(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년03월20일
(11) 등록번호 10-2511898
(24) 등록일자 2023년03월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 417/14 (2006.01) *A61K 31/422* (2006.01)
A61K 31/554 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01) *C07D 491/107* (2006.01)
C07D 495/10 (2006.01) *C07D 498/08* (2006.01)
C07D 513/08 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 417/14 (2013.01)
A61K 31/422 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-7003093
(22) 출원일자(국제) 2016년07월15일
심사청구일자 2020년08월19일
(85) 번역문제출일자 2018년01월31일
(65) 공개번호 10-2018-0026491
(43) 공개일자 2018년03월12일
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/042486
(87) 국제공개번호 WO 2017/015106
국제공개일자 2017년01월26일
(30) 우선권주장
62/193,963 2015년07월17일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
WO2007004037 A1
(뒷면에 계속)

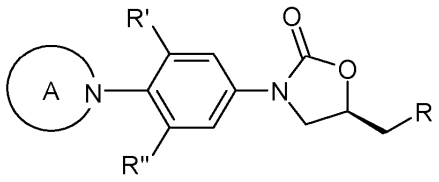
(73) 특허권자
더 글로벌 얼라이언스 포 티비 드러그 디벨롭먼트, 잉크.
미국 뉴욕 10005 뉴욕 24티에이치 플로어 월 스트리트 40
(72) 발명자
쿠퍼 크리스토퍼 비.
미국 뉴욕 10005 뉴욕 월 스트리트 40 더 글로벌 얼라이언스 포 티비 드러그 디벨롭먼트, 잉크.
황 하이홍
미국 뉴욕 10005 뉴욕 월 스트리트 40 더 글로벌 얼라이언스 포 티비 드러그 디벨롭먼트, 잉크.
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
리앤목특허법인

전체 청구항 수 : 총 6 항 심사관 : 이기철

(54) 발명의 명칭 **항미생물 요법을 위한 치환된 페닐옥사졸리디논**

(57) 요 약

본 발명은 신규한 옥사졸리디논 (화학식 I): 또는 *N*-포함하는 모노시클릭, 비시클릭 또는 스피로시클릭 치환체를 특징으로 하는 고리 A를 갖는 약학적으로 허용가능한 염, 그의 제조 방법, 및 단독으로 또는 다른 항-감염 치료제와 병용하여, *미코박테리움 투베르쿨로시스* 및 다른 미생물 감염을 치료하기 위한 약제로서 그의 용도에 관한 것이다:



(I)

(52) CPC특허분류
A61K 31/554 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 31/00 (2018.01)
C07D 491/107 (2013.01)
C07D 495/10 (2013.01)
C07D 498/08 (2013.01)
C07D 513/08 (2013.01)

(72) 발명자
장 등핑
미국 뉴욕 10005 뉴욕 월 스트리트 40 더 글로벌 얼라이언스 포 티비 드러그 디벨롭먼트, 잉크.
포투히 나데르
미국 뉴욕 10005 뉴욕 월 스트리트 40 더 글로벌 얼라이언스 포 티비 드러그 디벨롭먼트, 잉크.
카네코 타쿠시
미국 뉴욕 10005 뉴욕 월 스트리트 40 더 글로벌 얼라이언스 포 티비 드러그 디벨롭먼트, 잉크.

(56) 선행기술조사문헌
WO2007000644 A1
WO2004002967 A1
WO2003006440 A2*
WO1995007271 A1*
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2009, 제19권, 페이지 550-553*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명 세 서

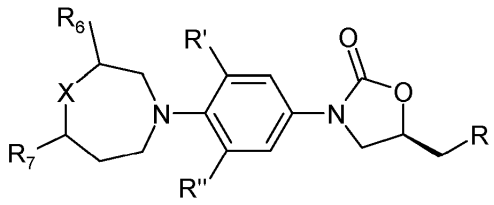
청구범위

청구항 1

삭제

청구항 2

화학식 II의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 또는 용매화물로서:



II

R은 독립적으로 $OC(O)R_2$, NR_3R_4, $NHS(O)_2R_2$, 또는 $NHC(O)R_5$이고;

R' 및 R''는 독립적으로 H, 또는 F 이고, 단 R' 및 R'' 중 적어도 하나는 F 이고;

R_2는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고;

R_3 및 R_4는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 또는 페닐이고, 단 R_3 및 R_4 모두가 H는 아니고; 또는

R_3 및 R_4가 질소에 부착되어 상기 질소와 함께 모르폴린, 티아모르폴린, 피페라진, 또는 트리아졸을 형성하고;

R_5는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_1-C_6 알콕시, 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴 또는 페닐이고;

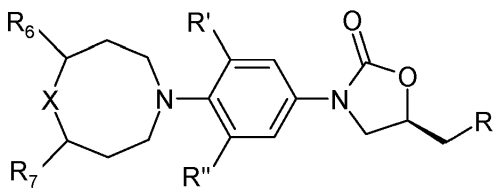
R_6 및 R_7은 H 이고;

X = S, SO, 또는 SO_2 이고;

R' =H 이고, R'' = F인 경우, R_5는 CH_3일 수 없는 것인, 화학식 II의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 또는 용매화물.

청구항 3

화학식 III의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 또는 용매화물로서:



III

R은 독립적으로 $OC(O)R_2$, NR_3R_4, $NHS(O)_2R_2$, 또는 $NHC(O)R_5$이고;

R' 및 R''는 독립적으로 H 또는 F이고, 단 R' 및 R'' 중 적어도 하나는 F 이고;

R_2는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고;

R_3 및 R_4는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 또는 페닐이거나; 또는 R_3 및 R_4가 질소에 부착되어 상

기 질소와 함께 모르폴린, 티아모르폴린, 피페라진, 또는 트리아졸을 형성하고;

R_5는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_1-C_6 알콕시, 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴 또는 페닐이고;

R_6 및 R_7은 H 이고;

X = O, S, SO, 또는 SO_2인 것인,

화학식 III의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 또는 용매화물.

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

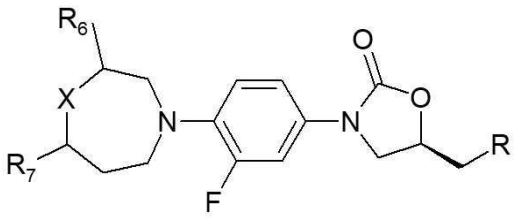
삭제

청구항 7

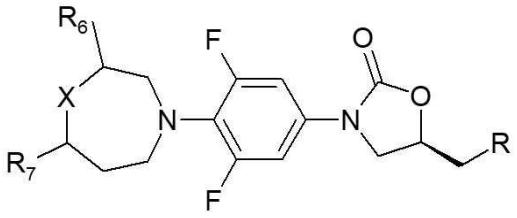
삭제

청구항 8

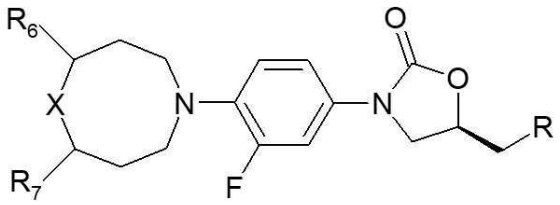
화학식 IIa, IIb, IIIa, 또는 IIIb의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 또는 용매화물로서:



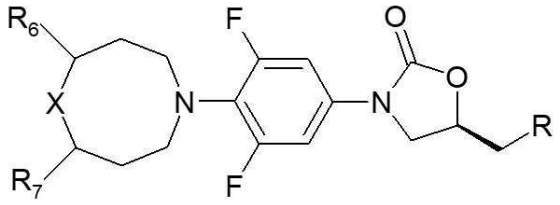
IIa



IIb



IIIa



IIIb

R은 독립적으로 $OC(O)CH_3$, $NHCH_3$, NHC_6H_5, 1,2,3-트리아졸, 1,2,4-트리아졸, 1,2,5-트리아졸, $NHS(O)_2R_2$, 또는 $NHC(O)R_5$이고;

R_2는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이고;

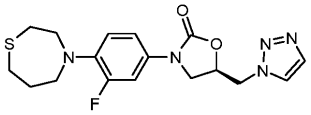
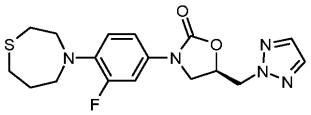
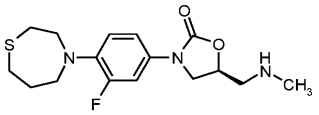
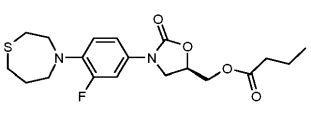
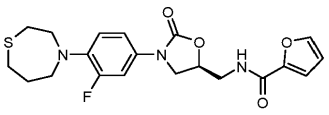
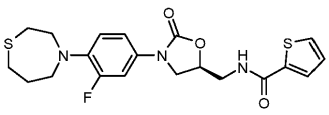
R_5는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_1-C_6 알콕시, 푸란, 티오펜 또는 페닐이고; 화학식 IIa에서, R_5는 CH_3일 수 없고; 및

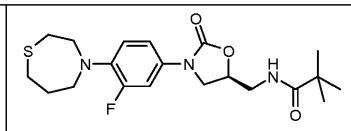
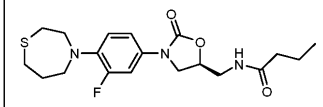
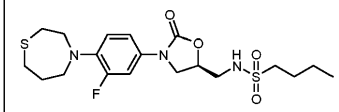
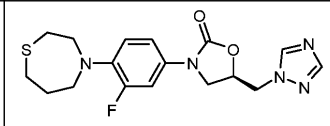
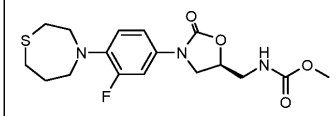
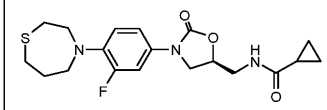
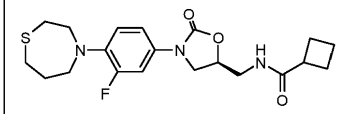
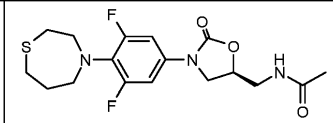
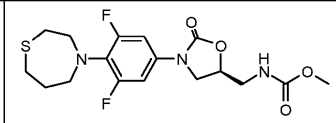
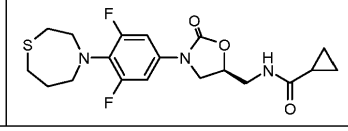
X = O, S, SO, 또는 SO_2 이고, 단 화학식 IIa 및 화학식 IIb에서 X는 O가 아닌 것인,

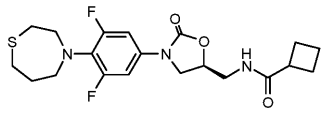
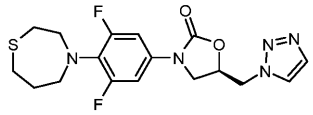
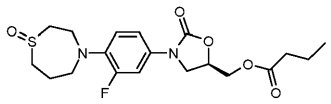
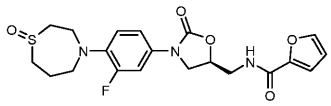
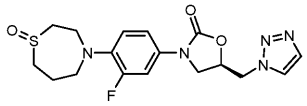
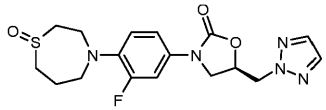
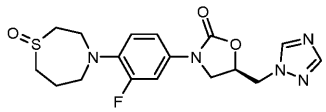
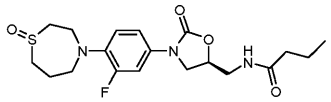
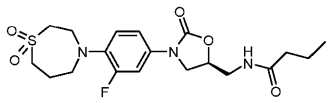
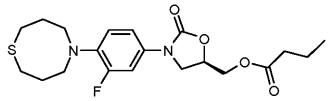
화학식 IIa, IIb, IIIa, 또는 IIIb의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 또는 용매화물.

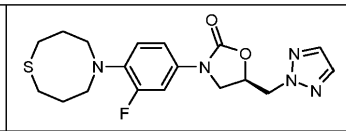
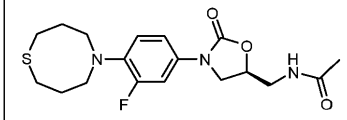
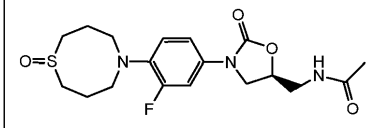
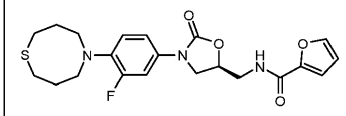
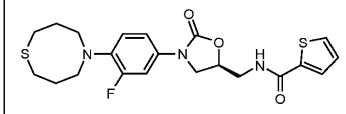
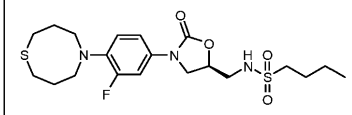
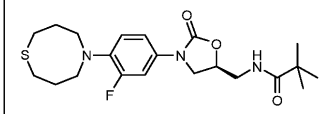
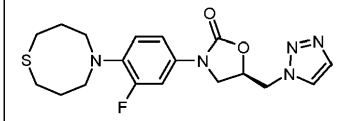
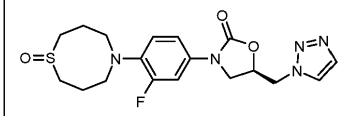
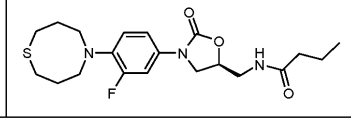
청구항 9

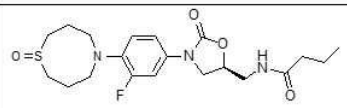
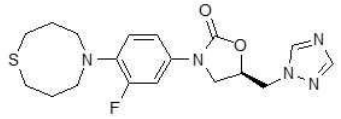
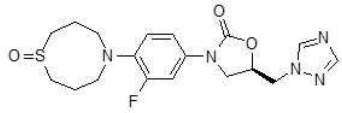
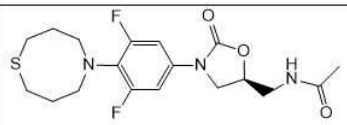
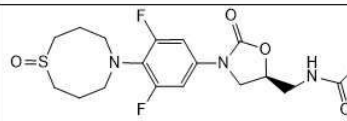
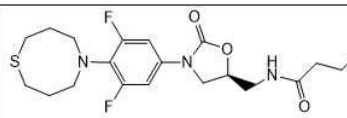
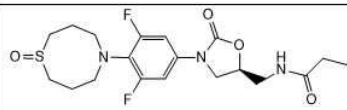
하기 화합물로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 또는 용매화물:

OTB-107	
OTB-106	
OTB-109	
OTB-108	
OTB-111	
OTB-112	

OTB-115	
OBD-005	
OTB-116	
OTB-119	
OTB-412	
OTB-413	
OTB-414	
OTB-407	
OTB-410	
OTB-408	

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

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	 및
OBD-241	

청구항 10

청구항 2, 3, 8, 및 9 중 어느 한 항에 따른 적어도 하나의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 또는 용매화물, 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 및/또는 첨가제를 포함하는, 인간에서의 미생물 감염의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

청구항 10에 있어서, 상기 미생물 감염은 *미코박테리움 투베르쿨로시스* (*Mycobacterium tuberculosis*)에 의해 유발되는 것인 약학적 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 일반적으로 항박테리아 활성을 갖는 화합물, 더 구체적으로 항-결핵 특성을 갖는 화합물에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 결핵 치료를 필요로 하는 환자에서 결핵을 치료하는데 유용한 치환된 페닐옥사졸리디논 (phenyloxazolidinone) 화합물에 관한 것이다.

[0002] 이하에 인용되거나 또는 의존되는 모든 문헌이 본원에 참조로 포함된다.

배 경 기 술

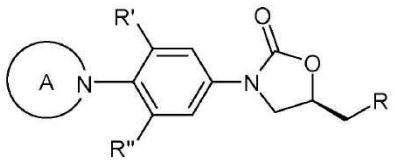
[0003] 리네졸리드 (Linezolid)는 혁신 신약 (first-in-class drug)이고, *스타필로코쿠스 아우레우스* (*Staphylococcus aureus*)/메티실린-저항성 *에스. 아우레우스* (*S. aureus*), 반코마이신-저항성 *엔테로코시* (*Enterococci*), 및 *스트렙토코쿠스 뉴모니에* (*Streptococcus pneumoniae*) (Pen-S)에 의해 유발되는 병원내 (nosocomial) 및 지역사회-획득 (community-acquired) 폐렴 및 피부 감염의 치료를 포함하는 수많은 임상 적용에 대해 2000년에 승인되었다. 리네졸리드는 1 μg/ml 미만의 최소 저해 농도 (minimum inhibitory concentration: MIC)로, 다제-저항성 (multidrug-resistant: MDR) 및 광범위 약제 저항성 (extensively drug resistant: XDR) 균주를 포함하는 *미코박테리움 투베르쿨로시스* (*Mycobacterium tuberculosis*)에 대한 인 비트로 정균 활성 (bacteriostatic activity)을 나타내었다. 그러나, 이는 결핵의 쥐과 (murine) 모델에서 보통의 활성만을 나타내었다. 그럼에도 불구하고, 리네졸리드는 다제-저항성 결핵을 치료하기 위한 병용 요법에서 오프-라벨 (off-label)로 사용되었다.

[0004] 현재 임상 개발 중에 있는 옥사졸리디논 (Oxazolidinones)은 안전 한계 (safety margin)가 매우 좁거나 또는 안전 한계가 없고, 미토콘드리아 단백질 합성 (mitochondrial protein synthesis: MPS) 저해와 관련이 있는 것으로 여겨지는 장기 투여 (즉, 1개월 초과) 후에 동물에서 골수 독성을 나타내었다. 상기 화합물 부류의 항미생물 작용 기전은 미생물 단백질 합성을 저해하기 때문에, 상기 화합물에 의해 나타내는 MPS 저해 및 결과적인 골수 독성은 기전 특이성 (mechanism specific)인 것으로 고려된다. 상기 옥사졸리디논은 일반적으로 높은 청소율 (clearance)을 나타내므로, 효과적인 노출을 달성하기 위해서 TB 또는 이들이 발병되는 다른 적응증의 임상 치료에서 고용량의 투여 (예컨대, 1일 500 mg 내지 1600 mg)를 필요로 한다. 그러므로, TB에 대한 효력 (potency) 및 효능 (efficacy)이 향상되고, 전신 청소율을 감소시켜서 500 mg 미만으로 1일 투여량을 감소시키며, MPS 저해 및 관련된 골수 독성을 감소시켜서, 장기 투여를 위한 안전 한계를 향상시키는 것이 입증된 TB 치료를 위한 새로운 세대의 옥사졸리디논을 동정하는 것이 매우 바람직할 것이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 본 발명은 신규한 하기 화학식 I의 옥사졸리디논, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 또는 용매화물에 관한 것이다:



(I)

[0006]

[0007] 상기에서,

[0008] R은 독립적으로 OR_1, $OC(O)R_2$, $OC(O)NHR_2$, $OS(O_2)R_2$, $NHS(O)_2R_2$, NR_3R_4, $NHC(O)R_5$이고;

[0009] R' 및 R''은 독립적으로 H, F, Cl 또는 OMe이고;

[0010] 각 R_1은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 시클로알킬이고, 상기 알킬, 시클로알킬은 할로, 히드록시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬옥시로부터 선택된 1 내지 4개의 기로 선택적으로 치환되고;

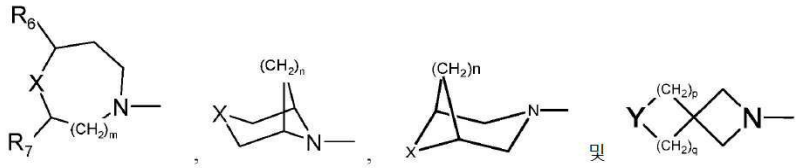
[0011] 각 R_2는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴 또는 아릴이고, 상기 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 또는 아릴은 할로, 히드록실, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 아실옥시, CF_3, NO_2, CN 및 NH_2로부터 선택된 1 내지 4개의 기로 선택적으로 치환되고;

[0012] 각 R_3 및 R_4는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, 헤테로시클릴 헤테로아릴, 아릴이거나; 또는 R_3 및 R_4가 질소에 부착되어 상기 질소와 함께, O, S, 또는 N으로부터 선택된 1 내지 3개의 부가의 헤테로원자를 갖는 4- 내지 8-원 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴을 형성하고, 상기 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴,

또는 아릴은 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, CF_3, NO_2, CN으로부터 선택된 1 내지 4개의 기로 선택적으로 치환되고;

[0013] 각 R_5는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, C_1-C_6 알콕시, 헤테로아릴, 아릴이고, 상기 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 또는 아릴은 할로, 히드록실, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 아실옥시, CF_3, NO_2, CN 및 NH_2로부터 선택된 1 내지 4개의 기로 선택적으로 치환되고;

[0014] 고리 A는

[0015]  으로부터 선택되고,

[0016] 상기에서,

[0017] 각 R_6 및 R_7은 독립적으로 H, F, CH_3, CH_2CH_3, CF_3, 페닐이고;

[0018] X = O, S, SO, SO_2;

[0019] Y = O, S, SO, SO_2, 및 NR_8;

[0020] m은 1, 또는 2이고;

[0021] n은 1, 또는 2이고;

[0022] p는 1, 또는 2이고;

[0023] q는 1, 또는 2이고;

[0024] R_8은 독립적으로 H, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, $COCH_3$, 및 p-톨루엔술포닐이고, 상기 알킬, 시클로알킬은 할로, 히드록실, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 아실옥시, CF_3, NO_2, CN 및 NH_2로부터 선택된 1 내지 4개의 기로 선택적으로 치환된다.

[0025] 부가의 양태에서, 본 발명은 적어도 하나의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염, 수화물, 또는 용매화물, 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 및/또는 첨가제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0026] 부가의 양태에서, 본 발명은 치료적으로 유효한 양의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염, 수화물, 또는 용매화물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계에 의한, 인간에서 미생물 감염을 치료하는 방법을 제공한다.

[0027] 부가의 양태에서, 본 발명은 하나 이상의 부가의 항-감염 (anti-infective) 치료제를 더 포함하는, 화학식 I, 또는 그의 염, 수화물, 또는 용매화물의 약학적 조성물을 포함한다.

[0028] 더 부가의 양태에서, 본 발명은 인간에서 항-결핵 (TB) 작용제로 사용하기 위한 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 또는 용매화물에 관한 것이다.

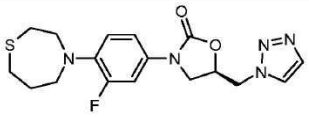
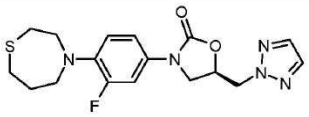
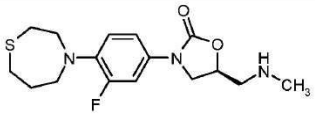
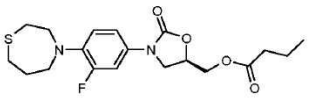
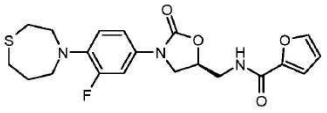
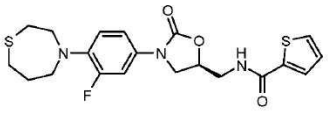
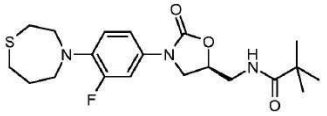
과제의 해결 수단

[0029] 본 발명의 일 양태는 상기에 도시 및 개시된 화학식 I에 따른 신규한 화합물을 제공하는데 있다. 구체적으로, 본 발명의 화합물은 그람 (gram)-양성 호기성 박테리아인, *미코박테리움 투베르쿨로시스*, *미코박테리움 아비움* (*Mycobacterium avium*) 등을 포함하는 수 많은 인간 및 가축 병원균에 효과적인 유용한 항미생물제이다. 결과적으로, 본 발명은 신규한 화학식 I에 따른 화합물뿐만 아니라 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 또는 용매화물을 제공한다. 화학식 I에서 변수에 대한 값이 하기 문단에서 제공된다.

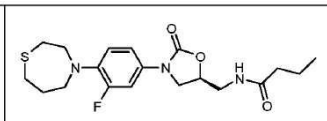
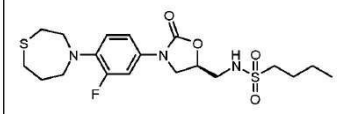
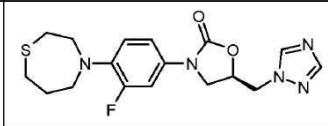
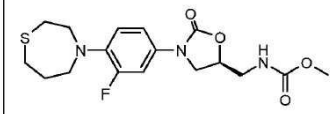
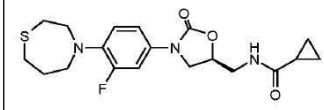
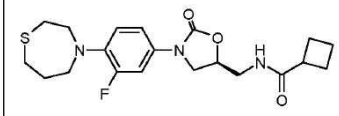
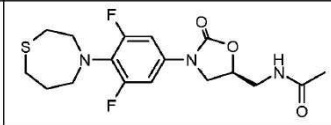
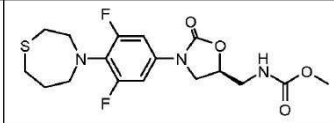
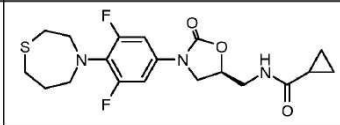
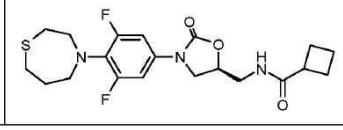
[0030] 하기 표 1은 본 발명의 화합물들의 몇가지 구체적인 예를 나타내고, 하기 실시예 9 및 10에 개시된 바와 같이 테스트된 *미코박테리움 투베르쿨로시스* H37Rv 균주에 대한 그의 구조뿐만 아니라 그의 인 비트로 활성, 및 인 비트로 MPS 저해 활성을 각각 나타내었다. 하기 표 1에 개시된 바와 같이, 강력한 항-결핵 작용제는 낮은 MIC

값을 입증하였다 (MIC가 1 μg/mL 미만인 특정 화합물). 반대로, 높은 MPS 저해 IC_{50}은 인 비트로에서 감소된 미토콘드리아 단백질 합성 활성을 나타내고, 인 비보에서 감소된 골수억제 (myelosuppression) 독성을 나타낸다. 본 발명의 특정 구현예에서, 최상의 치료 지수를 갖는 화합물은 상대적으로 더 높은 MPS 저해 IC_{50}과 조합된 상대적으로 더 낮은 MIC 값을 나타내는 화합물이다. 본 발명의 대표적인 화합물이 하기 표 1에 제공된다 (항목 "NA" (즉, "이용가능하지 않음 (not available)")는 특정 값이 측정되지 않았음을 나타낸다):

표 1

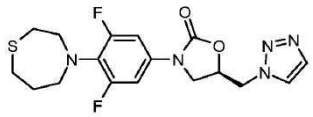
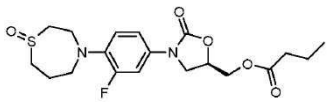
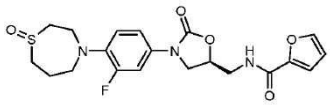
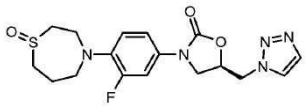
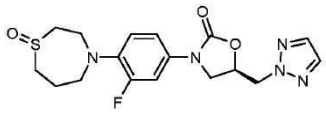
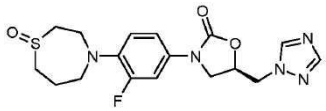
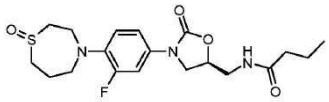
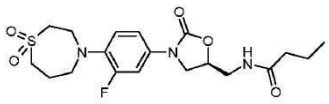
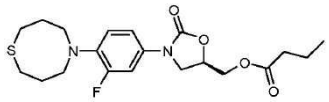
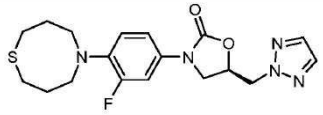
화합물	구조	HRMS $[M+H]^+$	$H_{37}Rv$ 에 대한 MIC (μg/mL)	IC_{50} (μM) MPS 저해
OTB-107		378.1396	0.03	84.85
OTB-106		378.1403	2	> 100
OTB-109		340.1484	32	NA
OTB-108		397.1613	0.125	> 100
OTB-111		420.1400	0.125	60.32
OTB-112		382.1620	0.5	> 100
OTB-115		410.1942	3.733	> 100

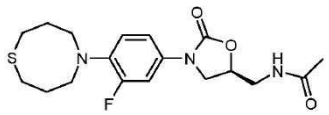
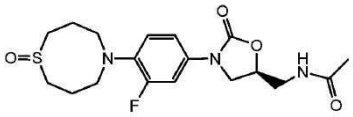
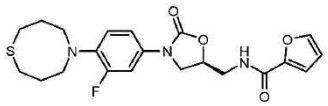
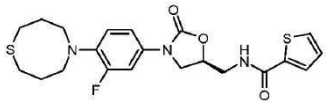
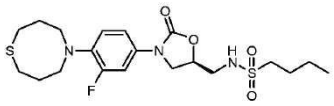
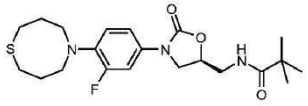
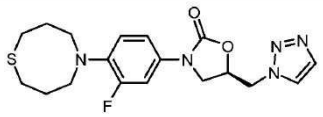
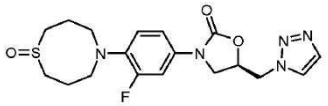
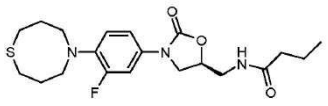
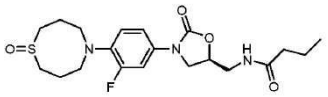
[0031]

OBD-005		395.1679	0.055	15.63
OTB-116		446.1623	3.812	> 100
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

[0032]

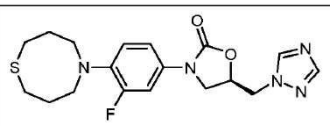
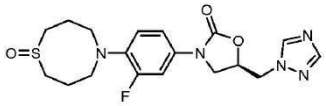
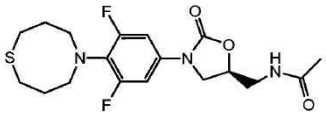
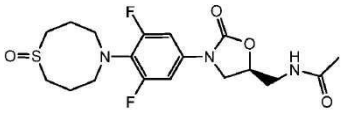
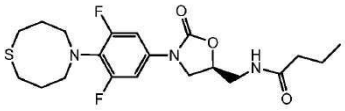
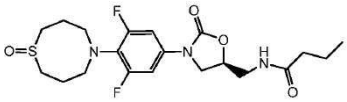
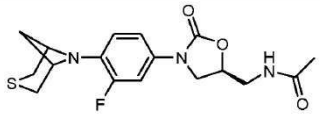
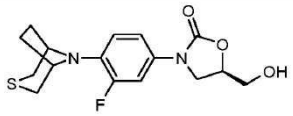
[0033]

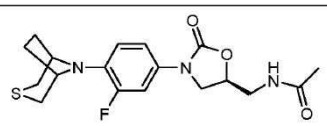
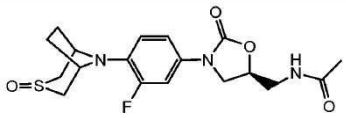
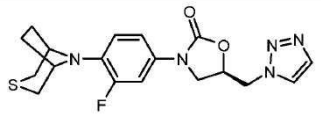
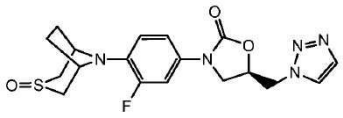
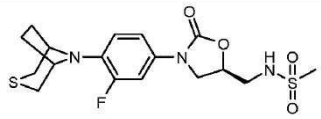
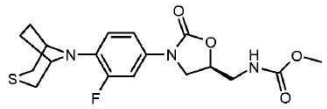
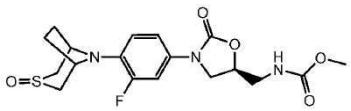
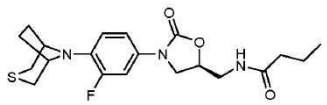
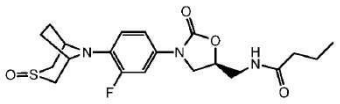
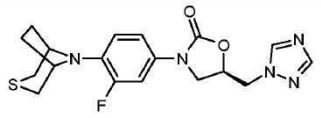
OTB-411		396.1296	0.124	8.73
OTB-126		413.1573	0.847	35.60
OTB-127		436.1371	1.234	10.15
OTB-137		394.1328	0.277	7.64
OTB-138		394.1338	7.565	> 100
OTB-140		394.1339	3.695	> 100
OBD-006		411.1628	0.49	7.485
OBD-007		427.1577	0.46	19.81
OTB-110		411.1786	0.125	> 100
OTB-113		392.1590	2	> 100

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
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

[0034]

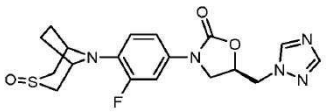
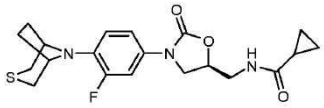
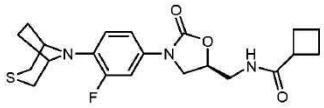
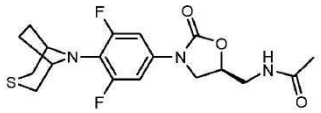
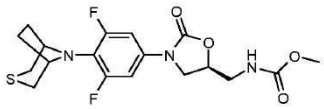
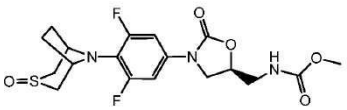
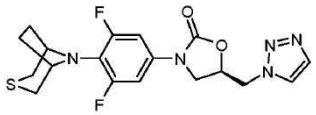
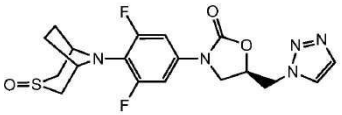
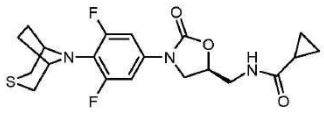
[0035]

OBD-008		391.1478	3.513	29.89
OBD-009		407.1427	21.052	> 100
OBD-027			0.3	NA
OBD-240			NA	NA
OBD-026			0.4	NA
OBD-241			NA	NA
OTB-227		366.1277	0.889	15.22
OTB-501		339.1169	4.5	NA
OBD-081		407.9	0.47	77
OBD-085			1.1	>100

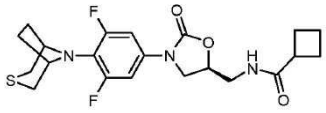
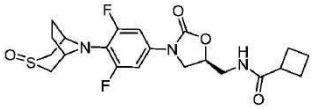
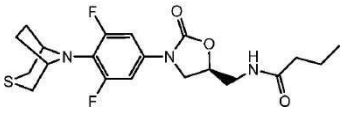
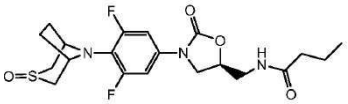
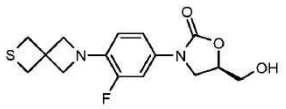
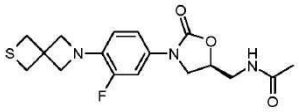
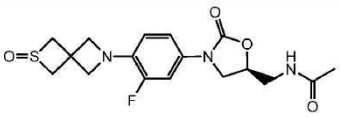
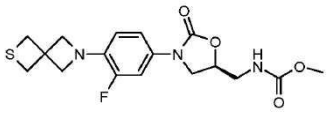
OTB-502		380.1435	0.246	13.55
OTB-503		396.1379	0.2-1.3	78->100
OTB-504		390.1385	0.5-0.7	17-> 100
OTB-505		406.1339	1.8-3.5	57->100
OTB-236		416.1097	14.256	NA
OTB-237		396.1388	0,03-0.11	15-23
OTB-518			3.5	73
OBD-016		407.1679	0.486	13
OBD-017		423.8	5.8-6.3	41
OBD-021		389.1322	27.456	NA

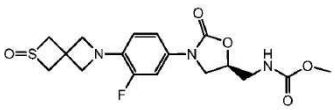
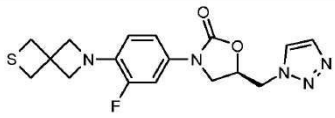
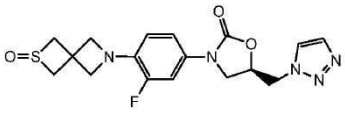
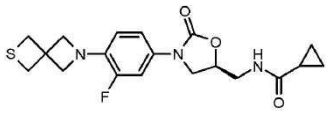
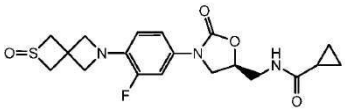
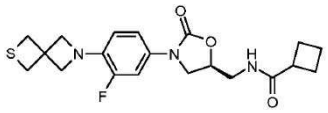
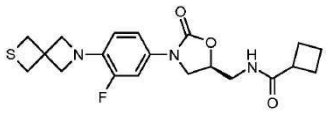
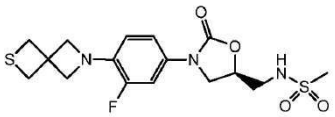
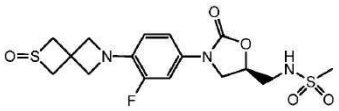
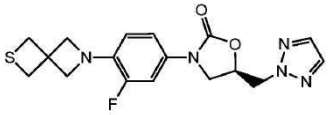
[0036]

[0037]

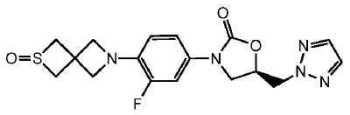
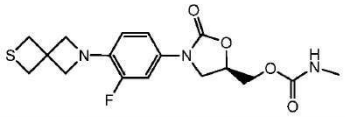
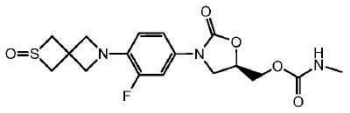
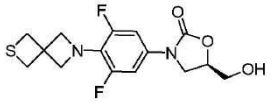
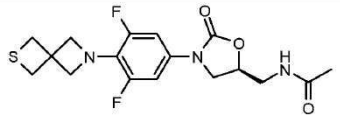
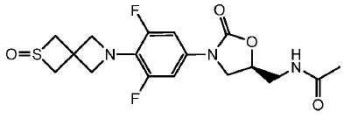
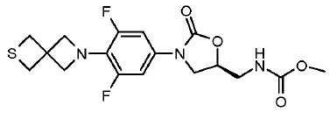
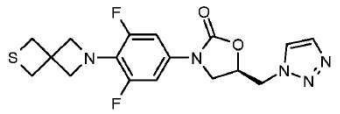
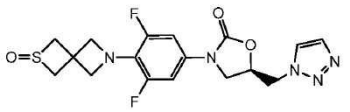
OBD-018		405.1271	> 32	NA
OTB-506		406.1527	1	8
OTB-507		420.1736	0.7	10
OTB-510		398.1329	0.03-0.22	3-7
OTB-514		414.1275	0.5	25
OTB-512		414.1278	0.063	42.47
OTB-519			0.9	51
OTB-511		408.1295	0.06-0.2	9-> 100
OTB-517			1.3-2	30-55
OTB-508		424.1484	0.2	8

[0038]

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

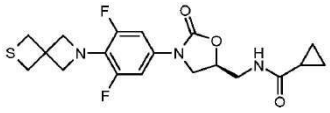
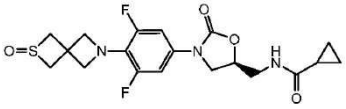
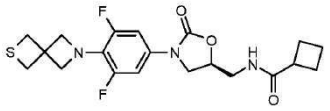
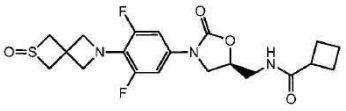
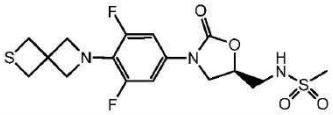
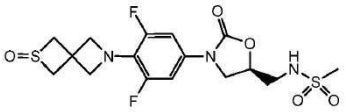
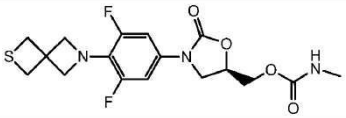
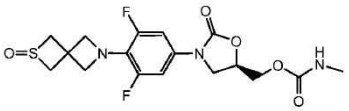
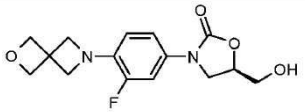
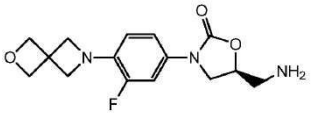
OTB-256			4	46
OTB-241		376.1231	0.116	19.81
OTB-247		392.0	1.2-1.4	10
OTB-249		392.1426	0.06-0.15	7->100
OTB-255		408.1378	1.9	10
OTB-250		428.2	0.06	10->100
OTB-254		422.1531	1.8	23
OTB-260-2A		402.1	0.82	>100
OTB-260-2B		418.0	0.49	>100
OTB-260-5A		376.1	0.44	>100

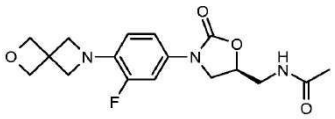
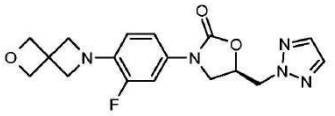
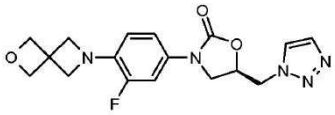
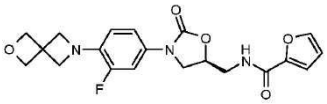
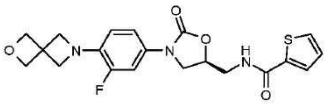
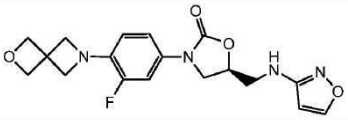
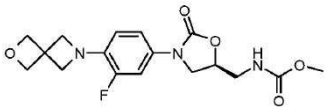
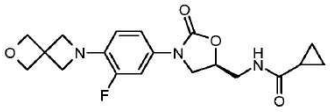
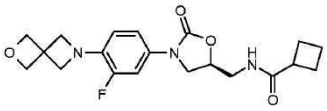
[0039]

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
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

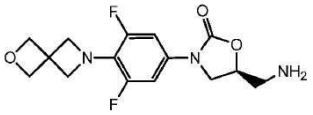
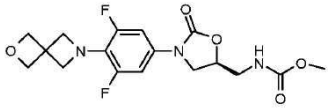
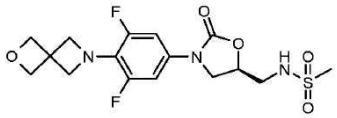
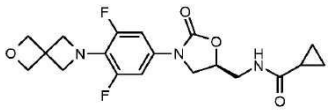
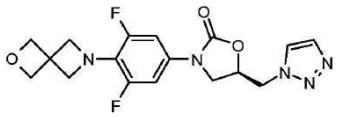
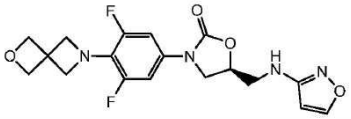
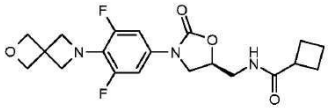
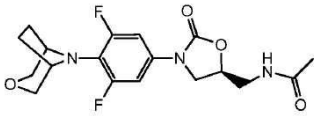
[0040]

[0041]

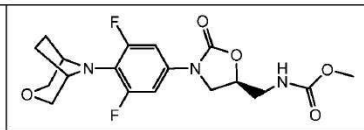
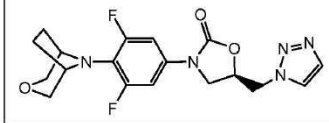
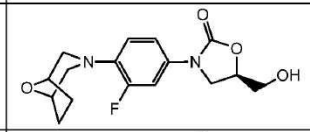
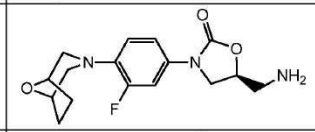
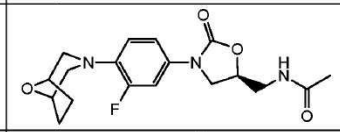
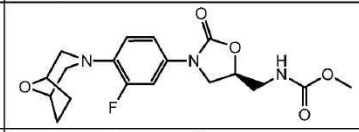
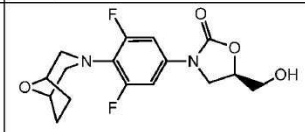
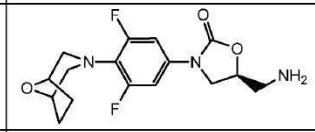
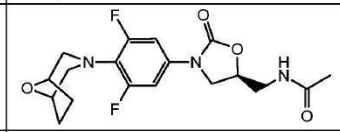
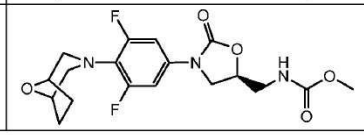
OTB-243		410.1331	0.03	14
OTB-252		426.1278	0.7	52
OTB-244		424.1483	0.02-0.6	6->22
OTB-251		440.1441	0.9	24
OTB-516-2A		420.1	0.05	>100
OTB-516-2B		436.0	3	>100
OTB-516-4A		400.1	0.03	>100
OTB-516-4B		416.0	4.7	>100
OTB-201		309.1269	16	NA
OBD-057			0.4	67

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
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

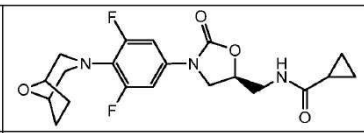
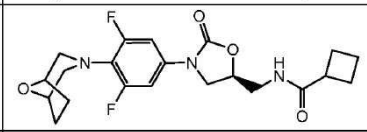
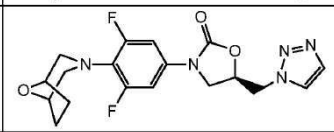
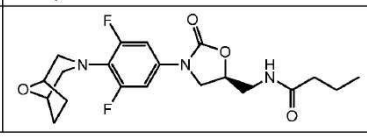
[0042]

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
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

[0043]

OBD-052		398.0	0.95	13
OBD-055		391.8	1.3	15
OBD-112			3.5	>100
OBD-113			0.39	>100
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

[0044]

OBD-252			0.47	32.3
OBD-253			0.53	65
OBD-054			0.5	6-31
OBD-254			0.73	36

[0045]

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0046] 정의

[0047] 달리 명시하지 않는 한 본원에서 사용되는, "알킬 (alkyl)"은 특정한 탄소 원자 수를 갖는 분지쇄 및 직쇄 포화된 지방족 탄화수소 기를 포함한다. 알킬기에 대해 통상적으로 사용되는 약어가 본 출원 전반에서 사용되고, 예컨대 메틸은 "Me" 또는 CH_3을 포함하는 기존의 약어 또는 정의된 말단기를 갖지 않는 연장된 결합인 기호, 예컨대 로 표시될 수 있고, 에틸은 "Et" 또는 CH_2CH_3으로 표시되고, 프로필은 "Pr" 또는 $CH_2CH_2CH_3$으로 표시되고, 부틸은 "Bu" 또는 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ 등으로 표시될 수 있다. "C_{1-6} 알킬" (또는 "C_1-C_6 알킬")은, 특정 수의 탄소 원자를 갖는 모든 이성질체를 포함하는, 분지쇄 또는 직쇄 알킬기를 의미한다. C_{1-6} 알킬은 모든 헥실 알킬 및 펜틸 알킬 이성질체뿐만 아니라 n-, 이소-, sec- 및 t-부틸, n- 및 이소프로필, 에틸 및 메틸을 포함한다. 수가 제공되지 않는다면, 1-10개의 탄소 원자는 선형 또는 분지쇄형 알킬기를 의도하는 것이다. C_{1-6} 알킬이 1-3개의 불소 또는 1-3개의 염소 원자로 치환되거나 또는 비치환될 수 있다.

[0048] "시클로알킬 (cycloalkyl)"은 헤테로원자 (heteroatoms)를 포함하지 않는 C_{3-10} 카르보사이클 (carbocycles)을 의미한다. 예를 들면, 시클로알킬은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 데카히드로나프틸 등을 포함한다.

[0049] "아릴 (aryl)"은 6-12개의 탄소 원자를 포함하는 모노- 및 비시클릭 방향족 고리를 의미한다. 아릴의 예로는 페닐, 나프틸, 인데닐 등을 포함하고, 이에 한정되지 않는다. 아릴은 또한 아릴기에 융합된 모노시클릭 고리를 포함한다. 예로는 테트라히드로나프틸, 인다닐 등을 포함한다.

[0050] "헤테로시클릴 (heterocyclyl)"은, 달리 명시하지 않는 한, N, O 및 S로부터 선택된 1-2개의 헤테로원자를 포함하는 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원 모노시클릭 포화된 고리를 의미하고, 상기 부착점은 탄소 또는 질소일 수 있다. "헤테로시클릴"의 예로는 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 이미다졸리디닐 등을 포함하고, 이에 한정되지 않는다. 상기 용어는 또한 방향족이 아닌 부분 불포화된 모노시클릭 고리, 가령 질소를 통해 부착된 2- 또는 4-피리돈 또는 *N*-치환된-(1*H*, 3*H*)-피리미딘-2, 4-디온 (*N*-치환된 우라실)을 포함한다. 헤테로시클릴은 또한 대전된 형태 (charged form)의 상기 모이어티, 예컨대, 피페리디늄을 포함할 수 있다.

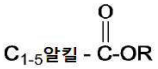
[0051] "헤테로아릴 (heteroaryl)"은 5 내지 10개의 원자를 가지며, N, O, 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 모노- 또는 비시클릭 방향족 고리 또는 고리 시스템을 의미한다. 예로는 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피롤릴, 푸라닐, 트리아지닐, 티에닐, 피리미딜, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 이속사졸릴, 트리아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 피리딜, 피리디닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 테트라졸릴 등을 포함하고, 이에 한정되지 않는다. 헤테로아릴은 또한 비-방향족 또는 부분 방향족인 헤테로사이클에 융합된 방향족 헤테로시클릭기, 및 시클로알킬 고리에 융합된 방향족 헤테로시클릭 기를 포함한다. 헤테로아릴의 부가의 예로는 이미다조피리디닐, 이미다조피리다지닐, 피라졸로피라졸릴, 인다졸릴, 티에노피라졸릴, 피라졸로피리디닐, 및 이미다조티아졸릴을 포함하고, 이에 한정되지 않는다. 헤테로아릴은 또한 대전된 형태의 상기 기, 가령 피리디늄을 포함한다. 구현예에서, 헤테로아릴은 트리아졸릴, 이미다졸릴, 옥사디아졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 및 피리디닐이다.

[0052] "헤테로시클릭 알킬 (heterocyclic alkyl)"은, 달리 명시하지 않는 한, 전술한 바와 같이 헤테로시클릴의 탄소 또는 질소 원자에 결합된 분지쇄 및 직쇄 포화된 지방족 탄화수소 기를 포함한다.

[0053] "할로겐 (또는 할로)"은 불소 (플루오로), 염소 (클로로), 브롬 (브로모) 및 요오드 (아이오도)를 포함한다. 일 구현예에서, 할로겐은 염소 또는 불소이다.

[0054] 명명된 치환체에 의한 치환은 고리 치환이 화학적으로 허용되어 안정한 화합물을 생성하는 한 고리 (예컨대, 아릴, 헤테로아릴 고리, 또는 포화된 헤테로시클릭 고리)내에 임의의 원자에서 허용된다. "안정한 (stable)" 화합물이 제조 및 단리될 수 있고, 그의 구조 및 특성은 유지되거나 또는 개시된 목적을 위해 상기 화합물을 사용할 수 있는 기간 동안 본질적으로 변화하지 않고 유지될 수 있다.

[0055] 본 개시내용 전체에 걸쳐 사용된 표준 명명법하에서, 지정된 곁사슬의 말단 부분이 먼저 개시되고, 이어서 부착

지점을 향해 인접한 관능기가 개시된다. 예를 들면, C_{1-5} 알킬 COOR은  과 같다.

[0056] 변수 (예컨대, R, R_x 등)가 임의의 구성요소 또는 화학식에서 1회 초과로 나타날 때, 각 발생에 대한 그의 정의는 모든 다른 발생에서 그의 정의와 독립적이다. 또한, 치환체 및/또는 변수의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물을 유도하는 경우에만 허용된다.

[0057] 본 개시내용의 화합물을 선택할 때, 당분야의 통상의 지식을 가진 자라면 다양한 치환체들, 즉 R^1, R^2, R 등이 화학적 구조 연결성 및 안정성의 공통 원리에 따라 선택되어야 함을 인식할 것이다.

[0058] 용어 "치환된 (substituted)"은 명명된 치환체에 의한 다수의 치환 정도를 포함하는데 사용된다. 여기서 다수의 치환체가 청구되는 경우, 상기 치환된 화합물이 개시된 치환체의 하나 이상에 의해 독립적으로 치환될 수 있다. 독립적으로 치환되는 것은, 상기 (둘 이상의) 치환체는 동일하거나 또는 상이할 수 있다는 것을 의미한다.

[0059] 치환체 또는 변수가 다수의 정의를 갖는 경우, 상기 치환체 또는 변수가 지시된 정의로 구성된 그룹으로부터 선택되는 것과 같이 정의된다.

[0060] 염 (salts):

[0061] 구조적 화학식 I의 화합물은 또한 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 본 발명의 화합물이 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 투여될 수 있다. 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 무기 또는 유기 염기 또는 산을 포함하는 약학적으로 허용가능한 염기 또는 산으로부터 제조된 염을 의미한다. 염기성 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은 상기 유리 염기를 적합한 유기 또는 무기 산과 혼합하여 일반적으로 제조된 본 발명의 화합물의 비-독성 염을 나타낸다. 본 발명의 염기성 화합물의 대표적인 염은 하기를 포함하고, 이에 한정되지 않는다: 아세테이트, 아스코르베이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 비카르보네이트, 비술페이트, 비타르트레이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포술포네이트, 캄실레이트, 카르보네이트, 클라불라네이트, 시트레이트, 에데테이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 히드로브로미드, 히드로클로리드, 락토비오네이트, 라우레이트, 말레이트, 말레에이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸브로미드, 메틸니트레이트, 메틸술페이트, 메탄술포네이트, 포스페이트/디포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 술페이트, 수바세테이트, 숙시네이트, 탄네이트, 타르트레이트, 테오클레이트, 티오시아네이트, 토실레이트, 트리에티오다이드, 발레레이트 등. 화학식 I에 의해 포함되는 산의 적합한 약학적으로 허용가능한 염은, 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 페릭 (ferric), 페로스 (ferrous), 리튬, 마그네슘, 망가닉 (manganic), 망가모스 (mangamous), 칼륨, 나트륨, 아연 등을 포함하는 무기 염기로부터 생성된 염을 포함하고, 이에 한정되는 않는다. 약학적으로 허용가능한 유기 비-독성 염기로부터 유래된 염은, 1차, 2차, 및 3차 아민, 시클릭 아민, 디시클로헥실 아민 및 염기성 이온-교환 수지, 가령 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 히드라바민, 이소프로필아민, 리신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 퓨린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메타민 등을 포함한다.

[0062] 화학식 I의 화합물의 용매화물 및 수화물이 또한 본 발명에 포함된다.

[0063] 본 발명은 또한 하기에 개시된 바와 같이 화학식 I의 화합물을 합성하는 방법을 개시하였다.

[0064] 관심있는 본 발명의 일 양태는 인간에서 미생물 감염의 치료 방법에 사용하기 위한, 화학식 I에 따른 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 또는 용매화물에 관한 것이다.

[0065] 관심있는 본 발명의 다른 양태는 미생물 감염 치료를 필요로 하는 인간 환자에서 미생물 감염을 치료하는 방법이고, 상기 방법은 치료적으로 유효한 양의 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 또는 용매화물을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0066] 부가의 양태에서, 본 발명은, 하나 이상의 부가의 항-감염제를 더 포함하는, 화학식 I, 또는 그의 염, 수화물, 또는 용매화물의 약학적 조성물을 제공한다.

[0067] 더 부가의 양태에서, 본 발명은 인간에서 항-결핵 (TB) 작용제로 사용하기 위한 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 또는 용매화물에 관한 것이다.

[0068] 본 발명의 화합물은 미가공 화학제 (raw chemical)로 투여될 수 있지만, 이들을 약학적 조성물로 제공하는 것이 바람직하다. 그러므로, 부가의 양태에 따르면, 본 발명은 하나 이상의 그의 약학적 담체와 함께, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물 및 선택적으로 하나 이상의 다른 치료 성분들을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 상기 담체(들)는 상기 조제의 다른 성분들과 상용성 (compatible)이 있지만 그의 수용자 (recipient)에게 유해하지 않은 의미에서 "허용가능 (acceptable)"해야 한다.

[0069] 상기 조제는 경구, 비경구 (피하, 피부내, 근육내, 정맥내 및 관절내를 포함), 직장 및 국소 (피부, 볼 (buccal), 설하 및 안구내 (intraocular)를 포함) 투여에 적합한 것을 포함한다. 가장 적합한 경로 (route)는 수용자의 상태 및 질환에 의존할 것이다. 정제, 캡슐, 안구내 국소 조제 및 비경구 용액은 아미노글리코시드 중에서 일반적이다. 상기 조제는 편리하게 단위 투여 제형 (unit dosage form)으로 제공될 수 있고, 약학 분야에 잘 알려져 있는 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 모든 방법들은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물 ("활성 성분")을 하나 이상의 부속 (accessory) 성분을 구성하는 담체와 결합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 상기 조제가 상기 활성 성분을 액체 담체 또는 미세하게 분할된 (finely divided) 고체 담체 또는 둘 다와 균일하고 친밀하게 결합시키고, 그후 필요하다면, 상기 생성물을 원하는 조제로 성형함으로써 제조된다.

[0070] 경구 투여에 적합한 본 발명의 조제가 선정된 양의 활성 성분을 각각 포함하는 캡슐, 카세 (cachets) 또는 정제와 같은 별개의 유닛으로; 분체 또는 과립으로; 수성액 또는 비수성액 중 용제 또는 현탁제로서; 또는 수중유형 액체 에멀젼 또는 유중수형 액체 에멀젼으로 제공될 수 있다. 상기 활성 성분이 또한 볼루스 (bolus), 연질약 (electuary) 또는 페이스트 (paste)로 제공될 수 있다.

[0071] 선택적으로 하나 이상의 부속 성분을 갖는 정제가 압축 (compression) 또는 성형 (molding)에 의해 제조될 수 있다. 압축된 정제가 적절한 장치에서, 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 윤활제, 표면활성제 또는 분산제와 선택적으로 혼합되는, 분체 또는 과립과 같은 자유-유동 형태 (free-flowing form)의 상기 활성 성분을 압축시킴으로써 제조될 수 있다. 성형된 정제가 적절한 장치에서 불활성 액체 희석제로 습윤된 분체화된 화합물의 혼합물을 성형시킴으로써 제조될 수 있다. 상기 정제가 선택적으로 코팅 또는 스코어 (scored)될 수 있고, 조제되어, 그 안의 활성 성분이 지속된 (sustained), 지연된 (delayed) 또는 제어된 (controlled) 방출될 수 있다.

[0072] 비경구 투여를 위한 조제는 수성 및 비수성 멸균 주사 용액을 포함하고, 이는 산화방지제, 완충제 (buffers), 정균제 및 의도된 수용자의 혈액과 상기 조제를 등장으로 만드는 용질 (solutes)을 포함할 수 있다. 비경구 투여를 위한 조제는 또한 수성 및 비수성 멸균 현탁제를 포함하고, 이는 현탁제 및 증점제 (thickening agents)를 포함할 수 있다. 상기 조제가 다-용량 컨테이너 중 단위-용량, 예를 들면 밀봉된 앰플 및 바이알로 제공될 수 있고, 사용 직전에 멸균 액체 담체, 예를 들면 식염수, 포스페이트-완충된 식염수 (phosphate-buffered saline: PBS) 등의 첨가만을 필요로 하는 동결-건조된 (냉동건조된) 상태로 보관될 수 있다. 임시 (extemporaneous) 주사 용제 및 현탁제가 전술한 종류의 멸균 분체, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.

[0073] 바람직한 단위 투여 조제는 상기 활성 성분의 하기에 인용된 바와 같은 유효한 용량, 또는 그의 적절한 분율을 포함하는 조제이다.

[0074] 특별히 전술한 성분 이외에, 본 발명의 조제는 표제의 조제 유형과 관련된 본 기술분야의 종래 다른 작용제를 포함할 수 있고, 예를 들면 경구 투여에 적합한 것은 풍미제 (flavoring agents)를 포함할 수 있음을 이해해야 한다.

[0075] 약어

[0076] 하기 합성 반응식 및 실시예를 통해, 달리 명시하지 않는 한 하기 의미로 약어가 사용된다:

[0077] Ac는 아세테이트, 또는 아세틸이고;

[0078] aq.는 수성이고;

[0079] Ar은 아릴이고;

[0080] Bn은 벤질이고;

[0081] $BnNH_2$는 벤질아민이고;

[0082] Boc는 *tert*-부틸카르바모일이고;

[0083] br은 광역 (broad)이고;

[0084] Bu는 부틸이고;

[0085] ^{t}Bu는 *tert*-부틸이고;

[0086] n-BuLi는 n-부틸리튬이고;

[0087] CbzCl은 벤질 클로로포르메이트이고;

[0088] CFU는 콜로니 형성 유닛 (colony forming units)이고;

[0089] CO_2는 이산화탄소이고;

[0090] COX-1은 시클로옥시게나제 I이고;

[0091] ^{c}Pr은 시클로프로필이고;

[0092] DCM은 디클로로메탄이고;

[0093] DIPEA는 N,N-디이소프로필에틸아민이고;

[0094] DMAP는 4-디메틸아미노피리딘이고;

[0095] DMEM은 Dulbecco 변형된 이글 배지 (Dulbecco's Modified Eagle Medium)이고;

[0096] DMF는 *N*,*N*-디메틸포름아미드이고;

[0097] DMSO는 디메틸 술폭시드이고;

[0098] ELISA는 효소-연결된 면역흡착 분석 (enzyme-linked immunosorbent assay)이고;

[0099] ESI는 전기분사 이온화 (electrospray ionization)이고;

[0100] Et는 에틸이고;

[0101] Et_3N은 트리에틸아민이고;

[0102] Et_2O는 디에틸 에테르이고;

[0103] EtOH는 에탄올이고,

[0104] EtOAc는 에틸 아세테이트이고;

[0105] FBS는 우태아 혈청 (Fetal Bovine Serum)이고

[0106] 할로는 할로겐 (예컨대, 불소 또는 염소)이고;

[0107] ^{1}H-NMR은 양성자 핵 자기 공명이고;

[0108] ^{13}C-NMR은 탄소 핵 자기 공명이고;

[0109] H9C2는 래트 (rat) 심근모세포 (heart myoblasts)로부터의 세포주이고;

[0110] HPLC는 고성능 액체 크로마토그래피이고;

[0111] HRMS는 고-해상도 질량 분광분석이고;

[0112] Hz은 헤르츠 (hertz)이고;

[0113] *i*는 이소 (Iso)이고;

[0114] IC_{50}은 반치 (half-maximum) 저해 농도이고;

[0115] Kg은 킬로그람이고;

[0116] M은 몰 (molar)이고;

[0117] Me는 메틸이고;

[0118] μg는 미크로그람 (microgram)이고;

[0119] MeCN은 아세토니트릴이고;

[0120] MeOH는 메탄올이고;

[0121] MsCl은 메탄술포닐 클로리드이고;

[0122] MHz는 메가헤르츠 (megahertz)이고;

[0123] mm은 밀리미터이고;

[0124] μL은 미크로리터 (microliter)이고;

[0125] mM은 밀리몰 (milimolar)이고;

[0126] μM은 미크로몰 (micromolar)이고;

[0127] mmol은 밀리몰 (milimoles)이고;

[0128] MABA는 미크로플레이트 알라마 블루 분석 (microplate alamar blue assay)이고;

[0129] MIC는 최소 저해 농도이고;

[0130] MPS는 미토콘드리아 단백질 합성이고;

[0131] *m/z*은 질량 대 전하 비율이고;

[0132] *n*은 정상이고;

[0133] NEAA는 비-필수 아미노산이고;

[0134] nm은 나노미터이고;

[0135] *n*Pr은 *n*-프로필이고;

[0136] *p*는 파라 (para)이고;

[0137] PE는 석유 에테르이고;

[0138] Ph는 페닐이고;

[0139] Pr은 프로필이고;

[0140] rt는 실온이고;

[0141] *sec*는 2차 (secondary)이고;

[0142] SDH-A는 숙시네이트 데히드로게나제-A이고

[0143] *tert*는 3차 (tertiary)이고;

[0144] TFA는 트리플루오로아세트산이고;

[0145] TsCl은 p-톨루엔 술포닐 클로리드이고;

[0146] TMSI는 트리메틸실릴 아이오다이드이고;

[0147] TPP는 트리페닐포스핀이고;

[0148] $TsNH_2$는 p-톨루엔술폰아미드이고;

[0149] 토실 (Tosyl)은 p-톨루엔술포닐이고;

[0150] THF는 테트라히드로푸란이고;

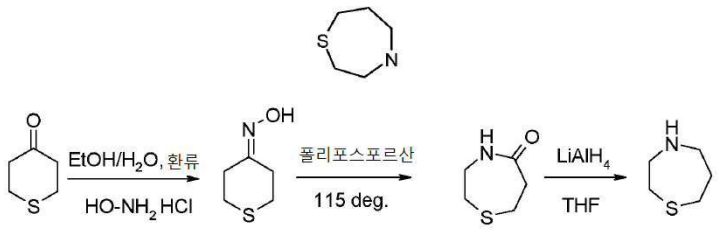
[0151] TLC는 박층 크로마토그래피 (thin layer chromatography)이다.

[0152] **실시예**

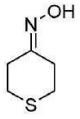
[0153] 본 발명의 대표적인 화합물을 제조하는 합성 방법이 하기 실시예에 예시되었다. 개시 물질은 상업적으로 이용 가능하거나 또는 당분야에 알려져 있거나 또는 본원에 예시된 방법에 따라 제조될 수 있다. 하기 실시예들은 본 발명을 설명하는데 돕기 위한 것이고, 본 발명의 범위를 제한하기 위한 것은 아니고, 그 범위를 제한하도록 구성되어서는 안된다.

[0154] **실시예 1**

[0155] [1, 4]티아제판 (1a)의 제조

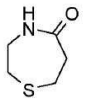
[0156] 

[0157] 단계 1: 디히드로-2*H*-티오피란-4(3*H*)-온 옥심 (1a-1)의 합성

[0158] 

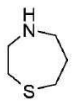
[0159] H_2O (100 mL) 및 에탄올 (40 mL) 중 디히드로-2*H*-티오피란-4(3H)-온 (10 g, 0.086 mol) 및 히드록실아민 히드로클로리드 (10.4 g, 0.15 mol)의 용액에 소듐 아세테이트 (13.1 g, 0.16 mol)가 첨가되었다. 상기 혼합물이 4시간 동안 환류되었고, 상기 유기 용매가 진공에서 제거되었고, 상기 잔류물이 아이스 배스 (ice bath)에서 냉각되었고, 8.92 g의 고형물이 여과에 의해 79% 수득율로 수득되었다. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.88 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.57 (m, 2H).

[0160] 단계 2: 1,4-티아제판-5-온 (1a-2)의 합성

[0161] 

[0162] 폴리포스포르산 중 디히드로-2*H*-티오피란-4(3*H*)-온 옥심 (4.01 g, 0.03 mol)의 혼합물이 115℃에서 15분 동안 가열되었고, rt로 냉각되었고, 얼음-물 (ice-water)이 첨가되었고, 그 후 상기 혼합물이 EtOAc로 5회 추출되었다. 조합된 유기층이 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 진공하에 농축시켜서 2.4 g의 생성물이 갈색 고형물로 60% 수득율로 제공되었다. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.79 (brs, 1H), 3.63 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.74 (m, 4H).

[0163] 단계 3: 1,4-티아제판 (1a)의 합성

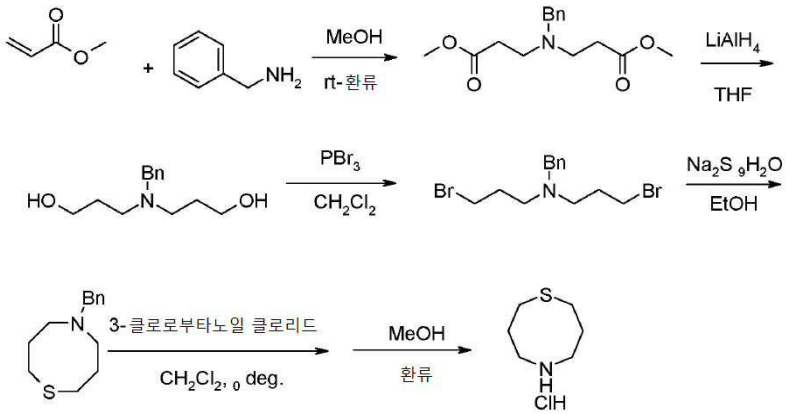
[0164] 

[0165] 건조 THF 중 1,4-티아제판-5-온 (2.07 g, 15.7 mmol)의 용액에 $LiAlH_4$ (0.66 g, 17.3 mmol)가 0℃에서 첨가되었고, 그 후 상기 혼합물이 rt에서 4시간 동안 교반되었다. H_2O (0.7 mL), 15% NaOH (0.7 mL) 및 H_2O (2.1 mL)가 상기 반응에 연속적으로 첨가되었다. 상기 혼합물이 여과되어서, 1.77 g의 생성물이 96% 수득율로 제공되었다. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.07 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.75 (m, 4H), 1.93 (m, 2H).

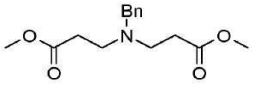
[0166] **실시예 2**

[0167] 1,5-티아조칸 히드로클로리드 (1b)의 제조

[0168] 

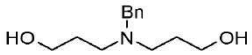
[0169] 

[0170] 단계 1: 디메틸 3,3'-(벤질아자네디일)디프로파노에이트 (1b-1)의 합성

[0171] 

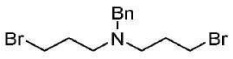
[0172] MeOH (50 mL) 중 벤질아민 (10.7 g, 0.1 mol)의 용액이 적상으로 MeOH (100 mL) 중 메틸 아크릴레이트 (18.9 g, .022 mol)의 용액에 rt에서 첨가되었다. 결과의 혼합물이 8시간 동안 환류되었고, 진공에서 증발되어서, 27.9 g의 생성물이 정량적 수득율로 제공되었다. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.28 (m., 5H), 3.64 (s, 2H), 3.59 (s, 6H), 2.80 (m, 4H), 2.47 (m, 4H).

[0173] 단계 2: 3,3'-(벤질아자네디일)비스(프로판-1-올) (1b-2)의 합성

[0174] 

[0175] 건조 THF 중 디메틸 3,3'-(벤질아자네디일)디프로파노에이트 (4.47 g, 16.0 mmol)의 용액에 $LiAlH_4$ (0.77 g, 20.2 mmol)가 0℃에서 첨가되었고, 그 후 상기 혼합물이 rt에서 24시간 동안 교반되었다. MeOH (1.5 mL), 15% NaOH (1.0 mL) 및 H_2O (1.0 mL)가 상기 반응에 연속으로 첨가되었다. 상기 혼합물이 여과되어서, 3.4 g의 생성물이 91% 수득율로 제공되었다. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.31 (m, 5H), 3.68 (t, J = 5.6 Hz, 5.6 Hz, 4H), 3.57 (s, 2H), 2.63 (t, J = 6.4 Hz, 6.0 Hz, 4H), 1.76 (m, 4H).

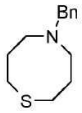
[0176] 단계 3: *N*-벤질-3-브로모-*N*-(3-브로모프로필)프로판-1-아민 (1b-3)의 합성

[0177] 

[0178] 건조 CH_2Cl_2 중 3,3'-(벤질아자네디일)비스(프로판-1-올) (447 mg, 2.0 mmol)의 용액에 PBr3이 적상으로 0℃에서 첨가되었고, 그 후 상기 혼합물이 rt에서 12시간 동안 교반되었다. 상기 반응 혼합물이 물로 희석되었고, CH_2Cl_2로 추출되었다. 조합된 유기층이 포화 $NaHCO_3$ 및 브라인 (brine)으로 세척되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 농축되었다. 0.43 g의 생성물이 황색 오일로서 61% 수득율로 수득되었다. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.27 (m, 5 H), 3.56 (s, 2 H), 3.44 (t, J = 6.8 Hz, 6.4 Hz, 4 H), 2.58 (t, J = 6.4 Hz, 6.4 Hz, 4 H),

2.02 (m, 4 H).

[0179] 단계 4: 5-벤질-1,5-티아조칸 (1b-4)의 합성

[0180] 

[0181] 에탄올 중 N-벤질-3-브로모-N-(3-브로모프로필)프로판-1-아민 (1.0 g, 2.9 mmol)의 용액에 $Na_2S \cdot 9H_2O$ (697 mg, 2.9 mmol)가 첨가되었다. 상기 혼합물이 18시간 동안 환류되었다. 상기 혼합물이 그 후 r.t.로 냉각되었고, 용매가 진공에서 제거되었다. 상기 잔류물에 H_2O 및 Et_2O가 첨가되었다. 상기 수성층이 Et_2O로 추출되었고, 조합된 유기층이 브라인으로 세척되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 진공하에 농축되었다. 조질 (crude) 생성물이 정제 없이 사용되었다.

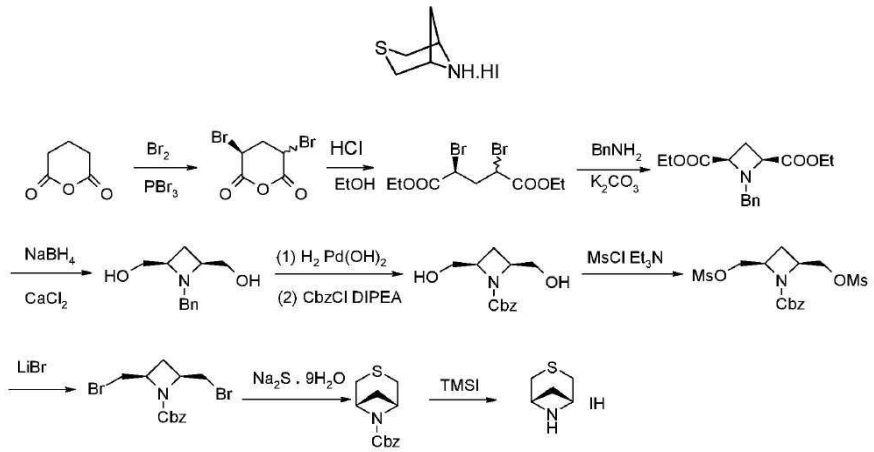
[0182] 단계 5: 1,5-티아조칸 히드로클로리드 (1b)의 합성

[0183] 

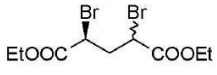
[0184] CH_2Cl_2 중 5-벤질-1,5-티아조칸 (8.6 g, 39 mmol)의 용액에 (6.15 g, 43 mmol)가 0℃에서 첨가되었다. 상기 혼합물이 rt에서 6시간 동안 교반되었다. 상기 용매가 진공에서 증발되었고, 상기 잔류물이 MeOH에서 3시간 동안 환류되었다. 상기 혼합물이 농축되었고, Et_2O로 세척되었다. 상기 조질 생성물이 정제 없이 사용되었다.

[0185] **실시예 3**

[0186] (1*R*,5*S*)-3-티아-6-아자비시클로[3.1.1]헵탄 (1c)의 제조

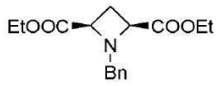
[0187] 

[0188] 단계 1: 디에틸 2,4-디브로모펜탄디오에이트 (1c-1)의 합성

[0189] 

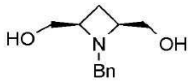
[0190] 디히드로-2*H*-피란-2,6(3*H*)-디온 (11.4 g, 0.1mol) 및 PBr_3 (0.1 mL)의 용액에 Br_2 (32 g, 0.2 mol)가 적상으로 100℃에서 첨가되었고, 상기 혼합물이 100℃에서 7시간 동안 교반되었고, rt로 냉각되었다. HCl/EtOH (10mL)가 상기 반응 혼합물에 첨가되었고, 밤새 rt에서 교반되었다. EtOH가 증발된 후에, Et_2O가 상기 잔류물에 첨가되었고, 포화 $NaHCO_3$ 및 브라인으로 세척되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 농축되어서 32 g의 생성물이 제공되었고, 이는 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다.

[0191] 단계 2: (2*R*,4*S*)-디에틸 1-벤질아제티딘-2,4-디카르복실레이트 (1c-2)의 합성

[0192] 

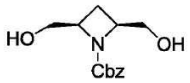
[0193] 톨루엔 중 (2*R*,4*S*)-디에틸 2,4-디브로모펜탄디오에이트 (54 g, 156 mmol), 벤질아민 (17 g, 159 mmol) 및 K_2CO_3 (25.9 g, 187.2 mmol)의 혼합물이 24시간 동안 환류되었다. 상기 혼합물이 브라인으로 세척되었고, 건조되었고, 농축되었다. 상기 조질 생성물이 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제되어서 18.39 g의 생성물이 41% 수득율로 제공되었다. HRMS (ESI): *m/z* $[M + H]^+$ $C_{16}H_{22}NO_4$에 대한 계산치: 292.1549; 실측치: 292.1542.

[0194] 단계 3: ((2*R*,4*S*)-1-벤질아제티딘-2,4-디일)디메탄올 (1c-3)의 합성

[0195] 

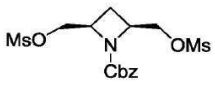
[0196] EtOH/MeOH (9:1; 10 mL) 중 (2*R*,4*S*)-디에틸 1-벤질아제티딘-2,4-디카르복실레이트 (0.8 g, 2.75 mmol)의 용액에 $CaCl_2$ (0.92 g, 8.25 mmol)가 r.t에서 첨가되었다. 결과의 교반된 혼합물에 그후에 $NaBH_4$ (0.63 g, 16.5 mmol)가 나누어 첨가되었다. 상기 반응 혼합물이 밤새 r.t에서 교반되었다. 그 후에 H_2O (5 mL)가 첨가되었고, 상기 혼합물이 30분 동안 교반되었다. 상기 혼합물이 그후 진공에서 농축되었고, H_2O (10 mL)와 CH_2Cl_2 (10 mL) 사이에서 분배되었다. 상기 수성층이 CH_2Cl_2 (2 × 10 mL)로 추출되었고, 상기 유기층들이 조합되었고, 브라인 (10 mL)으로 세척되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 진공에서 농축되어서, 0.25 g의 생성물이 황색 오일로 제공되었다. 상기 생성물이 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용되었다. MS (ESI): *m/z* $[M + H]^+$: 208.1477.

[0197] 단계 4: (2*R*,4*S*)-벤질 2,4-비스(히드록시메틸)아제티딘-1-카르복실레이트 (1c-4)의 합성

[0198] 

[0199] MeOH (10 mL) 중 ((2*R*,4*S*)-1-벤질아제티딘-2,4-디일)디메탄올 (0.52 g, 2.9 mmol)의 용액에 $Pd(OH)_2$ (0.13 g)가 첨가되었고, 상기 혼합물이 2시간 동안 H_2 하에 r.t에서 교반되었다. 상기 현탁액이 셀라이트 (Celite)의 짧은 패드 (short pad)를 통해 여과되었고, 부가의 MeOH로 용출되었다. 상기 용매가 진공에서 제거되었다. 상기 잔류물이 무수 CH_2Cl_2 (30 mL)에서 용해되었다. 결과의 용액에 DIPEA (0.37 g, 2.9 mmol), 및 그 후 CbzCl (0.44 g, 2.56 mmol)이 적상으로 첨가되었다. 상기 혼합물이 2시간 동안 r.t.에서 교반되었고, 그 후 H_2O (50 mL)로 퀀칭되었다. 상기 유기층이 브라인으로 세척되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 농축되었다. 상기 조질 생성물이 실리카 겔 (CH_2Cl_2 중 5% MeOH) 상에서 크로마토그래피에 의해 정제되어서 0.33 g의 생성물이 황색 오일로 45% 수득율로 제공되었다.

[0200] 단계 5: (2*R*,4*S*)-벤질-2,4-비스(((메틸술포닐)옥시)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트 (1c-5)의 합성

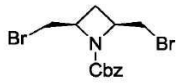
[0201] 

[0202] CH_2Cl_2 (15 mL) 중 (2*R*,4*S*)-벤질 2,4-비스(히드록시메틸)아제티딘-1-카르복실레이트 (51 mg, 0.2 mmol)의 용액에 Et_3N (61 mg, 0.6 mmol), 및 그 후 MsCl (70 mg, 0.6 mmol)이 적상으로 첨가되었다. 상기 혼합물이 5시간 동안 r.t.에서 교반되었고, 상기 반응 혼합물이 1N HCl 및 브라인으로 세척되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고,

농축되었다. 상기 조질 생성물이 실리카 겔 (CH_2Cl_2 중 5% MeOH) 상에서 크로마토그래피에 의해 정제되어서 65 mg의 생성물이 황색 오일로 80% 수득율로 제공되었다.

[0203] HRMS (ESI): *m/z* $[M + H]^+$ $C_{15}H_{22}NO_8S_2$에 대한 계산치: 408.0787; 실측치: 408.0780.

[0204] 단계 6: (2*R*,4*S*)-벤질-2,4-비스(브로모메틸)아제티딘-1-카르복실레이트 (1c-6)의 합성

[0205] 

[0206] 아세톤 (15mL) 중 (2*R*,4*S*)-벤질-2,4-비스(((메틸술포닐)옥시)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트 (65 mg, 0.16 mmol) 및 LiBr (139 mg, 1.6 mmol)의 혼합물이 10시간 동안 환류되었다. 상기 반응 혼합물이 증발되었고, 상기 잔류물에 H_2O (20 mL) 및 Et_2O (20 mL)가 첨가되었다. 상기 수성층이 Et_2O (2 × 20 mL)로 추출되었고, 상기 조합된 유기층이 브라인 (10 mL)으로 세척되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 진공하에 농축되어서 51 mg의 생성물이 황색 오일로 85% 수득율로 제공되었다. HRMS (ESI): *m/z* $[M + H]^+$ $C_{13}H_{15}Br_2NO_2$에 대한 계산치: 375.9548; 실측치: 375.9558.

[0207] 단계 7: (1*R*,5*S*)-벤질 3-티아-6-아자비시클로[3.1.1]헵탄-6-카르복실레이트 (1c-7)의 합성

[0208] 

[0209] DMF (5 mL) 중 (2*R*,4*S*)-벤질 2,4-비스(브로모메틸)아제티딘-1-카르복실레이트 (0.77 g, 2.05 mmol)의 용액에 $Na_2S \cdot 9H_2O$ (0.59 g, 2.46 mmol)가 첨가되었다. 상기 혼합물이 rt에서 45분 동안 교반되었다. 상기 용액에 H_2O (20 mL) 및 EtOAc (25 mL)가 첨가되었다. 상기 수성층이 EtOAc (2 × 20 mL)로 추출되었고, 상기 조합된 유기층이 브라인 (10 mL)으로 세척되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 진공하에 농축되었다. 상기 조질 생성물이 실리카 겔 (PE 중 20-30% EtOAc) 상에서 크로마토그래피에 의해 정제되어서 0.15 g의 생성물이 무색 오일로 28.7% 수득율로 제공되었다. HRMS (ESI): *m/z* $[M + H]^+$ $C_{13}H_{17}NO_2S$에 대한 계산치: 250.0902; 실측치: 250.0900.

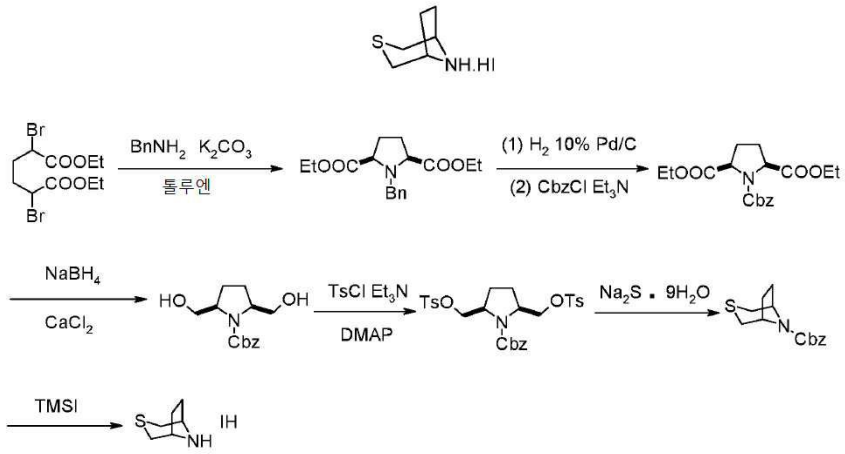
[0210] 단계 8: (1*R*,5*S*)-3-티아-6-아자비시클로[3.1.1]헵탄 아이오데이트 (1c)의 합성

[0211] 

[0212] 무수 CH_2Cl_2 (20 mL) 중 (1*R*, 5*S*)-벤질-3-티아-6-아자비시클로[3.1.1]헵탄-6-카르복실레이트 (0.19 g, 0.8 mmol)의 용액에 TMSI (0.39 g, 1.9 mmol)가 Ar 하에 0 ℃에서 첨가되었다. 결과의 혼합물이 rt에서 2시간 동안 교반되었고, MeOH (5 mL)가 상기 반응에 적상으로 첨가되었다. 상기 결과의 용액이 부가의 0.5시간 동안 교반되었고, 그 후 증발되어서 상기 용매가 제거되었다. 상기 잔류물이 PE/EtOAc (2:1)로 세척되어서 0.24 g의 조질 생성물이 갈색 고형물로 제공되었고, 정제 없이 사용되었다.

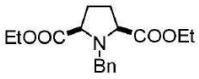
[0213] **실시예 4**

[0214] (1*R*, 5*S*)-3-티아-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄 아이오데이트 (1d)의 제조



[0215]

[0216] 단계 1: *cis*-디에틸 1-벤질피롤리딘-2,5-디카르복실레이트 (1d-1)의 합성

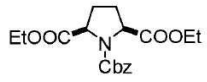


[0217]

[0218] 톨루엔 (45 mL) 및 H_2O (9 mL) 중 디에틸 2,5-디브로모헥산디오에이트 (10.8 g, 30 mmol) 및 벤질아민 (3.2 g, 30 mmol)의 교반된 용액에 K_2CO_3 (5 g, 36 mmol)이 r.t.에서 첨가되었다. 상기 혼합물이 20시간 동안 Ar 하에 환류되었고, 그 후 H_2O (30 mL)로 붓었다. 상기 수성층이 EtOAc (2 × 20 mL)로 추출되었고, 상기 조합된 유기층이 브라인 (20 mL)으로 세척되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 실리카 겔 (PE 중 10-20% EtOAc) 상에서 크로마토그래피에 의해 정제되어서, 6.1 g의 생성물이 황색 오일로 67% 수득율로 제공되었다.

[0219] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.35-7.22 (m, 5 H), 4.06-4.00 (m, 4 H), 3.97 (s, 2 H), 3.46 (brs, 2 H), 2.08-2.04 (m, 4 H), 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 6 H). HRMS (ESI): *m/z* $[M + H]^+$ $C_{17}H_{24}NO_4$에 대한 계산치: 306.1705; 실측치: 306.1695.

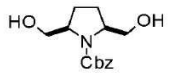
[0220] 단계 2: *cis*-1-벤질 2,5-디에틸 피롤리딘-1,2,5-트리카르복실레이트 (1d-2)의 합성



[0221]

[0222] MeOH (100 mL) 중 cis-디에틸 1-벤질피롤리딘-2,5-디카르복실레이트 (5.4 g, 17.7 mmol)의 용액에 10% Pd/C (0.54 g)가 첨가되었고, 상기 혼합물이 Parr 세이커 (Shaker)에서 4시간 동안 50 psi에서 H_2 하에 r.t에서 진탕되었다. 상기 현탁액이 셀라이트의 짧은 패드를 통해 여과되었고, 부가의 MeOH로 용출되었다. 상기 용매가 진공에서 제거되었다. 상기 잔류물이 무수 CH_2Cl_2 (50 mL)에 용해되었고, 0 ℃로 냉각되었다. 결과의 용액에 Et_3N (2.2 g, 21.6 mmol), 그 후 CbzCl (3.7 g, 21.6 mmol)이 적상으로 첨가되었다. 상기 혼합물이 밤새 r.t.에서 교반되었고, 그 후 H_2O (50 mL)로 퀀칭되었다. 상기 유기층이 브라인으로 세척되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 농축되었다. 상기 조질 생성물이 실리카 겔 (PE 중 5-20% EtOAc) 상에서 크로마토그래피에 의해 정제되어서, 5.22 g의 생성물이 황색 오일로 84% 수득율로 제공되었다. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.33-7.29 (m, 5 H), 5.19-5.10 (m, 2 H), 4.47 (m, 1 H), 4.40 (m, 1 H), 4.22 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 4.09 (q, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 2.25-2.14 (m, 4 H), 1.28 (t, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.17 (t, *J* = 6.8 Hz, 3 H). HRMS (ESI): *m/z* $[M + H]^+$ $C_{18}H_{24}NO_6$에 대한 계산치: 350.1604; 실측치: 350.1649.

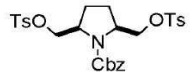
[0223] 단계 3: *cis*-벤질 2,5-비스(히드록시메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (1d-3)의 합성

[0224] 

[0225] EtOH/MeOH (10:1; 300 mL) 중 *cis*-1-벤질 2,5-디에틸 피롤리딘-1,2,5-트리카르복실레이트 (5.75 g, 16.4 mmol)의 용액에 $CaCl_2$ (5.5 g, 49.2 mmol)가 r.t.에서 첨가되었다. 결과의 교반된 혼합물에 그 후 $NaBH_4$ (3.75 g, 98.4 mmol)가 나누어서 첨가되었다. 상기 반응 혼합물이 밤새 r.t.에서 교반되었다. 이후에 H_2O (50 mL)가 첨가되었고, 상기 혼합물이 30분 동안 교반되었다. 상기 혼합물이 그 후 진공에서 농축되었고, H_2O (100 mL)와 EtOAc (100 mL) 사이에서 분배되었다. 상기 수성층이 EtOAc (2 × 50 mL)로 추출되었고, 상기 유기층들이 조합되었고, 브라인 (10 mL)으로 세척되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 진공에서 농축되어서 4.57 g의 생성물이 무색 오일로 제공되었다. 상기 생성물이 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용되었다.

[0226] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.39-7.33(m, 5 H), 5.16 (s, 2 H), 4.09-3.82 (m, 4 H), 3.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 2.91 (brs, 2 H), 2.04-1.97 (m, 4 H). HRMS (ESI): *m/z* $[M + Na]^+$ $C_{14}H_{19}NNaO_4$에 대한 계산치: 288.1206; 실측치: 288.1196.

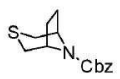
[0227] 단계 4: *cis*-벤질 2,5-비스(토실옥시메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (1d-4)의 합성

[0228] 

[0229] CH_2Cl_2 (50 mL) 중 화합물 *cis*-벤질 2,5-비스(히드록시메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (4.35 g, 16.4 mmol), Et_3N (3.65 g, 36.1 mmol), 및 DMAP (4.01 g, 32.8 mmol)의 용액이 0 ℃로 냉각되었다. 상기 혼합물에 p-톨루엔술포닐 클로리드 (6.88 g, 36.1 mmol)가 한 번에 첨가되었고, 결과의 혼합물이 밤새 r.t.에서 교반되었다. 상기 혼합물이 그 후 물 및 브라인으로 세척되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 진공하에 농축되었다. 상기 잔류물이 플래시 컬럼 크로마토그래피 (PE 중 30-40% EtOAc)에 의해 정제되어서, 8.97 g의 생성물이 반-고형물로 95% 수득율로 제공되었다.

[0230] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.73 (brs, 4 H), 7.36-7.29 (m, 9 H), 5.03-4.96 (m, 2 H), 4.15-3.89 (m, 6 H), 2.44 (s, 6 H), 1.87-1.83 (m, 4 H). ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (회전이성질체 (rotamers)): 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): *m/z* $[M + H]^+$ $C_{28}H_{32}NO_8S_2$에 대한 계산치: 574.1564; 실측치: 574.1547.

[0231] 단계 5: (1*R*, 5*S*)-벤질-3-티아-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (1d-5)의 합성

[0232] 

[0233] 에탄올 (25 mL) 및 H_2O (25 mL) 중 *cis*-벤질 2,5-비스(토실옥시메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (4.1 g, 7.1 mmol)의 용액에 $Na_2S \cdot 9H_2O$ (5.12 g, 21.3 mmol)가 첨가되었다. 상기 혼합물이 5시간 동안 환류되었다. 상기 혼합물이 그 후 r.t.로 냉각되었고, 상기 용매가 진공에서 제거되었다. 상기 잔류물에 H_2O (20 mL) 및 EtOAc (25 mL)가 첨가되었다. 상기 수성층이 EtOAc (2 × 20 mL)로 추출되었고, 조합된 유기층이 브라인 (10 mL)으로 세척되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 진공하에 농축되었다. 상기 조질 생성물이 실리카 겔 (PE 중 20-30% EtOAc)상에서 크로마토그래피에 의해 정제되어서, 1.38 g의 생성물이 무색 오일로 73% 수득율로 제공되었다.

[0234] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.37-7.30 (m, 5 H), 5.16 (s, 2 H), 4.52-4.47 (m, 2 H), 3.22 (d, *J* = 11.6 Hz, 1 H), 3.11 (d, *J* = 10.8 Hz, 1 H), 2.12 (d, *J* = 12.8 Hz, 2 H), 2.06 (d, *J* = 1.2 Hz, 4 H). ^{13}C-NMR

(100 MHz, $CDCl_3$) 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): *m/z* $[M + H]^+$ $C_{14}H_{18}NO_2S$에 대한 계산치: 264.1058; 실측치: 264.1113.

[0235] 단계 6: (1*R*, 5*S*)-3-티아-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄 아이오데이트 (1d)의 합성

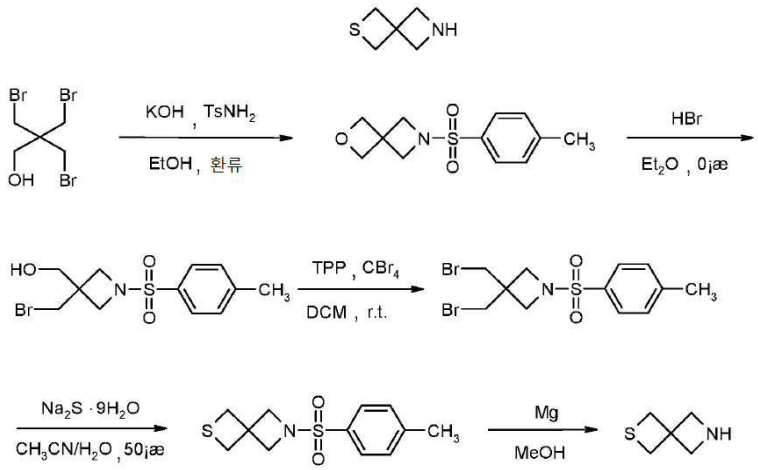


[0236]

[0237] 무수 CH_2Cl_2 (20 mL) 중 (1*R*, 5*S*)-벤질-3-티아-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (0.24 g, 0.91 mmol)의 용액에 TMSI (0.44 g, 2.18 mmol)가 Ar 하에 0 ℃에서 첨가되었다. 결과의 혼합물이 rt에서 0.5시간 동안 교반되었고, MeOH (0.26 mL)가 상기 반응에 적상으로 첨가되었다. 결과의 용액이 부가의 0.5시간 동안 교반되었고, 그 후 증발되어서 상기 용매가 제거되었다. 상기 잔류물이 PE/EtOAc (1:2)로 세척되어서 0.21 g의 생성물이 황색 고형물로 91% 수득율로 제공되었다. Mp: 208-210 ℃. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.92 (brs, 1 H), 8.72 (brs, 1 H), 4.38 (s, 2 H), 3.78 (d, *J* = 14.0 Hz, 2 H), 2.41-2.35 (m, 4 H), 2.24-2.22 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H). ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 55.67, 31.42, 27.23. HRMS (ESI): *m/z* $[M + H]^+$ $C_6H_{12}NS$에 대한 계산치: 130.0685; 실측치: 130.0686.

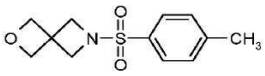
[0238] **실시예 5**

[0239] 2-티아-6-아자-스피로[3.3]헵탄 (1e)의 제조



[0240]

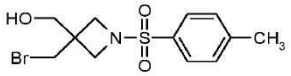
[0241] 단계 1: 6-토실-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄 (1e-1)의 합성



[0242]

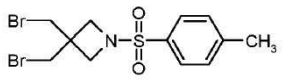
[0243] 500 mL 에탄올 중 KOH (9.04 g, 161 mmol) 및 3-브로모-2,2-비스(브로모메틸)프로판-1-올 (15.3 g, 47.0 mmol)의 용액에 *p*-토실아미드 (17.9 g, 104 mmol)가 실온에서 첨가되었고, 상기 반응 혼합물이 20시간 동안 환류되었다. 상기 용매가 증발로 제거되었고, 100 mL의 8% NaOH 용액이 첨가되었고, 상기 현탁액이 또다른 2시간 동안 교반되었다. 상기 혼합물이 여과되었고, 백색 필터 케이크 (filter cake)가 세척한 물이 중성이 될 때까지 물로 린스 (rinse)되었다. 상기 필터 케이크가 건조되어서 상기 표제 생성물이 제공된다. 수득율: 6.1 g (40.2 %). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 4.59 (s, 4 H), 3.91 (s, 4 H), 2.46 (s, 3 H). HRMS (ESI-TOF$^+$): *m/z* $[M + H]^+$ $C_{12}H_{16}NO_3S$에 대한 계산치: 254.0825; 실측치: 254.0851.

[0244] 단계 2: (3-(브로모메틸)-1-토실아제티딘-3-일)메탄올 (1e-2)의 합성

[0245] 

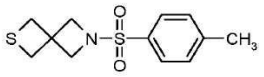
[0246] 0 ℃에서 Et_2O (200 mL) 중 6-(*p*-톨루엔술포닐)-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄 (1e-1) (9.79 g, 38.7 mmol)의 현탁액에 히드로브롬산의 용액 (AcOH 중 약 33%)이 적상으로 첨가되었다. 상기 결과의 용액이 실온에서 30분 동안 교반되었고, 이를 pH=8로 1mol/L NaOH에 의해 조정되었다. 상기 상들이 분리되었고, 상기 수성상이 Et_2O (3×100 mL)로 추출되었다. 상기 조합된 유기층들이 건조되었고 (Na_2SO_4), 여과되었고, 진공에서 농축되어서, 상기 표제 화합물이 무색 고형물로 제공되었다. 수득율: 10.0 g (77.4%). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 3.68 (s, 2 H), 3.68 (s, 2 H), 3.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 3.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 3.45 (s, 2 H), 2.47 (s, 3 H).

[0247] 단계 3: 3,3-비스(브로모메틸)-1-토실아제티딘 (1e-3)의 합성

[0248] 

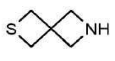
[0249] (3-(브로모메틸)-1-토실아제티딘-3-일)메탄올 (1e-2) (10.0 g, 30.0 mmol)이 CH_2Cl_2에 용해되었고, CBr_4 (16.4 g, 49.4 mmol)가 첨가되었다. 결과의 용액이 0 ℃로 냉각되었고, PPh_3 (17.9 g, 104 mmol)이 첨가되었다. 상기 반응 혼합물이 실온에서 밤새 교반되었다. 상기 혼합물이 감압 하에 농축되었고, 상기 잔류물이 실리카 겔 (PE 중 5 - 10% EtOAc) 상에서 크로마토그래피에 의해 정제되어서, 상기 순수한 표제의 화합물이 제공되었다. 수득율: 8.85 g (74.8%). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 3.59 (s, 4 H), 3.53 (s, 4 H), 2.47 (s, 3 H).

[0250] 단계 4: 6-토실-2-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄 (1e-4)의 합성

[0251] 

[0252] CH_3CN (90 mL) 및 H_2O (9 mL)의 혼합물 중 3,3-비스(브로모메틸)-1-토실아제티딘 (1e-3) (8.82 g, 7.9 mmol)의 용액에 $Na_2S \cdot 9H_2O$ (10.7 g, 44.7 mmol)가 첨가되었고, 상기 반응 혼합물이 50 ℃에서 4시간 동안 교반되었고, 그 후 이를 농축 건조시켰다. EtOAc (100 mL) 및 $NaHCO_3$ 용액 (100 mL)이 첨가되었고, 상기 상들이 분리되었다. 상기 수성상이 EtOAc (2×100 mL)로 추출되었다. 상기 유기 상이 브라인으로 세척되었고, 건조되었고 (Na_2SO_4), 여과되었고, 진공에서 농축되어서 상기 표제 화합물이 제공되었다. 수득율: 5.46 g (90.1%). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.71 (d *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.37 (d *J* = 8.0 Hz, 2 H), 3.78 (s, 4 H), 3.14 (s, 4 H), 2.46(s, 3 H). HRMS (ESI-TOF$^+$): *m/z* [M + H]$^+$ $C_{12}H_{16}NO_2S_2$에 대한 계산치: 270.0622; 실측치: 270.0621.

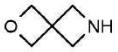
[0253] 단계 5: 2-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄 (1e)의 합성

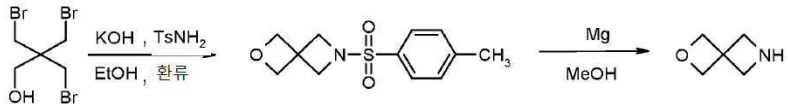
[0254] 

[0255] 6-토실-2-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄 (1e-4) (2.0 g, 7.9 mmol)이 MeOH (40 mL)에 용해되었다. 상기 결과의 용액에 마그네슘 분말 (1.0g)이 첨가되었고, 상기 반응 혼합물이 RT에서 약 3시간 동안 초음파처리되었다 (sonicated). 상기 반응 혼합물이 진공에서 농축되었고, 상기 조질 생성물이 다음 단계에서 정제 없이 사용되었다.

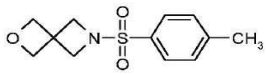
[0256] **실시예 6**

[0257] 2-옥사-6-아자-스피로[3.3]헵탄 (1f)의 제조



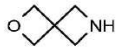
[0258] 

[0259] 단계 1: 6-토실-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄의 합성

[0260] 

[0261] 상기 생성물이 실시예 5의 단계단계 1에 개시된 바와 같이 합성되었다.

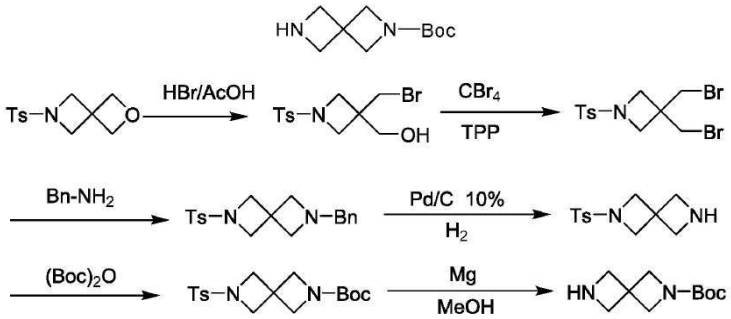
[0262] 단계 2: 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄 (1f)의 합성

[0263] 

[0264] 6-토실-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄 (6.3 g, 25.0 mmol)이 MeOH (50 mL)에 용해되었다. 상기 결과의 용액에 마그네슘 분말 (6.0g)이 첨가되었고, 상기 반응 혼합물이 RT에서 약 3시간 동안 초음파처리되었다. 상기 반응 혼합물이 진공에서 농축되었고, 상기 조질 생성물이 다음 단계에서 정제 없이 사용되었다.

[0265] **실시예 7**

[0266] N-Boc 보호된 2, 6-디아자-스피로[3.3]헵탄 (1g)의 제조



[0267]

[0268] 단계 1: (3-(브로모메틸)-1-(*p*-톨루엔술포닐)아제티딘-3-일)메탄올 (1g-1)의 합성

[0269] 

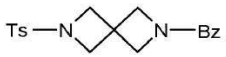
[0270] Et_2O (100 mL) 중 6-(*p*-톨루엔술포닐)-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄 (6.25 g, 24.7 mmol) (실시예 5의 단계 1에 따라 수득됨)의 현탁액에 0 ℃에서 적상으로 15분에 걸쳐서 Et_2O (5 mL) 중 히드로브롬산의 용액 (AcOH 중 약 33%; 4.1 mL, 24.7 mmol)이 첨가되었다. 상기 결과의 혼합물이 실온으로 가온되었고, 45분 동안 교반되었다. 상기 결과의 무색 용액을 $NaHCO_3$의 포화된 수성 용액 (100 mL)에 부었다. 상기 유기상이 분리되었고, 상기 수성상이 Et_2O (100 mL)로 추출되었다. 상기 조합된 유기층들이 건조되었고 ($MgSO_4$), 여과되었고, 진공에서 농축되어서, 상기 표제 화합물 7.74g이 무색 고형물로 제공되었다. 상기 조질 생성물은 부가의 변환 (transformations)을 위해 충분히 순수하다.

[0271] 단계 2: 3,3-비스(브로모메틸)-1-(*p*-톨루엔술포닐)아제티딘 (1g-2)의 합성

[0272] 

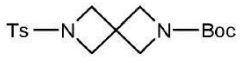
[0273] 상기 조질 생성물 1g-1 (7.74 g, 23.1 mmol)이 CH_2Cl_2 (100 mL)에 용해되었고, CBr_4 (13.7 g, 41.2 mmol)가 한 번에 첨가되었다. 상기 결과의 용액이 0 ℃로 냉각되었고, PPh_3 (26.26 g, 41.2 mmol)가 한 번에 첨가되었다. 상기 반응 혼합물이 진한 오렌지색 용액으로 변했고, 이를 0 ℃에서 1.5시간 동안 교반되었고, 그 후 실온으로 가온시키고, 부가의 8시간 동안 교반되었다. 상기 혼합물이 감압하에 농축되어서, 진한 오렌지색 오일이 제공되었고, 이를 크로마토그래피 (헥산 : EtOAc 4:1)에 의해 정제되어서 상기 표제 화합물 7.61g이 제공되었다. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 3.60 (s, 4 H), 3.53 (s, 4 H), 2.48 (s, 3 H).

[0274] 단계 3: 2-벤질-6-(*p*-톨루엔술포닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄 (1g-3)의 합성

[0275] 

[0276] 디브로미드 1g-2 (7.61 g, 19.1 mmol)가 CH_3CN (100 mL)에 용해되었다. 벤질아민 (4.1 g, 38.3 mmol) 및 DIPEA (12.4 g, 95.5 mmol)가 상기 혼합물에 첨가되었고, 상기 반응 혼합물이 3일 동안 가열 환류시켰다. 그 후 상기 황색 용액이 실온으로 냉각되었고, 상기 초기 부피의 약 1/6로 농축되었다. 상기 잔류물이 CH_2Cl_2 (100 mL)와 1 mol/L NaOH (100 mL) 사이에서 분배되었다. 상기 유기 상이 분리되었고, 상기 수성층이 CH_2Cl_2 (50 mL)로 추출되었다. 상기 조합된 유기층들이 건조되었고 ($MgSO_4$), 여과되었고, 진공에서 농축되었다. 상기 잔류물이 크로마토그래피 (헥산 : EtOAc : Et3N 1:1:1% 내지 1:2:1% 구배)에 의해 정제되어서, 상기 표제 화합물 4.0 g이 제공되었다. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.69 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.32-7.11 (m, 5 H), 3.82 (s, 4 H), 3.47 (s, 2 H), 3.13 (s, 4 H), 2.44 (s, 3 H).

[0277] 단계 4: *tert*-부틸 6-(p-톨루엔술포닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트 (1g-5)의 합성

[0278] 

[0279] 벤질 아제티딘 1g-3 (2.70 g, 7.88 mmol)이 MeOH (40 mL)에 용해되었고, Pd/C (차콜 상의 10%; 0.54 g)가 상기 혼합물에 첨가되었다. 수소 분위기 (50 PSI)가 형성되었고, 상기 혼합물이 45 ℃로 가열되었고, 상기 온도에서 48시간 동안 교반되었다. 그 후 상기 반응 혼합물이 실온으로 냉각되었고, 셀라이트 상에서 여과되었다. 상기 필터 케이크가 MeOH (2 × 20 mL)로 철저히 세척되었다. MeOH (약 80 mL) 중 상기 중간체 Ts-보호된 아제티딘 (1g-4)의 용액에 Boc_2O (1.77 g, 7.88 mmol)가 첨가되었다. 결과의 용액이 실온에서 1시간 동안 교반되었고, 진공에서 농축되었다. 상기 잔류물이 크로마토그래피 (헥산 : EtOAc 1:1 내지 1:2 구배)에 의해 정제되어서 상기 순수한 표제 화합물이 제공되었다. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 3.85 (s, 4 H), 3.84 (s, 4 H), 2.46 (s, 3 H), 1.39 (s, 9 H).

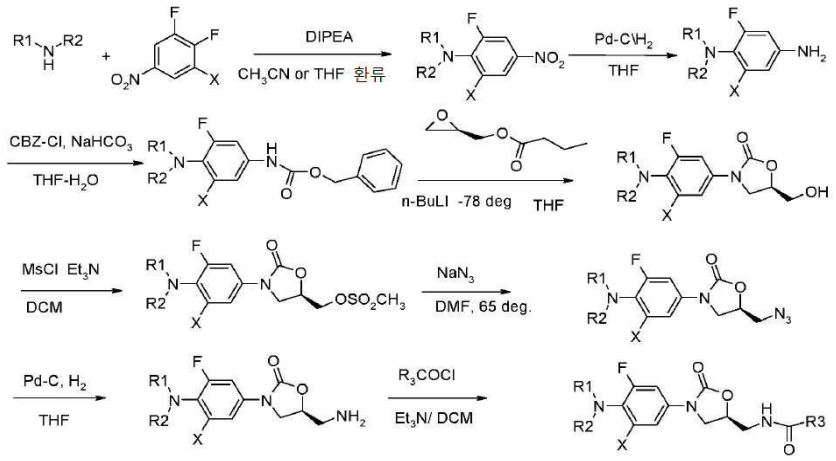
[0280] 단계 5: *tert*-부틸 2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트 (1g)의 합성

[0281] 

[0282] 상기 생성물 1g-5 (3.50 g, 10.0 mmol)가 MeOH (30 mL)에 용해되었다. Mg 분말 (1.92 g, 80.0 mmol)이 첨가되었고, 상기 혼합물이 6시간 동안 초음파처리되었다. 상기 반응 혼합물이 진공에서 농축되어서, 진한 회색 고형물이 제공되었고, 이는 추가의 반응을 위해 정제 없이 사용되었다.

[0283] **실시예 8**

[0284] 일반적 합성 방법: 옥사졸리디논 화합물의 제조



[0285]

[0286] 상기에서,  는 화학식 I에서 이미 정의된 바와 같은 고리 A를 나타내고; X = H, 또는 F임.

[0287] (*S*)-N-((3-(3-플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸)아세트아미드 (OTB-114) 및 그의 술폭시드 (OTB-124)의 제조를 위한 일반적인 절차가 하기에 제공되었다.



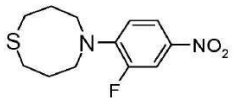
OTB-114



OTB-124

[0288]

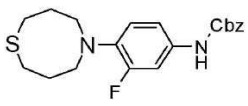
[0289] 단계 A: 5-(2-플루오로-4-니트로페닐)-1,5-티아조칸



[0290]

[0291] CH_3CN (30 mL) 중 3,4-디플루오로니트로벤젠 (4.92 g, 31 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (8.81 g, 68 mmol)의 용액이 1,5-티아조칸 히드로클로리드 (5.2 g, 31 mol)로 주위 온도에서 처리되었고, 상기 반응 혼합물이 24시간 동안 가열 환류되었다. 상기 반응 혼합물이 rt로 냉각되었고, 농축되었다. 상기 잔류물이 H_2O 및 CH_2Cl_2로 희석되었고, 수성층이 CH_2Cl_2 (50mL*3)로 추출되었다. 상기 유기층이 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 농축되었다. 상기 조질 생성물이 실리카 겔 (PE/CH_2Cl_2=10:1) 상에서 크로마토그래피에 의해 정제되어서, 3.36 g (40%)의 상기 표제 화합물이 황색 고형물로 제공되었다. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.92 (m, 2H), 6.80 (t, *J* = 9.2 Hz, 8.8 Hz, 1H), 3.67 (t, *J* = 6.0 Hz, 5.6 Hz, 4H), 2.72 (t, *J* = 5.6 Hz, 6.0 Hz, 4H), 2.08 (m, 4H).

[0292] 단계 B: 벤질(3-플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐)카르바메이트

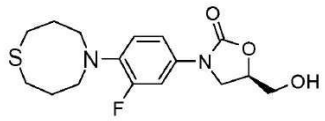


[0293]

[0294] MeOH/THF 중 5-(2-플루오로-4-니트로페닐)-1,5-티아조칸 (3.0 g, 12.5 mmol)의 용액에 10% Pd/C (0.3 g)가 첨가되었고, 상기 혼합물이 4시간 동안 H_2 하에 r.t.에서 진탕되었다. 상기 현탁액이 셀라이트의 짧은 패드를 통해 여과되었고, 부가의 MeOH로 용출되었다. 상기 용매가 진공에서 제거되었다. 상기 잔류물이 THF/H_2O (50

mL)에 용해되었다. 결과의 용액에 $NaHCO_3$ (2.12 g, 25.2 mmol), 및 그 후 CbzCl (2.58 g, 15.1 mmol)이 적상으로 첨가되었다. 상기 혼합물이 밤새 r.t.에서 교반되었고, 농축되었다. 상기 잔류물에 H_2O (50 mL)가 첨가되었고, CH_2Cl_2로 추출되었다. 상기 유기층이 브라인으로 세척되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 농축되었다. 상기 조질 생성물이 실리카 겔 (PE/EtOAc=5:1) 상에서 크로마토그래피에 의해 정제되어서, 4.6 g의 생성물이 무색 고형물로 98% 수득율로 제공되었다. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

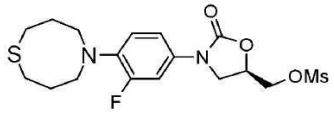
[0295] 단계 C: (*R*)-[3-[3-플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메탄올



[0296]

[0297] 건조 THF (20 mL) 중 벤질(3-플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐)카르바메이트 (2.44 g, 6.5 mmol)의 용액이 -78 ℃ (건조 아이스/아세톤 배스)로 N_2 하에 냉각되었다. *n*-부틸리튬 (헥산 중 2.5 M 용액, 2.9 mL, 7.2 mmol)이 상기 반응 혼합물에 10분에 걸쳐서 첨가되었다. 상기 결과의 연황색 용액이 -78 ℃에서 50분 동안 교반되었고, 그 후 (*R*)-(-)-글리시딜 부티레이트 (0.95 mL, 6.9 mmol)로 적상으로 처리되었다. 상기 반응 혼합물이 부가의 30분 동안 -78 ℃에서 교반되었고, 그 후 상기 냉각조가 제거되었다. 상기 반응 혼합물이 주위 온도로 밤새 가온되었다. 포화된 수성 NH_4Cl (50 mL)이 상기 반응 혼합물에 첨가되었다. 상기 반응 혼합물이 EtOAc로 추출되었다. 상기 조합된 유기 추출물이 브라인으로 세척되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 농축되었다. 상기 잔류물이 실리카 겔 (PE/EtOAc=1:2) 상에서 크로마토그래피에 의해 정제되어서 1.33 g의 생성물이 무색 고형물로 59% 수득율로 제공되었다. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.37 (dd, *J* = 14.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 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).

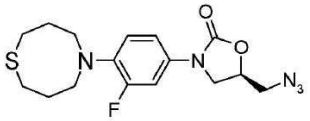
[0298] 단계 D: (*R*)-[3-[3-플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸 메탄술포네이트



[0299]

[0300] 건조 CH_2Cl_2 중 (*R*)-[3-[3-플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메탄올 (1.0 g, 2.94 mmol)의 용액이 아이스 배스로 냉각되었고, Et_3N (446 mg, 4.41 mmol) 및 메탄술포닐 클로리드 (404 mg, 3.53 mmol)로 처리되었다. 상기 혼합물이 2시간 동안 rt에서 교반되었고, H_2O, 포화된 수성 $NaHCO_3$, 및 브라인으로 세척되었다. 상기 유기층이 그 후 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 농축되었다. 상기 생성물이 다음 단계에서 정제 없이 사용되었다.

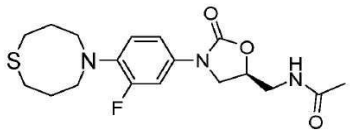
[0301] 단계 E: (*R*)-[3-[3-플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸 아지드



[0302]

[0303] 건조 DMF 중 (*R*)-[3-[3-플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸 메탄술포네이트 (859 mg, 2.1 mmol)의 용액이 고체 NaN_3 (683 mg, 10.5 mmol)로 rt에서 처리되었다. 상기 혼합물이 그 후 65 ℃로 8시간 동안 가열되었고, 그 후 rt로 냉각되었고; 상기 반응 혼합물이 H_2O로 퀀칭되었고, EtOAc로 추출되었다. 상기 조합된 유기층이 H_2O 및 브라인으로 세척되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 농축되었다. 상기 생성물이 다음 단계에서 정제 없이 사용되었다.

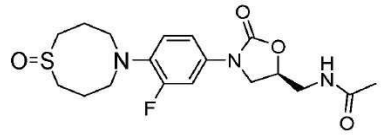
[0304] 단계 F: (*S*)-N-((3-(3-플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸)아세트아미드



[0305]

[0306] MeOH/THF 중 (*R*)-[3-[3-플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸 아지드 (216 mg, 0.59 mmol)의 용액에 10% Pd/C (22 mg)가 첨가되었고, 상기 혼합물이 4시간 동안 H_2 하에 r.t.에서 진탕되었다. 상기 현탁액이 셀라이트의 짧은 패드를 통해 여과되었고, 부가의 MeOH로 용출되었다. 상기 용매가 진공에서 제거되었다. 상기 잔류물이 CH_2Cl_2에 용해되었고, Et_3N (121 mg, 1.2 mmol) 및 AcCl (56 mg, 1.2 mmol)로 처리되었다. 상기 반응 혼합물이 H_2O로 퀀칭되었고, CH_2Cl_2로 추출되었다. 상기 조합된 유기 추출물이 브라인으로 세척되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 농축되었다. 상기 잔류물이 실리카 겔 (CH_2Cl_2/MeOH=100:1) 상에서 크로마토그래피에 의해 정제되어서 0.1 g의 생성물이 무색 고형물로 44% 수득율로 제공되었다. mp 78-80 ℃. $[\alpha]_D^{20}$ -15.4 (*c* 0.25, $CHCl_3$). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.34 (m, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.23 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.00 (t, *J* = 8.8 Hz, 8.8 Hz, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.64 (m, 1H), 3.36 (t, *J* = 6.4 Hz, 6.0 Hz, 4H), 2.73 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 1.97 (m, 4H). ^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ: 171.4, 155.2 (d, *J* = 243.5 Hz), 154.4, 134.5, 130.2, 119.9, 114.3, 108.3 (d, *J* = 26.8 Hz), 71.9 , 48.1, 47.8, 42.0, 31.9, 29.7, 23.1. HR-MS (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$ $C_{18}H_{25}O_3N_3FS$에 대한 계산치: 382.1595; 실측치: 382.1620.

[0307] 단계 G: (*S*)-*N*-[[3-(3-플루오로-4-(1-옥시도-1,5-티아조칸-5-일)페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일]메틸]아세트아미드



[0308]

[0309] H_2O (2 mL) 중 소듐 메타퍼아이오데이트 (30 mg, 0.14 mmol)의 용액이 0 ℃로 냉각되었다. (S)-N-((3-(3-플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸)아세트아미드 (50 mg, 0.13 mmol) 및 그 후 MeOH (3 mL)가 첨가되었다. 상기 반응 혼합물이 0 ℃에서 2시간 동안 교반되었고, 농축되었다. H_2O가 상기 잔류물로 첨가되었고, 그 후 CH_2Cl_2로 추출되었다. 상기 조합된 유기층이 브라인으로 세척되었고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 농축되었다. 상기 잔류물이 실리카 겔 (CH_2Cl_2/MeOH=100:1) 상에서 크로마토그래피에 의해 정제되어서, 39 mg의 생성물이 무색 고형물로 75% 수득율로 제공되었다. mp 69-70 ℃. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.46 (dd, *J* = 2.8 Hz, 14.8 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 9.2 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.15 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.03 (t, *J* = 9.2 Hz, 8.8 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}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ: 171.0, 154.2, 134.0, 128.5, 127.3, 122.6, 113.9, 108.1 (d, *J* = 26.9 Hz), 71.9, 53.1, 51.7, 47.7, 42.0, 29.7, 25.0, 23.2. HR-MS (ESI): m/z $[M+H]^+$ $C_{18}H_{25}O_4N_3FS$에 대한 계산치: 398.1544; 실측치: 398.1540.

[0310] **실시예 9**

[0311] 항미생물 감수성에 대한 인 비트로 분석

[0312] 항미생물 감수성 테스트가 96-웰 미크로플레이트에서 수행되었다. 초기 약제 희석물들 (6.4 mg/ml)이 디메틸 술폭시드에서 제조되었고, 이 후에 2배 희석물들이 미크로플레이트에서 0.1 ml의 7H9 브로스 배지 (broth media: BD)에서 수행되었다. 상기 최종 약제 농도는 약 0.008 μg/ml이었다. 시험 화합물들의 모든 농도는 2개의 웰로 첨가되었다. 대조군 웰은 박테리아 및 포지티브 약제 (리네졸리드)로 구성되었다. 플레이트는 37℃

에서 인큐베이트되었다. 상기 최종 박테리아 역가 (titers)는 $H_{37}Rv$에 대해 1×10^6 CFU/ml이었다. 인큐베이션 7일부터 시작하여, 20㎕의 10× Alamar 블루 용액 (Life Technologies) 및 12.5㎕의 20% Tween 80 (Sigma-Aldrich)이 각 웰에 첨가되었고, 상기 플레이트가 37℃에서 재인큐베이트되었다. 웰이 24시간에 관찰되었고, 모두의 색상이 기록되었다. 시각적 MICs가 청색에서 분홍색으로의 색상 변화를 방지하는 약물의 최소량으로 정의되었다. 형광 (fluorescence)이 530 nm에서 여기 (excitation) 및 590 nm에서 방출 (emission)되는 바닥-판독 모드 (bottom-reading mode)로 미크로플레이트 형광계에서 측정되었다. 형광 MICs에 있어서, ≥90%의 저해에 영향을 미치는 최저 약물 농도가 MIC로 간주되었다. 상기 MIC 결과가 상기 표 1에 제공되었다.

[0313] **실시예 10**

[0314] MPS 저해에 대한 인 비트로 분석

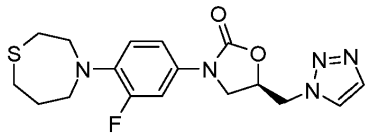
[0315] H9C2 세포가 384-웰 플레이트에서 10% FBS (Gibco, Life Technologies) 및 1× 글루타민 (Gibco, Life Technologies) 및 NEAA (Gibco, Life Technologies)를 갖는 DMEM (Hyclone, GE LifeSciences)에서 37℃, 5% CO2, 1500 세포/웰로 인큐베이트되었다. 시험 화합물이 인큐베이션 18시간 후에 첨가되었고, 그 후 5일 동안 인큐베이트되었다. COX-1 단백질 (시클로옥시게나제 I) 및 SDH-A (숙시네이트 데히드로게나제-A) 형성 감소가 ELISA 분석 (MitoBiogenesisTM In-Cell ELISA Kit (Colorimetric, Abcam)에 의해 측정되었다. MPS 분석 결과가 상기 표 1에 제공되었다.

[0316] **실시예 11**

[0317] 일반적 방법에 따라 합성된 특정 화합물들

[0318] OTB-107

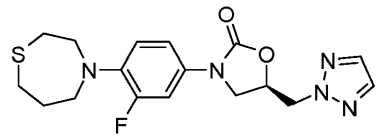
[0319] (*R*)-5-[(1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸]-3-[3-플루오로-4-(1,4-티아제판-4-일)페닐]옥사졸리딘-2-온

[0320] 

[0321] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.94 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.17 (dd, *J* = 15.2 Hz, 1.2 Hz, 1 H), 6.89 (dd, *J* = 8.8 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 6.82 (t, *J* = 9.6 Hz, 8.8 Hz, 1 H), 5.03 (m, 1 H), 4.78 (s, 2 H), 4.10 (t, *J* = 9.2 Hz, 8.8 Hz, 1 H), 3.87 (m, 1 H), 3.68 (m, 4 H), 2.87 (m, 2 H), 2.68 (t, *J* = 6.4 Hz, 6.0 Hz, 2 H), 2.06 (m, 2 H). ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 153.4, 151.0, 134.3, 124.9, 116.8, 115.1, 108.7 (d, *J* = 27.3 Hz), 70.2, 56.1, 51.9, 51.3, 47.4, 34.0, 31.5, 30.3. HR-MS (ESI): m/z $[M + H]^+$ $C_{17}H_{21}O_2N_5FS$에 대한 계산치: 378.1395; 실측치: 378.1396.

[0322] OTB-106

[0323] (*R*)-5-[(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸]-3-[3-플루오로-4-(1,4-티아제판-4-일)페닐]옥사졸리딘-2-온

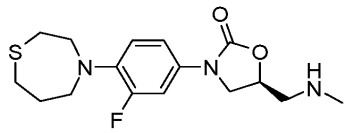
[0324] 

[0325] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.65 (s, 2 H), 7.27 (m, 1 H), 7.01 (dd, *J* = 8.8 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 6.84 (t, *J* = 9.2 Hz, 9.2 Hz, 1 H), 5.11 (m. 1 H), 4.85 (dd, *J* = 14 Hz, 4.8 Hz, 1 H), 4.74 (dd, *J* = 14 Hz, 6.8 Hz, 1 H), 4.05 (t, *J* = 9.2 Hz, 8.8 Hz, 1 H), 3.95 (m, 1 H), 3.67 (m, 4 H), 2.87 (m, 2 H), 2.69 (t, *J* = 6.4 Hz, 6.0 Hz, 2 H), 2.06 (m, 2 H). ^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ: 153.7, 152.4 (d, *J* = 241.8 Hz), 135.0, 134.7, 129.1, 116.9 (d, *J* = 5.1 Hz), 114.7 (d, *J* = 2.9 Hz), 108.4 (d, *J* = 27.4 Hz), 69.9, 56.2,

56.1, 51.4, 48.2, 34.1, 31.6, 30.4. HR-MS (ESI): m/z [M + H]$^+$ $C_{17}H_{21}O_2N_5FS$에 대한 계산치: 378.1395; 실측치: 378.1403.

[0326] OTB-109

[0327] (*S*)-3-[3-플루오로-4-(1,4-티아제판-4-일)페닐]-5-[(메틸아미노)메틸]옥사졸리딘-2-온

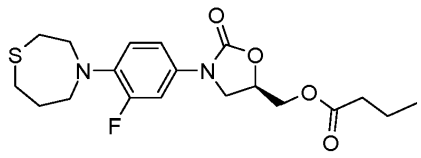


[0328]

[0329] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.30 (dd, *J* = 15.6 Hz, 2.4 Hz, 1 H), 7.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 6.82 (t, *J* = 9.6 Hz, 9.6 Hz, 1 H), 4.83 (m, 1 H), 4.02 (t, *J* = 8.8 Hz, 8.4 Hz, 1 H), 3.79 (t, *J* = 8.0 Hz, 7.2 Hz, 1 H), 3.67 (m, 4 H), 2.97 (m, 2 H), 2.87 (m, 2 H), 2.68 (m, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 2.05 (m, 2 H). HR-MS (ESI): m/z [M + H]$^+$ $C_{16}H_{23}O_2N_3FS$에 대한 계산치: 340.1490; 실측치: 340.1484.

[0330] OTB-108

[0331] (*R*)-[3-[3-플루오로-4-(1,4-티아제판-4-일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸 부티레이트

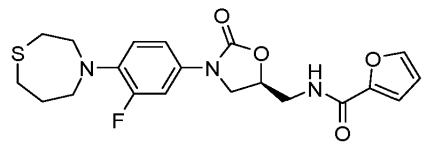


[0332]

[0333] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.34 (dd, *J* = 15.6 Hz, 2.4 Hz, 1 H), 7.05 (dd, *J* = 9.2 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 6.89 (m, 1 H), 4.84 (m, 1 H), 4.37 (dd, *J* = 16.0 Hz, 4.0 Hz, 1 H), 4.31 (dd, *J* = 12.0 Hz, 4.8 Hz, 1 H), 4.06 (t, *J* = 9.2 Hz, 8.8 Hz, 1 H), 3.76 (m, 1 H), 3.68 (m, 4 H), 2.89 (m, 2 H), 2.70 (t, *J* = 6.4 Hz, 6.0 Hz, 2 H), 2.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 7.2 Hz, 2 H), 2.08 (m, 2 H), 1.65 (m, 2 H), 0.94 (t, *J* = 7.6 Hz, 7.2 Hz, 3 H). ^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ: 173.3, 154.4, 152.7 (d, *J* = 241.6 Hz), 134.9 (d, *J* = 8.3 Hz), 129.5 (d, *J* = 10.1 Hz), 117.2 (d, *J* = 5.4 Hz), 114.7 (d, *J* = 2.9 Hz), 108.5 (d, *J* = 27.5 Hz), 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): m/z [M + H]$^+$ $C_{19}H_{26}O_4N_2FS$에 대한 계산치: 397.1592; 실측치: 397.1613.

[0334] OTB-111

[0335] (*S*)-*N*-[(3-[3-플루오로-4-(1,4-티아제판-4-일)페닐]-2-옥소-옥사졸리딘-5-일)메틸]푸란-2-카르복사미드



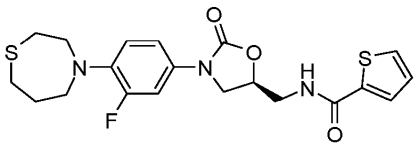
[0336]

[0337] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.47 (s, 1 H), 7.32 (dd, *J* = 16.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.14 (d, *J* = 3.2 Hz, 1 H), 7.01 (dd, *J* = 8.8 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 6.87 (m, 1 H), 6.81 (m, 1 H), 6.52 (s, 1 H), 4.82 (m, 1 H), 4.04 (t, *J* = 9.2 Hz, 8.8 Hz, 1 H), 3.89 (m, 1 H), 3.76 (m, 2 H), 3.67 (m, 4 H), 2.88 (m, 2 H), 2.69 (t, *J* = 6.4 Hz, 6.0 Hz, 2 H), 2.07 (m, 2 H). ^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ: 159.0, 154.4, 152.6 (d, *J* = 241.9 Hz), 147.1, 144.5, 134.5, 129.3, 117.2, 115.1, 114.7, 112.3, 108.5 (d, *J* = 27.4 Hz), 71.9, 56.3, 51.7, 47.9, 41.6, 34.1, 31.7, 30.5. HR-MS (ESI-TOF): m/z [M + H]$^+$ $C_{20}H_{23}O_4N_3FS$에 대한 계산치: 420.1388;

실측치: 420.1400.

[0338] OTB-112

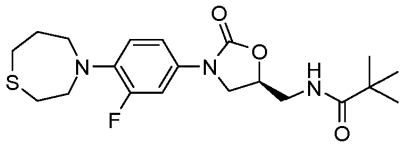
[0339] (*S*)-*N*-[(3-[3-플루오로-4-(1,4-티아제판-4-일)페닐]-2-옥소-옥사졸리딘-5-일)메틸] 티오펜-2-카르복사미드

[0340] 

[0341] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.34 (m, 1 H), 7.02 (m, 2 H), 6.23 (m, 1 H), 4.75 (m, 1 H), 4.00 (t, *J* = 8.8 Hz, 8.8 Hz, 1 H), 3.73 (m, 2 H), 3.64 (m, 1 H), 3.36 (t, *J* = 6.4 Hz, 6.0 Hz, 4 H), 2.73 (m, 4 H), 2.04 (s, 3 H), 1.97 (m, 4 H). ^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ: 171.4, 155.2 (d, *J* = 243.5 Hz), 154.4, 134.5, 130.2, 119.9, 114.3, 108.3 (d, *J* = 26.8 Hz), 71.9 , 48.1, 47.8, 42.0, 31.9, 29.7, 23.1. HR-MS (ESI-TOF): m/z $[M + H]^+$ $C_{18}H_{25}O_3N_3FS$에 대한 계산치: 382.1595; 실측치: 382.1620.

[0342] OTB-115

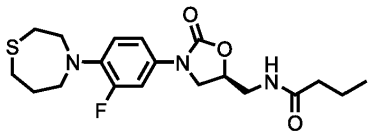
[0343] (*S*)-*N*-[[3-(3-플루오로-4-(1,4-티아제판-4-일)페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일]메틸]피발라미드

[0344] 

[0345] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.34 (dd, *J* = 15.6 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.01 (dd, *J* = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1 H), 6.89 (m, 1 H), 6.12 (m, 1 H), 4.74 (m, 1 H), 3.99 (t, *J* = 9.2 Hz, 8.8 Hz, 1 H), 3.74 (m, 1 H), 3.67 (m, 6 H), 2.89 (t, *J* = 5.6 Hz, 5.2 Hz, 2 H), 2.70 (t, *J* = 6.4 Hz, 6.4 Hz, 2 H), 2.08 (m, 2 H), 1.17 (s, 9H). ^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ: 179.7, 154.6, 152.7 (d, *J* = 241.6 Hz), 134.8, 129.5, 117.2 (d, *J* = 5.4 Hz), 114.7 (d, *J* = 2.9 Hz), 108.5 (d, *J* = 27.6 Hz), 72.1, 56.3, 51.7, 48.0, 42.4, 39.0, 34.4, 31.9, 30.7, 27.7. HR-MS (ESI-TOF): m/z $[M + H]^+$ $C_{20}H_{29}O_3N_3FS$에 대한 계산치: 410.1908; 실측치: 410.1942.

[0346] OBD-005

[0347] (*S*)-*N*-((3-(3-플루오로-4-(1,4-티아제판-4-일)페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸)부티라미드

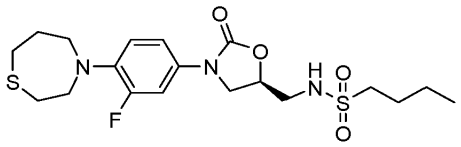
[0348] 

[0349] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.42-7.23 (m, 2 H), 7.01 (dd, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 1 H), 6.04 (s, 1 H), 4.75 (ddd, *J* = 9.0, 7.9, 4.6 Hz, 1 H), 4.00 (t, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 3.79-3.05 (m, 7 H), 2.91 (dd, *J* = 16.2, 10.1 Hz, 2 H), 2.70 (t, *J* = 6.3 Hz, 2 H), 2.28-2.13 (m, 2 H), 2.13-1.97 (m, 2 H), 1.82-1.25 (m, 3 H), 0.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H), 0.01 (s, 1 H).

[0350] LC-MS (ESI): *m/z* = 395.9 $[M+H]^+$.

[0351] OTB-116

[0352] (*R*)-*N*-[[3-(3-플루오로-4-(1,4-티아제판-4-일)페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일]메틸]부탄-1-술폰아미드

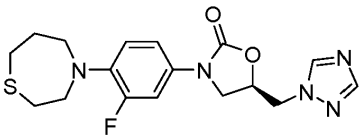


[0353]

[0354] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.33 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H), 7.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 6.88 (m, 1 H), 4.92 (t, *J* = 6.8 Hz, 6.4 Hz, 1 H), 4.78 (m, 1 H), 4.02 (t, *J* = 9.2 Hz, 8.8 Hz, 1 H), 3.90 (m, 1 H), 3.69 (m, 4 H), 3.54 (m, 1 H), 3.43 (m, 1 H), 3.07 (m, 2 H), 2.94 (m, 2 H), 2.69 (m, 2 H), 2.08 (m, 2 H), 1.79 (m, 2 H), 1.46 (m, 2 H), 0.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 7.2 Hz, 3 H). ^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ: 154.2, 152.5 (d, *J* = 241.8 Hz), 134.8 (d, *J* = 8.3 Hz), 129.2 (d, *J* = 10.5 Hz), 117.2, 115.0, 108.6 (d, *J* = 27.5 Hz), 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): m/z [M + H]$^{+}$ $C_{19}H_{29}O_4N_3FS_2$에 대한 계산치: 446.1578; 실측치: 446.1623.

[0355] OTB-119

[0356] (*R*)-5-[(1*H*-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸]-3-[3-플루오로-4-(1,4-티아제판-4-일)페닐]옥사졸리딘-2-온

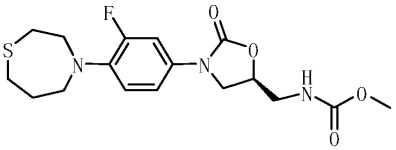


[0357]

[0358] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.24 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.22 (m, 1 H), 6.97 (m, 1 H), 6.89 (m, 1 H), 5.02 (m, 1 H), 4.54 (d, *J* = 4.8 Hz, 2 H), 4.10 (t, *J* = 9.2 Hz, 9.2 Hz, 1 H), 3.94 (m, 1 H), 3.68 (m, 4 H), 2.89 (m, 2 H), 2.70 (m, 2 H), 2.08 (m, 2 H). HR-MS (ESI-TOF): *m/z* [M + H]$^{+}$ $C_{17}H_{21}O_2N_5FS$에 대한 계산치: 378.1395; 실측치: 378.1421.

[0359] OTB-412

[0360] 메틸 (*S*)-((3-(3-플루오로-4-(1,4-티아제판-4-일)페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일)메틸) 카르바메이트

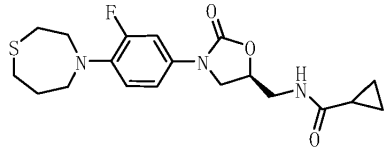


[0361]

[0362] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.29-7.33 (m, 1 H), 7.03-7.05 (m, 1 H), 6.82 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 5.10 (m, 1 H), 4.73 (m, 1 H), 3.99 (t, *J* = 9.9 Hz, 1 H), 3.69-3.74 (m, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.66-3.67 (m, 4 H), 3.61 (m, 1 H), 3.50-3.55 (m, 1 H), 2.87 (m, 1 H), 2.68 (m, 2 H), 2.04-2.07 (m, 2 H). ^{13}C-NMR (150 MHz, $CDCl_3$) 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): m/z [M + H]$^{+}$ $C_{17}H_{23}O_4N_3FS$에 대한 계산치: 384.1388; 실측치: 384.1371.

[0363] OTB-413

[0364] (*S*)-N-((3-(3-플루오로-4-(1,4-티아제판-4-일)페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일)메틸)시클로프로판카르복사미드

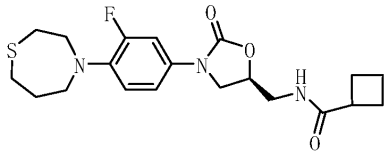


[0365]

[0366] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.29-7.33 (m, 1 H), 7.03-7.00 (m, 1 H), 6.81 (t, *J* = 9.6 Hz, 1 H), 6.09 (m, 1 H), 4.74 (m, 1 H), 3.98 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 3.73-3.74 (m, 1 H), 3.67-3.71 (m, 4 H), 3.62-3.66 (m, 1 H), 2.87 (t, *J* = 4.8 Hz, 2 H), 2.68 (t, *J* = 10.0 Hz, 2 H), 2.04-2.07 (m, 2 H), 1.36-1.43 (m, 1 H), 1.05-1.07 (m, 1 H), 0.93-0.97 (m, 2 H), 0.77-0.78 (m, 1 H). ^{13}C-NMR (150 MHz, $CDCl_3$) 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): m/z $[M + H]^+$ $C_{19}H_{25}O_3N_3FS$에 대한 계산치: 394.1595; 실측치: 394.1580.

[0367] OTB-414

[0368] (*S*)-N-((3-(3-플루오로-4-(1,4-티아제판-4-일)페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸)시클로부탄카르복사미드

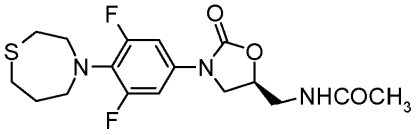


[0369]

[0370] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.29-7.34 (m, 1 H), 7.03-7.00 (m, 1 H), 6.82 (t, *J* = 9.6 Hz, 1 H), 5.84 (m, 1 H), 4.75 (m, 1 H), 3.99 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 3.72-3.76 (m, 1 H), 3.67-3.71 (m, 4H), 3.63-3.66 (m, 1 H), 3.14-3.23 (m, 2 H), 2.68 (m, 1 H), 1.89-2.35 (m, 10 H). ^{13}C-NMR (150 MHz, $CDCl_3$) 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): m/z $[M + H]^+$ $C_{20}H_{27}O_3N_3FS$에 대한 계산치: 408.1752; 실측치: 408.1736.

[0371] OTB-407

[0372] (*S*)-N-((3-(3,5-디플루오로-4-(1,4-티아제판-4-일)페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일)메틸)아세트아미드

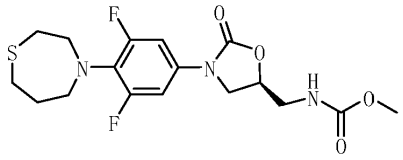


[0373]

[0374] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.07 (d, *J* = 10.4 Hz, 2 H), 6.08 (m, 1 H), 4.76-4.77 (m, 1 H), 3.98 (t, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 3.59-3.70 (m, 3 H), 3.45-3.48 (m, 4 H), 2.89 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 2.77-2.80 (m, 2 H), 2.02 (s, 3 H). ^{13}C-NMR (150 MHz, $CDCl_3$) 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): m/z $[M + H]^+$ $C_{17}H_{22}O_3N_3F_2S$에 대한 계산치: 386.1344; 실측치: 386.1330.

[0375] OTB-410

[0376] 메틸 (*S*)-((3-(3,5-디플루오로-4-(1,4-티아제판-4-일)페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일)메틸)카르바메이트

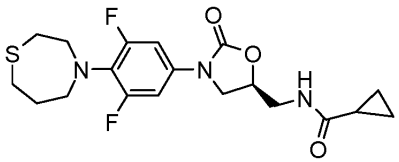


[0377]

[0378] ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.09 (d, *J* = 10.0 Hz, 2 H), 5.09 (m, 1 H), 4.76 (m, 1 H), 3.99 (t, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 3.74-3.76 (m, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.61 (m, 1 H), 3.52-3.55 (m, 1 H), 3.46-3.47 (m, 4 H), 2.90 (t, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 2.78-2.80 (m, 2 H), 1.94-1.98 (m, 2 H). ^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$) 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): m/z $[M + H]^+$ $C_{17}H_{22}O_4N_3F_2S$에 대한 계산치: 402.1297; 실측치: 402.1287.

[0379] OTB-408

[0380] (*S*)-5-((시클로프로필아미노)메틸)-3-(3,5-디플루오로-4-(1,4-티아제판-4-일)페닐)옥사졸리딘-2-온

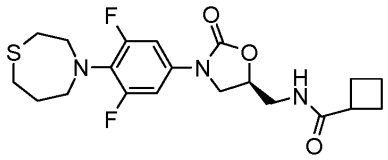


[0381]

[0382] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.07 (d, *J* = 10.8 Hz, 2 H), 6.06 (m, 1 H), 4.76 (m, 1 H), 3.96 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 3.66-3.75 (m, 3 H), 3.43-3.47 (m, 3 H), 2.89 (t, *J* = 9.2 Hz, 2 H), 2.78-2.80 (m, 3 H), 1.94-1.97 (m, 2 H), 1.37-1.39 (m, 1 H), 0.97 (m, 1 H), 0.93 (m, 1 H), 0.77-0.79 (m, 2 H). ^{13}C-NMR (150 MHz, $CDCl_3$) 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): m/z $[M + H]^+$ $C_{19}H_{24}O_3N_3F_2S$에 대한 계산치: 412.1501; 실측치: 412.1485.

[0383] OTB-409

[0384] (*S*)-5-((시클로부틸아미노)메틸)-3-(3,5-디플루오로-4-(1,4-티아제판-4-일)페닐)옥사졸리딘-2-온

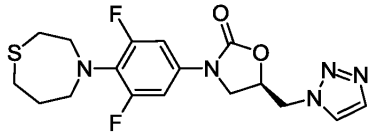


[0385]

[0386] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.07 (d, *J* = 10.8 Hz, 2 H), 5.81 (m, 1 H), 4.75 (m, 1 H), 3.98 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 3.72-3.76 (m, 1 H), 3.64-3.66 (m, 2 H), 3.45-3.46 (m, 3 H), 3.01 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 2.90 (t, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 2.77-2.80 (m, 2 H), 2.13-2.26 (m, 4 H), 1.92-1.96 (m, 3 H). ^{13}C-NMR (150 MHz, $CDCl_3$) 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): m/z $[M + H]^+$ $C_{20}H_{26}O_3N_3F_2S$에 대한 계산치: 426.1658; 실측치: 426.1643.

[0387] OTB-411

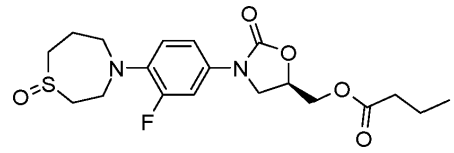
[0388] (*R*)-5-((1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-3-(3,5-디플루오로-4-(1,4-티아제판-4-일)페닐)옥사졸리딘-2-온

[0389] 

[0390] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.76 (d, *J* = 11.2 Hz, 2 H), 6.95 (d, *J* = 10.4 Hz, 2 H), 5.04-5.07 (m, 1 H), 4.78 (d, *J* = 4.0 Hz, 2 H), 4.10 (t, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 3.86-3.90 (m, 1 H), 3.44-3.46 (m, 4 H), 2.88 (t, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 2.76-2.79 (m, 2 H), 1.91-1.97 (m, 2H). ^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$) 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): m/z $[M + H]^+$ $C_{17}H_{20}O_2N_5F_2S$에 대한 계산치: 396.1300; 실측치: 396.1296.

[0391] OTB-126

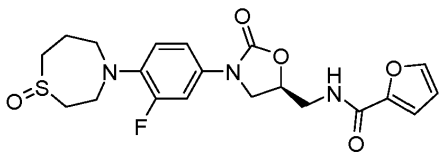
[0392] [(5*R*)-3-[3-플루오로-4-(1-옥시도-1,4-티아제판-4-일)페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일]메틸 부티레이트

[0393] 

[0394] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.45 (dd, *J* = 14.8 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 7.07 (dd, *J* = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1 H), 6.96 (t, *J* = 9.2 Hz, 9.2 Hz, 1 H), 4.85 (m, 1 H), 4.37 (dd, *J* = 12.0 Hz, 4.0 Hz, 1 H), 4.30 (dd, *J* = 12.4 Hz, 4.8 Hz, 1 H), 4.07 (m, 1 H), 3.78 (m, 2 H), 3.40 (m, 2 H), 3.19 (m, 4 H), 2.98 (m, 1 H), 2.72 (m, 1 H), 2.33 (t, *J* = 7.6 Hz, 7.2 Hz, 2 H), 2.04 (m, 1 H), 1.63 (m, 2 H), 0.92 (t, *J* = 7.6 Hz, 7.2 Hz, 3 H). ^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ: 173.2, 154.1, 154.0 (d, *J* = 241.8 Hz), 136.6, 131.4, 118.1 (d, *J* = 4.3 Hz), 114.0, (d, *J* = 2.9 Hz), 107.8 (d, *J* = 26.9 Hz), 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): *m/z* $[M + H]^+$ $C_{19}H_{26}O_5N_2FS$에 대한 계산치: 413.1541; 실측치: 413.1573.

[0395] OTB-127

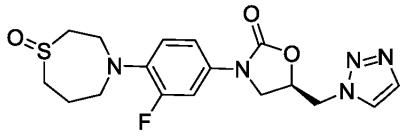
[0396] *N*-[[(5*S*)-3-(3-플루오로-4-(1-옥시도-1,4-티아제판-4-일)페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일]메틸]푸란-2-카르복사미드

[0397] 

[0398] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.47 (s, 1 H), 7.42 (m, 1 H), 7.14 (d, *J* = 3.2 Hz, 1 H), 7.04 (m, 1 H), 6.87 (m, 2 H), 6.51 (m, 1 H), 4.85 (m, 1 H), 4.05 (m, 1 H), 3.81 (m, 4 H), 3.38 (m, 2 H), 3.15 (m, 2 H), 3.04 (m, 3 H), 2.70 (m, 1 H), 2.03 (m, 1 H). HR-MS (ESI-TOF): *m/z* $[M + H]^+$ $C_{20}H_{23}O_5N_3FS$에 대한 계산치: 436.1337; 실측치: 436.1371.

[0399] OTB-137

[0400] (5*R*)-5-((1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-3-(3-플루오로-4-(1-옥시도-1,4-티아제판-4-일)페닐)옥사졸리딘-2-온

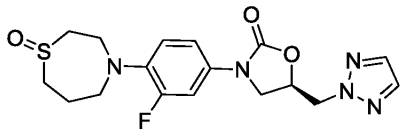


[0401]

[0402] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.79 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.30-7.25 (m, 1 H), 6.91-6.89 (m, 2 H), 5.07-5.02 (m, 1 H), 4.78 (d, *J* = 4.0 Hz, 2 H), 4.11 (t, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 3.93-3.88 (m, 1 H), 3.82-3.76 (m, 1 H), 3.43-3.36 (m, 2 H), 3.24-2.91 (m, 4 H), 2.75-2.69 (m, 1 H), 2.04-2.02 (m, 2 H). HR-MS (ESI): m/z $[M + H]^+$ $C_{17}H_{21}O_3N_5FS$에 대한 계산치: 394.1344; 실측치: 394.1328.

[0403] OTB-138

[0404] (5*R*)-5-((2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-3-(3-플루오로-4-(1-옥시도-1,4-티아제판-4-일)페닐)옥사졸리딘-2-온

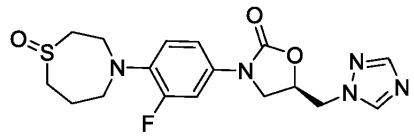


[0405]

[0406] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.65 (s, 2 H), 7.39 (d, *J* = 14.4 Hz, 1 H), 7.04-6.98 (m, 2 H), 5.15-5.09 (m, 1 H), 4.86 (dd, *J* = 14.0, 4.4 Hz, 1 H), 4.75 (dd, *J* = 14.0, 6.8 Hz, 1 H), 4.06 (dt, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 1 H), 4.00-3.96 (m, 1 H), 3.86-3.82 (m, 1 H), 3.46-3.38 (m, 2 H), 3.29-3.08 (m, 3 H), 3.02-2.96 (m, 1 H), 2.76-2.71 (m, 1 H), 2.04-2.02 (m, 2 H). HR-MS (ESI): m/z $[M + H]^+$ $C_{17}H_{21}O_3N_5FS$에 대한 계산치: 394.1344; 실측치: 394.1338.

[0407] OTB-140

[0408] (5*R*)-5-((1*H*-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-3-(3-플루오로-4-(1-옥시도-1,4-티아제판-4-일)페닐)옥사졸리딘-2-온

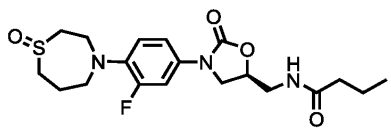


[0409]

[0410] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.24 (s, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.35 (d, *J* = 14.4 Hz, 1 H), 7.0-6.96 (m, 2 H), 5.02-4.99 (m, 1 H), 4.55 (d, *J* = 4.4 Hz, 2 H), 4.10 (dt, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1 H), 3.99-3.95 (m, 1 H), 3.86-3.82 (m, 1 H), 3.45-3.38 (m, 2 H), 3.29-3.09 (m, 3 H), 3.00-2.94 (m, 1 H), 2.77-2.71 (m, 1 H), 2.07-2.03 (m, 2 H). HR-MS (ESI): m/z $[M + H]^+$ $C_{17}H_{21}O_3N_5FS$에 대한 계산치: 394.1344; 실측치: 394.1339.

[0411] OBD-006

[0412] *N*-(((5*S*)-3-(3-플루오로-4-(1-옥시도-1,4-티아제판-4-일)페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸)부티라미드



[0413]

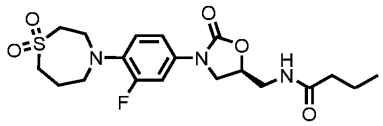
[0414] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.52 (d, *J* = 15.0 Hz, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 7.03 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 5.99 (s, 1 H), 4.78 (s, 1 H), 4.02 (t, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 3.88-3.56 (m, 3 H), 3.55-2.92 (m, 7 H), 2.77 (s, 1

H), 2.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 1.64 (dd, *J* = 14.9, 7.4 Hz, 2 H), 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H).

[0415] LC-MS (ESI): *m/z* = 411.8 $[M+H]^+$.

[0416] OBD-007

[0417] (*S*)-*N*-((3-(4-(1,1-디옥시도-1,4-티아제판-4-일)-3-플루오로페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸)부티라미드

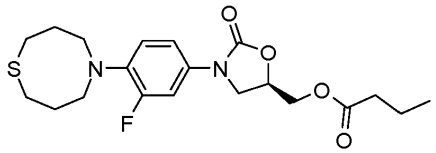
[0418] 

[0419] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.51 (d, *J* = 14.7 Hz, 1 H), 7.10 (d, *J* = 9.9 Hz, 2 H), 5.92 (s, 1 H), 4.78 (s, 1 H), 4.03 (t, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 3.87-3.39 (m, 7 H), 3.27 (d, *J* = 5.7 Hz, 2 H), 2.39 (d, *J* = 6.2 Hz, 2 H), 2.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 1.64 (dd, *J* = 14.8, 7.4 Hz, 2 H), 0.92 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H).

[0420] LC-MS (ESI): *m/z* = 427.8 $[M+H]^+$.

[0421] OTB-110

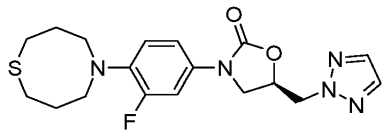
[0422] (*R*)-[3-[3-플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸 부티레이트

[0423] 

[0424] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.36 (dd, *J* = 14.8 Hz, 4.0 Hz, 1 H), 7.09 (dd, *J* = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1 H), 7.04 (t, *J* = 10.4 Hz, 9.2 Hz, 1 H), 4.85 (m, 1 H), 4.37 (m, 1 H), 4.31 (m, 1 H), 4.08 (m, 1 H), 3.78 (m, 1 H), 3.37 (m, 4 H), 2.75 (m, 4 H), 2.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 7.2 Hz, 2 H), 1.97 (m, 4 H), 1.64 (m, 2 H), 0.93 (t, 7.6 Hz, *J* = 7.2 Hz, 3 H). ^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ: 173.3, 155.4 (d, *J* = 243.5 Hz), 154.3, 134.5 (d, *J* = 8.3 Hz), 131.1 (d, *J* = 10.1 Hz), 128.2, 127.1, 120.0 (d, *J* = 4.9 Hz), 114.3 (d, *J* = 3.0 Hz), 108.4 (d, *J* = 26.8 Hz), 70.2, 64.0, 48.1, 47.4, 36.0, 32.1, 29.8, 18.4, 13.7. HR-MS (ESI-TOF): m/z $[M + H]^+$ $C_{20}H_{28}O_4N_2FS$에 대한 계산치: 411.1748; 실측치: 411.1786.

[0425] OTB-113

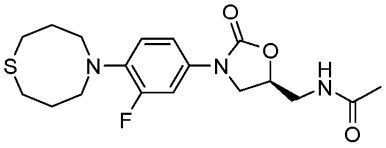
[0426] (*R*)-5-[(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸]-3-[3-플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐]옥사졸리딘-2-온

[0427] 

[0428] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.65 (s, 2 H), 7.30 (d, *J* = 14.8 Hz, 1 H), 7.03 (m, 2 H), 5.10 (m, 1 H), 4.85 (dd, *J* = 14.0 Hz, 4.8 Hz, 1 H), 4.74 (dd, *J* = 14.0 Hz, 7.2 Hz, 1 H), 4.06 (t, *J* = 9.2 Hz, 8.8 Hz, 1 H), 3.97 (m, 1 H), 3.37 (t, *J* = 6.0 Hz, 6.0 Hz, 4 H), 2.73 (m, 4 H), 1.97 (m, 4 H). ^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ: 155.2 (d, *J* = 243.5 Hz), 135.2, 134.4 (d, *J* = 8.1 Hz), 130.8 (d, *J* = 10.3 Hz), 119.8 (d, *J* = 4.9 Hz), 114.5 (d, *J* = 3.1 Hz), 108.4 (d, *J* = 26.6 Hz), 70.0, 56.3, 48.3, 47.9, 31.9, 29.6. HR-MS (ESI-TOF): m/z $[M + H]^+$ $C_{18}H_{23}O_2N_5FS$에 대한 계산치: 392.1551; 실측치: 392.1590.

[0429] OTB-114

[0430] (*R*)-[3-[3-플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸 아세트아미드

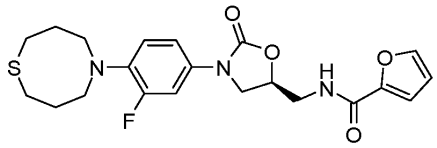


[0431]

[0432] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.34 (m, 1 H), 7.02 (m, 2 H), 6.23 (m, 1 H), 4.75 (m, 1 H), 4.00 (t, *J* = 8.8 Hz, 8.8 Hz, 1 H), 3.73 (m, 2 H), 3.64 (m, 1 H), 3.36 (t, *J* = 6.4 Hz, 6.0 Hz, 4 H), 2.73 (m, 4 H), 2.04 (s, 3 H), 1.97 (m, 4 H). ^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ: 171.4, 155.2 (d, *J* = 243.5 Hz), 154.4, 134.5, 130.2, 119.9, 114.3, 108.3 (d, *J* = 26.8 Hz), 71.9 , 48.1, 47.8, 42.0, 31.9, 29.7, 23.1. HR-MS (ESI-TOF): m/z $[M + H]^+$ $C_{18}H_{25}O_3N_3FS$에 대한 계산치: 382.1595; 실측치: 382.1620.

[0433] OTB-117

[0434] (*S*)-*N*-[[3-(3-플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일]메틸]푸란-2-카르복사미드

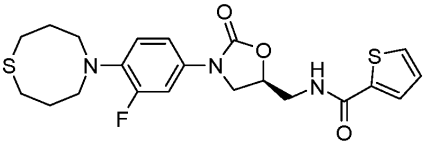


[0435]

[0436] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.47 (s, 1 H), 7.36 (d, *J* = 14.4 Hz, 1 H), 7.14 (d, *J* = 3.2 Hz, 1 H), 7.01 (m, 2 H), 6.78 (m, 1 H), 6.51 (m, 1 H), 4.84 (m, 1 H), 4.05 (t, *J* = 9.2 Hz, 8.8 Hz, 1 H), 3.88 (m, 1 H), 3.80 (m, 2 H), 3.36 (t, *J* = 6.0 Hz, 6.0 Hz, 4 H), 2.73 (m, 4 H), 1.96 (m, 4 H). ^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ: 159.0, 155.2 (d, *J* = 243.6 Hz), 154.3, 147.1, 144.5, 134.3, 130.9, 119.8, 115.1, 114.3 (d, *J* = 3.0 Hz), 112.3, 108.4 (d, *J* = 26.8 Hz), 71.9, 47.9, 41.5, 31.9, 29.6. HR-MS (ESI-TOF): m/z $[M + H]^+$ $C_{21}H_{25}O_4N_3FS$에 대한 계산치: 434.1544; 실측치: 434.1581.

[0437] OTB-118

[0438] (*S*)-*N*-[[3-(3-플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일]메틸]티오펜-2-카르복사미드

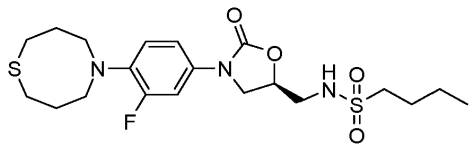


[0439]

[0440] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.54 (m, 1 H), 7.52 (m, 1 H), 7.34 (m, 1 H), 7.10 (m, 1 H), 7.04 (m, 1 H), 7.00 (m, 1 H), 6.57 (t, *J* = 6.0 Hz, 6.0 Hz, 1 H), 4.86 (m, 1 H), 4.07 (t, *J* = 9.2 Hz, 8.8 Hz, 1 H), 4.07 (m, 1 H), 3.82 (m, 2 H), 3.36 (t, *J* = 6.0 Hz, 6.0 Hz, 4 H), 2.74 (m, 4 H), 1.96 (m, 4 H). ^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ: 162.7, 155.2 (d, *J* = 243.5 Hz), 154.5, 137.9, 130.8, 128.7, 127.8, 119.8, 114.5 (d, *J* = 3.0 Hz), 108.5 (d, *J* = 26.8 Hz), 72.1, 48.0, 42.5, 31.9, 29.6. HR-MS (ESI-TOF): m/z $[M + H]^+$ $C_{21}H_{25}O_4N_4FS_2$에 대한 계산치: 450.1316; 실측치: 450.1356.

[0441] OTB-120

[0442] (*R*)-*N*-[[3-(3-플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일]메틸]부탄-1-술폰아미드

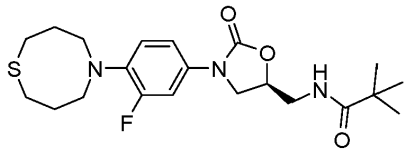


[0443]

[0444] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.42 (d, *J* = 14.4 Hz, 1 H), 7.08 (m, 2 H), 4.94 (m, 1 H), 4.79 (m, 1 H), 4.04 (t, *J* = 8.8 Hz, 8.8 Hz, 1 H), 3.93 (m, 1 H), 3.55 (m, 1 H), 3.43 (m, 5 H), 3.07 (m, 2 H), 2.76 (m, 4 H), 2.01 (m, 4 H), 1.80 (m, 2 H), 1.45 (m, 2 H), 0.95 (t, *J* = 7.6 Hz, 7.2 Hz, 3 H). ^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ: 155.2 (d, *J* = 243.6 Hz), 154.2, 134.5, 130.7, 119.8 (d, *J* = 4.9 Hz), 114.5 (d, *J* = 3.0 Hz), 108.5 (d, *J* = 26.8 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): m/z [M + H]$^{+}$ $C_{20}H_{31}O_4N_3FS_2$에 대한 계산치: 460.1735; 실측치: 460.1778.

[0445] OTB-121

[0446] (*S*)-*N*-[[3-(3-플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일]메틸]피발라미드

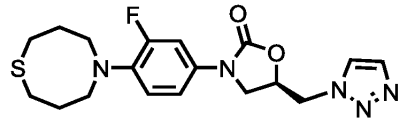


[0447]

[0448] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.39 (d, *J* = 14.4 Hz, 1 H), 7.04 (m, 2 H), 6.11 (m, 1 H), 4.74 (m, 1 H), 4.00 (t, *J* = 9.2 Hz, 8.8 Hz, 1 H), 3.76 (m, 1 H), 3.67 (m, 2 H), 3.39 (m, 4 H), 2.74 (m, 4 H), 1.98 (m, 4 H), 1.17 (s, 9 H). ^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ: 179.6, 155.2 (d, *J* = 243.6 Hz), 154.4, 134.3 (d, *J* = 8.0 Hz), 130.9 (d, *J* = 5.4 Hz), 128.8, 119.8 (d, *J* = 4.9 Hz), 114.2 (d, *J* = 2.9 Hz), 108.2 (d, *J* = 26.9 Hz), 72.0, 47.9, 47.8, 42.2, 38.9, 31.9, 29.6, 27.5. HR-MS (ESI-TOF): m/z [M + H]$^{+}$ $C_{21}H_{31}O_3N_3FS$에 대한 계산치: 424.2065; 실측치: 424.2096.

[0449] OBD-001

[0450] (*R*)-5-((1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-3-(3-플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐)옥사졸리딘-2-온



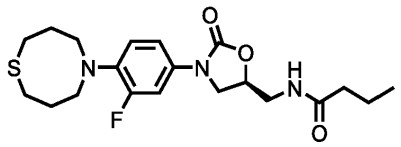
[0451]

[0452] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.76 (d, *J* = 17.6 Hz, 2 H), 7.41-7.09 (m, 1 H), 7.11-6.73 (m, 2 H), 5.04 (d, *J* = 3.0 Hz, 1 H), 4.78 (d, *J* = 3.4 Hz, 2 H), 4.12 (t, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 3.88 (dd, *J* = 9.2, 6.1 Hz, 1 H), 3.36 (t, *J* = 6.0 Hz, 3 H), 2.92-2.59 (m, 4 H), 2.01 (dd, *J* = 27.9, 7.3 Hz, 4 H).

[0453] LC-MS (ESI): *m/z* = 391.9 [M+H]$^{+}$.

[0454] OBD-003

[0455] (*S*)-*N*-((3-(3-플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸)부티라미드

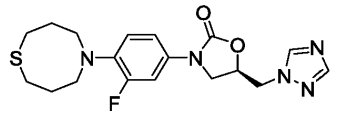
[0456] 

[0457] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.50 (s, 2 H), 7.03 (d, *J* = 6.1 Hz, 1 H), 5.99 (s, 1 H), 4.77 (d, *J* = 5.7 Hz, 1 H), 4.02 (t, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 3.70 (ddd, *J* = 20.7, 15.2, 7.7 Hz, 4 H), 3.48 (s, 4 H), 2.95-2.68 (m, 4 H), 2.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 2.06 (d, *J* = 6.1 Hz, 4 H), 1.64 (dd, *J* = 14.8, 7.4 Hz, 4 H), 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 4 H).

[0458] LC-MS (ESI): *m/z* = 409.9 $[M+H]^+$.

[0459] OBD-008

[0460] (*R*)-5-((1*H*-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-3-(3-플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐)옥사졸리딘-2-온

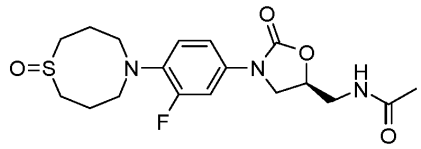
[0461] 

[0462] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.24 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.00 (s, 2 H), 5.12-4.91 (m, 1 H), 4.56 (d, *J* = 4.7 Hz, 2 H), 4.24-3.83 (m, 2 H), 3.38 (t, *J* = 6.0 Hz, 4 H), 2.95-2.59 (m, 4 H), 1.98 (s, 5 H).

[0463] LC-MS (ESI): *m/z* = 391.9 $[M+H]^+$.

[0464] OTB-124

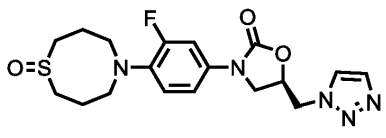
[0465] (*S*)-*N*-[[3-(3-플루오로-4-(1-옥시도-1,5-티아조칸-5-일)페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일]메틸]아세트아미드

[0466] 

[0467] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.46 (dd, *J* = 2.8 Hz, 14.8 Hz, 1 H), 7.14 (t, *J* = 9.2 Hz, 8.8 Hz, 1 H), 7.07 (m, 1 H), 6.15 (m, 1 H), 4.78 (m, 1 H), 4.03 (t, *J* = 9.2 Hz, 8.8 Hz, 1 H), 3.74 (m, 3 H), 3.31 (m, 1 H), 3.18 (m, 4 H), 2.98 (m, 2 H), 2.17 (m, 4 H), 2.03 (s, 3 H). ^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ: 171.0, 154.2, 134.0, 128.5, 127.3, 122.6, 113.9, 108.1 (d, *J* = 26.9 Hz), 71.9, 53.1, 51.7, 47.7, 42.0, 29.7, 25.0, 23.2. HR-MS (ESI): *m/z* $[M + H]^+$ $C_{18}H_{25}O_4N_3FS$에 대한 계산치: 398.1544; 실측치: 398.1540.

[0468] OBD-002

[0469] (*R*)-5-((1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-3-(3-플루오로-4-(1-옥시도-1,5-티아조칸-5-일)페닐)옥사졸리딘-2-온

[0470] 

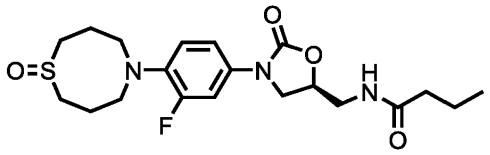
[0471] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.92-7.67 (m, 2 H), 7.32 (d, *J* = 16.8 Hz, 1 H), 7.12 (t, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 6.96 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 5.07 (s, 1 H), 4.81 (d, *J* = 4.0 Hz, 2 H), 4.15 (t, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 4.01-

3.83 (m, 1 H), 3.32 (d, *J* = 14.2 Hz, 5 H), 3.11-2.87 (m, 2 H), 2.59 (s, 2 H), 2.19 (s, 4 H).

[0472] LC-MS (ESI): *m/z* = 407.8 $[M+H]^+$.

[0473] OBD-004

[0474] (*S*)-*N*-((3-(3-플루오로-4-(1-옥시도-1,5-티아조칸-5-일)페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸)부티라미드



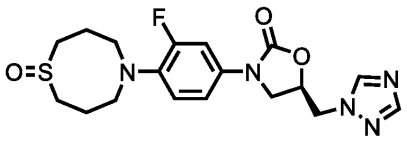
[0475]

[0476] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.44 (dd, *J* = 14.7, 2.4 Hz, 1 H), 7.19-6.99 (m, 2 H), 6.44 (s, 1 H), 4.84-4.71 (m, 1 H), 4.02 (t, *J* = 8.9 Hz, 1 H), 3.78 (dd, *J* = 9.0, 6.6 Hz, 1 H), 3.66 (t, *J* = 4.6 Hz, 2 H), 3.38-3.09 (m, 6 H), 2.99 (dd, *J* = 12.6, 6.3 Hz, 2 H), 2.20 (dd, *J* = 9.4, 5.3 Hz, 6 H), 1.71-1.56 (m, 2 H), 0.91 (dd, *J* = 9.6, 5.1 Hz, 3 H).

[0477] LC-MS (ESI): *m/z* = 425.8 $[M+H]^+$.

[0478] OBD-009

[0479] (*R*)-5-((1*H*-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-3-(3-플루오로-4-(1-옥시도-1,5-티아조칸-5-일)페닐)옥사졸리딘-2-온



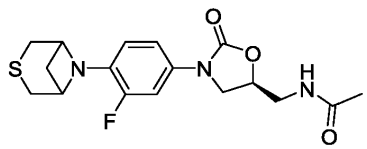
[0480]

[0481] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.24 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.41-7.20 (m, 1 H), 7.19-6.92 (m, 2 H), 5.10-4.92 (m, 1 H), 4.56 (d, *J* = 4.7 Hz, 2 H), 4.12 (t, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 3.97 (dd, *J* = 9.2, 6.2 Hz, 1 H), 3.28 (dd, *J* = 13.0, 6.9 Hz, 2 H), 3.12 (dd, *J* = 12.5, 5.9 Hz, 4 H), 3.02-2.83 (m, 2 H), 2.22-1.99 (m, 5 H), 1.26 (d, *J* = 9.4 Hz, 4 H).

[0482] LC-MS (ESI): *m/z* = 407.8 $[M+H]^+$.

[0483] OTB-227

[0484] *N*-(((5S)-3-(4-(3-티아-6-아자비시클로[3.1.1]헵탄-6-일)-3-플루오로페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일)메틸)아세트아미드

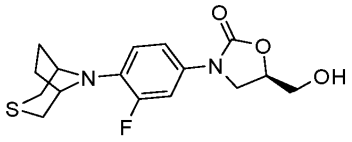


[0485]

[0486] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.36 (d, *J* = 14.4 Hz, 1 H), 7.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 6.60 (t, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 6.35 (brs, 1 H), 4.76-4.74 (m, 1 H), 4.56-4.54 (m, 2 H), 4.00 (t, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 3.76-3.65 (m, 2 H), 3.62-3.57 (m, 1 H), 3.43 (d, *J* = 12.0 Hz, 2 H), 2.93-2.87 (m, 1 H), 2.74 (d, *J* = 12.0 Hz, 2 H), 2.09 (s, 1 H), 2.03 (s, 3 H). ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 171.1, 154.5, 151.8 (d, *J* = 238.5 Hz), 131.9 (d, *J* = 11.8 Hz), 129.2 (d, *J* = 9.5 Hz), 115.2 (d, *J* = 6.2 Hz), 114.7 (d, *J* = 2.8 Hz), 108.0 (d, *J* = 24.9 Hz), 71.9, 60.8, 47.8, 41.9, 29.4, 25.3, 23.2. HRMS (ESI-TOF+): m/z $[M + H]^+$ $C_{17}H_{21}FN_3O_3S$에 대한 계산치: 366.1288; 실측치: 366.1277.

[0487] OTB-501

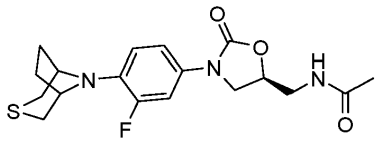
[0488] (*R*)-3-(4-((1*R*,5*S*)-3-티아-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-플루오로페닐)-5-(히드록시메틸)옥사졸리딘-2-온

[0489] 

[0490] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.39 (d, *J* = 12.8 Hz, 1 H), 7.16 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 6.90 (t, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 4.74 (m, 1 H), 4.43 (s, 2 H), 3.99-3.96 (m, 3 H), 3.79-3.75 (m, 1 H), 3.48 (d, *J* = 13.2 Hz, 2 H), 2.21-2.10 (m, 6 H). HRMS (ESI): *m/z* $[M + H]^+$ $C_{16}H_{20}N_2O_3FS$에 대한 계산치: 339.1179; 실측치: 339.1169.

[0491] OTB-502

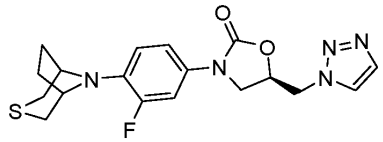
[0492] *N*-(((*S*)-3-(4-((1*R*,5*S*)-3-티아-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-플루오로페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸)아세트아미드

[0493] 

[0494] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.36 (dd, *J* = 15.2, 2.4 Hz, 1 H), 7.06 (dd, *J* = 8.8, 1.8 Hz, 1 H), 6.83 (t, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 6.18 (s, 1 H), 4.77-4.75 (m, 1 H), 4.40 (s, 2 H), 4.00 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 3.76-3.72 (m, 2 H), 3.68-3.62 (m, 1 H), 3.37 (d, *J* = 12.8 Hz, 2 H), 2.26-2.04 (m, 6 H), 2.02 (s, 3 H). ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 171.1, 154.5, 152.8 (d, *J* = 241.7 Hz), 132.2 (d, *J* = 8.6 Hz), 130.2 (d, *J* = 10.4 Hz), 118.1 (d, *J* = 5.0 Hz), 114.7, 108.4 (d, *J* = 27.2 Hz), 71.9 , 57.4, 47.8, 42.0, 30.2, 28.4, 23.1. HR-MS (ESI-TOF): m/z $[M + H]^+$ $C_{18}H_{23}N_3O_3FS$에 대한 계산치: 380.1444; 실측치: 380.1435.

[0495] OTB-504

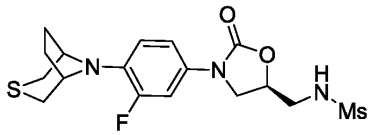
[0496] (*R*)-5-((1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-3-(4-((1*R*,5*S*)-3-티아-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-플루오로페닐)옥사졸리딘-2-온

[0497] 

[0498] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.80 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.24 (m, 1 H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 6.83 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 5.07-5.04 (m, 1 H), 4.79 (s, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 4.11 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 3.90-3.87 (m, 1 H), 3.42 (d, *J* = 12.8 Hz, 2 H), 2.20-2.07 (m, 6 H). HR-MS (ESI-TOF): m/z $[M + H]^+$ $C_{18}H_{21}N_5O_2FS$에 대한 계산치: 390.1400; 실측치: 390.1385.

[0499] OTB-236

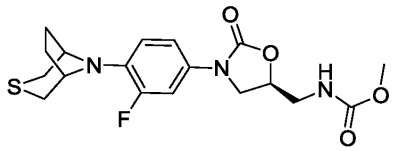
[0500] *N*-(((*R*)-3-(4-((1*R*,5*S*)-3-티아-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-플루오로페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일)메틸)메탄술폰아미드

[0501] 

[0502] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.47-7.41 (m, 1 H), 7.13 (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H), 7.02 (t, *J* = 9.6 Hz, 1 H), 4.76-4.70 (m, 1 H), 4.34 (s, 2 H), 4.08 (t, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 3.76 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 3.29-3.26 (m, 2 H), 3.11 (d, *J* = 12.8 Hz, 2 H), 2.93 (s, 3 H), 2.11 (d, *J* = 12.4 Hz, 2 H), 2.02 (s, 4 H). HR-MS (ESI-TOF): m/z [M + H]$^+$ $C_{17}H_{23}N_3O_4FS_2$에 대한 계산치: 416.1114; 실측치: 416.1097.

[0503] OTB-237

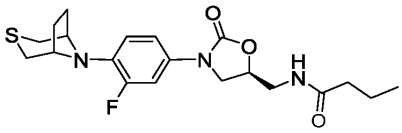
[0504] 메틸 (((*S*)-3-(4-((1*R*,5*S*)-3-티아-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-플루오로페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일)메틸)카르바메이트

[0505] 

[0506] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.36 (d, *J* = 15.2 Hz, 1 H), 7.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 6.81 (t, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 5.18 (brs, 1 H), 4.74 (brs, 1 H), 4.39 (s, 2 H), 4.01 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 3.76 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 3.56-3.51 (m, 1 H), 3.33 (d, *J* = 12.8 Hz, 2 H), 2.18-2.07 (m, 6 H). HR-MS (ESI-TOF): m/z [M + H]$^+$ $C_{18}H_{23}N_3O_4FS$에 대한 계산치: 396.1393; 실측치: 396.1388.

[0507] OBD-016

[0508] *N*-(((*S*)-3-(4-((1*R*,5*S*)-3-티아-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-플루오로페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸)부티라미드

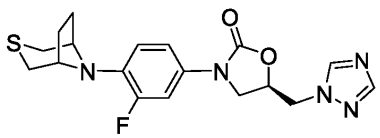
[0509] 

[0510] ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.18 (s, 1 H), 7.42 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 7.35-6.88 (m, 2 H), 4.71 (s, 1 H), 4.35 (s, 2 H), 4.07 (t, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 3.77-3.57 (m, 1 H), 3.51-3.27 (m, 2 H), 3.12 (d, *J* = 12.4 Hz, 2 H), 2.09 (dd, *J* = 20.9, 12.2 Hz, 8 H), 1.47 (dd, *J* = 14.0, 7.1 Hz, 2 H), 0.80 (dd, *J* = 8.0, 6.7 Hz, 3 H).

[0511] LC-MS (ESI): *m/z* = 407.9 [M+H]$^+$.

[0512] OBD-021

[0513] (*R*)-5-((1*H*-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-3-(4-((1*R*,5*S*)-3-티아-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-플루오로페닐)옥사졸리딘-2-온

[0514] 

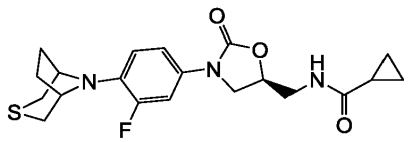
[0515] ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.57 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.36 (dd, *J* = 15.8, 2.1 Hz, 1 H), 7.18-6.92

(m, 2 H), 5.06 (dd, *J* = 8.9, 4.8 Hz, 1 H), 4.72-4.52 (m, 2 H), 4.36 (s, 2 H), 4.17 (t, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 3.84 (dt, *J* = 49.3, 24.7 Hz, 1 H), 3.12 (d, *J* = 12.8 Hz, 2 H), 2.16 (s, 1 H), 2.11 (s, 1 H), 2.04 (s, 4 H).

[0516] LC-MS (ESI): *m/z* = 389.9 $[M+H]^+$.

[0517] OTB-506

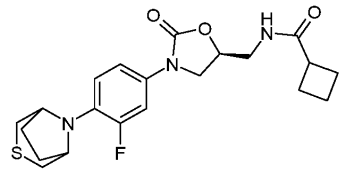
[0518] N-(((*S*)-3-(4-((1*R*,5*S*)-3-티아-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-플루오로페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일)메틸)시클로프로판카르복사미드

[0519] 

[0520] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.37 (d, *J* = 13.6 Hz, 1 H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 6.85 (brs, 1 H), 6.22 (t, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 4.79-4.73 (m, 1 H), 4.41 (brs, 2 H), 3.99 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 3.77-3.64 (m, 3 H), 3.39 (d, *J* = 12.8 Hz, 2 H), 2.20-2.09 (m, 6 H), 1.43-1.37 (m, 1 H), 0.98-0.90 (m, 2 H), 0.82-0.75 (m, 2 H). HR-MS (ESI-TOF): m/z $[M + H]^+$ $C_{20}H_{25}N_3O_3FS$에 대한 계산치: 406.1595; 실측치: 406.1527.

[0521] OTB-507

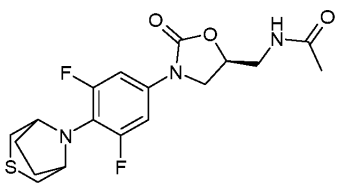
[0522] *N*-(((S)-3-(4-((1*R*,5*S*)-3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-플루오로페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일)메틸)시클로부탄카르복사미드

[0523] 

[0524] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.45 (d, *J* = 12.4 Hz, 1 H), 7.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.05 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H) 5.95 (m, 1 H), 4.78 (m, 1 H), 4.51 (brs, 2 H), 4.00 (t, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 3.84-3.74 (m, 3 H), 3.66 (m, 2 H), 3.02 (m, 1 H), 2.28-2.15 (m, 10 H), 1.95 (m, 1 H), 1.85 (m, 1 H). ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 175.9, 154.3, 153.0 (d, *J* = 242.9 Hz), 131.2, 127.0, 118.6 (d, *J* = 4.4 Hz), 114.5 (d, *J* = 2.9 Hz), 108.3 (d, *J* = 27.1 Hz), 71.9, 58.2, 47.7, 41.9, 39.6, 30.3, 28.3, 25.4, 25.3, 18.1. HRMS (ESI): *m/z* $[M + H]^+$ $C_{21}H_{27}N_3O_3SF$에 대한 계산치: 420.1757; 실측치: 420.1736.

[0525] OTB-510

[0526] *N*-(((S)-3-(4-((1*R*,5*S*)-3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3,5-디플루오로페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일)메틸)아세트아미드

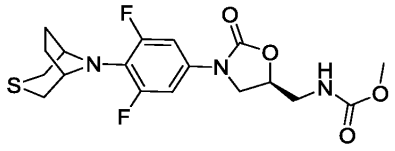
[0527] 

[0528] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.08 (m, 2 H), 6.00 (m, 1 H), 4.76 (m, 1 H), 4.24 (brs, 2 H), 3.97 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 3.75-3.60 (m, 3 H), 3.38 (m, 2 H), 2.21 (m, 2 H), 2.14 (s, 4 H), 2.03 (s, 3 H). ^{13}C-NMR

(100 MHz, $CDCl_3$) 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): *m/z* $[M + H]^+$ $C_{18}H_{22}N_3O_3SF_2$에 대한 계산치: 398.1350; 실측치: 398.1329.

[0529] OTB-512

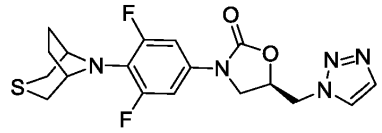
[0530] 메틸 (((S)-3-(4-((1*R*,5*S*)-3-티아-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3,5-디플루오로페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일)메틸)카르바메이트

[0531] 

[0532] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.09 (m, 2 H), 5.08 (m, 1 H), 4.76 (m, 1 H), 4.24 (brs, 2 H), 3.98 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 3.75-3.50 (m, 6 H), 3.38 (m, 2 H), 2.20 (m, 2 H), 2.14 (s, 4 H). ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 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): *m/z* $[M + H]^+$ $C_{18}H_{22}N_3O_4SF_2$에 대한 계산치: 414.1294; 실측치: 414.1278.

[0533] OTB-511

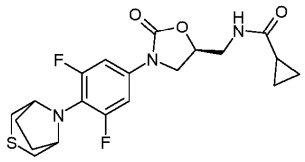
[0534] (*R*)-5-((1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-3-(4-((1*R*,5*S*)-3-티아-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3,5-디플루오로페닐)옥사졸리딘-2-온

[0535] 

[0536] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.78 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 6.94 (d, *J* = 11.6 Hz, 2 H), 5.07-5.04 (m, 1 H), 4.79 (d, *J* = 3.6 Hz, 2 H), 4.20 (brs, 2 H), 4.09 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 3.88-3.83 (m, 1 H), 3.32 (d, *J* = 12.8 Hz, 2 H), 2.19-2.11 (m, 6 H). ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 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): *m/z* $[M + H]^+$ $C_{18}H_{20}N_5O_2SF_2$에 대한 계산치: 408.1300; 실측치: 408.1295.

[0537] OTB-508

[0538] *N*-(((*S*)-3-(4-((1*R*,5*S*)-3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3,5-디플루오로페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일)메틸)시클로프로판카르복사미드

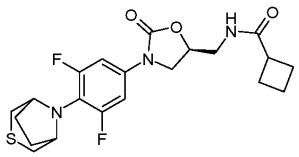
[0539] 

[0540] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.05 (m, 2 H), 6.12 (m, 1 H), 4.76 (m, 1 H), 4.21 (brs, 2 H), 3.95 (t, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 3.72-3.65 (m, 3 H), 3.34 (m, 2 H), 2.21-2.12 (m, 6 H), 1.37 (m, 1 H), 0.99-0.75 (m, 4

H). ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 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): *m/z* $[M + H]^+$ $C_{20}H_{24}N_3O_3SF_2$에 대한 계산치: 420.1506; 실측치: 424.1484.

[0541] OTB-509

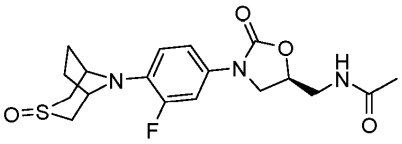
[0542] *N*-(((*S*)-3-(4-((1*R*,5*S*)-3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3,5-디플루오로페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일)메틸)시클로부탄카르복사미드

[0543] 

[0544] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.09 (m, 2 H), 5.78 (m, 1 H), 4.75 (m, 1 H), 4.23 (brs, 2 H), 3.97 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 3.73 (m, 1 H), 3.65 (m, 2 H), 3.36 (m, 2 H), 2.99 (m, 1 H), 2.27-2.14 (m, 9 H), 1.97 (m, 1 H), 1.85 (m, 2 H). ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 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): *m/z* $[M + H]^+$ $C_{21}H_{26}N_3O_3SF_2$에 대한 계산치: 438.1663; 실측치: 438.1642.

[0545] OTB-503

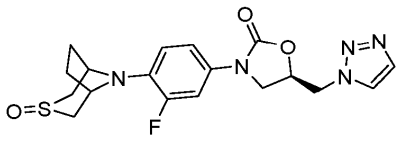
[0546] *N*-(((5*S*)-3-(3-플루오로-4-((1*R*,5*S*)-3-옥시도-3-티아-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일)메틸)아세트아미드

[0547] 

[0548] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.45 (dd, *J* = 16.0, 2.8 Hz, 1 H), 7.12 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1 H), 6.83 (t, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 6.14 (s, 1 H), 4.78-4.77 (m, 1 H), 4.61 (s, 2 H), 4.00 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 3.77-3.64 (m, 3 H), 3.45 (d, *J* = 9.6 Hz, 2 H), 2.85 (d, *J* = 12.4 Hz, 2 H), 2.22-2.20 (m, 2 H), 2.03 (s, 3 H), 1.92-1.88 (m, 2 H). HR-MS (ESI-TOF): m/z $[M + H]^+$ $C_{18}H_{23}N_3O_4FS$에 대한 계산치: 396.1388; 실측치: 396.1379.

[0549] OTB-505

[0550] (5*R*)-5-((1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-3-(3-플루오로-4-((1*R*,5*S*)-3-옥시도-3-티아-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐)옥사졸리딘-2-온

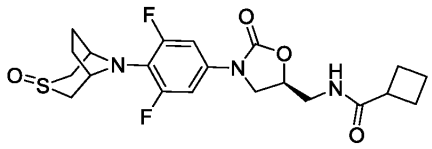
[0551] 

[0552] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.79 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.30 (dd, *J* = 15.2, 2.0 Hz, 1 H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 6.79 (t, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 5.07-5.05 (m, 1 H), 4.79 (s, 2 H), 4.58 (s, 2 H), 4.12 (t, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 3.91-3.89 (m, 1 H), 3.43 (d, *J* = 11.6 Hz, 2 H), 2.88-2.81 (m, 2 H), 2.21-2.18 (m, 2 H), 1.89-1.87 (m, 2 H). HR-MS (ESI-TOF): m/z $[M + H]^+$ $C_{18}H_{21}N_5O_3FS$에 대한 계산치: 406.1349; 실측치:

406.1339.

[0553] OTB-513

[0554] *N*-(((5*S*)-3-(3,5-디플루오로-4-((1*R*,5*S*)-3-옥시도-3-티아-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일)메틸)시클로부탄카르복사미드

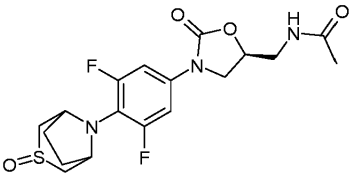


[0555]

[0556] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.12 (d, *J* = 12.0 Hz, 2 H), 5.97 (brs, 1 H), 4.77-4.75 (m, 1 H), 4.45 (s, 2 H), 3.97 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 3.74 (t, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 3.66 (t, *J* = 5.2 Hz, 2 H), 3.54 (d, *J* = 9.2 Hz, 2 H), 3.02 (m, 1 H), 2.91 (d, *J* = 12.0 Hz, 2 H), 2.26-2.11 (m, 6 H), 1.99-1.92 (m, 1 H), 1.87-1.85 (m, 3 H). HRMS (ESI): *m/z* $[M + H]^+$ $C_{21}H_{26}N_3O_4SF_2$에 대한 계산치: 454.1606; 실측치: 454.1588.

[0557] OTB-514

[0558] *N*-(((5*S*)-3-(3,5-디플루오로-4-((1*R*,5*S*)-3-옥시도-3-티아-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일)메틸) 아세트아미드

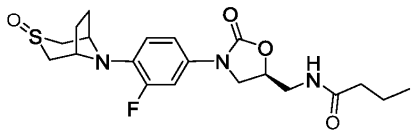


[0559]

[0560] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.12 (d, *J* = 12.0 Hz, 2 H), 6.15 (brs, 1 H), 4.81-4.75 (m, 1 H), 4.45 (s, 2 H), 3.98 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 3.74-3.63 (m, 3 H), 3.56 (d, *J* = 9.2 Hz, 2 H), 2.92 (d, *J* = 12.4 Hz, 2 H), 2.20-2.17 (m, 2 H), 2.03 (s, 3 H), 1.89-1.83 (m, 2 H). HRMS (ESI): *m/z* $[M + H]^+$ $C_{18}H_{22}N_3O_4SF_2$에 대한 계산치: 414.1293; 실측치: 414.1275.

[0561] OBD-017

[0562] *N*-(((5*S*)-3-(3-플루오로-4-((1*R*,5*S*)-3-옥시도-3-티아-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸)부티라미드



[0563]

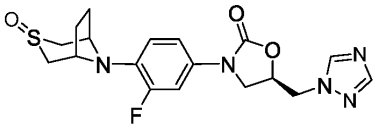
[0564] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.39 (dd, *J* = 15.8, 2.3 Hz, 1 H), 7.03 (d, *J* = 6.1 Hz, 2 H), 6.78 (t, *J* = 9.3 Hz, 1 H), 4.72 (s, 1 H), 4.55 (s, 2 H), 3.94 (t, *J* = 8.9 Hz, 1 H), 3.81-3.66 (m, 1 H), 3.58 (s, 2 H), 3.42 (d, *J* = 10.3 Hz, 2 H), 2.77 (d, *J* = 11.9 Hz, 2 H), 2.17 (dd, *J* = 25.1, 17.8 Hz, 4 H), 1.84 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H), 1.56 (dd, *J* = 14.5, 7.2 Hz, 2 H), 0.83 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H).

[0565] LC-MS (ESI): *m/z* = 423.8 $[M+H]^+$.

[0566] OBD-018

[0567] (5*R*)-5-((1*H*-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-3-(3-플루오로-4-((1*R*,5*S*)-3-옥시도-3-티아-8-아자비시클로[3.2.1]옥

탄-8-일)페닐)옥사졸리딘-2-온

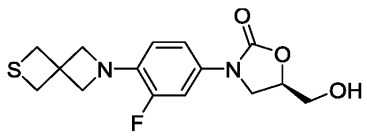
[0568] 

[0569] ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.17 (s, 1 H), 8.69 (d, *J* = 2.9 Hz, 1 H), 8.20 - 8.03 (m, 1 H), 7.44 (d, *J* = 16.2 Hz, 1 H), 7.28-7.02 (m, 2 H), 5.08 (dd, *J* = 8.5, 5.1 Hz, 1 H), 4.68-4.52 (m, 4 H), 4.20 (t, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 3.91 (dd, *J* = 8.7, 6.0 Hz, 1 H), 3.56 (d, *J* = 11.1 Hz, 2 H), 2.48 (d, *J* = 12.3 Hz, 2 H), 2.06 (d, *J* = 5.1 Hz, 2 H), 1.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H).

[0570] LC-MS (ESI): *m/z* = 405.8 $[M+H]^+$.

[0571] OTB-260

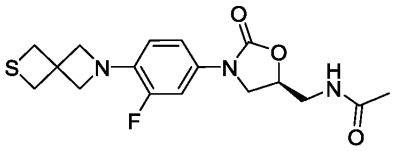
[0572] (*R*)-3-(3-플루오로-4-(2-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐)-5-(히드록시메틸)옥사졸리딘-2-온

[0573] 

[0574] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.38 (d, *J* = 14.0 Hz, 1 H), 7.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.55 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 4.72 (brs, 1 H), 4.02 (s, 4 H), 3.99-3.89 (m, 3 H), 3.76-3.73 (m, 1 H), 3.42 (s, 4 H). ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 154.8, 152.2 (d, *J* = 240.8 Hz), 135.9 (d, *J* = 11.7 Hz), 130.2 (d, *J* = 9.3 Hz), 114.6 (d, *J* = 5.2 Hz), 114.5 (d, *J* = 3.1 Hz), 107.6 (d, *J* = 23.8 Hz), 72.8, 66.8, 62.8, 46.7, 44.3, 36.8. HRMS (ESI): *m/z* $[M + H]^+$ $C_{15}H_{18}FN_2O_3S$에 대한 계산치: 325.1022; 실측치: 325.1010.

[0575] OTB-261

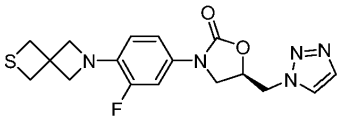
[0576] (*S*)-*N*-((3-(3-플루오로-4-(2-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일)메틸)아세트아미드

[0577] 

[0578] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.33 (d, *J* = 14.0 Hz, 1 H), 6.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 6.48 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 6.20 (brs, 1 H), 4.75-4.73 (m, 1 H), 3.98-3.96 (m, 5 H), 3.73-3.66 (m, 2 H), 3.62-3.57 (m, 1 H), 3.41 (s, 4 H), 2.01 (s, 3 H). HRMS (ESI): *m/z* $[M + H]^+$ $C_{17}H_{21}FN_3O_3S$에 대한 계산치: 366.1288; 실측치: 366.1274.

[0579] OTB-241

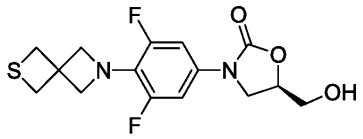
[0580] (*R*)-5-((1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-3-(3-플루오로-4-(2-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐)옥사졸리딘-2-온

[0581] 

[0582] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.79 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.22 (dd, *J* = 13.6, 2.0 Hz, 1 H), 6.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 6.51 (t, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 5.06-5.00 (m, 1 H), 4.78-4.77 (m, 2 H), 4.08 (t, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 4.01 (s, 4 H), 3.89-3.85 (m, 1 H), 3.40 (s, 4 H). ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 153.6, 152.0 (d, *J* = 243.1 Hz), 136.3 (d, *J* = 11.1 Hz), 134.5, 129.1 (d, *J* = 9.0 Hz), 125.1, 115.0 (d, *J* = 3.2 Hz), 114.5 (d, *J* = 5.2 Hz), 108.1 (d, *J* = 23.6 Hz), 70.4, 66.7, 52.1, 47.7, 44.3, 36.8. HRMS (ESI): *m/z* [M + H]$^{+}$ $C_{17}H_{19}FN_5O_2S$에 대한 계산치: 376.1244; 실측치: 376.1231.

[0583] OTB-516

[0584] (*R*)-3-(3,5-디플루오로-4-(2-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐)-5-(히드록시메틸)옥사졸리딘-2-온

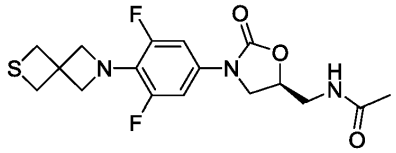


[0585]

[0586] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.03 (d, *J* = 12.0 Hz, 2 H), 4.74-4.70 (m, 1 H), 4.18 (s, 4 H), 3.98 (dd, *J* = 12.8, 3.2 Hz, 1 H), 3.93-3.85 (m, 2 H), 3.75 (dd, *J* = 12.4, 4.0 Hz, 1 H), 3.41 (s, 4 H). HRMS (ESI): *m/z* [M + H]$^{+}$ $C_{15}H_{17}N_2O_3SF_2$에 대한 계산치: 343.0922; 실측치: 343.0912.

[0587] OTB-515

[0588] (*S*)-*N*-((3-(3,5-디플루오로-4-(2-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일)메틸)아세트아미드

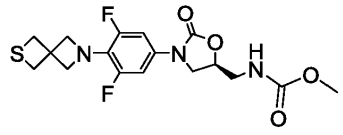


[0589]

[0590] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.98 (d, *J* = 11.6 Hz, 2 H), 5.99 (brs, 1 H), 4.74-4.72 (m, 1 H), 4.16 (s, 4 H), 3.94 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 3.71-3.65 (m, 2 H), 3.61-3.55 (m, 1 H), 3.40 (s, 4 H), 2.01 (s, 3 H). ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 171.1, 154.2, 152.6 (dd, *J* = 240.6, 11.1 Hz), 153.1, 134.5, 128.5 (t, *J* = 12.6 Hz), 124.7 (t, *J* = 13.3 Hz), 102.8 (dd, *J* = 18.2, 10.7 Hz), 71.9, 68.7, 47.6, 45.2, 42.0, 36.5, 23.1. HRMS (ESI): *m/z* [M + H]$^{+}$ $C_{17}H_{20}N_3O_3SF_2$에 대한 계산치: 384.1188; 실측치: 384.1168.

[0591] OTB-242

[0592] 메틸 (*S*)-((3-(3,5-디플루오로-4-(2-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일)메틸)카르바메이트



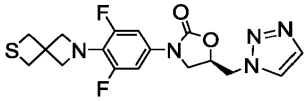
[0593]

[0594] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.00 (d, *J* = 11.6 Hz, 2 H), 5.16 (brs, 1 H), 4.81-4.67 (m, 1 H), 4.16 (s, 4 H), 3.94 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.56-3.50 (m, 3 H), 3.40 (s, 4 H). HRMS (ESI): *m/z* [M +

H]$^+$ $C_{17}H_{20}F_2N_3O_4S$에 대한 계산치: 400.1143; 실측치: 400.1125.

[0595] OTB-245

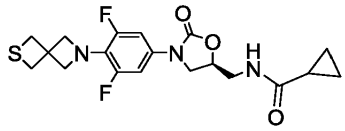
[0596] (*R*)-5-((1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-3-(3,5-디플루오로-4-(2-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐)옥사졸리딘-2-온

[0597] 

[0598] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.77 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 6.87 (d, *J* = 11.6 Hz, 2 H), 5.03-5.01 (m, 1 H), 4.77-4.76 (m, 2 H), 4.15 (s, 4 H), 4.06 (t, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 3.86-3.82 (m, 1 H), 3.41 (s, 4 H). HRMS (ESI): *m/z* [M + H]$^+$ $C_{17}H_{18}F_2N_5O_2S$에 대한 계산치: 394.1149; 실측치: 394.1129.

[0599] OTB-243

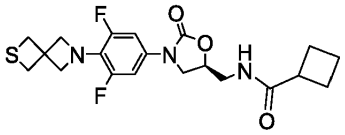
[0600] (*S*)-*N*-((3-(3,5-디플루오로-4-(2-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일)메틸)시클로프로판카르복사미드

[0601] 

[0602] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.98 (d, *J* = 11.6 Hz, 2 H), 6.25-6.24 (m, 1 H), 4.77-4.71 (m, 1 H), 4.16 (s, 4 H), 3.92 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 3.71 - 3.56 (m, 3 H), 3.40 (s, 4 H), 1.40-1.38 (m, 1 H), 1.04-0.87 (m, 2 H), 0.82-0.73 (m, 2 H). HRMS (ESI): *m/z* [M + H]$^+$ $C_{19}H_{22}F_2N_3O_3S$에 대한 계산치: 410.1350; 실측치: 410.1331.

[0603] OTB-244

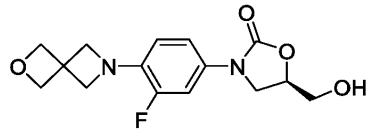
[0604] (*S*)-*N*-((3-(3,5-디플루오로-4-(2-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일)메틸)시클로부탄카르복사미드

[0605] 

[0606] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.99 (d, *J* = 11.6 Hz, 2 H), 5.83 (brs, 1 H), 4.82-4.68 (m, 1 H), 4.17 (s, 4 H), 3.93 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 3.72-3.64 (m, 3 H), 3.40 (s, 4 H), 3.03-2.96 (m, 1 H), 2.26-1.85 (m, 6 H). HRMS (ESI): *m/z* [M + H]$^+$ $C_{20}H_{24}F_2N_3O_3S$에 대한 계산치: 424.1506; 실측치:.424.1483

[0607] OTB-201

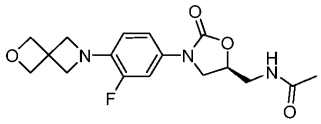
[0608] (*R*)-3-(3-플루오로-4-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐)-5-(히드록시메틸)옥사졸리딘-2-온

[0609] 

[0610] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.42 (dd, *J* = 14.0, 2.0 Hz, 1 H), 7.03 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1 H), 6.62 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 4.85 (s, 4 H), 4.73 (m, 1 H), 4.17 (s, 4 H), 4.00-3.95 (m, 2 H), 3.93-3.89 (m, 1 H), 3.77-3.74 (m, 1 H). ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 155.2, 152.3 (d, *J* = 240.7 Hz), 135.9 (d, *J* = 11.3 Hz), 130.4 (d, *J* = 8.9 Hz), 114.7 (d, *J* = 3.0 Hz), 114.6 (d, *J* = 5.6 Hz), 107.8 (d, *J* = 23.8 Hz), 81.3, 73.2, 63.1, 62.9, 46.9, 40.1. HRMS (ESI): *m/z* $[M + H]^+$ $C_{15}H_{18}FN_2O_4$에 대한 계산치: 309.1251; 실측치: 309.1269.

[0611] OTB-202

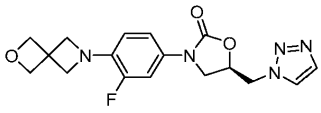
[0612] (*S*)-*N*-((3-(3-플루오로-4-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일)메틸)아세트아미드

[0613] 

[0614] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.35 (d, *J* = 14.1 Hz, 1 H), 7.00 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 6.51 (t, *J* =9.0 Hz, 1 H), 6.03(s, 1 H), 4.84 (s, 4 H), 4.74 (m, 1 H), 4.12 (s, 4 H), 3.99 (t, *J* =8.7 Hz, 1 H), 3.73-3.69 (m, 2 H), 3.61 (m, 1 H), 2.02 (s, 3 H). ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 171.4, 154.8, 152.4 (d, *J* = 240.8 Hz), 136.1 (d, *J* = 11.9 Hz), 130.1 (d, *J* = 9.2 Hz), 114.7 (d, *J* = 3.1 Hz), 114.6 (d, *J* = 5.0 Hz), 107.9 (d, *J* = 23.6 Hz), 81.2, 72.1, 63.1, 48.1, 42.2, 40.1, 23.4. HRMS (ESI): *m/z* $[M + H]^+$ $C_{17}H_{21}FN_3O_4$에 대한 계산치: 350.1516; 실측치: 350.1497.

[0615] OTB-203

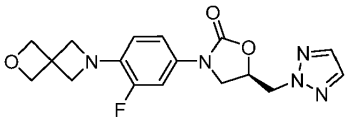
[0616] (*R*)-5-((1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-3-(3-플루오로-4-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐)옥사졸리딘-2-온

[0617] 

[0618] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.78 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.18 (d, *J* = 13.6 Hz, 1 H), 6.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 6.46 (t, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 5.03 (m, 1 H), 4.83 (s, 4 H), 4.78 (m, 2 H), 4.10-4.07 (m, 5 H), 3.91-3.85 (m, 1 H). ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 153.6, 152.1 (d, *J* = 241.4 Hz), 136.1 (d, *J* = 10.6 Hz), 134.5, 129.2 (d, *J* = 9.3 Hz), 125.1, 115.0 (d, *J* = 2.9 Hz), 114.5 (d, *J* = 4.7 Hz), 108.1 (d, *J* = 23.7 Hz), 81.0, 70.4, 62.9, 52.1, 47.7, 39.8. HRMS (ESI): *m/z* $[M + H]^+$ $C_{17}H_{19}FN_5O_3$에 대한 계산치: 360.1472; 실측치: 360.1451.

[0619] OTB-204

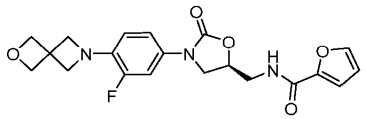
[0620] (*R*)-5-((2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-3-(3-플루오로-4-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐)옥사졸리딘-2-온

[0621] 

[0622] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.65 (s, 2 H), 7.31 (d, *J* = 14.4, 2.4 Hz,1 H), 6.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 6.59 (t, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 5.14-5.07 (m, 1 H), 4.88-4.83 (m, 5 H), 4.77-4.71 (m, 1 H), 4.16 (s, 4 H), 4.07-4.02 (m, 1 H), 3.98-3.92 (m, 1 H). ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 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): *m/z* $[M + H]^+$ $C_{17}H_{19}FN_5O_3$에 대한 계산치: 360.1472; 실측치: 360.1451.

[0623] OTB-205

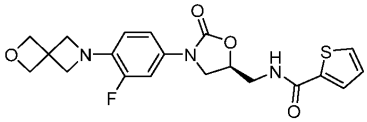
[0624] (*S*)-*N*-((3-(3-플루오로-4-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일)메틸)푸란-2-카르복사미드

[0625] 

[0626] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.46 (s, 1 H), 7.32 (dd, *J* = 14.0, 2.4 Hz, 1 H), 7.14 (d, *J* = 3.2 Hz, 1 H), 7.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 6.81 (t, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 6.51 (d, *J* = 3.2 Hz, 1 H), 6.45 (t, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 4.83 (brs, 5 H), 4.08 (s, 4 H), 4.03 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 3.92-3.85 (m, 1 H), 3.79-3.73 (m, 2 H). ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 159.2, 154.6, 152.4 (d, *J* = 240.8 Hz), 147.3, 144.7, 136.5, 130.5 (d, *J* = 9.4 Hz), 115.3, 114.7 (d, *J* = 3.1 Hz), 112.5, 109.9, 107.9 (d, *J* = 23.9 Hz), 81.2, 72.1, 63.1, 48.2, 41.8, 40.1. HRMS (ESI): *m/z* $[M + H]^+$ $C_{20}H_{21}FN_3O_5$에 대한 계산치: 402.1465; 실측치: 402.1561.

[0627] OTB-206

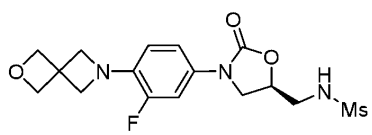
[0628] (*S*)-*N*-((3-(3-플루오로-4-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일)메틸)티오펜-2-카르복사미드

[0629] 

[0630] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.53 (d, *J* = 3.2 Hz, 1 H), 7.50 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 7.32 (d, *J* = 14.0 Hz, 1 H), 7.09-6.96 (m, 2 H), 6.66 (m, 1 H), 6.45 (t, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 4.82 (s, 4 H), 4.09-4.01 (m, 6 H), 3.81-3.79 (m, 1 H), 3.78-3.73 (m, 2 H). ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 162.9, 154.7, 152.5 (d, *J* = 241.1 Hz), 150.1, 140.8, 138.1, 130.9, 128.9, 128.0, 114.9 (d, *J* = 2.8 Hz), 114.2 (d, *J* = 3.2 Hz), 108.1 (d, *J* = 23.9 Hz), 81.20 72.2, 63.2, 48.3, 42.7, 40.0. HRMS (ESI): *m/z* $[M + H]^+$ $C_{20}H_{21}FN_3O_4S$에 대한 계산치: 418.1237; 실측치: 418.1331.

[0631] OTB-222

[0632] (*R*)-*N*-((3-(3-플루오로-4-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일)메틸)메탄술폰아미드

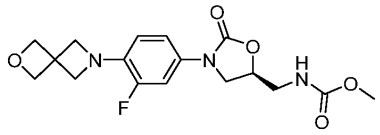
[0633] 

[0634] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.44-7.35 (m, 1 H), 7.07- 6.97 (m, 1 H), 6.69-6.59 (m, 1 H), 4.98-4.91 (m,

1 H), 4.85 (s, 4 H), 4.81-4.75 (m, 1 H), 4.24-4.14 (m, 4 H), 4.13-4.09 (m, 1 H), 4.06-3.98 (m, 1 H), 3.92-3.86 (m, 1 H), 3.63-3.53 (m, 1 H), 3.47-3.36 (m, 1 H), 3.03 (s, 3 H). ^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 154.5, 151.7 (d, J = 237.7 Hz), 135.9 (d, J = 11.0 Hz), 130.5 (d, J = 9.4 Hz), 115.2 (d, J = 5.4 Hz), 115.1 (d, J = 2.8 Hz), 107.3 (d, J = 23.8 Hz), 80.2, 71.7, 62.7, 47.6, 45.5. HRMS (ESI): m/z [M + H]$^+$ $C_{16}H_{21}FN_3O_5S$에 대한 계산치: 386.1186; 실측치: 386.1185.

[0635] OTB-223

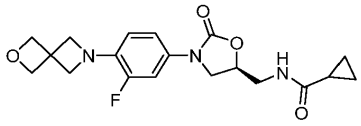
[0636] 메틸 (*S*)-((3-(3-플루오로-4-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일)메틸)카르바메이트

[0637] 

[0638] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.39 (d, J = 14.0 Hz, 1 H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.61 (t, J = 9.2 Hz, 1 H), 5.11 (brs, 1 H), 4.84 (s, 4 H), 4.73 (brs, 1 H), 4.16 (s, 4 H), 3.99 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.77-3.75 (m, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.64-3.60 (m, 1 H), 3.55-3.50 (m, 1 H). HRMS (ESI): m/z [M + H]$^+$ $C_{17}H_{21}FN_3O_5$에 대한 계산치: 366.1465; 실측치: 366.1466.

[0639] OTB-238

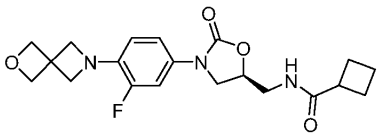
[0640] (*S*)-*N*-((3-(3-플루오로-4-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일)메틸)시클로프로판카르복사미드

[0641] 

[0642] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.35 (dd, J = 14.0, 2.4 Hz, 1 H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.51 (t, J = 9.2 Hz, 1 H), 6.13 (brs, 1 H), 4.84 (s, 4 H), 4.75-4.73 (m, 1 H), 4.12 (s, 4 H), 3.97 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.75-3.65 (m, 3 H), 1.39-1.36 (m, 1 H), 0.97-0.91 (m, 2 H), 0.79-0.75 (m, 2 H). ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 174.8, 154.6, 151.6 (d, J = 240.8 Hz), 136.0 (d, J = 11.3 Hz), 129.8 (d, J = 9.2 Hz), 114.5 (d, J = 3.1 Hz), 114.6 (d, J = 3.1 Hz), 114.3 (d, J = 5.2 Hz), 107.8 (d, J = 23.8 Hz), 81.1, 72.1, 62.9, 47.9, 42.0, 39.9, 14.6, 7.7. HRMS (ESI): m/z [M + H]$^+$ $C_{19}H_{23}FN_3O_4$에 대한 계산치: 376.1673; 실측치: 376.1652.

[0643] OTB-239

[0644] (*S*)-*N*-((3-(3-플루오로-4-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일)메틸)시클로부탄카르복사미드

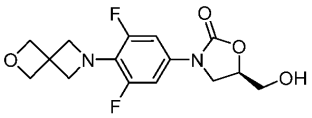
[0645] 

[0646] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.49 (d, J = 14.4 Hz, 1 H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.85 (t, J = 9.2 Hz, 1 H), 5.82 (brs, 1 H), 4.86 (s, 4 H), 4.76 (brs, 1 H), 4.27 (s, 4 H), 4.00 (t, J = 9.2 Hz, 1 H), 3.78-

3.65 (m, 3 H), 3.03-2.99 (m, 1 H), 2.26-2.13 (m, 4 H), 1.99-1.85 (m, 2 H). ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 176.0, 154.5, 152.1 (d, *J* = 240.9 Hz), 136.0 (d, *J* = 11.2 Hz), 129.8 (d, *J* = 9.2 Hz), 114.4 (d, *J* = 3.1 Hz), 114.3 (d, *J* = 5.2 Hz), 107.7 (d, *J* = 23.9 Hz), 81.1, 71.9, 62.8, 47.9, 41.9, 39.7, 25.4, 25.3, 18.2. HRMS (ESI): *m/z* $[M + H]^+$ $C_{20}H_{25}FN_3O_4$에 대한 계산치: 390.1829; 실측치: 390.1808.

[0647] OTB-229

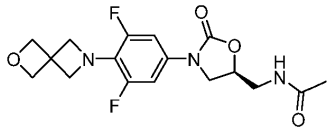
[0648] (*R*)-3-(3,5-디플루오로-4-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐)-5-(히드록시메틸)옥사졸리딘-2-온

[0649] 

[0650] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.03 (d, *J* = 10.8 Hz, 2 H), 4.82 (s, 4 H), 4.72 (brs, 1 H), 4.28 (s, 4 H), 3.99-3.85 (m, 3 H), 3.75-3.72 (m, 1 H). ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 154.6, 152.6 (dd, *J* = 240.2, 10.8 Hz), 128.9 (t, *J* = 12.8 Hz), 124.3 (t, *J* = 13.3 Hz), 102.8 (dd, *J* = 18.2, 10.7 Hz), 81.0, 72.9, 64.9, 62.6, 46.3, 40.8. HRMS (ESI): *m/z* $[M + H]^+$ $C_{15}H_{17}F_2N_2O_4$에 대한 계산치: 327.1156; 실측치: 327.1135.

[0651] OTB-230

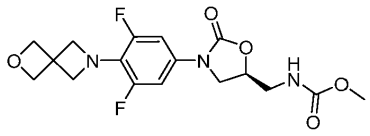
[0652] (*S*)-*N*-((3-(3,5-디플루오로-4-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일)메틸)아세트아미드

[0653] 

[0654] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.97 (d, *J* = 10.0 Hz, 2 H), 6.49 (brs, 1 H), 4.81 (s, 4 H), 4.75 (brs, 1 H), 4.27 (s, 4 H), 3.94 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 3.70-3.63 (m, 3 H), 2.02 (s, 3 H). ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 171.2, 154.2, 152.5 (dd, *J* = 240.5, 10.9 Hz), 128.6 (t, *J* = 12.6 Hz), 124.5 (t, *J* = 13.4 Hz), 102.8 (dd, *J* = 18.2, 10.6 Hz), 80.9, 71.9, 64.9, 47.5, 41.9, 40.8, 23.1. HRMS (ESI): *m/z* $[M + H]^+$ $C_{17}H_{20}F_2N_3O_4$에 대한 계산치: 368.1422; 실측치: 368.1418.

[0655] OTB-231

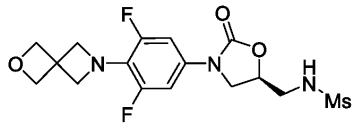
[0656] 메틸 (*S*)-((3-(3,5-디플루오로-4-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일)메틸)카르바메이트

[0657] 

[0658] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.04 (d, *J* = 10.8 Hz, 2 H), 5.08 (brs, 1 H), 4.83 (s, 4 H), 4.74 (brs, 1 H), 4.34 (s, 4 H), 3.96 (t, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 3.72-3.51 (m, 6 H). ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 157.5, 154.0, 152.6 (dd, *J* = 240.4, 10.9 Hz), 128.7 (t, *J* = 12.8 Hz), 124.5 (t, *J* = 13.5 Hz), 102.8 (dd, *J* = 23.3, 15.7 Hz), 80.9, 71.7, 64.8, 52.6, 47.4, 43.6, 40.8. HRMS (ESI): *m/z* $[M + H]^+$ $C_{17}H_{20}F_2N_3O_5$에 대한 계산치: 384.1371; 실측치: 384.1367.

[0659] OTB-232

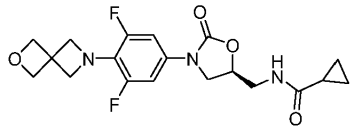
[0660] (*R*)-*N*-((3-(3,5-디플루오로-4-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일)메틸)메탄술폰아미드

[0661] 

[0662] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.8 (d, *J* = 12.4 Hz, 2 H), 4.74-4.69 (m, 5 H), 4.23 (s, 4 H), 4.06 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 3.74-3.70 (m, 1 H), 3.31-3.27 (m, 2 H), 2.94 (s, 3 H). ^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 154.3, 152.2 (dd, *J* = 237.8, 11.3 Hz), 129.5 (t, *J* = 13.0 Hz), 124.4 (t, *J* = 13.6 Hz), 102.9 (dd, *J* = 18.2, 10.5 Hz), 80.0, 71.8, 64.7, 47.4, 45.5, 40.7. HRMS (ESI): *m/z* [M + H]$^{+}$ $C_{16}H_{20}F_2N_3O_5S$에 대한 계산치: 404.1092; 실측치: 404.1087.

[0663] OTB-233

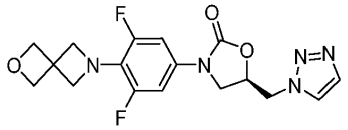
[0664] (*S*)-*N*-((3-(3,5-디플루오로-4-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일)메틸)시클로프로판카르복사미드

[0665] 

[0666] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.98 (d, *J* = 10.0 Hz, 2 H), 6.36 (brs, 1 H), 4.82 (s, 4 H), 4.75 (brs, 1 H), 4.28 (s, 4 H), 3.93 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 3.72-3.65 (m, 3 H), 1.42-1.40 (m, 1 H), 0.96-0.88 (m, 2 H), 0.77-0.75 (m, 2 H). ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 174.9, 154.4, 152.5 (dd, *J* = 240.4, 10.3 Hz), 128.6 (t, *J* = 12.7 Hz), 124.4 (t, *J* = 13.4 Hz), 102.8 (dd, *J* = 18.2, 10.6 Hz), 80.9, 72.2, 64.8, 47.6, 41.9, 40.8, 14.5, 7.7. HRMS (ESI): *m/z* [M + H]$^{+}$ $C_{19}H_{22}F_2N_3O_4$에 대한 계산치: 394.1578; 실측치: 394.1575.

[0667] OTB-234

[0668] (*R*)-5-((1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-3-(3,5-디플루오로-4-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐)옥사졸리딘-2-온

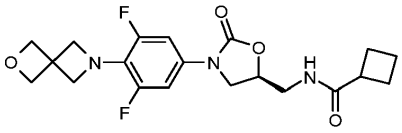
[0669] 

[0670] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.77 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 6.86 (d, *J* = 11.6 Hz, 2 H), 5.03-5.02 (m, 1 H), 4.81 (s, 4 H), 4.77-4.76 (m, 2 H), 4.27 (s, 4 H), 4.06 (t, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 3.86-3.82 (m, 1 H). ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 153.2, 152.4 (dd, *J* = 240.7, 11.0 Hz), 134.5, 127.8 (t, *J* = 12.8 Hz), 125.1, 124.8 (t, *J* = 13.3 Hz), 103.1 (dd, *J* = 18.1, 10.7 Hz), 80.9, 70.4, 64.8, 52.0, 47.3, 40.8. HRMS (ESI): *m/z* [M + H]$^{+}$ $C_{17}H_{18}F_2N_5O_3$에 대한 계산치: 378.1378; 실측치: 378.1365.

[0671] OTB-240

[0672] (*S*)-*N*-((3-(3,5-디플루오로-4-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일)메틸)시클로

부탄카르복사미드

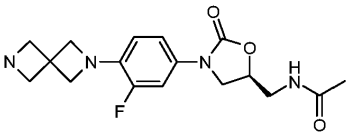


[0673]

[0674] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.00 (d, *J* = 12.0 Hz, 2 H), 5.87 (t, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 4.82 (s, 4 H), 4.77-4.71 (m, 1 H), 4.28 (s, 4 H), 3.94 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 3.72-3.64 (m, 3 H), 3.03-2.99 (m, 1 H), 2.26-2.13 (m, 4 H), 1.99-1.82 (m, 2 H). HRMS (ESI): *m/z* $[M + H]^+$ $C_{20}H_{24}F_2N_3O_4$에 대한 계산치: 408.1735; 실측치: 408.1716.

[0675] OTB-701

[0676] (*R*)-*N*-((3-(3-플루오로-4-(2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일)메틸)아세트아미드

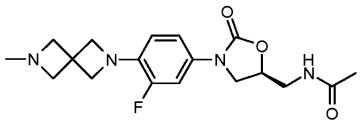


[0677]

[0678] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.38 (d, *J* = 14.4 Hz, 1 H), 7.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 6.58 (t, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 4.76 (m, 2 H), 4.30 (s, 4 H), 4.10 (s, 4 H), 3.76 (m, 1 H), 3.54 (m, 2 H), 1.96 (s, 3 H). ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 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): *m/z* $[M+H]^+$ $C_{17}H_{22}FN_4O_3$에 대한 계산치:349.1671; 실측치: 349.1662.

[0679] OTB-702

[0680] (*R*)-*N*-((3-(3-플루오로-4-(6-메틸-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일)메틸)아세트아미드

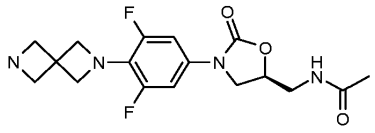


[0681]

[0682] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.36 (d, *J* = 14.4 Hz, 1 H), 7.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 6.57 (t, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 4.75 (m, 1 H), 4.10 (t, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 4.01 (s, 4 H), 3.74 (m, 1 H), 3,73 (s, 4 H), 3.53 (m, 2 H), 2.52 (s, 3 H), 1.96 (s, 3 H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 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): *m/z* $[M+H]^+$ $C_{18}H_{24}FN_4O_3$에 대한 계산치: 363.1827, 실측치: 363.1819.

[0683] OTB-704

[0684] (*R*)-*N*-((3-(3,5-디플루오로-4-(2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일)메틸)아세트아미드



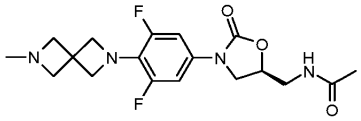
[0685]

[0686] ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7.12 (d, *J* = 9.6 Hz, 2 H), 4.76, (m, 1 H), 4.30 (s, 4 H), 4.24 (s, 4 H), 4.06 (m, 1 H), 3.73 (m, 1 H), 3.53 (m, 2 H), 1.96 (s, 3 H).

[0687] ^{13}C NMR (100 MHz, 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): *m/z* $[M+H]^+$ $C_{17}H_{21}F_2N_4O_3$에 대한 계산치: 367.1583 , 실측치: 367.1576.

[0688] OTB-705

[0689] (*R*)-*N*-((3-(3,5-디플루오로-4-(6-메틸-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)페닐)-2-옥소-옥사졸리딘-5-일)메틸)아세트아미드

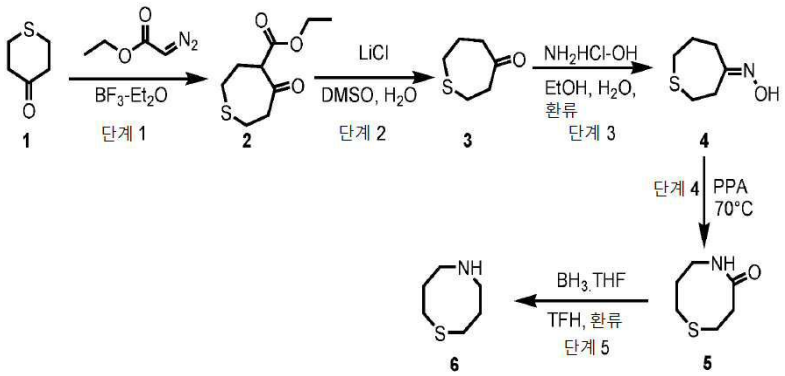
[0690] 

[0691] ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7.12 (d, *J* = 10.0 Hz, 2 H), 4.75 (m, 1 H), 4.22 (s, 4 H), 4.05 (m, 1 H), 3.78 (s, 4 H), 3.73 (m, 1 H), 3.53 (m, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 1.96 (s, 3 H). ^{13}C-NMR (100 MHz, 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): *m/z* $[M+H]^+$ $C_{18}H_{23}F_2N_4O_3$에 대한 계산치: 381.1733, 실측치: 381.1725.

[0692] **실시예 12**

[0693] 본 발명의 부가의 구현예의 합성

[0694] (6)의 제조 절차:

[0695] 

[0696] 실험

[0697] 에틸 5-옥소티에판-4-카르복실레이트 (2).

[0698] Et_2O (150 mL) 중 테트라히드로티오피란-4-온 (100 g, 862 mmol)의 용액에 BF_3-Et_2O (120 mL, 948 mmol)가 -30 ℃에서 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 -30 ℃에서 2시간 동안 질소 기체 분위기하에 교반되었고, 그 후 Et_2O (100 mL) 중 에틸 2-디아조아세테이트 (147 g, 1293 mmol)의 용액이 상기 혼합물에 -30 ℃에서 첨가되었고, 그 후 상기 혼합물이 실온으로 가온되었고, 밤새 교반되었다. K_2CO_3으로 퀀칭되었고, 상기 용매가 농축되었고, 건조되어서, 에틸 5-옥소티에판-4-카르복실레이트 (2) (80 g, 46%)가 갈색 오일로 제공되었다.

[0699] 티에판-4-온 (3).

[0700] DMSO (100 mL) 및 H_2O (5 방울) 중 에틸 5-옥소티에판-4-카르복실레이트 (2) (80 g, 396 mmol) 및 리튬 클로리드 (16.6 g, 396 mmol)의 혼합물이 180℃에서 2시간 동안 교반되었다. 상기 반응 혼합물이 실온으로 냉각되었고, 얼음 물에 붓고, EA로 추출되었고, 상기 유기층이 감압하에 농축되어서, 티에판-4-온 (3) (15.9 g 조질,

31%)이 갈색 고형물로 제공되었다.

[0701] (Z)-티에판-4-온 옥심 (4).

[0702] EtOH (150 mL) 및 H_2O (50 mL) 중 티에판-4-온 (3) (15.9 g, 122 mmol)의 용액에 NH_2OH-HCl (8.47 g, 122 mmol)이 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 75 ℃에서 4시간 동안 질소 기체 분위기하에 교반되었고, 그 후 혼합물이 농축되었고, 건조되어서 (Z)-티에판-4-온 옥심 (4) (9.97 g, 56%)이 갈색 고형물로 제공되었다.

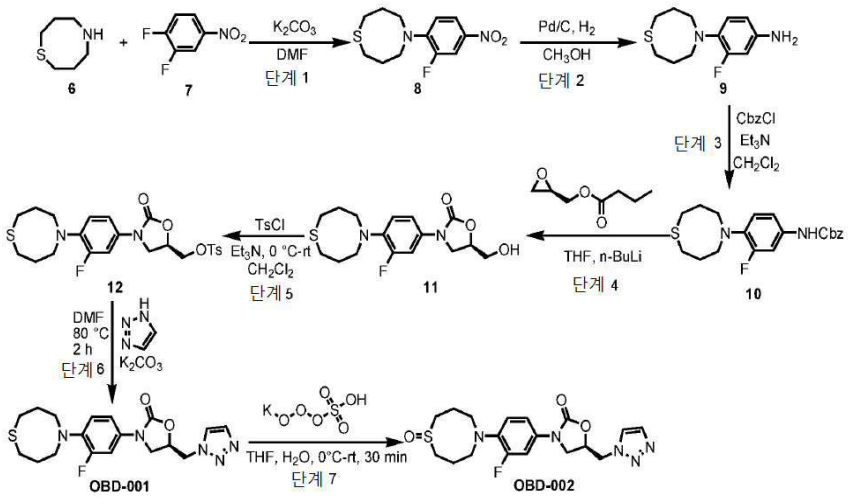
[0703] 1,5-티아조칸-4-온 (5).

[0704] (Z)-티에판-4-온 옥심 (4) (9.97 g, 68.7 mmol) 및 폴리포스포르산 (50 g)의 혼합물이 70 ℃에서 2시간 동안 교반되었다. 상기 반응 혼합물이 실온으로 냉각되었고, 이를 얼음 물에 붓고, pH = 8로 포타슘 카르보네이트 용액을 사용하여 조정되었고, EA로 추출되었고, 상기 유기층이 감압하에 농축되어서, 1,5-티아조칸-4-온 (5) (3 g 조질, 30%)이 갈색 고형물로 제공되었다.

[0705] 1,5-티아조칸 (6).

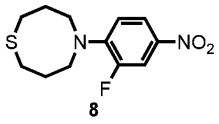
[0706] THF (100 mL) 중 1,5-티아조칸-4-온 (5) (3 g, 20.7 mmol)의 용액에 THF 중 BH_3 (31 mL, 31.1 mmol)가 0 ℃에서 첨가되었고, 그 후 12시간 동안 환류되었다. 상기 반응이 CH_3OH (50 mL)로 퀀칭되었다. 상기 용매가 증발되어서 1,5-티아조칸 (6)이 백색 오일 (1.7 g, 63%)로 제공되었고, 상기 조질 물질이 다음 반응을 위해 추가의 정제 없이 사용되었다.

[0707] LC-MS (ESI) m/z = 132 $[M+H]^+$.



[0708]

[0709] 단계 1: 5-(2-플루오로-4-니트로페닐)-1,5-티아조칸 (8)의 제조:

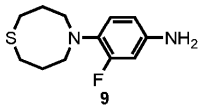


[0710]

[0711] DMF (10 mL) 중 1,5-티아조칸 (6) (1 g, 7.6 mmol) 및 1,2-디플루오로-4-니트로벤젠 (1.2 g, 7.6 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (1.05 g, 7.6 mmol)가 25℃에서 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 80℃에서 2시간 동안 질소 기체 분위기하에 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 상기 혼합물이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (EA: PE = 3: 1)로 정제되어서, 5-(2-플루오로-4-니트로페닐)-1,5-티아조칸 (8) (1.5 g, 74%)이 황색 고형물로 제공되었다.

[0712] LC-MS (ESI) m/z = 271 $[M+H]^+$.

[0713] 단계 2: 3-플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)벤젠아민 (9):



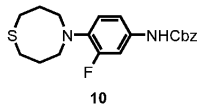
9

[0714]

[0715] MeOH (15 mL) 중 5-(2-플루오로-4-니트로페닐)-1,5-티아조칸 (8) (1.5 g, 5.7 mmol) 및 팔라듐 카본 (200 mg)의 용액에, 그 후 수소 기체 분위기 하에, 및 상기 반응 혼합물이 실온에서 밤새 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 상기 여과물이 감압하에 농축되어서, 3-플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)벤젠아민 (9) (1.2 g, 91%)이 백색 오일로 제공되었고, 상기 조질 물질이 다음 반응을 위해 추가의 정제 없이 사용되었다.

[0716] LC-MS (ESI) m/z = 241 $[M+H]^+$.

[0717] 단계 3: 벤질 3-플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐카르바메이트 (10):



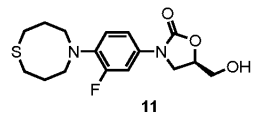
10

[0718]

[0719] 벤질 카르보노클로리데이트 (1.76 g, 10.4 mmol)가 DCM (200 mL) 중 3-플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)벤젠아민 (9) (1.2 g, 5.2 mmol) 및 트리에틸아민 (1.05 g, 10.4 mmol)의 현탁액에 -20 ℃에서 질소 기체 분위기하에 첨가되었고, 그 후 반응 혼합물이 0 ℃에서 30분 동안 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 암모늄 클로리드로 퀀칭되었고, DCM으로 추출되었고, 상기 유기층이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (EA: PE = 10: 1)로 정제되어서 벤질 3-플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐카르바메이트 (10) (740 mg, 38%)가 백색 고형물로 제공되었다.

[0720] LC-MS (ESI) m/z = 375 $[M+H]^+$.

[0721] 단계 4: (*R*)-3-(3-플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐)-5-(히드록시메틸)옥사졸리딘-2-온 (11):



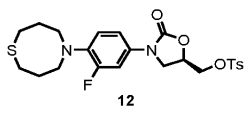
11

[0722]

[0723] 질소 기체 분위기하에 - 78 ℃에서 THF (10 mL) 중 벤질 3-플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐카르바메이트 (10) (740 mg, 1.97 mmol)의 용액에 n-BuLi (1.3 ml, 2.96 mmol)가 첨가되었고, 그 후 상기 혼합물이 -78℃에서 30분 동안 교반되었고, 그 후 THF 중 (*R*)-옥시란-2-일메틸 부티레이트 (427 mg, 2.96 mmol)의 용액이 상기 혼합물에 -78 ℃에서 첨가되었고, 그 후 실온으로 가온되었고, 밤새 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 암모늄 클로리드로 퀀칭되었고, EA로 추출되었고, 상기 유기층이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH = 70: 1)로 정제되어서 (*R*)-3-(3-플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐)-5-(히드록시메틸)옥사졸리딘-2-온 (11) (382 mg, 57%)이 백색 고형물로 제공되었다.

[0724] LC-MS (ESI) m/z = 341 $[M+H]^+$.

[0725] 단계 5: (*R*)-(3-(3-플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸 4-메틸벤젠술포네이트 (12):



12

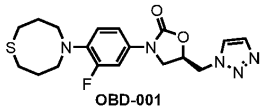
[0726]

[0727] 4-메틸벤젠-1-술포닐 클로리드 (418 mg, 2.2 mmol)가 DCM (10 mL) 중 (*R*)-3-(3-플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐)-5-(히드록시메틸)옥사졸리딘-2-온 (11) (382 mg, 1.1 mmol) 및 Et_3N (222 mg, 2.2 mmol)의 현탁액에 0 ℃에서 질소 기체 분위기하에 첨가되었고, 상기 반응 혼합물이 실온에서

밤새 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 암모늄 클로리드로 퀀칭되었고, DCM으로 추출되었고, 상기 유기층이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH = 50: 1)로 정제되어서 (*R*)-(3-(3-플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸 4-메틸벤젠술포네이트 (12) (407 mg, 75%)가 백색 고형물로 제공되었다.

[0728] LC-MS (ESI) m/z = 495 $[M+H]^+$.

[0729] 단계 6: (*R*)-5-((1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-3-(3-플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐)옥사졸리딘-2-온 (OBD-001):

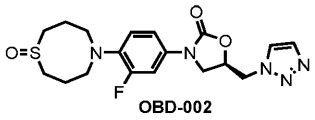
[0730] 
OBD-001

[0731] DMF (5 mL) 중 (*R*)-(3-(3-플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸 4-메틸벤젠술포네이트 (12) (200 mg, 0.4 mmol) 및 1H-1,2,3-트리아졸 (56 mg, 0.8 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (110 mg, 0.8 mmol)가 25℃에서 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 80℃에서 2시간 동안 질소 기체 분위기하에 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 암모늄 클로리드로 퀀칭되었고, EA로 추출되었고, 상기 유기층이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (EA: PE = 2: 1)로 정제되어서 (*R*)-5-((1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-3-(3-플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐)옥사졸리딘-2-온 (OBD-001) (70 mg, 45%)이 백색 고형물로 제공되었다.

[0732] ^{1}H NMR (301 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (d, J = 17.6 Hz, 2H), 7.41 - 7.09 (m, 1H), 7.11 - 6.73 (m, 2H), 5.04 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 4.12 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 9.2, 6.1 Hz, 1H), 3.36 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.92 - 2.59 (m, 4H), 2.01 (dd, J = 27.9, 7.3 Hz, 4H).

[0733] LC-MS (ESI) m/z = 391.9 $[M+H]^+$.

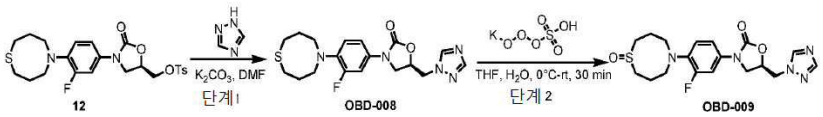
[0734] 단계 7: (OBD-002)의 제조:

[0735] 
OBD-002

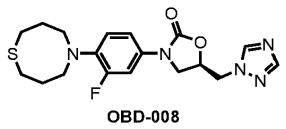
[0736] THF (10 mL) 및 10 방울의 물 중 (*R*)-5-((1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-3-(3-플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐)옥사졸리딘-2-온 (OBD-001) (50 mg, 0.13 mmol)의 용액에 포타슘 퍼옥소모노술페이트 (80 mg, 0.13 mmol)가 0 ℃에서 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 0 ℃에서 2시간 동안 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 소듐 티오술페이트로 퀀칭되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH = 80: 1)로 정제되어서 (OBD-002) (22 mg, 41%)가 백색 고형물로 제공되었다.

[0737] ^{1}H NMR (301 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 - 7.67 (m, 2H), 7.32 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.81 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.15 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.01 - 3.83 (m, 1H), 3.32 (d, J = 14.2 Hz, 5H), 3.11 - 2.87 (m, 2H), 2.59 (s, 2H), 2.19 (s, 4H).

[0738] LC-MS (ESI) m/z = 407.8 $[M+H]^+$.

[0739] 

[0740] 단계 1: (*R*)-5-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-3-(3-플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐)옥사졸리딘-2-온 (OBD-008):



OBD-008

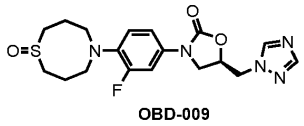
[0741]

[0742] DMF (5 mL) 중 (*R*)-(3-(3-플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸 4-메틸벤젠술포네이트 (12) (200 mg, 0.4 mmol) 및 1H-1,2,4-트리아졸 (56 mg, 0.8 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (110 mg, 0.8 mmol)가 25℃에서 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 80℃에서 2시간 동안 질소 기체 분위기하에 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 암모늄 클로리드로 퀀칭되었고, EA로 추출되었고, 상기 유기층이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (EA: PE = 2: 1)로 정제되어서 (*R*)-5-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-3-(3-플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐)옥사졸리딘-2-온 (OBD-008) (84 mg, 54%)이 백색 고형물로 제공되었다.

[0743] ^{1}H NMR (301 MHz, $CDCl_3$) 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 Hz, 2H), 4.24 - 3.83 (m, 2H), 3.38 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 2.95 - 2.59 (m, 4H), 1.98 (s, 5H).

[0744] LC-MS (ESI) *m/z* = 391.9 $[M+H]^+$.

[0745] 단계 2: (OBD-009)의 제조:



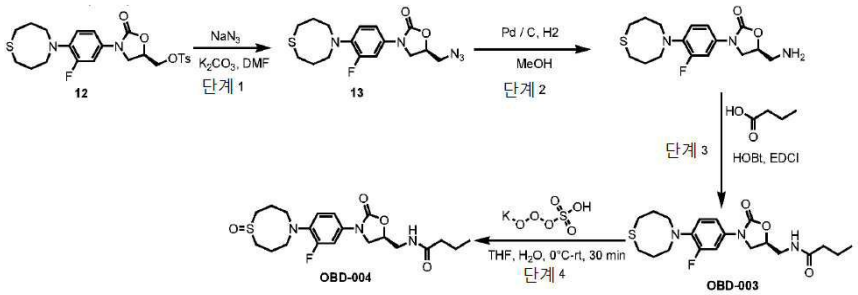
OBD-009

[0746]

[0747] THF (10 mL) 및 10방울의 물 중 (*R*)-5-((1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-3-(3-플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐)옥사졸리딘-2-온 (OBD-008) (50 mg, 0.13 mmol)의 용액에 포타슘 퍼옥소모노술페이트 (80 mg, 0.13 mmol)가 0 ℃에서 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 0 ℃에서 2시간 동안 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 소듐 티오술페이트로 퀀칭되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH = 80: 1)로 정제되어서 (OBD-009) (22 mg, 41%)가 백색 고형물로 제공되었다.

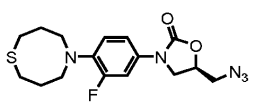
[0748] ^{1}H NMR (301 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.41 - 7.20 (m, 1H), 7.19 - 6.92 (m, 2H), 5.10 - 4.92 (m, 1H), 4.56 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 4.12 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 9.2, 6.2 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 13.0, 6.9 Hz, 2H), 3.12 (dd, J = 12.5, 5.9 Hz, 4H), 3.02 - 2.83 (m, 2H), 2.22 - 1.99 (m, 5H), 1.26 (d, J = 9.4 Hz, 4H).

[0749] LC-MS (ESI) *m/z* = 407.8 $[M+H]^+$.



[0750]

[0751] 단계 1: (*R*)-5-(아지도메틸)-3-(3-플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐)옥사졸리딘-2-온 (13):



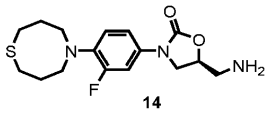
13

[0752]

[0753] DMF (10 mL) 중 (*R*)-(3-(3-플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸 4-메틸벤젠술포네이트 (12) (800 mg, 1.62 mmol) 및 소듐 아지드 (105 mg, 1.62 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (447 g, 3.24 mmol)가 25℃에서 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 80℃에서 1시간 동안 질소 기체 분위기 하에 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 암모늄 클로리드로 퀀칭되었고, EA로 추출되었고, 상기 유기층이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (PE: EA = 2: 1)로 정제되어서 (*R*)-5-(아지도메틸)-3-(3-플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐)옥사졸리딘-2-온 (13) (470 mg, 80%)이 백색 고형물로 제공되었다.

[0754] LC-MS (ESI) *m/z* = 366 $[M+H]^+$.

[0755] 단계 2: (*S*)-5-(아미노메틸)-3-(3-플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐)옥사졸리딘-2-온 (14):

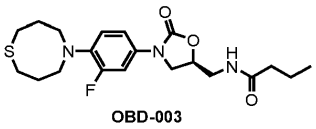
[0756] 

14

[0757] MeOH (10 mL) 중 (*R*)-5-(아지도메틸)-3-(3-플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐)옥사졸리딘-2-온 (13) (470 mg, 1.3 mmol)의 용액에 팔라듐 카본 (100 mg)이 25℃에서 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 실온에서 밤새 수소 기체 분위기하에 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 상기 여과물이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH = 50: 1)로 정제되어서 (*S*)-5-(아미노메틸)-3-(3-플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐)옥사졸리딘-2-온 (14) (374 mg, 85%)이 백색 고형물로 제공되었다.

[0758] LC-MS (ESI) *m/z* = 340 $[M+H]^+$.

[0759] 단계 3: (*S*)-N-((3-(3-플루오로-4-(1,4-티아제판-4-일)페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸)부티라미드 (OBD-005):

[0760] 

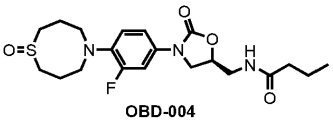
OBD-003

[0761] DCM (10 mL) 중 (*S*)-5-(아미노메틸)-3-(3-플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐)옥사졸리딘-2-온 (14) (374 mg, 1.1 mmol) 및 부티르산 (97 mg, 1.1 mmol)의 용액에 HOBt (223 mg, 1.65 mmol), EDCI (420 mg, 2.2 mmol) 및 DIPEA (284 mg, 2.2 mmol)가 25 ℃에서 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 25 ℃에서 2시간 동안 질소 기체 분위기하에 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 암모늄 클로리드로 퀀칭되었고, DCM으로 추출되었고, 상기 유기층이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH = 80: 1)로 정제되어서 (*S*)-N-((3-(3-플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸)부티라미드 (OBD-003) (252 mg, 56%)가 백색 고형물로 제공되었다.

[0762] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 (s, 2H), 7.03 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.77 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.02 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 3.70 (ddd, J = 20.7, 15.2, 7.7 Hz, 4H), 3.48 (s, 4H), 2.95 - 2.68 (m, 4H), 2.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.06 (d, J = 6.1 Hz, 4H), 1.64 (dd, J = 14.8, 7.4 Hz, 4H), 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 4H).

[0763] LC-MS (ESI) *m/z* = 409.9 $[M+H]^+$.

[0764] 단계 4: (OBD-004)의 제조:

[0765] 

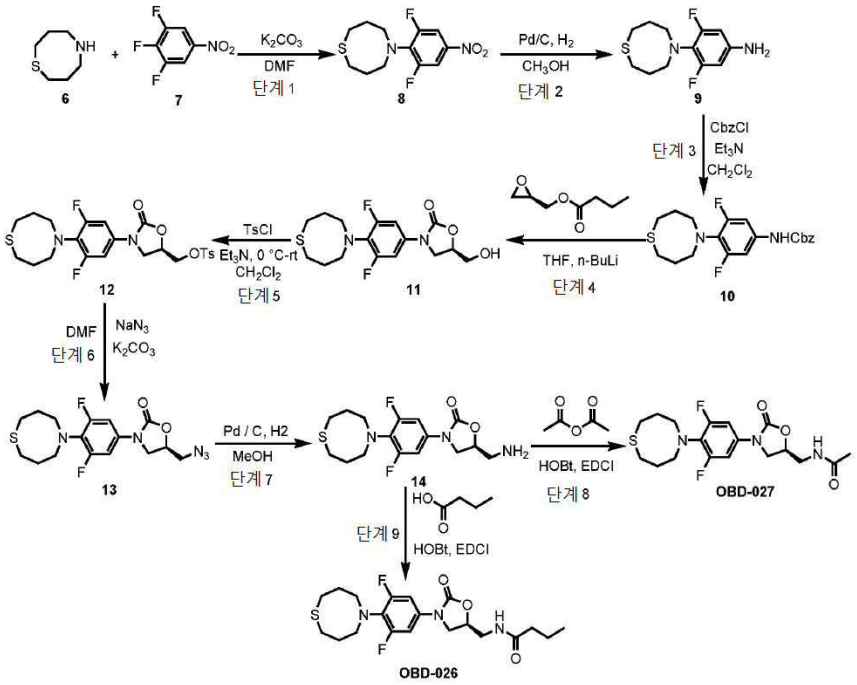
OBD-004

[0766] THF (10 mL) 및 10방울의 물 중 (*S*)-N-((3-(3-플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸)부티라미드 (OBD-003) (150 mg, 0.37 mmol)의 용액에 포타슘 퍼옥소모노술페이트 (225 mg, 0.37 mmol)가 0

℃에서 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 0 ℃에서 2시간 동안 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 소듐 티오술페이트로 퀀칭되었고, 상기 조질 물질이 prep-HPLC로 정제되어서 (OBD-004) (48 mg, 31%)가 백색 고형물로 제공되었다.

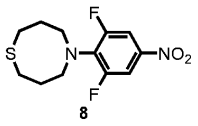
[0767] ^{1}H NMR (301 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 (dd, J = 14.7, 2.4 Hz, 1H), 7.19 - 6.99 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 4.84 - 4.71 (m, 1H), 4.02 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 9.0, 6.6 Hz, 1H), 3.66 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.38 - 3.09 (m, 6H), 2.99 (dd, J = 12.6, 6.3 Hz, 2H), 2.20 (dd, J = 9.4, 5.3 Hz, 6H), 1.71 - 1.56 (m, 2H), 0.91 (dd, J = 9.6, 5.1 Hz, 3H).

[0768] LC-MS (ESI) *m/z* = 425.8 $[M+H]^+$.



[0769]

[0770] 단계 1: 5-(2,6-디플루오로-4-니트로페닐)-1,5-티아조칸 (8)의 제조:

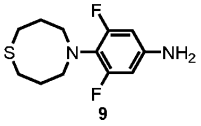


[0771]

[0772] DMF (10 mL) 중 1,5-티아조칸 (6) (1 g, 7.6 mmol) 및 1,2,3-트리플루오로-5-니트로벤젠 (1.35 g, 7.6 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (2.1 g, 15.2 mmol)가 25℃에서 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 80℃에서 2시간 동안 질소 기체 분위기하에 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 상기 혼합물이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (EA: PE = 3: 1)로 정제되어서 5-(2,6-디플루오로-4-니트로페닐)-1,5-티아조칸 (8) (1.64 g, 75%)이 황색 고형물로 제공되었다.

[0773] LC-MS (ESI) *m/z* = 289 $[M+H]^+$.

[0774] 단계 2: 3,5-디플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)벤젠아민 (9):



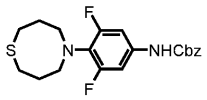
[0775]

[0776] MeOH (15 mL) 중 5-(2,6-디플루오로-4-니트로페닐)-1,5-티아조칸 (8) (1.64 g, 5.7 mmol) 및 팔라듐 카본 (200

mg)의 용액에, 그 후 수소 기체 분위기 하에, 상기 반응 혼합물이 실온에서 밤새 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 상기 여과물이 감압하에 농축되어서 3,5-디플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)벤젠아민 (9) (1.4 g, 94%)이 백색 오일로 제공되었고, 상기 조질 물질이 다음 반응을 위해 추가의 정제 없이 사용되었다.

[0777] LC-MS (ESI) m/z = 259 $[M+H]^+$.

[0778] 단계 3: 벤질 3,5-디플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐카르바메이트 (10):



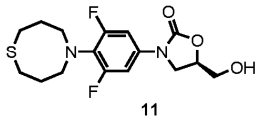
10

[0779]

[0780] 벤질 카르보노클로리데이트 (1.87 g, 10.6 mmol)가 DCM (200 mL) 중 3,5-디플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)벤젠아민 (9) (1.4 g, 5.3 mmol) 및 트리에틸아민 (1.07 g, 10.6 mmol)의 현탁액에 -20 ℃에서 질소 기체 분위기 하에 첨가되었고, 그 후 반응 혼합물이 0 ℃에서 30분 동안 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 암모늄 클로리드로 퀀칭되었고, DCM으로 추출되었고, 상기 유기층이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (EA: PE = 10: 1)로 정제되어서 벤질 3,5-디플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐카르바메이트 (10) (872 mg, 42%)이 백색 고형물로 제공되었다.

[0781] LC-MS (ESI) m/z = 393 $[M+H]^+$.

[0782] 단계 4: (*R*)-3-(3,5-디플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐)-5-(히드록시메틸)옥사졸리딘-2-온 (11):



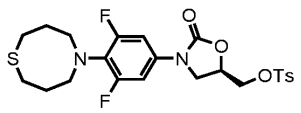
11

[0783]

[0784] 질소 기체 분위기하에 -78 ℃에서 THF (10 mL) 중 벤질 3,5-디플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐카르바메이트 (10) (872 mg, 2.23 mmol)의 용액에 n-BuLi (1.4 ml, 3.34 mmol)가 첨가되었고, 그 후 상기 혼합물이 -78℃에서 30분 동안 교반되었고, 그 후 THF 중 (*R*)-옥시란-2-일메틸 부티레이트 (480 mg, 3.34 mmol)의 용액이 상기 혼합물에 -78℃에서 첨가되었고, 그 후 실온으로 가온되었고, 밤새 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 암모늄 클로리드로 퀀칭되었고, EA로 추출되었고, 상기 유기층이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH = 70: 1)로 정제되어서 (*R*)-3-(3,5-디플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐)-5-(히드록시메틸)옥사졸리딘-2-온 (11) (519 mg, 65%)이 백색 고형물로 제공되었다.

[0785] LC-MS (ESI) m/z = 359 $[M+H]^+$.

[0786] 단계 5: (*R*)-(3-(3,5-디플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸 4-메틸벤젠술포네이트 (12):



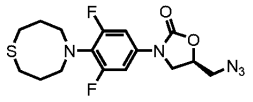
12

[0787]

[0788] 4-메틸벤젠-1-술포닐 클로리드 (550 mg, 2.9 mmol)가 DCM (10 mL) 중 (*R*)-3-(3,5-디플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐)-5-(히드록시메틸)옥사졸리딘-2-온 (11) (519 mg, 1.45 mmol) 및 Et_3N (292 mg, 2.9 mmol)의 현탁액에 0 ℃에서 질소 기체 분위기하에 첨가되었고, 상기 반응 혼합물이 실온에서 밤새 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 암모늄 클로리드로 퀀칭되었고, DCM으로 추출되었고, 상기 유기층이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH = 50: 1)로 정제되어서 (*R*)-(3-(3,5-디플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸 4-메틸벤젠술포네이트 (12) (594 mg, 80%)가 백색 고형물로 제공되었다.

[0789] LC-MS (ESI) m/z = 513 $[M+H]^+$.

[0790] 단계 6: (*R*)-5-(아지도메틸)-3-(3,5-디플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐)옥사졸리딘-2-온 (13):



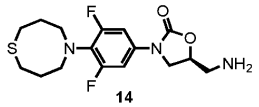
13

[0791]

[0792] DMF (10 mL) 중 (*R*)-(3-(3,5-디플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸 4-메틸벤젠술포네이트 (12) (594 g, 1.2 mmol) 및 소듐 아지드 (75 mg, 1.2 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (160 mg, 2.4 mmol)가 25℃에서 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 80℃에서 1시간 동안 질소 기체 분위기하에 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 암모늄 클로리드로 퀀칭되었고, EA로 추출되었고, 상기 유기층이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (PE: EA = 2: 1)로 정제되어서 (*R*)-5-(아지도메틸)-3-(3,5-디플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐)옥사졸리딘-2-온 (13) (400 mg, 87%)이 백색 고형물로 제공되었다.

[0793] LC-MS (ESI) m/z = 384 $[M+H]^+$.

[0794] 단계 7: (*S*)-5-(아미노메틸)-3-(3,5-디플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐)옥사졸리딘-2-온 (14):



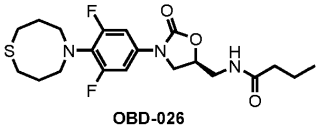
14

[0795]

[0796] MeOH (10 mL) 중 (*R*)-5-(아지도메틸)-3-(3,5-디플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐)옥사졸리딘-2-온 (13) (400 g, 1.04 mmol)의 용액에 팔라듐 카본 (100 mg)이 25℃에서 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 실온에서 밤새 수소 기체 분위기하에 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 상기 여과물이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH = 50: 1)로 정제되어서 (*S*)-5-(아미노메틸)-3-(3,5-디플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐)옥사졸리딘-2-온 (14) (331 g, 89 %)이 백색 고형물로 제공되었다.

[0797] LC-MS (ESI) m/z = 358 $[M+H]^+$.

[0798] 단계 8: (*S*)-N-((3-(3,5-디플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸)부티라미드 (OBD-026):



OBD-026

[0799]

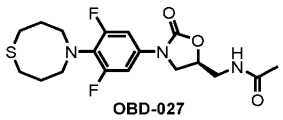
[0800] DCM (10 mL) 중 (*S*)-5-(아미노메틸)-3-(3,5-디플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐)옥사졸리딘-2-온 (14) (165 mg, 0.46 mmol) 및 부티르산 (52 mg, 0.46 mmol)의 용액에 HOBt (95 mg, 0.7 mmol), EDCI (175 mg, 0.92 mmol) 및 DIPEA (118 mg, 0.92 mmol)가 25 ℃에서 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 25 ℃에서 2시간 동안 질소 기체 분위기하에 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 암모늄 클로리드로 퀀칭되었고, DCM으로 추출되었고, 상기 유기층이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH = 80: 1)로 정제되어서 (*S*)-N-((3-(3,5-디플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸)부티라미드 (OBD-026) (82 mg, 42%)가 백색 고형물로 제공되었다.

[0801] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (s, 1H), 7.14 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.02 (t, J = 8.9 Hz, 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 = 7.3 Hz, 2H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 2H).

[0802] LC-MS (ESI) m/z = 428 $[M+H]^+$.

[0803] 단계 9:

N-(((S)-3-(4-(3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3,5-디플루오로페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸)부티라미드 (OBD-027):



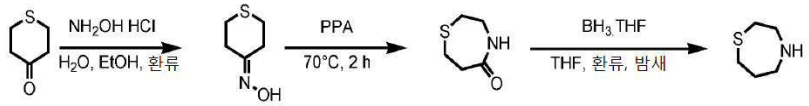
[0804]

[0805] DCM (10 mL) 중 (*S*)-5-(아미노메틸)-3-(3,5-디플루오로-4-(1,5-티아조칸-5-일)페닐)옥사졸리딘-2-온 (14) (165 mg, 0.46 mmol) 및 부티르산 (52 mg, 0.46 mmol)의 용액에 HOBt (95 mg, 0.7 mmol), EDCI (175 mg, 0.92 mmol) 및 DIPEA (118 mg, 0.92 mmol)가 25 ℃에서 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 25 ℃에서 2시간 동안 질소 기체 분위기하에 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 암모늄 클로리드로 퀀칭되었고, DCM으로 추출되었고, 상기 유기층이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH = 80: 1)로 정제되어서 N-(((*S*)-3-(4-(3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3,5-디플루오로페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸)부티라미드 (OBD-027) (82 mg, 45%)가 백색 고형물로 제공되었다.

[0806] ^{1}H NMR (301 MHz, $CDCl_3$) 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).

[0807] LC-MS (ESI) m/z = 400 $[M+H]^+$.

[0808] 합성 경로:



[0809]

[0810] 실험

[0811] 테트라히드로티오피란-4-온 옥심 (2).

[0812] EtOH (150 mL) 및 H_2O (50 mL) 중 테트라히드로티오피란-4-온 (20 g, 172 mmol)의 용액에 NH_2OH-HCl (11.9 g, 172 mmol)이 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 75 ℃에서 4시간 동안 질소 기체 분위기하에 교반되었고, 그 후 혼합물이 농축되었고, 건조되어서 테트라히드로티오피란-4-온 옥심 (2) (14.7 g, 66%)이 갈색 고형물로 제공되었다.

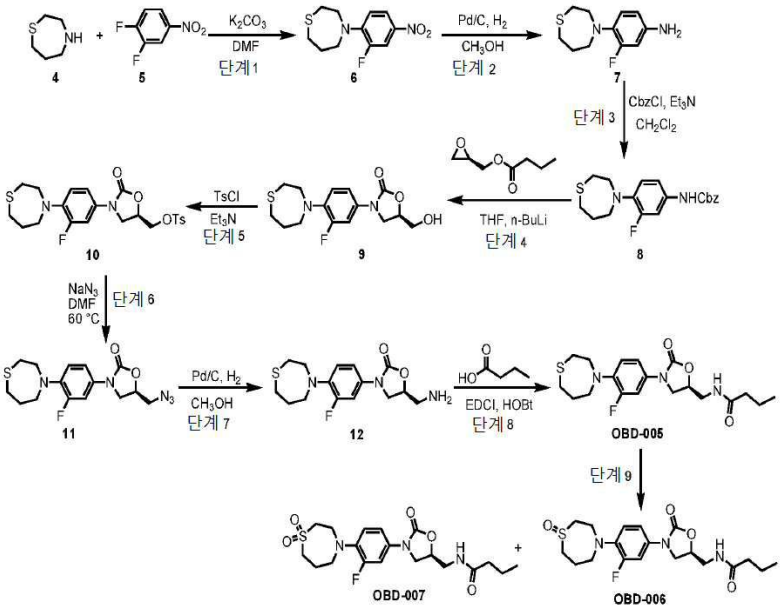
[0813] 1,4-티아제판-5-온 (3).

[0814] 테트라히드로티오피란-4-온 옥심 (2) (14.7 g, 112 mmol) 및 폴리포스포르산 (50 g)의 혼합물이 70 ℃에서 2시간 동안 교반되었다. 상기 반응 혼합물이 실온으로 냉각되었고, 얼음 물로 붓고, pH = 8로 포타슘 카르보네이트 용액을 사용하여 조정되었고, EA로 추출되었고, 상기 유기층이 감압하에 농축되어서 1,4-티아제판-5-온 (3) (11.9 g 조질, 81%)이 갈색 고형물로 제공되었다.

[0815] 1,4-티아제판 (4).

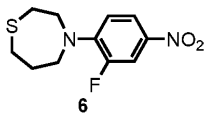
[0816] THF (100 mL) 중 1,4-티아제판-5-온 (3) (11.9 g, 105 mmol)의 용액에 THF 중 BH_3 (158 mL, 158 mol)이 0 ℃에서 첨가되었고, 그 후 12시간 동안 환류되었다. 상기 반응이 CH_3OH (50 mL)로 퀀칭되었다. 상기 용매가 증발되어서 1,4-티아제판 (4)가 백색 오일 (10.7 g, 87%)로 제공되었고, 상기 조질 물질이 다음 반응을 위해 추가의 정제 없이 사용되었다.

[0817] LC-MS (ESI) m/z = 118 $[M+H]^+$.



[0818]

[0819] 단계 1: 4-(2-플루오로-4-니트로페닐)-1,4-티아제판 (6)의 제조:

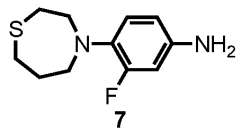


[0820]

[0821] DMF (10 mL) 중 1,4-티아제판 (4) (7 g, 59.8 mmol) 및 1,2-디플루오로-4-니트로벤젠 (10.4 g, 65.8 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (16.5 g, 119.6 mmol)가 25℃에서 첨가되었고, 그 후 반응 혼합물이 80℃에서 2시간 동안 질소 기체 분위기하에 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 상기 혼합물이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (EA: PE = 3: 1)로 정제되어서 4-(2-플루오로-4-니트로페닐)-1,4-티아제판 (6) (10 g, 65%)이 황색 고형물로 제공되었다.

[0822] LC-MS (ESI) m/z = 257 $[M+H]^+$.

[0823] 단계 2: 3-플루오로-4-(1,4-티아제판-4-일)벤젠아민 (7):

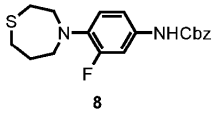


[0824]

[0825] MeOH (15 mL) 중 4-(2-플루오로-4-니트로페닐)-1,4-티아제판 (6) (8 g, 31.2 mmol) 및 팔라듐 카본 (500 mg)의 용액에, 그 후 상기 반응 혼합물이 실온에서 밤새 수소 기체 분위기하에 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 상기 여과물이 감압하에 농축되어서 3-플루오로-4-(1,4-티아제판-4-일)벤젠아민 (7) (6.4 g, 93%)이 백색 오일로 제공되었고, 상기 조질 물질이 다음 반응을 위해 추가의 정제 없이 사용되었다.

[0826] LC-MS (ESI) m/z = 227 $[M+H]^+$.

[0827] 단계 3: 벤질 3-플루오로-4-(1,4-티아제판-4-일)페닐카르바메이트 (8):

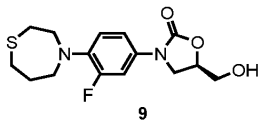


[0828]

[0829] 벤질 카르보노클로리데이트 (9.6 g, 56.6 mmol)가 DCM (200 mL) 중 3-플루오로-4-(1,4-티아제판-4-일)벤젠아민 (7) (6.4 g, 28.3 mmol) 및 트리에틸아민 (5.7 g, 56.6 mmol)의 현탁액에 -20 ℃에서 질소 기체 분위기하에 첨가되었고, 그 후 반응 혼합물이 0 ℃에서 30분 동안 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 암모늄 클로리드로 퀀칭되었고, DCM으로 추출되었고, 상기 유기층이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (EA: PE = 10: 1)로 정제되어서 벤질 3-플루오로-4-(1,4-티아제판-4-일)페닐카르바메이트 (8) (2.34 g, 23%)가 백색 오일로 제공되었다.

[0830] LC-MS (ESI) m/z = 361 $[M+H]^+$.

[0831] 단계 4: (*R*)-3-(3-플루오로-4-(1,4-티아제판-4-일)페닐)-5-(히드록시메틸)옥사졸리딘-2-온 (9):



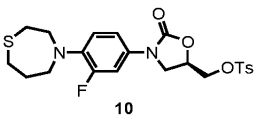
9

[0832]

[0833] -78 ℃에서 질소 기체 분위기하에 THF (10 mL) 중 벤질 3-플루오로-4-(1,4-티아제판-4-일)페닐카르바메이트 (8) (2.34 g, 6.5 mmol)의 용액에 n-BuLi (4 ml, 9.7 mmol)가 첨가되었고, 그 후 상기 혼합물이 -78℃에서 30분 동안 교반되었고, 그 후 THF 중 (R)-옥시란-2-일메틸 부티레이트 (1.4 g, 9.7 mmol)의 용액이 상기 혼합물에 -78 ℃에서 첨가되었고, 그 후 실온으로 가온되었고, 밤새 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 암모늄 클로리드로 퀀칭되었고, EA로 추출되었고, 상기 유기층이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH = 70: 1)로 정제되어서 (*R*)-3-(3-플루오로-4-(1,4-티아제판-4-일)페닐)-5-(히드록시메틸)옥사졸리딘-2-온 (9) (1.16 g, 55%)이 백색 고형물로 제공되었다.

[0834] LC-MS (ESI) m/z = 327 $[M+H]^+$.

[0835] 단계 5: (*R*)-(3-(3-플루오로-4-(1,4-티아제판-4-일)페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸 4-메틸벤젠술포네이트 (10):



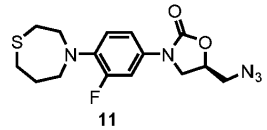
10

[0836]

[0837] 4-메틸벤젠-1-술포닐 클로리드 (1.4 g, 7.2 mmol)가 DCM (10 mL) 중 (*R*)-3-(3-플루오로-4-(1,4-티아제판-4-일)페닐)-5-(히드록시메틸)옥사졸리딘-2-온 (9) (1.16 g, 3.6 mmol) 및 Et_3N (727 mg, 7.2 mmol)의 현탁액에 0 ℃에서 질소 기체 분위기하에 첨가되었고, 상기 반응 혼합물이 실온에서 밤새 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 암모늄 클로리드로 퀀칭되었고, DCM으로 추출되었고, 상기 유기층이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH = 50: 1)로 정제되어서 (*R*)-(3-(3-플루오로-4-(1,4-티아제판-4-일)페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸 4-메틸벤젠술포네이트 (10) (1.41 g, 41%)가 백색 고형물로 제공되었다.

[0838] LC-MS (ESI) m/z = 481 $[M+H]^+$.

[0839] 단계 1: (*R*)-5-(아지도메틸)-3-(3-플루오로-4-(1,4-티아제판-4-일)페닐)옥사졸리딘-2-온 (11):



11

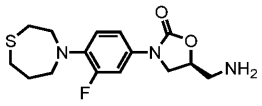
[0840]

[0841] DMF (10 mL) 중 (*R*)-(3-(3-플루오로-4-(1,4-티아제판-4-일)페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸 4-메틸벤젠술포네이트 (10) (1.41 g, 2.95 mmol) 및 소듐 아지드 (190 mg, 2.95 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (814 g, 5.9 mmol)가 25℃에서 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 80℃에서 1시간 동안 질소 기체 분위기하에 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 암모늄 클로리드로 퀀칭되었고, EA로 추출되었고, 상기 유기층이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (PE: EA = 2: 1)로 정제되어서 (*R*)-5-(아지도메틸)-3-(3-플루오로-4-

(1,4-티아제판-4-일)페닐)옥사졸리딘-2-온 (11) (830 mg, 80%)이 백색 고형물로 제공되었다.

[0842] LC-MS (ESI) m/z = 352 $[M+H]^+$.

[0843] 단계 2: (*S*)-5-(아미노메틸)-3-(3-플루오로-4-(1,4-티아제판-4-일)페닐)옥사졸리딘-2-온 (12):



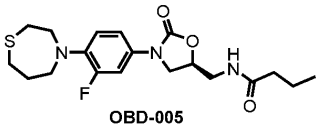
12

[0844]

[0845] MeOH (10 mL) 중 (*R*)-5-(아지도메틸)-3-(3-플루오로-4-(1,4-티아제판-4-일)페닐)옥사졸리딘-2-온 (11) (830 mg, 2.4 mmol)의 용액에 팔라듐 카본 (100 mg)이 25℃에서 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 실온에서 밤새 수소 기체 분위기하에 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 상기 여과물이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH = 50: 1)로 정제되어서 (*S*)-5-(아미노메틸)-3-(3-플루오로-4-(1,4-티아제판-4-일)페닐)옥사졸리딘-2-온 (12) (654 mg, 85%)이 백색 고형물로 제공되었다.

[0846] LC-MS (ESI) m/z = 326 $[M+H]^+$.

[0847] 단계 3: (*S*)-N-((3-(3-플루오로-4-(1,4-티아제판-4-일)페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸)부티라미드 (OBD-005):



OBD-005

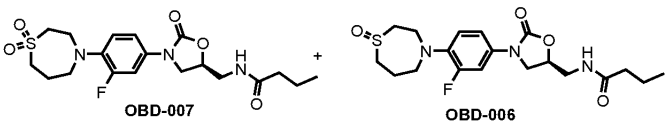
[0848]

[0849] DCM (10 mL) 중 (*S*)-5-(아미노메틸)-3-(3-플루오로-4-(1,4-티아제판-4-일)페닐)옥사졸리딘-2-온 (12) (654 mg, 2 mmol) 및 부티르산 (177 mg, 2 mmol)의 용액에 HOBt (405 mg, 3 mmol), EDCI (764 mg, 4 mmol) 및 DIPEA (516 mg, 4 mmol)가 25 ℃에서 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 25 ℃에서 2시간 동안 질소 기체 분위기하에 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 암모늄 클로리드로 퀀칭되었고, DCM으로 추출되었고, 상기 유기층이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH = 80: 1)로 정제되어서 (*S*)-N-((3-(3-플루오로-4-(1,4-티아제판-4-일)페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸)부티라미드 (OBD-005) (286 mg, 34%)가 백색 고형물로 제공되었다.

[0850] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 - 7.23 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.75 (ddd, J = 9.0, 7.9, 4.6 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.79 - 3.05 (m, 7H), 2.91 (dd, J = 16.2, 10.1 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.28 - 2.13 (m, 2H), 2.13 - 1.97 (m, 2H), 1.82 - 1.25 (m, 3H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.01 (s, 1H).

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

[0852] 단계 4: (OBD-006 및 OBD-007)의 제조:



OBD-007 OBD-006

[0853]

[0854] THF (10 mL) 및 10방울의 물 중 (*S*)-N-((3-(3-플루오로-4-(1,4-티아제판-4-일)페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸)부티라미드 (OBD-005) (150 mg, 0.38 mmol)의 용액에 포타슘 퍼옥소모노술페이트 (233 mg, 0.38 mmol)가 0 ℃에서 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 0 ℃에서 2시간 동안 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 소듐 티오술페이트로 퀀칭되었고, 상기 조질 물질이 prep-HPLC로 정제되어서 (OBD-006) (50 mg, 32%)이 백색 고형물로 및 (OBD-007) (24 mg, 15%)이 백색 고형물로 제공되었다.

[0855] (OBD-006)

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

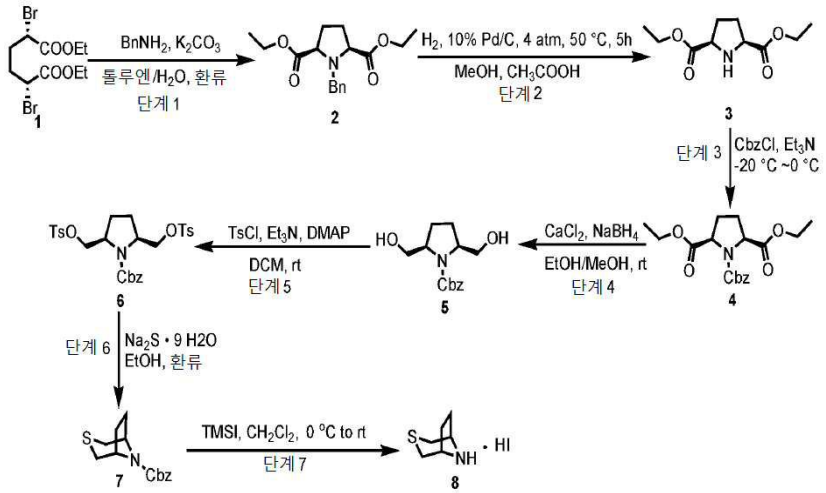
[0857] LC-MS (ESI) *m/z* = 411.8 $[M+H]^+$.

[0858] (OBD-007)

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

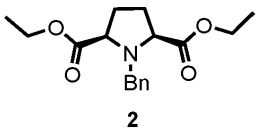
[0860] LC-MS (ESI) *m/z* = 427.8 $[M+H]^+$.

[0861] R의 제조 절차:



[0862]

[0863] 단계 1: (2*S*,5*R*)-디에틸 1-벤질피롤리딘-2,5-디카르복실레이트 (2)의 제조:



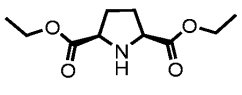
2

[0864]

[0865] 톨루엔/H_2O 중 (2*R*,5*S*)-디에틸 2,5-디브로모헥산디오에이트 (1) (100 g, 278 mmol), $BnNH_2$ (44.6 g, 416 mmol) 및 K_2CO_3 (76.84 g, 556 mmol)의 혼합물이 110℃에서 밤새 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 상기 혼합물이 EtOAc로 추출되었고, 물 및 브라인으로 세척되었고, 그 후 무수 소듐 술페이트상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압하에 농축되어서 (2*S*,5*R*)-디에틸 1-벤질피롤리딘-2,5-디카르복실레이트 (2) (63.75 g, 75%)가 백색 오일로 제공되었다.

[0866] LC-MS (ESI) *m/z* = 306 $[M+H]^+$.

[0867] 단계 2: (2*S*,5*R*)-디에틸 피롤리딘-2,5-디카르복실레이트 (3):



3

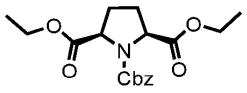
[0868]

[0869] MeOH (15 mL) 중 (2*S*,5*R*)-디에틸 1-벤질피롤리딘-2,5-디카르복실레이트 (2) (63.75 g, 209 mmol) 및 팔라듐 카본 (2 g)의 용액에 CH_3COOH (5 mL)가 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 50℃에서 수소 기체 분위기하에,

4atm에서 5시간 동안 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 상기 필터가 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 다음 반응을 위해 추가의 정제 없이 사용되었다.

[0870] LC-MS (ESI) m/z = 216 $[M+H]^+$.

[0871] 단계 3: (2*S*,5*R*)-1-벤질 2,5-디에틸 피롤리딘-1,2,5-트리카르복실레이트 (4):

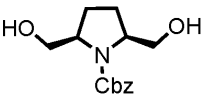


[0872] **4**

[0873] DCM (100 mL) 중 (2*S*,5*R*)-디에틸 피롤리딘-2,5-디카르복실레이트 (3) (62 g, 288 mmol) 및 Et_3N (58 g, 577 mmol)의 용액에 벤질 카르보노클로리데이트 (98 g, 577 mmol)가 -20 ℃에서 질소 기체 분위기하에 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 rt에서 5시간 동안 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 상기 혼합물이 DCM으로 추출되었고, 물 및 브라인으로 세척되었고, 그 후 무수 소듐 술페이트상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압하에 농축되어서 (2*S*,5*R*)-1-벤질 2,5-디에틸 피롤리딘-1,2,5-트리카르복실레이트 (4) (80 g, 80%)가 백색 오일로 제공되었다.

[0874] LC-MS (ESI) m/z = 350 $[M+H]^+$.

[0875] 단계 4: (2*S*,5*R*)-벤질 2,5-비스(히드록시메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (5):

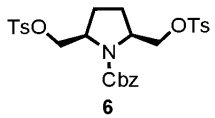


[0876] **5**

[0877] $CaCl_2$ (76 g, 688 mmol) 및 $NaBH_4$ (43 g, 1146 mmol)가 EtOH-MeOH (9:1; 200 mL) 중 (2*S*,5*R*)-1-벤질 2,5-디에틸 피롤리딘-1,2,5-트리카르복실레이트 (4) (80 g, 229 mmol)의 교반된 용액에 rt에서 질소 기체 분위기하에 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 5시간 동안 교반되었고, TLC로 모니터되었다. H_2O (5 mL)가 첨가되었고, 상기 혼합물이 추가의 15분 동안 교반되었다. 상기 혼합물이 그 후 진공에서 농축되었다. 상기 혼합물이 EtOAc로 추출되었고, 그 후 무수 소듐 술페이트상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압하에 농축되어서 (2*S*,5*R*)-벤질 2,5-비스(히드록시메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (5) (32 g, 52%)가 백색 오일로 제공되었다.

[0878] LC-MS (ESI) m/z = 266 $[M+H]^+$.

[0879] 단계 5: (2*S*,5*R*)-벤질 2,5-비스(토실옥시메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (6):

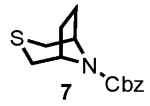


[0880] **6**

[0881] 4-메틸벤젠-1-술포닐 클로리드 (92 g, 483 mmol)가 DCM(200 mL) 중 (2S,5R)-벤질 2,5-비스(히드록시메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (5) (32 g, 121 mmol) 및 Et_3N의 교반된 용액에 0 ℃에서 질소 기체 분위기하에 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 실온으로 가온되도록 하였고, 5시간 동안 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 상기 혼합물이 DCM으로 추출되었고, 그 후 무수 소듐 술페이트상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (EA: PE = 2: 1)로 정제되어서 (2*S*,5*R*)-벤질 2,5-비스(토실옥시메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (6) (30 g, 43%)가 백색 고형물로 제공되었다.

[0882] LC-MS (ESI) m/z = 574 $[M+H]^+$.

[0883] 단계 6: 8-벤질-3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-1-카르복실레이트 (7):

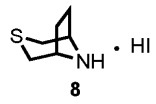


[0884]

[0885] 소듐 술피드 수화물 (38 g, 157 mmol)이 EtOH (50 mL) 및 물 (50 mL) 중 (2*S*,5*R*)-벤질 2,5-비스(토실옥시메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (6) (30 g, 50 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 90 ℃에서 2시간 동안 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 상기 혼합물이 DCM으로 추출되었고, 그 후 무수 소듐 술페이트 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (EA: PE = 10: 1)로 정제되어서 8-벤질-3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-1-카르복실레이트 (7) (10 g, 73%)가 백색 고형물로 제공되었다.

[0886] LC-MS (ESI) *m/z* = 264 $[M+H]^+$.

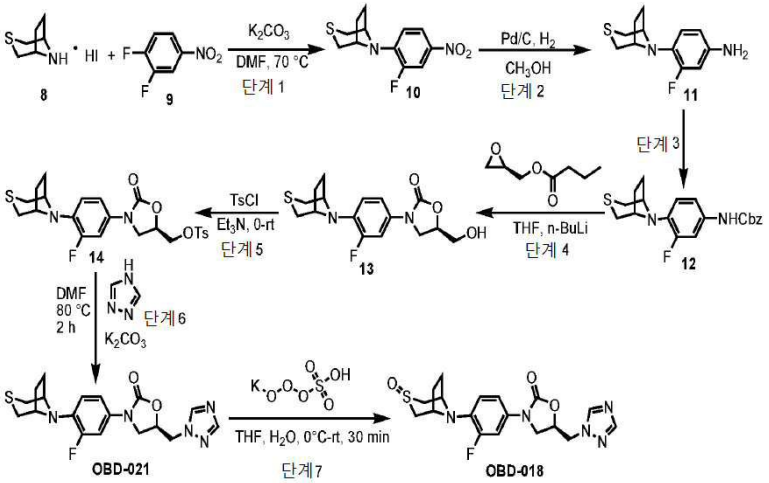
[0887] 단계 7: 3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄 히드로겐 아이오다이드 (8):



[0888]

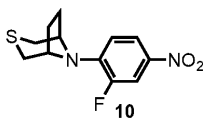
[0889] 아이오도트리메틸실란 (15 g, 75 mmol)이 DCM (200 mL) 중 8-벤질-3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-1-카르복실레이트 (7) (10 g, 38 mmol)의 교반된 용액에 0 ℃에서 질소 기체 분위기하에 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 실온으로 가온되도록 하였고, 30분 동안 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 상기 혼합물이 DCM으로 추출되었고, 그 후 무수 소듐 술페이트상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH = 15: 1)로 정제되어서 3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄 히드로겐 아이오다이드 (8) (8.13 g, 84%)가 갈색 고형물로 제공되었다.

[0890] LC-MS (ESI) *m/z* = 130 $[M+H]^+$



[0891]

[0892] 단계 1: 8-(2-플루오로-4-니트로페닐)-3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄 (10)의 제조:



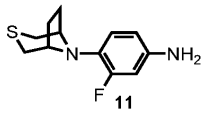
[0893]

[0894] DMF (10 mL) 중 3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄 히드로겐 아이오다이드 (8) (5.58 g, 21.7 mmol) 및 1,2-디플루오로-4-니트로벤젠 (3.8 g, 23.8 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (6 g, 43.4 mmol)가 25℃에서 질소 기체 분위기하에 첨가되었고, 상기 반응 혼합물이 80℃에서 2시간 동안 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 상기 혼합물이 감

압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (EA: PE = 3: 1)로 정제되어서 8-(2-플루오로-4-니트로페닐)-3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄 (10) (4.89 g, 84%)이 황색 고형물로 제공되었다.

[0895] LC-MS (ESI) m/z = 269 $[M+H]^+$.

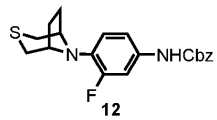
[0896] 단계 2: 4-(3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-플루오로벤젠아민 (11):

[0897] 

[0898] MeOH (15 mL) 중 8-(2-플루오로-4-니트로페닐)-3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄 (10) (4.89 g, 18.2 mmol) 및 팔라듐 카본 (200 mg)의 용액에, 그 후 수소 기체 분위기하에 및 상기 반응 혼합물이 실온에서 밤새 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 상기 여과물이 감압하에 농축되어서 4-(3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-플루오로벤젠아민 (11) (4.08 g, 94%)이 백색 오일로 제공되었고, 상기 조질 물질이 다음 반응을 위해 추가의 정제 없이 사용되었다.

[0899] LC-MS (ESI) m/z = 239 $[M+H]^+$.

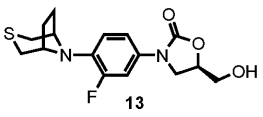
[0900] 단계 3: 벤질 4-(3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-플루오로페닐카르바메이트 (12):

[0901] 

[0902] 카르본산, 2,5-디옥소-1-피롤리디닐 페닐메틸 에스테르 (6.38 g, 25.6 mmol)가 THF (30 mL) 중 4-(3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-플루오로벤젠아민 (11) (4.08 g, 17.1 mmol)의 현탁액에 0 ℃에서 질소 기체 분위기하에 첨가되었고, 상기 반응 혼합물이 50℃에서 5시간 동안 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 상기 혼합물이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (EA: PE = 10: 1)로 정제되어서 벤질 4-(3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-플루오로페닐카르바메이트 (12) (4.34 g, 68%)가 백색 고형물로 제공되었다.

[0903] LC-MS (ESI) m/z = 373 $[M+H]^+$.

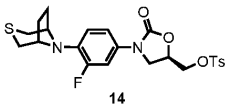
[0904] 단계 4: (5R)-3-(4-(3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-플루오로페닐)-5-(히드록시메틸)옥사졸리딘-2-온 (13):

[0905] 

[0906] -78 ℃에서 질소 기체 분위기하에 THF (10 mL) 중 벤질 4-(3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-플루오로페닐카르바메이트 (12) (4.34 g, 11.6 mmol)의 용액에 n-BuLi (7.3 ml, 17.5 mmol)이 첨가되었고, 그 후 상기 혼합물이 -78℃에서 30분 동안 교반되었고, 그 후 THF 중 (*R*)-옥시란-2-일메틸 부티레이트 (2.5 g, 17.4 mmol)의 용액이 상기 혼합물에 -78℃에서 첨가되었고, 그 후 실온으로 가온되었고, 밤새 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 암모늄 클로리드로 퀀칭되었고, EA로 추출되었고, 상기 유기층이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH = 70: 1)로 정제되어서 (5*R*)-3-(4-(3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-플루오로페닐)-5-(히드록시메틸)옥사졸리딘-2-온 (13) (3.03 g, 77%)이 백색 고형물로 제공되었다.

[0907] LC-MS (ESI) m/z = 339 $[M+H]^+$.

[0908] 단계 5: ((*R*)-3-(4-(3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-플루오로페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸 4-메틸벤젠술포네이트 (14):



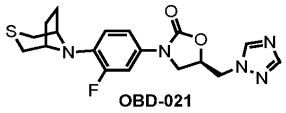
14

[0909]

[0910] 4-메틸벤젠-1-술포닐 클로리드 (3.41 g, 17.9 mmol)가 DCM (10 mL) 중 (5*R*)-3-(4-(3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-플루오로페닐)-5-(히드록시메틸)옥사졸리딘-2-온 (13) (3.03 g, 8.9 mmol) 및 Et_3N (1.8 g, 17.9 mmol)의 현탁액에 0 ℃에서 질소 기체 분위기하에 첨가되었고, 상기 반응 혼합물이 실온에서 밤새 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 암모늄 클로리드로 퀀칭되었고, DCM으로 추출되었고, 상기 유기층이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH = 50: 1)로 정제되어서 ((R)-3-(4-(3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-플루오로페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸 4-메틸벤젠술포네이트 (14) (3.74 g, 85%)가 백색 고형물로 제공되었다.

[0911] LC-MS (ESI) *m/z* = 493 $[M+H]^+$.

[0912] 단계 6: (5*R*)-5-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-3-(4-(3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-플루오로페닐)옥사졸리딘-2-온 (OBD-021):



OBD-021

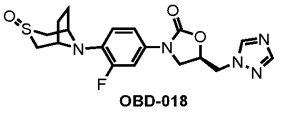
[0913]

[0914] DMF (10 mL) 중 ((*R*)-3-(4-(3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-플루오로페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸 4-메틸벤젠술포네이트 (14) (500 mg, 1 mmol) 및 1H-1,2,4-트리아졸 (140 mg, 2 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (280 mg, 2 mmol)가 25℃에서 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 80℃에서 2시간 동안 질소 기체 분위기하에 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 암모늄 클로리드로 퀀칭되었고, EA로 추출되었고, 상기 유기층이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (EA: PE = 2: 1)로 정제되어서 (5*R*)-5-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-3-(4-(3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-플루오로페닐)옥사졸리딘-2-온 (OBD-021) (177 mg, 45%)이 백색 고형물로 제공되었다.

[0915] ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 15.8, 2.1 Hz, 1H), 7.18 - 6.92 (m, 2H), 5.06 (dd, J = 8.9, 4.8 Hz, 1H), 4.72 - 4.52 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.17 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.84 (dt, J = 49.3, 24.7 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 2.16 (s, 1H), 2.11 (s, 1H), 2.04 (s, 4H).

[0916] LC-MS (ESI) *m/z* = 390 $[M+H]^+$.

[0917] 단계 7: (OBD-018)의 제조:



OBD-018

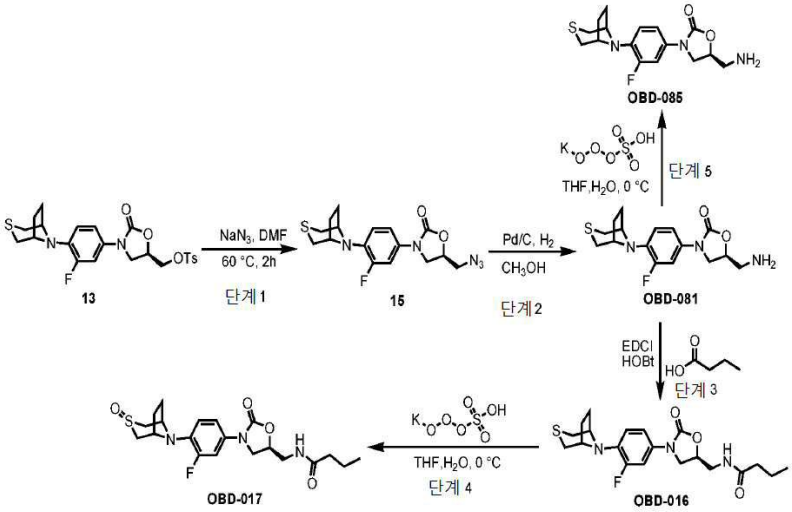
[0918]

[0919] THF (10 mL) 및 10방울의 물 중 (5*R*)-5-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-3-(4-(3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-플루오로페닐)옥사졸리딘-2-온 (OBD-021) (100 mg, 0.26 mmol)의 용액에 포타슘 퍼옥소모노술페이트 (157 mg, 0.26 mmol)가 0 ℃에서 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 0 ℃에서 2시간 동안 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 소듐 티오술페이트로 퀀칭되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH = 80: 1)로 정제되어서 (OBD-018) (52 mg, 50%)이 백색 고형물로 제공되었다.

[0920] ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.17 (s, 1H), 8.69 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.20 - 8.03 (m, 1H), 7.44 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.28 - 7.02 (m, 2H), 5.08 (dd, *J* = 8.5, 5.1 Hz, 1H), 4.68 - 4.52 (m, 4H), 4.20 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* = 8.7, 6.0 Hz, 1H), 3.56 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 2.48 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H),

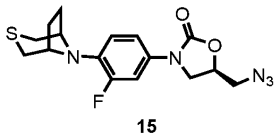
2.06 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 1.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H).

[0921] LC-MS (ESI) *m/z* = 405.8 $[M+H]^+$.



[0922]

[0923] 단계 1: (5*R*)-3-(4-(3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-플루오로페닐)-5-(아지도메틸)옥사졸리딘-2-온 (15):

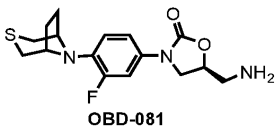


[0924]

[0925] DMF (10 mL) 중 ((*R*)-3-(4-(3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-플루오로페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸 4-메틸벤젠술포네이트 (14) (2 g, 4 mmol) 및 소듐 아지드 (265 mg, 4 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (1.1 g, 8 mmol)가 25℃에서 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 80℃에서 1시간 동안 질소 기체 분위기하에 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 암모늄 클로리드로 퀀칭되었고, EA로 추출되었고, 상기 유기층이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (PE: EA = 2: 1)로 정제되어서 (5R)-3-(4-(3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-플루오로페닐)-5-(아지도메틸)옥사졸리딘-2-온 (15) (1.01 g, 70%)이 백색 고형물로 제공되었다.

[0926] LC-MS (ESI) *m/z* = 364 $[M+H]^+$.

[0927] 단계 2: (5*S*)-3-(4-(3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-플루오로페닐)-5-(아미노메틸)옥사졸리딘-2-온 (OBD-081):



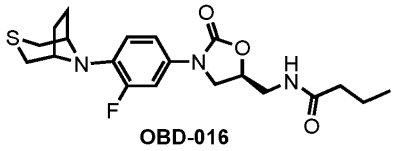
[0928]

[0929] MeOH (10 mL) 중 (5R)-3-(4-(3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-플루오로페닐)-5-(아지도메틸)옥사졸리딘-2-온 (15) (1.01 g, 2.8 mmol)의 용액에 팔라듐 카본 (100 mg)이 25℃에서 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 실온에서 밤새 수소 기체 분위기하에 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 상기 여과물이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH = 50: 1)로 정제되어서 (5S)-3-(4-(3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-플루오로페닐)-5-(아미노메틸)옥사졸리딘-2-온 (OBD-081) (800 mg, 85%)이 백색 고형물로 제공되었다.

[0930] LC-MS (ESI) *m/z* = 338 $[M+H]^+$.

[0931] 단계 3: N-(((*S*)-3-(4-(3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-플루오로페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메

틸)부티라미드 (OBD-016):



OBD-016

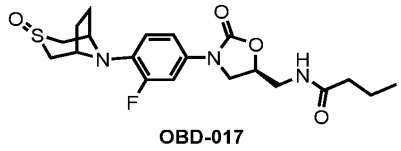
[0932]

[0933] DCM (10 mL) 중 (5S)-3-(4-(3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-플루오로페닐)-5-(아미노메틸)옥사졸리딘-2-온 (OBD-081) (200 mg, 0.59 mmol) 및 부티르산 (52 mg, 0.59 mmol)의 용액에 HOBt (95 mg, 0.7 mmol), EDCI (170 mg, 0.88 mmol) 및 DIPEA (115 mg, 0.88 mmol)가 25 ℃에서 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 25 ℃에서 2시간 동안 질소 기체 분위기하에 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 암모늄 클로리드로 퀀칭되었고, DCM으로 추출되었고, 상기 유기층이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH = 80: 1)로 정제되어서 N-(((*S*)-3-(4-(3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-플루오로페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸)부티라미드 (OBD-016) (156 mg, 65%)가 백색 고형물로 제공되었다.

[0934] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (s, 1H), 7.42 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.35 - 6.88 (m, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.07 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.77 - 3.57 (m, 1H), 3.51 - 3.27 (m, 2H), 3.12 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 2.09 (dd, J = 20.9, 12.2 Hz, 8H), 1.47 (dd, J = 14.0, 7.1 Hz, 2H), 0.80 (dd, J = 8.0, 6.7 Hz, 3H).

[0935] LC-MS (ESI) m/z = 407.9 $[M+H]^+$.

[0936] 단계 4: (OBD-017)의 제조:



OBD-017

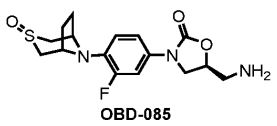
[0937]

[0938] THF (10 mL) 및 10방울의 물 중 N-(((S)-3-(4-(3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-플루오로페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸)부티라미드 (OBD-016) (100 mg, 0.25 mmol)의 용액에 포타슘 퍼옥소모노술페이트 (157 mg, 0.26 mmol)가 0 ℃에서 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 0 ℃에서 2시간 동안 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 소듐 티오술페이트로 퀀칭되었고, 상기 조질 물질이 prep-HPLC로 정제되어서 (OBD-017) (16 mg, 15%)가 백색 고형물로 제공되었다.

[0939] ^{1}H NMR (301 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 (dd, J = 15.8, 2.3 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 6.78 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.94 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 3.81 - 3.66 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.42 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 2.77 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 2.17 (dd, J = 25.1, 17.8 Hz, 4H), 1.84 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 1.56 (dq, J = 14.5, 7.2 Hz, 2H), 0.83 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[0940] LC-MS (ESI) m/z = 423.8 $[M+H]^+$.

[0941] 단계 4: (OBD-085)의 제조:



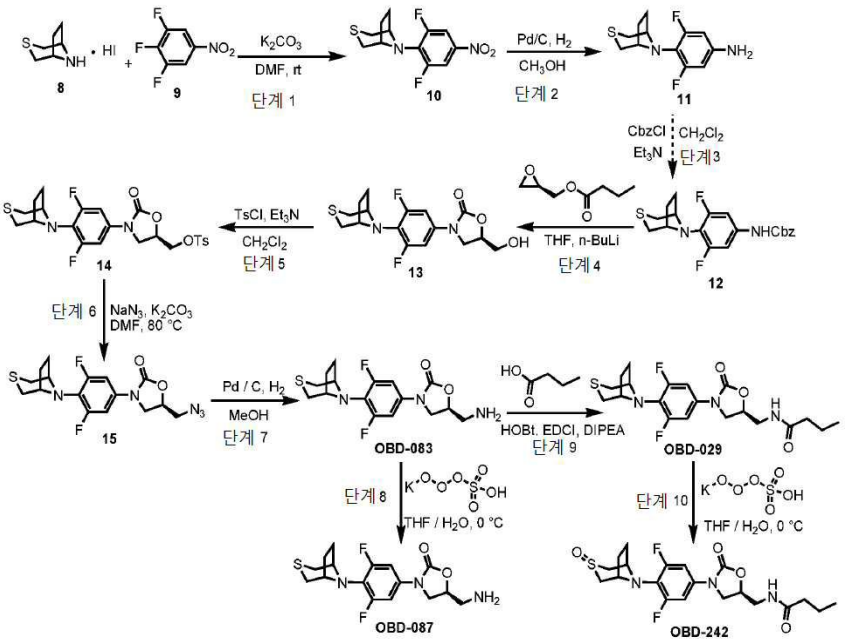
OBD-085

[0942]

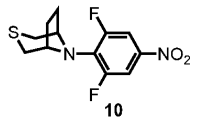
[0943] THF (10 mL) 및 10방울의 물 중 (5S)-3-(4-(3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-플루오로페닐)-5-(아미노메틸)옥사졸리딘-2-온 (OBD-081) (100 mg, 0.29 mmol)의 용액에 포타슘 퍼옥소모노술페이트 (182 mg, 0.29 mmol)가 0 ℃에서 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 0 ℃에서 2시간 동안 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 소듐 티오술페이트로 퀀칭되었고, 상기 조질 물질이 prep-HPLC로 정제되어서 (OBD-085) (28 mg, 28%)가 백색 고형물로 제공되었다.

[0944] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.52 (dd, J = 16.4, 2.2 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 14.1, 4.9 Hz, 3H), 4.04 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 8.7, 6.5 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.81 (dd, J = 9.3, 4.9 Hz, 2H), 2.46 (s, 2H), 2.17 - 1.99 (m, 2H), 1.79 (dd, J = 17.3, 9.5 Hz, 4H).

[0945] LC-MS (ESI) m/z = 354 $[M+H]^+$.

[0946] 

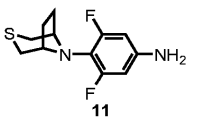
[0947] 단계 1: 8-(2,6-디플루오로-4-니트로페닐)-3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄 (10)의 제조:

[0948] 

[0949] DMF (10 mL) 중 3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄 히드로겐 아이오다이드 (8) (5.0 g, 19.4 mmol) 및 1,2,3-트리플루오로-5-니트로벤젠 (4.13 g, 23.3 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (5.35 g, 38.8 mmol)가 25℃에서 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 80℃에서 2시간 동안 질소 기체 분위기하에 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 상기 혼합물이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (EA: PE = 3: 1)로 정제되어서 8-(2,6-디플루오로-4-니트로페닐)-3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄 (10) (3.6 g, 65%)이 황색 고형물로 제공되었다.

[0950] LC-MS (ESI) *m/z* = 287 $[M+H]^+$.

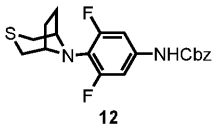
[0951] 단계 2: 4-(3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3,5-디플루오로벤젠아민 (11):

[0952] 

[0953] MeOH (15 mL) 중 8-(2-플루오로-4-니트로페닐)-3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄 (10) (3.6 g, 12.5 mmol) 및 팔라듐 카본 (200 mg)의 용액에, 그 후 수소 기체 분위기하에 및 상기 반응 혼합물이 실온에서 밤새 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 상기 여과물이 감압하에 농축되어서 4-(3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3,5-디플루오로벤젠아민 (11) (2.9 g, 90%)이 백색 오일로 제공되었고, 상기 조질 물질이 다음 반응을 위해 추가의 정제 없이 사용되었다.

[0954] LC-MS (ESI) m/z = 257 $[M+H]^+$.

[0955] 단계 3: 벤질 4-(3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3,5-디플루오로페닐카르바메이트 (12):

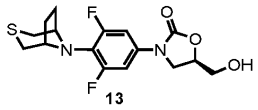
[0956] 

12

[0957] 카르본산, 2,5-디옥소-1-피롤리디닐 페닐메틸 에스테르 (5.57 g, 22.4 mmol)가 THF (30 mL) 중 4-(3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3,5-디플루오로벤젠아민 (11) (2.9 g, 11.2 mmol)의 현탁액에 0 ℃에서 질소 기체 분위기하에 첨가되었고, 상기 반응 혼합물이 50℃에서 5시간 동안 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 상기 혼합물이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (EA: PE = 10: 1)로 정제되어서 벤질 4-(3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3,5-디플루오로페닐카르바메이트 (12) (3.0 g, 68%)가 백색 고형물로 제공되었다.

[0958] LC-MS (ESI) m/z = 391 $[M+H]^+$.

[0959] 단계 4: (5R)-3-(4-(3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3,5-디플루오로페닐)-5-(히드록시메틸)옥사졸리딘-2-온 (13):

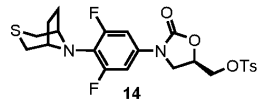
[0960] 

13

[0961] -78 ℃에서 질소 기체 분위기하에 THF (10 mL) 중 벤질 4-(3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3,5-디플루오로페닐카르바메이트 (12) (3.0 g, 7.7 mmol)의 용액에 n-BuLi (4.8 ml, 11.5 mmol)가 첨가되었고, 그 후 상기 혼합물이 -78℃에서 30분 동안 교반되었고, 그 후 THF 중 (R)-옥시란-2-일메틸 부티레이트 (1.66 g, 11.5 mmol)의 용액이 상기 혼합물에 -78℃에서 첨가되었고, 그 후 실온으로 가온되었고, 밤새 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 암모늄 클로리드로 퀀칭되었고, EA로 추출되었고, 상기 유기층이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH = 70: 1)로 정제되어서 (5R)-3-(4-(3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3,5-디플루오로페닐)-5-(히드록시메틸)옥사졸리딘-2-온 (13) (2.3 g, 84%)이 백색 고형물로 제공되었다.

[0962] LC-MS (ESI) m/z = 357 $[M+H]^+$.

[0963] 단계 5: ((R)-3-(4-(3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3,5-디플루오로페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸 4-메틸벤젠술포네이트 (14):

[0964] 

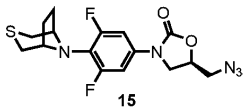
14

[0965] 4-메틸벤젠-1-술포닐 클로리드 (2.45 g, 13 mmol)가 DCM (10 mL) 중 (5R)-3-(4-(3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3,5-디플루오로페닐)-5-(히드록시메틸)옥사졸리딘-2-온 (13) (2.3 g, 6.5 mmol) 및 Et_3N (1.3 g, 13 mmol)의 현탁액에 0 ℃에서 질소 기체 분위기하에 첨가되었고, 상기 반응 혼합물이 실온에서 밤새 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 암모늄 클로리드로 퀀칭되었고, DCM으로 추출되었고, 상기 유기층이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH = 50: 1)로 정제되어서 ((R)-3-(4-(3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3,5-디플루오로페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸 4-메틸벤젠술포네이트 (14) (2.81 g, 85%)가 백색 고형물로 제공되었다.

[0966] LC-MS (ESI) m/z = 511 $[M+H]^+$.

[0967] 단계 6: (5R)-3-(4-(3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3,5-디플루오로페닐)-5-(아지도메틸)옥사졸리딘-

2-온 (15):



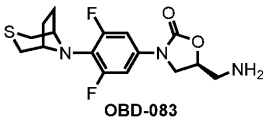
15

[0968]

[0969] DMF (10 mL) 중 ((R)-3-(4-(3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3,5-디플루오로페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸 4-메틸벤젠술포네이트 (14) (2.81 g, 5.52 mmol) 및 소듐 아지드 (360 mg, 5.52 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (1.52 mg, 11.04 mmol)가 25℃에서 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 80℃에서 1시간 동안 질소 기체 분위기하에 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 암모늄 클로리드로 퀀칭되었고, EA로 추출되었고, 상기 유기층이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (PE: EA = 2: 1)로 정제되어서 (5R)-3-(4-(3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3,5-디플루오로페닐)-5-(아지도메틸)옥사졸리딘-2-온 (15) (1.85 g, 88%)이 백색 고형물로 제공되었다.

[0970] LC-MS (ESI) *m/z* = 382 $[M+H]^+$.

[0971] 단계 7: (5S)-3-(4-(3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3,5-디플루오로페닐)-5-(아미노메틸)옥사졸리딘-2-온 (OBD-083):



OBD-083

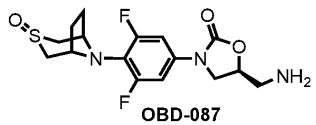
[0972]

[0973] MeOH (10 mL) 중 (5R)-3-(4-(3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3,5-디플루오로페닐)-5-(아지도메틸)옥사졸리딘-2-온 (15) (1.85 g, 4.87 mmol)의 용액에 팔라듐 카본 (100 mg)이 25℃에서 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 실온에서 밤새 수소 기체 분위기하에 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 상기 여과물이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH = 50: 1)로 정제되어서 (5S)-3-(4-(3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3,5-디플루오로페닐)-5-(아미노메틸)옥사졸리딘-2-온 (OBD-083) (1.6 g, 90 %)이 백색 고형물로 제공되었다.

[0974] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.34 - 7.15 (m, 2H), 4.59 (td, J = 11.0, 5.0 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.99 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 8.9, 6.4 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 12.6, 1.6 Hz, 2H), 2.79 (qd, J = 13.7, 4.9 Hz, 2H), 2.26 (dd, J = 12.4, 3.3 Hz, 2H), 2.01 (s, 4H), 1.72 (d, J = 59.8 Hz, 2H).

[0975] LC-MS (ESI) *m/z* = 356 $[M+H]^+$.

[0976] 단계 8: (OBD-087)의 제조:



OBD-087

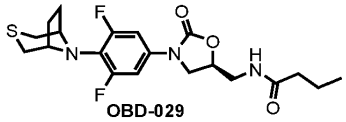
[0977]

[0978] THF (10 mL) 및 10방울의 물 중 (5S)-3-(4-(3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3,5-디플루오로페닐)-5-(아미노메틸)옥사졸리딘-2-온 (OBD-083) (100 mg, 0.28 mmol)의 용액에 포타슘 퍼옥소모노술페이트 (173 mg, 0.28 mmol)가 0 ℃에서 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 0 ℃에서 2시간 동안 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 소듐 티오술페이트로 퀀칭되었고, 상기 조질 물질이 prep-HPLC로 정제되어서 (OBD-087) (31 mg, 30 %)가 백색 고형물로 제공되었다.

[0979] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.32 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 4.61 (dd, J = 8.8, 6.0 Hz, 0H), 4.34 (s, 1H), 4.02 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 8.9, 6.4 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 12.4, 3.7 Hz, 1H), 2.81 (qd, J = 13.7, 4.9 Hz, 1H), 2.58 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.12 - 1.98 (m, 1H), 1.78 (q, J = 6.9 Hz, 2H).

[0980] LC-MS (ESI) m/z = 372 $[M+H]^+$.

[0981] 단계 9: N-(((S)-3-(4-(3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3,5-디플루오로페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸)부티라미드 (OBD-029):

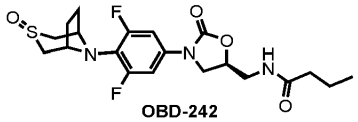
[0982] 

[0983] DCM (10 mL) 중 (5S)-3-(4-(3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3,5-디플루오로페닐)-5-(아미노메틸)옥사졸리딘-2-온 (OBD-083) (200 mg, 0.56 mmol) 및 부티르산 (52 mg, 0.59 mmol)의 용액에 HOBt (95 mg, 0.7 mmol), EDCI (170 mg, 0.88 mmol) 및 DIPEA (115 mg, 0.88 mmol)가 25 ℃에서 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 25 ℃에서 2시간 동안 질소 기체 분위기하에 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 암모늄 클로리드로 퀀칭되었고, DCM으로 추출되었고, 상기 유기층이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH = 80: 1)로 정제되어서 N-(((S)-3-(4-(3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3,5-디플루오로페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸)부티라미드 (OBD-029) (119 mg, 50%)가 백색 고형물로 제공되었다.

[0984] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (s, 1H), 7.22 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 4.73 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 19.1, 10.0 Hz, 3H), 3.68 (dd, J = 9.1, 6.2 Hz, 1H), 3.41 (s, 2H), 3.12 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.26 (dd, J = 12.4, 3.0 Hz, 2H), 2.05 (dd, J = 16.8, 9.5 Hz, 6H), 1.47 (dd, J = 14.7, 7.3 Hz, 2H), 0.79 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[0985] LC-MS (ESI) m/z = 426 $[M+H]^+$.

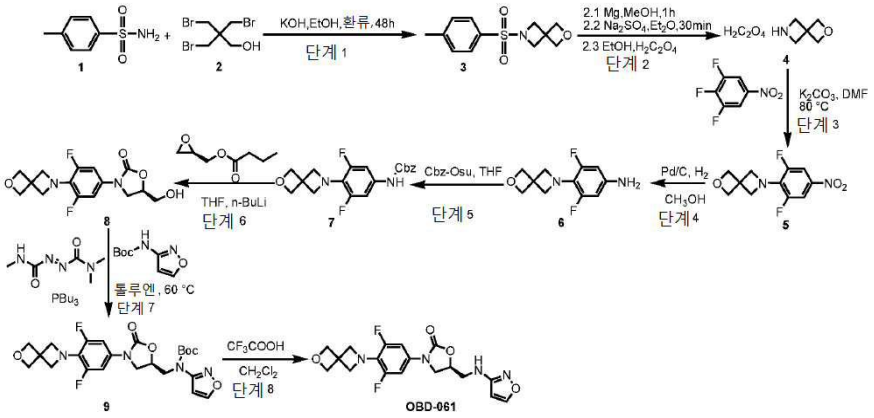
[0986] 단계 10: (OBD-242)의 제조:

[0987] 

[0988] THF (10 mL) 및 10방울의 물 중 N-(((S)-3-(4-(3-티아-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3,5-디플루오로페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸)부티라미드 (OBD-029) (100 mg, 0.23 mmol)의 용액에 포타슘 퍼옥소모노술페이트 (144 mg, 0.23 mmol)가 0 ℃에서 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 0 ℃에서 2시간 동안 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 소듐 티오술페이트로 퀀칭되었고, 상기 조질 물질이 prep-HPLC로 정제되어서 (OBD-242) (30 mg, 15%)가 백색 고형물로 제공되었다.

[0989] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 12.7 Hz, 3H), 4.77 - 4.69 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.07 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 9.0 Hz, 3H), 3.40 (dd, J = 11.0, 5.5 Hz, 1H), 2.56 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.06 (t, J = 7.3 Hz, 4H), 1.82 - 1.72 (m, 2H), 1.51 - 1.40 (m, 2H), 0.78 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[0990] LC-MS (ESI) m/z = 442 $[M+H]^+$.



[0991]

[0992] 단계 1: (3)의 제조:

[0993] 에탄올 (1000 mL) 중 p-톨루엔술폰아미드 (57 g, 330 mmol) 및 포타슘 히드록시드 (49.8 g, 890 mmol)의 용액에 3-브로모-2,2-비스(브로모메틸)프로판-1-올 (90 g, 270 mmol)이 25℃에서 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 100℃에서 48시간 동안 교반되었다. 상기 혼합물이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질을 포타슘 히드록시드 (75 mL)의 용액에 붓고, 2시간 동안 교반되어서 필터 케이크 (3) (10 g, 59%)가 백색 고형물로 제공되었다.

[0994] LC-MS (ESI) *m/z* = 254 $[M+H]^+$.

[0995] 단계 2: (4)의 제조:

[0996] 메탄올 (15 mL) 중 (3) (10 g, 39.5 mmol) 및 마그네슘 (6.7 g)의 혼합물이 1시간 동안 40 ℃에서 초음파처리되었고, 그 후 상기 용매가 감압하에 제거되어서 점성의 회색 잔류물이 제공되었고, Et20 및 소듐 술페이트가 첨가되었고, 결과의 회색 혼합물이 여과되기 전에 30분 동안 격렬하게 교반되었다. 에탄올 중 옥살산의 용액이 상기 여과물로 첨가되었다. 진한 (think) 백색 침전물이 즉시 형성되었고, 이는 표적 산물 (4) (3.7 g, 50%)이었고, 상기 조질 물질이 다음 반응을 위해 추가의 정제 없이 사용되었다.

[0997] 단계 3: (5)의 제조:

[0998] DMF (10 mL) 중 (4) (3.7 g, 19.5 mmol) 및 1,2,3-트리플루오로-5-니트로벤젠 (3.81 g, 21.5 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (5.38 g, 39 mmol)가 25℃에서 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 80℃에서 2시간 동안 질소 기체 분위기하에 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 상기 혼합물이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (EA: PE = 3: 1)로 정제되어서 (5) (1.9 g, 38%)가 황색 고형물로 제공되었다.

[0999] LC-MS (ESI) *m/z* = 257 $[M+H]^+$.

[1000] 단계 4: (6)의 제조:

[1001] 메탄올 (15 mL) 중 (5) (1.9 g, 7.4 mmol) 및 팔라듐 카본 (200 mg)의 용액에, 그 후 수소 기체 분위기하에 및 상기 반응 혼합물이 실온에서 밤새 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 상기 여과물이 감압하에 농축되어서 (6) (1.5 g, 90%)이 백색 오일로 제공되었고, 상기 조질 물질이 다음 반응을 위해 추가의 정제 없이 사용되었다.

[1002] LC-MS (ESI) *m/z* = 227 $[M+H]^+$.

[1003] 단계 5: (7)의 제조:

[1004] 카르본산, 2,5-디옥소-1-피롤리디닐 페닐메틸 에스테르 (3.3 g, 13.3 mmol)가 THF (30 mL) 중 (6) (1.5 g, 6.7 mmol)의 현탁액에 0 ℃에서 질소 기체 분위기하에 첨가되었고, 상기 반응 혼합물이 50℃에서 5시간 동안 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 상기 혼합물이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (EA: PE = 10: 1)로 정제되어서 (7) (1.6 g, 68%)이 백색 고형물로 제공되었다.

[1005] LC-MS (ESI) *m/z* = 361 $[M+H]^+$.

[1006] 단계 6: (8)의 제조:

[1007] -78 ℃에서 질소 기체 분위기하에 THF (10 mL) 중 (7) (1.6 g, 4.6 mmol)의 용액에 n-BuLi (2.8 ml, 6.8 mmol)가 첨가되었고, 그 후 상기 혼합물이 -78℃에서 30분 동안 교반되었고, 그 후 THF 중 (R)-옥시란-2-일메틸 부티레이트 (980 mg, 6.8 mmol)의 용액이 상기 혼합물에 -78℃에서 첨가되었고, 그 후 실온으로 가온되었고, 밤새 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 암모늄 클로리드로 퀀칭되었고, EA로 추출되었고, 상기 유기층이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH = 70: 1)로 정제되어서 (8) (1.2 g, 84%)이 백색 고형물로 제공되었다.

[1008] LC-MS (ESI) *m/z* = 327 $[M+H]^+$.

[1009] 단계 7: (9)의 제조:

[1010] (E)-N1,N1,N2-트리메틸디아젠-1,2-디카르복사미드 (443 mg, 2.6 mmol)가 톨루엔 (30 mL) 중 (8) (560 mg, 1.7 mmol), tert-부틸 이속사졸-3-일카르바메이트 (380 mg, 2.1 mmol) 및 트리부틸포스핀 (521 mg, 2.6 mmol)의 현탁액에 0 ℃에서 질소 기체 분위기하에 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 60 ℃에서 밤새 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 상기 혼합물이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (EA: PE = 10: 1)로 정제되어서 (9) (309 mg, 37%)가 백색 고형물로 제공되었다.

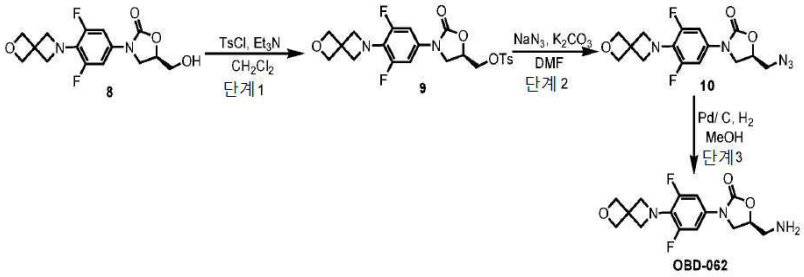
[1011] LC-MS (ESI) *m/z* = 493 $[M+H]^+$.

[1012] 단계 8: (OBD-061)의 제조:

[1013] 0 ℃에서 CH_2Cl_2 (10 mL) 중 (9) (309 g, 0.6 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (1 ml)이 첨가되었고, 그 후 상기 혼합물이 0 ℃에서 30분 동안 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 암모늄 클로리드로 퀀칭되었고, CH_2Cl_2로 추출되었고, 상기 유기층이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 prep-HPLC로 정제되어서 (OBD-061) (93 mg, 38 %)이 백색 고형물로 제공되었다.

[1014] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (s, 1H), 7.01 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 5.85 (d, J = 1.7 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)

[1015] LC-MS (ESI) m/z = 392.9 $[M+H]^+$.



[1016]

[1017] 단계 1: (9)의 제조:

[1018] 4-메틸벤젠-1-술포닐 클로리드 (2.45 g, 13 mmol)가 DCM (10 mL) 중 (8) (2.3 g, 6.5 mmol) 및 Et_3N (1.3 g, 13 mmol)의 현탁액에 0 ℃에서 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 실온에서 밤새 질소 기체 분위기하에 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 암모늄 클로리드로 퀀칭되었고, DCM으로 추출되었고, 상기 유기층이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH = 50: 1)로 정제되어서 (9) (2.65 g, 85%)가 백색 고형물로 제공되었다.

[1019] LC-MS (ESI) *m/z* = 481 $[M+H]^+$.

[1020] 단계 2: (10)의 제조:

[1021] DMF (10 mL) 중 (9) (2.65 g, 5.52 mmol) 및 소듐 아지드 (360 mg, 5.52 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (1.52 mg, 11.04 mmol)가 25℃에서 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 80℃에서 1시간 동안 질소 기체 분위기하에 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 암모늄 클로리드로 퀀칭되었고, EA로 추출되었고, 상기 유기층이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (PE: EA = 2: 1)로 정제되어서 (10) (1.7 g, 88%)이 백색 고형물로 제공되었다.

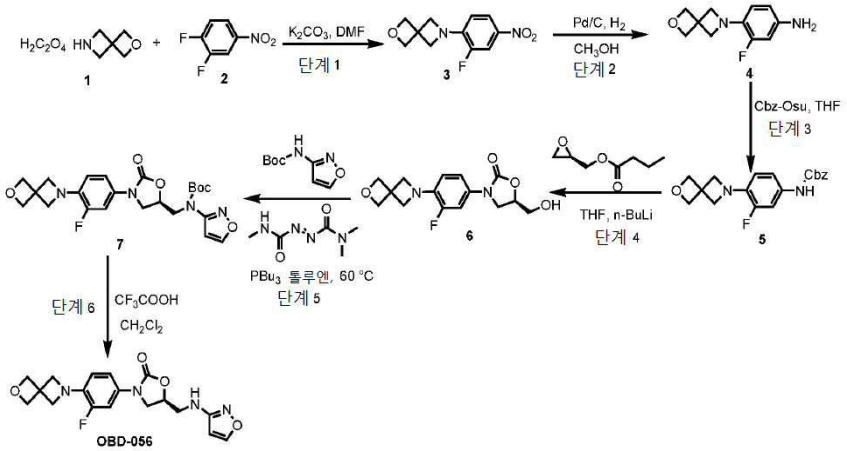
[1022] LC-MS (ESI) *m/z* = 352 $[M+H]^+$.

[1023] 단계 3: (OBD-062)의 제조:

[1024] MeOH (10 mL) 중 (10) (1.7 g, 4.86 mmol)의 용액에 팔라듐 카본 (100 mg)이 25℃에서 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 실온에서 밤새 수소 기체 분위기하에 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 상기 여과물이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH = 50: 1)로 정제되어서 (OBD-062) (1.3 g, 85 %)가 백색 고형물로 제공되었다.

[1025] ^{1}H NMR (400 MHz, 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).

[1026] LC-MS (ESI) m/z = 326.1 $[M+H]^+$.



[1027]

[1028] 단계 1: (3)의 제조:

[1029] DMF (10 mL) 중 (1) (3.7 g, 19.5 mmol) 및 1,2-디플루오로-4-니트로벤젠 (3.41 g, 21.5 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (5.38 g, 39 mmol)가 25℃에서 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 80℃에서 2시간 동안 질소 기체 분위기하에 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 상기 혼합물이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (EA: PE = 3: 1)로 정제되어서 (3) (1.7 g, 38%)이 황색 고형물로 제공되었다.

[1030] LC-MS (ESI) *m/z* = 239 $[M+H]^+$.

[1031] 단계 2: (4)의 제조:

[1032] 메탄올 (15 mL) 중 (3) (1.7 g, 7.4 mmol) 및 팔라듐 카본 (200 mg)의 용액에, 그 후 수소 기체 분위기하에 및 상기 반응 혼합물이 실온에서 밤새 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 상기 여과물이 감압하에 농축되어서 (4) (1.4 g, 90%)가 백색 오일로 제공되어서, 상기 조질 물질이 다음 반응을 위해 추가의 정제 없이 사용되었다.

[1033] LC-MS (ESI) *m/z* = 209 $[M+H]^+$.

[1034] 단계 3: (7)의 제조:

[1035] 카르본산, 2,5-디옥소-1-피롤리디닐 페닐메틸 에스테르 (3.3 g, 13.3 mmol)가 THF (30 mL) 중 (6) (1.4 g, 6.7 mmol)의 현탁액에 0 ℃에서 질소 기체 분위기하에 첨가되었고, 상기 반응 혼합물이 50℃에서 5시간 동안 교반되

었고, TLC로 모니터되었다. 상기 혼합물이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (EA: PE = 10: 1)로 정제되어서 (7) (1.6 g, 70%)이 백색 고형물로 제공되었다.

[1036] LC-MS (ESI) m/z = 343 $[M+H]^+$.

[1037] 단계 4: (8)의 제조:

[1038] -78 ℃에서 질소 기체 분위기하에 THF (10 mL) 중 (7) (1.6 g, 4.7 mmol)의 용액에 n-BuLi (2.9 ml, 7.0 mmol)가 첨가되었고, 그 후 상기 혼합물이 -78℃에서 30분 동안 교반되었고, 그 후 THF 중 (R)-옥시란-2-일메틸 부티레이트 (1 g, 7.0 mmol)의 용액이 상기 혼합물에 -78℃에서 첨가되었고, 그 후 실온으로 가온되었고, 밤새 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 암모늄 클로리드로 퀀칭되었고, EA로 추출되었고, 상기 유기층이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH = 70: 1)로 정제되어서 (8) (1.2 g, 84%)이 백색 고형물로 제공되었다.

[1039] LC-MS (ESI) m/z = 309 $[M+H]^+$.

[1040] 단계 5: (9)의 제조:

[1041] (E)-N_1,N_1,N_2-트리메틸디아젠-1,2-디카르복사미드 (443 mg, 2.6 mmol)가 톨루엔 (30 mL) 중 (8) (523 mg, 1.7 mmol), tert-부틸 이속사졸-3-일카르바메이트 (380 mg, 2.1 mmol) 및 트리부틸포스핀 (521 mg, 2.6 mmol)의 현탁액에 0 ℃에서 질소 기체 분위기하에 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 60 ℃에서 밤새 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 상기 혼합물이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (EA: PE = 10: 1)로 정제되어서 (9) (298 mg, 37%)가 백색 고형물로 제공되었다.

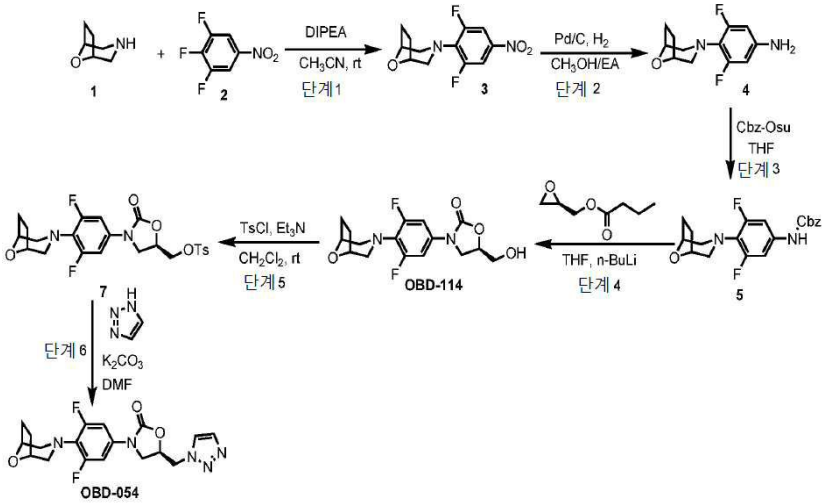
[1042] LC-MS (ESI) m/z = 475 $[M+H]^+$.

[1043] 단계 6: (OBD-056)의 제조:

[1044] 0 ℃에서 CH_2Cl_2 (10 mL) 중 (9) (298 mg, 0.6 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (1 ml)이 첨가되었고, 그 후 상기 혼합물이 0 ℃에서 30분 동안 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 암모늄 클로리드로 퀀칭되었고, CH_2Cl_2로 추출되었고, 상기 유기층이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 prep-HPLC로 정제되어서 (OBD-056) (84 mg, 38 %)이 백색 고형물로 제공되었다.

[1045] ^{1}H NMR (301 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.84 - 3.42 (m, 8H), 3.05 (dd, J = 23.2, 11.2 Hz, 5H), 2.13 - 1.88 (m, 5H).

[1046] LC-MS (ESI) m/z = 375 $[M+H]^+$.

[1047] 

[1048] 단계 1: 3-(2,6-디플루오로-4-니트로페닐)-8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥탄 (3)의 제조:

[1049] DMF (10 mL) 중 8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥탄 (1) (5.0 g, 44.2 mmol) 및 1,2,3-트리플루오로-5-니트로벤젠 (8.6 g, 48.6 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (12.2 g, 88.4 mmol)가 25℃에서 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 80℃에서 2시간 동안 질소 기체 분위기하에 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 상기 혼합물이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (EA: PE = 3: 1)로 정제되어서 3-(2,6-디플루오로-4-니트로페닐)-8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥탄 (3) (9.3 g, 78%)이 황색 고형물로 제공되었다.

[1050] LC-MS (ESI) m/z = 271 $[M+H]^+$.

[1051] 단계 2: 4-(8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-3,5-디플루오로벤젠아민 (4)의 제조:

[1052] MeOH (15 mL) 중 3-(2,6-디플루오로-4-니트로페닐)-8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥탄 (3) (9.3 g, 34.4 mmol) 및 팔라듐 카본 (1 g)의 용액에, 그 후 수소 기체 분위기하에 및 상기 반응 혼합물이 실온에서 밤새 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 상기 여과물이 감압하에 농축되어서 4-(8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-3,5-디플루오로벤젠아민 (4) (7.8 g, 95%)이 백색 오일로 제공되어서, 상기 조질 물질이 다음 반응을 위해 추가의 정제 없이 사용되었다.

[1053] LC-MS (ESI) m/z = 241 $[M+H]^+$.

[1054] 단계 3: 벤질 4-(8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-3,5-디플루오로페닐카르바메이트 (5)의 제조:

[1055] 카르본산, 2,5-디옥소-1-피롤리디닐 페닐메틸 에스테르 (12 g, 48.7 mmol)가 THF (100 mL) 중 4-(8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-3,5-디플루오로벤젠아민 (4) (7.8 g, 32.5 mmol)의 현탁액에 0 ℃에서 질소 기체 분위기하에 첨가되었고, 상기 반응 혼합물이 50℃에서 5시간 동안 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 상기 혼합물이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (EA: PE = 10: 1)로 정제되어서 벤질 4-(8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-3,5-디플루오로페닐카르바메이트 (5) (8.2 g, 68%)가 백색 고형물로 제공되었다.

[1056] LC-MS (ESI) m/z = 375 $[M+H]^+$.

[1057] 단계 4: 3-(4-(8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-3,5-디플루오로페닐)-5-(히드록시메틸)옥사졸리딘-2-온 (OBD-114)의 제조:

[1058] -78 ℃에서 질소 기체 분위기하에 THF (10 mL) 중 벤질 4-(8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-3,5-디플루오로페닐카르바메이트 (5) (8.2 g, 22.1 mmol)의 용액에 n-BuLi (13.8 ml, 33.1 mmol)가 첨가되었고, 그 후 상기 혼합물이 -78℃에서 30분 동안 교반되었고, 그 후 THF 중 (R)-옥시란-2-일메틸 부티레이트 (4.7 g, 33.1 mmol)의 용액이 상기 혼합물에 -78℃에서 첨가되었고, 그 후 실온으로 가온되었고, 밤새 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 암모늄 클로리드로 퀀칭되었고, EA로 추출되었고, 상기 유기층이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH = 70: 1)로 정제되어서 3-(4-(8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-3,5-디플루오로페닐)-5-(히드록시메틸)옥사졸리딘-2-온 (OBD-114) (4.5 g, 60%)이 백색 고형물로 제공되었다.

[1059] LC-MS (ESI) m/z = 341 $[M+H]^+$.

[1060] 단계 5: (3-(4-(8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-3,5-디플루오로페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸 4-메틸벤젠술포네이트 (7)의 제조:

[1061] 4-메틸벤젠-1-술포닐 클로리드 (5 g, 26.6 mmol)가 DCM (10 mL) 중 3-(4-(8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-3,5-디플루오로페닐)-5-(히드록시메틸)옥사졸리딘-2-온 (OBD-114) (4.5 g, 13.3 mmol) 및 Et_3N (2.7 g, 26.6 mmol)의 현탁액에 0 ℃에서 질소 기체 분위기하에 첨가되었고, 상기 반응 혼합물이 실온에서 밤새 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 암모늄 클로리드로 퀀칭되었고, DCM으로 추출되었고, 상기 유기층이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH = 50: 1)로 정제되어서 (3-(4-(8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-3,5-디플루오로페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸 4-메틸벤젠술포네이트 (7) (5.58 g, 85%)가 백색 고형물로 제공되었다.

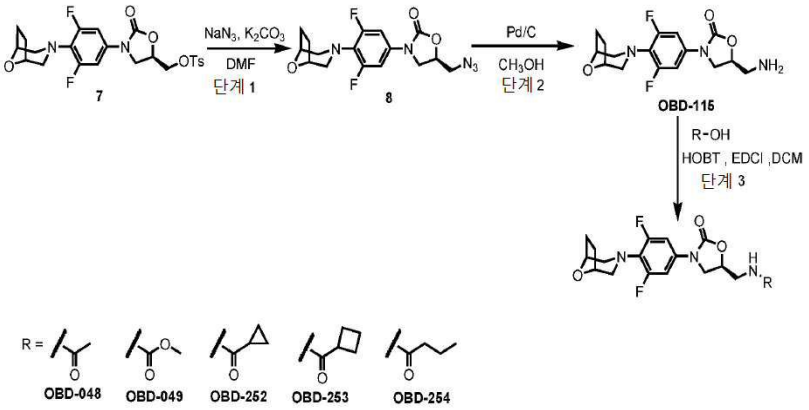
[1062] LC-MS (ESI) m/z = 495 $[M+H]^+$.

[1063] 단계 6: 5-((1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-3-(4-(8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-3,5-디플루오로페닐)옥사졸리딘-2-온 (OBD-054)의 제조:

[1064] DMF (10 mL) 중 (3-(4-(8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-3,5-디플루오로페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸 4-메틸벤젠술포네이트 (7) (300 mg, 0.6 mmol) 및 1H-1,2,3-트리아졸 (42 mg, 0.6 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (166 mg, 1.2 mmol)가 25℃에서 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 80℃에서 1시간 동안 질소 기체 분위기하에 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 암모늄 클로리드로 퀀칭되었고, EA로 추출되었고, 상기 유기층이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 prep-HPLC로 정제되어서 5-((1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-3-(4-(8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-3,5-디플루오로페닐)옥사졸리딘-2-온 (OBD-054) (82 mg, 35%)이 백색 고형물로 제공되었다.

[1065] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 5.11 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 4.18 (dd, *J* = 23.1, 13.7 Hz, 3H), 3.91 - 3.70 (m, 1H), 3.23 (d, *J* = 10.9 Hz, 3H), 2.72 (d, *J* = 10.7 Hz, 3H), 2.07 - 1.61 (m, 7H).

[1066] LC-MS (ESI) *m/z* = 392 $[M+H]^+$.



[1067]

[1068] 단계 1: 3-(4-(8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-3,5-디플루오로페닐)-5-(아지도메틸)옥사졸리딘-2-온 (8)의 제조:

[1069] DMF (10 mL) 중 (3-(4-(8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-3,5-디플루오로페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸 4-메틸벤젠술포네이트 (7) (4 g, 8 mmol) 및 소듐 아지드 (526 mg, 8 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (2.2 mg, 16 mmol)가 25℃에서 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 80℃에서 1시간 동안 질소 기체 분위기하에 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 암모늄 클로리드로 퀀칭되었고, EA로 추출되었고, 상기 유기층이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (PE: EA = 2: 1)로 정제되어서 3-(4-(8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-3,5-디플루오로페닐)-5-(아지도메틸)옥사졸리딘-2-온 (8) (2.57 g, 88%)이 백색 고형물로 제공되었다.

[1070] LC-MS (ESI) *m/z* = 366 $[M+H]^+$.

[1071] 단계 2: 3-(4-(8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-3,5-디플루오로페닐)-5-(아미노메틸)옥사졸리딘-2-온 (OBD-115)의 제조:

[1072] MeOH (10 mL) 중 3-(4-(8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-3,5-디플루오로페닐)-5-(아지도메틸)옥사졸리딘-2-온 (8) (2.57 g, 7 mmol)의 용액에 팔라듐 카본 (300 mg)이 25℃에서 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 실온에서 밤새 수소 기체 분위기하에 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 상기 여과물이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH = 50: 1)로 정제되어서 3-(4-(8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-3,5-디플루오로페닐)-5-(아미노메틸)옥사졸리딘-2-온 (OBD-115) (2.1 g, 85 %)이 백색 고형물로 제공되었다.

[1073] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 - 7.20 (m, 2H), 4.62 (td, *J* = 10.9, 4.9 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.02 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.81 (dd, *J* = 8.9, 6.3 Hz, 1H), 3.27 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 2.81 (ddd, *J* = 28.3, 18.6, 7.7 Hz, 4H), 2.21 (s, 2H), 2.04 - 1.94 (m, 2H), 1.88 - 1.71 (m, 2H).

[1074] LC-MS (ESI) *m/z* = 340 $[M+H]^+$.

[1075] 단계 3: (OBD-048, 049, 252, 253, 254)의 제조:

[1076] DCM (10 mL) 중 3-(4-(8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-3,5-디플루오로페닐)-5-(아미노메틸)옥사졸리딘-2-온 (OBD-115) (200 mg, 0.59 mmol) 및 R-OH (0.59 mmol)의 용액에 HOBt (119 mg, 0.88 mmol), EDCI (225 mg, 1.18 mmol) 및 DIPEA (152 mg, 1.18 mmol)가 25 ℃에서 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 25 ℃에서 2시간 동안 질소 기체 분위기하에 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 암모늄 클로리드로 퀀칭되었고, DCM으로 추출되었고, 상기 유기층이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH = 80: 1)로 정제되어서 (OBD-048, 049, 252, 253, 254)가 백색 고형물로 제공되었다.

[1077] OBD-048

[1078] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.06 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H), 5.98 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.98 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 19.8, 11.0 Hz, 3H), 3.45 (d, *J* = 10.9 Hz, 3H), 2.78 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 2.11 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.98 (d, *J* = 24.1 Hz, 6H).

[1079] LC-MS (ESI) m/z = 426 $[M+H]^+$.

[1080] OBD-049

[1081] ^{1}H NMR (301 MHz, $CDCl_3$) δ 7.06 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 5.15 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.97 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 3.80 - 3.70 (m, 4H), 3.56 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.77 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.10 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.92 (d, J = 5.0 Hz, 2H).

[1082] LC-MS (ESI) m/z = 397.7 $[M+H]^+$.

[1083] OBD-252

[1084] ^{1}H NMR (301 MHz, $CDCl_3$) δ 7.07 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 6.19 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.97 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.78 - 3.62 (m, 3H), 3.46 (d, *J* = 10.1 Hz, 2H), 2.79 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 2.12 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.94 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 1.43 - 1.33 (m, 1H), 0.95 (dd, *J* = 9.5, 4.4 Hz, 2H), 0.78 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H).

[1085] LC-MS (ESI) m/z = 408.1 $[M+H]^+$.

[1086] OBD-253

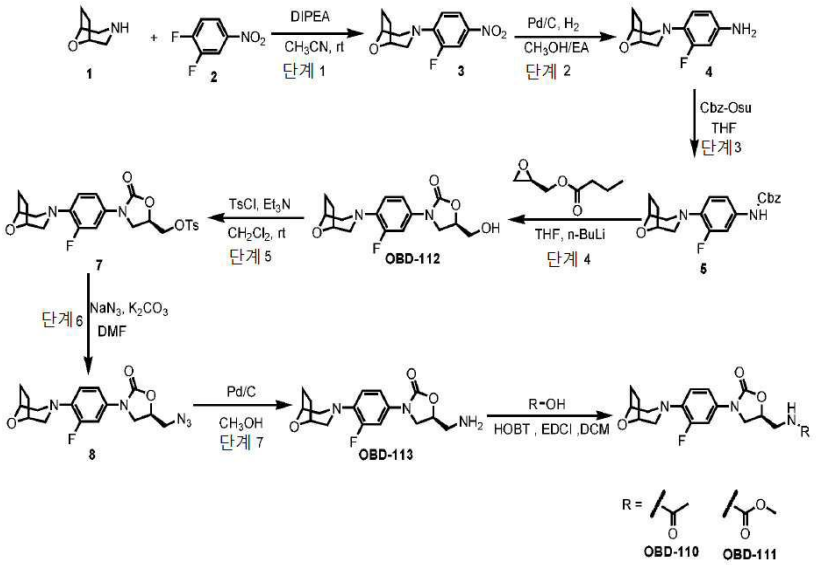
[1087] ^{1}H NMR (301 MHz, $CDCl_3$) δ 7.07 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 5.88 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.34 (s,2H), 3.98 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.79 - 3.59 (m, 3H), 3.45 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 3.12 - 2.97 (m, 1H), 2.79 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 2.38 - 2.10 (m, 6H), 2.00 - 1.79 (m, 4H).

[1088] LC-MS (ESI) m/z = 422.1 $[M+H]^+$.

[1089] OBD-254

[1090] ^{1}H 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 Hz, 1H), 3.82 - 3.64 (m, 3H), 3.45 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 2.79 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.38 - 2.06 (m, 4H), 1.98 - 1.78 (m, 2H), 1.63 (dq, *J* = 14.7, 7.3 Hz, 2H), 1.26 (s, 1H), 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

[1091] LC-MS (ESI) m/z = 410.1 $[M+H]^+$.



[1092]

[1093] 단계 1: 3-(2-플루오로-4-니트로페닐)-8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥탄 (3)의 제조:

[1094] DMF (10 mL) 중 8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥탄 (1) (5.0 g, 44.2 mmol) 및 1,2-디플루오로-4-니트로벤젠 (7.7 g, 48.6 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (12.2 g, 88.4 mmol)가 25℃에서 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 80℃에서 2시간 동안 질소 기체 분위기하에 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 상기 혼합물이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (EA: PE = 5: 1)로 정제되어서 3-(2-플루오로-4-니트로페닐)-8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥탄 (3) (9.1 g, 82%)이 황색 고형물로 제공되었다.

[1095] LC-MS (ESI) *m/z* = 253 $[M+H]^+$.

[1096] 단계 2: 4-(8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-3-플루오로벤젠아민 (4)의 제조:

[1097] MeOH (15 mL) 중 3-(2-플루오로-4-니트로페닐)-8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥탄 (3) (3) (9.1 g, 36.2 mmol) 및 팔라듐 카본 (1 g)의 용액에, 그 후 수소 기체 분위기하에 및 상기 반응 혼합물이 실온에서 밤새 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 상기 여과물이 감압하에 농축되어서 4-(8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-3-플루오로벤젠아민 (4) (7.3 g, 91%)이 백색 오일로 제공되었고, 상기 조질 물질이 다음 반응을 위해 추가의 정제 없이 사용되었다.

[1098] LC-MS (ESI) *m/z* = 223 $[M+H]^+$.

[1099] 단계 3: 벤질 4-(8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-3-플루오로페닐카르바메이트 (5)의 제조:

[1100] 카르본산, 2,5-디옥소-1-피롤리디닐 페닐메틸 에스테르 (16.4 g, 65.88 mmol)가 THF (100 mL) 중 4-(8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-3-플루오로벤젠아민 (4) (7.3 g, 32.9 mmol)의 현탁액에 0 ℃에서 질소 기체 분위기하에 첨가되었고, 상기 반응 혼합물이 50℃에서 5시간 동안 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 상기 혼합물이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (PE: EA = 10: 1)로 정제되어서 벤질 4-(8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-3-플루오로페닐카르바메이트 (5) (7.1 g, 61%)가 백색 고형물로 제공되었다.

[1101] LC-MS (ESI) *m/z* = 357 $[M+H]^+$.

[1102] 단계 4: 3-(4-(8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-3-플루오로페닐)-5-(히드록시메틸)옥사졸리딘-2-온 (OBD-112)의 제조:

[1103] -78 ℃에서 질소 기체 분위기하에 THF (10 mL) 중 벤질 4-(8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-3-플루오로페닐카르바메이트 (5) (7.1 g, 20.1 mmol)의 용액에 n-BuLi (12.5 ml, 30.1 mmol)가 첨가되었고, 그 후 상기 혼합물이 -78℃에서 30분 동안 교반되었고, 그 후 THF 중 (R)-옥시란-2-일메틸 부티레이트 (4.3 g, 30.1 mmo

1)의 용액이 상기 혼합물에 -78℃에서 첨가되었고, 그 후 실온으로 가온되었고, 밤새 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 암모늄 클로리드로 퀀칭되었고, EA로 추출되었고, 상기 유기층이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH = 70: 1)로 정제되어서 3-(4-(8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-3-플루오로페닐)-5-(히드록시메틸)옥사졸리딘-2-온 (OBD-112) (3.9 g, 60%)이 백색 고형물로 제공되었다.

[1104] ^{1}H NMR (301 MHz, DMSO-d_6) δ 7.46 (dd, *J* = 15.4, 2.5 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.03 - 6.84 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.64 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.00 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.81 - 3.72 (m, 1H), 3.57 (d, *J* = 24.9 Hz, 2H), 3.00 (d, *J* = 11.2 Hz, 3H), 2.85 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H), 2.08 - 1.63 (m, 5H).

[1105] LC-MS (ESI) *m/z* = 323 $[M+H]^+$.

[1106] 단계 5: (3-(4-(8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-3-플루오로페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸 4-메틸벤젠술포네이트 (7)의 제조:

[1107] 4-메틸벤젠-1-술포닐 클로리드 (2.3 g, 24 mmol)가 DCM (10 mL) 중 3-(4-(8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-3-플루오로페닐)-5-(히드록시메틸)옥사졸리딘-2-온 (OBD-112) (3.9 g, 12 mmol) 및 Et_3N (1.2 g, 24 mmol)의 현탁액에 0 ℃에서 질소 기체 분위기하에 첨가되었고, 상기 반응 혼합물이 실온에서 밤새 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 암모늄 클로리드로 퀀칭되었고, DCM으로 추출되었고, 상기 유기층이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH = 50: 1)로 정제되어서 (3-(4-(8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-3-플루오로페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸 4-메틸벤젠술포네이트 (7) (4.86 g, 85%)가 백색 고형물로 제공되었다.

[1108] LC-MS (ESI) *m/z* = 477 $[M+H]^+$.

[1109] 단계 6: 3-(4-(8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-3-플루오로페닐)-5-(아지도메틸)옥사졸리딘-2-온 (8)의 제조:

[1110] DMF (10 mL) 중 (3-(4-(8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-3-플루오로페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸 4-메틸벤젠술포네이트 (7) (4.86 g, 10.2 mmol) 및 소듐 아지드 (663 mg, 10.2 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (1.4 g, 20.4 mmol)가 25℃에서 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 80℃에서 1시간 동안 질소 기체 분위기하에 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 암모늄 클로리드로 퀀칭되었고, EA로 추출되었고, 상기 유기층이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (PE: EA = 2: 1)로 정제되어서 3-(4-(8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-3-플루오로페닐)-5-(아지도메틸)옥사졸리딘-2-온 (8) (2.97 g, 84%)이 백색 고형물로 제공되었다.

[1111] LC-MS (ESI) *m/z* = 348 $[M+H]^+$.

[1112] 단계 7: 3-(4-(8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-3-플루오로페닐)-5-(아미노메틸)옥사졸리딘-2-온 (OBD-113)의 제조:

[1113] MeOH (10 mL) 중 3-(4-(8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-3-플루오로페닐)-5-(아지도메틸)옥사졸리딘-2-온 (8) (2.97 g, 8.5 mmol)의 용액에 팔라듐 카본 (300 mg)이 25℃에서 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 실온에서 밤새 수소 기체 분위기하에 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 상기 여과물이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH = 50: 1)로 정제되어서 3-(4-(8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-3-플루오로페닐)-5-(아미노메틸)옥사졸리딘-2-온 (OBD-113) (2.2 g, 81%)이 백색 고형물로 제공되었다.

[1114] ^{1}H NMR (301 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 - 7.35 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.96 - 6.73 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.00 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.89 - 3.74 (m, 1H), 3.06 (dd, *J* = 21.9, 11.0 Hz, 6H), 2.27 - 1.85 (m, 4H).

[1115] LC-MS (ESI) *m/z* = 322 $[M+H]^+$.

[1116] 단계 8: (OBD-110, 111)의 제조:

[1117] DCM (10 mL) 중 3-(4-(8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-3-플루오로페닐)-5-(아미노메틸)옥사졸리딘-2-온 (OBD-113) (200 mg, 0.62 mmol) 및 R-OH (0.62 mmol)의 용액에 HOBt (126 mg, 0.96 mmol), EDCI (237 mg, 1.24 mmol) 및 DIPEA (160 mg, 1.24 mmol)가 25 ℃에서 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 25 ℃에서 2시간 동안 질소 기체 분위기하에 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 암모늄 클로리드로 퀀칭되었고, DCM으로 추출되었고, 상기 유기층이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH = 80: 1)로 정제되어서 (OBD-110, 111)이 백색 고형물로 제공되었다.

[1118] OBD-110

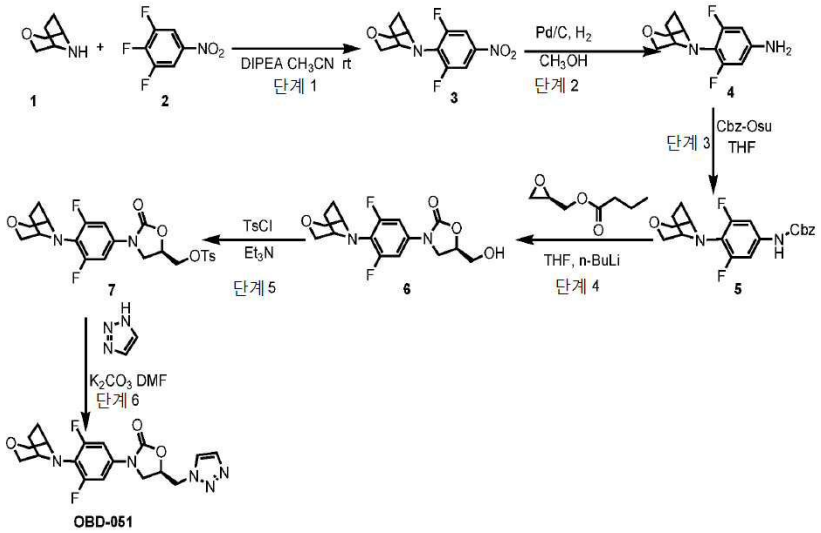
[1119] ^{1}H NMR (301 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 - 7.32 (m, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.83 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.00 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.85 - 3.49 (m, 3H), 3.05 (dd, *J* = 23.2, 10.6 Hz, 4H), 2.32 - 1.67 (m, 8H).

[1120] LC-MS (ESI) m/z = 426 $[M+H]^+$.

[1121] OBD-111

[1122] ^{1}H NMR (301 MHz, $CDCl_3$) 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 Hz, 2H), 2.05 (d, *J* = 42.7 Hz, 3H), 1.83 - 1.35 (m, 3H).

[1123] LC-MS (ESI) m/z = 397.7 $[M+H]^+$.



[1124]

[1125] 단계 1: 8-(2,6-디플루오로-4-니트로페닐)-3-옥사-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄 (3)의 제조:

[1126] DMF (10 mL) 중 3-옥사-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄 (1) (5.0 g, 44.2 mmol) 및 1,2,3-트리플루오로-5-니트로벤젠 (8.6 g, 48.6 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (12.2 g, 88.4 mmol)가 25℃에서 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 80℃에서 2시간 동안 질소 기체 분위기하에 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 상기 혼합물이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (EA: PE = 3: 1)로 정제되어서 8-(2,6-디플루오로-4-니트로페닐)-3-옥사-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄 (3) (9.3 g, 78%)이 황색 고형물로 제공되었다.

[1127] LC-MS (ESI) *m/z* = 271 $[M+H]^+$.

[1128] 단계 2: 4-(3-옥사-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3,5-디플루오로벤젠아민 (4)의 제조:

[1129] MeOH (15 mL) 중 3-(2,6-디플루오로-4-니트로페닐)-8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥탄 (3) (9.3 g, 34.4 mmol) 및 팔라듐 카본 (1 g)의 용액에, 그 후 수소 기체 분위기하에 및 상기 반응 혼합물이 실온에서 밤새 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 상기 여과물이 감압하에 농축되어서

4-(3-옥사-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3,5-디플루오로벤젠아민 (4) (7.8 g, 95%)이 백색 오일로 제공되었고, 상기 조질 물질이 다음 반응을 위해 추가의 정제 없이 사용되었다.

[1130] LC-MS (ESI) m/z = 241 $[M+H]^+$.

[1131] 단계 3: 벤질 4-(3-옥사-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3,5-디플루오로페닐카르바메이트 (5)의 제조:

[1132] 카르본산, 2,5-디옥소-1-피롤리디닐 페닐메틸 에스테르 (12 g, 48.7 mmol)가 THF (100 mL) 중 4-(3-옥사-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-3,5-디플루오로벤젠아민 (4) (7.8 g, 32.5 mmol)의 현탁액에 0 ℃에서 질소 기체 분위기하에 첨가되었고, 상기 반응 혼합물이 50℃에서 5시간 동안 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 상기 혼합물이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (PE: EA = 10: 1)로 정제되어서 벤질 4-(3-옥사-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3,5-디플루오로페닐카르바메이트 (5) (8.2 g, 68%)가 백색 고형물로 제공되었다.

[1133] LC-MS (ESI) m/z = 375 $[M+H]^+$.

[1134] 단계 4: (5R)-3-(4-(3-옥사-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3,5-디플루오로페닐)-5-(히드록시메틸)옥사졸리딘-2-온 (6)의 제조:

[1135] -78 ℃에서 질소 기체 분위기하에 THF (10 mL) 중 벤질 4-(3-옥사-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3,5-디플루오로페닐카르바메이트 (5) (8.2 g, 22.1 mmol)의 용액에 n-BuLi (13.8 ml, 33.1 mmol)가 첨가되었고, 그 후 상기 혼합물이 -78℃에서 30분 동안 교반되었고, 그 후 THF 중 (R)-옥시란-2-일메틸 부티레이트 (4.7 g, 33.1 mmol)의 용액이 상기 혼합물에 -78℃에서 첨가되었고, 그 후 실온으로 가온되었고, 밤새 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 암모늄 클로리드로 퀀칭되었고, EA로 추출되었고, 상기 유기층이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH = 70: 1)로 정제되어서 (5R)-3-(4-(3-옥사-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3,5-디플루오로페닐)-5-(히드록시메틸)옥사졸리딘-2-온 (6) (4.5 g, 60%)이 백색 고형물로 제공되었다.

[1136] LC-MS (ESI) m/z = 341 $[M+H]^+$.

[1137] 단계 5: ((R)-3-(4-(3-옥사-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3,5-디플루오로페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸 4-메틸벤젠술포네이트 (7)의 제조:

[1138] 4-메틸벤젠-1-술포닐 클로리드 (5 g, 26.6 mmol)가 DCM (10 mL) 중 (5R)-3-(4-(3-옥사-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3,5-디플루오로페닐)-5-(히드록시메틸)옥사졸리딘-2-온 (6) (4.5 g, 13.3 mmol) 및 Et_3N (2.7 g, 26.6 mmol)의 현탁액에 0 ℃에서 질소 기체 분위기하에 첨가되었고, 상기 반응 혼합물이 실온에서 밤새 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 암모늄 클로리드로 퀀칭되었고, DCM으로 추출되었고, 상기 유기층이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH = 50: 1)로 정제되어서 ((R)-3-(4-(3-옥사-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3,5-디플루오로페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸 4-메틸벤젠술포네이트 (7) (5.58 g, 85%)가 백색 고형물로 제공되었다.

[1139] LC-MS (ESI) m/z = 495 $[M+H]^+$.

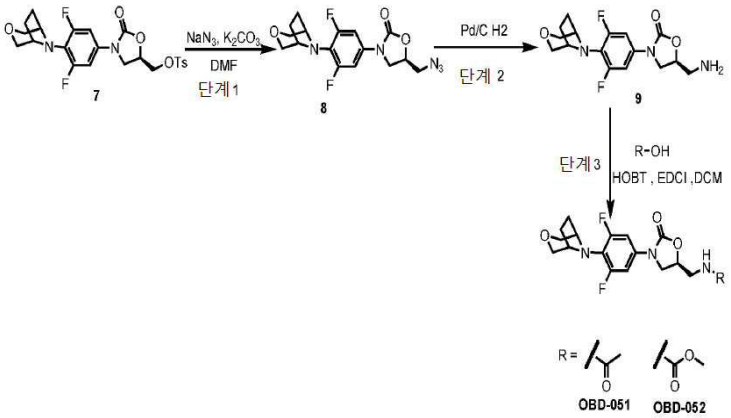
[1140] 단계 6: (5R)-5-((1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-3-(4-(3-옥사-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3,5-디플루오로페닐)옥사졸리딘-2-온 (OBD-055)의 제조:

[1141] DMF (10 mL) 중 ((R)-3-(4-(3-옥사-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3,5-디플루오로페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸 4-메틸벤젠술포네이트 (7) (300 mg, 0.6 mmol) 및 1H-1,2,3-트리아졸 (42 mg, 0.6 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (166 mg, 1.2 mmol)가 25℃에서 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 80℃에서 1시간 동안 질소 기체 분위기하에 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 암모늄 클로리드로 퀀칭되었고, EA로 추출되었고, 상기 유기층이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 prep-HPLC로 정제되어서 (5R)-5-((1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-3-(4-(3-옥사-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3,5-디플루오로페닐)옥사졸리딘-2-온 (OBD-055) (82 mg, 35%)이 백색 고형물로 제공되었다.

[1142] ^1H NMR (301 MHz, $CDCl_3$) 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).

[1143] LC-MS (ESI) m/z = 391.8 $[M+H]^+$.

[1144] 

[1145] 단계 1: (5R)-3-(4-(3-옥사-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3,5-디플루오로페닐)-5-(아지도메틸)옥사졸리딘-2-온 (8)의 제조:

[1146] DMF (10 mL) 중 ((R)-3-(4-(3-옥사-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3,5-디플루오로페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸 4-메틸벤젠술포네이트 (7) (4 g, 8 mmol) 및 소듐 아지드 (526 mg, 8 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (2.2 g, 16 mmol)가 25℃에서 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 80℃에서 1시간 동안 질소 기체 분위기하에 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 암모늄 클로리드로 퀀칭되었고, EA로 추출되었고, 상기 유기층이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (PE: EA = 2: 1)로 정제되어서 (5R)-3-(4-(3-옥사-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3,5-디플루오로페닐)-5-(아지도메틸)옥사졸리딘-2-온 (8) (2.4 g, 82%)이 백색 고형물로 제공되었다.

[1147] LC-MS (ESI) *m/z* = 366 $[M+H]^+$.

[1148] 단계 2: (5S)-3-(4-(3-옥사-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3,5-디플루오로페닐)-5-(아미노메틸)옥사졸리딘-2-온 (9)의 제조:

[1149] MeOH (10 mL) 중 (5R)-3-(4-(3-옥사-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3,5-디플루오로페닐)-5-(아지도메틸)옥사졸리딘-2-온 (8) (2.4 g, 6.5 mmol)의 용액에 팔라듐 카본 (300 mg)이 25℃에서 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 실온에서 밤새 수소 기체 분위기하에 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 상기 여과물이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH = 50: 1)로 정제되어서 (5S)-3-(4-(3-옥사-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3,5-디플루오로페닐)-5-(아미노메틸)옥사졸리딘-2-온 (9) (1.9 g, 86 %)이 백색 고형물로 제공되었다.

[1150] LC-MS (ESI) *m/z* = 340 $[M+H]^+$.

[1151] 단계 3: (OBD-051, 052)의 제조:

[1152] DCM (10 mL) 중 (5S)-3-(4-(3-옥사-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3,5-디플루오로페닐)-5-(아미노메틸)옥사졸리딘-2-온 (9) (200 mg, 0.59 mmol) 및 R-OH (0.59 mmol)의 용액에 HOBt (119 mg, 0.88 mmol), EDCI (224 mg, 1.18 mmol) 및 DIPEA (152 mg, 1.18 mmol)가 25 ℃에서 첨가되었고, 그 후 상기 반응 혼합물이 25 ℃에서 2시간 동안 질소 기체 분위기하에 교반되었고, TLC로 모니터되었다. 암모늄 클로리드로 퀀칭되었고, DCM으로 추출되었고, 상기 유기층이 감압하에 농축되었고, 상기 조질 물질이 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH = 80: 1)로 정제되어서 (OBD-051, 052)가 백색 고형물로 제공되었다.

[1153] OBD-051

[1154] ^1H NMR (301 MHz, $CDCl_3$) δ 6.99 (t, *J* = 9.3 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).

[1155] LC-MS (ESI) m/z = 381.9 $[M+H]^+$.

[1156] OBD-052

[1157] ^{1}H NMR (301 MHz, $CDCl_3$) δ 7.06 (d, *J* = 12.4 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 Hz, 2H), 2.02 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.80 (s, 4H), 0.98 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

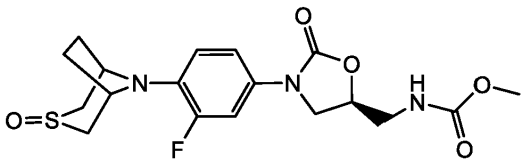
[1158] LC-MS (ESI) m/z = 398.0 $[M+H]^+$.

[1159] **실시예 13**

[1160] 본 발명의 부가의 구현예의 합성

[1161] 상기 실시예 8 및 12에 개시된 것과 유사한 방식으로, 하기 화합물이 제조되었다:

OTB-518

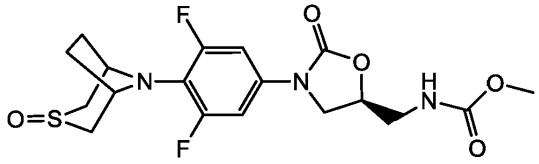
[1162] 

[1163] 메틸 (((5*S*)-3-(3-플루오로-4-((1R,5S)-3-옥시도-3-티아-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일) 메틸)카르바메이트

[1164] 1H-NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 7.45 (d, J = 16.4 Hz, 1 H), 7.12 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.83 (t, J = 9.2 Hz, 1 H), 5.17-5.12 (m, 1 H), 4.80-4.74 (m, 1 H), 4.62 (brs, 2 H), 4.02 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.77 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 3.69-3.53 (m, 4 H), 3.45 (d, J = 10.4 Hz, 2 H), 2.86 (d, J = 12.0 Hz, 2 H), 2.22 (m, 2 H), 1.90-1.88 (m, 2 H).

[1165] HRMS (ESI): m/z [M + H]+ $C_{18}H_{23}FN_3O_5S$에 대한 계산치: 412.1344; 실측치: 412.1359

OTB-519

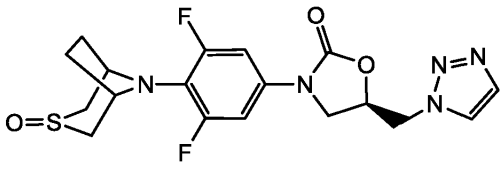
[1166] 

[1167] 메틸 (((5*S*)-3-(3,5-디플루오로-4-((1R,5S)-3-옥시도-3-티아-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸)카르바메이트

[1168] 1H-NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 7.13 (d, J = 12.4 Hz, 2 H), 5.10 (m, 1 H), 4.80-4.74 (m, 1 H), 4.46 (brs, 2 H), 3.98 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.76-3.69 (m, 4 H), 3.60-3.49 (m, 3 H), 2.94 (d, J = 12.0 Hz, 2 H), 2.20-2.18 (m, 2 H), 1.87-1.85 (m, 2 H).

[1169] HRMS (ESI): m/z [M + H]+ $C_{18}H_{22}F_2N_3O_5S$에 대한 계산치: 430.1248; 실측치: 430.1259

OTB-517

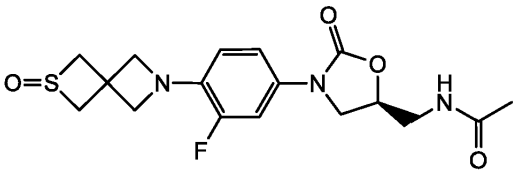
[1170] 

[1171] (5*R*)-5-((1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-3-(3,5-디플루오로-4-((1R,5S)-3-옥시도-3-티아-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐)옥사졸리딘-2-온

[1172] 1H-NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 7.79 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 6.98 (d, J = 12.0 Hz, 2 H), 5.10-5.04 (m, 1 H), 4.79 (d, J = 4.0 Hz, 2 H), 4.43 (brs, 2 H), 4.10 (t, J = 9.2 Hz, 1 H), 3.91-3.87 (m, 1 H), 3.55 (d, J = 12.4 Hz, 2 H), 2.92 (d, J = 10.4 Hz, 2 H), 2.19-2.16 (m, 2 H), 1.88-1.83 (m, 2 H).

[1173] HRMS (ESI): m/z [M + H]+ $C_{18}H_{20}F_2N_5O_3S$에 대한 계산치: 424.1249; 실측치: 424.1271

OTB-523

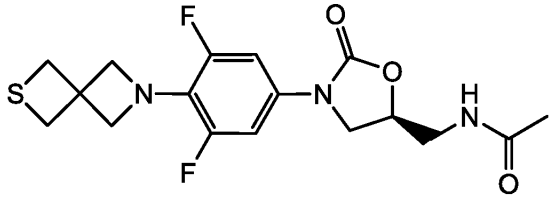
[1174] 

[1175] (*S*)-N-((3-(3-플루오로-4-(2-옥시도-2-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸)아세트아미드

[1176] 1H-NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 7.34 (d, J = 14.0 Hz, 1 H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.41 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.12 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 4.76-4.73 (m, 1 H), 4.01-3.90 (m, 7 H), 3.74-3.66 (m, 2 H), 3.62-3.56 (m, 1 H), 3.45-3.40 (m, 2 H), 2.02 (s, 3 H).

[1177] HRMS (ESI): m/z [M + H]+ C17H21FN3O4S에 대한 계산치: 382.1237; 실측치: 382.1217

OTB-515

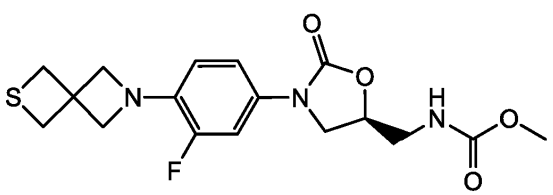
[1178] 

[1179] (*S*)-N-((3-(3,5-디플루오로-4-(2-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸)아세트아미드

[1180] HNMR (400 MHz, CDCl3) δ: 7.03-6.94 (m, 2 H), 6.09 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.75 (q, J = 3.2 Hz, J = 2.8 Hz, 1 H), 4.16 (s, 4 H), 3.95 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.72-3.61 (m, 3 H), 3.40 (s, 4 H), 2.03 (s, 3 H).

[1181] m/z [M + Na]+ $C_{17}H_{19}F_2N_3O_3S$에 대한 계산치: 383.1115; 실측치: 384.0

OTB-248

[1182] 

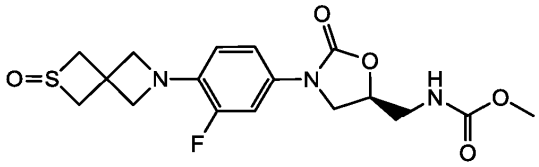
[1183] (*S*)-메틸 ((3-(3-플루오로-4-(2-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸)카르바메이트

HNMR (400 MHz, CDCl3) δ: 7.33 (q, J = 2.0 Hz, J = 11.6 Hz, 2 H), 7.01 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.44 (t, J = 9.2 Hz, 1 H), 5.15 (bs, 1 H), 4.77-4.73 (m, 1 H), 4.01-3.97 (m, 4 H), 3.76-3.52 (m, 6 H), 3.42 (s, 4 H).

[1184]

[1185] m/z [M + Na]+ $C_{17}H_{20}FN_3O_4S$에 대한 계산치:381.1159; 실측치: 404.1

OTB-256



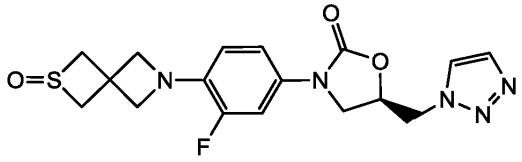
[1186]

[1187] (*S*)-메틸 ((3-(3-플루오로-4-(2-옥시도-2-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸)카르바메이트

[1188] 1H-NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 7.51 (d, J = 14.4 Hz, 1 H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.80 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 5.09 (brs, 1 H), 4.76 (brs, 1 H), 4.16 (d, J = 13.2 Hz, 4 H), 4.01-3.98 (m, 3 H), 3.77-3.75 (m, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 3.61-3.55 (m, 2 H), 3.46-3.44 (m, 2 H).

[1189] HRMS (ESI): m/z [M + H]+ $C_{17}H_{21}FN_3O_5S$에 대한 계산치: 398.1186; 실측치: 398.1166

OTB-247



[1190]

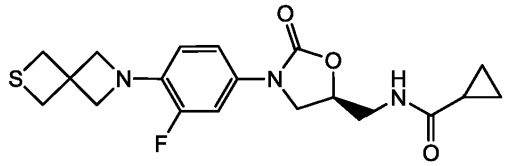
[1191] (*R*)-5-((1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-3-(3-플루오로-4-(2-옥시도-2-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐)옥사졸리딘-2-온

HNMR(400 MHz, CDCl3) δ: 7.78 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 13.6, 2.4 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 6.37 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.04 - 5.00 (m, 1H), 4.77 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 4.08 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 10.4, 1.6 Hz, 4H), 3.92 - 3.89 (m, 3H), 3.42 - 3.39 (m, 2H).

[1192]

[1193] m/z [M + H]+ $C_{17}H_{18}FN_5O_3S$에 대한 계산치: 391.1114; 실측치: 392.0

OTB-249



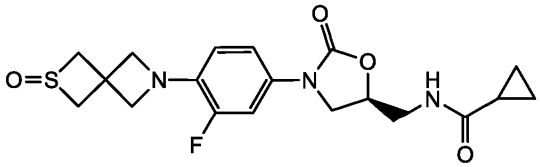
[1194]

[1195] (*S*)-N-((3-(3-플루오로-4-(2-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸)시클로프로판카르복사미드

[1196] 1H-NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 7.33 (d, J = 14.0 Hz, 1 H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.47 (t, J = 9.2 Hz, 1 H), 6.13 (brs, 1 H), 4.73 (m, 1 H), 3.98-3.95 (m, 5 H), 3.73-3.66 (m, 3 H), 3.42 (s, 4 H), 1.39-1.37 (m, 1 H), 0.97-0.91 (m, 2 H), 0.78-0.76 (m, 2 H).

[1197] HRMS (ESI): m/z [M + H]+ $C_{19}H_{23}FN_3O_3S$에 대한 계산치: 392.1444; 실측치: 392.1426

OTB-255



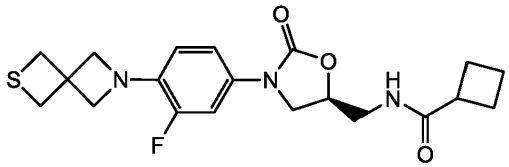
[1198]

[1199] (*S*)-N-((3-(3-플루오로-4-(2-옥시도-2-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸)시클로프로판카르복사미드

[1200] 1H-NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 7.35 (d, J = 14.0 Hz, 1 H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.44 (t, J = 9.2 Hz, 1 H), 6.13 (brs, 1 H), 4.74 (m, 1 H), 4.00-3.91 (m, 7 H), 3.75-3.62 (m, 3 H), 3.47-3.41 (m, 2 H), 1.38-1.37 (m, 1 H), 0.97-0.92 (m, 2 H), 0.78-0.76 (m, 2 H).

[1201] HRMS (ESI): m/z [M + H]+ C19H23FN3O4S에 대한 계산치: 408.1393; 실측치: 408.1378

OTB-250



[1202]

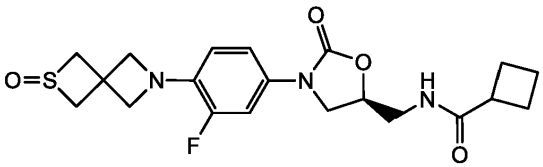
[1203] (*S*)-N-((3-(3-플루오로-4-(2-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸)시클로부탄카르복사미드

HNMR (400 MHz, CDCl3) δ: 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.92-6.83 (m, 2 H), 5.04 (m, 1 H), 4.78 (q, J = 0.8 Hz, J = 3.2 Hz 2 H), 4.15 (t, J = 2.4 Hz, 4 H), 3.85 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 3.72-3.63 (m, 3 H), 3.40 (s, 4 H), 3.05-2.99 (m, 1 H), 2.24-2.13 (m, 4 H), 1.97-1.60 (m ,2 H).

[1204]

[1205] m/z [M + Na]+ $C_{20}H_{24}FN_3O_3S$에 대한 계산치: 405.1522; 실측치: 428.2

OTB-254



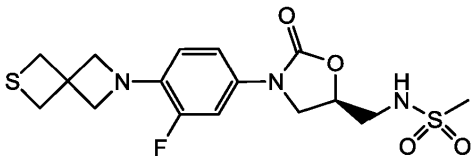
[1206]

[1207] (S)-N-((3-(3-플루오로-4-(2-옥시도-2-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸)시클로부탄카르복사미드

[1208] 1H-NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 7.36 (d, J = 14.4 Hz, 1 H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.47 (t, J = 9.2 Hz, 1 H), 5.80 (brs, 1 H), 4.73 (brs, 1 H), 4.00 (d, J = 12.0 Hz, 4 H), 3.95-3.92 (m, 3 H), 3.76-3.72 (m, 1 H), 3.65-3.62 (m, 2 H), 3.47-3.41 (m, 2 H), 3.02-2.96 (m, 1 H), 2.26-2.13 (m, 4 H), 1.98-1.84 (m, 2 H).

[1209] HRMS (ESI): m/z [M + H]+ $C_{20}H_{25}FN_3O_4S$에 대한 계산치: 422.1549; 실측치: 422.1531

OTB-260-2A



[1210]

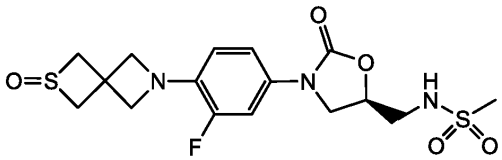
[1211] (*R*)-N-((3-(3-플루오로-4-(2-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸)메탄술폰아미드

HNMR (400 MHz, CDCl3) δ: 7.04 - 6.95 (m, 2H), 5.05 (s, 1H), 4.80 - 4.77 (m, 1H), 4.15 (t, J = 2.4 Hz, 4H), 3.97 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 6.4, 8.8 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 3.6, 14.4 Hz, 1H), 3.43 - 3.39 (m, 5H), 3.01 (s, 3H).

[1212]

[1213] m/z [M + H]+ $C_{16}H_{20}FN_3O_4S_2$에 대한 계산치: 401.0879; 실측치: 402.1

OTB-260-2B



[1214]

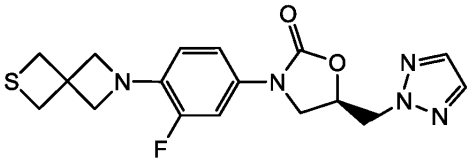
[1215] (*R*)-N-((3-(3-플루오로-4-(2-옥시도-2-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸)메탄술폰아미드

HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.32 (dd, J = 14.0, 2.4 Hz, 1H), 7.04 - 7.02 (m, 1H), 6.41 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 4.86 - 4.77 (m, 2H), 4.04 - 3.95 (m, 8H), 3.93 (dd, J = 9.6, 3.2 Hz, 1H), 3.43 - 3.40 (m, 3H), 3.02 (s, 3H).

[1216]

[1217] m/z [M + H]+ $C_{16}H_{20}FN_3O_5S_2$에 대한 계산치: 417.0828; 실측치: 418.0

OTB-260-5A



[1218]

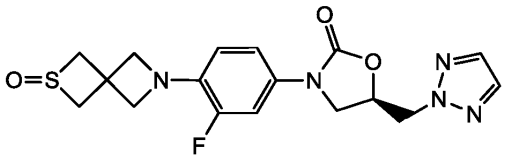
[1219] (*R*)-5-((2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-3-(3-플루오로-4-(2-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐)옥사졸리딘-2-온

HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

[1220]

[1221] m/z [M + H]+ $C_{17}H_{18}FN_5O_2S$에 대한 계산치: 375.1165; 실측치: 376.1

OTB-260-5B



[1222]

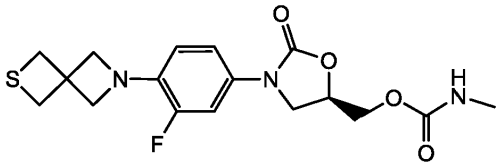
[1223] (*R*)-5-((2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-3-(3-플루오로-4-(2-옥시도-2-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐)옥사졸리딘-2-온

HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

[1224]

[1225] m/z [M + H]+ $C_{17}H_{18}FN_5O_3S$에 대한 계산치: 391.1114; 실측치: 392.1

OTB-260-4A



[1226]

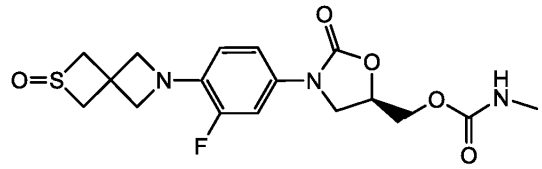
[1227] (*R*)-(3-(3-플루오로-4-(2-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸 메틸카르바메이트

HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

[1228]

[1229] m/z [M + H]+ $C_{17}H_{20}FN_3O_4S$에 대한 계산치: 381.1159; 실측치: 382.0

OTB-260-4B



[1230]

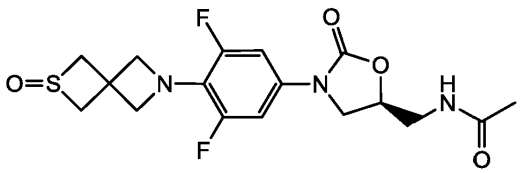
[1231] (*R*)-(3-(3-플루오로-4-(2-옥시도-2-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸 메틸카르바메이트

HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.35 (dd, J = 2.0, 11.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.42 (t, J = 9.2 Hz, 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).

[1232]

[1233] m/z [M + H]+ $C_{17}H_{20}FN_3O_5S$에 대한 계산치: 397.1108; 실측치: 398.0

OTB-520



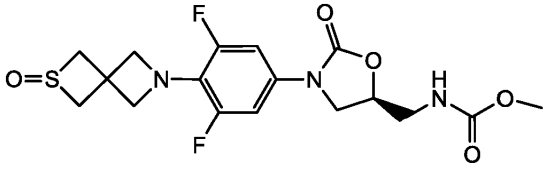
[1234]

[1235] (*S*)-N-((3-(3,5-디플루오로-4-(2-옥시도-2-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸)아세트아미드

[1236] 1H-NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 7.02 (d, J = 12.0 Hz, 2 H), 5.92 (brs, 1 H), 4.75-4.74 (m, 1 H), 4.16 (d, J = 12.0 Hz, 4 H), 3.97-3.90 (m, 2 H), 3.72-3.65 (m, 4 H), 3.41-3.37 (m, 2 H), 2.02 (s, 3 H).

[1237] HRMS (ESI): m/z [M + H]+ $C_{17}H_{20}F_2N_3O_4S$에 대한 계산치: 400.1143; 실측치: 400.1158

OTB-253



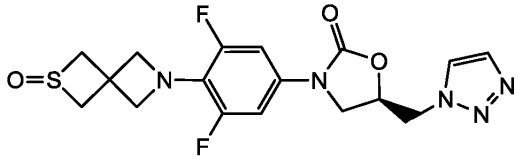
[1238]

[1239] (*S*)-메틸 ((3-(3,5-디플루오로-4-(2-옥시도-2-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸)카르바메이트

[1240] 1H-NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 7.00 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 5.36 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.14 (d, J = 12.0 Hz, 4H), 3.92 (m, 3H), 3.69 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.52 (m, 2H), 3.39 (d, J = 12.4 Hz, 2H).

[1241] HRMS (ESI) $C_{17}H_{20}F_2N_3O_5S$ [M+H]+ 에 대한 계산치 416.1086, 실측치: 416.1073

OTB-522



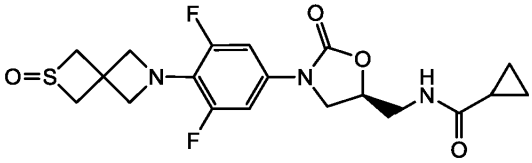
[1242]

HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.92 - 6.83 (m, 2H), 5.05 - 5.01 (m, 1H), 4.77 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.15 (dt, J = 11.6, 2.4 Hz, 4H), 4.05 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.92 - 3.89 (m, 3H), 3.40 - 3.37 (m, 2H).

[1243]

[1244] m/z [M + H]+ $C_{17}H_{17}F_2N_5O_3S$에 대한 계산치: 409.1020; 실측치: 410.1

OTB-252



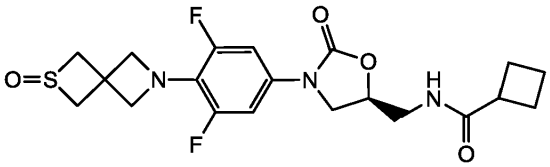
[1245]

[1246] (*S*)-N-((3-(3,5-디플루오로-4-(2-옥시도-2-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸)시클로프로판카르복사미드

[1247] 1H-NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 6.98 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 6.60 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.13 (d, J = 12.4 Hz, 4H), 3.91 (m, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.79 (d, J = 10.4 Hz, 2H),1.41 (m, 1H), 0.94 (m, 1H), 0.87 (m, 1H), 0.74 (m, 2H)

[1248] HRMS (ESI) $C_{19}H_{22}F_2N_3O_4S$ [M+H]+ 에 대한 계산치 426.1294, 실측치: 426.1278

OTB-251



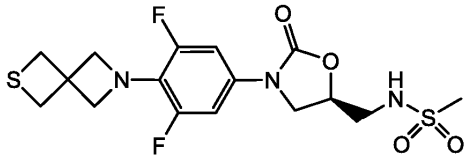
[1249]

[1250] (*S*)-N-((3-(3,5-디플루오로-4-(2-옥시도-2-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸)시클로부탄카르복사미드

[1251] 1H-NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 6.99 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 6.06 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.14 (d, J = 12.4 Hz, 4H), 3.93 (m, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.38 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.11 (m, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.83 (m, 1H)

[1252] HRMS (ESI) $C_{20}H_{24}F_2N_3O_4S$ [M+H]+ 에 대한 계산치 440.1450, 실측치: 440.1441

OTB-516-2A



[1253]

[1254] (*R*)-N-((3-(3,5-디플루오로-4-(2-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐)-

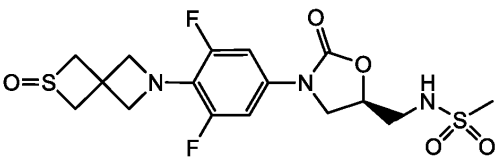
[1255] 2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸)메탄술폰아미드

HNMR (400 MHz, CDCl3) δ: 7.04 - 6.95 (m, 2H), 5.05 (s, 1H), 4.80 - 4.77 (m, 1H), 4.15 (t, J = 2.4 Hz, 4H), 3.97 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 6.4, 8.8 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 3.6, 14.4 Hz, 1H), 3.43 - 3.39 (m, 5H), 3.01 (s, 3H).

[1256]

[1257] m/z [M + H]+ $C_{16}H_{19}F_2N_3O_4S_2$에 대한 계산치: 419.0785; 실측치: 420.1

OTB-516-2B



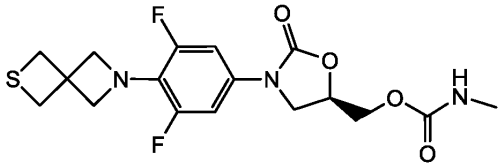
[1258]

[1259] (*R*)-N-((3-(3,5-디플루오로-4-(2-옥시도-2-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸)메탄술폰아미드

[1260] HNMR (400 MHz, CDCl3) 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).

[1261] m/z [M + H]+ $C_{16}H_{19}F_2N_3O_5S_2$에 대한 계산치: 435.0734; 실측치: 436.0

OTB-516-4A

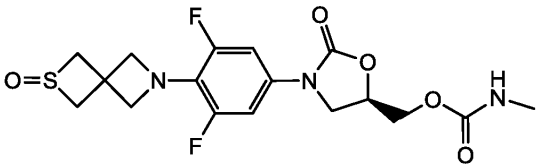
[1262] 

[1263] (*R*)-(3-(3,5-디플루오로-4-(2-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸 메틸카르바메이트

[1264] HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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 Hz, 4H), 3.98 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 6.4, 8.8 Hz, 1H), 3.43 - 3.37 (m, 4H), 2.81 (d, J = 4.8 Hz, 3H).

[1265] m/z [M + H]+ $C_{17}H_{19}F_2N_3O_4S$에 대한 계산치: 399.1064; 실측치: 400.1

OTB-516-4B

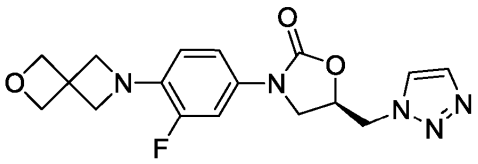
[1266] 

[1267] (*R*)-(3-(3,5-디플루오로-4-(2-옥시도-2-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸 메틸카르바메이트

[1268] HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.10 - 6.95 (m, 2H), 4.89 - 4.69 (m, 2H), 4.30 - 4.36 (m, 2H), 4.17 (d, J = 11.6 Hz, 4H), 4.02 - 3.89 (m, 3H), 3.74 (dd, J = 6.4, 8.6 Hz, 1H), 3.44 - 3.33 (m, 2H), 2.81 (d, J = 4.8 Hz, 3H).

[1269] m/z [M + H]+ $C_{17}H_{19}F_2N_3O_5S$에 대한 계산치: 415.1013; 실측치: 416.0

OTB-204

[1270] 

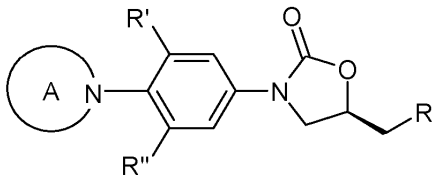
[1271] (*R*)-5-((1H-1,2,3-t트리아졸-1-일)메틸)-3-(3-플루오로-4-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐)옥사졸리딘-2-온

[1272] 1H-NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 7.65 (s, 2 H), 7.31 (d, J = 14.4, 2.4 Hz,1 H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.59 (t, J = 9.2 Hz, 1 H), 5.14-5.07 (m, 1 H), 4.88-4.83 (m, 5H), 4.77-4.71 (m, 1 H), 4.16 (s, 4 H), 4.07-4.02 (m, 1 H), 3.98-3.92 (m, 1 H)

[1273] HRMS (ESI): m/z [M + H]+ $C_{17}H_{19}FN_5O_3$에 대한 계산치: 360.1472; 실측치: 360.1451

[1274] 본 발명이 하기에 번호로 매겨진 문단에 의해서 한정되지 않고 더 서술될 것이다.

[1275] 1. 화학식 I의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 또는 용매화물로서:



(I)

[1276]

[1277] R은 독립적으로 OR_1, $OC(O)R_2$, $OC(O)NHR_2$, $OS(O_2)R_2$, $NHS(O)_2R_2$, NR_3R_4, $NHC(O)R_5$이고;

[1278] R' 및 R''은 독립적으로 H, F, Cl 또는 OMe이고;

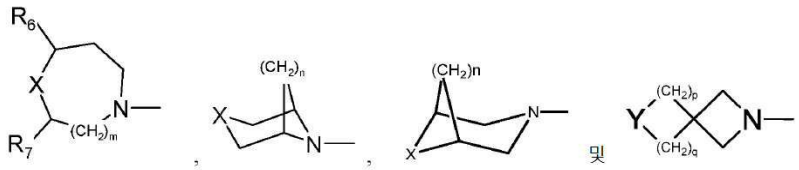
[1279] 각 R_1은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 시클로알킬이고, 상기 알킬, 시클로알킬은 할로, 히드록시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬옥시로부터 선택된 1 내지 4개의 기로 선택적으로 치환되고;

[1280] 각 R_2는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴 또는 아릴이고, 상기 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 또는 아릴은 할로, 히드록실, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 아실옥시, CF_3, NO_2, CN 및 NH_2로부터 선택된 1 내지 4개의 기로 선택적으로 치환되고;

[1281] 각 R_3 및 R_4는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, 헤테로시클릴 헤테로아릴, 아릴이거나; 또는 R_3 및 R_4가 질소에 부착되어 상기 질소와 함께, O, S, 또는 N으로부터 선택된 1 내지 3개의 부가의 헤테로원자를 갖는 4- 내지 8-원 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴을 형성하고, 상기 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 또는 아릴은 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, CF_3, NO_2, CN으로부터 선택된 1 내지 4개의 기로 선택적으로 치환되고;

[1282] 각 R_5는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, C_1-C_6 알콕시, 헤테로아릴, 아릴이고, 상기 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 또는 아릴은 할로, 히드록실, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 아실옥시, CF_3, NO_2, CN 및 NH_2로부터 선택된 1 내지 4개의 기로 선택적으로 치환되고;

[1283] 고리 A는

[1284]  으로부터 선택되고,

[1285] 상기에서,

[1286] 각 R_6 및 R_7은 독립적으로 H, F, CH_3, CH_2CH_3, CF_3, 페닐이고;

[1287] X = O, S, SO, SO_2;

[1288] Y = O, S, SO, SO_2, 및 NR_8;

[1289] m은 1, 또는 2이고;

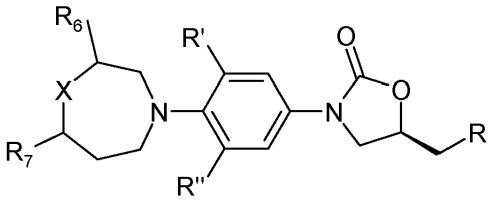
[1290] n은 1, 또는 2이고;

[1291] p는 1, 또는 2이고;

[1292] q는 1, 또는 2이고;

[1293] R_8은 독립적으로 H, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, $COCH_3$, 및 p-톨루엔술포닐이고, 상기 알킬, 시클로알킬은 할로, 히드록실, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 아실옥시, CF_3, NO_2, CN 및 NH_2로부터 선택된 1 내지 4개의 기로 선택적으로 치환되는 것인 화학식 I의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 또는 용매화물.

[1294] 2. 문단 1에 있어서, 상기 화합물은 화학식 II로 표시되고:



II

[1295]

[1296] R은 독립적으로 OR_1, $OC(O)R_2$, NR_3R_4, $NHS(O)_2R_2$, $NHC(O)R_5$이고;

[1297] R' 및 R''는 독립적으로 H, 또는 F이고;

[1298] R_1은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬이고;

[1299] R_2는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬이고;

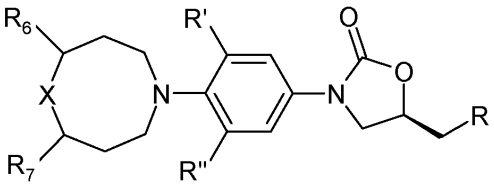
[1300] R_3 및 R_4는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 페닐이거나; 또는 R_3 및 R_4가 질소에 부착되어 상기 질소와 함께 모르폴린, 티아모르폴린, 피페라진 및 트리아졸을 형성하고;

[1301] R_5는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_1-C_6 알콕시, 5- 또는 6-원 헤테로아릴 또는 페닐이고;

[1302] R_6 및 R_7은 독립적으로 H, F, CH_3, CH_2CH_3, CF_3이고;

[1303] X = O, S, SO, SO_2; X = S, SO, SO_2, R' =H, R'' = F인 경우, R_5는 CH_3일 수 없는 것인 화합물.

[1304] 3. 문단 1에 있어서, 상기 화합물은 화학식 III으로 표시되고:



III

[1305]

[1306] R은 독립적으로 OR_1, $OC(O)R_2$, NR_3R_4, $NHS(O)_2R_2$, $NHC(O)R_5$이고;

[1307] R' 및 R''는 독립적으로 H, 또는 F이고;

[1308] R_1은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬이고;

[1309] R_2는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬이고;

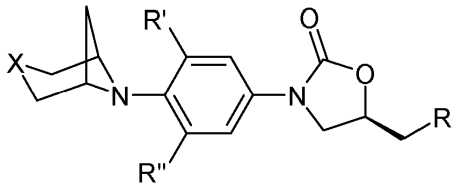
[1310] R_3 및 R_4는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 또는 페닐이거나; 또는 R_3 및 R_4가 질소에 부착되어 상기 질소와 함께 모르폴린, 티아모르폴린, 피페라진 및 트리아졸을 형성하고;

[1311] R_5는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_1-C_6 알콕시, 5- 또는 6-원 헤테로아릴 또는 페닐이고;

[1312] R_6 및 R_7은 독립적으로 H, F, CH_3, CH_2CH_3, CF_3이고;

[1313] X = O, S, SO, SO_2인 것인 화합물.

[1314] 4. 문단 1에 있어서, 상기 화합물은 화학식 IV로 표시되고:



IV

[1315]

[1316] R은 독립적으로 OR_1, $OC(O)R_2$, NR_3R_4, $NHS(O)_2R_2$, $NHC(O)R_5$이고;

[1317] R' 및 R''는 독립적으로 H, 또는 F이고;

[1318] R_1은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬이고;

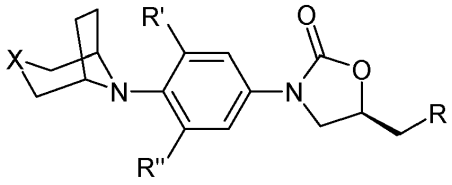
[1319] R_2는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬이고;

[1320] R_3 및 R_4는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 5- 또는 6-원 헤테로아릴 또는 페닐이거나; 또는 R_3 및 R_4가 질소에 부착되어 상기 질소와 함께, 모르폴린, 티아모르폴린, 피페라진 및 트리아졸을 형성하고;

[1321] R_5는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_1-C_6 알콕시, 5- 또는 6-원 헤테로아릴 또는 페닐이고; 및

[1322] X = O, S, SO, SO_2인 것인 화합물.

[1323] 5. 문단 1에 있어서, 상기 화합물은 화학식 V로 표시되고:



V

[1324]

[1325] R은 독립적으로 OR_1, $OC(O)R_2$, NR_3R_4, $NHS(O)_2R_2$, $NHC(O)R_5$이고;

[1326] R' 및 R''는 독립적으로 H, 또는 F이고;

[1327] R_1은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬이고;

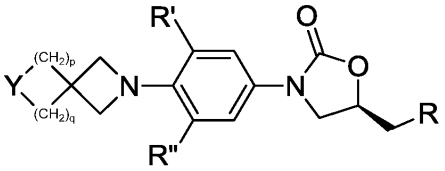
[1328] R_2는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬이고;

[1329] R_3 및 R_4는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 5- 또는 6-원 헤테로아릴 또는 페닐이거나; 또는 R_3 및 R_4가 질소에 부착되어 상기 질소와 함께, 모르폴린, 티아모르폴린, 피페라진 및 트리아졸을 형성하고;

[1330] R_5는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_1-C_6 알콕시, 5- 또는 6-원 헤테로아릴 또는 페닐이고; 및

[1331] X = O, S, SO, SO_2인 것인 화합물.

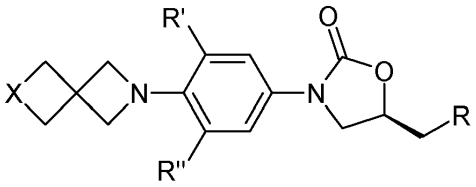
[1332] 6. 문단 1에 있어서, 상기 화합물은 화학식 VI로 표시되는 것인 화합물:



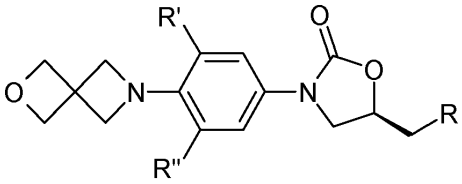
VI.

[1333]

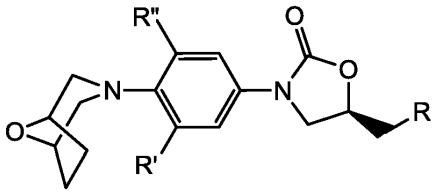
[1334] 7. 문단 6에 있어서, 상기 화합물은 화학식 VII, 화학식 VIII, 또는 화학식 IX로 표시되고:



VII



VIII



IX

[1335]

[1336] R은 독립적으로 OR_1, $OC(O)R_2$, NR_3R_4, $NHS(O)_2R_2$, $NHC(O)R_5$이고;

[1337] R' 및 R''는 독립적으로 H, 또는 F이고;

[1338] R_1은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬이고;

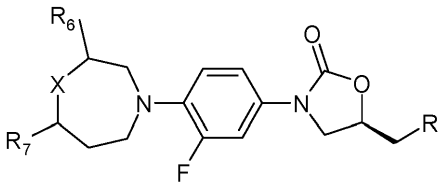
[1339] R_2는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬이고;

[1340] R_3 및 R_4는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 5- 또는 6-원 헤테로아릴 또는 페닐이거나; 또는 R_3 및 R_4가 질소에 부착되어 상기 질소와 함께, 모르폴린, 티아모르폴린, 피페라진 및 트리아졸을 형성하고;

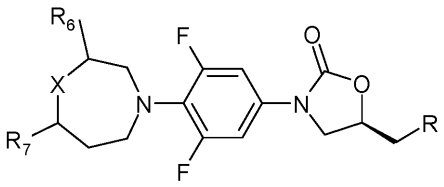
[1341] R_5는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_1-C_6 알콕시, 5- 또는 6-원 헤테로아릴 또는 페닐이고; 및

[1342] X = O, S, SO, SO_2인 것인 화합물.

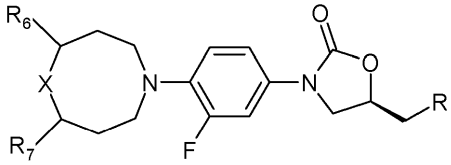
[1343] 8. 문단 1에 있어서, 상기 화합물은 화학식 IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa, IVb, Va, Vb, VIIa, VIIb, VIIIa, VIIIb, IXa, 또는 IXb로 표시되고:



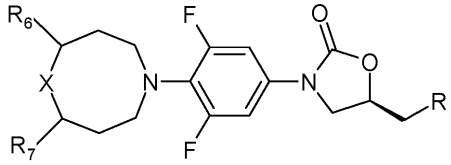
IIa



IIb

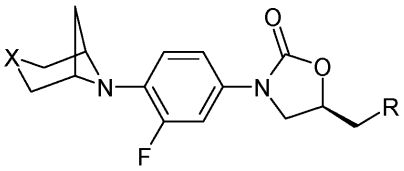


IIIa

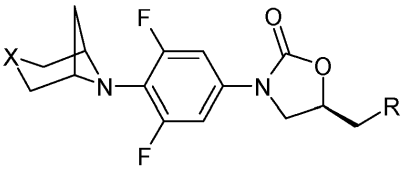


IIIb

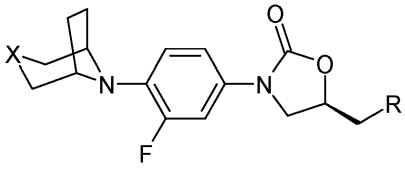
[1344]



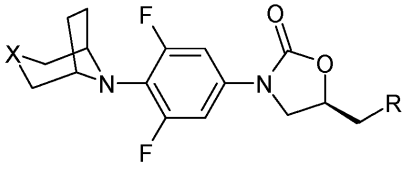
IVa



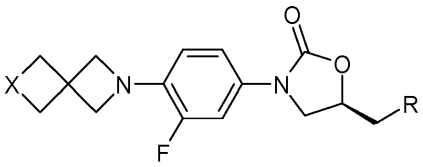
IVb



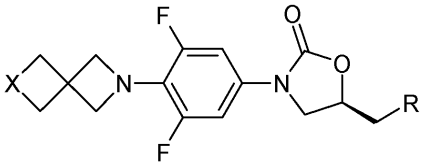
Va



Vb

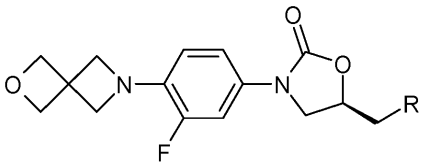


VIIa

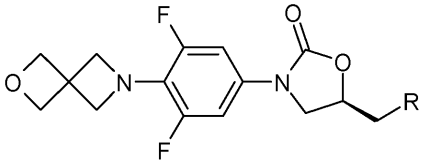


VIIb

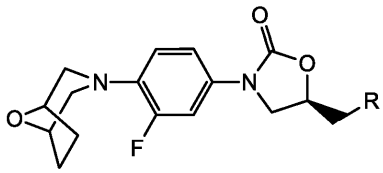
[1345]



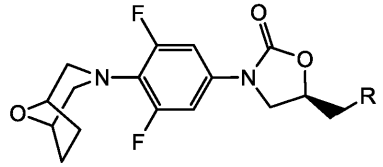
VIIIa



VIIIb



IXa



IXb

[1346]

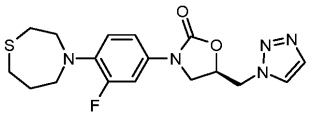
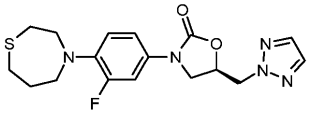
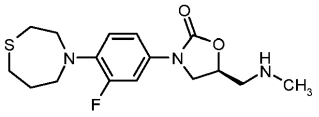
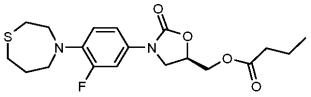
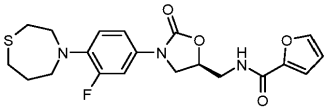
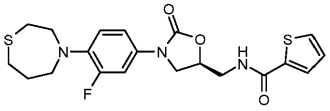
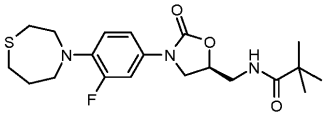
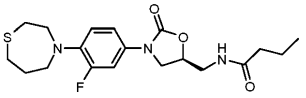
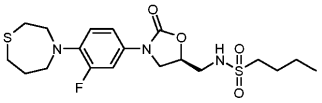
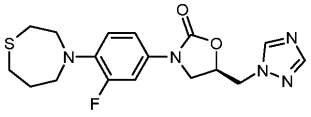
[1347] R은 독립적으로 OH, OCH_3, OCH_2CH_3, $OC(O)CH_3$, NH_2, $NHCH_3$, NHC_6H_5, 1,2,3-트리아졸, 1,2,4-트리아졸, 1,2,5-트리아졸, $NHS(O)_2R_2$, $NHC(O)R_5$이고;

[1348] R_2는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이고;

[1349] R_5는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_1-C_6 알콕시, 푸란, 티오펜 또는 페닐이고; 화학식 IIa에서, R_5는 CH_3일 수 없고; 및

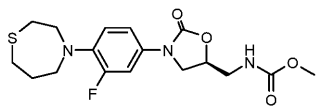
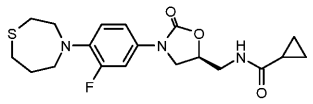
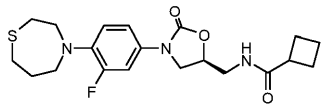
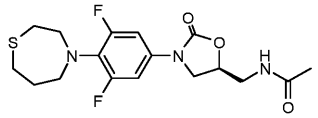
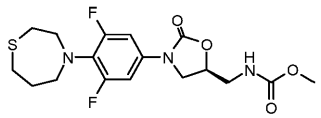
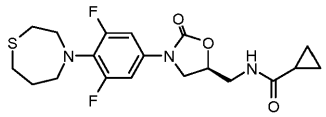
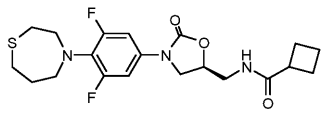
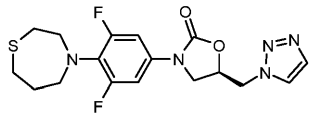
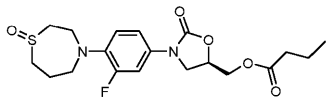
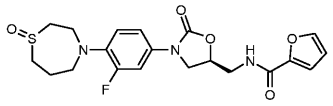
[1350] X = O, S, SO, SO_2인 것인 화합물.

[1351] 9. 문단 1에 있어서, 상기 화합물은 하기의 것인 화합물:

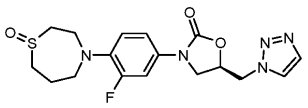
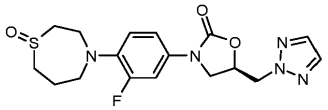
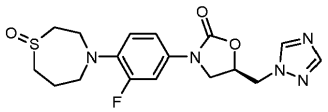
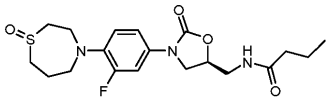
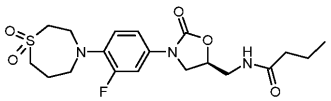
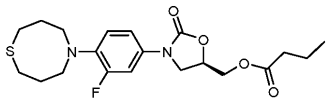
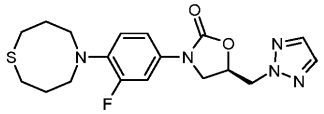
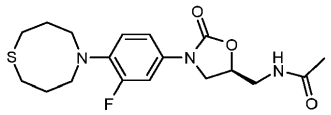
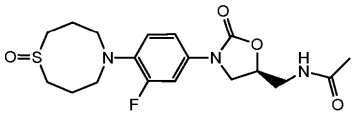
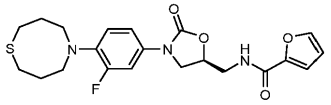
OTB-107	
OTB-106	
OTB-109	
OTB-108	
OTB-111	
OTB-112	
OTB-115	
OBD-005	
OTB-116	
OTB-119	

[1352]

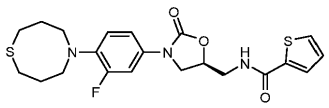
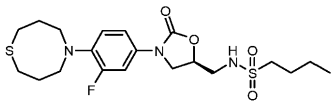
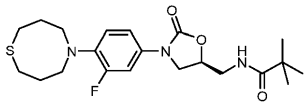
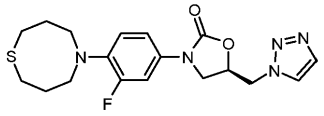
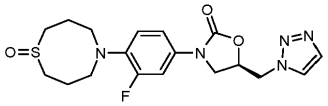
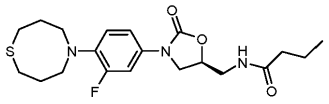
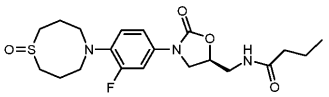
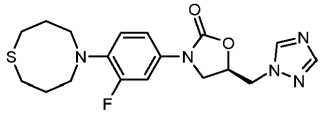
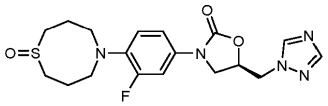
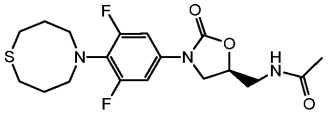
[1353]

OTB-412	
OTB-413	
OTB-414	
OTB-407	
OTB-410	
OTB-408	
OTB-409	
OTB-411	
OTB-126	
OTB-127	

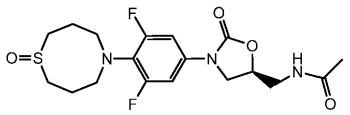
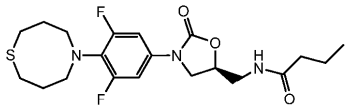
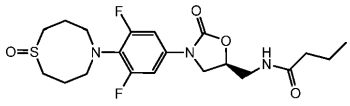
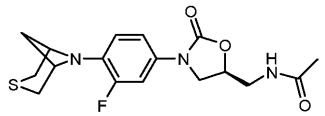
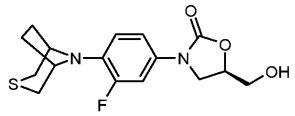
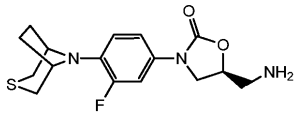
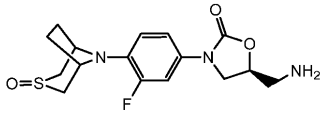
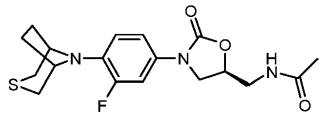
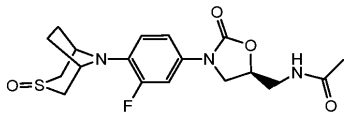
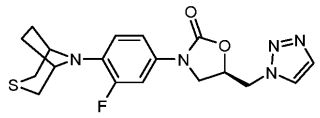
[1354]

OTB-137	
OTB-138	
OTB-140	
OBD-006	
OBD-007	
OTB-110	
OTB-113	
OTB-114	
OTB124	
OTB-117	

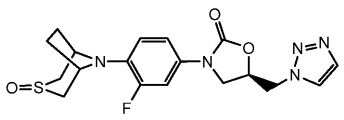
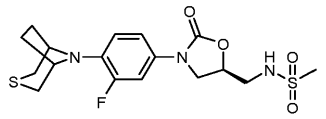
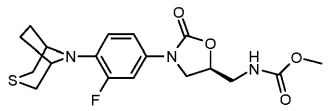
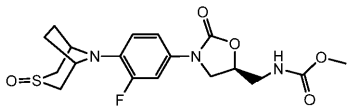
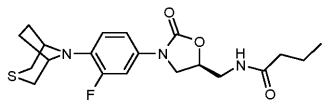
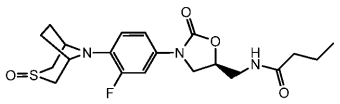
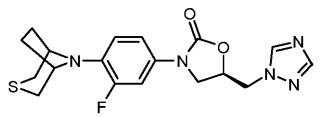
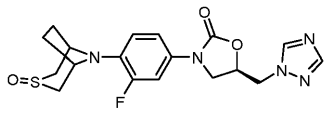
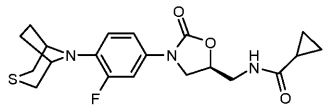
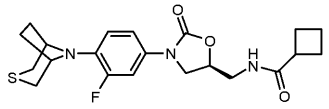
[1355]

OTB-118	
OTB-120	
OTB-121	
OBD-001	
OBD-002	
OBD-003	
OBD-004	
OBD-008	
OBD-009	
OBD-027	

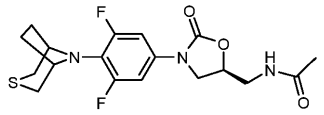
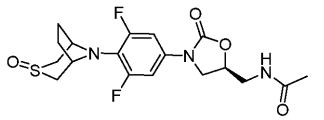
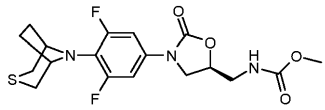
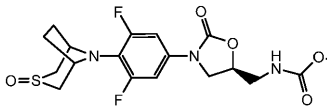
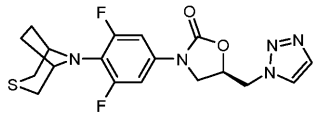
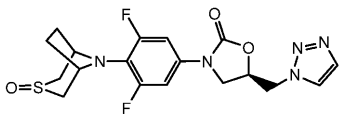
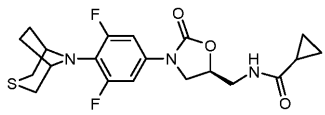
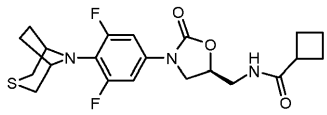
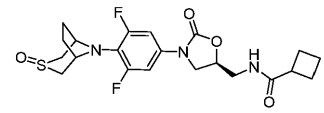
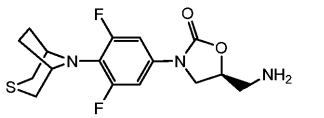
[1356]

OBD-240	
OBD-026	
OBD-241	
OTB-227	
OTB-501	
OBD-081	
OBD-085	
OTB-502	
OTB-503	
OTB-504	

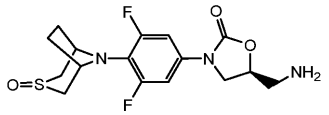
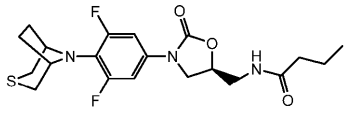
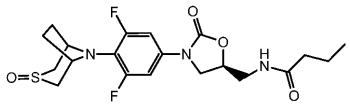
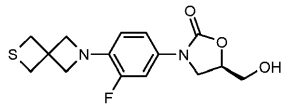
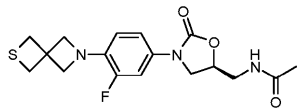
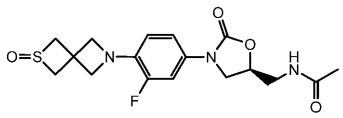
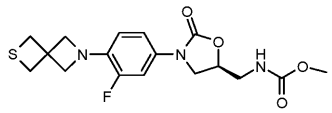
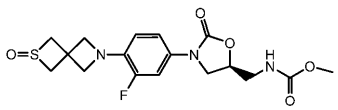
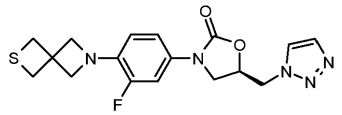
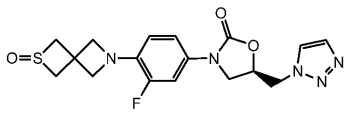
[1357]

OTB-505	
OTB-236	
OTB-237	
OTB-518	
OBD-016	
OBD-017	
OBD-021	
OBD-018	
OTB-506	
OTB-507	

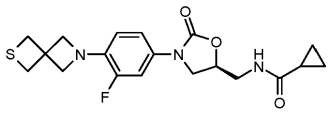
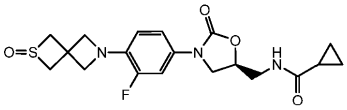
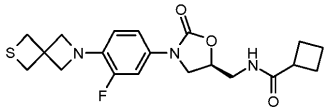
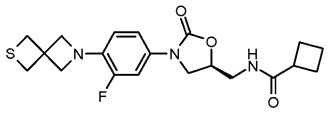
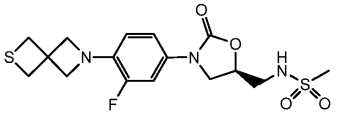
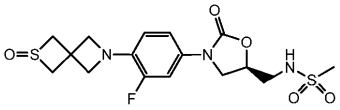
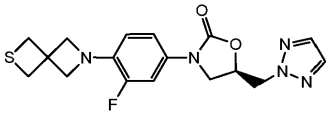
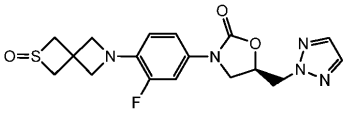
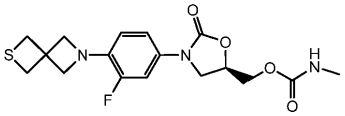
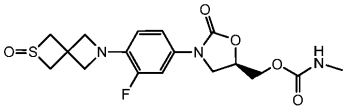
[1358]

OTB-510	
OTB-514	
OTB-512	
OTB-519	
OTB-511	
OTB-517	
OTB-508	
OTB-509	
OTB-513	
OBD-083	

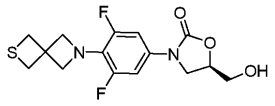
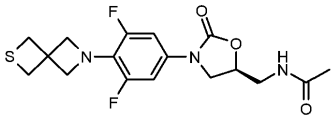
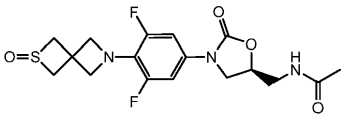
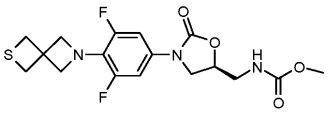
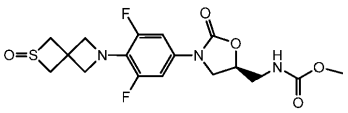
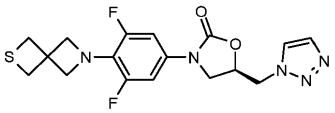
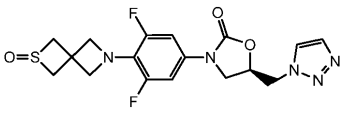
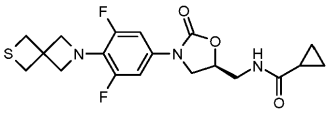
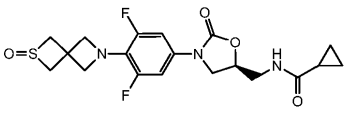
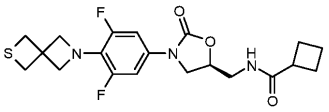
[1359]

OBD-087	
OBD-029	
OBD-242	
OTB-260	
OTB-261	
OTB523	
OTB-515	
OTB-256	
OTB-241	
OTB-247	

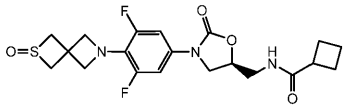
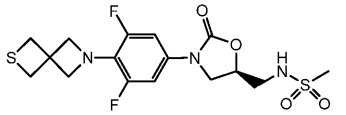
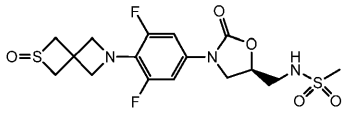
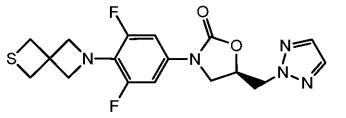
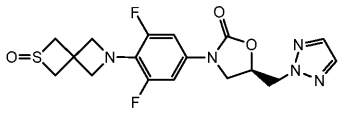
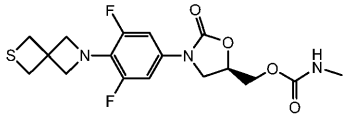
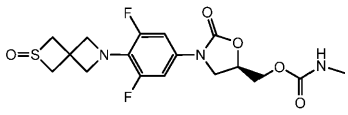
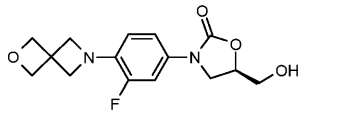
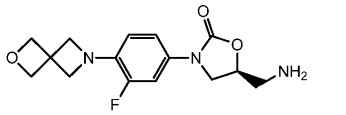
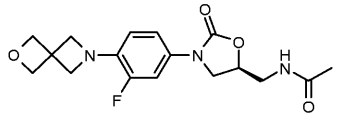
[1360]

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	

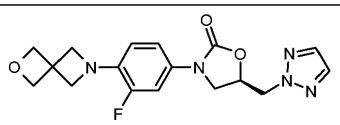
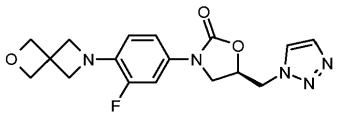
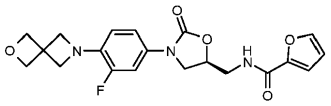
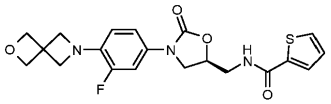
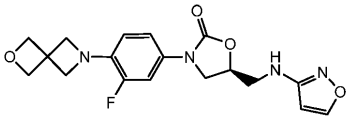
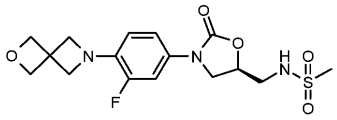
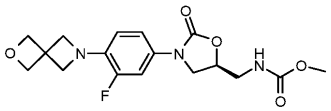
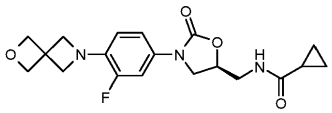
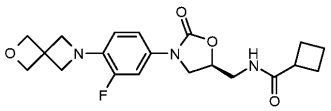
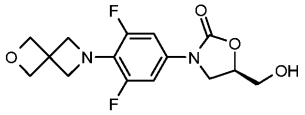
[1361]

OTB-516	
OTB-515	
OTB-520	
OTB-242	
OTB-253	
OTB-245	
OTB-522	
OTB-243	
OTB-252	
OTB-244	

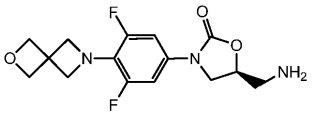
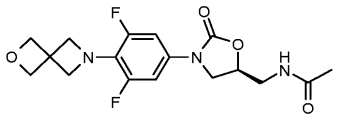
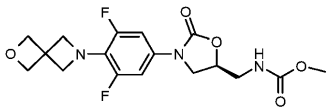
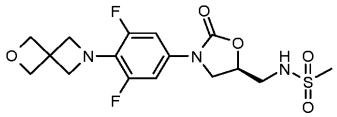
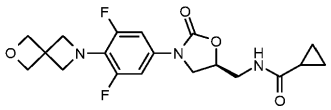
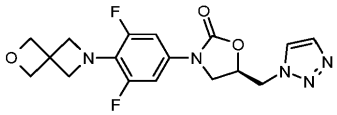
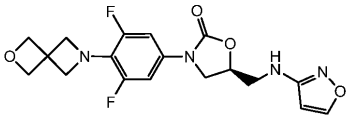
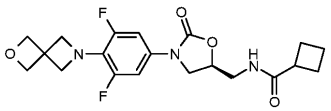
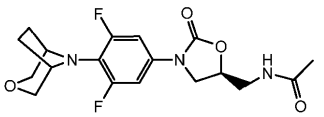
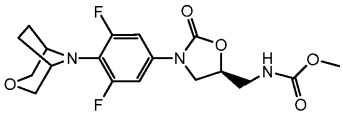
[1362]

OTB-251	
OTB-516 -2A	
OTB-516 -2B	
OTB-516 -6A	
OTB-516 -6B	
OTB-516 -4A	
OTB-516 -4B	
OTB-201	
OBD-057	
OTB-202	

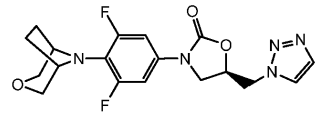
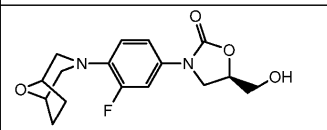
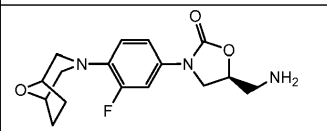
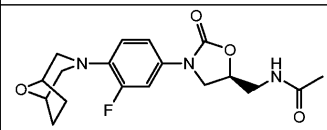
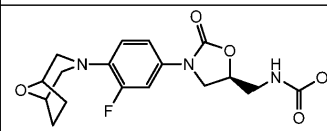
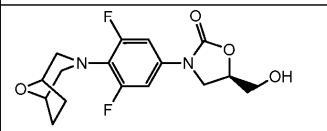
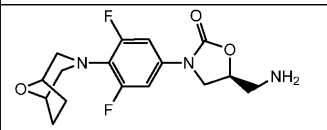
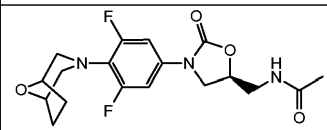
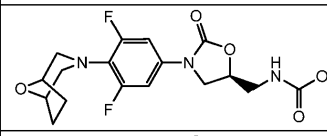
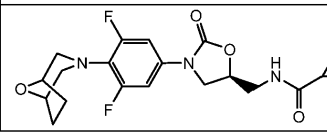
[1363]

OTB-203	
OTB-204	
OTB-205	
OTB-206	
OBD-056	
OTB-222	
OTB-223	
OTB-238	
OTB-239	
OTB-229	

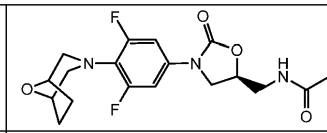
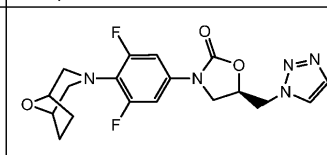
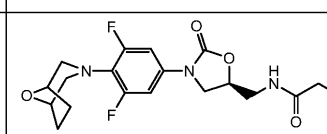
[1364]

OBD-062	
OTB-230	
OTB-231	
OTB-232	
OTB-233	
OTB-234	
OBD-061	
OTB-240	
OBD-051	
OBD-052	

[1365]

OBD-055	
OBD-112	
OBD-113	
OBD-110	
OBD-111	
OBD-114	
OBD-115	
OBD-048	
OBD-049	
OBD-252	

[1366]

OBD-253	
OBD-054	 and
OBD-254	 .

.

[1367] 10. 적어도 하나의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염, 수화물, 또는 용매화물, 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 및/또는 첨가제를 포함하는 약학적 조성물.

[1368] 11. 하나 이상의 부가의 항-감염 치료제를 더 포함하는, 화학식 I, 또는 그의 염, 수화물, 또는 용매화물의 약학적 조성물.

[1369] 12. 치료적으로 유효한 양의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염, 수화물, 또는 용매화물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계에 의한, 인간에서 미생물 감염을 예방 및 치료하는 방법.

[1370] 13. 문단 12에 있어서, 상기 미생물 감염은 *미코박테리움 투베르쿨로시스* (*Mycobacterium tuberculosis*)에 의해 유발되는 것인 방법.

[1371] * * *

[1372] 상기 특정 구현예들의 변형이 첨부된 청구범위의 범주 내에서 이루어질 수 있고, 여전히 그 범주 내에 속하므로, 본 발명은 전술한 발명의 특정 구현예들로 한정되지 않는다는 것을 이해해야 한다.