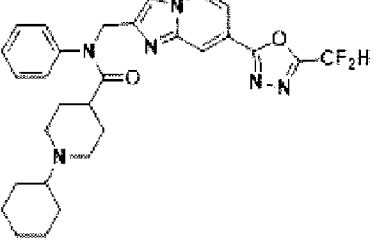
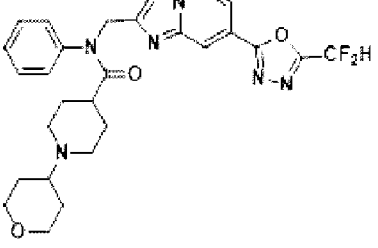
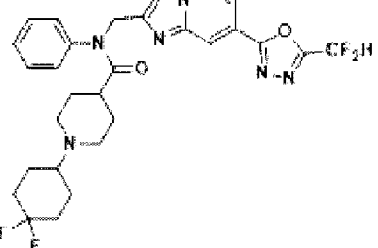
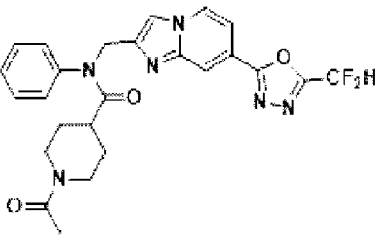
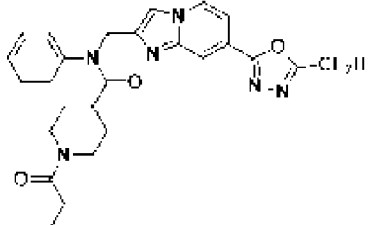
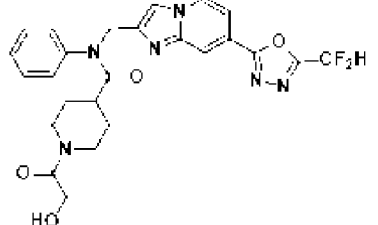
實施 例	化合物	結構	實施 例	化合物	結構
1	3009		2	3585	
3	3586		4	3587	
5	3588		6	3589	
7	3590		8	3591	
9	3592		10	3593	
11	3594		12	3595	
13	3596		14	3668	
15	3669		16	3670	

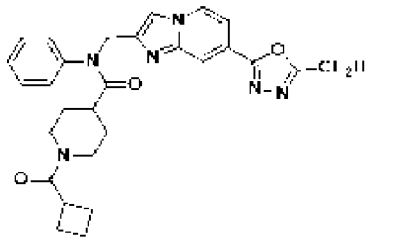
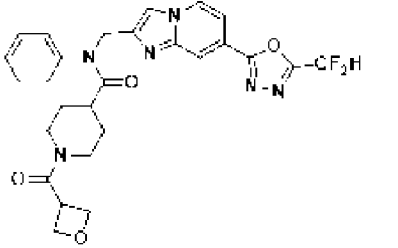
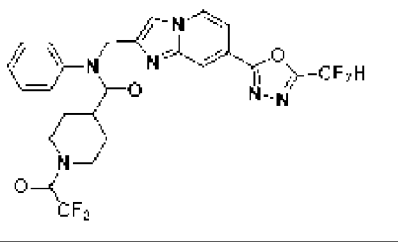
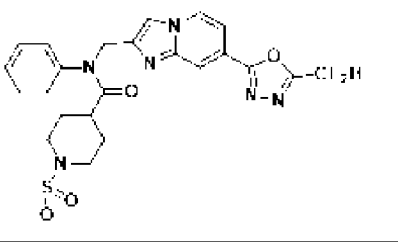
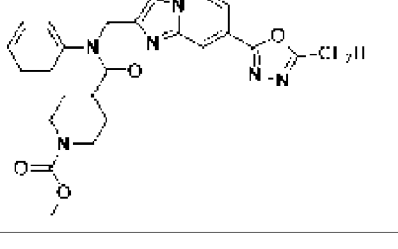
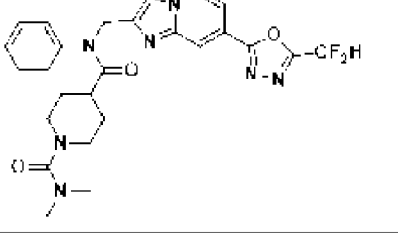
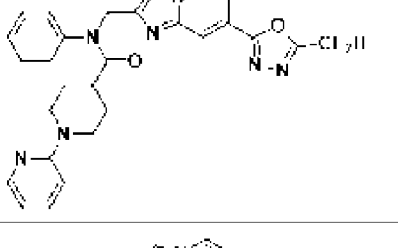
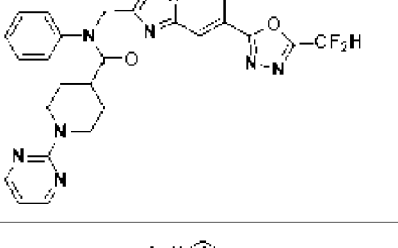
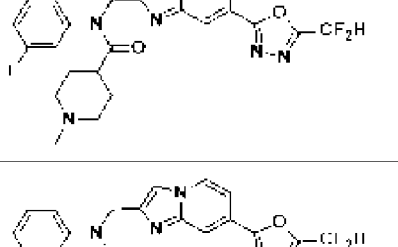
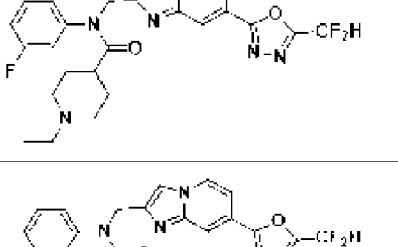
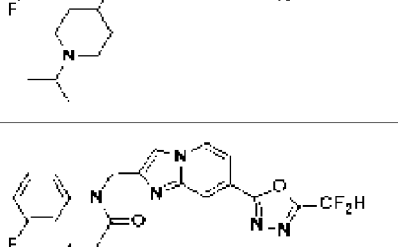
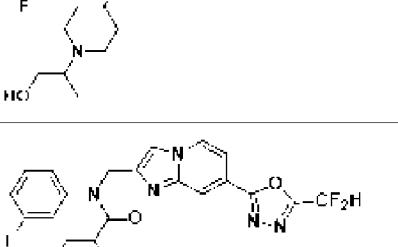
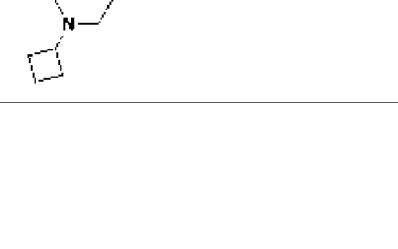
17	3671		18	3672	
19	3673		20	3674	
21	3675		22	3676	
23	3677		24	3678	
25	3679		26	3719	
27	3720		28	3721	
29	3722		30	3723	
31	3724		32	3725	
33	3782		34	3783	
35	3784		36	3785	

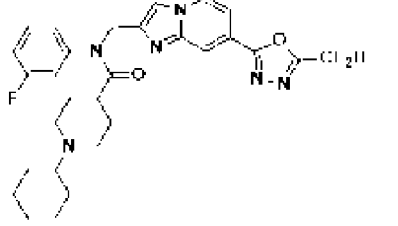
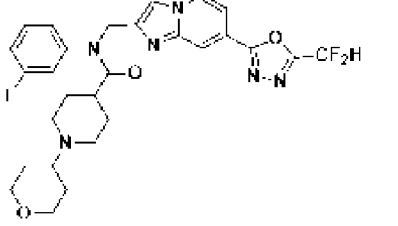
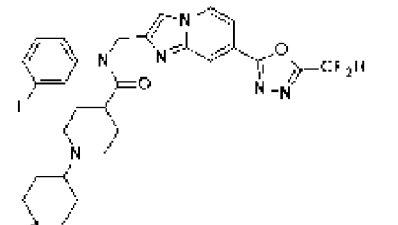
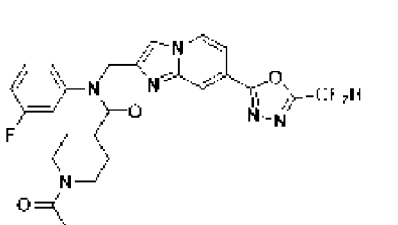
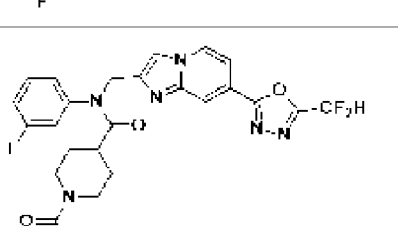
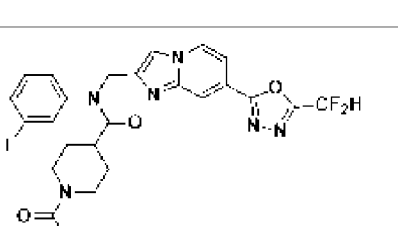
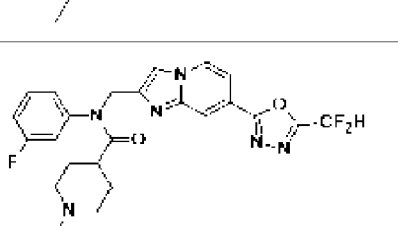
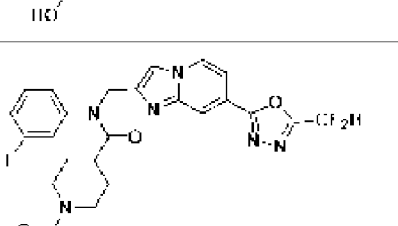
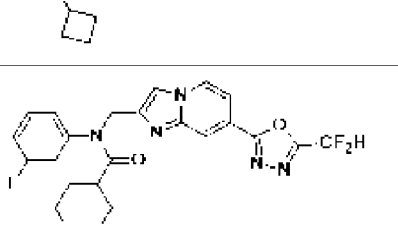
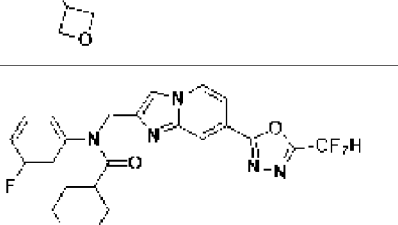
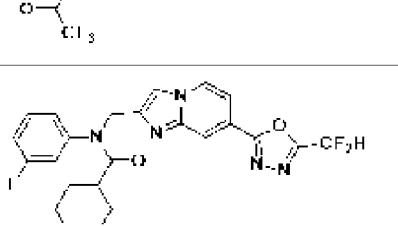
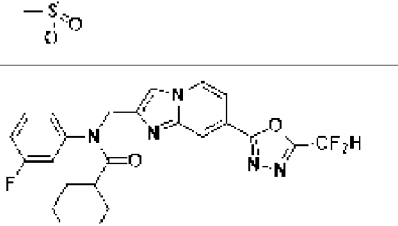
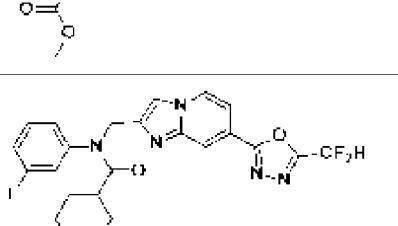
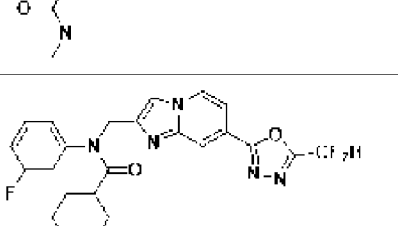
37	4033		38	4034	
39	4035		40	4036	
41	4037		42	4038	
43	4039		44	4040	
45	4041		46	4042	
47	4043		48	4044	

49	4045		50	4046	
51	4047		52	4048	
53	4049		54	4083	
55	4084		56	4085	
57	4086		58	4087	
59	4088		60	4089	

61	4090		62	4091	
63	4092		64	4093	
65	4094		66	4095	
67	4096		68	4097	
69	4098		70	4099	
71	4100		72	4101	

73	4102		74	4103	
75	4115		76	4116	
77	4117		78	4118	
79	4119		80	4120	
81	4121		82	4122	
83	4123		84	4124	

85	4125		86	4126	
87	4127		88	4128	
89	4129		90	4130	
91	4131		92	4132	
93	4137		94	4138	
95	4139		96	4140	
97	4141		98	4142	

99	4143		100	4144	
101	4145		102	4146	
103	4147		104	4149	
105	4150		106	4151	
107	4152		108	4153	
109	4154		110	4155	
111	4156		112	4157	

113	4158		114	4159	
115	4160		116	4161	
117	4162		118	4163	
119	4164		120	4165	
121	4166		122	4167	
123	4168		124	4169	
125	4170		126	4171	
127	4172		128	4173	

129	4174		130	4175	
131	4176		132	4177	
133	4188		134	4189	
135	4190		136	4191	
137	4192		138	4193	
139	4194		140	4195	
141	4196		142	4197	
143	4198		144	4199	

145	4200		146	4201	
147	4202		148	4203	
149	4204		150	4205	
151	4206		152	4207	
153	4618		154	4619	
155	4620		156	4621	
157	4625		158	6892	

【0115】 根據本發明的一實施例，本發明化學式I表示的具體化合物可如下表2所示：

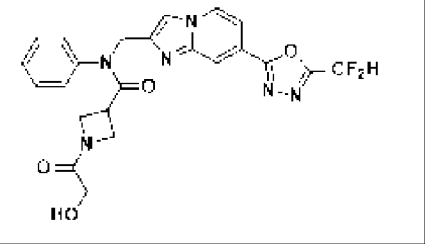
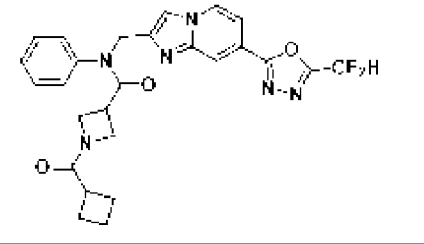
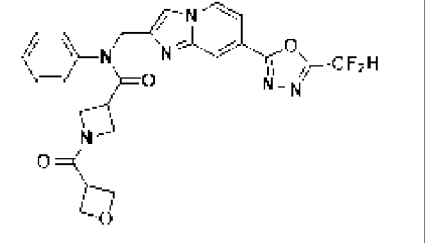
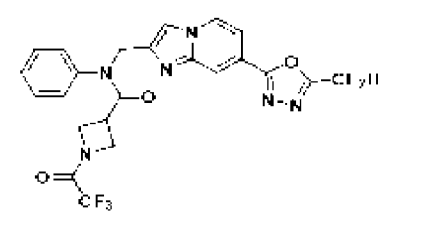
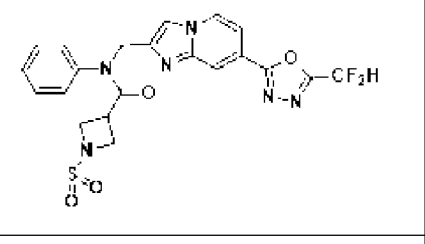
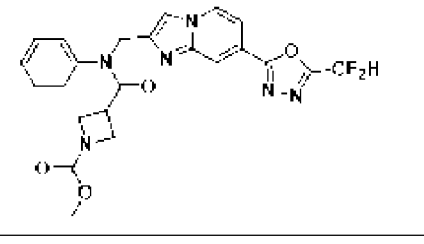
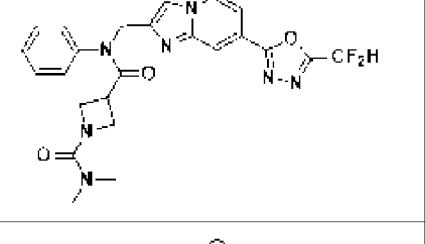
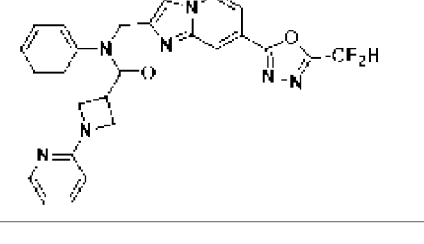
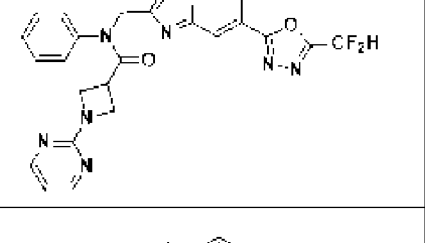
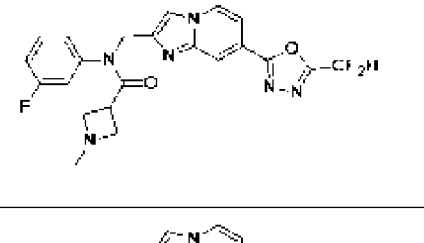
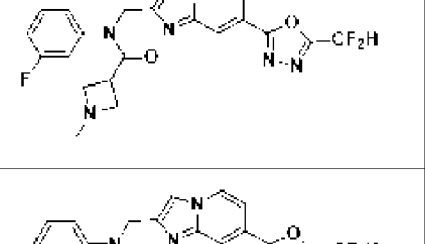
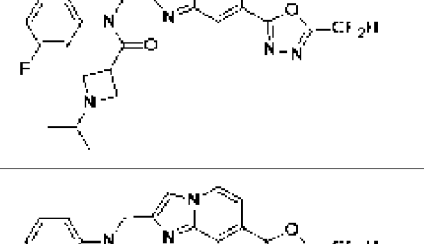
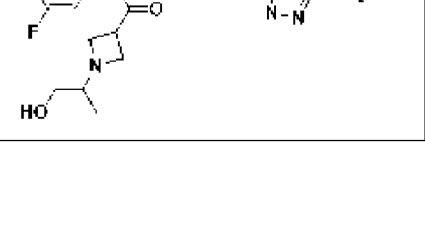
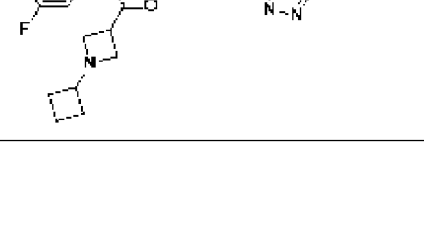
【0116】 表2

實 施 例	化 合 物	結 構	實 施 例	化 合 物	結 構
33	3782		34	3783	
40	4036		75	4115	
76	4116		77	4117	
78	4118		79	4119	
80	4120		81	4121	

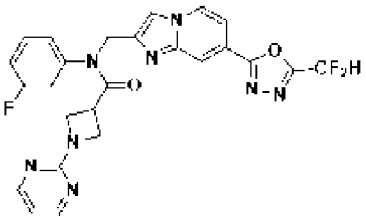
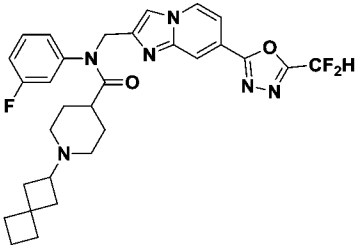
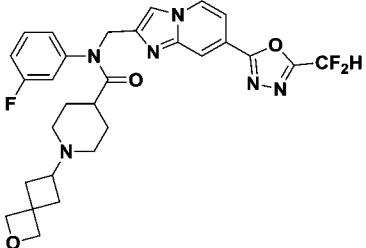
82	4122		83	4123	
84	4124		85	4125	
86	4126		87	4127	
88	4128		89	4129	
90	4130		91	4131	
92	4132		93	4137	
94	4138		95	4139	

96	4140		97	4141	
98	4142		99	4143	
100	4144		101	4145	
102	4146		103	4147	
104	4149		105	4150	
106	4151		107	4152	
108	4153		109	4154	

110	4155		111	4156	
112	4157		113	4158	
114	4159		115	4160	
116	4161		117	4162	
118	4163		119	4164	
120	4165		121	4166	
122	4167		123	4168	

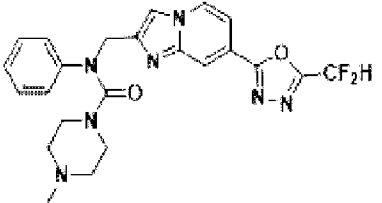
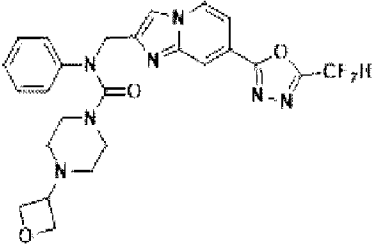
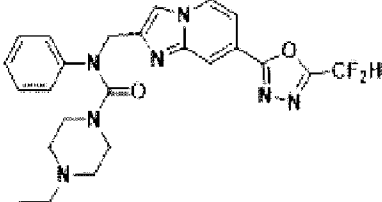
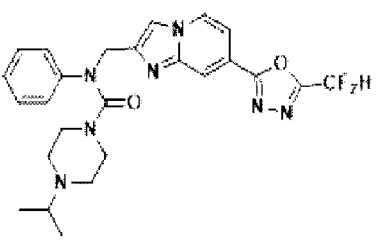
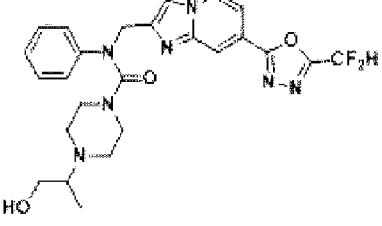
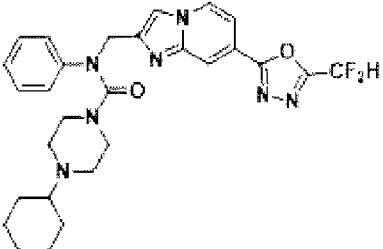
124	4169		125	4170	
126	4171		127	4172	
128	4173		129	4174	
130	4175		131	4176	
132	4177		133	4188	
134	4189		135	4190	
136	4191		137	4192	

138	4193		139	4194	
140	4195		141	4196	
142	4197		143	4198	
144	4199		145	4200	
146	4201		147	4202	
148	4203		149	4204	
150	4205		151	4206	

152	4207		153	4618	
154	4619				

【0117】 根據本發明的另一實施例，本發明化學式I表示的具體化合物可如下表3所示：

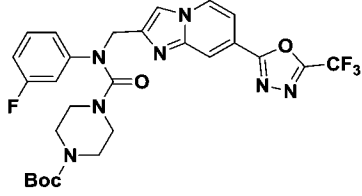
【0118】 表3

實施例	化合物	結構	實施例	化合物	結構
35	3784		36	3785	
37	4033		38	4034	
39	4035		41	4037	

42	4038		43	4039	
44	4040		45	4041	
46	4042		47	4043	
48	4044		49	4045	
50	4046		51	4047	
52	4048		53	4049	

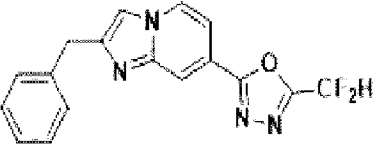
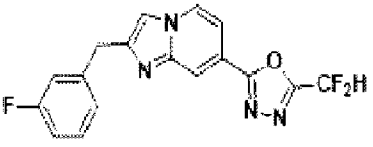
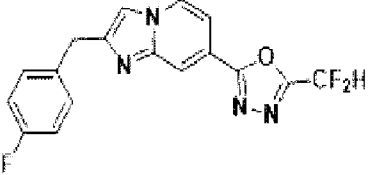
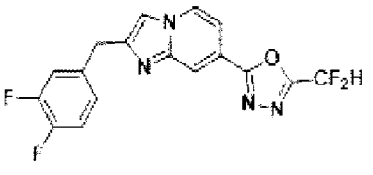
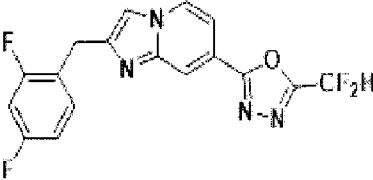
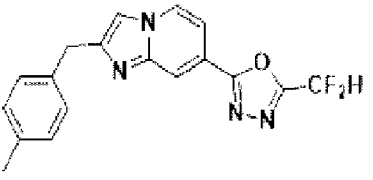
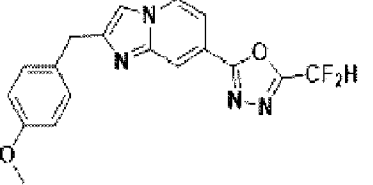
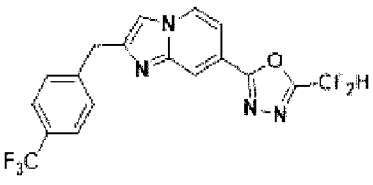
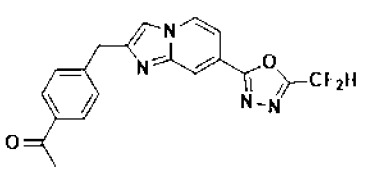
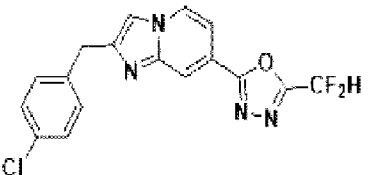
54	4083		55	4084	
56	4085		57	4086	
58	4087		59	4088	
60	4089		61	4090	
62	4091		63	4092	
64	4093		65	4094	

66	4095		67	4096	
68	4097		69	4098	
70	4099		71	4100	
72	4101		73	4102	
74	4103		155	4620	
156	4621		157	4625	

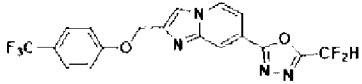
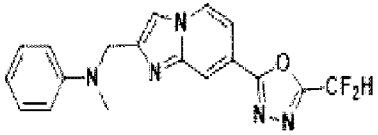
158	6892				
-----	------	---	--	--	--

【0119】 根據本發明的又一實施例，本發明化學式I表示的具體化合物可如下表4所示：

【0120】 表4

實 施 例	化 合 物	結 構	實 施 例	化 合 物	結 構
1	3009		2	3585	
3	3586		4	3587	
5	3588		6	3589	
7	3590		8	3591	
9	3592		10	3593	

11	3594		12	3595	
13	3596		14	3668	
15	3669		16	3670	
17	3671		18	3672	
19	3673		20	3674	
21	3675		22	3676	
23	3677		24	3678	
25	3679		26	3719	
27	3720		28	3721	
29	3722		30	3723	

31	3724		32	3725	
----	------	---	----	------	---

【0121】 在本發明中，醫藥學上可接受的鹽是指在製藥工業中通常使用的鹽，例如，可以包括由鈣、鉀、鈉及鎂等製備的無機離子鹽；由鹽酸、硝酸、磷酸、溴酸、碘酸、過氯酸及硫酸等製備的無機酸鹽；由乙酸、三氟乙酸、檸檬酸、馬來酸、琥珀酸、草酸、苯甲酸、酒石酸、富馬酸、扁桃酸、丙酸、乳酸、乙醇酸、葡萄糖酸、半乳糖醛酸、谷胺酸、戊二酸、葡糖醛酸、天冬胺酸、抗壞血酸、碳酸、香草酸、氫碘酸等製備的有機酸鹽；由甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸及萘磺酸等製備的磺酸鹽；由甘胺酸、精胺酸、賴胺酸等製備的胺基酸鹽；以由用三甲胺、三乙胺、氨、吡啶、甲基吡啶等製備的胺鹽，但是本發明中所指的鹽類型不受上面列出的這些鹽所限制。

【0122】 本發明中較佳的鹽包括鹽酸鹽、磷酸鹽、硫酸鹽、三氟乙酸鹽、檸檬酸鹽、溴酸鹽、馬來酸鹽或酒石酸鹽。

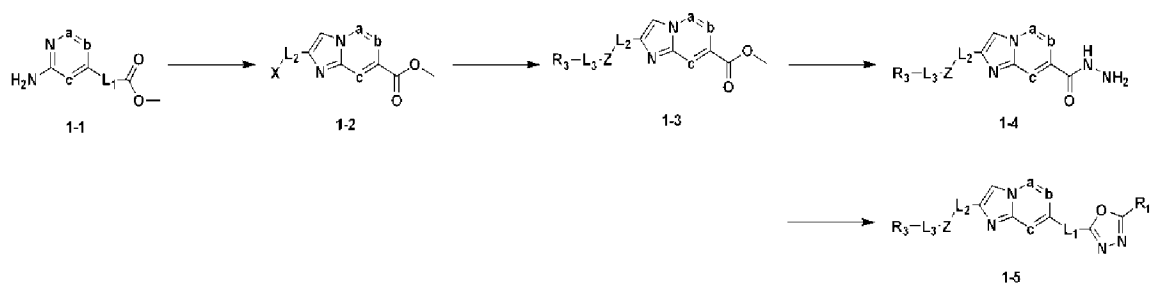
【0123】 由本發明的化學式I表示的化合物可包含一個或多個不對稱碳，從而能夠以外消旋體、外消旋混合物、單一對映異構體、非對映異構體混合物以及每種非對映異構體的形式存在。這些異構體可使用常規技術分離，例如，藉由分散(partitioning)，例如藉由管柱層析法、HPLC等分離由化學式I表示的化合物。或者，可使用光學純的起始原料及/或具有已知排列的試劑以立體化學合成由化學式I表示的每種化合物的立體異構體。

【0124】 1,3,4-噁二唑衍生物化合物的製備方法

【0125】 本發明提供了一種由化學式I表示的1,3,4-噁二唑衍生物化合物、其光學異構物或其醫藥學上可接受的鹽的製備方法。

【0126】 在本發明中，製備由化學式I表示的1,3,4-噁二唑衍生物化合物、其光學異構物或其醫藥學上可接受的鹽的較佳方法與下面的反應流程1至4相同，其中所述方法還包括被修改為對本領域技術人員顯而易見的水準的製備方法。

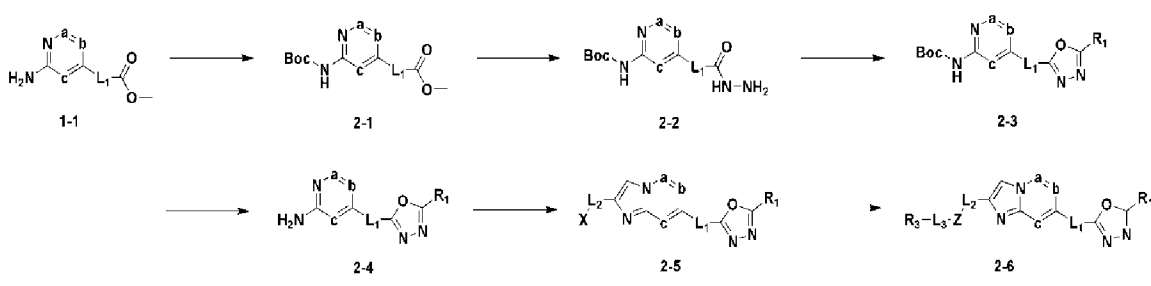
【0127】 反應流程1



【0128】 反應流程1中，化合物1-1與1,3-二氯丙烷-2-酮反應合成雙環化合物1-2，其後藉由各種官能基團取代合成化合物1-3，再與肼反應合成醯肼化合物1-4；最後與二氟乙酸酐進行環化反應，合成標題化合物1-5。

【0129】 藉由上述反應流程製備的化合物為化合物3009。

【0130】 反應流程2

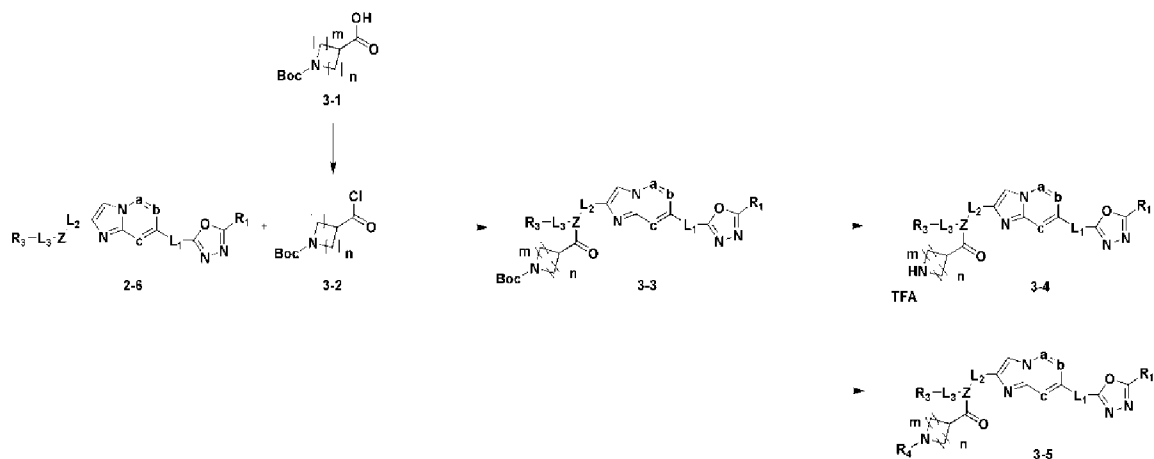


【0131】 反應流程2中，化合物2-1作為保護基引入化合物1-1中合成，接著與肼反應合成醯肼化合物2-2；與氟代乙酸酐進行環化反應合成化合物2-3，接著

在酸性環境下脫去保護基合成化合物2-4；藉由與1,3-二氯丙烷-2-酮反應合成雙環化合物2-5，並與各種官能基團反應合成標題化合物2-6。

【0132】 藉由上述反應流程製備的化合物為化合物3585、3586、3587、3588、3589、3590、3591、3592、3593、3594、3595、3596、3668、36709、3590、367、36、36、736、3736、3677、3678、3679、3719、3720、3721、3722、3723、3724以及3725。

【0133】 反應流程3

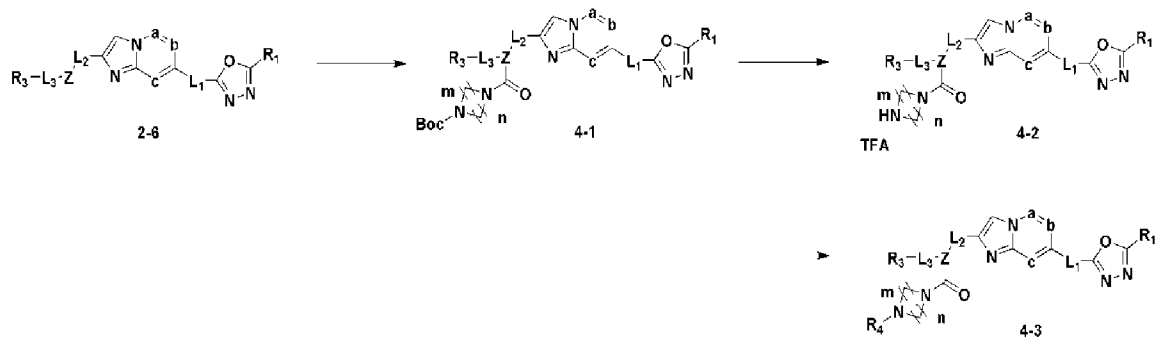


【0134】 反應流程3為合成具有醯胺結構化合物的方法，其中反應流程2中合成的化合物2-6在鹼性環境下與具有乙醯氯官能基團的化合物3-2反應，合成化合物3-3；在酸性環境下去除保護基團合成化合物3-4，並與各種官能基團反應合成標題化合物3-5。

【0135】 藉由上述反應流程製備的化合物為化合物3782、3783、4115、4116、4117、4118、4119、4120、4121、4122、4123、4124、4125、4126、4127、4128、4129、4130、4131、4132、4137、4138、4139、4140、4141、4142、4143、4144、4145、4146、4147、4148、4150、4151、4152、4153、4154、4155、4156、4157、4158、4159、4160、4161、4162、4163、4164、4165、4166、4167、4168、

4169、4170、4171、4172、4173、4174、4175、4176、4177、4188、4189、4190、
4191、4192、4193、4194、4195、4196、4197、4198、4199、4200、4201、4202、
4203、4204、4205、4206、4207、4618以及4619。

【0136】 反應流程4



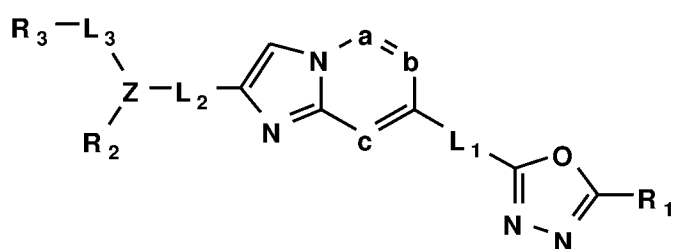
【0137】 反應流程4為合成具有脲結構化合物的方法，其中反應流程2中合成的化合物2-6在鹼性環境下與三光氣及胺類化合物反應合成化合物4-1；在酸性環境下去除保護基團合成化合物4-2，並與各種官能基團反應合成標題化合物4-3。

【0138】 藉由上述反應流程製備的化合物為化合物3784、3785、4033、4034、4035、4036、4037、4038、4039、4040、4041、4042、4043、4044、4045、4046、4047、4048、4049、4083、4084、4085、4086、4087、4088、4089、4090、4091、4092、4093、4094、4095、4096、4097、4098、4099、4100、4101、4102、4103、4620、4621、4625以及6892。

【0139】 包含1,3,4-嘮二唑衍生物化合物的組合物、其用途以及使用其的治療方法

【0140】 本發明提供一種用於預防或治療組蛋白脫乙酰基酶6介導的疾病的醫藥組合物，其包含由以下化學式I表示的化合物、其光學異構物或其醫藥學上可接受的鹽作為活性成分：

【0141】 [化學式I]



【0142】

【0143】 化學式I與前文所述定義相同。

【0144】 藉由選擇性抑制組蛋白脫乙酰基酶6，本發明的醫藥組合物在預防或治療組蛋白脫乙酰基酶6介導的疾病中展示出顯著效果。

【0145】 組蛋白脫乙酰基酶6介導的疾病包括傳染病，例如朊病毒病；腫瘤，例如良性腫瘤(例如骨髓增生異常綜合徵)或惡性腫瘤(例如多發性骨髓瘤、淋巴瘤、白血病、肺癌、結腸直腸癌、結腸癌、前列腺癌、泌尿道上皮細胞癌、乳腺癌、黑素瘤、皮膚癌、肝癌、腦癌、胃癌、卵巢癌、胰腺癌、頭頸癌、口腔癌或神經膠質瘤)；內分泌、營養及代謝性疾病，例如威爾遜氏病、澱粉樣變性病或糖尿病；精神及行為障礙，例如抑鬱症或瑞特氏綜合徵；神經系統疾病，例如中樞神經系統萎縮(例如亨廷頓氏病、脊髓性肌萎縮症(SMA)、脊髓小腦性共濟失調(SCA)，神經退化性疾病(例如阿茲海默症)、運動障礙(例如帕金森氏症)、神經病(例如，遺傳性神經病(Charcot-Marie-Tooth疾病)、偶發性神經病、發炎性神經病、藥物引起的神經病、運動神經病(例如肌萎縮性側索硬化(ALS))或中樞神經系統脫髓鞘(例如多發性硬化(MS))；眼睛及其相關疾病，例如葡萄膜炎；循環系統疾病，例如心房纖維性顫動、中風等；呼吸系統疾病，例如哮喘；消化系統疾病，例如酒精性肝病，發炎性腸病，克羅恩氏病，潰瘍性腸病等；皮膚及皮下組織疾病，例如牛皮癬；肌肉骨骼及結締組織疾病，例如類風濕關節炎、骨關節炎、系統性紅斑狼瘡(SLE)等；或先天性畸形、變異及染色體異常

(例如常染色體顯性多囊腎病)，也包括與組蛋白脫乙酰基酶功能異常有關的症狀或疾病。

【0146】醫藥學上可接受的鹽與上述本發明化學式I表示的化合物的醫藥學上可接受的鹽相同。

【0147】除了化學式I表示的化合物、其光學異構物或其醫藥學上可接受的鹽以外，本發明的醫藥組合物還可包含一種或多種醫藥學上可接受的載體用於給藥。醫藥學上可接受的載體可藉由將鹽水、無菌水、林格氏溶液、緩衝鹽水、右旋糖溶液、麥芽糊精溶液、甘油、乙醇及一種或多種這些成分，以及必要時可加入其他常規添加劑例如抗氧化劑、緩沖劑、抑菌劑等。此外，可藉由進一步添加稀釋劑、分散劑、表面活性劑、黏合劑以及潤滑劑，以配製成可注射製劑例如水溶液、懸浮液、乳劑等，以及丸劑，膠囊，顆粒劑或片劑。因此，本發明的組合物可為貼劑、液體、丸劑、膠囊、顆粒、片劑、栓劑等。這些製劑可以藉由本領域中用於製劑的常規方法或藉由 Remington's Pharmaceutical Science, Mack Publishing Company, Easton PA(最新版)中公開的方法製備，並根據各自的疾病或成分配製成各種製劑。

【0148】本發明的組合物可根據所需方法經口服或腸胃外給藥(例如靜脈內、皮下、腹膜內或局部)，且劑量範圍根據患者的體重、年齡、性別、健康狀況、飲食、給藥時間、給藥方法、排泄率以及疾病的嚴重性等；由本發明的化學式I表示的化合物的日劑量可為約1至1000mg/kg，較佳地為5至100mg/kg，並可以一天給藥一次或一天給藥多次。

【0149】 本發明的醫藥組合物除了由以上化學式I表示的化合物、其光學異構物或其醫藥學上可接受的鹽之外，還可以包含一種或多種表現出相同或相似藥物作用的活性成分。

【0150】 本發明提供一種預防或治療組蛋白脫乙酰基酶6介導的疾病的方法，所述方法包括給予治療有效量的化學式I表示的化合物、其光學異構體或其醫藥學上可接受的鹽。

【0151】 本發明中使用的術語「治療有效量」是指有效預防或治療組蛋白脫乙酰基酶6介導的疾病的化學式I表示的化合物的量。

【0152】 此外，本發明提供一種藉由將化學式I表示的化合物、其光學異構物或其醫藥學上可接受的鹽施用給包括人在內的哺乳動物來選擇性抑制HDAC6的方法。

【0153】 本發明的預防或治療組蛋白脫乙酰基酶6介導的疾病的方法還包括在症狀發作之前施用化學式I表示的化合物以治療疾病本身，而且還可抑制或避免其症狀。在疾病的治療中，特定活性成分的預防或治療劑量將根據疾病或病症的性質、嚴重程度以及活性成分的給藥途徑而變化；劑量及劑量頻率將根據患者的年齡、體重及反應而變化。考慮到這些因素是理所當然的，本領域普通技術人員可以容易地選擇合適的劑量方案。此外，本發明的預防或治療組蛋白脫乙酰基酶6介導的疾病的方法可進一步包括將治療有效量之用於治療其疾病的另外的活性劑與化學式I表示的化合物一起給藥，其中所述另外的活性劑可與化學式I表示的化合物一起展示協同或輔助作用。

【0154】 本發明的目的還關於提供由以上化學式I表示的化合物、其光學異構物或其醫藥學上可接受的鹽在製備用於治療組蛋白脫乙酰基酶6介導的疾病

的藥物中的用途；可將上述由化學式I表示之用於製備藥物的化合物與可接受的佐劑、稀釋劑、載體等混合，並可與其他活性劑製成複合製劑以具有活性成分的協同作用。

【0155】 只要在本發明的用途，組合物和處理方法中彼此不一致，就可以均等地使用。

【0156】 發明效果

【0157】 本發明的上述化學式I表示的化合物、其光學異構體或其醫藥學上可接受的鹽能夠選擇性地抑制組蛋白脫乙酰基酶6(HDAC6)，從而對HDAC6介導的疾病具有非常優異的預防或治療作用。

【圖式簡單說明】

【0158】 無

【實施方式】

【0159】 在下文中，將藉由實施例及實驗例以更詳細地描述本發明。然而，它們僅是本發明的示例，且本發明的範圍不限於此。

【0160】 1,3,4-噁二唑衍生物的製備

【0161】 由化學式I表示的化合物的具體製備方法如下。

【0162】 實施例1：化合物3009的合成，2-(2-苄基咪唑並[1,2-a]吡啶-7-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑

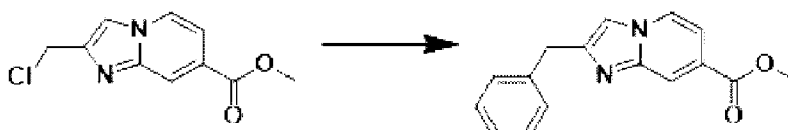
【0163】 步驟1：2-(氯甲基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-羧酸甲酯的合成



【0164】

【0165】 將2-氨基異菸酸甲酯(1.000g，6.572mmol)及1,3-二氯丙烷-2-酮(1.085g，8.544mmol)溶解在乙醇(5mL)/1,2-二甲氧基乙烷(6mL)中，所得溶液在室溫下攪拌1小時，並進一步在90℃下攪拌16小時，然後將溫度降低至室溫以終止反應；將水倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽，24g/匣；乙酸乙酯/己烷=5%至70%)純化並濃縮以獲得米色固體狀標題化合物(0.200g，13.5%)。

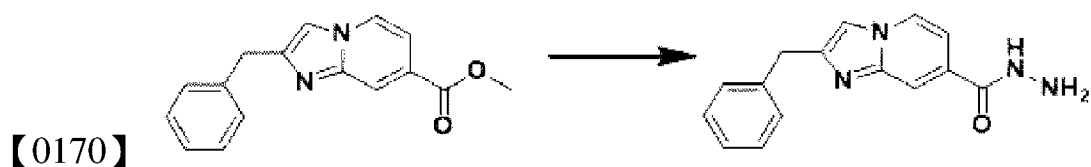
【0166】 步驟2：2-苄基咪唑並[1,2-a]吡啶-7-羧酸甲酯的合成



【0167】

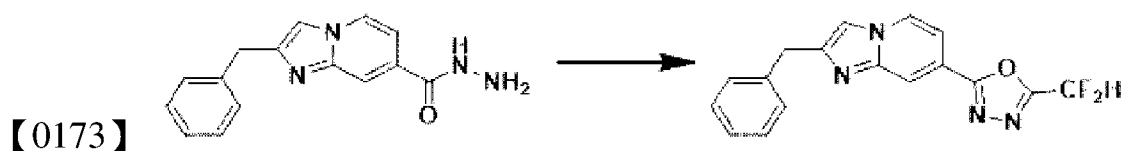
【0168】 將步驟1中製備的2-(氯甲基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-羧酸甲酯(0.200g，0.890mmol)、苯基硼酸(0.217g，1.781mmol)、雙(三苯基)膦二氯化鈀(II)(Pd(PPh₃)₂Cl₂)(0.062g，0.089mmol)以及碳酸鉀(0.369g，2.671mmol)在室溫下溶解在1,4-二噁烷(8mL)/水(2mL)中，並將所得溶液在105℃下攪拌16小時，然後將溫度降低至室溫以終止反應；將水倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽，24g/匣；乙酸乙酯/己烷=5%至70%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.076g，32.1%)。

【0169】 步驟3：2-苄基咪唑並[1,2-a]吡啶-7-碳醯肼的合成



【0171】 將步驟2中製備的2-苄基咪唑並[1,2-a]吡啶-7-羧酸甲酯(0.075g，0.282mmol)及單水合肼(0.068mL，1.408mmol)在室溫下溶在乙醇(5mL)中，並將所得溶液加熱回流16小時，然後將溫度降低至室溫以終止反應；將水倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.074g，98.7%)。

【0172】 步驟4：化合物3009的合成



【0174】 將步驟3中製備的2-苄基咪唑並[1,2-a]吡啶-7-碳醯肼(0.065g，0.244mmol)及咪唑(0.050g，0.732mmol)溶解在二氯甲烷(5mL)中，並在室溫下加入2,2-二氟乙酸酐(0.152mL，1.220mmol)，加熱回流16小時，然後將溫度降低至室溫以終止反應；將水倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽，4g/匣；乙酸乙酯/己烷=5%至60%)純化並濃縮以獲得亮紅色固體狀標題化合物(0.030g，37.7%)。

【0175】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (m, 1H), 8.15-8.13 (m, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.36-7.32 (m, 5H), 7.29-7.26 (m, 1H), 6.95 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 4.22 (s, 2H)；

【0176】 LRMS (ES) m/z 327.2 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0177】 實施例2：化合物3585的合成，2-(二氟甲基)-5-(2-(3-氟苄基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-基)-1,3,4-噁二唑

【0178】 步驟1：2-((叔丁氧基羰基)胺基)異菸酸甲酯的合成



【0179】

【0180】 在室溫下將2-胺基異菸酸甲酯(20.000g, 131.449mmol)及二碳酸二叔丁酯(37.295g, 170.884mmol)溶解在叔丁醇(800mL)中，所得溶液在60℃下攪拌16小時，然後將溫度降低至室溫以終止反應；過濾沉澱的固體，用乙醇洗滌並乾燥以獲得白色固體狀標題化合物(26.000g, 78.4%)。

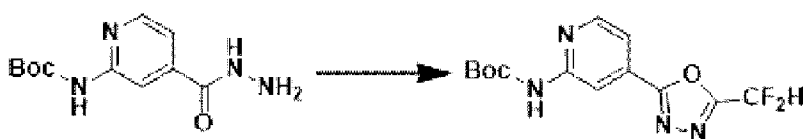
【0181】 步驟2：(4-(肼羰基)吡啶-2-基)胺基甲酸叔丁酯的合成



【0182】

【0183】 在室溫下將步驟1中製備的2-((叔丁氧基羰基)胺基)異菸酸甲酯(26.000g, 103.064mmol)及單水合肼(100.182mL, 2.061mmol)溶解在甲醇(800mL)中，所得溶液在相同溫度下攪拌16小時；將甲醇(500mL)加入所得產物中，其後藉由塑膠過濾器過濾以獲得有機層，並將所得有機層濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(25.000g, 96.2%)。

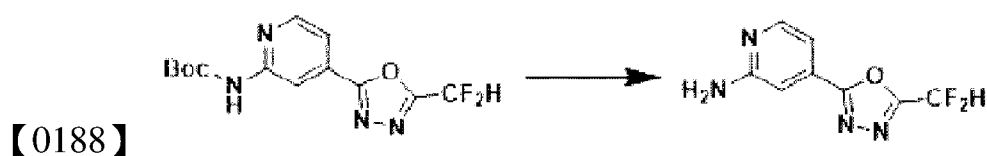
【0184】 步驟3：(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)胺基甲酸叔丁酯的合成



【0185】

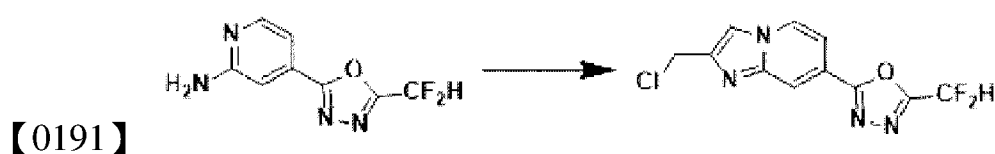
【0186】 將步驟2中製備的(4-(肼羰基)吡啶-2-基)胺基甲酸叔丁酯(20.000g, 79.280mmol)及三乙胺(55.250mL, 396.401mmol)溶解在四氫呋喃(600mL)中, 並於室溫下加入2,2-二氟乙酸酐(49.281mL, 396.401mmol)加熱回流16小時, 然後將溫度降低至室溫以終止反應; 將飽和氯化銨水溶液倒入反應混合物中, 其後用乙酸乙酯萃取; 有機層用飽和氯化鈉洗滌, 用無水硫酸鎂乾燥、過濾並減壓濃縮; 將乙酸乙酯(40mL)及己烷(200mL)倒入濃縮液中, 懸浮並過濾得到固體, 所得固體用己烷洗滌並乾燥以獲得白色固體狀標題化合物(11.500g, 46.5%)。

【0187】 步驟4: 4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺的合成



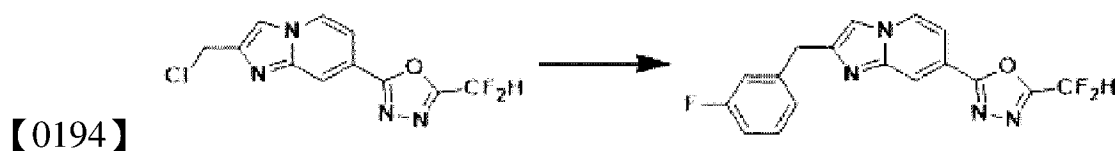
【0189】 將步驟3中製備的(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)胺基甲酸叔丁酯(11.500g, 36.826mmol)溶解在二氯甲烷(300mL)中, 在0°C加入三氟乙酸(28.199mL, 368.259mmol), 並在室溫下攪拌4小時; 在減壓下從反應混合物中除去溶劑後, 將飽和碳酸氫鈉水溶液(150mL)倒入濃縮物中並懸浮, 其後過濾得到固體; 所得固體用水洗滌並乾燥以獲得白色固體狀標題化合物(7.500g, 96.0%)。

【0190】 步驟5: 2-(2-(氯甲基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑的合成



【0192】 將步驟4中製備的4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺(7.500g, 35.351mmol)、1,3-二氯丙烷-2-酮(6.732g, 53.026mmol)以及碳酸氫鈉(14.848g, 176.753mmol)在室溫下溶解在1,4-二噁烷(250mL)中，所得溶液加熱回流16小時，然後將溫度降低至室溫以終止反應；反應混合物藉由塑膠過濾器過濾除去固體，濾液藉由管柱層析法(二氧化矽，80g/匣；乙酸乙酯/己烷=10%至90%)純化並濃縮以獲得米色固體狀標題化合物(7.000g, 69.6%)。

【0193】 步驟6：化合物3585的合成

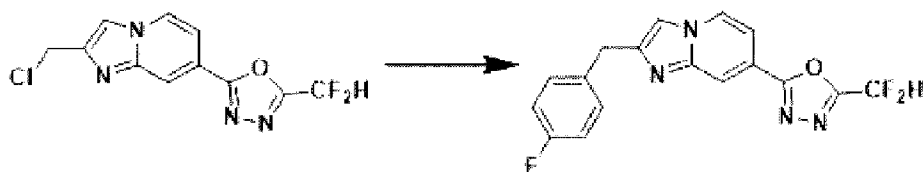


【0195】 將步驟4中製備的2-(2-(氯甲基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.050g, 0.176mmol)、(3-氟苯基)硼酸(0.049g, 0.351mmol)、雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)(Pd(PPh₃)₂Cl₂)(0.012g, 0.018mmol)以及碳酸鉀(0.073g, 0.527mmol)在室溫下溶解在1,4-二噁烷(4mL)/水(1mL)中，並將所得溶液在100°C下攪拌1小時，然後將溫度降低至室溫以終止反應；將水倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取；有機層用飽和水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥、過濾並減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽，4g/匣；乙酸乙酯/己烷=0%至70%)純化並濃縮以獲得粉紅色固體狀標題化合物(0.023g, 38.0%)。

【0196】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27-8.19 (m, 1H), 8.10 (dd, *J* = 7.1, 1.0 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (td, *J* = 8.0, 6.0 Hz, 1H), 7.05 (dt, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.00-6.70 (m, 3H), 4.13 (s, 2H)；

【0197】 LRMS (ES) *m/z* 345.9 (*M*⁺ + 1)。

【0198】 實施例3：化合物3586的合成，2-(二氟甲基)-5-(2-(4-氟苄基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-基)-1,3,4-噁二唑



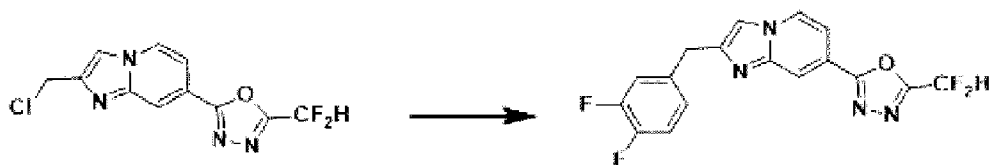
【0199】

【0200】 將實施例2中步驟5製備的2-(2-(氯甲基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.050g, 0.176mmol)、(4-氟苄基)硼酸(0.049g, 0.351mmol)、雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)(Pd(PPh₃)₂Cl₂)(0.012g, 0.018mmol)以及碳酸鉀(0.073g, 0.527mmol)在室溫下溶解在1,4-二噁烷(4mL)/水(1mL)中，並將所得溶液在100°C下攪拌1小時，然後將溫度降低至室溫以終止反應；將水倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取；有機層用飽和水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥、過濾並減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽，4g/匣；乙酸乙酯/己烷=0%至70%)純化並濃縮以獲得粉紅色固體狀標題化合物(0.030g, 49.6%)。

【0201】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37-8.29 (m, 1H), 8.18 (dd, *J* = 7.1, 1.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.10-6.81 (m, 3H), 4.20 (s, 2H)；

【0202】 LRMS (ES) *m/z* 346.0 (*M*⁺ + 1)。

【0203】 實施例4：化合物3587的合成，2-(2-(3,4-二氟苄基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑



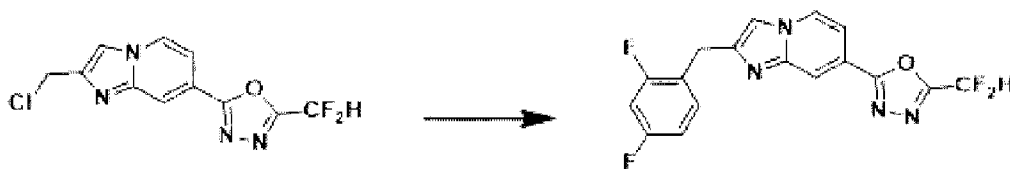
【0204】

【0205】 將實施例2中步驟5製備的2-(2-(氯甲基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.050g, 0.176mmol)、(3,4-二氟苯基)硼酸(0.055g, 0.351mmol)、雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)(Pd(PPh₃)₂Cl₂(0.012g, 0.018mmol)以及碳酸鉀(0.073g, 0.527mmol)在室溫下溶解在1,4-二噁烷(4mL)/水(1mL)中，並將所得溶液在100°C下攪拌1小時，然後將溫度降低至室溫以終止反應；將水倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取；有機層用飽和水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥、過濾並減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽，4g/匣；乙酸乙酯/己烷=0%至70%)純化並濃縮以獲得粉紅色固體狀標題化合物(0.033g, 51.9%)。

【0206】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38-8.29 (m, 1H), 8.21 (dd, *J* = 7.1, 1.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.21-6.81 (m, 4H), 4.19 (s, 2H)；

【0207】 LRMS (ES) *m/z* 364.0 (*M*⁺ + 1)。

【0208】 實施例5：化合物3588的合成，2-(2-(2,4-二氟苄基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑



【0209】

【0210】 將實施例2中步驟5製備的2-(2-(氯甲基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.050g, 0.176mmol)、(2,4-二氟苯基)硼酸(0.055g, 0.351mmol)、雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)(Pd(PPh₃)₂Cl₂(0.012g, 0.018mmol)以及碳酸鉀(0.073g, 0.527mmol)在室溫下溶解在1,4-二噁烷(4mL)/水(1mL)中，並將所得溶液在100°C下攪拌1小時，然後將溫度降低至室溫以終止反應；將水倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取；有機層用飽和水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥、

過濾並減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽，4g/匣；乙酸乙酯/己烷=0%至70%)純化並濃縮以獲得粉紅色固體狀標題化合物(0.031g，48.7%)。

【0211】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37-8.29 (m, 1H), 8.20 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.37 (td, $J = 8.7, 8.3, 6.4$ Hz, 1H), 7.11-6.80 (m, 3H), 4.22 (s, 2H)；

【0212】 LRMS (ES) m/z 364.0 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0213】 實施例6：化合物3589的合成，2-(二氟甲基)-5-(2-(4-甲基苄基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-基)-1,3,4-噁二唑



【0214】

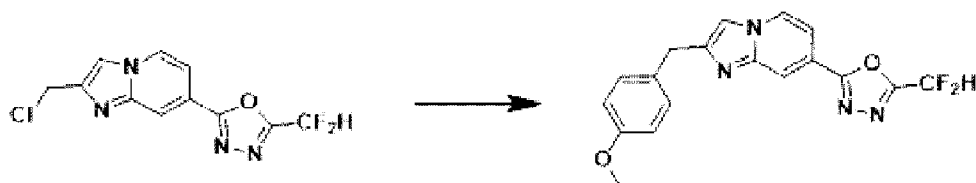
【0215】 將實施例2中步驟5製備的2-(2-(氯甲基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.050g，0.176mmol)、對甲苯基硼酸(0.048g，0.351mmol)、雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$)(0.012g，0.018mmol)以及碳酸鉀(0.073g，0.527mmol)在室溫下溶解在1,4-二噁烷(4mL)/水(1mL)中，並將所得溶液在100°C下攪拌1小時，然後將溫度降低至室溫以終止反應；將水倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取；有機層用飽和水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥、過濾並減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽，4g/匣；乙酸乙酯/己烷=0%至70%)純化並濃縮以獲得粉紅色固體狀標題化合物(0.028g，46.8%)。

【0216】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.39-8.28 (m, 1H), 8.15 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.19-7.15 (m, 2H), 6.95 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.37 (s, 3H)；

【0217】 LRMS (ES) m/z 341.3 ($\text{M}^+ + 1$)。

第 53 頁，共 206 頁(發明說明書)

【0218】 實施例7：化合物3590的合成，2-(二氟甲基)-5-(2-(4-甲基苄基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-基)-1,3,4-噁二唑



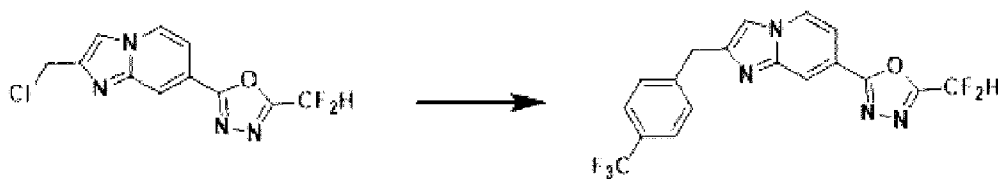
【0219】

【0220】 將實施例2中步驟5製備的2-(2-(氯甲基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.050g, 0.176mmol)、(4-甲氧基苯基)硼酸(0.053g, 0.351mmol)、雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)(Pd(PPh₃)₂Cl₂(0.012g, 0.018mmol)以及碳酸鉀(0.073g, 0.527mmol)在室溫下溶解在1,4-二噁烷(4mL)/水(1mL)中，並將所得溶液在100℃下攪拌1小時，然後將溫度降低至室溫以終止反應；在減壓下從反應混合物中除去溶劑後，其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；乙酸乙酯/己烷=0%至70%)純化並濃縮以獲得粉紅色固體狀標題化合物(0.015g, 24.0%)。

【0221】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29-8.16 (m, 1H), 8.06 (dd, *J* = 7.1, 1.0 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 4.3 Hz, 3H), 7.00-6.71 (m, 3H), 4.08 (s, 2H), 3.73 (s, 3H)；

【0222】 LRMS (ES) *m/z* 356.9 (*M*⁺ + 1)。

【0223】 實施例8：化合物3591的合成，2-(二氟甲基)-5-(2-(4-三氟甲基苄基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-基)-1,3,4-噁二唑



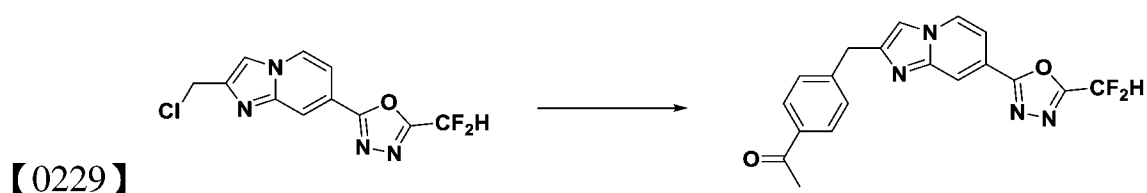
【0224】

【0225】將實施例2中步驟5製備的2-(2-(氯甲基)咪唑並[1,2-a]吡啉-7-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.050g, 0.176mmol)、((4-三氟甲基)苯基)硼酸(0.067g, 0.351mmol)、雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)(Pd(PPh₃)₂Cl₂(0.012g, 0.018mmol)以及碳酸鉀(0.073g, 0.527mmol)在室溫下溶解在1,4-二噁烷(4mL)/水(1mL)中，並將所得溶液在100°C下攪拌1小時，然後將溫度降低至室溫以終止反應；在減壓下從反應混合物中除去溶劑後，其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；乙酸乙酯/己烷=0%至70%)純化並濃縮以獲得粉紅色固體狀標題化合物(0.029g, 41.9%)。

【0226】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.40-8.27 (m, 1H), 8.20 (dd, *J* = 7.1, 0.9 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.54 (dd, *J* = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 6.96 (t, *J* = 51.7 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H)；

【0227】 LRMS (ES) *m/z* 394.7 (*M*⁺ + 1)。

【0228】實施例9：化合物3592的合成，1-(4-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啉-2-基)甲基)苯基)乙烷-1-酮



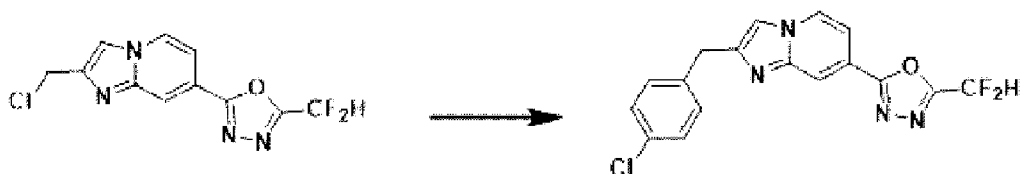
【0230】將實施例2中步驟5製備的2-(2-(氯甲基)咪唑並[1,2-a]吡啉-7-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.050g, 0.176mmol)、(4-乙醯苯基)硼酸(0.058g, 0.351mmol)、雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)(Pd(PPh₃)₂Cl₂(0.012g, 0.018mmol)以及碳酸鉀(0.073g, 0.527mmol)在室溫下溶解在1,4-二噁烷(4mL)/水(1mL)中，並將所得溶液在100°C下攪拌1小時，然後將溫度降低至室溫以終止反應；在減壓下從

反應混合物中除去溶劑後，其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；乙酸乙酯/己烷=0%至70%)純化並濃縮以獲得粉紅色固體狀標題化合物(0.021g，32.5%)。

【0231】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.35-8.30 (m, 1H), 8.19 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.99-7.92 (m, 2H), 7.70 (ddd, $J = 12.0, 8.3, 1.4$ Hz, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 3H), 6.96 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 2.62 (s, 3H)；

【0232】 LRMS (ES) m/z 369.3 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0233】 實施例10：化合物3593的合成，2-(2-(4-氯苄基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑



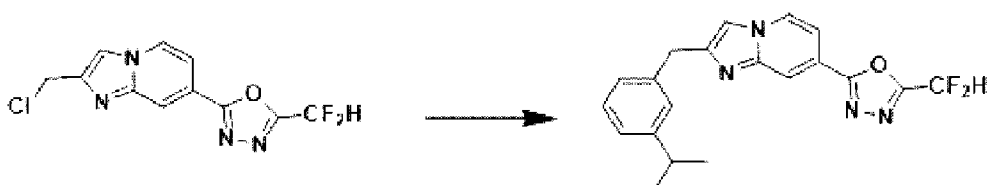
【0234】

【0235】 將實施例2中步驟5製備的2-(2-(氯甲基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.050g，0.176mmol)、(4-氯苄基)硼酸(0.055g，0.351mmol)、雙(三苯基膦)二氯化鈣(II)($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$)(0.012g，0.018mmol)以及碳酸鉀(0.073g，0.527mmol)在室溫下溶解在1,4-二噁烷(4mL)/水(1mL)中，並將所得溶液在100°C下攪拌1小時，然後將溫度降低至室溫以終止反應；在減壓下從反應混合物中除去溶劑後，其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；乙酸乙酯/己烷=0%至70%)純化並濃縮以獲得粉紅色固體狀標題化合物(0.012g，18.9%)。

【0236】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (dt, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J = 7.1, 0.9$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.39 (q, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.35-7.27 (m, 4H), 6.95 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 4.19 (s, 2H)；

【0237】 LRMS (ES) m/z 362.9 ($M^+ + 1$)。

【0238】 實施例11：化合物3594的合成，2-(二氟甲基)-5-(2-(3-異丙基苄基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-基)-1,3,4-噁二唑



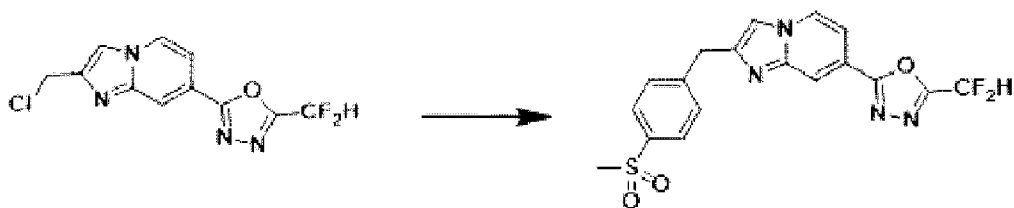
【0239】

【0240】 將實施例2中步驟5製備的2-(2-(氯甲基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.050g, 0.176mmol)、(3-異丙基苯基)硼酸(0.058g, 0.351mmol)、雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$)(0.012g, 0.018mmol)以及碳酸鉀(0.073g, 0.527mmol)在室溫下溶解在1,4-二噁烷(4mL)/水(1mL)中，並將所得溶液在100°C下攪拌1小時，然後將溫度降低至室溫以終止反應；在減壓下從反應混合物中除去溶劑後，其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；乙酸乙酯/己烷=0%至70%)純化並濃縮以獲得粉紅色固體狀標題化合物(0.032g, 49.5%)。

【0241】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (s, 1H), 8.17 (dd, $J = 7.1, 0.9$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.23 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.20-7.13 (m, 2H), 6.95 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.92 (p, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.28 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H)；

【0242】 LRMS (ES) m/z 370.0 ($M^+ + 1$)。

【0243】 實施例12：化合物3595的合成，2-(二氟甲基)-5-(2-(4-(甲基磺醯基)苄基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-基)-1,3,4-噁二唑



【0244】

【0245】 將實施例2中步驟5製備的2-(2-(氯甲基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.050g, 0.176mmol)、(4-(甲基磺基)苯基)硼酸(0.070g, 0.351mmol)、雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)(Pd(PPh₃)₂Cl₂(0.012g, 0.018mmol)以及碳酸鉀(0.073g, 0.527mmol)在室溫下溶解在1,4-二噁烷(4mL)/水(1mL)中，並將所得溶液在100℃下攪拌1小時，然後將溫度降低至室溫以終止反應；在減壓下從反應混合物中除去溶劑後，其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得粉紅色固體狀標題化合物(0.033g, 46.5%)。

【0246】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (dt, *J* = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 8.22 (dd, *J* = 7.1, 0.9 Hz, 1H), 7.95-7.87 (m, 2H), 7.56 (td, *J* = 6.6, 1.8 Hz, 3H), 7.49 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.96 (t, *J* = 51.7 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.06 (s, 3H)；

【0247】 LRMS (ES) *m/z* 405.1 (*M*⁺ + 1)。

【0248】 實施例13：化合物3596的合成，2-(2-(苯並[d][1,3]二氧戊環-5-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑



【0249】

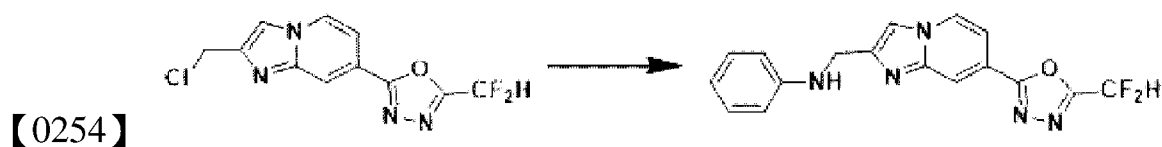
【0250】 將實施例2中步驟5製備的2-(2-(氯甲基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.050g, 0.176mmol)、苯並[d][1,3]二氧戊環-5-基

硼酸(0.058g, 0.351mmol)、雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)(Pd(PPh₃)₂Cl₂(0.012g, 0.018mmol)以及碳酸鉀(0.073g, 0.527mmol)在室溫下溶解在1,4-二噁烷(4mL)/水(1mL)中，並將所得溶液在100°C下攪拌1小時，然後將溫度降低至室溫以終止反應；在減壓下從反應混合物中除去溶劑後，其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得粉紅色固體狀標題化合物(0.041g, 63.0%)。

【0251】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.18 (dd, *J* = 7.1, 1.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.10-6.77 (m, 4H), 5.96 (s, 2H), 4.15 (s, 2H)；

【0252】 LRMS (ES) *m/z* 372.0 (*M*⁺ + 1)。

【0253】 實施例14：化合物3668的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)苯胺

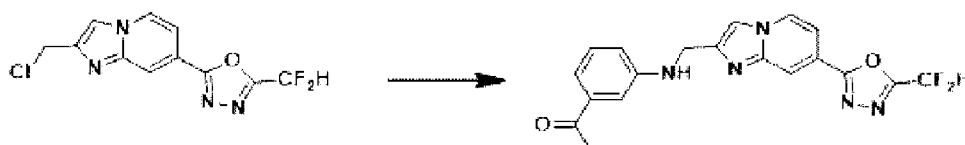


【0255】 將實施例2中步驟5製備的2-(2-(氯甲基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.050g, 0.176mmol)、苯胺(0.024mL, 0.263mmol)、碳酸鉀(0.036g, 0.263mmol)以及碘化鉀(0.015g, 0.088mmol)在室溫下溶解在N,N-二甲基甲醯胺(3mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和氯化銨水溶液倒入藉由在減壓下從反應混合物中除去溶劑獲得的濃縮物中，其後用二氯甲烷萃取；接著，將所得產物藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，然後減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽，4g/匣；乙酸乙酯/己烷=0%至70%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.050g, 83.4%)。

【0256】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (dt, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 8.21 (dd, $J = 7.2, 1.0$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.25-7.18 (m, 2H), 6.96 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 6.80-6.70 (m, 3H), 4.62 (d, $J = 0.8$ Hz, 2H) ;

【0257】 LRMS (ES) m/z 342.9 ($\text{M}^+ + 1$) 。

【0258】 實施例15：化合物3669的合成，1-(3-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)苯基)乙烷-1-酮



【0259】

【0260】 將實施例2中步驟5製備的2-(2-(氯甲基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.050g, 0.176mmol)、間甲苯胺(0.036g, 0.263mmol)、碳酸鉀(0.036g, 0.263mmol)以及碘化鉀(0.015g, 0.088mmol)在室溫下溶解在N,N-二甲基甲醯胺(3mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和氯化銨水溶液倒入藉由在減壓下從反應混合物中除去溶劑獲得的濃縮物中，其後用二氯甲烷萃取；接著，將所得產物藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，然後減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽，4g/匣；乙酸乙酯/己烷=0%至70%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.040g, 59.4%)。

【0261】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.38-8.29 (m, 1H), 8.24 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.74-7.67 (m, 1H), 7.57 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.11-6.82 (m, 2H), 4.68-4.64 (m, 2H), 2.59 (s, 3H) ;

【0262】 LRMS (ES) m/z 385.0 ($\text{M}^+ + 1$) 。

【0263】 實施例16：化合物3670的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-3-氟苯胺



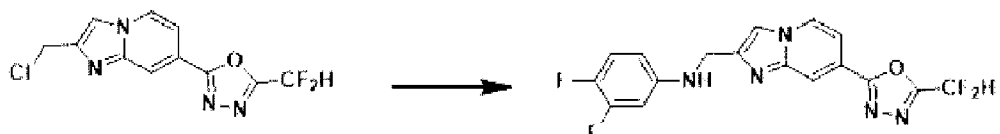
【0264】

【0265】 將實施例2中步驟5製備的2-(2-(氯甲基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.050g, 0.176mmol)、間甲苯胺(0.036g, 0.263mmol)、碳酸鉀(0.036g, 0.263mmol)以及碘化鉀(0.015g, 0.088mmol)在室溫下溶解在N,N-二甲基甲醯胺(3mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和氯化銨水溶液倒入藉由在減壓下從反應混合物中除去溶劑獲得的濃縮物中，其後用二氯甲烷萃取；接著，將所得產物藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，然後減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽，4g/匣；乙酸乙酯/己烷=0%至70%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.040g, 59.4%)。

【0266】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (dt, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.18-6.76 (m, 2H), 6.54-6.32 (m, 3H), 4.59 (d, $J = 0.8$ Hz, 2H)；

【0267】 LRMS (ES) m/z 360.9 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0268】 實施例17：化合物3671的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-3,4-二氟苯胺



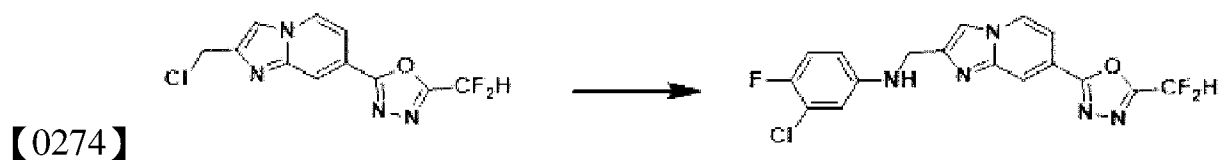
【0269】

【0270】 將實施例2中步驟5製備的2-(2-(氯甲基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.050g, 0.176mmol)、3-氟苯胺(0.029g, 0.263mmol)、碳酸鉀(0.036g, 0.263mmol)以及碘化鉀(0.015g, 0.088mmol)在室溫下溶解在N,N-二甲基甲醯胺(3mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和氯化銨水溶液倒入藉由在減壓下從反應混合物中除去溶劑獲得的濃縮物中，其後用二氯甲烷萃取；接著，將所得產物藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，然後減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽，4g/匣；乙酸乙酯/己烷=0%至70%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.024g, 38.0%)。

【0271】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (s, 1H), 8.27 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.11-6.80 (m, 2H), 6.52 (ddd, $J = 12.5, 6.6, 2.9$ Hz, 1H), 6.42 (ddd, $J = 8.9, 3.2, 1.6$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 0.8$ Hz, 2H)；

【0272】 LRMS (ES) m/z 378.1 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0273】 實施例18：化合物3672的合成，3-氯-N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-4-氟苯胺



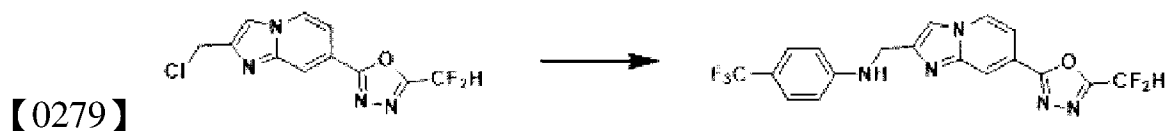
【0275】 將實施例2中步驟5製備的2-(2-(氯甲基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.050g, 0.176mmol)、3-氯-4-氟苯胺(0.038g, 0.263mmol)、碳酸鉀(0.036g, 0.263mmol)以及碘化鉀(0.015g, 0.088mmol)在室溫下溶解在N,N-二甲基甲醯胺(3mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；

將飽和氯化銨水溶液倒入藉由在減壓下從反應混合物中除去溶劑獲得的濃縮物中，其後用二氯甲烷萃取；接著，將所得產物藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，然後減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽，4g/匣；乙酸乙酯/己烷=0%至70%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.041g，59.3%)。

【0276】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.26 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.10-6.80 (m, 2H), 6.73 (dd, $J = 6.0, 2.9$ Hz, 1H), 6.57 (ddd, $J = 8.9, 3.8, 2.9$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 0.8$ Hz, 2H)；

【0277】 LRMS (ES) m/z 396.0 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0278】 實施例19：化合物3673的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-4-(三氟甲基)苯胺



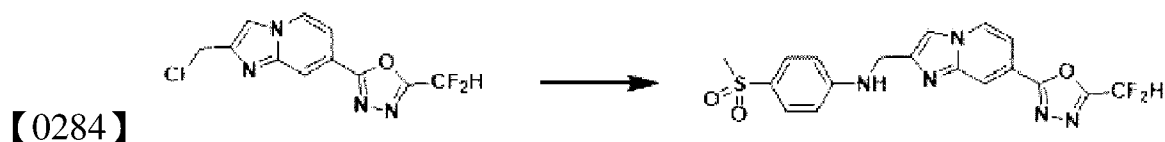
【0280】 將實施例2中步驟5製備的2-(2-(氯甲基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.050g，0.176mmol)、4-(三氟甲基)苯胺(0.042g，0.263mmol)、碳酸鉀(0.036g，0.263mmol)以及碘化鉀(0.015g，0.088mmol)在室溫下溶解在N,N-二甲基甲醯胺(3mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和氯化銨水溶液倒入藉由在減壓下從反應混合物中除去溶劑獲得的濃縮物中，其後用二氯甲烷萃取；接著，將所得產物藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，然後減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽，4g/匣；乙

酸乙酯/己烷=0%至70%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.029g，40.3%)。

【0281】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (dt, $J = 1.6, 0.7$ Hz, 1H), 8.25 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.47-7.39 (m, 2H), 6.97 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.66 (s, 2H) ;

【0282】 LRMS (ES) m/z 411.0 ($\text{M}^+ + 1$) 。

【0283】 實施例20：化合物3674的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-4-(甲基磺醯基)苯胺



【0285】 將實施例2中步驟5製備的2-(2-(氯甲基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.050g，0.176mmol)、4-(甲基磺醯基)苯胺(0.042g，0.263mmol)、碳酸鉀(0.036g，0.263mmol)以及碘化鉀(0.015g，0.088mmol)在室溫下溶解在N,N-二甲基甲醯胺(3mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和氯化銨水溶液倒入藉由在減壓下從反應混合物中除去溶劑獲得的濃縮物中，其後用二氯甲烷萃取；接著，將所得產物藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，然後減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽，4g/匣；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.034g，46.2%)。

【0286】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (dt, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 8.26 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.69 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 7.2, 1.7$

Hz, 1H), 6.97 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 6.79-6.71 (m, 2H), 4.66 (d, $J = 4.3$ Hz, 2H), 3.02 (s, 3H) ;

【0287】 LRMS (ES) m/z 420.3 ($M^+ + 1$) 。

【0288】 實施例21：化合物3675的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)吡啶-3-胺

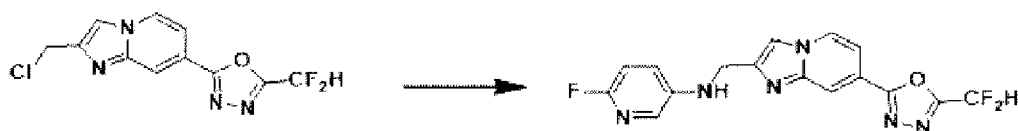


【0290】 將實施例2中步驟5製備的2-(2-(氯甲基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑 (0.050g, 0.176mmol)、吡啶-3-胺 (0.025g, 0.263mmol)、碳酸鉀 (0.036g, 0.263mmol) 以及碘化鉀 (0.015g, 0.088mmol) 在室溫下溶解在N,N-二甲基甲醯胺 (3mL) 中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和氯化銨水溶液倒入藉由在減壓下從反應混合物中除去溶劑獲得的濃縮物中，其後用二氯甲烷萃取；接著，將所得產物藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，然後減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法 (二氧化矽，4g/匣；二氯甲烷/甲醇=0%至10%) 純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物 (0.037g, 61.5%) 。

【0291】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (dt, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.05-7.99 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.56 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.17-6.82 (m, 3H), 4.62 (s, 2H) ;

【0292】 LRMS (ES) m/z 343.1 ($M^+ + 1$) 。

【0293】 實施例22：化合物3676的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-6-氟吡啶-3-胺



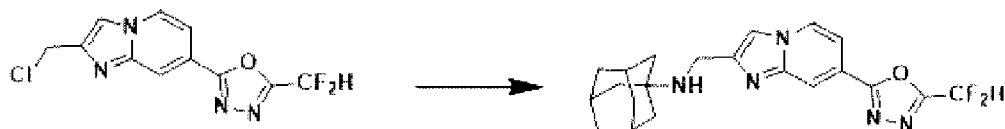
【0294】

【0295】 將實施例2中步驟5製備的2-(2-(氯甲基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.050g, 0.176mmol)、6-氟吡啶-3-胺(0.030g, 0.263mmol)、碳酸鉀(0.036g, 0.263mmol)以及碘化鉀(0.015g, 0.088mmol)在室溫下溶解在N,N-二甲基甲醯胺(3mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和氯化銨水溶液倒入藉由在減壓下從反應混合物中除去溶劑獲得的濃縮物中，其後用二氯甲烷萃取；接著，將所得產物藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，然後減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽，4g/匣；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.033g, 52.1%)。

【0296】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (dt, $J = 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 8.26 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.73-7.68 (m, 1H), 7.66 (dd, $J = 3.1, 1.9$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.16 (ddd, $J = 8.8, 6.7, 3.1$ Hz, 1H), 6.97 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 6.79 (ddd, $J = 8.7, 3.4, 0.6$ Hz, 1H), 4.59 (s, 2H)；

【0297】 LRMS (ES) m/z 362.1 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0298】 實施例23：化合物3677的合成，(3s,5s,7s)-N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)金剛烷-1-胺



【0299】

【0300】 將實施例2中步驟5製備的2-(2-(氯甲基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.050g, 0.176mmol)、(3s,5s,7s)-金剛烷-1-胺

(0.040g, 0.263mmol)、碳酸鉀(0.036g, 0.263mmol)以及碘化鉀(0.015g, 0.088mmol)在室溫下溶解在N,N-二甲基甲醯胺(3mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和氯化銨水溶液倒入藉由在減壓下從反應混合物中除去溶劑獲得的濃縮物中，其後用二氯甲烷萃取；接著，將所得產物藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，然後減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至25%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.023g, 32.8%)。

【0301】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (p, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 7.1, 0.9$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.50 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 6.95 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 2.18-2.09 (m, 3H), 1.84 (d, $J = 2.9$ Hz, 6H), 1.70 (q, $J = 12.8$ Hz, 6H)；

【0302】 LRMS (ES) m/z 399.8 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0303】 實施例24：化合物3678的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)環己胺



【0304】

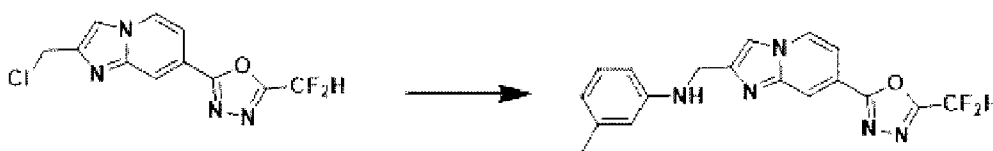
【0305】 將實施例2中步驟5製備的2-(2-(氯甲基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.050g, 0.176mmol)、環己胺(0.026g, 0.263mmol)、碳酸鉀(0.036g, 0.263mmol)以及碘化鉀(0.015g, 0.088mmol)在室溫下溶解在N,N-二甲基甲醯胺(3mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和氯化銨水溶液倒入藉由在減壓下從反應混合物中除去溶劑獲得的濃縮物中，其後用二氯甲烷萃取；接著，將所得產物藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，

然後減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至25%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.024g，39.3%)。

【0306】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (dt, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J = 7.1, 0.9$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.53 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 6.96 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 2.61 (tt, $J = 10.0, 3.7$ Hz, 1H), 2.39 (s, 1H), 2.01 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.85-1.71 (m, 2H), 1.70-1.59 (m, 1H), 1.39-1.13 (m, 4H)；

【0307】 LRMS (ES) m/z 347.7 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0308】 實施例25：化合物3679的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-3-甲基苯胺



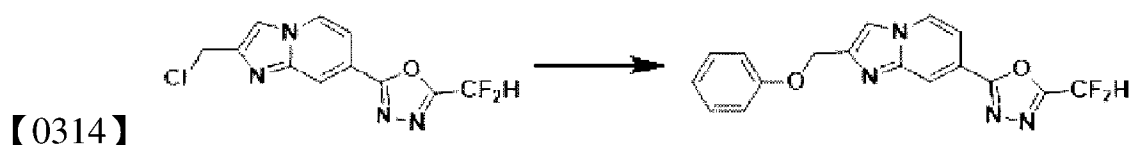
【0309】

【0310】 將實施例2中步驟5製備的2-(2-(氯甲基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.050g，0.176mmol)、間甲苯胺(0.028g，0.263mmol)、碳酸鉀(0.036g，0.263mmol)以及碘化鉀(0.015g，0.088mmol)在室溫下溶解在N,N-二甲基甲醯胺(3mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和氯化銨水溶液倒入藉由在減壓下從反應混合物中除去溶劑獲得的濃縮物中，其後用二氯甲烷萃取；接著，將所得產物藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，然後減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽，4g/匣；乙酸乙酯/己烷=0%至70%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.032g，51.3%)。

【0311】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (p, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.14-6.77 (m, 2H), 6.63-6.50 (m, 3H), 4.60 (d, $J = 0.9$ Hz, 2H), 2.29 (s, 3H) ;

【0312】 LRMS (ES) m/z 356.2 ($\text{M}^+ + 1$) 。

【0313】 實施例26：化合物3719的合成，2-(二氟甲基)-5-(2-(苯氧基甲基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-基)-1,3,4-噁二唑

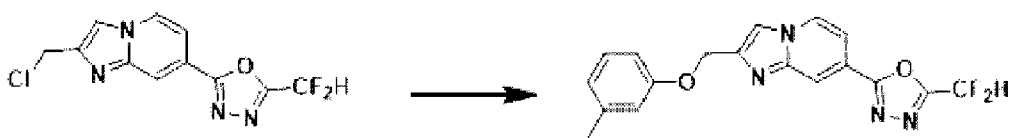


【0315】 將實施例2中步驟5製備的2-(2-(氯甲基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.040g, 0.141mmol)、苯酚(0.019mL, 0.211mmol)以及碳酸鉀(0.039g, 0.281mmol)在室溫下溶解在N,N-二甲基甲醯胺(2mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌2小時；將飽和氯化銨水溶液倒入藉由在減壓下從反應混合物中除去溶劑獲得的濃縮物中，其後用二氯甲烷萃取；接著，將所得產物藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，然後減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；乙酸乙酯/己烷=0%至50%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.032g, 66.5%)。

【0316】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.28 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.86-7.79 (m, 1H), 7.60 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.12-6.81 (m, 4H), 5.39-5.35 (m, 2H) ;

【0317】 LRMS (ES) m/z 342.7 ($\text{M}^+ + 1$) 。

【0318】 實施例27：化合物3720的合成，2-(二氟甲基)-5-(2-((間甲苯氧基)甲基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-基)-1,3,4-噁二唑



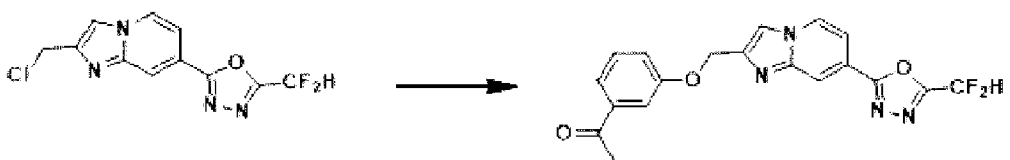
【0319】

【0320】 將實施例2中步驟5製備的2-(2-(氯甲基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.040g, 0.141mmol)、間甲酚(0.023g, 0.211mmol)以及碳酸鉀(0.039g, 0.281mmol)在室溫下溶解在N,N-二甲基甲醯胺(2mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌2小時；將飽和氯化銨水溶液倒入藉由在減壓下從反應混合物中除去溶劑獲得的濃縮物中，其後用二氯甲烷萃取；接著，將所得產物藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，然後減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；乙酸乙酯/己烷=0%至50%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.037g, 73.9%)。

【0321】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (dd, $J = 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 8.27 (dd, $J = 7.2, 1.0$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.12-6.78 (m, 4H), 5.36 (d, $J = 0.8$ Hz, 2H), 2.37 (s, 3H)；

【0322】 LRMS (ES) m/z 356.7 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0323】 實施例28：化合物3721的合成，1-(3-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基) 甲氧基)苯基)乙烷-1-酮



【0324】

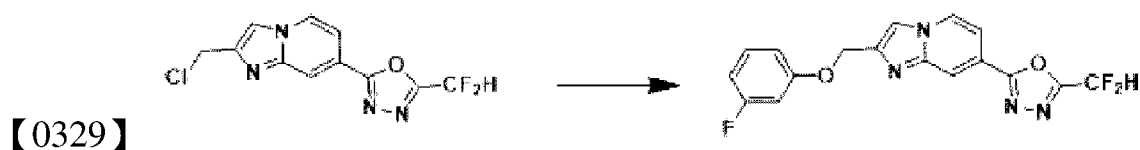
【0325】 將實施例2中步驟5製備的2-(2-(氯甲基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.040g, 0.141mmol)、1-(3-羥基苯基)乙烷-1-酮(0.029g, 0.211mmol)以及碳酸鉀(0.039g, 0.281mmol)在室溫下溶解在N,N-二甲基甲醯胺(2mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌2小時；將飽和氯化銨水溶

液倒入藉由在減壓下從反應混合物中除去溶劑獲得的濃縮物中，其後用二氯甲烷萃取；接著，將所得產物藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，然後減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；乙酸乙酯/己烷=0%至50%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.010g，18.5%)。

【0326】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (dt, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.91-7.86 (m, 2H), 7.74 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.05-6.74 (m, 3H), 5.33 (d, $J = 0.7$ Hz, 2H), 2.50 (s, 3H)；

【0327】 LRMS (ES) m/z 384.8 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0328】 實施例29：化合物3722的合成，2-(二氟甲基)-5-(2-((3-氟苯氧基)甲基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-基)-1,3,4-噁二唑

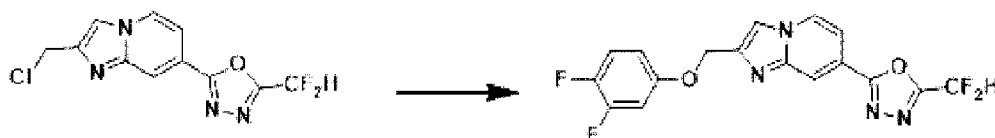


【0330】 將實施例2中步驟5製備的2-(2-(氯甲基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.040g，0.141mmol)、3-氟苯酚(0.024g，0.211mmol)以及碳酸鉀(0.039g，0.281mmol)在室溫下溶解在N,N-二甲基甲醯胺(2mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌2小時；將飽和氯化銨水溶液倒入藉由在減壓下從反應混合物中除去溶劑獲得的濃縮物中，其後用二氯甲烷萃取；接著，將所得產物藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，然後減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；乙酸乙酯/己烷=0%至50%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.036g，71.1%)。

【0331】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (dt, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 8.29 (dd, $J = 7.1, 0.9$ Hz, 1H), 7.83 (t, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.11-6.68 (m, 4H), 5.35 (d, $J = 0.8$ Hz, 2H) ;

【0332】 LRMS (ES) m/z 360.7 ($\text{M}^+ + 1$) 。

【0333】 實施例30：化合物3723的合成，2-(二氟甲基)-5-(2-((3,4-二氟苯氧基)甲基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-基)-1,3,4-噁二唑



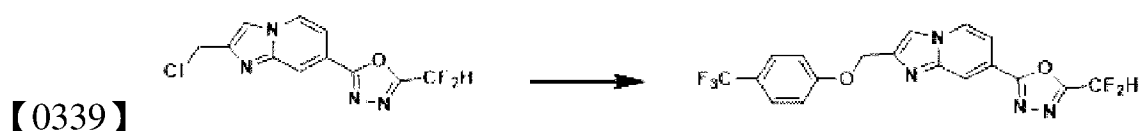
【0334】

【0335】 將實施例2中步驟5製備的2-(2-(氯甲基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.040g, 0.141mmol)、3,4-二氟苯酚(0.027g, 0.211mmol)以及碳酸鉀(0.039g, 0.281mmol)在室溫下溶解在N,N-二甲基甲醯胺(2mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌2小時；將飽和氯化銨水溶液倒入藉由在減壓下從反應混合物中除去溶劑獲得的濃縮物中，其後用二氯甲烷萃取；接著，將所得產物藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，然後減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；乙酸乙酯/己烷=0%至50%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.032g, 60.2%)。

【0336】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (dt, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 8.29 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.15-6.73 (m, 4H), 5.30 (d, $J = 0.8$ Hz, 2H) ;

【0337】 LRMS (ES) m/z 378.7 ($\text{M}^+ + 1$) 。

【0338】 實施例31：化合物3724的合成，2-(二氟甲基)-5-(2-(((4-(三氟甲基)苯氧基)甲基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-基)-1,3,4-噁二唑

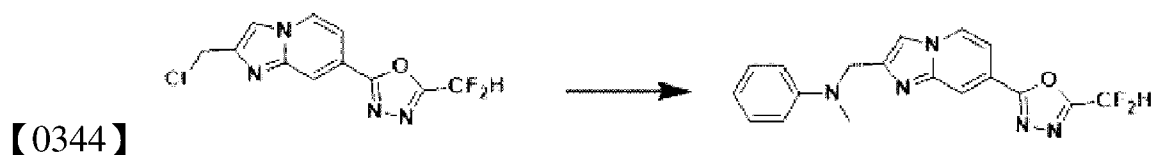


【0340】 將實施例2中步驟5製備的2-(2-(氯甲基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.040g, 0.141mmol)、4-(三氟甲基)苯酚(0.034g, 0.211mmol)以及碳酸鉀(0.039g, 0.281mmol)在室溫下溶解在N,N-二甲基甲醯胺(2mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌2小時；將飽和氯化銨水溶液倒入藉由在減壓下從反應混合物中除去溶劑獲得的濃縮物中，其後用二氯甲烷萃取；接著，將所得產物藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，然後減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；乙酸乙酯/己烷=0%至50%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.051g, 88.5%)。

【0341】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33-8.28 (m, 1H), 8.20 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.52 (ddd, $J = 10.9, 8.1, 1.3$ Hz, 3H), 7.08-6.71 (m, 3H), 5.33 (d, $J = 0.8$ Hz, 2H)；

【0342】 LRMS (ES) m/z 410.7 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0343】 實施例32：化合物3725的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-甲基苯胺



【0345】 將實施例2中步驟5製備的2-(2-(氯甲基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.050g, 0.176mmol)、N-甲基苯胺(0.028g, 0.263mmol)、碳酸鉀(0.036g, 0.263mmol)以及碘化鉀(0.015g, 0.088mmol)在室溫下溶解在N,N-二甲基甲醯胺(3mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；

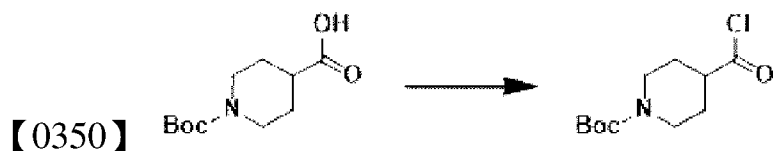
將飽和氯化銨水溶液倒入藉由在減壓下從反應混合物中除去溶劑獲得的濃縮物中，其後用二氯甲烷萃取；接著，將所得產物藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，然後減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；己烷/乙酸乙酯=0%至50%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.051g，81.7%)。

【0346】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (dt, $J = 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 8.15 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.10-6.75 (m, 4H), 4.80 (d, $J = 0.9$ Hz, 2H), 3.16 (s, 3H)；

【0347】 LRMS (ES) m/z 355.7 ($\text{M}^+ + 1$)。

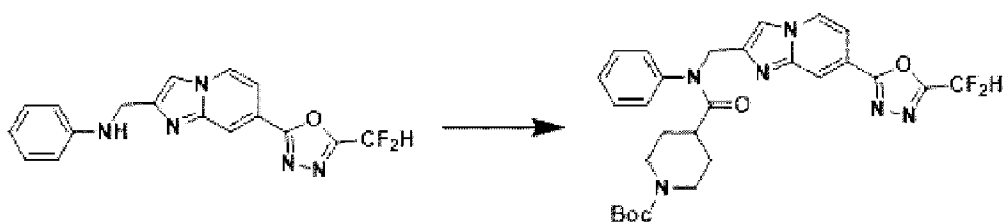
【0348】 實施例33：化合物3782的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1-甲基-N-苯基哌啶-4-甲醯胺

【0349】 步驟1：4-(氯羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



【0351】 將1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-羧酸(0.200g，0.872mmol)溶在二氯甲烷(10mL)中，在0℃下加入草酰氯(2.00M溶液，0.567mL，1.134mmol)及N,N-二甲基甲醯胺(0.007mL，0.087mmol)，並在室溫下攪拌2小時；在減壓下從反應混合物中除去溶劑後，無需進一步純化即可獲得黃色固體狀標題化合物(0.216g，100.0%)。

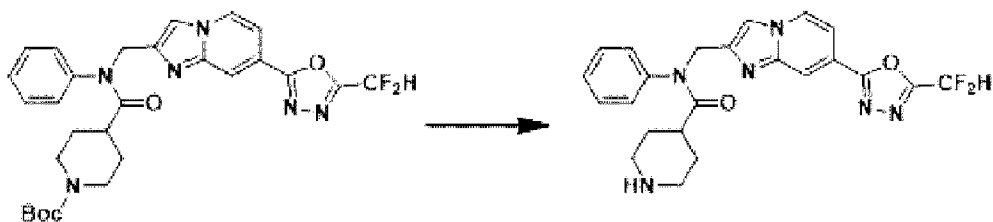
【0352】 步驟2：叔丁基4-(((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(苯基)胺基甲醯基)哌啶-1-羧酸酯的合成



【0353】

【0354】 將實施例14中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)苯胺(0.200g, 0.586mmol)在0℃下溶在二氯甲烷(20mL)中，加入步驟1中製備的4-(氯羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.159g, 0.762mmol)及三乙胺(0.245ml, 1.758mmol)，並於室溫下攪拌16小時；將飽和氯化銨水溶液倒入藉由在減壓下從反應混合物中除去溶劑獲得的濃縮物中，其後用二氯甲烷萃取；有機層用飽和水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥、過濾並減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽，12g/匣；乙酸乙酯/己烷=0%至30%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.200g, 61.8%)。

【0355】 步驟3：N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌啶-4-甲醯胺的合成



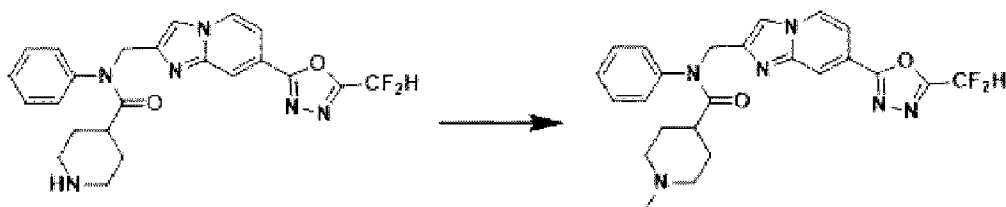
【0356】

【0357】 將步驟2中製備的叔丁基4-(((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(苯基)胺基甲醯基)哌啶-1-羧酸酯(0.120g, 0.217mmol)及三氟乙酸(0.333mL, 4.343mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(5mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌3小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，然後用二氯甲烷萃取；有機層用飽和水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥、過

濾並減壓濃縮，無需進一步純化即可獲得棕色凝膠狀標題化合物(0.098g，99.7%)。

【0358】 步驟4：化合物3782的合成

【0359】

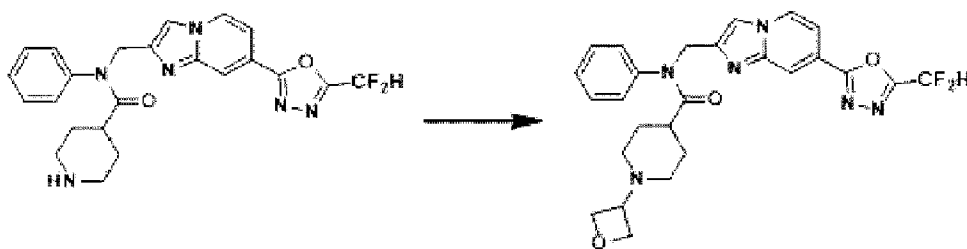


【0360】 將步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌啶-4-甲醯胺(0.050g，0.111)、甲醛(0.007g，0.221mmol)、乙酸(0.006mL，0.111mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.070g，0.332mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(3mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，然後用二氯甲烷萃取；有機層用飽和水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥、過濾並減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.038g，73.7%)。

【0361】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (dt, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.53 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.46-7.36 (m, 3H), 7.27-7.21 (m, 2H), 6.95 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.25 (s, 4H), 1.93 (q, $J = 11.6, 11.0$ Hz, 3H), 1.71 (s, 3H)；

【0362】 LRMS (ES) m/z 468.1 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0363】 實施例34：化合物3783的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-3-基)-N-苯基哌啶-4-甲醯胺



【0364】

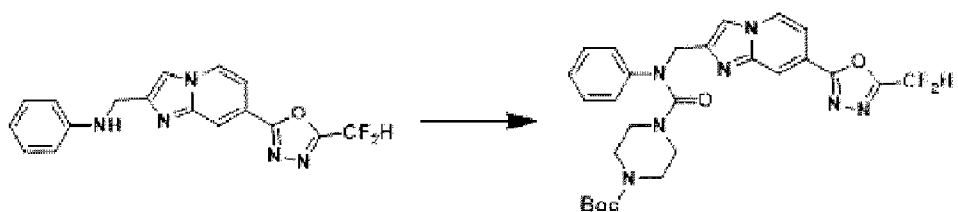
【0365】 將實施例33步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌啶-4-甲醯胺(0.050g, 0.111mmol)、氧雜環丁烷-3-酮(0.016g, 0.221mmol)、乙酸(0.006mL, 0.111mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.070g, 0.332mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(3mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，然後用二氯甲烷萃取；有機層用飽和水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥、過濾並減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.042g, 74.7%)。

【0366】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (dt, $J = 1.6, 0.8$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 7.1, 0.9$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.53 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.46-7.33 (m, 3H), 7.27-7.22 (m, 2H), 6.95 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.59 (d, $J = 6.6$ Hz, 4H), 3.38 (s, 1H), 2.70 (s, 2H), 2.25 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 1.92 (q, $J = 11.8, 11.2$ Hz, 2H), 1.67 (s, 4H)；

【0367】 LRMS (ES) m/z 508.9 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0368】 實施例35：化合物3784的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-4-甲基-N-苯基哌嗪-1-甲醯胺

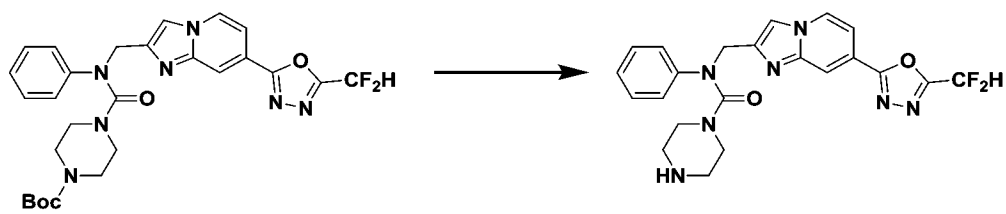
【0369】 步驟1：叔丁基4-(((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(苯基)胺基甲醯基)哌嗪-1-羧酸酯的合成



【0370】

【0371】 將實施例14中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)苯胺(0.200g, 0.586mmol)、三光氣(0.174g, 0.586mmol)以及N,N-二異丙基乙胺(0.510mL, 2.930mmol)溶在二氯甲烷(15mL)中，並在室溫下攪拌10分鐘；接著加入哌嗪-1-羧酸叔丁酯(0.142g, 0.762mmol)並在相同溫度下進一步攪拌16小時；將水倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽，12g/匣；乙酸乙酯/己烷=5%至50%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.160g, 49.3%)。

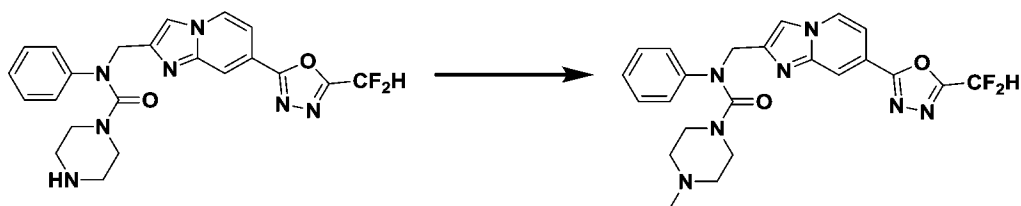
【0372】 步驟2：N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌嗪-1-甲醯胺的合成



【0373】

【0374】 將步驟1中製備的叔丁基4-(((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(苯基)胺基甲醯基)哌嗪-1-羧酸酯(0.100g, 0.181mmol)溶在二氯甲烷(15mL)中，在0℃下加入三氟乙酸(0.277mL, 3.613mmol)，並在室溫下攪拌16小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，然後用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層；減壓濃縮後，無需進一步純化即可獲得泡沫固體狀標題化合物(0.099g, 96.6%)。

【0375】 步驟3：化合物3784的合成



【0376】

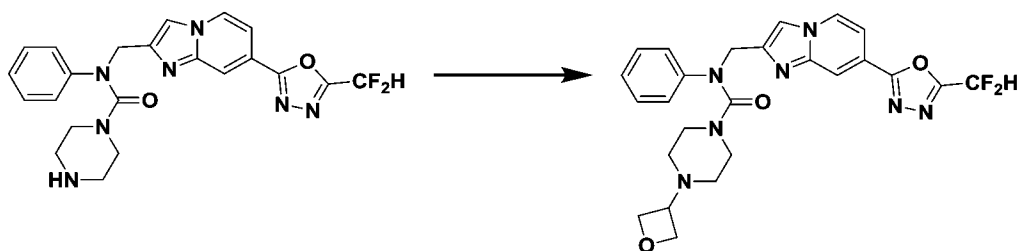
【0377】 將步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並

[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌嗪-1-甲醯胺(0.050g, 0.110mmol)、多聚甲醛(0.007g, 0.221mmol)以及乙酸(0.006mL, 0.110mmol)溶在二氯甲烷(5mL)中，並將所得液體在室溫下攪拌1小時；接著加入三乙醯氧基硼氫化鈉(0.070g, 0.331mmol)，並在相同溫度下進一步攪拌16小時；將水倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=10%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.030g, 58.2%)。

【0378】 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.59 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.56-7.54 (m, 1H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.26-7.13 (m, 4H), 5.03 (s, 2H), 3.32 (m, 4H), 2.36 (m, 4H), 2.29 (s, 3H)；

【0379】 LRMS (ES) m/z 468.3 ($M^+ + 1$)。

【0380】 實施例36：化合物3785的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-4-(氧雜環丁烷-3-基)-N-苯基哌嗪-1-甲醯胺



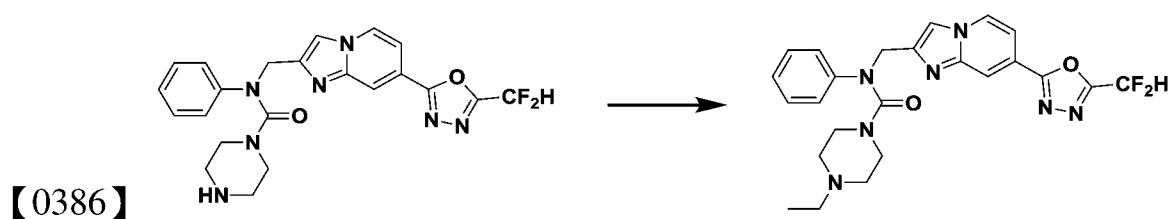
【0381】

【0382】 將實施例35步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌嗪-1-甲醯胺(0.050g, 0.110mmol)、氧雜環丁烷-3-酮(0.014mL, 0.221mmol)以及乙酸(0.006mL, 0.110mmol)溶在二氯甲烷(5mL)中，並將所得溶液在室溫下攪拌1小時；接著加入三乙醯氧基硼氫化鈉(0.070g, 0.331mmol)，並在相同溫度下進一步攪拌16小時；將水倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=10%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.028g, 49.8%)。

【0383】 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.58 (m, 1H), 8.19 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.26-7.13 (m, 4H), 5.02 (s, 2H), 4.63 (m, 2H), 4.52 (m, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.32 (m, 4H), 2.17 (m, 4H)；

【0384】 LRMS (ES) m/z 510.1 ($M^+ + 1$)。

【0385】 實施例37：化合物4033的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-4-乙基-N-苯基哌嗪-1-甲醯胺



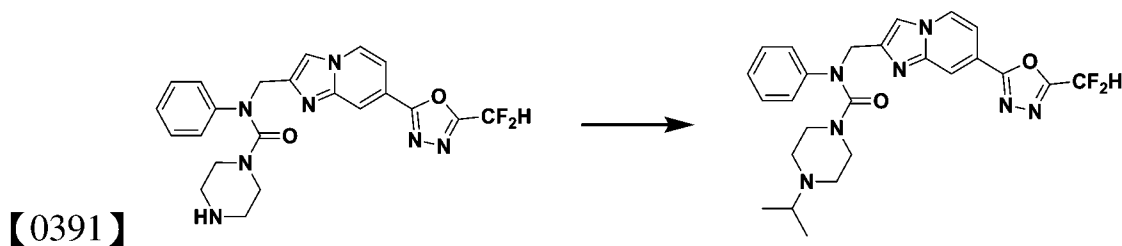
【0387】 將實施例35步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌嗪-1-甲醯胺(0.100g, 0.221mmol)、乙醛(0.019g, 0.441mmol)、乙酸(0.013mL, 0.221mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.140g, 0.662mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，

並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.027g，25.4%)。

【0388】 ^1H NMR (700 MHz, MeOD) δ 8.59 (dd, $J = 7.2, 1.0$ Hz, 1H), 8.21 (dt, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.38-7.13 (m, 6H), 5.03 (d, $J = 0.8$ Hz, 2H), 3.32-3.27 (m, 4H), 2.38 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.31 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 1.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)；

【0389】 LRMS (ES) m/z 482.2 ($M^+ + 1$)。

【0390】 實施例38：化合物4034的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌嗪-1-甲醯胺

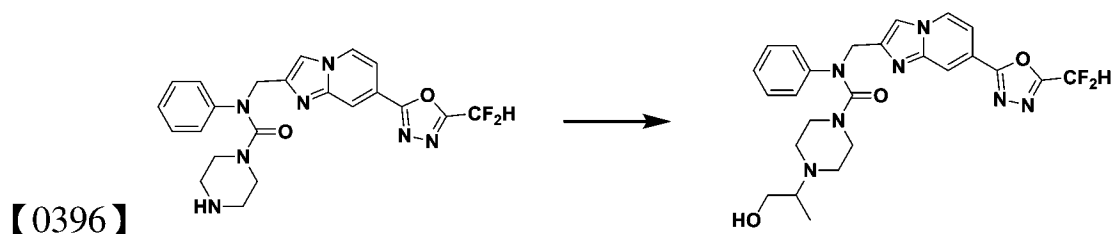


【0392】 將實施例35步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌嗪-1-甲醯胺(0.050g，0.110mmol)、丙烷-2-酮(0.013g，0.221mmol)、乙酸(0.006mL，0.110mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.070g，0.331mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.030g，54.9%)。

【0393】 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.53 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 8.22 (dt, $J = 1.8, 0.8$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.55 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.39-7.02 (m, 6H), 5.02 (s, 2H), 3.30 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 2.65 (p, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.40 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 1.02 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H) ;

【0394】 LRMS (ES) m/z 496.5 ($M^+ + 1$) 。

【0395】 實施例39：化合物4035的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌嗪-1-甲醯胺



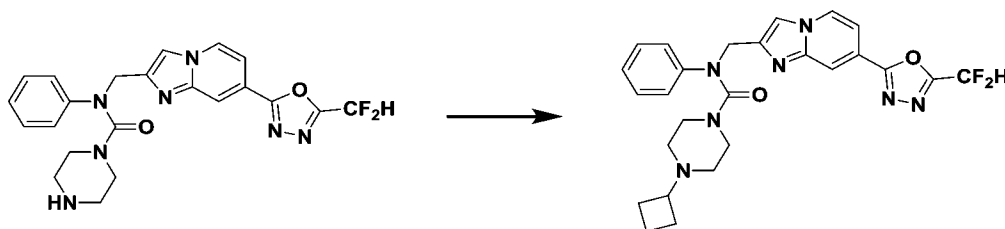
【0397】 將實施例35步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌嗪-1-甲醯胺(0.100g, 0.221mmol)、1-羥基丙烷-2-酮(0.033g, 0.441mmol)、乙酸(0.013mL, 0.221mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.140g, 0.662mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.011g, 9.8%)。

【0398】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.31-8.27 (m, 1H), 8.20 (dt, $J = 7.2, 1.4$ Hz, 1H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.51 (tt, $J = 5.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.27-7.21 (m, 2H), 7.20-7.09 (m, 1H), 7.09-6.80 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.33 (d, $J = 23.0$ Hz, 4H), 3.24-3.15 (m, 2H), 2.40 (s, 2H), 2.12 (s, 2H), 2.04 (s, 1H), 1.28 (s, 3H) ;

【0399】 LRMS (ES) m/z 512.3 ($M^+ + 1$)。

【0400】 實施例40：化合物4036的合成，4-環丁基-N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基))甲基)-N-苯基哌嗪-1-甲醯胺

【0401】



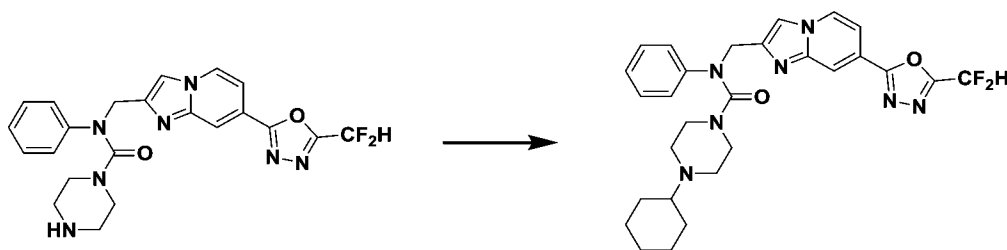
【0402】 將實施例35步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基))甲基)-N-苯基哌嗪-1-甲醯胺(0.100g, 0.221mmol)、環丁酮(0.031g, 0.441mmol)、乙酸(0.013mL, 0.221mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.140g, 0.662mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.028g, 25.0%)。

【0403】 ^1H NMR (700 MHz, MeOD) δ 8.60 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 8.21 (p, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.40-7.14 (m, 6H), 5.03 (d, $J = 0.8$ Hz, 2H), 3.29 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 2.73-2.66 (m, 1H), 2.18 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 2.06-1.98 (m, 2H), 1.89-1.79 (m, 2H), 1.70 (ddt, $J = 12.8, 10.0, 5.7$ Hz, 2H)；

【0404】 LRMS (ES) m/z 508.3 ($M^+ + 1$)。

【0405】 實施例41：化合物4037的合成，4-環己基-N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基))甲基)-N-苯基哌嗪-1-甲醯胺

【0406】



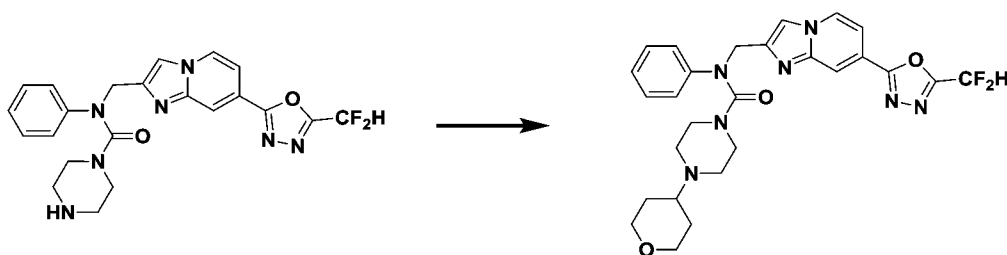
【0407】 將實施例35步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-

基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌嗪-1-甲醯胺(0.100g, 0.221mmol)、環己酮(0.043g, 0.441mmol)、乙酸(0.013mL, 0.221mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.140g, 0.662mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.031g, 26.2%)。

【0408】 ^1H NMR (700 MHz, MeOD) δ 8.57 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.22-8.20 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.41-7.09 (m, 6H), 5.04-5.01 (m, 2H), 3.29 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.43 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.23 (tt, J = 11.9, 3.6 Hz, 1H), 1.86-1.74 (m, 4H), 1.63 (dt, J = 12.6, 3.3 Hz, 1H), 1.24 (qt, J = 12.9, 3.2 Hz, 2H), 1.19-1.07 (m, 3H)；

【0409】 LRMS (ES) m/z 536.2 ($M^+ + 1$)。

【0410】 實施例42：化合物4038的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-甲醯胺



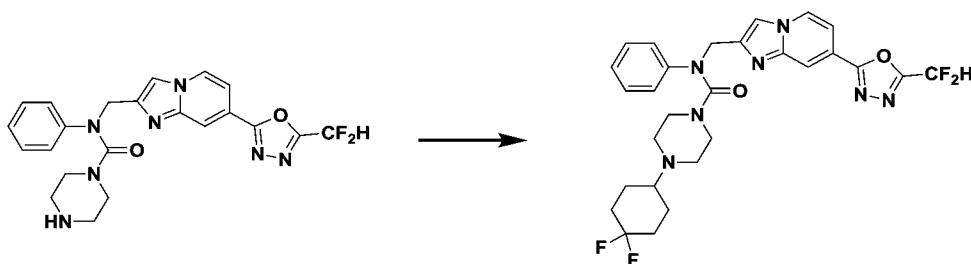
【0411】

【0412】 將實施例35步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌嗪-1-甲醯胺(0.100g, 0.221mmol)、四氫-4H-吡喃-4-酮(0.044g, 0.441mmol)、乙酸(0.013mL, 0.221mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.140g, 0.662mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.016g, 13.5%)。

【0413】 ^1H NMR (700 MHz, MeOD) δ 8.53 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.23-8.20 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.55 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.5, 7.4$ Hz, 2H), 7.29-7.05 (m, 4H), 5.02 (s, 2H), 3.97 (dd, $J = 11.3, 4.4$ Hz, 2H), 3.36 (td, $J = 12.0, 1.9$ Hz, 2H), 3.31-3.28 (m, 4H), 2.43 (t, $J = 5.1$ Hz, 5H), 1.75 (ddd, $J = 12.4, 4.3, 2.1$ Hz, 2H), 1.47 (qd, $J = 12.2, 4.5$ Hz, 2H)；

【0414】 LRMS (ES) m/z 538.1 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0415】 實施例43：化合物4039的合成，4-(4,4-二氟環己基)-N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌嗪-1-甲醯胺



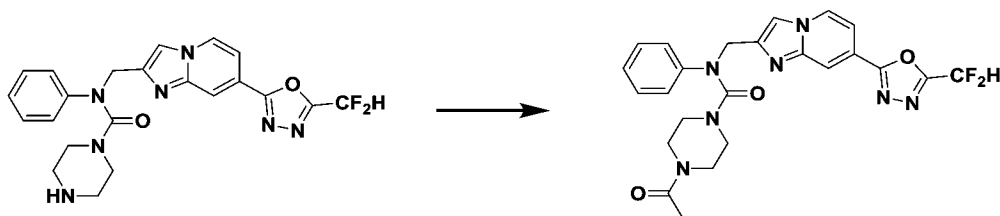
【0416】

【0417】 將實施例35步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌嗪-1-甲醯胺(0.100g, 0.221mmol)、4,4-二氟環己-1-酮(0.059g, 0.441mmol)、乙酸(0.013mL, 0.221mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.140g, 0.662mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.034g, 27.0%)。

【0418】 ^1H NMR (700 MHz, MeOD) δ 8.47 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 8.21 (dt, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.25-7.00 (m, 4H), 5.01 (s, 2H), 3.30-3.26 (m, 4H), 2.47-2.27 (m, 5H), 2.08-2.04 (m, 2H), 1.81 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H), 1.72 (dddd, $J = 30.7, 17.4, 13.1, 4.2$ Hz, 2H), 1.57-1.49 (m, 2H)；

【0419】 LRMS (ES) m/z 572.3 ($M^+ + 1$)。

【0420】 實施例44：化合物4040的合成，4-乙醯基-N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌嗪-1-甲醯胺



【0421】

【0422】 將實施例35步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌嗪-1-甲醯胺(0.100g, 0.221mmol)、乙醯氯(0.031mL, 0.441mmol)以及三乙胺(0.092mL, 0.662mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和氯化銨水溶液倒

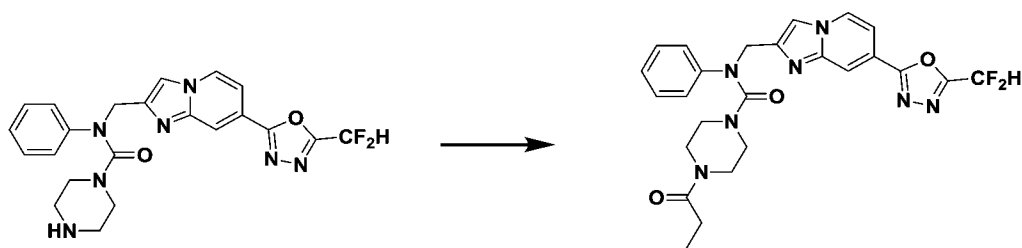
入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.018g，16.5%)。

【0423】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.4, 7.2$ Hz, 2H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.21-7.13 (m, 1H), 6.95 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.43 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.30 (s, 4H), 3.23 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.04 (s, 3H)；

【0424】 LRMS (ES) m/z 496.0 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0425】 實施例45：化合物4041的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌嗪-1-甲醯胺

【0426】

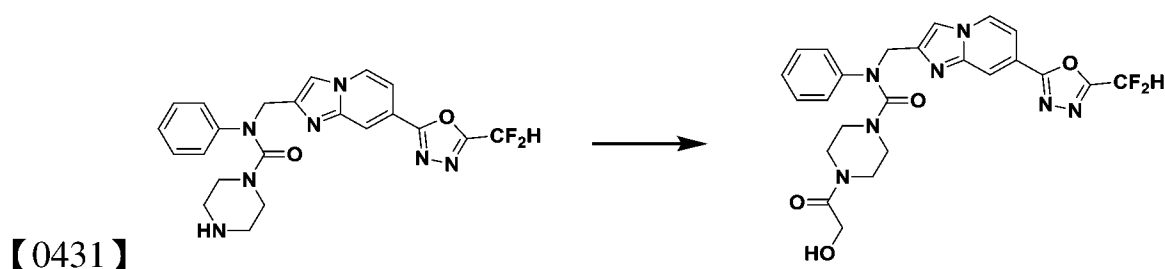


【0427】 將實施例35步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌嗪-1-甲醯胺(0.100g，0.221mmol)、丙醯氯(0.041g，0.441mmol)以及三乙胺(0.092mL，0.662mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和氯化銨水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.014g，12.5%)。

【0428】 ^1H NMR (700 MHz, MeOD) δ 8.58 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 8.20 (dt, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 8.00-7.98 (m, 1H), 7.54 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.40-7.14 (m, 6H), 5.06-5.03 (m, 2H), 3.44-3.38 (m, 4H), 3.32-3.24 (m, 4H), 2.35 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.07 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H) ;

【0429】 LRMS (ES) m/z 510.3 ($M^+ + 1$) 。

【0430】 實施例46：化合物4042的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌嗪-1-甲醯胺

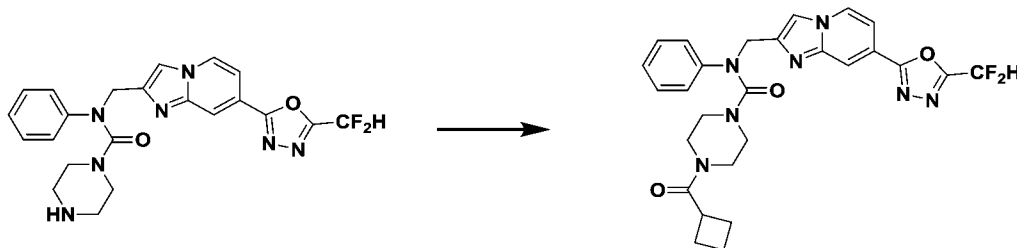


【0432】 將實施例35步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌嗪-1-甲醯胺(0.100g, 0.221mmol)、2-羥基乙醯氯(0.042g, 0.441mmol)以及三乙胺(0.092mL, 0.662mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和氯化銨水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.029g, 25.7%) 。

【0433】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.42 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.43-7.30 (m, 4H), 7.24-7.16 (m, 1H), 6.95 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 0.7$ Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.50 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.29 (d, $J = 9.9$ Hz, 4H), 3.10 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H) ;

【0434】 LRMS (ES) m/z 513.2 ($M^+ + 1$)。

【0435】 實施例47：化合物4043的合成，4-(環丁烷羰基)-N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N- 苯基哌嗪-1-甲醯胺



【0436】

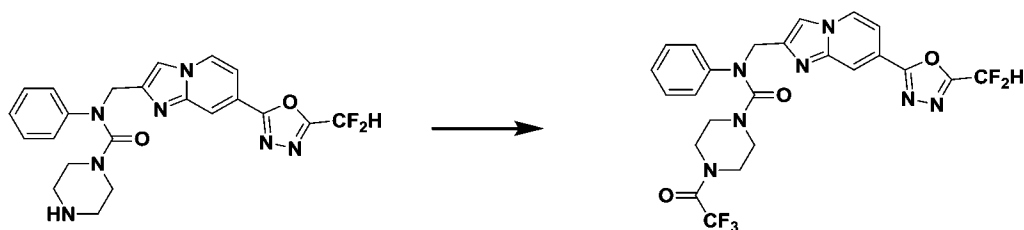
【0437】 將實施例35步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌嗪-1-甲醯胺(0.100g, 0.221mmol)、環丁烷甲醯氯(0.052g, 0.441mmol)以及三乙胺(0.092mL, 0.662mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和氯化銨水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.030g, 25.4%)。

【0438】 ^1H NMR (700 MHz, MeOD) δ 8.59 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 8.21 (dt, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 8.02-7.98 (m, 1H), 7.56 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.44-7.14 (m, 6H), 5.06-5.03 (m, 2H), 3.42-3.36 (m, 2H), 3.29-3.22 (m, 6H), 2.28-2.17 (m, 3H), 2.14 (dddd, $J = 12.2, 11.0, 8.8, 3.7, 1.8$ Hz, 2H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.84-1.78 (m, 1H)；

【0439】 LRMS (ES) m/z 537.1 ($M^+ + 1$)。

【0440】 實施例48：化合物4044的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基-4-(2,2,2-三氟乙醯基)哌嗪-1-甲醯胺

【0441】



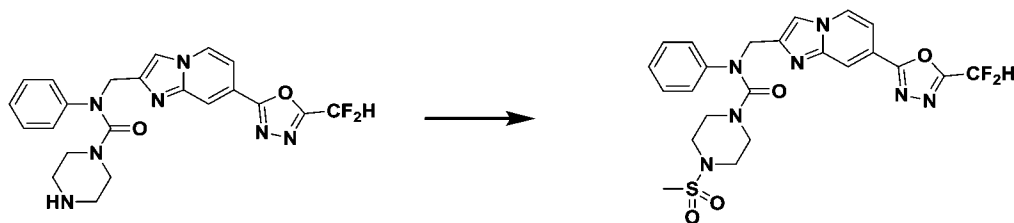
【0442】 將實施例35步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌嗪-1-甲醯胺(0.050g, 0.110mmol)、1,1,1,5,5,5-六氟戊烷-2,4-二酮(0.046g, 0.441mmol)以及三乙胺(0.046mL, 0.331mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和氯化銨水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.041g, 67.7%)。

【0443】 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.59 (dd, $J = 7.2, 1.0$ Hz, 1H), 8.22 (dt, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 7.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.44-7.09 (m, 6H), 5.06 (d, $J = 0.8$ Hz, 2H), 3.51 (q, $J = 5.3$ Hz, 4H), 3.36 (dd, $J = 6.7, 4.4$ Hz, 4H)；

【0444】 LRMS (ES) m/z 550.4 ($M^+ + 1$)。

【0445】 實施例49：化合物4045的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-4-(甲基磺醯基)-N-苯基哌嗪-1-甲醯胺

【0446】

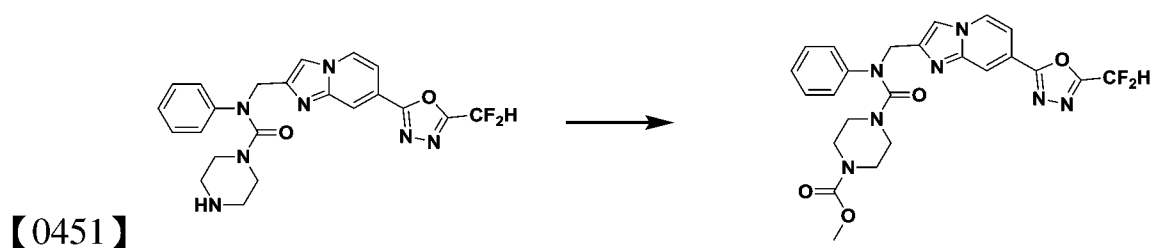


【0447】 將實施例35步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌嗪-1-甲醯胺(0.050g, 0.110mmol)、甲磺醯氯(0.017mL, 0.221mmol)以及三乙胺(0.046mL, 0.331mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和氯化銨水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.012g, 20.5%)。

【0448】 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.59 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 8.22 (dt, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.45-7.06 (m, 6H), 5.04 (d, $J = 0.7$ Hz, 2H), 3.39-3.35 (m, 4H), 3.07-3.02 (m, 4H), 2.80 (s, 3H)；

【0449】 LRMS (ES) m/z 532.4 ($M^+ + 1$)。

【0450】 實施例50：化合物4046的合成，4-(((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(苯基)胺基甲醯基)哌嗪-1-羧酸甲酯



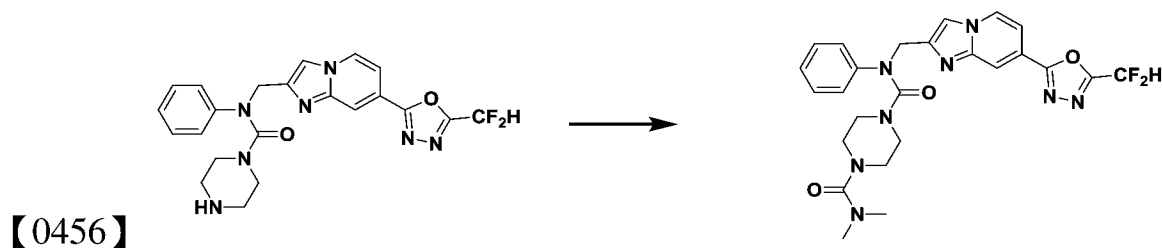
【0452】 將實施例35步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌嗪-1-甲醯胺(0.100g, 0.221mmol)、甲基磺醯氯(0.042g, 0.441mmol)以及三乙胺(0.092mL, 0.662mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和氯化銨水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘

物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.034g，30.1%)。

【0453】 ^1H NMR (700 MHz, MeOD) δ 8.59 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 8.21 (dt, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.44-7.11 (m, 6H), 5.04 (d, $J = 0.8$ Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.29 (d, $J = 5.9$ Hz, 4H), 3.26 (dd, $J = 7.0, 3.5$ Hz, 4H);

【0454】 LRMS (ES) m/z 511.8 ($M^+ + 1$).

【0455】 實施例51：化合物4047的合成，N1-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N4,N4-二甲基-N1-苯基哌嗪-1,4-二甲醯胺

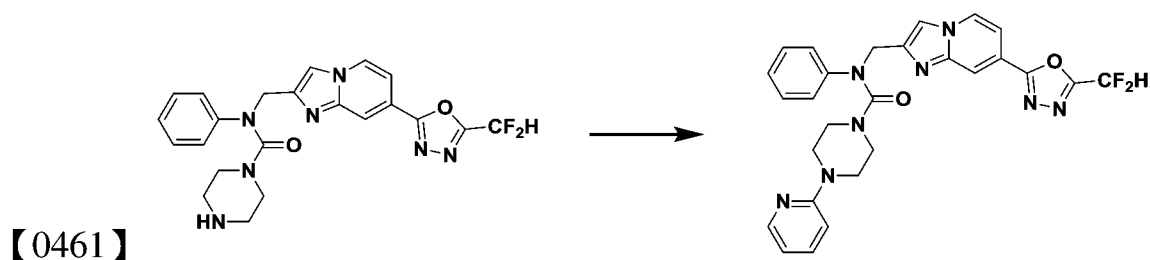


【0457】 將實施例35步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌嗪-1-甲醯胺(0.100g，0.221mmol)、二甲基胺基甲醯氯(0.047g，0.441mmol)以及三乙胺(0.092mL，0.662mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和氯化銨水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.028g，24.2%)。

【0458】 ^1H NMR (700 MHz, MeOD) δ 8.59 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 8.21 (dt, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.43-7.07 (m, 6H), 5.04 (d, $J = 0.8$ Hz, 2H), 3.32-3.28 (m, 4H), 3.09-3.05 (m, 4H), 2.81 (s, 6H) ;

【0459】 LRMS (ES) m/z 525.0 ($M^+ + 1$) 。

【0460】 實施例52：化合物4048的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基-4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-甲醯胺



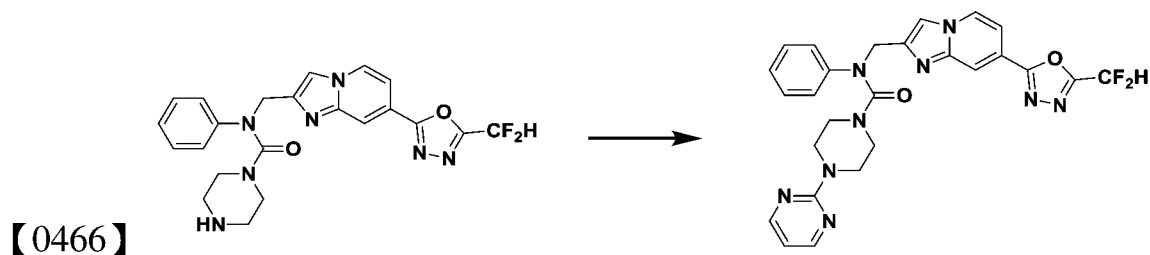
【0462】 將實施例35步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌嗪-1-甲醯胺(0.065g, 0.143mmol)、2-氯吡啶(0.033g, 0.287mmol)、碳酸銨(0.093g, 0.287mmol)以及氯(2-二環己基膦基-2',6'-二-異丙氧基-1,1'-聯苯基)(2-胺基-1,1'-聯苯-2-基)鈰(II)(RuPhos palladium G2, 0.006g, 0.007mmol)在室溫下溶在1,4-二噁烷(2mL)中，並將所得溶液在100℃下攪拌18小時，然後將溫度降低至室溫以終止反應；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至30%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.011g, 14.5%)。

【0463】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.20-8.16 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.39-7.29 (m, 5H), 7.16 (t, $J =$

7.1 Hz, 1H), 6.95 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 5.10 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 3.45 (s, 6H), 1.63 (s, 2H) ;

【0464】 LRMS (ES) m/z 531.4 ($M^+ + 1$) 。

【0465】 實施例53：化合物4049的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基-4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲醯胺



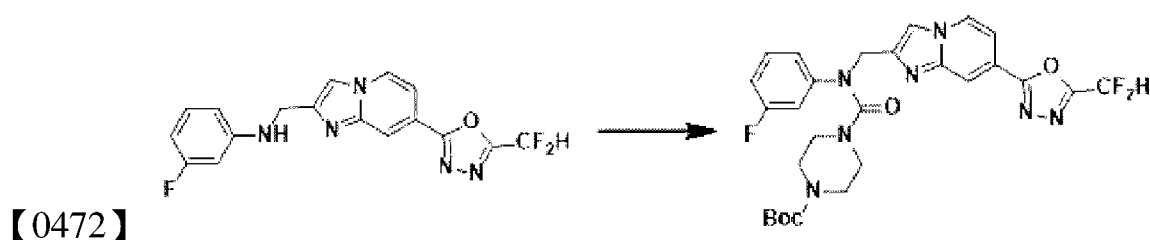
【0467】 將實施例35步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌嗪-1-甲醯胺(0.100g, 0.221mmol)、2-氯吡啶(0.051g, 0.441mmol)以及碳酸鉀(0.061g, 0.441mmol)在室溫下溶在乙腈(2mL)/N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和氯化銨水溶液倒入藉由在減壓下從反應混合物中除去溶劑獲得的濃縮物中，其後用二氯甲烷萃取，接著，將所得產物藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，然後減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.015g, 12.8%)。

【0468】 ^1H NMR (700 MHz, MeOD) δ 8.56 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.31-8.23 (m, 2H), 7.97 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.59 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.40-7.08 (m, 6H), 6.58 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.66-3.62 (m, 4H), 3.36-3.34 (m, 4H) ;

【0469】 LRMS (ES) m/z 532.0 ($M^+ + 1$) 。

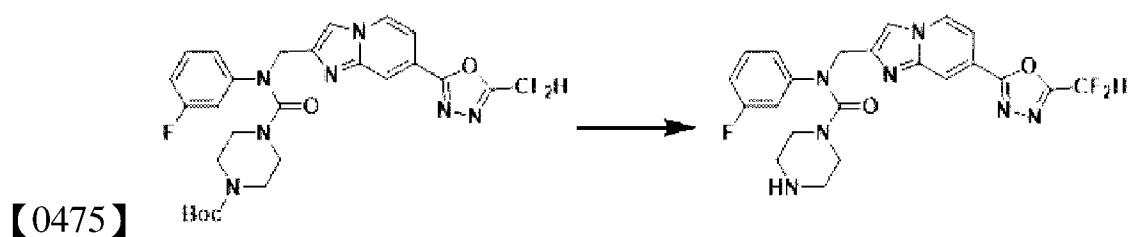
【0470】 實施例54：化合物4083的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-4-甲基哌嗪-1-甲醯胺

【0471】 步驟1：叔丁基(4-(((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(3-氟苯基)氨基甲醯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯合成



【0473】 將實施例16中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-3-氟苯胺(0.200g，0.557mmol)、哌嗪-1-羧酸叔丁酯(0.135g，0.724mmol)、三光氣(0.165g，0.557mmol)以及N,N-二異丙基乙胺(0.485mL，2.783mmol)溶在二氯甲烷(15mL)中，在0°C下攪拌1小時，並進一步在室溫下攪拌18小時；將水倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取；有機層用飽和水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥、過濾並減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽，40g/匣；乙酸乙酯/己烷=0%至60%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.240g，75.4%)。

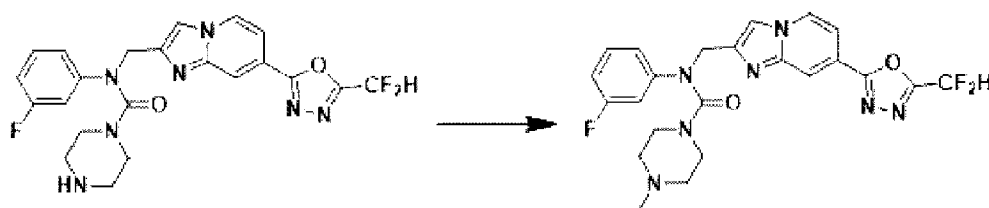
【0474】 步驟2：N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌嗪-1-甲醯胺合成



【0476】 將步驟1中製備的叔丁基(4-(((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(3-氟苯基)氨基甲醯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯

(2.000g, 3.499mmol)以及三氟乙酸(5.359mL, 69.984mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(30mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌3小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取；有機層用飽和水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥、過濾並減壓濃縮；無需進一步純化即可獲得棕色凝膠狀標題化合物(1.650g, 100%)。

【0477】 步驟3：化合物4083的合成



【0478】

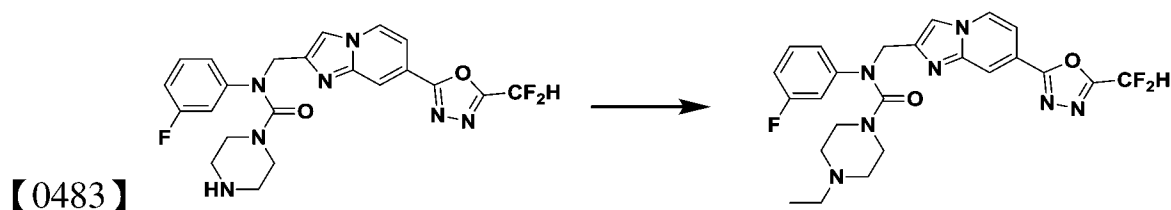
【0479】 將步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌嗪-1-甲醯胺(0.080g, 0.170mmol)、甲醛(0.010g, 0.339mmol)、乙酸(0.010mL, 0.170mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.108g, 0.509mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.018g, 21.8%)。

【0480】 ^1H NMR (700 MHz, MeOD) δ 8.59 (dd, $J = 7.2, 1.0$ Hz, 1H), 8.22 (dt, $J = 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.37 (td, $J = 8.4, 6.6$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J = 51.6$ Hz, 1H), 7.09-7.03 (m, 2H), 6.90 (tdd, $J = 8.3, 2.5, 0.9$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 0.8$ Hz, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.28-3.25 (m, 2H), 2.31 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 2.25 (s, 3H)；

【0481】 LRMS (ES) m/z 486.1 ($M^+ + 1$)。

第 96 頁，共 206 頁(發明說明書)

【0482】 實施例55：化合物4084的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-4-乙基-N-(3-氟苯基)哌嗪-1-甲醯胺



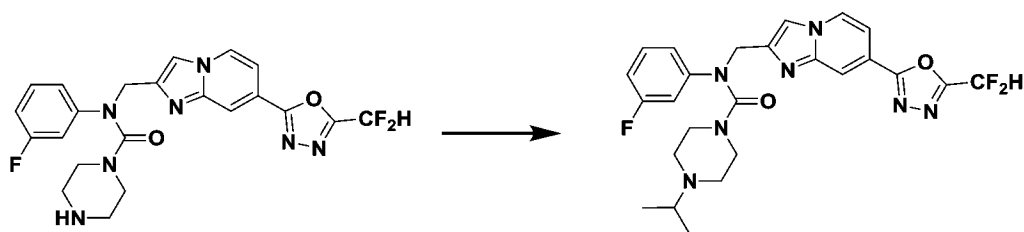
【0484】 將實施例54步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌嗪-1-甲醯胺(0.080g，0.170mmol)、乙醛(0.015g，0.339mmol)、乙酸(0.010mL，0.170mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.108g，0.509mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.022g，26.0%)。

【0485】 ^1H NMR (700 MHz, MeOD) δ 8.59 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 8.21 (dt, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.37 (td, $J = 8.3, 6.5$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 51.6$ Hz, 1H), 7.09-7.04 (m, 2H), 6.90 (tdd, $J = 8.4, 2.4, 0.9$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 0.8$ Hz, 2H), 3.33 (dd, $J = 3.6, 2.0$ Hz, 4H), 2.40 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.35 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 1.07 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)；

【0486】 LRMS (ES) m/z 500.1 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0487】 實施例56：化合物4085的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-4-異丙基哌嗪-1-甲醯胺

【0488】

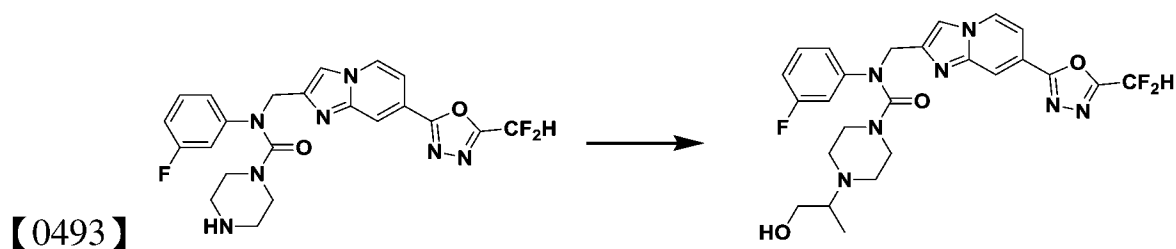


【0489】 將實施例54步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌嗪-1-甲醯胺(0.080g, 0.170mmol)、丙烷-2-酮(0.020g, 0.339mmol)、乙酸(0.010mL, 0.170mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.108g, 0.509mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.024g, 27.5%)。

【0490】 ^1H NMR (700 MHz, MeOD) δ 8.59 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 8.22 (dt, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 7.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.37 (td, $J = 8.3, 6.6$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 51.6$ Hz, 1H), 7.08-7.04 (m, 2H), 6.90 (tdd, $J = 8.4, 2.4, 0.9$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 0.8$ Hz, 2H), 3.33-3.31 (m, 4H), 2.65 (p, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.42 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 1.03 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H)；

【0491】 LRMS (ES) m/z 514.4 ($M^+ + 1$)。

【0492】 實施例57：化合物4086的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-4-(1-羥基丙-2-基)哌嗪-1-甲醯胺



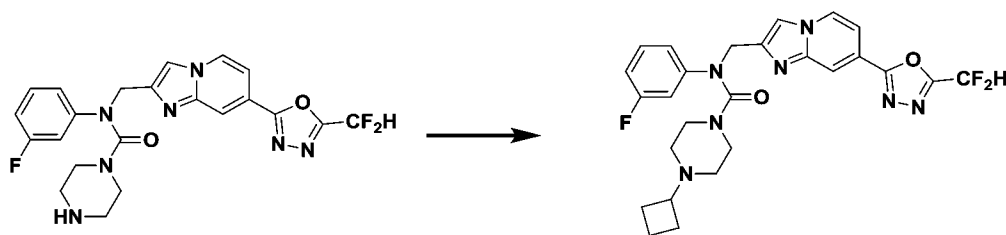
【0494】 將實施例54步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌嗪-1-甲醯胺(0.080g, 0.170mmol)、1-羥基丙烷-2-酮(0.025g, 0.339mmol)、乙酸(0.010mL, 0.170mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.108g, 0.509mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.022g, 24.5%)。

【0495】 ^1H NMR (700 MHz, MeOD) δ 8.60 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 8.23 (dt, $J = 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.36 (td, $J = 8.3, 6.6$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 7.08-7.03 (m, 2H), 6.92-6.86 (m, 1H), 5.04 (d, $J = 0.8$ Hz, 2H), 3.53 (dd, $J = 11.1, 6.8$ Hz, 1H), 3.41 (dd, $J = 11.2, 5.6$ Hz, 1H), 3.33-3.30 (m, 4H), 2.65 (td, $J = 6.8, 5.7$ Hz, 1H), 2.50 (ddd, $J = 10.6, 6.3, 3.8$ Hz, 2H), 2.43 (ddd, $J = 10.9, 6.3, 4.2$ Hz, 2H), 0.96 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)；

【0496】 LRMS (ES) m/z 530.1 ($M^+ + 1$)。

【0497】 實施例58：化合物4087的合成，4-環丁基-N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基))甲基)-N-(3-氟苯基)哌嗪-1-甲醯胺

【0498】

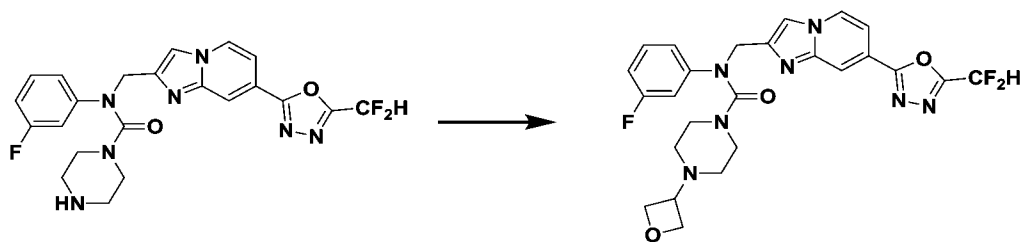


【0499】 將實施例54步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌嗪-1-甲醯胺(0.080g, 0.170mmol)、環丁酮(0.024g, 0.339mmol)、乙酸(0.010mL, 0.170mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.108g, 0.509mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.025g, 28.0%)。

【0500】 ^1H NMR (700 MHz, MeOD) δ 8.55 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 8.24-8.21 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.56 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.34 (td, $J = 8.4, 6.5$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 7.05-6.99 (m, 2H), 6.90-6.85 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.31 (d, $J = 7.4$ Hz, 4H), 2.74 (s, 1H), 2.24 (s, 4H), 2.06-2.00 (m, 2H), 1.90-1.79 (m, 2H), 1.71 (dtd, $J = 15.6, 10.8, 10.3, 8.2$ Hz, 2H)；

【0501】 LRMS (ES) m/z 526.1 ($M^+ + 1$)。

【0502】 實施例59：化合物4088的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-甲醯胺



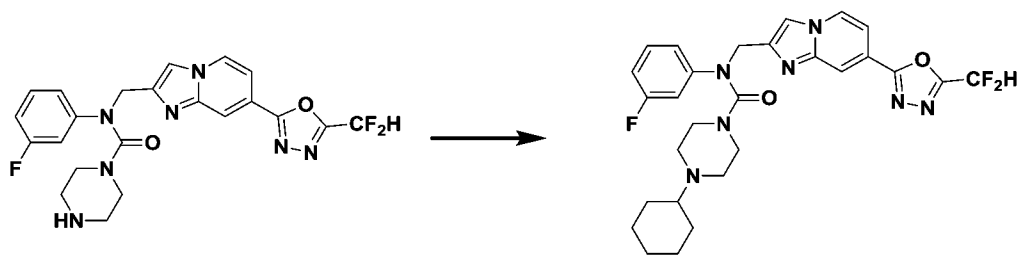
【0503】

【0504】 將實施例54步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌嗪-1-甲醯胺(0.080g, 0.170mmol)、氧雜環丁烷-3-酮(0.024g, 0.339mmol)、乙酸(0.010mL, 0.170mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.108g, 0.509mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.019g, 21.2%)。

【0505】 ^1H NMR (700 MHz, MeOD) δ 8.54 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 8.23 (dt, $J = 1.8, 0.8$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.34 (td, $J = 8.4, 6.4$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 51.6$ Hz, 1H), 7.05-6.99 (m, H), 6.88 (tdd, $J = 8.3, 2.5, 0.9$ Hz, 1H), 5.05-4.98 (m, 2H), 4.66 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.55 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.47 (s, 1H), 3.36-3.34 (m, 4H), 2.24 (s, 4H)；

【0506】 LRMS (ES) m/z 529.2 ($M^+ + 1$)。

【0507】 實施例60：化合物4089的合成，4-環己基-N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基))甲基)-N-(3-氟苯基)哌嗪-1-甲醯胺



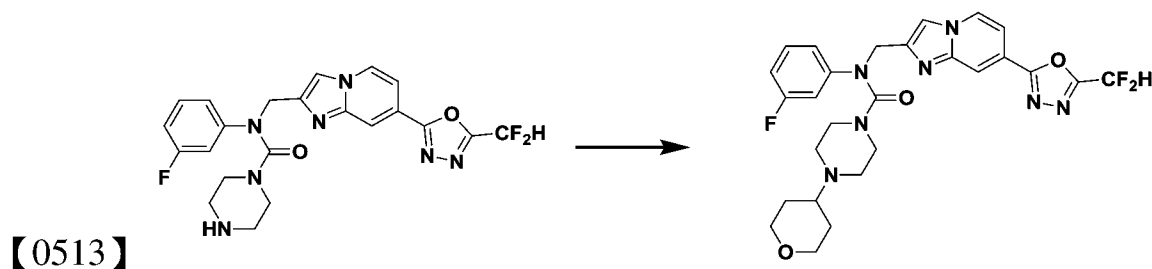
【0508】

【0509】將實施例54步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌嗪-1-甲醯胺(0.080g, 0.170mmol)、環己酮(0.033g, 0.339mmol)、乙酸(0.010mL, 0.170mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.108g, 0.509mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.018g, 19.2%)。

【0510】 ^1H NMR (700 MHz, MeOD) δ 8.54 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 8.23 (t, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.56 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.34 (td, $J = 8.5, 6.7$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 51.6$ Hz, 1H), 7.07-6.95 (m, 2H), 6.87 (ddd, $J = 9.5, 8.0, 2.5$ Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.32 (s, 4H), 2.50 (s, 4H), 2.28 (s, 1H), 1.84 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 1.82-1.76 (m, 2H), 1.64 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 1.24 (ddd, $J = 16.0, 11.2, 3.2$ Hz, 2H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.11 (dt, $J = 12.9, 3.6$ Hz, 1H)；

【0511】 LRMS (ES) m/z 554.4 ($M^+ + 1$)。

【0512】實施例61：化合物4090的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-甲醯胺

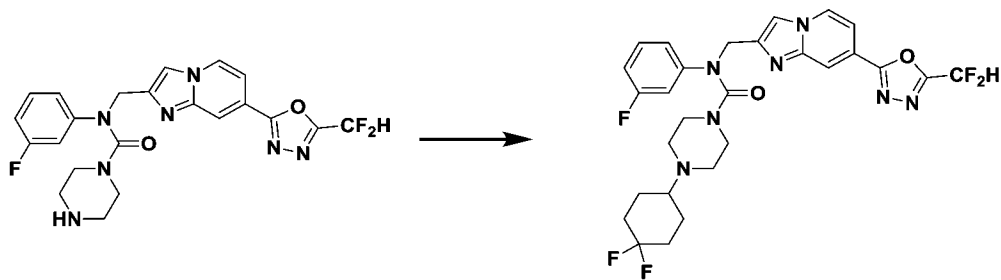


【0514】 將實施例54步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌嗪-1-甲醯胺(0.080g, 0.170mmol)、四氫-4H-吡喃-4-酮(0.034g, 0.339mmol)、乙酸(0.010mL, 0.170mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.108g, 0.509mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.028g, 29.7%)。

【0515】 ^1H NMR (700 MHz, MeOD) δ 8.53 (dt, $J = 6.8, 3.2$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.34 (q, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.18 (tt, $J = 51.7, 2.9$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J = 10.6$ Hz, 2H), 6.87 (td, $J = 8.3, 2.6$ Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.00-3.96 (m, 2H), 3.41-3.32 (m, 7H), 2.48 (s, 4H), 1.77 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 1.50 (dd, $J = 12.2, 4.3$ Hz, 2H)；

【0516】 LRMS (ES) m/z 556.1 ($M^+ + 1$)。

【0517】 實施例62：化合物4091的合成，4-(4,4-二氟環己基)-N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌嗪-1-甲醯胺



【0518】

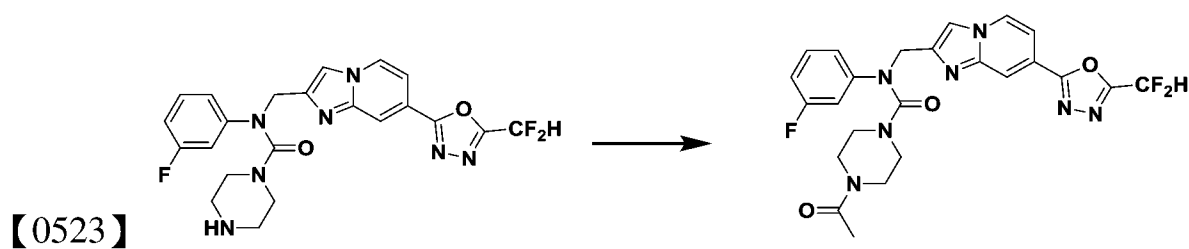
【0519】 將實施例54步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌嗪-1-甲醯胺(0.080g, 第 103 頁, 共 206 頁(發明說明書))

0.170mmol)、4,4-二氟環己烷-1-酮(0.046g, 0.339mmol)、乙酸(0.010mL, 0.170mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.108g, 0.509mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.030g, 30.0%)。

【0520】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.09-6.78 (m, 4H), 5.07 (s, 2H), 4.01-3.87 (m, 1H), 3.30 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.23-2.05 (m, 3H), 1.98-1.83 (m, 4H), 1.76 (dt, $J = 12.3, 6.3$ Hz, 4H)；

【0521】 LRMS (ES) m/z 590.3 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0522】 實施例63：化合物4092的合成，4-乙酰基-N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基))甲基)-N-(3-氟苯基)哌嗪-1-甲醯胺



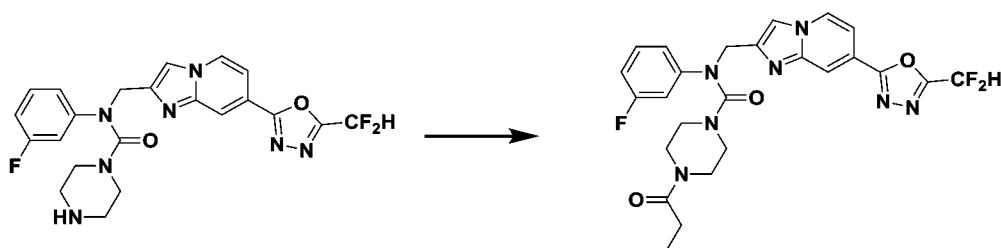
【0524】 將實施例54步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基))甲基)-N-(3-氟苯基)哌嗪-1-甲醯胺(0.080g, 0.170mmol)、乙醯氯(0.024mL, 0.339mmol)以及三乙胺(0.071mL, 0.509mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和氯化銨水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾

以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.037g，42.5%)。

【0525】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (s, 1H), 8.23 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.56 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.32 (td, $J = 8.2, 6.5$ Hz, 1H), 7.13-6.79 (m, 4H), 5.07 (s, 2H), 3.47 (dd, $J = 6.6, 4.0$ Hz, 2H), 3.33 (s, 4H), 3.26-3.22 (m, 2H), 2.05 (s, 3H)；

【0526】 LRMS (ES) m/z 514.3 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0527】 實施例64：化合物4093的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-4-丙醯哌嗪-1-甲醯胺



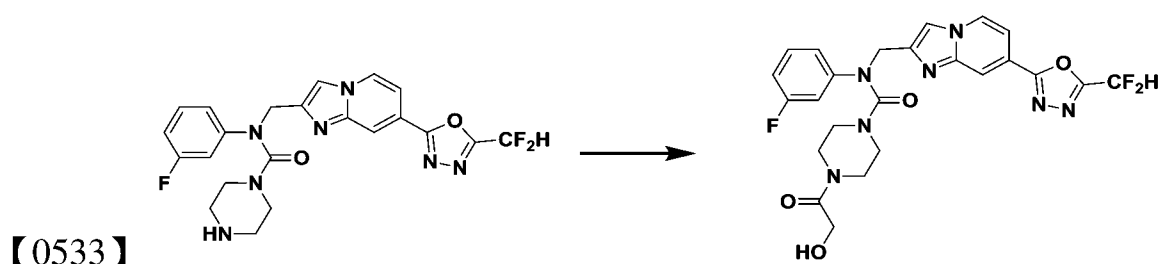
【0528】

【0529】 將實施例54步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌嗪-1-甲醯胺(0.080g，0.170mmol)、丙醯氯(0.031g，0.339mmol)以及三乙胺(0.071mL，0.509mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和氯化銨水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.031g，34.6%)。

【0530】 ^1H NMR (700 MHz, MeOD) δ 8.59 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 8.21 (dt, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 8.02-7.99 (m, 1H), 7.55 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.37 (td, $J = 8.2, 6.4$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 7.13-7.06 (m, 2H), 6.91 (tdd, $J = 8.4, 2.5, 0.9$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 0.8$ Hz, 2H), 3.49-3.42 (m, 4H), 3.35-3.34 (m, 2H), 3.30-3.27 (m, 2H), 2.37 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.08 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H) ;

【0531】 LRMS (ES) m/z 528.1 ($\text{M}^+ + 1$) 。

【0532】 實施例65：化合物4094的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-4-(2-羥基乙酰基)哌嗪-1-甲醯胺



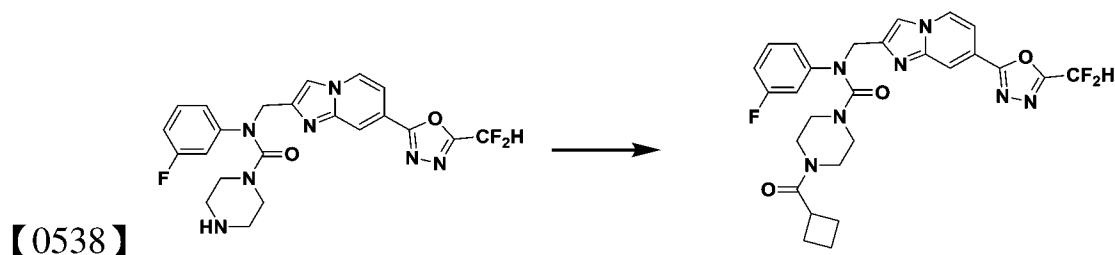
【0534】 將實施例54步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌嗪-1-甲醯胺(0.080g, 0.170mmol)、2-羥基乙醯氯(0.032g, 0.339mmol)以及三乙胺(0.071mL, 0.509mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和氯化銨水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.014g, 15.6%)。

【0535】 ^1H NMR (700 MHz, MeOD) δ 8.60 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 8.23 (dt, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.38 (td, J

= 8.2, 6.5 Hz, 1H), 7.26 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 7.13-7.06 (m, 2H), 6.92 (tdd, $J = 8.3, 2.5, 0.9$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 0.8$ Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.74 (p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.48 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.26-3.19 (m, 1H), 1.39 (d, $J = 6.7$ Hz, 4H) ;

【0536】 LRMS (ES) m/z 530.0 ($M^+ + 1$) 。

【0537】 實施例66：化合物4095的合成，4-(環丁烷羰基)-N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌嗪-1-甲醯胺

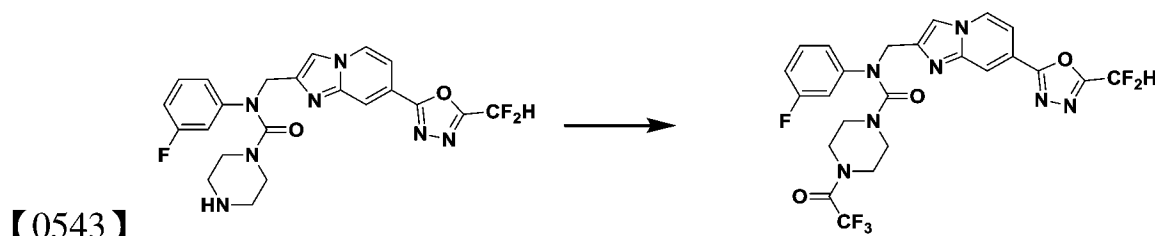


【0539】 將實施例54步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌嗪-1-甲醯胺(0.080g, 0.170mmol)、環丁烷甲醯氯(0.040g, 0.339mmol)以及三乙胺(0.071mL, 0.509mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和氯化銨水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.027g, 28.7%)。

【0540】 ^1H NMR (700 MHz, MeOD) δ 8.60 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 8.24-8.21 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.57 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.37 (td, $J = 8.2, 6.5$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 7.13-7.06 (m, 2H), 6.92 (tdd, $J = 8.4, 2.5, 0.9$ Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.46-3.43 (m, 2H), 3.37 (td, $J = 8.7, 1.1$ Hz, 1H), 3.32 (s, 1H), 3.30-3.26 (m, 4H), 2.28-2.19 (m, 3H), 2.17-2.10 (m, 2H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.84-1.78 (m, 1H) ;

【0541】 LRMS (ES) m/z 553.9 ($M^+ + 1$)。

【0542】 實施例67：化合物4096的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-4-(2,2,2-三氟乙醯基)哌嗪-1-甲醯胺



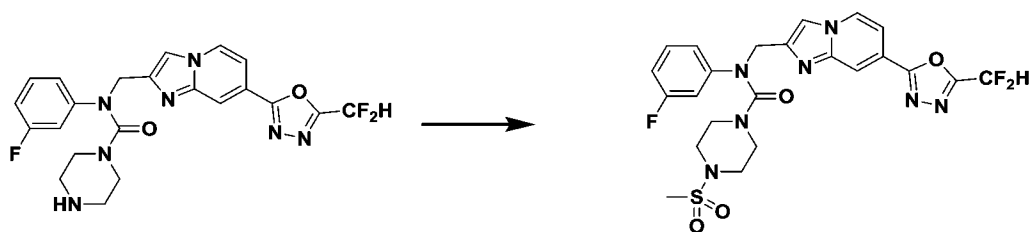
【0544】 將實施例54步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌嗪-1-甲醯胺(0.050g，0.106mmol)、1,1,1,5,5,5-六氟戊烷-2,4-二酮(0.044g，0.212mmol)以及三乙胺(0.044mL，0.318mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和氯化銨水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.038g，63.1%)。

【0545】 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.59 (dd, $J = 7.2, 1.0$ Hz, 1H), 8.23 (dt, $J = 1.6, 0.8$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 7.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.42–6.86 (m, 5H), 5.07 (d, $J = 0.8$ Hz, 2H), 3.56 (q, $J = 5.0$ Hz, 4H), 3.38 (td, $J = 7.2, 6.2, 4.0$ Hz, 4H);

【0546】 LRMS (ES) m/z 568.4 ($M^+ + 1$)。

【0547】 實施例68：化合物4097的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-4-(甲基磺醯基)哌嗪-1-甲醯胺

【0548】



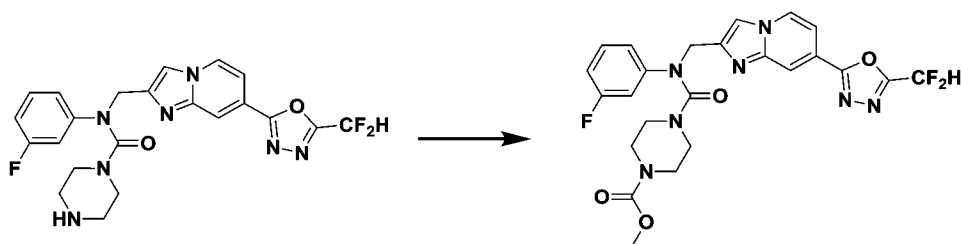
【0549】 將實施例54步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌嗪-1-甲醯胺(0.050g, 0.106mmol)、甲磺醯氯(0.016mL, 0.212mmol)以及三乙胺(0.044mL, 0.318mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和氯化銨水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.015g, 25.7%)。

【0550】 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.60 (dd, $J = 7.2, 1.0$ Hz, 1H), 8.23 (dt, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.46–6.87 (m, 5H), 5.06 (d, $J = 0.7$ Hz, 2H), 3.43–3.36 (m, 4H), 3.13–3.06 (m, 4H), 2.81 (s, 3H);

【0551】 LRMS (ES) m/z 550.4 ($M^+ + 1$).

【0552】 實施例69：化合物4098的合成，4-(((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(3-氟苯基)氨基甲醯基)哌嗪-1-羧酸甲酯

【0553】

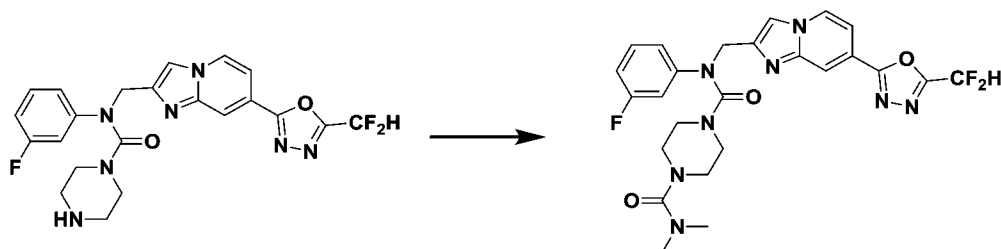


【0554】 將實施例54步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌嗪-1-甲醯胺(0.080g, 0.170mmol)、甲基碳醯氯(0.032g, 0.339mmol)以及三乙胺(0.071mL, 0.509mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和氯化銨水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.032g, 35.6%)。

【0555】 ^1H NMR (700 MHz, MeOD) δ 8.55 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 8.24 (dt, $J = 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.57 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.35 (td, $J = 8.4, 6.5$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 51.6$ Hz, 1H), 7.07–7.02 (m, 2H), 6.92–6.86 (m, 1H), 5.05–5.02 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.36–3.34 (m, 4H), 3.28 (dd, $J = 6.6, 3.7$ Hz, 4H);

【0556】 LRMS (ES) m/z 531.3 ($M^+ + 1$).

【0557】 實施例70：化合物4099的合成，N1-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N1-(3-氟苯基)-N4,N4-二甲基哌嗪-1,4-二甲醯胺



【0558】

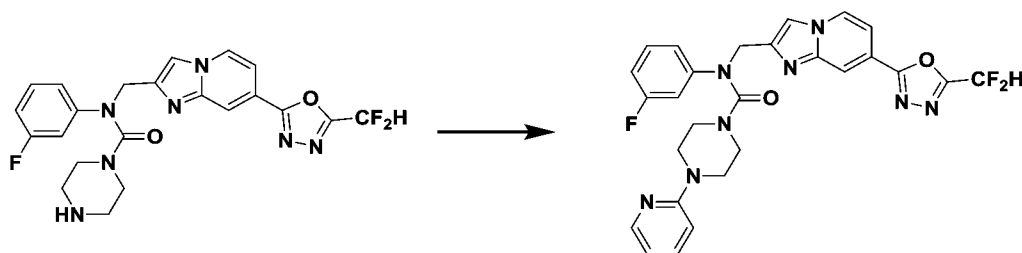
【0559】 將實施例54步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌嗪-1-甲醯胺(0.080g,

0.170mmol)、二甲基胺基甲醯氯(0.036g, 0.339mmol)以及三乙胺(0.071mL, 0.509mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中, 並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時; 將飽和氯化銨水溶液倒入反應混合物中, 用二氯甲烷萃取, 並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層, 接著減壓濃縮; 其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板, 20x20x1mm; 二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.018g, 19.6%)。

【0560】 ^1H NMR (700 MHz, MeOD) δ 8.58-8.55 (m, 1H), 8.26-8.24 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.59 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.36 (td, $J = 8.4, 6.4$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 7.06-7.02 (m, 2H), 6.89 (tdd, $J = 8.3, 2.4, 1.0$ Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.32-3.30 (m, 4H), 3.12-3.10 (m, 4H), 2.82 (s, 6H);

【0561】 LRMS (ES) m/z 542.9 ($M^+ + 1$)。

【0562】 實施例71: 化合物4100的合成, N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-甲醯胺



【0563】

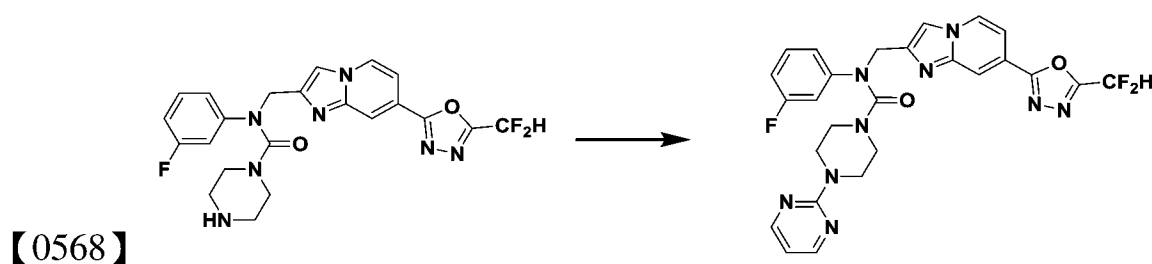
【0564】 將實施例54步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌嗪-1-甲醯胺(0.066g, 0.140mmol)、2-氯吡啶(0.032g, 0.280mmol)、碳酸銨(0.091g, 0.280mmol)以及氯(2-二環己基膦基-2',6'-二-異丙氧基-1,1'-聯苯基)(2-胺基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(RuPhos palladium G2, 0.005g, 0.007mmol)在室溫下溶在1,4-二噁烷(2mL)中, 並將所得溶液在100°C下攪拌18小時, 然後將溫度降低至室溫以終止反應; 將飽

和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至30%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.014g，18.2%)。

【0565】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.21-8.17 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.42 (ddt, $J = 10.9, 7.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.36-7.29 (m, 1H), 7.14-6.79 (m, 5H), 6.61 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.55 (d, $J = 57.6$ Hz, 6H), 1.80-1.56 (m, 2H)；

【0566】 LRMS (ES) m/z 549.4 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0567】 實施例72：化合物4101的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲醯胺



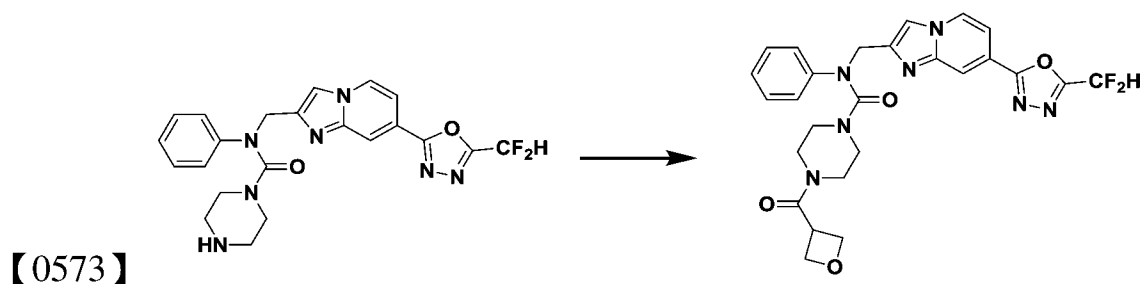
【0569】 將實施例54步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌嗪-1-甲醯胺(0.080g，0.170mmol)、2-氯嘧啶(0.039g，0.339mmol)以及碳酸鉀(0.047g，0.339mmol)在室溫下溶在乙腈(2mL)/N,N-二甲基甲醯胺(2mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和氯化銨水溶液倒入藉由在減壓下從反應混合物中除去溶劑獲得的濃縮物中，其後用二氯甲烷萃取；接著，將所得產物藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，然後減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽

板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.015g，16.1%)。

【0570】 ^1H NMR (700 MHz, MeOD) δ 8.50 (dd, $J = 7.1, 1.8$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.56 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.34 (td, $J = 8.1, 6.4$ Hz, 1H), 7.15 (td, $J = 51.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.07-7.02 (m, 2H), 6.87 (td, $J = 8.3, 2.4$ Hz, 1H), 6.57 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.70-3.66 (m, 4H), 3.40-3.35 (m, 4H)；

【0571】 LRMS (ES) m/z 550.2 ($M^+ + 1$)。

【0572】 實施例73：化合物4102的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌嗪-1-甲醯胺



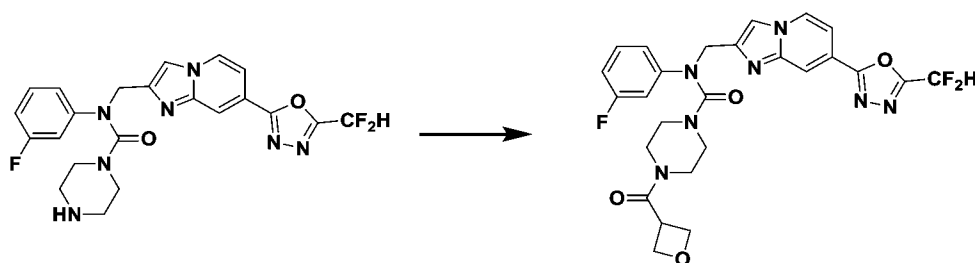
【0574】 將實施例35步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌嗪-1-甲醯胺(0.050g，0.110mmol)、氧雜環丁烷-3-羧酸(0.023g，0.221mmol)、1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑並[4,5-b]吡啶鎘-3-氧化物六氟磷酸酯(HATU，0.050g，0.132mmol)以及三乙胺(0.043mL，0.331mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(5mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將水倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取；有機層用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鈉乾燥、過濾並減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層

析法(二氧化矽，12g/匣；乙酸乙酯/己烷=0%至30%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.015g，25.3%)。

【0575】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.34-8.29 (m, 1H), 8.24 (dt, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 5.3, 0.7$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 7.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.36 (tt, $J = 7.4, 1.9$ Hz, 2H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.21-7.13 (m, 1H), 6.95 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 3.3$ Hz, 2H), 4.85 (dd, $J = 7.1, 5.9$ Hz, 1H), 4.76 (dd, $J = 8.7, 5.9$ Hz, 1H), 3.44 (dt, $J = 10.2, 5.4$ Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.24 (ddt, $J = 10.3, 7.4, 3.5$ Hz, 4H), 3.01 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 2.04 (s, 2H)；

【0576】 LRMS (ES) m/z 538.5 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0577】 實施例74：化合物4103的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-4-(氧雜環丁烷-3-羰基)哌嗪-1-甲醯胺



【0578】

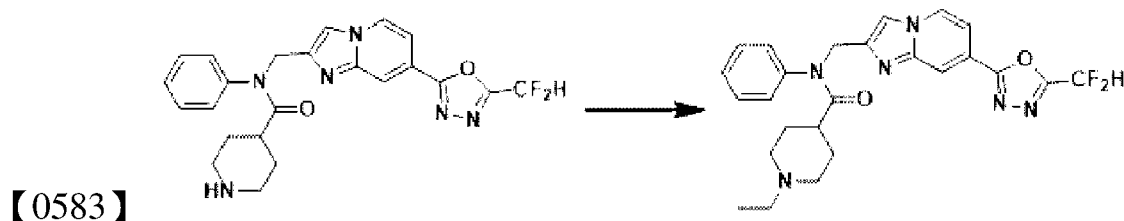
【0579】 將實施例54步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌嗪-1-甲醯胺(0.050g，0.106mmol)、氧雜環丁烷-3-羧酸(0.022g，0.212mmol)、1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑並[4,5-b]吡啶鎘-3-氧化六氟磷酸酯(HATU，0.048g，0.127mmol)以及三乙胺(0.044mL，0.318mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(5mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將水倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取；有機層用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鈉乾燥、過濾並減壓濃縮；其濃縮物

藉由管柱層析法(二氧化矽，12g/匣；乙酸乙酯/己烷=0%至30%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.024g，40.7%)。

【0580】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (dd, $J = 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 4.5, 0.7$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 7.1, 1.8$ Hz, 1H), 7.32 (tdd, $J = 8.5, 6.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.11-6.79 (m, 4H), 5.07 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H), 4.87 (dd, $J = 7.1, 5.9$ Hz, 1H), 4.77 (dd, $J = 8.7, 6.0$ Hz, 1H), 3.48 (dt, $J = 10.5, 5.4$ Hz, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.31-3.16 (m, 4H), 3.05 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 2.06 (s, 2H)；

【0581】 LRMS (ES) m/z 556.5 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0582】 實施例75：化合物4115的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1-乙基-N-苯基哌啶-4-甲醯胺

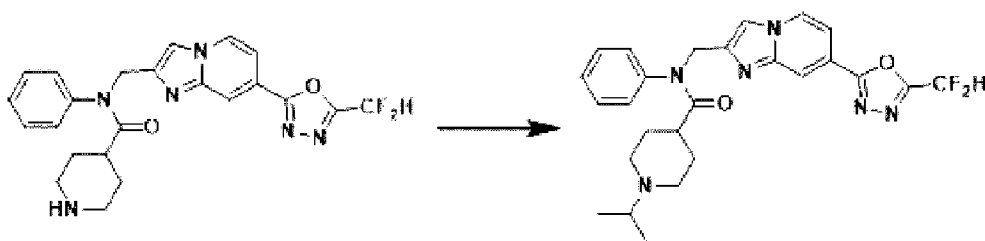


【0584】 將實施例33步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌啶-4-甲醯胺(0.040g，0.088mmol)、乙醛(0.010mL，0.177mmol)以及乙酸(0.005mL，0.088mmol)溶在二氯甲烷(0.5mL)中，並將所得溶液在室溫下攪拌1小時；接著加入三乙醯氧基硼氫化鈉(0.056g，0.265mmol)，並在相同溫度下進一步攪拌18小時；將碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至20%)純化並濃縮以獲得黃色凝膠狀標題化合物(0.003g，7.8%)。

【0585】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J = 0.9, 7.1$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.54 (dd, $J = 1.8, 7.1$ Hz, 1H), 7.46-7.36 (m, 3H), 7.27-7.21 (m, 2H), 6.95 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.41 (s, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.97 (d, $J = 10.3$ Hz, 3H), 1.80 (s, 2H), 1.28 (s, 1H), 1.15 (s, 3H) ;

【0586】 LRMS (ES) m/z 481.3 ($\text{M}^+ + 1$) 。

【0587】 實施例76：化合物4116的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1-異丙基-N-苯基哌啶-4-甲醯胺



【0588】

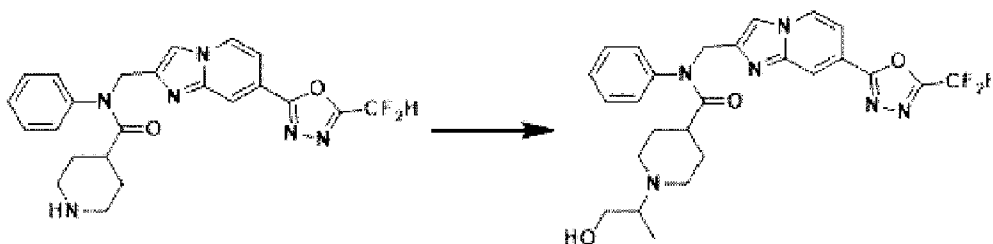
【0589】 將實施例33步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌啶-4-甲醯胺(0.024g, 0.053mmol)、丙烷-2-酮(0.006g, 0.106mmol)以及乙酸(0.003mL, 0.053mmol)溶在二氯甲烷(1mL)中，並將所得溶液在室溫下攪拌1小時；接著加入三乙醯氧基硼氫化鈉(0.034g, 0.159mmol)，並在相同溫度下進一步攪拌18小時；將碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至20%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.006g, 22.5%)。

【0590】 ^1H NMR (700 MHz, MeOD) δ 8.58 (dd, $J = 1.0, 7.1$ Hz, 1H), 8.23 (dt, $J = 0.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.94-7.89 (m, 1H), 7.58 (dd, $J = 1.7, 7.1$ Hz, 1H), 7.47-7.38 (m, 3H), 7.32-7.27 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.40 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.65 (d, J

= 11.8 Hz, 1H), 2.12-2.05 (m, 2H), 2.04-1.99 (m, 2H), 1.96 (s, 1H), 1.27 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H) ;

【0591】 LRMS (ES) m/z 495.4 ($M^+ + 1$) 。

【0592】 實施例77：化合物4117的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌啶-4-甲醯胺



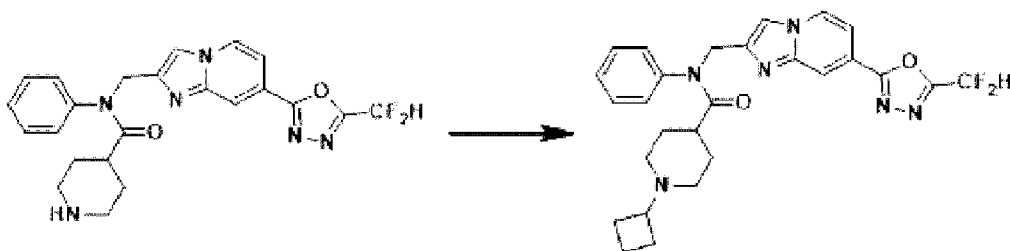
【0593】

【0594】 將實施例33步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌啶-4-甲醯胺(0.040g, 0.088mmol)、1-羥基丙烷-2-酮(0.012mL, 0.177mmol)、乙酸(0.005mL, 0.088mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.056g, 0.265mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(1mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至20%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.009g, 19.1%)。

【0595】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.55 (dd, $J = 1.7, 7.1$ Hz, 1H), 7.41 (td, $J = 5.8, 8.3$ Hz, 3H), 7.26-7.18 (m, 2H), 6.96 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.71 (dd, $J = 4.2, 12.2$ Hz, 1H), 3.48 (dd, $J = 8.6, 12.0$ Hz, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.14 (s, 2H), 2.80 (s, 1H), 2.50 (d, $J = 26.3$ Hz, 2H), 2.05 (s, 2H), 1.97-1.82 (m, 2H), 1.06 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) ;

【0596】 LRMS (ES) m/z 510.55 ($M^+ + 1$) 。

【0597】 實施例78：化合物4118的合成，1-環丁基-N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基))甲基)-N-苯基哌啶-4-甲醯胺



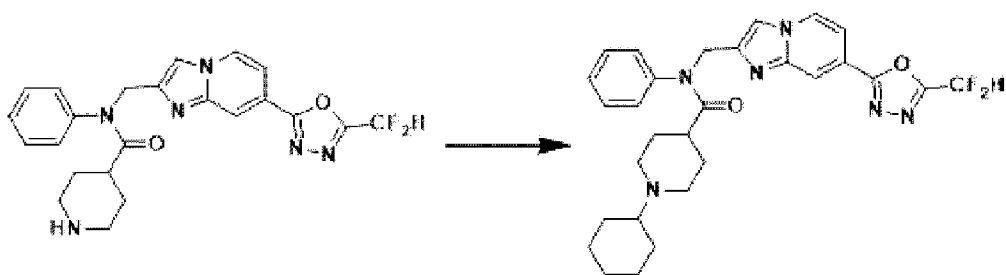
【0598】

【0599】 將實施例33步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基))甲基)-N-苯基哌啶-4-甲醯胺(0.040g, 0.088mmol)、環丁酮(0.013mL, 0.177mmol)以及乙酸(0.005mL, 0.088mmol)溶在二氯甲烷(0.5mL)中，並將所得溶液在室溫下攪拌1小時；接著加入三乙醯氧基硼氫化鈉(0.056g, 0.265mmol)，並在相同溫度下進一步攪拌18小時；將碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至20%)純化並濃縮以獲得淡紅色固體狀標題化合物(0.012g, 27.2%)。

【0600】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.55 (dd, $J = 1.7, 7.1$ Hz, 1H), 7.41 (td, $J = 5.8, 8.3$ Hz, 3H), 7.26-7.18 (m, 2H), 6.96 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.71 (dd, $J = 4.2, 12.2$ Hz, 1H), 3.48 (dd, $J = 8.6, 12.0$ Hz, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.14 (s, 2H), 2.80 (s, 1H), 2.50 (d, $J = 26.3$ Hz, 2H), 2.05 (s, 2H), 1.97-1.82 (m, 2H), 1.06 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)；

【0601】 LRMS (ES) m/z 507.3 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0602】 實施例79：化合物4119的合成，1-環己基-N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基))甲基)-N-苯基哌啶-4-甲醯胺



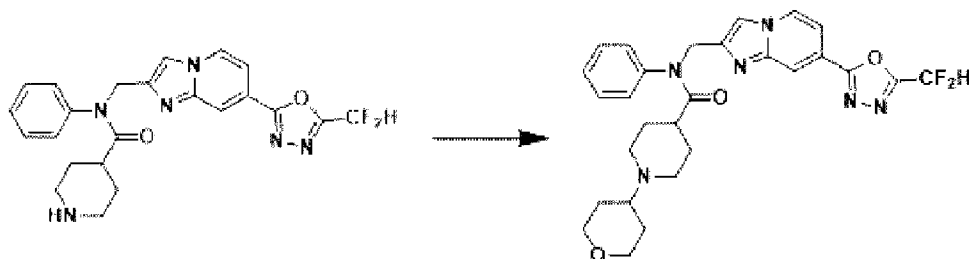
【0603】

【0604】 將實施例33步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌啶-4-甲醯胺(0.040g, 0.088mmol)、環己酮(0.018mL, 0.177mmol)以及乙酸(0.005mL, 0.088mmol)溶在二氯甲烷(0.5mL)中，並將所得溶液在室溫下攪拌1小時；接著加入三乙醯氧基硼氫化鈉(0.056g, 0.265mmol)，並在相同溫度下進一步攪拌18小時；將碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至20%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.004g, 7.6%)。

【0605】 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.58 (dd, $J = 1.0, 7.1$ Hz, 1H), 8.25-8.22 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.57 (dd, $J = 1.7, 7.1$ Hz, 1H), 7.47-7.36 (m, 3H), 7.31-7.15 (m, 3H), 5.10 (s, 2H), 2.84 (s, 1H), 2.58 (dd, $J = 12.7, 22.7$ Hz, 3H), 2.11-1.81 (m, 8H), 1.68 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 1.41-1.31 (m, 5H), 1.20 (dd, $J = 11.7, 23.7$ Hz, 2H)；

【0606】 LRMS (ES) m/z 535.3 ($M^+ + 1$)。

【0607】 實施例80：化合物4120的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-甲醯胺



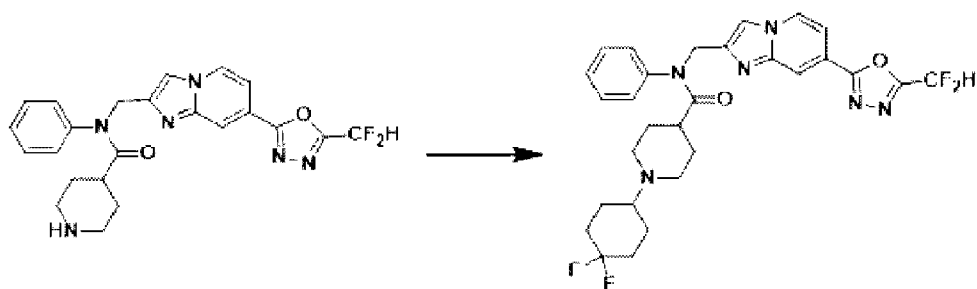
【0608】

【0609】 將實施例33步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌啶-4-甲醯胺(0.050g, 0.111mmol)、四氫-4H-吡喃-4-酮(0.020mL, 0.221mmol)、乙酸(0.006mL, 0.111mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.070g, 0.332mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(1mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至20%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.012g, 20.7%)。

【0610】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.31-8.28 (m, 1H), 8.23 (dd, $J = 1.0, 7.1$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.53 (dd, $J = 1.7, 7.1$ Hz, 1H), 7.46-7.32 (m, 3H), 7.27-7.20 (m, 2H), 6.95 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.99 (dd, $J = 4.2, 11.4$ Hz, 2H), 3.34 (td, $J = 2.0, 11.8$ Hz, 2H), 2.92 (s, 2H), 2.34 (d, $J = 64.4$ Hz, 2H), 1.88 (d, $J = 14.6$ Hz, 4H), 1.76-1.48 (m, 6H)；

【0611】 LRMS (ES) m/z 537.3 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0612】 實施例81：化合物4121的合成，1-(4,4-二氟環己基)-N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌啶-4-甲醯胺



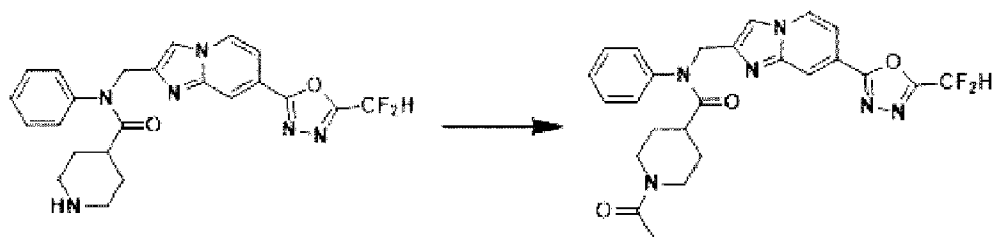
【0613】

【0614】 將實施例33步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌啶-4-甲醯胺(0.040g, 0.088mmol)、4,4-二氟環己-1-酮(0.024g, 0.177mmol)、乙酸(0.005mL, 0.088mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.056g, 0.265mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(1mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至20%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.014g, 28.2%)。

【0615】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.53 (dd, $J = 1.8, 7.1$ Hz, 1H), 7.46-7.32 (m, 3H), 7.27-7.19 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 3.93 (dt, $J = 3.5, 7.0$ Hz, 1H), 2.85 (s, 2H), 2.41-1.51 (m, 15H)；

【0616】 LRMS (ES) m/z 571.4 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0617】 實施例82：化合物4122的合成，1-乙醯基-N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基))甲基)-N-苯基哌啶-4-甲醯胺



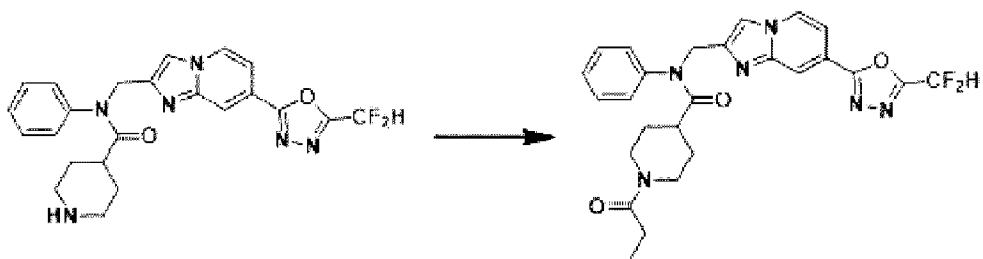
【0618】

【0619】 將實施例33步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌啶-4-甲醯胺(0.041g, 0.091mmol)、乙醯氯(0.031mL, 0.181mmol)以及三乙胺(0.038mL, 0.272mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(1mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至7%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.012g, 26.6%)。

【0620】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.41 (dq, $J = 7.0, 13.7$ Hz, 3H), 7.31-7.22 (m, 3H), 6.95 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 5.14-4.95 (m, 2H), 4.53 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.77 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 2.84 (t, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.49 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 2.34 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.75 (dd, $J = 14.2, 49.2$ Hz, 4H)；

【0621】 LRMS (ES) m/z 494.9 ($M^+ + 1$)。

【0622】 實施例83：化合物4123的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基-1-丙酰基哌啶-4-甲醯胺



【0623】

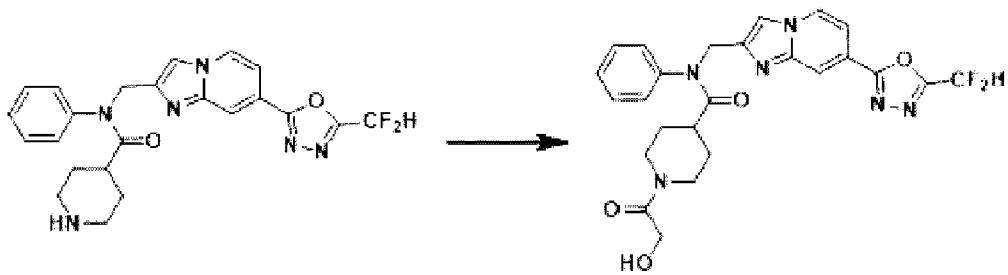
【0624】 將實施例33步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌啶-4-甲醯胺(0.041g, 0.091mmol)、丙醯氯(0.017g, 0.181mmol)以及三乙胺(0.038mL, 0.272mmol)在室溫下溶在二氯甲

烷(1mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至7%)純化並濃縮以獲得橙色固體狀標題化合物(0.023g，49.0%)。

【0625】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32-8.26 (m, 1H), 8.23 (dd, $J = 0.9, 7.1$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.53 (dd, $J = 1.7, 7.1$ Hz, 1H), 7.47-7.33 (m, 3H), 7.29-7.21 (m, 2H), 6.95 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 5.10-4.95 (m, 2H), 4.55 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.84-2.74 (m, 1H), 2.50 (ddt, $J = 4.3, 10.3, 15.0$ Hz, 1H), 2.31 (pd, $J = 4.1, 7.5, 8.6$ Hz, 3H), 1.85-1.59 (m, 4H), 1.12 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)；

【0626】 LRMS (ES) m/z 509.2 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0627】 實施例84：化合物4124的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌啶-4-甲醯胺



【0628】

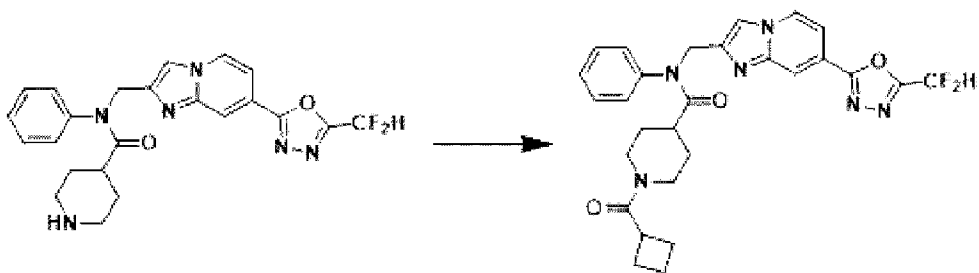
【0629】 將實施例33步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌啶-4-甲醯胺(0.041g，0.091mmol)、2-羥基乙酸(0.014g，0.181mmol)、三乙胺(0.038mL，0.272mmol)以及1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑並[4,5-b]吡啶鎗-3-氧化物六氟磷酸酯(HATU，0.052g，0.136mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(1mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將水倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，

20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至7%)純化並濃縮以獲得橙色固體狀標題化合物(0.012g，25.5%)。

【0630】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33-8.29 (m, 1H), 8.23 (dd, $J = 0.9, 7.1$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.54 (dd, $J = 1.7, 7.1$ Hz, 1H), 7.47-7.38 (m, 3H), 7.27 (d, $J = 7.7$ Hz, 3H), 6.95 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J = 2.9$ Hz, 2H), 4.48 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 4.18-4.03 (m, 2H), 3.62 (s, 1H), 3.47 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 2.83-2.72 (m, 1H), 2.54 (td, $J = 4.1, 10.1, 10.5$ Hz, 2H), 1.85-1.64 (m, 4H)；

【0631】 LRMS (ES) m/z 511.3 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0632】 實施例85：化合物4125的合成，1-(環丁烷羰基)-N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌啶-4-甲醯胺



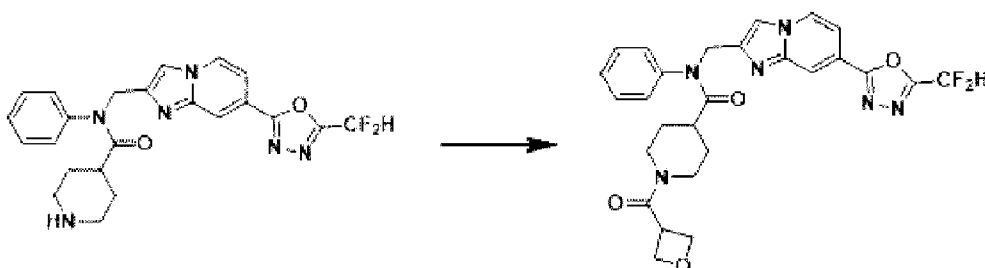
【0633】

【0634】 將實施例33步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌啶-4-甲醯胺(0.041g，0.091mmol)、環丁烷甲醯氯(0.021g，0.181mmol)以及三乙胺(0.038mL，0.272mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(1mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至7%)純化並濃縮以獲得橙色凝膠狀標題化合物(0.020g，40.9%)。

【0635】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (dt, $J = 0.8, 1.7$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 1.0, 7.1$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.53 (dd, $J = 1.7, 7.1$ Hz, 1H), 7.46-7.35 (m, 3H), 7.28-7.24 (m, 2H), 6.95 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 5.10-4.95 (m, 2H), 4.52 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.25-3.15 (m, 1H), 2.71 (t, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.48 (ddt, $J = 4.4, 10.4, 15.0$ Hz, 1H), 2.39-2.25 (m, 4H), 2.19-2.03 (m, 1H), 1.99-1.79 (m, 2H), 1.77-1.61 (m, 4H) ;

【0636】 LRMS (ES) m/z 535.1 ($\text{M}^+ + 1$) 。

【0637】 實施例86：化合物4126的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌啶-4-甲醯胺



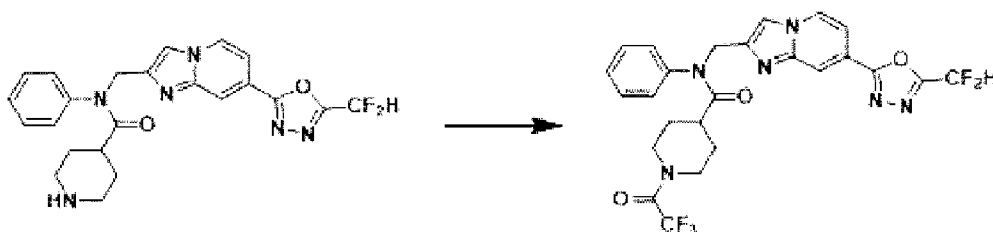
【0638】

【0639】 將實施例33步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌啶-4-甲醯胺(0.050g, 0.111mmol)、氧雜環丁烷-3-羧酸(0.023g, 0.221mmol)、1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑並[4,5-b]吡啶鎘-3-氧化物六氟磷酸酯(HATU, 0.063g, 0.166mmol)以及三乙胺(0.043mL, 0.332mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(1mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至7%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.007g, 12.0%)。

【0640】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (s, 1H), 8.23 (dd, $J = 1.0, 7.1$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.55 (dd, $J = 1.7, 7.1$ Hz, 1H), 7.48-7.35 (m, 3H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.02 (d, $J = 51.7$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J = 4.3$ Hz, 2H), 4.93 (dd, $J = 5.9, 7.2$ Hz, 1H), 4.85 (dd, $J = 5.9, 7.2$ Hz, 1H), 4.76 (ddd, $J = 5.8, 8.7, 10.1$ Hz, 2H), 4.52 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.96 (tt, $J = 7.2, 8.7$ Hz, 1H), 3.30 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.50 (dq, $J = 4.8, 10.1$ Hz, 1H), 2.46-2.38 (m, 1H), 1.75-1.62 (m, 4H) ;

【0641】 LRMS (ES) m/z 537.2 ($\text{M}^+ + 1$) 。

【0642】 實施例87：化合物4127的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基-1-(2,2,2-三氟乙醯基)哌啶-4-甲醯胺



【0643】

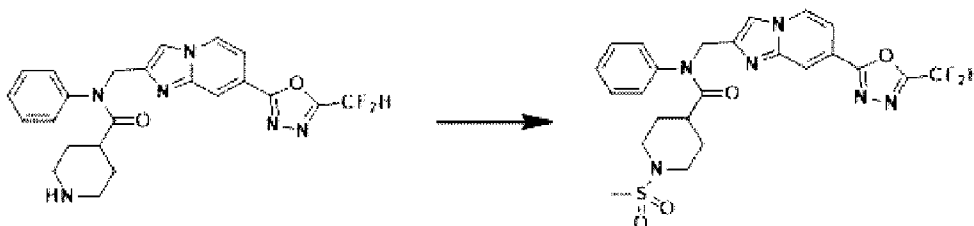
【0644】 將實施例33步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌啶-4-甲醯胺(0.041g, 0.091mmol)、2,2,2-三氟乙酸酐(0.025mL, 0.181mmol)以及三乙胺(0.038mL, 0.272mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(1mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至7%)純化並濃縮以獲得淡紅色固體狀標題化合物(0.020g, 40.0%)。

【0645】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33-8.26 (m, 1H), 8.23 (dd, $J = 0.9, 7.1$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.54 (dd, $J = 1.7, 7.1$ Hz, 1H), 7.43 (ddd, $J = 5.9, 7.9, 10.5$ Hz,

3H), 7.28 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 6.95 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.45-4.33 (m, 1H), 3.97 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.01-2.88 (m, 1H), 2.72-2.53 (m, 2H), 1.94-1.65 (m, 4H) ;

【0646】 LRMS (ES) m/z 549.3 ($M^+ + 1$) 。

【0647】 實施例88：化合物4128的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌啶-4-甲醯胺



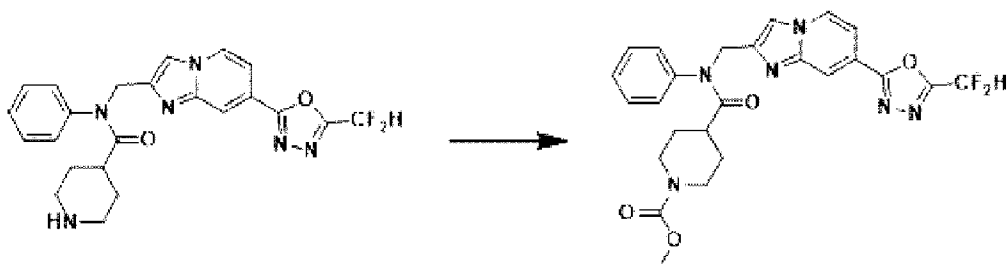
【0648】

【0649】 將實施例33步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌啶-4-甲醯胺(0.041g, 0.091mmol)、甲磺醯氯(0.014mL, 0.181mmol)以及三乙胺(0.038mL, 0.272mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(1mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至7%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.008g, 15.6%)。

【0650】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (s, 1H), 8.25 (dd, $J = 1.0, 7.1$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.56 (dd, $J = 1.7, 7.1$ Hz, 1H), 7.48-7.36 (m, 3H), 7.28-7.25 (m, 2H), 6.95 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.74 (dd, $J = 6.0, 10.1$ Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.54 (td, $J = 2.9, 11.9$ Hz, 2H), 2.43-2.34 (m, 1H), 2.00-1.86 (m, 2H), 1.75 (dd, $J = 3.6, 13.6$ Hz, 2H) ;

【0651】 LRMS (ES) m/z 531.1 ($M^+ + 1$) 。

【0652】 實施例89：化合物4129的合成，4-(((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(苯基)胺基甲醯基)哌啶-1-羧酸甲酯



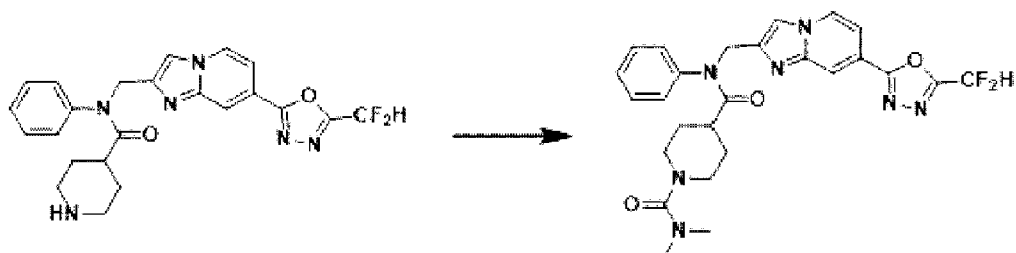
【0653】

【0654】 將實施例33步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌啶-4-甲醯胺(0.041g, 0.091mmol)、甲基碳醯氯(0.017g, 0.181mmol)以及三乙胺(0.025mL, 0.181mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(1mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將水倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至7%)純化並濃縮以獲得淺橙色固體狀標題化合物(0.020g, 43.7%)。

【0655】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (dt, $J = 0.9, 1.8$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 0.9, 7.1$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.53 (dd, $J = 1.7, 7.1$ Hz, 1H), 7.46-7.35 (m, 3H), 7.26-7.23 (m, 2H), 6.95 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.53 (s, 2H), 2.43 (tt, $J = 3.8, 11.2$ Hz, 1H), 1.76 (qd, $J = 4.4, 11.9, 12.4$ Hz, 2H), 1.62 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H)；

【0656】 LRMS (ES) m/z 511.1 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0657】 實施例90：化合物4130的合成，N4-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N1,N1-二甲基-N4-苯基哌啶-1,4-二甲醯胺



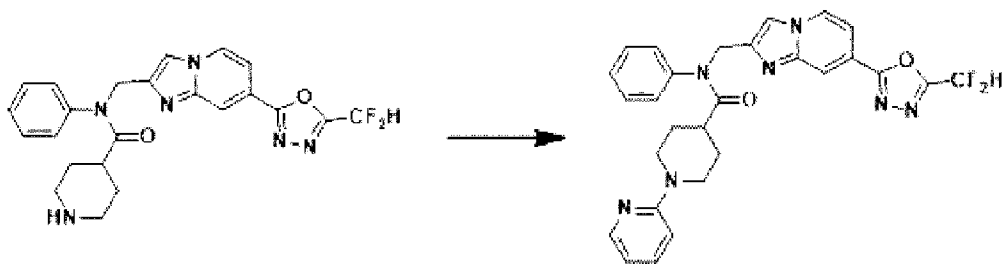
【0658】

【0659】 將實施例33步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌啶-4-甲醯胺(0.041g, 0.091mmol)、二甲基胺基甲醯氯(0.019g, 0.181mmol)以及三乙胺(0.025mL, 0.181mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(1mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至7%)純化並濃縮以獲得紅色凝膠狀標題化合物(0.024g, 51.4%)。

【0660】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (dt, $J = 0.8, 1.7$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 1.0, 7.1$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.53 (dd, $J = 1.7, 7.1$ Hz, 1H), 7.40 (dddd, $J = 2.3, 4.6, 6.8, 11.7$ Hz, 3H), 7.27-7.23 (m, 2H), 6.95 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.59 (dd, $J = 3.8, 13.3$ Hz, 2H), 2.79 (s, 6H), 2.44 (dtd, $J = 5.1, 11.5, 12.2, 16.5$ Hz, 3H), 1.82 (qd, $J = 4.0, 12.6$ Hz, 2H), 1.64 (dd, $J = 3.5, 13.7$ Hz, 2H)；

【0661】 LRMS (ES) m/z 524.4 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0662】 實施例91：化合物4131的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基-1-(吡啶-2-基)哌啶-4-甲醯胺



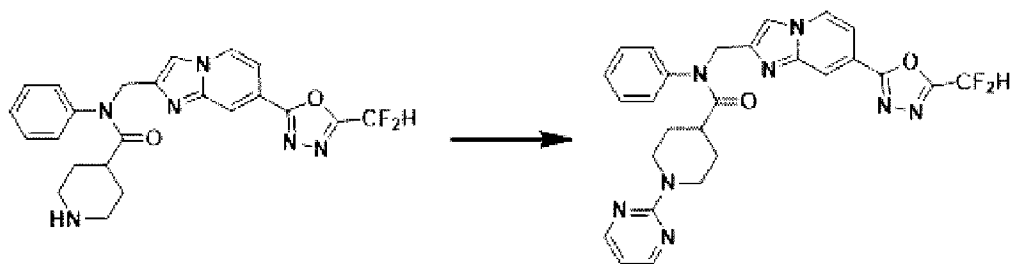
【0663】

【0664】 將實施例33步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌啶-4-甲醯胺(0.025g, 0.055mmol)、2-溴吡啶(0.017g, 0.111mmol)、碳酸鉍(0.036g, 0.111mmol)以及氯(2-二環己基膦基-2',6'-二-異丙氧基-1,1'-聯苯基)(2-胺基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(RuPhos palladium G2, 0.002g, 0.003mmol)在室溫下溶在1,4-二噁烷(0.5mL)中，並將所得溶液在120℃下攪拌18小時，然後將溫度降低至室溫以終止反應；將碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用乙酸乙酯萃取；有機層用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥、過濾並減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至7%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.006g, 19.1%)。

【0665】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (p, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 1.0, 7.1$ Hz, 1H), 8.15 (ddd, $J = 0.9, 2.0, 4.9$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.54 (dd, $J = 1.7, 7.1$ Hz, 1H), 7.48-7.37 (m, 4H), 7.31-7.26 (m, 2H), 6.95 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 6.63-6.55 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.25 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H), 2.57 (dt, $J = 11.9, 34.6$ Hz, 3H), 1.90 (qd, $J = 4.2, 12.7$ Hz, 2H), 1.73 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H)；

【0666】 LRMS (ES) m/z 530.3 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0667】 實施例92：化合物4132的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基-1-(吡啶-2-基)哌啶-4-甲醯胺



【0668】

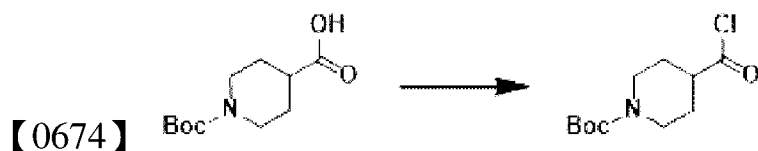
【0669】 將實施例33步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基哌啶-4-甲醯胺(0.041g, 0.091mmol)、2-氯嘧啶(0.021g, 0.181mmol)以及碳酸鉀(0.038g, 0.272mmol)在室溫下溶在N,N-二甲基甲醯胺(0.5mL)/乙腈(0.5mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；在減壓下從反應混合物中除去溶劑後，將碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用乙酸乙酯萃取；有機層用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥、過濾並減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至7%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.022g, 45.6%)。

【0670】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29-8.25 (m, 3H), 8.22 (dd, $J = 1.0, 7.1$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.52 (dd, $J = 1.7, 7.1$ Hz, 1H), 7.47-7.36 (m, 3H), 7.29-7.26 (m, 2H), 6.95 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 6.44 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.71 (dt, $J = 3.4, 13.5$ Hz, 2H), 2.70-2.52 (m, 3H), 1.83 (dq, $J = 5.8, 7.6, 19.8$ Hz, 2H), 1.70 (dd, $J = 3.6, 13.9$ Hz, 2H)；

【0671】 LRMS (ES) m/z 531.3 ($\text{M}^+ + 1$)。

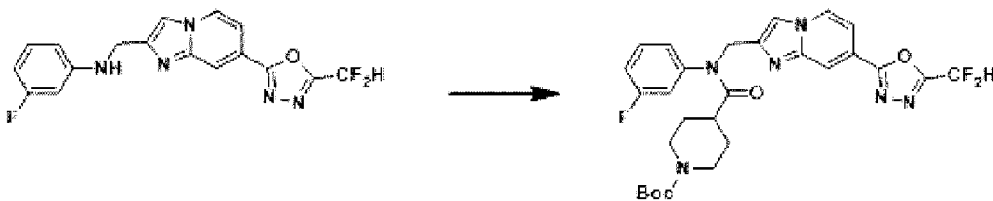
【0672】 實施例93：化合物4137的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-1-甲基哌啶-4-甲醯胺

【0673】 步驟1：4-(氯羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



【0675】 1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-羧酸(1.000g, 4.361mmol)、草酰氯(2.00M 在DCM中的無水溶液2.835mL, 5.670mmol)以及N,N-二甲基甲醯胺(0.034mL, 0.436mmol)在0°C下溶在二氯甲烷(25mL)中，並將所得溶液在室溫下攪拌2小時；在減壓下從反應混合物中除去溶劑後，無需進一步純化即可獲得黃色固體狀標題化合物(1.080g, 100.0%)。

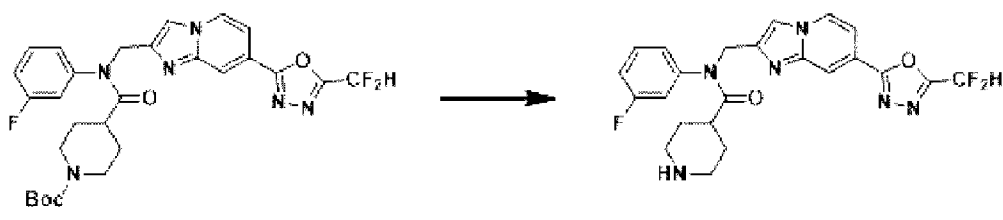
【0676】 步驟2：4-(((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(3-氟苯基)胺基甲醯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



【0677】

【0678】 將實施例16中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-3-氟苯胺(1.000g, 2.783mmol)、4-(氯羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.034g, 4.175mmol)以及三乙胺(1.164mL, 8.349mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(15mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將氯化銨水溶液倒入反應混合物中，然後用乙酸乙酯萃取；有機層用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥、過濾並減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽，24g/匣；乙酸乙酯/己烷=0%至90%)純化並濃縮以獲得淺橙色固體狀標題化合物(0.680g, 42.8%)。

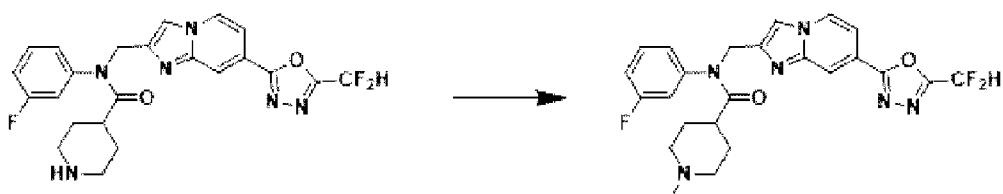
【0679】 步驟3：N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌啶-4-甲醯胺的合成



【0680】

【0681】 將步驟2中製備的4-(((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(3-氟苯基)胺基甲醯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.000g, 1.753mmol)以及三氟乙酸(2.684mL, 35.053mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(30mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌3小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，然後用二氯甲烷萃取；有機層用飽和水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥、過濾並減壓濃縮，無需進一步純化即可獲得棕色凝膠狀標題化合物(0.824g, 99.9%)。

【0682】 步驟4：化合物4137的合成



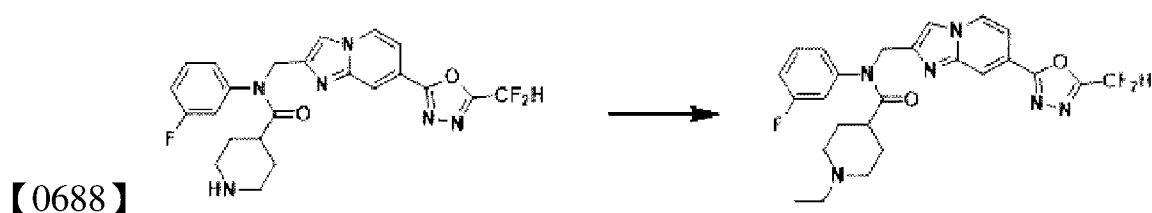
【0683】

【0684】 將步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌啶-4-甲醯胺(0.060g, 0.128mmol)、甲醛(35.00%, 0.022g, 0.255mmol)、乙酸(0.007mL, 0.128mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.081g, 0.383mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.024g, 38.8%)。

【0685】 ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.54 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.39 (td, $J = 8.1, 6.2$ Hz, 1H), 7.12-6.86 (m, 4H), 5.01 (s, 2H), 2.92-2.80 (m, 2H), 2.29-2.16 (m, 5H), 1.94-1.86 (m, 2H), 1.82-1.72 (m, 3H) ;

【0686】 LRMS (ES) m/z 485.3 ($\text{M}^+ + 1$) 。

【0687】 實施例94：化合物4138的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1-乙基-N-(3-氟苯基)哌啶-4-甲醯胺

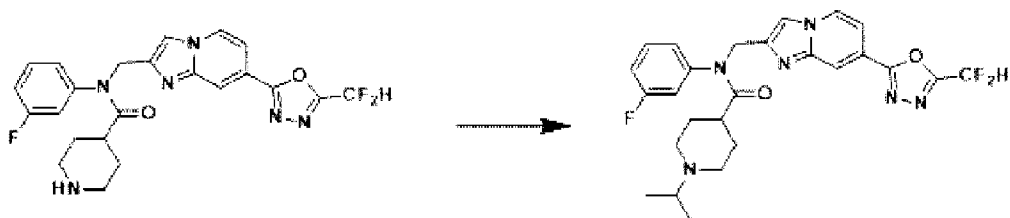


【0689】 將實施例93步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌啶-4-甲醯胺(0.060g, 0.128mmol)、乙醛(0.011g, 0.255mmol)、乙酸(0.007mL, 0.128mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.081g, 0.383mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.031g, 48.8%)。

【0690】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (dt, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 8.24 (ddd, $J = 7.1, 2.9, 1.0$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 7.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.40 (tdd, $J = 8.2, 6.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.13-6.80 (m, 4H), 5.02 (s, 2H), 3.00 (s, 1H), 2.50-2.21 (m, 3H), 1.99-1.62 (m, 7H), 1.12 (s, 3H) ;

【0691】 LRMS (ES) m/z 499.3 ($\text{M}^+ + 1$) 。

【0692】 實施例95：化合物4139的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-1-異丙基哌啶-4-甲醯胺



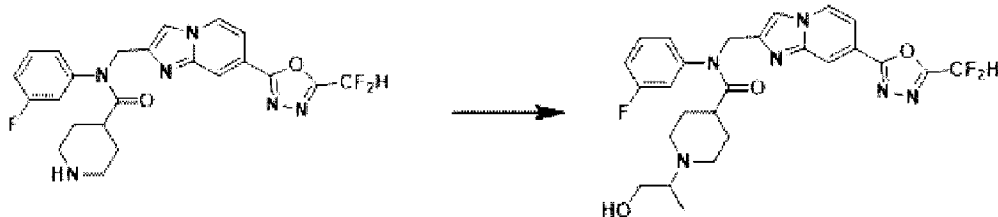
【0693】

【0694】 將實施例93步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌啶-4-甲醯胺(0.060g，0.128mmol)、丙烷-2-酮(0.015g，0.255mmol)、乙酸(0.007mL，0.128mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.081g，0.383mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.018g，27.5%)。

【0695】 ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.55 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.39 (td, $J = 8.1, 6.3$ Hz, 1H), 7.13-6.85 (m, 4H), 5.02 (s, 2H), 2.86 (s, 2H), 2.68 (s, 1H), 2.29-2.19 (m, 1H), 1.91 (s, 4H), 1.66 (s, 2H), 1.00 (s, 6H)；

【0696】 LRMS (ES) m/z 512.9 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0697】 實施例96：化合物4140的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-1-(1-羥基丙-2-基)哌啶-4-甲醯胺



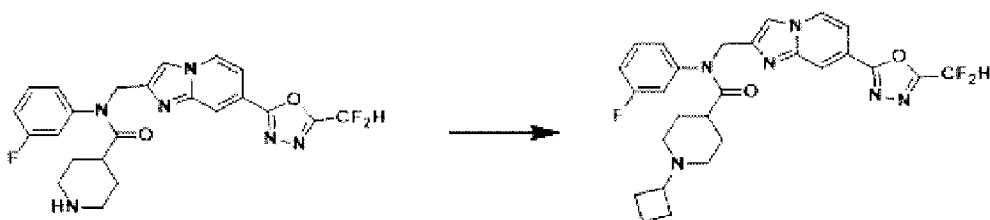
【0698】

【0699】 將實施例93步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌啶-4-甲醯胺(0.060g, 0.128mmol)、1-羥基丙烷-2-酮(0.019g, 0.255mmol)、乙酸(0.007mL, 0.128mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.081g, 0.383mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.019g, 28.2%)。

【0700】 ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (dt, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 8.25 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.56 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.41 (td, $J = 8.1, 6.3$ Hz, 1H), 7.12 (dt, $J = 8.3, 4.6$ Hz, 1H), 7.09-7.04 (m, 2H), 7.04-6.88 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.40 (d, $J = 64.6$ Hz, 3H), 2.98-2.69 (m, 3H), 1.96 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 1.84 (s, 2H), 0.93-0.80 (m, 5H)；

【0701】 LRMS (ES) m/z 529.3 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0702】 實施例97：化合物4141的合成，1-環丁基-N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基))甲基)-N-(3-氟苯基)哌啶-4-甲醯胺



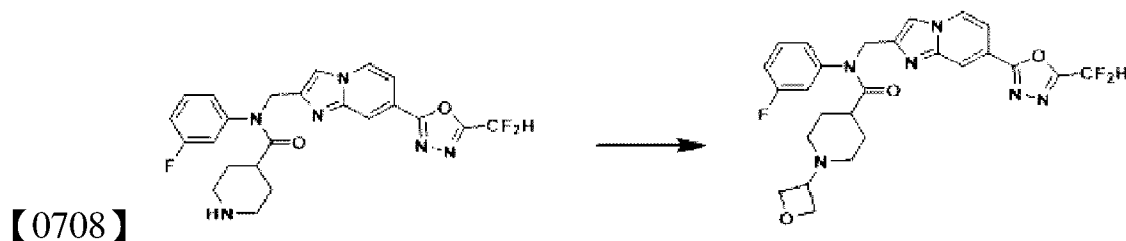
【0703】

【0704】 將實施例93步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌啶-4-甲醯胺(0.060g, 0.128mmol)、環丁酮(0.018g, 0.255mmol)、乙酸(0.007mL, 0.128mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.081g, 0.383mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.022g, 32.9%)。

【0705】 ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.55 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.39 (td, $J = 8.1, 6.3$ Hz, 1H), 7.10 (dt, $J = 8.7, 4.7$ Hz, 1H), 7.07-6.87 (m, 3H), 5.02 (s, 2H), 2.87 (s, 2H), 2.61 (s, 1H), 2.30-2.19 (m, 1H), 1.98 (s, 2H), 1.90 (d, $J = 10.9$ Hz, 4H), 1.65 (s, 4H), 1.56-1.44 (m, 2H)；

【0706】 LRMS (ES) m/z 525.2 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0707】 實施例98：化合物4142的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-甲醯胺



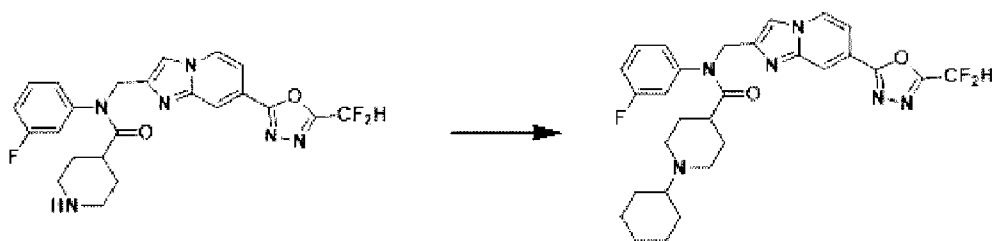
【0709】 將實施例93步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌啶-4-甲醯胺(0.060g,

0.128mmol)、氧雜環丁烷-3-酮(0.018g, 0.255mmol)、乙酸(0.007mL, 0.128mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.081g, 0.383mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.032g, 47.7%)。

【0710】 ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (dd, $J = 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.55 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.40 (td, $J = 8.1, 6.3$ Hz, 1H), 7.15-7.09 (m, 1H), 7.09-6.84 (m, 3H), 5.02 (s, 2H), 4.61 (s, 4H), 3.40 (s, 1H), 2.73 (s, 2H), 2.34-2.21 (m, 1H), 1.93 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 1.66 (s, 4H)；

【0711】 LRMS (ES) m/z 527.0 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0712】 實施例99：化合物4143的合成，1-環己基-N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基))甲基)-N-(3-氟苯基)哌啶-4-甲醯胺



【0713】

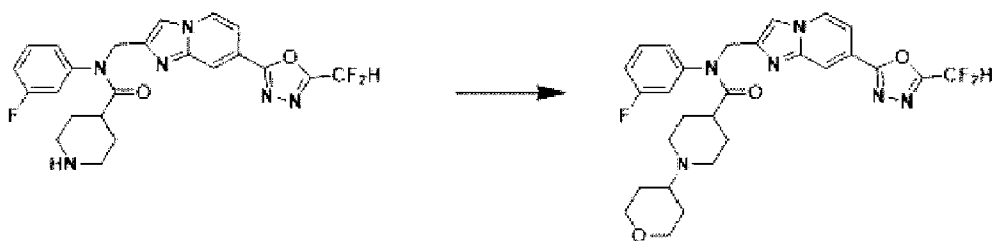
【0714】 將實施例93步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基))甲基)-N-(3-氟苯基)哌啶-4-甲醯胺(0.060g, 0.128mmol)、環己酮(0.025g, 0.255mmol)、乙酸(0.007mL, 0.128mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.081g, 0.383mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃

縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.014g，19.9%)。

【0715】 ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3) δ 8.32-8.26 (m, 1H), 8.23 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.53 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.38 (td, $J = 8.1, 6.3$ Hz, 1H), 7.13-6.85 (m, 4H), 5.01 (s, 2H), 2.92 (s, 2H), 2.35-2.19 (m, 2H), 2.10-1.95 (m, 2H), 1.92-1.73 (m, 8H), 1.61 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H), 1.21 (d, $J = 14.6$ Hz, 4H)；

【0716】 LRMS (ES) m/z 553.1 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0717】 實施例100：化合物4144的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-甲醯胺



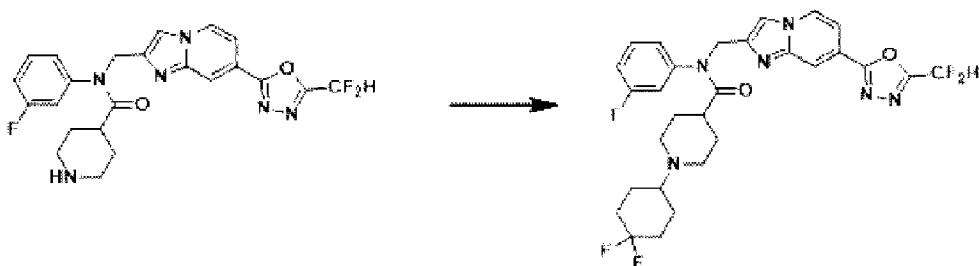
【0718】

【0719】 將實施例93步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌啶-4-甲醯胺(0.060g，0.128mmol)、四氫-4H-吡喃-4-酮(0.026g，0.255mmol)、乙酸(0.007mL，0.128mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.081g，0.383mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.016g，22.6%)。

【0720】 ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3) δ 8.33-8.27 (m, 1H), 8.24 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.83-7.74 (m, 1H), 7.55 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.40 (td, $J = 8.1, 6.3$ Hz, 1H), 7.10 (ddd, $J = 8.4, 5.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.09-6.86 (m, 3H), 5.02 (s, 2H), 4.04-3.95 (m, 2H), 3.35 (t, $J = 11.7$ Hz, 2H), 2.93 (s, 2H), 2.45 (d, $J = 22.4$ Hz, 1H), 2.31-2.20 (m, 1H), 1.89 (d, $J = 10.6$ Hz, 4H), 1.67 (s, 4H), 1.56 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H) ;

【0721】 LRMS (ES) m/z 555.3 ($\text{M}^+ + 1$) 。

【0722】 實施例101：化合物4145的合成，1-(4,4-二氟環己基)-N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌啶-4-甲醯胺



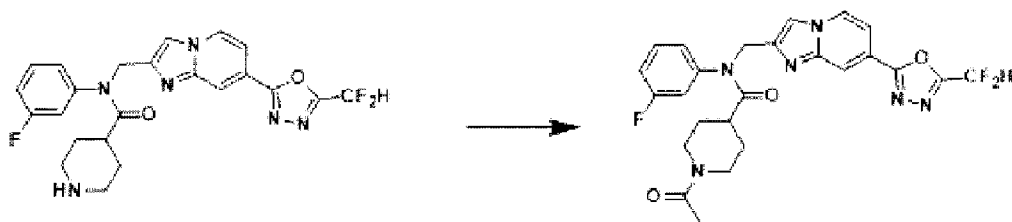
【0723】

【0724】 將實施例93步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌啶-4-甲醯胺(0.060g, 0.128mmol)、4,4-二氟環己-1-酮(0.034g, 0.255mmol)、乙酸(0.007mL, 0.128mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.081g, 0.383mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.026g, 34.6%)。

【0725】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.31-8.27 (m, 1H), 8.23 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.53 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.39 (td, $J = 8.1, 6.3$ Hz, 1H), 7.15-6.77 (m, 4H), 5.01 (s, 2H), 2.87 (s, 2H), 2.36 (s, 1H), 2.30-2.21 (m, 1H), 2.10 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.92-1.54 (m, 10H) ;

【0726】 LRMS (ES) m/z 589.2 ($\text{M}^+ + 1$) 。

【0727】 實施例102：化合物4146的合成，1-乙醯基-N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基))甲基)-N-(3-氟苯基)哌啶-4-甲醯胺



【0728】

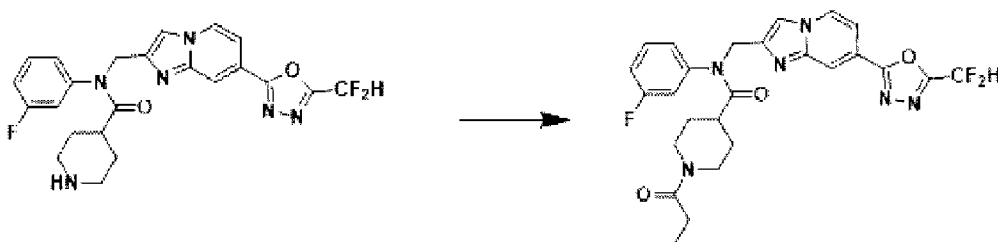
【0729】 將實施例93步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基))甲基)-N-(3-氟苯基)哌啶-4-甲醯胺(0.060g, 0.128mmol)、乙醯氯(0.018mL, 0.255mmol)以及三乙胺(0.053mL, 0.383mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.021g, 32.1%)。

【0730】 ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3) δ 8.46 (s, 1H), 8.34-8.26 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.69 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.45 (td, $J = 8.2, 6.3$ Hz, 1H), 7.17-7.13 (m, 2H), 7.12-7.09 (m, 1H), 6.97 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.55 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H),

3.80 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.88 (t, $J = 13.8$ Hz, 1H), 2.53 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.44-2.34 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.84-1.63 (m, 4H) ;

【0731】 LRMS (ES) m/z 513.0 ($M^+ + 1$) 。

【0732】 實施例103：化合物4147的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-1-丙醯基哌啶-4-甲醯胺



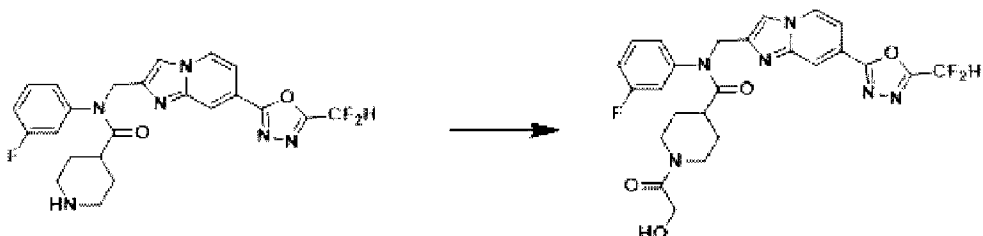
【0733】

【0734】 將實施例93步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌啶-4-甲醯胺(0.060g, 0.128mmol)、丙醯氯(0.024g, 0.255mmol)以及三乙胺(0.053mL, 0.383mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.010g, 14.9%)。

【0735】 ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (s, 1H), 8.25 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (dd, $J = 7.2, 1.6$ Hz, 1H), 7.42 (td, $J = 8.1, 6.2$ Hz, 1H), 7.16-7.05 (m, 3H), 6.96 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 5.08-4.94 (m, 2H), 4.57 (dd, $J = 11.2, 6.8$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 2.88-2.74 (m, 1H), 2.52 (td, $J = 11.8, 11.0, 5.7$ Hz, 1H), 2.33 (dddd, $J = 23.0, 17.7, 15.3, 10.0$ Hz, 4H), 1.83-1.74 (m, 1H), 1.74-1.61 (m, 2H), 1.13 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H) ;

【0736】 LRMS (ES) m/z 527.0 ($M^+ + 1$)。

【0737】 實施例104：化合物4149的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-1-(2-羥基乙醯基)哌啶-4-甲醯胺



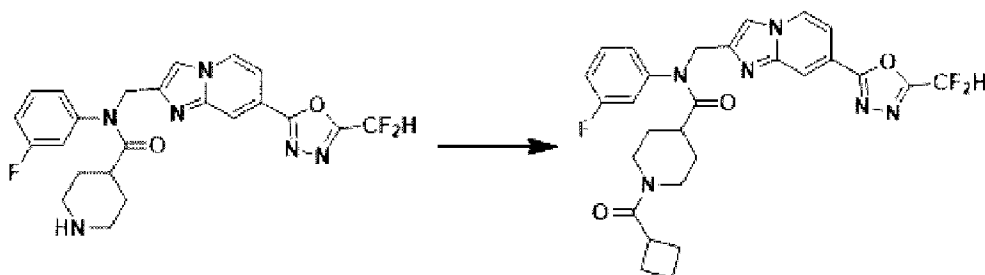
【0738】

【0739】 將實施例93步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌啶-4-甲醯胺(0.060g，0.128mmol)、2-羥基乙醯氯(0.024g，0.255mmol)、1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑並[4,5-b]吡啶鎘-3-氧化物六氟磷酸酯(HATU，0.097g，0.255mmol)以及N,N-二異丙基乙胺(0.044mL，0.255mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.017g，25.2%)。

【0740】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (dt, $J = 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.55 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.42 (td, $J = 8.3, 6.3$ Hz, 1H), 7.16-6.78 (m, 4H), 5.01 (s, 2H), 4.48 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 4.18-4.01 (m, 2H), 3.48 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 2.86-2.73 (m, 1H), 2.63-2.44 (m, 2H), 1.84 - 1.62 (m, 4H)；

【0741】 LRMS (ES) m/z 529.0 ($M^+ + 1$)。

【0742】 實施例105：化合物4150的合成，1-(環丁烷羰基)-N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌啶-4-甲醯胺



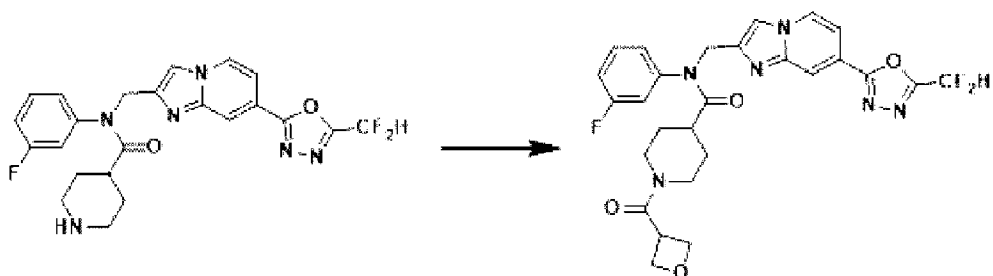
【0743】

【0744】 將實施例93步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌啶-4-甲醯胺(0.050g, 0.099mmol)、環丁烷甲醯氯(0.023g, 0.197mmol)以及三乙胺(0.041mL, 0.296mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(1mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至7%)純化並濃縮，所得產物再次藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇1%/二氯甲烷水溶液=0%至7%)純化並濃縮以獲得黃色凝膠狀標題化合物(0.011g, 20.0%)。

【0745】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J = 1.0, 7.1$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.55 (dt, $J = 1.2, 7.0$ Hz, 1H), 7.41 (td, $J = 6.3, 8.3$ Hz, 1H), 7.16-6.80 (m, 4H), 5.01 (d, $J = 3.4$ Hz, 2H), 4.53 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.21 (p, $J = 8.5$ Hz, 1H), 2.74 (t, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.48 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 2.34 (ddd, $J = 9.3, 11.8, 20.7$ Hz, 3H), 2.12 (ddt, $J = 3.6, 8.2, 11.8$ Hz, 2H), 2.00-1.59 (m, 6H)；

【0746】 LRMS (ES) m/z 553.4 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0747】 實施例106：化合物4151的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-1-(氧雜環丁烷-3-羰基)哌啶-4-甲醯胺



【0748】

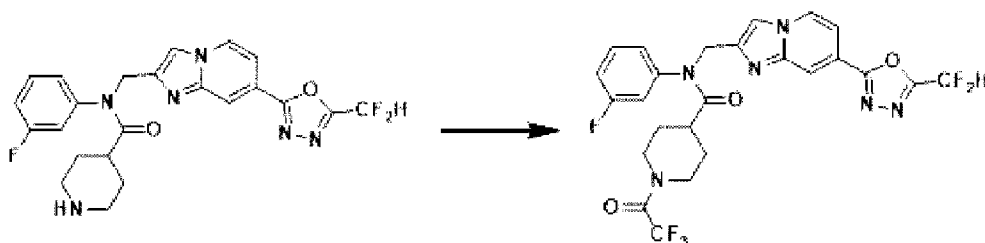
【0749】 將實施例93步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌啶-4-甲醯胺(0.050g，0.106mmol)、氧雜環丁烷-3-羧酸(0.022g，0.213mmol)、1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑並[4,5-b]吡啶鎘-3-氧化物六氟磷酸酯(HATU，0.061g，0.159mmol)以及三乙胺(0.044mL，0.319mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(1mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至7%)純化並濃縮，所得產物再次藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇1%/二氯甲烷水溶液=0%至7%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.016g，27.3%)。

【0750】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.34-8.28 (m, 1H), 8.24 (dd, $J = 1.0, 7.1$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.56 (dd, $J = 1.7, 7.2$ Hz, 1H), 7.42 (td, $J = 6.2, 8.2$ Hz, 1H), 7.16-6.82 (m, 4H), 5.01 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 4.93 (dd, $J = 5.9, 7.2$ Hz, 1H), 4.86 (dd, $J = 5.9, 7.2$ Hz, 1H), 4.77 (td, $J = 5.9, 8.6$ Hz, 2H), 4.53 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 4.01-3.91 (m,

1H), 3.31 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 2.77 (t, $J = 11.9$ Hz, 1H), 2.56-2.38 (m, 2H), 1.71 (d, $J = 18.8$ Hz, 4H) ;

【0751】 LRMS (ES) m/z 555.4 ($M^+ + 1$) 。

【0752】 實施例107：化合物4152的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-1-(2,2,2-三氟乙醯基)哌啶-4-甲醯胺



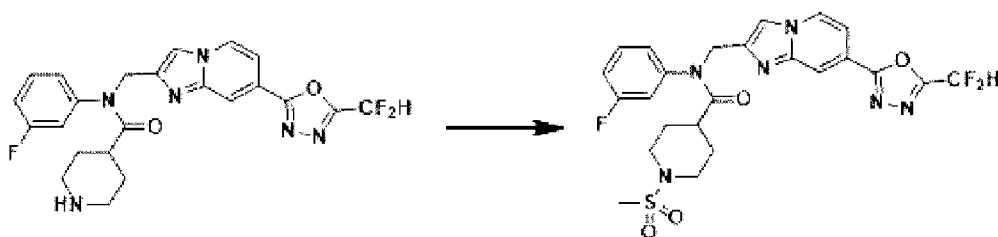
【0753】

【0754】 將實施例93步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌啶-4-甲醯胺(0.050g, 0.106mmol)、2,2,2-三氟乙酸酐(0.045g, 0.213mmol)以及三乙胺(0.044mL, 0.319mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(1mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至7%)純化並濃縮以獲得棕色固體狀標題化合物(0.020g, 33.6%)。

【0755】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33-8.28 (m, 1H), 8.24 (dd, $J = 1.0, 7.1$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.56 (dd, $J = 1.7, 7.2$ Hz, 1H), 7.43 (td, $J = 6.3, 8.3$ Hz, 1H), 7.17-6.77 (m, 4H), 5.01 (s, 2H), 4.46-4.34 (m, 1H), 3.98 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.06-2.94 (m, 1H), 2.74-2.53 (m, 1H), 1.94-1.68 (m, 4H) ;

【0756】 LRMS (ES) m/z 566.7 ($M^+ + 1$) 。

【0757】 實施例108：化合物4153的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-1-(甲基磺醯基)哌啶-4-甲醯胺



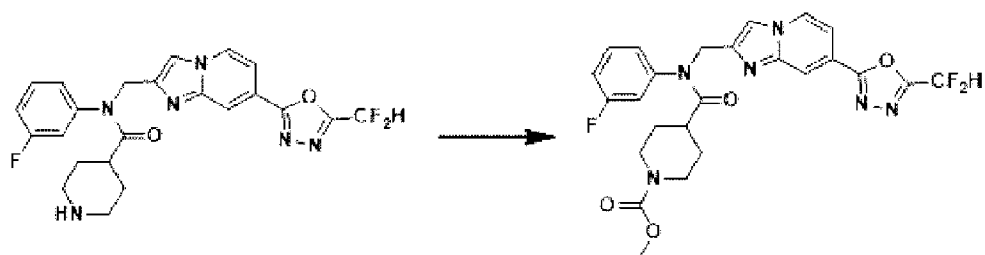
【0758】

【0759】 將實施例93步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌啶-4-甲醯胺(0.050g，0.106mmol)、甲磺醯氯(0.016mL，0.213mmol)以及三乙胺(0.044mL，0.319mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(1mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至7%)純化並濃縮以獲得棕色固體狀標題化合物(0.005g，8.7%)。

【0760】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.25 (dd, $J = 1.0, 7.2$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (dd, $J = 1.7, 7.1$ Hz, 1H), 7.46-7.39 (m, 1H), 7.16-6.77 (m, 4H), 5.02 (s, 2H), 3.76 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.57 (t, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.40 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.01-1.84 (m, 2H), 1.75 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H)；

【0761】 LRMS (ES) m/z 549.4 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0762】 實施例109：化合物4154的合成，4-(((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(3-氟苯基)胺基甲醯基)哌啶-1-羧酸甲酯



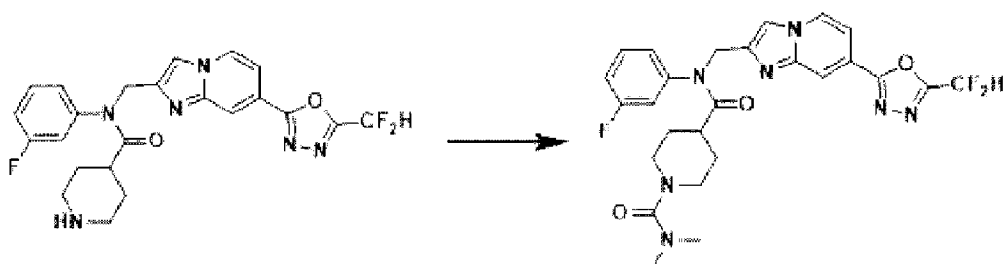
【0763】

【0764】 將實施例93步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌啶-4-甲醯胺(0.050g, 0.106mmol)、甲基碳醯氯(0.020g, 0.213mmol)以及三乙胺(0.044mL, 0.319mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(1mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至7%)純化並濃縮以獲得紅色固體狀標題化合物(0.021g, 35.2%)。

【0765】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32-8.27 (m, 1H), 8.23 (dd, $J = 1.0, 7.2$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.54 (dd, $J = 1.7, 7.1$ Hz, 1H), 7.40 (td, $J = 6.4, 8.3$ Hz, 1H), 7.16-6.80 (m, 4H), 5.01 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.65-2.37 (m, 3H), 1.75 (qd, $J = 4.4, 11.9, 12.4$ Hz, 2H), 1.62 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H)；

【0766】 LRMS (ES) m/z 529.1 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0767】 實施例110：化合物4155的合成，N4-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N4-(3-氟苯基)-N1,N1-二甲基哌啶-1,4-二甲醯胺



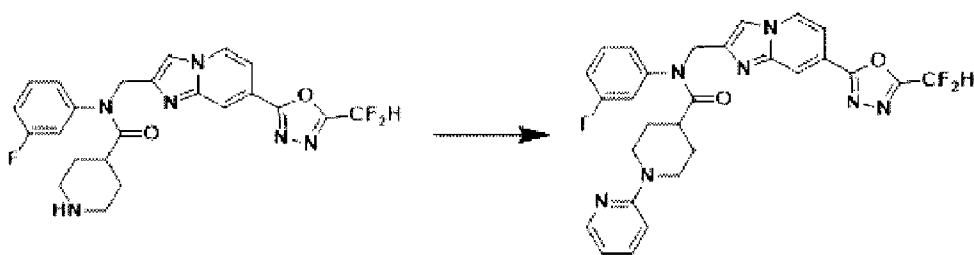
【0768】

【0769】 將實施例93步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌啶-4-甲醯胺(0.050g, 0.106mmol)、二甲基胺基甲醯氯(0.023g, 0.213mmol)以及三乙胺(0.044mL, 0.319mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(1mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至7%)純化並濃縮以獲得淡紅色固體狀標題化合物(0.019g, 33.5%)。

【0770】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32-8.28 (m, 1H), 8.24 (dd, $J = 1.0, 7.1$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.55 (dd, $J = 1.7, 7.1$ Hz, 1H), 7.41 (td, $J = 6.4, 8.3$ Hz, 1H), 7.15-6.81 (m, 4H), 5.02 (s, 2H), 3.61 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 2.80 (s, 6H), 2.57-2.37 (m, 3H), 1.82 (qd, $J = 4.0, 12.6$ Hz, 2H), 1.64 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H)；

【0771】 LRMS (ES) m/z 542.0 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0772】 實施例111：化合物4156的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-1-(吡啶-2-基)哌啶-4-甲醯胺



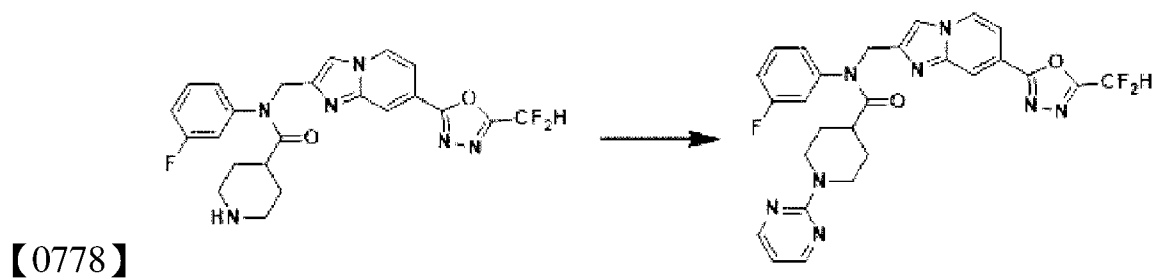
【0773】

【0774】 將實施例93步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌啶-4-甲醯胺(0.050g, 0.106mmol)、2-溴吡啶(0.034g, 0.213mmol)、氯(2-二環己基膦基-2',6'-二-異丙氧基-1,1'-聯苯基)(2-胺基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(RuPhos palladium G2, 0.004g, 0.005mmol)以及碳酸鉀(0.069g, 0.213mmol)在室溫下溶在1,4-二噁烷(1mL)中，並將所得溶液在120°C下攪拌18小時，然後將溫度降低至室溫以終止反應；在減壓下從反應混合物中除去溶劑後，將碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用乙酸乙酯萃取；有機層用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥、過濾並減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；甲醇/二氯甲烷=0%至7%)純化並濃縮以獲得棕色固體狀標題化合物(0.013g, 22.2%)。

【0775】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33-8.29 (m, 1H), 8.23 (dd, $J = 1.0, 7.1$ Hz, 1H), 8.16 (ddd, $J = 0.8, 2.0, 5.0$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.55 (dd, $J = 1.7, 7.1$ Hz, 1H), 7.48-7.36 (m, 2H), 7.16-6.80 (m, 4H), 6.65-6.55 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.26 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 2.65 (t, $J = 12.6$ Hz, 2H), 2.53 (s, 1H), 1.89 (qd, $J = 4.1, 12.5$ Hz, 2H), 1.72 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H)；

【0776】 LRMS (ES) m/z 548.2 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0777】 實施例112：化合物4157的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-1-(嘧啶-2-基)哌啶-4-甲醯胺



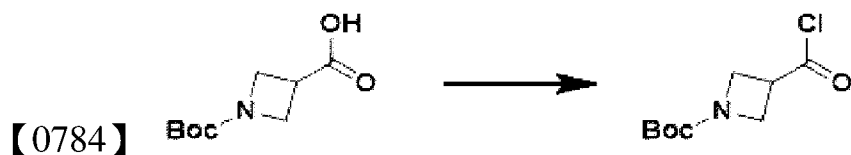
【0779】將實施例93步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌啶-4-甲醯胺(0.050g, 0.106mmol)、2-氯嘧啶(0.024g, 0.213mmol)以及碳酸鉀(0.044g, 0.319mmol)在室溫下溶在N,N-二甲基甲醯胺(0.5mL)/乙腈(0.5mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將碳酸氫鈉水溶液倒入藉由在減壓下從反應混合物中除去溶劑獲得的濃縮物中，其後用二氯甲烷萃取；接著，將所得產物藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，然後減壓濃縮；向濃縮液中加入二氯甲烷(3mL)並攪拌，過濾析出的固體用二氯甲烷洗滌並乾燥以獲得白色固體狀標題化合物(0.018g, 30.5%)。

【0780】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.31-8.26 (m, 3H), 8.23 (dd, $J = 0.9, 7.1$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.54 (dd, $J = 1.7, 7.1$ Hz, 1H), 7.43 (td, $J = 6.5, 8.3$ Hz, 1H), 7.15-6.81 (m, 4H), 6.46 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.73 (dt, $J = 3.5, 13.4$ Hz, 2H), 2.69 (t, $J = 13.0$ Hz, 2H), 2.56 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 1.83 (qd, $J = 4.2, 12.0, 12.5$ Hz, 2H), 1.71 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H)；

【0781】 LRMS (ES) m/z 549.4 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0782】實施例113：化合物4158的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1-甲基-N-苯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺

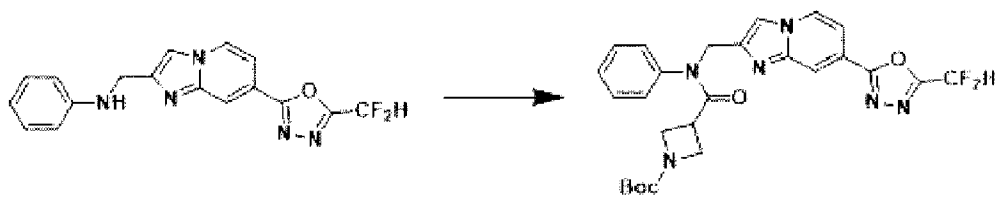
【0783】步驟1：3-(氯羰基)氮雜環丁烷-1-羧酸叔丁酯的合成



【0785】將1-(叔丁氧基羰基)氮雜環丁烷-3-羧酸(1.200g, 5.964mmol)溶解在二氯甲烷(150mL)中，在0℃下加入草醯氯(2.00M於DCM溶液中, 3.578mL，

7.156mmol)以及N,N-二甲基甲醯胺(0.046mL, 0.596mmol), 並在室溫下攪拌2小時; 在減壓下從反應混合物中除去溶劑後, 無需進一步純化即可獲得無色油狀標題化合物(1.250g, 95.4%)。

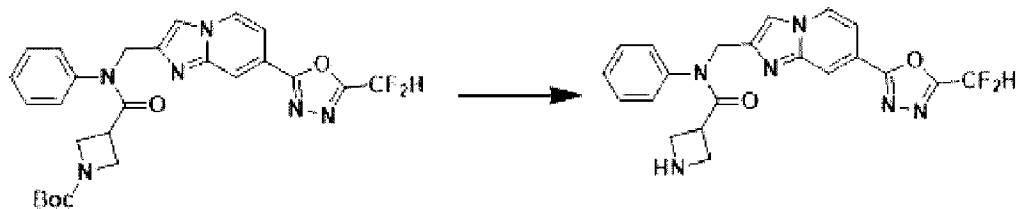
【0786】 步驟2: 3-(((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(苯基)胺基甲醯基)氮雜環丁烷-1-羧酸叔丁酯的合成



【0787】

【0788】 將實施例14中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)苯胺(1.500g, 4.395mmol)以及三乙胺(1.838mL, 13.184mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(150mL)中, 加入3-(羧基)氮雜環丁烷-1-羧酸叔丁酯(1.255g, 5.713mmol)並在相同溫度攪拌16小時; 將飽和氯化銨水溶液倒入反應混合物中用二氯甲烷萃取, 藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層, 然後減壓濃縮; 其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽, 40g/匣; 乙酸乙酯/己烷=5%至60%)純化並濃縮以獲得米色固體狀標題化合物(1.600g, 69.4%)。

【0789】 步驟3: N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺的合成

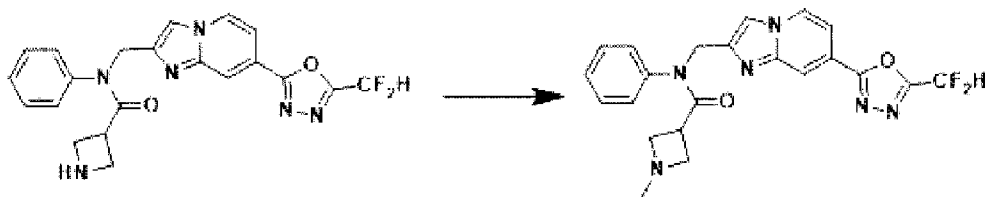


【0790】

【0791】 將步驟2中製備的3-(((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(苯基)胺基甲醯基)氮雜環丁烷-1-羧酸叔丁酯(0.600g,

1.144mmol)以及三氟乙酸(1.752mL, 22.878mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(7mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌2小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，然後用二氯甲烷萃取；有機層用飽和水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥、過濾並減壓濃縮，無需進一步純化即可獲得棕色凝膠狀標題化合物(0.485g, 99.9%)。

【0792】 步驟4：化合物4158的合成



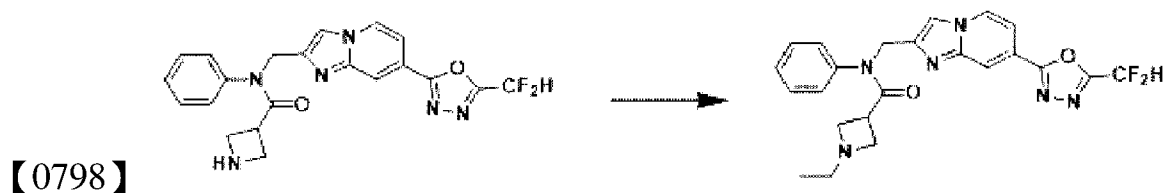
【0793】

【0794】 將步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺(0.050g, 0.118mmol)、甲醛(0.007g, 0.236mmol)、乙酸(0.007mL, 0.118mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.075g, 0.353mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板, 20x20x1mm; 二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.014g, 27.1%)。

【0795】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (dt, $J = 1.8, 0.8$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.54 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.44–7.34 (m, 3H), 7.19–7.13 (m, 2H), 6.95 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.39–3.28 (m, 5H), 2.35 (s, 3H);

【0796】 LRMS (ES) m/z 439.3 ($\text{M}^+ + 1$).

【0797】 實施例114：化合物4159的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1-乙基-N-苯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺

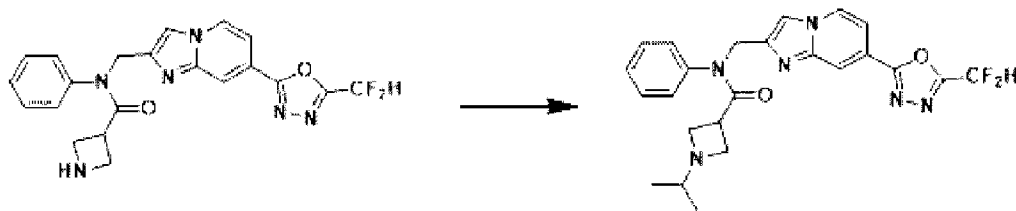


【0799】 將實施例113步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺(0.050g，0.118mmol)、乙醛(0.010g，0.236mmol)、乙酸(0.007mL，0.118mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.075g，0.353mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，然後減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.022g，41.3%)。

【0800】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (dt, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.54 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.45-7.34 (m, 3H), 7.21-7.13 (m, 2H), 6.95 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.39 (s, 5H), 2.60 (s, 2H), 0.99 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)；

【0801】 LRMS (ES) m/z 453.4 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0802】 實施例115：化合物4160的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1-異丙基-N-苯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺



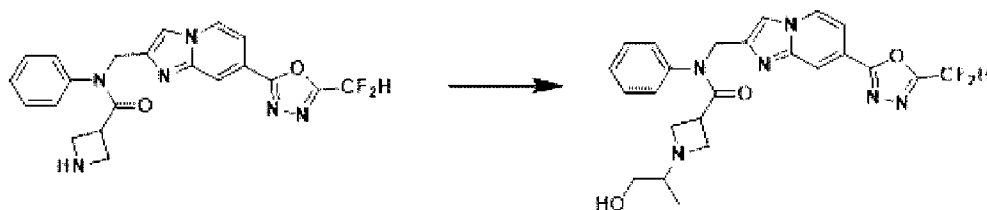
【0803】

【0804】 將實施例113步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺(0.050g, 0.118mmol)、丙烷-2-酮(0.014g, 0.236mmol)、乙酸(0.007mL, 0.118mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.075g, 0.353mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，然後減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.024g, 43.7%)。

【0805】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (dt, $J = 1.8, 0.8$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 7.2, 1.0$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.54 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.44-7.35 (m, 3H), 7.20-7.13 (m, 2H), 6.95 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.40 (s, 5H), 2.63 (s, 1H), 1.01 (d, $J = 5.4$ Hz, 6H)；

【0806】 LRMS (ES) m/z 467.4 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0807】 實施例116：化合物4161的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1-(1-羥基丙烷-2-基)-N-苯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺



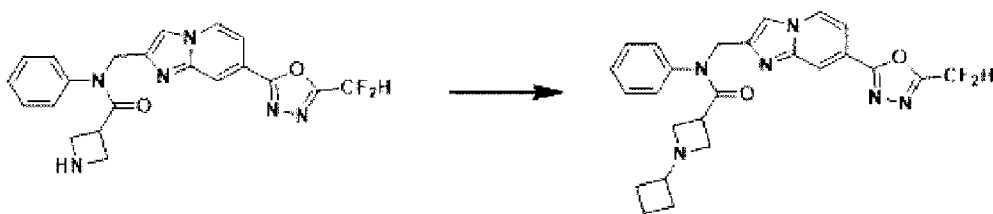
【0808】

【0809】將實施例113步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺(0.050g, 0.118mmol)、1-羥基丙烷-2-酮(0.017g, 0.236mmol)、乙酸(0.007mL, 0.118mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.075g, 0.353mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，然後減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.029g, 51.0%)。

【0810】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (dt, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.80-7.73 (m, 1H), 7.55 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.44-7.36 (m, 3H), 7.20-7.14 (m, 2H), 6.95 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.64-3.28 (m, 7H), 2.64 (s, 1H), 1.02 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)；

【0811】 LRMS (ES) m/z 483.4 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0812】實施例117：化合物4162的合成，1-環丁基-N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基))甲基)-N-苯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺



【0813】

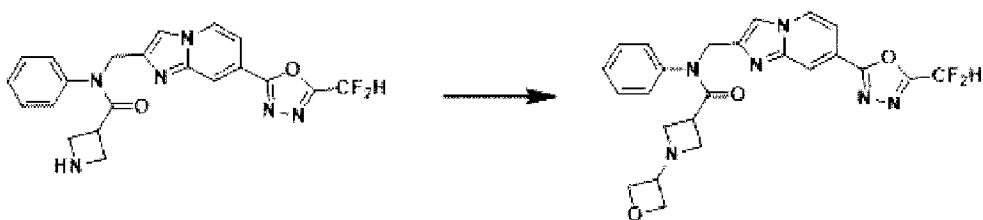
【0814】將實施例113步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺(0.050g, 0.118mmol)、環丁酮(0.017g, 0.236mmol)、乙酸(0.007mL, 0.118mmol)以及三乙

鹽氧基硼氫化鈉(0.075g, 0.353mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，然後減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.018g, 31.9%)。

【0815】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (dt, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 7.2, 1.0$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.55 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.44-7.35 (m, 3H), 7.16 (dd, $J = 7.8, 1.9$ Hz, 2H), 6.95 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.60-3.28 (m, 5H), 2.04 (d, $J = 11.2$ Hz, 4H), 1.84 (s, 1H), 1.71 (q, $J = 9.2$ Hz, 2H);

【0816】 LRMS (ES) m/z 479.0 ($M^+ + 1$).

【0817】 實施例118：化合物4163的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-3-基)-N-苯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺



【0818】

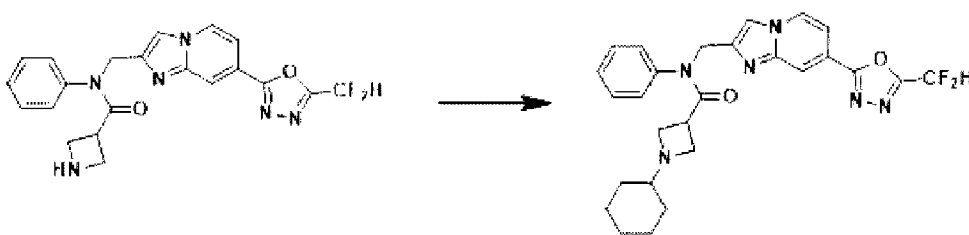
【0819】 將實施例113步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺(0.050g, 0.118mmol)、氧雜環丁烷-3-酮(0.017g, 0.236mmol)、乙酸(0.007mL, 0.118mmol)以及三乙鹽氧基硼氫化鈉(0.075g, 0.353mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合

物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，然後減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.019g，33.6%)。

【0820】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (dt, $J = 1.6, 0.8$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.54 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.45-7.36 (m, 3H), 7.21-7.15 (m, 2H), 6.95 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.69 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.53 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.81 (s, 1H), 3.54-3.29 (m, 5H)；

【0821】 LRMS (ES) m/z 481.4 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0822】 實施例119：化合物4164的合成，1-環己基-N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺



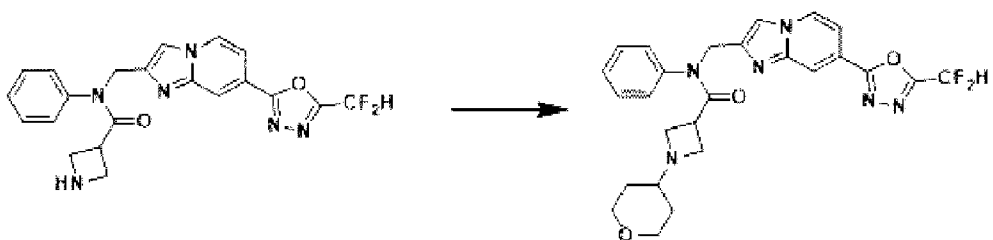
【0823】

【0824】 將實施例113步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺(0.050g，0.118mmol)、環己酮(0.023g，0.236mmol)、乙酸(0.007mL，0.118mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.075g，0.353mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，然後減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.028g，46.9%)。

【0825】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.34-8.29 (m, 1H), 8.23 (dd, $J = 7.2, 1.0$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.54 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.44-7.34 (m, 3H), 7.17 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 2H), 6.95 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.40 (s, 4H), 1.73 (d, $J = 10.2$ Hz, 5H), 1.61 (s, 2H), 1.17 (d, $J = 9.2$ Hz, 5H) ;

【0826】 LRMS (ES) m/z 507.4 ($\text{M}^+ + 1$) 。

【0827】 實施例120：化合物4165的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺



【0828】

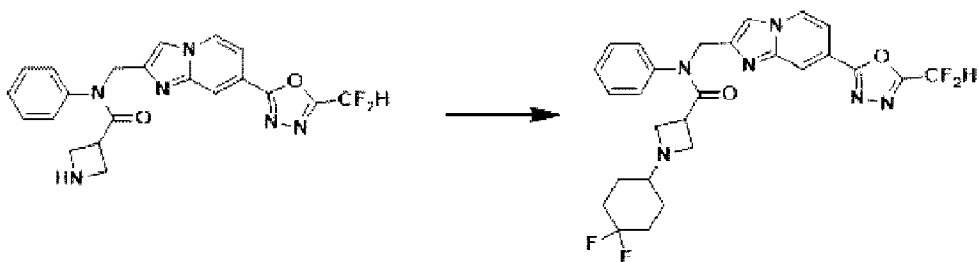
【0829】 將實施例113步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺(0.050g, 0.118mmol)、四氫-4H-吡喃-4-酮(0.024g, 0.236mmol)、乙酸(0.007mL, 0.118mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.075g, 0.353mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，然後減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.023g, 38.4%)。

【0830】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32-8.30 (m, 1H), 8.23 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.54 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.44-7.34 (m, 3H), 7.20-7.14 (m,

2H), 6.95 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.94 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 3.35 (td, $J = 11.4$, 2.3 Hz, 6H), 2.35 (s, 1H), 1.84-1.69 (m, 1H), 1.64 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 1.28 (s, 2H) ;

【0831】 LRMS (ES) m/z 509.0 ($M^+ + 1$) 。

【0832】 實施例121：化合物4166的合成，1-(4,4-二氟環己基)-N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺



【0833】

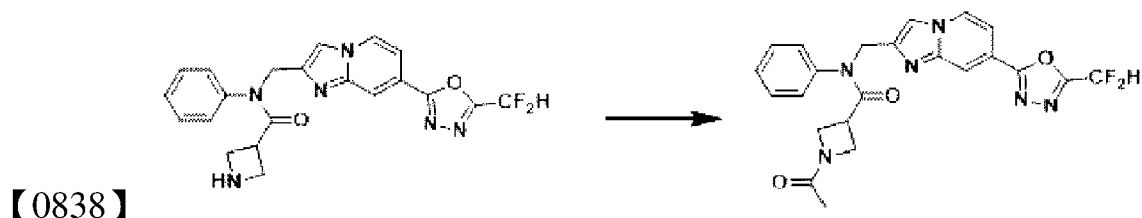
【0834】 將實施例113步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺(0.050g, 0.118mmol)、4,4-二氟環己-1-酮(0.032g, 0.236mmol)、乙酸(0.007mL, 0.118mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.075g, 0.353mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，然後減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.031g, 48.5%)。

【0835】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (dt, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.54 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.44-7.34 (m, 3H), 7.22-7.16 (m, 2H), 6.95 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.28 (q, $J = 7.5, 6.9$ Hz, 1H), 3.19 (s, 4H), 2.21 (s, 1H), 2.00 (s, 2H), 1.68 (q, $J = 14.1$ Hz, 4H), 1.39 (s, 2H) ;

【0836】 LRMS (ES) m/z 543.5 ($M^+ + 1$) 。

第 160 頁，共 206 頁(發明說明書)

【0837】 實施例122：化合物4167的合成，1-乙醯基-N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基))甲基)-N-苯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺



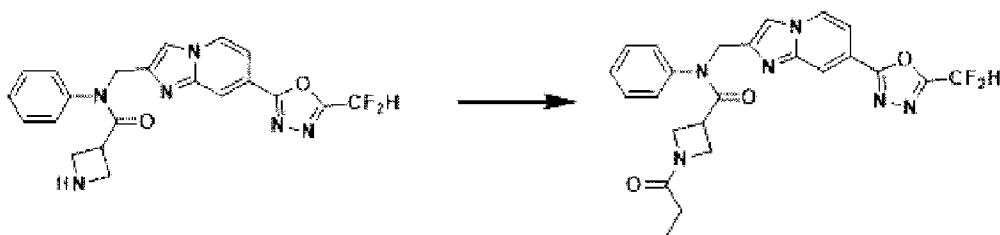
【0838】

【0839】將實施例113步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺(0.050g，0.118mmol)、乙醯氯(0.017mL，0.236mmol)以及三乙胺(0.049mL，0.353mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和氯化銨水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，然後減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.020g，36.4%)。

【0840】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.42 (dt, $J = 9.3, 6.4$ Hz, 3H), 7.25-7.19 (m, 2H), 6.96 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 5.13-5.06 (m, 2H), 4.54-4.40 (m, 1H), 4.06 (dd, $J = 9.6, 6.5$ Hz, 1H), 3.93 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.71 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.37 (ddd, $J = 15.3, 9.0, 6.3$ Hz, 1H), 1.83 (s, 3H) ;

【0841】 LRMS (ES) m/z 466.9 ($M^+ + 1$)。

【0842】 實施例123：化合物4168的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基-1-丙醯氨基雜環丁烷-3-甲醯胺



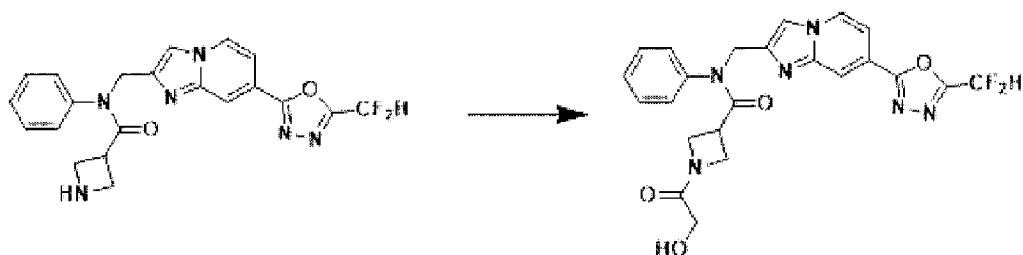
【0843】

【0844】 將實施例113步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺(0.050g, 0.118mmol)、丙醯氯(0.022g, 0.236mmol)以及三乙胺(0.049mL, 0.353mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(5mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將水倒入反應混合物中，然後用二氯甲烷萃取；有機層用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鈉乾燥、過濾並減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽，12g/匣；乙酸乙酯/己烷=0%至30%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.032g, 56.5%)。

【0845】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36-8.31 (m, 1H), 8.25 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.46-7.36 (m, 3H), 7.20 (dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 2H), 6.96 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 5.18-4.96 (m, 2H), 4.45 (dd, $J = 8.1, 6.2$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 9.5, 6.5$ Hz, 1H), 3.91 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.71 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.36 (tt, $J = 9.0, 6.3$ Hz, 1H), 2.07 (p, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.09 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)；

【0846】 LRMS (ES) m/z 480.9 ($M^+ + 1$)。

【0847】 實施例124：化合物4169的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1-(2-羥基乙醯基)-N-苯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺



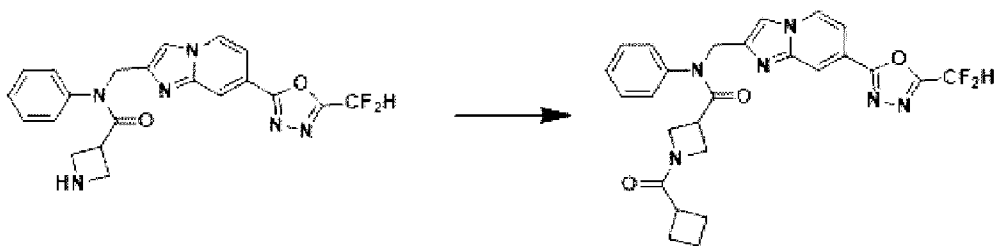
【0848】

【0849】 將實施例113步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺(0.050g, 0.118mmol)、2-羥基乙醯氯(0.022g, 0.236mmol)以及三乙胺(0.049mL, 0.353mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(5mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將水倒入反應混合物中，然後用二氯甲烷萃取；有機層用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鈉乾燥、過濾並減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽，12g/匣；乙酸乙酯/己烷=0%至30%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.030g, 52.8%)。

【0850】 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.58 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 8.23 (dt, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 7.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.48-7.11 (m, 6H), 5.14 (dd, $J = 2.2, 0.7$ Hz, 2H), 4.48 (dd, $J = 9.0, 6.2$ Hz, 1H), 4.22-4.17 (m, 1H), 4.14-4.07 (m, 1H), 3.82 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.57-3.48 (m, 1H), 3.22 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H)；

【0851】 LRMS (ES) m/z 483.0 ($M^+ + 1$)。

【0852】 實施例125：化合物4170的合成，1-(環丁烷羰基)-N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺



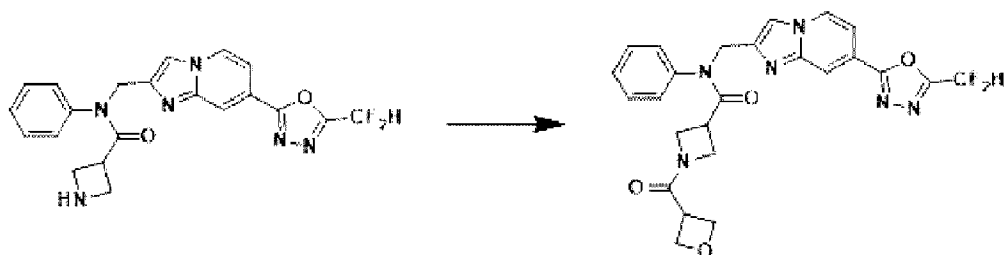
【0853】

【0854】 將實施例113步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺(0.050g, 0.118mmol)、環丁烷甲醯氯(0.028g, 0.236mmol)以及三乙胺(0.049mL, 0.353mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(5mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將水倒入反應混合物中，然後用二氯甲烷萃取；有機層用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鈉乾燥、過濾並減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽，12g/匣；乙酸乙酯/己烷=0%至30%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.029g, 48.6%)。

【0855】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (s, 1H), 8.25 (dd, $J = 7.1$, 1.0 Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 7.2$, 1.7 Hz, 1H), 7.47–7.36 (m, 3H), 7.22–7.15 (m, 2H), 6.96 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 5.15–4.96 (m, 2H), 4.44–4.30 (m, 1H), 4.04 (dd, $J = 9.5$, 6.5 Hz, 1H), 3.85 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.70 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.35 (tt, $J = 8.9$, 6.4 Hz, 1H), 3.09–2.92 (m, 1H), 2.43–2.21 (m, 3H), 2.14–1.89 (m, 3H);

【0856】 LRMS (ES) m/z 507.4 ($\text{M}^+ + 1$).

【0857】 實施例126：化合物4171的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1-(氧雜環丁烷-3-羰基)-N-苯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺



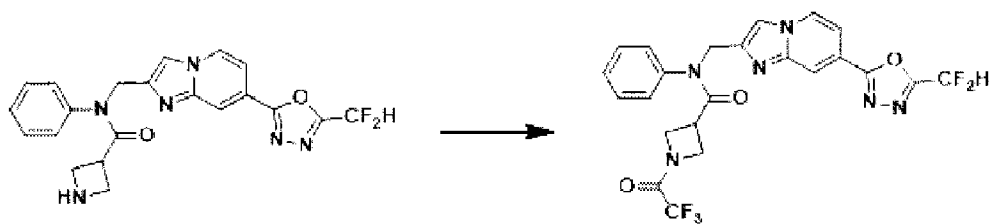
【0858】

【0859】 將實施例113步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺(0.050g, 0.118mmol)、氧雜環丁烷-3-碳醯氯(0.028g, 0.236mmol)以及三乙胺(0.049mL, 0.353mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(5mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將水倒入反應混合物中，然後用二氯甲烷萃取；有機層用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鈉乾燥、過濾並減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽，12g/匣；乙酸乙酯/己烷=0%至30%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.039g, 65.1%)。

【0860】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (s, 1H), 8.26 (dd, $J = 7.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.47-7.38 (m, 3H), 7.24-7.18 (m, 2H), 6.96 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 5.09 (d, $J = 2.9$ Hz, 2H), 4.90 (dd, $J = 7.0, 5.8$ Hz, 1H), 4.83 (dd, $J = 7.0, 5.7$ Hz, 1H), 4.72 (ddd, $J = 14.5, 8.6, 5.8$ Hz, 2H), 4.40-4.32 (m, 1H), 4.11-4.04 (m, 1H), 3.83 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.79-3.71 (m, 2H), 3.39 (ddd, $J = 15.1, 8.9, 6.3$ Hz, 1H)；

【0861】 LRMS (ES) m/z 509.4 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0862】 實施例127：化合物4172的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基-1-(2,2,2-三氟乙醯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺



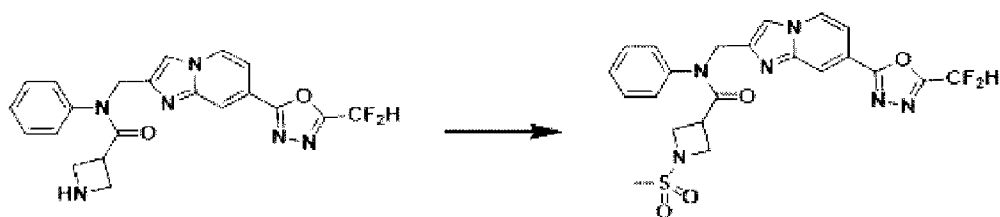
【0863】

【0864】 將實施例113步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺(0.050g, 0.118mmol)、1,1,1,5,5,5-六氟戊烷-2,4-二酮(0.049g, 0.236mmol)以及三乙胺(0.049mL, 0.353mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(5mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將水倒入反應混合物中，然後用二氯甲烷萃取；有機層用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鈉乾燥、過濾並減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽，12g/匣；乙酸乙酯/己烷=0%至30%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.034g, 55.5%)。

【0865】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (s, 1H), 8.26 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.59 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.51-7.37 (m, 3H), 7.25-7.19 (m, 2H), 6.96 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 5.09 (d, $J = 2.9$ Hz, 2H), 4.76-4.60 (m, 1H), 4.27 (dd, $J = 10.4, 6.6$ Hz, 1H), 4.22-4.10 (m, 1H), 3.87 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.51 (tt, $J = 9.1, 6.5$ Hz, 1H)；

【0866】 LRMS (ES) m/z 520.9 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0867】 實施例128：化合物4173的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1-(甲基磺醯基)-N-苯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺



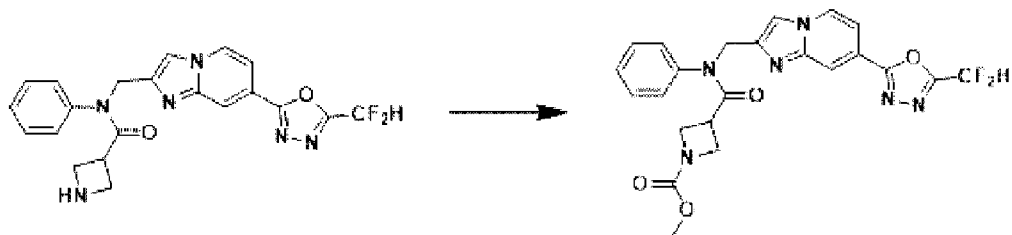
【0868】

【0869】 將實施例113步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺(0.050g, 0.118mmol)、甲磺醯氯(0.018mL, 0.236mmol)以及三乙胺(0.049mL, 0.353mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(5mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將水倒入反應混合物中，然後用二氯甲烷萃取；有機層用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鈉乾燥、過濾並減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽，12g/匣；乙酸乙酯/己烷=0%至30%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.032g, 54.1%)。

【0870】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (s, 1H), 8.26 (dd, $J = 7.2, 1.0$ Hz, 1H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.60 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.47-7.38 (m, 3H), 7.24-7.15 (m, 2H), 6.96 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.16 (dd, $J = 8.1, 7.1$ Hz, 2H), 3.71 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.47-3.32 (m, 1H), 2.91 (s, 3H)；

【0871】 LRMS (ES) m/z 503.4 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0872】 實施例129：化合物4174的合成，3-(((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(苯基)胺基甲醯基)氮雜環丁烷-1-羧酸甲酯



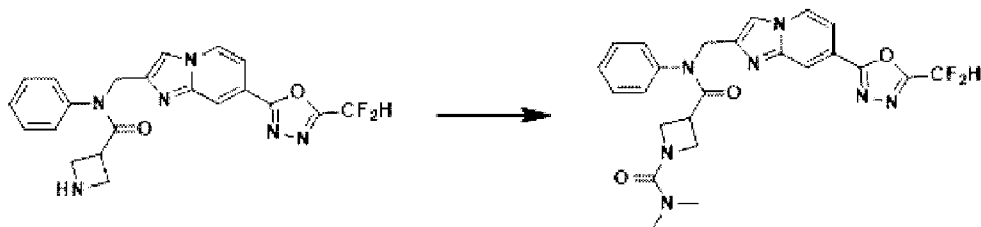
【0873】

【0874】 將實施例113步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺(0.050g, 0.118mmol)、甲基碳醯氯(0.022g, 0.236mmol)以及三乙胺(0.049mL, 0.353mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(5mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將水倒入反應混合物中，然後用二氯甲烷萃取；有機層用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鈉乾燥、過濾並減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽，12g/匣；乙酸乙酯/己烷=0%至30%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.023g, 40.5%)。

【0875】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (s, 1H), 8.26 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.59 (dd, $J = 7.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 3H), 7.22-7.16 (m, 2H), 6.96 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.74 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.36 (tt, $J = 8.8, 6.4$ Hz, 1H)；

【0876】 LRMS (ES) m/z 482.8 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0877】 實施例130：化合物4175的合成，N3-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N1,N1-二甲基-N3-苯基氮雜環丁烷-1,3-二甲醯胺



【0878】

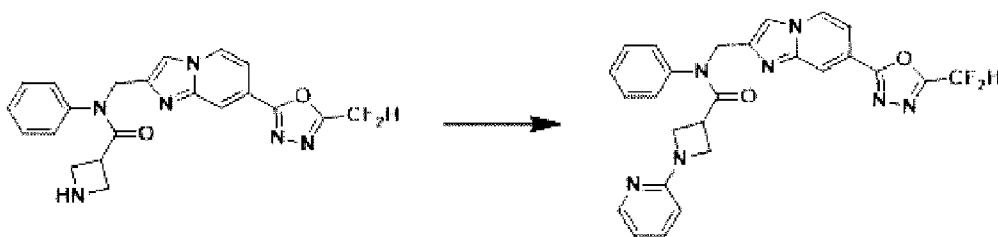
【0879】 將實施例113步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺(0.050g, 0.118mmol)、二甲基胺基甲醯氯(0.025g, 0.236mmol)以及三乙胺(0.049mL, 0.353mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(5mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將水倒入反應混合物中，然後用二氯甲烷萃取；有機層用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鈉乾燥、過濾並減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽，12g/匣；乙酸乙酯/己烷=0%至30%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.023g, 40.5%)。

0.353mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(5mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將水倒入反應混合物中，然後用二氯甲烷萃取；有機層用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鈉乾燥、過濾並減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽，12g/匣；乙酸乙酯/己烷=0%至30%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.030g，51.4%)。

【0880】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (s, 1H), 8.26 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.58 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.45-7.34 (m, 3H), 7.22-7.15 (m, 2H), 6.95 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (dd, $J = 8.0, 6.8$ Hz, 2H), 3.70 (dd, $J = 9.0, 8.0$ Hz, 2H), 3.35 (tt, $J = 9.0, 6.8$ Hz, 1H), 2.82 (s, 6H)；

【0881】 LRMS (ES) m/z 495.9 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0882】 實施例131：化合物4176的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基-1-(吡啶-2-基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺



【0883】

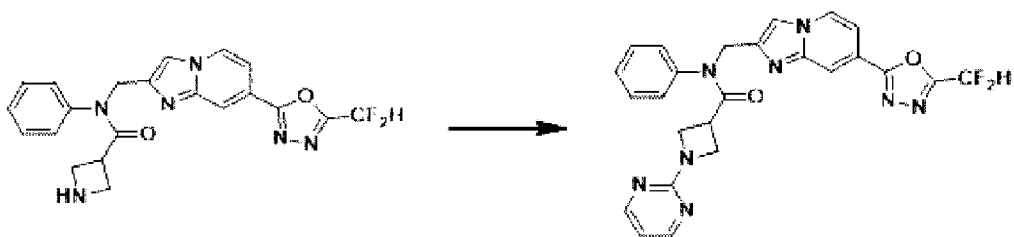
【0884】 將實施例113步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺(0.050g，0.118mmol)、2-氯吡啶(0.027g，0.236mmol)、碳酸鉍(0.077g，0.236mmol)以及氯(2-二環己基膦基-2',6'-二-異丙氧基-1,1'-聯苯基)(2-胺基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(RuPhos palladium G2，0.005g，0.006mmol)在室溫下溶在1,4-二噁烷(2mL)中，並將所得溶液在100°C下攪拌18小時，然後將溫度降低至室溫以終止反應；將飽

和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至30%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.028g，47.4%)。

【0885】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (dt, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 8.11 (ddd, $J = 5.1, 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.49–7.35 (m, 4H), 7.25–7.21 (m, 2H), 6.95 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 6.61 (ddd, $J = 7.1, 5.1, 1.0$ Hz, 1H), 6.35–6.27 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.86 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.61–3.48 (m, 1H);

【0886】 LRMS (ES) m/z 502.4 ($M^+ + 1$).

【0887】 實施例132：化合物4177的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基-1-(嘧啶-2-基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺



【0888】

【0889】 將實施例113步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺(0.050g，0.118mmol)、2-氯嘧啶(0.027g，0.236mmol)以及碳酸鉀(0.033g，0.236mmol)在室溫下溶在乙腈(2mL)/N,N-二甲基甲醯胺(2mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和氯化銨水溶液倒入藉由在減壓下從反應混合物中除去溶劑獲

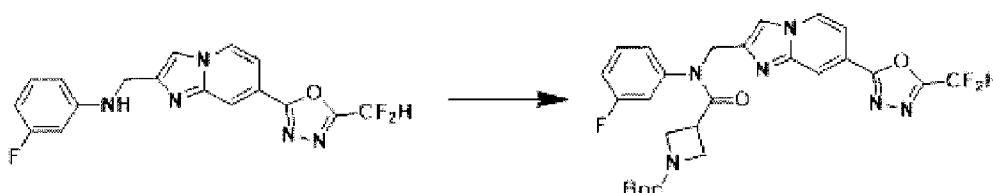
得的濃縮物中，其後用二氯甲烷萃取；接著，將所得產物藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，然後減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.018g，30.4%)。

【0890】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33-8.28 (m, 3H), 8.23 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 7.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.47-7.36 (m, 3H), 7.26-7.18 (m, 2H), 6.95 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 6.54 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.36 (dd, $J = 8.5, 6.5$ Hz, 2H), 3.95 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.51 (tt, $J = 8.7, 6.5$ Hz, 1H)；

【0891】 LRMS (ES) m/z 503.4 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0892】 實施例133：化合物4188的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-1-甲基氮雜環丁烷-3-甲醯胺

【0893】 步驟1：3-(((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(3-氟苯基)胺基甲醯基)氮雜環丁烷-1-羧酸叔丁酯的合成

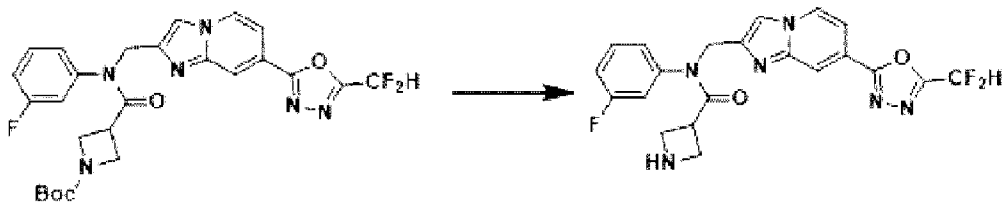


【0894】

【0895】 將實施例16中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-3-氟苯胺(1.500g，4.175mmol)以及三乙胺(1.746mL，12.524mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(150mL)中；加入實施例113步驟1中製備的3-(氯羰基)氮雜環丁烷-1-羧酸叔丁酯(1.192g，5.427mmol)，並在相同溫度下攪拌16小時；將飽和氯化銨水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析

法(二氧化矽，40g/匣；乙酸乙酯/己烷=5%至60%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(1.200g，53.0%)。

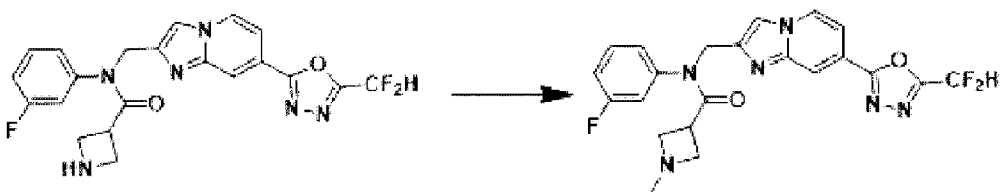
【0896】 步驟2：N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺的合成



【0897】

【0898】 將步驟1中製備的3-(((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(3-氟苯基)胺基甲醯基)氮雜環丁烷-1-羧酸叔丁酯(0.700g，1.290mmol)以及三氟乙酸(1.976mL，25.806mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(10mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌2小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，然後用二氯甲烷萃取；有機層用飽和水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥、過濾並減壓濃縮，無需進一步純化即可獲得棕色凝膠狀標題化合物(0.570g，99.9%)。

【0899】 步驟3：化合物4188的合成



【0900】

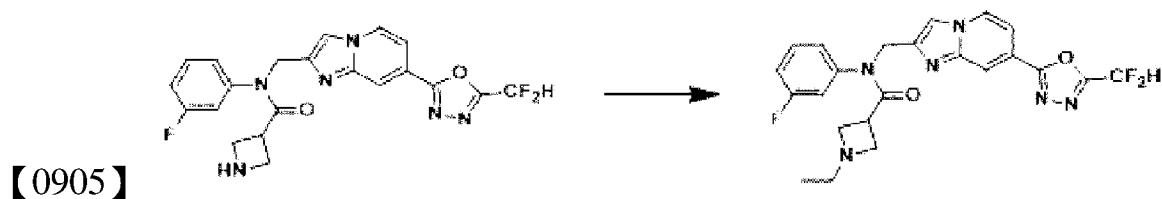
【0901】 將步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺(0.050g，0.113mmol)、甲醛(0.007g，0.339mmol)、乙酸(0.006mL，0.113mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.072g，0.339mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，

藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層；然後減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.016g，31.0%)。

【0902】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33-8.30 (m, 1H), 8.24 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.55 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.38 (td, $J = 8.3, 6.3$ Hz, 1H), 7.14-6.80 (m, 4H), 5.03 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)；

【0903】 LRMS (ES) m/z 457.4 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0904】 實施例134：化合物4189的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1-乙基-N-(3-氟苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺

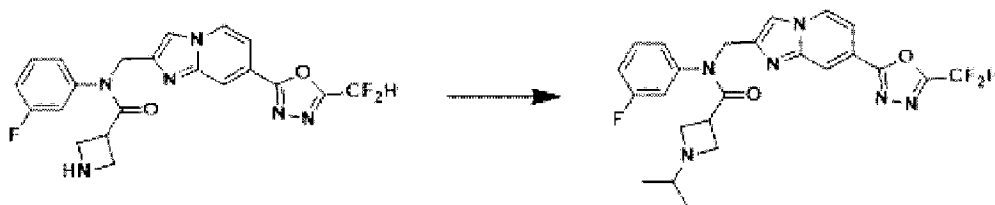


【0906】 將實施例133步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺(0.060g，0.136mmol)、乙醛(0.012g，0.271mmol)、乙酸(0.008mL，0.136mmol)以及乙醯氧基硼氫化鈉(0.086g，0.047mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(5mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將水倒入反應混合物中，然後用二氯甲烷萃取；有機層用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鈉乾燥、過濾並減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽，12g/匣；乙酸乙酯/己烷=0%至30%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.021g，32.9%)。

【0907】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33-8.30 (m, 1H), 8.24 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.56 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.43-7.34 (m, 1H), 7.14-6.78 (m, 4H), 5.04 (s, 2H), 3.38 (s, 4H), 2.59 (s, 1H), 1.68 (s, 5H)；

【0908】 LRMS (ES) m/z 471.5 ($M^+ + 1$)。

【0909】 實施例135：化合物4190的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-1-異丙基氮雜環丁烷-3-甲醯胺



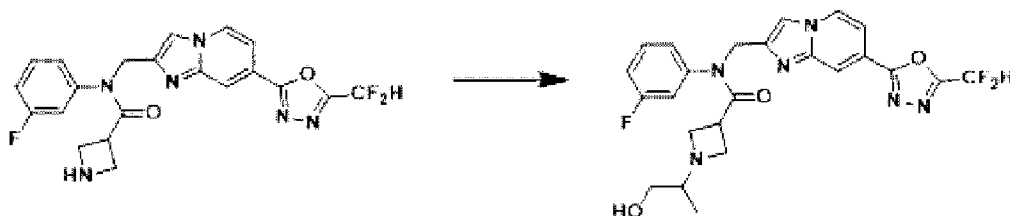
【0910】

【0911】 將實施例133步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺(0.060g，0.136mmol)、丙烷-2-酮(0.016g，0.271mmol)、乙酸(0.008mL，0.136mmol)以及乙醯氧基硼氫化鈉(0.086g，0.407mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，然後減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.025g，38.0%)。

【0912】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (dd, $J = 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.55 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.38 (td, $J = 8.3, 6.3$ Hz, 1H), 7.14-6.80 (m, 4H), 5.03 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.54 (s, 1H), 0.97 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H)；

【0913】 LRMS (ES) m/z 485.5 ($M^+ + 1$)。

【0914】 實施例136：化合物4191的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-1-(1-羥基丙-2-基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺



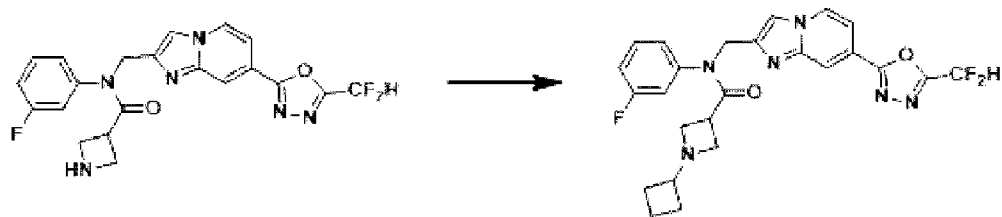
【0915】

【0916】 將實施例133步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺(0.050g, 0.113mmol)、1-羥基丙烷-2-酮(0.017g, 0.226mmol)、乙酸(0.006mL, 0.113mmol)以及乙醯氧基硼氫化鈉(0.072g, 0.339mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，然後減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.020g, 35.4%)。

【0917】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (dd, $J = 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.55 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.43-7.34 (m, 1H), 7.13-6.81 (m, 4H), 5.03 (s, 2H), 3.60-3.45 (m, 4H), 3.43-3.30 (m, 3H), 2.62 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 1.00 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)；

【0918】 LRMS (ES) m/z 501.4 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0919】 實施例137：化合物4192的合成，1-環丁基-N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基))甲基)-N-(3-氟苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺



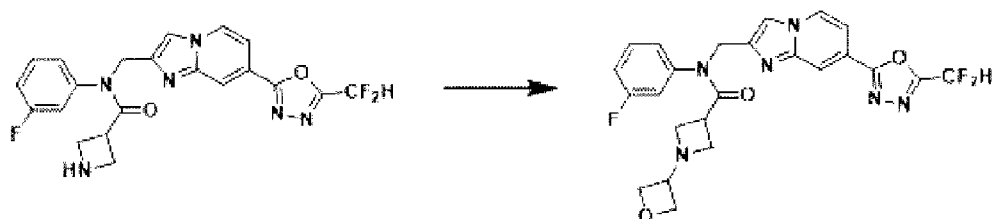
【0920】

【0921】 將實施例133步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺(0.050g, 0.113mmol)、環丁酮(0.016g, 0.226mmol)、乙酸(0.006mL, 0.113mmol)以及乙醯氧基硼氫化鈉(0.072g, 0.339mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，然後減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.024g, 42.8%)。

【0922】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (dt, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.55 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.38 (td, $J = 8.2, 6.2$ Hz, 1H), 7.12-6.81 (m, 4H), 5.03 (s, 2H), 3.23 (d, $J = 61.3$ Hz, 5H), 2.01-1.94 (m, 2H), 1.86-1.59 (m, 5H)；

【0923】 LRMS (ES) m/z 497.4 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0924】 實施例138：化合物4193的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-1-(氧雜環丁烷-3-基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺



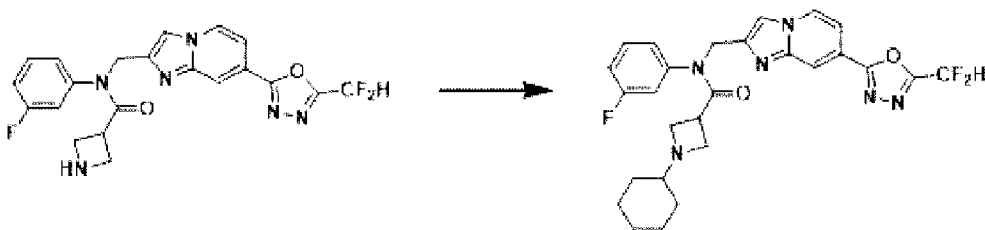
【0925】

【0926】 將實施例133步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺(0.050g, 0.113mmol)、氧雜環丁烷-3-酮(0.016g, 0.226mmol)、乙酸(0.006mL, 0.113mmol)以及乙醯氧基硼氫化鈉(0.072g, 0.339mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，然後減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.032g, 56.8%)。

【0927】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (dt, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.55 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.39 (td, $J = 8.2, 6.2$ Hz, 1H), 7.14-6.79 (m, 4H), 5.03 (s, 2H), 4.67 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.49 (dd, $J = 6.7, 5.2$ Hz, 2H), 3.74 (ddd, $J = 11.9, 6.7, 5.2$ Hz, 1H), 3.44-3.32 (m, 3H), 3.28 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H)；

【0928】 LRMS (ES) m/z 499.4 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0929】 實施例139：化合物4194的合成，1-環己基-N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基))甲基)-N-(3-氟苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺



【0930】

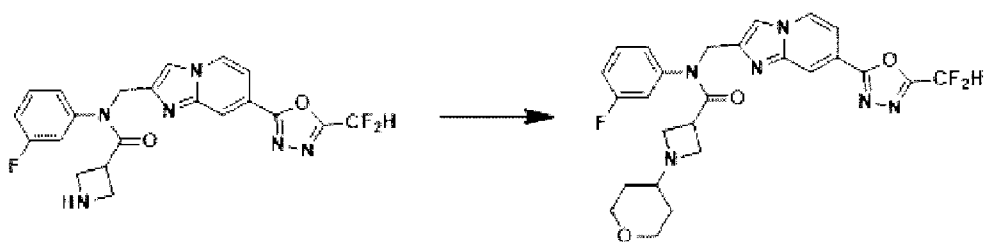
【0931】 將實施例133步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺(0.050g, 0.113mmol)、氧雜環丁烷-3-酮(0.016g, 0.226mmol)、乙酸(0.006mL, 0.113mmol)以及乙醯氧基硼氫化鈉(0.072g, 0.339mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，然後減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.032g, 56.8%)。

0.113mmol)、環己酮(0.022g, 0.226mmol)、乙酸(0.006mL, 0.113mmol)以及乙醯氧基硼氫化鈉(0.072g, 0.339mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，然後減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.034g, 57.4%)。

【0932】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (dt, $J = 1.6, 0.8$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.55 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.38 (td, $J = 8.3, 6.3$ Hz, 1H), 7.14-6.78 (m, 4H), 5.03 (s, 2H), 3.45 (d, $J = 29.4$ Hz, 5H), 2.28 (s, 1H), 1.74 (d, $J = 10.1$ Hz, 4H), 1.61 (s, 1H), 1.23-1.05 (m, 5H)；

【0933】 LRMS (ES) m/z 525.1 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0934】 實施例140：化合物4195的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺



【0935】

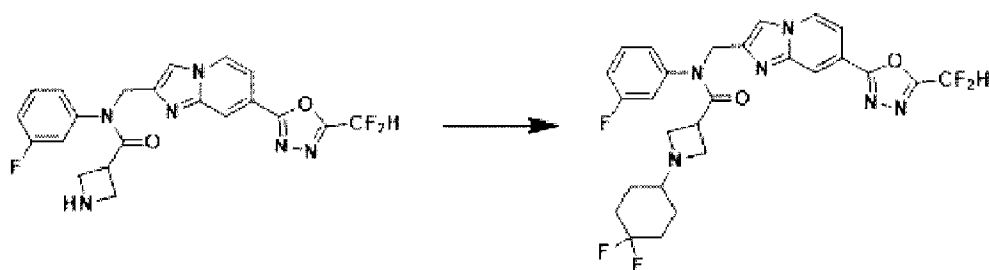
【0936】 將實施例133步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺(0.050g, 0.113mmol)、四氫-4H-吡喃-4-酮(0.023g, 0.226mmol)、乙酸(0.006mL, 0.113mmol)以及乙醯氧基硼氫化鈉(0.072g, 0.339mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物

中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，然後減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.015g，25.2%)。

【0937】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (dt, $J = 1.6, 0.8$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.55 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.38 (td, $J = 8.3, 6.3$ Hz, 1H), 7.13–6.79 (m, 4H), 5.03 (s, 2H), 3.92 (dt, $J = 11.6, 3.7$ Hz, 2H), 3.41–3.15 (m, 7H), 2.36–2.22 (m, 1H), 1.61 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 1.31 (d, $J = 4.3$ Hz, 2H);

【0938】 LRMS (ES) m/z 527.5 ($\text{M}^+ + 1$).

【0939】 實施例141：化合物4196的合成，1-(4,4-二氟環己基)-N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺



【0940】

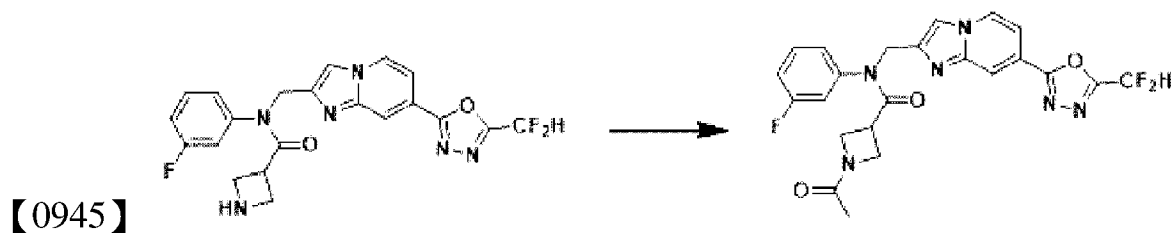
【0941】 將實施例133步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺(0.050g，0.113mmol)、4,4-二氟環己-1-酮(0.030g，0.226mmol)、乙酸(0.006mL，0.113mmol)以及乙醯氧基硼氫化鈉(0.072g，0.339mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，然後

減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.021g，33.1%)。

【0942】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (dt, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.55 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.38 (td, $J = 8.4, 6.5$ Hz, 1H), 7.15-6.77 (m, 4H), 5.03 (s, 2H), 3.34-3.12 (m, 5H), 2.22 (s, 1H), 2.00 (dd, $J = 12.7, 5.4$ Hz, 2H), 1.69 (q, $J = 17.0, 15.4$ Hz, 4H), 1.40 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H)；

【0943】 LRMS (ES) m/z 561.3 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0944】 實施例142：化合物4197的合成，1-乙醯基-N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基))甲基)-N-(3-氟苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺

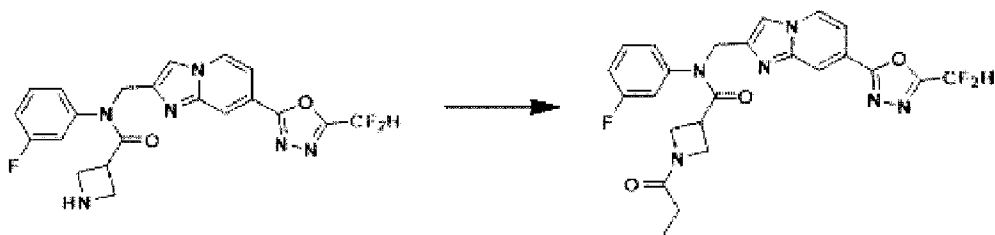


【0946】 將實施例133步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基))甲基)-N-(3-氟苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺(0.050g，0.113mmol)、乙醯氯(0.016mL，0.226mmol)以及三乙胺(0.047mL，0.339mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，然後減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.024g，43.8%)。

【0947】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.26 (dd, $J = 7.2, 1.0$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.60 (dd, $J = 7.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.41 (td, $J = 8.0, 6.4$ Hz, 1H), 7.18-6.77 (m, 4H), 5.15-4.97 (m, 2H), 4.50-4.42 (m, 1H), 4.06 (dd, $J = 9.5, 6.4$ Hz, 1H), 3.97 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.81-3.69 (m, 1H), 3.38 (tt, $J = 8.9, 6.3$ Hz, 1H), 1.84 (s, 3H) ;

【0948】 LRMS (ES) m/z 485.0 ($\text{M}^+ + 1$) 。

【0949】 實施例143：化合物4198的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-1-異丙基氮雜環丁烷-3-甲醯胺



【0950】

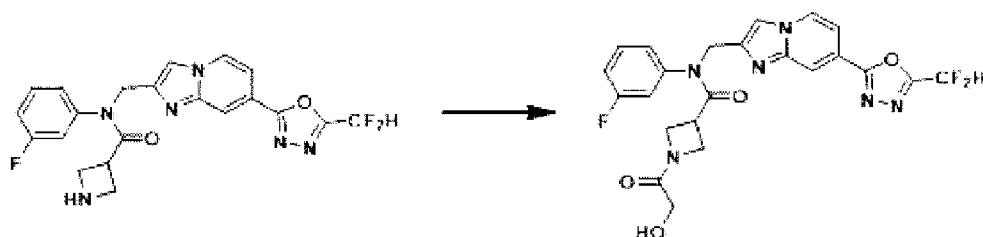
【0951】 將實施例133步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺(0.050g, 0.113mmol)、丙醯氯(0.016mL, 0.226mmol)以及三乙胺(0.047mL, 0.339mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，然後減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.027g, 47.9%)。

【0952】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.58 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.41 (q, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.17-6.81 (m, 4H),

5.14-4.97 (m, 2H), 4.51-4.38 (m, 1H), 4.06 (dd, $J = 9.5, 6.5$ Hz, 1H), 3.95 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.76 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.38 (tt, $J = 8.8, 6.2$ Hz, 1H), 2.14-2.00 (m, 2H), 1.10 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H) ;

【0953】 LRMS (ES) m/z 499.5 ($M^+ + 1$) 。

【0954】 實施例144：化合物4199的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-1-(2-羥基乙醯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺



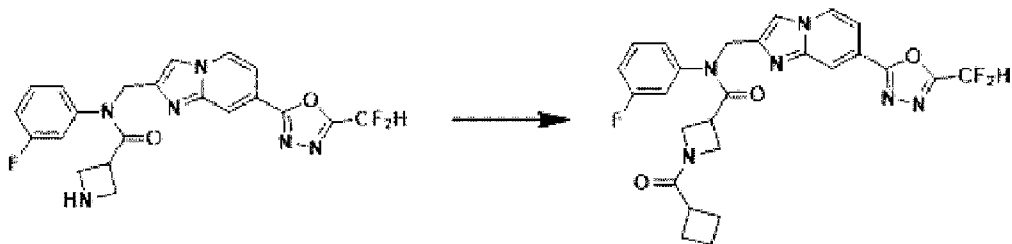
【0955】

【0956】 將實施例133步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺(0.050g, 0.113mmol)、2-羥基乙醯氯(0.021g, 0.226mmol)以及三乙胺(0.047mL, 0.339mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，然後減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.012g, 21.2%)。

【0957】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.25 (dd, $J = 7.2, 1.1$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (dt, $J = 7.1, 1.6$ Hz, 1H), 7.42 (td, $J = 8.1, 6.2$ Hz, 1H), 7.18-6.79 (m, 4H), 5.05 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 4.38 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.21-4.14 (m, 1H), 4.03-3.81 (m, 4H), 3.49 (ddd, $J = 15.2, 8.9, 6.3$ Hz, 1H) ;

【0958】 LRMS (ES) m/z 501.0 ($M^+ + 1$)。

【0959】 實施例145：化合物4200的合成，1-(環丁烷羰基)-N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺



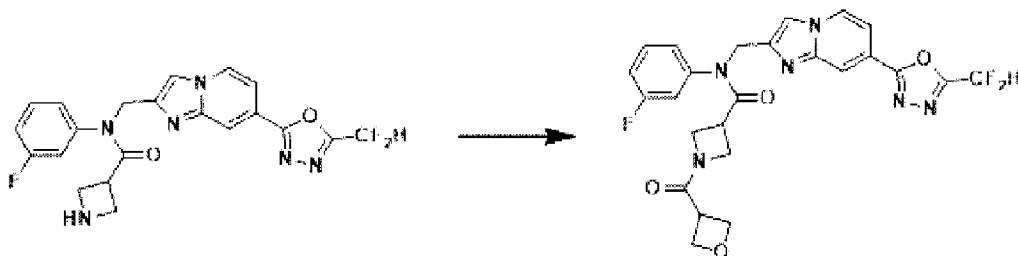
【0960】

【0961】 將實施例133步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺(0.050g，0.113mmol)、環丁烷甲醯氯(0.027g，0.226mmol)以及三乙胺(0.047mL，0.339mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，然後減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.038g，64.1%)。

【0962】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.41 (td, $J = 8.3, 6.2$ Hz, 1H), 7.17-6.77 (m, 4H), 5.15-4.96 (m, 2H), 4.43-4.31 (m, 1H), 4.04 (dd, $J = 9.4, 6.5$ Hz, 1H), 3.89 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.75 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.38 (ddd, $J = 15.1, 8.9, 6.3$ Hz, 1H), 3.00 (dd, $J = 9.4, 7.6$ Hz, 1H), 2.28 (dp, $J = 27.9, 9.2, 8.8$ Hz, 3H), 2.13-1.90 (m, 3H)；

【0963】 LRMS (ES) m/z 525.1 ($M^+ + 1$)。

【0964】 實施例146：化合物4201的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-1-(氧雜環丁烷-3-羰基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺



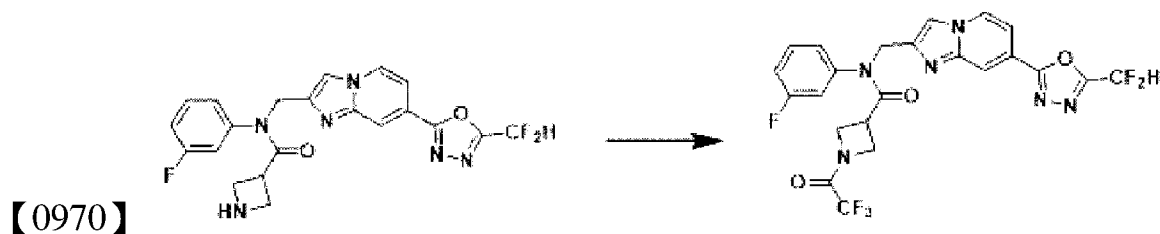
【0965】

【0966】 將實施例133步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺(0.050g，0.113mmol)、氧雜環丁烷-3-碳醯氯(0.027g，0.226mmol)以及三乙胺(0.047mL，0.339mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，然後減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.033g，55.5%)。

【0967】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.25 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.58 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.42 (td, $J = 8.0, 6.1$ Hz, 1H), 7.17-6.79 (m, 4H), 5.14-4.98 (m, 2H), 4.90 (dd, $J = 7.0, 5.8$ Hz, 1H), 4.83 (dd, $J = 7.0, 5.8$ Hz, 1H), 4.72 (ddd, $J = 12.0, 8.6, 5.8$ Hz, 2H), 4.36 (dd, $J = 8.1, 6.1$ Hz, 1H), 4.09 (dd, $J = 9.7, 6.4$ Hz, 1H), 3.89-3.71 (m, 3H), 3.39 (tt, $J = 8.8, 6.3$ Hz, 1H)；

【0968】 LRMS (ES) m/z 527.1 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0969】 實施例147：化合物4202的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-1-(2,2,2-三氟乙醯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺



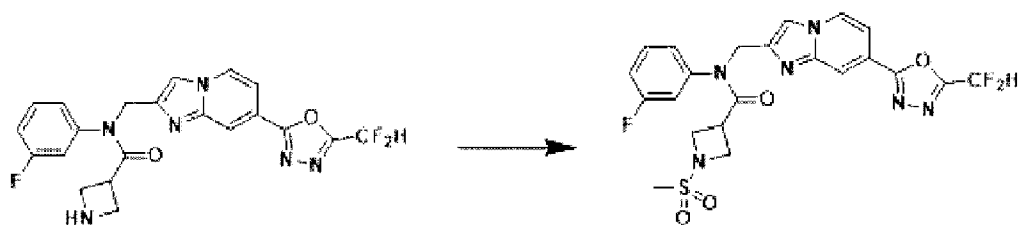
【0971】 將實施例133步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺(0.060g，0.136mmol)、1,1,1,5,5,5-六氟戊烷-2,4-二酮(0.056g，0.271mmol)以及三乙胺(0.057mL，0.407mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，然後減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.031g，42.5%)。

【0972】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (s, 1H), 8.27 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.60 (dd, $J = 7.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.44 (td, $J = 8.3, 6.3$ Hz, 1H), 7.15 (tdd, $J = 8.3, 2.5, 1.1$ Hz, 1H), 7.11-6.81 (m, 3H), 5.07 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 4.74-4.62 (m, 1H), 4.33-4.12 (m, 2H), 3.92 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.53 (tt, $J = 9.1, 6.5$ Hz, 1H)；

【0973】 LRMS (ES) m/z 539.0 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0974】 實施例148：化合物4203的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-1-(甲基磺醯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺

【0975】



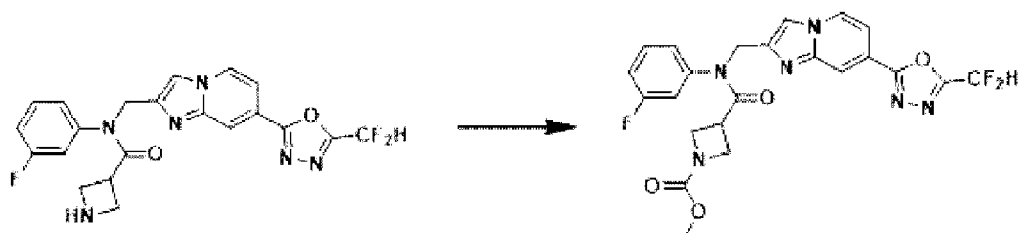
【0976】 將實施例133步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺(0.060g, 0.136mmol)、甲磺醯氯(0.021mL, 0.271mmol)以及三乙胺(0.057mL, 0.407mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，然後減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.030g, 42.5%)。

【0977】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (s, 1H), 8.27 (dd, $J = 7.2, 1.0$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.50-7.36 (m, 1H), 7.19-7.10 (m, 1H), 7.10-6.79 (m, 3H), 5.07 (s, 2H), 4.17 (dd, $J = 8.1, 7.1$ Hz, 2H), 3.75 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.49-3.35 (m, 1H), 2.91 (s, 3H)；

【0978】 LRMS (ES) m/z 521.1 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0979】 實施例149：化合物4204的合成，3-(((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(3-氟苯基)胺基甲醯基)氮雜環丁烷-1-羧酸甲酯

【0980】

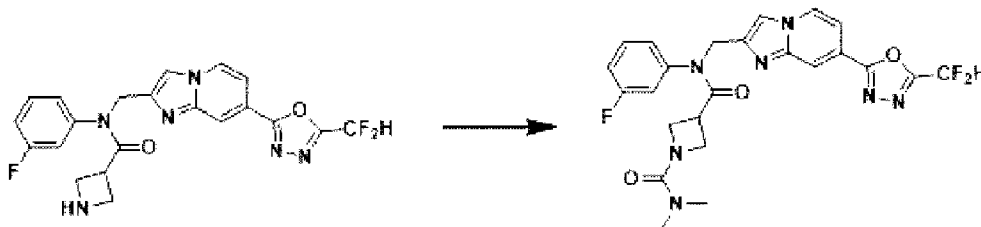


【0981】 將實施例133步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺(0.050g, 0.113mmol)、甲基碳醯氯(0.021g, 0.226mmol)以及三乙胺(0.047mL, 0.339mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，然後減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.031g, 54.8%)。

【0982】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37-8.33 (m, 1H), 8.26 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.59 (dd, $J = 7.2, 1.8$ Hz, 1H), 7.41 (td, $J = 8.3, 6.2$ Hz, 1H), 7.17-6.78 (m, 4H), 5.06 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.78 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.37 (tt, $J = 8.9, 6.4$ Hz, 1H)；

【0983】 LRMS (ES) m/z 501.0 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0984】 實施例150：化合物4205的合成，N3-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N3-(3-氟苯基)-N1,N1-二甲基氮雜環丁烷-1,3-二甲醯胺



【0985】

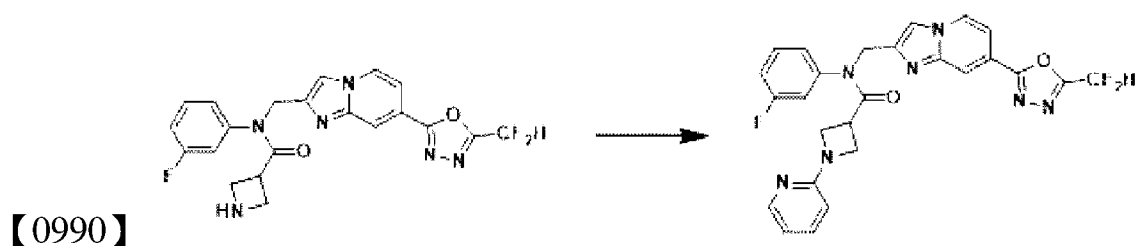
【0986】 將實施例133步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺(0.050g, 0.113mmol)、二甲基胺基甲醯氯(0.024g, 0.226mmol)以及三乙胺(0.047mL, 0.339mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，然後減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.031g, 54.8%)。

0.339mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(4mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，然後減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.024g，41.4%)。

【0987】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (dd, $J = 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 8.26 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.58 (dd, $J = 7.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.40 (td, $J = 8.3, 6.3$ Hz, 1H), 7.15-6.77 (m, 4H), 5.05 (s, 2H), 4.17 (dd, $J = 8.0, 6.7$ Hz, 2H), 3.74 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.36 (tt, $J = 8.9, 6.7$ Hz, 1H), 2.82 (s, 6H)；

【0988】 LRMS (ES) m/z 514.0 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0989】 實施例151：化合物4206的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-1-(吡啶-2-基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺



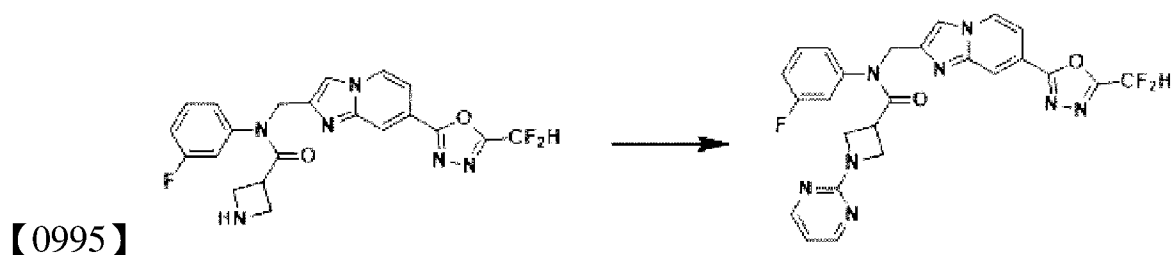
【0991】 將實施例133步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺(0.050g，0.113mmol)、2-氯吡啶(0.0264g，0.226mmol)、碳酸鉍(0.074g，0.226mmol)以及氯(2-二環己基膦基-2',6'-二-異丙氧基-1,1'-聯苯基)(2-胺基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(RuPhos palladium G2，0.004g，0.006mmol)在室溫下溶在1,4-二噁烷(2mL)中，並將所得溶液在100°C下攪拌18小時，然後將溫度降低至室溫以終止反應；將飽

和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至30%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.012g，20.4%)。

【0992】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36-8.30 (m, 1H), 8.24 (ddd, $J = 7.1, 6.0, 1.0$ Hz, 1H), 8.12 (ddd, $J = 5.1, 1.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.59-7.51 (m, 1H), 7.50-7.37 (m, 2H), 7.15-6.81 (m, 4H), 6.62 (ddd, $J = 7.2, 5.0, 1.0$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.88 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 3.64 - 3.54 (m, 1H)；

【0993】 LRMS (ES) m/z 520.5 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0994】 實施例152：化合物4207的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-1-(嘧啶-2-基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺



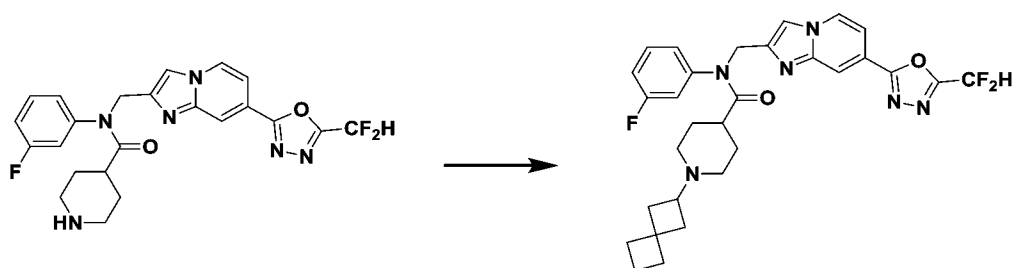
【0996】 將實施例133步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺(0.050g，0.113mmol)、2-氯吡啶(0.0264g，0.226mmol)以及碳酸鉀(0.031g，0.226mmol)在室溫下溶在乙腈(2mL)/N,N-二甲基甲醯胺(2mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和氯化銨水溶液倒入藉由在減壓下從反應混合物中除去溶劑獲得的濃縮物中，其後用二氯甲烷萃取；接著，將所得產物藉由塑膠過濾器過

濾以除去固體殘餘物及水層，然後減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.041g，69.7%)。

【0997】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.35-8.29 (m, 3H), 8.24 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.56 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.41 (td, $J = 8.2, 6.3$ Hz, 1H), 7.16-6.80 (m, 4H), 6.56 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.36 (dd, $J = 8.6, 6.5$ Hz, 2H), 4.00 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.54 (tt, $J = 8.7, 6.4$ Hz, 1H)；

【0998】 LRMS (ES) m/z 521.4 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0999】 實施例153：化合物4618的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-1-(螺[3.3]庚烷-2-基)哌啶-4-甲醯胺



【1000】

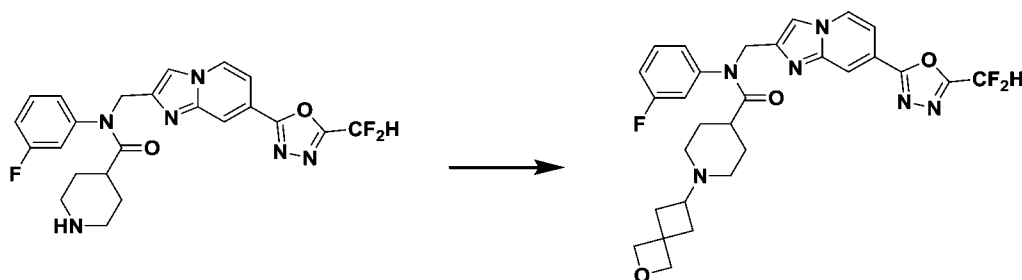
【1001】 將實施例93步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌啶-4-甲醯胺(0.040g，0.085mmol)、螺[3.3]庚烷-2-酮(0.019g，0.170mmol)、乙酸(0.011mL，0.085mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.054g，0.255mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(5mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌3小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，然後

減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.020g，41.7%)。

【1002】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 14.6, 8.2$ Hz, 1H), 7.14-6.79 (m, 5H), 5.01 (s, 2H), 3.13 (d, $J = 41.6$ Hz, 1H), 2.84 (s, 2H), 2.24 (s, 2H), 1.89 (dt, $J = 53.6, 40.7$ Hz, 12H), 1.57-1.37 (m, 2H)；

【1003】 LRMS (ES) m/z 565.5 ($\text{M}^+ + 1$)。

【1004】 實施例154：化合物4619的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-1-(2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)哌啶-4-甲醯胺



【1005】

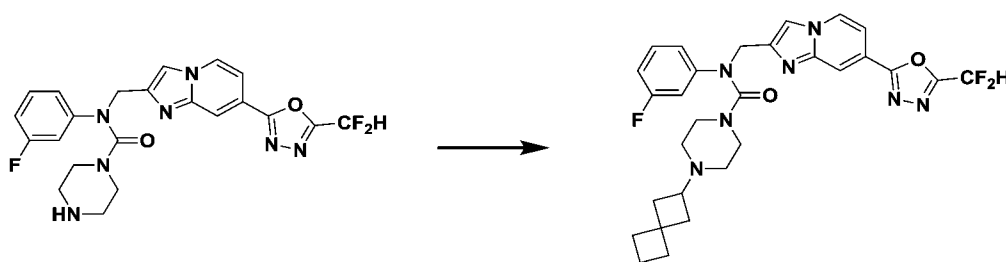
【1006】 將實施例93步驟3中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌啶-4-甲醯胺(0.040g，0.085mmol)、2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-酮(0.019g，0.170mmol)、乙酸(0.005mL，0.085mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.054g，0.255mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(5mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌3小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，然後減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二

氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.020g，41.5%)。

【1007】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 14.5, 8.1$ Hz, 1H), 7.14-6.79 (m, 5H), 5.01 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.23 (s, 1H), 2.83 (s, 2H), 2.30 (d, $J = 47.7$ Hz, 4H), 2.04 (s, 2H), 1.96-1.77 (m, 2H), 1.50 (s, 2H)；

【1008】 LRMS (ES) m/z 568.2 ($\text{M}^+ + 1$)。

【1009】 實施例155：化合物4620的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-1-(螺[3.3]庚烷-2-基)哌啶-4-甲醯胺



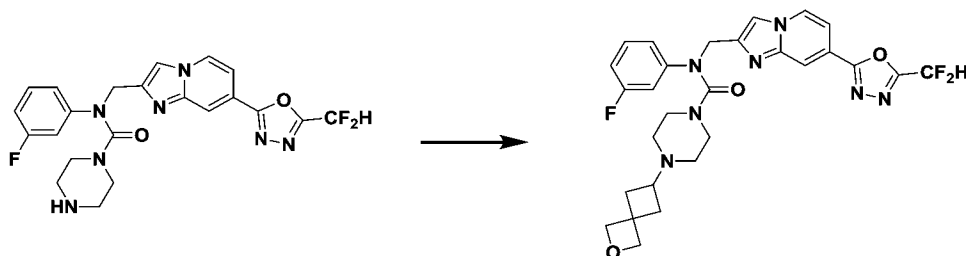
【1010】

【1011】 將實施例54步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌嗪-1-甲醯胺(0.040g，0.085mmol)、螺[3.3]庚烷-2-酮(0.019g，0.170mmol)、乙酸(0.005mL，0.085mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.054g，0.255mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(5mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌3小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，然後減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.020g，41.7%)。

【1012】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.51 (dd, $J = 7.1, 1.6$ Hz, 1H), 7.32-7.23 (m, 1H), 7.09-6.76 (m, 4H), 5.06 (s, 2H), 3.33 (s, 4H), 2.14 (d, $J = 27.7$ Hz, 6H), 2.03-1.94 (m, 3H), 1.94-1.86 (m, 2H), 1.82 (dt, $J = 8.1, 6.0$ Hz, 3H) ;

【1013】 LRMS (ES) m/z 566.4 ($M^+ + 1$) 。

【1014】 實施例156：化合物4621的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-1-(2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)哌啶-4-甲醯胺



【1015】

【1016】 將實施例54步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌啶-1-甲醯胺(0.040g, 0.085mmol)、2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-酮(0.019g, 0.170mmol)、乙酸(0.005mL, 0.085mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.054g, 0.255mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(5mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌3小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，然後減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至10%)純化並濃縮以獲得白色固體狀標題化合物(0.020g, 41.5%)。

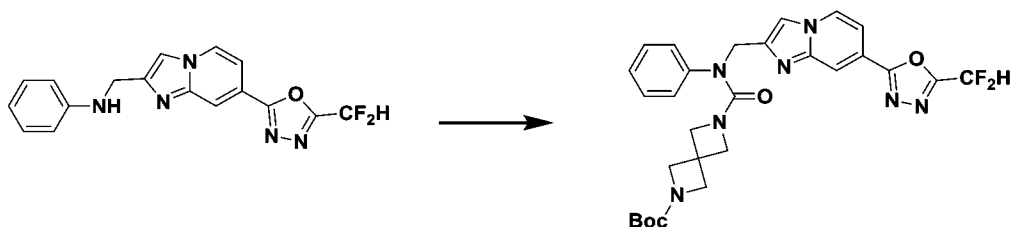
【1017】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.51 (dd, $J = 7.1, 1.6$ Hz, 1H), 7.33-7.23 (m, 1H), 7.09-6.75 (m, 4H), 5.05

(s, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.30 (s, 4H), 2.46 (s, 1H), 2.37 (s, 2H), 2.25-2.04 (m, 3H), 1.95 (d, J = 17.0 Hz, 2H) ;

【1018】 LRMS (ES) m/z 568.0 ($M^+ + 1$)。

【1019】 實施例157：化合物4625的合成，N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-6-甲基-N-苯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲醯胺

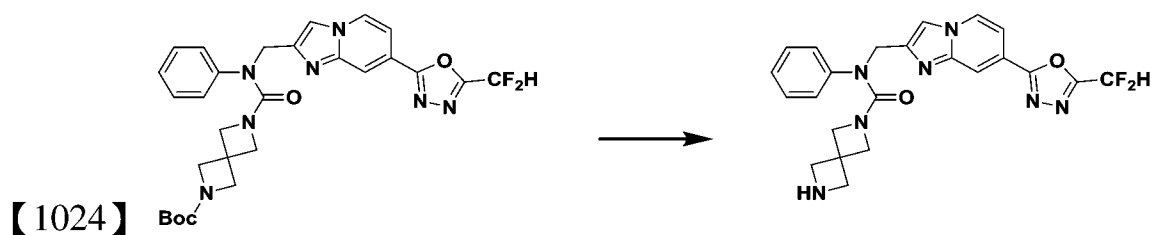
【1020】 步驟1：6-((((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(苯基)胺基甲酰基)-2,6-二氫雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯的合成



【1021】

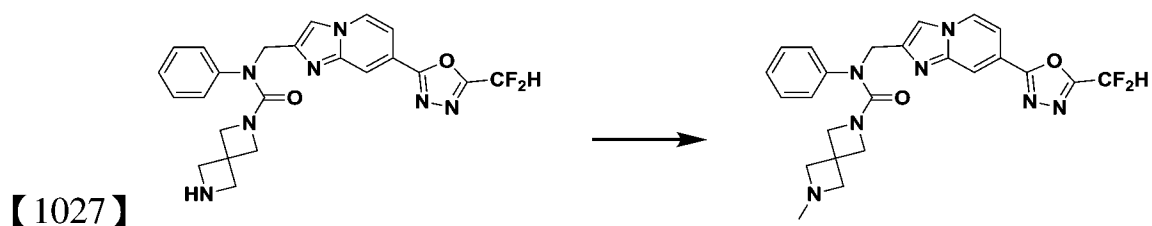
【1022】 將實施例14中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)苯胺(0.200g, 0.586mmol)、2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(0.081g, 0.410mmol)、三光氣(0.174g, 0.586mmol)以及N,N-二異丙基乙胺(0.510mL, 2.930mmol)溶在二氯甲烷(10mL)中，將所得溶液在0°C下攪拌1小時，並進一步在室溫下攪拌18小時；將水倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取；有機層用飽和水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥、過濾並減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽，12g/匣；乙酸乙酯/己烷=0%至60%)純化並濃縮以獲得粉棕色固體狀標題化合物(0.210g, 63.4%)。

【1023】 步驟2：N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基-2,6-二氫雜螺[3.3]庚烷-2-甲醯胺的合成



【1025】將步驟1中製備的6-(((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(苯基)胺基甲醯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(0.210g, 0.371mmol)以及三氟乙酸(0.569mL, 7.426mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌2小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，然後用二氯甲烷萃取；有機層用飽和水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥、過濾並減壓濃縮，無需進一步純化即可獲得黃色凝膠狀標題化合物(0.172g, 99.5%)。

【1026】 步驟3：化合物4625的合成



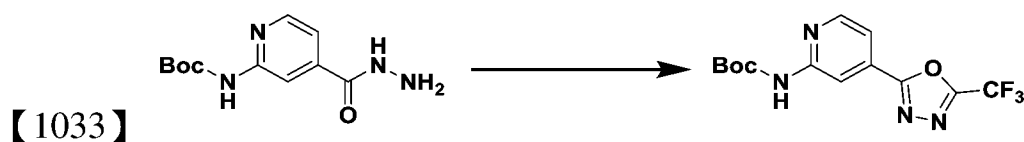
【1028】將步驟2中製備的N-((7-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-苯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲醯胺(0.172g, 0.370mmol)、甲醛(0.022g, 0.739mmol)、乙酸(0.021mL, 0.370mmol)以及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.235g, 1.109mmol)在室溫下溶在二氯甲烷(5mL)中，並將所得溶液在相同溫度下攪拌18小時；將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，然後用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；二氯甲烷/甲醇=0%至20%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.100g, 56.4%)。

【1029】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (s, 1H), 8.19 (dt, $J = 7.8, 3.9$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.50 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.38-7.29 (m, 4H), 7.25-7.19 (m, 1H), 6.94 (dd, $J = 54.3, 49.1$ Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.64 (s, 4H), 3.18 (s, 4H), 2.21 (s, 3H) ;

【1030】 LRMS (ES) m/z 480.3 ($\text{M}^+ + 1$) 。

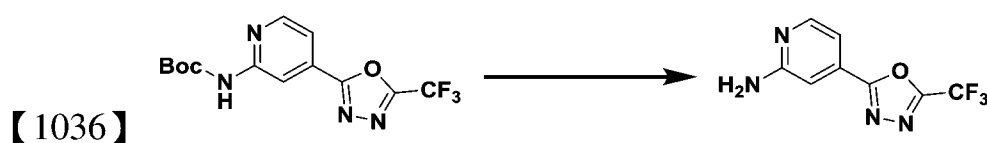
【1031】 實施例158：化合物6892的合成，4-((3-氟苯基)((7-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)胺基甲醯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯

【1032】 步驟1：(4-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)胺基甲酸叔丁酯的合成



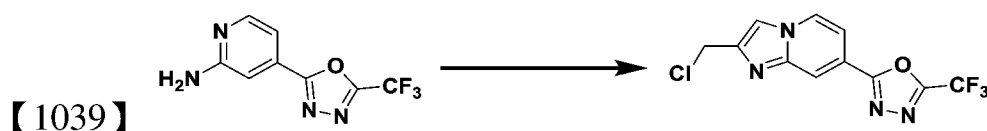
【1034】 將實施例2步驟2中製備的(4-(肼羰基)吡啶-2-基)胺基甲酸叔丁酯 (2.600g, 10.306mmol) 以及三乙胺 (14.365mL, 103.064mmol) 溶在四氫呋喃 (150mL) 中，在室溫下加入三氟乙酸酐 (7.279mL, 51.532mmol) 並加熱回流16小時，然後將溫度降低至室溫以終止反應；將飽和氯化銨水溶液倒入反應混合物中，然後用乙酸乙酯萃取；有機層用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥、過濾並減壓濃縮；將乙酸乙酯 (30mL) 以及己烷 (100mL) 倒入濃縮液中，懸浮並過濾得到固體，所得固體用己烷洗滌並乾燥以獲得白色固體狀標題化合物 (1.500g, 44.1%) 。

【1035】 步驟2：4-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺的合成



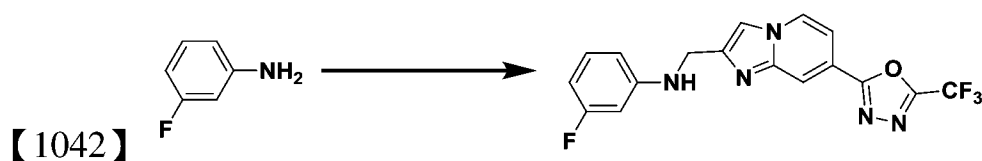
【1037】 將步驟1中製備的(4-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)胺基甲酸叔丁酯(1.500g, 4.542mmol)溶在二氯甲烷(70mL)中，接著在0°C下加入三氟乙酸(6.956mL, 90.835mmol)，並將所得溶液在室溫下攪拌4小時；在減壓下從反應混合物中除去溶劑後，將飽和碳酸氫鈉水溶液(50mL)倒入濃縮物中並懸浮，其後過濾得到固體；所得固體用水洗滌並乾燥以獲得黃色固體狀標題化合物(1.030g, 98.5%)。

【1038】 步驟3：2-(2-(氯甲基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑的合成



【1040】 將步驟2中製備的4-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺(1.100g, 4.779mmol)、1,3-二氯丙烷-2-酮(1.214g, 9.559mmol)以及碳酸氫鈉(2.008g, 23.897mmol)在室溫下溶在1,4-二噁烷(60mL)中，並將所得溶液加熱回流16小時，然後將溫度降低至室溫以終止反應；反應混合物藉由塑膠過濾器過濾除去固體，濾液藉由管柱層析法(二氧化矽, 40g/匣；乙酸乙酯/己烷=5%至70%)純化並濃縮以獲得米色固體狀標題化合物(0.850g, 58.8%)。

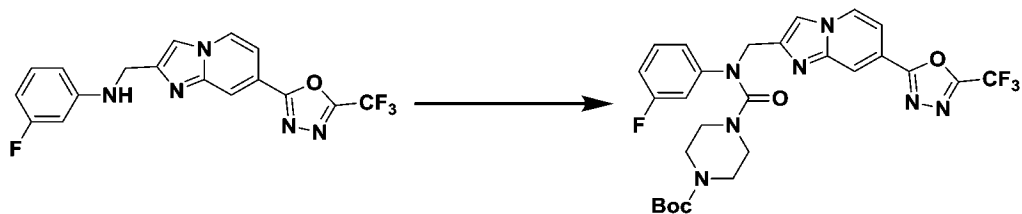
【1041】 步驟4：3-氟-N-((7-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)苯胺的合成



【1043】 將步驟3中製備的2-(2-(氯甲基)咪唑並[1,2-a]吡啶-7-基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.311g, 1.028mmol)、3-氟苯胺(0.228g, 2.055mmol)、碳酸鉀

(0.213g, 1.541mmol)以及碘化鉀(0.085g, 0.514mmol)在室溫下溶在N,N-二甲基甲醯胺(6mL)中，並將所得溶液在60℃下攪拌18小時，然後將溫度降低至室溫以終止反應；將氯化銨水溶液倒入反應混合物中，然後用乙酸乙酯萃取；有機層用飽和水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥、過濾並減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；乙酸乙酯/己烷=0%至50%)純化並濃縮以獲得黃色固體狀標題化合物(0.050g, 12.9%)。

【1044】 步驟5：化合物6892的合成



【1045】

【1046】 將步驟4中製備的3-氟-N-((7-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)苯胺(0.050g, 0.133mmol)、雙(三氟甲基)碳酸酯(0.039g, 0.133mmol)以及N,N-二異丙基乙胺(0.115mL, 0.663mmol)溶在二氯甲烷(4mL)中，將所得溶液在室溫下攪拌10分鐘，然後加入哌嗪-1-羧酸叔丁酯(0.032g, 0.172mmol)並在相同溫度下進一步攪拌18小時；將水倒入反應混合物中，用二氯甲烷萃取，並藉由塑膠過濾器過濾以除去固體殘餘物及水層，接著減壓濃縮；其濃縮物藉由管柱層析法(二氧化矽板，20x20x1mm；乙酸乙酯/己烷=0%至100%)純化並濃縮以獲得棕色固體狀標題化合物(0.040g, 51.3%)。

【1047】 ^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 8.69 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 7.1, 1.8 Hz, 1H), 7.36 (td, J = 8.3, 6.7 Hz, 1H), 7.14 (ddt, J = 8.0, 5.3, 2.3 Hz, 2H), 6.86 (td, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.28 (qd, J = 6.2, 5.0, 2.5 Hz, 8H), 1.42 (s, 10H)；

【1048】 LRMS (ES) m/z 591.1 (M⁺+1) 。

【1049】 本發明化合物的活性測量和分析方案

【1050】 實驗例1：體外HDAC酶活性抑制試驗

【1051】 為藉由HDAC1以及HDAC6酶活性抑制試驗證明本發明化學式I表示的化合物對HDAC6的選擇性，使用已開發的材料作為對照組進行對比實驗。

【1052】 使用 HDAC 螢光藥物測定套組 (Enzo Life Sciences, Inc., BML-AK511, 516)測量HDAC酶活性。對於HDAC1酶活性測試，使用人類重組HDAC1(BML-SE456)作為酶源，並使用Fluor de Lys[®]-SIRT1(BNL-KI177)作為基質；將5倍稀釋的化合物分配到96孔板中後，在板的每個孔中加入0.3μg的酶以及10μM基質，並在30℃下反應60分鐘；接著加入Fluor de Lys[®] Developer II (BML-KI176)反應30分鐘以完成反應，然後使用多板讀取器(Flexstation 3, Molecular Device)測量螢光值(Ex 360, Em 460)。根據與HDAC1酶活性測試方法相同的方案，使用來自Calbiochem Inc.的人類重組HDAC6(382180)測試HDAC6酶。對於最終結果值，使用GraphPad Prism 4.0程式計算各自的IC50值，其結果總結在下表5中。

【1053】 表5：HDAC酶活性抑制試驗結果

實施例	化合物	HDAC1(nM)	HDAC6(nM)	HDAC6 選擇性(倍數)
1	3009	>50.000	79.2	631
2	3585	>50.000	129.5	386
3	3586	>50.000	330.4	151
4	3587	>50.000	334.4	150
5	3588	>50.000	244.1	205
6	3589	>50.000	530.3	94
7	3590	>50.000	432.0	116

8	3591	>50.000	1,064	47
9	3592	>50.000	457.4	109
10	3593	>50.000	261.4	191
11	3594	>50.000	564.4	89
12	3595	>50.000	444.5	112
13	3596	>50.000	312.9	160
14	3668	>50.000	167.4	299
15	3669	>50.000	117.4	426
16	3670	>50.000	221.2	226
17	3671	>50.000	157.0	318
18	3672	>50.000	107.7	464
19	3673	>50.000	400.2	125
20	3674	>50.000	390.8	128
21	3675	>50.000	124.8	401
22	3676	>50.000	141.4	354
23	3677	>50.000	255.0	196
24	3678	>50.000	294.0	170
25	3679	>50.000	146.8	341
26	3719	>50.000	211.1	237
27	3720	>50.000	412.6	121
28	3721	>50.000	406.5	123
29	3722	>50.000	287.3	174
30	3723	>50.000	240.1	174
31	3724	>50.000	892.7	56
32	3725	>50.000	177.4	282
33	3782	>50.000	67.6	740
34	3783	>50.000	71.8	696
35	3784	>50.000	68.8	727
36	3785	>50.000	114.3	437
37	4033	>50.000	93.0	538

38	4034	>50.000	103.0	485
39	4035	>50.000	297.5	168
40	4036	>50.000	155.7	321
41	4037	>50.000	123.9	404
42	4038	>50.000	130.8	382
43	4039	>50.000	147.8	338
44	4040	>50.000	118.8	421
45	4041	>50.000	259.2	193
46	4042	>50.000	254.2	197
47	4043	>50.000	165.6	302
48	4044	>50.000	130.2	384
49	4045	>50.000	127.5	392
50	4046	>50.000	125.0	400
51	4047	>50.000	125.0	400
52	4048	>50.000	246.8	203
53	4049	>50.000	92.8	539
54	4083	>50.000	464.9	108
55	4084	>50.000	272.5	183
56	4085	>50.000	214.2	233
57	4086	>50.000	201.1	249
58	4087	>50.000	233.4	214
59	4088	>50.000	320.3	156
60	4089	>50.000	442.8	113
61	4090	>50.000	231.9	216
62	4091	>50.000	257.3	194
63	4092	>50.000	266.8	187
64	4093	>50.000	195.2	256
65	4094	>50.000	232.4	215
66	4095	>50.000	270.4	185
67	4096	>50.000	413.4	121

68	4097	>50.000	149.4	335
69	4098	>50.000	153.8	325
70	4099	>50.000	138.7	360
71	4100	>50.000	468.4	107
72	4101	>50.000	107.8	464
73	4102	>50.000	305.3	164
74	4103	>50.000	200.8	249
75	4115	>50.000	353.6	141
76	4116	>50.000	314.0	159
77	4117	>50.000	376.9	133
78	4118	>50.000	331.8	151
79	4119	>50.000	402.4	124
80	4120	>50.000	509.1	98
81	4121	>50.000	411.4	122
82	4122	>50.000	353.0	142
83	4123	>50.000	306.6	163
84	4124	>50.000	340.9	147
85	4125	>50.000	329.2	152
86	4126	>50.000	403.8	124
87	4127	>50.000	612.2	82
88	4128	>50.000	315.3	159
89	4129	>50.000	401.5	125
90	4130	>50.000	375.4	133
91	4131	>50.000	547.0	91
92	4132	>50.000	655.2	76
93	4137	>50.000	176.9	283
94	4138	>50.000	171.2	292
95	4139	>50.000	124.0	403
96	4140	>50.000	203.1	246
97	4141	>50.000	244.8	204

98	4142	>50.000	214.1	234
99	4143	>50.000	149.3	335
100	4144	>50.000	242.7	206
101	4145	>50.000	230.1	217
102	4146	>50.000	243.0	206
103	4147	>50.000	395.9	126
104	4149	>50.000	149.4	335
105	4150	>50.000	214.0	234
106	4151	>50.000	203.9	245
107	4152	>50.000	204.1	245
108	4153	>50.000	137.9	363
109	4154	>50.000	229.1	218
110	4155	>50.000	352.0	142
111	4156	>50.000	139.1	359
112	4157	>50.000	163.5	306
113	4158	>50.000	446.7	112
114	4159	>50.000	425.0	118
115	4160	>50.000	202.1	247
116	4161	>50.000	223.2	224
117	4162	>50.000	358.3	140
118	4163	>50.000	410.5	122
119	4164	>50.000	340.3	147
120	4165	>50.000	413.2	121
121	4166	>50.000	254.0	197
122	4167	>50.000	447.0	112
123	4168	>50.000	399.6	125
124	4169	>50.000	815.3	61
125	4170	>50.000	347.2	144
126	4171	>50.000	355.3	141
127	4172	>50.000	271.8	184

128	4173	>50.000	312.2	160
129	4174	>50.000	298.4	168
130	4175	>50.000	380.6	131
131	4176	>50.000	250.8	199
132	4177	>50.000	244.4	205
133	4188	>50.000	373.3	134
134	4189	>50.000	158.6	315
135	4190	>50.000	126.5	395
136	4191	>50.000	134.1	373
137	4192	>50.000	110.6	452
138	4193	>50.000	138.6	361
139	4194	>50.000	132.0	379
140	4195	>50.000	191.9	261
141	4196	>50.000	181.0	276
142	4197	>50.000	241.9	207
143	4198	>50.000	184.6	271
144	4199	>50.000	250.1	200
145	4200	>50.000	219.7	228
146	4201	>50.000	282.7	177
147	4202	>50.000	182.4	274
148	4203	>50.000	169.7	295
149	4204	>50.000	186.8	268
150	4205	>50.000	143.8	348
151	4206	>50.000	138.5	361
152	4207	>50.000	167.8	298
153	4618	>50,000	162	308
154	4619	>50,000	197	253
155	4620	>50,000	263	190
156	4621	>50,000	153	326
157	4625	>50,000	98	510

158	6892	>50.000	2,358	21.2
-----	------	---------	-------	------

【1054】 如上表5所示，從對HDAC1以及HDAC6的活性抑制試驗結果發現，本發明的1,3,4-噁二唑衍生物化合物、其光學異構體或其醫藥學上可接受的鹽表現出大於約21至約740倍的選擇性之HDAC6抑制活性。

【1055】 實驗例2：HDAC6特異性抑制劑對粒線體軸突傳輸影響的體外分析

【1056】 分析HDAC6 特異性抑制劑對粒線體軸突傳輸的影響，具體而言，為了確認本發明化學式I表示的化合物是否選擇性地抑制HDAC6活性並增加作為HDAC6主要基質的微管蛋白的乙醯化，從而提高了在神經元軸突中藉由澱粉樣蛋白β處理降低的粒線體軸傳輸率，使用已開發的材料作為對照組進行比較實驗。

【1057】 將來自Sprague-Dawley(SD)大鼠胚胎在胚胎第17~18天(E17~18)的海馬神經元在細胞外基質塗層培養皿中培養7天進行成像，然後使用1M的澱粉樣蛋白β肽片段處理；24小時後，在體外培養第8天處理該化合物，並在3小時後，用MitoTracker Red CMXRos(Life Technologies, NY, USA)處理最後5分鐘以染色粒線體。關於染色神經元粒線體的軸突傳輸，使用IMARIS分析軟體(BITPLANE, Zurich, Switzerland)藉由使用共聚焦顯微鏡(Leica 5P8; Leica Microsystems, UK)以1 秒的間隔拍攝圖像1分鐘以確定每個粒線體的傳輸速率。

【1058】 結果證實，本發明的1,3,4-噁二唑衍生物化合物、其光學異構體或其醫藥學上可接受的鹽顯示出對粒線體軸突傳輸速率的改善作用。

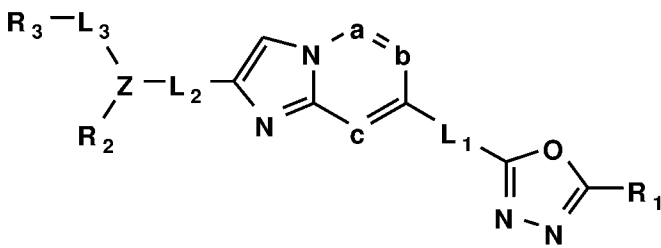
【符號說明】

【1059】 無。

【發明申請專利範圍】

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

化學式 I



在上述化學式 I 中，

L₁、L₂ 以及 L₃ 各自獨立地為-(C₀-C₂ 烷基)-；

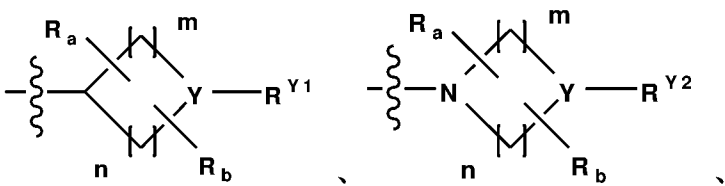
a、b、以及 c 各自獨立地為 N 或 CR⁴；其中 a、b 以及 c 不同時為 N，且 R⁴ 為-H、-X 或-O(C₁-C₄ 烷基)；

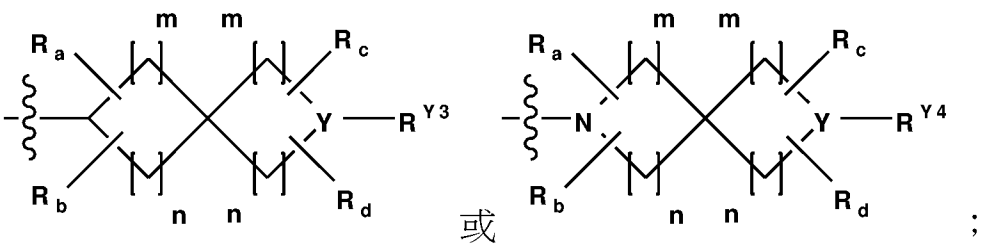
Z 為 N、O、S 或不存在；其中當 Z 不存在時，R₂ 也不存在，且 L₂ 及 L₃ 為直接連接；

R₁ 為-CH₂X 或-CX₃；

R₂ 為-H、-(C₁-C₄ 烷基)、-C(=O)R^A、-C(=O)-OR^B 或-C(=O)-NR^CR^D；其中當 Z 為 O 或 S 時，R₂ 不存在；

R^A 為-(C₁-C₄ 烷基)、-(C₁-C₄ 烷基)-O-(C₁-C₄ 烷基)、-(C₁-C₄ 烷基)-C(=O)-O(C₁-C₄ 烷基)、芳基、雜芳基、-NR^{A1}R^{A2}、





R^B 至 R^D 各自獨立地為-H、-(C₁-C₄ 烷基)、-(C₁-C₄ 烷基)-O-(C₁-C₄ 烷基)、-(C₁-C₄ 烷基)-C(=O)-O-(C₁-C₄ 烷基)、-(C₃-C₇ 環烷基)、芳基或雜芳基；

Y 為 N、CH、O 或 S(=O)₂；

當 Y 為 N、或 CH 時， R^{Y1} 至 R^{Y4} 各自獨立地為-H、-X、-OH、-(C₁-C₄ 烷基)、-(C₃-C₇ 環烷基)、-(C₂-C₆ 雜環烷基)、-(C₁-C₄ 烷基)-O-(C₁-C₄ 烷基)、-(C₁-C₄ 烷基)-C(=O)-O(C₁-C₄ 烷基)、-C(=O)-(C₁-C₄ 烷基)、-C(=O)-O(C₁-C₄ 烷基)、-C(=O)-NR^{A3}R^{A4}、-C(=O)-(C₃-C₇ 環烷基)、-C(=O)-(C₂-C₆ 雜環烷基)、-S(=O)₂-(C₁-C₄ 烷基)、芳基、-(C₁-C₄ 烷基)-芳基、雜芳基、-(C₁-C₄ 烷基)-雜芳基、胺基保護基或



烷基)-O-(C₁-C₄ 烷基)、-(C₁-C₄ 烷基)-C(=O)-O(C₁-C₄ 烷基)、-C(=O)-(C₁-C₄ 烷基)、-C(=O)-(C₃-C₇ 環烷基)、-C(=O)-(C₂-C₆ 雜環烷基)以及-S(=O)₂-(C₁-C₄ 烷基)中的至少一個 H 可被-X 或-OH 取代；芳基、-(C₁-C₄ 烷基)-芳基、雜芳基以及-(C₁-C₄ 烷基)-雜芳基中的至少一個 H 可被-(C₁-C₄ 烷基)、-O-(C₁-C₄ 烷基)、-X、-OH 或-CF₃ 取代；-(C₂-C₆ 雜環烷基)、雜芳基或-(C₁-C₄ 烷基)雜芳基在其環中可含有 N、O 或 S 原子；以及 W 為 NH、CH₂ 或 O；

當 Y 為 O 或 $-(=O)_2$ 時， R^{Y1} 至 R^{Y4} 不存在；m 及 n 各自獨立地為 1、2 或 3 的整數；

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

R_3 為 -H、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-C(=O)-O(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-C(=O)-O(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_3-C_7 \text{ 環烷基})$ 、 $-(C_2-C_6 \text{ 雜環烷基})$ 、金剛烷基、芳基或雜芳基；其中 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 中的至少一個 H 可被 -X 或 -OH 取代； $-(C_3-C_7 \text{ 環烷基})$ 、 $-(C_2-C_6 \text{ 雜環烷基})$ 、金剛烷基、芳基及雜芳基中的至少一個 H 可各自獨立地被 -X、-OH、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-O(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-(C=O)-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-C(=O)-O(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 CF_3 、 CF_2H 、 OCF_3 、 $-NR^{A5}R^{A6}$ 、 $-S(=O)_2-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、芳基或雜芳基取代；

R^{A1} 至 R^{A6} 各自獨立地為 -H 或 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ ；以及

X 為 F、Cl、Br 或 I。

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

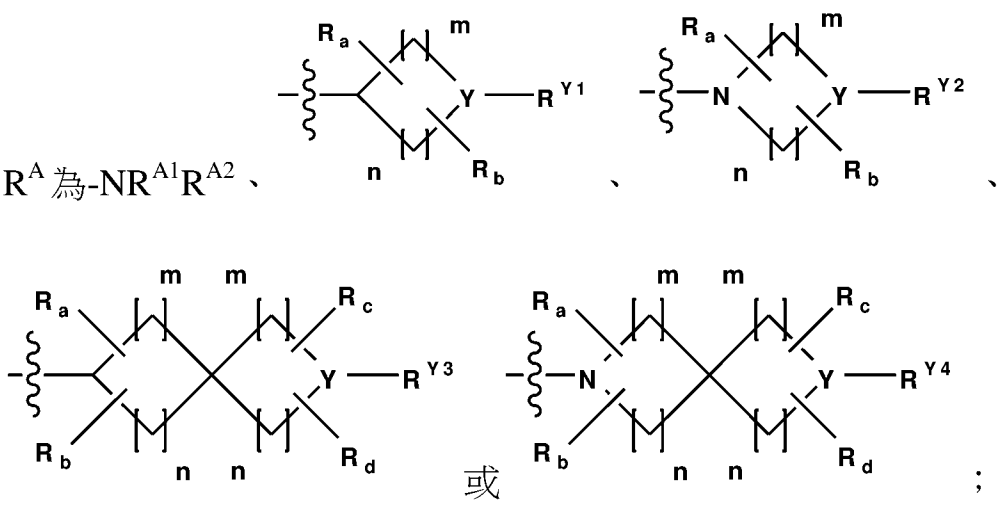
L_1 、 L_2 以及 L_3 各自獨立地為 $-(C_0-C_1 \text{ 烷基})-$ ；

a、b 及 c 各自獨立地為 N 或 CR_4 ，其中 a、b 以及 c 不同時為 N，且 R_4 為 -H 或 -X；

Z 為 N、O 或不存在，其中當 Z 不存在時， R_2 也不存在，且 L_2 及 L_3 為直接連接；

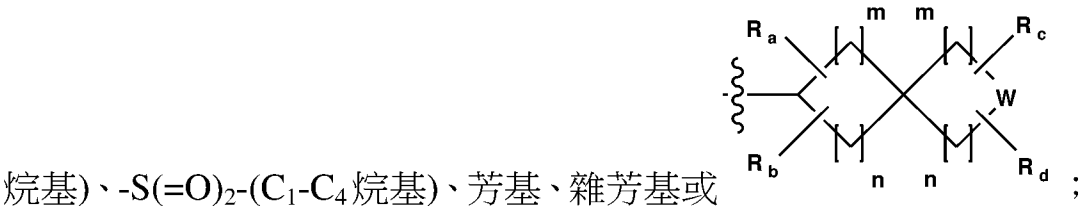
R_1 為 $-CH_2X$ 或 $-CX_3$ ；

R_2 為 -H、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 或 $-C(=O)R^A$ ；其中當 Z 為 O 時， R_2 不存在；



Y 為 N、CH、O 或 S(=O)₂；

當 Y 為 N 或 CH 時，R^{Y1} 至 R^{Y4} 各自獨立地為 -H、-(C₁-C₄ 烷基)、-(C₃-C₇ 環烷基)、-(C₂-C₆ 雜環烷基)、-C(=O)-(C₁-C₄ 烷基)、-C(=O)-O(C₁-C₄ 烷基)、-C(=O)-NR^{A3}R^{A4}、-C(=O)-(C₃-C₇ 環烷基)、-C(=O)-(C₂-C₆ 雜環



其中 -(C₁-C₄ 烷基)、-(C₃-C₇ 環烷基)、-C(=O)-(C₁-C₄ 烷基)、-C(=O)-(C₃-C₇ 環烷基)、-C(=O)-(C₂-C₆ 雜環烷基)以及 -S(=O)₂-(C₁-C₄ 烷基)中的至少一個 H 可被 -X 或 -OH 取代；芳基或雜芳基中的至少一個 H 可被 -(C₁-C₄ 烷基)、-O-(C₁-C₄ 烷基)、-X、-OH 或 -CF₃ 取代；-(C₂-C₆ 雜環烷基)或雜芳基在其環中可含有 N、O 或 S 原子；以及 W 為 NH、CH₂ 或 O；

當 Y 為 O 或 -S(=O)₂ 時，R^{Y1} 至 R^{Y4} 不存在；

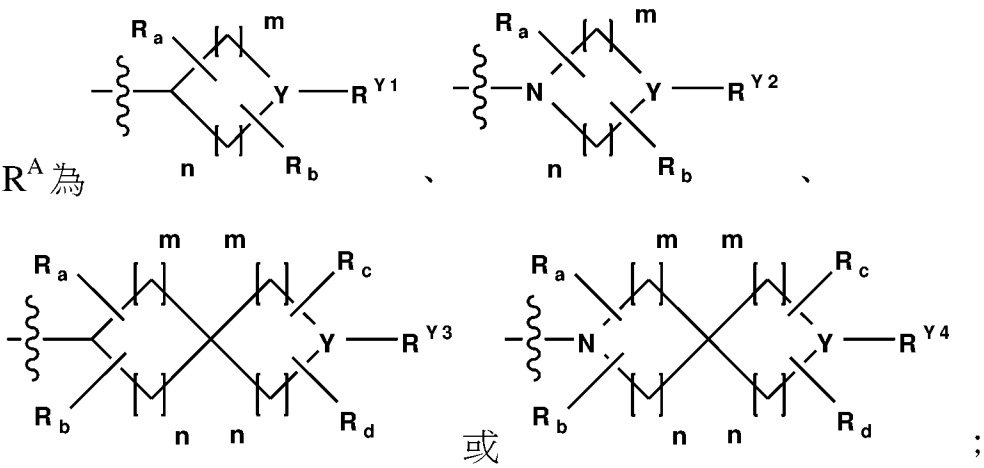
m 及 n 各自獨立地為 1 或 2 的整數；

R_a 至 R_d 各自獨立地為 -H 或 -(C₁-C₄ 烷基)；

R_3 為-(C₃-C₇ 環烷基)、-(C₂-C₆ 雜環烷基)、金剛烷基、芳基或雜芳基；
其中-(C₃-C₇ 環烷基)、-(C₂-C₆ 雜環烷基)、金剛烷基、芳基或雜芳基
中的至少一個 H 可各自獨立地被-X、-OH、-(C₁-C₄ 烷基)、-O(C₁-C₄
烷基)、-(C=O)-(C₁-C₄ 烷基)、-(C=O)-O(C₁-C₄ 烷基)、-CF₃、-CF₂H、
-OCF₃、-NR^{A5}R^{A6}、-S(=O)₂-(C₁-C₄ 烷基)、芳基或雜芳基取代；
 R^{A1} 至 R^{A6} 各自獨立地為-H或-(C₁-C₄ 烷基)；以及
X 可為 F、Cl 或 Br。

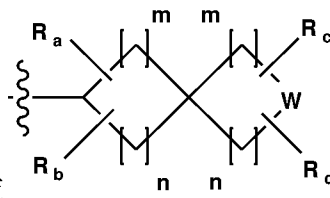
【請求項3】 如請求項 2 所述之由化學式 I 表示的 1,3,4-嘔二唑衍生物化
合物、其光學異構體或其醫藥學上可接受的鹽，其中在上述化學式
I 中，

L_1 及 L_3 各自獨立地為-(C₀ 烷基)-；
 L_2 為-(C₁ 烷基)-；
a、b 及 c 各自獨立地為 CR₄，其中 R_4 為-H或-X；
Z 為 N、O 或不存在，其中當 Z 不存在時， R_2 也不存在，且 L_2 及 L_3
為直接連接；
 R_1 為-CF₂H或-CF₃；
 R_2 為-H或-C(=O)-R^A，其中當 Z 為 O 時， R_2 不存在；



Y 為 N；

R^{Y1} 至 R^{Y4} 各自獨立地為 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_3-C_7 \text{ 環烷基})$ 、 $-(C_2-C_6 \text{ 雜環烷基})$ 、 $-C(=O)-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-C(=O)-O(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-C(=O)-NR^{A3}R^{A4}$ 、 $-C(=O)-(C_3-C_7 \text{ 環烷基})$ 、 $-C(=O)-(C_2-C_6 \text{ 雜環烷基})$ 、 $-S(=O)_2-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、



基)、雜芳基或 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_3-C_7 \text{ 環烷基})$ 、 $-C(=O)-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-C(=O)-(C_3-C_7 \text{ 環烷基})$ 、 $-C(=O)-(C_2-C_6 \text{ 雜環烷基})$ 以及 $-S(=O)_2-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 中的至少一個 H 可被-X 或-OH 取代； $-(C_2-C_6 \text{ 雜環烷基})$ 在其環中可含有 N、O 或 S 原子；以及 W 為 CH_2 或 O；

m 及 n 各自獨立地為 1 或 2 的整數；

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

R_3 為 $-(C_3-C_7 \text{ 環烷基})$ 、金剛烷基、芳基或雜芳基；其中 $-(C_3-C_7 \text{ 環烷基})$ 、金剛烷基、芳基以及雜芳基中的至少一個 H 可各自獨立地被-X、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-O(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-C(=O)-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-CF_3$ 、或 $-S(=O)_2-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 取代；

R^{A1} 至 R^{A6} 各自獨立地為-H 或 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ ；以及

X 可為 F 或 Cl。

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

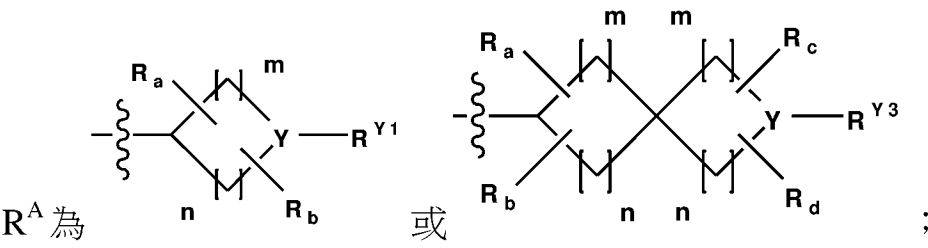
L_1 、 L_2 或 L_3 各自獨立地為 $-(C_0-C_1 \text{ 烷基})$ ；

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

Z 為 N；

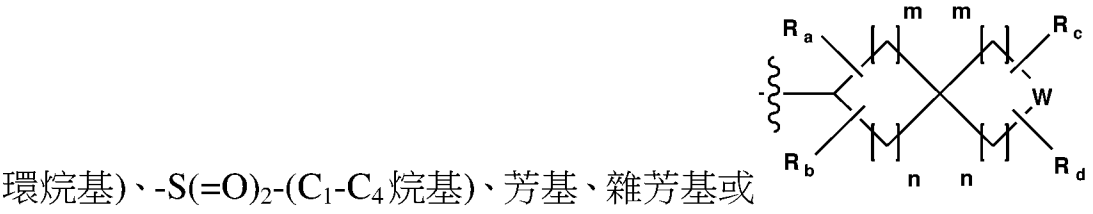
R₁ 為-CH₂X 或-CX₃；

R₂ 為-C(=O)-R^A；



Y 為 N、CH、O 或 S(=O)₂；

當 Y 為 N 或 CH 時，R^{Y1} 及 R^{Y3} 各自獨立地為-H、-(C₁-C₄ 烷基)、-(C₃-C₇ 環烷基)、-(C₂-C₆ 雜環烷基)、-C(=O)-(C₁-C₄ 烷基)、-C(=O)-O(C₁-C₄ 烷基)、-C(=O)-NR^{A3}R^{A4}、-C(=O)-(C₃-C₇ 環烷基)、-C(=O)-(C₂-C₆ 雜



；其中 -(C₁-C₄ 烷基)、-(C₃-C₇ 環烷基)、-C(=O)-(C₁-C₄ 烷基)、-C(=O)-(C₃-C₇ 環烷基)、-C(=O)-(C₂-C₆ 雜環烷基)以及 -S(=O)₂-(C₁-C₄ 烷基)中的至少一個 H 可被-X 或-OH 取代；芳基或雜芳基中的至少一個 H 可被-(C₁-C₄ 烷基)、-O-(C₁-C₄ 烷基)、-X、-OH 或-CF₃ 取代；-(C₂-C₆ 雜環烷基)或雜芳基在其環中可含有 N、O 或 S 原子；以及 W 為 NH、CH₂ 或 O；

當 Y 為 O 或-S(=O)₂ 時，R^{Y1} 及 R^{Y3} 不存在；

m 及 n 各自獨立地為 1 或 2 的整數；

R_a 至 R_d 各自獨立地為-H 或-(C₁-C₄ 烷基)；

R_3 為-C(=O)-O(C₁-C₄ 烷基)、-(C₃-C₇ 環烷基)、-(C₂-C₆ 雜環烷基)、金剛烷基、芳基或雜芳基；其中-(C₃-C₇ 環烷基)、-(C₂-C₆ 雜環烷基)、金剛烷基、芳基或雜芳基中的至少一個 H 可各自獨立地被-X、-OH、-(C₁-C₄ 烷基)、-O(C₁-C₄ 烷基)、-C(=O)-(C₁-C₄ 烷基)、-C(=O)-O(C₁-C₄ 烷基)、-CF₃、-CF₂H、-OCF₃、-NR^{A5}R^{A6}、-S(=O)₂-(C₁-C₄ 烷基)、芳基或雜芳基取代；

R^{A3} 至 R^{A6} 各自獨立地為-H 或-(C₁-C₄ 烷基)；以及

X 可為 F、Cl 或 Br。

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

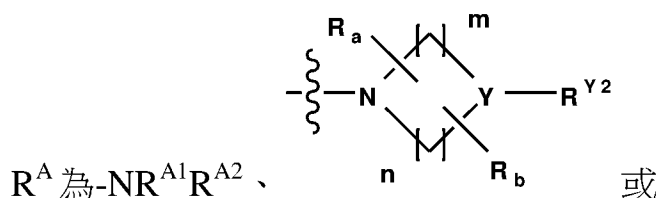
L_1 、 L_2 及 L_3 各自獨立地為-(C₀-C₁ 烷基)-；

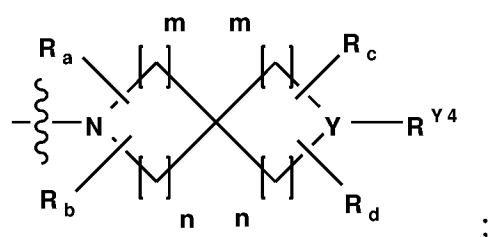
a、b 及 c 各自獨立地為 N 或 CR₄，其中 a、b 以及 c 不同時為 N，且 R_4 為-H 或-X；

Z 為 N；

R_1 為-CH₂X 或-CX₃；

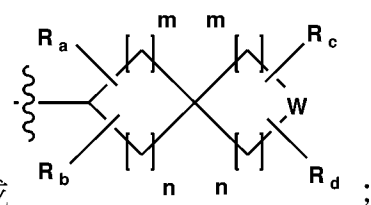
R_2 為-C(=O)-R^A；





Y 為 N、CH、O 或 $S(=O)_2$ ；

當 Y 為 N 或 CH 時， R^{Y2} 及 R^{Y4} 各自獨立地為 -H、-(C₁-C₄ 烷基)、-(C₃-C₇ 環烷基)、-(C₂-C₆ 雜環烷基)、-C(=O)-(C₁-C₄ 烷基)、-C(=O)-O(C₁-C₄ 烷基)、-C(=O)-NR^{A3}R^{A4}、-C(=O)-(C₃-C₇ 環烷基)、-C(=O)-(C₂-C₆ 雜環



烷基)、-S(=O)₂-(C₁-C₄ 烷基)、芳基、雜芳基或

其中 -(C₁-C₄ 烷基)、-(C₃-C₇ 環烷基)、-C(=O)-(C₁-C₄ 烷基)、-C(=O)-(C₃-C₇ 環烷基)、-C(=O)-(C₂-C₆ 雜環烷基)以及 -S(=O)₂-(C₁-C₄ 烷基)中的至少一個 H 可被 -X 或 -OH 取代；芳基或雜芳基中的至少一個 H 可被 -(C₁-C₄ 烷基)、-O-(C₁-C₄ 烷基)、-X、-OH 或 -CF₃ 取代；-(C₂-C₆ 雜環烷基)或雜芳基在其環中可含有 N、O 或 S 原子；以及 W 為 NH、CH₂ 或 O；

當 Y 為 O 或 -S(=O)₂ 時， R^{Y2} 及 R^{Y4} 不存在；

m 及 n 各自獨立地為 1 或 2 的整數；

R_a 至 R_d 各自獨立地為 -H 或 -(C₁-C₄ 烷基)；

R₃ 為 -C(=O)-O(C₁-C₄ 烷基)、-(C₃-C₇ 環烷基)、-(C₂-C₆ 雜環烷基)、金剛烷基、芳基或雜芳基；其中 -(C₃-C₇ 環烷基)、-(C₂-C₆ 雜環烷基)、金剛烷基、芳基或雜芳基中的至少一個 H 可各自獨立地被 -X、-OH、

-(C₁-C₄ 烷基)、-O(C₁-C₄ 烷基)、-(C=O)-(C₁-C₄ 烷基)、-(C=O)-O(C₁-C₄ 烷基)、-CF₃、-CF₂H、-OCF₃、-NR^{A5}R^{A6}、-S(=O)₂-(C₁-C₄ 烷基)、芳基或雜芳基取代；

R^{A1} 至 R^{A6} 各自獨立地為-H 或-(C₁-C₄ 烷基)；以及

X 可為 F、Cl 或 Br。

【請求項6】 如請求項 2 所述之 1,3,4-噁二唑衍生物化合物、其光學異構體或其醫藥學上可接受的鹽，其中在上述化學式 I 中，

L₁、L₂ 以及 L₃ 各自獨立地為-(C₀-C₁ 烷基)-；

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

Z 為 N、O 或不存在，其中當 Z 不存在時，R₂ 也不存在，且 L₂ 及 L₃ 為直接連接；

R₁ 為-CH₂X 或-CX₃；

R₂ 為-H、-(C₁-C₄ 烷基)，其中當 Z 為 O 時，R₂ 不存在；

R₃ 為-C(=O)-O(C₁-C₄ 烷基)、-(C₃-C₇ 環烷基)、-(C₂-C₆ 雜環烷基)、金剛烷基、芳基或雜芳基；其中-(C₃-C₇ 環烷基)、-(C₂-C₆ 雜環烷基)、金剛烷基、芳基或雜芳基中的至少一個 H 可各自獨立地被-X、-OH、-(C₁-C₄ 烷基)、-O(C₁-C₄ 烷基)、-(C=O)-(C₁-C₄ 烷基)、-(C=O)-O(C₁-C₄ 烷基)、-CF₃、-CF₂H、-OCF₃、-NR^{A5}R^{A6}、-S(=O)₂-(C₁-C₄ 烷基)、芳基或雜芳基取代；

R^{A5} 及 R^{A6} 各自獨立地為-H 或-(C₁-C₄ 烷基)；以及

X 可為 F、Cl 或 Br。

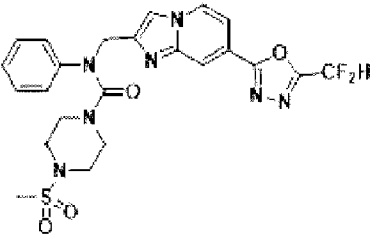
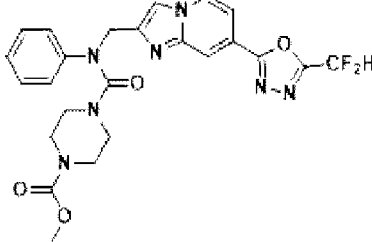
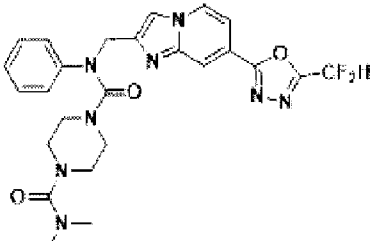
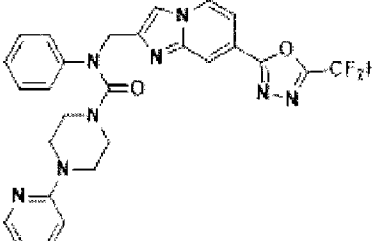
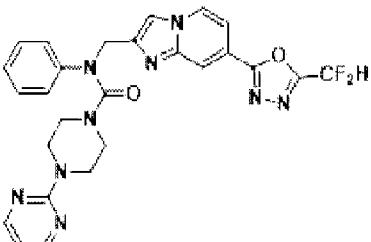
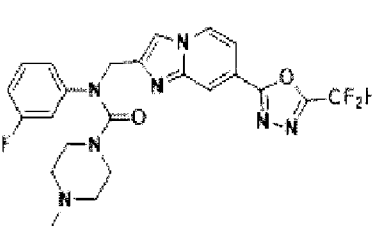
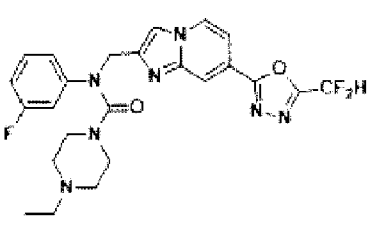
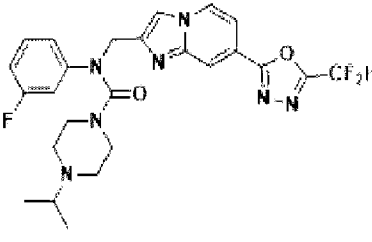
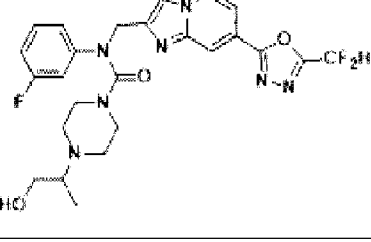
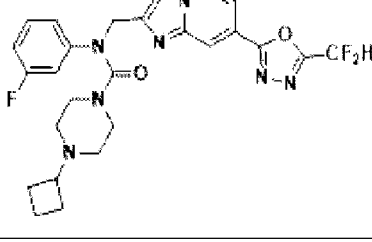
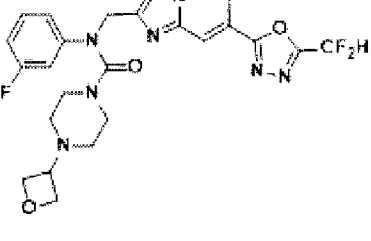
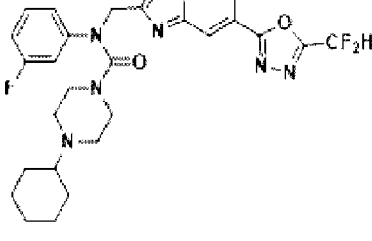
【請求項7】 如請求項 1 所述之 1,3,4-噁二唑衍生物化合物、其光學異構

體或其醫藥學上可接受的鹽，其係為下表所列之任何一種化合物：

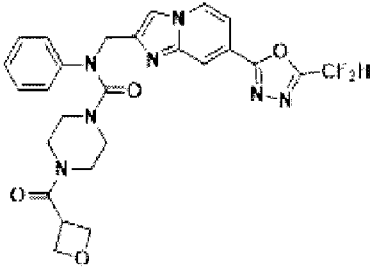
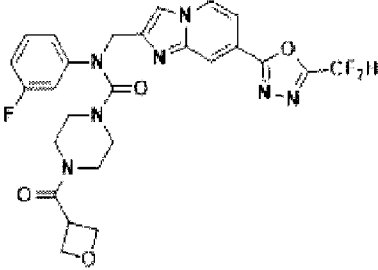
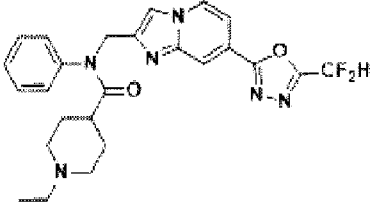
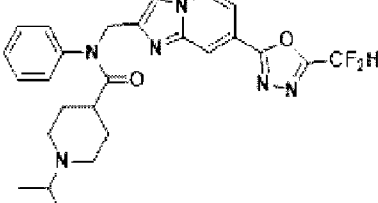
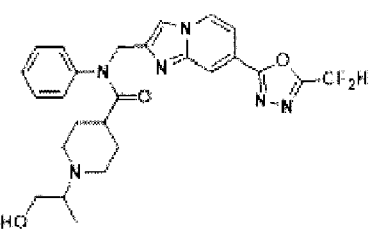
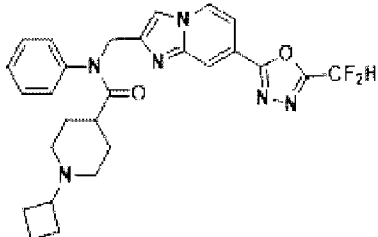
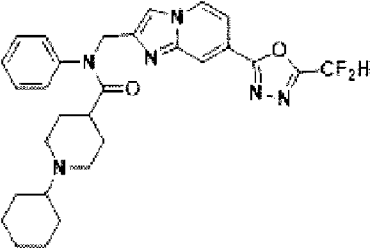
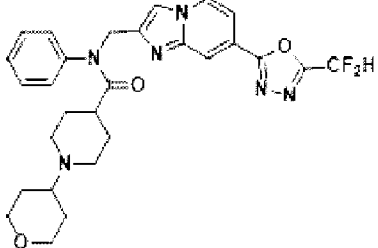
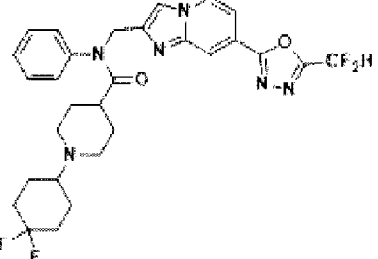
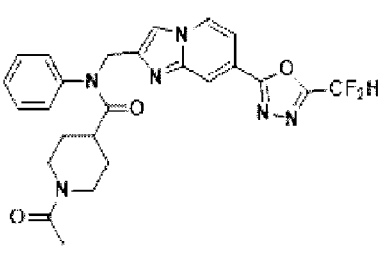
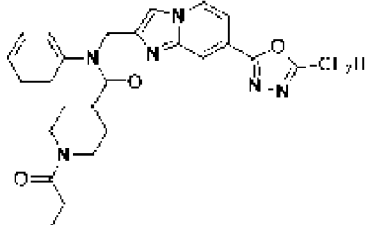
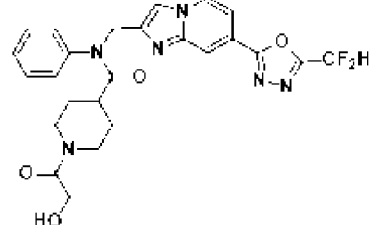
實施例	化合物	結構	實施例	化合物	結構
1	3009		2	3585	
3	3586		4	3587	
5	3588		6	3589	
7	3590		8	3591	
9	3592		10	3593	
11	3594		12	3595	
13	3596		14	3668	
15	3669		16	3670	

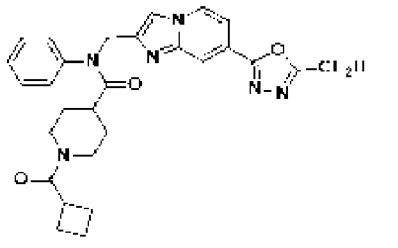
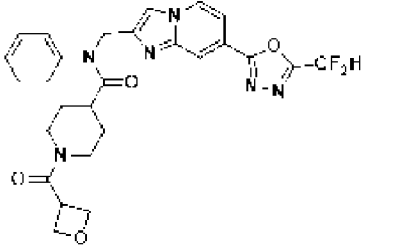
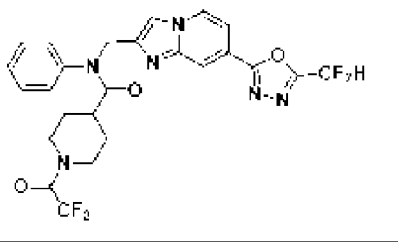
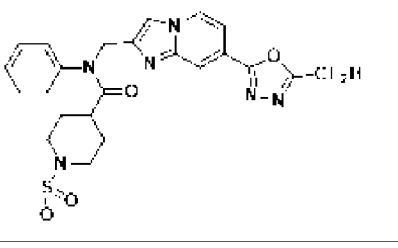
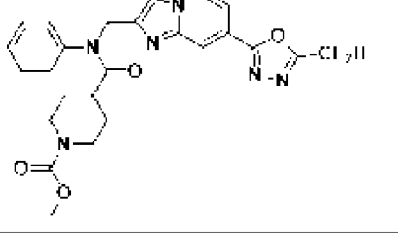
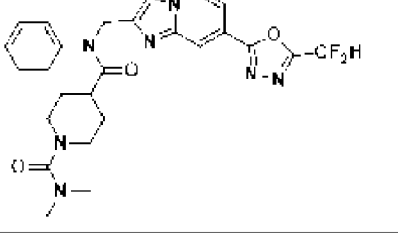
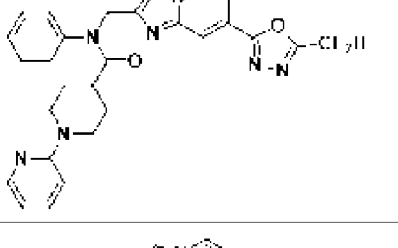
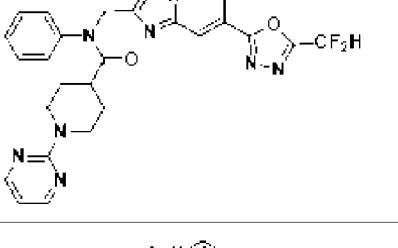
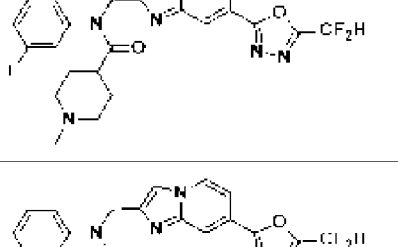
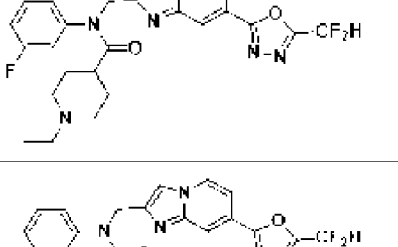
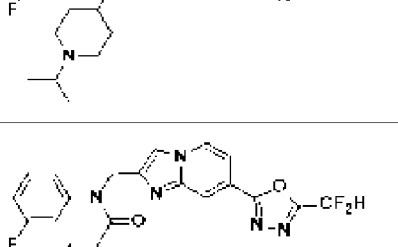
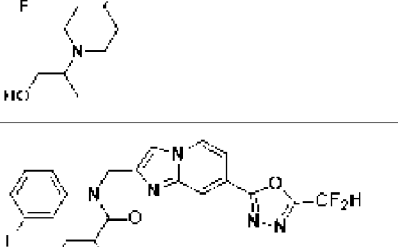
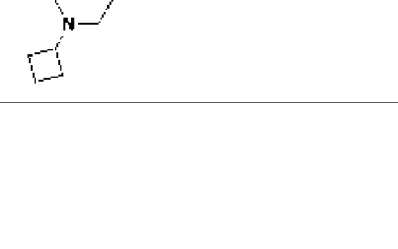
17	3671		18	3672	
19	3673		20	3674	
21	3675		22	3676	
23	3677		24	3678	
25	3679		26	3719	
27	3720		28	3721	
29	3722		30	3723	
31	3724		32	3725	
33	3782		34	3783	
35	3784		36	3785	

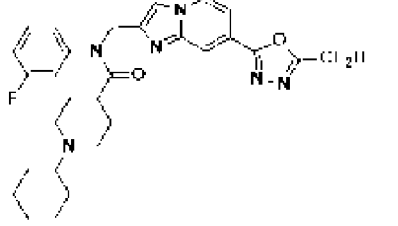
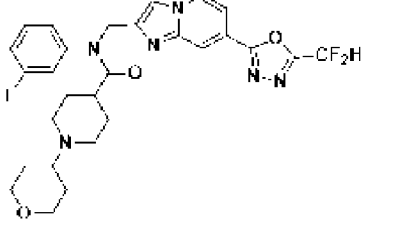
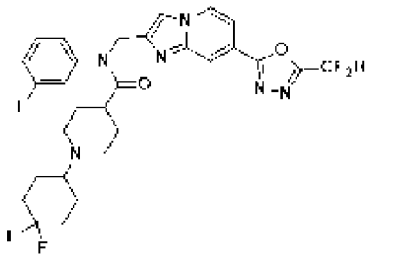
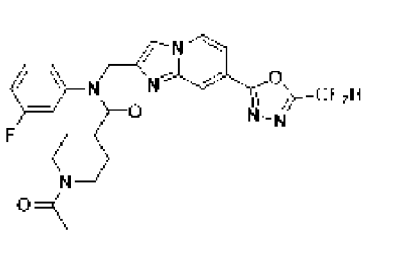
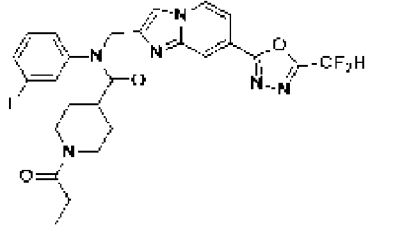
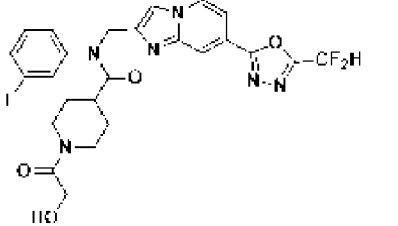
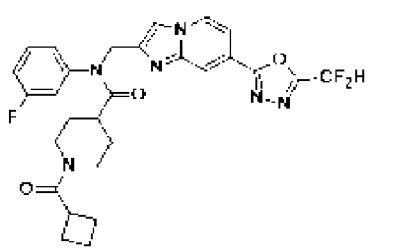
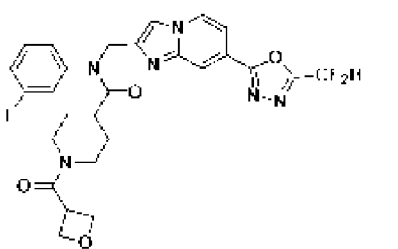
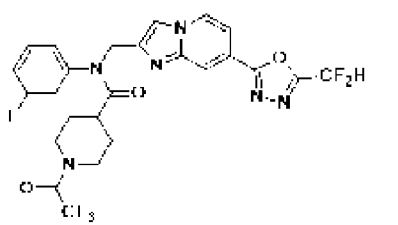
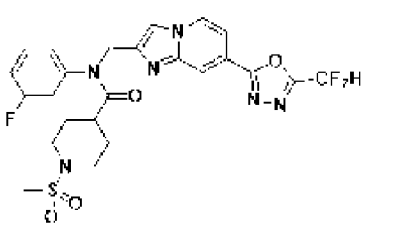
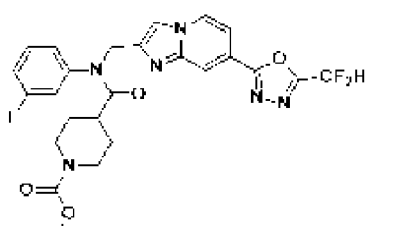
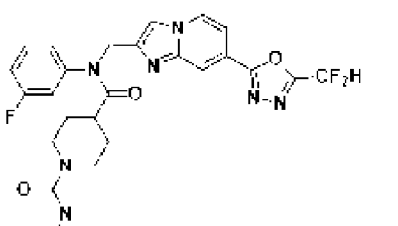
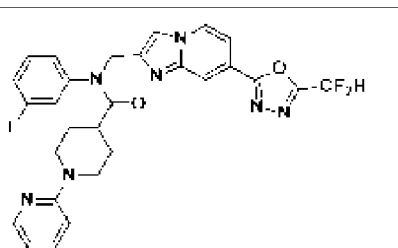
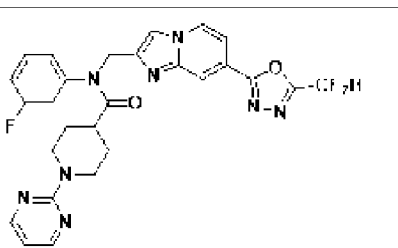
37	4033		38	4034	
39	4035		40	4036	
41	4037		42	4038	
43	4039		44	4040	
45	4041		46	4042	
47	4043		48	4044	

49	4045		50	4046	
51	4047		52	4048	
53	4049		54	4083	
55	4084		56	4085	
57	4086		58	4087	
59	4088		60	4089	

61	4090		62	4091	
63	4092		64	4093	
65	4094		66	4095	
67	4096		68	4097	
69	4098		70	4099	
71	4100		72	4101	

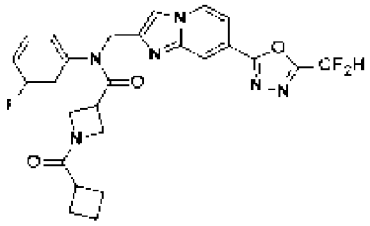
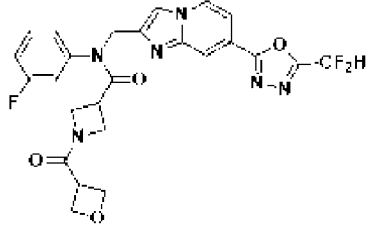
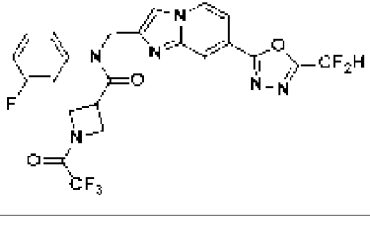
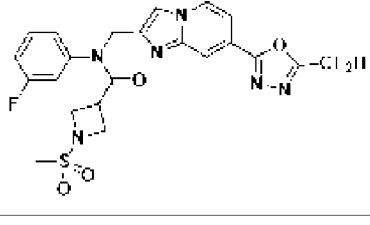
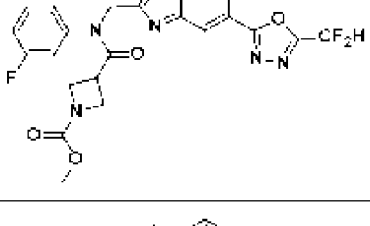
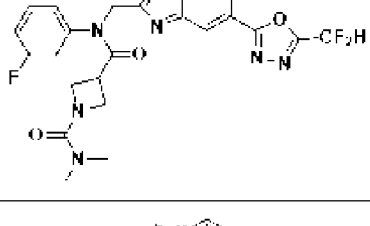
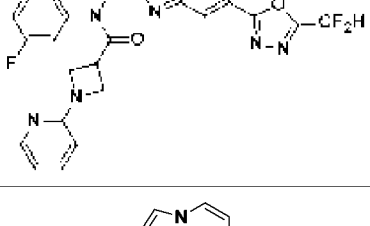
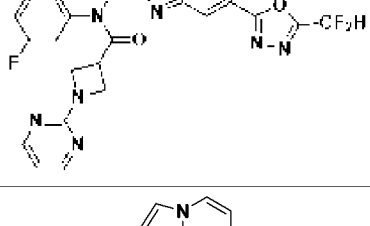
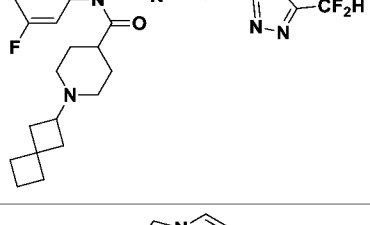
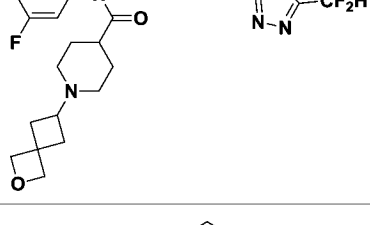
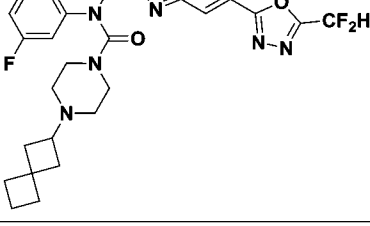
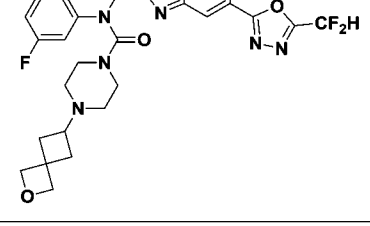
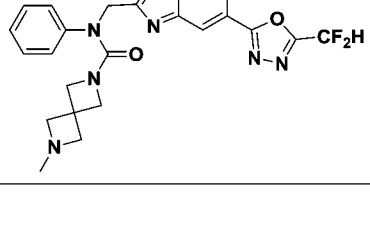
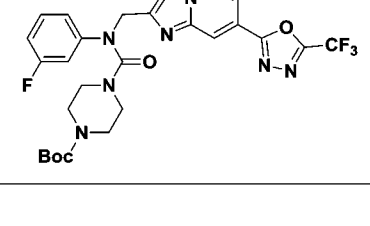
73	4102		74	4103	
75	4115		76	4116	
77	4117		78	4118	
79	4119		80	4120	
81	4121		82	4122	
83	4123		84	4124	

85	4125		86	4126	
87	4127		88	4128	
89	4129		90	4130	
91	4131		92	4132	
93	4137		94	4138	
95	4139		96	4140	
97	4141		98	4142	

99	4143		100	4144	
101	4145		102	4146	
103	4147		104	4149	
105	4150		106	4151	
107	4152		108	4153	
109	4154		110	4155	
111	4156		112	4157	

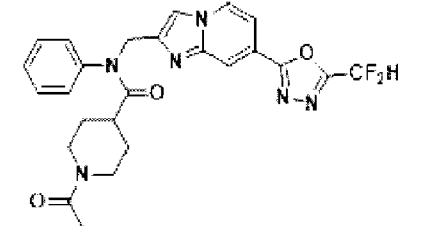
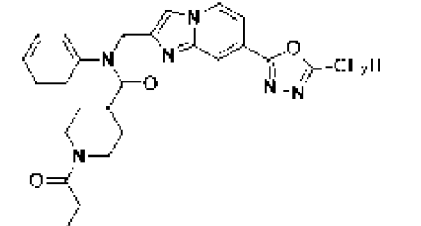
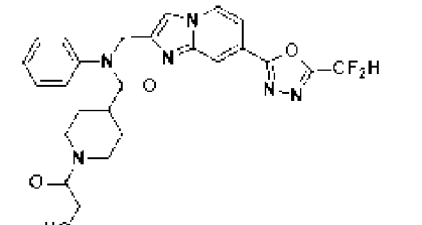
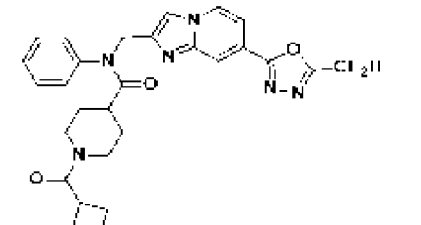
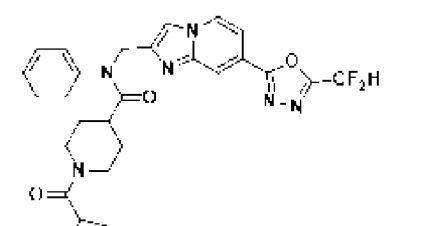
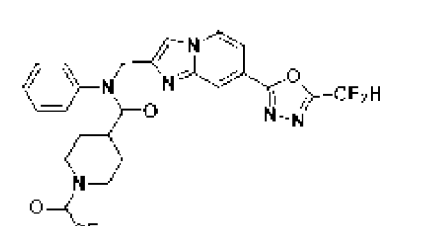
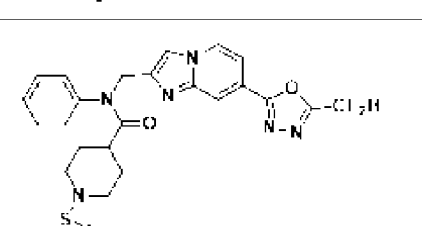
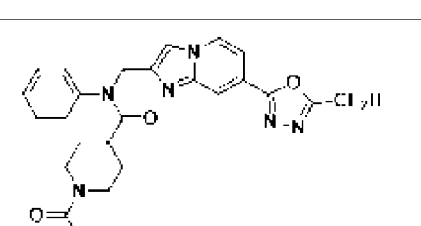
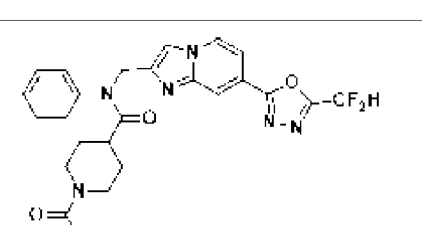
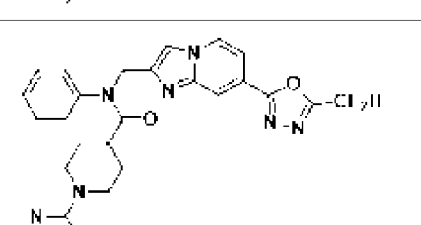
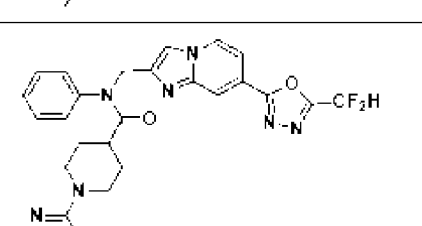
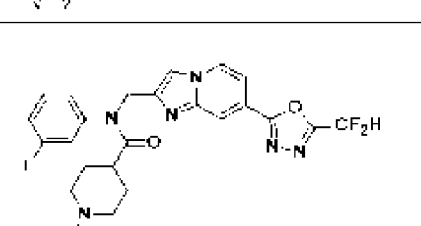
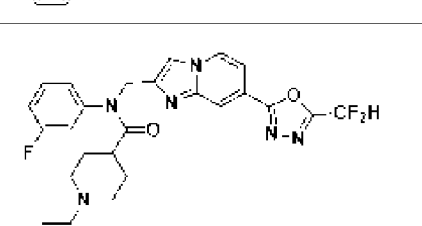
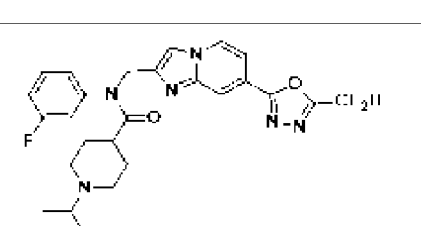
113	4158		114	4159	
115	4160		116	4161	
117	4162		118	4163	
119	4164		120	4165	
121	4166		122	4167	
123	4168		124	4169	
125	4170		126	4171	
127	4172		128	4173	

129	4174		130	4175	
131	4176		132	4177	
133	4188		134	4189	
135	4190		136	4191	
137	4192		138	4193	
139	4194		140	4195	
141	4196		142	4197	
143	4198		144	4199	

145	4200		146	4201	
147	4202		148	4203	
149	4204		150	4205	
151	4206		152	4207	
153	4618		154	4619	
155	4620		156	4621	
157	4625		158	6892	

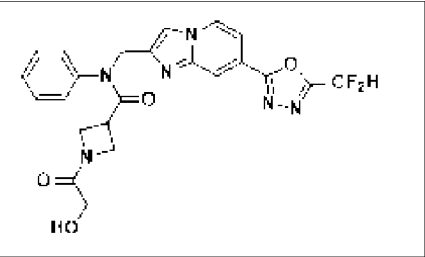
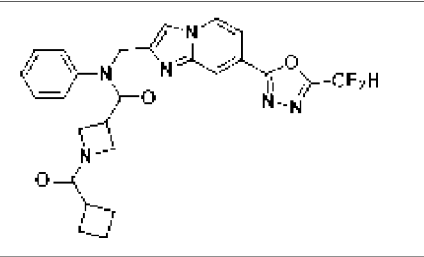
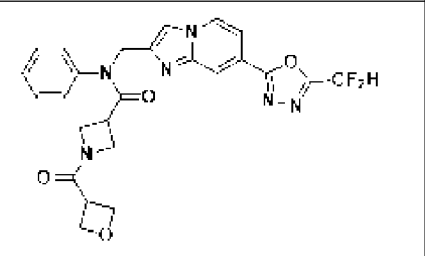
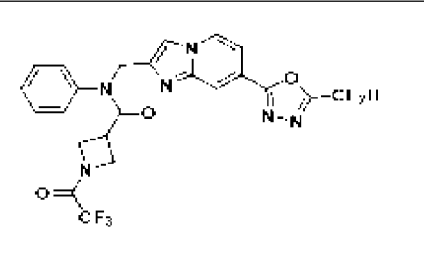
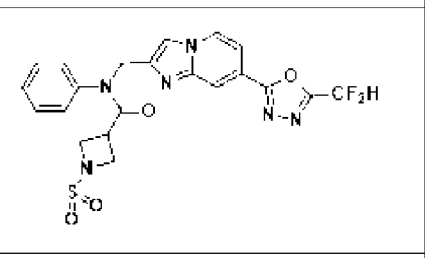
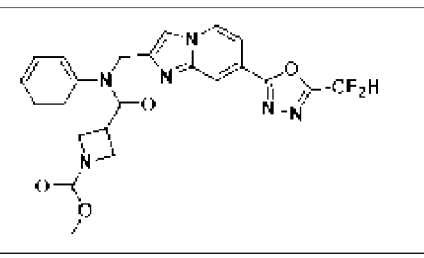
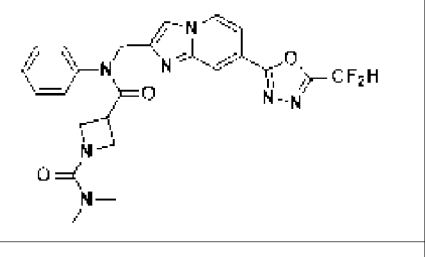
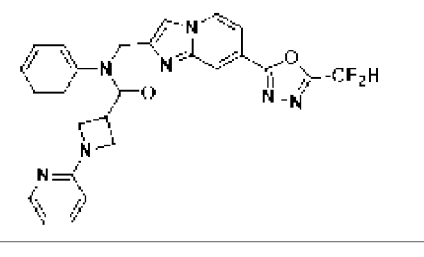
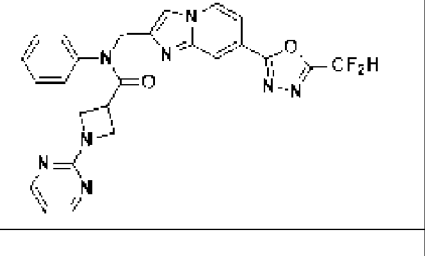
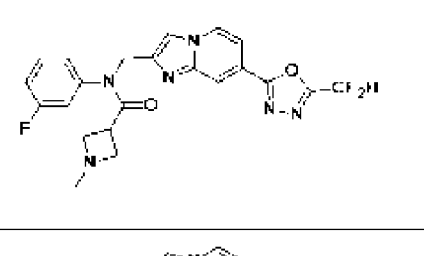
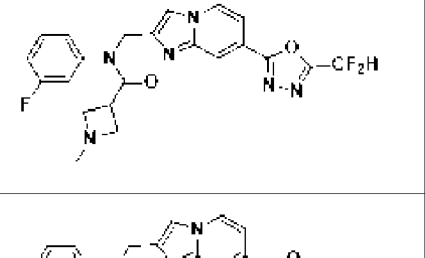
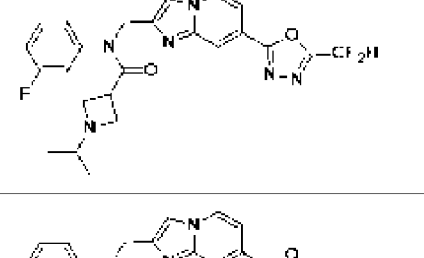
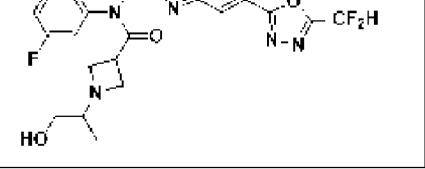
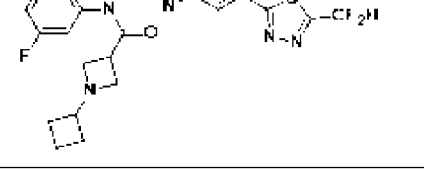
【請求項8】 如請求項 7 所述之 1,3,4-噁二唑衍生物化合物、其光學異構體或其醫藥學上可接受的鹽，其係為下表所列之任何一種化合物：

實施例	化合物	結構	實施例	化合物	結構
33	3782		34	3783	
40	4036		75	4115	
76	4116		77	4117	
78	4118		79	4119	
80	4120		81	4121	

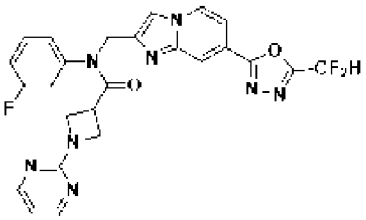
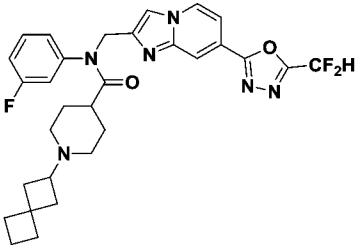
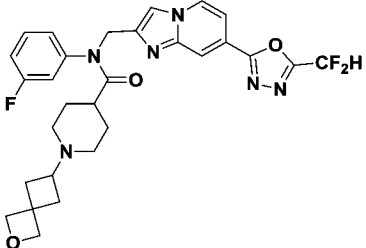
82	4122		83	4123	
84	4124		85	4125	
86	4126		87	4127	
88	4128		89	4129	
90	4130		91	4131	
92	4132		93	4137	
94	4138		95	4139	

96	4140		97	4141	
98	4142		99	4143	
100	4144		101	4145	
102	4146		103	4147	
104	4149		105	4150	
106	4151		107	4152	
108	4153		109	4154	

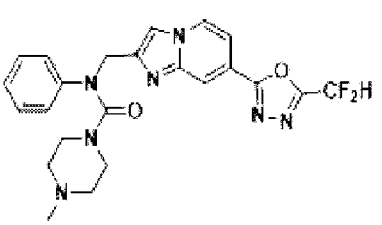
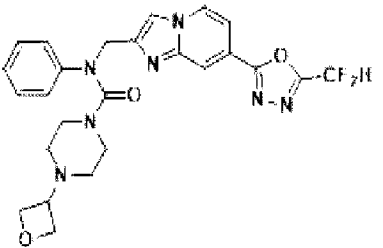
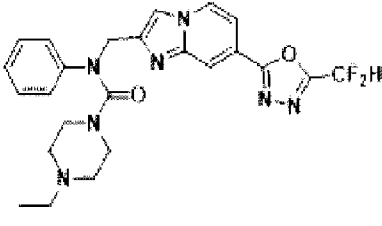
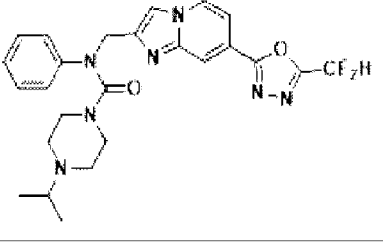
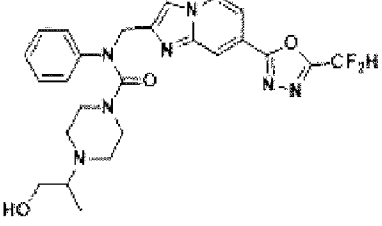
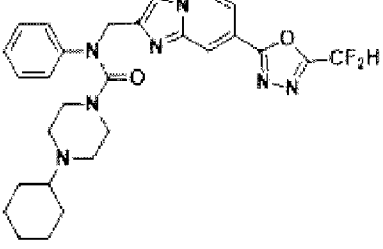
第 25 頁，共 34 頁(發明申請專利範圍)

124	4169		125	4170	
126	4171		127	4172	
128	4173		129	4174	
130	4175		131	4176	
132	4177		133	4188	
134	4189		135	4190	
136	4191		137	4192	

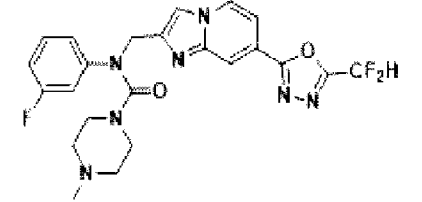
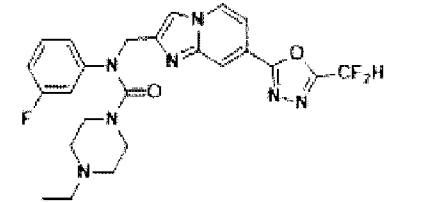
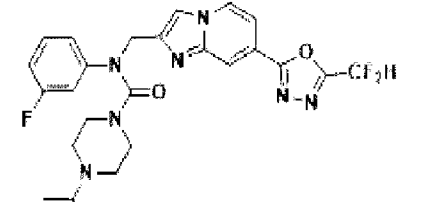
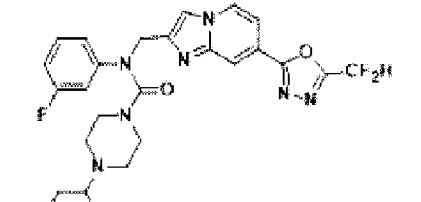
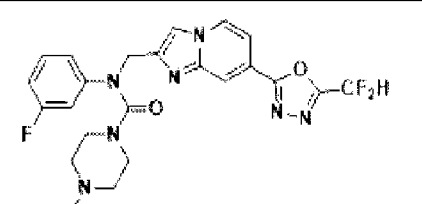
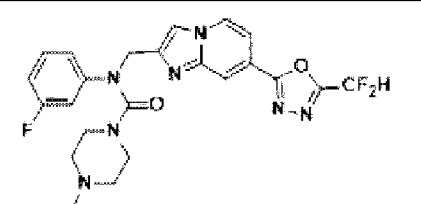
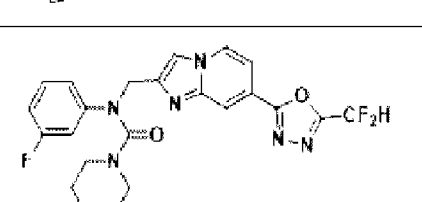
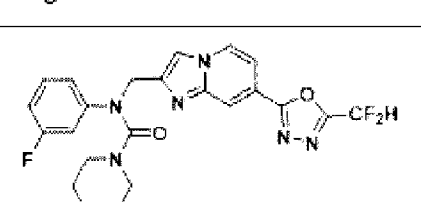
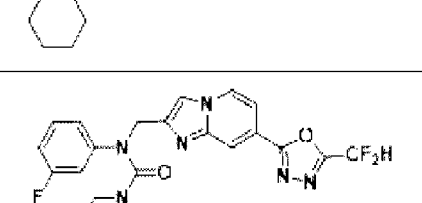
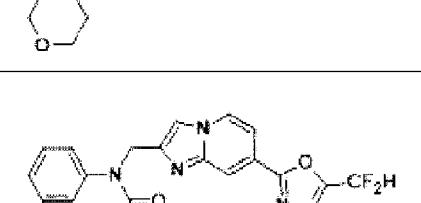
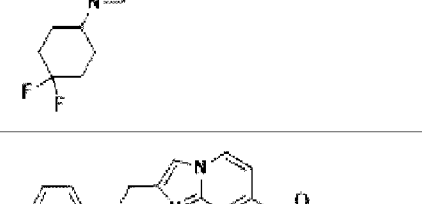
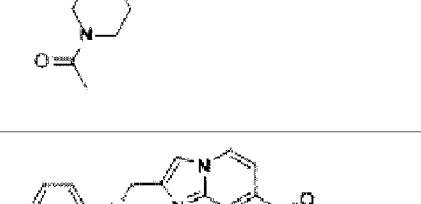
138	4193		139	4194	
140	4195		141	4196	
142	4197		143	4198	
144	4199		145	4200	
146	4201		147	4202	
148	4203		149	4204	
150	4205		151	4206	

152	4207		153	4618	
154	4619				

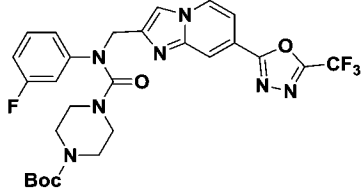
【請求項9】 如請求項 7 所述之 1,3,4-噁二唑衍生物化合物、其光學異構體或其醫藥學上可接受的鹽，其係為下表所列之任何一種化合物：

實 施 例	化合物	結構	實 施 例	化合物	結構
35	3784		36	3785	
37	4033		38	4034	
39	4035		41	4037	

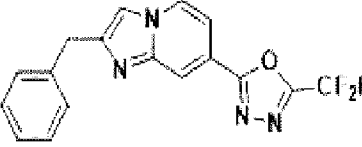
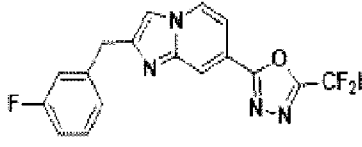
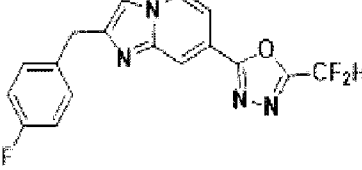
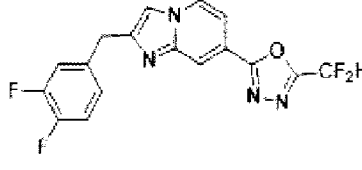
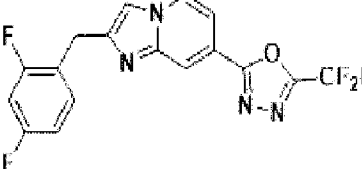
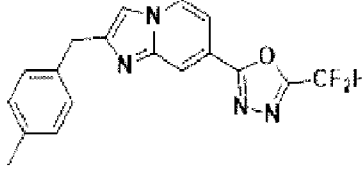
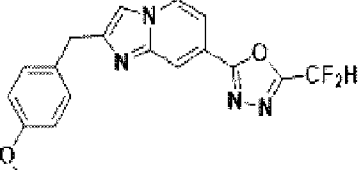
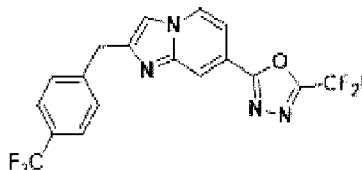
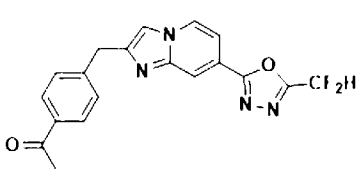
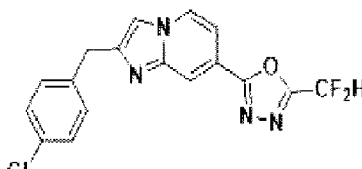
42	4038		43	4039	
44	4040		45	4041	
46	4042		47	4043	
48	4044		49	4045	
50	4046		51	4047	
52	4048		53	4049	

54	4083		55	4084	
56	4085		57	4086	
58	4087		59	4088	
60	4089		61	4090	
62	4091		63	4092	
64	4093		65	4094	

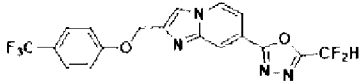
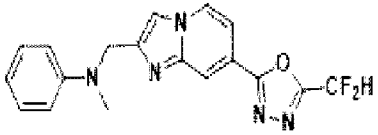
66	4095		67	4096	
68	4097		69	4098	
70	4099		71	4100	
72	4101		73	4102	
74	4103		155	4620	
156	4621		157	4625	

158	6892				
-----	------	---	--	--	--

【請求項10】 如請求項 7 所述之 1,3,4-噁二唑衍生物化合物、其光學異構體或其醫藥學上可接受的鹽，其係為下表所列之任何一種化合物：

實施例	化合物	結構	實施例	化合物	結構
1	3009		2	3585	
3	3586		4	3587	
5	3588		6	3589	
7	3590		8	3591	
9	3592		10	3593	

11	3594		12	3595	
13	3596		14	3668	
15	3669		16	3670	
17	3671		18	3672	
19	3673		20	3674	
21	3675		22	3676	
23	3677		24	3678	
25	3679		26	3719	
27	3720		28	3721	
29	3722		30	3723	

31	3724		32	3725	
----	------	---	----	------	---

【請求項11】 一種用於預防或治療組蛋白脫乙酰基酶 6 介導的疾病的醫藥組合物，其包含如請求項 1 至請求項 10 中任一項所述之化學式 I 表示的化合物、其光學異構體或其醫藥學上可接受的鹽作為活性成分。

【請求項12】 如請求項 11 所述之用於預防或治療組蛋白脫乙酰基酶 6 介導的疾病的醫藥組合物，其中

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