



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113603683 B

(45) 授权公告日 2024.06.14

(21) 申请号 202111073361.5

A61K 31/547 (2006.01)

(22) 申请日 2016.07.15

A61K 31/422 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113603683 A

A61K 31/5386 (2006.01)

A61P 31/06 (2006.01)

(43) 申请公布日 2021.11.05

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

62/193,963 2015.07.17 US

CN 1130379 A, 1996.09.04

WO 2007000644 A1, 2007.01.04

CN 1163615 A, 1997.10.29

(62) 分案原申请数据

201680054227.1 2016.07.15

CN 1184481 A, 1998.06.10

CN 101965353 A, 2011.02.02

US 2001041728 A1, 2001.11.15

(73) 专利权人 结核病药物开发全球联盟公司
地址 美国纽约州

US 2005065187 A1, 2005.03.24

WO 2004002967 A1, 2004.01.08

(72) 发明人 C·B·库珀 H·黄 D·张
N·福特威 T·金子

Ji-Young Kim等.Synthesis and structure-activity studies of novel homomorpholine oxazolidinone

antibacterial agents.《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》.2009,第19卷(第2期),第551-552页.

(74) 专利代理机构 北京市君合律师事务所
11517

专利代理师 吴瑜 黄遵玲

Ji-Young Kim等.Synthesis and structure-activity studies of novel homomorpholine oxazolidinone antibacterial agents.《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》.2009,第19卷(第2期),第551-553页. (续)

(51) Int.Cl.

C07D 413/06 (2006.01)

C07D 263/20 (2006.01)

C07D 263/24 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 513/08 (2006.01)

C07D 495/10 (2006.01)

C07D 491/107 (2006.01)

C07D 498/08 (2006.01)

A61K 31/554 (2006.01)

审查员 王瑞

权利要求书6页 说明书133页

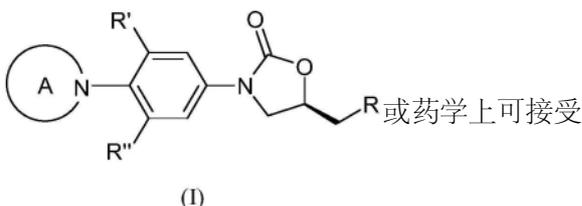
(54) 发明名称

用于抗微生物治疗的经取代苯基噁唑烷酮

的盐,其具有以含N单环、二环或螺环取代基为特征的环A。本发明还涉及其制备、以及其作为药物用于治疗结核分枝杆菌以及其它微生物感染的用途,可以单独使用或与其它抗感染治疗物联合使用。

(57) 摘要

本发明涉及新型噁唑烷酮(式I):



CN 113603683 B

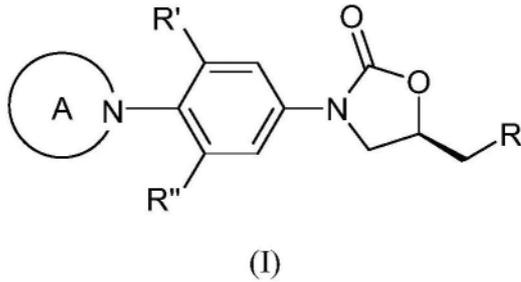
[接上页]

(56) 对比文件

Pradip K. Gadekar 等.Design,
synthesis and biological evaluation of

novel azaspiro analogs of linezolid as
antibacterial and antitubercular agents.
《European Journal of Medicinal
Chemistry》.2016,第122卷第475-487页.

1. 式I的化合物:



或其药学上可接受盐,其中:

R独立地为OC(O)R₂、NHS(O)₂R₂、NR₃R₄或NHC(O)R₅;

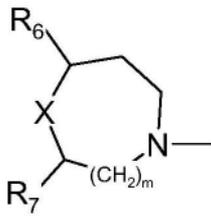
R'和R''独立地为H、F或Cl;

每个R₂独立地为C₁-C₆烷基,其中所述C₁-C₆烷基任选地被1至4个选自以下的基团取代:卤素、羟基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆酰氧基、CF₃、NO₂、CN和NH₂;

R₃和R₄跟与之相连的氮一起形成具有1至3个附加的N原子的4至8元杂芳基,其中杂芳基任选地被1至4个选自以下的基团取代:卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、CF₃、NO₂、CN;

R₅为呋喃基或噻吩基,其中所述呋喃基或噻吩基任选地被1至4个选自以下的基团取代:卤素、羟基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆酰氧基、CF₃、NO₂、CN和NH₂;

环A选自:



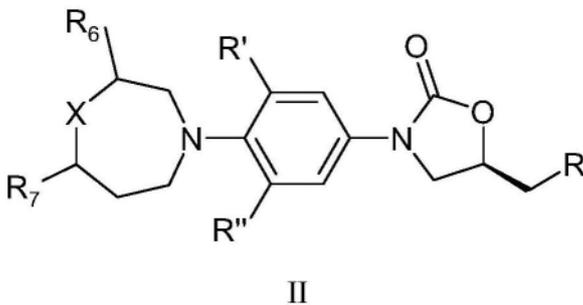
其中,

R₆和R₇各自独立地为H、F、CH₃、CH₂CH₃或CF₃;

X=S、SO或SO₂;

m为1或2。

2. 由式II表示的化合物:



或其药学上可接受盐,其中,

R独立地为OC(O)R₂、NR₃R₄、NHS(O)₂R₂、NHC(O)R₅;R'和R''独立地为H或F;

R₂独立地为C₁-C₆烷基;

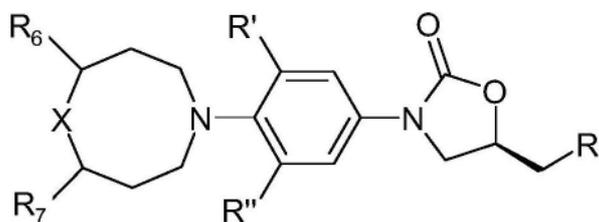
R₃和R₄跟与之相连的氮一起以形成三唑;

R_5 为呋喃基或噻吩基；

R_6 和 R_7 独立地为H、F、 CH_3 、 CH_2CH_3 或 CF_3 ；

$X=S$ 、 SO 或 SO_2 。

3. 由式III表示的化合物：



III

或其药学上可接受盐,其中,

R 独立地为 $OC(O)R_2$ 、 NR_3R_4 、 $NHS(O)_2R_2$ 、 $NHC(O)R_5$; R' 和 R'' 独立地为H或F;

R_2 独立地为 C_1 - C_6 烷基;

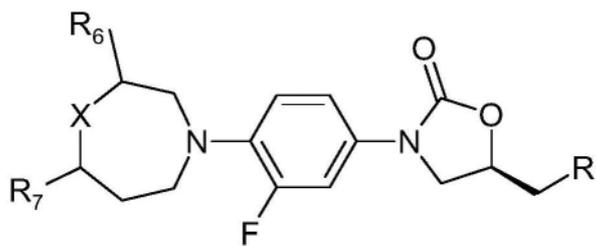
R_3 和 R_4 跟与之相连的氮一起以形成三唑;

R_5 为呋喃基或噻吩基;

R_6 和 R_7 独立地为H、F、 CH_3 、 CH_2CH_3 或 CF_3 ;

$X=S$ 、 SO 或 SO_2 。

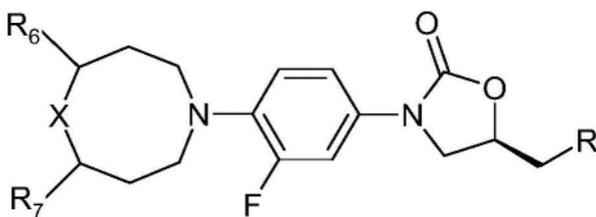
4. 由式IIa、IIb、IIIa或IIIb表示的化合物：



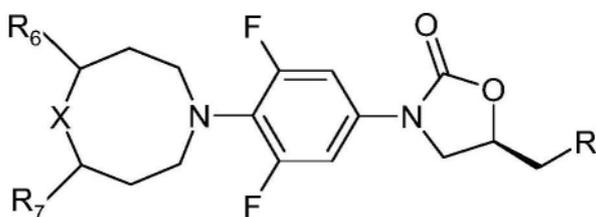
IIa



IIb



IIIa



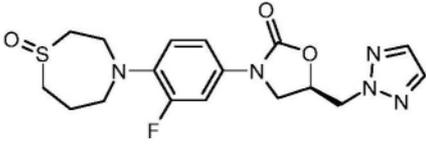
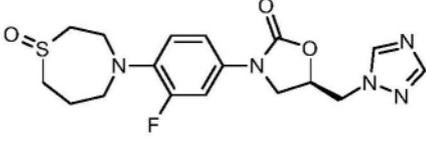
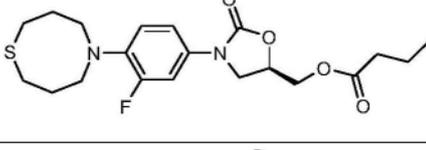
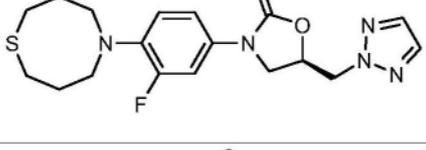
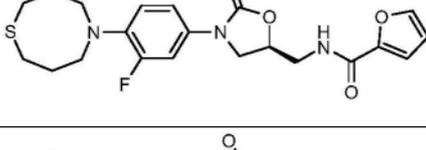
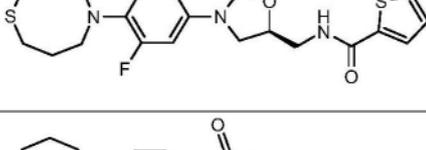
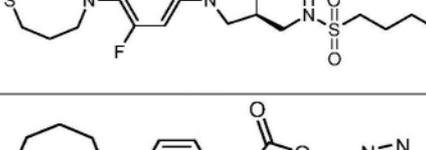
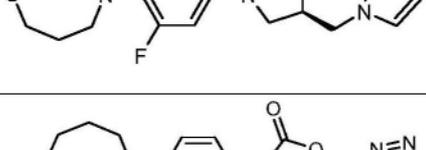
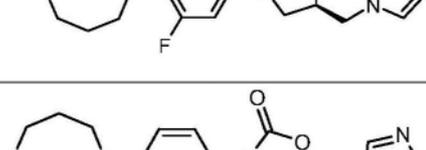
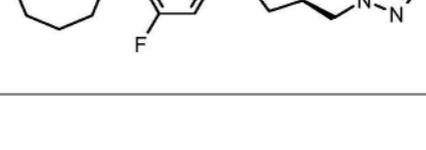
IIIb

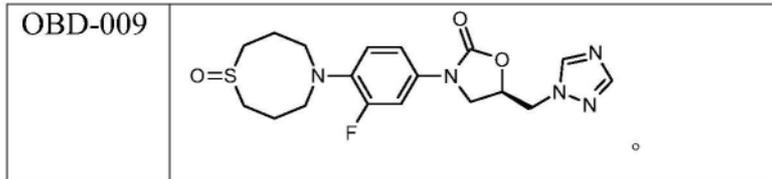
或其药学上可接受盐,其中,

- R独立地为OC(O)CH₃、OC(O)CH₂CH₂CH₃、NHCH₃、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、1,2,5-三唑、NHS
 (O)₂R₂、NHC(O)R₅;
 R₂独立地为C₁-C₆烷基;
 R₅独立地为咪唑基、噻吩基;且
 X=S、SO或SO₂。

5. 一种化合物或其药学上可接受盐,其中所述化合物是:

OTB-107	
OTB-106	
OTB-108	
OTB-111	
OTB-112	
OTB-116	
OTB-119	
OTB-411	
OTB-126	
OTB-127	
OTB-137	

OTB-138	
OTB-140	
OTB-110	
OTB-113	
OTB-117	
OTB-118	
OTB-120	
OBD-001	
OBD-002	
OBD-008	 <p style="text-align: right;">或</p>



6. 一种药物组合物,其包含如权利要求1-5中任一项所述的化合物或其盐,和一种或多种药学上可接受的载体和/或添加剂。

7. 如权利要求6所述的药物组合物,进一步包含一种或多种另外的抗感染治疗物。

8. 如权利要求1-5中任一项所述的化合物或其盐在制备用于预防和治疗人类中微生物感染的药物中的用途,其中所述预防和治疗是通过向有需要的患者施用治疗有效量的所述化合物或其盐。

9. 权利要求8所述的用途,其中所述微生物感染是由结核分枝杆菌引起的。

用于抗微生物治疗的经取代苯基噁唑烷酮

[0001] 本申请是申请号为2016800542271、申请日为2016年7月15日、发明名称为“用于抗微生物治疗的经取代苯基噁唑烷酮”的中国发明专利申请的分案申请,原申请为国际申请号为PCT/US2016/042486的中国国家阶段申请,该国际申请要求申请日为2015年7月17日,申请号为62/193,963的美国申请的优先权。

发明领域

[0002] 本发明总体上涉及具有抗菌活性的化合物,并且更具体地,涉及具有抗结核性质的化合物。特别地,本发明涉及可用于治疗有需要的患者中的结核病的经取代的苯基噁唑烷酮化合物。

[0003] 以下引用或依赖的所有文件明确地通过引用并入本文。

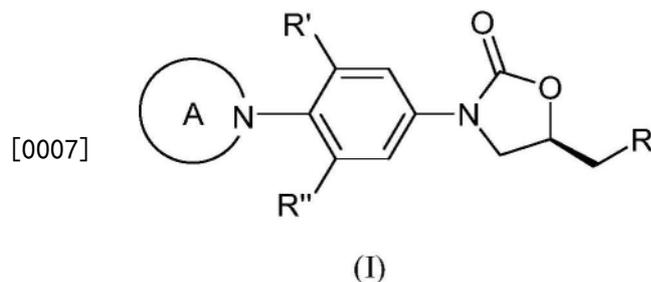
发明背景

[0004] 利奈唑胺是首创新药,并于2000年被批准用于多种临床应用,包括治疗由金黄色葡萄球菌/耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、耐万古霉素肠球菌和肺炎链球菌(Pen-S)引起的医院内和社区获得性肺炎和皮肤感染。利奈唑胺表现出针对结核分枝杆菌(包括多重耐药(MDR)和广泛耐药(XDR)菌株在内)的体外抑菌活性,最低抑菌浓度(MIC)低于1 μ g/ml。然而,它在小鼠结核病模型中仅显示出一般的活性。尽管如此,利奈唑胺已经在联合治疗方案中被超适应症用于治疗多重耐药结核病。

[0005] 目前在临床开发中的噁唑烷酮在长期给药(即超过一个月)后,在动物中显示骨髓毒性,这被认为与线粒体蛋白质合成(MPS)抑制有关,其安全边际很窄或没有安全边际。由于这类化合物的抗微生物作用模式是抑制微生物蛋白质合成,所以这些化合物表现出的MPS抑制及随之而来的骨髓毒性被认为是机制特异性的。这些噁唑烷酮通常显示高清除率,因此需要在临床治疗TB或其正在开发用于的其他适应症中施用高剂量(例如,每天500mg至1600mg)以实现有效暴露。因此,确定用于TB治疗的新一代噁唑烷酮将是非常合乎需要的,其将显示出改善的针对TB的效力和功效、降低的系统清除率以将日剂量降低至500mg以下,以及减少的MPS抑制和相关的骨髓毒性,使长期施用时的安全边际得到改善。

发明概述

[0006] 本发明涉及式I的新型噁唑烷酮:



[0008] 或其药学上可接受盐、水合物或溶剂合物,其中,

[0009] R独立地为OR₁、OC(O)R₂、OC(O)NHR₂、OS(O₂)R₂、NHS(O)₂R₂、NR₃R₄、NHC(O)R₅;

[0010] R'和R''独立地为H、F、Cl或OMe;

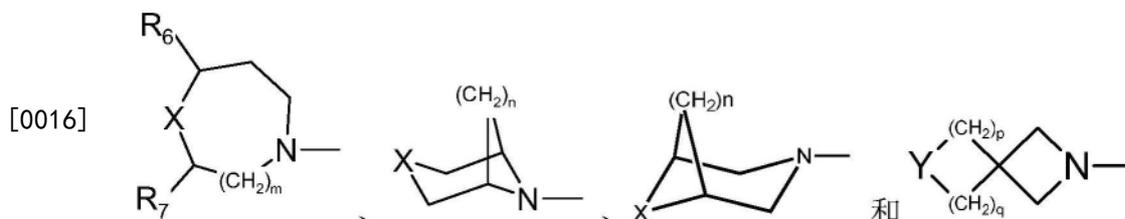
[0011] 每个R₁独立地为H、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基,其中所述烷基、环烷基任选地被1至4个选自以下的基团取代:卤素、羟基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基;

[0012] 每个R₂独立地为C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、杂环基、杂芳基或芳基,其中所述烷基、环烷基、杂环基、杂芳基或芳基任选地被1至4个选自以下的基团取代:卤素、羟基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆酰氧基、CF₃、NO₂、CN和NH₂;

[0013] R₃和R₄各自独立地为H、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、杂环基、杂芳基、芳基;或者R₃和R₄跟与之相连的氮一起形成具有1至3个选自O、S或N的附加杂原子的4至8元杂环基或杂芳基,其中所述烷基、环烷基、杂环基、杂芳基或芳基任选地被1至4个选自以下的基团取代:卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、CF₃、NO₂、CN;

[0014] 每个R₅独立地为C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₁-C₆烷氧基、杂芳基、芳基,其中所述烷基、环烷基、杂环基、杂芳基或芳基任选地被1至4个选自以下的基团取代:卤素、羟基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆酰氧基、CF₃、NO₂、CN和NH₂;

[0015] 环A选自:



[0017] 其中,

[0018] R₆和R₇各自独立地为H、F、CH₃、CH₂CH₃、CF₃、苯基;

[0019] X=O、S、SO、SO₂;

[0020] Y=O、S、SO、SO₂和NR₈;

[0021] m为1或2;

[0022] n为1或2;

[0023] p为1或2;

[0024] q为1或2;

[0025] R₈独立地为H、C₁-C₄烷基、C₃-C₆环烷基、COCH₃和对甲苯磺酰基,其中所述烷基、环烷基任选地被1至4个选自以下的基团取代:卤素、羟基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆酰氧基、CF₃、NO₂、CN和NH₂。

[0026] 在另一个方面中,本发明提供了药物组合物,其包含至少一种式I化合物或其盐、水合物或溶剂合物,和一种或多种药学上可接受的载体和/或添加剂。

[0027] 在另一个方面中,本发明提供了通过向有需要的患者施用治疗有效量的式I化合物或其盐、水合物或溶剂合物而治疗人类中微生物感染的方法。

[0028] 在另一个方面中,本发明包括式I或其盐、水合物或溶剂合物的药物组合物,其进一步包含一种或多种另外的抗感染治疗物。

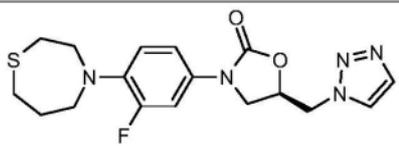
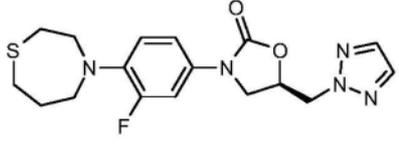
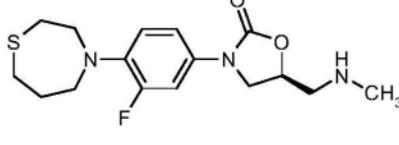
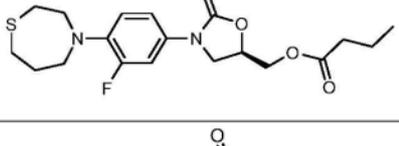
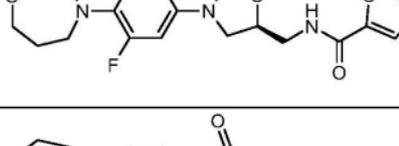
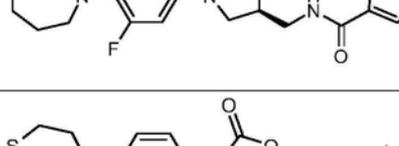
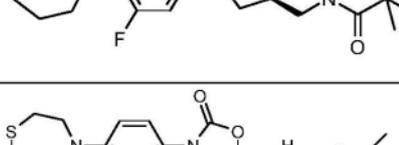
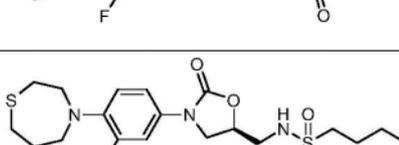
[0029] 在又一个方面中,本发明涉及根据式I所示的化合物或其药学上可接受盐、水合物或溶剂合物,其用作人类中的抗结核(TB)治疗剂。

发明详述

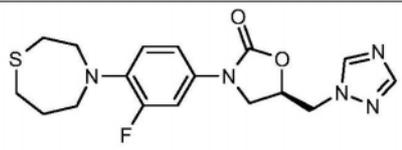
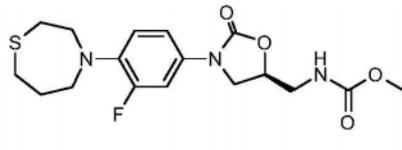
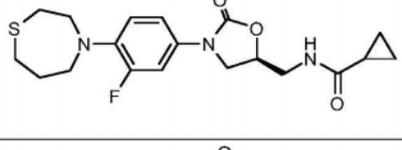
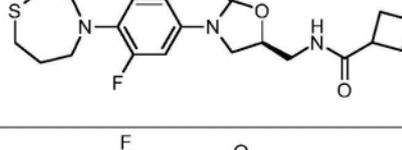
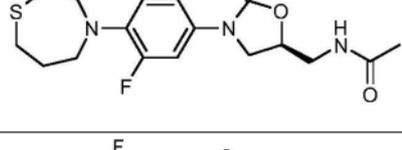
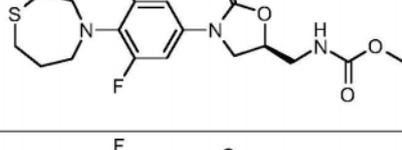
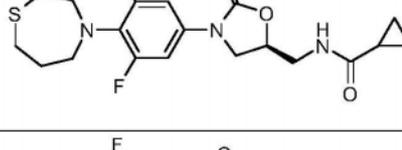
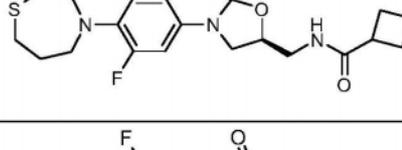
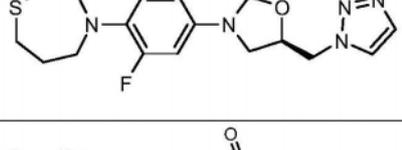
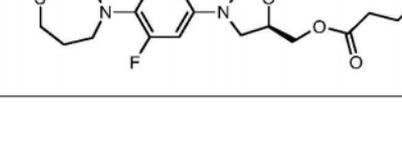
[0030] 本发明的一个方面是提供如上所示和所述的根据式I所示的新化合物。特别地,本发明的化合物是可用于有效对抗许多人类和兽类病原体的抗微生物剂,包括革兰氏阳性好氧细菌、结核分枝杆菌、鸟分枝杆菌等。因此,本发明提供了根据式I所示的新化合物,以及其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。公式I中的变量值在以下段落中提供。

[0031] 下表1通过指示其结构,以及其分别如以下实施例9和10中所述进行测试时针对结核分枝杆菌H37Rv菌株的体外活性和体外MPS抑制活性,而显示了本发明化合物的一些具体实例。如下表1中所示,有效的抗结核药剂表现出低MIC值(MIC低于 $1\mu\text{g}/\text{mL}$ 的特定化合物)。相反地, IC_{50} 的高MPS抑制指示减小的线粒体蛋白质的体外合成活性,并且指示降低的体内骨髓抑制毒性。在本发明的某些实施方式中,具有最佳治疗指数的化合物是显示出与MPS抑制相对较高的 IC_{50} 结合的相对较低MIC值的那些化合物。表1中提供了本发明的代表性化合物(其中条目“NA”(即“不适用”)表示未测量特定值):

[0032] 表1

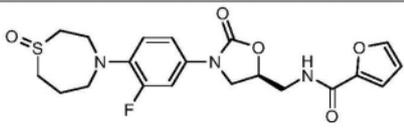
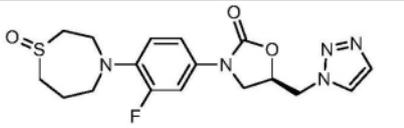
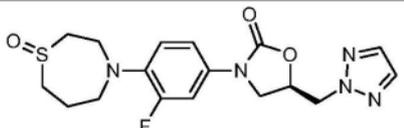
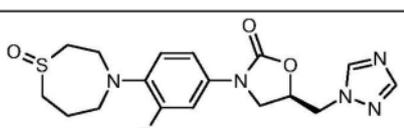
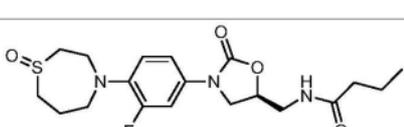
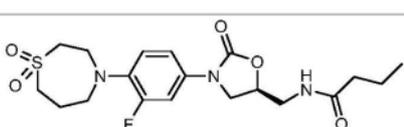
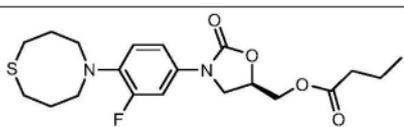
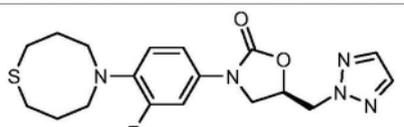
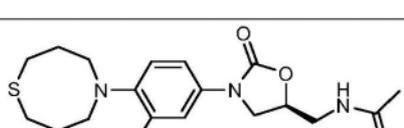
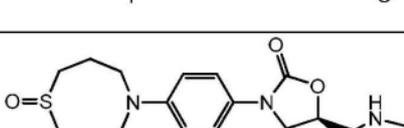
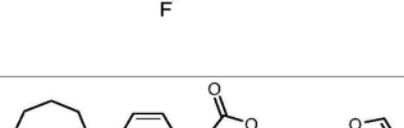
化合物	结构	HRMS [M+H] ⁺	针对 H ₃₇ Rv 的 MIC (μg/mL)	IC ₅₀ (μM) MPS 抑制
OTB-107		378.1396	0.03	84.85
OTB-106		378.1403	2	> 100
OTB-109		340.1484	32	NA
OTB-108		397.1613	0.125	> 100
OTB-111		420.1400	0.125	60.32
OTB-112		382.1620	0.5	> 100
OTB-115		410.1942	3.733	> 100
OBD-005		395.1679	0.055	15.63
OTB-116		446.1623	3.812	> 100

[0033]

OTB-119		378.1421	0.456	> 100
OTB-412		384.1371	0.199	10
OTB-413		394.1580	0.108	9.13
OTB-414		408.1736	0.171	NA
OTB-407		386.1330	0.097	3.079
OTB-410		402.1287	0.125	> 100
OTB-408		412.1485	0.342	3.608
OTB-409		426.1643	0.477	8.51
OTB-411		396.1296	0.124	8.73
OTB-126		413.1573	0.847	35.60

[0034]

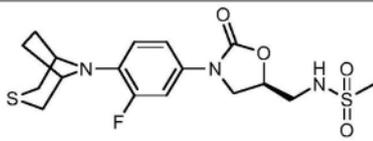
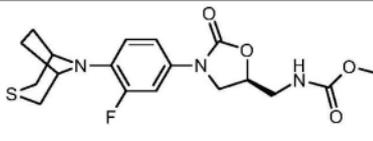
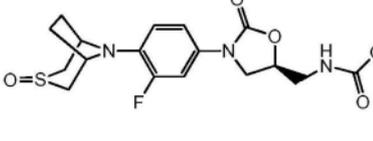
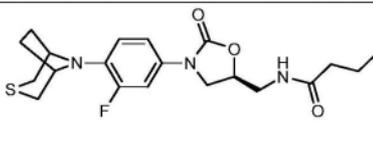
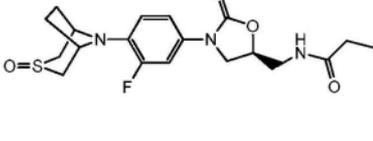
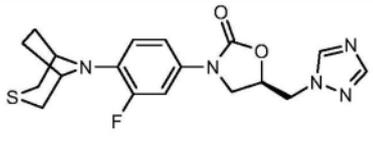
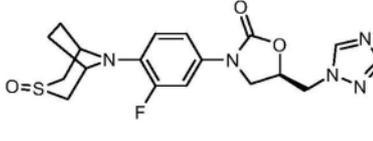
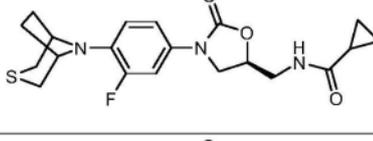
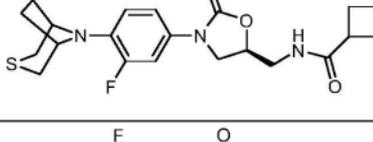
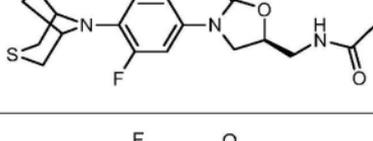
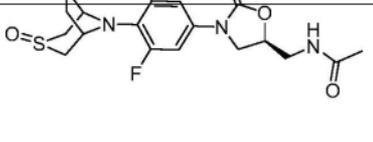
[0035]

OTB-127		436.1371	1.234	10.15
OTB-137		394.1328	0.277	7.64
OTB-138		394.1338	7.565	> 100
OTB-140		394.1339	3.695	> 100
OBD-006		411.1628	0.49	7.485
OBD-007		427.1577	0.46	19.81
OTB-110		411.1786	0.125	> 100
OTB-113		392.1590	2	> 100
OTB-114		382.1620	0.05-0.11	28-29
OTB-124		398.1540	0.26-1.4	94->100
OTB-117		434.1581	0.665	56.32

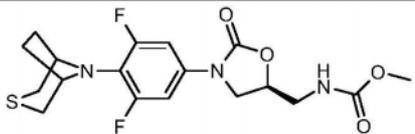
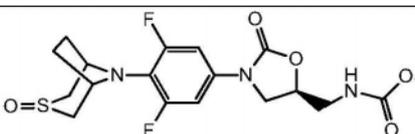
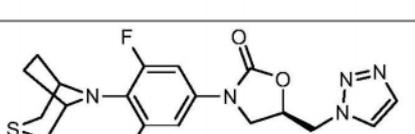
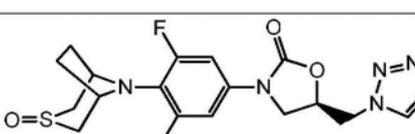
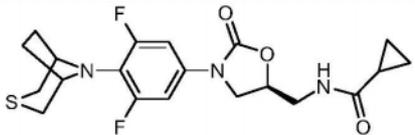
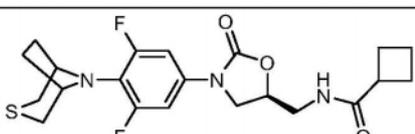
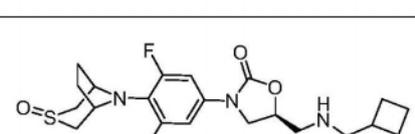
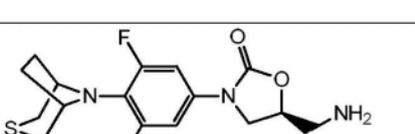
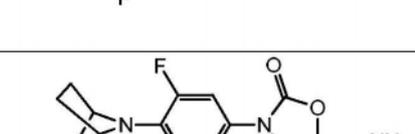
[0036]

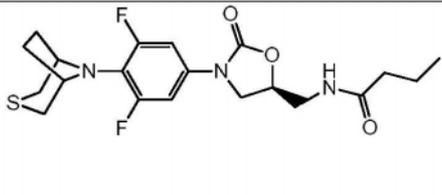
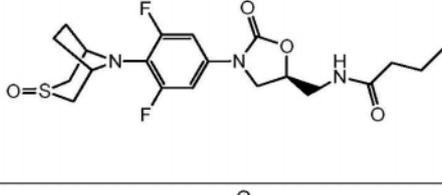
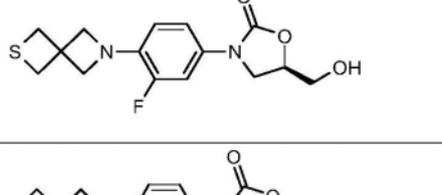
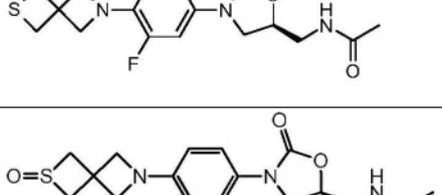
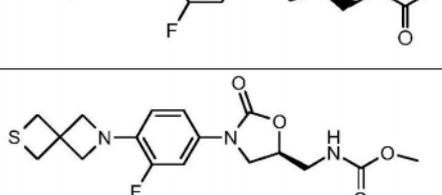
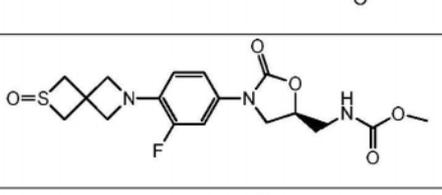
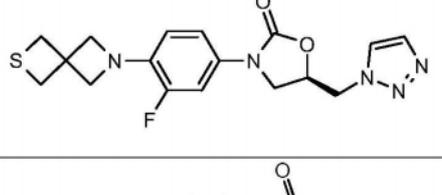
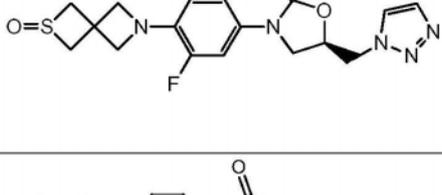
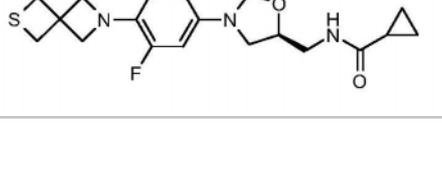
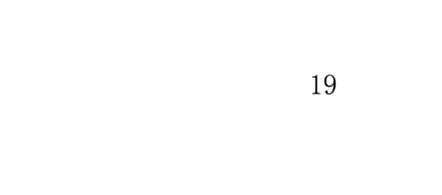
OTB-118		450.1356	1.548	NA
OTB-120		460.1778	3.877	7.27
OTB-121		424.2096	2.785	17.63
OBD-001		391.1478	0.3	12
OBD-002		407.1427	1.6	29
OBD-003		409.1835	0.33	> 100
OBD-004		425.1785	3.338	15.76
OBD-008		391.1478	3.513	29.89
OBD-009		407.1427	21.052	> 100
OBD-027			0.3	NA
OBD-240			NA	NA

[0038]

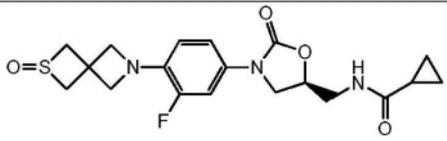
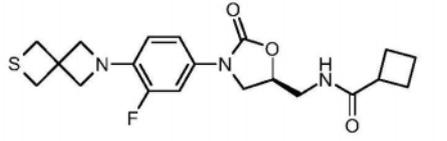
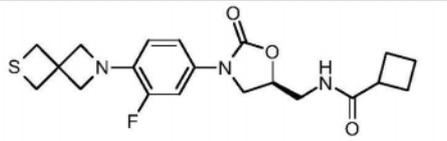
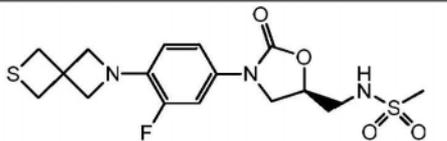
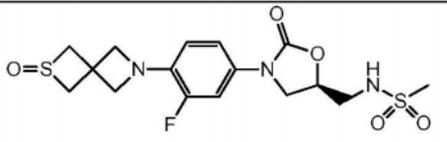
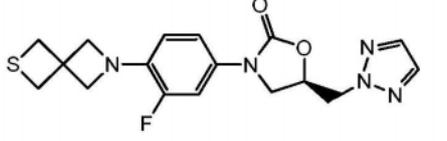
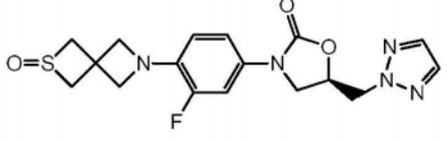
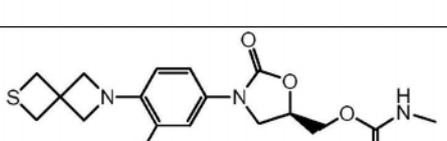
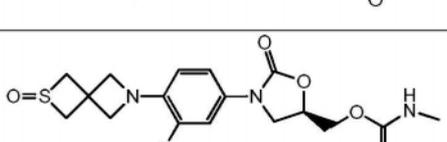
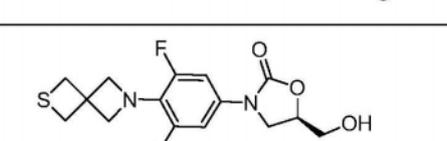
OTB-236		416.1097	14.256	NA
OTB-237		396.1388	0,03-0.11	15-23
OTB-518			3.5	73
OBD-016		407.1679	0.486	13
OBD-017		423.8	5.8-6.3	41
OBD-021		389.1322	27.456	NA
OBD-018		405.1271	> 32	NA
OTB-506		406.1527	1	8
OTB-507		420.1736	0.7	10
OTB-510		398.1329	0.03-0.22	3-7
OTB-514		414.1275	0.5	25

[0039]

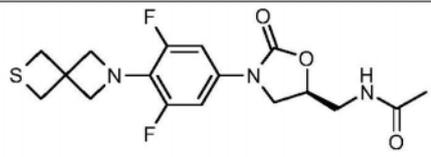
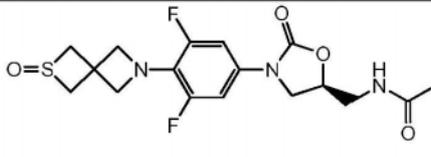
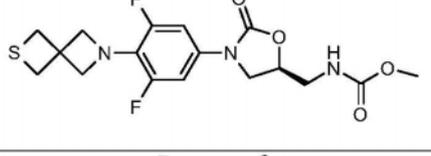
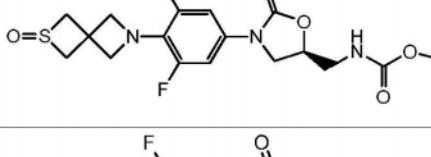
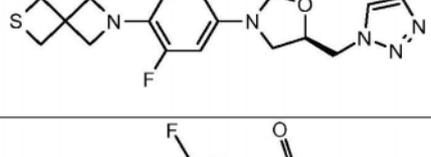
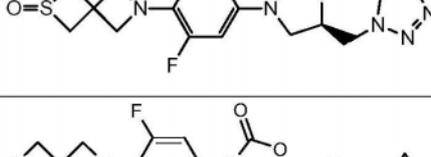
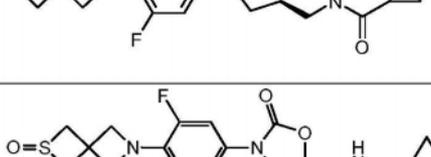
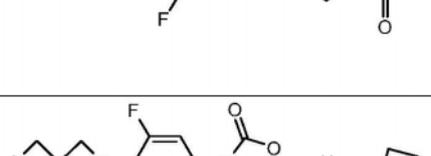
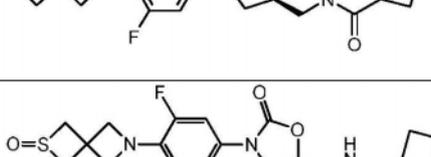
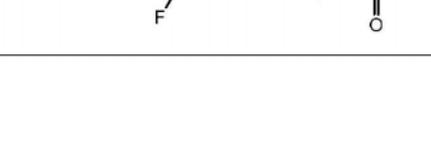
OTB-512		414.1278	0.063	42.47
OTB-519			0.9	51
OTB-511		408.1295	0.06-0.2	9-> 100
OTB-517			1.3-2	30-55
OTB-508		424.1484	0.2	8
OTB-509		438.1642	0.04	5
OTB-513		454.1588	1.664	12.96
OBD-083			0.05	20
OBD-087			0.86	>100

OBD-029			0.11	>100
OBD-242			0.61	>100
OTB-260		325.1010	1.49	30.03
OTB-261		366.1274	0.12	2
OTB-523			0.5	4
OTB-515		NA	0.03-0.06	23-71
OTB-256			4	46
OTB-241		376.1231	0.116	19.81
OTB-247		392.0	1.2-1.4	10
OTB-249		392.1426	0.06-0.15	7->100

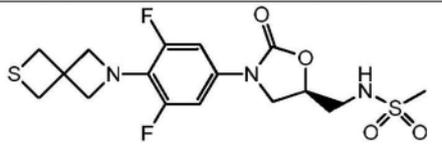
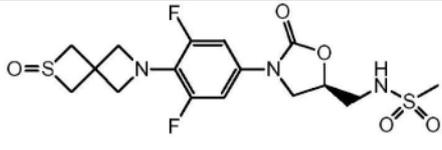
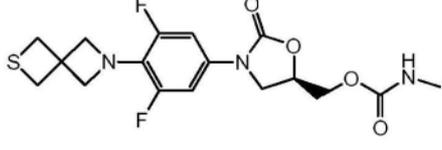
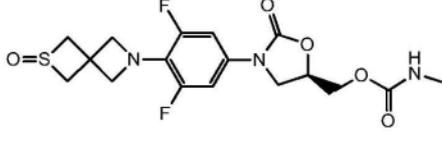
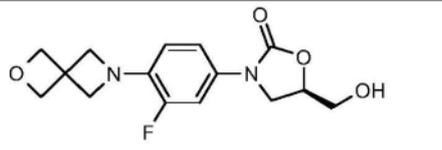
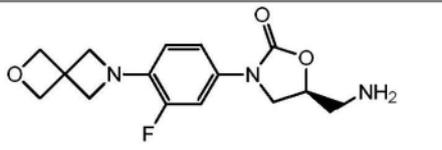
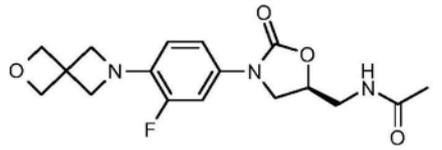
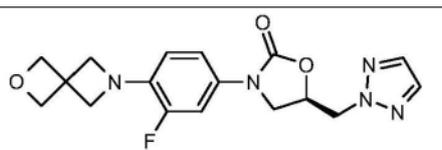
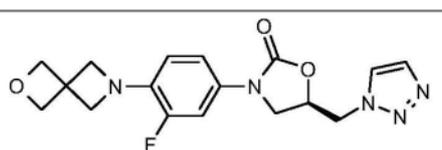
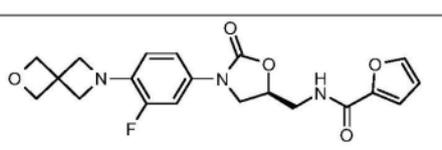
[0040]

OTB-255		408.1378	1.9	10
OTB-250		428.2	0.06	10->100
OTB-254		422.1531	1.8	23
OTB-260 -2A		402.1	0.82	>100
OTB-260 -2B		418.0	0.49	>100
OTB-260 -5A		376.1	0.44	>100
OTB-260 -5B		392.1	>32	>100
OTB-260 -4A		382.0	0.39	>100
OTB-260 -4B		398.0	20	>100
OTB-516		343.0912	0.465	15.33

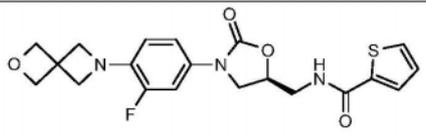
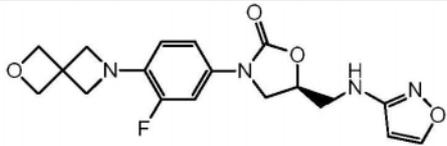
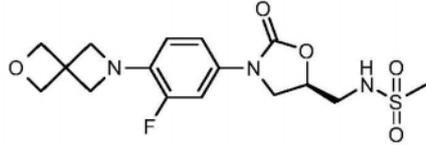
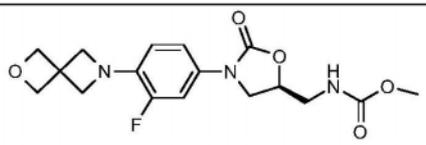
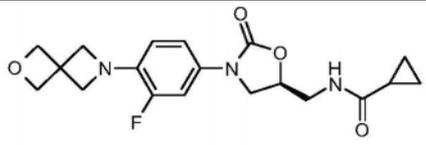
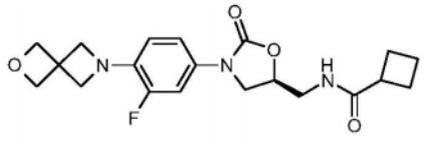
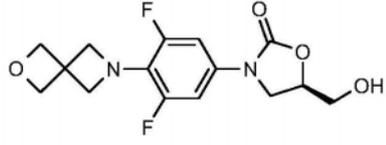
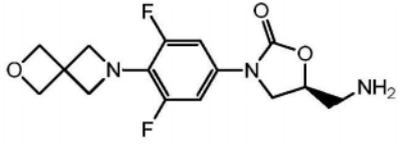
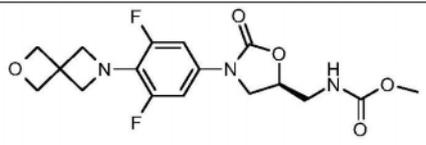
[0041]

OTB-515		384.1168	0.03-0.57	14-21
OTB-520		400.1158	0.4	17
OTB-242		400.1125	0.02-0.06	23-71
OTB-253		416.1073	0.7	10
OTB-245		394.1129	0.03-0.5	25-35
OTB-522		410.1	1	38
OTB-243		410.1331	0.03	14
OTB-252		426.1278	0.7	52
OTB-244		424.1483	0.02-0.6	6->22
OTB-251		440.1441	0.9	24

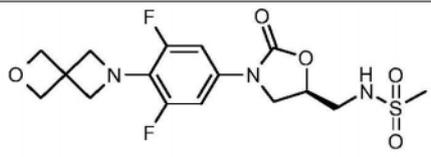
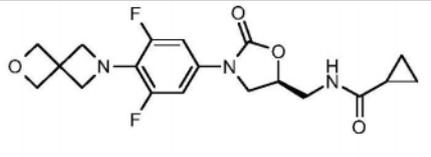
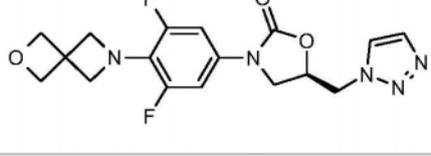
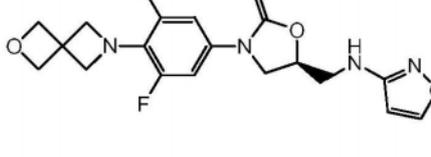
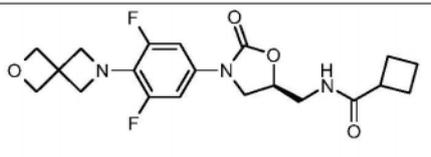
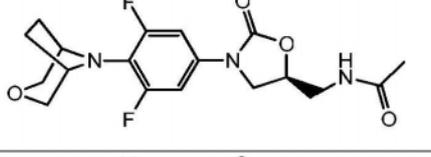
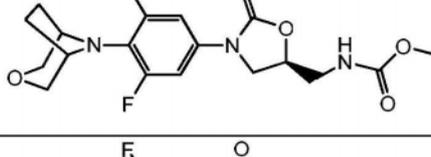
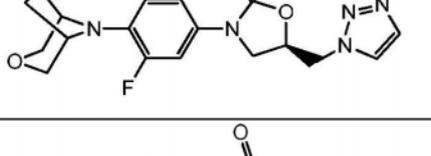
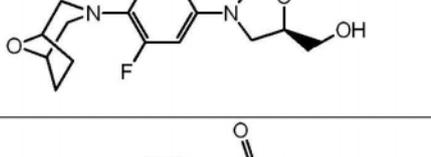
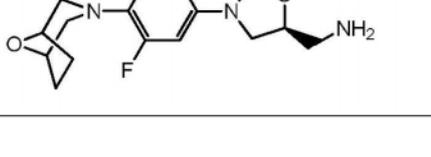
[0042]

OTB-516 -2A		420.1	0.05	>100
OTB-516 -2B		436.0	3	>100
OTB-516 -4A		400.1	0.03	>100
OTB-516 -4B		416.0	4.7	>100
OTB-201		309.1269	16	NA
OBD-057			0.4	67
OTB-202		350.1497	0.6-1.2	17-29
OTB-203		360.1451	> 32	NA
OTB-204		360.1451	3.2-3.7	> 100
OTB-205		402.1561	3.9	NA

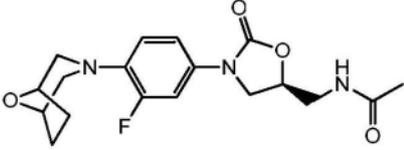
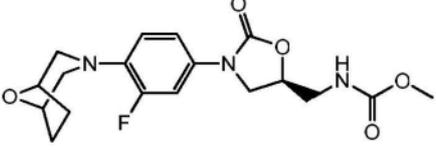
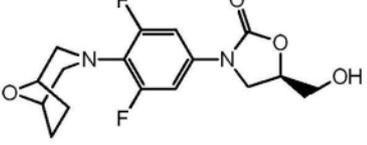
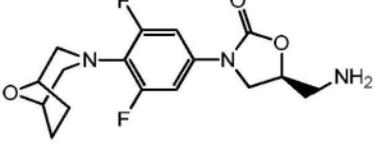
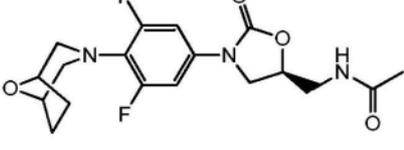
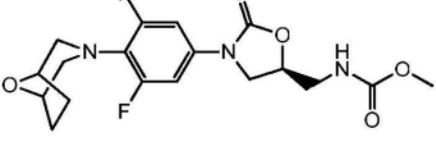
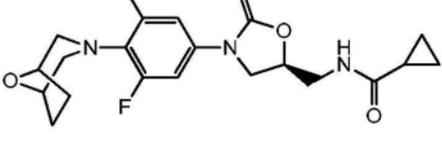
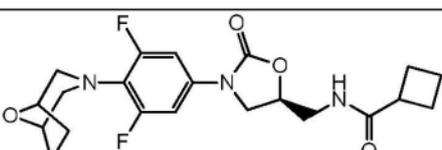
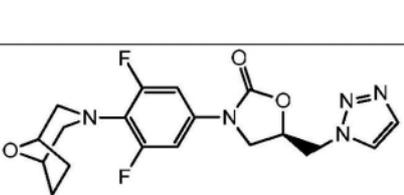
[0043]

OTB-206		418.1331	2.8	NA
OBD-056			1.9	17
OTB-222		386.1185	7.4	NA
OTB-223		366.1466	0.8-2.6	38->100
OTB-238		376.1652	2-4	20
OTB-239		390.1808	2.1-3.8	19-67
OTB-229		327.1135	1.9-7.4	> 100
OBD-062			0.1-0.25	21->100
OTB-230		368.1418	0.2	13
OTB-231		384.1367	0.24-0.7	37-63

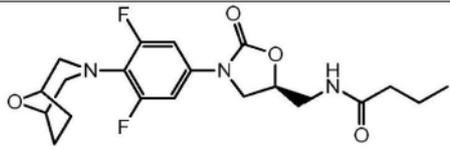
[0044]

OTB-232		404.1087	1.5-4	> 100
OTB-233		394.1575	0.36-1	8.4-50
OTB-234		378.1365	0.39-4	43->100
OBD-061			0.8	29
OTB-240		408.1716	0.24-0.6	19-67
OBD-051		381.9	0.6	6
OBD-052		398.0	0.95	13
OBD-055		391.8	1.3	15
OBD-112			3.5	>100
OBD-113			0.39	>100

[0045]

OBD-110			0.45	7
OBD-111			0.49	7
OBD-114			1.7	>100
OBD-115			0.2=0.3	87->100
OBD-048			0.39	5
OBD-049			0.25-1	6->100
OBD-252			0.47	32.3
OBD-253			0.53	65
OBD-054			0.5	6-31

[0046]

[0047]		0.73	36
--------	---	------	----

[0048] 定义

[0049] 除非另有说明,否则用于本文的“烷基”包括具有指定碳原子数的支链和直链饱和脂族烃基。在整个申请中使用常用的烷基缩写,例如甲基可以通过包括“Me”或 CH_3 的常规缩写来表示,或者是一个不带有定义的末端基团的延伸键的符号,例如“ — ”,乙基通过“Et”或 CH_2CH_3 来表示,丙基通过“Pr”或 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 来表示,丁基可通过“Bu”或 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 来表示。“ C_{1-6} 烷基”(或“ $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基”)是指具有指定碳原子数的支链或直链烷基,包括所有异构体。 C_{1-6} 烷基包括所有的己基烷基和戊基烷基异构体,以及正、异、仲和叔丁基、正和异丙基、乙基和甲基。如果未提供数目,则旨在用于直链或支链烷基的为1-10个碳原子。 C_{1-6} 烷基可以是未取代的或者被1-3个氟或1-3个氯原子取代。

[0050] “环烷基”是指不含杂原子的 C_{3-10} 碳环。例如,环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、十氢萘基等。

[0051] “芳基”是指含有6-12个碳原子的单环和双环芳族环。芳基的实例包括但不限于苯基、萘基、茛基等。芳基还包括与芳基稠合的单环。实例包括四氢萘基、茛满基等。

[0052] 除非另有说明,否则“杂环基”是指含有1-2个选自N、O和S的杂原子的4-、5-、6-、7-或8-元单环饱和环,其中连接点可以是碳或氮。“杂环基”的实例包括但不限于哌啶基、哌嗪基、吗啉基、吡咯烷基、噁唑烷基、咪唑烷基等。该术语还包括非芳族的部分不饱和单环,例如通过氮连接的2-或4-吡啶酮或N-取代的(1H,3H)-嘧啶-2,4-二酮(N-取代的尿嘧啶)。杂环基还可以包括带电形式的此类部分,例如哌啶鎓。

[0053] “杂芳基”是指具有5-10个原子并含有1-3个选自N、O和S的杂原子的单环或双环芳族环或环系。实例包括但不限于噁二唑基、噻二唑基、吡咯基、呋喃基、三嗪基、噻吩基、嘧啶基(pyrimidyl)、嘧啶基(pyrimidinyl)、哒嗪基、吡嗪基、异噁唑基、三唑基、异噻唑基、吡唑基、咪唑基、吡啶基(pyridyl)、吡啶基(pyridinyl)、噁唑基、噻唑基、四唑基等。杂芳基还包括与非芳族或部分芳族的杂环稠合的芳族杂环基团,以及与环烷基环稠合的芳族杂环基团。杂芳基另外的实例包括但不限于咪唑并吡啶基、咪唑并哒嗪基、吡唑并吡唑基、吡唑基、噻吩并吡唑基、吡唑并吡啶基和咪唑并噻唑基。杂芳基还包括带电荷的此类基团,如吡啶鎓。在一个实施方式中,杂芳基为三唑基、咪唑基、噁二唑基、吡唑基、噁唑基和吡啶基。

[0054] 除非另有说明,否则“杂环烷基”包括与如上所述的杂环基的碳或氮原子键合的支链和直链饱和脂族烃基。

[0055] “卤素(或卤)”包括氟、氯、溴和碘。在一个实施方式中,卤素为氯或氟。

[0056] 在环(例如芳基、杂芳基环或饱和杂环)中的任何原子上允许被指定的取代基取代,条件是这样的环取代在化学上是允许的并且产生稳定的化合物。可以制备和分离“稳定的”化合物,并且其结构和性质保持或可被导致在一段时间内保持基本不变,以允许该化合物用于所述目的。

[0057] 在本公开通篇使用的标准命名法下, 首先描述指定侧链 O 部分, 然后描述朝向连接点的相邻官能团。例如, C_{1-5} 烷基 COOR 等同于 C_{1-5} 烷基- $\text{C}=\text{O}-\text{OR}$ 。

[0058] 当变量(例如 R 、 R_x 等)在任何组成或公式中出现一次以上时, 其每次出现时的定义与其在每个其它情况下出现时的定义无关。另外, 只有当此类组合产生稳定的化合物时才允许取代基和/或变量的组合。

[0059] 在选择本公开的化合物时, 本领域普通技术人员将认识到各种取代基, 即 R^1 、 R^2 、 R 等, 要依照化学结构连接性和稳定性的一般原则来选择。

[0060] 术语“取代的”用于包括指定取代基带来的多个取代度。当要求多个取代基时, 取代的化合物可以独立地被一个或多个公开的取代基所取代。独立地被取代意味着(两个或更多个)取代基可以相同或不同。

[0061] 当取代基或变量具有多个定义时, 该取代基或变量被定义为选自由指定定义所组成的组。

[0062] 盐:

[0063] 结构式I的化合物还涵盖药学上可接受的盐。本发明的化合物可以以药学上可接受的盐的形式施用。术语“药学上可接受的盐”是指由药学上可接受的碱或酸(包括无机或有机碱或酸)制备的盐。碱性化合物的药学上可接受的盐是指本发明化合物的无毒盐, 其通常通过将游离碱与合适的有机或无机酸混合而制备。本发明的碱性化合物的代表性盐包括但不限于以下: 乙酸盐、抗坏血酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、右旋樟脑磺酸盐、碳酸盐、克拉维酸盐、柠檬酸盐、依地酸盐、乙二磺酸盐、依托酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、氢溴酸盐、盐酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化盐、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、甲磺酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、硫酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、鞣酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐(teoclolate)、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、三乙基碘化盐、戊酸盐等。由式I所涵盖的酸的合适的药学上可接受的盐包括但不限于由无机碱(包括铝、铵、钙、铜、铁、亚铁、锂、镁、三价锰、二价锰、钾、钠、锌等)形成的盐。衍生自药学上可接受的有机无毒碱的盐包括以下的盐: 伯胺、仲胺和叔胺、环胺、二环己胺和碱性离子交换树脂、例如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、二乙胺、2-二乙氨基乙醇、2-二甲氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡糖胺、氨基葡糖胺、组氨酸、哈胺、异丙胺、赖氨酸、甲基葡糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、多胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨丁三醇等。

[0064] 式I化合物的溶剂合物和水合物也包括在本发明中。

[0065] 本发明还公开了如下所述的合成式I化合物的方法。

[0066] 本发明的一个值得关注的方面涉及根据式I所示的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其可用于治疗人类微生物感染的方法。

[0067] 本发明的另一个值得关注的方面是治疗需要此种治疗的人类患者中的微生物感染的方法, 其包括向所述患者施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。

[0068] 在另一个方面中, 本发明提供了式I或其盐、水合物或溶剂合物的药物组合物, 其进一步包含一种或多种另外的抗感染剂。

[0069] 在又一个方面中,本发明涉及根据式I所示的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其用作人类中的抗结核(TB)剂。

[0070] 尽管本发明的化合物可能作为原料化学品而被施用,但是优选将其以药物组合物提供。因此,根据另一个方面,本发明提供了一种药物组合物,其包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物,连同一种或多种其药学上的载体,并且任选地包含一种或多种其它治疗成分。在与制剂的其他成分相容的方面,载体(一种或多种)必须是“可接受的”,并且对其接受者无害。

[0071] 该制剂包括适于口服、肠胃外(包括皮下、皮内、肌内、静脉内和关节内)、直肠和局部(包括皮肤、口腔、舌下和眼内)施用的制剂。最合适的途径可能取决于接受者的状况和病症。片剂、胶囊剂、眼内局部制剂和胃肠外溶液在氨基糖苷类中是常见的。制剂可以方便地以单位剂量形式提供,并且可以通过制药领域中公知的任何方法制备。所有方法包括使式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物(“活性成分”)与构成一种或多种辅助成分的载体混合的步骤。通常,制剂的制备是通过将活性成分与液体载体或细分的固体载体或两者均匀且紧密地混合,然后如果需要,将产品成型为所需的制剂。

[0072] 适于口服施用的本发明制剂可以以离散的单元提供,例如各自含有预定量的活性成分的胶囊、扁囊剂或片剂;以粉末或颗粒提供;以水性液体或非水性液体中的溶液或悬液提供;或者以水包油液体乳剂或油包水液体乳剂提供。活性成分也可以以丸剂、膏剂或糊剂提供。

[0073] 可以通过任选地与一种或多种辅助成分压制或模制来制备片剂。可以通过在合适的机器中压制任选地与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、润滑、表面活性或分散剂混合的自由流动形式的活性成分(如粉末或颗粒),制备压制片剂。可以通过将用惰性液体稀释剂润湿的粉状化合物的混合物在合适的机器上模塑而制备模制片剂。片剂可以任选地经包衣或刻痕,并且可以经配制以提供其中活性成分的持续、延迟或受控制的释放。

[0074] 用于肠胃外施用的制剂包括水性和非水性的无菌注射溶液,其可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使制剂与预期接受者的血液等渗的溶质。用于肠胃外施用的制剂还包括水性和非水性的无菌混悬液,其可以包括悬浮剂和增稠剂。该制剂可以呈现于多剂量容器(例如密封的安瓿和小瓶)的单位剂量中,并且可以在冷冻干燥(冻干)条件下贮存,仅需要在即用之前添加无菌液体载体,例如盐水、磷酸盐缓冲盐水(PBS)等。现配注射溶液和悬液可以由前述类型的无菌粉末、颗粒和片剂制备。

[0075] 优选的单位剂量制剂是含有如下文所述的有效剂量或其适当部分的活性成分的制剂。

[0076] 应当理解,除了以上特别提及的成分之外,本发明的制剂还可以包括本领域中就所讨论的制剂类型而言的其它常规试剂,例如适于口服施用的制剂可以包括调味剂。

[0077] 缩略语

[0078] 在整个以下合成方案和实施例,除非另有说明,否则使用具有以下含义的缩略语:

[0079] Ac为乙酸酯或乙酰基;

[0080] aq. 为水性的;

[0081] Ar为芳基;

- [0082] Bn为苄基;
- [0083] BnNH₂为苄胺;
- [0084] Boc为叔丁基氨甲酰基;
- [0085] br为宽;
- [0086] Bu为丁基;
- [0087] ^tBu为叔丁基;
- [0088] n-BuLi为正丁基锂;
- [0089] CbzCl为氯甲酸苄酯;
- [0090] CFU为菌落形成单位;
- [0091] CO₂为二氧化碳;
- [0092] COX-1为环氧合酶I;
- [0093] ^cPr为环丙基;
- [0094] DCM为二氯甲烷;
- [0095] DIPEA为N,N-二异丙基乙胺;
- [0096] DMAP为4-二甲氨基吡啶
- [0097] DMEM为达尔伯克改良伊格尔培养基
- [0098] DMF为N,N-二甲基甲酰胺;
- [0099] DMSO为二甲基亚砷;
- [0100] ELISA为酶联免疫吸附测定
- [0101] ESI为电喷雾离子化;
- [0102] Et为乙基;
- [0103] Et₃N为三乙胺;
- [0104] Et₂O为乙醚;
- [0105] EtOH为乙醇,
- [0106] EtOAc为乙酸乙酯;
- [0107] FBS为胎牛血清
- [0108] Halo为卤素(例如氟或氯);
- [0109] ¹H-NMR为质子核磁共振;
- [0110] ¹³C-NMR为碳核磁共振;
- [0111] H9C2为来自大鼠心脏成肌细胞的细胞系
- [0112] HPLC为高效液相色谱;
- [0113] HRMS为高分辨质谱;
- [0114] Hz为赫兹;
- [0115] i为异;
- [0116] IC₅₀为半数最大抑制浓度;
- [0117] Kg为千克;
- [0118] M为摩尔;
- [0119] Me为甲基;
- [0120] μg为微克;

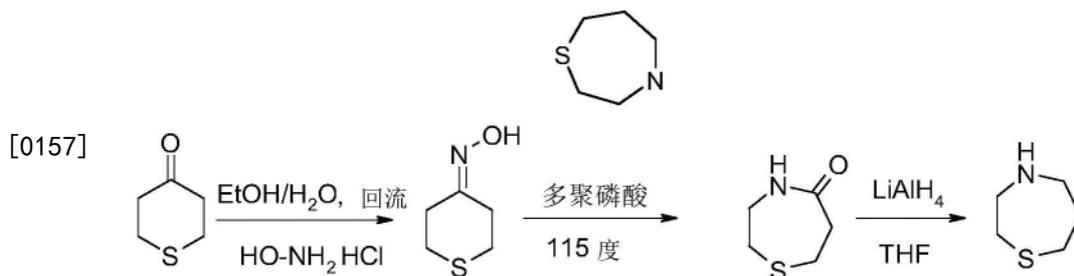
- [0121] MeCN为乙腈;
- [0122] MeOH为甲醇;
- [0123] MsCl是甲磺酰氯;
- [0124] MHz为兆赫兹;
- [0125] mm为毫米;
- [0126] μL 为微升;
- [0127] mM为毫摩尔;
- [0128] μM 为微摩尔;
- [0129] mmol为毫摩尔;
- [0130] MABA为微孔板阿尔玛蓝测定;
- [0131] MIC为最小抑制浓度;
- [0132] MPS为线粒体蛋白质合成;
- [0133] m/z为质荷比;
- [0134] n为正位的;
- [0135] NEAA为非必需氨基酸
- [0136] nm为纳米;
- [0137] nPr为正丙基;
- [0138] p为对位的;
- [0139] PE为石油醚;
- [0140] Ph为苯基;
- [0141] Pr为丙基;
- [0142] rt为室温;
- [0143] sec为仲;
- [0144] SDH-A为琥珀酸脱氢酶-A
- [0145] tert为叔;
- [0146] TFA为三氟乙酸;
- [0147] TsCl为对甲苯磺酰氯;
- [0148] TMSI为三甲基碘硅烷;
- [0149] TPP为三苯基膦;
- [0150] TsNH₂为对甲苯磺酰胺;
- [0151] Tosyl为对甲苯磺酰基;
- [0152] THF为四氢呋喃;
- [0153] TLC为薄层色谱。

实施例

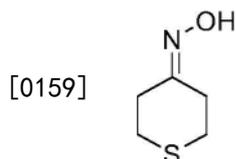
[0154] 在以下实施例中说明了制备本发明的代表性化合物的合成方法。起始原料是可商购的,或者可以根据本领域已知的或如本文所示的步骤制备。以下实施例旨在协助说明本发明,并且无意于也不应当将其解释为限制其范围。

[0155] 实施例1

[0156] [1,4]硫氮杂环庚烷(1a)的制备

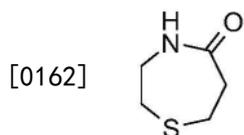


[0158] 步骤1:二氢-2H-噻喃-4(3H)-酮肟(1a-1)的合成



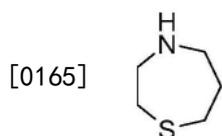
[0160] 向二氢-2H-噻喃-4(3H)-酮(10g,0.086mol)和盐酸羟胺(10.4g,0.15mol)在H₂O(100mL)和乙醇(40mL)中的溶液中加入乙酸钠(13.1g,0.16mol)。将混合物回流4小时,真空除去有机溶剂并在冰浴中冷却残余物,通过过滤获得8.92g固体,收率为79%。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ:2.88(m,2H),2.80(m,2H),2.74(m,2H),2.57(m,2H)。

[0161] 步骤2:1,4-硫氮杂环庚-5-酮(1a-2)的合成



[0163] 在115°C下加热二氢-2H-噻喃-4(3H)-酮肟(4.01g,0.03mol)在多聚磷酸中的混合物15分钟,并冷却至室温,加入冰水,然后用EtOAc萃取混合物5次。合并的有机层经Na₂SO₄干燥,并在真空下浓缩以得到2.4g棕色固体状的产物,收率为60%。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ:6.79(brs,1H),3.63(m,2H),2.94(m,2H),2.74(m,4H)。

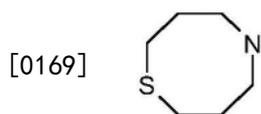
[0164] 步骤3:1,4-硫氮杂环庚烷(1a)的合成

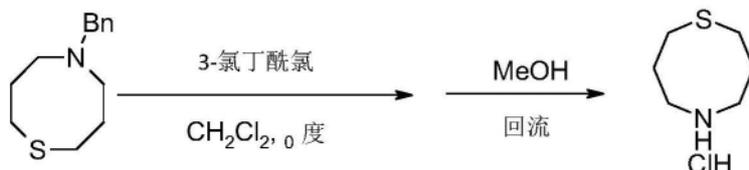
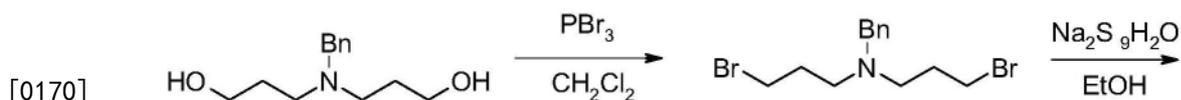
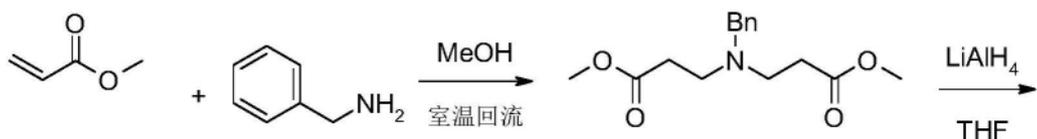


[0166] 在0°C下向1,4-硫氮杂环庚-5-酮(2.07g,15.7mmol)在干燥THF中的溶液中加入LiAlH₄(0.66g,17.3mmol),然后将混合物在室温下搅拌4小时。将H₂O(0.7mL)、15%NaOH(0.7mL)和H₂O(2.1mL)先后加至反应。过滤混合物以得到1.77g产物,收率为96%。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ:3.07(m,2H),2.98(m,2H),2.75(m,4H),1.93(m,2H)。

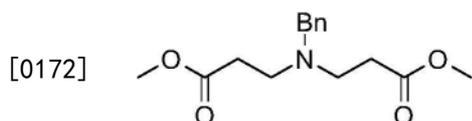
[0167] 实施例2

[0168] 1,5-硫氮杂环辛烷盐酸化物(1b)的制备



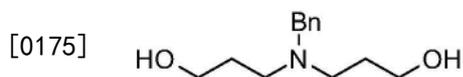


[0171] 步骤1:3,3'- (苄基氮烷二基) 二丙酸二甲酯 (1b-1) 的合成



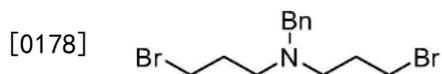
[0173] 室温下将苄胺 (10.7g, 0.1mol) 在MeOH (50mL) 中的溶液滴加至丙烯酸甲酯 (18.9g, .022mol) 在MeOH (100mL) 中的溶液。将所得混合物回流8小时,并真空蒸发以以定量收率得到27.9g产物。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.28 (m, 5H), 3.64 (s, 2H), 3.59 (s, 6H), 2.80 (m, 4H), 2.47 (m, 4H)。

[0174] 步骤2:3,3'- (苄基氮烷二基) 双(丙-1-醇) (1b-2) 的合成



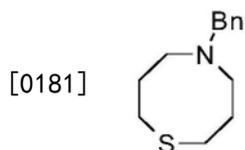
[0176] 在0°C下向3,3'- (苄基氮烷二基) 二丙酸二甲酯 (4.47g, 16.0mmol) 在干燥THF中的溶液中加入LiAlH₄ (0.77g, 20.2mmol), 然后将混合物在室温下搅拌24小时。将MeOH (1.5mL)、15%NaOH (1.0mL) 和H₂O (1.0mL) 先后加至反应。过滤混合物以得到3.4g产物,收率为91%。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.31 (m, 5H), 3.68 (t, J=5.6Hz, 5.6Hz, 4H), 3.57 (s, 2H), 2.63 (t, J=6.4Hz, 6.0Hz, 4H), 1.76 (m, 4H)。

[0177] 步骤3:N-苄基-3-溴-N-(3-溴丙基)丙-1-胺 (1b-3) 的合成



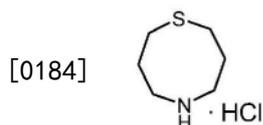
[0179] 在0°C下向3,3'- (苄基氮烷二基) 双(丙-1-醇) (447mg, 2.0mmol) 在干燥CH₂Cl₂中的溶液中滴加PBr₃,然后将混合物在室温下搅拌12小时。用水稀释反应混合物并用CH₂Cl₂萃取。合并的有机层用饱和NaHCO₃和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩。获得0.43g黄色油状的产物,收率为61%。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.27 (m, 5H), 3.56 (s, 2H), 3.44 (t, J=6.8Hz, 6.4Hz, 4H), 2.58 (t, J=6.4Hz, 6.4Hz, 4H), 2.02 (m, 4H)。

[0180] 步骤4:5-苄基-1,5-硫氮杂环辛烷 (1b-4) 的合成



[0182] 向N-苄基-3-溴-N-(3-溴丙基)丙-1-胺(1.0g, 2.9mmol)在乙醇中的溶液中加入 $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (697mg, 2.9mmol)。将混合物回流18小时。然后将混合物冷却至室温,并真空除去溶剂。向残余物中加入 H_2O 和 Et_2O 。用 Et_2O 萃取水层,并且合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并在真空下浓缩。不经纯化使用粗产物。

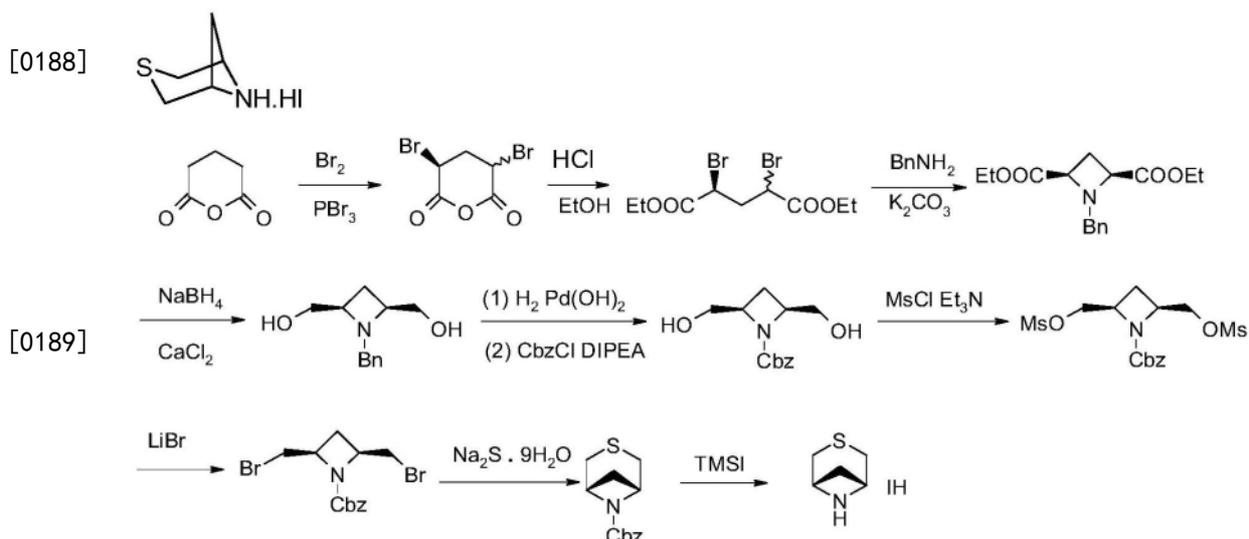
[0183] 步骤5: 1,5-硫氮杂环辛烷盐酸化物(1b)的合成



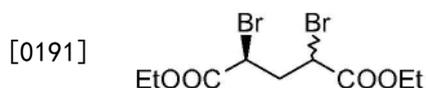
[0185] 在 0°C 下向5-苄基-1,5-硫氮杂环辛烷(8.6g, 39mmol)在 CH_2Cl_2 中的溶液中加入(6.15g, 43mmol)。将混合物在室温下搅拌6小时。真空蒸发溶剂并将残余物在 MeOH 中回流3小时。将混合物浓缩并用 Et_2O 洗涤。不经纯化使用粗产物。

[0186] 实施例3

[0187] (1R,5S)-3-硫杂-6-氮杂双环[3.1.1]庚烷(1c)的制备

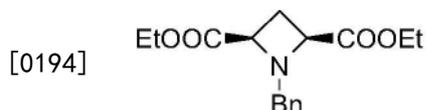


[0190] 步骤1: 2,4-二溴戊二酸二乙酯(1c-1)的合成



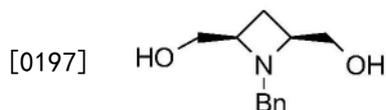
[0192] 在 100°C 下向二氢-2H-吡喃-2,6(3H)-二酮(11.4g, 0.1mol)和 PBr_3 (0.1mL)的溶液中滴加 Br_2 (32g, 0.2mol),将混合物在 100°C 下搅拌7小时并冷却至室温。将 HCl/EtOH (10mL)加至反应混合物并在室温下搅拌过夜。 EtOH 蒸发后,将 Et_2O 加至残余物并用饱和 NaHCO_3 和盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,浓缩以得到32g产物,其不经纯化而用于下一步骤。

[0193] 步骤2: (2R,4S)-1-苄基氮杂环丁烷-2,4-二甲酸二乙酯(1c-2)的合成



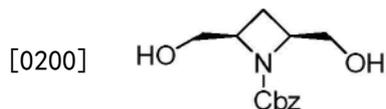
[0195] 将(2R,4S)-2,4-二溴戊二酸二乙酯(54g,156mmol)、苄胺(17g,159mmol)和 K_2CO_3 (25.9g,187.2mmol)在甲苯中的混合物回流24小时。该混合物用盐水洗涤,经干燥并浓缩。通过硅胶层析纯化粗产物以得到18.39g产物,收率为41%。HRMS(ESI): $C_{16}H_{22}NO_4$ 的 m/z [M+H]⁺计算值:292.1549;实测值:292.1542。

[0196] 步骤3:((2R,4S)-1-苄基氮杂环丁烷-2,4-二基)二甲醇(1c-3)的合成



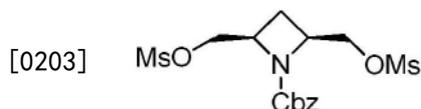
[0198] 在室温下向(2R,4S)-1-苄基氮杂环丁烷-2,4-二甲酸二乙酯(0.8g,2.75mmol)在EtOH/MeOH(9:1;10mL)中的溶液中加入 $CaCl_2$ (0.92g,8.25mmol)。然后向所得经搅拌的混合物中逐份加入 $NaBH_4$ (0.63g,16.5mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。随后加入 H_2O (5mL),并将混合物搅拌30分钟。然后将混合物真空浓缩,并在 H_2O (10mL)和 CH_2Cl_2 (10mL)之间分配。用 CH_2Cl_2 (2×10mL)萃取水层,并合并有机层,用盐水(10mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并真空浓缩以得到0.25g黄色油状的产物。该产物不经进一步纯化而用于下一步骤。MS(ESI): m/z [M+H]⁺:208.1477。

[0199] 步骤4:(2R,4S)-2,4-双(羟甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(1c-4)的合成



[0201] 向((2R,4S)-1-苄基氮杂环丁烷-2,4-二基)二甲醇(0.52g,2.9mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中加入 $Pd(OH)_2$ (0.13g),并将混合物在室温, H_2 下搅拌2小时。将悬液过滤通过硅藻土短封垫并用另外的MeOH洗脱。真空除去溶剂。将残余物溶于无水 CH_2Cl_2 (30mL)中。向所得溶液中加入DIPEA(0.37g,2.9mmol),然后滴加 $CbzCl$ (0.44g,2.56mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时,然后用 H_2O (50mL)淬灭。有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。通过硅胶层析(CH_2Cl_2 中5%MeOH)纯化粗产物以得到0.33g黄色油状的产物,收率为45%。

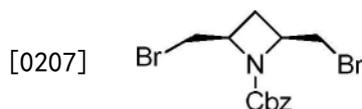
[0202] 步骤5:(2R,4S)-2,4-双(((甲磺酰基)氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(1c-5)的合成



[0204] 向(2R,4S)-2,4-双(羟甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(51mg,0.2mmol)在 CH_2Cl_2 (15mL)中的溶液中加入 Et_3N (61mg,0.6mmol),然后滴加 $MsCl$ (70mg,0.6mmol)。将混合物在室温下搅拌5小时,并且反应混合物用1N HCl和盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。通过硅胶层析(CH_2Cl_2 中5%MeOH)纯化粗产物以得到65mg黄色油状的产物,收率为80%。

[0205] HRMS(ESI): $C_{15}H_{22}NO_8S_2$ 的 m/z [M+H]⁺计算值:408.0787;实测值:408.0780。

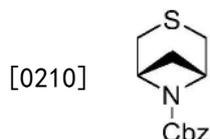
[0206] 步骤6:(2R,4S)-2,4-双(溴甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(1c-6)的合成



[0208] 回流(2R,4S)-2,4-双(((甲磺酰基)氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(65mg,

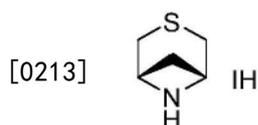
0.16mmol) 和LiBr (139mg, 1.6mmol) 在丙酮 (15mL) 中的混合物10小时。蒸发反应混合物, 向残余物中加入H₂O (20mL) 和Et₂O (20mL)。用Et₂O (2×20mL) 萃取水层, 并用盐水 (10mL) 洗涤经合并有机层, 经Na₂SO₄干燥并在真空下浓缩以得到51mg黄色油状的产物, 收率为85%。HRMS (ESI): C₁₃H₁₅Br₂N₂O₂的m/z [M+H]⁺计算值: 375.9548; 实测值: 375.9558。

[0209] 步骤7: (1R, 5S) -3-硫杂-6-氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-甲酸苄酯 (1c-7) 的合成



[0211] 向 (2R, 4S) -2, 4-双(溴甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯 (0.77g, 2.05mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液中加入Na₂S · 9H₂O (0.59g, 2.46mmol)。将混合物在室温下搅拌45分钟。向溶液中加入H₂O (20mL) 和EtOAc (25mL)。用EtOAc (2×20mL) 萃取水层, 并用盐水 (10mL) 洗涤合并的有机层, 经Na₂SO₄干燥并在真空下浓缩。通过硅胶层析 (PE中20-30% EtOAc) 纯化粗产物以得到0.15g无色油状的产物, 收率为28.7%。HRMS (ESI): C₁₃H₁₇N₂O₂S的m/z [M+H]⁺计算值: 250.0902; 实测值: 250.0900。

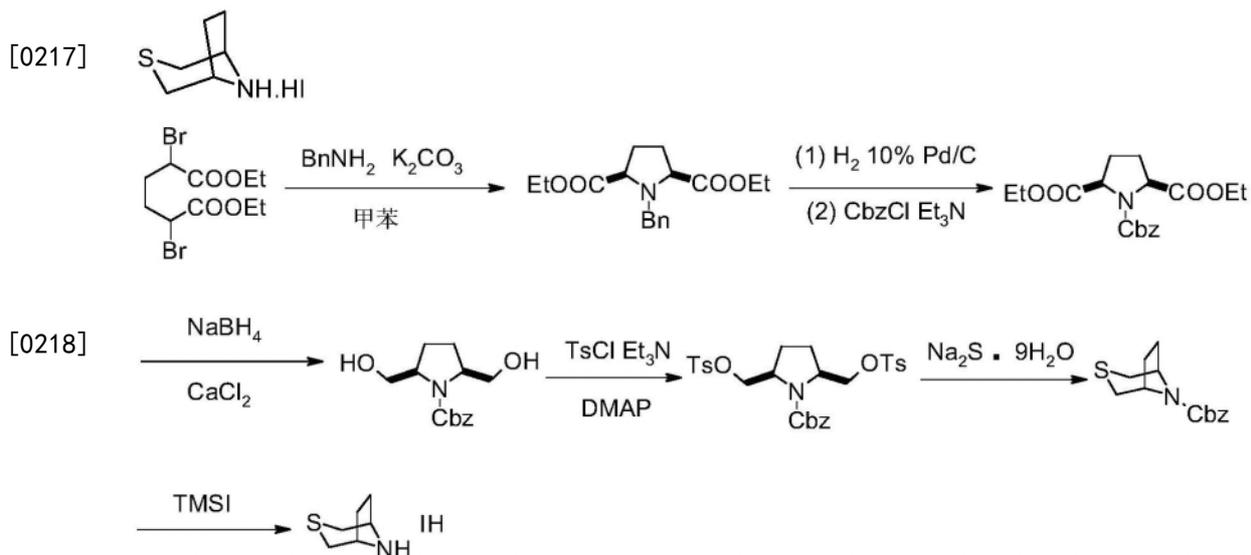
[0212] 步骤8: (1R, 5S) -3-硫杂-6-氮杂双环[3.1.1]庚烷碘化物 (1c) 的合成



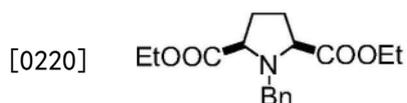
[0214] 在0°C, Ar下向 (1R, 5S) -3-硫杂-6-氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-甲酸苄酯 (0.19g, 0.8mmol) 在无水CH₂Cl₂ (20mL) 中的溶液中加入TMSI (0.39g, 1.9mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2小时, 并将MeOH (5mL) 滴加至反应。将所得溶液另外搅拌0.5小时, 然后蒸发以除去溶剂。用PE/EtOAc (2:1) 洗涤残余物以得到0.24g棕色固体状的粗产物, 其不经纯化被使用。

[0215] 实施例4

[0216] (1R, 5S) -3-硫杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷碘化物 (1d) 的制备



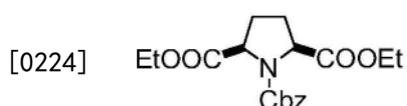
[0219] 步骤1: 顺式-1-苄基吡咯烷-2,5-二甲酸二乙酯 (1d-1) 的合成



[0221] 在室温下向经搅拌的2,5-二溴己二酸二乙酯(10.8g, 30mmol)和苄胺(3.2g, 30mmol)在甲苯(45mL)和H₂O(9mL)中的溶液中加入K₂CO₃(5g, 36mmol)。在Ar下将混合物回流20小时,然后倒入H₂O(30mL)中。用EtOAc(2×20mL)萃取水层,合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并通过硅胶层析(PE中10-20%EtOAc)纯化以得到6.1g黄色油状的产物,收率为67%。

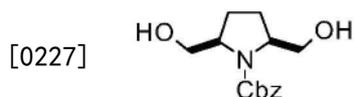
[0222] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 7.35-7.22(m, 5H), 4.06-4.00(m, 4H), 3.97(s, 2H), 3.46(brs, 2H), 2.08-2.04(m, 4H), 1.19(t, J=7.1Hz, 6H)。HRMS(ESI): C₁₇H₂₄NO₄的m/z [M+H]⁺计算值: 306.1705; 实测值: 306.1695。

[0223] 步骤2: 顺式-吡咯烷-1,2,5三甲酸1-苄2,5-二乙酯(1d-2)的合成



[0225] 向顺式-1-苄基吡咯烷-2,5-二甲酸二乙酯(5.4g, 17.7mmol)在MeOH(100mL)中的溶液中加入10%Pd/C(0.54g),并将混合物在室温,H₂下在帕尔摇床(Parr Shaker)中以50psi振摇4小时。将悬液过滤通过硅藻土短封垫并用另外的MeOH洗脱。真空除去溶剂。将残余物溶于无水CH₂Cl₂(50mL)中,并冷却至0°C。向所得溶液中加入Et₃N(2.2g, 21.6mmol),然后滴加CbzCl(3.7g, 21.6mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜,然后用H₂O(50mL)淬灭。有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩。通过硅胶层析(PE中5-20%EtOAc)纯化粗产物以得到5.22g黄色油状的产物,收率为84%。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 7.33-7.29(m, 5H), 5.19-5.10(m, 2H), 4.47(m, 1H), 4.40(m, 1H), 4.22(q, J=7.2Hz, 2H), 4.09(q, J=6.8Hz, 2H), 2.25-2.14(m, 4H), 1.28(t, J=6.8Hz, 3H), 1.17(t, J=6.8Hz, 3H)。HRMS(ESI): C₁₈H₂₄NO₆的m/z [M+H]⁺计算值: 350.1604; 实测值: 350.1649。

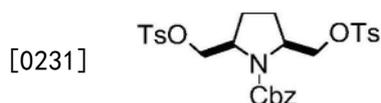
[0226] 步骤3: 顺式-2,5-双(羟甲基)吡咯烷-1-甲酸苄酯(1d-3)的合成



[0228] 在室温下向顺式-吡咯烷-1,2,5三甲酸1-苄2,5-二乙酯(5.75g, 16.4mmol)在EtOH/MeOH(10:1; 300mL)中的溶液中加入CaCl₂(5.5g, 49.2mmol)。然后向所得经搅拌的混合物中逐份加入NaBH₄(3.75g, 98.4mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。随后加入H₂O(50mL),并将混合物搅拌30分钟。然后将混合物真空浓缩,并在H₂O(100mL)和EtOAc(100mL)之间分配。用EtOAc(2×50mL)萃取水层,并合并有机层,用盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并真空浓缩以得到4.57g无色油状的产物。该产物不经进一步纯化而用于下一步骤。

[0229] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 7.39-7.33(m, 5H), 5.16(s, 2H), 4.09-3.82(m, 4H), 3.56(d, J=8.1Hz, 2H), 2.91(brs, 2H), 2.04-1.97(m, 4H)。HRMS(ESI): C₁₄H₁₉NNaO₄的m/z [M+Na]⁺计算值: 288.1206; 实测值: 288.1196。

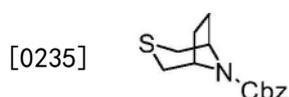
[0230] 步骤4: 顺式-2,5-双(对甲苯磺酰氧甲基)吡咯烷-1-甲酸苄酯(1d-4)的合成



[0232] 将化合物顺式-2,5-双(羟甲基)吡咯烷-1-甲酸苄酯(4.35g,16.4mmol)、Et₃N(3.65g,36.1mmol)和DMAP(4.01g,32.8mmol)在CH₂Cl₂(50mL)中的溶液冷却至0°C。向该混合物中一次性加入对甲苯磺酰氯(6.88g,36.1mmol)并将所得混合物在室温下搅拌过夜。然后混合物用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空下浓缩。通过快速柱层析(PE中30-40% EtOAc)纯化残余物以得到8.97g半固体状的产物,收率为95%。

[0233] ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ:7.73(brs,4H),7.36-7.29(m,9H),5.03-4.96(m,2H),4.15-3.89(m,6H),2.44(s,6H),1.87-1.83(m,4H)。¹³C-NMR(100MHz,CDCl₃) δ(旋转异构体):165.30,154.49,144.90,135.88,132.61,129.90,128.55,128.19,127.89,69.16,68.87,67.28,57.30,56.56,26.61,25.44,21.63。HRMS(ESI):C₂₈H₃₂NO₈S₂的m/z[M+H]⁺计算值:574.1564;实测值:574.1547。

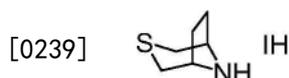
[0234] 步骤5:(1R,5S)-3-硫杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸苄酯(1d-5)的合成



[0236] 向顺式-2,5-双(对甲苯磺酰氧甲基)吡咯烷-1-甲酸苄酯(4.1g,7.1mmol)在乙醇(25mL)和H₂O(25mL)中的溶液中加入Na₂S·9H₂O(5.12g,21.3mmol)。将混合物回流5小时。然后将混合物冷却至室温,并真空除去溶剂。向残余物中加入H₂O(20mL)和EtOAc(25mL)。用EtOAc(2×20mL)萃取水层,并且合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空下浓缩。通过硅胶层析(PE中20-30%EtOAc)纯化粗产物以得到1.38g无色油状的产物,收率为73%。

[0237] ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ:7.37-7.30(m,5H),5.16(s,2H),4.52-4.47(m,2H),3.22(d,J=11.6Hz,1H),3.11(d,J=10.8Hz,1H),2.12(d,J=12.8Hz,2H),2.06(d,J=1.2Hz,4H)。¹³C-NMR(100MHz,CDCl₃) δ:152.95,136.59,128.40,127.93,127.80,66.73,53.94,32.72,32.08,28.82,27.99。HRMS(ESI):C₁₄H₁₈NO₂S的m/z[M+H]⁺计算值:264.1058;实测值:264.1113。

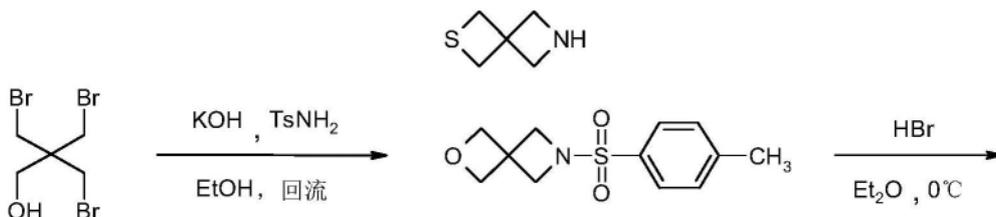
[0238] 步骤6:(1R,5S)-3-硫杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷碘化物(1d)的合成



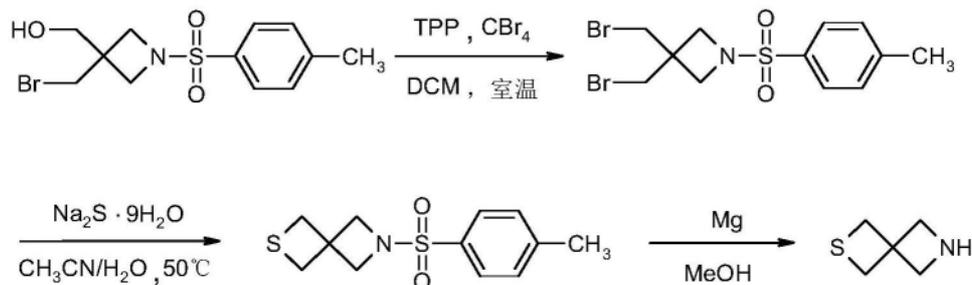
[0240] 在0°C,Ar下向(1R,5S)-3-硫杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸苄酯(0.24g,0.91mmol)在无水CH₂Cl₂(20mL)中的溶液中加入TMSI(0.44g,2.18mmol)。将所得混合物在室温下搅拌0.5小时,并将MeOH(0.26mL)滴加至反应。将所得溶液另外搅拌0.5小时,然后蒸发以除去溶剂。用PE/EtOAc(1:2)洗涤残余物以得到0.21g黄色固体状的产物,收率为91%。Mp:208-210°C。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ:8.92(brs,1H),8.72(brs,1H),4.38(s,2H),3.78(d,J=14.0Hz,2H),2.41-2.35(m,4H),2.24-2.22(d,J=7.6Hz,2H)。¹³C-NMR(100MHz,CDCl₃) δ:55.67,31.42,27.23。HRMS(ESI):C₆H₁₂NS的m/z[M+H]⁺计算值:130.0685;实测值:130.0686。

[0241] 实施例5

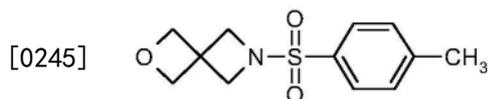
[0242] 2-硫杂-6-氮杂-螺[3.3]庚烷(1e)的制备



[0243]

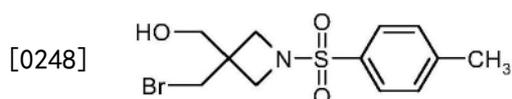


[0244] 步骤1:6-对甲苯磺酰基-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷(1e-1)的合成



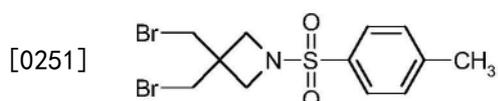
[0246] 在室温下向KOH(9.04g,161mmol)和3-溴-2,2-双(溴甲基)丙-1-醇(15.3g,47.0mmol)在500mL乙醇中的溶液中加入对甲苯磺酰胺(17.9g,104mmol)并将反应混合物回流20小时。通过蒸发除去溶剂,加入100mL 8%NaOH溶液并将悬液另外搅拌2小时。将混合物过滤并用水冲洗白色滤饼直至洗涤水为中性。干燥滤饼以得到标题产物。收率:6.1g(40.2%)。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ :7.71(d,J=8.0Hz,2H),7.37(d,J=8.0Hz,2H),4.59(s,4H),3.91(s,4H),2.46(s,3H)。HRMS(ESI-TOF⁺):C₁₂H₁₆NO₃S的m/z[M+H]⁺计算值:254.0825;实测值:254.0851。

[0247] 步骤2:(3-(溴甲基)-1-对甲苯磺酰基氮杂环丁-3-基)甲醇(1e-2)的合成



[0249] 在0°C下向6-(对甲苯磺酰基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷(1e-1)(9.79g,38.7mmol)在Et₂O(200mL)中的悬液中滴加氢溴酸溶液(AcOH中约33%)。将所得溶液在室温下搅拌30分钟,用1mol/L NaOH将其调整至pH=8。分离各相并用Et₂O(3×100mL)萃取水相。合并的有机层经干燥(Na₂SO₄),过滤并真空浓缩以得到无色固体状的标题化合物。收率:10.0g(77.4%)。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ :7.74(d,J=8.0Hz,2H),7.39(d,J=8.0Hz,2H),3.68(s,2H),3.68(s,2H),3.62(d,J=8.4Hz,2H),3.55(d,J=8.4Hz,2H),3.45(s,2H),2.47(s,3H)。

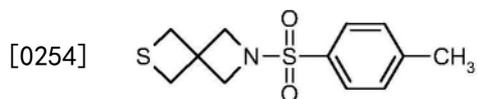
[0250] 步骤3:3,3-双(溴甲基)-1-对甲苯磺酰基氮杂环丁烷(1e-3)的合成



[0252] 将(3-(溴甲基)-1-对甲苯磺酰基氮杂环丁-3-基)甲醇(1e-2)(10.0g,30.0mmol)

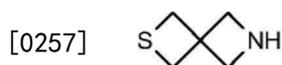
溶于 CH_2Cl_2 中并加入 CBr_4 (16.4g, 49.4mmol)。将所得溶液冷却至 0°C 并加入 PPh_3 (17.9g, 104mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。减压浓缩混合物并通过硅胶层析(PE中5-10% EtOAc)纯化残余物以得到纯净的标题化合物。收率:8.85g (74.8%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.73 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.39 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 3.59 (s, 4H), 3.53 (s, 4H), 2.47 (s, 3H)。

[0253] 步骤4: 6-对甲苯磺酰基-2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷(1e-4)的合成



[0255] 向3,3-双(溴甲基)-1-对甲苯磺酰基氮杂环丁烷(1e-3) (8.82g, 7.9mmol) 在 CH_3CN (90mL) 和 H_2O (9mL) 的混合物中的溶液中加入 $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (10.7g, 44.7mmol) 并将反应混合物在 50°C 下搅拌4小时, 然后将其浓缩至干。加入EtOAc (100mL) 和 NaHCO_3 溶液 (100mL), 并分离各相。用EtOAc (2 \times 100mL) 萃取水相。有机相用盐水洗涤, 经干燥 (Na_2SO_4), 过滤并真空浓缩以得到标题化合物。收率: 5.46g (90.1%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.71 (d $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.37 (d $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 3.78 (s, 4H), 3.14 (s, 4H), 2.46 (s, 3H)。HRMS (ESI-TOF $^+$): $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{S}_2$ 的 m/z [M+H] $^+$ 计算值: 270.0622; 实测值: 270.0621。

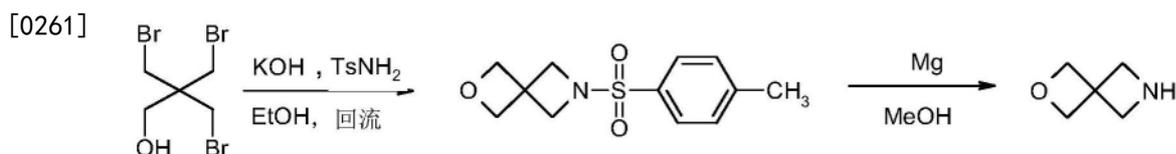
[0256] 步骤5: 2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷(1e)的合成



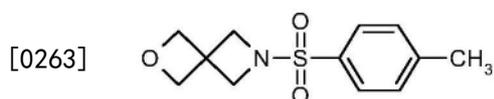
[0258] 将6-对甲苯磺酰基-2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷(1e-4) (2.0g, 7.9mmol) 溶于MeOH (40mL) 中。向所得溶液中加入镁粉 (1.0g), 并将反应混合物在室温下超声约3小时。真空浓缩反应混合物, 粗产物不经纯化而用于下一步骤。

[0259] 实施例6

[0260] 2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚烷(1f)的制备

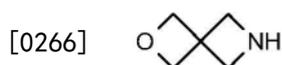


[0262] 步骤1: 6-对甲苯磺酰基-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷的合成



[0264] 如实施例5, 步骤1中所述合成此产物。

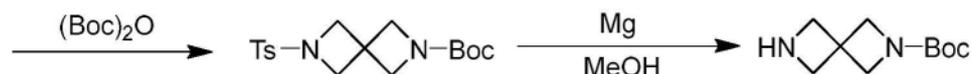
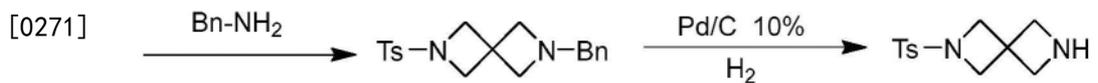
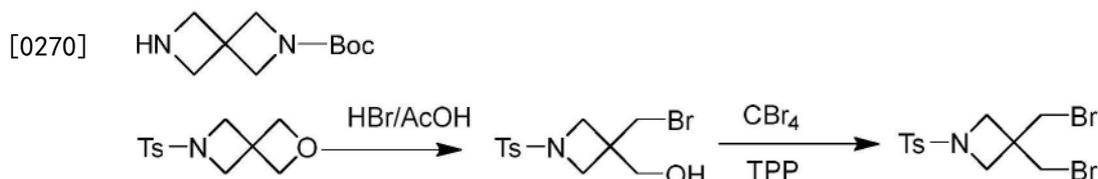
[0265] 步骤2: 2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷(1f)的合成



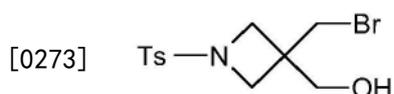
[0267] 将6-对甲苯磺酰基-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷 (6.3g, 25.0mmol) 溶于MeOH (50mL) 中。向所得溶液中加入镁粉 (6.0g), 并将反应混合物在室温下超声约3小时。真空浓缩反应混合物, 粗产物不经纯化而用于下一步骤。

[0268] 实施例7

[0269] N-Boc保护的2,6-二氮杂-螺[3.3]庚烷(1g)的制备

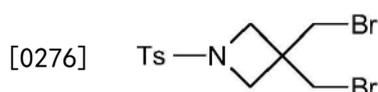


[0272] 步骤1: 3-(溴甲基)-1-(对甲苯磺酰基)氮杂环丁-3-基)甲醇(1g-1)的合成



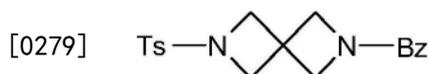
[0274] 在0°C下经15分钟时间向6-(对甲苯磺酰基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷(6.25g, 24.7mmol)(根据实施例5步骤1获得)在Et₂O(100mL)中的悬液中滴加氢溴酸(AcOH中约33%;4.1mL,24.7mmol)在Et₂O(5mL)中的溶液。将所得混合物加温至室温并搅拌45分钟。将所得无色溶液倒入NaHCO₃的饱和水溶液(100mL)中。分离有机相并用Et₂O(100mL)萃取水相。合并的有机层经干燥(MgSO₄),过滤并真空浓缩以得到无色固体状的标题化合物7.74g。粗产物的纯度足以用于进一步的转化。

[0275] 步骤2: 3,3-双(溴甲基)-1-(对甲苯磺酰基)氮杂环丁烷(1g-2)的合成



[0277] 将以上粗产物1g-1(7.74g,23.1mmol)溶于CH₂Cl₂(100mL)中并一次性加入CBr₄(13.7g,41.2mmol)。将所得溶液冷却至0°C并一次性加入PPh₃(26.26g,41.2mmol)。反应混合物转变为暗橙色溶液,将其在0°C下搅拌1.5小时,然后加温至室温并再搅拌8小时。减压浓缩混合物以得到暗橙色油状物,通过层析(己烷:EtOAc 4:1)将其纯化以得到7.61g标题化合物。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃)δ:7.73(d,J=8.4Hz,2H),7.40(d,J=7.6Hz,2H),3.60(s,4H),3.53(s,4H),2.48(s,3H)。

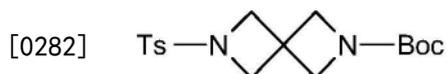
[0278] 步骤3: 2-苄基-6-(对甲苯磺酰基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷(1g-3)的合成



[0280] 将二溴化物1g-2(7.61g,19.1mmol)溶于CH₃CN(100mL)中。将苄胺(4.1g,38.3mmol)和DIPEA(12.4g,95.5mmol)加至以上混合物并将反应混合物加热回流3天。然后将微黄色溶液冷却至室温并浓缩至初始体积的约1/6。残余物在CH₂Cl₂(100mL)和1mol/L NaOH(100mL)之间分配。分离有机相并用CH₂Cl₂(50mL)萃取水层。合并的有机层经干燥(MgSO₄),过滤并真空浓缩。通过层析(己烷:EtOAc:Et₃N 1:1:1%至1:2:1%梯度)纯化残余物以得到4.0g标题化合物。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃)δ:7.69(d,J=8.2Hz,2H),7.34(d,J=

8.2Hz, 2H), 7.32-7.11 (m, 5H), 3.82 (s, 4H), 3.47 (s, 2H), 3.13 (s, 4H), 2.44 (s, 3H)。

[0281] 步骤4: 6-(对甲苯磺酰基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(1g-5)的合成



[0283] 将苄基氮杂环丁烷1g-3 (2.70g, 7.88mmol) 溶于MeOH (40mL) 中, 并将Pd/C (10% 钯碳; 0.54g) 加至以上混合物。建立氢气氛 (50PSI), 将混合物加热至45°C并在此温度下搅拌48小时。然后将反应混合物冷却至室温并经硅藻土过滤。用MeOH (2×20mL) 彻底洗涤滤饼。向以上中间体Ts保护的氮杂环丁烷 (1g-4) 在MeOH (约80mL) 的溶液中加入Boc₂O (1.77g, 7.88mmol)。将所得溶液在室温下搅拌1小时并真空浓缩。通过层析 (己烷:EtOAc 1:1至1:2 梯度) 纯化残余物以提供纯净的标题化合物。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.71 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.37 (d, J=8.0Hz, 2H), 3.85 (s, 4H), 3.84 (s, 4H), 2.46 (s, 3H), 1.39 (s, 9H)。

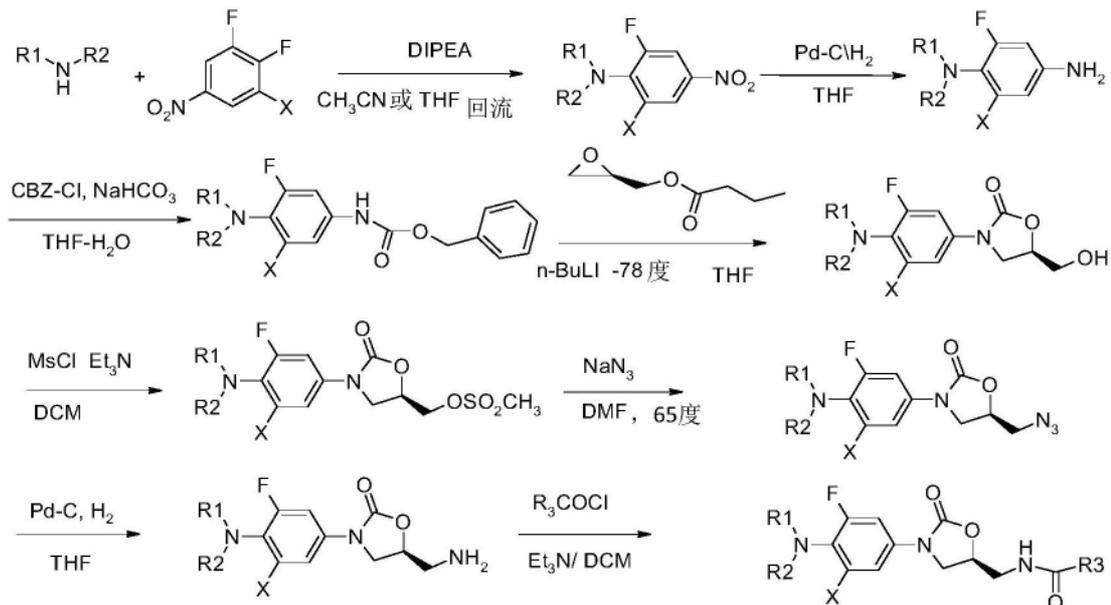
[0284] 步骤5: 2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(1g)的合成



[0286] 将以上产物1g-5 (3.50g, 10.0mmol) 溶于MeOH (30mL) 中。加入Mg粉 (1.92g, 80.0mmol), 并将混合物超声6小时。真空浓缩反应混合物以得到暗灰色固体, 其可不经纯化而用于进一步的反应。

[0287] 实施例8

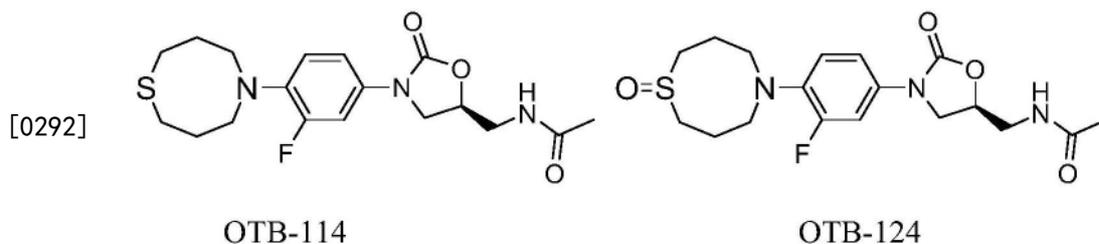
[0288] 一般合成方法: 噁唑烷酮化合物的制备



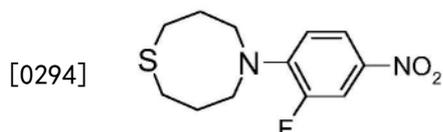
[0289]

[0290] 其中, $\overset{R1}{N}-\overset{R2}{H}$ 代表如之前式I中定义的环A; X=H或F。

[0291] 以下提供了用于制备(S)-N-((3-(3-氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺(OTB-114)及其亚砷(OTB-124)的一般步骤。

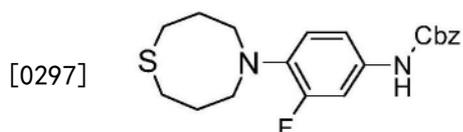


[0293] 步骤A: 5-(2-氟-4-硝基苯基)-1,5-硫氮杂环辛烷



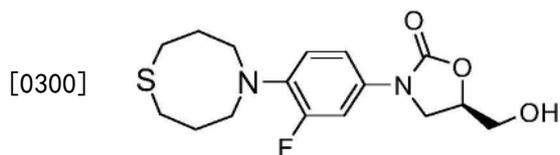
[0295] 3,4-二氟硝基苯 (4.92g, 31mmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (8.81g, 68mmol) 在CH₃CN (30mL) 中的溶液在环境温度下用1,5-硫氮杂环辛烷盐酸化物 (5.2g, 31mol) 处理并将反应混合物加热回流24小时。将反应混合物冷却至室温并浓缩。用H₂O和CH₂Cl₂稀释残余物, 用CH₂Cl₂ (50mL*3) 萃取水层。有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶层析色谱 (PE/CH₂Cl₂ = 10:1) 纯化粗产物以得到3.36g (40%) 黄色固体状的标题化合物。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.92 (m, 2H), 6.80 (t, J=9.2Hz, 8.8Hz, 1H), 3.67 (t, J=6.0Hz, 5.6Hz, 4H), 2.72 (t, J=5.6Hz, 6.0Hz, 4H), 2.08 (m, 4H)。

[0296] 步骤B: (3-氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基)氨基甲酸苄酯



[0298] 向5-(2-氟-4-硝基苯基)-1,5-硫氮杂环辛烷 (3.0g, 12.5mmol) 在MeOH/THF中的溶液中加入10% Pd/C (0.3g), 并将混合物在室温, H₂下振摇4小时。将悬液过滤通过硅藻土短封垫并用另外的MeOH洗脱。真空除去溶剂。将残余物溶于THF/H₂O (50mL) 中。向所得溶液中加入NaHCO₃ (2.12g, 25.2mmol), 然后滴加CbzCl (2.58g, 15.1mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜并浓缩。向残余物加入H₂O (50mL) 并用CH₂Cl₂萃取。有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩。通过硅胶层析 (PE/EtOAc = 5:1) 纯化粗产物以得到4.6g无色固体状的产物, 收率为98%。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.30 (m, 5H), 6.96 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.30 (m, 4H), 2.74 (m, 4H), 1.93 (m, 4H)。

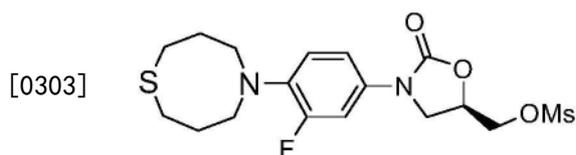
[0299] 步骤C: (R)-[3-[3-氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲醇



[0301] 在N₂下将(3-氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基)氨基甲酸苄酯 (2.44g, 6.5mmol) 在干燥THF (20mL) 中的溶液冷却至-78°C (干冰/丙酮浴)。经10分钟将正丁基锂 (己烷中2.5M溶液, 2.9mL, 7.2mmol) 加至反应混合物。在-78°C下将所得淡黄色溶液搅拌50分钟, 然后用(R)-(-)-丁酸缩水甘油酯 (0.95mL, 6.9mmol) 滴加处理。将反应混合物在-78°C下另外搅拌

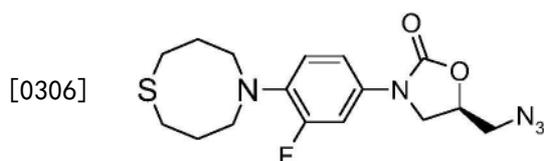
30分钟,然后移除冷却浴。使反应混合物加温至环境温度过夜。将饱和 NH_4Cl 水溶液(50mL)加至反应混合物。用EtOAc萃取反应混合物。合并的有机萃取物用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。通过硅胶层析(PE/EtOAc=1:2)纯化残余物以得到1.33g无色固体状的产物,收率为59%。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.37 (dd, $J=14.8\text{Hz}, 2.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.09 (dd, $J=8.8\text{Hz}, 2.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.00 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 3.95 (m, 3H), 3.76 (m, 1H), 3.35 (m, 4H), 2.74 (m, 4H), 1.97 (m, 4H)。

[0302] 步骤D: 甲基磺酸(R)-[3-[3-氟-4-(1,5-硫氮杂环辛烷-5-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲酯



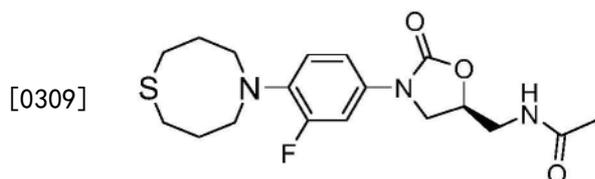
[0304] 用冰浴冷却(R)-[3-[3-氟-4-(1,5-硫氮杂环辛烷-5-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲醇(1.0g, 2.94mmol)在干燥 CH_2Cl_2 中的溶液并用 Et_3N (446mg, 4.41mmol)和甲磺酰氯(404mg, 3.53mmol)与其反应。将混合物在室温下搅拌2小时,并用 H_2O 、饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤。然后有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。产物不经纯化而用于下一步骤。

[0305] 步骤E: (R)-[3-[3-氟-4-(1,5-硫氮杂环辛烷-5-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基叠氮化物



[0307] 在室温下用固体 NaN_3 (683mg, 10.5mmol)处理甲基磺酸(R)-[3-[3-氟-4-(1,5-硫氮杂环辛烷-5-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲酯(859mg, 2.1mmol)在干燥DMF中的溶液。冷却至室温,然后将混合物加热至 65°C ,持续8小时;用 H_2O 淬灭反应混合物并用EtOAc萃取。合并的有机层用 H_2O 和盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。产物不经纯化而用于下一步骤。

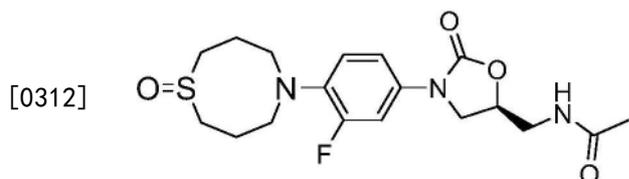
[0308] 步骤F: (S)-N-((3-(3-氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺



[0310] 向(R)-[3-[3-氟-4-(1,5-硫氮杂环辛烷-5-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基叠氮化物(216mg, 0.59mmol)在MeOH/THF中的溶液中加入10%Pd/C(22mg),并将混合物在室温, H_2 下振摇4小时。将悬液过滤通过硅藻土短封垫并用另外的MeOH洗脱。真空除去溶剂。将残余物溶于 CH_2Cl_2 中并用 Et_3N (121mg, 1.2mmol)和AcCl(56mg, 1.2mmol)处理。用 H_2O 淬灭反应混合物并用 CH_2Cl_2 萃取。合并的有机萃取物用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。通过硅胶层析($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=100:1$)纯化残余物以得到0.1g无色固体状的产物,收率为44%。mp

78-80°C。 $[\alpha]_D^{20}$ -15.4 (c 0.25, CHCl₃)。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.34 (m, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.23 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.00 (t, J=8.8Hz, 8.8Hz, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.64 (m, 1H), 3.36 (t, J=6.4Hz, 6.0Hz, 4H), 2.73 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 1.97 (m, 4H)。¹³C-NMR (125MHz, CDCl₃) δ: 171.4, 155.2 (d, J=243.5Hz), 154.4, 134.5, 130.2, 119.9, 114.3, 108.3 (d, J=26.8Hz), 71.9, 48.1, 47.8, 42.0, 31.9, 29.7, 23.1。HR-MS (ESI-TOF): C₁₈H₂₅O₃N₃FS的m/z [M+H]⁺计算值: 382.1595; 实测值: 382.1620。

[0311] 步骤G: (S)-N-[[3-(3-氟-4-(1-氧化-1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基)-2-氧代-噁唑烷-5-基]甲基]乙酰胺



[0313] 将偏高碘酸钠 (30mg, 0.14mmol) 在H₂O (2mL) 中的溶液冷却至0°C。加入(S)-N-((3-(3-氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺 (50mg, 0.13mmol), 然后加入MeOH (3mL)。将反应混合物在0°C下搅拌2小时并浓缩。将H₂O加至残余物并随后用CH₂Cl₂萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶层析 (CH₂Cl₂/MeOH=100:1) 纯化残余物以得到39mg无色固体状的产物, 收率为75%。mp 69-70°C。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.46 (dd, J=2.8Hz, 14.8Hz, 1H), 7.14 (t, J=9.2Hz, 8.8Hz, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.15 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.03 (t, J=9.2Hz, 8.8Hz, 1H), 3.74 (m, 3H), 3.31 (m, 1H), 3.18 (m, 4H), 2.98 (m, 2H), 2.17 (m, 4H), 2.03 (s, 3H)。¹³C-NMR (125MHz, CDCl₃) δ: 171.0, 154.2, 134.0, 128.5, 127.3, 122.6, 113.9, 108.1 (d, J=26.9Hz), 71.9, 53.1, 51.7, 47.7, 42.0, 29.7, 25.0, 23.2。HR-MS (ESI): C₁₈H₂₅O₄N₃FS的m/z [M+H]⁺计算值: 398.1544; 实测值: 398.1540。

[0314] 实施例9

[0315] 体外抗菌敏感性测定

[0316] 在96孔微孔板中进行抗微生物敏感性测试。在二甲基亚砜中制备初始药物稀释液 (6.4mg/ml), 随后在微孔板中的0.1ml 7H9肉汤培养基 (BD) 中进行两倍稀释。最终药物浓度为约0.008μg/ml。将测试化合物的每个浓度加入到两个孔中。对照孔由细菌和阳性药物 (利奈唑胺) 组成。将板在37°C下培育。H₃₇Rv的最终细菌滴度为1×10⁶CFU/ml。从培育第7天开始, 将20μl的10×Alamar蓝溶液 (Life Technologies) 和12.5μl的20%吐温80 (Sigma-Aldrich) 加入到每个孔中, 并将板在37°C下进一步培育。在24小时时观察孔并记录所有孔的颜色。视觉MIC被定义为阻止颜色从蓝色变成粉红色的最低药物量。在微孔板荧光计中以底部读取模式测量荧光, 激发波长530nm, 发射波长590nm。对于荧光MIC, 将产生≥90%抑制的最低药物浓度认为是MIC。MIC结果在上表1中提供。

[0317] 实施例10

[0318] 体外MPS抑制测试

[0319] 在384孔板中以1500细胞/孔, 在37°C, 5%CO₂下, 在具有10%FBS (Gibco, Life Technologies) 和1×谷氨酰胺 (Gibco, Life Technologies) 和NEAA (Gibco, Life Technologies) 的DMEM (Hyclone, GE Life Sciences) 中培育H9C2细胞。培育18小时后加入测

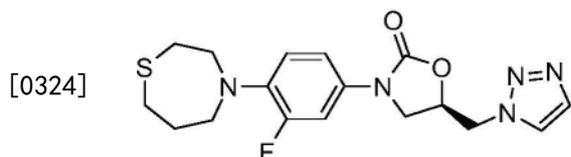
试化合物,然后培育5天。通过ELISA测定(MitoBiogenesis™ In-Cell ELISA试剂盒(Colorimetric, Abcam))测量COX-1蛋白(环氧合酶I)和SDH-A(琥珀酸脱氢酶-A)形成减少。MPS测定结果在上表1中提供。

[0320] 实施例11

[0321] 根据一般方法合成的具体化合物

[0322] OTB-107

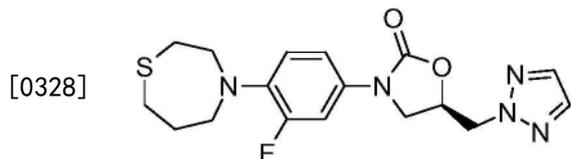
[0323] (R)-5-[(1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]-3-[3-氟-4-(1,4-硫氮杂环庚-4-基)苯基]噁唑烷-2-酮



[0325] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.94 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.17 (dd, $J=15.2\text{Hz}, 1.2\text{Hz}$, 1H), 6.89 (dd, $J=8.8\text{Hz}, 1.6\text{Hz}$, 1H), 6.82 (t, $J=9.6\text{Hz}, 8.8\text{Hz}$, 1H), 5.03 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.10 (t, $J=9.2\text{Hz}, 8.8\text{Hz}$, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.68 (m, 4H), 2.87 (m, 2H), 2.68 (t, $J=6.4\text{Hz}, 6.0\text{Hz}$, 2H), 2.06 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ : 153.4, 151.0, 134.3, 124.9, 116.8, 115.1, 108.7 (d, $J=27.3\text{Hz}$), 70.2, 56.1, 51.9, 51.3, 47.4, 34.0, 31.5, 30.3. HR-MS (ESI): $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}_5\text{FS}$ 的 m/z [M+H] $^+$ 计算值: 378.1395; 实测值: 378.1396。

[0326] OTB-106

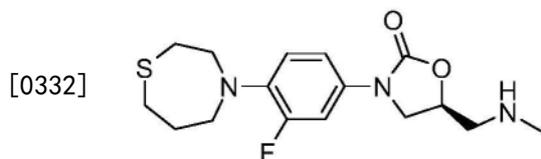
[0327] (R)-5-[(2H-1,2,3-三唑-2-基)甲基]-3-[3-氟-4-(1,4-硫氮杂环庚-4-基)苯基]噁唑烷-2-酮



[0329] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.65 (s, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.01 (dd, $J=8.8\text{Hz}, 1.6\text{Hz}$, 1H), 6.84 (t, $J=9.2\text{Hz}, 9.2\text{Hz}$, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.85 (dd, $J=14\text{Hz}, 4.8\text{Hz}$, 1H), 4.74 (dd, $J=14\text{Hz}, 6.8\text{Hz}$, 1H), 4.05 (t, $J=9.2\text{Hz}, 8.8\text{Hz}$, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.67 (m, 4H), 2.87 (m, 2H), 2.69 (t, $J=6.4\text{Hz}, 6.0\text{Hz}$, 2H), 2.06 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, CDCl_3) δ : 153.7, 152.4 (d, $J=241.8\text{Hz}$), 135.0, 134.7, 129.1, 116.9 (d, $J=5.1\text{Hz}$), 114.7 (d, $J=2.9\text{Hz}$), 108.4 (d, $J=27.4\text{Hz}$), 69.9, 56.2, 56.1, 51.4, 48.2, 34.1, 31.6, 30.4. HR-MS (ESI): $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}_5\text{FS}$ 的 m/z [M+H] $^+$ 计算值: 378.1395; 实测值: 378.1403。

[0330] OTB-109

[0331] (S)-3-[3-氟-4-(1,4-硫氮杂环庚-4-基)苯基]-5-[(甲氨基)甲基]噁唑烷-2-酮

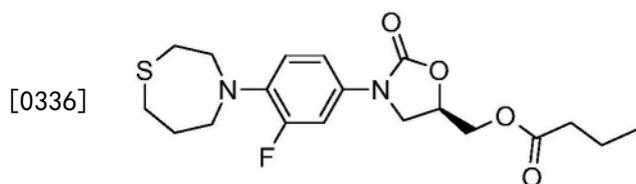


[0333] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.30 (dd, $J=15.6\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.06 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.82 (t, $J=9.6\text{Hz}, 9.6\text{Hz}$, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.02 (t, $J=8.8\text{Hz}, 8.4\text{Hz}$, 1H), 3.79 (t, $J=$

8.0Hz, 7.2Hz, 1H), 3.67 (m, 4H), 2.97 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.05 (m, 2H)。HR-MS (ESI): $C_{16}H_{23}O_2N_3FS$ 的 m/z [M+H]⁺计算值: 340.1490; 实测值: 340.1484。

[0334] OTB-108

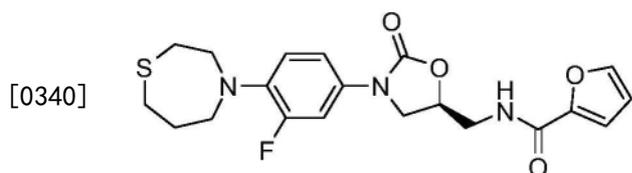
[0335] 丁酸(R)-[3-[3-氟-4-(1,4-硫氮杂环庚-4-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲酯



[0337] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.34 (dd, J=15.6Hz, 2.4Hz, 1H), 7.05 (dd, J=9.2Hz, 2.0Hz, 1H), 6.89 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.37 (dd, J=16.0Hz, 4.0Hz, 1H), 4.31 (dd, J=12.0Hz, 4.8Hz, 1H), 4.06 (t, J=9.2Hz, 8.8Hz, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.68 (m, 4H), 2.89 (m, 2H), 2.70 (t, J=6.4Hz, 6.0Hz, 2H), 2.34 (t, J=7.6Hz, 7.2Hz, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 0.94 (t, J=7.6Hz, 7.2Hz, 3H)。¹³C-NMR (125MHz, CDCl₃) δ: 173.3, 154.4, 152.7 (d, J=241.6Hz), 134.9 (d, J=8.3Hz), 129.5 (d, J=10.1Hz), 117.2 (d, J=5.4Hz), 114.7 (d, J=2.9Hz), 108.5 (d, J=27.5Hz), 70.2, 64.1, 56.3, 51.7, 47.5, 36.0, 34.4, 31.9, 30.7, 18.4, 13.7。HR-MS (ESI-TOF): $C_{19}H_{26}O_4N_2FS$ 的 m/z [M+H]⁺计算值: 397.1592; 实测值: 397.1613。

[0338] OTB-111

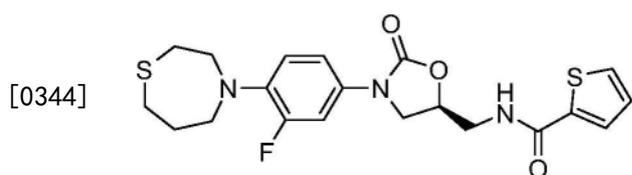
[0339] (S)-N-[(3-[3-氟-4-(1,4-硫氮杂环庚-4-基)苯基]-2-氧代-噁唑烷-5-基)甲基]呋喃-2-甲酰胺



[0341] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.47 (s, 1H), 7.32 (dd, J=16.0Hz, 2.0Hz, 1H), 7.14 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.01 (dd, J=8.8Hz, 1.6Hz, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.04 (t, J=9.2Hz, 8.8Hz, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.76 (m, 2H), 3.67 (m, 4H), 2.88 (m, 2H), 2.69 (t, J=6.4Hz, 6.0Hz, 2H), 2.07 (m, 2H)。¹³C-NMR (125MHz, CDCl₃) δ: 159.0, 154.4, 152.6 (d, J=241.9Hz), 147.1, 144.5, 134.5, 129.3, 117.2, 115.1, 114.7, 112.3, 108.5 (d, J=27.4Hz), 71.9, 56.3, 51.7, 47.9, 41.6, 34.1, 31.7, 30.5。HR-MS (ESI-TOF): $C_{20}H_{23}O_4N_3FS$ 的 m/z [M+H]⁺计算值: 420.1388; 实测值: 420.1400。

[0342] OTB-112

[0343] (S)-N-[(3-[3-氟-4-(1,4-硫氮杂环庚-4-基)苯基]-2-氧代-噁唑烷-5-基)甲基]噻吩-2-甲酰胺

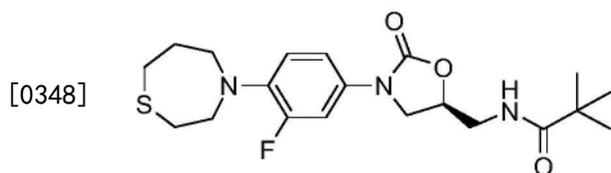


[0345] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.34 (m, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.23 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.00 (t, J=8.8Hz, 8.8Hz, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.64 (m, 1H), 3.36 (t, J=6.4Hz, 6.0Hz, 4H), 2.73 (m,

4H), 2.04 (s, 3H), 1.97 (m, 4H)。¹³C-NMR (125MHz, CDCl₃) δ: 171.4, 155.2 (d, J=243.5Hz), 154.4, 134.5, 130.2, 119.9, 114.3, 108.3 (d, J=26.8Hz), 71.9, 48.1, 47.8, 42.0, 31.9, 29.7, 23.1。HR-MS (ESI-TOF): C₁₈H₂₅O₃N₃FS的m/z [M+H]⁺计算值: 382.1595; 实测值: 382.1620。

[0346] OTB-115

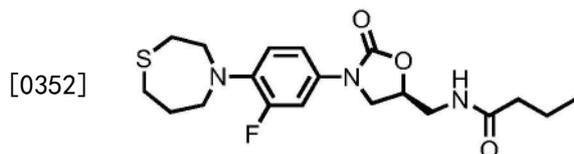
[0347] (S)-N-[[3-(3-氟-4-(1,4-硫氮杂环庚-4-基)苯基)-2-氧代-噁唑烷-5-基]甲基]三甲基乙酰胺



[0349] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.34 (dd, J=15.6Hz, 2.0Hz, 1H), 7.01 (dd, J=8.8Hz, 2.4Hz, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.12 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 3.99 (t, J=9.2Hz, 8.8Hz, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.67 (m, 6H), 2.89 (t, J=5.6Hz, 5.2Hz, 2H), 2.70 (t, J=6.4Hz, 6.4Hz, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.17 (s, 9H)。¹³C-NMR (125MHz, CDCl₃) δ: 179.7, 154.6, 152.7 (d, J=241.6Hz), 134.8, 129.5, 117.2 (d, J=5.4Hz), 114.7 (d, J=2.9Hz), 108.5 (d, J=27.6Hz), 72.1, 56.3, 51.7, 48.0, 42.4, 39.0, 34.4, 31.9, 30.7, 27.7。HR-MS (ESI-TOF): C₂₀H₂₉O₃N₃FS的m/z [M+H]⁺计算值: 410.1908; 实测值: 410.1942。

[0350] OBD-005

[0351] (S)-N-((3-(3-氟-4-(1,4-硫氮杂环庚-4-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)丁酰胺

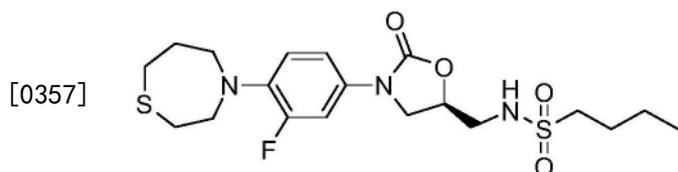


[0353] ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 7.42-7.23 (m, 2H), 7.01 (dd, J=8.9, 2.3Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.75 (ddd, J=9.0, 7.9, 4.6Hz, 1H), 4.00 (t, J=9.0Hz, 1H), 3.79-3.05 (m, 7H), 2.91 (dd, J=16.2, 10.1Hz, 2H), 2.70 (t, J=6.3Hz, 2H), 2.28-2.13 (m, 2H), 2.13-1.97 (m, 2H), 1.82-1.25 (m, 3H), 0.92 (t, J=7.4Hz, 3H), 0.01 (s, 1H)。

[0354] LC-MS (ESI): m/z = 395.9 [M+H]⁺。

[0355] OTB-116

[0356] (R)-N-[[3-(3-氟-4-(1,4-硫氮杂环庚-4-基)苯基)-2-氧代-噁唑烷-5-基]甲基]丁烷-1-磺酰胺

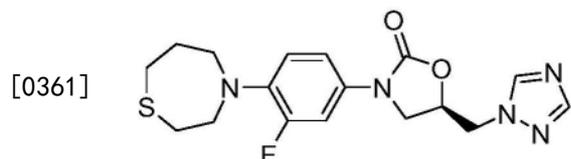


[0358] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.33 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.88 (m, 1H), 4.92 (t, J=6.8Hz, 6.4Hz, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.02 (t, J=9.2Hz, 8.8Hz, 1H), 3.90 (m,

1H), 3.69(m, 4H), 3.54(m, 1H), 3.43(m, 1H), 3.07(m, 2H), 2.94(m, 2H), 2.69(m, 2H), 2.08(m, 2H), 1.79(m, 2H), 1.46(m, 2H), 0.95(t, J=7.2Hz, 7.2Hz, 3H)。¹³C-NMR (125MHz, CDCl₃) δ: 154.2, 152.5(d, J=241.8Hz), 134.8(d, J=8.3Hz), 129.2(d, J=10.5Hz), 117.2, 115.0, 108.6(d, J=27.5Hz), 71.5, 56.3, 53.2, 51.6, 47.5, 45.5, 34.1, 31.7, 30.5, 25.6, 21.5, 13.5。HR-MS (ESI-TOF): C₁₉H₂₉O₄N₃FS₂的m/z [M+H]⁺计算值: 446.1578; 实测值: 446.1623。

[0359] OTB-119

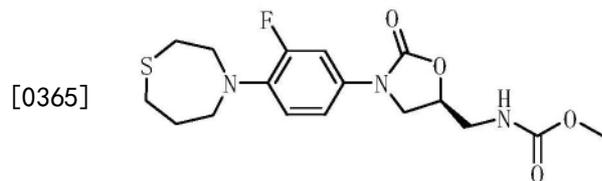
[0360] (R)-5-[(1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]-3-[3-氟-4-(1,4-硫氮杂环庚-4-基)苯基]噁唑烷-2-酮



[0362] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.24(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.22(m, 1H), 6.97(m, 1H), 6.89(m, 1H), 5.02(m, 1H), 4.54(d, J=4.8Hz, 2H), 4.10(t, J=9.2Hz, 9.2Hz, 1H), 3.94(m, 1H), 3.68(m, 4H), 2.89(m, 2H), 2.70(m, 2H), 2.08(m, 2H)。HR-MS (ESI-TOF): C₁₇H₂₁O₂N₅FS的m/z [M+H]⁺计算值: 378.1395; 实测值: 378.1421。

[0363] OTB-412

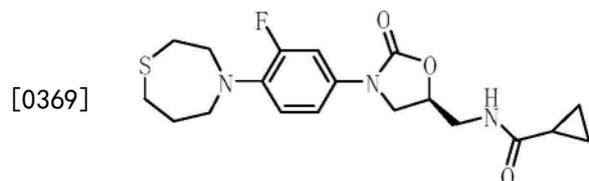
[0364] (S)-((3-(3-氟-4-(1,4-硫氮杂环庚-4-基)苯基)-2-氧代-噁唑烷-5-基)甲基)氨基甲酸甲酯



[0366] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.29-7.33(m, 1H), 7.03-7.05(m, 1H), 6.82(t, J=8.8Hz, 1H), 5.10(m, 1H), 4.73(m, 1H), 3.99(t, J=9.9Hz, 1H), 3.69-3.74(m, 1H), 3.67(s, 3H), 3.66-3.67(m, 4H), 3.61(m, 1H), 3.50-3.55(m, 1H), 2.87(m, 1H), 2.68(m, 2H), 2.04-2.07(m, 2H)。¹³C-NMR (150MHz, CDCl₃) δ: 157.5, 154.3, 153.3, 151.7, 134.8, 134.7, 129.3, 129.2, 117.0, 117.0, 114.7, 114.7, 108.5, 108.4, 71.7, 56.2, 56.2, 51.5, 47.7, 43.7, 34.3, 31.8, 30.6。HR-MS (ESI-TOF): C₁₇H₂₃O₄N₃FS的m/z [M+H]⁺计算值: 384.1388; 实测值: 384.1371。

[0367] OTB-413

[0368] (S)-N-((3-(3-氟-4-(1,4-硫氮杂环庚-4-基)苯基)-2-氧代-噁唑烷-5-基)甲基)环丙烷甲酰胺

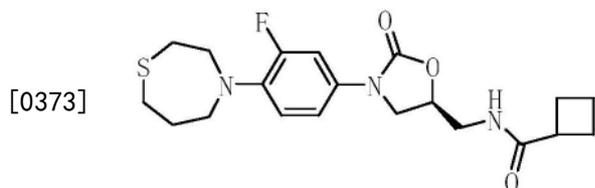


[0370] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.29-7.33(m, 1H), 7.03-7.00(m, 1H), 6.81(t, J=9.6Hz, 1H), 6.09(m, 1H), 4.74(m, 1H), 3.98(t, J=8.8Hz, 1H), 3.73-3.74(m, 1H), 3.67-3.71(m, 4H), 3.62-3.66(m, 1H), 2.87(t, J=4.8Hz, 2H), 2.68(t, J=10.0Hz, 2H), 2.04-2.07(m, 2H),

1.36-1.43 (m, 1H), 1.05-1.07 (m, 1H), 0.93-0.97 (m, 2H), 0.77-0.78 (m, 1H)。¹³C-NMR (150MHz, CDCl₃) δ: 174.5, 154.5, 153.3, 151.7, 134.8, 134.7, 129.2, 129.2, 117.0, 114.7, 108.6, 108.4, 72.0, 56.2, 51.5, 47.8, 42.1, 34.3, 31.8, 30.6, 14.7, 7.7。HR-MS (ESI-TOF): C₁₉H₂₅O₃N₃FS的m/z [M+H]⁺计算值: 394.1595; 实测值: 394.1580。

[0371] OTB-414

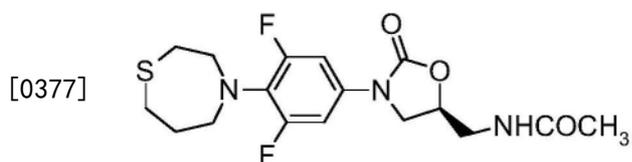
[0372] (S)-N-((3-(3-氟-4-(1,4-硫氮杂环庚-4-基)苯基)-2-氧代-噁唑烷-5-基)甲基)环丁烷甲酰胺



[0374] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.29-7.34 (m, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 6.82 (t, J=9.6Hz, 1H), 5.84 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 3.99 (t, J=8.8Hz, 1H), 3.72-3.76 (m, 1H), 3.67-3.71 (m, 4H), 3.63-3.66 (m, 1H), 3.14-3.23 (m, 2H), 2.68 (m, 1H), 1.89-2.35 (m, 10H)。¹³C-NMR (150MHz, CDCl₃) δ: 180.2, 176.0, 154.5, 134.8, 134.8, 129.2, 129.1, 117.0, 117.0, 114.7, 114.7, 108.5, 108.4, 72.0, 56.2, 56.2, 51.5, 51.5, 47.9, 42.0, 39.7, 37.8, 34.3, 31.8, 30.6, 25.2, 18.4。HR-MS (ESI-TOF): C₂₀H₂₇O₃N₃FS的m/z [M+H]⁺计算值: 408.1752; 实测值: 408.1736。

[0375] OTB-407

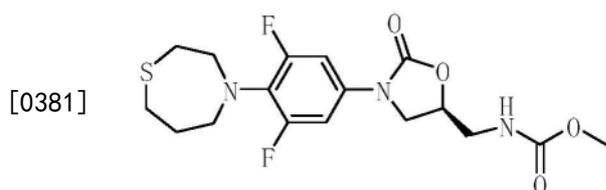
[0376] (S)-N-((3-(3,5-二氟-4-(1,4-硫氮杂环庚-4-基)苯基)-2-氧代-噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺



[0378] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.07 (d, J=10.4Hz, 2H), 6.08 (m, 1H), 4.76-4.77 (m, 1H), 3.98 (t, J=9.2Hz, 1H), 3.59-3.70 (m, 3H), 3.45-3.48 (m, 4H), 2.89 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.77-2.80 (m, 2H), 2.02 (s, 3H)。¹³C-NMR (150MHz, CDCl₃) δ: 171.1, 159.8, 159.7, 158.1, 158.1, 154.0, 133.3, 126.0, 102.5, 102.3, 71.9, 58.8, 54.1, 47.5, 41.9, 36.1, 31.8, 31.6, 23.1。HR-MS (ESI-TOF): C₁₇H₂₂O₃N₃F₂S的m/z [M+H]⁺计算值: 386.1344; 实测值: 386.1330。

[0379] OTB-410

[0380] (S)-((3-(3,5-二氟-4-(1,4-硫氮杂环庚-4-基)苯基)-2-氧代-噁唑烷-5-基)甲基)氨基甲酸甲酯

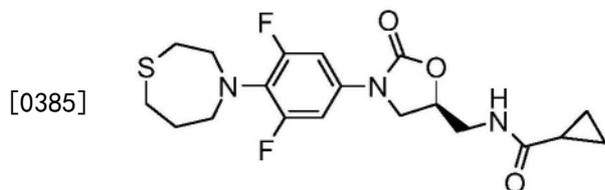


[0382] ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ: 7.09 (d, J=10.0Hz, 2H), 5.09 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 3.99 (t, J=9.0Hz, 1H), 3.74-3.76 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.61 (m, 1H), 3.52-3.55 (m, 1H), 3.46-

3.47(m,4H),2.90(t,J=6.0Hz,1H),2.78-2.80(m,2H),1.94-1.98(m,2H)。¹³C-NMR(125MHz,CDCl₃)δ:157.5,154.3,153.3,151.7,134.8,134.7,129.3,129.2,117.0,117.0,114.7,114.7,108.4,108.4,71.3,56.2,56.2,51.5,47.8,43.7,34.3,31.8,30.6。HR-MS(ESI-TOF):C₁₇H₂₂O₄N₃F₂S的m/z[M+H]⁺计算值:402.1297;实测值:402.1287。

[0383] OTB-408

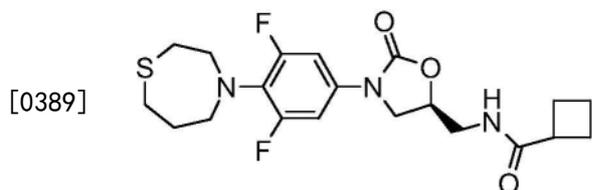
[0384] (S)-5-((环丙基氨基)甲基)-3-(3,5-二氟-4-(1,4-硫氮杂环庚-4-基)苯基)噁唑烷-2-酮



[0386] ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃)δ:7.07(d,J=10.8Hz,2H),6.06(m,1H),4.76(m,1H),3.96(t,J=8.8Hz,1H),3.66-3.75(m,3H),3.43-3.47(m,3H),2.89(t,J=9.2Hz,2H),2.78-2.80(m,3H),1.94-1.97(m,2H),1.37-1.39(m,1H),0.97(m,1H),0.93(m,1H),0.77-0.79(m,2H)。¹³C-NMR(150MHz,CDCl₃)δ:174.7,159.8,159.7,158.2,158.1,154.0,133.4,126.0,102.6,102.4,72.0,58.8,54.1,47.5,42.0,36.1,31.8,31.6,14.7,7.8,7.7。HR-MS(ESI-TOF):C₁₉H₂₄O₃N₃F₂S的m/z[M+H]⁺计算值:412.1501;实测值:412.1485。

[0387] OTB-409

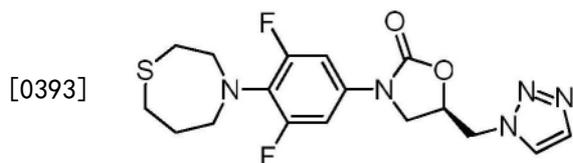
[0388] (S)-5-((环丁基氨基)甲基)-3-(3,5-二氟-4-(1,4-硫氮杂环庚-4-基)苯基)噁唑烷-2-酮



[0390] ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃)δ:7.07(d,J=10.8Hz,2H),5.81(m,1H),4.75(m,1H),3.98(t,J=8.8Hz,1H),3.72-3.76(m,1H),3.64-3.66(m,2H),3.45-3.46(m,3H),3.01(t,J=8.8Hz,1H),2.90(t,J=6.4Hz,2H),2.77-2.80(m,2H),2.13-2.26(m,4H),1.92-1.96(m,3H)。¹³C-NMR(150MHz,CDCl₃)δ:176.0,159.8,159.8,158.2,158.1,154.0,133.3,126.0,102.5,102.3,72.0,58.8,54.1,47.5,41.9,39.7,36.1,31.8,31.6,25.4,25.3,18.1。HR-MS(ESI-TOF):C₂₀H₂₆O₃N₃F₂S的m/z[M+H]⁺计算值:426.1658;实测值:426.1643。

[0391] OTB-411

[0392] (R)-5-((1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-3-(3,5-二氟-4-(1,4-硫氮杂环庚-4-基)苯基)噁唑烷-2-酮



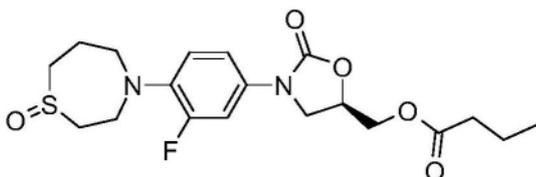
[0394] ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃)δ:7.76(d,J=11.2Hz,2H),6.95(d,J=10.4Hz,2H),5.04-

5.07 (m, 1H), 4.78 (d, J=4.0Hz, 2H), 4.10 (t, J=9.2Hz, 1H), 3.86-3.90 (m, 1H), 3.44-3.46 (m, 4H), 2.88 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.76-2.79 (m, 2H), 1.91-1.97 (m, 2H)。¹³C-NMR (125MHz, CDCl₃) δ: 159.8, 159.8, 157.9, 157.8, 153.0, 134.6, 125.1, 102.8, 102.5, 70.3, 58.7, 54.0, 51.9, 47.1, 36.1, 31.8, 31.6。HR-MS (ESI-TOF): C₁₇H₂₀O₂N₅F₂S的m/z [M+H]⁺计算值: 396.1300; 实测值: 396.1296。

[0395] OTB-126

[0396] 丁酸[(5R)-3-[3-氟-4-(1-氧化-1,4-硫氮杂环庚-4-基)苯基]-2-氧代-噁唑烷-5-基]甲酯

[0397]

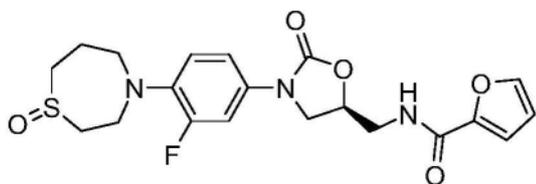


[0398] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.45 (dd, J=14.8Hz, 1.6Hz, 1H), 7.07 (dd, J=8.8Hz, 2.4Hz, 1H), 6.96 (t, J=9.2Hz, 9.2Hz, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.37 (dd, J=12.0Hz, 4.0Hz, 1H), 4.30 (dd, J=12.4Hz, 4.8Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.19 (m, 4H), 2.98 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.33 (t, J=7.6Hz, 7.2Hz, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 0.92 (t, J=7.6Hz, 7.2Hz, 3H)。¹³C-NMR (125MHz, CDCl₃) δ: 173.2, 154.1, 154.0 (d, J=241.8Hz), 136.6, 131.4, 118.1 (d, J=4.3Hz), 114.0, (d, J=2.9Hz), 107.8 (d, J=26.9Hz), 70.1, 63.9, 52.8, 49.6, 47.2, 46.4, 43.7, 35.8, 18.3, 16.2, 13.6。HR-MS (ESI-TOF): C₁₉H₂₆O₅N₂F₂S的m/z [M+H]⁺计算值: 413.1541; 实测值: 413.1573。

[0399] OTB-127

[0400] N-[[(5S)-3-(3-氟-4-(1-氧化-1,4-硫氮杂环庚-4-基)苯基)-2-氧代-噁唑烷-5-基]甲基]呋喃-2-甲酰胺

[0401]

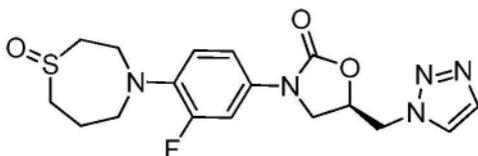


[0402] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.47 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.14 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.87 (m, 2H), 6.51 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.81 (m, 4H), 3.38 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.04 (m, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.03 (m, 1H)。HR-MS (ESI-TOF): C₂₀H₂₃O₅N₃F₂S的m/z [M+H]⁺计算值: 436.1337; 实测值: 436.1371。

[0403] OTB-137

[0404] (5R)-5-((1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-3-(3-氟-4-(1-氧化-1,4-硫氮杂环庚-4-基)苯基)噁唑烷-2-酮

[0405]

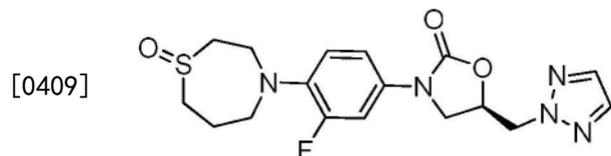


[0406] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.79 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 6.91-6.89

(m, 2H), 5.07-5.02 (m, 1H), 4.78 (d, J=4.0Hz, 2H), 4.11 (t, J=9.2Hz, 1H), 3.93-3.88 (m, 1H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.43-3.36 (m, 2H), 3.24-2.91 (m, 4H), 2.75-2.69 (m, 1H), 2.04-2.02 (m, 2H)。HR-MS (ESI): $C_{17}H_{21}O_3N_5FS$ 的 m/z [M+H]⁺计算值: 394.1344; 实测值: 394.1328。

[0407] OTB-138

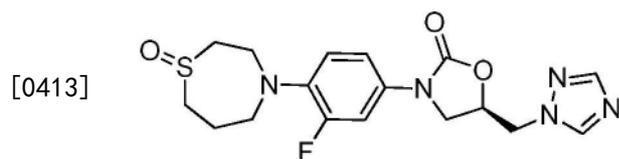
[0408] (5R)-5-((2H-1,2,3-三唑-2-基)甲基)-3-(3-氟-4-(1-氧化-1,4-硫氮杂环庚-4-基)苯基)噁唑烷-2-酮



[0410] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.65 (s, 2H), 7.39 (d, J=14.4Hz, 1H), 7.04-6.98 (m, 2H), 5.15-5.09 (m, 1H), 4.86 (dd, J=14.0, 4.4Hz, 1H), 4.75 (dd, J=14.0, 6.8Hz, 1H), 4.06 (dt, J=9.2, 2.4Hz, 1H), 4.00-3.96 (m, 1H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.46-3.38 (m, 2H), 3.29-3.08 (m, 3H), 3.02-2.96 (m, 1H), 2.76-2.71 (m, 1H), 2.04-2.02 (m, 2H)。HR-MS (ESI): $C_{17}H_{21}O_3N_5FS$ 的 m/z [M+H]⁺计算值: 394.1344; 实测值: 394.1338。

[0411] OTB-140

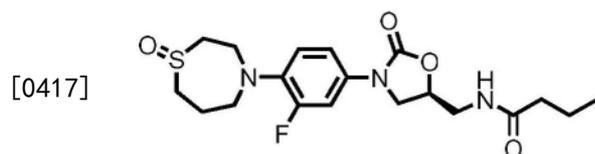
[0412] (5R)-5-((1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)-3-(3-氟-4-(1-氧化-1,4-硫氮杂环庚-4-基)苯基)噁唑烷-2-酮



[0414] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.24 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.35 (d, J=14.4Hz, 1H), 7.0-6.96 (m, 2H), 5.02-4.99 (m, 1H), 4.55 (d, J=4.4Hz, 2H), 4.10 (dt, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 3.99-3.95 (m, 1H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.45-3.38 (m, 2H), 3.29-3.09 (m, 3H), 3.00-2.94 (m, 1H), 2.77-2.71 (m, 1H), 2.07-2.03 (m, 2H)。HR-MS (ESI): $C_{17}H_{21}O_3N_5FS$ 的 m/z [M+H]⁺计算值: 394.1344; 实测值: 394.1339。

[0415] OBD-006

[0416] N-(((5S)-3-(3-氟-4-(1-氧化-1,4-硫氮杂环庚-4-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)丁酰胺

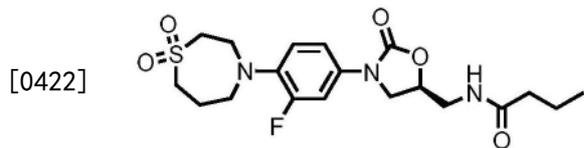


[0418] ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 7.52 (d, J=15.0Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.03 (d, J=8.7Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.02 (t, J=8.8Hz, 2H), 3.88-3.56 (m, 3H), 3.55-2.92 (m, 7H), 2.77 (s, 1H), 2.20 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.64 (dd, J=14.9, 7.4Hz, 2H), 0.91 (t, J=7.4Hz, 3H)。

[0419] LC-MS (ESI): m/z = 411.8 [M+H]⁺。

[0420] OBD-007

[0421] (S)-N-((3-(4-(1,1-二氧化-1,4-硫氮杂环庚-4-基)-3-氟苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)丁酰胺

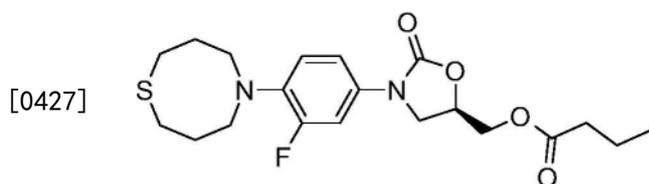


[0423] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 7.51 (d, $J=14.7\text{Hz}$, 1H), 7.10 (d, $J=9.9\text{Hz}$, 2H), 5.92 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.03 (t, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 3.87-3.39 (m, 7H), 3.27 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 2.39 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 2.20 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.64 (dd, $J=14.8, 7.4\text{Hz}$, 2H), 0.92 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)。

[0424] LC-MS (ESI) : $m/z=427.8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0425] OTB-110

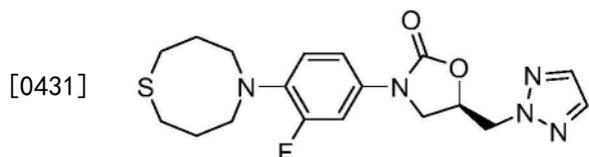
[0426] 丁酸(R)-[3-[3-氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲酯



[0428] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.36 (dd, $J=14.8\text{Hz}, 4.0\text{Hz}$, 1H), 7.09 (dd, $J=8.8\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.04 (t, $J=10.4\text{Hz}, 9.2\text{Hz}$, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.37 (m, 4H), 2.75 (m, 4H), 2.34 (t, $J=7.6\text{Hz}, 7.2\text{Hz}$, 2H), 1.97 (m, 4H), 1.64 (m, 2H), 0.93 (t, $J=7.6\text{Hz}, J=7.2\text{Hz}$, 3H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, CDCl_3) δ : 173.3, 155.4 (d, $J=243.5\text{Hz}$), 154.3, 134.5 (d, $J=8.3\text{Hz}$), 131.1 (d, $J=10.1\text{Hz}$), 128.2, 127.1, 120.0 (d, $J=4.9\text{Hz}$), 114.3 (d, $J=3.0\text{Hz}$), 108.4 (d, $J=26.8\text{Hz}$), 70.2, 64.0, 48.1, 47.4, 36.0, 32.1, 29.8, 18.4, 13.7。 HR-MS (ESI-TOF) : $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{N}_2\text{FS}$ 的 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 411.1748; 实测值: 411.1786。

[0429] OTB-113

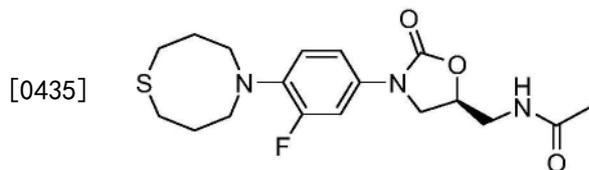
[0430] (R)-5-[(2H-1,2,3-三唑-2-基)甲基]-3-[3-氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基]噁唑烷-2-酮



[0432] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.65 (s, 2H), 7.30 (d, $J=14.8\text{Hz}$, 1H), 7.03 (m, 2H), 5.10 (m, 1H), 4.85 (dd, $J=14.0\text{Hz}, 4.8\text{Hz}$, 1H), 4.74 (dd, $J=14.0\text{Hz}, 7.2\text{Hz}$, 1H), 4.06 (t, $J=9.2\text{Hz}, 8.8\text{Hz}$, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.37 (t, $J=6.0\text{Hz}, 6.0\text{Hz}$, 4H), 2.73 (m, 4H), 1.97 (m, 4H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, CDCl_3) δ : 155.2 (d, $J=243.5\text{Hz}$), 135.2, 134.4 (d, $J=8.1\text{Hz}$), 130.8 (d, $J=10.3\text{Hz}$), 119.8 (d, $J=4.9\text{Hz}$), 114.5 (d, $J=3.1\text{Hz}$), 108.4 (d, $J=26.6\text{Hz}$), 70.0, 56.3, 48.3, 47.9, 31.9, 29.6。 HR-MS (ESI-TOF) : $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}_5\text{FS}$ 的 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 392.1551; 实测值: 392.1590。

[0433] OTB-114

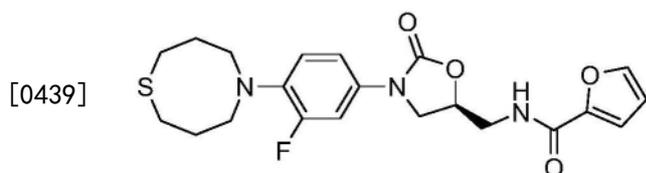
[0434] (R)-[3-[3-氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基乙酰胺



[0436] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.34 (m, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.23 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.00 (t, $J=8.8\text{Hz}, 8.8\text{Hz}, 1\text{H}$), 3.73 (m, 2H), 3.64 (m, 1H), 3.36 (t, $J=6.4\text{Hz}, 6.0\text{Hz}, 4\text{H}$), 2.73 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 1.97 (m, 4H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, CDCl_3) δ : 171.4, 155.2 (d, $J=243.5\text{Hz}$), 154.4, 134.5, 130.2, 119.9, 114.3, 108.3 (d, $J=26.8\text{Hz}$), 71.9, 48.1, 47.8, 42.0, 31.9, 29.7, 23.1. HR-MS (ESI-TOF): $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{N}_3\text{FS}$ 的 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 382.1595; 实测值: 382.1620。

[0437] OTB-117

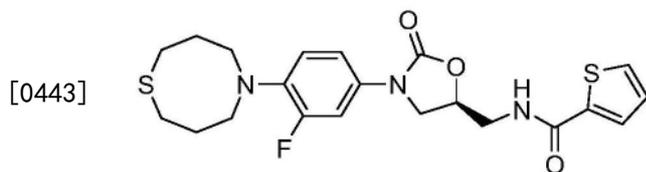
[0438] (S)-N-[3-(3-氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基)-2-氧代-噁唑烷-5-基]甲基呋喃-2-甲酰胺



[0440] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.47 (s, 1H), 7.36 (d, $J=14.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.14 (d, $J=3.2\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.01 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 6.51 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.05 (t, $J=9.2\text{Hz}, 8.8\text{Hz}, 1\text{H}$), 3.88 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.36 (t, $J=6.0\text{Hz}, 6.0\text{Hz}, 4\text{H}$), 2.73 (m, 4H), 1.96 (m, 4H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, CDCl_3) δ : 159.0, 155.2 (d, $J=243.6\text{Hz}$), 154.3, 147.1, 144.5, 134.3, 130.9, 119.8, 115.1, 114.3 (d, $J=3.0\text{Hz}$), 112.3, 108.4 (d, $J=26.8\text{Hz}$), 71.9, 47.9, 41.5, 31.9, 29.6. HR-MS (ESI-TOF): $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}_3\text{FS}$ 的 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 434.1544; 实测值: 434.1581。

[0441] OTB-118

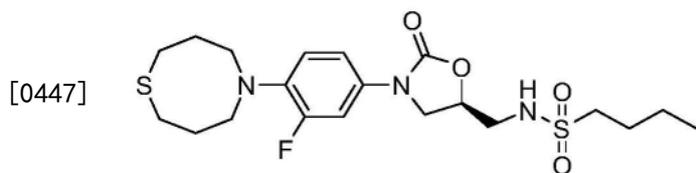
[0442] (S)-N-[3-(3-氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基)-2-氧代-噁唑烷-5-基]甲基噻吩-2-甲酰胺



[0444] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.54 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.57 (t, $J=6.0\text{Hz}, 6.0\text{Hz}, 1\text{H}$), 4.86 (m, 1H), 4.07 (t, $J=9.2\text{Hz}, 8.8\text{Hz}, 1\text{H}$), 4.07 (m, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.36 (t, $J=6.0\text{Hz}, 6.0\text{Hz}, 4\text{H}$), 2.74 (m, 4H), 1.96 (m, 4H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, CDCl_3) δ : 162.7, 155.2 (d, $J=243.5\text{Hz}$), 154.5, 137.9, 130.8, 128.7, 127.8, 119.8, 114.5 (d, $J=3.0\text{Hz}$), 108.5 (d, $J=26.8\text{Hz}$), 72.1, 48.0, 42.5, 31.9, 29.6. HR-MS (ESI-TOF): $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}_4\text{FS}_2$ 的 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 450.1316; 实测值: 450.1356。

[0445] OTB-120

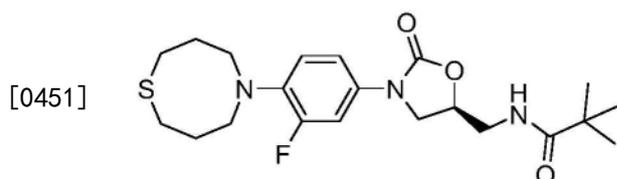
[0446] (R)-N-[[3-(3-氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基)-2-氧代-噁唑烷-5-基]甲基]丁烷-1-磺酰胺



[0448] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.42 (d, $J=14.4\text{Hz}$, 1H), 7.08 (m, 2H), 4.94 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.04 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 8.8Hz, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.43 (m, 5H), 3.07 (m, 2H), 2.76 (m, 4H), 2.01 (m, 4H), 1.80 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 0.95 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 7.2Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, CDCl_3) δ : 155.2 (d, $J=243.6\text{Hz}$), 154.2, 134.5, 130.7, 119.8 (d, $J=4.9\text{Hz}$), 114.5 (d, $J=3.0\text{Hz}$), 108.5 (d, $J=26.8\text{Hz}$), 71.5, 53.1, 47.9, 47.4, 45.5, 31.9, 29.6, 25.6, 21.5, 13.5. HR-MS (ESI-TOF): $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{N}_3\text{FS}_2$ 的 m/z [M+H] $^+$ 计算值: 460.1735; 实测值: 460.1778。

[0449] OTB-121

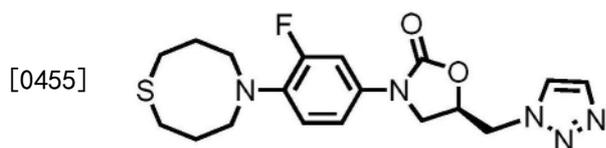
[0450] (S)-N-[[3-(3-氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基)-2-氧代-噁唑烷-5-基]甲基]三甲基乙酰胺



[0452] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.39 (d, $J=14.4\text{Hz}$, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.11 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.00 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 8.8Hz, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.39 (m, 4H), 2.74 (m, 4H), 1.98 (m, 4H), 1.17 (s, 9H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, CDCl_3) δ : 179.6, 155.2 (d, $J=243.6\text{Hz}$), 154.4, 134.3 (d, $J=8.0\text{Hz}$), 130.9 (d, $J=5.4\text{Hz}$), 128.8, 119.8 (d, $J=4.9\text{Hz}$), 114.2 (d, $J=2.9\text{Hz}$), 108.2 (d, $J=26.9\text{Hz}$), 72.0, 47.9, 47.8, 42.2, 38.9, 31.9, 29.6, 27.5. HR-MS (ESI-TOF): $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{N}_3\text{FS}$ 的 m/z [M+H] $^+$ 计算值: 424.2065; 实测值: 424.2096。

[0453] OBD-001

[0454] (R)-5-((1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-3-(3-氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基)噁唑烷-2-酮

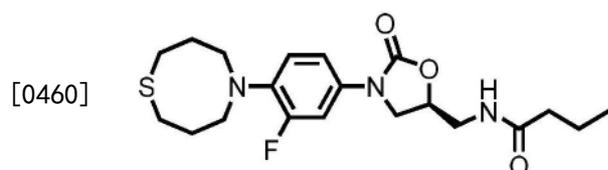


[0456] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 7.76 (d, $J=17.6\text{Hz}$, 2H), 7.41-7.09 (m, 1H), 7.11-6.73 (m, 2H), 5.04 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 4.78 (d, $J=3.4\text{Hz}$, 2H), 4.12 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 3.88 (dd, $J=9.2, 6.1\text{Hz}$, 1H), 3.36 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 3H), 2.92-2.59 (m, 4H), 2.01 (dd, $J=27.9, 7.3\text{Hz}$, 4H)。

[0457] LC-MS (ESI); $m/z=391.9$ [M+H] $^+$ 。

[0458] OBD-003

[0459] (S)-N-((3-(3-氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)丁酰胺

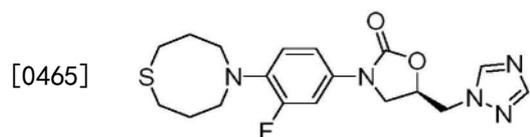


[0461] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 7.50 (s, 2H), 7.03 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.77 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 4.02 (t, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 3.70 (ddd, $J=20.7, 15.2, 7.7\text{Hz}$, 4H), 3.48 (s, 4H), 2.95-2.68 (m, 4H), 2.20 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 2.06 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 4H), 1.64 (dd, $J=14.8, 7.4\text{Hz}$, 4H), 0.91 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 4H)。

[0462] LC-MS (ESI) : $m/z=409.9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0463] OBD-008

[0464] (R)-5-((1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)-3-(3-氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基)噁唑烷-2-酮

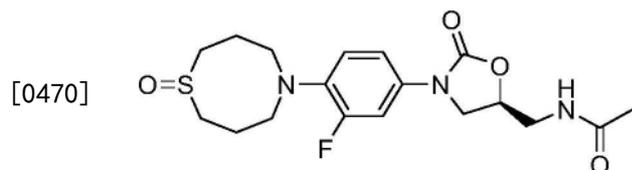


[0466] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 8.24 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.00 (s, 2H), 5.12-4.91 (m, 1H), 4.56 (d, $J=4.7\text{Hz}$, 2H), 4.24-3.83 (m, 2H), 3.38 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 4H), 2.95-2.59 (m, 4H), 1.98 (s, 5H)。

[0467] LC-MS (ESI) : $m/z=391.9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0468] OTB-124

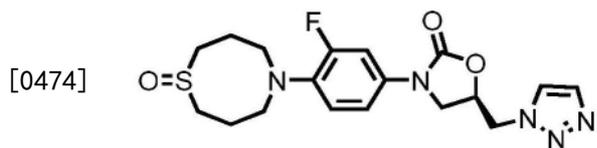
[0469] (S)-N-[[3-(3-氟-4-(1-氧化-1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基)-2-氧代-噁唑烷-5-基]甲基]乙酰胺



[0471] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.46 (dd, $J=2.8\text{Hz}, 14.8\text{Hz}$, 1H), 7.14 (t, $J=9.2\text{Hz}, 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.15 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.03 (t, $J=9.2\text{Hz}, 8.8\text{Hz}$, 1H), 3.74 (m, 3H), 3.31 (m, 1H), 3.18 (m, 4H), 2.98 (m, 2H), 2.17 (m, 4H), 2.03 (s, 3H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, CDCl_3) δ : 171.0, 154.2, 134.0, 128.5, 127.3, 122.6, 113.9, 108.1 (d, $J=26.9\text{Hz}$), 71.9, 53.1, 51.7, 47.7, 42.0, 29.7, 25.0, 23.2。HR-MS (ESI) : $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}_3\text{FS}$ 的 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 398.1544; 实测值: 398.1540。

[0472] OBD-002

[0473] (R)-5-((1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-3-(3-氟-4-(1-氧化-1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基)噁唑烷-2-酮

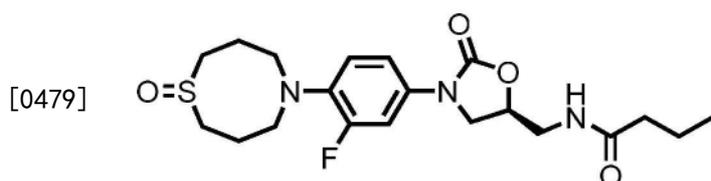


[0475] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 7.92-7.67 (m, 2H), 7.32 (d, $J=16.8\text{Hz}$, 1H), 7.12 (t, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 6.96 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.81 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 2H), 4.15 (t, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 4.01-3.83 (m, 1H), 3.32 (d, $J=14.2\text{Hz}$, 5H), 3.11-2.87 (m, 2H), 2.59 (s, 2H), 2.19 (s, 4H)。

[0476] LC-MS (ESI) : $m/z=407.8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0477] OBD-004

[0478] (S) -N-((3-(3-氟-4-(1-氧化-1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)丁酰胺

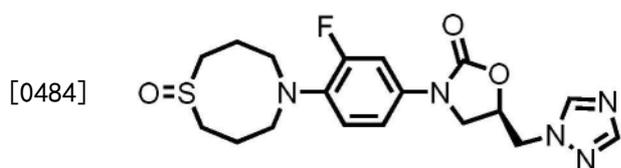


[0480] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 7.44 (dd, $J=14.7, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.19-6.99 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 4.84-4.71 (m, 1H), 4.02 (t, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 3.78 (dd, $J=9.0, 6.6\text{Hz}$, 1H), 3.66 (t, $J=4.6\text{Hz}$, 2H), 3.38-3.09 (m, 6H), 2.99 (dd, $J=12.6, 6.3\text{Hz}$, 2H), 2.20 (dd, $J=9.4, 5.3\text{Hz}$, 6H), 1.71-1.56 (m, 2H), 0.91 (dd, $J=9.6, 5.1\text{Hz}$, 3H)。

[0481] LC-MS (ESI) : $m/z=425.8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0482] OBD-009

[0483] (R) -5-((1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)-3-(3-氟-4-(1-氧化-1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基)噁唑烷-2-酮

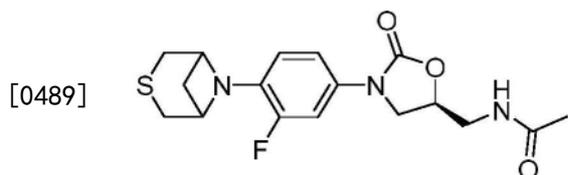


[0485] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 8.24 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.41-7.20 (m, 1H), 7.19-6.92 (m, 2H), 5.10-4.92 (m, 1H), 4.56 (d, $J=4.7\text{Hz}$, 2H), 4.12 (t, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 3.97 (dd, $J=9.2, 6.2\text{Hz}$, 1H), 3.28 (dd, $J=13.0, 6.9\text{Hz}$, 2H), 3.12 (dd, $J=12.5, 5.9\text{Hz}$, 4H), 3.02-2.83 (m, 2H), 2.22-1.99 (m, 5H), 1.26 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 4H)。

[0486] LC-MS (ESI) : $m/z=407.8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0487] OTB-227

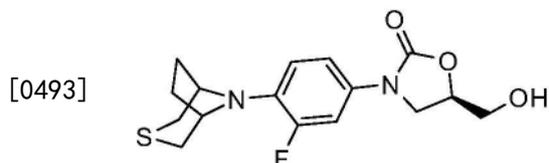
[0488] N-(((5S)-3-(4-(3-硫杂-6-氮杂双环[3.1.1]庚-6-基)-3-氟苯基)-2-氧代-噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺



[0490] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.36 (d, $J=14.4\text{Hz}$, 1H), 7.05 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.60 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 6.35 (brs, 1H), 4.76-4.74 (m, 1H), 4.56-4.54 (m, 2H), 4.00 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 3.76-3.65 (m, 2H), 3.62-3.57 (m, 1H), 3.43 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 2H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.74 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 2H), 2.09 (s, 1H), 2.03 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ : 171.1, 154.5, 151.8 (d, $J=238.5\text{Hz}$), 131.9 (d, $J=11.8\text{Hz}$), 129.2 (d, $J=9.5\text{Hz}$), 115.2 (d, $J=6.2\text{Hz}$), 114.7 (d, $J=2.8\text{Hz}$), 108.0 (d, $J=24.9\text{Hz}$), 71.9, 60.8, 47.8, 41.9, 29.4, 25.3, 23.2. HRMS (ESI-TOF+): $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}$ 的 m/z [M+H] $^+$ 计算值: 366.1288; 实测值: 366.1277。

[0491] OTB-501

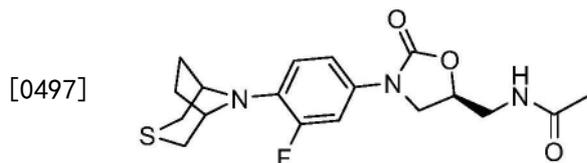
[0492] (R)-3-(4-((1R,5S)-3-硫杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-3-氟苯基)-5-(羟甲基)噁唑烷-2-酮



[0494] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.39 (d, $J=12.8\text{Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.90 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.99-3.96 (m, 3H), 3.79-3.75 (m, 1H), 3.48 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 2H), 2.21-2.10 (m, 6H). HRMS (ESI): $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{FS}$ 的 m/z [M+H] $^+$ 计算值: 339.1179; 实测值: 339.1169。

[0495] OTB-502

[0496] N-(((S)-3-(4-((1R,5S)-3-硫杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-3-氟苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺

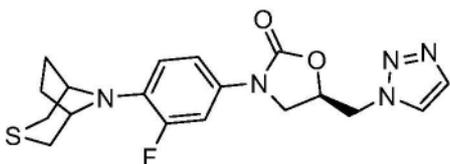


[0498] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.36 (dd, $J=15.2, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.06 (dd, $J=8.8, 1.8\text{Hz}$, 1H), 6.83 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.77-4.75 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.00 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 3.76-3.72 (m, 2H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.37 (d, $J=12.8\text{Hz}$, 2H), 2.26-2.04 (m, 6H), 2.02 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ : 171.1, 154.5, 152.8 (d, $J=241.7\text{Hz}$), 132.2 (d, $J=8.6\text{Hz}$), 130.2 (d, $J=10.4\text{Hz}$), 118.1 (d, $J=5.0\text{Hz}$), 114.7, 108.4 (d, $J=27.2\text{Hz}$), 71.9, 57.4, 47.8, 42.0, 30.2, 28.4, 23.1. HR-MS (ESI-TOF): $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{FS}$ 的 m/z [M+H] $^+$ 计算值: 380.1444; 实测值: 380.1435。

[0499] OTB-504

[0500] (R)-5-((1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-3-(4-((1R,5S)-3-硫杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-3-氟苯基)噁唑烷-2-酮

[0501]

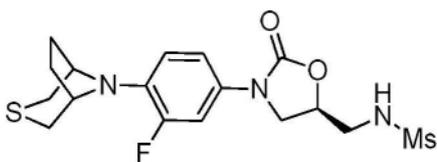


[0502] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.80 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.96 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.83 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 5.07-5.04 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.11 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 3.90-3.87 (m, 1H), 3.42 (d, $J=12.8\text{Hz}$, 2H), 2.20-2.07 (m, 6H). HR-MS (ESI-TOF): $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2\text{FS}$ 的 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 390.1400; 实测值: 390.1385。

[0503] OTB-236

[0504] N-(((R)-3-(4-((1R,5S)-3-硫杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-3-氟苯基)-2-氧代-噁唑烷-5-基)甲基)甲烷磺酰胺

[0505]

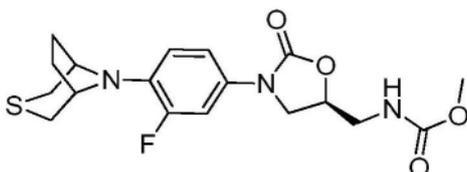


[0506] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.47-7.41 (m, 1H), 7.13 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 7.02 (t, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 4.76-4.70 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.08 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 3.76 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 3.29-3.26 (m, 2H), 3.11 (d, $J=12.8\text{Hz}$, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.11 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 2H), 2.02 (s, 4H). HR-MS (ESI-TOF): $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{FS}_2$ 的 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 416.1114; 实测值: 416.1097。

[0507] OTB-237

[0508] (((S)-3-(4-((1R,5S)-3-硫杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-3-氟苯基)-2-氧代-噁唑烷-5-基)甲基)氨基甲酸甲酯

[0509]

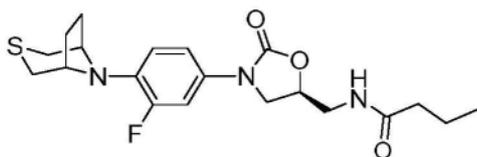


[0510] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.36 (d, $J=15.2\text{Hz}$, 1H), 7.07 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.81 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 5.18 (brs, 1H), 4.74 (brs, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.01 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 3.76 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.56-3.51 (m, 1H), 3.33 (d, $J=12.8\text{Hz}$, 2H), 2.18-2.07 (m, 6H). HR-MS (ESI-TOF): $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{FS}$ 的 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 396.1393; 实测值: 396.1388。

[0511] OBD-016

[0512] N-(((S)-3-(4-((1R,5S)-3-硫杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-3-氟苯基)-2-氧代-噁唑烷-5-基)甲基)丁酰胺

[0513]



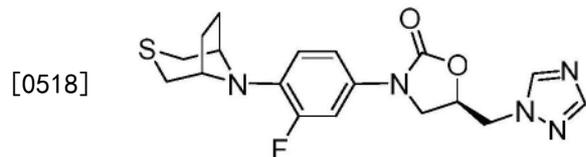
[0514] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 8.18 (s, 1H), 7.42 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 7.35-6.88 (m, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.07 (t, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 3.77-3.57 (m, 1H), 3.51-3.27 (m, 2H), 3.12 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 2H), 2.09 (dd, $J=20.9, 12.2\text{Hz}$, 8H), 1.47 (dd, $J=14.0, 7.1\text{Hz}$,

2H), 0.80 (dd, $J=8.0, 6.7\text{Hz}$, 3H)。

[0515] LC-MS (ESI) : $m/z=407.9[M+H]^+$ 。

[0516] OBD-021

[0517] (R)-5-((1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)-3-(4-((1R,5S)-3-硫杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-3-氟苯基)噁唑烷-2-酮

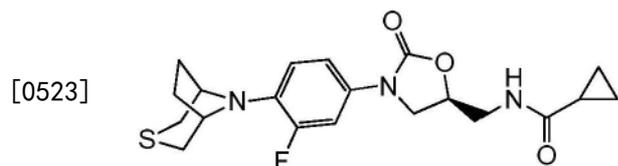


[0519] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 8.57 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.36 (dd, $J=15.8, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.18-6.92 (m, 2H), 5.06 (dd, $J=8.9, 4.8\text{Hz}$, 1H), 4.72-4.52 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.17 (t, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 3.84 (dt, $J=49.3, 24.7\text{Hz}$, 1H), 3.12 (d, $J=12.8\text{Hz}$, 2H), 2.16 (s, 1H), 2.11 (s, 1H), 2.04 (s, 4H)。

[0520] LC-MS (ESI) : $m/z=389.9[M+H]^+$ 。

[0521] OTB-506

[0522] N-(((S)-3-(4-((1R,5S)-3-硫杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-3-氟苯基)-2-氧代-噁唑烷-5-基)甲基)环丙烷甲酰胺



[0524] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.37 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 7.07 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.85 (brs, 1H), 6.22 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 4.79-4.73 (m, 1H), 4.41 (brs, 2H), 3.99 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 3.77-3.64 (m, 3H), 3.39 (d, $J=12.8\text{Hz}$, 2H), 2.20-2.09 (m, 6H), 1.43-1.37 (m, 1H), 0.98-0.90 (m, 2H), 0.82-0.75 (m, 2H)。HR-MS (ESI-TOF) : $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{FS}$ 的 $m/z[M+H]^+$ 计算值: 406.1595; 实测值: 406.1527。

[0525] OTB-507

[0526] N-(((S)-3-(4-((1R,5S)-3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3-氟苯基)-2-氧代-噁唑烷-5-基)甲基)环丁烷甲酰胺



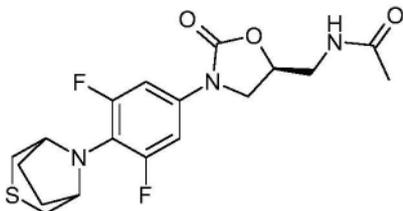
[0528] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.45 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 7.17 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.05 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 5.95 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.51 (brs, 2H), 4.00 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 3.84-3.74 (m, 3H), 3.66 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.28-2.15 (m, 10H), 1.95 (m, 1H), 1.85 (m, 1H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ : 175.9, 154.3, 153.0 (d, $J=242.9\text{Hz}$), 131.2, 127.0, 118.6 (d, $J=4.4\text{Hz}$), 114.5 (d, $J=2.9\text{Hz}$), 108.3 (d, $J=27.1\text{Hz}$), 71.9, 58.2, 47.7, 41.9, 39.6, 30.3,

28.3, 25.4, 25.3, 18.1。HRMS (ESI) ; $C_{21}H_{27}N_3O_3SF$ 的 $m/z [M+H]^+$ 计算值: 420.1757; 实测值: 420.1736。

[0529] OTB-510

[0530] N-(((S)-3-(4-((1R,5S)-3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3,5-二氟苯基)-2-氧代-噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺

[0531]

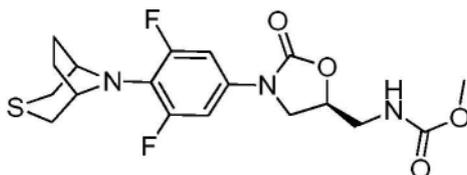


[0532] 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 7.08 (m, 2H), 6.00 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.24 (brs, 2H), 3.97 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.75-3.60 (m, 3H), 3.38 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.14 (s, 4H), 2.03 (s, 3H)。 ^{13}C -NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ : 171.2, 155.3 (dd, $J=241.5, 9.5$ Hz), 154.1, 130.6 (t, $J=13.6$ Hz), 122.9 (t, $J=12.4$ Hz), 102.9 (dd, $J=20.7, 11.3$ Hz), 71.9, 60.4, 47.4, 41.9, 33.7, 29.2, 23.1。HRMS (ESI) : $C_{18}H_{22}N_3O_3SF_2$ 的 $m/z [M+H]^+$ 计算值: 398.1350; 实测值: 398.1329。

[0533] OTB-512

[0534] (((S)-3-(4-((1R,5S)-3-硫杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-3,5-二氟苯基)-2-氧代-噁唑烷-5-基)甲基)氨基甲酸甲酯

[0535]

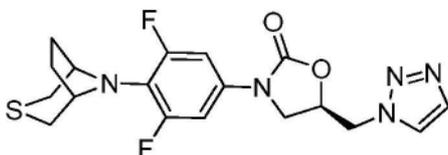


[0536] 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 7.09 (m, 2H), 5.08 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.24 (brs, 2H), 3.98 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.75-3.50 (m, 6H), 3.38 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.14 (s, 4H)。 ^{13}C -NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ : 157.5, 155.3 (dd, $J=241.6, 9.4$ Hz), 153.9, 130.7 (t, $J=13.6$ Hz), 122.9 (t, $J=12.3$ Hz), 102.9 (dd, $J=20.7, 11.3$ Hz), 71.8, 60.4, 52.6, 47.3, 43.6, 33.7, 29.2。HRMS (ESI) : $C_{18}H_{22}N_3O_4SF_2$ 的 $m/z [M+H]^+$ 计算值: 414.1294; 实测值: 414.1278。

[0537] OTB-511

[0538] (R)-5-((1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-3-(4-((1R,5S)-3-硫杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-3,5-二氟苯基)噁唑烷-2-酮

[0539]

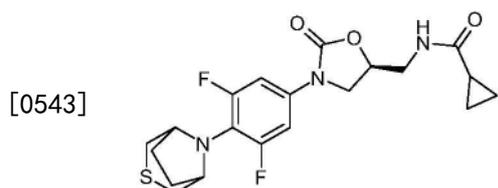


[0540] 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 7.78 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.94 (d, $J=11.6$ Hz, 2H), 5.07-5.04 (m, 1H), 4.79 (d, $J=3.6$ Hz, 2H), 4.20 (brs, 2H), 4.09 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.88-3.83 (m, 1H), 3.32 (d, $J=12.8$ Hz, 2H), 2.19-2.11 (m, 6H)。 ^{13}C -NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ : 155.3 (d, $J=242.1$ Hz), 155.2 (d, $J=242.1$ Hz), 153.1, 134.5, 129.9 (t, $J=13.6$ Hz), 125.1, 123.3 (t, $J=12.3$ Hz), 103.3 (dd, $J=20.7, 11.2$ Hz), 70.3, 60.4, 52.0, 47.2, 33.8, 29.2。HRMS (ESI) :

$C_{18}H_{20}N_5O_2SF_2$ 的 $m/z [M+H]^+$ 计算值:408.1300;实测值:408.1295。

[0541] OTB-508

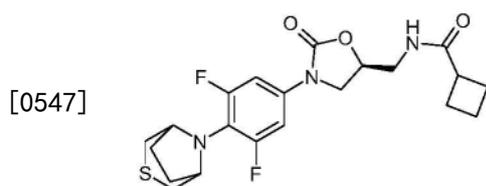
[0542] N-(((S)-3-(4-((1R,5S)-3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3,5-二氟苯基)-2-氧代-噁唑烷-5-基)甲基)环丙烷甲酰胺



[0544] 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 7.05 (m, 2H), 6.12 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.21 (brs, 2H), 3.95 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.72-3.65 (m, 3H), 3.34 (m, 2H), 2.21-2.12 (m, 6H), 1.37 (m, 1H), 0.99-0.75 (m, 4H). ^{13}C -NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ : 174.8, 155.3 (dd, $J=241.7, 9.5$ Hz), 154.2, 130.5 (t, $J=13.6$ Hz), 123.0 (t, $J=12.5$ Hz), 103.0 (dd, $J=20.8, 11.4$ Hz), 72.1, 60.4, 47.5, 41.9, 33.8, 29.2, 14.6, 7.8, 7.7. HRMS (ESI): 的 $C_{20}H_{24}N_3O_3SF_2$ 的 $m/z [M+H]^+$ 计算值: 420.1506;实测值:424.1484。

[0545] OTB-509

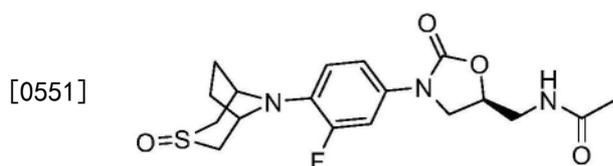
[0546] N-(((S)-3-(4-((1R,5S)-3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3,5-二氟苯基)-2-氧代-噁唑烷-5-基)甲基)环丁烷甲酰胺



[0548] 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 7.09 (m, 2H), 5.78 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.23 (brs, 2H), 3.97 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.99 (m, 1H), 2.27-2.14 (m, 9H), 1.97 (m, 1H), 1.85 (m, 2H). ^{13}C -NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ : 176.0, 155.3 (dd, $J=243.4, 9.5$ Hz), 154.1, 130.6 (t, $J=13.5$ Hz), 122.9 (t, $J=12.2$ Hz), 102.9 (dd, $J=20.7, 11.4$ Hz), 72.0, 60.4, 47.5, 41.8, 33.7, 29.2, 25.4, 25.3, 18.1. HRMS (ESI): $C_{21}H_{26}N_3O_3SF_2$ 的 $m/z [M+H]^+$ 计算值:438.1663;实测值:438.1642。

[0549] OTB-503

[0550] N-(((5S)-3-(3-氟-4-((1R,5S)-3-氧化-3-硫杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)苯基)-2-氧代-噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺

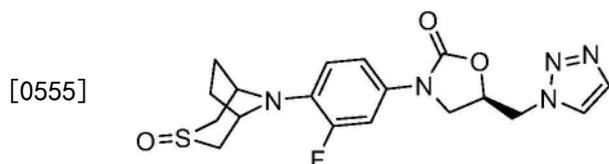


[0552] 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 7.45 (dd, $J=16.0, 2.8$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J=8.8, 2.0$ Hz, 1H), 6.83 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.78-4.77 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.00 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.77-3.64 (m, 3H), 3.45 (d, $J=9.6$ Hz, 2H), 2.85 (d, $J=12.4$ Hz, 2H), 2.22-2.20 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.92-1.88 (m, 2H). HR-MS (ESI-TOF): $C_{18}H_{23}N_3O_4FS$ 的 $m/z [M+H]^+$ 计算值:

396.1388;实测值:396.1379。

[0553] OTB-505

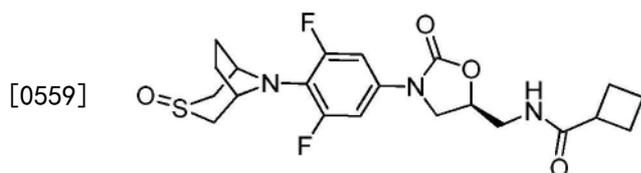
[0554] (5R)-5-((1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-3-(3-氟-4-((1R,5S)-3-氧化-3-硫杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)苯基)噁唑烷-2-酮



[0556] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.79 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.30 (dd, $J=15.2, 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.98 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.79 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 5.07-5.05 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.12 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 3.91-3.89 (m, 1H), 3.43 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 2H), 2.88-2.81 (m, 2H), 2.21-2.18 (m, 2H), 1.89-1.87 (m, 2H)。HR-MS (ESI-TOF): $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3\text{FS}$ 的 m/z [M+H] $^+$ 计算值: 406.1349;实测值: 406.1339。

[0557] OTB-513

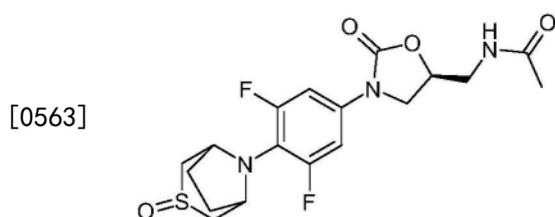
[0558] N-(((5S)-3-(3,5-二氟-4-((1R,5S)-3-氧化-3-硫杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)苯基)-2-氧代-噁唑烷-5-基)甲基)环丁烷甲酰胺



[0560] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.12 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 2H), 5.97 (brs, 1H), 4.77-4.75 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.97 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 3.74 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 3.66 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 3.54 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.91 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 2H), 2.26-2.11 (m, 6H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.87-1.85 (m, 3H)。HRMS (ESI): $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4\text{SF}_2$ 的 m/z [M+H] $^+$ 计算值: 454.1606;实测值: 454.1588。

[0561] OTB-514

[0562] N-(((5S)-3-(3,5-二氟-4-((1R,5S)-3-氧化-3-硫杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)苯基)-2-氧代-噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺

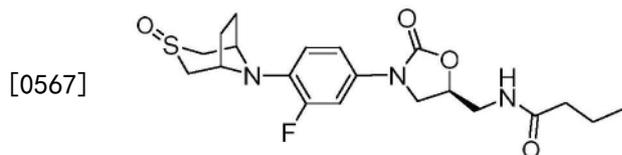


[0564] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.12 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 2H), 6.15 (brs, 1H), 4.81-4.75 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.98 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 3.74-3.63 (m, 3H), 3.56 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 2.92 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 2H), 2.20-2.17 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.89-1.83 (m, 2H)。HRMS (ESI): $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4\text{SF}_2$ 的 m/z [M+H] $^+$ 计算值: 414.1293;实测值: 414.1275。

[0565] OBD-017

[0566] N-(((5S)-3-(3-氟-4-((1R,5S)-3-氧化-3-硫杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)苯

基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)丁酰胺

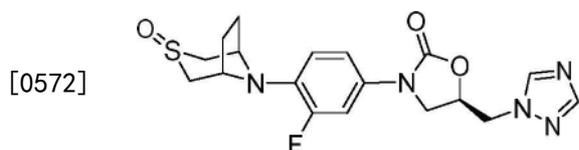


[0568] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 7.39 (dd, $J=15.8, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.03 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 6.78 (t, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.94 (t, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 3.81-3.66 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.42 (d, $J=10.3\text{Hz}$, 2H), 2.77 (d, $J=11.9\text{Hz}$, 2H), 2.17 (dd, $J=25.1, 17.8\text{Hz}$, 4H), 1.84 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 1.56 (dd, $J=14.5, 7.2\text{Hz}$, 2H), 0.83 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)。

[0569] LC-MS (ESI) : $m/z=423.8$ [M+H] $^+$ 。

[0570] OBD-018

[0571] (5R)-5-((1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)-3-(3-氟-4-((1R,5S)-3-氧化-3-硫杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)苯基)噁唑烷-2-酮

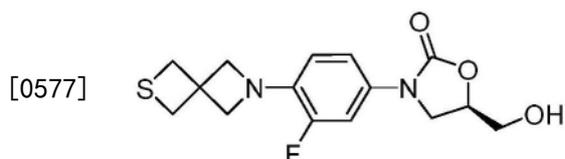


[0573] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 12.17 (s, 1H), 8.69 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H), 8.20-8.03 (m, 1H), 7.44 (d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.02 (m, 2H), 5.08 (dd, $J=8.5, 5.1\text{Hz}$, 1H), 4.68-4.52 (m, 4H), 4.20 (t, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 3.91 (dd, $J=8.7, 6.0\text{Hz}$, 1H), 3.56 (d, $J=11.1\text{Hz}$, 2H), 2.48 (d, $J=12.3\text{Hz}$, 2H), 2.06 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 2H), 1.79 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H)。

[0574] LC-MS (ESI) : $m/z=405.8$ [M+H] $^+$ 。

[0575] OTB-260

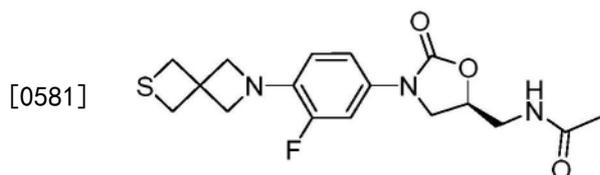
[0576] (R)-3-(3-氟-4-(2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)苯基)-5-(羟甲基)噁唑烷-2-酮



[0578] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.38 (d, $J=14.0\text{Hz}$, 1H), 7.04 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.55 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 4.72 (brs, 1H), 4.02 (s, 4H), 3.99-3.89 (m, 3H), 3.76-3.73 (m, 1H), 3.42 (s, 4H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ : 154.8, 152.2 (d, $J=240.8\text{Hz}$), 135.9 (d, $J=11.7\text{Hz}$), 130.2 (d, $J=9.3\text{Hz}$), 114.6 (d, $J=5.2\text{Hz}$), 114.5 (d, $J=3.1\text{Hz}$), 107.6 (d, $J=23.8\text{Hz}$), 72.8, 66.8, 62.8, 46.7, 44.3, 36.8。 HRMS (ESI) : $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$ 的 m/z [M+H] $^+$ 计算值: 325.1022; 实测值: 325.1010。

[0579] OTB-261

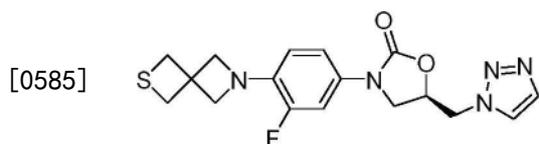
[0580] (S)-N-((3-(3-氟-4-(2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)苯基)-2-氧代-噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺



[0582] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.33 (d, $J=14.0\text{Hz}$, 1H), 6.99 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.48 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.20 (brs, 1H), 4.75-4.73 (m, 1H), 3.98-3.96 (m, 5H), 3.73-3.66 (m, 2H), 3.62-3.57 (m, 1H), 3.41 (s, 4H), 2.01 (s, 3H)。HRMS (ESI): $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}$ 的 m/z [M+H] $^+$ 计算值: 366.1288; 实测值: 366.1274。

[0583] OTB-241

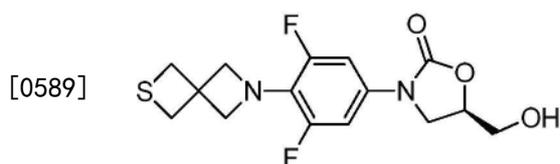
[0584] (R)-5-((1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-3-(3-氟-4-(2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)苯基)噁唑烷-2-酮



[0586] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.79 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.22 (dd, $J=13.6, 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.88 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.51 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 5.06-5.00 (m, 1H), 4.78-4.77 (m, 2H), 4.08 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 4.01 (s, 4H), 3.89-3.85 (m, 1H), 3.40 (s, 4H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ : 153.6, 152.0 (d, $J=243.1\text{Hz}$), 136.3 (d, $J=11.1\text{Hz}$), 134.5, 129.1 (d, $J=9.0\text{Hz}$), 125.1, 115.0 (d, $J=3.2\text{Hz}$), 114.5 (d, $J=5.2\text{Hz}$), 108.1 (d, $J=23.6\text{Hz}$), 70.4, 66.7, 52.1, 47.7, 44.3, 36.8。HRMS (ESI): $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}$ 的 m/z [M+H] $^+$ 计算值: 376.1244; 实测值: 376.1231。

[0587] OTB-516

[0588] (R)-3-(3,5-二氟-4-(2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)苯基)-5-(羟甲基)噁唑烷-2-酮



[0590] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.03 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 2H), 4.74-4.70 (m, 1H), 4.18 (s, 4H), 3.98 (dd, $J=12.8, 3.2\text{Hz}$, 1H), 3.93-3.85 (m, 2H), 3.75 (dd, $J=12.4, 4.0\text{Hz}$, 1H), 3.41 (s, 4H)。HRMS (ESI): $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3\text{SF}_2$ 的 m/z [M+H] $^+$ 计算值: 343.0922; 实测值: 343.0912。

[0591] OTB-515

[0592] (S)-N-((3-(3,5-二氟-4-(2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)苯基)-2-氧代-噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺

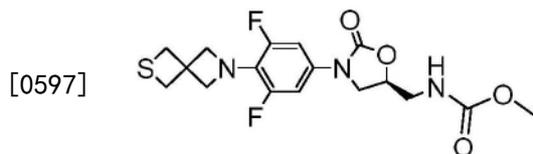


[0594] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 6.98 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 2H), 5.99 (brs, 1H), 4.74-4.72 (m,

1H), 4.16 (s, 4H), 3.94 (t, J=8.8Hz, 1H), 3.71-3.65 (m, 2H), 3.61-3.55 (m, 1H), 3.40 (s, 4H), 2.01 (s, 3H)。¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) δ: 171.1, 154.2, 152.6 (dd, J=240.6, 11.1Hz), 153.1, 134.5, 128.5 (t, J=12.6Hz), 124.7 (t, J=13.3Hz), 102.8 (dd, J=18.2, 10.7Hz), 71.9, 68.7, 47.6, 45.2, 42.0, 36.5, 23.1。HRMS (ESI): C₁₇H₂₀N₃O₃SF₂的m/z [M+H]⁺计算值: 384.1188; 实测值: 384.1168。

[0595] OTB-242

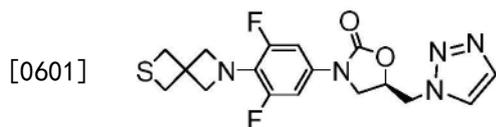
[0596] (S)-((3-(3,5-二氟-4-(2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)苯基)-2-氧代-噁唑烷-5-基)甲基)氨基甲酸甲酯



[0598] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.00 (d, J=11.6Hz, 2H), 5.16 (brs, 1H), 4.81-4.67 (m, 1H), 4.16 (s, 4H), 3.94 (t, J=8.8Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.56-3.50 (m, 3H), 3.40 (s, 4H)。HRMS (ESI): C₁₇H₂₀F₂N₃O₄S的m/z [M+H]⁺计算值: 400.1143; 实测值: 400.1125。

[0599] OTB-245

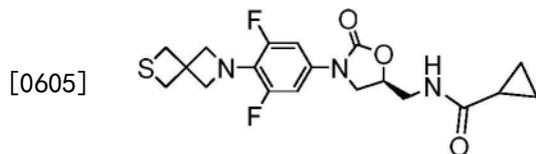
[0600] (R)-5-((1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-3-(3,5-二氟-4-(2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)苯基)噁唑烷-2-酮



[0602] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.77 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.87 (d, J=11.6Hz, 2H), 5.03-5.01 (m, 1H), 4.77-4.76 (m, 2H), 4.15 (s, 4H), 4.06 (t, J=9.2Hz, 1H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.41 (s, 4H)。HRMS (ESI): C₁₇H₁₈F₂N₅O₂S的m/z [M+H]⁺计算值: 394.1149; 实测值: 394.1129。

[0603] OTB-243

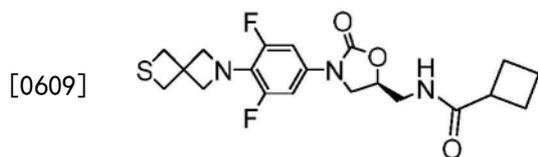
[0604] (S)-N-((3-(3,5-二氟-4-(2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)苯基)-2-氧代-噁唑烷-5-基)甲基)环丙烷甲酰胺



[0606] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 6.98 (d, J=11.6Hz, 2H), 6.25-6.24 (m, 1H), 4.77-4.71 (m, 1H), 4.16 (s, 4H), 3.92 (t, J=8.8Hz, 1H), 3.71-3.56 (m, 3H), 3.40 (s, 4H), 1.40-1.38 (m, 1H), 1.04-0.87 (m, 2H), 0.82-0.73 (m, 2H)。HRMS (ESI): C₁₉H₂₂F₂N₃O₃S的m/z [M+H]⁺计算值: 410.1350; 实测值: 410.1331。

[0607] OTB-244

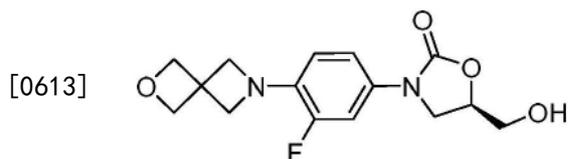
[0608] (S)-N-((3-(3,5-二氟-4-(2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)苯基)-2-氧代-噁唑烷-5-基)甲基)环丁烷甲酰胺



[0610] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 6.99 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 2H), 5.83 (brs, 1H), 4.82-4.68 (m, 1H), 4.17 (s, 4H), 3.93 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 3.72-3.64 (m, 3H), 3.40 (s, 4H), 3.03-2.96 (m, 1H), 2.26-1.85 (m, 6H)。HRMS (ESI): $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 的 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 424.1506; 实测值: 424.1483

[0611] OTB-201

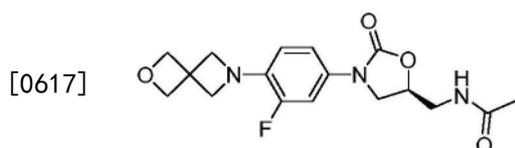
[0612] (R)-3-(3-氟-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)苯基)-5-(羟甲基)噁唑烷-2-酮



[0614] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.42 (dd, $J=14.0, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.03 (dd, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.62 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 4.85 (s, 4H), 4.73 (m, 1H), 4.17 (s, 4H), 4.00-3.95 (m, 2H), 3.93-3.89 (m, 1H), 3.77-3.74 (m, 1H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ : 155.2, 152.3 (d, $J=240.7\text{Hz}$), 135.9 (d, $J=11.3\text{Hz}$), 130.4 (d, $J=8.9\text{Hz}$), 114.7 (d, $J=3.0\text{Hz}$), 114.6 (d, $J=5.6\text{Hz}$), 107.8 (d, $J=23.8\text{Hz}$), 81.3, 73.2, 63.1, 62.9, 46.9, 40.1。HRMS (ESI): $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{FN}_2\text{O}_4$ 的 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 309.1251; 实测值: 309.1269。

[0615] OTB-202

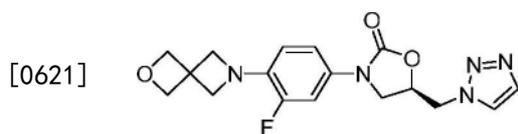
[0616] (S)-N-((3-(3-氟-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)苯基)-2-氧代-噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺



[0618] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 7.35 (d, $J=14.1\text{Hz}$, 1H), 7.00 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 6.51 (t, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.84 (s, 4H), 4.74 (m, 1H), 4.12 (s, 4H), 3.99 (t, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 3.73-3.69 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 2.02 (s, 3H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ : 171.4, 154.8, 152.4 (d, $J=240.8\text{Hz}$), 136.1 (d, $J=11.9\text{Hz}$), 130.1 (d, $J=9.2\text{Hz}$), 114.7 (d, $J=3.1\text{Hz}$), 114.6 (d, $J=5.0\text{Hz}$), 107.9 (d, $J=23.6\text{Hz}$), 81.2, 72.1, 63.1, 48.1, 42.2, 40.1, 23.4。HRMS (ESI): $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{FN}_3\text{O}_4$ 的 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 350.1516; 实测值: 350.1497。

[0619] OTB-203

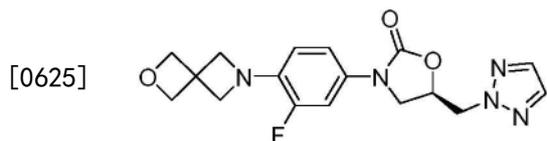
[0620] (R)-5-((1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-3-(3-氟-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)苯基)噁唑烷-2-酮



[0622] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.78 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.18 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 6.88 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.46 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 5.03 (m, 1H), 4.83 (s, 4H), 4.78 (m, 2H), 4.10-4.07 (m, 5H), 3.91-3.85 (m, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ : 153.6, 152.1 (d, $J=241.4\text{Hz}$), 136.1 (d, $J=10.6\text{Hz}$), 134.5, 129.2 (d, $J=9.3\text{Hz}$), 125.1, 115.0 (d, $J=2.9\text{Hz}$), 114.5 (d, $J=4.7\text{Hz}$), 108.1 (d, $J=23.7\text{Hz}$), 81.0, 70.4, 62.9, 52.1, 47.7, 39.8. HRMS (ESI): $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FN}_5\text{O}_3$ 的 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 360.1472; 实测值: 360.1451。

[0623] OTB-204

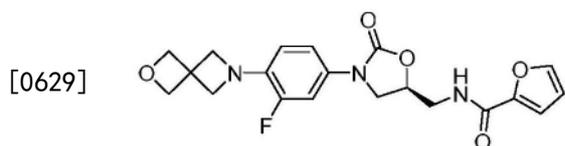
[0624] (R)-5-((2H-1,2,3-三唑-2-基)甲基)-3-(3-氟-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)苯基)噁唑烷-2-酮



[0626] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.65 (s, 2H), 7.31 (d, $J=14.4, 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.99 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.59 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 5.14-5.07 (m, 1H), 4.88-4.83 (m, 5H), 4.77-4.71 (m, 1H), 4.16 (s, 4H), 4.07-4.02 (m, 1H), 3.98-3.92 (m, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ : 158.99, 154.38, 147.08, 144.53, 135.18, 115.11, 114.43, 112.30, 107.91, 107.87, 81.04, 71.85, 70.04, 62.91, 48.38, 48.02, 41.57, 39.85. HRMS (ESI): $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FN}_5\text{O}_3$ 的 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 360.1472; 实测值: 360.1451。

[0627] OTB-205

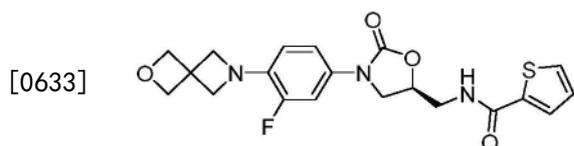
[0628] (S)-N-((3-(3-氟-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)苯基)-2-氧代-噁唑烷-5-基)甲基)呋喃-2-甲酰胺



[0630] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.46 (s, 1H), 7.32 (dd, $J=14.0, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.14 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 7.00 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.81 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 6.51 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 6.45 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 4.83 (brs, 5H), 4.08 (s, 4H), 4.03 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.79-3.73 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ : 159.2, 154.6, 152.4 (d, $J=240.8\text{Hz}$), 147.3, 144.7, 136.5, 130.5 (d, $J=9.4\text{Hz}$), 115.3, 114.7 (d, $J=3.1\text{Hz}$), 112.5, 109.9, 107.9 (d, $J=23.9\text{Hz}$), 81.2, 72.1, 63.1, 48.2, 41.8, 40.1. HRMS (ESI): $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FN}_3\text{O}_5$ 的 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 402.1465; 实测值: 402.1561。

[0631] OTB-206

[0632] (S)-N-((3-(3-氟-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)苯基)-2-氧代-噁唑烷-5-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺

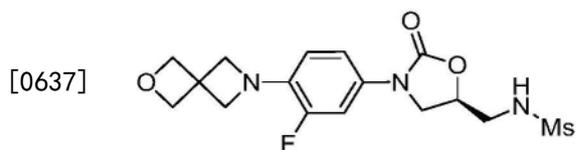


[0634] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.53 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 7.32 (d, J

=14.0Hz, 1H), 7.09-6.96 (m, 2H), 6.66 (m, 1H), 6.45 (t, J=9.2Hz, 1H), 4.82 (s, 4H), 4.09-4.01 (m, 6H), 3.81-3.79 (m, 1H), 3.78-3.73 (m, 2H)。¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) δ: 162.9, 154.7, 152.5 (d, J=241.1Hz), 150.1, 140.8, 138.1, 130.9, 128.9, 128.0, 114.9 (d, J=2.8Hz), 114.2 (d, J=3.2Hz), 108.1 (d, J=23.9Hz), 81.20, 72.2, 63.2, 48.3, 42.7, 40.0。HRMS (ESI): C₂₀H₂₁FN₃O₄S的m/z [M+H]⁺计算值: 418.1237; 实测值: 418.1331。

[0635] OTB-222

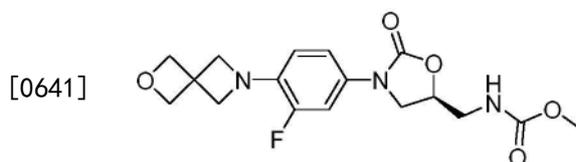
[0636] (R)-N-((3-(3-氟-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)苯基)-2-氧代-噁唑烷-5-基)甲基)甲烷磺酰胺



[0638] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.44-7.35 (m, 1H), 7.07-6.97 (m, 1H), 6.69-6.59 (m, 1H), 4.98-4.91 (m, 1H), 4.85 (s, 4H), 4.81-4.75 (m, 1H), 4.24-4.14 (m, 4H), 4.13-4.09 (m, 1H), 4.06-3.98 (m, 1H), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.63-3.53 (m, 1H), 3.47-3.36 (m, 1H), 3.03 (s, 3H)。¹³C-NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ: 154.5, 151.7 (d, J=237.7Hz), 135.9 (d, J=11.0Hz), 130.5 (d, J=9.4Hz), 115.2 (d, J=5.4Hz), 115.1 (d, J=2.8Hz), 107.3 (d, J=23.8Hz), 80.2, 71.7, 62.7, 47.6, 45.5。HRMS (ESI): C₁₆H₂₁FN₃O₅S的m/z [M+H]⁺计算值: 386.1186; 实测值: 386.1185。

[0639] OTB-223

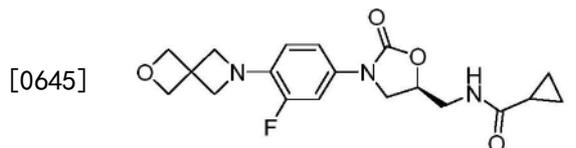
[0640] (S)-N-((3-(3-氟-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)苯基)-2-氧代-噁唑烷-5-基)甲基)氨基甲酸甲酯



[0642] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.39 (d, J=14.0Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.61 (t, J=9.2Hz, 1H), 5.11 (brs, 1H), 4.84 (s, 4H), 4.73 (brs, 1H), 4.16 (s, 4H), 3.99 (t, J=8.8Hz, 1H), 3.77-3.75 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.64-3.60 (m, 1H), 3.55-3.50 (m, 1H)。HRMS (ESI): C₁₇H₂₁FN₃O₅的m/z [M+H]⁺计算值: 366.1465; 实测值: 366.1466。

[0643] OTB-238

[0644] (S)-N-((3-(3-氟-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)苯基)-2-氧代-噁唑烷-5-基)甲基)环丙烷甲酰胺

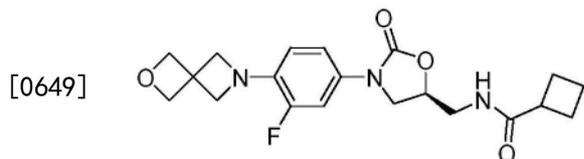


[0646] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.35 (dd, J=14.0, 2.4Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.51 (t, J=9.2Hz, 1H), 6.13 (brs, 1H), 4.84 (s, 4H), 4.75-4.73 (m, 1H), 4.12 (s, 4H), 3.97 (t, J=8.8Hz, 1H), 3.75-3.65 (m, 3H), 1.39-1.36 (m, 1H), 0.97-0.91 (m, 2H), 0.79-0.75 (m,

2H)。¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) δ: 174.8, 154.6, 151.6 (d, J=240.8Hz), 136.0 (d, J=11.3Hz), 129.8 (d, J=9.2Hz), 114.5 (d, J=3.1Hz), 114.6 (d, J=3.1Hz), 114.3 (d, J=5.2Hz), 107.8 (d, J=23.8Hz), 81.1, 72.1, 62.9, 47.9, 42.0, 39.9, 14.6, 7.7。HRMS (ESI): C₁₉H₂₃FN₃O₄的m/z [M+H]⁺计算值: 376.1673; 实测值: 376.1652。

[0647] OTB-239

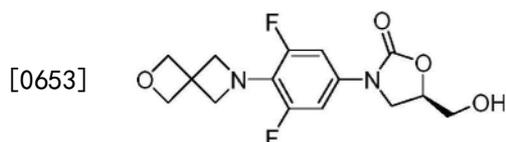
[0648] (S)-N-((3-(3-氟-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)苯基)-2-氧代-噁唑烷-5-基)甲基)环丁烷甲酰胺



[0650] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.49 (d, J=14.4Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.85 (t, J=9.2Hz, 1H), 5.82 (brs, 1H), 4.86 (s, 4H), 4.76 (brs, 1H), 4.27 (s, 4H), 4.00 (t, J=9.2Hz, 1H), 3.78-3.65 (m, 3H), 3.03-2.99 (m, 1H), 2.26-2.13 (m, 4H), 1.99-1.85 (m, 2H)。¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) δ: 176.0, 154.5, 152.1 (d, J=240.9Hz), 136.0 (d, J=11.2Hz), 129.8 (d, J=9.2Hz), 114.4 (d, J=3.1Hz), 114.3 (d, J=5.2Hz), 107.7 (d, J=23.9Hz), 81.1, 71.9, 62.8, 47.9, 41.9, 39.7, 25.4, 25.3, 18.2。HRMS (ESI): C₂₀H₂₅FN₃O₄的m/z [M+H]⁺计算值: 390.1829; 实测值: 390.1808。

[0651] OTB-229

[0652] (R)-3-(3,5-二氟-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)苯基)-5-(羟甲基)噁唑烷-2-酮



[0654] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.03 (d, J=10.8Hz, 2H), 4.82 (s, 4H), 4.72 (brs, 1H), 4.28 (s, 4H), 3.99-3.85 (m, 3H), 3.75-3.72 (m, 1H)。¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) δ: 154.6, 152.6 (dd, J=240.2, 10.8Hz), 128.9 (t, J=12.8Hz), 124.3 (t, J=13.3Hz), 102.8 (dd, J=18.2, 10.7Hz), 81.0, 72.9, 64.9, 62.6, 46.3, 40.8。HRMS (ESI): C₁₅H₁₇F₂N₂O₄的m/z [M+H]⁺计算值: 327.1156; 实测值: 327.1135。

[0655] OTB-230

[0656] (S)-N-((3-(3,5-二氟-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)苯基)-2-氧代-噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺

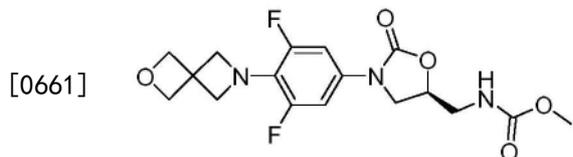


[0658] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 6.97 (d, J=10.0Hz, 2H), 6.49 (brs, 1H), 4.81 (s, 4H), 4.75 (brs, 1H), 4.27 (s, 4H), 3.94 (t, J=8.8Hz, 1H), 3.70-3.63 (m, 3H), 2.02 (s, 3H)。¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) δ: 171.2, 154.2, 152.5 (dd, J=240.5, 10.9Hz), 128.6 (t, J=12.6Hz),

124.5 (t, J=13.4Hz), 102.8 (dd, J=18.2, 10.6Hz), 80.9, 71.9, 64.9, 47.5, 41.9, 40.8, 23.1. HRMS (ESI); $C_{17}H_{20}F_2N_3O_4$ 的 m/z [M+H]⁺ 计算值: 368.1422; 实测值: 368.1418。

[0659] OTB-231

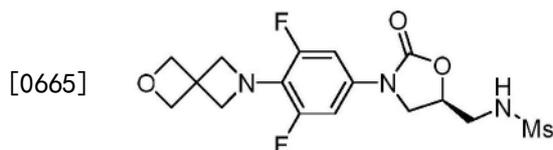
[0660] (S)-((3-(3,5-二氟-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)苯基)-2-氧代-噁唑烷-5-基)甲基)氨基甲酸甲酯



[0662] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.04 (d, J=10.8Hz, 2H), 5.08 (brs, 1H), 4.83 (s, 4H), 4.74 (brs, 1H), 4.34 (s, 4H), 3.96 (t, J=9.2Hz, 1H), 3.72-3.51 (m, 6H). ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) δ: 157.5, 154.0, 152.6 (dd, J=240.4, 10.9Hz), 128.7 (t, J=12.8Hz), 124.5 (t, J=13.5Hz), 102.8 (dd, J=23.3, 15.7Hz), 80.9, 71.7, 64.8, 52.6, 47.4, 43.6, 40.8. HRMS (ESI): $C_{17}H_{20}F_2N_3O_5$ 的计算值: 384.1371; 实测值: 384.1367。

[0663] OTB-232

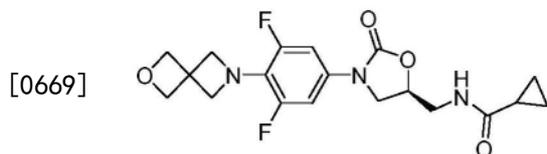
[0664] (R)-N-((3-(3,5-二氟-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)苯基)-2-氧代-噁唑烷-5-基)甲基)甲烷磺酰胺



[0666] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 7.8 (d, J=12.4Hz, 2H), 4.74-4.69 (m, 5H), 4.23 (s, 4H), 4.06 (t, J=8.8Hz, 1H), 3.74-3.70 (m, 1H), 3.31-3.27 (m, 2H), 2.94 (s, 3H). ¹³C-NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ: 154.3, 152.2 (dd, J=237.8, 11.3Hz), 129.5 (t, J=13.0Hz), 124.4 (t, J=13.6Hz), 102.9 (dd, J=18.2, 10.5Hz), 80.0, 71.8, 64.7, 47.4, 45.5, 40.7. HRMS (ESI): $C_{16}H_{20}F_2N_3O_5S$ 的 m/z [M+H]⁺ 计算值: 404.1092; 实测值: 404.1087。

[0667] OTB-233

[0668] (S)-N-((3-(3,5-二氟-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)苯基)-2-氧代-噁唑烷-5-基)甲基)环丙烷甲酰胺



[0670] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 6.98 (d, J=10.0Hz, 2H), 6.36 (brs, 1H), 4.82 (s, 4H), 4.75 (brs, 1H), 4.28 (s, 4H), 3.93 (t, J=8.8Hz, 1H), 3.72-3.65 (m, 3H), 1.42-1.40 (m, 1H), 0.96-0.88 (m, 2H), 0.77-0.75 (m, 2H). ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) δ: 174.9, 154.4, 152.5 (dd, J=240.4, 10.3Hz), 128.6 (t, J=12.7Hz), 124.4 (t, J=13.4Hz), 102.8 (dd, J=18.2, 10.6Hz), 80.9, 72.2, 64.8, 47.6, 41.9, 40.8, 14.5, 7.7. HRMS (ESI): $C_{19}H_{22}F_2N_3O_4$ 的 m/z [M+H]⁺ 计算值: 394.1578; 实测值: 394.1575。

[0671] OTB-234

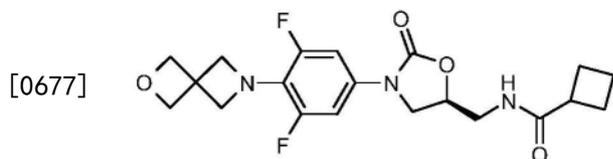
[0672] (R)-5-((1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-3-(3,5-二氟-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)苯基)噁唑烷-2-酮



[0674] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.77 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.86 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 2H), 5.03-5.02 (m, 1H), 4.81 (s, 4H), 4.77-4.76 (m, 2H), 4.27 (s, 4H), 4.06 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 3.86-3.82 (m, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ : 153.2, 152.4 (dd, $J=240.7, 11.0\text{Hz}$), 134.5, 127.8 (t, $J=12.8\text{Hz}$), 125.1, 124.8 (t, $J=13.3\text{Hz}$), 103.1 (dd, $J=18.1, 10.7\text{Hz}$), 80.9, 70.4, 64.8, 52.0, 47.3, 40.8. HRMS (ESI): $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3$ 的 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 378.1378; 实测值: 378.1365。

[0675] OTB-240

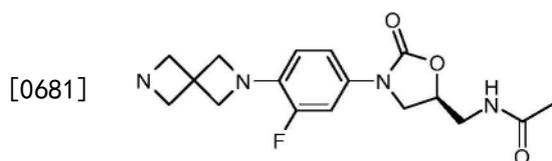
[0676] (S)-N-((3-(3,5-二氟-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)苯基)-2-氧代-噁唑烷-5-基)甲基)环丁烷甲酰胺



[0678] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.00 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 2H), 5.87 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 4.82 (s, 4H), 4.77-4.71 (m, 1H), 4.28 (s, 4H), 3.94 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 3.72-3.64 (m, 3H), 3.03-2.99 (m, 1H), 2.26-2.13 (m, 4H), 1.99-1.82 (m, 2H). HRMS (ESI): $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$ 的 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 408.1735; 实测值: 408.1716。

[0679] OTB-701

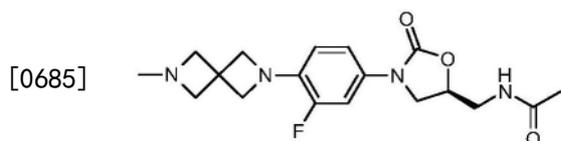
[0680] (R)-N-((3-(3-氟-4-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)苯基)-2-氧代-噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺



[0682] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.38 (d, $J=14.4\text{Hz}$, 1H), 7.09 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.58 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 4.76 (m, 2H), 4.30 (s, 4H), 4.10 (s, 4H), 3.76 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 1.96 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ : 172.6, 155.4, 153.2, 150.8, 135.6, 130.5, 114.4, 107.3, 72.0, 62.2, 55.0, 48.0, 41.7, 37.2, 21.0. HRMS (ESI): $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{FN}_4\text{O}_3$ 的 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 349.1671; 实测值: 349.1662。

[0683] OTB-702

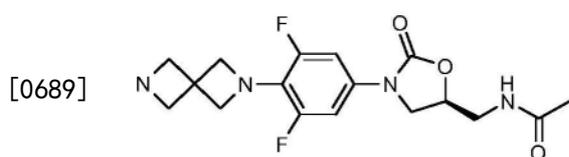
[0684] (R)-N-((3-(3-氟-4-(6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)苯基)-2-氧代-噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺



[0686] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.36 (d, $J=14.4\text{Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.57 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.10 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 4.01 (s, 4H), 3.74 (m, 1H), 3.73 (s, 4H), 3.53 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.96 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ : 172.6, 155.4, 153.2, 150.8, 136.1, 130.3, 114.4, 107.3, 72.0, 64.9, 62.6, 48.0, 43.0, 41.7, 34.8, 21.0. HRMS (ESI): $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{FN}_4\text{O}_3$ 的 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 363.1827, 实测值: 363.1819.

[0687] OTB-704

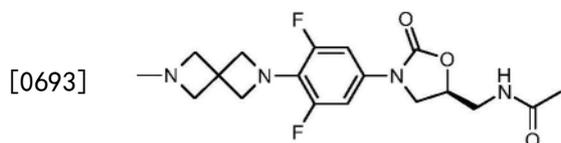
[0688] (R)-N-((3-(3,5-二氟-4-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)苯基)-2-氧代-噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺



[0690] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 7.12 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 2H), 4.76 (m, 1H), 4.30 (s, 4H), 4.24 (s, 4H), 4.06 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.53 (m, 2H), 1.96 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, CD_3OD) δ : 172.6, 155.0, 153.7, 151.3, 129.6, 129.4, 102.7, 102.5, 72.0, 64.3, 55.0, 48.0, 41.6, 38.3, 21.0. HRMS (ESI): $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$ 的 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 367.1583, 实测值: 367.1576.

[0691] OTB-705

[0692] (R)-N-((3-(3,5-二氟-4-(6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)苯基)-2-氧代-噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺

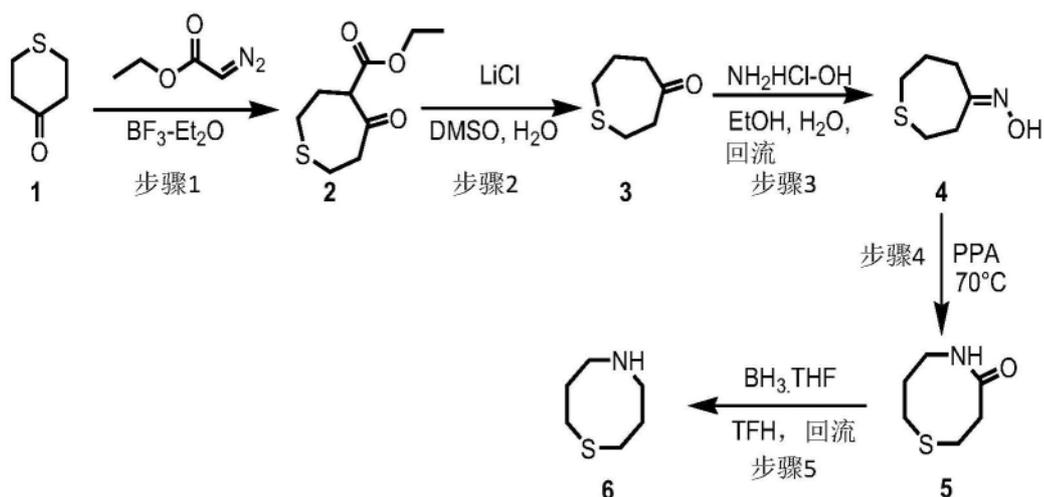


[0694] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 7.12 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 2H), 4.75 (m, 1H), 4.22 (s, 4H), 4.05 (m, 1H), 3.78 (s, 4H), 3.73 (m, 1H), 3.53 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.96 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CD_3OD) δ : 172.6, 155.0, 153.7, 151.3, 129.4, 102.8, 72.0, 64.7, 64.6, 48.0, 42.7, 41.7, 22.4, 21.0. HRMS (ESI): $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$ 的 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 381.1733, 实测值: 381.1725.

[0695] 实施例12

[0696] 本发明附加实施方式的合成

[0697] (6)的制备程序:



[0698]

[0699] 实验部分

[0700] 5-氧代硫杂环庚烷-4-甲酸乙酯 (2)。

[0701] 在 -30°C 下向四氢噻喃-4-酮(100g, 862mmol)在 Et_2O (150mL)中的溶液中加入 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (120mL, 948mmol),然后将反应混合物在 -30°C 和氮气氛下搅拌2小时,之后在 -30°C 下向混合物中加入2-重氮基乙酸乙酯(147g, 1293mmol)在 Et_2O (100mL)中的溶液,然后将混合物加热至室温并搅拌过夜。用 K_2CO_3 淬灭,浓缩溶剂并干燥以得到棕色油状的5-氧代硫杂环庚烷-4-甲酸乙酯(2)(80g, 46%)。

[0702] 硫杂环庚-4-酮(3)。

[0703] 在 180°C 下将5-氧代硫杂环庚烷-4-甲酸乙酯(2)(80g, 396mmol)和氯化锂(16.6g, 396mmol)在DMSO(100mL)和 H_2O (5滴)中的混合物搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温并倒入冰水中,用EA萃取,减压浓缩有机层以得到棕色固体状的硫杂环庚-4-酮(3)(15.9g粗产物, 31%)。

[0704] (Z)-硫杂环庚-4-酮肟(4)。

[0705] 向硫杂环庚-4-酮(3)(15.9g, 122mmol)在 EtOH (150mL)和 H_2O (50mL)中的溶液中加入 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (8.47g, 122mmol),然后将反应混合物在 75°C 和氮气氛下搅拌4小时,然后将混合物浓缩并干燥以得到棕色固体状的(Z)-硫杂环庚-4-酮肟(4)(9.97g, 56%)。

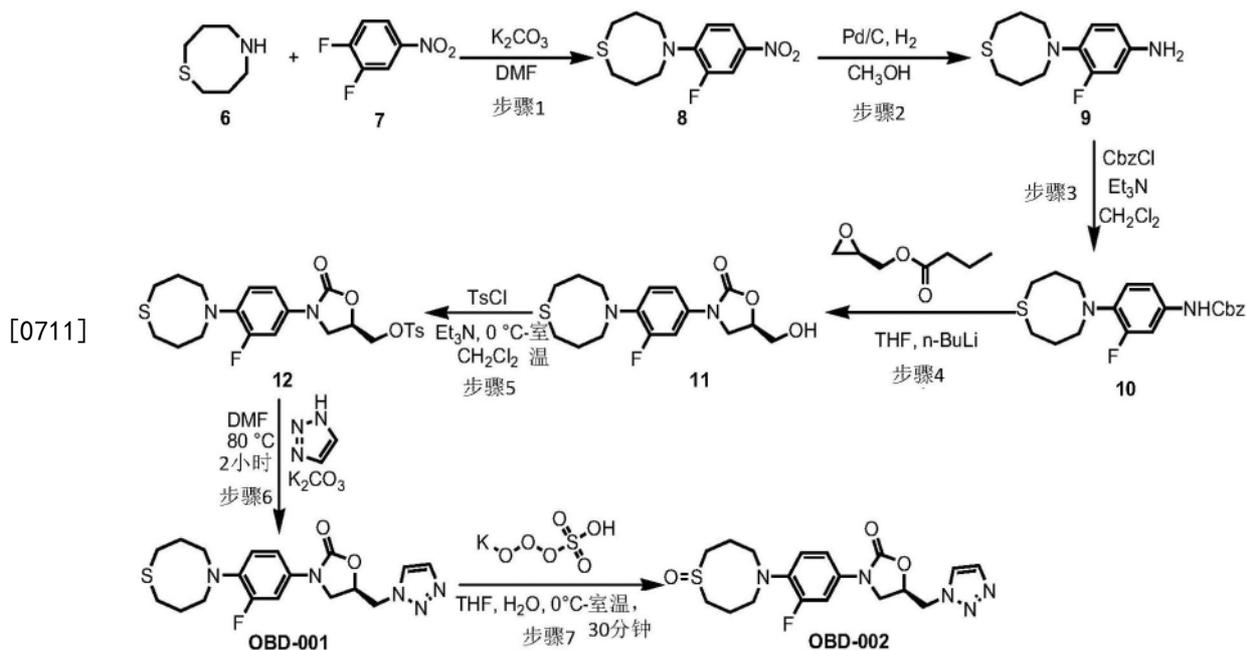
[0706] 1,5-硫氮杂环辛-4-酮(5)。

[0707] 在 70°C 下将(Z)-硫杂环庚-4-酮肟(4)(9.97g, 68.7mmol)和多聚磷酸(50g)的混合物搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温并倒入冰水中,使用碳酸钾溶液调整至 $\text{pH}=8$,用EA萃取,减压浓缩有机层以得到棕色固体状的1,5-硫氮杂环辛-4-酮(5)(3g粗产物, 30%)。

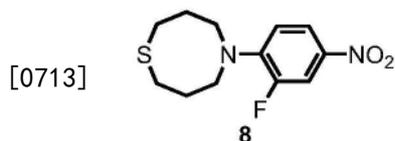
[0708] 1,5-硫氮杂环辛烷(6)。

[0709] 在 0°C 下向1,5-硫氮杂环辛-4-酮(5)(3g, 20.7mmol)在THF(100mL)中的溶液中加入THF中的 BH_3 (31mL, 31.1mmol),然后回流12小时。用 CH_3OH (50mL)淬灭反应。将溶剂蒸发以得到白色油状的1,5-硫氮杂环辛烷(6)(1.7g, 63%),并且粗产物不经进一步纯化而用于下一反应。

[0710] LC-MS (ESI) $m/z=132$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。



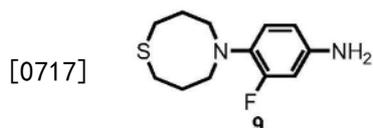
[0712] 步骤1: 5-(2-氟-4-硝基苯基)-1,5-硫氮杂环辛烷(8)的制备:



[0714] 在 $25^\circ C$ 下向1,5-硫氮杂环辛烷(6)(1g, 7.6mmol)和1,2-二氟-4-硝基苯(1.2g, 7.6mmol)在DMF(10mL)中的溶液中加入 K_2CO_3 (1.05g, 7.6mmol),然后将反应混合物在 $80^\circ C$ 和氮气氛下搅拌2小时,通过TLC监测。减压浓缩混合物,并通过硅胶柱层析(EA:PE=3:1)纯化粗产物以得到黄色固体状的5-(2-氟-4-硝基苯基)-1,5-硫氮杂环辛烷(8)(1.5g, 74%)。

[0715] LC-MS (ESI) $m/z = 271 [M+H]^+$ 。

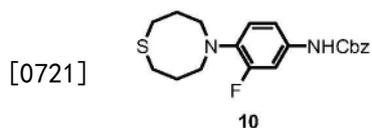
[0716] 步骤2: 3-氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯胺(9):



[0718] 向5-(2-氟-4-硝基苯基)-1,5-硫氮杂环辛烷(8)(1.5g, 5.7mmol)和钯碳(200mg)在MeOH(15mL)中的溶液中,然后将反应混合物在室温和氢气氛下搅拌过夜,通过TLC监测。减压浓缩滤液以得到白色油状的3-氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯胺(9)(1.2g, 91%),并且粗产物不经进一步纯化而用于下一反应。

[0719] LC-MS (ESI) $m/z = 241 [M+H]^+$ 。

[0720] 步骤3: 3-氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基氨基甲酸苄酯(10):



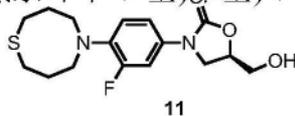
[0722] 在 $-20^\circ C$ 和氮气氛下将氯甲酸苄酯(1.76g, 10.4mmol)加至3-氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯胺(9)(1.2g, 5.2mmol)和三乙胺(1.05g, 10.4mmol)在DCM(200mL)中的悬液中,

然后将反应混合物在0°C下搅拌30分钟,通过TLC监测。用氯化铵淬灭,用DCM萃取,减压浓缩有机层,并通过硅胶柱层析(EA:PE=10:1)纯化粗产物以得到白色固体状的3-氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基氨基甲酸苄酯(10)(740mg,38%)。

[0723] LC-MS (ESI) $m/z=375[M+H]^+$ 。

步骤4: (R)-3-(3-氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基)-5-(羟甲基)噁唑烷-2-酮(11):

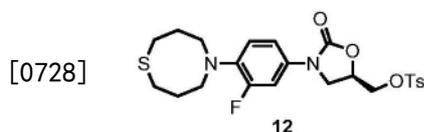
[0724]



[0725] 在-78°C和氮气氛下向3-氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基氨基甲酸苄酯(10)(740mg,1.97mmol)在THF(10mL)中的溶液中加入n-BuLi(1.3ml,2.96mmol),然后将混合物在-78°C下搅拌30分钟,之后将丁酸(R)-环氧乙烷-2-基甲酯(427mg,2.96mmol)在THF中的溶液在-78°C下加至混合物,然后加温至室温并搅拌过夜,通过TLC监测。用氯化铵淬灭,用EA萃取,减压浓缩有机层,并通过硅胶柱层析(DCM:MeOH=70:1)纯化粗产物以得到白色固体状的(R)-3-(3-氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基)-5-(羟甲基)噁唑烷-2-酮(11)(382mg,57%)。

[0726] LC-MS (ESI) $m/z=341[M+H]^+$ 。

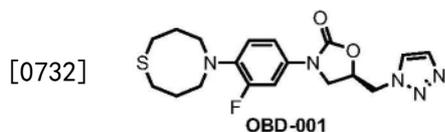
[0727] 步骤5:4-甲基苯磺酸(R)-3-(3-氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲酯(12):



[0729] 在0°C和氮气氛下将4-甲基苯-1-磺酰氯(418mg,2.2mmol)加至(R)-3-(3-氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基)-5-(羟甲基)噁唑烷-2-酮(11)(382mg,1.1mmol)和Et₃N(222mg,2.2mmol)在DCM(10mL)中的悬液,并将反应混合物在室温下搅拌过夜,通过TLC监测。用氯化铵淬灭,用DCM萃取,减压浓缩有机层,并通过硅胶柱层析(DCM:MeOH=50:1)纯化粗产物以得到白色固体状的4-甲基苯磺酸(R)-3-(3-氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲酯(12)(407mg,75%)。

[0730] LC-MS (ESI) $m/z=495[M+H]^+$ 。

[0731] 步骤6:(R)-5-((1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-3-(3-氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基)噁唑烷-2-酮(OBD-001):

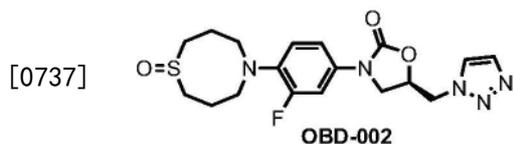


[0733] 在25°C下向4-甲基苯磺酸(R)-3-(3-氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲酯(12)(200mg,0.4mmol)和1H-1,2,3-三唑(56mg,0.8mmol)在DMF(5mL)中的溶液中加入K₂CO₃(110mg,0.8mmol),然后将反应混合物在80°C和氮气氛下搅拌2小时,通过TLC监测。用氯化铵淬灭,用EA萃取,减压浓缩有机层,并通过硅胶柱层析(EA:PE=2:1)纯化粗产物以得到白色固体状的(R)-5-((1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-3-(3-氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基)噁唑烷-2-酮(OBD-001)(70mg,45%)。

[0734] $^1\text{H NMR}$ (301MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, $J=17.6\text{Hz}$, 2H), 7.41-7.09 (m, 1H), 7.11-6.73 (m, 2H), 5.04 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 4.78 (d, $J=3.4\text{Hz}$, 2H), 4.12 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 3.88 (dd, $J=9.2, 6.1\text{Hz}$, 1H), 3.36 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 3H), 2.92-2.59 (m, 4H), 2.01 (dd, $J=27.9, 7.3\text{Hz}$, 4H)。

[0735] LC-MS (ESI) $m/z=391.9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

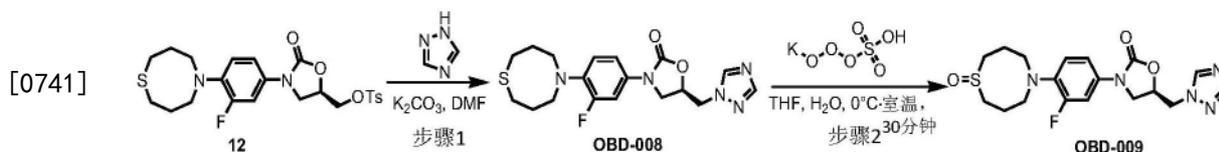
[0736] 步骤7: (OBD-002) 的制备:



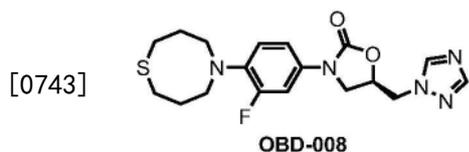
[0738] 在 0°C 下向 (R)-5-((1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-3-(3-氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基)噁唑烷-2-酮 (OBD-001) (50mg, 0.13mmol) 在 THF (10mL) 和 10 滴水中的溶液中加入过氧单磺酸钾 (80mg, 0.13mmol), 然后将反应混合物在 0°C 下搅拌 2 小时, 通过 TLC 监测。用硫代硫酸钠淬灭, 并通过硅胶柱层析 (DCM:MeOH=80:1) 纯化粗产物以得到白色固体状的 (OBD-002) (22mg, 41%)。

[0739] $^1\text{H NMR}$ (301MHz, CDCl_3) δ 7.92-7.67 (m, 2H), 7.32 (d, $J=16.8\text{Hz}$, 1H), 7.12 (t, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 6.96 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.81 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 2H), 4.15 (t, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 4.01-3.83 (m, 1H), 3.32 (d, $J=14.2\text{Hz}$, 5H), 3.11-2.87 (m, 2H), 2.59 (s, 2H), 2.19 (s, 4H)。

[0740] LC-MS (ESI) $m/z=407.8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。



[0742] 步骤1: (R)-5-((1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)-3-(3-氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基)噁唑烷-2-酮 (OBD-008):

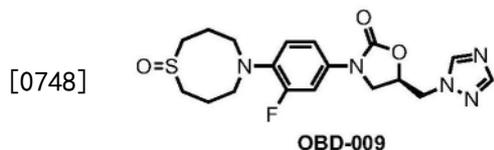


[0744] 在 25°C 下向 4-甲基苯磺酸 (R)-3-(3-(3-氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲酯 (12) (200mg, 0.4mmol) 和 1H-1,2,4-三唑 (56mg, 0.8mmol) 在 DMF (5mL) 中的溶液中加入 K_2CO_3 (110mg, 0.8mmol), 然后将反应混合物在 80°C 和氮气气氛下搅拌 2 小时, 通过 TLC 监测。用氯化铵淬灭, 用 EA 萃取, 减压浓缩有机层, 并通过硅胶柱层析 (EA:PE=2:1) 纯化粗产物以得到白色固体状的 (R)-5-((1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)-3-(3-氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基)噁唑烷-2-酮 (OBD-008) (84mg, 54%)。

[0745] $^1\text{H NMR}$ (301MHz, CDCl_3) δ 8.24 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.00 (s, 2H), 5.12-4.91 (m, 1H), 4.56 (d, $J=4.7\text{Hz}$, 2H), 4.24-3.83 (m, 2H), 3.38 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 4H), 2.95-2.59 (m, 4H), 1.98 (s, 5H)。

[0746] LC-MS (ESI) $m/z=391.9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

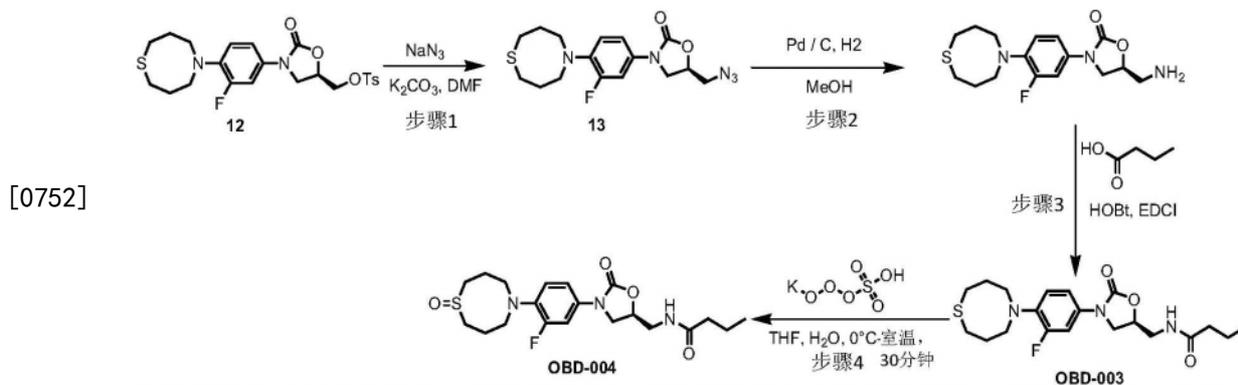
[0747] 步骤2: (OBD-009) 的制备:



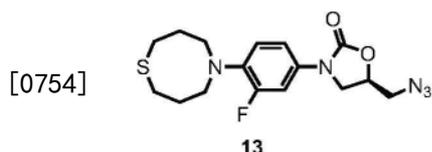
[0749] 在0°C下向(R)-5-((1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-3-(3-氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基)噁唑烷-2-酮(OBD-008)(50mg,0.13mmol)在THF(10mL)和10滴水中的溶液中加入过氧单磺酸钾(80mg,0.13mmol),然后将反应混合物在0°C下搅拌2小时,通过TLC监测。用硫代硫酸钠淬灭,并通过硅胶柱层析(DCM:MeOH=80:1)纯化粗产物以得到白色固体状的(OBD-009)(22mg,41%)。

[0750] $^1\text{H NMR}$ (301MHz, CDCl_3) δ 8.24 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.41-7.20 (m, 1H), 7.19-6.92 (m, 2H), 5.10-4.92 (m, 1H), 4.56 (d, $J=4.7\text{Hz}$, 2H), 4.12 (t, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 3.97 (dd, $J=9.2, 6.2\text{Hz}$, 1H), 3.28 (dd, $J=13.0, 6.9\text{Hz}$, 2H), 3.12 (dd, $J=12.5, 5.9\text{Hz}$, 4H), 3.02-2.83 (m, 2H), 2.22-1.99 (m, 5H), 1.26 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 4H)。

[0751] LC-MS (ESI) $m/z=407.8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。



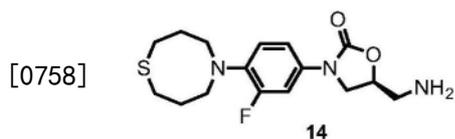
[0753] 步骤1: (R)-5-((叠氮基甲基)-3-(3-氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基)噁唑烷-2-酮(13):



[0755] 在25°C下向4-甲基苯磺酸(R)-3-(3-氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲酯(12)(800mg,1.62mmol)和叠氮化钠(105mg,1.62mmol)在DMF(10mL)中的溶液中加入 K_2CO_3 (447g,3.24mmol),然后将反应混合物在80°C和氮气氛围下搅拌1小时,通过TLC监测。用氯化铵淬灭,用EA萃取,减压浓缩有机层,并通过硅胶柱层析(PE:EA=2:1)纯化粗产物以得到白色固体状的(R)-5-((叠氮基甲基)-3-(3-氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基)噁唑烷-2-酮(13)(470mg,80%)。

[0756] LC-MS (ESI) $m/z=366$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

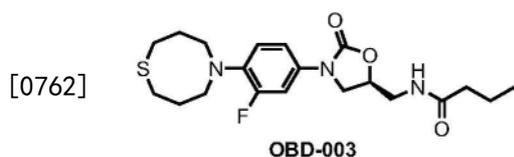
[0757] 步骤2: (S)-5-((氨基甲基)-3-(3-氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基)噁唑烷-2-酮(14):



[0759] 在25°C下向(R)-5-(叠氮基甲基)-3-(3-氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基)噁唑烷-2-酮(13)(470mg, 1.3mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中加入钨碳(100mg),然后将反应混合物在室温和氢气氛下搅拌过夜,通过TLC监测。减压浓缩滤液,并通过硅胶柱层析(DCM:MeOH=50:1)纯化粗产物以得到白色固体状的(S)-5-(氨基甲基)-3-(3-氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基)噁唑烷-2-酮(14)(374mg, 85%)。

[0760] LC-MS (ESI) $m/z = 340 [M+H]^+$ 。

[0761] 步骤3: (S)-N-((3-(3-氟-4-(1,4-硫氮杂环庚-4-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)丁酰胺(OBD-005):

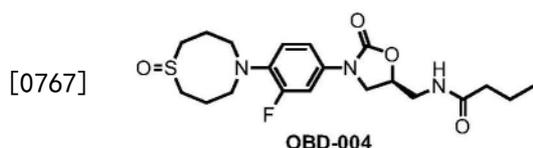


[0763] 在25°C下向(S)-5-(氨基甲基)-3-(3-氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基)噁唑烷-2-酮(14)(374mg, 1.1mmol)和丁酸(97mg, 1.1mmol)在DCM(10mL)中的溶液中加入HOBT(223mg, 1.65mmol)、EDCI(420mg, 2.2mmol)和DIPEA(284mg, 2.2mmol),然后将反应混合物在25°C和氮气氛下搅拌2小时,通过TLC监测。用氯化铵淬灭,用DCM萃取,减压浓缩有机层,并通过硅胶柱层析(DCM:MeOH=80:1)纯化粗产物以得到白色固体状的(S)-N-((3-(3-氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)丁酰胺(OBD-003)(252mg, 56%)。

[0764] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.50 (s, 2H), 7.03 (d, $J = 6.1\text{Hz}$, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.77 (d, $J = 5.7\text{Hz}$, 1H), 4.02 (t, $J = 9.0\text{Hz}$, 2H), 3.70 (ddd, $J = 20.7, 15.2, 7.7\text{Hz}$, 4H), 3.48 (s, 4H), 2.95-2.68 (m, 4H), 2.20 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 2.06 (d, $J = 6.1\text{Hz}$, 4H), 1.64 (dd, $J = 14.8, 7.4\text{Hz}$, 4H), 0.91 (t, $J = 7.4\text{Hz}$, 4H)。

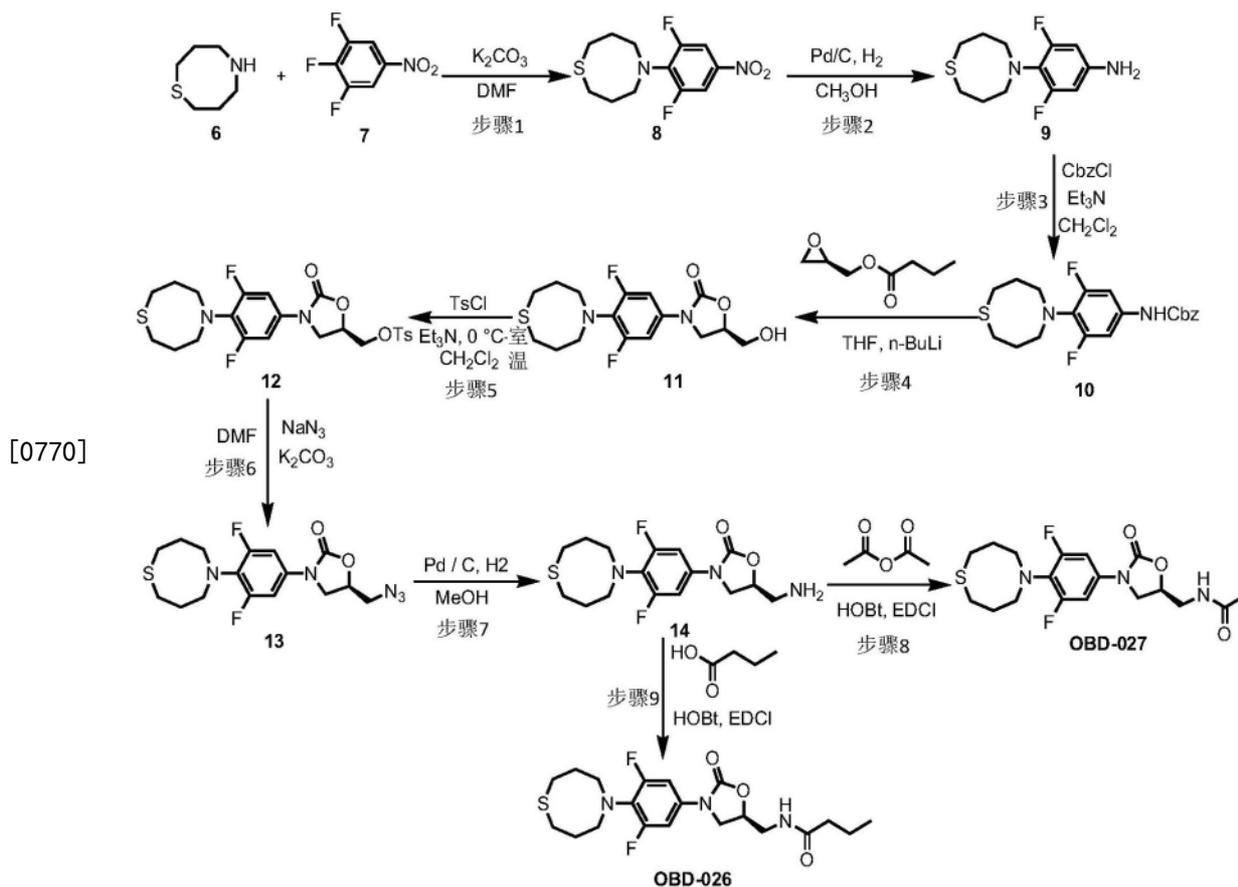
[0765] LC-MS (ESI) $m/z = 409.9 [M+H]^+$ 。

[0766] 步骤4: (OBD-004)的制备:

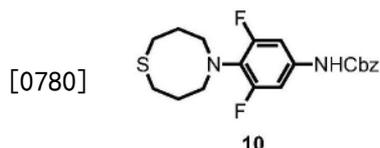


[0768] 在0°C下向(S)-N-((3-(3-氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)丁酰胺(OBD-003)(150mg, 0.37mmol)在THF(10mL)和10滴水中的溶液中加入过氧单磺酸钾(225mg, 0.37mmol),然后将反应混合物在0°C下搅拌2小时,通过TLC监测。用硫代硫酸钠淬灭,并通过制备型HPLC纯化粗产物以得到白色固体状的(OBD-004)(48mg, 31%)。

[0769] $^1\text{H NMR}$ (301MHz, CDCl_3) δ 7.44 (dd, $J = 14.7, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.19-6.99 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 4.84-4.71 (m, 1H), 4.02 (t, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 3.78 (dd, $J = 9.0, 6.6\text{Hz}$, 1H), 3.66 (t, $J = 4.6\text{Hz}$, 2H), 3.38-3.09 (m, 6H), 2.99 (dd, $J = 12.6, 6.3\text{Hz}$, 2H), 2.20 (dd, $J = 9.4, 5.3\text{Hz}$, 6H), 1.71-1.56 (m, 2H), 0.91 (dd, $J = 9.6, 5.1\text{Hz}$, 3H)。LC-MS (ESI) $m/z = 425.8 [M+H]^+$ 。



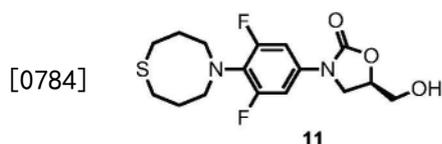
[0779] 步骤3:3,5-二氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基氨基甲酸苄酯(10):



[0781] 在-20℃和氮气氛下将氯甲酸苄酯(1.87g,10.6mmol)加至3,5-二氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯胺(9)(1.4g,5.3mmol)和三乙胺(1.07g,10.6mmol)在DCM(200mL)中的悬液中,然后将反应混合物在0℃下搅拌30分钟,通过TLC监测。用氯化铵淬灭,用DCM萃取,减压浓缩有机层,并通过硅胶柱层析(EA:PE=10:1)纯化粗产物以得到白色固体状的3,5-二氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基氨基甲酸苄酯(10)(872mg,42%)。

[0782] LC-MS(ESI)m/z=393[M+H]⁺。

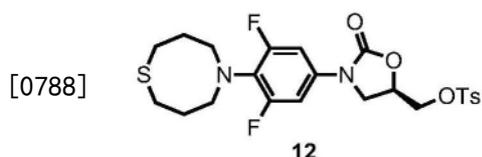
[0783] 步骤4:(R)-3-(3,5-二氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基)-5-(羟甲基)噁唑烷-2-酮(11):



[0785] 在-78℃和氮气氛下向3,5-二氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基氨基甲酸苄酯(10)(872mg,2.23mmol)在THF(10mL)中的溶液中加入n-BuLi(1.4ml,3.34mmol),然后将混合物在-78℃下搅拌30分钟,之后将丁酸(R)-环氧乙烷-2-基甲酯(480mg,3.34mmol)在THF中的溶液在-78℃下加至该混合物,然后加温至室温并搅拌过夜,通过TLC监测。用氯化铵淬灭,用EA萃取,减压浓缩有机层,并通过硅胶柱层析(DCM:MeOH=70:1)纯化粗产物以得到白色固体状的(R)-3-(3,5-二氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基)-5-(羟甲基)噁唑烷-2-酮(11)(519mg,65%)。

[0786] LC-MS(ESI)m/z=359[M+H]⁺。

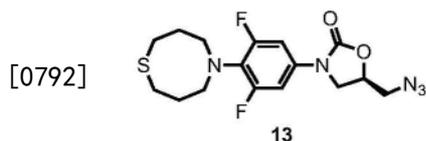
[0787] 步骤5:4-甲基苯磺酸(R)-3-(3,5-二氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲酯(12):



[0789] 在0℃和氮气氛下将4-甲基苯-1-磺酰氯(550mg,2.9mmol)加至(R)-3-(3,5-二氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基)-5-(羟甲基)噁唑烷-2-酮(11)(519mg,1.45mmol)和Et₃N(292mg,2.9mmol)在DCM(10mL)中的悬液中,并将反应混合物在室温下搅拌过夜,通过TLC监测。用氯化铵淬灭,用DCM萃取,减压浓缩有机层,并通过硅胶柱层析(DCM:MeOH=50:1)纯化粗产物以得到白色固体状的4-甲基苯磺酸(R)-3-(3,5-二氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲酯(12)(594mg,80%)。

[0790] LC-MS(ESI)m/z=513[M+H]⁺。

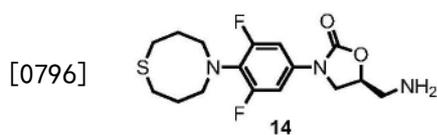
[0791] 步骤6:(R)-5-(叠氮基甲基)-3-(3,5-二氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基)噁唑烷-2-酮(13):



[0793] 在25°C下向4-甲基苯磺酸(R)-(3-(3,5-二氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲酯(12)(594g,1.2mmol)和叠氮化钠(75mg,1.2mmol)在DMF(10mL)中的溶液中加入K₂CO₃(160mg,2.4mmol),然后将反应混合物在80°C和氮气氛下搅拌1小时,通过TLC监测。用氯化铵淬灭,用EA萃取,减压浓缩有机层,并通过硅胶柱层析(PE:EA=2:1)纯化粗产物以得到白色固体状的(R)-5-(叠氮基甲基)-3-(3,5-二氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基)噁唑烷-2-酮(13)(400mg,87%)。

[0794] LC-MS (ESI) m/z = 384 [M+H]⁺。

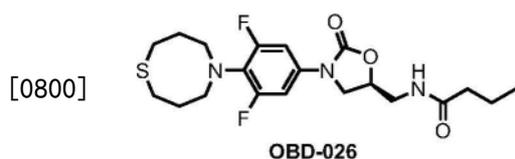
[0795] 步骤7: (S)-5-(氨基甲基)-3-(3,5-二氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基)噁唑烷-2-酮(14):



[0797] 在25°C下向(R)-5-(叠氮基甲基)-3-(3,5-二氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基)噁唑烷-2-酮(13)(400g,1.04mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中加入钯碳(100mg),然后将反应混合物在室温和氮气氛下搅拌过夜,通过TLC监测。减压浓缩滤液,并通过硅胶柱层析(DCM:MeOH=50:1)纯化粗产物以得到白色固体状的(S)-5-(氨基甲基)-3-(3,5-二氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基)噁唑烷-2-酮(14)(331g,89%)。

[0798] LC-MS (ESI) m/z = 358 [M+H]⁺。

[0799] 步骤8: (S)-N-((3-(3,5-二氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)丁酰胺(OBD-026):



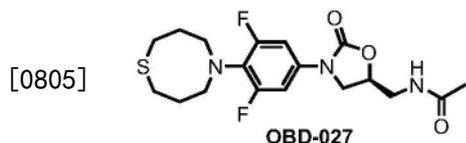
[0801] 在25°C下向(S)-5-(氨基甲基)-3-(3,5-二氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基)噁唑烷-2-酮(14)(165mg,0.46mmol)和丁酸(52mg,0.46mmol)在DCM(10mL)中的溶液中加入HOBT(95mg,0.7mmol)、EDCI(175mg,0.92mmol)和DIPEA(118mg,0.92mmol),然后将反应混合物在25°C和氮气氛下搅拌2小时,通过TLC监测。用氯化铵淬灭,用DCM萃取,减压浓缩有机层,并通过硅胶柱层析(DCM:MeOH=80:1)纯化粗产物以得到白色固体状的(S)-N-((3-(3,5-二氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)丁酰胺(OBD-026)(82mg,42%)。

[0802] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.14 (d, J=11.1Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.02 (t, J=8.9Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.87 (s, 2H), 2.22 (s, 2H), 1.90 (s, 5H), 1.66 (d, J=7.3Hz, 2H), 0.93 (t, J=7.4Hz, 2H)。

[0803] LC-MS (ESI) m/z = 428 [M+H]⁺。

[0804] 步骤9: N-(((S)-3-(4-(3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3,5-二氟苯基)-

2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)丁酰胺(OBD-027):

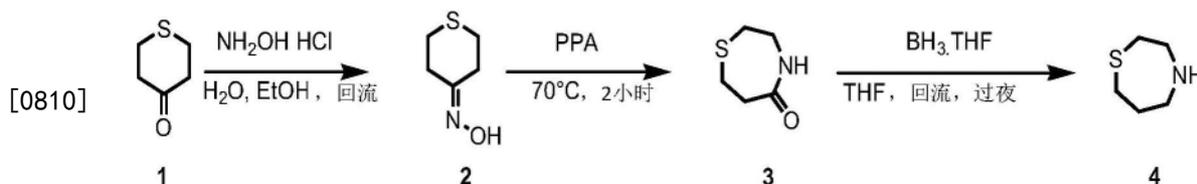


[0806] 在25°C下向(S)-5-(氨基)-3-(3,5-二氟-4-(1,5-硫氮杂环辛-5-基)苯基)噁唑烷-2-酮(14)(165mg,0.46mmol)和丁酸(52mg,0.46mmol)在DCM(10mL)中的溶液中加入HOBt(95mg,0.7mmol)、EDCI(175mg,0.92mmol)和DIPEA(118mg,0.92mmol),然后将反应混合物在25°C和氮气气氛下搅拌2小时,通过TLC监测。用氯化铵淬灭,用DCM萃取,减压浓缩有机层,并通过硅胶柱层析(DCM:MeOH=80:1)纯化粗产物以得到白色固体状的N-(((S)-3-(4-(3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3,5-二氟苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)丁酰胺(OBD-027)(82mg,45%)。

[0807] $^1\text{H NMR}$ (301MHz, CDCl_3) δ 7.23-6.85(m, 2H), 6.00(s, 1H), 4.90-4.66(m, 1H), 4.17-3.86(m, 1H), 3.71(s, 2H), 3.28(s, 2H), 2.84(s, 3H), 2.04(s, 3H), 1.88(s, 5H)。

[0808] LC-MS (ESI) $m/z = 400 [M+H]^+$ 。

[0809] 合成路线:



[0811] 实验部分

[0812] 四氢噻喃-4-酮肟(2)。

[0813] 向四氢噻喃-4-酮(20g,172mmol)在EtOH(150mL)和 H_2O (50mL)中的溶液中加入 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (11.9g,172mmol),然后将反应混合物在75°C和氮气气氛下搅拌4小时,然后将混合物浓缩并干燥以得到棕色固体状的四氢噻喃-4-酮肟(2)(14.7g,66%)。

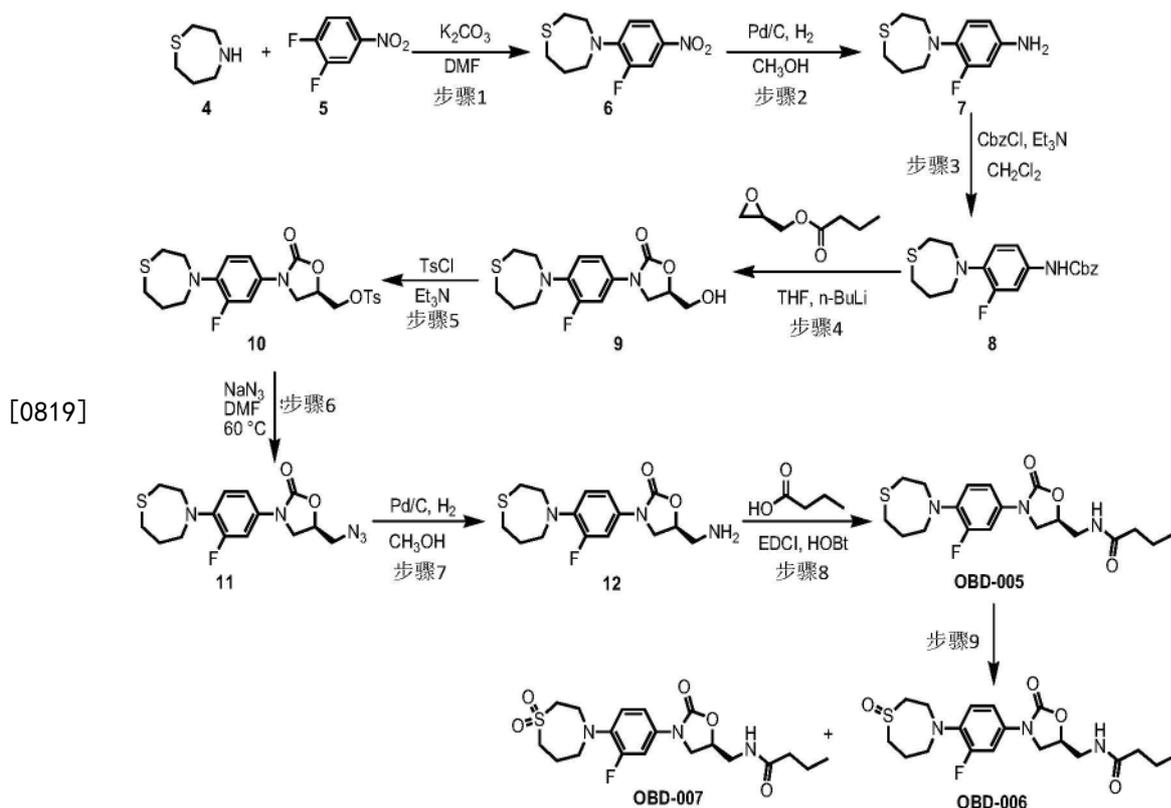
[0814] 1,4-硫氮杂环庚-5-酮(3)。

[0815] 将四氢噻喃-4-酮肟(2)(14.7g,112mmol)和多聚磷酸(50g)的混合物在70°C下搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温并倒入冰水中,使用碳酸钾溶液调整至 $\text{pH}=8$,用EA萃取,减压浓缩有机层以得到棕色固体状的1,4-硫氮杂环庚-5-酮(3)(11.9g粗产物,81%)。

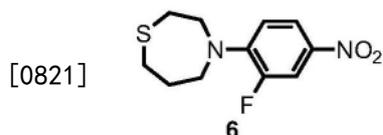
[0816] 1,4-硫氮杂环庚烷(4)。

[0817] 在0°C下向1,4-硫氮杂环庚-5-酮(3)(11.9g,105mmol)在THF(100mL)中的溶液中加入THF中的 BH_3 (158mL,158mmol),然后回流12小时。用 CH_3OH (50mL)淬灭反应。将溶剂蒸发以得到白色油状的1,4-硫氮杂环庚烷(4)(10.7g,87%),并且粗产物不经进一步纯化而用于下一反应。

[0818] LC-MS (ESI) $m/z = 118 [M+H]^+$ 。



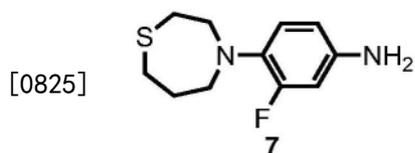
[0820] 步骤1: 4-(2-氟-4-硝基苯基)-1,4-硫氮杂环庚烷(6)的制备:



[0822] 在25℃下向1,4-硫氮杂环庚烷(4)(7g, 59.8mmol)和1,2-二氟-4-硝基苯(10.4g, 65.8mmol)在DMF(10mL)中的溶液中加入K₂CO₃(16.5g, 119.6mmol),然后将反应混合物在80℃和氮气氛下搅拌2小时,通过TLC监测。减压浓缩混合物,并通过硅胶柱层析(EA:PE=3:1)纯化粗产物以得到黄色固体状的4-(2-氟-4-硝基苯基)-1,4-硫氮杂环庚烷(6)(10g, 65%)。

[0823] LC-MS (ESI) m/z = 257 [M+H]⁺。

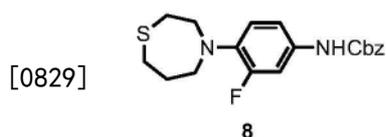
[0824] 步骤2: 3-氟-4-(1,4-硫氮杂环庚-4-基)苯胺(7):



[0826] 向4-(2-氟-4-硝基苯基)-1,4-硫氮杂环庚烷(6)(8g, 31.2mmol)和钯碳(500mg)在MeOH(15mL)中的溶液中,然后将反应混合物在室温和氢气氛下搅拌过夜,通过TLC监测。减压浓缩滤液以得到白色油状的3-氟-4-(1,4-硫氮杂环庚-4-基)苯胺(7)(6.4g, 93%),并且粗产物不经进一步纯化而用于下一反应。

[0827] LC-MS (ESI) m/z = 227 [M+H]⁺。

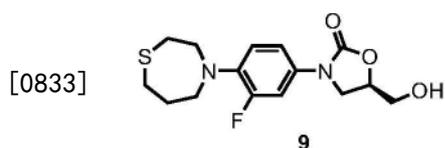
[0828] 步骤3: 3-氟-4-(1,4-硫氮杂环庚-4-基)苯基氨基甲酸苄酯(8):



[0830] 在-20℃和氮气氛下将氯甲酸苄酯(9.6g,56.6mmol)加至3-氟-4-(1,4-硫氮杂环庚-4-基)苯胺(7)(6.4g,28.3mmol)和三乙胺(5.7g,56.6mmol)在DCM(200mL)中的悬液中,然后将反应混合物在0℃下搅拌30分钟,通过TLC监测。用氯化铵淬灭,用DCM萃取,减压浓缩有机层,并通过硅胶柱层析(EA:PE=10:1)纯化粗产物以得到白色油状的3-氟-4-(1,4-硫氮杂环庚-4-基)苯基氨基甲酸苄酯(8)(2.34g,23%)。

[0831] LC-MS (ESI) $m/z = 361 [M+H]^+$ 。

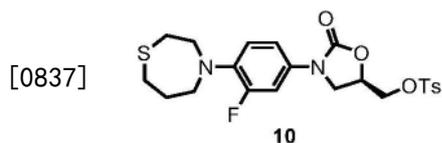
[0832] 步骤4: (R)-3-(3-氟-4-(1,4-硫氮杂环庚-4-基)苯基)-5-(羟甲基)噁唑烷-2-酮(9):



[0834] 在-78℃和氮气氛下向3-氟-4-(1,4-硫氮杂环庚-4-基)苯基氨基甲酸苄酯(8)(2.34g,6.5mmol)在THF(10mL)中的溶液中加入n-BuLi(4ml,9.7mmol),然后将混合物在-78℃下搅拌30分钟,之后在-78℃下将丁酸(R)-环氧乙烷-2-基甲酯(1.4g,9.7mmol)在THF中的溶液加至该混合物,然后加温至室温并搅拌过夜,通过TLC监测。用氯化铵淬灭,用EA萃取,减压浓缩有机层,并通过硅胶柱层析(DCM:MeOH=70:1)纯化粗产物以得到白色固体状的(R)-3-(3-氟-4-(1,4-硫氮杂环庚-4-基)苯基)-5-(羟甲基)噁唑烷-2-酮(9)(1.16g,55%)。

[0835] LC-MS (ESI) $m/z = 327 [M+H]^+$ 。

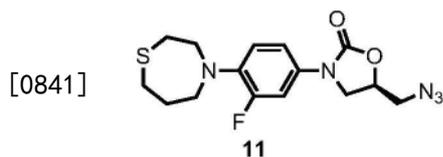
[0836] 步骤5: 4-甲基苯磺酸(R)-(3-(3-氟-4-(1,4-硫氮杂环庚-4-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲酯(10):



[0838] 在0℃和氮气氛下将4-甲基苯-1-磺酰氯(1.4g,7.2mmol)加至(R)-3-(3-氟-4-(1,4-硫氮杂环庚-4-基)苯基)-5-(羟甲基)噁唑烷-2-酮(9)(1.16g,3.6mmol)和Et₃N(727mg,7.2mmol)在DCM(10mL)中的悬液中,并将反应混合物在室温下搅拌过夜,通过TLC监测。用氯化铵淬灭,用DCM萃取,减压浓缩有机层,并通过硅胶柱层析(DCM:MeOH=50:1)纯化粗产物以得到白色固体状的4-甲基苯磺酸(R)-(3-(3-氟-4-(1,4-硫氮杂环庚-4-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲酯(10)(1.41g,41%)。

[0839] LC-MS (ESI) $m/z = 481 [M+H]^+$ 。

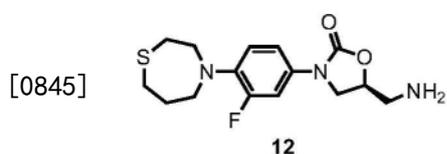
[0840] 步骤1: (R)-5-(叠氮基甲基)-3-(3-氟-4-(1,4-硫氮杂环庚-4-基)苯基)噁唑烷-2-酮(11):



[0842] 在25°C下向4-甲基苯磺酸(R)-(3-(3-氟-4-(1,4-硫氮杂环庚-4-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲酯(10)(1.41g,2.95mmol)和叠氮化钠(190mg,2.95mmol)在DMF(10mL)中的溶液中加入K₂CO₃(814g,5.9mmol),然后将反应混合物在80°C和氮气氛下搅拌1小时,通过TLC监测。用氯化铵淬灭,用EA萃取,减压浓缩有机层,并通过硅胶柱层析(PE:EA=2:1)纯化粗产物以得到白色固体状的(R)-5-(叠氮基甲基)-3-(3-氟-4-(1,4-硫氮杂环庚-4-基)苯基)噁唑烷-2-酮(11)(830mg,80%)。

[0843] LC-MS (ESI) $m/z = 352 [M+H]^+$ 。

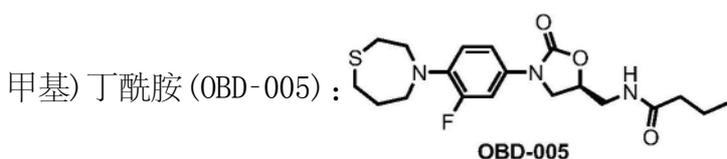
[0844] 步骤2: (S)-5-(氨基甲基)-3-(3-氟-4-(1,4-硫氮杂环庚-4-基)苯基)噁唑烷-2-酮(12):



[0846] 在25°C下向(R)-5-(叠氮基甲基)-3-(3-氟-4-(1,4-硫氮杂环庚-4-基)苯基)噁唑烷-2-酮(11)(830mg,2.4mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中加入钯碳(100mg),然后将反应混合物在室温和氢气氛下搅拌过夜,通过TLC监测。减压浓缩滤液,并通过硅胶柱层析(DCM:MeOH=50:1)纯化粗产物以得到白色固体状的(S)-5-(氨基甲基)-3-(3-氟-4-(1,4-硫氮杂环庚-4-基)苯基)噁唑烷-2-酮(12)(654mg,85%)。

[0847] LC-MS (ESI) $m/z = 326 [M+H]^+$ 。

[0848] 步骤3: (S)-N-((3-(3-氟-4-(1,4-硫氮杂环庚-4-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)丁酰胺(OBD-005):

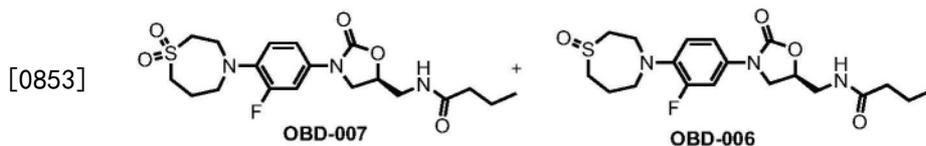


[0849] 在25°C下向(S)-5-(氨基甲基)-3-(3-氟-4-(1,4-硫氮杂环庚-4-基)苯基)噁唑烷-2-酮(12)(654mg,2mmol)和丁酸(177mg,2mmol)在DCM(10mL)中的溶液中加入HOBt(405mg,3mmol)、EDCI(764mg,4mmol)和DIPEA(516mg,4mmol),然后将反应混合物在25°C和氮气氛下搅拌2小时,通过TLC监测。用氯化铵淬灭,用DCM萃取,减压浓缩有机层,并通过硅胶柱层析(DCM:MeOH=80:1)纯化粗产物以得到白色固体状的(S)-N-((3-(3-氟-4-(1,4-硫氮杂环庚-4-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)丁酰胺(OBD-005)(286mg,34%)。

[0850] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.23 (m, 2H), 7.01 (dd, J=8.9, 2.3Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.75 (ddd, J=9.0, 7.9, 4.6Hz, 1H), 4.00 (t, J=9.0Hz, 1H), 3.79-3.05 (m, 7H), 2.91 (dd, J=16.2, 10.1Hz, 2H), 2.70 (t, J=6.3Hz, 2H), 2.28-2.13 (m, 2H), 2.13-1.97 (m, 2H), 1.82-1.25 (m, 3H), 0.92 (t, J=7.4Hz, 3H), 0.01 (s, 1H)。

[0851] LC-MS (ESI) $m/z = 395.9 [M+H]^+$ 。

[0852] 步骤4: (OBD-006和OBD-007)的制备:



[0854] 在0℃下向(S)-N-((3-(3-氟-4-(1,4-硫氮杂环庚-4-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)丁酰胺(OBD-005)(150mg, 0.38mmol)在THF(10mL)和10滴水中的溶液中加入过氧单磺酸钾(233mg, 0.38mmol),然后将反应混合物在0℃下搅拌2小时,通过TLC监测。用硫代硫酸钠淬灭,并通过制备型HPLC纯化粗产物以得到白色固体状的(OBD-006)(50mg, 32%)和白色固体状的(OBD-007)(24mg, 15%)。

[0855] (OBD-006)

[0856] $^1\text{H NMR}$ (301MHz, CDCl_3) δ 7.52 (d, $J=15.0\text{Hz}$, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.03 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.02 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 3.88-3.56 (m, 3H), 3.55-2.92 (m, 7H), 2.77 (s, 1H), 2.20 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.64 (dd, $J=14.9, 7.4\text{Hz}$, 2H), 0.91 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)。

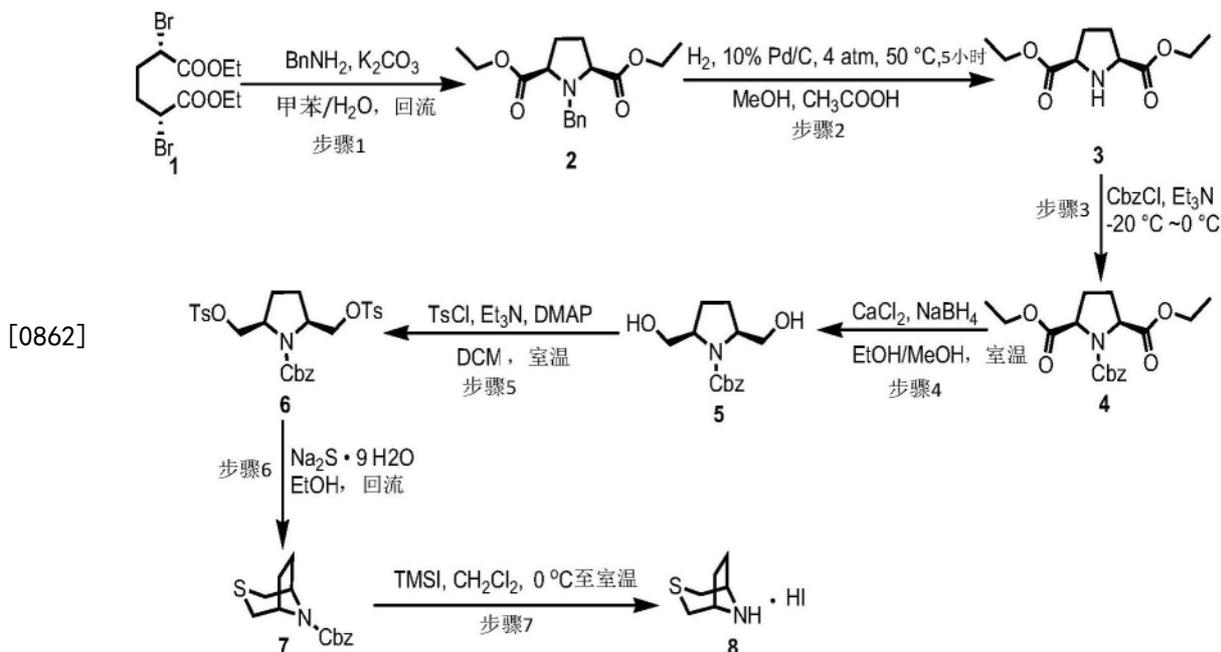
[0857] LC-MS (ESI) $m/z=411.8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0858] (OBD-007)

[0859] $^1\text{H NMR}$ (301MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, $J=14.7\text{Hz}$, 1H), 7.10 (d, $J=9.9\text{Hz}$, 2H), 5.92 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.03 (t, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 3.87-3.39 (m, 7H), 3.27 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 2.39 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 2.20 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.64 (dd, $J=14.8, 7.4\text{Hz}$, 2H), 0.92 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)。

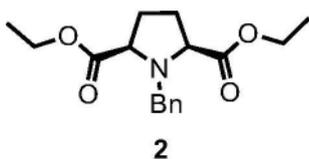
[0860] LC-MS (ESI) $m/z=427.8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0861] R的制备程序:



[0863] 步骤1: (2S, 5R)-1-苄基吡咯烷-2,5-二甲酸二乙酯(2)的制备:

[0864]

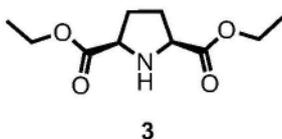


[0865] 将(2R,5S)-2,5-二溴己二酸二乙酯(1)(100g,278mmol)、 BnNH_2 (44.6g,416mmol)和 K_2CO_3 (76.84g,556mmol)在甲苯/ H_2O 中的混合物在 110°C 下搅拌过夜,通过TLC监测。用EtOAc萃取混合物,用水和盐水洗涤,然后经无水硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩以得到白色油状的(2S,5R)-1-苄基吡咯烷-2,5-二甲酸二乙酯(2)(63.75g,75%)。

[0866] LC-MS (ESI) $m/z = 306$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0867] 步骤2: (2S,5R)-吡咯烷-2,5-二甲酸二乙酯(3):

[0868]

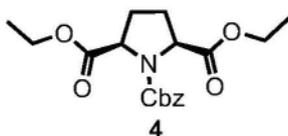


[0869] 向(2S,5R)-1-苄基吡咯烷-2,5-二甲酸二乙酯(2)(63.75g,209mmol)和钯碳(2g)在MeOH(15mL)中的溶液中加入 CH_3COOH (5mL),然后将反应混合物在 50°C 和氢气氛,4atm下搅拌5小时,通过TLC监测。减压浓缩滤液,并且粗产物不经进一步纯化而用于下一反应。

[0870] LC-MS (ESI) $m/z = 216$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0871] 步骤3: (2S,5R)-吡咯烷-1,2,5-三甲酸1-苄2,5-二乙酯(4):

[0872]

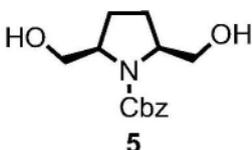


[0873] 在 -20°C 和氮气氛下向(2S,5R)-吡咯烷-2,5-二甲酸二乙酯(3)(62g,288mmol)和 Et_3N (58g,577mmol)在DCM(100mL)中的溶液中加入氯甲酸苄酯(98g,577mmol),然后将反应混合物在室温下搅拌5小时,通过TLC监测。用DCM萃取混合物,用水和盐水洗涤,然后经无水硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩以得到白色油状的(2S,5R)-吡咯烷-1,2,5-三甲酸1-苄2,5-二乙酯(4)(80g,80%)。

[0874] LC-MS (ESI) $m/z = 350$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0875] 步骤4: (2S,5R)-2,5-双(羟甲基)吡咯烷-1-甲酸苄基(5):

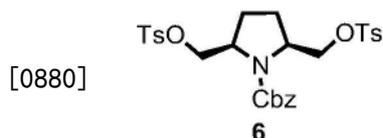
[0876]



[0877] 在室温和氮气氛下将 CaCl_2 (76g,688mmol)和 NaBH_4 (43g,1146mmol)加至(2S,5R)-吡咯烷-1,2,5-三甲酸1-苄2,5-二乙酯(4)(80g,229mmol)在EtOH-MeOH(9:1;200mL)中的搅拌溶液中,然后将反应混合物搅拌5小时,通过TLC监测。加入 H_2O (5mL),并将混合物进一步搅拌15分钟。然后真空浓缩混合物。用EtOAc萃取该混合物,然后经无水硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩以得到白色油状的(2S,5R)-2,5-双(羟甲基)吡咯烷-1-甲酸苄基(5)(32g,52%)。

[0878] LC-MS (ESI) $m/z = 266$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

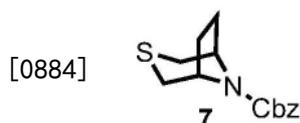
[0879] 步骤5: (2S,5R)-2,5-双(对甲苯磺酰氧甲基)吡咯烷-1-甲酸苄酯(6):



[0881] 在0°C和氮气氛下将4-甲基苯-1-磺酰氯(92g,483mmol)加至(2S,5R)-2,5-双(羟甲基)吡咯烷-1-甲酸苄酯(5)(32g,121mmol)和Et₃N在DCM(200mL)中的搅拌溶液中,然后将反应混合物加温至室温并搅拌5小时,通过TLC监测。用DCM萃取混合物,然后经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,并通过硅胶柱层析(EA:PE=2:1)纯化粗产物以得到白色固体状的(2S,5R)-2,5-双(对甲苯磺酰氧甲基)吡咯烷-1-甲酸苄酯(6)(30g,43%)。

[0882] LC-MS (ESI) m/z=574[M+H]⁺。

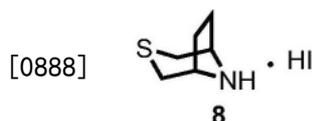
[0883] 步骤6:8-苄基-3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛烷-1-甲酸酯(7):



[0885] 在室温下将硫化钠水合物(38g,157mmol)加至(2S,5R)-2,5-双(对甲苯磺酰氧甲基)吡咯烷-1-甲酸苄酯(6)(30g,50mmol)在EtOH(50mL)和水(50mL)中的搅拌溶液中,然后将反应混合物在90°C下搅拌2小时,通过TLC监测。用DCM萃取混合物,然后经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,并通过硅胶柱层析(EA:PE=10:1)纯化粗产物以得到白色固体状的8-苄基-3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛烷-1-甲酸酯(7)(10g,73%)。

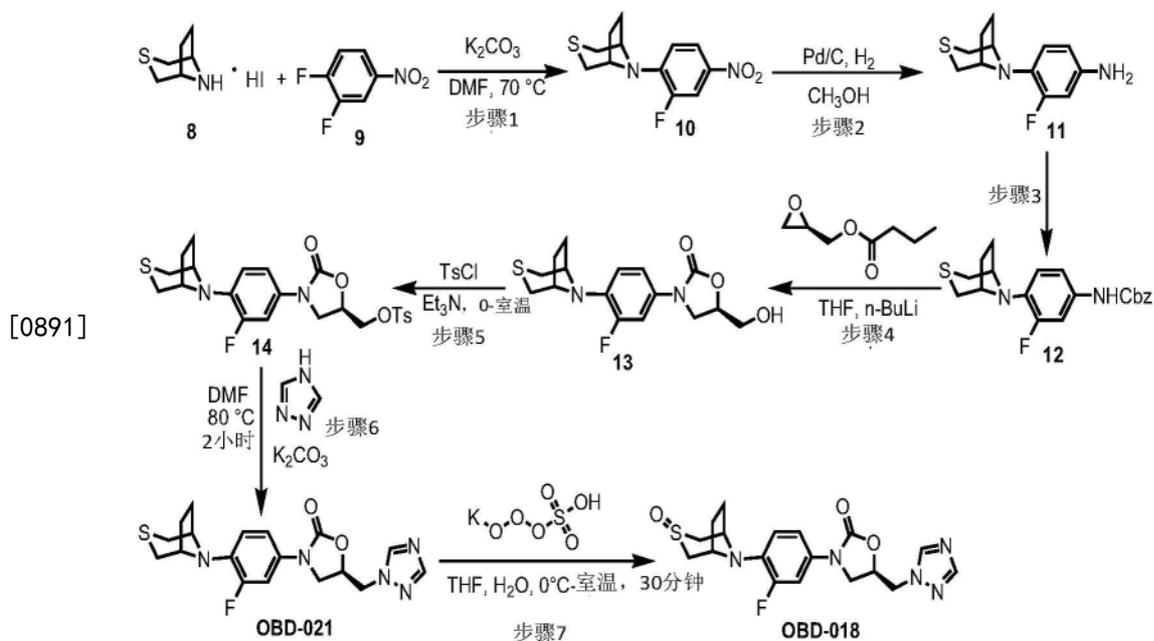
[0886] LC-MS (ESI) m/z=264[M+H]⁺。

[0887] 步骤7:3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛烷碘化氢(8):

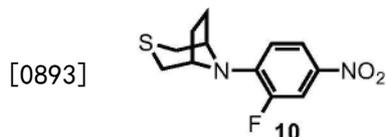


[0889] 在0°C和氮气氛下将三甲基碘硅烷(15g,75mmol)加至8-苄基-3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛烷-1-甲酸酯(7)(10g,38mmol)在DCM(200mL)中的搅拌溶液中,然后使反应混合物加温至室温并搅拌30分钟,通过TLC监测。用DCM萃取混合物,然后经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,并通过硅胶柱层析(DCM:MeOH=15:1)纯化粗产物以得到棕色固体状的3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛烷碘化氢(8)(8.13g,84%)。

[0890] LC-MS (ESI) m/z=130[M+H]⁺



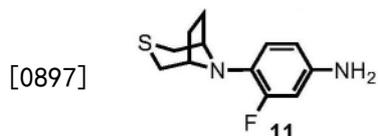
[0892] 步骤1: 8-(2-氟-4-硝基苯基)-3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛烷(10)的制备:



[0894] 在25℃和氮气氛下向3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛烷碘化氢(8)(5.58g, 21.7mmol)和1,2-二氟-4-硝基苯(3.8g, 23.8mmol)在DMF(10mL)中的溶液中加入K₂CO₃(6g, 43.4mmol),并将反应混合物在80℃下搅拌2小时,通过TLC监测。减压浓缩混合物,并通过硅胶柱层析(EA:PE=3:1)纯化粗产物以得到黄色固体状的8-(2-氟-4-硝基苯基)-3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛烷(10)(4.89g,84%)。

[0895] LC-MS(ESI)m/z=269[M+H]⁺。

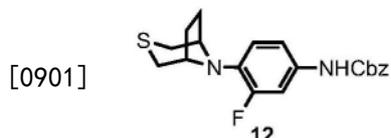
[0896] 步骤2: 4-(3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3-氟苯胺(11):



[0898] 向8-(2-氟-4-硝基苯基)-3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛烷(10)(4.89g, 18.2mmol)和钯碳(200mg)在MeOH(15mL)中的溶液中,然后将反应混合物在室温和氢气氛下搅拌过夜,通过TLC监测。减压浓缩滤液以得到白色油状的4-(3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3-氟苯胺(11)(4.08g,94%),并且粗产物不经进一步纯化而用于下一反应。

[0899] LC-MS(ESI)m/z=239[M+H]⁺。

[0900] 步骤3: 4-(3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3-氟苯基氨基甲酸苄酯(12):

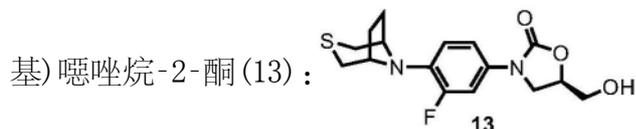


[0902] 在0℃和氮气氛下将碳酸,2,5-二氧化代-1-吡咯烷基苯甲基酯(6.38g,25.6mmol)加

至4-(3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3-氟苯胺(11)(4.08g,17.1mmol)在THF(30mL)中的悬液中,并将反应混合物在50°C下搅拌5小时,通过TLC监测。减压浓缩混合物,并通过硅胶柱层析(EA:PE=10:1)纯化粗产物以得到白色固体状的4-(3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3-氟苯基氨基甲酸苄酯(12)(4.34g,68%)。

[0903] LC-MS(ESI) $m/z=373[M+H]^+$ 。

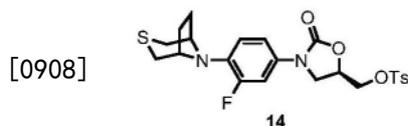
[0904] 步骤4:(5R)-3-(4-(3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3-氟苯基)-5-(羟甲基)噁唑烷-2-酮(13):



[0905] 在-78°C和氮气氛下向4-(3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3-氟苯基氨基甲酸苄酯(12)(4.34g,11.6mmol)在THF(10mL)中的溶液中加入n-BuLi(7.3ml,17.5mmol),然后将混合物在-78°C下搅拌30分钟,之后在-78°C下将丁酸(R)-环氧乙烷-2-基甲酯(2.5g,17.4mmol)在THF中的溶液加至该混合物,然后加温至室温并搅拌过夜,通过TLC监测。用氯化铵淬灭,用EA萃取,减压浓缩有机层,并通过硅胶柱层析(DCM:MeOH=70:1)纯化粗产物以得到白色固体状的(5R)-3-(4-(3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3-氟苯基)-5-(羟甲基)噁唑烷-2-酮(13)(3.03g,77%)。

[0906] LC-MS(ESI) $m/z=339[M+H]^+$ 。

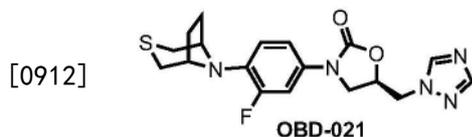
[0907] 步骤5:4-甲基苯磺酸((R)-3-(4-(3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3-氟苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲酯(14):



[0909] 在0°C和氮气氛下将4-甲基苯-1-磺酰氯(3.41g,17.9mmol)加至(5R)-3-(4-(3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3-氟苯基)-5-(羟甲基)噁唑烷-2-酮(13)(3.03g,8.9mmol)和Et₃N(1.8g,17.9mmol)在DCM(10mL)中的悬液中,并将反应混合物在室温下搅拌过夜,通过TLC监测。用氯化铵淬灭,用DCM萃取,减压浓缩有机层,并通过硅胶柱层析(DCM:MeOH=50:1)纯化粗产物以得到白色固体状的4-甲基苯磺酸((R)-3-(4-(3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3-氟苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲酯(14)(3.74g,85%)。

[0910] LC-MS(ESI) $m/z=493[M+H]^+$ 。

[0911] 步骤6:(5R)-5-((1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)-3-(4-(3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3-氟苯基)噁唑烷-2-酮(OBD-021):



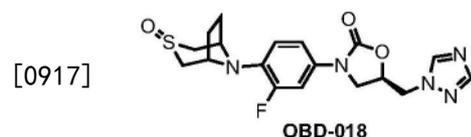
[0913] 在25°C下向4-甲基苯磺酸((R)-3-(4-(3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3-氟苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲酯(14)(500mg,1mmol)和1H-1,2,4-三唑(140mg,2mmol)在DMF(10mL)中的溶液中加入K₂CO₃(280mg,2mmol),然后将反应混合物在80°C和氮气氛下搅拌2小时,通过TLC监测。用氯化铵淬灭,用EA萃取,减压浓缩有机层,并通过硅胶柱层析(EA:PE=2:1)纯化粗产物以得到白色固体状的(5R)-5-((1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)-3-(4-(3-

硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3-氟苯基)噁唑烷-2-酮(OBD-021)(177mg,45%)。

[0914] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.57 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.36 (dd, $J=15.8, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.18-6.92 (m, 2H), 5.06 (dd, $J=8.9, 4.8\text{Hz}$, 1H), 4.72-4.52 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.17 (t, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 3.84 (dt, $J=49.3, 24.7\text{Hz}$, 1H), 3.12 (d, $J=12.8\text{Hz}$, 2H), 2.16 (s, 1H), 2.11 (s, 1H), 2.04 (s, 4H)。

[0915] LC-MS (ESI) $m/z=390$ [M+H] $^+$ 。

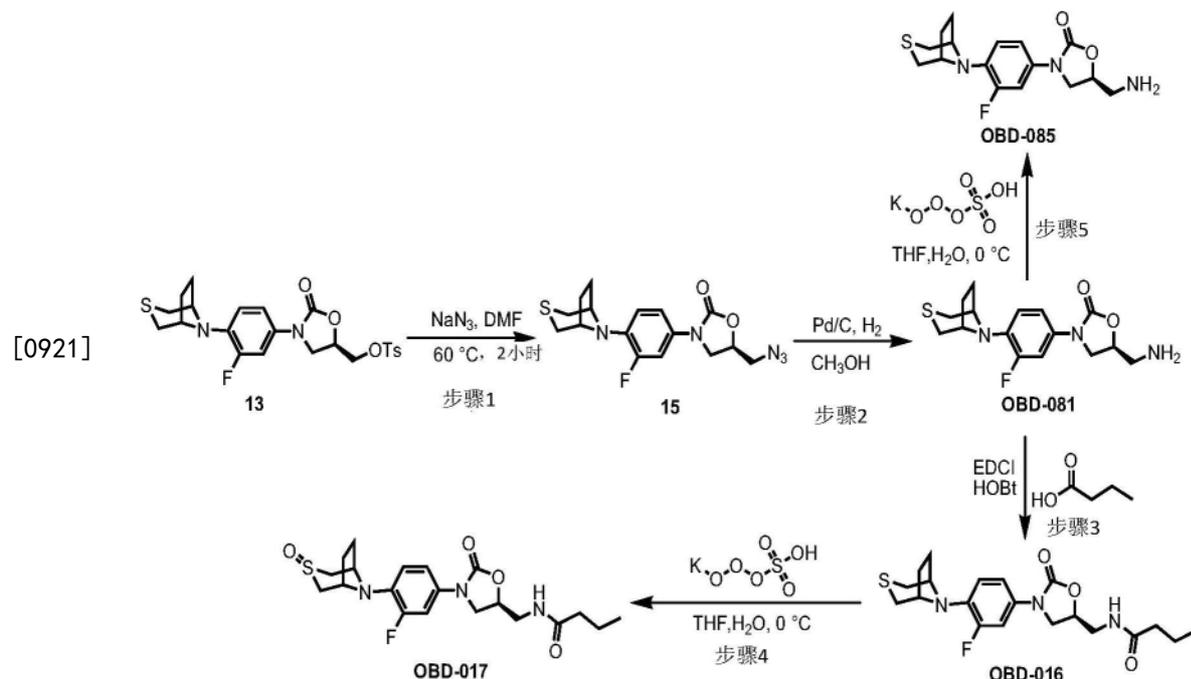
[0916] 步骤7: (OBD-018)的制备:



[0918] 在0°C下向(5R)-5-((1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)-3-(4-(3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3-氟苯基)噁唑烷-2-酮(OBD-021)(100mg,0.26mmol)在THF(10mL)和10滴水中的溶液中加入过氧单磺酸钾(157mg,0.26mmol),然后将反应混合物在0°C下搅拌2小时,通过TLC监测。用硫代硫酸钠淬灭,并通过硅胶柱层析(DCM:MeOH=80:1)纯化粗产物以得到白色固体状的(OBD-018)(52mg,50%)。

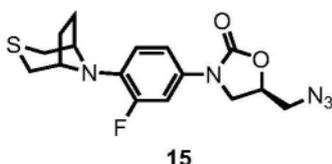
[0919] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.17 (s, 1H), 8.69 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H), 8.20-8.03 (m, 1H), 7.44 (d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.02 (m, 2H), 5.08 (dd, $J=8.5, 5.1\text{Hz}$, 1H), 4.68-4.52 (m, 4H), 4.20 (t, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 3.91 (dd, $J=8.7, 6.0\text{Hz}$, 1H), 3.56 (d, $J=11.1\text{Hz}$, 2H), 2.48 (d, $J=12.3\text{Hz}$, 2H), 2.06 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 2H), 1.79 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H)。

[0920] LC-MS (ESI) $m/z=405.8$ [M+H] $^+$ 。



[0922] 步骤1: (5R)-3-(4-(3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3-氟苯基)-5-(叠氮基甲基)噁唑烷-2-酮(15):

[0923]



[0924] 在25°C下向4-甲基苯磺酸((R)-3-(4-(3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3-氟苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲酯(14)(2g,4mmol)和叠氮化钠(265mg,4mmol)在DMF(10mL)中的溶液中加入K₂CO₃(1.1g,8mmol),然后将反应混合物在80°C和氮气氛下搅拌1小时,通过TLC监测。用氯化铵淬灭,用EA萃取,减压浓缩有机层,并通过硅胶柱层析(PE:EA=2:1)纯化粗产物以得到白色固体状的(5R)-3-(4-(3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3-氟苯基)-5-(叠氮基甲基)噁唑烷-2-酮(15)(1.01g,70%)。

[0925] LC-MS(ESI)m/z=364[M+H]⁺。

[0926] 步骤2:(5S)-3-(4-(3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3-氟苯基)-5-(氨基)噁唑烷-2-酮(OBD-081):

[0927]

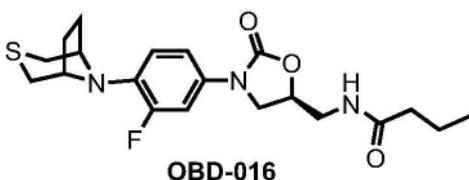


[0928] 在25°C下向(5R)-3-(4-(3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3-氟苯基)-5-(叠氮基甲基)噁唑烷-2-酮(15)(1.01g,2.8mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中加入钯碳(100mg),然后将反应混合物在室温和氢气氛下搅拌过夜,通过TLC监测。减压浓缩滤液,并通过硅胶柱层析(DCM:MeOH=50:1)纯化粗产物以得到白色固体状的(5S)-3-(4-(3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3-氟苯基)-5-(氨基)噁唑烷-2-酮(OBD-081)(800mg,85%)。

[0929] LC-MS(ESI)m/z=338[M+H]⁺。

[0930] 步骤3:N-(((S)-3-(4-(3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3-氟苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)丁酰胺(OBD-016):

[0931]



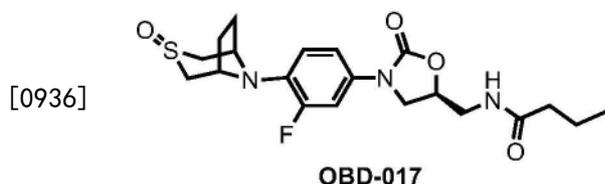
[0932] 在25°C下向(5S)-3-(4-(3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3-氟苯基)-5-(氨基)噁唑烷-2-酮(OBD-081)(200mg,0.59mmol)和丁酸(52mg,0.59mmol)在DCM(10mL)中的溶液中加入HOBt(95mg,0.7mmol)、EDCI(170mg,0.88mmol)和DIPEA(115mg,0.88mmol),然后将反应混合物在25°C和氮气氛下搅拌2小时,通过TLC监测。用氯化铵淬灭,用DCM萃取,减压浓缩有机层,并通过硅胶柱层析(DCM:MeOH=80:1)纯化粗产物以得到白色固体状的N-(((S)-3-(4-(3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3-氟苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)丁酰胺(OBD-016)(156mg,65%)。

[0933] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ8.18(s,1H),7.42(d,J=16.0Hz,1H),7.35-6.88(m,2H),4.71(s,1H),4.35(s,2H),4.07(t,J=8.7Hz,1H),3.77-3.57(m,1H),3.51-3.27(m,

2H), 3.12 (d, J=12.4Hz, 2H), 2.09 (dd, J=20.9, 12.2Hz, 8H), 1.47 (dd, J=14.0, 7.1Hz, 2H), 0.80 (dd, J=8.0, 6.7Hz, 3H)。

[0934] LC-MS (ESI) $m/z=407.9[M+H]^+$ 。

[0935] 步骤4: (OBD-017) 的制备:

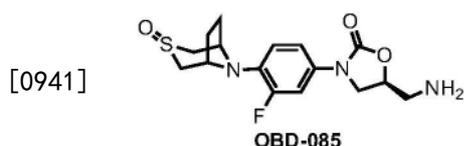


[0937] 在0°C下向N-(((S)-3-(4-(3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3-氟苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)丁酰胺 (OBD-016) (100mg, 0.25mmol) 在THF (10mL) 和10滴水中的溶液中加入过氧单磺酸钾 (157mg, 0.26mmol), 然后将反应混合物在0°C下搅拌2小时, 通过TLC监测。用硫代硫酸钠淬灭, 并通过制备型HPLC纯化粗产物以得到白色固体状的 (OBD-017) (16mg, 15%)。

[0938] ^1H NMR (301MHz, CDCl_3) δ 7.39 (dd, J=15.8, 2.3Hz, 1H), 7.03 (d, J=6.1Hz, 2H), 6.78 (t, J=9.3Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.94 (t, J=8.9Hz, 1H), 3.81-3.66 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.42 (d, J=10.3Hz, 2H), 2.77 (d, J=11.9Hz, 2H), 2.17 (dd, J=25.1, 17.8Hz, 4H), 1.84 (d, J=7.9Hz, 2H), 1.56 (dq, J=14.5, 7.2Hz, 2H), 0.83 (t, J=7.4Hz, 3H)。

[0939] LC-MS (ESI) $m/z=423.8[M+H]^+$ 。

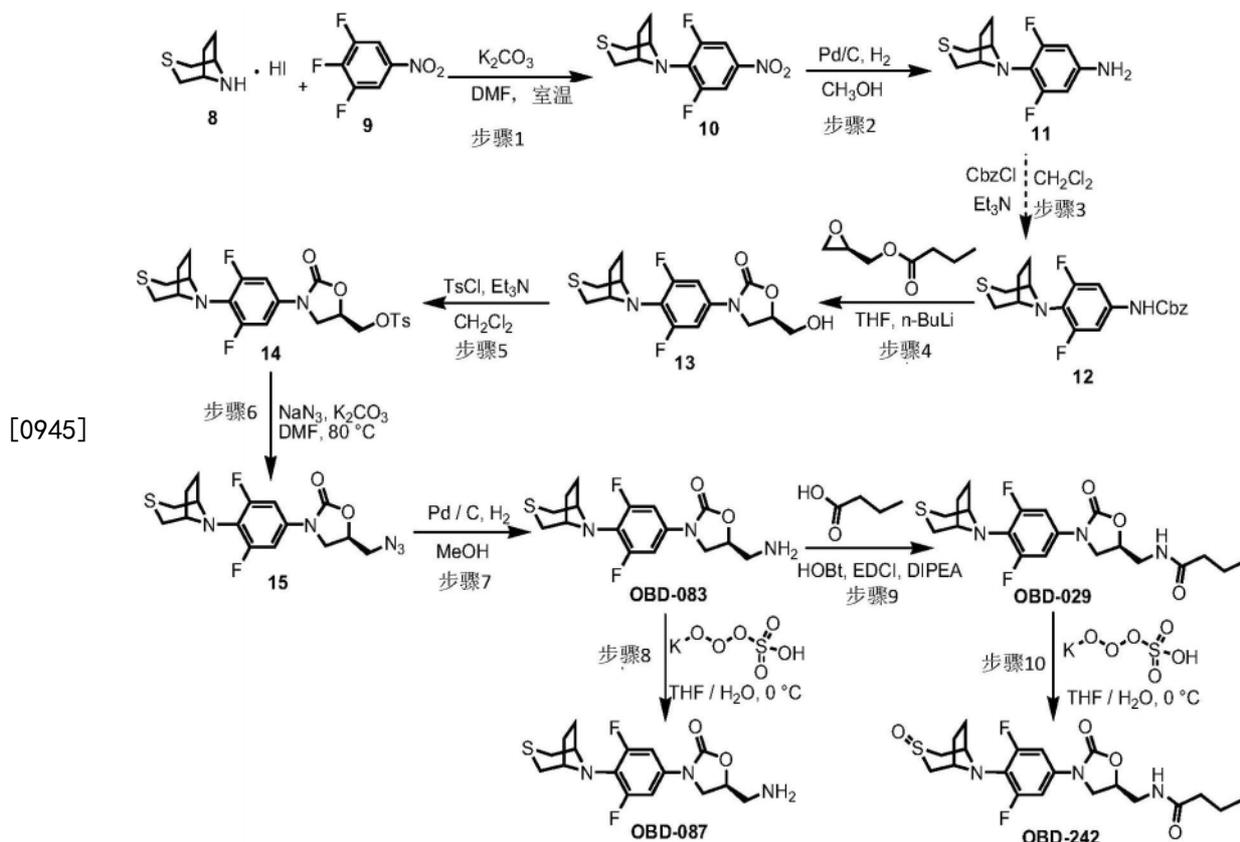
[0940] 步骤4: (OBD-085) 的制备:



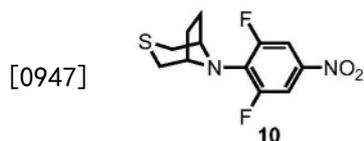
[0942] 在0°C下向(5S)-3-(4-(3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3-氟苯基)-5-(氨甲基)噁唑烷-2-酮 (OBD-081) (100mg, 0.29mmol) 在THF (10mL) 和10滴水中的溶液中加入过氧单磺酸钾 (182mg, 0.29mmol), 然后将反应混合物在0°C下搅拌2小时, 通过TLC监测。用硫代硫酸钠淬灭, 并通过制备型HPLC纯化粗产物以得到白色固体状的 (OBD-085) (28mg, 28%)。

[0943] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.52 (dd, J=16.4, 2.2Hz, 1H), 7.24 (dd, J=8.9, 2.0Hz, 1H), 7.13 (t, J=9.6Hz, 1H), 4.58 (dd, J=14.1, 4.9Hz, 3H), 4.04 (t, J=8.9Hz, 1H), 3.84 (dd, J=8.7, 6.5Hz, 1H), 3.56 (d, J=10.0Hz, 2H), 2.81 (dd, J=9.3, 4.9Hz, 2H), 2.46 (s, 2H), 2.17-1.99 (m, 2H), 1.79 (dd, J=17.3, 9.5Hz, 4H)。

[0944] LC-MS (ESI) $m/z=354[M+H]^+$ 。



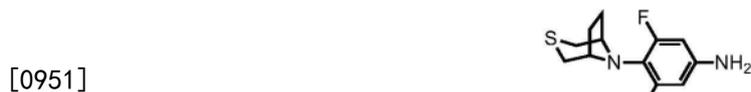
[0946] 步骤1: 8-(2,6-二氟-4-硝基苯基)-3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛烷(10)的制备:



[0948] 在 25°C 下向3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛烷碘化氢(8) (5.0g, 19.4mmol)和1,2,3-三氟-5-硝基苯(4.13g, 23.3mmol)在DMF(10mL)中的溶液中加入 K_2CO_3 (5.35g, 38.8mmol),然后将反应混合物在 80°C 和氮气氛下搅拌2小时,通过TLC监测。减压浓缩混合物,并通过硅胶柱层析(EA:PE=3:1)纯化粗产物以得到黄色固体状的8-(2,6-二氟-4-硝基苯基)-3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛烷(10) (3.6g, 65%)。

[0949] LC-MS (ESI) $m/z = 287 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0950] 步骤2: 4-(3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3,5-二氟苯胺(11):



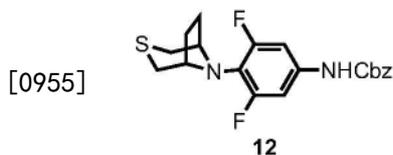
向8-(2-氟-4-硝基苯基)-3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛烷(10) (3.6 g, 12.5 mmol)和钯

[0952] 碳(200mg)在MeOH(15mL)中的溶液中,然后将反应混合物在室温和氢气氛下搅拌过夜,通过TLC监测。减压浓缩滤液以得到白色油状的4-(3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3,5-二氟苯胺(11) (2.9g, 90%),并且粗产物不经进一步纯化而用于下一反应。

[0953] LC-MS (ESI) $m/z = 257 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0954] 步骤3: 4-(3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3,5-二氟苯基氨基甲酸苄酯

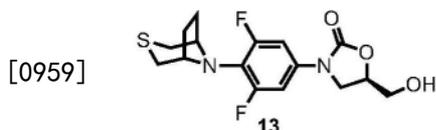
(12) :



[0956] 在0°C和氮气氛下将碳酸,2,5-二氧化-1-吡咯烷基苯甲基酯(5.57g,22.4mmol)加至4-(3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3,5-二氟苯胺(11)(2.9g,11.2mmol)在THF(30mL)中的悬液中,并将反应混合物在50°C下搅拌5小时,通过TLC监测。减压浓缩混合物,并通过硅胶柱层析(EA:PE=10:1)纯化粗产物以得到白色固体状的4-(3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3,5-二氟苯基氨基甲酸苄酯(12)(3.0g,68%)。

[0957] LC-MS (ESI) $m/z = 391 [M+H]^+$ 。

[0958] 步骤4: (5R)-3-(4-(3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3,5-二氟苯基)-5-(羟甲基)噁唑烷-2-酮(13) :



[0960] 在-78°C和氮气氛下向4-(3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3,5-二氟苯基氨基甲酸苄酯(12)(3.0g,7.7mmol)在THF(10mL)中的溶液中加入n-BuLi(4.8ml,11.5mmol),然后将混合物在-78°C下搅拌30分钟,之后在-78°C下将丁酸(R)-环氧乙烷-2-基甲酯(1.66g,11.5mmol)在THF中的溶液加至该混合物,然后加温至室温并搅拌过夜,通过TLC监测。用氯化铵淬灭,用EA萃取,减压浓缩有机层,并通过硅胶柱层析(DCM:MeOH=70:1)纯化粗产物以得到白色固体状的(5R)-3-(4-(3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3,5-二氟苯基)-5-(羟甲基)噁唑烷-2-酮(13)(2.3g,84%)。

[0961] LC-MS (ESI) $m/z = 357 [M+H]^+$ 。

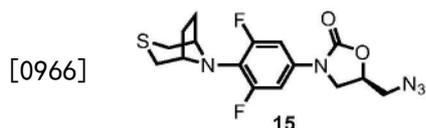
[0962] 步骤5:4-甲基苯磺酸((R)-3-(4-(3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3,5-二



[0963] 在0°C和氮气氛下将4-甲基苯-1-磺酰氯(2.45g,13mmol)加至(5R)-3-(4-(3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3,5-二氟苯基)-5-(羟甲基)噁唑烷-2-酮(13)(2.3g,6.5mmol)和Et₃N(1.3g,13mmol)在DCM(10mL)中的悬液中,并将反应混合物在室温下搅拌过夜,通过TLC监测。用氯化铵淬灭,用DCM萃取,减压浓缩有机层,并通过硅胶柱层析(DCM:MeOH=50:1)纯化粗产物以得到白色固体状的4-甲基苯磺酸((R)-3-(4-(3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3,5-二氟苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲酯(14)(2.81g,85%)。

[0964] LC-MS (ESI) $m/z = 511 [M+H]^+$ 。

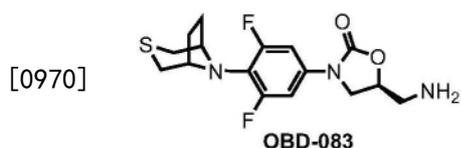
[0965] 步骤6: (5R)-3-(4-(3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3,5-二氟苯基)-5-(叠氮基甲基)噁唑烷-2-酮(15) :



[0967] 在25°C下向4-甲基苯磺酸((R)-3-(4-(3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3,5-二氟苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲酯(14)(2.81g,5.52mmol)和叠氮化钠(360mg,5.52mmol)在DMF(10mL)中的溶液中加入K₂CO₃(1.52mg,11.04mmol),然后将反应混合物在80°C和氮气氛下搅拌1小时,通过TLC监测。用氯化铵淬灭,用EA萃取,减压浓缩有机层,并通过硅胶柱层析(PE:EA=2:1)纯化粗产物以得到白色固体状的(5R)-3-(4-(3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3,5-二氟苯基)-5-(叠氮基甲基)噁唑烷-2-酮(15)(1.85g,88%)。

[0968] LC-MS(ESI)m/z=382[M+H]⁺。

[0969] 步骤7:(5S)-3-(4-(3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3,5-二氟苯基)-5-(氨基)噁唑烷-2-酮(OBD-083):

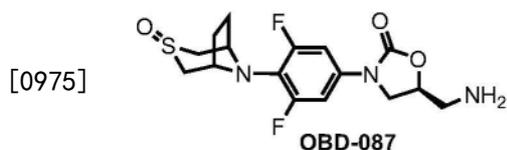


[0971] 在25°C下向(5R)-3-(4-(3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3,5-二氟苯基)-5-(叠氮基甲基)噁唑烷-2-酮(15)(1.85g,4.87mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中加入钯碳(100mg),然后将反应混合物在室温和氢气氛下搅拌过夜,通过TLC监测。减压浓缩滤液,并通过硅胶柱层析(DCM:MeOH=50:1)纯化粗产物以得到白色固体状的(5S)-3-(4-(3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3,5-二氟苯基)-5-(氨基)噁唑烷-2-酮(OBD-083)(1.6g,90%)。

[0972] ¹H NMR(400MHz,DMSO)δ7.34-7.15(m,2H),4.59(td,J=11.0,5.0Hz,1H),4.10(s,2H),3.99(t,J=8.9Hz,1H),3.79(dd,J=8.9,6.4Hz,1H),3.11(dd,J=12.6,1.6Hz,2H),2.79(qd,J=13.7,4.9Hz,2H),2.26(dd,J=12.4,3.3Hz,2H),2.01(s,4H),1.72(d,J=59.8Hz,2H)。

[0973] LC-MS(ESI)m/z=356[M+H]⁺。

[0974] 步骤8:(OBD-087)的制备:



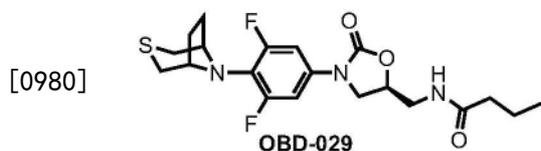
[0976] 在0°C下向(5S)-3-(4-(3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3,5-二氟苯基)-5-(氨基)噁唑烷-2-酮(OBD-083)(100mg,0.28mmol)在THF(10mL)和10滴水中的溶液中加入过氧单磺酸钾(173mg,0.28mmol),然后将反应混合物在0°C下搅拌2小时,通过TLC监测。用硫代硫酸钠淬灭,并通过制备型HPLC纯化粗产物以得到白色固体状的(OBD-087)(31mg,30%)。

[0977] ¹H NMR(400MHz,DMSO)δ7.32(t,J=9.4Hz,2H),4.61(dd,J=8.8,6.0Hz,0H),4.34(s,1H),4.02(t,J=8.9Hz,1H),3.82(dd,J=8.9,6.4Hz,1H),3.68(dd,J=12.4,3.7Hz,1H),2.81(qd,J=13.7,4.9Hz,1H),2.58(d,J=11.6Hz,1H),2.12-1.98(m,1H),1.78(q,J=

6.9Hz, 2H)。

[0978] LC-MS (ESI) $m/z = 372 [M+H]^+$ 。

[0979] 步骤9: N-(((S)-3-(4-(3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3,5-二氟苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)丁酰胺 (OBD-029) :

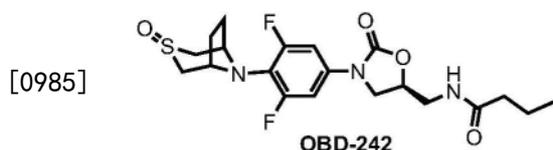


[0981] 在25°C下向(5S)-3-(4-(3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3,5-二氟苯基)-5-(氨基)噁唑烷-2-酮 (OBD-083) (200mg, 0.56mmol) 和丁酸 (52mg, 0.59mmol) 在DCM (10mL) 中的溶液中加入HOBt (95mg, 0.7mmol)、EDCI (170mg, 0.88mmol) 和DIPEA (115mg, 0.88mmol), 然后将反应混合物在25°C和氮气氛下搅拌2小时, 通过TLC监测。用氯化铵淬灭, 用DCM萃取, 减压浓缩有机层, 并通过硅胶柱层析 (DCM:MeOH=80:1) 纯化粗产物以得到白色固体状的N-(((S)-3-(4-(3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3,5-二氟苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)丁酰胺 (OBD-029) (119mg, 50%)。

[0982] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 12.2\text{Hz}$, 2H), 4.73 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 4.07 (dd, $J = 19.1, 10.0\text{Hz}$, 3H), 3.68 (dd, $J = 9.1, 6.2\text{Hz}$, 1H), 3.41 (s, 2H), 3.12 (d, $J = 11.3\text{Hz}$, 2H), 2.26 (dd, $J = 12.4, 3.0\text{Hz}$, 2H), 2.05 (dd, $J = 16.8, 9.5\text{Hz}$, 6H), 1.47 (dd, $J = 14.7, 7.3\text{Hz}$, 2H), 0.79 (t, $J = 7.4\text{Hz}$, 3H)。

[0983] LC-MS (ESI) $m/z = 426 [M+H]^+$ 。

[0984] 步骤10: (OBD-242) 的制备:

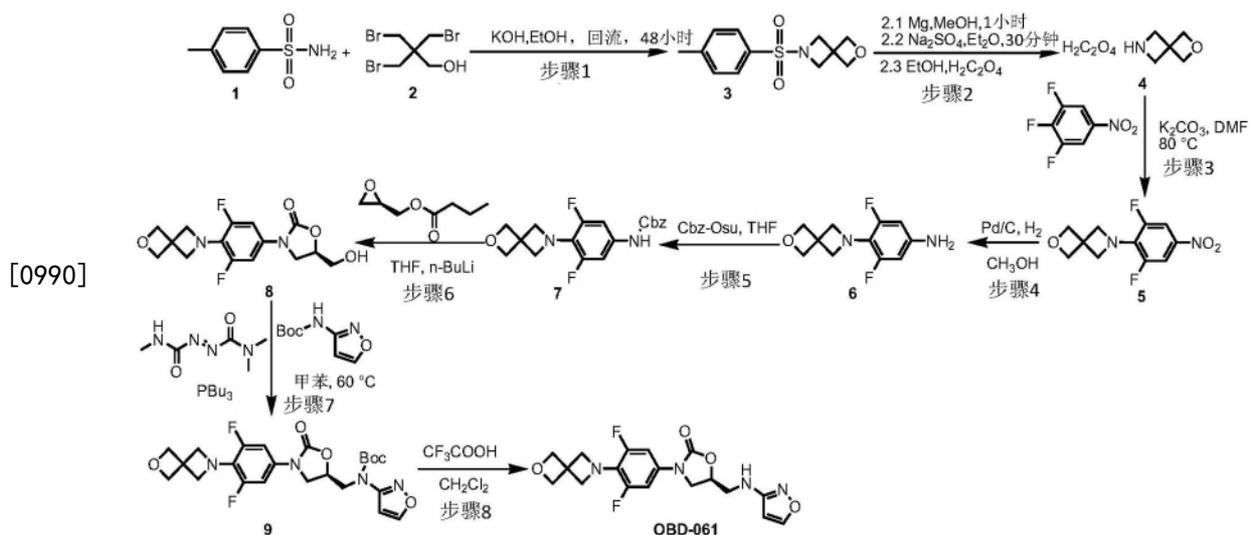


[0986] 在0°C下向N-(((S)-3-(4-(3-硫杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3,5-二氟苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)丁酰胺 (OBD-029) (100mg, 0.23mmol) 在THF (10mL) 和10滴水的溶液中加入过氧单磺酸钾 (144mg, 0.23mmol), 然后将反应混合物在0°C下搅拌2小时, 通过TLC监测。用硫代硫酸钠淬灭, 并通过制备型HPLC纯化粗产物以得到白色固体状的(OBD-242) (30mg, 15%)。

[0987] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.19 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J = 12.7\text{Hz}$, 3H), 4.77-4.69 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.07 (t, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 3.67 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 3H), 3.40 (dd, $J = 11.0, 5.5\text{Hz}$, 1H), 2.56 (d, $J = 11.9\text{Hz}$, 1H), 2.06 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 4H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.51-1.40 (m, 2H), 0.78 (t, $J = 7.4\text{Hz}$, 3H)。

[0988] LC-MS (ESI) $m/z = 442 [M+H]^+$ 。

[0989] 步骤1: (3) 的制备:



[0991] 在25℃下向对甲苯磺酰胺 (57g, 330mmol) 和氢氧化钾 (49.8g, 890mmol) 在乙醇 (1000mL) 中的溶液中加入3-溴-2,2-双(溴甲基)丙-1-醇 (90g, 270mmol), 然后将反应混合物在100℃下搅拌48小时。减压浓缩混合物, 将粗产物倒入氢氧化钾溶液 (75mL) 中并搅拌2小时, 以得到白色固体状的滤饼 (3) (10g, 59%)。

[0992] LC-MS (ESI) $m/z = 254 [M+H]^+$ 。

[0993] 步骤2: (4) 的制备:

[0994] 在40℃下将 (3) (10g, 39.5mmol) 和镁 (6.7g) 在甲醇 (15mL) 中的混合物超声1小时, 之后减压除去溶剂以得到粘性灰色残余物, 加入Et2O和硫酸钠, 并在过滤前将所得的灰色混合物剧烈搅拌30分钟。将草酸在乙醇中的溶液加至滤液。立即形成浓稠的白色沉淀物, 其为目标产物 (4) (3.7g, 50%), 并且粗产物不经进一步纯化而用于下一反应。

[0995] 步骤3: (5) 的制备:

[0996] 在25℃下向 (4) (3.7g, 19.5mmol) 和1,2,3-三氟-5-硝基苯 (3.81g, 21.5mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液中加入 K_2CO_3 (5.38g, 39mmol), 然后将反应混合物在80℃和氮气氛下搅拌2小时, 通过TLC监测。减压浓缩混合物, 并通过硅胶柱层析 (EA:PE=3:1) 纯化粗产物以得到黄色固体状的 (5) (1.9g, 38%)。

[0997] LC-MS (ESI) $m/z = 257 [M+H]^+$ 。

[0998] 步骤4: (6) 的制备:

[0999] 向 (5) (1.9g, 7.4mmol) 和钯碳 (200mg) 在甲醇 (15mL) 中的溶液中, 然后将反应混合物在室温和氢气氛下搅拌过夜, 通过TLC监测。减压浓缩滤液以得到白色油状的 (6) (1.5g, 90%), 并且粗产物不经进一步纯化而用于下一反应。

[1000] LC-MS (ESI) $m/z = 227 [M+H]^+$ 。

[1001] 步骤5: (7) 的制备:

[1002] 在0℃和氮气氛下将碳酸, 2,5-二氧化-1-吡咯烷基苯甲基酯 (3.3g, 13.3mmol) 加至 (6) (1.5g, 6.7mmol) 在THF (30mL) 中的悬液中, 并将反应混合物在50℃下搅拌5小时, 通过TLC监测。减压浓缩混合物, 并通过硅胶柱层析 (EA:PE=10:1) 纯化粗产物以得到白色固体状的 (7) (1.6g, 68%)。

[1003] LC-MS (ESI) $m/z = 361 [M+H]^+$ 。

[1004] 步骤6: (8) 的制备:

[1005] 在 -78°C 和氮气气氛下向(7) (1.6g, 4.6mmol) 在THF (10mL) 中的溶液中加入n-BuLi (2.8ml, 6.8mmol), 然后将混合物在 -78°C 下搅拌30分钟, 之后在 -78°C 下将丁酸(R)-环氧乙烷-2-基甲酯 (980mg, 6.8mmol) 在THF中的溶液加至该混合物, 然后加温至室温并搅拌过夜, 通过TLC监测。用氯化铵淬灭, 用EA萃取, 减压浓缩有机层, 并通过硅胶柱层析 (DCM:MeOH=70:1) 纯化粗产物以得到白色固体状的(8) (1.2g, 84%)。

[1006] LC-MS (ESI) $m/z=327$ [M+H]⁺。

[1007] 步骤7: (9) 的制备:

[1008] 在 0°C 和氮气气氛下将(E)-N1,N1,N2-三甲基二氮烯-1,2-二甲酰胺 (443mg, 2.6mmol) 加至(8) (560mg, 1.7mmol)、异噁唑-3-基氨基甲酸叔丁酯 (380mg, 2.1mmol) 和三丁基膦 (521mg, 2.6mmol) 在甲苯 (30mL) 中的悬液中, 然后将反应混合物在 60°C 下搅拌过夜, 通过TLC监测。减压浓缩混合物, 并通过硅胶柱层析 (EA:PE=10:1) 纯化粗产物以得到白色固体状的(9) (309mg, 37%)。

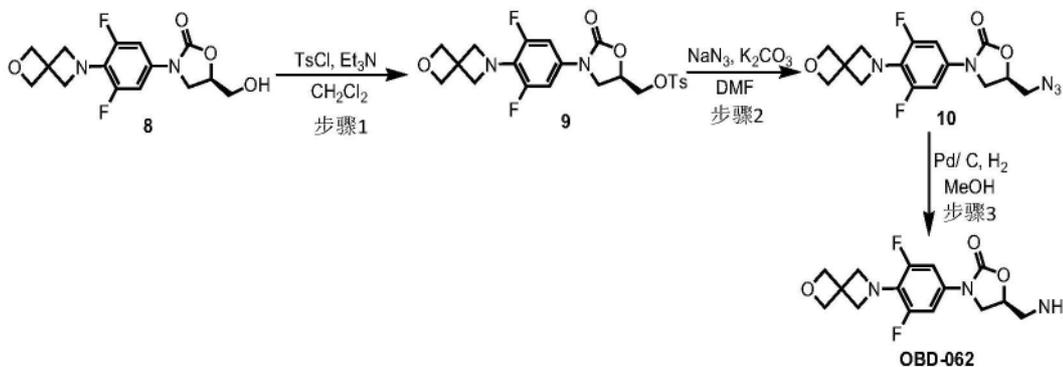
[1009] LC-MS (ESI) $m/z=493$ [M+H]⁺。

[1010] 步骤8: (OBD-061) 的制备:

[1011] 在 0°C 下向(9) (309g, 0.6mmol) 在 CH_2Cl_2 (10mL) 中的溶液中加入三氟乙酸 (1mL), 然后将混合物在 0°C 下搅拌30分钟, 通过TLC监测。用氯化铵淬灭, 用 CH_2Cl_2 萃取, 减压浓缩有机层, 并通过制备型HPLC纯化粗产物以得到白色固体状的(OBD-061) (93mg, 38%)。

[1012] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.07 (s, 1H), 7.01 (d, $J=12.1\text{Hz}$, 2H), 5.85 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.82 (s, 4H), 4.29 (s, 4H), 3.99 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.60 (s, 2H)

[1013] LC-MS (ESI) $m/z=392.9$ [M+H]⁺。



[1014]

[1015] 步骤1: (9) 的制备:

[1016] 在 0°C 下将4-甲基苯-1-磺酰氯 (2.45g, 13mmol) 加至(8) (2.3g, 6.5mmol) 和 Et_3N (1.3g, 13mmol) 在DCM (10mL) 中的悬液中, 并将反应混合物在室温和氮气气氛下搅拌过夜, 通过TLC监测。用氯化铵淬灭, 用DCM萃取, 减压浓缩有机层, 并通过硅胶柱层析 (DCM:MeOH=50:1) 纯化粗产物以得到白色固体状的(9) (2.65g, 85%)。

[1017] LC-MS (ESI) $m/z=481$ [M+H]⁺。

[1018] 步骤2: (10) 的制备:

[1019] 在 25°C 下向(9) (2.65g, 5.52mmol) 和叠氮化钠 (360mg, 5.52mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液中加入 K_2CO_3 (1.52mg, 11.04mmol), 然后将反应混合物在 80°C 和氮气气氛下搅拌1小时, 通过TLC监测。用氯化铵淬灭, 用EA萃取, 减压浓缩有机层, 并通过硅胶柱层析 (PE:EA=2:1)

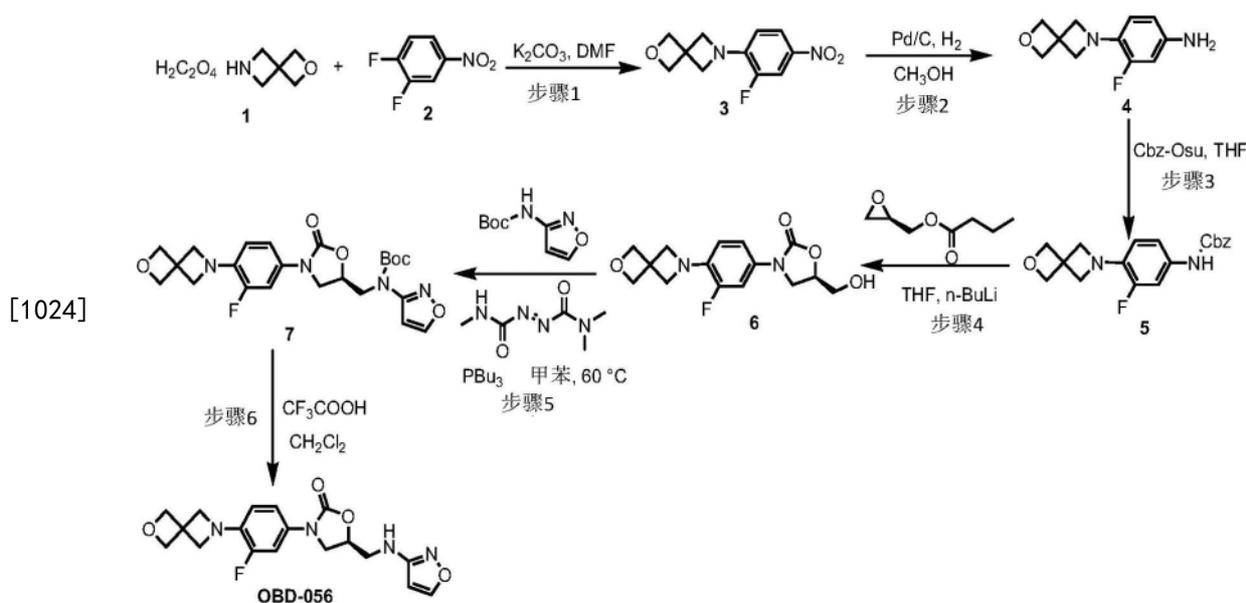
纯化粗产物以得到白色固体状的 (10) (1.7g, 88%)。

[1020] LC-MS (ESI) $m/z = 352 [M+H]^+$ 。

[1021] 步骤3: (OBD-062) 的制备:

[1022] 在25°C下向 (10) (1.7g, 4.86mmol) 在MeOH (10mL) 中的溶液中加入钯碳 (100mg), 然后将反应混合物在室温和氢气气氛下搅拌过夜, 通过TLC监测。减压浓缩滤液, 并通过硅胶柱层析 (DCM:MeOH=50:1) 纯化粗产物以得到白色固体状的 (OBD-062) (1.3g, 85%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.34-6.98 (m, 2H), 4.70 (s, 4H), 4.59 (dt, $J = 11.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 2.2$ Hz, 4H), 3.99 (dd, $J = 20.9, 12.0$ Hz, 1H), 3.78 (dd, $J = 8.9, 6.4$ Hz, 1H), 2.80 (ddd, $J = 24.5, 13.6, 4.9$ Hz, 2H), 1.99 (s, 2H)。

[1023] LC-MS (ESI) $m/z = 326.1 [M+H]^+$ 。



[1025] 步骤1: (3) 的制备:

[1026] 在25°C下向 (1) (3.7g, 19.5mmol) 和1,2-二氟-4-硝基苯 (3.41g, 21.5mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液中加入 K_2CO_3 (5.38g, 39mmol), 然后将反应混合物在80°C和氮气气氛下搅拌2小时, 通过TLC监测。减压浓缩混合物, 并通过硅胶柱层析 (EA:PE=3:1) 纯化粗产物以得到黄色固体状的 (3) (1.7g, 38%)。

[1027] LC-MS (ESI) $m/z = 239 [M+H]^+$ 。

[1028] 步骤2: (4) 的制备:

[1029] 向 (3) (1.7g, 7.4mmol) 和钯碳 (200mg) 在甲醇 (15mL) 中的溶液中, 然后将反应混合物在室温和氢气气氛下搅拌过夜, 通过TLC监测。减压浓缩滤液以得到白色油状的 (4) (1.4g, 90%), 并且粗产物不经进一步纯化而用于下一反应。

[1030] LC-MS (ESI) $m/z = 209 [M+H]^+$ 。

[1031] 步骤3: (7) 的制备:

[1032] 在0°C和氮气气氛下将碳酸, 2,5-二氧化-1-吡咯烷基苯甲基酯 (3.3g, 13.3mmol) 加至 (6) (1.4g, 6.7mmol) 在THF (30mL) 中的悬液中, 并将反应混合物在50°C下搅拌5小时, 通过TLC监测。减压浓缩混合物, 并通过硅胶柱层析 (EA:PE=10:1) 纯化粗产物以得到白色固体状的 (7) (1.6g, 70%)。

[1033] LC-MS (ESI) $m/z = 343 [M+H]^+$ 。

[1034] 步骤4: (8) 的制备:

[1035] 在 -78°C 和氮气气氛下向 (7) (1.6g, 4.7mmol) 在 THF (10mL) 中的溶液中加入 $n\text{-BuLi}$ (2.9ml, 7.0mmol), 然后将混合物在 -78°C 下搅拌 30 分钟, 之后在 -78°C 下将丁酸 (R)-环氧乙烷-2-基甲酯 (1g, 7.0mmol) 在 THF 中的溶液加至该混合物, 然后加温至室温并搅拌过夜, 通过 TLC 监测。用氯化铵淬灭, 用 EA 萃取, 减压浓缩有机层, 并通过硅胶柱层析 (DCM:MeOH=70:1) 纯化粗产物以得到白色固体状的 (8) (1.2g, 84%)。

[1036] LC-MS (ESI) $m/z = 309 [M+H]^+$ 。

[1037] 步骤5: (9) 的制备:

[1038] 在 0°C 和氮气气氛下将 (E)- N_1, N_1, N_2 -三甲基二氮烯-1,2-二甲酰胺 (443mg, 2.6mmol) 加至 (8) (523mg, 1.7mmol)、异噁唑-3-基氨基甲酸叔丁酯 (380mg, 2.1mmol) 和三丁基膦 (521mg, 2.6mmol) 在甲苯 (30mL) 中的悬液, 然后将反应混合物在 60°C 下搅拌过夜, 通过 TLC 监测。减压浓缩混合物, 并通过硅胶柱层析 (EA:PE=10:1) 纯化粗产物以得到白色固体状的 (9) (298mg, 37%)。

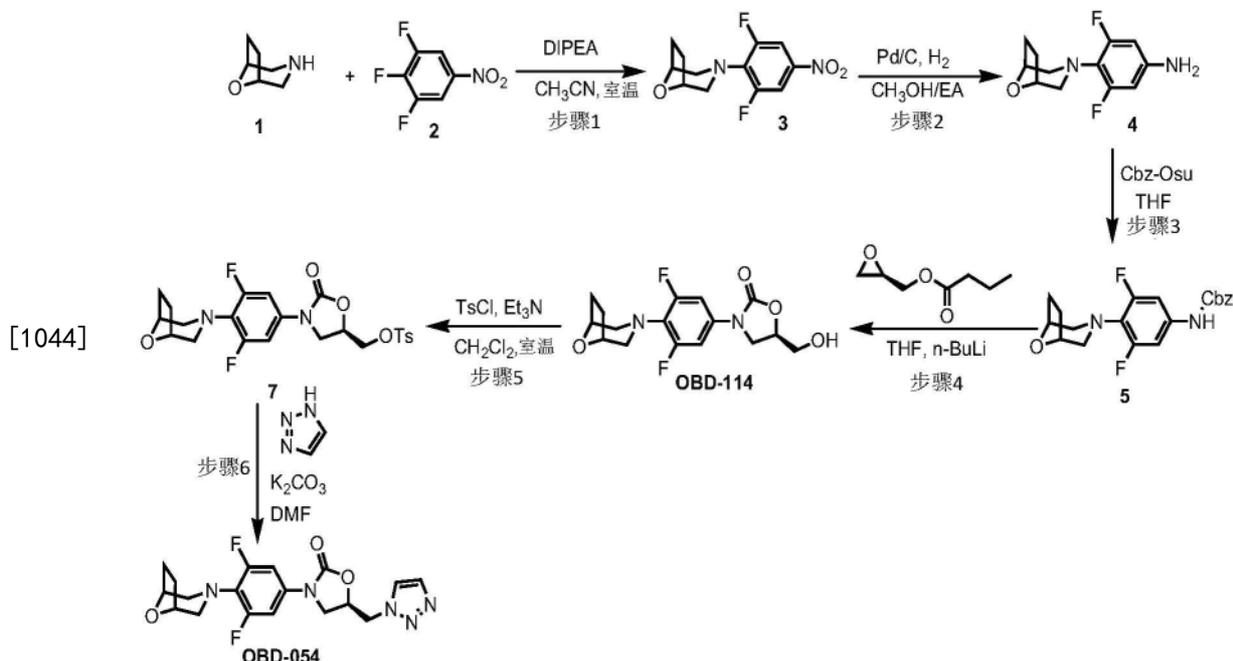
[1039] LC-MS (ESI) $m/z = 475 [M+H]^+$ 。

[1040] 步骤6: (OBD-056) 的制备:

[1041] 在 0°C 下向 (9) (298mg, 0.6mmol) 在 CH_2Cl_2 (10mL) 中的溶液中加入三氟乙酸 (1mL), 然后将混合物在 0°C 下搅拌 30 分钟, 通过 TLC 监测。用氯化铵淬灭, 用 CH_2Cl_2 萃取, 减压浓缩有机层, 并通过制备型 HPLC 纯化粗产物以得到白色固体状的 (OBD-056) (84mg, 38%)。

[1042] ^1H NMR (301MHz, CDCl_3) δ 7.39 (d, $J = 14.4\text{Hz}$, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.04 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 1H), 6.83 (t, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.00 (t, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 3.84-3.42 (m, 8H), 3.05 (dd, $J = 23.2, 11.2\text{Hz}$, 5H), 2.13-1.88 (m, 5H)。

[1043] LC-MS (ESI) $m/z = 375 [M+H]^+$ 。



[1045] 步骤1: 3-(2,6-二氟-4-硝基苯基)-8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛烷 (3) 的制备:

[1046] 在 25°C 下向 8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛烷 (1) (5.0g, 44.2mmol) 和 1,2,3-三

氟-5-硝基苯(8.6g, 48.6mmol)在DMF(10mL)中的溶液中加入 K_2CO_3 (12.2g, 88.4mmol),然后将反应混合物在80°C和氮气氛下搅拌2小时,通过TLC监测。减压浓缩混合物,并通过硅胶柱层析(EA:PE=3:1)纯化粗产物以得到黄色固体状的3-(2,6-二氟-4-硝基苯基)-8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛烷(3)(9.3g, 78%)。

[1047] LC-MS(ESI)m/z=271[M+H]⁺。

[1048] 步骤2:4-(8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-3,5-二氟苯胺(4)的制备:

[1049] 向3-(2,6-二氟-4-硝基苯基)-8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛烷(3)(9.3g, 34.4mmol)和钨碳(1g)在MeOH(15mL)中的溶液中,然后将反应混合物在室温和氢气氛下搅拌过夜,通过TLC监测。减压浓缩滤液以得到白色油状的4-(8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-3,5-二氟苯胺(4)(7.8g, 95%),并且粗产物不经进一步纯化而用于下一反应。

[1050] LC-MS(ESI)m/z=241[M+H]⁺。

[1051] 步骤3:4-(8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-3,5-二氟苯基氨基甲酸苄酯(5)的制备:

[1052] 在0°C和氮气氛下将碳酸,2,5-二氧化-1-吡咯烷基苯甲基酯(12g, 48.7mmol)加至4-(8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-3,5-二氟苯胺(4)(7.8g, 32.5mmol)在THF(100mL)中的悬液中,并将反应混合物在50°C下搅拌5小时,通过TLC监测。减压浓缩混合物,并通过硅胶柱层析(EA:PE=10:1)纯化粗产物以得到白色固体状的4-(8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-3,5-二氟苯基氨基甲酸苄酯(5)(8.2g, 68%)。

[1053] LC-MS(ESI)m/z=375[M+H]⁺。

[1054] 步骤4:3-(4-(8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-3,5-二氟苯基)-5-(羟甲基)噁唑烷-2-酮(OBD-114)的制备:

[1055] 在-78°C和氮气氛下向4-(8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-3,5-二氟苯基氨基甲酸苄酯(5)(8.2g, 22.1mmol)在THF(10mL)中的溶液中加入n-BuLi(13.8ml, 33.1mmol),然后将混合物在-78°C下搅拌30分钟,之后在-78°C下将丁酸(R)-环氧乙烷-2-基甲酯(4.7g, 33.1mmol)在THF中的溶液加至该混合物,然后加温至室温并搅拌过夜,通过TLC监测。用氯化铵淬灭,用EA萃取,减压浓缩有机层,并通过硅胶柱层析(DCM:MeOH=70:1)纯化粗产物以得到白色固体状的3-(4-(8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-3,5-二氟苯基)-5-(羟甲基)噁唑烷-2-酮(OBD-114)(4.5g, 60%)。

[1056] LC-MS(ESI)m/z=341[M+H]⁺。

[1057] 步骤5:4-甲基苯磺酸(3-(4-(8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-3,5-二氟苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲酯(7)的制备:

[1058] 在0°C和氮气氛下将4-甲基苯-1-磺酰氯(5g, 26.6mmol)加至3-(4-(8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-3,5-二氟苯基)-5-(羟甲基)噁唑烷-2-酮(OBD-114)(4.5g, 13.3mmol)和 Et_3N (2.7g, 26.6mmol)在DCM(10mL)中的悬液中,并将反应混合物在室温下搅拌过夜,通过TLC监测。用氯化铵淬灭,用DCM萃取,减压浓缩有机层,并通过硅胶柱层析(DCM:MeOH=50:1)纯化粗产物以得到白色固体状的4-甲基苯磺酸(3-(4-(8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-3,5-二氟苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲酯(7)(5.58g, 85%)。

[1059] LC-MS(ESI)m/z=495[M+H]⁺。

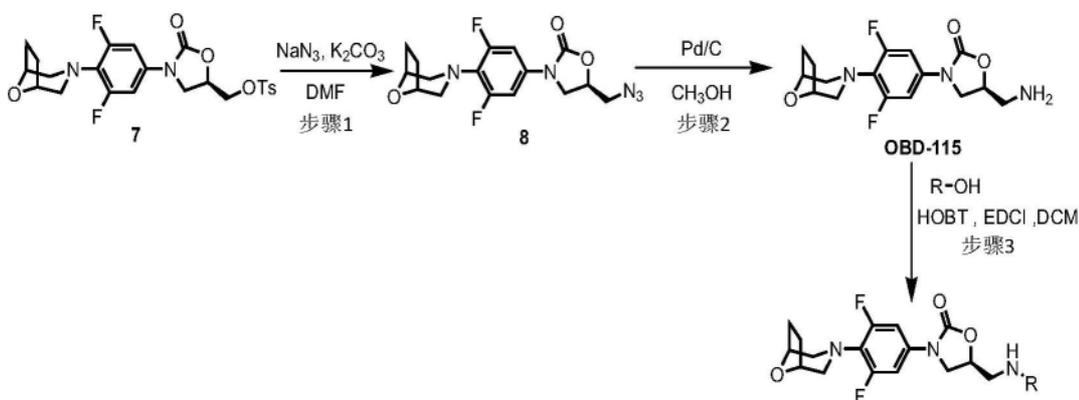
[1060] 步骤6:5-((1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-3-(4-(8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛-

3-基)-3,5-二氟苯基)噁唑烷-2-酮(OBD-054)的制备:

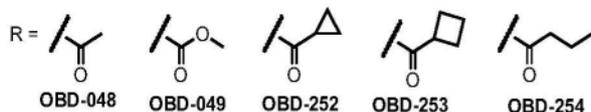
[1061] 在25°C下向4-甲基苯磺酸(3-(4-(8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-3,5-二氟苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲酯(7)(300mg,0.6mmol)和1H-1,2,3-三唑(42mg,0.6mmol)在DMF(10mL)中的溶液中加入K₂CO₃(166mg,1.2mmol),然后将反应混合物在80°C和氮气氛下搅拌1小时,通过TLC监测。用氯化铵淬灭,用EA萃取,减压浓缩有机层,并通过制备型HPLC纯化粗产物以得到白色固体状的5-((1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-3-(4-(8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-3,5-二氟苯基)噁唑烷-2-酮(OBD-054)(82mg,35%)。

[1062] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ8.14(d,J=1.0Hz,1H),7.73(d,J=1.0Hz,1H),7.17(d,J=11.7Hz,2H),5.11(d,J=3.5Hz,1H),4.79(d,J=5.0Hz,2H),4.18(dd,J=23.1,13.7Hz,3H),3.91-3.70(m,1H),3.23(d,J=10.9Hz,3H),2.72(d,J=10.7Hz,3H),2.07-1.61(m,7H)。

[1063] LC-MS(ESI)m/z=392[M+H]⁺。



[1064]



[1065] 步骤1:3-(4-(8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-3,5-二氟苯基)-5-(叠氮基甲基)噁唑烷-2-酮(8)的制备:

[1066] 在25°C下向4-甲基苯磺酸(3-(4-(8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-3,5-二氟苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲酯(7)(4g,8mmol)和叠氮化钠(526mg,8mmol)在DMF(10mL)中的溶液中加入K₂CO₃(2.2mg,16mmol),然后将反应混合物在80°C和氮气氛下搅拌1小时,通过TLC监测。用氯化铵淬灭,用EA萃取,减压浓缩有机层,并通过硅胶柱层析(PE:EA=2:1)纯化粗产物以得到白色固体状的3-(4-(8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-3,5-二氟苯基)-5-(叠氮基甲基)噁唑烷-2-酮(8)(2.57g,88%)。

[1067] LC-MS(ESI)m/z=366[M+H]⁺。

[1068] 步骤2:3-(4-(8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-3,5-二氟苯基)-5-(氨基甲基)噁唑烷-2-酮(OBD-115)的制备:

[1069] 在25°C下向3-(4-(8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-3,5-二氟苯基)-5-(叠氮基甲基)噁唑烷-2-酮(8)(2.57g,7mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中加入钯碳(300mg),然后将反应混合物在室温和氢气氛下搅拌过夜,通过TLC监测。减压浓缩滤液,并通过硅胶柱层析(DCM:MeOH=50:1)纯化粗产物以得到白色固体状的3-(4-(8-氧杂-3-氮杂-二环

[3.2.1] 辛-3-基)-3,5-二氟苯基)-5-(氨基)噁唑烷-2-酮(OBD-115) (2.1g, 85%)。

[1070] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.20 (m, 2H), 4.62 (td, $J=10.9, 4.9\text{Hz}$, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.02 (t, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 3.81 (dd, $J=8.9, 6.3\text{Hz}$, 1H), 3.27 (d, $J=10.4\text{Hz}$, 2H), 2.81 (ddd, $J=28.3, 18.6, 7.7\text{Hz}$, 4H), 2.21 (s, 2H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.88-1.71 (m, 2H)。

[1071] LC-MS (ESI) $m/z=340$ [M+H] $^+$ 。

[1072] 步骤3: (OBD-048, 049, 252, 253, 254) 的制备

[1073] 在25°C下向3-(4-(8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-3,5-二氟苯基)-5-(氨基)噁唑烷-2-酮(OBD-115) (200mg, 0.59mmol) 和R-OH (0.59mmol) 在DCM (10mL) 中的溶液中加入HOBt (119mg, 0.88mmol)、EDCI (225mg, 1.18mmol) 和DIPEA (152mg, 1.18mmol), 然后将反应混合物在25°C和氮气氛下搅拌2小时, 通过TLC监测。用氯化铵淬灭, 用DCM萃取, 减压浓缩有机层, 并通过硅胶柱层析 (DCM: MeOH = 80:1) 纯化粗产物以得到白色固体状的 (OBD-048, 049, 252, 253, 254)。

[1074] OBD-048

[1075] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.06 (d, $J=10.9\text{Hz}$, 2H), 5.98 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.98 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 3.68 (dd, $J=19.8, 11.0\text{Hz}$, 3H), 3.45 (d, $J=10.9\text{Hz}$, 3H), 2.78 (d, $J=11.1\text{Hz}$, 2H), 2.11 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.98 (d, $J=24.1\text{Hz}$, 6H)。

[1076] LC-MS (ESI) $m/z=426$ [M+H] $^+$ 。

[1077] OBD-049

[1078] ^1H NMR (301MHz, CDCl_3) δ 7.06 (d, $J=11.0\text{Hz}$, 2H), 5.15 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.97 (t, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 3.80-3.70 (m, 4H), 3.56 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.77 (d, $J=11.1\text{Hz}$, 2H), 2.10 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 1.92 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 2H)。

[1079] LC-MS (ESI) $m/z=397.7$ [M+H] $^+$ 。

[1080] OBD-252

[1081] ^1H NMR (301MHz, CDCl_3) δ 7.07 (d, $J=11.0\text{Hz}$, 2H), 6.19 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.97 (t, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 3.78-3.62 (m, 3H), 3.46 (d, $J=10.1\text{Hz}$, 2H), 2.79 (d, $J=11.1\text{Hz}$, 2H), 2.12 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 1.94 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 2H), 1.43-1.33 (m, 1H), 0.95 (dd, $J=9.5, 4.4\text{Hz}$, 2H), 0.78 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 2H)。

[1082] LC-MS (ESI) $m/z=408.1$ [M+H] $^+$ 。

[1083] OBD-253

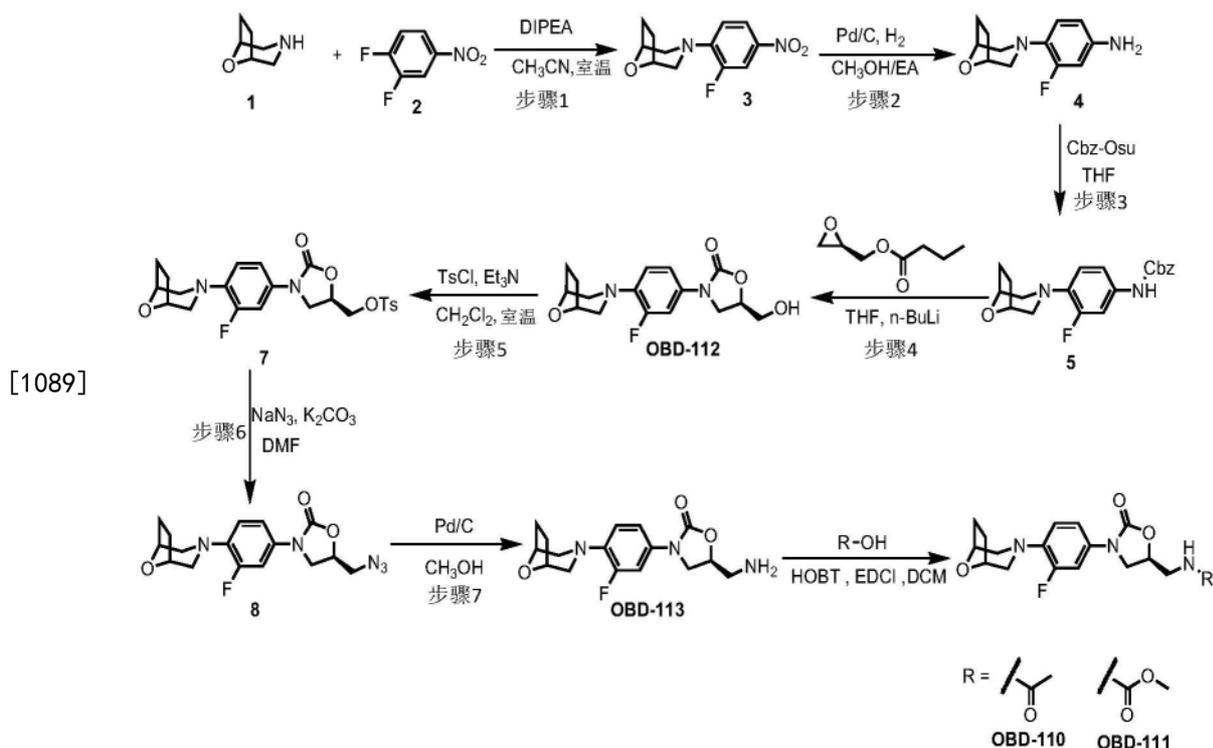
[1084] ^1H NMR (301 MHz, CDCl_3) δ 7.07 (d, $J=11.0\text{Hz}$, 2H), 5.88 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.98 (t, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 3.79-3.59 (m, 3H), 3.45 (d, $J=10.8\text{Hz}$, 2H), 3.12-2.97 (m, 1H), 2.79 (d, $J=11.3\text{Hz}$, 2H), 2.38-2.10 (m, 6H), 2.00-1.79 (m, 4H)。

[1085] LC-MS (ESI) $m/z=422.1$ [M+H] $^+$ 。

[1086] OBD-254

[1087] ^1H NMR (301 MHz, CDCl_3) δ 7.17-6.96 (m, 2H), 6.07 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.98 (t, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 3.82-3.64 (m, 3H), 3.45 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 2H), 2.79 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 2H), 2.38-2.06 (m, 4H), 1.98-1.78 (m, 2H), 1.63 (dq, $J=14.7, 7.3\text{Hz}$, 2H), 1.26 (s, 1H), 0.90 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)。

[1088] LC-MS (ESI) $m/z=410.1$ [M+H] $^+$ 。



[1090] 步骤1:3-(2-氟-4-硝基苯基)-8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛烷(3)的制备:

[1091] 在25°C下向8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛烷(1)(5.0g,44.2mmol)和1,2-二氟-4-硝基苯(7.7g,48.6mmol)在DMF(10mL)中的溶液中加入K₂CO₃(12.2g,88.4mmol),然后将反应混合物在80°C和氮气氛下搅拌2小时,通过TLC监测。减压浓缩混合物,并通过硅胶柱层析(EA:PE=5:1)纯化粗产物以得到黄色固体状的3-(2-氟-4-硝基苯基)-8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛烷(3)(9.1g,82%)。

[1092] LC-MS(ESI)m/z=253[M+H]⁺。

[1093] 步骤2:4-(8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-3-氟苯胺(4)的制备:

[1094] 向3-(2-氟-4-硝基苯基)-8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛烷(3)(9.1g,36.2mmol)和钯碳(1g)在MeOH(15mL)中的溶液中,然后将反应混合物在室温和氢气氛下搅拌过夜,通过TLC监测。减压浓缩滤液以得到白色油状的4-(8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-3-氟苯胺(4)(7.3g,91%),并且粗产物不经进一步纯化而用于下一反应。

[1095] LC-MS(ESI)m/z=223[M+H]⁺。

[1096] 步骤3:4-(8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-3-氟苯基氨基甲酸苄酯(5)的制备:

[1097] 在0°C和氮气氛下将碳酸,2,5-二氧代-1-吡咯烷基苯甲基酯(16.4g,65.88mmol)加至4-(8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-3-氟苯胺(4)(7.3g,32.9mmol)在THF(100mL)中的悬液中,并将反应混合物在50°C下搅拌5小时,通过TLC监测。减压浓缩混合物,并通过硅胶柱层析(PE:EA=10:1)纯化粗产物以得到白色固体状的4-(8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-3-氟苯基氨基甲酸苄酯(5)(7.1g,61%)。

[1098] LC-MS(ESI)m/z=357[M+H]⁺。

[1099] 步骤4:3-(4-(8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-3-氟苯基)-5-(羟甲基)噁唑烷-2-酮(OBD-112)的制备:

[1100] 在-78°C和氮气氛下向4-(8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-3-氟苯基氨基甲酸苄酯(5)(7.1g,20.1mmol)在THF(10mL)中的溶液中加入n-BuLi(12.5ml,30.1mmol),然后将混合物在-78°C下搅拌30分钟,之后在-78°C下将丁酸(R)-环氧乙烷-2-基甲酯(4.3g,30.1mmol)在THF中的溶液加至该混合物,然后加温至室温并搅拌过夜,通过TLC监测。用氯化铵淬灭,用EA萃取,减压浓缩有机层,并通过硅胶柱层析(DCM:MeOH=70:1)纯化粗产物以得到白色固体状的3-(4-(8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-3-氟苯基)-5-(羟甲基)噁唑烷-2-酮(OBD-112)(3.9g,60%)。

[1101] ^1H NMR(301MHz,DMSO- d_6) δ 7.46(dd,J=15.4,2.5Hz,1H),7.14(d,J=6.5Hz,1H),7.03-6.84(m,1H),5.18(s,1H),4.64(d,J=3.3Hz,1H),4.31(s,2H),4.00(t,J=9.0Hz,1H),3.81-3.72(m,1H),3.57(d,J=24.9Hz,2H),3.00(d,J=11.2Hz,3H),2.85(d,J=10.9Hz,2H),2.08-1.63(m,5H)。

[1102] LC-MS(ESI)m/z=323[M+H] $^+$ 。

[1103] 步骤5:4-甲基苯磺酸(3-(4-(8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-3-氟苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲酯(7)的制备:

[1104] 在0°C和氮气氛下将4-甲基苯-1-磺酰氯(2.3g,24mmol)加至3-(4-(8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-3-氟苯基)-5-(羟甲基)噁唑烷-2-酮(OBD-112)(3.9g,12mmol)和Et₃N(1.2g,24mmol)在DCM(10mL)中的悬液中,并将反应混合物在室温下搅拌过夜,通过TLC监测。用氯化铵淬灭,用DCM萃取,减压浓缩有机层,并通过硅胶柱层析(DCM:MeOH=50:1)纯化粗产物以得到白色固体状的4-甲基苯磺酸(3-(4-(8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-3-氟苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲酯(7)(4.86g,85%)。

[1105] LC-MS(ESI)m/z=477[M+H] $^+$ 。

[1106] 步骤6:3-(4-(8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-3-氟苯基)-5-(叠氮基甲基)噁唑烷-2-酮(8)的制备:

[1107] 在25°C下向4-甲基苯磺酸(3-(4-(8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-3-氟苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲酯(7)(4.86g,10.2mmol)和叠氮化钠(663mg,10.2mmol)在DMF(10mL)中的溶液中加入K₂CO₃(1.4g,20.4mmol),然后将反应混合物在80°C和氮气氛下搅拌1小时,通过TLC监测。用氯化铵淬灭,用EA萃取,减压浓缩有机层,并通过硅胶柱层析(PE:EA=2:1)纯化粗产物以得到白色固体状的3-(4-(8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-3-氟苯基)-5-(叠氮基甲基)噁唑烷-2-酮(8)(2.97g,84%)。

[1108] LC-MS(ESI)m/z=348[M+H] $^+$ 。

[1109] 步骤7:3-(4-(8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-3-氟苯基)-5-(氨基甲基)噁唑烷-2-酮(OBD-113)的制备:

[1110] 在25°C下向3-(4-(8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-3-氟苯基)-5-(叠氮基甲基)噁唑烷-2-酮(8)(2.97g,8.5mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中加入钯碳(300mg),然后将反应混合物在室温和氢气氛下搅拌过夜,通过TLC监测。减压浓缩滤液,并通过硅胶柱层析(DCM:MeOH=50:1)纯化粗产物以得到白色固体状的3-(4-(8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-3-氟苯基)-5-(氨基甲基)噁唑烷-2-酮(OBD-113)(2.2g,81%)。

[1111] ^1H NMR(301MHz,CDCl₃) δ 7.53-7.35(m,1H),7.09(d,J=8.9Hz,1H),6.96-6.73(m,1H),4.66(s,1H),4.40(s,1H),4.00(t,J=8.7Hz,1H),3.89-3.74(m,1H),3.06(dd,J=

21.9, 11.0Hz, 6H), 2.27-1.85 (m, 4H)。

[1112] LC-MS (ESI) $m/z = 322 [M+H]^+$ 。

[1113] 步骤8: (OBD-110, 111) 的制备:

[1114] 在25°C下向3-(4-(8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-3-氟苯基)-5-(氨基)噁唑烷-2-酮(OBD-113) (200mg, 0.62mmol) 和R-OH (0.62mmol) 在DCM (10mL) 中的溶液中加入HOBt (126mg, 0.96mmol)、EDCI (237mg, 1.24mmol) 和DIPEA (160mg, 1.24mmol), 然后将反应混合物在25°C和氮气气氛下搅拌2小时, 通过TLC监测。用氯化铵淬灭, 用DCM萃取, 减压浓缩有机层, 并通过硅胶柱层析 (DCM:MeOH=80:1) 纯化粗产物以得到白色固体状的(OBD-110, 111)。

[1115] OBD-110

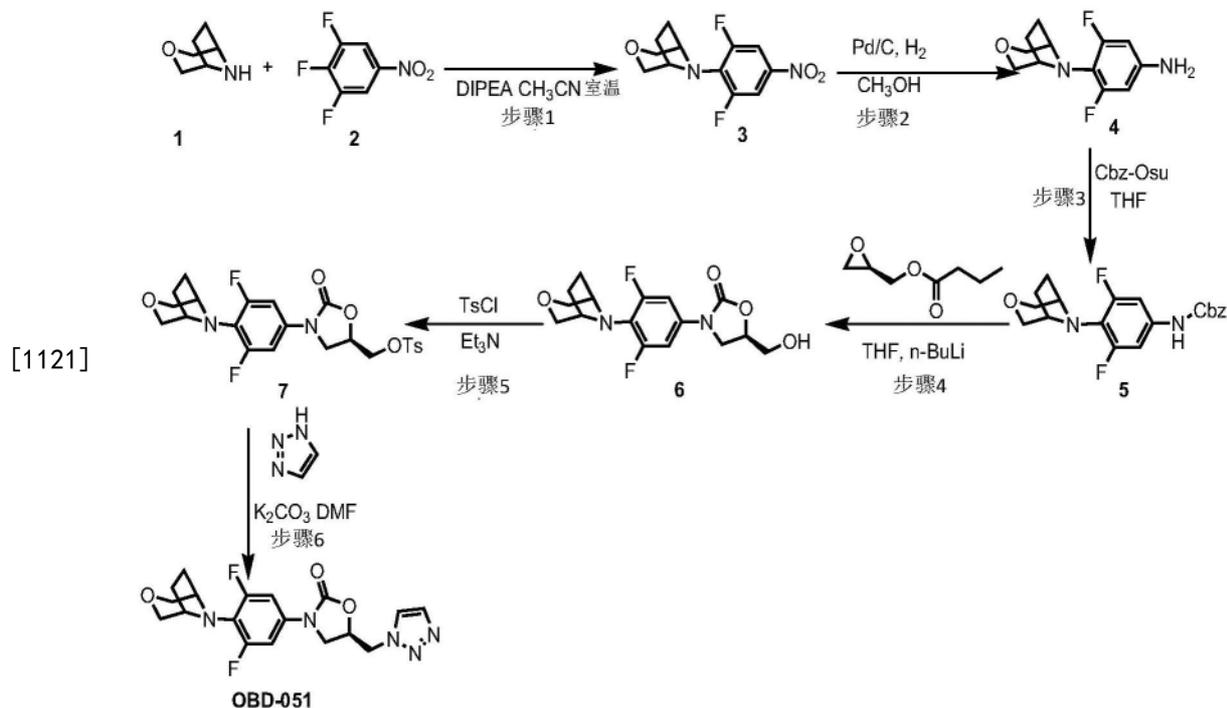
[1116] $^1\text{H NMR}$ (301MHz, CDCl_3) δ 7.51-7.32 (m, 1H), 7.02 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.83 (t, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.00 (t, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 3.85-3.49 (m, 3H), 3.05 (dd, $J=23.2, 10.6\text{Hz}$, 4H), 2.32-1.67 (m, 8H)。

[1117] LC-MS (ESI) $m/z = 426 [M+H]^+$ 。

[1118] OBD-111

[1119] $^1\text{H NMR}$ (301MHz, CDCl_3) δ 7.41 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.17 (s, 0H), 5.20-5.02 (m, 1H), 4.85-4.62 (m, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.09 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 2.05 (d, $J=42.7\text{Hz}$, 3H), 1.83-1.35 (m, 3H)。

[1120] LC-MS (ESI) $m/z = 397.7 [M+H]^+$ 。



[1122] 步骤1: 8-(2,6-二氟-4-硝基苯基)-3-氧杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛烷 (3) 的制备:

[1123] 在25°C下向3-氧杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛烷 (1) (5.0g, 44.2mmol) 和1,2,3-三氟-5-硝基苯 (8.6g, 48.6mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液中加入 K_2CO_3 (12.2g, 88.4mmol), 然后将反应混合物在80°C和氮气气氛下搅拌2小时, 通过TLC监测。减压浓缩混合物, 并通过硅胶柱层析 (EA:PE=3:1) 纯化粗产物以得到黄色固体状的8-(2,6-二氟-4-硝基苯基)-3-氧杂-8-

氮杂-二环[3.2.1]辛烷(3)(9.3g,78%)。

[1124] LC-MS(ESI)m/z=271[M+H]⁺。

[1125] 步骤2:4-(3-氧杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3,5-二氟苯胺(4)的制备:

[1126] 向3-(2,6-二氟-4-硝基苯基)-8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛烷(3)(9.3g, 34.4mmol)和钨碳(1g)在MeOH(15mL)中的溶液中,然后将反应混合物在室温和氢气氛下搅拌过夜,通过TLC监测。减压浓缩滤液以得到白色油状的4-(3-氧杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3,5-二氟苯胺(4)(7.8g,95%),并且粗产物不经进一步纯化而用于下一反应。

[1127] LC-MS(ESI)m/z=241[M+H]⁺。

[1128] 步骤3:4-(3-氧杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3,5-二氟苯基氨基甲酸苄酯(5)的制备:

[1129] 在0°C和氮气氛下将碳酸,2,5-二氧代-1-吡咯烷基苯甲基酯(12g,48.7mmol)加至4-(3-氧杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-3,5-二氟苯胺(4)(7.8g,32.5mmol)在THF(100mL)中的悬液中,并将反应混合物在50°C下搅拌5小时,通过TLC监测。减压浓缩混合物,并通过硅胶柱层析(PE:EA=10:1)纯化粗产物以得到白色固体状的4-(3-氧杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3,5-二氟苯基氨基甲酸苄酯(5)(8.2g,68%)。

[1130] LC-MS(ESI)m/z=375[M+H]⁺。

[1131] 步骤4:(5R)-3-(4-(3-氧杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3,5-二氟苯基)-5-(羟甲基)噁唑烷-2-酮(6)的制备:

[1132] 在-78°C和氮气氛下向4-(3-氧杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3,5-二氟苯基氨基甲酸苄酯(5)(8.2g,22.1mmol)在THF(10mL)中的溶液中加入n-BuLi(13.8ml, 33.1mmol),然后将混合物在-78°C下搅拌30分钟,之后在-78°C下将丁酸(R)-环氧乙烷-2-基甲酯(4.7g,33.1mmol)在THF中的溶液加至该混合物,然后加温至室温并搅拌过夜,通过TLC监测。用氯化铵淬灭,用EA萃取,减压浓缩有机层,并通过硅胶柱层析(DCM:MeOH=70:1)纯化粗产物以得到白色固体状的(5R)-3-(4-(3-氧杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3,5-二氟苯基)-5-(羟甲基)噁唑烷-2-酮(6)(4.5g,60%)。

[1133] LC-MS(ESI)m/z=341[M+H]⁺。

[1134] 步骤5:4-甲基苯磺酸((R)-3-(4-(3-氧杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3,5-二氟苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲酯(7)的制备:

[1135] 在0°C和氮气氛下将4-甲基苯-1-磺酰氯(5g,26.6mmol)加至(5R)-3-(4-(3-氧杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3,5-二氟苯基)-5-(羟甲基)噁唑烷-2-酮(6)(4.5g, 13.3mmol)和Et₃N(2.7g,26.6mmol)在DCM(10mL)中的悬液中,并将反应混合物在室温下搅拌过夜,通过TLC监测。用氯化铵淬灭,用DCM萃取,减压浓缩有机层,并通过硅胶柱层析(DCM:MeOH=50:1)纯化粗产物以得到白色固体状的4-甲基苯磺酸((R)-3-(4-(3-氧杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3,5-二氟苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲酯(7)(5.58g,85%)。

[1136] LC-MS(ESI)m/z=495[M+H]⁺。

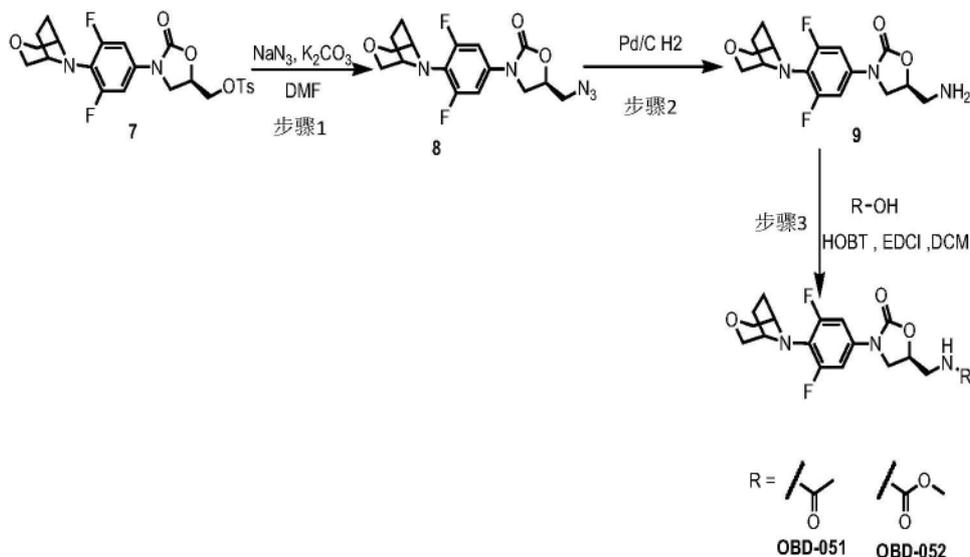
[1137] 步骤6:(5R)-5-((1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-3-(4-(3-氧杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3,5-二氟苯基)噁唑烷-2-酮(OBD-055)的制备:

[1138] 在25°C下向4-甲基苯磺酸((R)-3-(4-(3-氧杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3,5-二氟苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲酯(7)(300mg,0.6mmol)和1H-1,2,3-三唑(42mg,

0.6mmol) 在DMF(10mL)中的溶液中加入 K_2CO_3 (166mg, 1.2mmol), 然后将反应混合物在80°C和氮气氛下搅拌1小时, 通过TLC监测。用氯化铵淬灭, 用EA萃取, 减压浓缩有机层, 并通过制备型HPLC纯化粗产物以得到白色固体状的(5R)-3-(4-(3-氧杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3,5-二氟苯基)噁唑烷-2-酮(OBD-055)(82mg, 35%)。

[1139] 1H NMR (301MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (d, $J=5.7$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J=12.1$ Hz, 2H), 5.06 (s, 1H), 4.78 (d, $J=4.1$ Hz, 1H), 4.08 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.90 (t, $J=8.9$ Hz, 4H), 3.58 (d, $J=10.4$ Hz, 2H), 2.04 (t, $J=8.0$ Hz, 4H), 1.76 (s, 2H)。

[1140] LC-MS (ESI) $m/z=391.8$ $[M+H]^+$ 。



[1141]

[1142] 步骤1: (5R)-3-(4-(3-氧杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3,5-二氟苯基)-5-(叠氮基甲基)噁唑烷-2-酮(8)的制备:

[1143] 在25°C下向4-甲基苯磺酸((R)-3-(4-(3-氧杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3,5-二氟苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲酯(7)(4g, 8mmol)和叠氮化钠(526mg, 8mmol)在DMF(10mL)中的溶液中加入 K_2CO_3 (2.2g, 16mmol), 然后将反应混合物在80°C和氮气氛下搅拌1小时, 通过TLC监测。用氯化铵淬灭, 用EA萃取, 减压浓缩有机层, 并通过硅胶柱层析(PE:EA=2:1)纯化粗产物以得到白色固体状的(5R)-3-(4-(3-氧杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3,5-二氟苯基)-5-(叠氮基甲基)噁唑烷-2-酮(8)(2.4g, 82%)。

[1144] LC-MS (ESI) $m/z=366$ $[M+H]^+$ 。

[1145] 步骤2: (5S)-3-(4-(3-氧杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3,5-二氟苯基)-5-(氨基甲基)噁唑烷-2-酮(9)的制备:

[1146] 在25°C下向(5R)-3-(4-(3-氧杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3,5-二氟苯基)-5-(叠氮基甲基)噁唑烷-2-酮(8)(2.4g, 6.5mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中加入钯碳(300mg), 然后将反应混合物在室温和氢气氛下搅拌过夜, 通过TLC监测。减压浓缩滤液, 并通过硅胶柱层析(DCM:MeOH=50:1)纯化粗产物以得到白色固体状的(5S)-3-(4-(3-氧杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3,5-二氟苯基)-5-(氨基甲基)噁唑烷-2-酮(9)(1.9g, 86%)。

[1147] LC-MS (ESI) $m/z=340$ $[M+H]^+$ 。

[1148] 步骤3: (OBD-051, 052)的制备:

[1149] 在25°C下向(5S)-3-(4-(3-氧杂-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3,5-二氟苯基)-

5-(氨基甲基)噁唑烷-2-酮(9)(200mg,0.59mmol)和R-OH(0.59mmol)在DCM(10mL)中的溶液中加入HOBt(119mg,0.88mmol)、EDCI(224mg,1.18mmol)和DIPEA(152mg,1.18mmol),然后将反应混合物在25°C和氮气气氛下搅拌2小时,通过TLC监测。用氯化铵淬灭,用DCM萃取,减压浓缩有机层,并通过硅胶柱层析(DCM:MeOH=80:1)纯化粗产物以得到白色固体状的(OBD-051,052)。

[1150] OBD-051

[1151] $^1\text{H NMR}$ (301MHz, CDCl_3) δ 6.99 (t, $J=9.3\text{Hz}$, 2H), 5.38 (s, 1H), 4.84-4.69 (m, 1H), 3.98-3.86 (m, 4H), 3.75-3.60 (m, 4H), 2.24-1.97 (m, 8H)。

[1152] LC-MS (ESI) $m/z=381.9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1153] OBD-052

[1154] $^1\text{H NMR}$ (301MHz, CDCl_3) δ 7.06 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 2H), 5.10 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.02-3.86 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.58 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 2H), 2.02 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 1.80 (s, 4H), 0.98 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H)。

[1155] LC-MS (ESI) $m/z=398.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

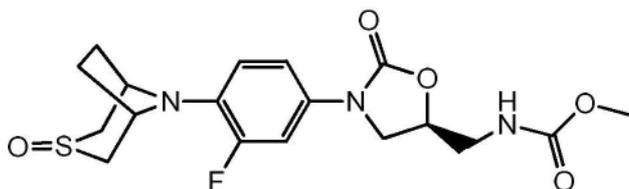
[1156] 实施例13

[1157] 本发明附加实施方式的合成

[1158] 与以上实施例8和12中公开的方式相似的方式,制得了以下化合物:

OTB-518

[1159]



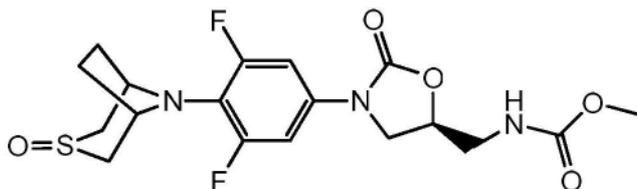
[1160] (((5S)-3-(3-氟-4-((1R,5S)-3-氧化-3-硫杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)氨基甲酸甲酯

[1161] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :7.45 (d, $J=16.4\text{Hz}$, 1H), 7.12 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.83 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 5.17-5.12 (m, 1H), 4.80-4.74 (m, 1H), 4.62 (brs, 2H), 4.02 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 3.77 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 3.69-3.53 (m, 4H), 3.45 (d, $J=10.4\text{Hz}$, 2H), 2.86 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 2H), 2.22 (m, 2H), 1.90-1.88 (m, 2H)。

[1162] HRMS (ESI): $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}$ 的 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值:412.1344;实测值:412.1359

OTB-519

[1163]



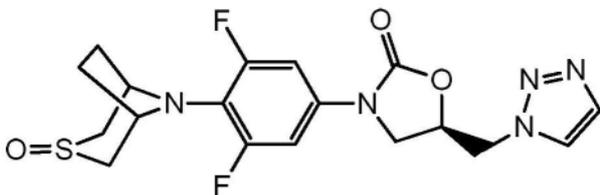
[1164] (((5S)-3-(3,5-二氟-4-((1R,5S)-3-氧化-3-硫杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)氨基甲酸甲酯

[1165] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.13 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 2H), 5.10 (m, 1H), 4.80-4.74 (m, 1H), 4.46 (brs, 2H), 3.98 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 3.76-3.69 (m, 4H), 3.60-3.49 (m, 3H), 2.94 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 2H), 2.20-2.18 (m, 2H), 1.87-1.85 (m, 2H)。

[1166] HRMS (ESI): $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ 的 m/z [M+H]⁺计算值: 430.1248; 实测值: 430.1259

OTB-517

[1167]



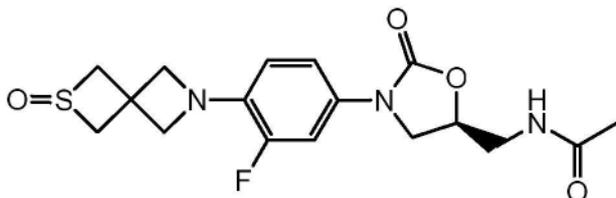
[1168] (5R)-5-((1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-3-(3,5-二氟-4-((1R,5S)-3-氧化-3-硫杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)苯基)噁唑烷-2-酮

[1169] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.79 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.98 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 2H), 5.10-5.04 (m, 1H), 4.79 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 2H), 4.43 (brs, 2H), 4.10 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 3.91-3.87 (m, 1H), 3.55 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 2H), 2.92 (d, $J=10.4\text{Hz}$, 2H), 2.19-2.16 (m, 2H), 1.88-1.83 (m, 2H)。

[1170] HRMS (ESI): $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ 的 m/z [M+H]⁺计算值: 424.1249; 实测值: 424.1271

OTB-523

[1171]



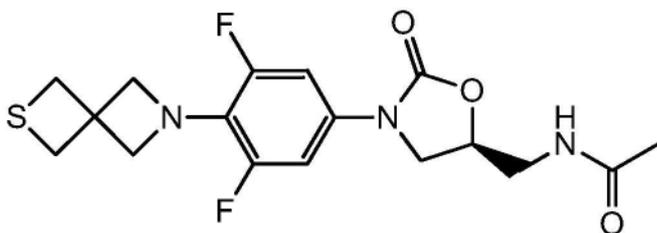
[1172] (S)-N-((3-(3-氟-4-(2-氧化-2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺

[1173] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.34 (d, $J=14.0\text{Hz}$, 1H), 7.01 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.41 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.12 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 4.76-4.73 (m, 1H), 4.01-3.90 (m, 7H), 3.74-3.66 (m, 2H), 3.62-3.56 (m, 1H), 3.45-3.40 (m, 2H), 2.02 (s, 3H)。

[1174] HRMS (ESI): $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{FN}_3\text{O}_4\text{S}$ 的 m/z [M+H]⁺计算值: 382.1237; 实测值: 382.1217

OTB-515

[1175]



[1176] (S)-N-((3-(3,5-二氟-4-(2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺

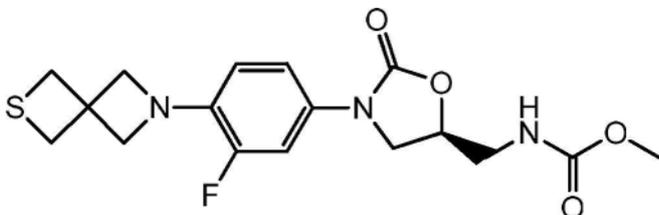
[1177] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.03-6.94 (m, 2H), 6.09 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 4.75 (q, $J=$

3.2Hz, J=2.8Hz, 1H), 4.16 (s, 4H), 3.95 (t, J=8.8Hz, 1H), 3.72-3.61 (m, 3H), 3.40 (s, 4H), 2.03 (s, 3H)。

[1178] $C_{17}H_{19}F_2N_3O_3S$ 的m/z [M+Na]+计算值:383.1115;实测值:384.0

OTB-248

[1179]



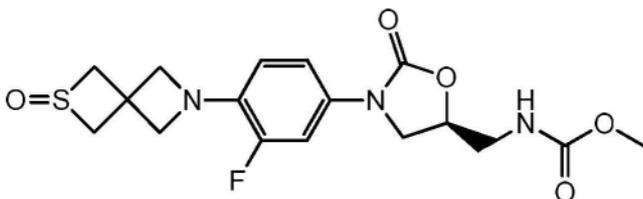
[1180] (S)-((3-(3-氟-4-(2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)氨基甲酸甲酯

[1181] 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 7.33 (q, J=2.0Hz, J=11.6Hz, 2H), 7.01 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.44 (t, J=9.2Hz, 1H), 5.15 (bs, 1H), 4.77-4.73 (m, 1H), 4.01-3.97 (m, 4H), 3.76-3.52 (m, 6H), 3.42 (s, 4H)。

[1182] $C_{17}H_{20}FN_3O_4S$ 的m/z [M+Na]+计算值:381.1159;实测值:404.1

OTB-256

[1183]



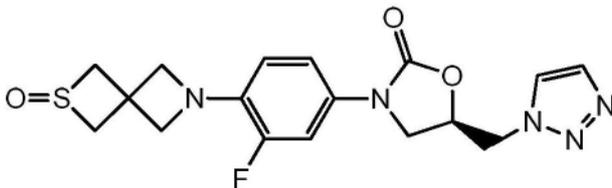
[1184] (S)-((3-(3-氟-4-(2-氧化-2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)氨基甲酸甲酯

[1185] 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 7.51 (d, J=14.4Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.80 (t, J=8.8Hz, 1H), 5.09 (brs, 1H), 4.76 (brs, 1H), 4.16 (d, J=13.2Hz, 4H), 4.01-3.98 (m, 3H), 3.77-3.75 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.61-3.55 (m, 2H), 3.46-3.44 (m, 2H)。

[1186] HRMS (ESI); m/z [M+H]+ $C_{17}H_{21}FN_3O_5S$ 计算值:398.1186;实测值:398.1166

OTB-247

[1187]



[1188] (R)-5-((1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-3-(3-氟-4-(2-氧化-2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)苯基)噁唑烷-2-酮

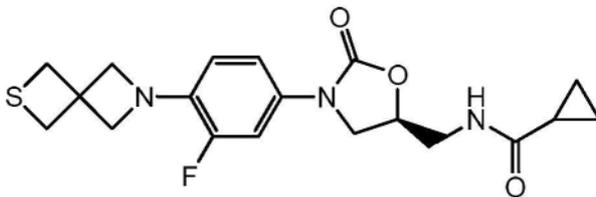
[1189] 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 7.78 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.74 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.18 (dd, J=13.6, 2.4Hz, 1H), 6.87 (dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 6.37 (t, J=9.2Hz, 1H), 5.04-5.00 (m,

1H), 4.77 (d, J=3.6Hz, 2H), 4.08 (t, J=9.2Hz, 1H), 3.96 (dd, J=10.4, 1.6Hz, 4H), 3.92-3.89 (m, 3H), 3.42-3.39 (m, 2H)。

[1190] $C_{17}H_{18}FN_5O_3S$ 的m/z [M+H]⁺计算值:391.1114;实测值:392.0

OTB-249

[1191]



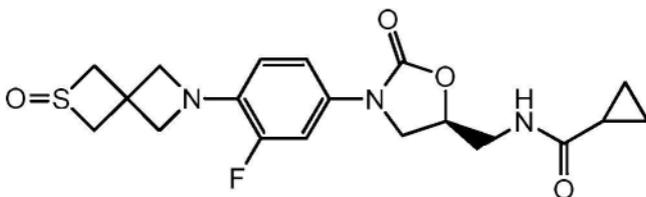
[1192] (S)-N-((3-(3-氟-4-(2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)环丙烷甲酰胺

[1193] ¹H-NMR (400MHz, CDC13) δ: 7.33 (d, J=14.0Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.47 (t, J=9.2Hz, 1H), 6.13 (brs, 1H), 4.73 (m, 1H), 3.98-3.95 (m, 5H), 3.73-3.66 (m, 3H), 3.42 (s, 4H), 1.39-1.37 (m, 1H), 0.97-0.91 (m, 2H), 0.78-0.76 (m, 2H)。

[1194] HRMS (ESI): $C_{19}H_{23}FN_3O_3S$ 的m/z [M+H]⁺计算值:392.1444;实测值:392.1426

OTB-255

[1195]



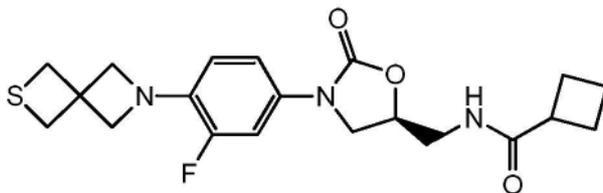
[1196] (S)-N-((3-(3-氟-4-(2-氧化-2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)环丙烷甲酰胺

[1197] ¹H-NMR (400MHz, CDC13) δ: 7.35 (d, J=14.0Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.44 (t, J=9.2Hz, 1H), 6.13 (brs, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.00-3.91 (m, 7H), 3.75-3.62 (m, 3H), 3.47-3.41 (m, 2H), 1.38-1.37 (m, 1H), 0.97-0.92 (m, 2H), 0.78-0.76 (m, 2H)。

[1198] HRMS (ESI): $C_{19}H_{23}FN_3O_4S$ 的m/z [M+H]⁺计算值:408.1393;实测值:408.1378

OTB-250

[1199]



[1200] (S)-N-((3-(3-氟-4-(2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)环丁烷甲酰胺

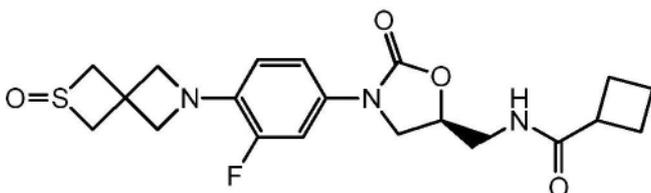
[1201] ¹H-NMR (400MHz, CDC13) δ: 7.76 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.92-6.83 (m, 2H), 5.04 (m, 1H), 4.78 (q, J=0.8Hz, J=3.2Hz, 2H), 4.15 (t, J=2.4Hz, 4H), 3.85 (t, J=6.0Hz, 1H), 3.72-

3.63 (m, 3H), 3.40 (s, 4H), 3.05-2.99 (m, 1H), 2.24-2.13 (m, 4H), 1.97-1.60 (m, 2H)。

[1202] m/z [M+Na]⁺ + C₂₀H₂₄FN₃O₃S 计算值: 405.1522; 实测值: 428.2

OTB-254

[1203]



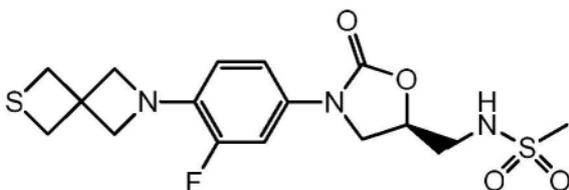
[1204] (S)-N-((3-(3-氟-4-(2-氧化-2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)苯基)-2-氧代咪唑烷-5-基)甲基)环丁烷甲酰胺

[1205] ¹H-NMR (400MHz, CDC1₃) δ: 7.36 (d, J=14.4Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.47 (t, J=9.2Hz, 1H), 5.80 (brs, 1H), 4.73 (brs, 1H), 4.00 (d, J=12.0Hz, 4H), 3.95-3.92 (m, 3H), 3.76-3.72 (m, 1H), 3.65-3.62 (m, 2H), 3.47-3.41 (m, 2H), 3.02-2.96 (m, 1H), 2.26-2.13 (m, 4H), 1.98-1.84 (m, 2H)。

[1206] HRMS (ESI): C₂₀H₂₅FN₃O₄S 的 m/z [M+H]⁺ 计算值: 422.1549; 实测值: 422.1531

OTB-260-2A

[1207]



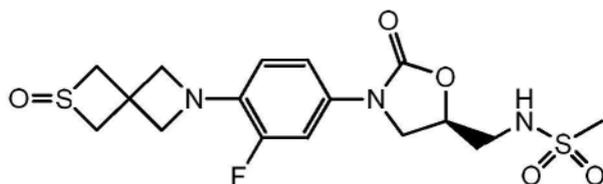
[1208] (R)-N-((3-(3-氟-4-(2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)苯基)-2-氧代咪唑烷-5-基)甲基)甲烷磺酰胺

[1209] HNMR (400MHz, CDC1₃) δ: 7.04-6.95 (m, 2H), 5.05 (s, 1H), 4.80-4.77 (m, 1H), 4.15 (t, J=2.4Hz, 4H), 3.97 (t, J=8.8Hz, 1H), 3.86 (dd, J=6.4, 8.8Hz, 1H), 3.56 (dd, J=3.6, 14.4Hz, 1H), 3.43-3.39 (m, 5H), 3.01 (s, 3H)。

[1210] C₁₆H₂₀FN₃O₄S₂ 的 m/z [M+H]⁺ 计算值: 401.0879; 实测值: 402.1

OTB-260-2B

[1211]



[1212] (R)-N-((3-(3-氟-4-(2-氧化-2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)苯基)-2-氧代咪唑烷-5-基)甲基)甲烷磺酰胺

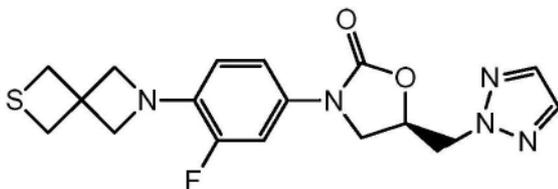
[1213] HNMR (400MHz, CDC1₃) δ: 7.32 (dd, J=14.0, 2.4Hz, 1H), 7.04-7.02 (m, 1H), 6.41 (t, J=9.6Hz, 1H), 4.86-4.77 (m, 2H), 4.04-3.95 (m, 8H), 3.93 (dd, J=9.6, 3.2Hz, 1H), 3.43-

3.40(m, 3H), 3.02(s, 3H)。

[1214] $C_{16}H_{20}FN_3O_5S_2$ 的 m/z [M+H]⁺计算值:417.0828;实测值:418.0

OTB-260-5A

[1215]



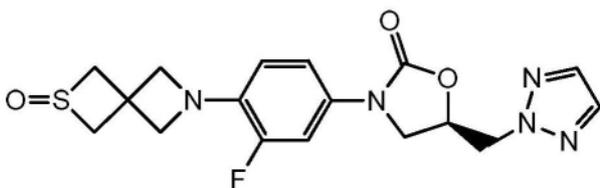
[1216] (R)-5-((2H-1,2,3-三唑-2-基)甲基)-3-(3-氟-4-(2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)苯基)噁唑烷-2-酮

[1217] HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 7.64 (s, 2H), 7.24-7.21 (m, 1H), 6.99 (dd, $J=8.8, 1.6$ Hz, 1H), 6.41 (t, $J=9.6$ Hz, 1H), 5.12-5.06 (m, 1H), 4.87-4.82 (m, 1H), 4.75-4.72 (m, 1H), 4.05-4.01 (m, 1H), 3.96-3.93 (m, 5H), 3.40 (s, 4H)。

[1218] $C_{17}H_{18}FN_5O_2S$ 的 m/z [M+H]⁺计算值:375.1165;实测值:376.1

OTB-260-5B

[1219]



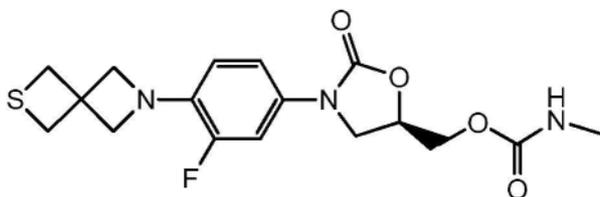
[1220] (R)-5-((2H-1,2,3-三唑-2-基)甲基)-3-(3-氟-4-(2-氧化-2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)苯基)噁唑烷-2-酮

[1221] HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 7.64 (s, 2H), 7.27-7.23 (m, 1H), 6.99 (dd, $J=8.8, 2.0$ Hz, 1H), 6.39 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 5.11-5.06 (m, 1H), 4.87-4.82 (m, 1H), 4.76-4.70 (m, 1H), 4.06-4.03 (m, 1H), 3.98-3.90 (m, 7H), 3.43-3.40 (m, 2H)。

[1222] $C_{17}H_{18}FN_5O_3S$ 的 m/z [M+H]⁺计算值:391.1114;实测值:392.1

OTB-260-4A

[1223]



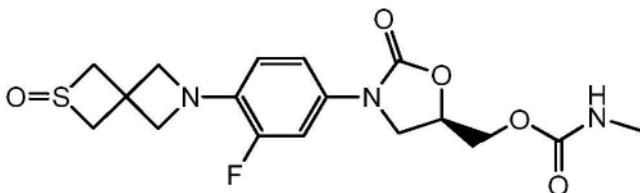
[1224] 甲基氨基甲酸(R)-(3-(3-氟-4-(2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲酯

[1225] HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 7.33 (dd, $J=2.4, 13.6$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J=1.6, 8.4$ Hz, 1H), 6.44 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.88-4.72 (m, 2H), 4.33 (t, $J=4.0$ Hz, 2H), 4.02 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J=1.6$ Hz, 4H), 3.77 (dd, $J=6.4, 8.8$ Hz, 1H), 3.42 (s, 4H), 2.80 (d, $J=4.8$ Hz, 3H)。

[1226] $C_{17}H_{20}FN_3O_4S$ 的 m/z [M+H]⁺计算值:381.1159;实测值:382.0

OTB-260-4B

[1227]



[1228] 甲基氨基甲酸(R)-(3-(3-氟-4-(2-氧化-2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲酯

[1229] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.35 (dd, J=2.0, 11.6Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.42 (t, J=9.2Hz, 1H), 4.89-4.70 (m, 2H), 4.42-4.26 (m, 2H), 4.08-3.88 (m, 7H), 3.84-3.71 (m, 1H), 3.47-3.37 (m, 2H), 2.81 (m, 3H)。

[1230] $C_{17}H_{20}FN_3O_5S$ 的 m/z [M+H]⁺计算值:397.1108;实测值:398.0

OTB-520

[1231]



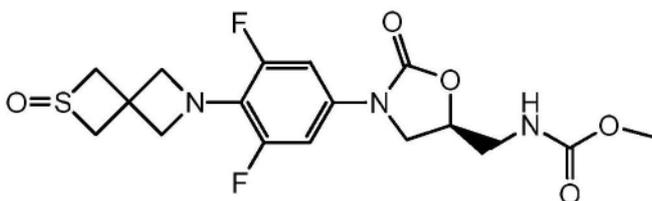
[1232] (S)-N-((3-(3,5-二氟-4-(2-氧化-2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺

[1233] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.02 (d, J=12.0Hz, 2H), 5.92 (brs, 1H), 4.75-4.74 (m, 1H), 4.16 (d, J=12.0Hz, 4H), 3.97-3.90 (m, 2H), 3.72-3.65 (m, 4H), 3.41-3.37 (m, 2H), 2.02 (s, 3H)。

[1234] HRMS (ESI): $C_{17}H_{20}F_2N_3O_4S$ 的 m/z [M+H]⁺计算值:400.1143;实测值:400.1158

OTB-253

[1235]



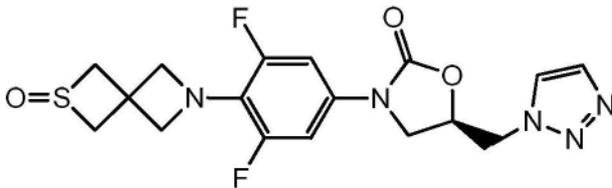
[1236] (S)-((3-(3,5-二氟-4-(2-氧化-2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)氨基甲酸甲酯

[1237] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.00 (d, J=10.8Hz, 2H), 5.36 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.14 (d, J=12.0Hz, 4H), 3.92 (m, 3H), 3.69 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.52 (m, 2H), 3.39 (d, J=12.4Hz, 2H)。

[1238] $C_{17}H_{20}F_2N_3O_5S$ [M+H]⁺的HRMS (ESI) 计算值:416.1086, 实测值:416.1073

OTB-522

[1239]

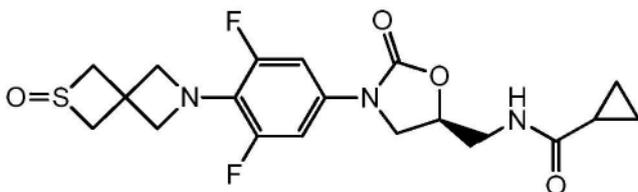


[1240] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.75 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 6.92-6.83 (m, 2H), 5.05-5.01 (m, 1H), 4.77 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 2H), 4.15 (dt, $J=11.6, 2.4\text{Hz}$, 4H), 4.05 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 3.92-3.89 (m, 3H), 3.40-3.37 (m, 2H)。

[1241] $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ 的 m/z [M+H]⁺计算值: 409.1020; 实测值: 410.1

OTB-252

[1242]



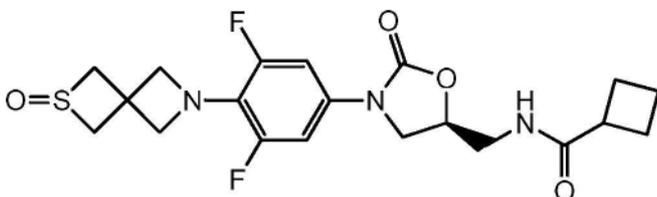
[1243] (S)-N-((3-(3,5-二氟-4-(2-氧化-2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)环丙烷甲酰胺

[1244] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 6.98 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 2H), 6.60 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.13 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 4H), 3.91 (m, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.79 (d, $J=10.4\text{Hz}$, 2H), 1.41 (m, 1H), 0.94 (m, 1H), 0.87 (m, 1H), 0.74 (m, 2H)

[1245] $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ [M+H]⁺的HRMS (ESI) 计算值: 426.1294, 实测值: 426.1278

OTB-251

[1246]



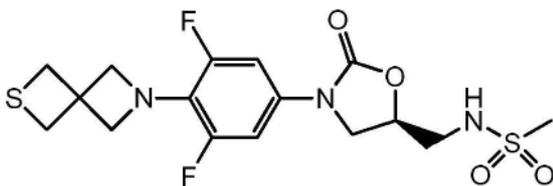
[1247] (S)-N-((3-(3,5-二氟-4-(2-氧化-2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)环丁烷甲酰胺

[1248] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 6.99 (d, $J=10.4\text{Hz}$, 2H), 6.06 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.14 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 4H), 3.93 (m, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.38 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.11 (m, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.83 (m, 1H)

[1249] $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ [M+H]⁺的HRMS (ESI) 计算值: 440.1450, 实测值: 440.1441

OTB-516-2A

[1250]



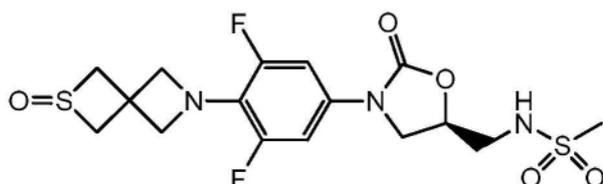
[1251] (R)-N-((3-(3,5-二氟-4-(2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)甲烷磺酰胺

[1252] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.04-6.95 (m, 2H), 5.05 (s, 1H), 4.80-4.77 (m, 1H), 4.15 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 4H), 3.97 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 3.86 (dd, $J=6.4, 8.8\text{Hz}$, 1H), 3.56 (dd, $J=3.6, 14.4\text{Hz}$, 1H), 3.43-3.39 (m, 5H), 3.01 (s, 3H)。

[1253] m/z [M+H] $^+$ + $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$ 计算值: 419.0785; 实测值: 420.1

OTB-516-2B

[1254]



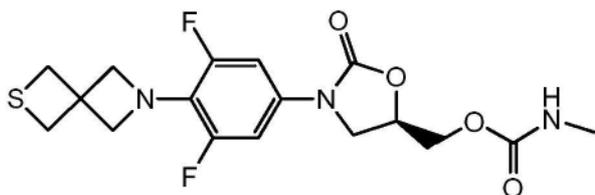
[1255] (R)-N-((3-(3,5-二氟-4-(2-氧化-2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)甲烷磺酰胺

[1256] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.03-7.00 (m, 2H), 4.81-4.78 (m, 2H), 4.18-4.14 (m, 4H), 3.98-3.93 (m, 1H), 3.91-3.85 (m, 3H), 3.60-3.41 (m, 4H), 3.40-3.37 (m, 3H), 3.02 (s, 3H)。

[1257] m/z [M+H] $^+$ + $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$ 计算值: 435.0734; 实测值: 436.0

OTB-516-4A

[1258]



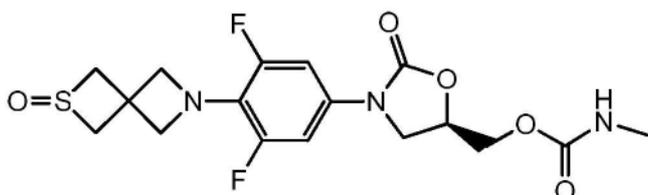
[1259] 甲基氨基甲酸(R)-(3-(3,5-二氟-4-(2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲酯

[1260] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.08-6.91 (m, 2H), 4.91-4.70 (m, 2H), 4.38-4.28 (m, 2H), 4.16 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 4H), 3.98 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 3.74 (dd, $J=6.4, 8.8\text{Hz}$, 1H), 3.43-3.37 (m, 4H), 2.81 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 3H)。

[1261] $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ 的 m/z [M+H] $^+$ + 计算值: 399.1064; 实测值: 400.1

OTB-516-4B

[1262]



[1263] 甲基氨基甲酸(R)-(3-(3,5-二氟-4-(2-氧化-2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲酯

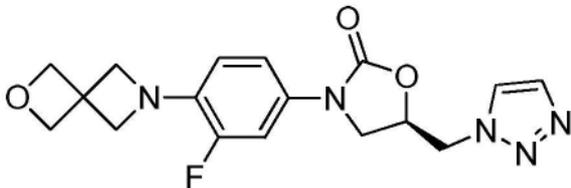
[1264] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.10-6.95 (m, 2H), 4.89-4.69 (m, 2H), 4.30-4.36 (m, 2H),

4.17 (d, J=11.6Hz, 4H), 4.02-3.89 (m, 3H), 3.74 (dd, J=6.4, 8.6Hz, 1H), 3.44-3.33 (m, 2H), 2.81 (d, J=4.8Hz, 3H)。

[1265] $C_{17}H_{19}F_2N_3O_5S$ 的 m/z [M+H]⁺计算值:415.1013;实测值:416.0

OTB-204

[1266]



[1267] (R)-5-((1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-3-(3-氟-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)苯基)噁唑烷-2-酮

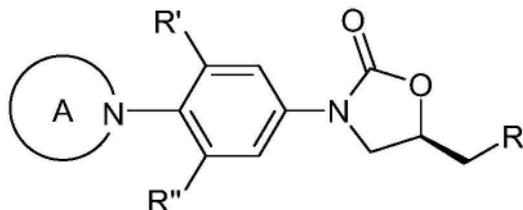
[1268] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.65 (s, 2H), 7.31 (d, J=14.4, 2.4Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.59 (t, J=9.2Hz, 1H), 5.14-5.07 (m, 1H), 4.88-4.83 (m, 5H), 4.77-4.71 (m, 1H), 4.16 (s, 4H), 4.07-4.02 (m, 1H), 3.98-3.92 (m, 1H)

[1269] HRMS (ESI): $C_{17}H_{19}FN_5O_3$ 的 m/z [M+H]⁺计算值:360.1472;实测值:360.1451

[1270] 将通过以下编号的段落非限制性地进一步描述本发明:

[1271] 1. 式I的化合物:

[1272]



(I)

[1273] 或其药学上可接受盐、水合物或溶剂合物,其中:

[1274] R独立地为OR₁、OC(O)R₂、OC(O)NHR₂、OS(O₂)R₂、NHS(O)₂R₂、NR₃R₄、NHC(O)R₅;

[1275] R'和R''独立地为H、F、Cl或OMe;

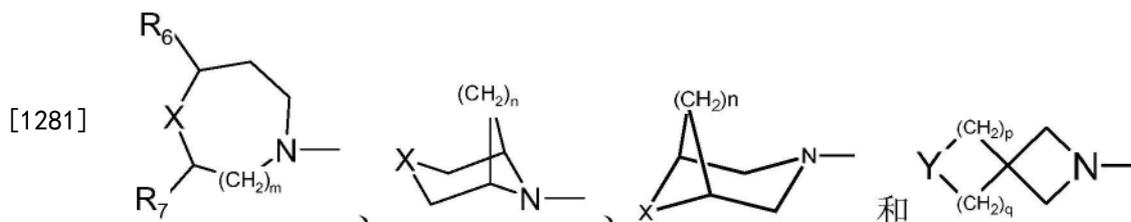
[1276] 每个R₁独立地为H、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基,其中所述烷基、环烷基任选地被1至4个选自以下的基团取代:卤素、羟基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基;

[1277] 每个R₂独立地为C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、杂环基、杂芳基或芳基,其中所述烷基、环烷基、杂环基、杂芳基或芳基任选地被1至4个选自以下的基团取代:卤素、羟基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆酰氧基、CF₃、NO₂、CN和NH₂;

[1278] R₃和R₄各自独立地为H、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、杂环基、杂芳基、芳基;或者R₃和R₄跟与之相连的氮一起形成具有1至3个选自O、S或N的附加杂原子的4至8元杂环基或杂芳基,其中所述烷基、环烷基、杂环基、杂芳基或芳基任选地被1至4个选自以下的基团取代:卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、CF₃、NO₂、CN;

[1279] 每个R₅独立地为C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₁-C₆烷氧基、杂芳基、芳基,其中所述烷基、环烷基、杂环基、杂芳基或芳基任选地被1至4个选自以下的基团取代:卤素、羟基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆酰氧基、CF₃、NO₂、CN和NH₂;

[1280] 环A选自:



[1282] 其中,

[1283] R_6 和 R_7 各自独立地为H、F、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 CF_3 、苯基;

[1284] $X=O$ 、S、SO、 SO_2 ;

[1285] $Y=O$ 、S、SO、 SO_2 和 NR_8 ;

[1286] m为1或2;

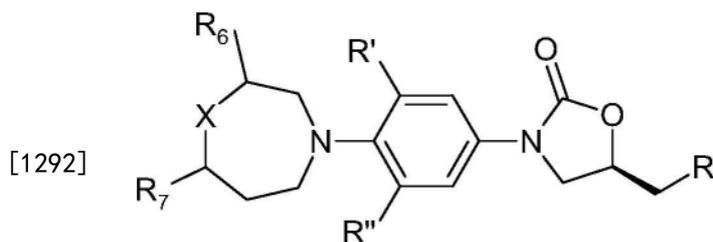
[1287] n为1或2;

[1288] p为1或2;

[1289] q为1或2;

[1290] R_8 独立地为H、 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 $COCH_3$ 和对甲苯磺酰基,其中所述烷基,环烷基任选地被1至4个选自以下的基团取代:卤素、羟基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 酰氧基、 CF_3 、 NO_2 、CN和 NH_2 。

[1291] 2.段落1所述的化合物,其中所述化合物由式II表示:



II

[1293] 其中,

[1294] R独立地为 OR_1 、 $OC(O)R_2$ 、 NR_3R_4 、 $NHS(O)_2R_2$ 、 $NHC(O)R_5$;

[1295] R' 和 R'' 独立地为H或F;

[1296] R_1 独立地为H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基;

[1297] R_2 独立地为 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基;

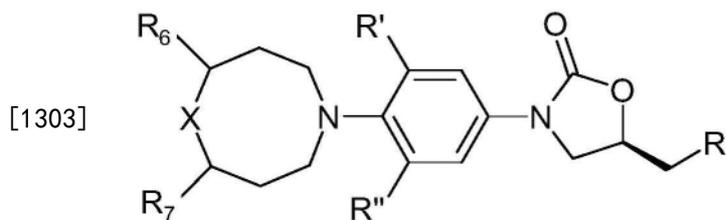
[1298] R_3 和 R_4 独立地为H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、苯基;或者 R_3 和 R_4 跟与之相连的氮一起以形成吗啉、硫吗啉、哌嗪和三唑;

[1299] R_5 独立地为 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_1-C_6 烷氧基、5或6元杂芳基或苯基;

[1300] R_6 和 R_7 独立地为H、F、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 CF_3 ;

[1301] $X=O$ 、S、SO、 SO_2 ;当 $X=S$ 、SO、 SO_2 、 $R'=H$ 、 $R''=F$ 时, R_5 不能是 CH_3 ;

[1302] 3.段落1所述的化合物,其中所述化合物由式III表示:



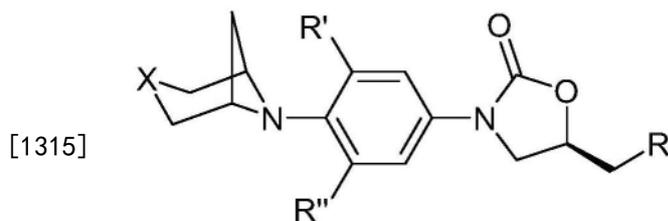
III

[1304]

[1305] 其中,

[1306] R 独立地为 OR_1 、 $OC(O)R_2$ 、 NR_3R_4 、 $NHS(O)_2R_2$ 、 $NHC(O)R_5$;[1307] R' 和 R'' 独立地为H或F;[1308] R_1 独立地为H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基;[1309] R_2 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基;[1310] R_3 和 R_4 独立地为H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基或苯基;或者 R_3 和 R_4 跟与之相连的氮一起以形成吗啉、硫吗啉、哌嗪和三唑;[1311] R_5 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、5或6元杂芳基或苯基;[1312] R_6 和 R_7 独立地为H、F、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 CF_3 ;[1313] $X=O$ 、S、 SO 、 SO_2 ;

[1314] 4.段落1所述的化合物,其中所述化合物由式IV表示:

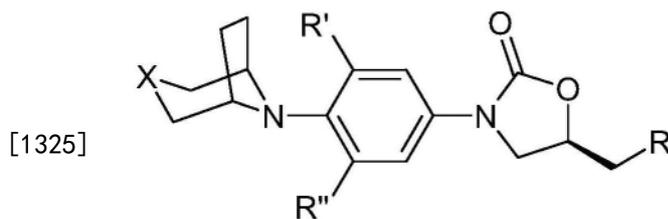


IV

[1316] 其中,

[1317] R 独立地为 OR_1 、 $OC(O)R_2$ 、 NR_3R_4 、 $NHS(O)_2R_2$ 、 $NHC(O)R_5$;[1318] R' 和 R'' 独立地为H或F;[1319] R_1 独立地为H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基;[1320] R_2 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基;[1321] R_3 和 R_4 独立地为H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、5或6元杂芳基或苯基;或者 R_3 和 R_4 跟与之相连的氮一起以形成吗啉、硫吗啉、哌嗪和三唑;[1322] R_5 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、5或6元杂芳基或苯基;且[1323] $X=O$ 、S、 SO 、 SO_2 。

[1324] 5.段落1所述的化合物,其中所述化合物由式V表示:



V

[1326] 其中,

[1327] R 独立地为 OR_1 、 $OC(O)R_2$ 、 NR_3R_4 、 $NHS(O)_2R_2$ 、 $NHC(O)R_5$;

[1328] R' 和 R'' 独立地为H或F;

[1329] R_1 独立地为H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基;

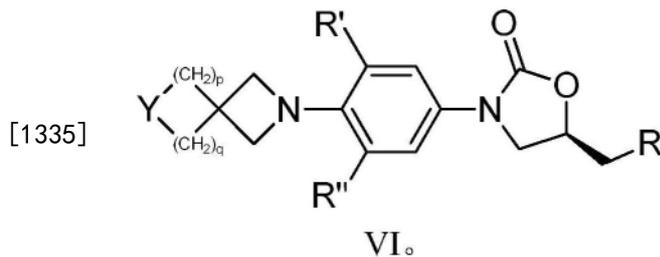
[1330] R_2 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基;

[1331] R_3 和 R_4 独立地为H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、5或6元杂芳基或苯基;或者 R_3 和 R_4 跟与之相连的氮一起以形成吗啉、硫吗啉、哌嗪和三唑;

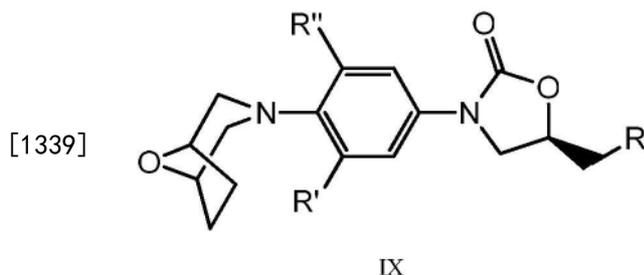
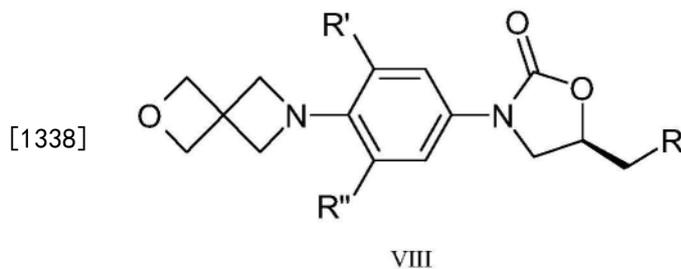
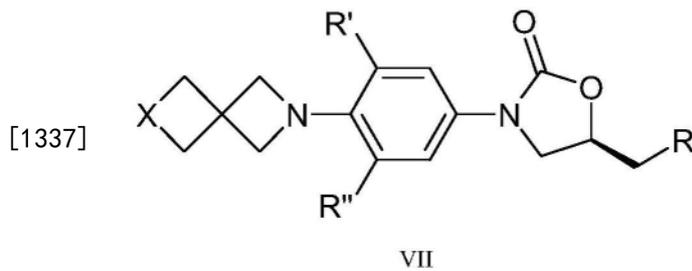
[1332] R_5 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、5或6元杂芳基或苯基;且

[1333] $X=O$ 、 S 、 SO 、 SO_2 。

[1334] 6.段落1所述的化合物,其中所述化合物由式VI表示:



[1336] 7.段落6所述的化合物,其中所述化合物由式VII、式VIII或式IX表示:



[1340] 其中,

[1341] R 独立地为 OR_1 、 $OC(O)R_2$ 、 NR_3R_4 、 $NHS(O)_2R_2$ 、 $NHC(O)R_5$;

[1342] R' 和 R'' 独立地为H或F;

[1343] R_1 独立地为H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基;

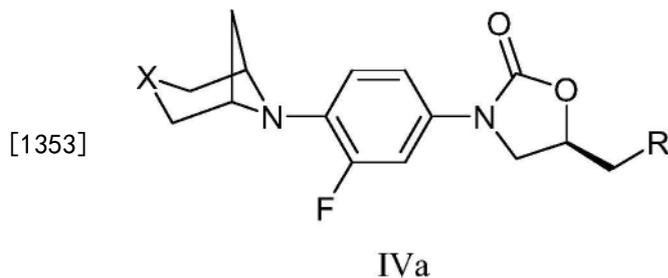
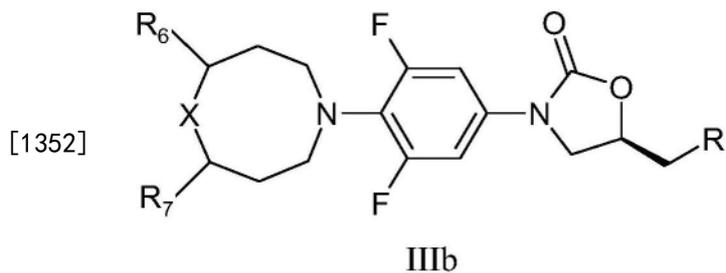
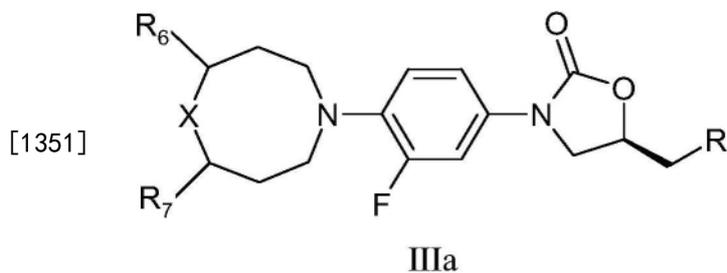
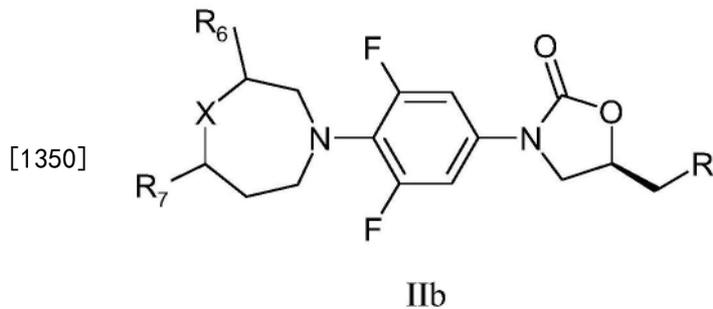
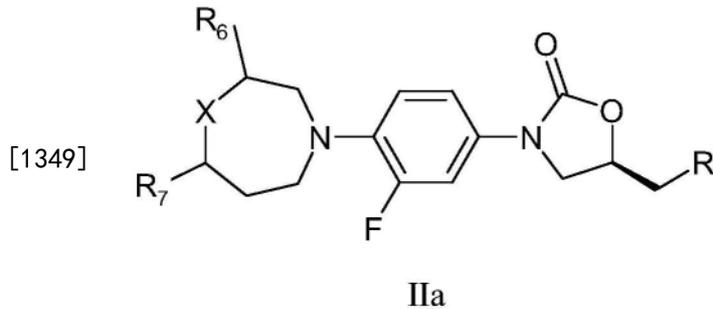
[1344] R_2 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基；

[1345] R_3 和 R_4 独立地为H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、5或6元杂芳基或苯基；或者 R_3 和 R_4 跟与之相连的氮一起以形成吗啉、硫吗啉、哌嗪和三唑；

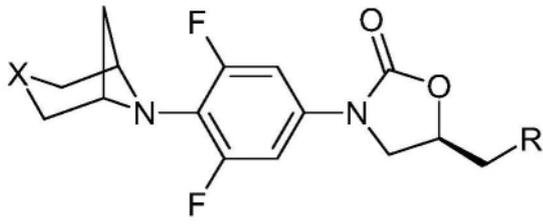
[1346] R_5 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、5或6元杂芳基或苯基；且

[1347] $X=O, S, SO, SO_2$ 。

[1348] 8. 段落1所述的化合物，其中所述化合物由式IIa、IIb、IIIa、IIIb、IVa、IVb、Va、Vb、VIIa、VIIb、VIIIa、VIIIb、IXa或IXb表示：

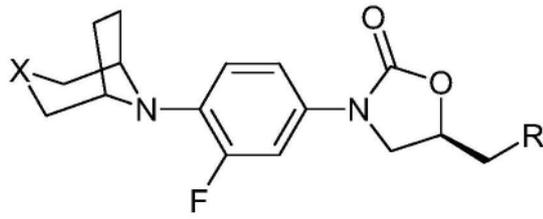


[1354]



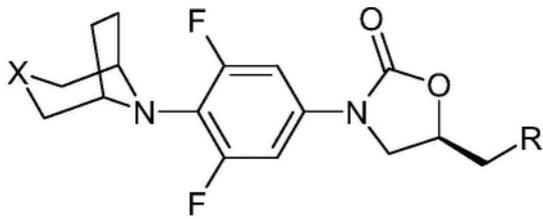
IVb

[1355]



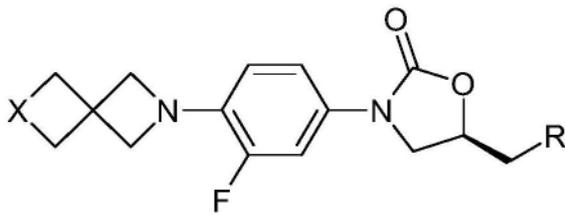
Va

[1356]



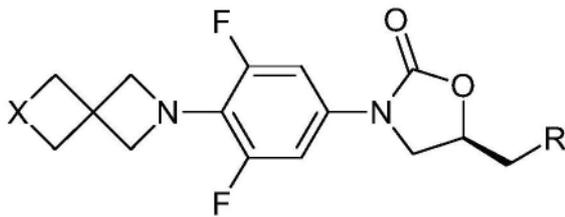
Vb

[1357]



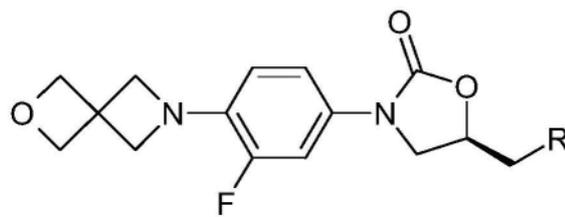
VIIa

[1358]

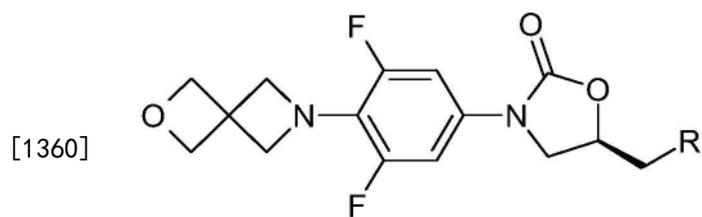


VIIIb

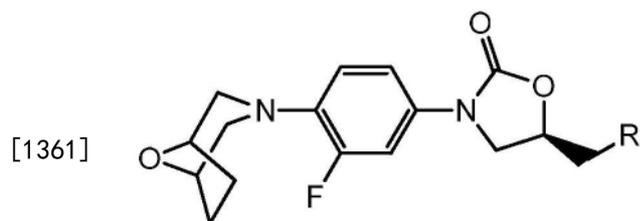
[1359]



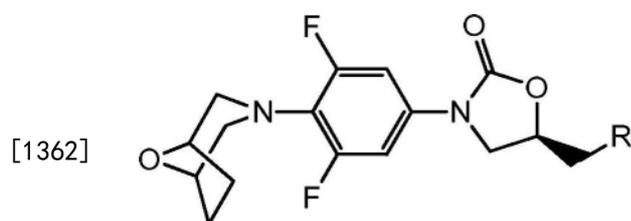
VIIIa



VIIIb



IXa



IXb

[1363] 其中,

[1364] R独立地为OH、OCH₃、OCH₂CH₃、OC(O)CH₃、NH₂、NHCH₃、NHC₆H₅、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、1,2,5-三唑、NHS(O)₂R₂、NHC(O)R₅;

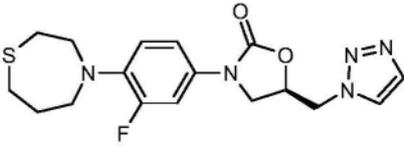
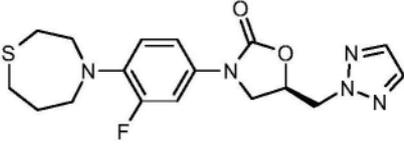
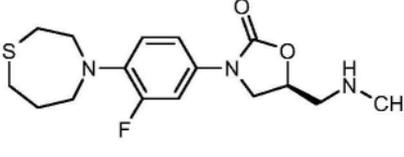
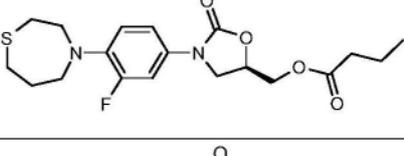
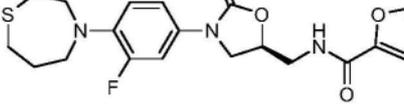
[1365] R₂独立地为C₁-C₆烷基;

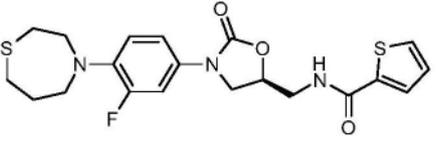
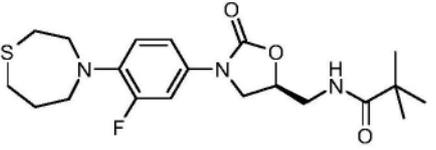
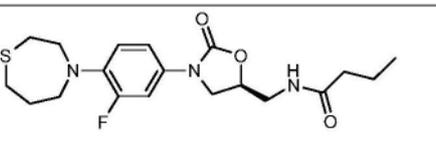
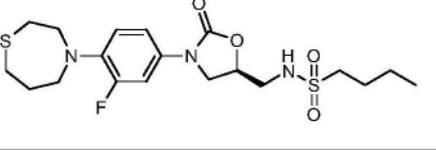
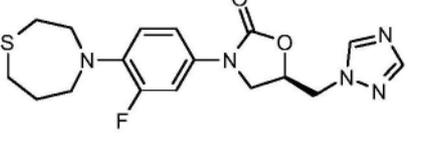
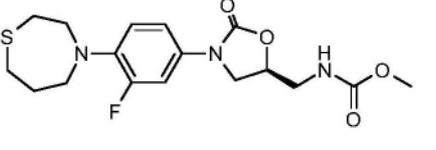
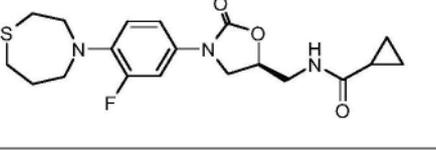
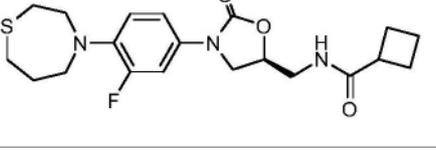
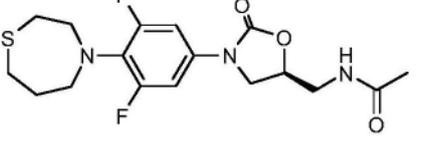
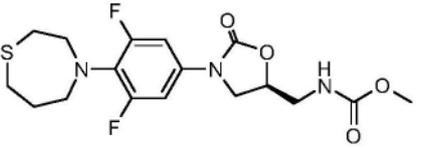
[1366] R₅独立地为C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₆烷氧基、呋喃、噻吩或苯基;在式IIa中,R₅不能是CH₃;且

[1367] X=O、S、SO、SO₂。

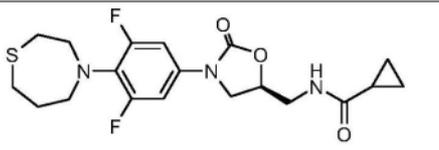
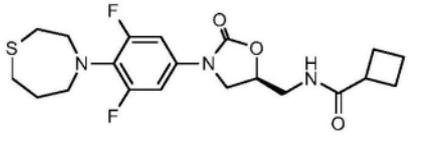
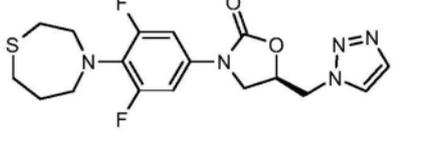
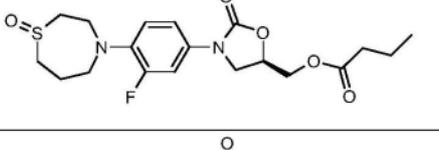
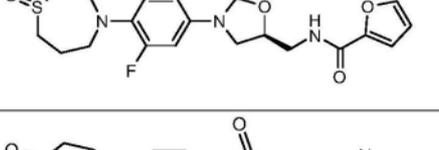
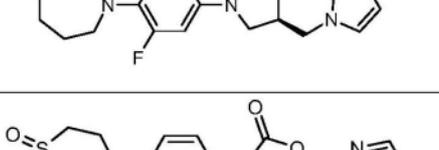
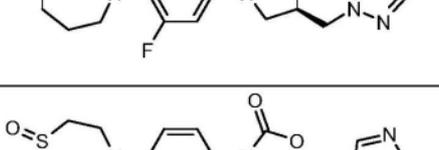
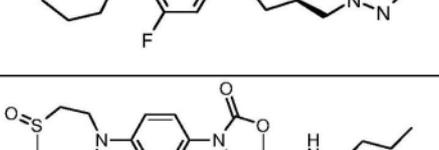
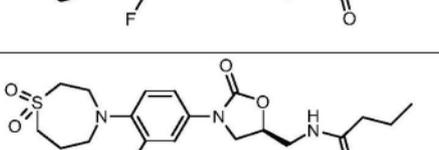
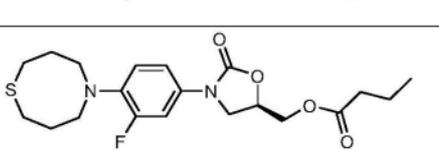
[1368] 9.段落1所述的化合物,其中所述化合物是:

[1369]

OTB-107	
OTB-106	
OTB-109	
OTB-108	
OTB-111	

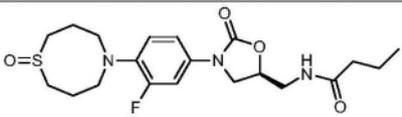
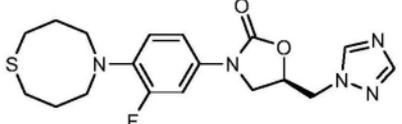
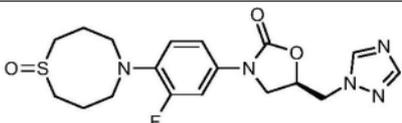
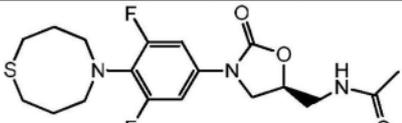
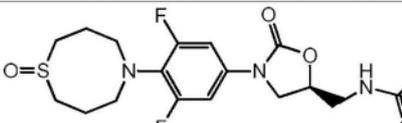
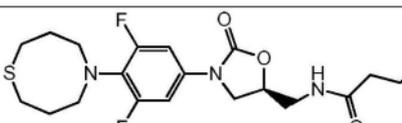
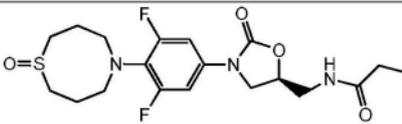
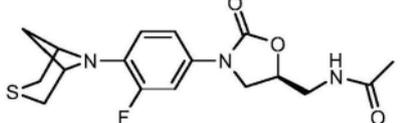
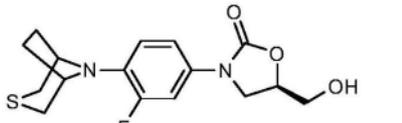
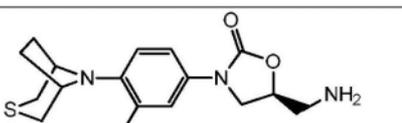
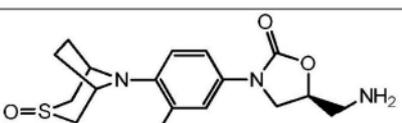
OTB-112	
OTB-115	
OBD-005	
OTB-116	
OTB-119	
[1370] OTB-412	
OTB-413	
OTB-414	
OTB-407	
OTB-410	

[1371]

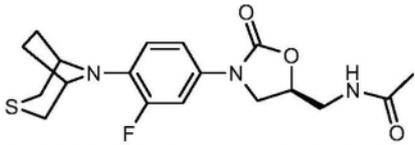
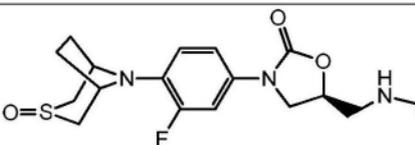
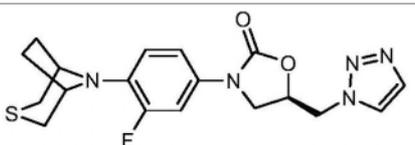
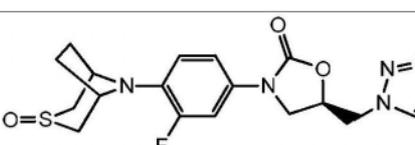
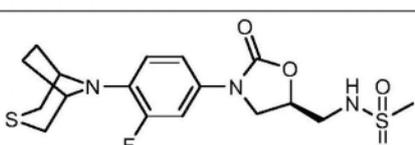
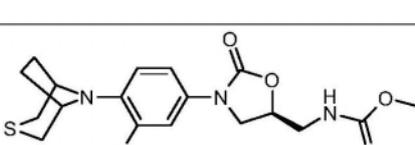
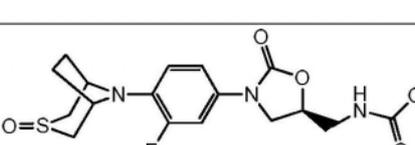
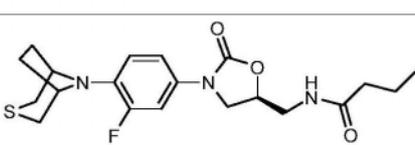
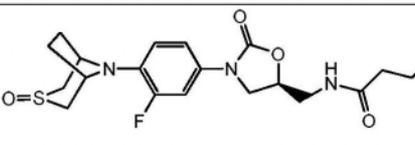
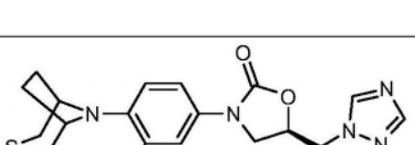
OTB-408	
OTB-409	
OTB-411	
OTB-126	
OTB-127	
OTB-137	
OTB-138	
OTB-140	
OBD-006	
OBD-007	
OTB-110	

[1372]

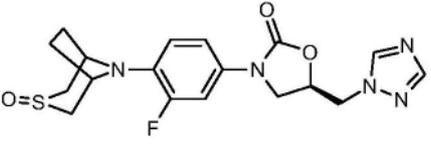
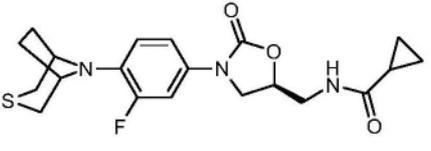
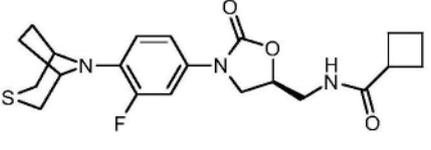
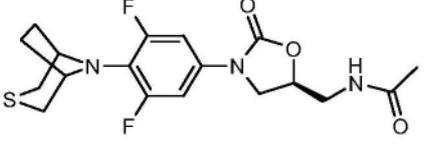
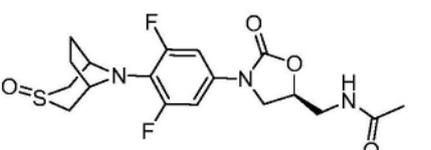
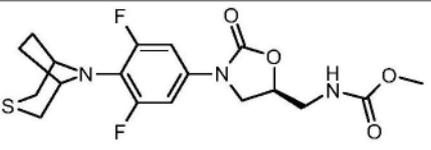
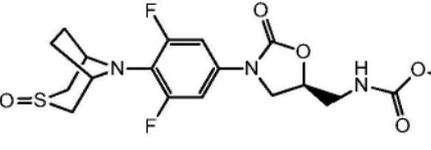
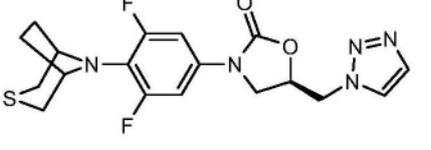
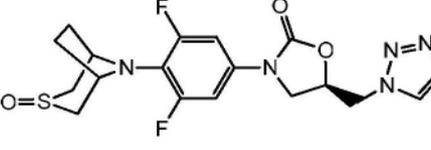
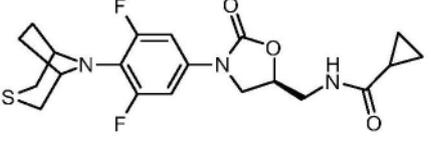
OTB-113	
OTB-114	
OTB124	
OTB-117	
OTB-118	
OTB-120	
OTB-121	
OBD-001	
OBD-002	
OBD-003	

OBD-004	
OBD-008	
OBD-009	
OBD-027	
OBD-240	
OBD-026	
OBD-241	
OTB-227	
OTB-501	
OBD-081	
OBD-085	

[1373]

OTB-502	
OTB-503	
OTB-504	
OTB-505	
OTB-236	
OTB-237	
OTB-518	
OBD-016	
OBD-017	
OBD-021	

[1374]

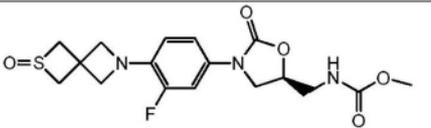
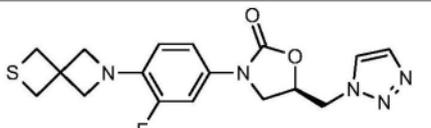
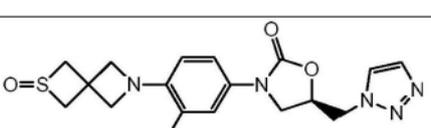
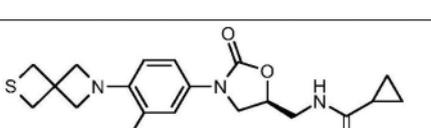
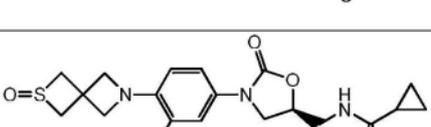
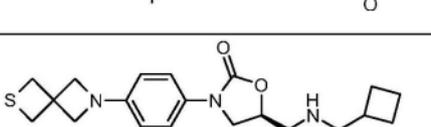
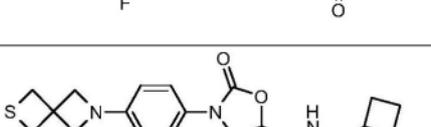
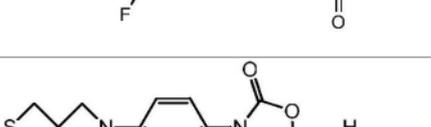
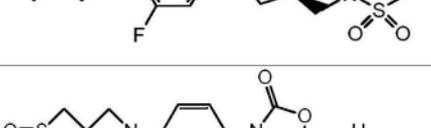
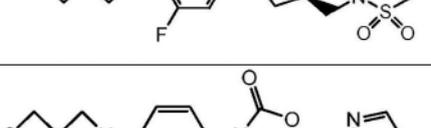
OBD-018	
OTB-506	
OTB-507	
OTB-510	
OTB-514	
OTB-512	
OTB-519	
OTB-511	
OTB-517	
OTB-508	

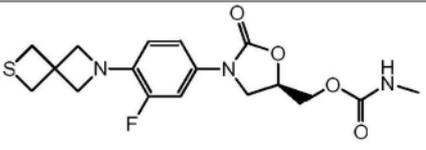
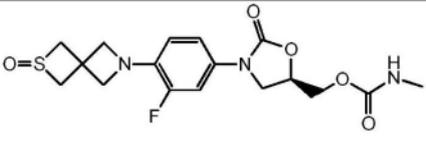
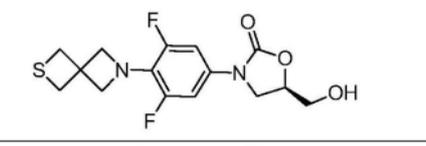
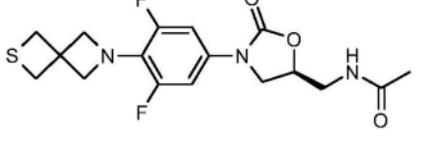
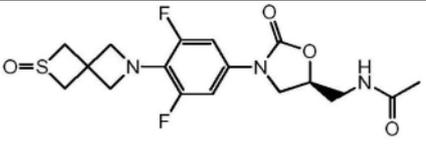
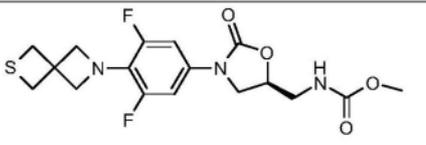
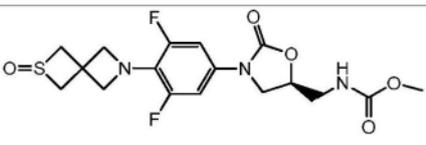
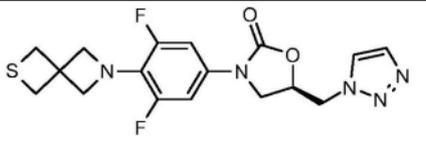
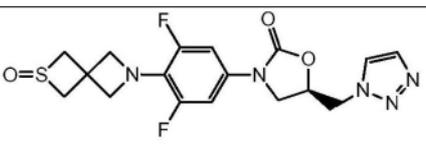
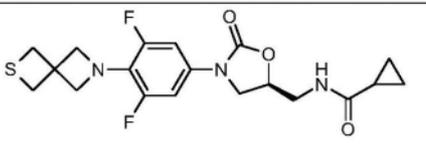
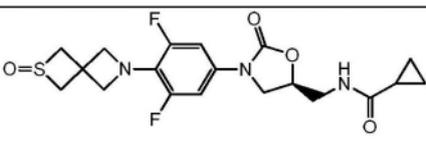
[1375]

[1376]

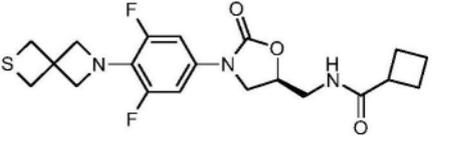
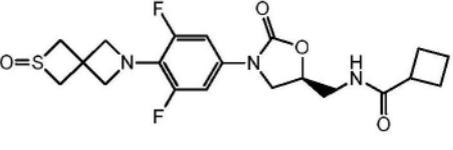
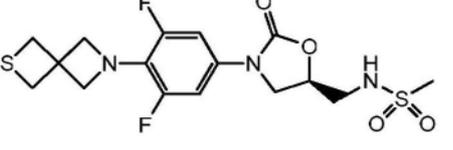
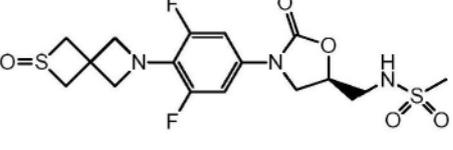
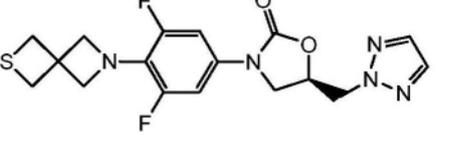
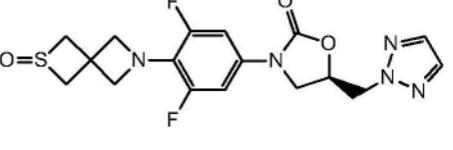
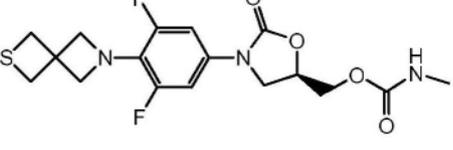
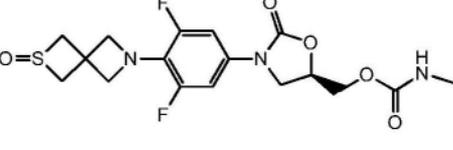
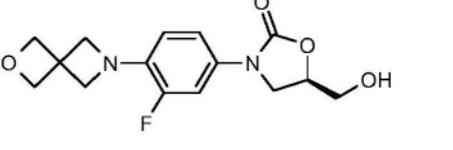
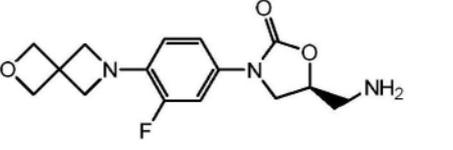
OTB-509	
OTB-513	
OBD-083	
OBD-087	
OBD-029	
OBD-242	
OTB-260	
OTB-261	
OTB523	
OTB-515	

[1377]

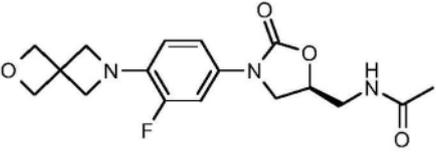
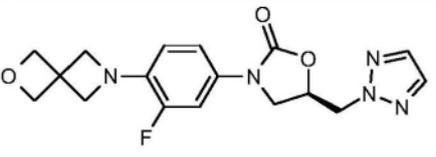
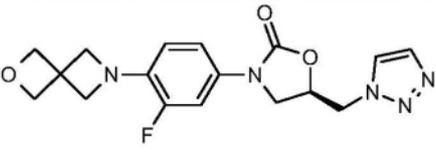
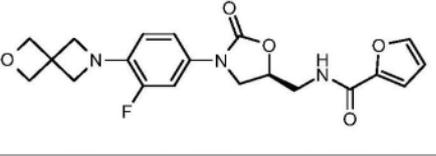
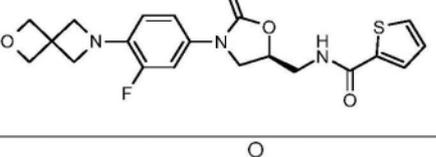
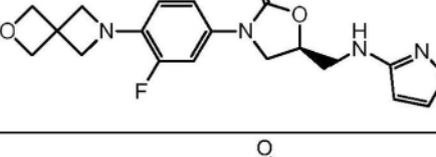
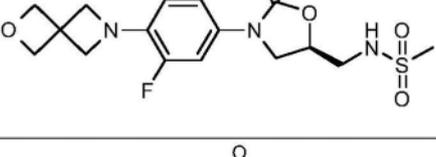
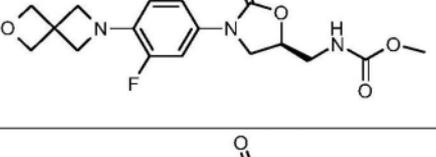
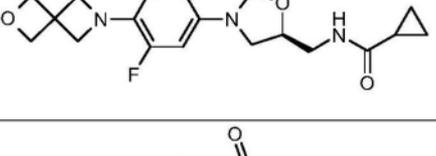
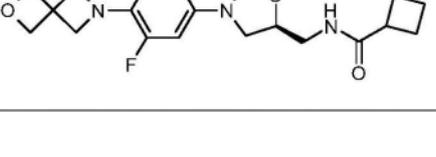
OTB-256	
OTB-241	
OTB-247	
OTB-249	
OTB-255	
OTB-250	
OTB-254	
OTB-260 -2A	
OTB-260 -2B	
OTB-260 -5A	
OTB-260 -5B	

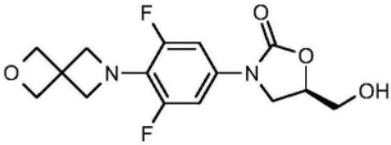
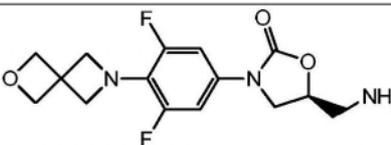
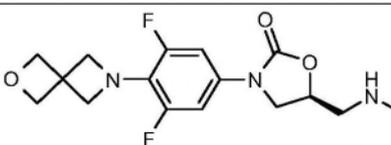
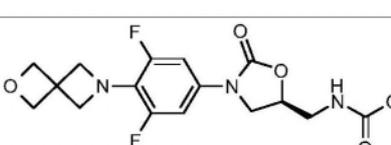
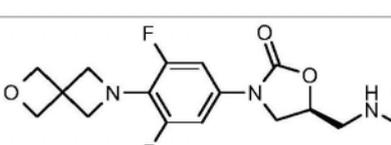
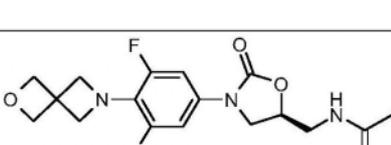
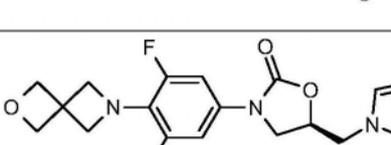
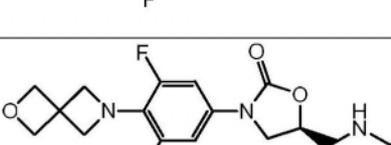
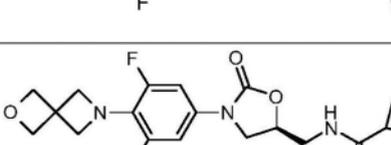
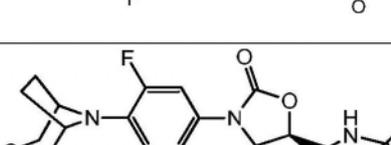
OTB-260 -4A	
OTB-260 -4B	
OTB-516	
OTB-515	
OTB-520	
OTB-242	
OTB-253	
OTB-245	
OTB-522	
OTB-243	
OTB-252	

[1378]

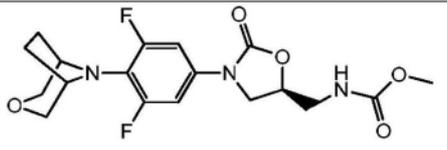
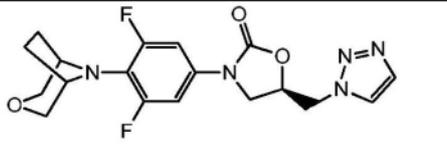
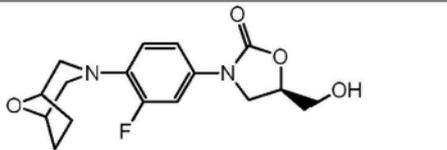
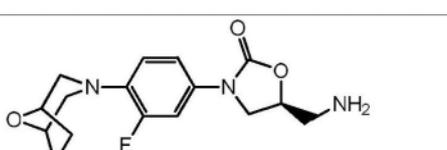
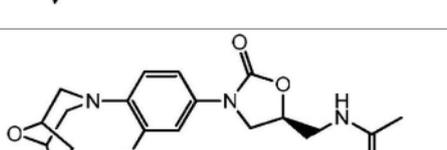
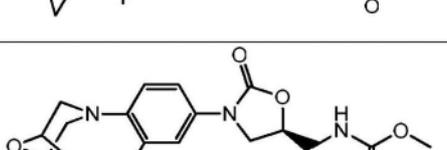
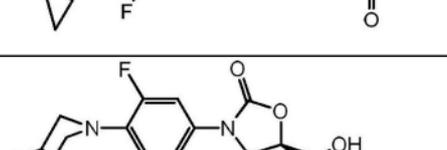
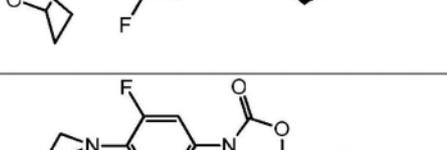
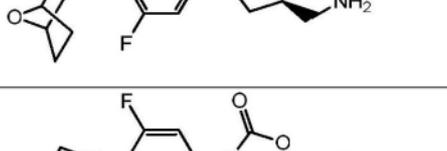
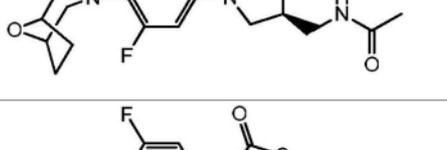
OTB-244	
OTB-251	
OTB-516 -2A	
OTB-516 -2B	
OTB-516 -6A	
OTB-516 -6B	
OTB-516 -4A	
OTB-516 -4B	
OTB-201	
OBD-057	

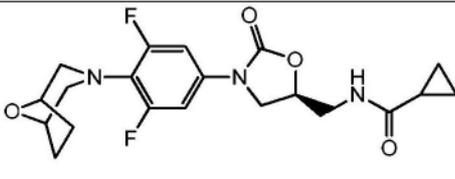
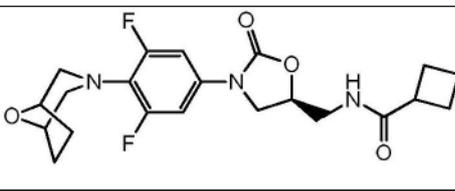
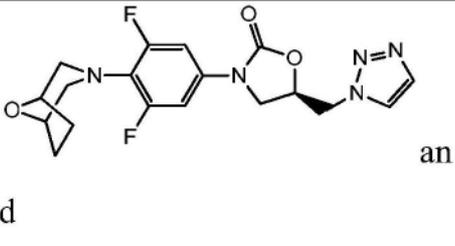
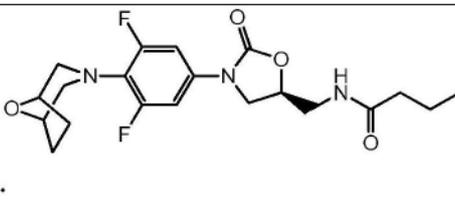
[1379]

OTB-202	
OTB-203	
OTB-204	
OTB-205	
OTB-206	
[1380] OBD-056	
OTB-222	
OTB-223	
OTB-238	
OTB-239	

OTB-229	
OBD-062	
OTB-230	
OTB-231	
OTB-232	
OTB-233	
OTB-234	
OBD-061	
OTB-240	
OBD-051	

[1381]

OBD-052	
OBD-055	
OBD-112	
OBD-113	
OBD-110	
[1382] OBD-111	
OBD-114	
OBD-115	
OBD-048	
OBD-049	

OBD-252	
OBD-253	
[1383]	
OBD-254	

[1384] 10. 一种药物组合物,其包含至少一种式I化合物或其盐、水合物或溶剂合物,和一种或多种药学上可接受的载体和/或添加剂。

[1385] 11. 式I或其盐、水合物或溶剂合物的药物组合物,进一步包含一种或多种另外的抗感染治疗物。

[1386] 12. 通过向有需要的患者施用治疗有效量的式I化合物或其盐、水合物或溶剂合物而预防和治疗人类中微生物感染的方法。

[1387] 13. 段落12所述的方法,其中所述微生物感染是由结核分枝杆菌引起的。

[1388] ***

[1389] 应当理解的是,本发明不限于上述本发明的特定实施方式,因为可以对特定实施方式进行变化,并且其仍然落入所附权利要求的范围内。