(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0156431
(43) 공개일자 2023년11월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 211/76 (2006.01) *A61K 31/451* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07D 401/06* (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 211/76 (2013.01)
A61K 31/451 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7037399(분할)
(22) 출원일자(국제) 2011년06월03일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2022-7017268
원출원일자(국제) 2011년06월03일
심사청구일자 2022년06월21일
(85) 번역문제출일자 2023년10월30일
(86) 국제출원번호 PCT/US2011/039184
(87) 국제공개번호 WO 2011/153509
국제공개일자 2011년12월08일
(30) 우선권주장
61/351,827 2010년06월04일 미국(US)
(뒷면에 계속)

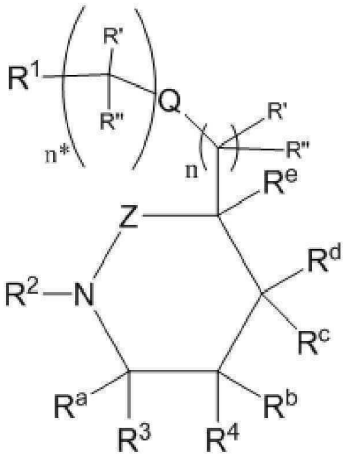
(71) 출원인
암젠 인크
미국 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크, 원 암젠 센터 드라이브
(72) 발명자
바트버거, 마이클 데이비드
미국 91423 캘리포니아 셔만 오크스 넘버디-105 벤추라 캐년 애비뉴 4471
곤잘레즈 뷘로스트로, 아나
미국 94401 캘리포니아 산마테오 아파트먼트 9 터너 테라스 419
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이귀동

전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **암의 치료를 위한 MDM2 저해제로서의 피페리디논 유도체**

(57) 요 약

본발명은 식 (I) 화합물의 MDM2 저해제를 제공하고,



(I)

여기서 변수들은 상기에서 정의되어 있고, 이 화합물은 특히 암의 치료를 위한 치료제로서 유용하다. 본발명은 또한 MDM2 저해제를 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 401/06 (2013.01)
C07D 413/06 (2013.01)

(72) 발명자
백, 힐러리 플레이크
미국 94070 캘리포니아 산카를로스 넘버 306 포토 피노 드라이브 416
첸, 시아오키
미국 94303 캘리포니아 팔로 알토 블레어 코트 970
콘노스, 리차드 빅토
미국 94044 캘리포니아 퍼시피카 크레스피 드라이브 935
데이그난, 제프리
미국 94131 캘리포니아 샌프란시스코 29번 스트리트 500
두퀘트, 제이슨
미국 904030 캘리포니아 밀브래 베이뷰 애비뉴 460
엑스터로윅즈, 존
미국 94131 캘리포니아 샌프란시스코 처치 스트리트 1845
피셔, 벤자민
미국 94403 캘리포니아 산마테오 아파트먼트 313 야테스 웨이 1020
폭스, 브라이언 매튜
미국 94005 캘리포니아 브리스반 스왈로우테일 코트 124
푸, 지아쉥
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 펠리칸 코트 221
푸, 지세
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 산타 마리아 레인 788
곤잘레즈 로페즈 데 투리소, 펠릭스
미국 94402 캘리포니아 산마테오 아파트먼트 509 데 사블라 로드 10
그리블, 주니어, 마이클 윌리암
미국 94110 캘리포니아 샌프란시스코 아파트먼트 22 캡 스트리트 949
거스틴, 다린 제임스
미국 94019 캘리포니아 해프 문 베이 케외 애비뉴 433
해쓰, 줄리 앤
미국 94563 캘리포니아 오린다 아이비 드라이브 6
후앙, 신
미국 02481 매사추세츠 웰레슬리 애보트 로드 16
지아오, 시아년
미국 94002 캘리포니아 벨몬트 올 뷰 웨이 2603
존슨, 마이클
미국 94114 캘리포니아 샌프란시스코 클립퍼 스트리트 409
카이저, 프란크
미국 94114 캘리포니아 샌프란시스코 아파트먼트 25 17번 스트리트 4150

(30) 우선권주장
61/352,322 2010년06월07일 미국(US)
61/452,578 2011년03월14일 미국(US)

코펙키, 데이비드 존

미국 94107 캘리포니아 샌프란시스코 넘버200 브란난 스트리트 548

라이, 수젠

미국 94010 캘리포니아 벌링게임 넘버15 플로리분다 애비뉴 1439

리, 이홍

미국 94030 캘리포니아 밀브래 테일러 불러바드 821

리, 지홍

미국 94030 캘리포니아 밀브래 아니타 드라이브 467

리우, 지웬

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 트라이세일 코트 250

로우, 조나단 단테

미국 91356 캘리포니아 타르자나 넘버5 클락 스트리트 18644

루카스, 브라이언 스투어트

미국 94118 캘리포니아 샌프란시스코 10번 애비뉴 133

마, 지후아

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 셀레스티알 레인 733

맥지, 로렌스

미국 94044 캘리포니아 퍼시피카 빅 서 웨이 39

맥인토시, 조엘

미국 94044 캘리포니아 퍼시피카 프레몬트 애비뉴 540

맥민, 더스틴

미국 94044 캘리포니아 퍼시피카 그랜드 테톤 1065

메디나, 줄리오 세서

미국 94070 캘리포니아 산카를로스 세더 스트리트 1407

미할릭, 제프리 토마스

미국 94107 캘리포니아 샌프란시스코 넘버523 3번 스트리트 300

올손, 스티븐 호워드

미국 94030 캘리포니아 밀브래 그린 힐스 드라이브 406

류, 요섭

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 주노 레인 828

로베토, 필립 말리

미국 94131 캘리포니아 샌프란시스코 29번 스트리트 500

순, 다킹

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 코테즈 레인 804

왕, 시아오동

미국 94030 캘리포니아 밀브래 테일러 불러바드 821

왕, 잉카이

미국 94030 캘리포니아 밀브래 헬렌 드라이브 860

얀, 수엘레이

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 넘버3 카타마란 스트리트 1013

유, 밍

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 윌리암스 레인 42

주, 지앙

미국 94303 캘리포니아 팔로 알토 코스트랜드 드라이브 747

명 세 서

청구범위

청구항 1

인간에 대한 치료 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본발명은 특히 암의 치료를 위한 치료제로서 유용한 MDM2 저해제인 화합물에 관한 것이다. 본발명은 또한 MDM2 저해제를 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] p53은 세포 주기 저지, 아포프토시스, 노화, 및 DNA 수복에 수반되는 수많은 유전자의 전사를 활성화함에 의해 세포의 스트레스에 반응하는 종양 억제제 및 전사 인자이다. p53 활성화에 대한 드문 원인을 가지는 정상 세포와 달리, 종양 세포는 저산소증 및 프로-아포프토시스 종양유전자 활성화을 포함하는 다양한 자극으로부터의 끊임없는 세포의 스트레스 하에 있다. 따라서, 종양에서 p53 경로의 불활성화에 대한 강력한 선택적 장점이 있고, p53 기능 제거는 종양 생존에 대해 전제 조건일 수 있다고 제안되었다. 이러한 개념을 뒷받침하여, 세 개의 연구자 그룹은 p53 기능의 부재가 확립된 종양의 유지를 위한 연속적 요건임을 입증하기 위해 마우스 모델을 사용하였다. 연구자들이 불활성화된 p53으로 종양에 대해 p53 기능을 복원시켰을 때, 종양은 퇴보하였다.

[0003] p53은 고체 종양의 50% 및 액체 종양의 10%에서 돌연변이화 및/또한 손실에 의해 불활성화된다. p53 경로의 다른 핵심 구성원도 또한 암에서 유전적으로 또는 후성유전학적으로 변경된다. 종양단백질인 MDM2은 p53 기능을 저해하고, 10% 만큼 높다고 보고된 발생 비율에서 유전자 증폭에 의해 활성화된다. MDM2은, 결국, 또다른 종양 억제제, p14ARF에 의해 저해된다. p53 하류의 변경은 $p53^{WT}$ 종양 (p53 야생형)에서의 p53 경로를 적어도 부분적으로 불활성화함에 대해 책임이 있을 수 있다고 시사되었다. 이러한 개념을 뒷받침하여, 어떤 $p53^{WT}$ 종양은 비록 세포 주기 저지로 진입하는 그의 능력이 온전하게 남아있더라도 감소된 아포프토시스 능력을 나타내는 것으로 보인다. 하나의 암 치료 전략은 MDM2에 결합하고 p53과의 그의 상호작용을 중화하는 작은 분자의 사용을 수반한다. MDM2은 세 가지 매카니즘에 의해 p53 활성을 저해한다: 1) p53 분해를 촉진하는 E3 유비퀴틴 리가제로서 작용함; 2) p53 전사적 활성화 도메인에 결합 및 봉쇄; 및 3) p53을 핵으로부터 세포질로 이출시킴. 모든 이들 세 가지 매카니즘은 MDM2-p53 상호작용을 중화시킴에 의해 봉쇄될 것이다. 특히, 이러한 치료적 전략은 $p53^{WT}$인 종양에 적용될 수 있었고, 작은 분자 MDM2 저해제를 사용한 연구는 시험관 내 및 생체 내 둘 모두에서 종양 성장에 있어서 유망한 감소를 발생시켰다. 또한, p53-불활성화된 종양을 가지는 환자에 있어서, MDM2 저해에 의한 정상 조직에서의 야생형 p53의 안정화는 정상 조직을 유사분열 독소로부터 선택적 보호하는 것을 허용할 수 있을지도 모른다.

[0004] 본발명은 p53 및 MDM2 사이의 상호작용을 저해하고 p53 하류 이펙터 유전자를 활성화할 수 있는 화합물에 관한 것이다. 이와 같이, 본발명의 화합물은 암의 치료, 세균성 감염, 바이러스성 감염, 궤양 및 염증에서 유용할 것이다. 특히, 본발명의 화합물은 고체 종양 가령: 유방, 대장, 폐 및 전립선 종양; 및 액체 종양 가령 림프종 및 백혈병을 치료하기 위해 유용하다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, MDM2은 사람 MDM2 단백질을 의미하고 p53은 사람 p53 단백질을 의미한다. 사람 MDM2은 또한 HDM2 또는 hMDM2로 지칭될 수 있음이 주목된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

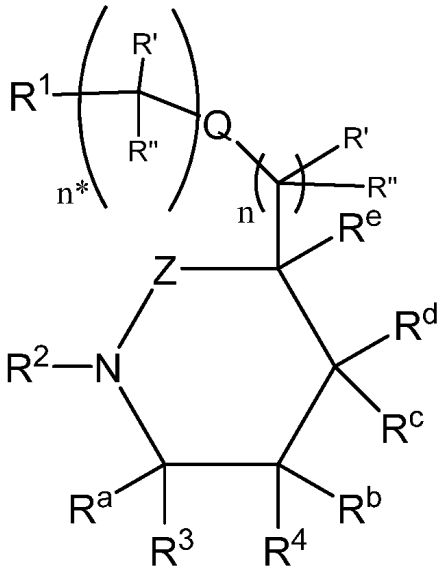
발명의 효과

도면의 간단한 설명

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0005] **발명의 개요**

[0006] 본발명은 식 I의 피페리디논 유도체



I

[0007]

[0008] 그의 거울상 이성질체, 부분입체이성질체 및 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이고,

[0009] 여기서

[0010] Q는 n*이 1 내지 6의 정수일 때, 결합 또는 임의로 O, NR^7 및 $S(O)_v$로부터 선택될 수 있고,

[0011] Z는 C=O 또는 $S(=O)_2$

[0012] R^a는 각각의 경우에 H, (C_1-C_3)알킬, (할로)(C_1-C_3)알킬, (히드록시)(C_1C_3)알킬, (알콕시)(C_1-C_3)알킬, 또는 시아노로부터 독립적으로 선택되고;

[0013] R^b는 H, 할로, (C_1-C_3)알킬, (할로)(C_1-C_3)알킬, (히드록시)(C_1C_3)알킬, (알콕시)(C_1-C_3)알킬, 또는 시아노;

[0014] R^c 및 R^d는 독립적으로 H, 할로, (C_1-C_3)알킬, (C_1-C_3)알콕시, (할로)(C_1C_3)알킬, (할로)(C_1-C_3)알콕시, (알콕시)(C_1-C_3)알킬, (히드록시)(C_1-C_3)알킬;

[0015] 또는 R^c 및 R^d는 임의로 조합하여 스피로-시클로알킬 또는 헤테로시클로 링 시스템을 형성할 수 있고;

[0016] R^e는 (a) H, 또는 할로; 또는

[0017] (b) (C_1-C_8)알킬, (C_3-C_8)시클로알킬, (C_3-C_8)헤테로시클로, 시아노, 할로겐, 히드록실, $-OR^5$, NR^7R^8, 헤테로시클

로알킬이고, 이들 중 어느 것은 원자가에 의해 허용되는 대로 1 이상의 R^x 기로 임의로 치환될 수 있다.

[0018] 또는 R^e 및 상기 R' 또는 R" 기 중 어느 하나는 임의로 조합하여 스피로-시클로알킬 또는 헤테로시클로 링 시스템을 형성할 수 있고;

[0019] 또는 R^d 및 상기 R' 또는 R" 기 중 어느 하나는 임의로 조합하여 융합된 시클로알킬 또는 헤테로시클로 링 시스템을 형성할 수 있고;

[0020] 또는 R^d 및 R^e는 임의로 조합하여 융합된 시클로알킬 또는 헤테로시클로 링 시스템을 형성할 수 있고;

[0021] R' 및 R"는 각각의 경우에, 각각, 독립적으로 H, 할로, (C_1-C_3)알킬, (C_1-C_3)알콕시, (할로)(C_1C_3)알킬, (할로)(C_1-C_3)알콕시, (알콕시)(C_1-C_3)알킬, (히드록시)(C_1-C_3)알킬, $S(C_1-C_3)$알킬, $C(O)(C_1C_3)$알킬, NR^7R^8, 또는 히드록실이고

[0022] 또는 동일한 탄소 원자에 결합된 R' 및 R"는 임의로 조합하여 =O을 형성할 수 있고;

[0023] 또는 동일한 탄소 원자에 결합된 R' 및 R"는 임의로 조합하여 스피로-융합된 시클로알킬 또는 헤테로시클로 링 시스템을 형성할 수 있고

[0024] R^1은

[0025] (a) -COOH, $-C(O)OR^{10}$, -C(O)NHOH, $-C(O)NH-NH_2$, $-C(O)NHS(O)_2R^{10}$, $-S(O)_2NHC(O)R^{10}$, $S(O)_2NR^7R^8$, $NR^7C(O)R^{10}$, $-NR^7C(O)OR^5$, $-C(O)NR^7R^8$, $NR^7S(O)_2R^{10}$, 또는 $-NR^7C(O)NR^7R^8$, $-S(O)_vR^{10}$, 또는 CN;

[0026] (b) 헤테로아릴 또는 헤테로시클로, 둘 중 하나는 원자가에 의해 허용되는 대로 하나 이상의 R^x 기로 임의로 독립적으로 치환될 수 있음;

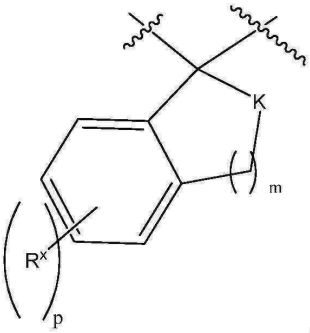
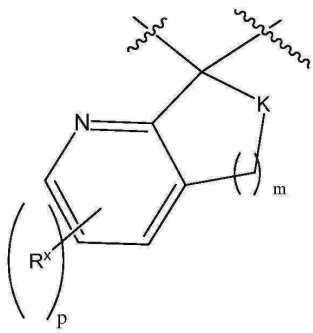
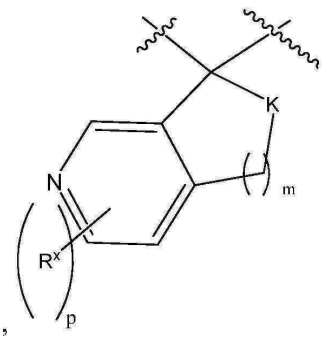
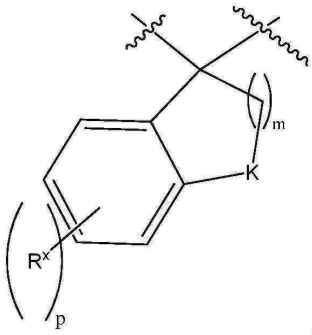
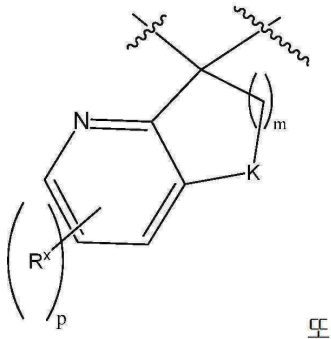
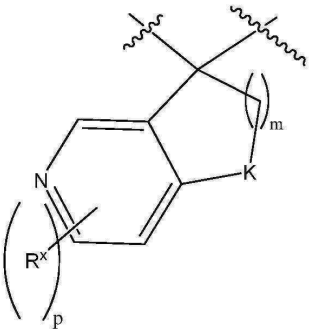
[0027] R^2는

[0028] (a) $-NR^7R^8$, $NR^7C(O)OR^{10}$, $NR^7C(O)NR^7R^{10}$, 또는 $-C(R^a)R^5R^6$;

[0029] (b) 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로이고, 이들 중 어느 것은 원자가에 의해 허용되는 대로 하나 이상의 R^x 기로 임의로 독립적으로 치환될 수 있고;

[0030] R^3 및 R^4는 독립적으로 아릴 또는 헤테로아릴이고, 둘 중 하나는 원자가에 의해 허용되는 대로 하나 이상의 R^x 기로 임의로 독립적으로 치환될 수 있고;

[0031] 또는 R^3 및 R^a는 둘 모두가 결합되어 있는 링 탄소 원자와 함께, 또는 R^4 및 R^b는 둘 모두가 결합되어 있는 링 탄소 원자와 함께 임의로 조합하여 다음으로부터 선택되는 스피로-융합된 바이시클릭 링 시스템을 형성할 수 있고


,

,

,

,

또는


[0032]

[0033] 여기서 K은 -O-, $-NR^7-$, 또는 $-C(=O)NR^7$,

[0034] R^5, 및 R^6은 각각의 경우에, 각각, 다음으로부터 독립적으로 선택되고

[0035] (a) H 및 CN; 또는

[0036] (b) $(알킬렌)_t$ -OH, $(알킬렌)_t$ $-OR^9$, $(알킬렌)_t$ $-SR^9$, $(알킬렌)_t$ $-NR^{10}R^{11}$, $(알킬렌)_tC(O)R^9$, $(알킬렌)_t$ $-C(O)OR^9$, $(알킬렌)_t$ $-OC(O)R^9$, $(알킬렌)_t$ $-S(O)_vR^9$, $(알킬렌)_tNHS(O)_2R^{10}$, $(알킬렌)_tN(R^{11})S(O)_2R^{10}$, $(알킬렌)_t$

[0037] $-NR^{10}C(O)R^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}S(O)_2R^9$, $S(O)_2NR^{10}$, 및 $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$; 또는

[0038] (a) 할로알킬, 할로알콕시, C_{1-6}-알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}-알키닐, C_{3-8}-시클로알킬, (C_{3-8}-시클로알킬)(C_{1-3}알킬), C_{4-8}-시클로알케닐, 아릴, 아릴(C_{1-3}-알킬) 헤테로아릴, 헤테로아릴(C_{1-3}-알킬), 헤테로시클로 및 헤테로시클로(C_{1-3}-알킬) m 이들 중 어느 것은 원자가에 의해 허용되는 대로 하나 이상의 R^x 기로 임의로 독립적으로 치환될 수 있고;

[0039] R^7, 및 R^8은 각각의 경우에, 각각, H, C_{1-6}-알킬, 할로(C_{1-6})-알킬, 시클로알킬, C_{2-6}-알케닐, C_{2-6}-알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클로(C_{1-10}알킬), 및 (C_{3-8}-시클로알킬)(C_{1-3}알킬)로부터 독립적으로 선택되고, 이들 중 어느 것은 원자가에 의해 허용되는 대로 하나 이상의 R^x로 임의로 치환될 수 있고;

[0040] 또는 R^7 및 R^8는 조합하여 하나 이상의 R^x로 임의로 치환된 C_4-C_8-헤테로시클로 링을 형성할 수 있고;

[0041] R^9은

[0042] 할로알킬, 할로알콕시, C_{1-6}-알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}-알키닐, C_{3-8}-시클로알킬, (C_{3-8}-시클로알킬)(C_{1-3}알킬), C_{4-8}-시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로시클로이고, 이들 중 어느 것은 원자가에 의해 허용되는 대로 하나 이상의 R^x 기로 임의로 독립적으로 치환될 수 있고;

[0043] R^{10} 및 R^{11}은 각각의 경우에, 각각, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클로알킬, 및 시클로알킬알킬로부터 독립적으로 선택되고, 이들 중 어느 것은 원자가에 의해 허용되는 대로 하나 이상의 R^x로 임의로 치환될 수 있고;

[0044] 또는 R^{10} 및 R^{11}는 조합하여 하나 이상의 R^x로 임의로 치환된 헤테로시클로 링을 형성할 수 있고;

[0045] R^x는 각각의 경우에 독립적으로, 듀테륨, 할로, 시아노, 니트로, 옥소, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬, (알킬렌)$_t$OR*, (알킬렌)$_t$S(O)$_v$R*, (알킬렌)$_t$NR$^+$R^{++}, (알킬렌)$_t$C(=O)R*, (알킬렌)$_t$C(=S)R*, (알킬렌)$_t$C(=O)OR*, (알킬렌)$_t$OC(=O)R*, (알킬렌)$_t$C(=S)OR*, (알킬렌)$_t$C(=O)NR$^+$R^{++}, (알킬렌)$_t$C(=S)NR$^+$R^{++}, (알킬렌)$_t$N(R$^+$)C(=O)NR$^+$R^{++}, (알킬렌)$_t$N(R$^+$)C(=S)NR$^+$R^{++}, (알킬렌)$_t$N(R$^+$)C(=O)R*, (알킬렌)$_t$N(R$^+$)C(=S)R*, (알킬렌)$_t$OC(=O)NR$^+$R^{++}, (알킬렌)$_t$OC(=S)NR$^+$R^{++}, (알킬렌)$_t$SO$_2$NR$^+$R^{++}, (알킬렌)$_t$N(R$^+$)SO$_2$R*, (알킬렌)$_t$N(R$^+$)SO$_2$NR$^+$R^{++}, (알킬렌)$_t$N(R$^+$)C(=O)OR*, (알킬렌)$_t$N(R$^+$)C(=S)OR*, 또는 (알킬렌)$_t$N(R$^+$)SO$_2$R*;

[0046] 여기서 상기 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬, 및 헤테로시클로알킬 기는 추가로 하나 이상의 할로, 시아노, 옥소, (알킬렌)$_t$OR*, (알킬렌)$_t$S(O)$_v$R*, (알킬렌)$_t$NR$^+$R^{++}, (알킬렌)$_t$C(=O)R*, (알킬렌)$_t$C(=S)R*, (알킬렌)$_t$C(=O)OR*, (알킬렌)$_t$OC(=O)R*, (알킬렌)$_t$C(=S)OR*, (알킬렌)$_t$C(=O)NR$^+$R^{++}, (알킬렌)$_t$C(=S)NR$^+$R^{++}, (알킬렌)$_t$N(R$^+$)C(=O)NR$^+$R^{++}, (알킬렌)$_t$N(R$^+$)C(=S)NR$^+$R^{++}, (알킬렌)$_t$N(R$^+$)C(=O)R*, (알킬렌)$_t$N(R$^+$)C(=S)R*, (알킬렌)$_t$OC(=O)NR$^+$R^{++}, (알킬렌)$_t$OC(=S)NR$^+$R^{++}, (알킬렌)$_t$SO$_2$NR$^+$R^{++}, (알킬렌)$_t$N(R$^+$)SO$_2$R*, (알킬렌)$_t$N(R$^+$)SO$_2$NR$^+$R^{++}, (알킬렌)$_t$N(R$^+$)C(=O)OR*, (알킬렌)$_t$N(R$^+$)C(=S)OR*, 또는 (알킬렌)$_t$N(R$^+$)SO$_2$R* 로 독립적으로 치환될 수 있고;

[0047] R*는

[0048] 할로알킬, 할로알콕시, C_{1-6}-알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}-알키닐, C_{3-8}-시클로알킬, C_{4-8}-시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로시클로이고

[0049] R^+ 및 R^{++}는 독립적으로 H, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클로알킬, 및 시클로알킬알킬이고,

[0050] 또는 동일한 질소 원자에 결합된 R^+ 및 R^{++}은 임의로 조합하여 헤테로시클로 링 시스템을 형성할 수 있고;

[0051] m은 1, 2 또는 3

[0052] n 및 n*는 각각 0 및 정수 1 내지 6으로부터 독립적으로 선택되고;

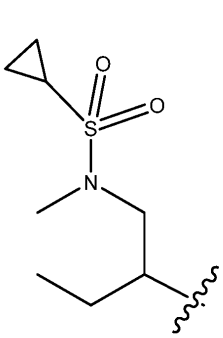
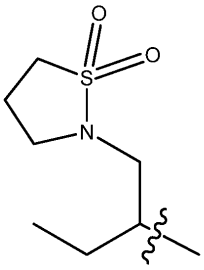
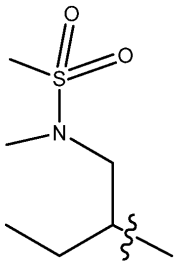
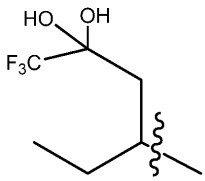
[0053] p은 0, 1, 2 또는 3;

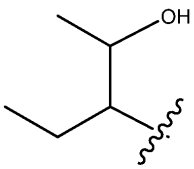
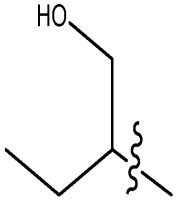
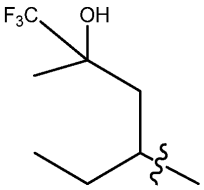
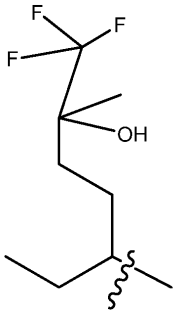
[0054] t는 각각의 경우에 독립적으로 0 또는 1 내지 6의 정수;

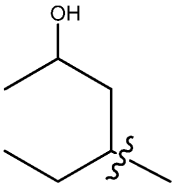
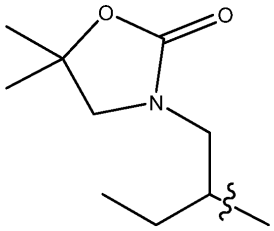
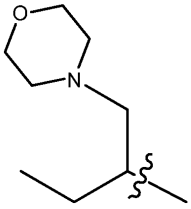
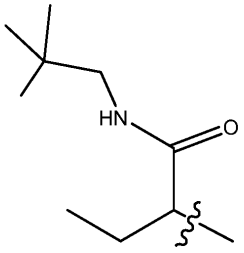
[0055] v는 각각의 경우에 독립적으로 0, 1 또는 2;

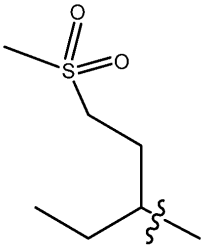
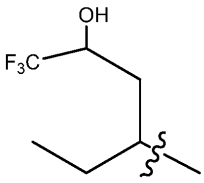
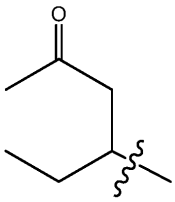
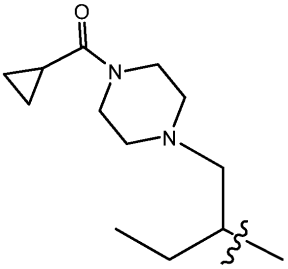
[0056] 식 I의 범위 이내의 바람직한 화합물은 식 중 R^2은 $-C(H)R^5R^6$ 또는 $-NR^7R^8$, 페닐 또는 피리딘이고, 상기 페닐 또는 상기 피리딜은 원자가에 의해 허용되는 대로 하나 이상의 R^x로 임의로 치환될 수 있는 화합물을 포함한다.

[0057] 식 I의 범위 이내의 바람직한 화합물은 식 중 R^2가 다음으로부터 선택되는 화합물을 포함하고

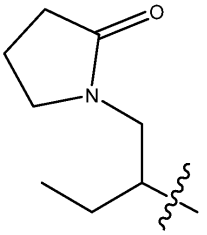
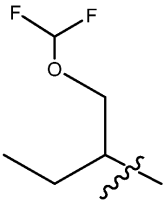
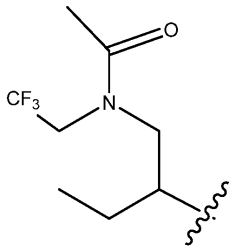
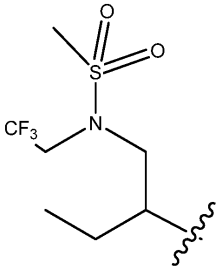
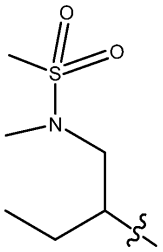
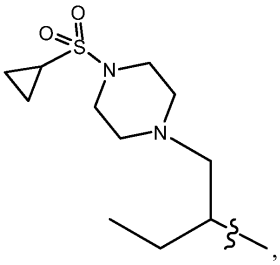
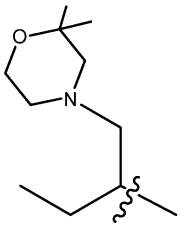
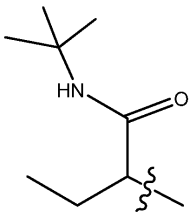
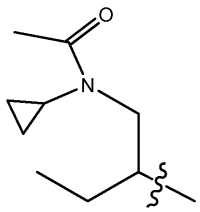
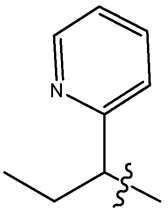
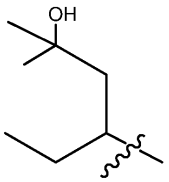
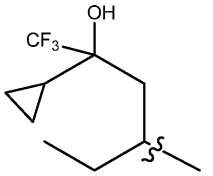
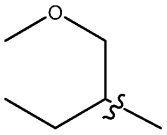

,

,

,

,


,

,

,

,

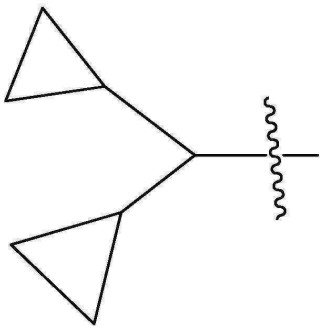
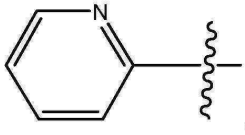
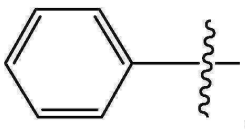

,

,

,

,


,

,

,

,

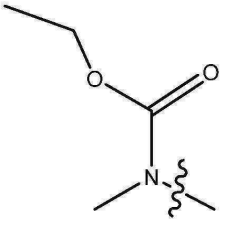
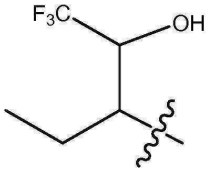
[0058]

[0059]

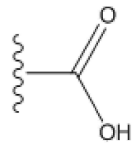
[0060]

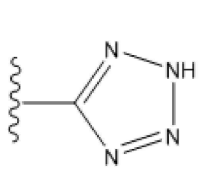
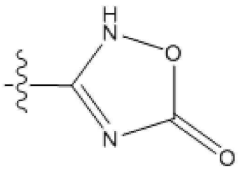
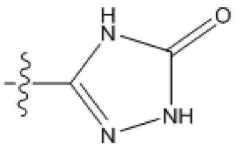
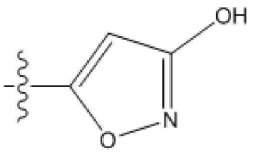
이들 중 어느 것은 원자가에 의해

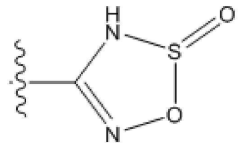
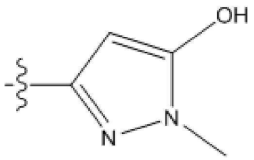
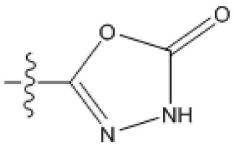
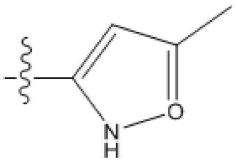
허용되는 대로 하나 이상의 R^x 기로 임의로 치환될 수 있다.

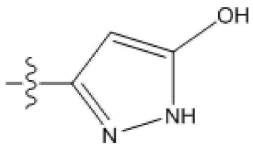
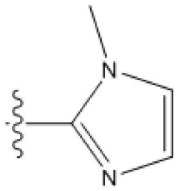
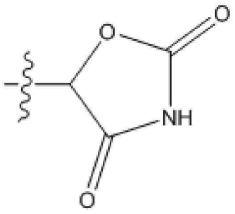
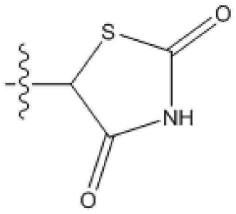
[0062] 식 I의 범위 이내의 바람직한 화합물은 식 중 R^1은

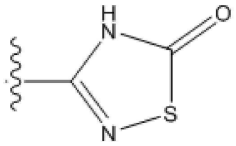
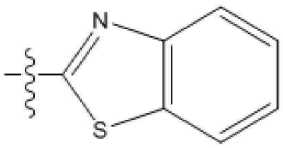
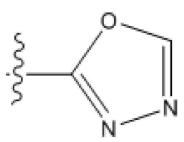
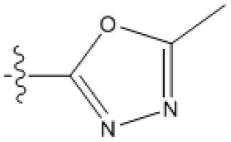


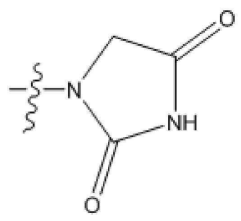
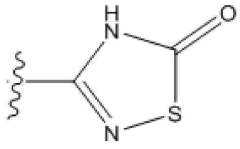
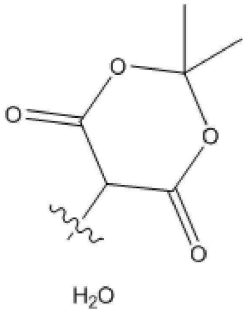
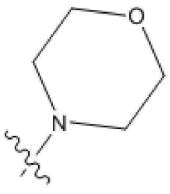
[0063] , 또는 다음으로부터 선택되는 헤테로사이클인 화합물을 포함한다

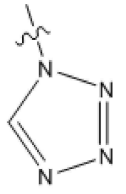
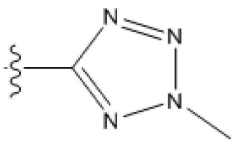
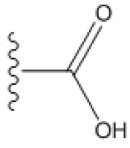
[0064]  ,  ,  ,  ,

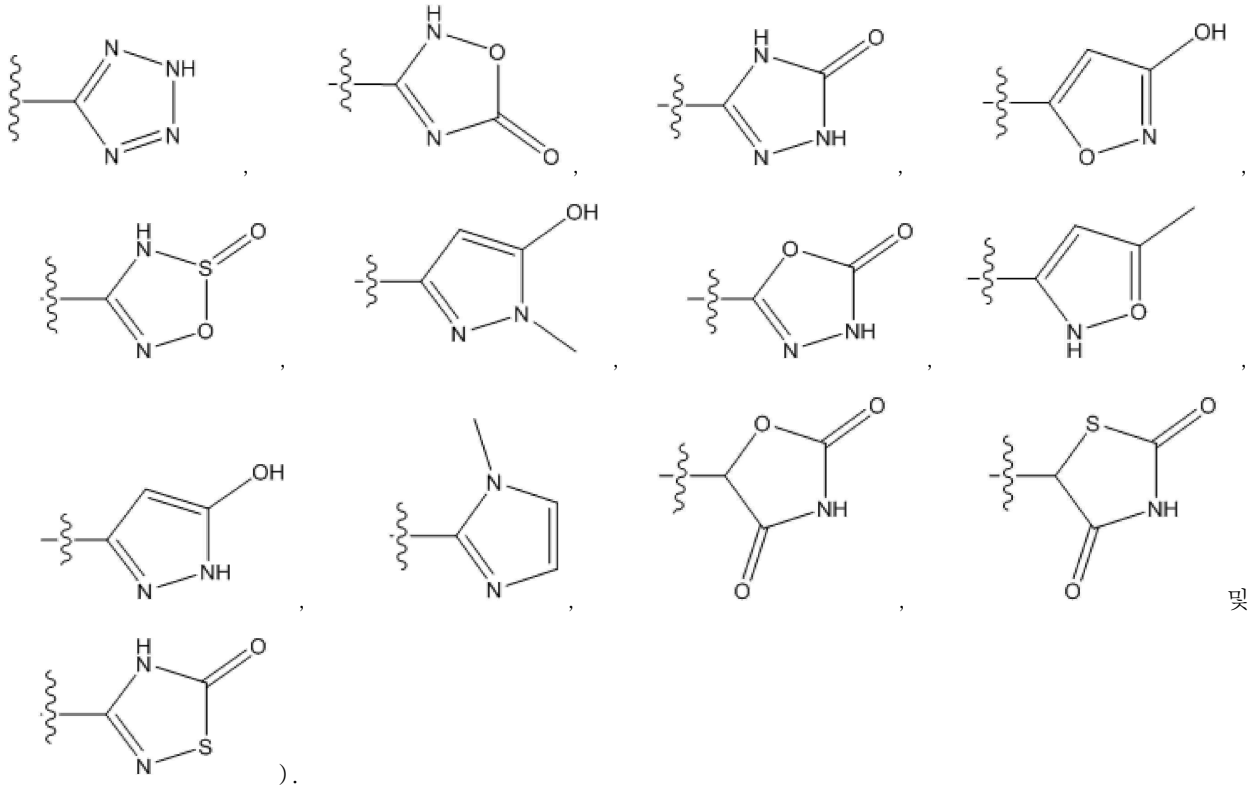
 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,

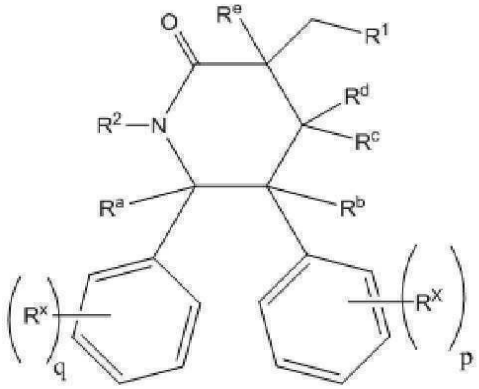
 ,  ,  ,  ,

 ,  , (가장 바람직하게는  , 또는 다음으로부터 선택되는 헤테로사이클임

[0065] 

및).

[0067] 식 I의 범위 이내의 바람직한 화합물은 식 IA의 화합물:



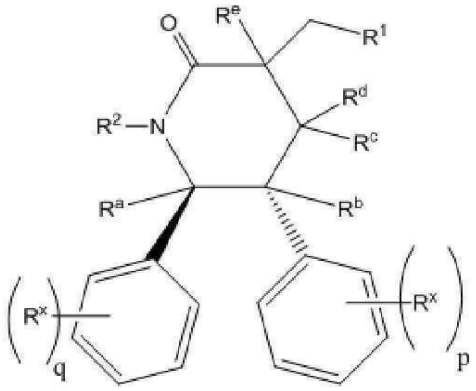
[0068]

[0069] IA

[0070] 그의 거울상 이성질체, 부분입체이성질체 및 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하고

[0071] 여기서 q 및 p는 각각 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이다. 바람직한 식 IA의 화합물은 상기에서 언급된 바람직한 R^1 및 R^2 기를 함유하는 화합물을 포함한다.

[0072] 식 I의 범위 이내의 바람직한 화합물은 식 IB의 화합물:



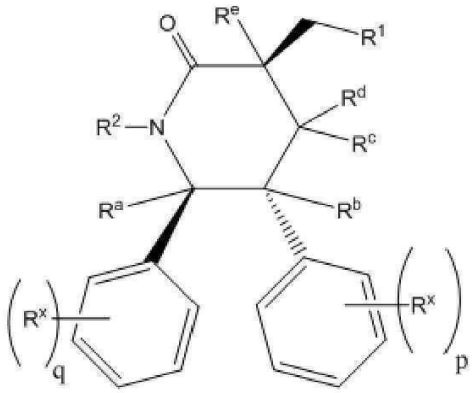
[0073]

[0074] IB

[0075] 그의 거울상 이성질체, 부분입체이성질체 및 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하고

[0076] 여기서 q 및 p는 각각 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이다. 식 IB의 바람직한 화합물은 상기에서 언급된 바람직한 R^1 및 R^2 기를 함유하는 화합물을 포함한다.

[0077] 식 I의 범위 이내의 바람직한 화합물은 식 IC의 화합물:



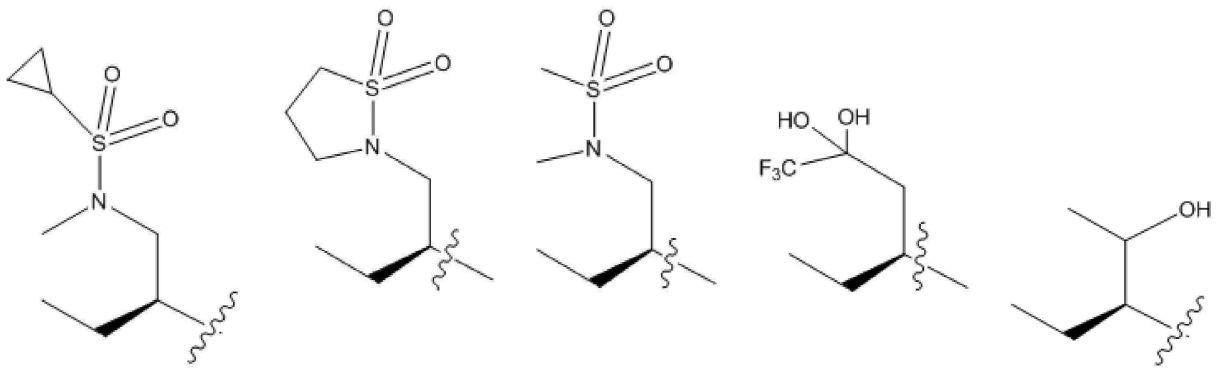
[0078]

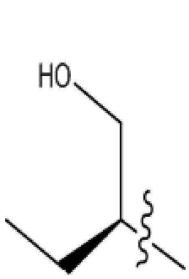
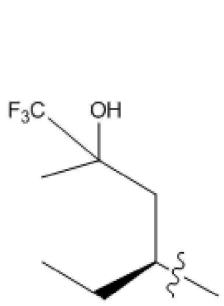
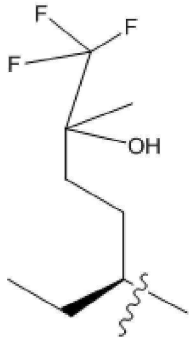
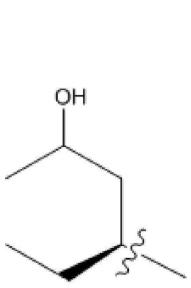
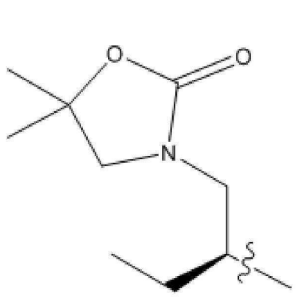
[0079] IC

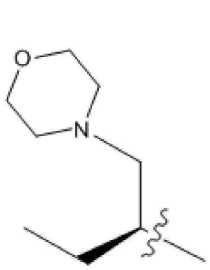
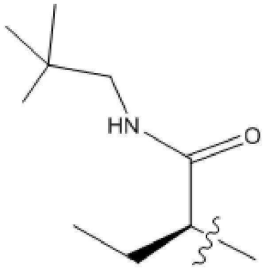
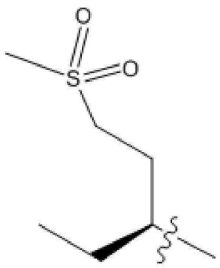
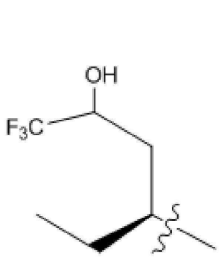
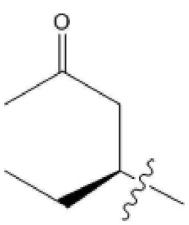
[0080] 그의 거울상 이성질체, 부분입체이성질체 및 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하고

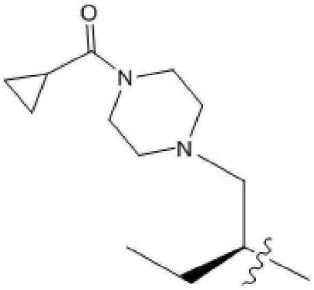
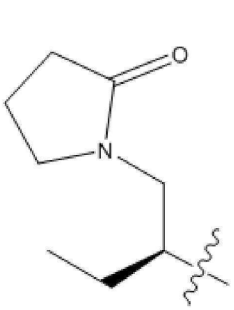
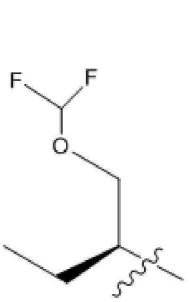
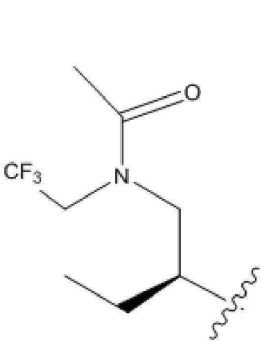
[0081] 여기서 q 및 p는 각각 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이다. 식 IC의 바람직한 화합물은 본 명세서에서 언급된 바람직한 R^1 및 R^2 기를 함유하는 화합물을 포함한다.

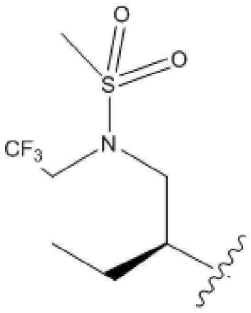
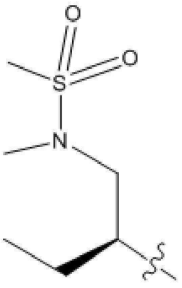
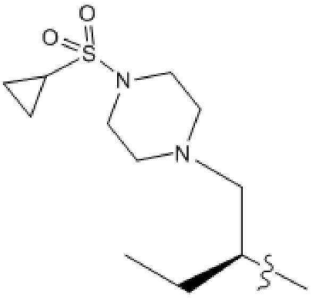
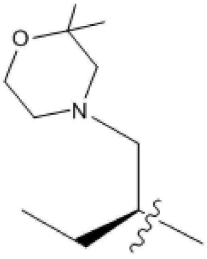
[0082] 식 IA, IB 및 IC의 범위 이내의 바람직한 화합물은 식 중 R^2가 다음으로부터 선택되는 화합물을 추가로 포함하고

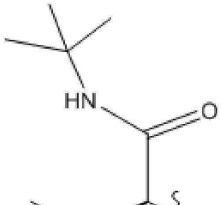
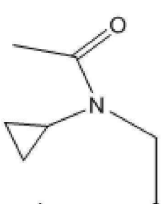
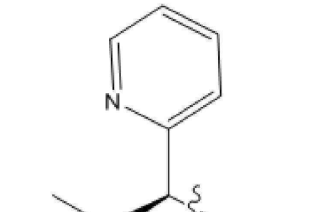
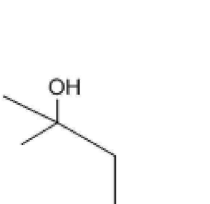
[0083] 

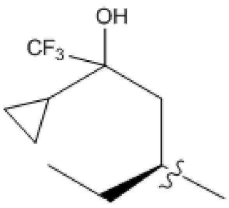






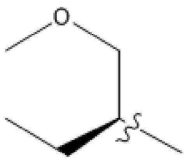






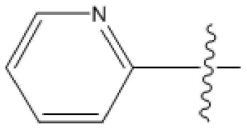





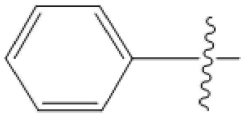
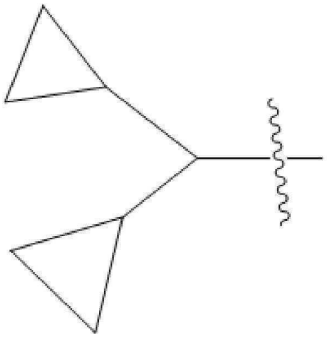
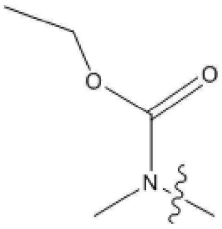





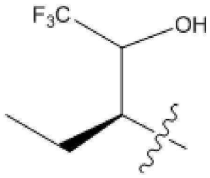







,


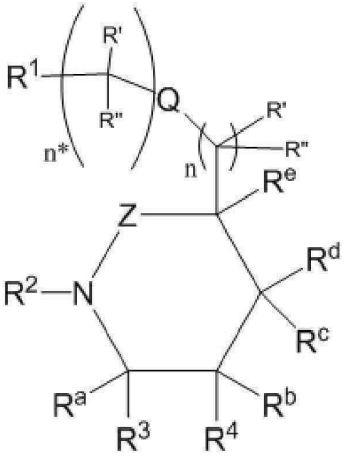
,


,

,





, , 및 이들 중 어느 것은 원자가에 의해 허용되는 대로 하나 이상의 R^x 기로 임의로 치환될 수 있다.

[0085] 또다른 양상인 양상 A에서, 본발명은 식 I의 화합물:



[0086]

[0087] I

[0088] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하고, 여기서:

[0089] Q는 n*이 1 내지 6의 정수일 때 결합 또는 임의로 O, NR^7 또는 $S(O)_v$로부터 선택될 수 있고;

[0090] Z는 C=O 또는 $S(=O)_2$;

[0091] R^a는 각각의 경우에 H, (C_1-C_3)알킬, (할로)(C_1-C_3)알킬, (히드록시)(C_1C_3)알킬, (알콕시)(C_1-C_3)알킬, 또는 시아노로부터 독립적으로 선택되고;

[0093] R^b는 H, 할로, (C_1-C_3)알킬, (할로)(C_1-C_3)알킬, (히드록시)(C_1C_3)알킬, (알콕시)(C_1-C_3)알킬, 또는 시아

노;

[0094] R^c 및 R^d는 H, 할로, (C_1-C_3)알킬, (C_1-C_3)알콕시, (할로)(C_1C_3)알킬, (할로)(C_1-C_3)알콕시, (알콕시)(C_1-C_3)알킬, 또는 (히드록시)(C_1-C_3)알킬로부터 독립적으로 선택되고,

[0095] 또는 R^c 및 R^d는 임의로 조합하여 스피로-시클로알킬 또는 헤테로시클로 링 시스템을 형성할 수 있고;

[0096] R^e는

[0097] (a) H 또는 할로; 또는

[0098] (b) (C_1-C_8)알킬, (C_3-C_8)시클로알킬, (C_3-C_8)헤테로시클로, 시아노, 할로겐, 히드록실, $-OR^5$, NR^7R^8, 또는 헤테로시클로알킬이고, 이들 중 어느 것은 원자가에 의해 허용되는 대로 1 이상의 R^x 기로 임의로 치환될 수 있거나, 또는 R^e 및 상기 R' 또는 R" 기 중 어느 하나는 임의로 조합하여 스피로-시클로알킬 또는 헤테로시클로 링 시스템을 형성할 수 있고, 또는 R^d 및 상기 R' 또는 R" 기 중 어느 하나는 임의로 조합하여 융합된 시클로알킬 또는 헤테로시클로 링 시스템을 형성할 수 있고, 또는 R^d 및 R^e는 임의로 조합하여 융합된 시클로알킬 또는 헤테로시클로 링 시스템을 형성할 수 있고;

[0099] R' 및 R"는 각각의 경우에, 각각, 독립적으로 H, 할로, (C_1-C_3)알킬, (C_1-C_3)알콕시, (할로)(C_1C_3)알킬, (할로)(C_1-C_3)알콕시, (알콕시)(C_1-C_3)알킬, (히드록시)(C_1-C_3)알킬, $S(C_1-C_3)$알킬, $C(O)(C_1C_3)$알킬, NR^7R^8, 또는 히드록실이고, 또는 동일한 탄소 원자에 결합된 R' 및 R"는 임의로 조합하여 =O을 형성할 수 있고, 또는 동일한 탄소 원자에 결합된 R' 및 R"는 임의로 조합하여 스피로-융합된 시클로알킬 또는 헤테로시클로 링 시스템을 형성할 수 있고;

[0100] R^1은

[0101] (a) $-COOH$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)NHOH$, $-C(O)NH-NH_2$, $-C(O)NHS(O)_2R^{10}$,

[0102] $-S(O)_2NHC(O)R^{10}$, $S(O)_2NR^7R^8$, $NR^7C(O)R^{10}$, $-NR^7C(O)OR^5$, $-C(O)NR^7R^8$, $NR^7S(O)_2R^{10}$,

[0103] $-NR^7C(O)\ NR^7R^8$, $-S(O)_vR^{10}$, 히드록실알킬, -시클로프로필-COOH, 또는 CN; 또는

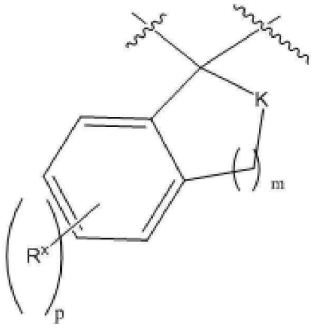
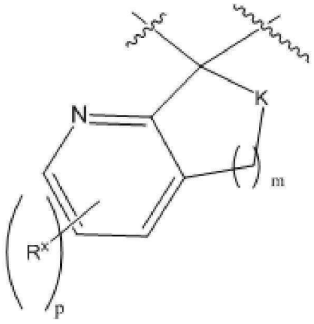
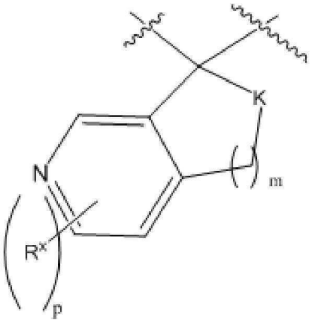
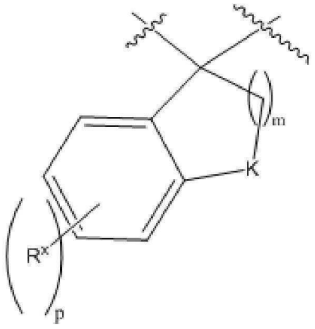
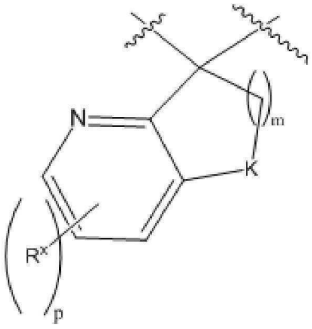
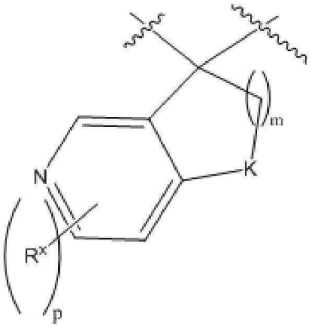
[0104] (b) 헤테로아릴 또는 헤테로시클로, 둘 중 하나는 원자가에 의해 허용되는 대로 하나 이상의 R^x 기로 임의로 독립적으로 치환될 수 있고;

[0106] R^2는

[0107] (a) $-NR^7R^8$, $NR^7C(O)OR^{10}$, $NR^7C(O)NR^7R^{10}$, 또는 $-C(R^a)R^5R^6$; 또는

[0108] (b) 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로이고, 이들 중 어느 것은 원자가에 의해 허용되는 대로 하나 이상의 R^x 기로 임의로 독립적으로 치환될 수 있고;

[0109] R^3 및 R^4는 독립적으로 아릴 또는 헤테로아릴이고, 둘 중 하나는 원자가에 의해 허용되는 대로 하나 이상의 R^x 기로 임의로 독립적으로 치환될 수 있고, 또는 R^3 및 R^a는 둘 모두가 결합되어 있는 링 탄소 원자와 함께, 또는 R^4 및 R^b는 둘 모두가 결합되어 있는 링 탄소 원자와 함께 임의로 조합하여 다음으로부터 선택되는 스피로-융합된 바이시클릭 링 시스템을 형성할 수 있고

[0111]  ,  ,  ,  ,  또는 

[0112] 여기서 K은 -O-, -NR^7-, 또는 -C(=O)NR^7;

[0113] R^5 및 R^6은 각각의 경우에, 각각, 다음으로부터 독립적으로 선택되고

[0114] (a) H 또는 CN;

[0115] (b) (알킬렌)$_t$ -OH, (알킬렌)$_t$ -OR^9, (알킬렌)$_t$ -SR^9,

[0116] (알킬렌)$_t$ -$NR^{10}R^{11}$, (알킬렌)$_t$C(O)R^9, (알킬렌)$_t$ -C(O)OR^9, (알킬렌)$_t$ -OC(O)R^9, (알킬렌)$_t$ -S(O)$_v$$R^9$, (알킬렌)$_t$NHS(O)$_2$$R^{10}$, (알킬렌)$_t$N($R^{11}$)S(O)$_2$$R^{10}$, (알킬렌)$_t$S(O)$_2$$NR^{10}R^{11}$, -$NR^{10}$C(O)$R^9$, -C(O)$NR^{10}R^{11}$, -$NR^{10}$S(O)$_2$$R^9$, S(O)$_2$$NR^{10}$, 또는 NR^{10}C(O)$NR^{10}R^{11}$; 또는

[0117] (c) 할로알킬, 할로알콕시, C_{1-6}-알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}-알키닐, C_{3-8}-시클로알킬, (C_{3-8}-시클로알킬)(C_{1-3} 알킬), C_{4-8}-시클로알케닐, 아릴, 아릴(C_{1-3}-알킬), 헤테로아릴, 헤테로아릴(C_{1-3}-알킬), 헤테로시클로 또는 헤테로시클로(C_{1-3}-알킬), 이들 중 어느 것은 원자가에 의해 허용되는 대로 하나 이상의 R^x 기로 임의로 독립적으로 치환될 수 있고;

[0118] R^7 및 R^8은 각각의 경우에, 각각, H, 시아노, -O C_{1-6}-알킬, C_{1-6}-알킬, 할로(C_{1-6})-알킬, 시클로알킬, C_{2-6}-알케닐, C_{2-6}-알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클로(C_{1-10}알킬), 또는 (C_{3-8}-시클로알킬)(C_{1-3}알킬)로부터 독립적으로 선택되고, 이들 중 어느 것은 원자가에 의해 허용되는 대로 하나 이상의 R^x로 임의로 치환될 수 있고, 또는 R^7 및 R^8는 조합하여 하나 이상의 R^x로 임의로 치환된 C_4-C_8-헤테로시클로 링을 형성할 수 있고;

[0119] R^9는 할로알킬, 할로알콕시, C_{1-6}-알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}-알키닐, C_{3-8}-시클로알킬, (C_{3-8}-시클로알킬)(C_{1-3}알킬), C_{4-8}-시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클로이고, 이들 중 어느 것은 원자가에 의해 허용되는 대로 하나 이상의 R^x 기로 임의로 독립적으로 치환될 수 있고;

[0120] R^{10} 및 R^{11}은 각각의 경우에, 각각, H, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로

시클로, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클로알킬, 또는 시클로알킬알킬로부터 독립적으로 선택되고, 이들 중 어느 것은 원자가에 의해 허용되는 대로 하나 이상의 R^x로 임의로 치환될 수 있고, 또는 R^{10} 및 R^{11}는 조합하여 하나 이상의 R^x로 임의로 치환된 헤테로시클로 링을 형성할 수 있고;

[0121] R^x는 각각의 경우에 독립적으로, 듀테륨, 할로, 시아노, 니트로, 옥소, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬, $(알킬렌)_tOR^*$, $(알킬렌)_tS(O)_vR^*$, $(알킬렌)_tNR^+R^{++}$, $(알킬렌)_tC(=O)R^*$, $(알킬렌)_tC(=S)R^*$, $(알킬렌)_tC(=O)OR^*$, $(알킬렌)_tOC(=O)R^*$, $(알킬렌)_tC(=S)OR^*$, $(알킬렌)_tC(=O)NR^+R^{++}$, $(알킬렌)_tC(=S)NR^+R^{++}$, $(알킬렌)_tN(R^+)C(=O)NR^+R^{++}$, $(알킬렌)_tN(R^+)C(=S)NR^+R^{++}$, $(알킬렌)_tN(R^+)C(=O)R^*$, $(알킬렌)_tN(R^+)C(=S)R^*$, $(알킬렌)_tOC(=O)NR^+R^{++}$, $(알킬렌)_tOC(=S)NR^+R^{++}$, $(알킬렌)_tSO_2NR^+R^{++}$, $(알킬렌)_tN(R^+)SO_2R^*$, $(알킬렌)_tN(R^+)SO_2NR^+R^{++}$, $(알킬렌)_tN(R^+)C(=O)OR^*$, $(알킬렌)_tN(R^+)C(=S)OR^*$, 또는 $(알킬렌)_tN(R^+)SO_2R^*$이고, 여기서 상기 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬, 및 헤테로시클로알킬 기는 하나 이상의 할로, 시아노, 옥소, $(알킬렌)_tOR^*$, $(알킬렌)_tS(O)_vR^*$, $(알킬렌)_tNR^+R^{++}$, $(알킬렌)_tC(=O)R^*$, $(알킬렌)_tC(=S)R^*$, $(알킬렌)_tC(=O)OR^*$, $(알킬렌)_tOC(=O)R^*$, $(알킬렌)_tC(=S)OR^*$, $(알킬렌)_tC(=O)NR^+R^{++}$, $(알킬렌)_tC(=S)NR^+R^{++}$, $(알킬렌)_tN(R^+)C(=O)NR^+R^{++}$, $(알킬렌)_tN(R^+)C(=S)NR^+R^{++}$, $(알킬렌)_tN(R^+)C(=O)R^*$, $(알킬렌)_tN(R^+)C(=S)R^*$, $(알킬렌)_tOC(=O)NR^+R^{++}$, $(알킬렌)_tOC(=S)NR^+R^{++}$, $(알킬렌)_tSO_2NR^+R^{++}$, $(알킬렌)_tN(R^+)SO_2R^*$, $(알킬렌)_tN(R^+)SO_2NR^+R^{++}$, $(알킬렌)_tN(R^+)C(=O)OR^*$, $(알킬렌)_tN(R^+)C(=S)OR^*$, 또는 $(알킬렌)_tN(R^+)SO_2R^*$ 로 추가로 독립적으로 치환될 수 있고;

[0122] R*는 H, 할로알킬, 할로알콕시, C_{1-6}-알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}-알키닐, C_{3-8}-시클로알킬, C_{4-8}-시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클로;

[0123] R^+ 및 R^{++}는 독립적으로 H, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클로알킬, 또는 시클로알킬알킬이거나, 또는 동일한 질소 원자에 결합된 R^+ 및 R^{++}은 임의로 조합하여 헤테로시클로 링 시스템을 형성할 수 있고;

[0124] m은 1, 2 또는 3;

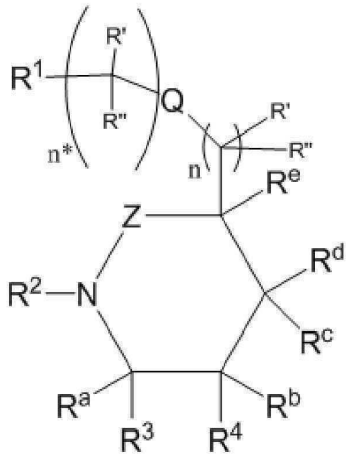
[0125] n 및 n*는 각각 0 또는 1 내지 6의 정수로부터 독립적으로 선택되고;

[0126] p은 0, 1, 2 또는 3;

[0127] t는 각각의 경우에 독립적으로 0 또는 1 내지 6의 정수; 및

[0128] v는 각각의 경우에 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

[0129] 또다른 양상인 양상 AA에서, 본발명은 식 I의 화합물:



[0130]

[0131] I

[0132] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하고, 여기서:

[0133] Q는 n*이 1 내지 6의 정수일 때 결합 또는 임의로 O, NR^7 또는 $S(O)_v$로부터 선택될 수 있고;

[0134] Z는 C=O 또는 $S(=O)_2$;

[0135] R^a는 각각의 경우에 H, (C_1-C_3)알킬, (할로)(C_1-C_3)알킬, (히드록시)(C_1C_3)알킬, (알콕시)(C_1-C_3)알킬, 또는 시아노로부터 독립적으로 선택되고;

[0136] R^b는 H, 할로, (C_1-C_3)알킬, (할로)(C_1-C_3)알킬, (히드록시)(C_1C_3)알킬, (알콕시)(C_1-C_3)알킬, 또는 시아노;

[0137] R^c 및 R^d는 H, 할로, (C_1-C_3)알킬, (C_1-C_3)알콕시, (할로)(C_1C_3)알킬, (할로)(C_1-C_3)알콕시, (알콕시)(C_1-C_3)알킬, 또는 (히드록시)(C_1-C_3)알킬로부터 독립적으로 선택되고,

[0138] 또는 R^c 및 R^d는 임의로 조합하여 스피로-시클로알킬 또는 헤테로시클로 링 시스템을 형성할 수 있고;

[0139] R^e는

[0140] (a) H 또는 할로; 또는

[0141] (b) (C_1-C_8)알킬, (C_3-C_8)시클로알킬, (C_3-C_8)헤테로시클로, 시아노, 할로겐, 히드록실, $-OR^5$, NR^7R^8, 또는 헤테로시클로알킬이고, 이들 중 어느 것은 원자가에 의해 허용되는 대로 1 이상의 R^x 기로 임의로 치환될 수 있거나, 또는 R^e 및 상기 R' 또는 R" 기 중 어느 하나는 임의로 조합하여 스피로-시클로알킬 또는 헤테로시클로 링 시스템을 형성할 수 있고, 또는 R^d 및 상기 R' 또는 R" 기 중 어느 하나는 임의로 조합하여 융합된 시클로알킬 또는 헤테로시클로 링 시스템을 형성할 수 있고, 또는 R^d 및 R^e는 임의로 조합하여 융합된 시클로알킬 또는 헤테로시클로 링 시스템을 형성할 수 있고;

[0142] R' 및 R"는 각각의 경우에, 각각, 독립적으로 H, 할로, (C_1-C_3)알킬, (C_1-C_3)알콕시, (할로)(C_1C_3)알킬, (할로)(C_1-C_3)알콕시, (알콕시)(C_1-C_3)알킬, (히드록시)(C_1-C_3)알킬, $S(C_1-C_3)$알킬, $C(O)(C_1C_3)$알킬, NR^7R^8, 또는 히드록실이거나, 또는 동일한 탄소 원자에 결합된 R' 및 R"는 임의로 조합하여 =O을 형성할 수 있고, 또는 동일한 탄소 원자에 결합된 R' 및 R"는 임의로 조합하여 스피로-융합된 시클로알킬 또는 헤테로시클로 링 시스템을 형성할 수 있고;

[0143] R^1은

[0144] (a) -COOH, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)NHOH$, $-C(O)NH-NH_2$, $-C(O)NHS(O)_2R^{10}$,

[0145] $-S(O)_2NHC(O)R^{10}$, $S(O)_2NR^7R^8$, $NR^7C(O)R^{10}$, $-NR^7C(O)OR^5$, $-C(O)NR^7R^8$, $NR^7S(O)_2R^{10}$, $-NR^7C(O)NR^7R^8$, $-S(O)_vR^{10}$, 히드록실알킬, -시클로프로필-COOH, 또는 CN; 또는

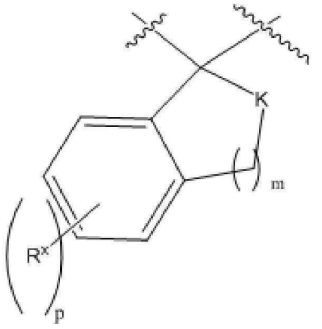
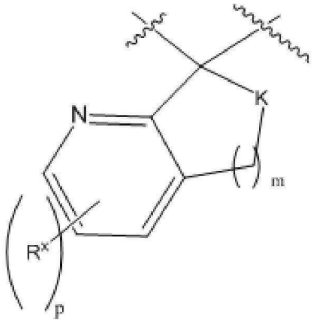
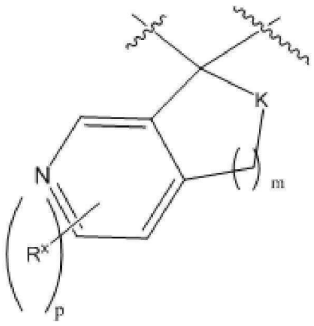
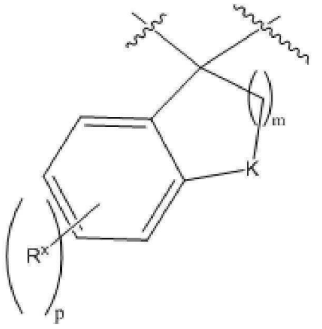
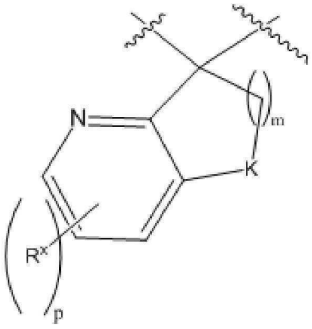
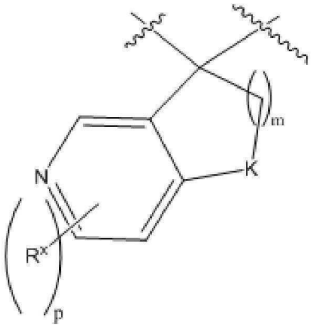
[0146] (b) 헤테로아릴 또는 헤테로시클로, 둘 중 하나는 원자가에 의해 허용되는 대로 하나 이상의 R^x 기로 임의로 독립적으로 치환될 수 있고;

[0147] R^2는

[0148] (a) $-NR^7R^8$, $NR^7C(O)OR^{10}$, $NR^7C(O)NR^7R^{10}$, 또는 $-C(R^a)R^5R^6$; 또는

[0149] (b) 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로이고, 이들 중 어느 것은 원자가에 의해 허용되는 대로 하나 이상의 R^x 기로 임의로 독립적으로 치환될 수 있고;

[0150] R^3 및 R^4는 독립적으로 아릴 또는 헤테로아릴이고, 둘 중 하나는 원자가에 의해 허용되는 대로 하나 이상의 R^x 기로 임의로 독립적으로 치환될 수 있고, 또는 R^3 및 R^a는 둘 모두가 결합되어 있는 링 탄소 원자와 함께, 또는 R^4 및 R^b는 둘 모두가 결합되어 있는 링 탄소 원자와 함께 임의로 조합하여 다음으로부터 선택되는 스피로-융합된 바이시클릭 링 시스템을 형성할 수 있고

[0152]  ,  ,  ,
 ,  , 또는 

[0153] 여기서 K은 -O-, $-NR^7-$, 또는 $-C(=O)NR^7$;

[0154] R^5 및 R^6은 각각의 경우에, 각각, 다음으로부터 독립적으로 선택되고

[0155] (a) H 또는 CN;

[0156] (b) $(\text{알킬렌})_t$ -OH, $(\text{알킬렌})_t$ $-OR^9$, $(\text{알킬렌})_t$ $-SR^9$,

[0157] $(\text{알킬렌})_t$ $-NR^{10}R^{11}$, $(\text{알킬렌})_tC(O)R^9$, $(\text{알킬렌})_t$ $-C(O)OR^9$, $(\text{알킬렌})_t$ $-OC(O)R^9$, $(\text{알킬렌})_t$ $-S(O)_vR^9$, (알킬

렌)$_t$NHS(O)$_2$R^{10}, (알킬렌)$_t$N(R^{11})S(O)$_2$R^{10}, (알킬렌)$_t$S(O)$_2$NR^{10}R^{11}, (알킬렌)$_t$N(R^{11})S(O)$_2$NR^{10}R^{11}, -NR^{10}C(O)R^9, -C(O)NR^{10}R^{11}, -NR^{10}S(O)$_2$R^9, S(O)$_2$NR^{10}, 또는 NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}; 또는

[0158] (c) 할로알킬, 할로알콕시, C_{1-6}-알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}-알키닐, C_{3-8}-시클로알킬, (C_{3-8}-시클로알킬)(C_{1-3} 알킬), C_{4-8}-시클로알케닐, 아릴, 아릴(C_{1-3}-알킬), 헤테로아릴, 헤테로아릴(C_{1-3}-알킬), 헤테로시클로 또는 헤테로시클로(C_{1-3}-알킬), 이들 중 어느 것은 원자가에 의해 허용되는 대로 하나 이상의 R^x 기로 임의로 독립적으로 치환될 수 있고;

[0159] R^7 및 R^{8}은 각각의 경우에, 각각, H, 시아노, -O C_{1-6}-알킬, C_{1-6}-알킬, 할로(C_{1-6})-알킬, 시클로알킬, C_{2-6}-알케닐, C_{2-6}-알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클로(C_{1-10}알킬), 또는 (C_{3-8}-시클로알킬)(C_{1-3}알킬)로부터 독립적으로 선택되고, 이들 중 어느 것은 원자가에 의해 허용되는 대로 하나 이상의 R^{x}로 임의로 치환될 수 있고, 또는 R^7 및 R^{8}는 조합하여 하나 이상의 R^{x}로 임의로 치환된 C_4-C_8-헤테로시클로 링을 형성할 수 있고;

[0160] R^{9}는 할로알킬, 할로알콕시, C_{1-6}-알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}-알키닐, C_{3-8}-시클로알킬, (C_{3-8}-시클로알킬)(C_{1-3}알킬), C_{4-8}-시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로, 또는 헤테로시클로알킬이고, 이들 중 어느 것은 원자가에 의해 허용되는 대로 하나 이상의 R^x 기로 임의로 독립적으로 치환될 수 있고;

[0161] R^{10} 및 R^{11}은 각각의 경우에, 각각, H, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클로알킬, 또는 시클로알킬알킬로부터 독립적으로 선택되고, 이들 중 어느 것은 원자가에 의해 허용되는 대로 하나 이상의 R^{x}로 임의로 치환될 수 있고, 또는 R^{10} 및 R^{11}는 조합하여 하나 이상의 R^{x}로 임의로 치환된 헤테로시클로 링을 형성할 수 있고;

[0162] R^{x}는 각각의 경우에 독립적으로, 듀테륨, 할로, 시아노, 니트로, 옥소, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬, (알킬렌)$_t$OR*, (알킬렌)$_t$S(O)$_v$R*, (알킬렌)$_t$NR$^+$R^{++}, (알킬렌)$_t$C(=O)R*, (알킬렌)$_t$C(=S)R*, (알킬렌)$_t$C(=O)OR*, (알킬렌)$_t$OC(=O)R*, (알킬렌)$_t$C(=S)OR*, (알킬렌)$_t$C(=O)NR$^+$R^{++}, (알킬렌)$_t$C(=S)NR$^+$R^{++}, (알킬렌)$_t$N(R$^+$)C(=O)NR$^+$R^{++}, (알킬렌)$_t$N(R$^+$)C(=S)NR$^+$R^{++}, (알킬렌)$_t$N(R$^+$)C(=O)R*, (알킬렌)$_t$N(R$^+$)C(=S)R*, (알킬렌)$_t$OC(=O)NR$^+$R^{++}, (알킬렌)$_t$OC(=S)NR$^+$R^{++}, (알킬렌)$_t$SO$_2$NR$^+$R^{++}, (알킬렌)$_t$N(R$^+$)SO$_2$R*, (알킬렌)$_t$N(R$^+$)SO$_2$NR$^+$R^{++}, (알킬렌)$_t$N(R$^+$)C(=O)OR*, (알킬렌)$_t$N(R$^+$)C(=S)OR*, 또는 (알킬렌)$_t$N(R$^+$)SO$_2$R*이고, 여기서 상기 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬, 및 헤테로시클로알킬 기는 하나 이상의 할로, 시아노, 옥소, (알킬렌)$_t$OR*, (알킬렌)$_t$S(O)$_v$R*, (알킬렌)$_t$NR$^+$R^{++}, (알킬렌)$_t$C(=O)R*, (알킬렌)$_t$C(=S)R*, (알킬렌)$_t$C(=O)OR*, (알킬렌)$_t$OC(=O)R*, (알킬렌)$_t$C(=S)OR*, (알킬렌)$_t$C(=O)NR$^+$R^{++}, (알킬렌)$_t$C(=S)NR$^+$R^{++}, (알킬렌)$_t$N(R$^+$)C(=O)NR$^+$R^{++}, (알킬렌)$_t$N(R$^+$)C(=S)NR$^+$R^{++}, (알킬렌)$_t$N(R$^+$)C(=O)R*, (알킬렌)$_t$N(R$^+$)C(=S)R*, (알킬렌)$_t$OC(=O)NR$^+$R^{++}, (알킬렌)$_t$OC(=S)NR$^+$R^{++}, (알킬렌)$_t$SO$_2$NR$^+$R^{++}, (알킬렌)$_t$N(R$^+$)SO$_2$R*, (알킬렌)$_t$N(R$^+$)SO$_2$NR$^+$R^{++}, (알킬렌)$_t$N(R$^+$)C(=O)OR*, (알킬렌)$_t$N(R$^+$)C(=S)OR*, 또는 (알킬렌)$_t$N(R$^+$)SO$_2$R* 로 추가로 독립적으로 치환될 수 있고;

[0163] R*는 H, 할로알킬, 할로알콕시, C_{1-6}-알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}-알키닐, C_{3-8}-시클로알킬, C_{4-8}-시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클로;

[0164] R^{+} 및 R^{++}는 독립적으로 H, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클로알킬, 또는 시클로알킬알킬이거나, 또는 동일한 질소 원자에 결합된 R^{+} 및 R^{++}은 임의로 조합하여 헤테로시클로 링 시스템을 형성할 수 있고;

[0165] m은 1, 2 또는 3;

[0166] n 및 n*는 각각 0 또는 1 내지 6의 정수로부터 독립적으로 선택되고;

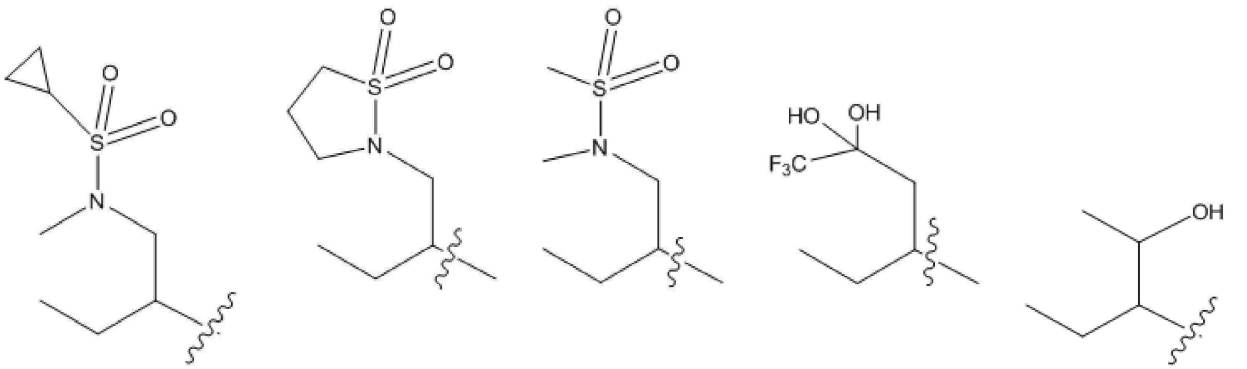
[0167] p은 0, 1, 2 또는 3;

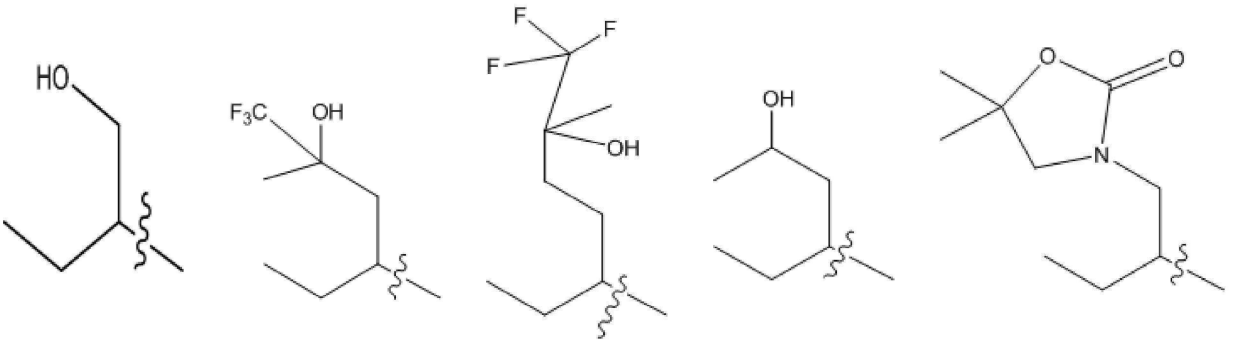
[0168] t는 각각의 경우에 독립적으로 0 또는 1 내지 6의 정수; 및

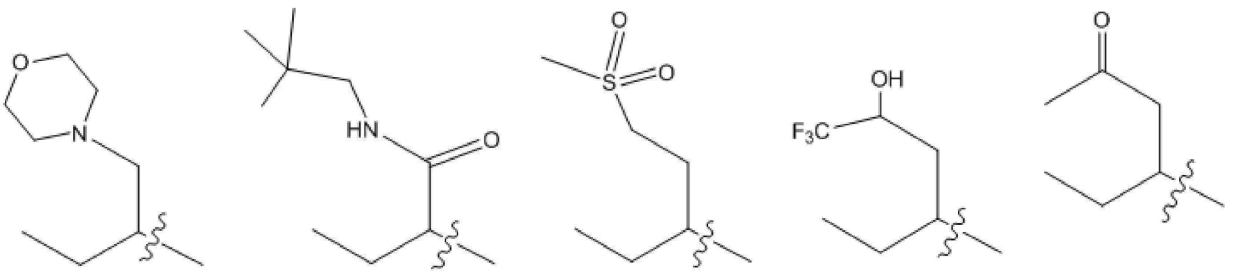
[0169] v는 각각의 경우에 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

[0170] 양상 A 또는 AA의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 또다른 구체예인 구체예 2에서, R^{2}은 $-C(H)R^{5}R^{6}$, $-NR^{7}R^{8}$, 페닐 또는 피리딘이고, 여기서 상기 페닐 또는 상기 피리딜은 원자가에 의해 허용되는 대로 하나 이상의 R^{x}로 임의로 치환될 수 있다.

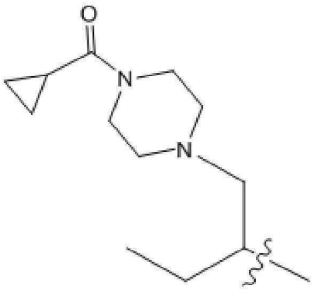
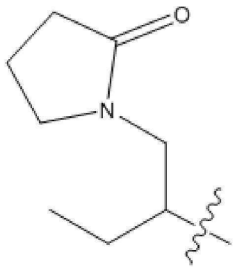
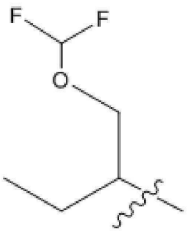
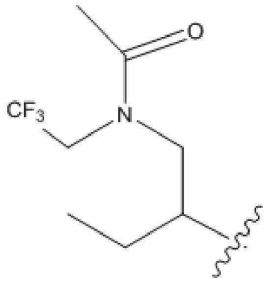
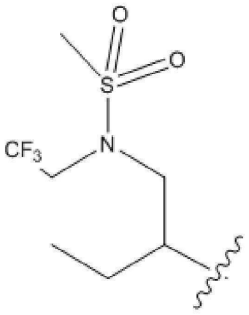
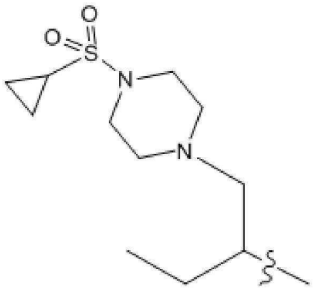
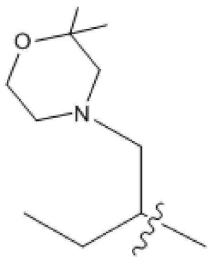
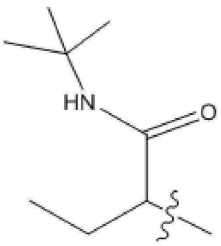
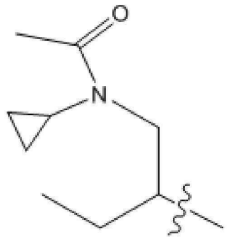
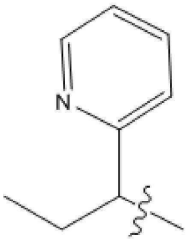
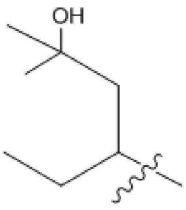
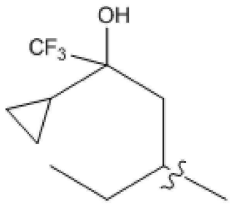
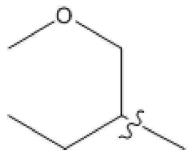
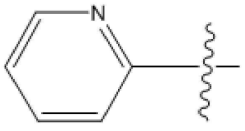
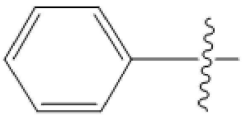
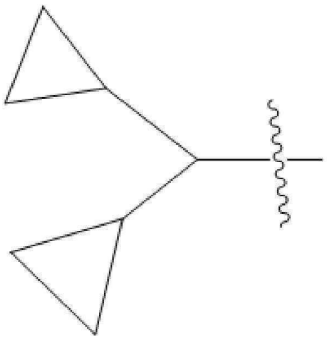
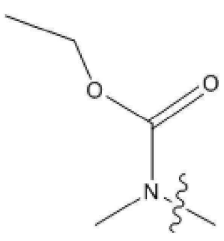
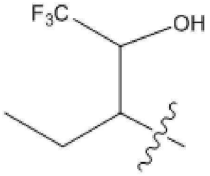
[0171] 양상 A 또는 AA의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 또다른 구체예인 구체예 3에서, R^{2}은 다음으로부터 선택되고

[0172] 

,


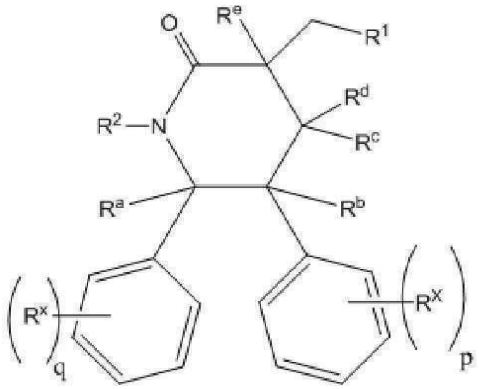
,


,

, 또는 , 이들 중 어느 것은 원자가에 의해 허용되는 대로 하나 이상의 R^x 기로 임의로 치환될 수 있다.

[0173] 또다른 구체예인 구체예 4에서, 양상 A 또는 AA의 화합물은 식 IA의 구조

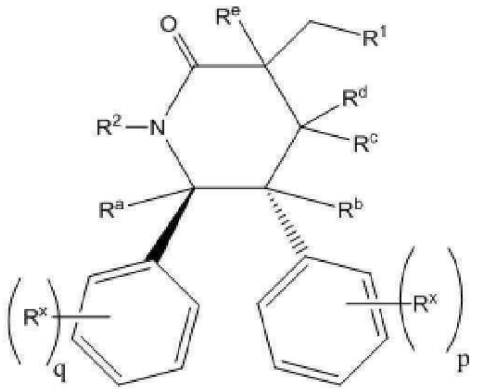


[0174]

[0175] IA

[0176] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 가지고, 여기서 q 및 p는 각각 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이다.

[0177] 또다른 구체예인 구체예 5에서, 양상 A 또는 AA의 화합물은 식 IB의 구조

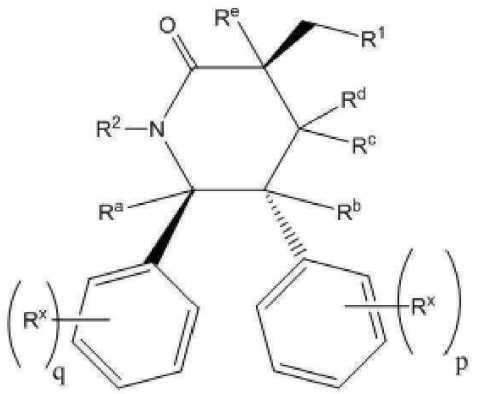


[0178]

[0179] IB

[0180] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 가지고, 여기서 q 및 p는 각각 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이다.

[0181] 또다른 구체예인 구체예 6에서, 양상 A 또는 AA의 화합물은 식 IC의 구조

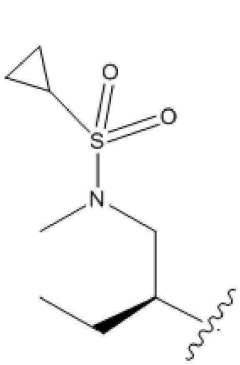
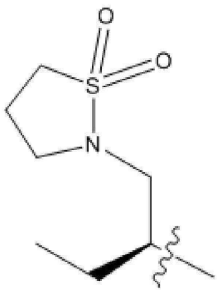
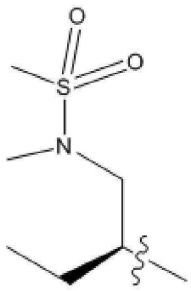
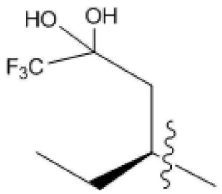
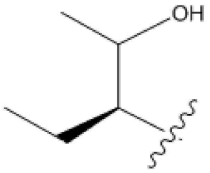
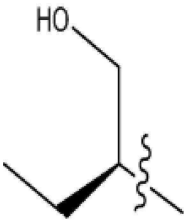
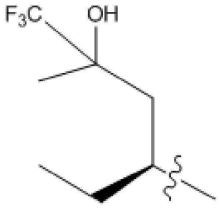
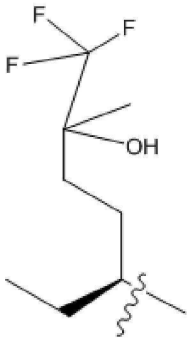
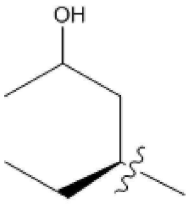
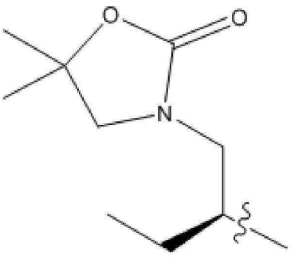
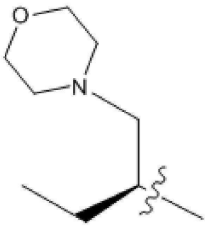
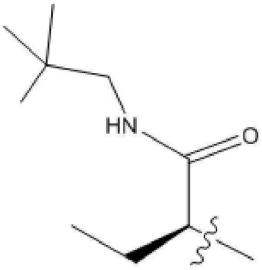
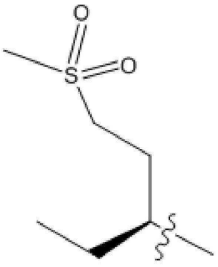
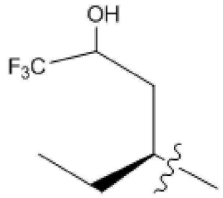
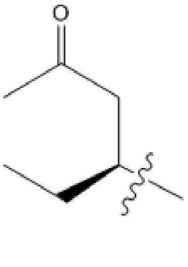
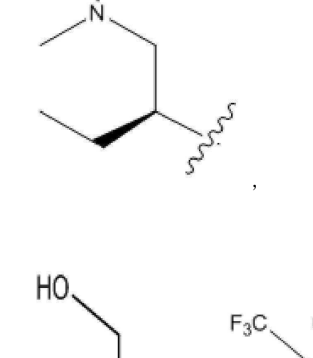
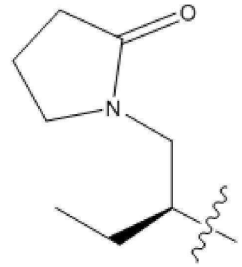
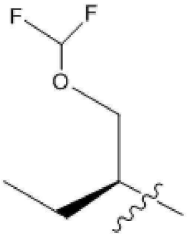
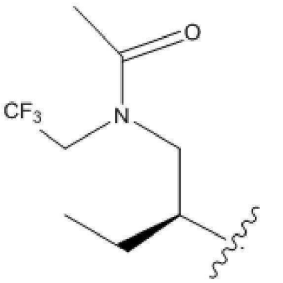


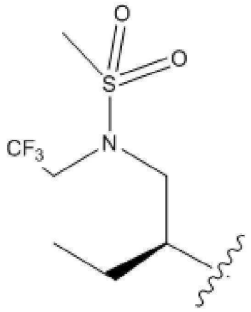
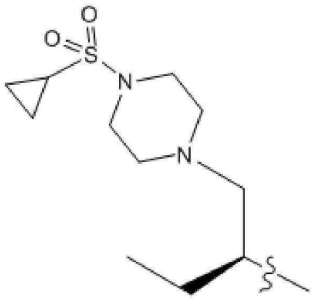
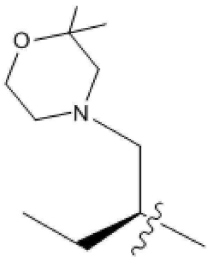
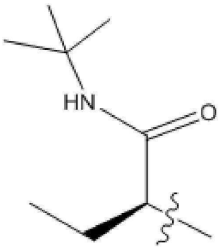
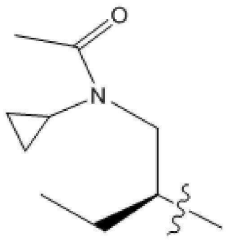
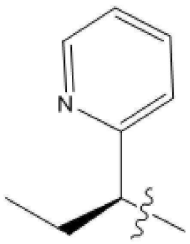
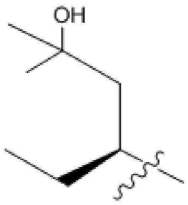
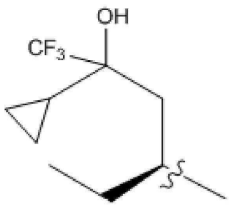
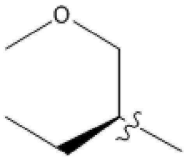
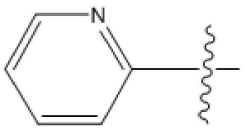
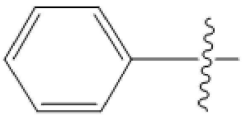
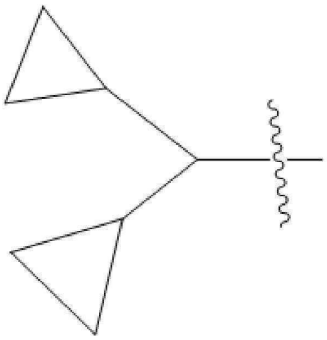
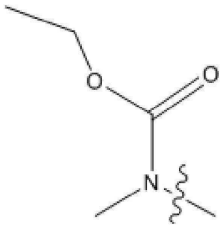
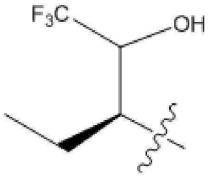
[0183]

[0184] IC

[0185] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 가지고, 여기서 q 및 p는 각각 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이다.

[0187] 구체예 6 (구체예 7), 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 또다른 양상에서, R^2은 다음으로부터 선택되고

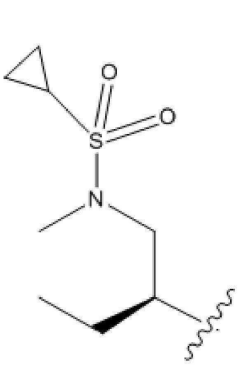
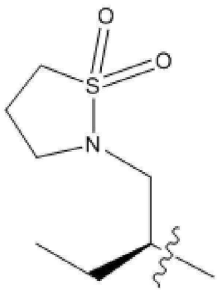
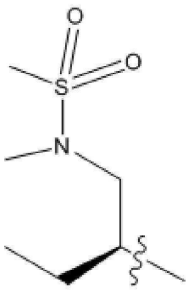
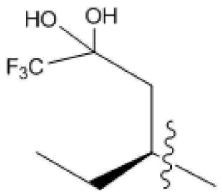
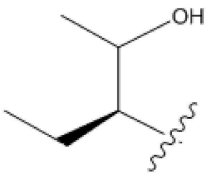
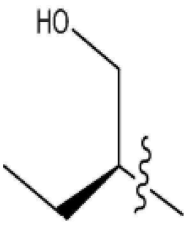
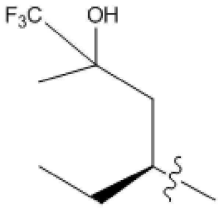
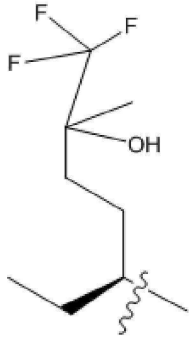
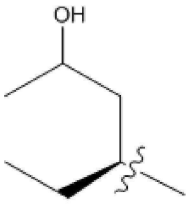
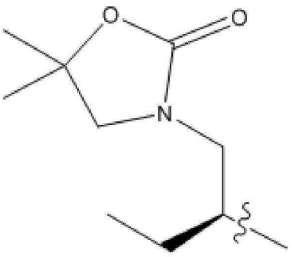
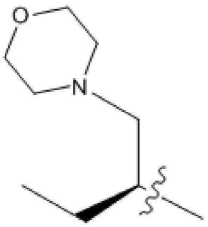
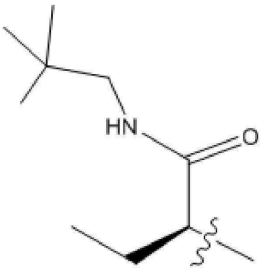
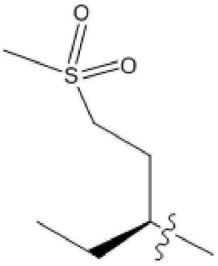
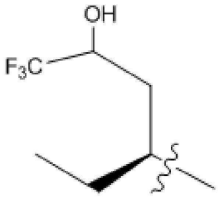
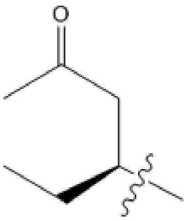
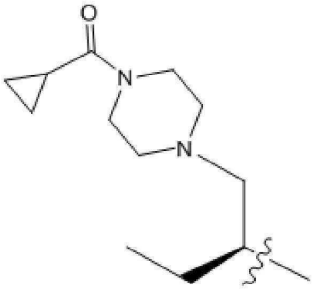
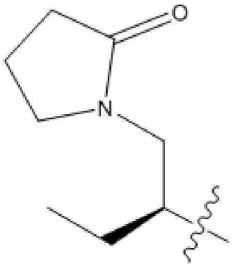
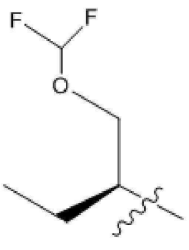
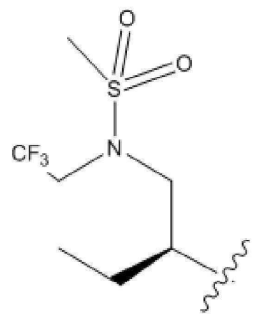
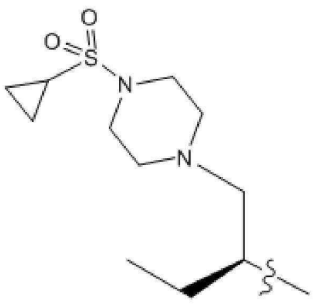
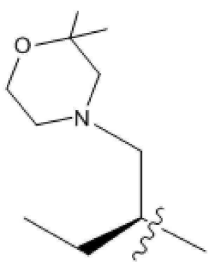
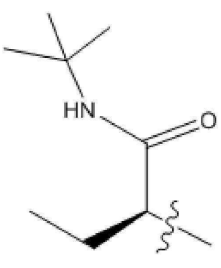
[0188]  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

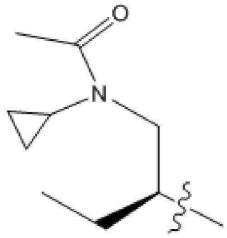
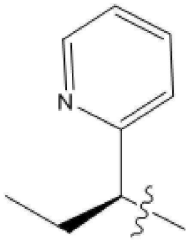
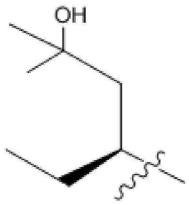
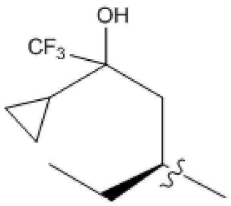
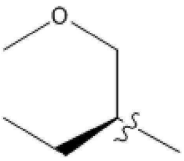
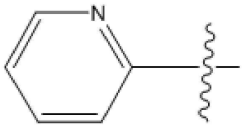
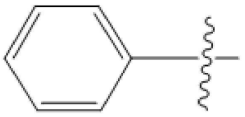
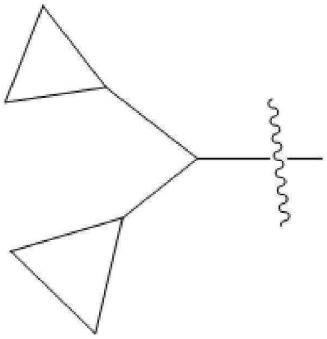
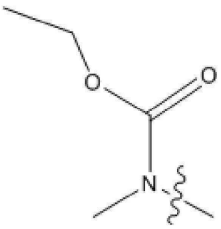
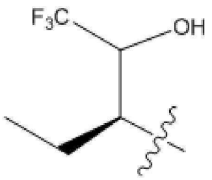















, 또는 , 이들 중 어느 것은 원자가에 의해 허용되는 대로 하나 이상의 R^x 기로 임의로 치환될 수 있다.

[0189] 구체예 6 (구체예 8) 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 또다른 양상에서,

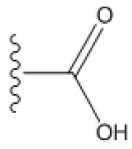
[0190] R^2은 다음으로부터 선택되고

[0191]  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  ,  ,  , 

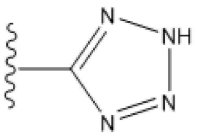
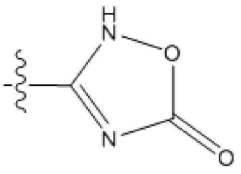
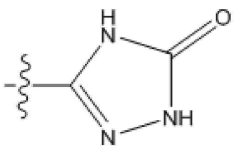
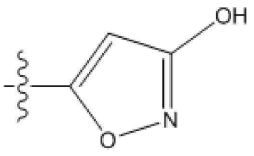
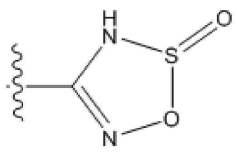
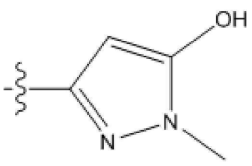
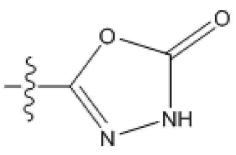
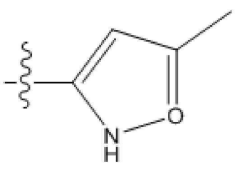











, 또는 , 이들 중 어느 것은 원자가에 의해 허용되는 대로 하나 이상의 R^x 기로 임의로 치환될 수 있고;

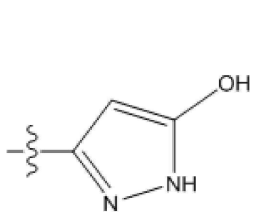
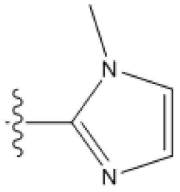
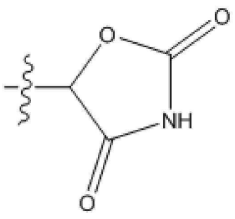
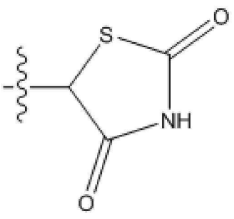
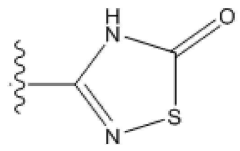
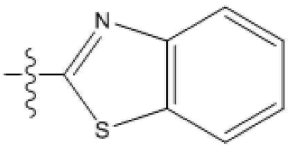
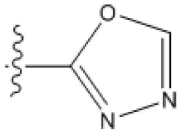
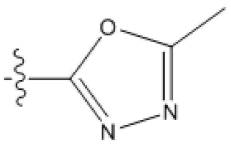
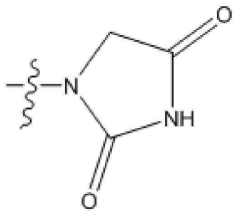
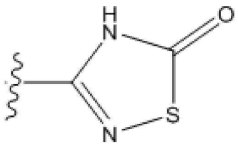
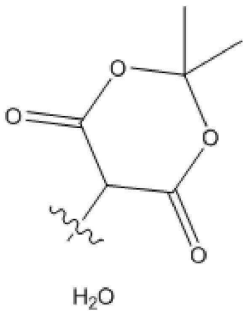
[0192] R^1은

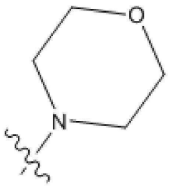
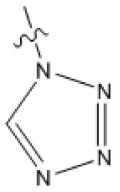
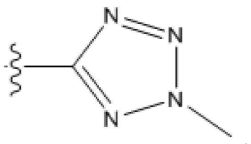


[0193] , 또는 헤테로아릴 또는 다음으로부터 선택되는 헤테로사이클이고

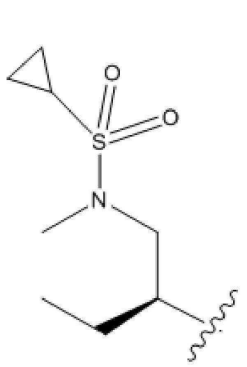
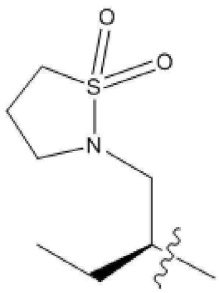
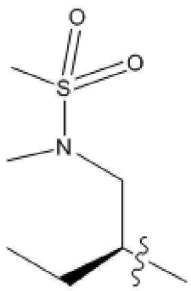
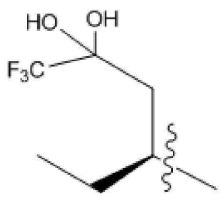
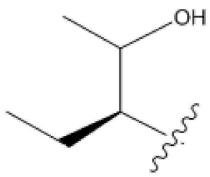
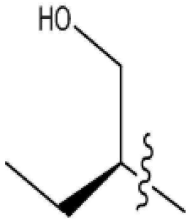
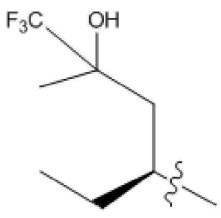
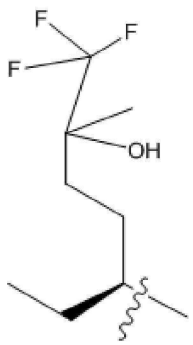
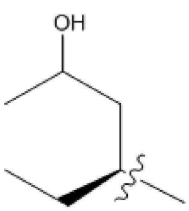
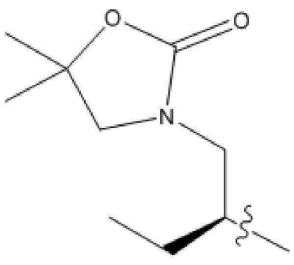
[0194] , , , , , , , ,

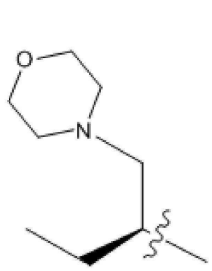
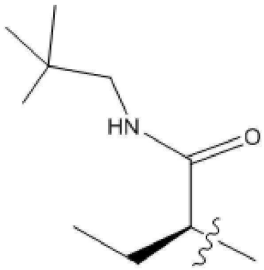
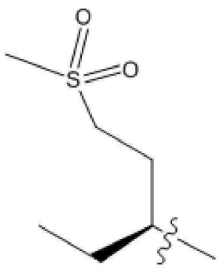
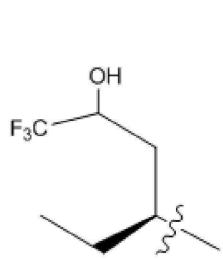
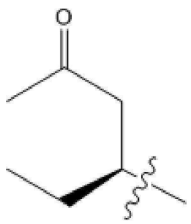

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


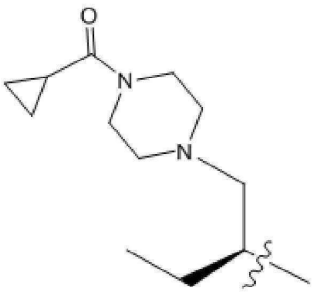
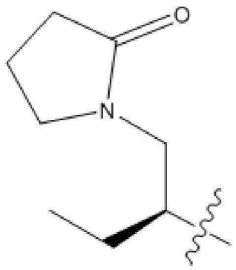
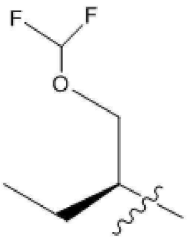
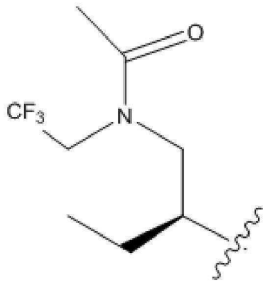
,

,

, 또는

.

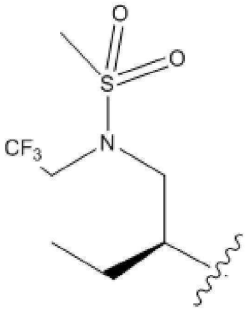
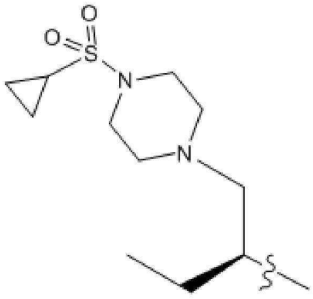
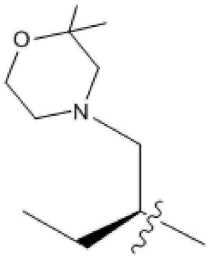
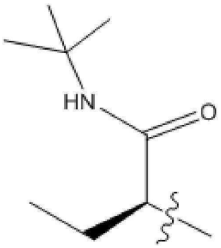
[0196] 구체예 6 (구체예 9), 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 또다른 양상에서,

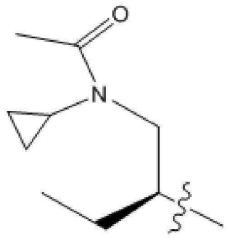
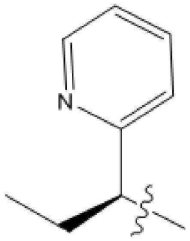
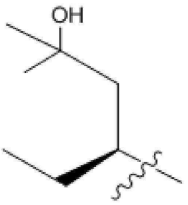
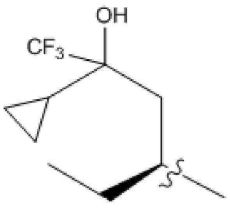
[0197] R^2은 다음으로부터 선택되고

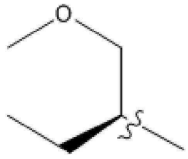
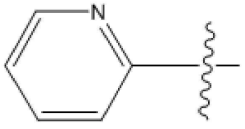
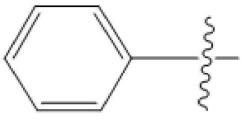
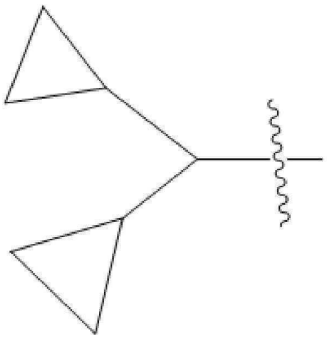
[0198]

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

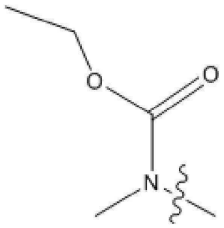
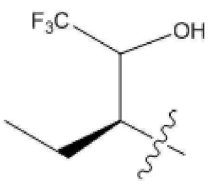






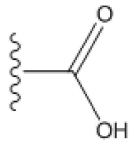





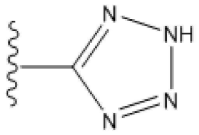
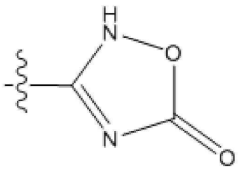
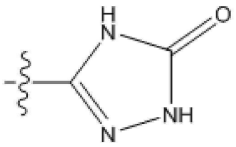
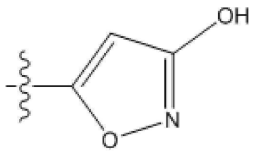
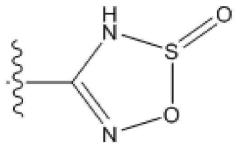
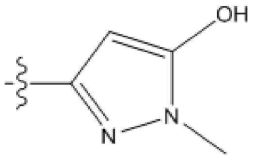
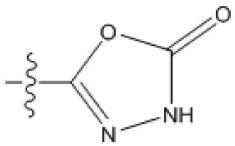
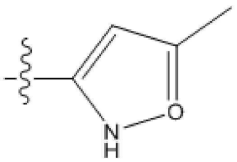
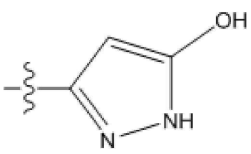
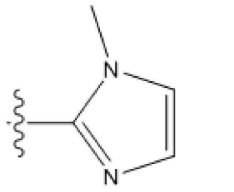
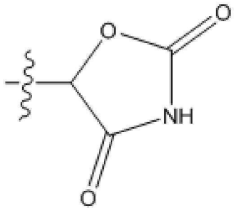
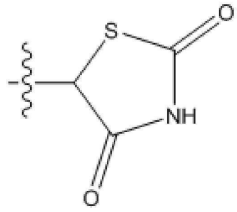
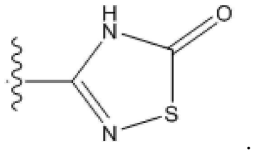



, 또는 , 이들 중 어느 것은 원자가에 의해 허용되는 대로 하나 이상의 R^x 기로 임의로 치환될 수 있고;

[0199] R^1은

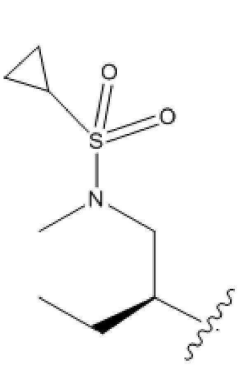
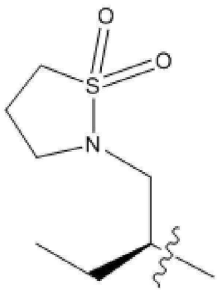
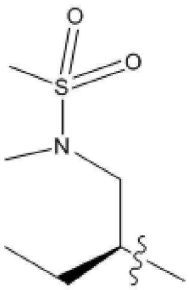
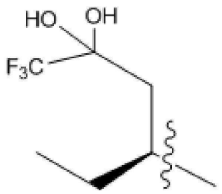
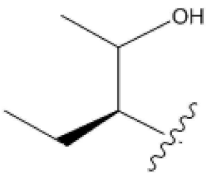
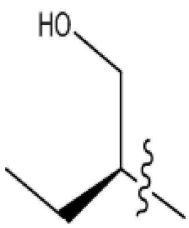
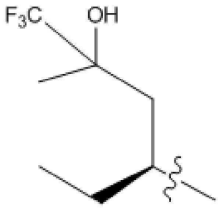
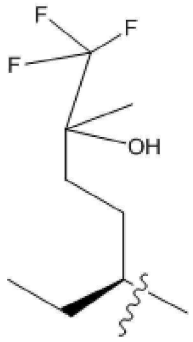
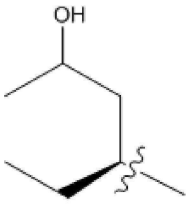
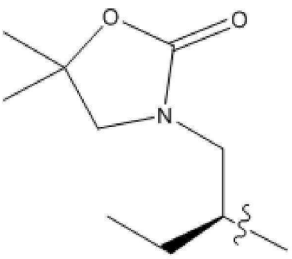
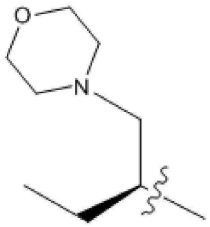
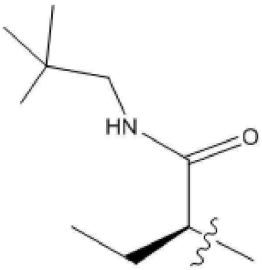
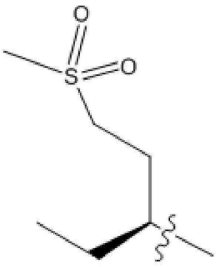
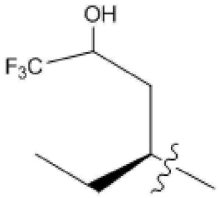
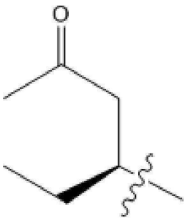
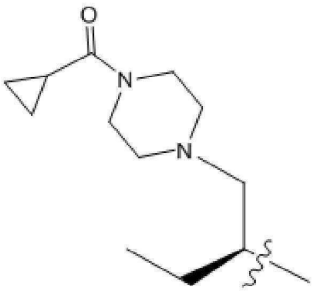
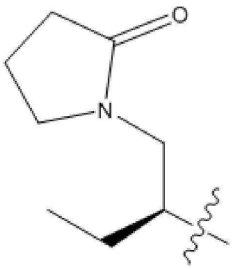
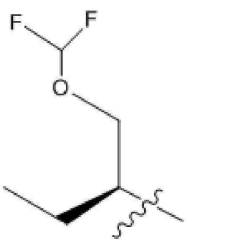
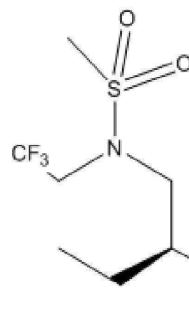
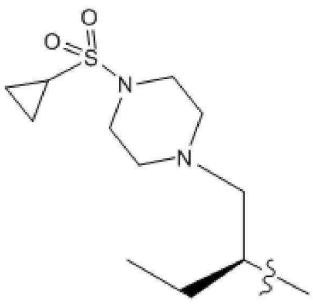
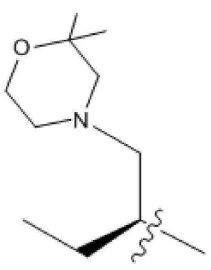
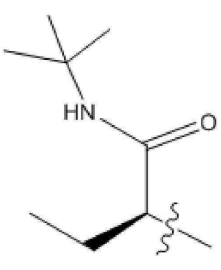


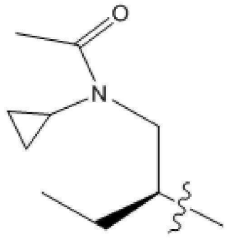
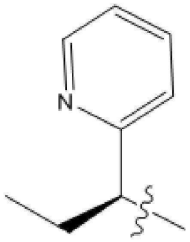
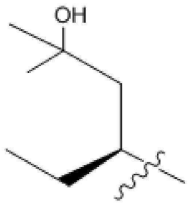
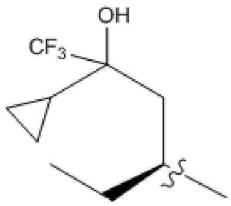
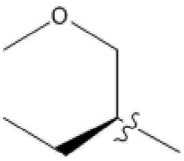
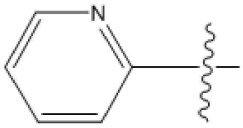
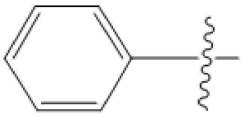
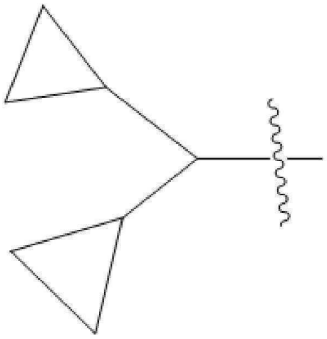
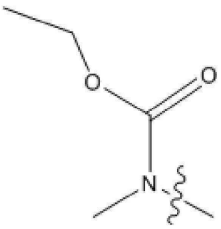
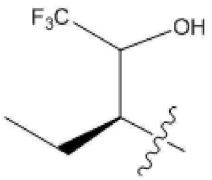
[0200] , 또는 헤테로아릴 또는 다음으로부터 선택되는 헤테로사이클이고

[0201]  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 또는  .

[0202] 구체예 6 (구체예 10), 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 또다른 양상에서,

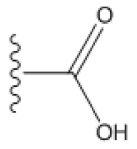
[0203] R^2은 다음으로부터 선택되고

[0204]  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  ,  ,  , 

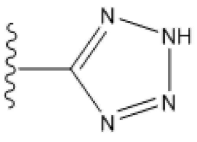











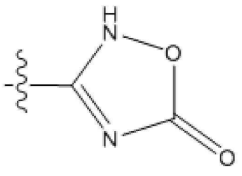
, 또는 , 이들 중 어느 것은 원자가에 의해 허용되는 대로 하나 이상의 R^x 기로 임의로 치환될 수 있고;

[0205] R^1은

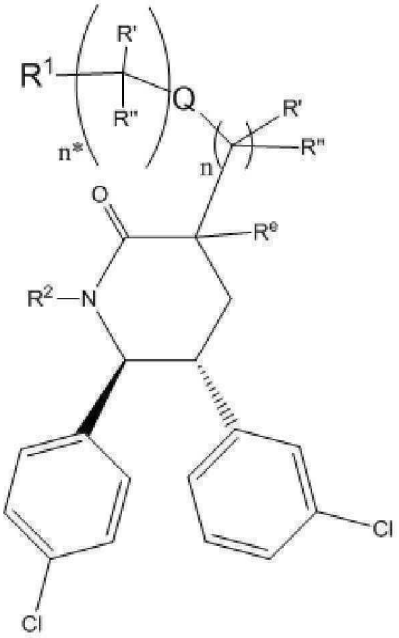


[0206] , 또는 헤테로아릴 또는 다음으로부터 선택되는 헤테로사이클이다



[0207] 또는  .

[0208] 또다른 구체예인 구체예 11에서, 양상 A의 화합물은 식 ID의 구조



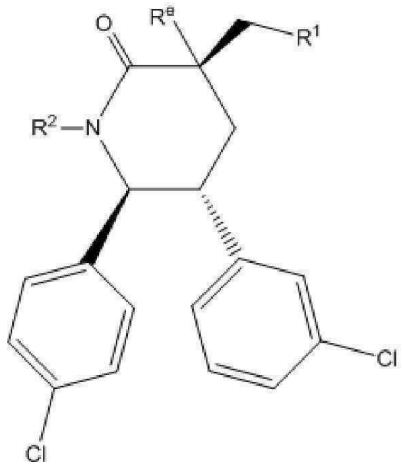
[0209]

[0210] ID

[0211] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 가진다.

[0212] 구체예 11 (구체예 12), 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 또다른 양상에서, Re는 H 또는 메틸 또는 에틸이다.

[0213] 또다른 구체예인 구체예 13에서, 양상 A의 화합물은 식 IE의 구조



[0214]

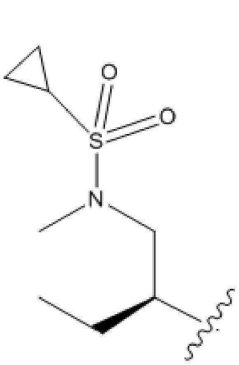
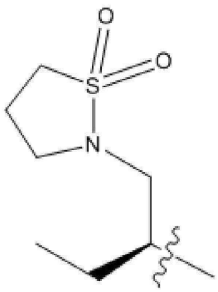
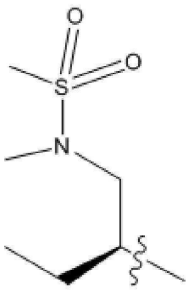
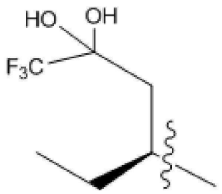
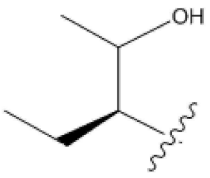
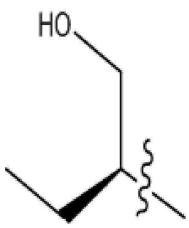
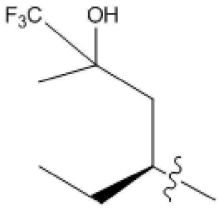
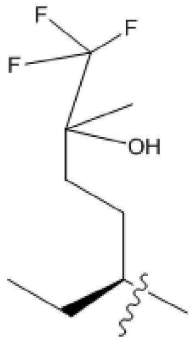
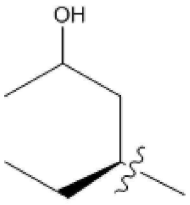
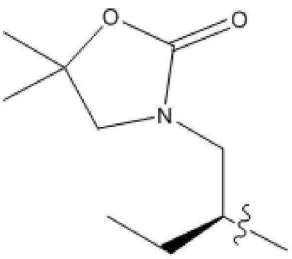
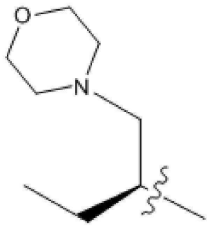
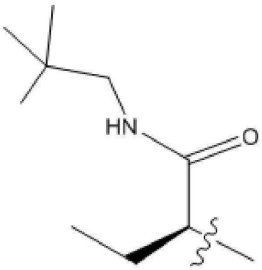
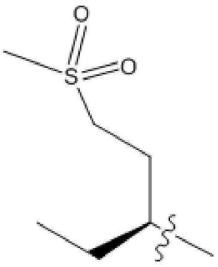
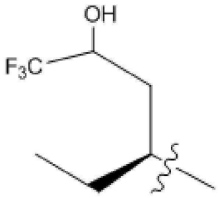
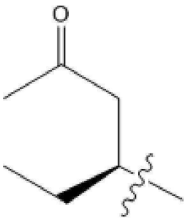
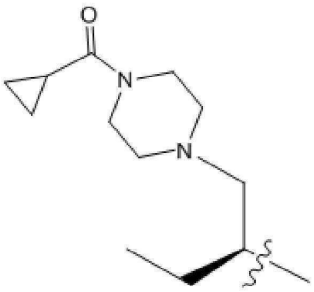
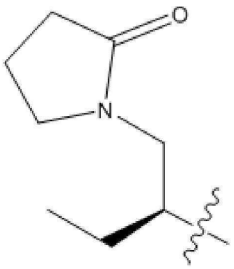
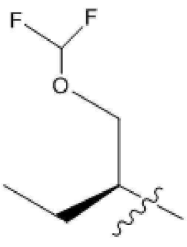
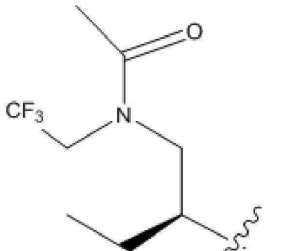
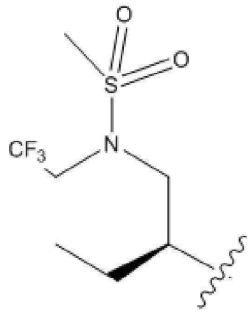
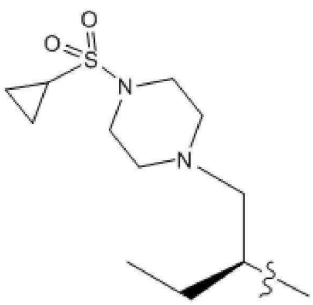
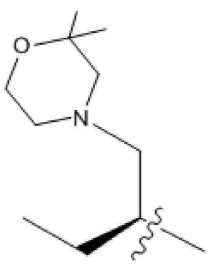
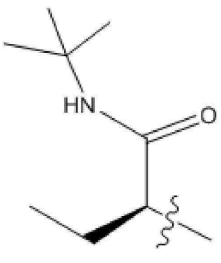
[0215] IE

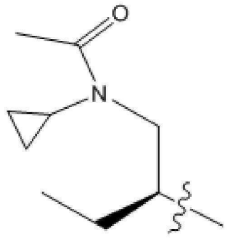
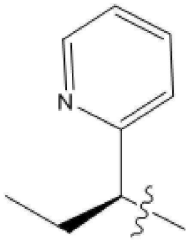
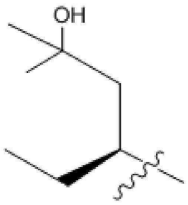
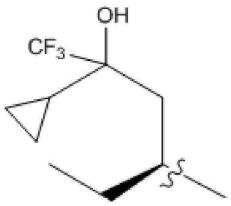
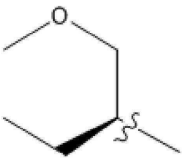
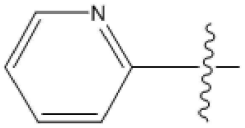
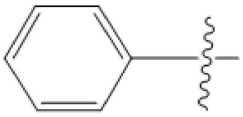
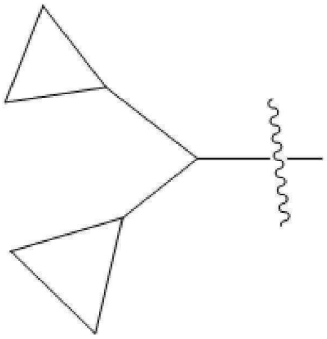
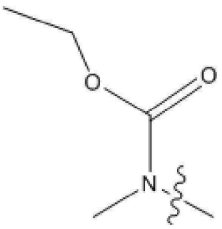
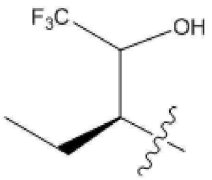
[0216] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 가진다.

[0217] 구체예 13 (구체예 14), 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 또다른 양상에서, Re는 H 또는 메틸 또는 에틸이다.

[0218] 구체예 13 (구체예 15), 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 또다른 양상에서,

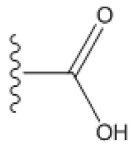
[0219] R^2은 다음으로부터 선택되고

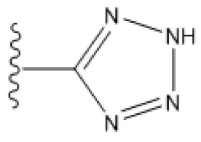
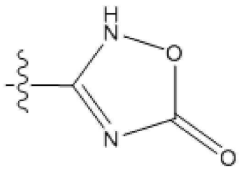
[0220]  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 

, 또는 , 이들 중 어느 것은 원자가에 의해 허용되는 대로 하나 이상의 R^x 기로 임의로 치환될 수 있고;

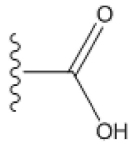
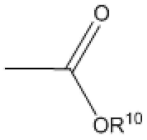
[0221] R^1은

[0222]  , 또는 헤테로아릴 또는 다음

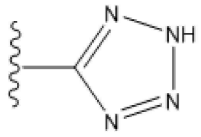
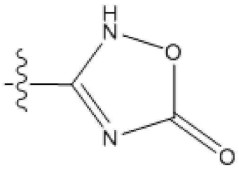
[0223]  또는  으로부터 선택되는 헤테로사이클이다.

[0225] 구체예 13 (구체예 16), 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 또다른 양상에서,

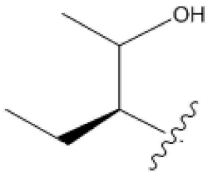
[0226] R^1은

[0227]  , 또는  ,

[0228] 또는 헤테로아릴 또는 다음

[0229]  또는  으로부터 선택되는 헤테로사이클이고;

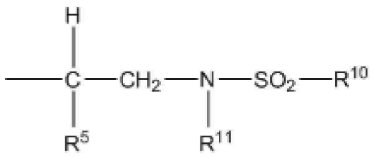
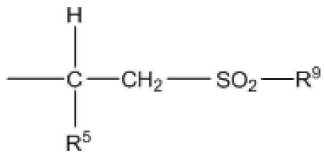
[0230] R^2은

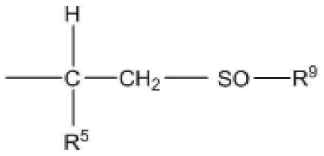
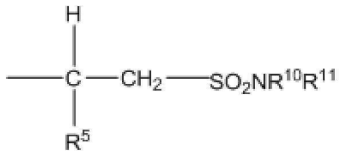
[0231]  ; 및

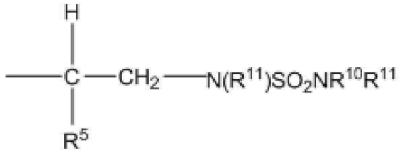
[0232] R^e은 메틸이다.

[0233] 구체예 13(구체예 17), 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 또다른 양상에서:

[0235] R^2은

[0236]  ,  ,

[0237]  ,  , 또는

[0238]  ;

[0240] R^5는 시클로프로필, 또는 C_{1-6}알킬;

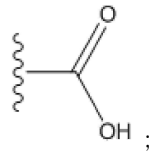
[0242] R^9는 할로알킬, 할로알콕시, C_{1-6}-알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}-알키닐, C_{3-8}-시클로알킬, (C_{3-8}-시클로알킬)(C_{1-3}알킬), C_{4-8}-시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클로알킬, 또는 R^9는 할로알킬, 할로알콕시, C_{1-6}-알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}-알키닐, C_{3-8}-시클로알킬, (C_{3-8}-시클로알킬)(C_{1-3}알킬), C_{4-8}-시클로알케닐, 아릴, 헤테로아

릴, 또는 헤테로시클로이고, 이들 중 어느 것은 원자가에 의해 허용되는 대로 하나 이상의 R^x 기로 임의로 독립적으로 치환될 수 있고;

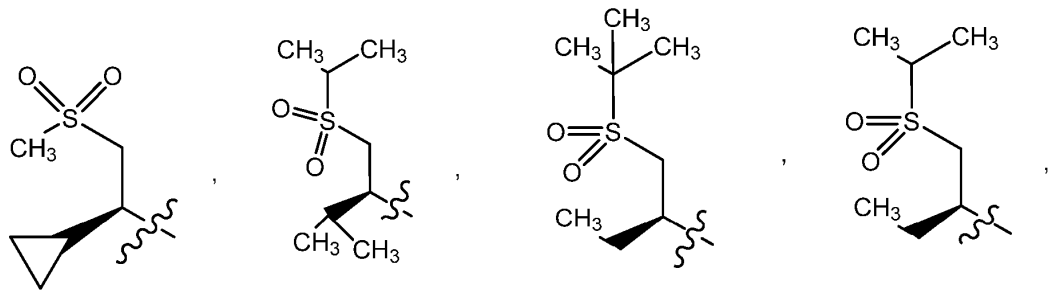
[0244] R^{10} 및 R^{11}은 각각의 경우에, 각각, H, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클로알킬, 또는 시클로알킬알킬로부터 독립적으로 선택되고, 이들 중 어느 것은 원자가에 의해 허용되는 대로 하나 이상의 R^x로 임의로 치환될 수 있고, 또는 R^{10} 및 R^{11}는 조합하여 하나 이상의 R^x로 임의로 치환된 헤테로시클로 링을 형성할 수 있고.

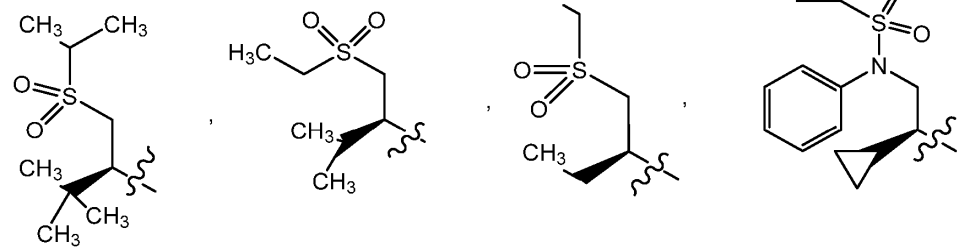
[0246] 구체예 13 (구체예 18), 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 또다른 양상에서,

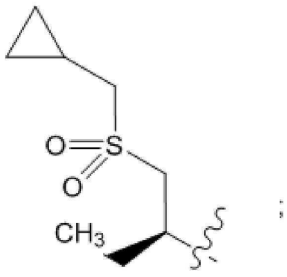
[0247] R^1은

[0248]  ;

[0249] R^2은

[0250] 

[0251]  또는

 ;

[0252] 및 R^e는 메틸이다.

[0254] 또다른 양상에서, 본발명은 다음으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[0255] 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-tert-부톡시-1-옥소부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0256] 2-((3S,5R,6S)-1-((S)-1-tert-부톡시-1-옥소부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0257] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-에톡시-1-옥소부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0258] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-에톡시-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0259] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-에톡시-1-옥소펜탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0260] 2-((3S,5S,6R)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((R)-1-에톡시-1-옥소펜탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0261] 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-tert-부톡시-1-시클로프로필-2-옥소에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0262] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0263] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-히드록시에틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0264] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(시클로프로필메톡시)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0265] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-메톡시부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0266] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(2-메톡시에톡시)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0267] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-((1-시아노시클로프로필)메톡시)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0268] 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(시클로프로필메톡시)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0269] 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-메톡시부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0270] 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(2-메톡시에톡시)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0271] 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-((1-카바모일시클로프로필)메톡시)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 (이성질체 1);

[0272] 2-((3S,5R,6S)-1-((S)-1-((1-카바모일시클로프로필)메톡시)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 (이성질체 2);

[0273] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0274] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소-1-((3S)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시펜탄-3-일)피페리딘-3-일)아세트산 (이성질체 1);

[0275] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소-1-((3S)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시펜탄-3-일)피페리딘-3-일)아세트산 (이성질체 2);

[0276] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-모르폴리노부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0277] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(에틸아미노)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0278] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소-1-((S)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸아미노)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0279] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소-1-((S)-1-(피롤리딘-1-일)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0280] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소-1-((S)-1-(2-옥소피롤리딘-1-일)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0281] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(1,1-디옥사이도티오모르폴리노)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0282] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소-1-((S)-1-(티아졸-2-일아미노)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0283] 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-아세트아미도부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0284] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(메틸설폰아미도) 부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0285] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시아노펜탄-3-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0286] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(메틸설포닐)펜탄-3-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0287] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소-1-((S)-1-(피리딘-2-일)펜탄-3-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0288] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(에틸아미노)-1-옥소부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0289] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((R)-1-(에틸아미노)-1-옥소부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0290] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로필)-2-옥소피페리딘-3-일)아세틱;

[0291] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((R)-1-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로필)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0292] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0293] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로부틸메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0294] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(2-에틸부틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0295] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로펜틸메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0296] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((2,2-디메틸시클로펜틸)메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0297] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로헥실메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0298] 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0299] 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소-1-프로필피페리딘-3-일)아세트산;

[0300] 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로부틸메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0301] 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소부틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0302] 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로펜틸메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0303] 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0304] 메틸
2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트;

[0305] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트아미드;

[0306] 에틸 2-(2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트아미도)아세테이트;

[0307] 2-(2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트아미도)아세트산;

[0308] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세토히드라지드;

[0309] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)-N-히드록시아세트아미드;

[0310] (S)-에틸 2-((2S,3R,5R)-3-(3-클로로페닐)-2-(4-클로로페닐)-5-(2-(메틸설폰아미도)-2-옥소에틸)-6-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트;

[0311] (S)-에틸 2-((2S,3R,5R)-3-(3-클로로페닐)-2-(4-클로로페닐)-5-(2-((3-모르폴리노프로필)아미노)-2-옥소에틸)-6-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트;

[0312] (3R,5R,6S)-3-((1H-테트라졸-5-일)메틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)피페리딘-2-온;

[0313] (3R,5R,6S)-3-((1,3,4-옥사디아졸-2-일)메틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)피페리딘-2-온;

[0314] (3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-3-((5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메틸)피페리딘-2-온;

[0315] 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)-N-(메틸설포닐)아세트아미드;

[0316] 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트아미드;

[0317] (3S,5R,6S)-3-((1H-테트라졸-5-일)메틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)피페리딘-2-온;

[0318] (3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-3-((5-메틸이속사졸-3-일)메틸)피페리딘-2-온;

[0319] 2-((2'S,3'R,5'R)-6-클로로-3'-(3-클로로페닐)-1'-(시클로프로필메틸)-2,6'-디옥소스피로[인돌린-3,2'-피페리딘]-5'-일)아세트산;

[0320] 2-((2'R,3'S,5'S)-6-클로로-3'-(3-클로로페닐)-1'-(시클로프로필메틸)-2,6'-디옥소스피로[인돌린-3,2'-피페리딘]-5'-일)아세트산;

[0321] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로티오펜-2-일)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0322] 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로티오펜-2-일)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0323] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-에톡시-1-옥소부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0324] 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-tert-부톡시-1-옥소부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피

페리딘-3-일)아세트산;

[0325] 2-((3R,5R,6S)-1-((R)-1-tert-부톡시-1-옥소부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0326] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(시클로프로필메톡시)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 ;

[0327] 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소-3-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)피페리딘-3-일)아세트산;

[0328] 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-3-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0329] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0330] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0331] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0332] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-시클로부틸-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0333] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-시클로펜틸-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0334] (3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-3-((5-옥소-4,5-디하이드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)-1-(펜탄-3-일)피페리딘-2-온;

[0335] 5-(((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2(3H)-온;

[0336] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)-N-(트리플루오로메틸설포닐)아세트아미드;

[0337] (3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-((3-히드록시-1H-피라졸-5-일)메틸)-3-메틸-1-(펜탄-3-일)피페리딘-2-온;

[0338] (3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-((3-히드록시이속사졸-5-일)메틸)-3-메틸-1-(펜탄-3-일)피페리딘-2-온;

[0339] 5-(((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)메틸)옥사졸리딘-2,4-디온;

[0340] 3-(((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온;

[0341] 3-(((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온;

[0342] 3-(((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)메틸)-1,2,4-티아디아졸-5(4H)-온;

[0343] 3-(((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)메틸)-1,2,4-티아디아졸-5(4H)-온;

[0344] (3R,5R,6S)-3-((1H-테트라졸-5-일)메틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-3-메틸피페리딘-2-온;

[0345] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-에틸-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0346] (3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-3-(메틸설포닐메틸)-1-(펜탄-3-일)피페리딘-2-온;

[0347] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)프로필)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0348] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((R)-1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)프로필)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0349] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-모르폴리노부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0350] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸아미노)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0351] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(2,2-디메틸모르폴리노)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0352] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((2S)-1-(2,6-디메틸모르폴리노)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0353] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(4-(시클로프로필설포닐)피페라진-1-일)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0354] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0355] 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(4-아세틸피페라진-1-일)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0356] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(4-(시클로프로판카르보닐)피페라진-1-일)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0357] 3-(((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-모르폴리노부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온;

[0358] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(5,5-디메틸-2-옥소옥사졸리딘-3-일)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0359] 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(tert-부틸아미노)-1-옥소부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0360] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((1S,2R,3S)-2,3-디히드록시시클로펜틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0361] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((1R,2R,3S)-2,3-디히드록시시클로펜틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0362] 2-((3R,3'S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1'-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,3'-바이피페리딘-3-일)아세트산;

[0363] 2-((3R,3'R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1'-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,3'-바이피페리딘-3-일)아세트산;

[0364] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((1S,3S)-3-히드록시시클로펜틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0365] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((1S,3R)-3-히드록시시클로펜틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0366] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-테트라하이드로-2H-피란-3-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0367] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((R)-테트라하이드로-2H-피란-3-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0368] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(피라진-2-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0369] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-옥소피페리딘-3-

일)아세트산;

[0370] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(피리미딘-4-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0371] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(2-클로로피리미딘-4-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0372] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(피리미딘-2-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0373] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(3-메틸피리딘-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0374] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(4-메틸피리딘-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0375] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(디시클로프로필메틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0376] 2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(디시클로프로필메틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일) 아세트산;

[0377] ((3S,4R,6R)-4-(3-클로로페닐)-3-(4-클로로페닐)-1,1-디옥사이도-2-(2-프로파닐)-1,2-티아지난-6-일)아세트산;

[0378] ((3S,4R,6S)-4-(3-클로로페닐)-3-(4-클로로페닐)-1,1-디옥사이도-2-(2-프로파닐)-1,2-티아지난-6-일)아세트산;

[0379] ((3S,4R,6R)-4-(3-클로로페닐)-3-(4-클로로페닐)-6-메틸-1,1-디옥사이도-2-(2-프로파닐)-1,2-티아지난-6-일)아세트산;

[0380] ((3S,4R,6S)-4-(3-클로로페닐)-3-(4-클로로페닐)-6-메틸-1,1-디옥사이도-2-(2-프로파닐)-1,2-티아지난-6-일)아세트산;

[0381] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)-3-메틸-1-((S)-1-모르폴리노부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0382] 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)-3-메틸-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0383] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)-3-메틸-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0384] 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)-3-메틸-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0385] 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-tert-부톡시-1-옥소부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산; 또는

[0386] 2-((3R,5S,6S)-1-((S)-1-tert-부톡시-1-옥소부탄-2-일)-6-(4-클로로페닐)-5-(4-클로로피리딘-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산.

[0388] 또다른 양상에서, 본발명은 다음으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[0389] 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0390] 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)프로판산;

[0391] (S)-*tert*-부틸 2-((3R,5R,6S)-3-((1H-테트라졸-5-일)메틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트;

[0392] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(메틸설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0393] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-5-옥소헥산-3-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0394] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-5-히드록시-5-메틸헥산-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0395] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((3S,5S)-6,6,6-트리플루오로-5-히드록시-5-메틸헥산-3-일)피페리딘-3-일)아세트산 (이성질체 1);

[0396] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((3S,5R)-6,6,6-트리플루오로-5-히드록시-5-메틸헥산-3-일)피페리딘-3-일)아세트산 (이성질체 2);

[0397] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-메틸메틸설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0398] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((3S)-5-시클로프로필-6,6,6-트리플루오로-5-히드록시헥산-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0399] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-6-히드록시-6-메틸헵탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0400] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-6,6,6-트리플루오로-5,5-디히드록시헥산-3-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0401] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((3S)-7,7,7-트리플루오로-6-히드록시-6-메틸헵탄-3-일)피페리딘-3-일)아세트산 (이성질체 1);

[0402] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((3S)-7,7,7-트리플루오로-6-히드록시-6-메틸헵탄-3-일)피페리딘-3-일)아세트산 (이성질체 2);

[0403] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-7-히드록시-7-메틸옥탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0404] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0405] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(N-시클로프로필메틸설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0406] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((3S)-6,6,6-트리플루오로-5-히드록시헥산-3-일)피페리딘-3-일)아세트산 (이성질체 1);

[0407] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((3S)-6,6,6-트리플루오로-5-히드록시헥산-3-일)피페리딘-3-일)아세트산 (이성질체 2);

[0408] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((3S)-5-히드록시헥산-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 (이성질체 1);

[0409] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((3S)-5-히드록시헥산-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 (이성질체 2);

[0410] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-(N-(2,2,2-트리플루오로에틸)메틸설폰아미도)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0411] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(1,1-디옥사이도이소티아졸리딘-2-일)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0412] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((3S,4R)-5-히드록시-4,5-디메틸헥산-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0413] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((3S,4S)-5-히드록시-4,5-디메틸헥산-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0414] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-5-시아노-5-메틸헥산-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0415] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-2-옥소펜탄-3-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0416] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((2S,3S)-2-히드록시펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0417] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((2S,3S)-2-메톡시펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0418] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((2R,3S)-2-히드록시펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0419] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((2S,3R)-2-히드록시펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0420] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((2R,3R)-2-히드록시펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0421] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-2-히드록시-2-메틸펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0422] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((3S,4S)-4-히드록시헥산-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0423] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((3S,4R)-4-히드록시헥산-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0424] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-메톡시부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0425] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(3S)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시-2-메틸펜탄-3-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0426] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트아미드;

[0427] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)-N-(메틸설포닐)아세트아미드;

[0428] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)-N-(3-히드록시프로필)아세트아미드;

[0429] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)-N-(2-히드록시에틸)아세트아미드;

[0430] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)-N-히드록시아세트아미드;

[0431] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)-N-메톡시아세트아미드;

[0432] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)-N-((R)-2,3-디히드록시프로필)아세트아미드;

[0433] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)-N-((S)-2,3-디히드록시프로필)아세트아미드;

[0434] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)-N-시아노아세트아미드;

[0435] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)-N-(2-(디메틸아미노)에틸)아세트아미드;

[0436] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)-N-(3,4-디히드록시부틸)아세트아미드;

[0437] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0438] (S)-2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)프로판산;

[0439] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(3S)-2-(시클로프로판설폰아미도)펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 (이성질체 1);

[0440] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(3S)-2-(시클로프로판설폰아미도)펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 (이성질체 2);

[0441] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((2R,3S)-2-(1-메틸에틸설폰아미도)펜탄-3-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0442] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)-1-옥소부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0443] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(네오펜틸아미노)-1-옥소부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0444] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(4,4-디메틸-4,5-디하이드로옥사졸-2-일)프로필)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0445] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-(N-(2,2,2-트리플루오로에틸)아세트아미도)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0446] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(1,1-디메틸에틸설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[0447] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(N,2-디메틸프로판-2-일설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0448] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(1-메틸에틸설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0449] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(N-에틸프로판-2-일설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0450] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0451] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-(트리플루오로메틸설폰아미도)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0452] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(4-클로로페닐설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0453] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(4-메틸페닐설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0454] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(2-클로로페닐설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0455] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(2-메틸페닐설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0456] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(4-메톡시페닐설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0457] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(페닐설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0458] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(1-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0459] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(1,1-디옥사이도벤조[d]이소티아졸-2(3H)-일)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0460] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(3,3-디메틸-1,1-디옥사이도벤조[d]이소티아졸-2(3H)-일)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0461] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-(피리딘-3-설폰아미도)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0462] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(4-시아노페닐설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0463] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(3-시아노페닐설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0464] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-(피리딘-2-설폰아미도)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산.

[0465] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(N,1-디메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0466] 3-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)프로판산;

[0467] 3-((3R,5S,6R)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)프로판산;

[0468] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-에틸-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0469] 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메톡시-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0470] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-6-메틸-4-옥소헵탄-3-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0471] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(에틸설포닐)펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0472] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(이소프로필설포닐)펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0473] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(시클로프로필메틸설포닐)펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0474] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-(2-옥소피롤리딘-1-일)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0475] 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-((1R,4R)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0476] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-((S)-3-메틸모르폴리노)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0477] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-((R)-3-메틸모르폴리노)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0478] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(티오모르폴리노-1,1-디옥사이드)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0479] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0480] 2-((3R,5R,6S)-1-((2S)-1-(8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0481] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(3,3-디메틸모르폴리노)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0482] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(3-히드록시-3-(트리플루오로메틸)아제티딘-1-일)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0483] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(메틸(옥세탄-3-일)아미노)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0484] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0485] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0486] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-(2-옥소-5-(트리플루오로메틸)피리딘-1(2H)-일)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0487] (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(피리딘-3-일옥시)부탄-2-일)피페리딘-2-온;

[0488] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((1S)-1-(테트라하이드로푸란-2-일)프로필)피페리딘-3-일)아세트산 (이성질체 1);

[0489] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((1S)-1-(테트라하이드로푸란-2-일)프로필)피페리딘-3-일)아세트산 (이성질체 2);

[0490] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((1S)-1-5-옥소테트라하이드로푸란-2-일)프로필)피페리딘-3-일)아세트산;

[0491] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((1S)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)프로필)피페리딘-3-일)아세트산 (이성질체 1);

[0492] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((1S)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)프로필)피페리딘-3-일)아세트산 (이성질체 2);

[0493] 2-((3R,5R,6S)-1-((R)-1-(벤조[d]티아졸-2-일)프로필)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0494] 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(벤조[d]티아졸-2-일)프로필)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0495] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(3-메틸이속사졸-5-일)프로필)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0496] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((R)-1-(3-메틸이속사졸-5-일)프로필)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0497] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(6-클로로피리딘-2-일)프로필)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0498] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((R)-1-(6-클로로피리딘-2-일)프로필)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0499] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-(피리딘-2-일)프로필)피페리딘-3-일)아세트산;

[0500] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((R)-1-(피리딘-2-일)프로필)피페리딘-3-일)아세트산;

[0501] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-(피리딘-2-일)부틸)피페리딘-3-일)아세트산;

[0502] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((R)-1-(피리딘-2-일)부틸)피페리딘-3-일)아세트산;

[0503] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-2-시클로프로필-1-(피리딘-2-일)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0504] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((R)-2-시클로프로필-1-(피리딘-2-일)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0505] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-(피리딘-3-일)프로필)피페리딘-3-일)아세트산;

[0506] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((R)-1-(피리딘-3-일)프로필)피페리딘-3-일)아세트산;

[0507] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-(피라진-2-일)프로필)피페리딘-3-일)아세트산;

[0508] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((R)-1-(피라진-2-일)프로필)피페리딘-3-일)아세트산;

[0509] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-(피리미딘-2-일)프로필)피페리딘-3-일)아세트산;

[0510] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((R)-1-(피리미딘-2-일)프로필)피페리딘-3-일)아세트산;

[0511] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(6-메틸피리딘-2-일)프로필)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0512] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((R)-1-(6-메틸피리딘-2-일)프로필)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0513] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-(피리딘-4-일)프로필)피페리딘-3-일)아세트산;

[0514] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((R)-1-(피리딘-4-일)프로필)피페리딘-3-일)아세트산;

[0515] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)프로필)피페리딘-3-일)아세트산;

[0516] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((R)-1-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)프로필)피페리딘-3-일)아세트산;

[0517] 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(6-브로모피리딘-2-일)프로필)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0518] 2-((3R,5R,6S)-1-((R)-1-(6-브로모피리딘-2-일)프로필)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0519] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-(티아졸-2-일)프로필)피페리딘-3-일)아세트산;

[0520] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((R)-1-(티아졸-2-일)프로필)피페리딘-3-일)아세트산;

[0521] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-2-일)프로필)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0522] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((R)-1-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-2-일)프로필)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0523] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(6-시클로프로필피리딘-2-일)프로필)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0524] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((R)-1-(6-시클로프로필피리딘-2-일)프로필)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0525] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-3,3,3-트리플루오로-1-(피리딘-2-일)프로필)피페리딘-3-일)아세트산;

[0526] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((R)-3,3,3-트리플루오로-1-(피리딘-2-일)프로필)피페리딘-3-일)아세트산;

[0527] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-2-메틸-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0528] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((R)-2-메틸-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0529] (3R,5R,6S)-3-((1H-테트라졸-5-일)메틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(펜탄-3-일)피페리딘-2-온;

[0530] (3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-((R)-2,3-디히드록시프로필)-1-((2S,3S)-2-히드록시펜탄-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온;

[0531] (3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-((S)-2,3-디히드록시프로필)-1-((2S,3S)-2-히드록시펜탄-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온;

[0532] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)시클로프로판카르복시산;

[0533] 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-(tert-부톡시)-1-시클로프로필-2-옥소에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0534] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-에톡시-2-옥소에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0535] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-히드록시에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0536] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((1S,2S)-1-시클로프로필-2-히드록시부틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0537] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((1S,2R)-1-시클로프로필-2-히드록시부틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0538] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0539] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-2-(시클로프로판설폰아미도)-1-시클로프로필에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0540] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(에틸설폰아미도)에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0541] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0542] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((1S,2R)-1-시클로프로필-2-히드록시프로필)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0543] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((1S,2S)-1-시클로프로필-2-히드록시프로필)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0544] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(1-메틸에틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0545] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((R)-1-시클로프로필-2-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0546] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((2S,3S)-2-히드록시-4-메틸펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0547] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-시클로프로필(피리딘-2-일)메틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산; 또는

[0548] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((R)-시클로프로필(피리딘-2-일)메틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산.

[0550] 또다른 양상에서, 본발명은 다음으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[0551] 2-(1-(1-tert-부톡시-1-옥소부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0552] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-에톡시-1-옥소부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0553] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-에톡시-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0554] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-에톡시-1-옥소펜탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0555] 2-(1-(2-tert-부톡시-1-시클로프로필-2-옥소에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0556] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-히드록시부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0557] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-히드록시에틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0558] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(시클로프로필메톡시)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0559] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-메톡시부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0560] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(2-메톡시에톡시)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0561] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-((1-시아노시클로프로필)메톡시)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0562] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(시클로프로필메톡시)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0563] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-메톡시부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0564] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(2-메톡시에톡시)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0565] 2-(1-(1-((1-카바모일시클로프로필)메톡시)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0566] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아

세트산;

[0567] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소-1-(1,1,1-트리플루오로-2-히드록시펜탄-3-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0568] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-모르폴리노부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0569] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(에틸아미노)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0570] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소-1-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸아미노)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0571] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소-1-(1-(피롤리딘-1-일)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0572] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소-1-(1-(2-옥소피롤리딘-1-일)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0573] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(1,1-디옥사이도티오모르폴리노)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0574] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소-1-(1-(티아졸-2-일아미노)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0575] 2-(1-(1-아세트아미도부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0576] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(메틸설폰아미도) 부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0577] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시아노펜탄-3-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0578] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(메틸설포닐)펜탄-3-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0579] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소-1-(1-(피리딘-2-일)펜탄-3-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0580] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(에틸아미노)-1-옥소부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0581] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로필)-2-옥소피페리딘-3-일)아세틱;

[0582] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0583] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로부틸메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0584] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(2-에틸부틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0585] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로펜틸메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0586] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((2,2-디메틸시클로펜틸)메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0587] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로헥실메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0588] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0589] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소-1-프로필피페리딘-3-일)아세트산;

[0590] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로부틸메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0591] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소부틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0592] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로펜틸메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0593] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0594] 메틸 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트;

[0595] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트아미드;

[0596] 에틸 2-(2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트아미도)아세테이트;

[0597] 2-(2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트아미도)아세트산;

[0598] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세토히드라지드;

[0599] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)-N-히드록시아세트아미드;

[0600] 에틸 2-(3-(3-클로로페닐)-2-(4-클로로페닐)-5-(2-(메틸설폰아미도)-2-옥소에틸)-6-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트;

[0601] 에틸 2-(3-(3-클로로페닐)-2-(4-클로로페닐)-5-(2-((3-모르폴리노프로필)아미노)-2-옥소에틸)-6-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트;

[0602] 3-((1H-테트라졸-5-일)메틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)피페리딘-2-온;

[0603] 3-((1,3,4-옥사디아졸-2-일)메틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)피페리딘-2-온;

[0604] 5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-3-((5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메틸)피페리딘-2-온;

[0605] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)-N-(메틸설포닐)아세트아미드;

[0606] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트아미드.

[0607] 3-((1H-테트라졸-5-일)메틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)피페리딘-2-온;

[0608] 5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-3-((5-메틸이속사졸-3-일)메틸)피페리딘-2-온;

[0609] 2-(6-클로로-3'-(3-클로로페닐)-1'-(시클로프로필메틸)-2,6'-디옥소스피로[인돌린-3,2'-피페리딘]-5'-일)아세트산;

[0610] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로티오펜-2-일)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0611] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로티오펜-2-일)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0612] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-에톡시-1-옥소부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0613] 2-(1-(1-tert-부톡시-1-옥소부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0614] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(시클로프로필메톡시)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 ;

[0615] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소-3-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)피페리딘-3-일)아세트산;

[0616] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-3-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0617] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0618] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0619] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0620] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-시클로부틸-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0621] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-시클로펜틸-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0622] 5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-3-((5-옥소-4,5-디하이드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)-1-(펜탄-3-일)피페리딘-2-온;

[0623] 5-((5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2(3H)-온;

[0624] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)-N-(트리플루오로메틸설포닐)아세트아미드;

[0625] 5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-((3-히드록시-1H-피라졸-5-일)메틸)-3-메틸-1-(펜탄-3-일)피페리딘-2-온;

[0626] 5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-((3-히드록시이속사졸-5-일)메틸)-3-메틸-1-(펜탄-3-일)피페리딘-2-온;

[0627] 5-((5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)메틸)옥사졸리딘-2,4-디온;

[0628] 3-((5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온;

[0629] 3-((5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온;

[0630] 3-((5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)메틸)-1,2,4-티아디아졸-5(4H)-온;

[0631] 3-((5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)메틸)-1,2,4-티아디아졸-5(4H)-온;

[0632] 3-((1H-테트라졸-5-일)메틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-3-메틸피페리딘-2-온;

[0633] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-에틸-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0634] 5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-3-(메틸설포닐메틸)-1-(펜탄-3-일)피페리딘-2-온;

[0635] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)프로필)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0636] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(1-모르폴리노부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0637] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸아미노)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0638] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(2,2-디메틸모르폴리노)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0639] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(2,6-디메틸모르폴리노)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0640] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(4-(시클로프로필설포닐)피페라진-1-일)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0641] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0642] 2-(1-(1-(4-아세틸피페라진-1-일)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0643] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(4-(시클로프로판카르보닐)피페라진-1-일)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0644] 3-((5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(1-모르폴리노부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온;

[0645] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(5,5-디메틸-2-옥소옥사졸리딘-3-일)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0646] 2-(1-(1-(tert-부틸아미노)-1-옥소부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0647] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(2,3-디히드록시시클로펜틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0648] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1'-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,3'-바이피페리딘-3-일)아세트산;

[0649] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(3-히드록시시클로펜틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0650] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0651] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(피라진-2-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0652] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0653] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(피리미딘-4-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0654] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(2-클로로피리미딘-4-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0655] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(피리미딘-2-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0656] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(3-메틸피리딘-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0657] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(4-메틸피리딘-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0658] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(디시클로프로필메틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0659] (4-(3-클로로페닐)-3-(4-클로로페닐)-1,1-디옥사이도-2-(2-프로파닐)-1,2-티아지난-6-일)아세트산;

[0660] (4-(3-클로로페닐)-3-(4-클로로페닐)-6-메틸-1,1-디옥사이도-2-(2-프로파닐)-1,2-티아지난-6-일)아세트산;

[0661] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)-3-메틸-1-(1-모르폴리노부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0662] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)-3-메틸-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0663] 2-(1-(1-tert-부톡시-1-옥소부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산; 또는

[0664] 2-(1-(1-tert-부톡시-1-옥소부탄-2-일)-6-(4-클로로페닐)-5-(4-클로로피리딘-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산.

[0666] 또다른 양상에서, 본발명은 다음으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[0667] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0668] 5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)프로판산;

[0669] *tert*-부틸 2-(3-((1H-테트라졸-5-일)메틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트;

[0670] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(1-(메틸설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0671] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(5-옥소헥산-3-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0672] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(5-히드록시-5-메틸헥산-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0673] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(6,6,6-트리플루오로-5-히드록시-5-메틸헥산-3-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0674] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(1-(N-메틸메틸설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0675] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(5-시클로프로필-6,6,6-트리플루오로-5-히드록시헥산-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0676] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(6-히드록시-6-메틸헵탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0677] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(6,6,6-트리플루오로-5,5-디히드록시헥산-3-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0678] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(7,7,7-트리플루오로-6-히드록시-6-메틸헵탄-3-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0679] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(7-히드록시-7-메틸옥탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0680] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0681] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(N-시클로프로필메틸설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0682] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(6,6,6-트리플루오로-5-히드록시헥산-3-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0683] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(5-히드록시헥산-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0684] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(1-(N-(2,2,2-트리플루오로에틸)메틸설폰아미도)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0685] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(1,1-디옥사이도이소티아졸리딘-2-일)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0686] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(5-히드록시-4,5-디메틸헥산-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0687] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(5-시아노-5-메틸헥산-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0688] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(2-옥소펜탄-3-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0689] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(2-히드록시펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0690] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(2-메톡시펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0691] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(2-히드록시펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0692] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(2-히드록시-2-메틸펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0693] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(4-히드록시헥산-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0694] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-메톡시부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0695] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(1,1,1-트리플루오로-2-히드록시-2-메틸펜탄-3-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0696] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트아미드;

[0697] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)-N-(메틸설포닐)아세트아미드;

[0698] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)-N-(3-히드록시프로필)아세트아미드;

[0699] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)-N-(2-히드록시에틸)아세트아미드;

[0700] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)-N-히드록시아세트아미드;

[0701] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)-N-메톡시아세트아미드;

[0702] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)-N-(2,3-디히드록시프로필)아세트아미드;

[0703] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)-N-(2,3-디히드록시프로필)아세트아미드;

[0704] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)-N-시아노아세트아미드;

[0705] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)-N-(2-(디메틸아미노)에틸)아세트아미드;

[0706] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)-N-(3,4-디히드록시부틸)아세트아미드;

[0707] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0708] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)프로판산;

[0709] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(2-(시클로프로판설폰아미도)펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0710] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(2-(1-메틸에틸설폰아미도)펜탄-3-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0711] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)-1-옥소부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0712] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(1-(네오펜틸아미노)-1-옥소부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0713] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(4,4-디메틸-4,5-디하이드로옥사졸-2-일)프로필)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0714] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(1-(N-(2,2,2-트리플루오로에틸)아세트아미도)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0715] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(1,1-디메틸에틸설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[0716] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(N,2-디메틸프로판-2-일설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0717] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(1-(1-메틸에틸설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0718] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(N-에틸프로판-2-일설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0719] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-히드록시부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0720] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(1-(트리플루오로메틸설폰아미도)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0721] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(4-클로로페닐설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0722] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(1-(4-메틸페닐설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0723] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(2-클로로페닐설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-

일)아세트산;

[0724] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(2-메틸페닐설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0725] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(4-메톡시페닐설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0726] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(페닐설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0727] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(1-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0728] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(1,1-디옥사이도벤조[d]이소티아졸-2(3H)-일)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0729] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(3,3-디메틸-1,1-디옥사이도벤조[d]이소티아졸-2(3H)-일)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0730] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(1-(피리딘-3-설폰아미도)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0731] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(4-시아노페닐설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0732] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(3-시아노페닐설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0733] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(1-(피리딘-2-설폰아미도)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0734] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(N,1-디메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0735] 3-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)프로판산;

[0736] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-에틸-1-(1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0737] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메톡시-1-(1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0738] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(6-메틸-4-옥소헵탄-3-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0739] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(에틸설포닐)펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0740] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(이소프로필설포닐)펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0741] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(시클로프로필메틸설포닐)펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0742] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(1-(2-옥소피롤리딘-1-일)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0743] 2-(1-(1-(2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0744] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(1-(3-메틸모르폴리노)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0745] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(티오모르폴리노-1,1-디옥사이드)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리

딘-3-일)아세트산;

[0746] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0747] 2-(1-(1-(8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0748] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(3,3-디메틸모르폴리노)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0749] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(3-히드록시-3-(트리플루오로메틸)아제티딘-1-일)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0750] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(1-(메틸(옥세탄-3-일)아미노)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0751] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(1-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0752] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(1-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0753] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(1-(2-옥소-5-(트리플루오로메틸)피리딘-1(2H)-일)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0754] 3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(1-(피리딘-3-일옥시)부탄-2-일)피페리딘-2-온;

[0755] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(1-(테트라하이드로푸란-2-일)프로필)피페리딘-3-일)아세트산;

[0756] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(1-(5-옥소테트라하이드로푸란-2-일)프로필)피페리딘-3-일)아세트산;

[0757] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)프로필)피페리딘-3-일)아세트산;

[0758] 2-(1-(1-(벤조[d]티아졸-2-일)프로필)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0759] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(1-(3-메틸이속사졸-5-일)프로필)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0760] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(6-클로로피리딘-2-일)프로필)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0761] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(1-(피리딘-2-일)프로필)피페리딘-3-일)아세트산;

[0762] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(1-(피리딘-2-일)부틸)피페리딘-3-일)아세트산;

[0763] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(2-시클로프로필-1-(피리딘-2-일)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0764] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(1-(피리딘-3-일)프로필)피페리딘-3-일)아세트산;

[0765] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(1-(피라진-2-일)프로필)피페리딘-3-일)아세트산;

[0766] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(1-(피리미딘-2-일)프로필)피페리딘-3-일)아세트산;

[0767] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(1-(6-메틸피리딘-2-일)프로필)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0768] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(1-(피리딘-4-일)프로필)피페리딘-3-일)아세트산;

[0769] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(1-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)프로필)피페리딘

-3-일)아세트산;

[0770] 2-(1-(1-(6-브로모피리딘-2-일)프로필)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0771] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(1-(티아졸-2-일)프로필)피페리딘-3-일)아세트산;

[0772] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-2-일)프로필)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0773] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(6-시클로프로필피리딘-2-일)프로필)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0774] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(3,3,3-트리플루오로-1-(피리딘-2-일)프로필)피페리딘-3-일)아세트산;

[0775] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(2-메틸-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0776] 3-((1H-테트라졸-5-일)메틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(펜탄-3-일)피페리딘-2-온;

[0777] 5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-(2,3-디히드록시프로필)-1-(2-히드록시펜탄-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온;

[0778] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-히드록시부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)시클로프로판카르복시산;

[0779] 2-(1-(2-(tert-부톡시)-1-시클로프로필-2-옥소에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0780] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-에톡시-2-옥소에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0781] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-히드록시에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0782] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-히드록시부틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0783] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0784] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(2-(시클로프로판설폰아미도)-1-시클로프로필에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0785] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-(에틸설폰아미도)에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0786] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0787] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-히드록시프로필)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0788] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-(1-메틸에틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0789] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0790] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(2-히드록시-4-메틸펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산; 또는

[0791] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필(피리딘-2-일)메틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세

트산.

[0793] 또다른 양상에서, 본발명은 다음으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[0794] 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0795] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(1,1-디옥사이도이소티아졸리딘-2-일)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0796] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((2S,3S)-2-히드록시펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0797] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((2R,3S)-2-히드록시펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0798] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(1,1-디메틸에틸설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[0799] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(N,2-디메틸프로판-2-일설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0800] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(N,1-디메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0801] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0802] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((1S,2R)-1-시클로프로필-2-히드록시프로필)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산; 또는

[0803] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((1S,2S)-1-시클로프로필-2-히드록시프로필)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산.

[0805] 또다른 양상에서, 본발명은 다음으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[0806] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0807] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(1,1-디옥사이도이소티아졸리딘-2-일)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0808] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(2-히드록시펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0809] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(2-히드록시펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0810] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(1,1-디메틸에틸설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[0811] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(N,2-디메틸프로판-2-일설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0812] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(N,1-디메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0813] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산; 또는

[0814] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-히드록시프로필)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산.

[0816] 또다른 양상에서, 본발명은 다음으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[0817] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(티오펜-2-설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0818] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(N-메틸티오펜-2-설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0819] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-2-(5-클로로티오펜-2-설폰아미도)-1-시클로프로필에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0820] 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-(5-클로로-N-메틸티오펜-2-설폰아미도)-1-시클로프로필에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0821] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(N-(디플루오로메틸)-2-메틸프로판-2-일설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0822] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(N-(디플루오로메틸)에틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0823] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(N-(디플루오로메틸)시클로프로판설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0824] 1-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-2-(시클로프로판설폰아미도)-1-시클로프로필에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)시클로프로판카르복시산;

[0825] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(N-(2-플루오로페닐)에틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0826] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(N-(2-플루오로페닐)메틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0827] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(N-페닐시클로프로판설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0828] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(N-페닐에틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0829] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(에틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0830] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(N-(3-플루오로페닐)에틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0831] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-2-(N-(2-시아노페닐)메틸설폰아미도)-1-시클로프로필에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0832] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(프로필설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0833] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(N-페닐메틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0834] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-2-(N-(3-시아노페닐)메틸설폰아미도)-1-시클로프로필에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0835] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(N-(피리딘-3-일)메틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0836] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(N-(티오펜-2-일메틸)메틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0837] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(N-(3-메톡시벤질)메틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0838] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(페닐메틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0839] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(피리딘-2-일메틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0840] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(피리딘-3-일메틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0841] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(N-(피리딘-2-일)메틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0842] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(메틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0843] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(N-에틸메틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0844] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(N-이소프로필메틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0845] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(1-메틸에틸설폰아미도)에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0846] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-2-(시클로부탄설폰아미도)-1-시클로프로필에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0847] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-2-(시클로펜탄설폰아미도)-1-시클로프로필에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0848] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-3-메틸-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0849] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(시클로프로판설폰아미도)-3-메틸부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0850] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(에틸설폰아미도)-3-메틸부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0851] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(시클로부탄설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0852] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(N-에틸시클로부탄설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0853] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-(페닐설포닐)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0854] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(메틸설포닐)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0855] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-(프로필설포닐)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0856] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(이소부틸설포닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0857] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-((시클로프로필메틸)설포닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0858] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-((시클로부틸메틸)설포닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0859] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(시클로펜틸설포닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0860] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(옥세탄-3-일설포닐)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0861] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)설포닐)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0862] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)설포닐)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[0863] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-((2-히드록시-2-메틸프로필)설포닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0864] 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-((R)-sec-부틸설포닐)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0865] 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-((S)-sec-부틸설포닐)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0866] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-2-(시클로펜틸설포닐)-1-시클로프로필에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0867] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0868] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(페닐설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0869] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(o-톨릴설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0870] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-2-((2-클로로페닐)설포닐)-1-시클로프로필에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0871] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-2-((4-클로로페닐)설포닐)-1-시클로프로필에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0872] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-((4-플루오로페닐)설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0873] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(피리딘-4-일설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0874] 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-((2-클로로-4-플루오로페닐)설포닐)-1-시클로프로필에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0875] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-((시클로프로필메틸)설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0876] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-((2,2,2-트리플루오로에틸)설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0877] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-((트리플루오로메틸)설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0878] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(페닐설포닐)에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0879] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-2-((2-클로로페닐)설포닐)-1-시클로프로필에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0880] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-((2-플루오로페닐)설포닐)에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0881] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-((3-플루오로페닐)설포닐)에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0882] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-((4-플루오로페닐)설포닐)에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0883] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(프로필설포닐)에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0884] 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-(부틸설포닐)-1-시클로프로필에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0885] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(이소펜틸설포닐)에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0886] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-2-(시클로펜틸설포닐)-1-시클로프로필에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0887] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-2-(시클로헥실설포닐)-1-시클로프로필에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0888] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(메틸설포닐)에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0889] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-3-메틸-1-((2,2,2-트리플루오로에틸)설포닐)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0890] 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(*tert*-부틸설포닐)-3-메틸부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0891] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-3-메틸-1-(메틸설포닐)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0892] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(에틸설포닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0893] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(시클로프로필설포닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0894] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(이소프로필설포닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0895] 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(tert-부틸설포닐)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0896] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(시클로부틸설포닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0897] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-에틸-1-((S)-1-(에틸설포닐)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0898] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-에틸-1-((S)-1-(이소프로필설포닐)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0899] 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(tert-부틸설포닐)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0900] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(시클로부틸설포닐)부탄-2-일)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0901] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(시클로프로필설포닐)부탄-2-일)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0902] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(에틸설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0903] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(이소프로필설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0904] 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-(*tert*-부틸설포닐)-1-시클로프로필에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0905] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-2-(시클로부틸설포닐)-1-시클로프로필에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0906] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(시클로프로필설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0907] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(메틸설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0908] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(tert-펜틸설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0909] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-((2,4-디플루오로페닐)설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0910] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(에틸설포닐)에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0911] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(이소프로필설포닐)에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0912] 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-(*tert*-부틸설포닐)-1-시클로프로필에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0913] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(시클로프로필설포닐)에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0914] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(에틸설포닐)-3-메틸부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0915] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(이소프로필설포닐)-3-메틸부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0916] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-3,3-디메틸-1-(메틸설포닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0917] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(에틸설포닐)-3,3-디메틸부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0918] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(이소프로필설포닐)-3,3-디메틸부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0919] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(펜탄-3-일설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0920] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-((S)-이소프로필설피닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0921] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-((R)-이소프로필설피닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산; 더욱 극성인 이성질체;

[0922] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((2S,3S)-2-(메틸설포닐)펜탄-3-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0923] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((2R,3S)-2-(메틸설포닐)펜탄-3-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0924] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((2S,3S)-2-(에틸설포닐)펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0925] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((2R,3S)-2-(에틸설포닐)펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0926] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-(옥세탄-3-일)설파모일)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0927] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)설파모일)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0928] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-(옥세탄-3-일메틸)설파모일)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0929] 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-(N-(*tert*-부틸)설파모일)-1-시클로프로필에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0930] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(N-메틸설파모일)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0931] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(N,N-디메틸설파모일)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0932] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(N-이소프로필설파모일)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0933] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(모르폴리노설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0934] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(피페리딘-1-일설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0935] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(피롤리딘-1-일설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0936] 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-(아제티딘-1-일설포닐)-1-시클로프로필에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0937] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-((N,N-디메틸설파모일)아미노)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0938] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-((N,N-디메틸설파모일)(메틸)아미노)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0939] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(3-메틸-2,5-디옥소이미다졸리딘-1-일)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0940] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(3,4,4-트리메틸-2,5-디옥소이미다졸리딘-1-일)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0941] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(4,4-디메틸-2,5-디옥소이미다졸리딘-1-일)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0942] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(3-이소프로필-2,2-디옥사이도-4-옥소-3,4-디하이드로-1H-벤조[c][1,2,6]티아디아진-1-일)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0943] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0944] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로-4-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0945] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0946] 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0947] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(에틸설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0948] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-메틸에틸설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0949] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(메틸설포닐)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0950] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(에틸설포닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0951] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(시클로프로필설포닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0952] 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(*tert*-부틸설포닐)부탄-2-일)-5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0953] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(이소프로필설포닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0954] 2-((3R,5R,6S)-6-(4-클로로페닐)-5-(5-클로로피리딘-3-일)-1-((S)-1-(시클로프로필설포닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0955] 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(tert-부틸설포닐)부탄-2-일)-6-(4-클로로페닐)-5-(5-클로로피리딘-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0956] 2-((3R,5R,6S)-6-(4-클로로페닐)-5-(5-클로로피리딘-3-일)-1-((S)-1-(시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0957] 2-((3R,5R,6S)-6-(4-클로로페닐)-5-(5-클로로피리딘-3-일)-3-메틸-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0958] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)-1-((S)-1-(에틸설포닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0959] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-((S)-모르폴린-2-일)프로필)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0960] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-((R)-모르폴린-2-일)프로필)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0961] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((R)-1-((S)-모르폴린-2-일)프로필)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0962] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((R)-1-((R)-모르폴린-2-일)프로필)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0963] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((R)-1-((R)-모르폴린-2-일)프로필)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0964] 또는 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((R)-1-((S)-모르폴린-2-일)프로필)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0965] 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-3-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0966] 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-(2-(1,1-디옥사이도티오모르폴리노)에틸)-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0967] 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소-3-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)피페리딘-3-일)아세트산;

[0968] 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0969] 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-3-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트아미드;

[0970] 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-3-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트아미드;

[0971] (1R,3S,6S,7R)-7-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-5-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-4-옥소-5-아자스피로[2.5]옥탄-1-카르복시산;

[0972] (3S,6S,7R)-7-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-5-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-4-옥소-5-아자스피로[2.5]옥탄-1-카르복시산;

[0973] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((2S,3S)-1,2-디히드록시펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0974] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((2R,3S)-1,2-디히드록시펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0975] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((2R,3S)-1,2-디히드록시펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0976] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((2S,3S)-1,2-디히드록시펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0977] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((1S,2S)-1-시클로프로필-1-히드록시부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0978] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((1R,2S)-1-시클로프로필-1-히드록시부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0979] 2-((3*S*,5*R*,6*S*)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-6-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0980] 2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-6-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0981] (3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(1,1-디옥사이도이소티아졸리딘-2-일)부탄-2-일)-3-((6-메톡시피리딘-2-일)메틸)피페리딘-2-온;

[0982] (3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(1,1-디옥사이도이소티아졸리딘-2-일)부탄-2-일)-3-((6-메톡시피리딘-2-일)메틸)피페리딘-2-온;

[0983] (3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(1,1-디옥사이도이소티아졸리딘-2-일)부탄-2-일)-3-((6-히드록시피리딘-2-일)메틸)피페리딘-2-온;

[0984] (3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(1,1-디옥사이도이소티아졸리딘-2-일)부탄-2-일)-3-((6-히드록시피리딘-2-일)메틸)피페리딘-2-온;

[0985] (3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(1,1-디옥사이도이소티아졸리딘-2-일)부탄-2-일)-3-((6-메톡시피리딘-2-일)메틸)-3-메틸피페리딘-2-온;

[0986] (3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(1,1-디옥사이도이소티아졸리딘-2-일)부탄-2-일)-3-((6-메톡시피리딘-2-일)메틸)-3-메틸피페리딘-2-온;

[0987] (3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(1,1-디옥사이도이소티아졸리딘-2-일)부탄-2-일)-3-((6-히드록시피리딘-2-일)메틸)-3-메틸피페리딘-2-온;

[0988] (3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(1,1-디옥사이도이소티아졸리딘-2-일)부탄-2-일)-3-((6-히드록시피리딘-2-일)메틸)-3-메틸피페리딘-2-온;

[0989] (3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(에틸설포닐)에틸)-3-(3-히드록시-2-옥소프로필)-3-메틸피페리딘-2-온;

[0990] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(디에틸아미노)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0991] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(디메틸아미노)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산; 또는

[0992] (2S,3S,5S,6R,7aR,10aS)-6-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-3-에틸-2,7a-디메틸헥사하이드로푸로[2,3-b]옥사졸로[3,2-a]피리딘-9(5H)-온.

[0994] 또다른 양상에서, 본발명은 다음으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[0995] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-(티오펜-2-설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0996] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-(N-메틸티오펜-2-설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0997] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(2-(5-클로로티오펜-2-설폰아미도)-1-시클로프로필에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0998] 2-(1-(2-(5-클로로-N-메틸티오펜-2-설폰아미도)-1-시클로프로필에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[0999] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-(N-(디플루오로메틸)-2-메틸프로판-2-일설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1000] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-(N-(디플루오로메틸)에틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1001] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-(N-(디플루오로메틸)시클로프로판설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1002] 1-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(2-(시클로프로판설폰아미도)-1-시클로프로필에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)시클로프로판카르복시산;

[1003] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-(N-(2-플루오로페닐)에틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1004] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-(N-(2-플루오로페닐)메틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1005] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-(N-페닐시클로프로판설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1006] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-(N-페닐에틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1007] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-(에틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1008] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-(N-(3-플루오로페닐)에틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1009] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(2-(N-(2-시아노페닐)메틸설폰아미도)-1-시클로프로필에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1010] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-(프로필설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1011] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-(N-페닐메틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1012] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(2-(N-(3-시아노페닐)메틸설폰아미도)-1-시클로프로필에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1013] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-(N-(피리딘-3-일)메틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1014] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-(N-(티오펜-2-일메틸)메틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1015] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-(N-(3-메톡시벤질)메틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1016] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-(페닐메틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1017] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-(피리딘-2-일메틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1018] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-(피리딘-3-일메틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1019] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-(N-(피리딘-2-일)메틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1020] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-(메틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1021] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-(N-에틸메틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1022] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-(N-이소프로필메틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1023] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-(1-메틸에틸설폰아미도)에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1024] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(2-(시클로부탄설폰아미도)-1-시클로프로필에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1025] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(2-(시클로펜탄설폰아미도)-1-시클로프로필에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1026] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(3-메틸-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1027] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(시클로프로판설폰아미도)-3-메틸부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1028] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(에틸설폰아미도)-3-메틸부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1029] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(시클로부탄설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1030] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(N-에틸시클로부탄설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1031] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(1-(페닐설포닐)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[1032] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(1-(메틸설포닐)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1033] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(1-(프로필설포닐)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[1034] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(이소부틸설포닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1035] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-((시클로프로필메틸)설포닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1036] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-((시클로부틸메틸)설포닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1037] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(시클로펜틸설포닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1038] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(1-(옥세탄-3-일설포닐)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1039] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(1-(((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)설포닐)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1040] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)설포닐)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산;

[1041] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-((2-히드록시-2-메틸프로필)설포닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1042] 2-(1-(1-(-sec-부틸설포닐)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[1043] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(2-(시클로펜틸설포닐)-1-시클로프로필에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1044] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-(((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1045] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-(페닐설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1046] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-(o-톨릴설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1047] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(2-((2-클로로페닐)설포닐)-1-시클로프로필에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1048] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(2-((4-클로로페닐)설포닐)-1-시클로프로필에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1049] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-((4-플루오로페닐)설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1050] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-(피리딘-4-일설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1051] 2-(1-(2-((2-클로로-4-플루오로페닐)설포닐)-1-시클로프로필에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1052] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-((시클로프로필메틸)설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1053] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-((2,2,2-트리플루오로에틸)설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1054] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-((트리플루오로메틸)설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1055] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-(페닐설포닐)에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1056] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(2-((2-클로로페닐)설포닐)-1-시클로프로필에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1057] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-((2-플루오로페닐)설포닐)에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1058] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-((3-플루오로페닐)설포닐)에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1059] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-((4-플루오로페닐)설포닐)에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1060] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-(프로필설포닐)에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1061] 2-(1-(2-(부틸설포닐)-1-시클로프로필에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1062] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-(이소펜틸설포닐)에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1063] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(2-(시클로펜틸설포닐)-1-시클로프로필에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1064] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(2-(시클로헥실설포닐)-1-시클로프로필에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1065] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-(메틸설포닐)에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1066] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(3-메틸-1-((2,2,2-트리플루오로에틸)설포닐)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1067] 2-(1-(1-(*tert*-부틸설포닐)-3-메틸부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1068] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(3-메틸-1-(메틸설포닐)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1069] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(에틸설포닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1070] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(시클로프로필설포닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1071] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(이소프로필설포닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세

트산;

[1072] 2-(1-(1-(tert-부틸설포닐)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1073] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(시클로부틸설포닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1074] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-에틸-1-(1-(에틸설포닐)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1075] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-에틸-1-(1-(이소프로필설포닐)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1076] 2-(1-(1-(tert-부틸설포닐)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1077] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(시클로부틸설포닐)부탄-2-일)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1078] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(시클로프로필설포닐)부탄-2-일)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1079] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-(에틸설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1080] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-(이소프로필설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1081] 2-(1-(2-(*tert*-부틸설포닐)-1-시클로프로필에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1082] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(2-(시클로부틸설포닐)-1-시클로프로필에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1083] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-(시클로프로필설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1084] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-(메틸설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1085] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-(tert-펜틸설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1086] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-((2,4-디플루오로페닐)설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1087] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-(에틸설포닐)에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1088] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-(이소프로필설포닐)에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1089] 2-(1-((2-(*tert*-부틸설포닐)-1-시클로프로필에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1090] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-(시클로프로필설포닐)에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1091] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(에틸설포닐)-3-메틸부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1092] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(이소프로필설포닐)-3-메틸부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1093] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(3,3-디메틸-1-(메틸설포닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1094] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(에틸설포닐)-3,3-디메틸부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1095] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(이소프로필설포닐)-3,3-디메틸부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1096] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-(펜탄-3-일설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1097] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(이소프로필설피닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1098] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(2-(메틸설포닐)펜탄-3-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1099] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(2-(에틸설포닐)펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1100] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(1-(N-(옥세탄-3-일)설파모일)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1101] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(1-(N-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)설파모일)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1102] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(1-(N-(옥세탄-3-일메틸)설파모일)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1103] 2-(1-(2-(N-(*tert*-부틸)설파모일)-1-시클로프로필에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1104] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-(N-메틸설파모일)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1105] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-(N,N-디메틸설파모일)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1106] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-(N-이소프로필설파모일)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1107] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-(모르폴리노설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1108] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-(피페리딘-1-일설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1109] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-(피롤리딘-1-일설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1110] 2-(1-(2-(아제티딘-1-일설포닐)-1-시클로프로필에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1111] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-((N,N-디메틸설파모일)아미노)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1112] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-((N,N-디메틸설파모일)(메틸)아미노)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1113] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-(3-메틸-2,5-디옥소이미다졸리딘-1-일)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1114] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-(3,4,4-트리메틸-2,5-디옥소이미다졸리딘-1-일)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1115] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-(4,4-디메틸-2,5-디옥소이미다졸리딘-1-일)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1116] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-(3-이소프로필-2,2-디옥사이도-4-옥소-3,4-디하이드로-1H-벤조[c][1,2,6]티아디아진-1-일)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1117] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-(2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1118] 2-(5-(3-클로로-4-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1119] 2-(5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1120] 2-(5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(에틸설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1121] 2-(5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(1-(N-메틸에틸설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1122] 2-(5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(1-(메틸설포닐)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1123] 2-(5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(에틸설포닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1124] 2-(5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(시클로프로필설포닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1125] 2-(1-(1-(*tert*-부틸설포닐)부탄-2-일)-5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1126] 2-(5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(이소프로필설포닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1127] 2-(6-(4-클로로페닐)-5-(5-클로로피리딘-3-일)-1-(1-(시클로프로필설포닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1128] 2-(1-(1-(tert-부틸설포닐)부탄-2-일)-6-(4-클로로페닐)-5-(5-클로로피리딘-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1129] 2-(6-(4-클로로페닐)-5-(5-클로로피리딘-3-일)-1-(1-(시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1130] 2-(6-(4-클로로페닐)-5-(5-클로로피리딘-3-일)-3-메틸-1-(1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1131] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)-1-(1-(에틸설포닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1132] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(1-(모르폴린-2-일)프로필)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1133] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-3-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1134] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-(2-(1,1-디옥사이도티오모르폴리노)에틸)-1-(1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1135] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소-3-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)피페리딘-3-일)아세트산;

[1136] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1-(1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1137] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-3-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트아미드;

[1138] 7-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-5-(1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-4-옥소-5-아자스피로[2.5]옥탄-1-카르복시산;

[1139] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1,2-디히드록시펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1140] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-1-히드록시부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1141] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-6-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1142] 5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(1,1-디옥사이도이소티아졸리딘-2-일)부탄-2-일)-3-((6-메톡시피리딘-2-일)메틸)피페리딘-2-온;

[1143] 5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(1,1-디옥사이도이소티아졸리딘-2-일)부탄-2-일)-3-((6-히드록시피리딘-2-일)메틸)피페리딘-2-온;

[1144] 5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(1,1-디옥사이도이소티아졸리딘-2-일)부탄-2-일)-3-((6-메톡시피리딘-2-일)메틸)-3-메틸피페리딘-2-온;

[1145] 5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(1,1-디옥사이도이소티아졸리딘-2-일)부탄-2-일)-3-((6-히드록시피리딘-2-일)메틸)-3-메틸피페리딘-2-온;

[1146] (5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로프로필-2-(에틸설포닐)에틸)-3-(3-히드록시-2-옥소프로필)-3-메틸피페리딘-2-온;

[1147] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(디에틸아미노)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1148] 2-(5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(디메틸아미노)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산; 또는

[1149] 6-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-3-에틸-2,7a-디메틸헥사하이드로푸로[2,3-b]옥사졸로[3,2-a]피리딘-9(5H)-온.

[1151] 또다른 양상에서, 본발명은 다음으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[1152] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(메틸설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1153] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(이소프로필설포닐)-3-메틸부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1154] 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(tert-부틸설포닐)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1155] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(이소프로필설포닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1156] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(이소프로필설포닐)-3,3-디메틸부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1157] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(에틸설포닐)-3-메틸부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1158] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(에틸설포닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1159] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(N-페닐시클로프로판설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산; 또는

[1160] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-((시클로프로필메틸)설포닐)부탄-2-일)-3-메틸-

2-옥소피페리딘-3-일)아세트산.

[1162] 또다른 양상에서, 본발명은 다음으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[1163] 2-(-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(-1-시클로프로필-2-(메틸설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1165] 2-(-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(-1-(이소프로필설포닐)-3-메틸부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1166] 2-(-1-(-1-(tert-부틸설포닐)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1167] 2-(-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(-1-(이소프로필설포닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1168] 2-(-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(-1-(이소프로필설포닐)-3,3-디메틸부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1169] 2-(-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(-1-(에틸설포닐)-3-메틸부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1170] 2-(-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(-1-(에틸설포닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1171] 2-(-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(-1-시클로프로필-2-(N-페닐시클로프로판설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1172] 2-(-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(-1-((시클로프로필메틸)설포닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1173] 2-(-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(-1-시클로프로필-2-(메틸설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

[1174] 2-(-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(-1-(이소프로필설포닐)-3-메틸부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산; 또는

[1175] 2-(-1-(-1-(tert-부틸설포닐)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산.

[1177] 본발명은 상기 양상 또는 구체예 중 어느 하나의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을, 약제학적으로 허용가능한 부형제, 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[1178] 본발명은 또한 치료를 필요로 하는 대상에서의 암을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 효과적인 투여량의 상기 양상 또는 구체예 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 대상에게 투여하는 것을 포함한다.

[1179] 용어 "H"는 단일 수소 원자를 가리킨다. 이 라디칼은 예를 들면, 산소 원자에 부착되어 히드록실 라디칼을 형성할 수 있다.

[1180] 용어 "알킬"이 단독으로 또는 다른 용어 가령 "할로알킬" 또는 "알킬아미노" 내에서 사용되는 경우, 이것은 1 내지 약 12개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지 라디칼을 포함한다. 더욱 바람직한 알킬 라디칼은 1 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 "저급 알킬" 라디칼이다. 그러한 라디칼의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, *sec*-부틸, *tert*-부틸, 펜틸, 이소아밀, 헥실 등을 포함한다. 더욱더 바람직한 것은 1 또는 2개의 탄소 원자를 갖는 저급 알킬 라디칼이다. 용어 "알킬레닐" 또는 "알킬렌"은 가교하는 2가 알킬 라디칼 가령 메틸레닐 또는 에틸레닐을 포함한다. 용어 "R^2로 치환된 저급 알킬"은 아세탈 모이어티(moiety)를 포함하지 않는다. 용어 "알킬"은 사슬 내 1개 이상의 탄소 원자가, 산소, 질소, 또는 황으로부터 선택된 헤테로 원자로 치

환되는 알킬 라디칼을 더 포함한다.

[1181] 용어 "알케닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 2 내지 약 12개의 탄소 원자의 선형 또는 분지 라디칼을 포함한다. 더욱 바람직한 알케닐 라디칼은 2 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 "저급 알케닐" 라디칼이다. 가장 바람직한 저급 알케닐 라디칼은 2 내지 약 4개의 탄소 원자를 갖는 라디칼이다. 알케닐 라디칼의 예는 에테닐, 프로페닐, 알릴, 프로페닐, 부테닐 및 4-메틸부테닐을 포함한다. 용어 "알케닐" 및 "저급 알케닐"은, "시스" 및 "트랜스" 배향, 또는 대안적으로, "E" 및 "Z" 배향을 갖는 라디칼을 포함한다.

[1182] 용어 "알키닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖고 2 내지 약 12개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지 라디칼을 가리킨다. 더욱 바람직한 알키닐 라디칼은 2 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 "저급 알키닐"이다. 가장 바람직한 것은 2 내지 약 4개의 탄소 원자를 갖는 저급 알키닐 라디칼이다. 그러한 라디칼의 예는 프로파길, 및 부티닐, 등을 포함한다.

[1183] 알킬, 알킬레닐, 알케닐, 및 알키닐 라디칼은 하나 이상의 관능기 가령 할로, 히드록시, 니트로, 아미노, 시아노, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로시클로 등으로 임의로 치환될 수 있다.

[1184] 용어 "할로"는 할로겐 가령 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자를 의미한다.

[1185] 용어 "할로알킬"은 임의의 하나 이상의 알킬 탄소 원자가 상기에서 정의된 할로로 치환된 라디칼을 포함한다. 구체적으로 모노할로알킬, 디할로알킬 및 퍼할로알킬을 포함하는 폴리할로알킬 라디칼이 포함된다. 예를 들면, 모노할로알킬 라디칼은 상기 라디칼 내에 요오도, 브로모, 클로로 또는 플루오로 원자 중 어느 하나를 가질 수 있다. 디할로 및 폴리할로알킬 라디칼은 2개 이상의 동일한 할로 원자 또는 상이한 할로 라디칼의 조합을 가질 수 있다. "저급 할로알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 라디칼을 포함한다. 더욱더 바람직한 것은 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 저급 할로알킬 라디칼이다. 할로알킬 라디칼의 예는 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로메틸, 디클로로메틸, 트리클로로메틸, 펜타플루오로에틸, 헵타플루오로프로필, 디플루오로클로로메틸, 디클로로플루오로메틸, 디플루오로에틸, 디플루오로프로필, 디클로로에틸 및 디클로로프로필을 포함한다.

[1186] 용어 "퍼플루오로알킬"은 모든 수소 원자가 플루오로 원자로 대체된 알킬 라디칼을 의미한다. 예는 트리플루오로메틸 및 펜타플루오로에틸을 포함한다.

[1187] 용어 "히드록시알킬"은 1 내지 약 10개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지 알킬 라디칼을 포함하고, 이 중 어느 하나는 하나 이상의 히드록실 라디칼로 치환될 수 있다. 더욱 바람직한 히드록시알킬 라디칼은 1 내지 6개의 탄소 원자 및 하나 이상의 히드록실 라디칼을 갖는 "저급 히드록시알킬" 라디칼이다. 그러한 라디칼의 예는 히드록시메틸, 히드록시에틸, 히드록시프로필, 히드록시부틸 및 히드록시헥실을 포함한다. 더욱더 바람직한 것은 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 저급 히드록시알킬 라디칼이다.

[1188] 용어 "알콕시"는 1 내지 약 10개의 탄소 원자의 알킬 부분을 가진 선형 또는 분지 산소-함유 라디칼을 포함한다. 더욱 바람직한 알콕시 라디칼은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 "저급 알콕시" 라디칼이다. 그러한 라디칼의 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시 및 *tert*-부톡시를 포함한다. 더욱더 바람직한 것은 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 저급 알콕시 라디칼이다. 알콕시 라디칼은 추가로 하나 이상의 할로 원자, 가령 플루오로, 클로로 또는 브로모로 치환되어, "할로알콕시" 라디칼을 제공할 수 있다. 더욱더 바람직한 것은 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 저급 할로알콕시 라디칼이다. 그러한 라디칼의 예는 플루오로메톡시, 클로로메톡시, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로에톡시, 플루오로에톡시 및 플루오로프로폭시를 포함한다.

[1189] 용어 "아릴"은, 단독으로 또는 조합으로, 1 또는 2개의 링을 함유하는 카르보시클릭 방향족 시스템을 의미하고, 여기서 그러한 링은 함께 융합 방식으로 부착될 수 있다. 용어 "아릴"은 방향족 라디칼 가령 페닐, 나프틸, 인데닐, 테트라히드로나프틸, 및 인다닐을 포함한다. 더욱 바람직한 아릴은 페닐이다. "아릴" 기는 1 이상의 치환기 가령 저급 알킬, 히드록실, 할로, 할로알킬, 니트로, 시아노, 알콕시, 및 저급 알킬아미노, 등을 가질 수 있다. -O-CH_2-O-로 치환된 페닐은 아릴 벤조디옥솔릴 치환기를 형성한다.

[1190] 용어 "헤테로시클릴" (또는 "헤테로시클로")은 포화된, 부분적으로 포화된 및 포화되지 않은 헤테로원자-함유 링 라디칼을 포함하고, 여기서 상기 헤테로원자는 질소, 황 및 산소로부터 선택될 수 있다. 이것은 -O-O-,-O-S- 또는 -S-S- 부분을 함유하는 링은 포함하지 않는다. 상기 "헤테로시클릴" 기는 1 내지 4 치환기 가령 히드록실, Boc, 할로, 할로알킬, 시아노, 저급 알킬, 저급 아랄킬, 옥소, 저급 알콕시, 아미노 및 저급 알킬아미노를 가질 수 있다.

[1191] 포화된 헤테로시클릭 라디칼의 예는 1 내지 4개의 질소 원자를 함유하는 포화된 3 내지 6-원 헤테로모노시클릭 기 [예컨대, 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 피페리디닐, 피롤리닐, 피페라지닐]; 1 내지 2개의 산소 원자 및 1 내지 3개의 질소 원자를 함유하는 포화된 3 내지 6-원 헤테로모노시클릭 기 [예컨대, 모르폴리닐]; 1 내지 2개의 황 원자 및 1 내지 3개의 질소 원자를 함유하는 포화된 3 내지 6-원 헤테로모노시클릭 기 [예컨대, 티아졸리디닐]를 포함한다. 부분적으로 포화된 헤테로시클릴 라디칼의 예는 디히드로티에닐, 디히드로피라닐, 디히드로푸릴 및 디히드로티아졸릴을 포함한다.

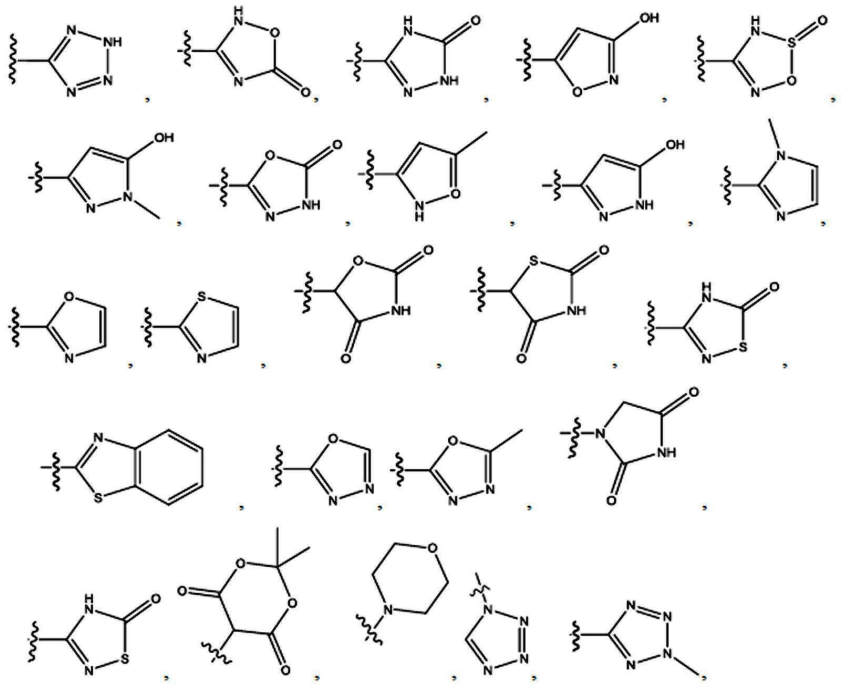
[1192] 또한 "헤테로아릴" 라디칼로 지칭되는, 포화되지 않은 헤테로시클릭 라디칼의 예는, 1 내지 4개의 질소 원자를 함유하는 포화되지 않은 5 내지 6 원 헤테로모노시클릴 기, 예를 들면, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 피리미딜, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아졸릴 [예컨대, 4H-1,2,4-트리아졸릴, 1H-1,2,3-트리아졸릴, 2H-1,2,3-트리아졸릴]; 산소 원자를 함유하는 포화되지 않은 5- 내지 6-원 헤테로모노시클릭 기, 예를 들면, 피라닐, 2-푸릴, 3-푸릴, 등; 황 원자를 함유하는 포화되지 않은 5 내지 6-원 헤테로모노시클릭 기, 예를 들면, 2-티에닐, 3-티에닐, 등; 1 내지 2개의 산소 원자 및 1 내지 3개의 질소 원자를 함유하는 포화되지 않은 5- 내지 6-원 헤테로모노시클릭 기, 예를 들면, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴 [예컨대, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴]; 1 내지 2개의 황 원자 및 1 내지 3개의 질소 원자를 함유하는 포화되지 않은 5 내지 6-원 헤테로모노시클릭 기, 예를 들면, 티아졸릴, 티아디아졸릴 [예컨대, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴]을 포함한다.

[1193] 용어 헤테로시클릴 (또는 헤테로시클로)은 또한 헤테로시클릭 라디칼이 아릴 라디칼과 융합/축합된 라디칼: 1 내지 5개의 질소 원자를 함유하는 포화되지 않은 축합 헤테로시클릭 기, 예를 들면, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 벤즈이미다졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 안다졸릴, 벤조트리아졸릴, 테트라졸로피리다지닐 [예컨대, 테트라졸로 [1,5-b]피리다지닐]; 1 내지 2개의 산소 원자 및 1 내지 3개의 질소 원자를 함유하는 포화되지 않은 축합 헤테로시클릭 기 [예컨대 벤즈옥사졸릴, 벤즈옥사디아졸릴]; 1 내지 2개의 황 원자 및 1 내지 3개의 질소 원자를 함유하는 포화되지 않은 축합 헤테로시클릭 기 [예컨대, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴]; 및 1 내지 2개의 산소 또는 황 원자를 함유하는 포화된, 부분적으로 포화되지 않은 및 포화되지 않은 축합 헤테로시클릭 기 [예컨대 벤조푸릴, 벤조티에닐, 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥시닐 및 디히드로벤조푸릴] 를 포함한다. 바람직한 헤테로시클릭 라디칼은 5 내지 10 원의 융합되거나 융합되지 않은 라디칼을 포함한다. 헤테로아릴 라디칼의 더욱 바람직한 예는 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 이미다졸릴, 피리딜, 티에닐, 티아졸릴, 옥사졸릴, 푸릴 및 피라지닐을 포함한다. 다른 바람직한 헤테로아릴 라디칼은 황, 질소 및 산소로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고, 티에닐, 푸릴, 피롤릴, 안다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 트리아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 피리딜, 피페리디닐 및 피라지닐로부터 선택된다.

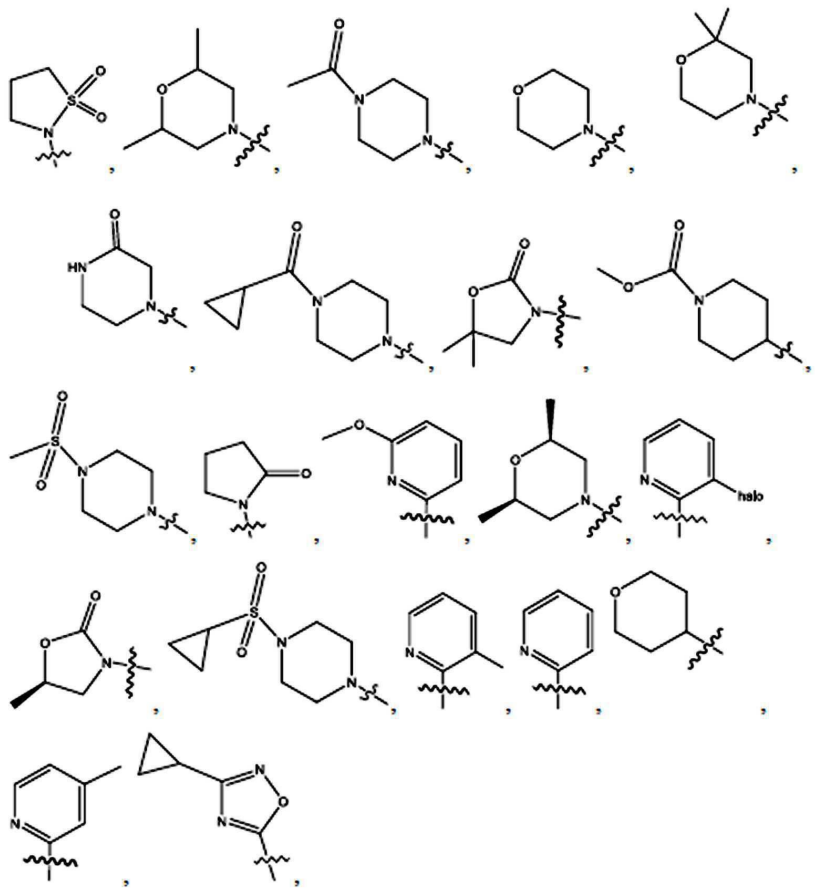
[1194] 비-질소 함유 헤테로아릴의 특정 예는 피라닐, 2-푸릴, 3-푸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 벤조푸릴, 및 벤조티에닐, 등을 포함한다.

[1195] 부분적으로 포화된 및 포화된 헤테로시클릴의 특정 예는 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 피페리디닐, 피롤리닐, 피라졸리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 테트라히드로피라닐, 티아졸리디닐, 디히드로티에닐, 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥사닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 디히드로벤조티에닐, 디히드로벤조푸릴, 이소크로마닐, 크로마닐, 1,2-디히드로퀴놀릴, 1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀릴, 1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀릴, 2,3,4,4a,9,9a-헥사히드로-1H-3-아자-플루오레닐, 5,6,7-트리히드로-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]이소퀴놀릴, 3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]옥사지닐, 벤조[1,4]디옥사닐, 2,3-디히드로-1H-1λ'-벤조[d]이소티아졸-6-일, 디히드로피라닐, 디히드로푸릴 및 디히드로티아졸릴, 등을 포함한다.

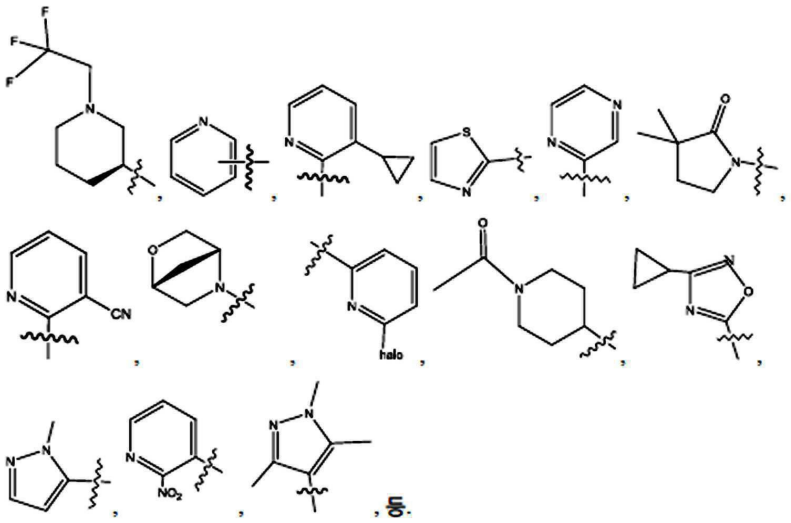
[1196] 용어 "헤테로시클로"는 따라서 다음의 링 시스템을 포함한다:



[1197]



[1198]



[1199]

[1200] 단독으로 사용되거나 다른 용어 가령 알킬설포닐과 결합된 용어 "설포닐"은 각각 2가 라디칼 $-SO_2-$을 가리킨다.

[1201] 용어 "설파밀," "아미노설포닐" 및 "설폰아미딜"은 아민 라디칼로 치환되어, 설폰아미드 ($-SO_2NH_2$)를 형성하는 설포닐 라디칼을 가리킨다.

[1202] 용어 "알킬아미노설포닐"은 설파밀 라디칼이 독립적으로 1 또는 2개의 알킬 라디칼(들)로 치환된 "N-알킬아미노설포닐"을 포함한다. 더욱 바람직한 알킬아미노설포닐 라디칼은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 "저급 알킬아미노설포닐" 라디칼이다. 더욱더 바람직한 것은 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 저급 알킬아미노설포닐 라디칼이다. 그러한 저급 알킬아미노설포닐 라디칼의 예는 N-메틸아미노설포닐, 및 N-에틸아미노설포닐을 포함한다.

[1203] 용어 "카르복시" 또는 "카르복실"은 단독으로 또는 다른 용어, 가령 "카르복시알킬"과 함께 사용되는 경우 $-CO_2H$를 가리킨다.

[1204] 용어 "카르보닐"은 단독으로 또는 다른 용어, 가령 "아미노카르보닐"과 함께 사용되는 경우 -(C=O)-를 가리킨다.

[1205] 용어 "아미노카르보닐"은 화학식 $C(=O)NH_2$의 아미드 기를 가리킨다.

[1206] 용어 "N-알킬아미노카르보닐" 및 "N,N-디알킬아미노카르보닐"은 각각 독립적으로 1 또는 2개의 알킬 라디칼로 치환된 아미노카르보닐 라디칼을 가리킨다. 더욱 바람직한 것은 아미노카르보닐 라디칼에 부착된 상기 기술된 바와 같은 저급 알킬 라디칼을 갖는 "저급 알킬아미노카르보닐"이다.

[1207] 용어 "N-아릴아미노카르보닐" 및 "N-알킬-N-아릴아미노카르보닐"은 각각 1개의 아릴 라디칼, 또는 1개의 알킬 및 1개의 아릴 라디칼로 치환된 아미노카르보닐 라디칼을 가리킨다.

[1208] 용어 "헤테로시클릴알킬레닐" 및 "헤테로시클릴알킬"은 헤테로시클릭-치환된 알킬 라디칼을 포함한다. 더욱 바람직한 헤테로시클릴알킬 라디칼은 1 내지 6개의 탄소 원자의 알킬 부분 및 5- 또는 6-원 헤테로아릴 라디칼을 갖는 "5- 또는 6-원 헤테로아릴알킬" 라디칼이다. 더욱더 바람직한 것은 1 내지 3개의 탄소 원자의 알킬 부분을 갖는 저급 헤테로아릴알킬레닐 라디칼이다. 예는 피리딜메틸 및 티에닐메틸로서의 그러한 라디칼을 포함한다.

[1209] 용어 "아랄킬"은 아릴-치환된 알킬 라디칼을 포함한다. 바람직한 아랄킬 라디칼은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬 라디칼에 부착된 아릴 라디칼을 갖는 "저급 아랄킬" 라디칼이다. 더욱더 바람직한 것은 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬 부분에 부착된 "페닐알킬레닐"이다. 그러한 라디칼의 예는 벤질, 디페닐메틸 및 페닐에틸을 포함한다. 상기 아랄킬 내의 아릴은 부가적으로 할로, 알킬, 알콕시, 할로알킬 및 할로알콕시로 치환될 수 있다.

[1210] 용어 "알킬티오"는 2가 황 원자에 부착된, 1 내지 10개의 탄소 원자의 선형 또는 분지 알킬 라디칼을 함유하는 라디칼을 포함한다. 더욱더 바람직한 것은 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 저급 알킬티오 라디칼이다. "알킬티오"의 예는 메틸티오, (CH_3S-)이다.

[1211] 용어 "할로알킬티오"는 2가 황 원자에 부착된, 1 내지 10개의 탄소 원자의 할로알킬 라디칼을 함유하는 라디칼을 포함한다. 더욱더 바람직한 것은 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 저급 할로알킬티오 라디칼이다. "할로알킬티오"의 예는 트리플루오로메틸티오이다.

[1212] 용어 "알킬아미노"는 아미노 기가 각각 독립적으로 1개의 알킬 라디칼 및 2개의 알킬 라디칼로 치환된 "N-알킬아미노" 및 "N,N-디알킬아미노"를 포함한다. 더욱 바람직한 알킬아미노 라디칼은 질소 원자에 부착된, 1 내지 6개의 탄소 원자의 1개 또는 2개의 알킬 라디칼을 갖는 "저급 알킬아미노" 라디칼이다. 더욱더 바람직한 것은 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 저급 알킬아미노 라디칼이다. 적절한 알킬아미노 라디칼은 모노 또는 디알킬아미노 가령 N-메틸아미노, N-에틸아미노, N,N-디메틸아미노, 및 N,N-디에틸아미노, 등일 수 있다.

[1213] 용어 "아릴아미노"는 N-페닐아미노와 같이, 1 또는 2개의 아릴 라디칼로 치환된 아미노 기를 가리킨다. 아릴아미노 라디칼은 상기 라디칼의 아릴 링 부분 상에서 추가로 치환될 수 있다.

[1214] 용어 "헤테로아릴아미노"는 N-티에닐아미노와 같이, 1 또는 2개의 헤테로아릴 라디칼로 치환된 아미노 기를 가리킨다. "헤테로아릴아미노" 라디칼은 상기 라디칼의 헤테로아릴 링 부분 상에서 추가로 치환될 수 있다.

[1215] 용어 "아랄킬아미노"는 1 또는 2개의 아랄킬 라디칼로 치환된 아미노기를 가리킨다. 더욱 바람직한 것은 N-벤질아미노와 같은 페닐-C_1-C_3-알킬아미노 라디칼이다. 아랄킬아미노 라디칼은 아릴 링 부분 상에서 추가로 치환될 수 있다.

[1216] 용어 "N-알킬-N-아릴아미노" 및 "N-아랄킬-N-알킬아미노"는 각각, 아미노 기에서 1개의 아랄킬 및 1개의 알킬 라디칼, 또는 1개의 아릴 및 1개의 알킬 라디칼로 독립적으로 치환된 아미노 기를 가리킨다.

[1217] 용어 "아미노알킬"은 1 내지 약 10개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지 알킬 라디칼을 포함하고, 이 중 어느 하나가 하나 이상의 아미노 라디칼로 치환될 수 있다. 더욱 바람직한 아미노알킬 라디칼은 1 내지 6개의 탄소 원자 및 하나 이상의 아미노 라디칼을 갖는 "저급 아미노알킬" 라디칼이다. 그러한 라디칼의 예는 아미노메틸, 아미노에틸, 아미노프로필, 아미노부틸 및 아미노헥실을 포함한다. 더욱더 바람직한 것은 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 저급 아미노알킬 라디칼이다.

[1218] 용어 "알킬아미노알킬"은 알킬아미노 라디칼로 치환된 알킬 라디칼을 포함한다. 더욱 바람직한 알킬아미노알킬 라디칼은 1 내지 6개의 탄소 원자의 알킬 라디칼을 갖는 "저급 알킬아미노알킬" 라디칼이다. 더욱더 바람직한 것은 1 내지 3개의 탄소 원자의 알킬 라디칼을 갖는 저급 알킬아미노알킬 라디칼이다. 적절한 알킬아미노알킬 라디칼은 N-메틸아미노메틸, N,N-디메틸-아미노에틸, 및 N,N-디에틸아미노메틸, 등과 같이 모노 또는 디알킬 치환될 수 있다.

[1219] 용어 "알킬아미노알콕시"는 알킬아미노 라디칼로 치환된 알콕시 라디칼을 포함한다. 더욱 바람직한 알킬아미노알콕시 라디칼은 1 내지 6개의 탄소 원자의 알콕시 라디칼을 갖는 "저급 알킬아미노알콕시" 라디칼이다. 더욱더 바람직한 것은 1 내지 3개의 탄소 원자의 알킬 라디칼을 갖는 저급 알킬아미노알콕시 라디칼이다. 적절한 알킬아미노알콕시 라디칼은 N-메틸아미노에톡시, N,N-디메틸아미노에톡시, 및 N,N-디에틸아미노에톡시, 등과 같이 모노 또는 디알킬 치환될 수 있다.

[1220] 용어 "알킬아미노알콕시알콕시"는 알킬아미노알콕시 라디칼로 치환된 알콕시 라디칼을 포함한다. 더욱 바람직한 알킬아미노알콕시알콕시 라디칼은 1 내지 6개의 탄소 원자의 알콕시 라디칼을 갖는 "저급 알킬아미노알콕시알콕시" 라디칼이다. 더욱더 바람직한 것은 1 내지 3개의 탄소 원자의 알킬 라디칼을 갖는 저급 알킬아미노알콕시알콕시 라디칼이다. 적절한 알킬아미노알콕시알콕시 라디칼은 N-메틸아미노메톡시에톡시, N-메틸아미노에톡시에톡시, N,N-디메틸아미노에톡시에톡시, 및 N,N-디에틸아미노메톡시메톡시, 등과 같이 모노 또는 디알킬 치환될 수 있다.

[1221] 용어 "카르복시알킬"은 1 내지 약 10개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지 알킬 라디칼을 포함하고, 이 중 어느 하나는 하나 이상의 카르복시 라디칼로 치환될 수 있다. 더욱 바람직한 카르복시알킬 라디칼은 1 내지 6개의 탄소 원자 및 1개의 카르복시 라디칼을 갖는 "저급 카르복시알킬" 라디칼이다. 그러한 라디칼의 예는 카르복시메틸, 및 카르복시프로필, 등을 포함한다. 더욱더 바람직한 것은 1 내지 3개의 CH_2 기를 갖는 저급 카르복시알킬 라디칼이다.

[1222] 용어 "할로설포닐"은 할로겐 라디칼로 치환된 설포닐 라디칼을 포함한다. 그러한 할로설포닐 라디칼의 예는 클로로설포닐 및 플루오로설포닐을 포함한다.

[1223] 용어 "아릴티오"는 2가 황 원자에 부착된, 6 내지 10개의 탄소 원자의 아릴 라디칼을 포함한다. "아릴티오"의 예는 페닐티오이다.

[1224] 용어 "아랄킬티오"는 2가 황 원자에 부착된, 상기에서 기술된 아랄킬 라디칼을 포함한다. 더욱 바람직한 것은 페닐-C_1-C_3-알킬티오 라디칼이다. "아랄킬티오"의 예는 벤질티오이다.

[1225] 용어 "아릴옥시"는 산소 원자에 부착된, 상기에서 정의된 임의로 치환된 아릴 라디칼을 포함한다. 그러한 라디칼의 예는 페녹시를 포함한다.

[1226] 용어 "아랄콕시"는 산소 원자를 통해 다른 라디칼에 부착된 산소-함유 아랄킬 라디칼을 포함한다. 더욱 바람직한 아랄콕시 라디칼은 상기에서 기술된 저급 알콕시 라디칼에 부착된 임의로 치환된 페닐 라디칼을 포함하는 "저급 아랄콕시" 라디칼이다.

[1227] 용어 "헤테로아릴옥시"는 산소 원자에 부착된, 상기에서 정의된 임의로 치환된 헤테로아릴 라디칼을 포함한다.

[1228] 용어 "헤테로아릴알콕시"는 산소 원자를 통해 다른 라디칼에 부착된 산소-함유 헤테로아릴알킬 라디칼을 포함한다. 더욱 바람직한 헤테로아릴알콕시 라디칼은 상기에서 기술된 저급 알콕시 라디칼에 부착된 임의로 치환된 헤테로아릴 라디칼을 갖는 "저급 헤테로아릴알콕시" 라디칼이다.

[1229] 용어 "시클로알킬"은 포화된 카르보시클릭 기를 포함한다. 바람직한 시클로알킬 기는 C_3-C_6 링을 포함한다. 더욱 바람직한 화합물은 시클로펜틸, 시클로프로필, 및 시클로헥실을 포함한다.

[1230] 용어 "시클로알킬알킬"은 시클로알킬-치환된 알킬 라디칼을 포함한다. 바람직한 시클로알킬알킬 라디칼은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬 라디칼에 부착된 시클로알킬 라디칼을 갖는 "저급 시클로알킬알킬" 라디칼이다. 더욱더 바람직한 것은 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬 부분에 부착된 "5 내지 6-원 시클로알킬알킬"이다. 그러한 라디칼의 예는 시클로헥실메틸을 포함한다. 상기 라디칼 내의 시클로알킬은 부가적으로 할로, 알킬, 알콕시 및 히드록시로 치환될 수 있다.

[1231] 용어 "시클로알케닐"은 "시클로알킬디에닐" 화합물을 비롯하여 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 카르보시클릭 기를 포함한다. 바람직한 시클로알케닐 기는 C_3-C_6 링을 포함한다. 더욱 바람직한 화합물은 예를 들면, 시클로펜테닐, 시클로펜타디에닐, 시클로헥세닐 및 시클로헵타디에닐을 포함한다.

[1232] 용어 "포함하는"은 다른 요소의 배제 없이 지시된 성분을 포함하는 개방형 말미인 것을 의미한다.

[1233] **수소 원자를 대체하는 기 또는 원자도 치환기로 칭한다.**

[1234] **임의의 특정 분자 또는 기는 대체될 수 있는 수소 원자의 수에 따라 하나 이**상의 치환기를 가질 수 있다.

[1235] **표시 "-"는 공유 결합을 나타내고 또한 다른 기에 부착 지점을 표시하기 위**해 라디칼 기에 사용될 수 있다. 화학 구조에서, 상기 표시는 분자 내 메틸기를 표시하기 위해 통상적으로 사용된다.

[1236] **용어 "치료적 유효량"은 특정 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상을 개선,** 경감 또는 제거하거나, 특정 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상의 발병을 방지 또는 지연하는 화합물의 양을 의미한다.

[1237] **용어 "환자" 및 "개체"는 상호교환적으로 사용될 수 있고 동물, 가령 개, 고**양이, 소, 말, 양 및 사람을 의미한다. 특정 환자는 포유류이다. 용어 환자는 수컷 및 암컷을 포함한다.

[1238] **용어 "약제학적으로 허용가능한"은 기준 물질, 가령 화학식 I의 화합물, 또**는 화학식 I의 화합물의 염, 또는 화학식 I의 화합물을 함유하는 제형, 또는 특정 부형제가, 환자에게 투여를 위해 적절함을 의미한다.

[1239] **용어 "치료하는", "치료하다" 또는 "치료" 등은 방지적 (예컨대, 예방적) 및** 일시적 치료를 포함한다.

[1240] **용어 "부형제"는 제형화 및/또는 환자에게 투여를 위해 전형적으로 포함되**는, 활성 약제학적 성분 (API)이 아닌 임의의 약제학적으로 허용가능한 첨가제, 담체, 희석제, 보조제, 또는 다른 성분을 의미한다.

[1241] **본 발명의 화합물은 환자에게 치료적 유효량으로 투여된다. 상기 화합물은** 단독으로 또는 약제학적으로 허용가능한 조성물 또는 제제의 일부로서 투여될 수 있다. 또한, 상기 화합물 또는 조성물은 예를 들면, 일회분 주사에 의한 것과 같이 한 번에 모두 투여되거나, 정제의 연속물에 의한 것과 같이 여러 번에 투여되거나, 예를 들면, 경피 전달에 사용되는 바와 같이, 기간에 걸쳐 실질적으로 균일하게 전달될 수 있다. 또한 화합물의 투여량은 시간에 따라 달라질 수 있음이 유의된다.

[1242] **또한, 본 발명의 화합물은 단독으로, 본 발명의 다른 화합물과, 또는 다른** 약제학적 활성 화합물과 병용하여 투여될 수 있다. 다른 약제학적 활성 화합물은 본 발명의 화합물과 동일한 질환 또는 병태, 또는 상이한 질환 또는 병태를 치료하기 위한 목적일 수 있다. 환자가 다수의 약제학적 활성 화합물을 복용할 것이거나 복용하고 있다면, 상기 화합물은 동시에, 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 예를 들면, 정제의 경우에서, 상기 활성 화합물은 하나의 정제 내에서 또는 분리된 정제들 내에서 발견될 수 있고, 이는 한번에 또는 임의의 순서로 순차적으로 투여될 수 있다. 또한, 상기 조성물은 상이한 형태일 수 있음을 인식해야 한다. 예를 들면, 하나 이상의 화합물은 하나의 정제를 통해 전달될 수 있는 반면, 또다른 화합물은 시럽으로서 주사 또는 경구로 투여될 수 있다. 모든 조합, 전달 방법 및 투여 순서가 고려된다.

[1243] **용어 "암"은 비정상적 세포 성장을 특징으로 하는 포유류 내 생리학적 병태**를 의미한다. 암의 일반적인 부류는 암종, 림프종, 육종, 및 아세포종을 포함한다.

[1244] **본 발명의 화합물은 암을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 암을 치료하는 방**법은 치료적 유효량의 화학식 I, IA, IB, IC, ID 또는 IE의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[1245] **본 발명의 화합물은 종양을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 종양을 치료하는** 방법은 치료적 유효량의 화학식 I, IA, IB, IC, ID 또는 IE의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 이를 필요로하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[1246] **본 발명은 또한 병태 가령 암의 치료를 위한 약제의 제조에서의 본 발명의** 화합물의 용도에 관한 것이다.

[1247] **본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 암은 제한 없이, 암종 가령 방광, 유방,** 결장, 직장, 신장, 간, 폐 (소 세포 폐 암, 및 비-소-세포 폐 암), 식도, 쓸개, 난소, 췌장, 위, 자궁경부, 갑상선, 전립선, 및 피부 (편평상피 세포암 포함)의 암; 림프계열의 조혈 종양 (백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병, B-세포 림프종, T-세포-림프종, 호지킨(Hodgkin's) 림프종, 비- 호지킨 림프종, 모발 세포 림프종 및 버킷(Burkett's) 림프종 포함); 골수계열의 조혈 종양 (급성 및 만성 골수성 백혈병, 골수이형성 증후군 및 전골수구성 백혈병 포함); 간엽성 기관의 종양 (섬유육종 및 횡문근육종, 및 다른 육종, 예컨대, 연조직 및 골의 육종 포함); 중추 및 말초 신경계의 종양 (성상세포종, 신경아세포종, 신경교종 및 신경초종 포함); 및 다른 종양 (흑색종, 정상피종, 기형암종, 골육종, 색소성 건피증, 각화극세포종, 갑상선 여포성 암 및 카포시(Kaposi's) 육종 포함)을 포함한다. 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 다른 암은 자궁내막 암, 두경부 암, 교아종, 악성 복수, 및 조혈 암을 포함한다.

[1248] **본 발명의 화합물에 의해 치료될 수 있는 특정 암은 연조직 육종, 골 암 가**령 골육종, 유방 종양, 방광 암, 리-프라우메니(Li-Fraumeni) 증후군, 뇌 종양, 횡문근육종, 부신피질 암종, 결장 암, 비-소 세포 폐 암, 및 급성 골수성 백혈병 (AML)을 포함한다.

[1249] **암의 치료와 관련된 본 발명의 특정 구체예에서, 상기 암은 p53야생형** ($p53^{WT}$)으로서 식별된다. 다른 특정 구체예에서, 상기 암은 $p53^{WT}$ 및 CDKN2A 변종으로서 식별된다. 다른 양태에서, 본 발명은 환자가 본 발명의 화합물이 투여되어야 하는지 결정하기 위한 진단을 제공한다. 예를 들면, 환자의 암 세포의 시료는 p53 및/또는 CDKN2A에 대한 암 세포의 상태를 결정하기 위해 채취하여 분석될 수 있다. 일 양태에서, p53에 대하여 변종인 암을 갖는 환자보다 $p53^{WT}$인 암을 갖는 환자가 치료를 위해 선택될 것이다. 또다른 양태에서, 모두 $p53^{WT}$이고 변종 CDNK2A 단백질을 갖는 암을 가진 환자가 이들 특성을 갖지 않는 환자보다 선택된다. 분석을 위한 암 세포의 채취는 당해 분야의 숙련가에게 잘 알려져 있다. 용어 "$p53^{WT}$"는 유전자 DNA 서열 번호 NC_000017 버젼 9 (7512445..7531642)(GenBank)에 의해 인코딩된 단백질; cDNA 서열 번호 NM_000546 (GenBank)에 의해 인코딩된 단백질 ; 또는 GenBank 서열 번호 NP_000537.3을 갖는 단백질을 의미한다. 용어 "CDNK2A 변종"은 야생형이 아닌 CDNK2A 단백질을 의미한다. 용어 "CDKN2A 야생형"은 유전자 DNA 서열 번호 9:21957751-21984490 (Ensembl ID)에 의해 인코딩된 단백질; cDNA 서열 번호 NM_000077 (GenBank) 또는 NM_058195 9GenBank)에 의해 인코딩된 단백질; 또는 GenBank 서열 번호 NP_000068 또는 NP_478102를 갖는 단백질을 의미한다.

[1250] 본 발명의 화합물은 또한 과증식성 장애 가령 갑상선 과형성 (특히 그레이브스(Grave's)병), 및 낭포 (가령 난소 기질의 과다혈관, 다낭성 난소 증후군 (스타인-레벤탈(Stein- Leventhal) 증후군)의 특성)를 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[1251] 본 발명의 화합물은 또한 다음의 질환 또는 병태를 치료하기 위해 사용될 수 있다: 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 기종, 건선, 접촉성 피부염, 결막염, 알레르기성 비염, 전신 홍반성 루프스 (SLE), 궤양성 대장염, 크론(Crohn's)병, 다발성 경화증, 류마티스성 관절염, 염증성 장 질환, 알츠하이머(Alzheimer's)병, 죽상경화증 및 헌팅턴(Huntington's)병.

[1252] 본 발명의 화합물은 또한 염증성 질환, 저산소증, 궤양, 바이러스 감염, 세균 감염, 및 패혈증을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[1253] 화학식 I, IA, IB, IC, ID 또는 IE의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 또한 하나 이상의 부가적인 약제학적 활성 화합물/물질과 병용하여 투여될 수 있다. 특정 구체예에서, 상기 부가적인 약제학적 활성 물질은 암을 치료하기 위해 사용될 수 있는 물질이다. 예를 들면, 부가적인 약제학적 활성 물질은 항종양성 물질, 항-혈관신생 물질, 화학치료제 및 펩티드의 암 치료제로부터 선택될 수 있다. 또다른 구체예에서, 상기 항종양성 물질은 항생제-유형 물질, 알킬화제, 대사길항 물질, 호르몬 물질, 면역학적 물질, 인터페론-유형 물질, 키나아제 저해제, 기타 물질 및 이의 조합으로부터 선택된다. 부가적인 약제학적 활성 화합물/물질은 전통적인 소 유기 화학 분자일 수 있거나 거대분자 가령 단백질, 항체, 펩티바디(peptibodies), DNA, RNA 또는 그러한 거대분자의 단편일 수 있다는 것이 언급된다.

[1254] 암의 치료에 사용될 수 있고 본 발명의 화합물 중 하나 이상과 병용하여 사용될 수 있는 특정 약제학적 활성 물질의 예는 다음을 포함한다: 메토트렉세이트(methotrexate); 타목시펜(tamoxifen); 플루오로우라실; 5-플루오로우라실; 히드록시우레아; 메르캅토퓨린; 시스플라틴(cisplatin); 카르보플라틴(carboplatin); 다우노루비신(daunorubicin); 독소루비신(doxorubicin); 에토포시드(etoposide); 빈블라스틴(vinblastine); 빈크리스틴(vincristine); 파클리탁셀(paclitaxel); 티오구아닌; 아이다루비신(idarubicin); 닥티노마이신(dactinomycin); 이마티닙(imatinib); 젬시타빈(gemcitabine); 알트레타민(altretamine); 아스파라기나아제; 블레오마이신(bleomycin); 카페시타빈(capecitabine); 카르무스틴(carmustine); 클라디(cladi) 포화 수성 NaCl 용액; 시클로포스파민; 시타라빈(cytarabine); 데카라진(decarazine); 도세탁셀(docetaxel); 아이다루비신; 아이포스파미드(ifosfamide); 이리노테칸(irinotecan); 플루다라빈(fludarabine); 미토마이신(mitosmycin); 미토잔(mitoxane); 미토잔트론(mitoxantrone); 토포테칸(topotecan); 비노렐빈(vinorelbine); 아드리아마이신(adriamycin); 마트람(mithram); 이미퀴모드(imiquimod); 알렘투주맙(alemtuzmab); 엑세메스테인(exemestane); 베바시주맙(bevacizumab); 세툭시맙(cetuximab); 아자시티딘(azacitidine); 클로파라빈(clofarabine); 데시타빈(decitabine); 다사티닙(desatinib); 덱스라족산(dexrazoxane); 도세탁셀; 에피루비신(epirubicin); 옥살리플라틴(oxaliplatin); 에를로티닙(erlotinib); 랄록시펜(raloxifene); 풀베스트란트(fulvestrant); 레트로졸(letrozole); 게피티닙(gefitinib); 젬투주맙(gemtuzumab); 트라스투주맙(trastuzumab); 게피티닙; 익사베필론(ixabepilone); 라파티닙(lapatinib); 레나리도미드(lenalidomide); 아미노레불린산; 테모졸로미드(temozolomide); 넬라라빈(nelarabine); 소라페닙(sorafenib); 닐로티닙(nilotinib); 페가스파가아제; 페메트렉시드(pemetrexed); 리툭시맙(rituximab); 다사티닙(dasatinib); 탈리도마이드(thalidomide); 벡사로텐(bexarotene); 템시롤리무스(temsirolimus); 보르테조밉(bortezomib); 보리노스타트(vorinostat); 카페시타빈; 졸레드론산; 아나스트로졸(anastrozole); 수니티닙(sunitinib); 아프레피탄트(aprepitant) 및 넬라라빈, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

[1255] 암의 치료에 사용될 수 있고 본 발명의 화합물 중 하나 이상과 병용하여 사용될 수 있는 부가적인 약제학적 활성 물질은 다음을 포함한다: 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 저해제, 간세포 성장 인자/분산 인자 (HGF/SF) 저해제, 안지오포이에틴 1 및/또는 2 저해제, 종양 괴사 인자-관련 아폽토시스-유도 리간드 (TRAIL) 작용제, 재조합 인간 아포(apo)2 리간드 (TRAIL), 인슐린-유사 성장 인자 1 수용체 (IGFR-1) 저해제, cFMS 저해제, HER 2 저해제, c-met 저해제, 오로라 키나아제 저해제, CDK 4 및/또는 6 저해제, 및 B-raf 저해제.

[1256] 추가로 암의 치료에 사용될 수 있고 본 발명의 화합물 중 하나 이상과 병용하여 사용될 수 있는 부가적인 약제학적 활성 물질은 항체 약물 결합체 (ADCs)를 포함하고, 이에 의해 단백질, 바람직하게는 암 세포 상의 단백질에 결합하는 항체가, 연결기를 사용하여 암 세포에 유해한 화학적 화합물과 결합된다. 암 세포에 유해한 화학적 화합물의 예는 메이탄시노이드 유도체 및 아우리스타틴 유도체를 포함한다.

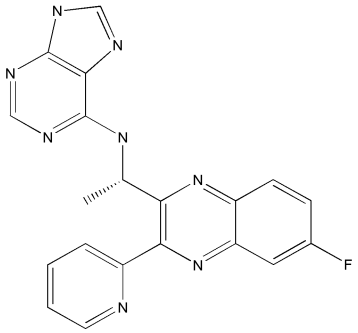
[1257] 더욱 추가로 부가적인 암의 치료에 사용될 수 있고 본 발명의 화합물 중 하나 이상과 병용하여 사용될 수 있는 부가적인 약제학적 활성 물질은 다음을 포함한다: 에포에틴 알파; 다베포에틴 알파; 파니투무맙(panitumumab); 페그필그라스팀(pegfilgrastim); 팔리퍼민(palifermin); 필그라스팀(filgrastim); 데노수맙(denosumab); 안세스팀(ancestim); AMG 102; AMG 319; AMG 386; AMG 479 (가니투맙(Ganitumab)); AMG 511, AMG 900, AMG 655

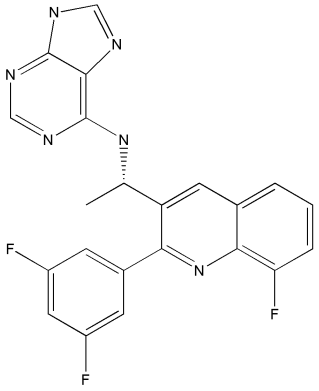
(코나투무맙(Conatumumab)); AMG 745; AMG 951; 및 AMG 706 (모테사닙(Motesanib)), 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

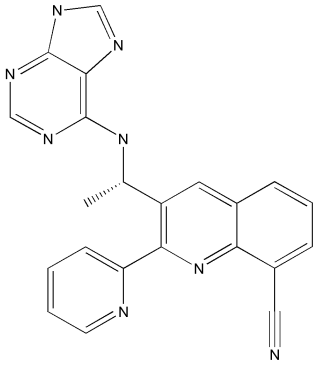
[1258] 또다른 양태에서, 본 발명은 포스파티딜이노시톨 3-키나아제 (PI3K) 경로 내의 단백질의 저해제인 약제학적 물질 중 하나 이상과 병용하는 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 화합물과 PI3K 경로 내의 단백질의 저해제와의 병용은 암 세포 성장 분석에서, 향상된 아폽토시스 및 세포 죽음을 비롯한 시너지효과를 나타내었다. PI3K 경로 내의 단백질의 예는 PI3K, mTOR 및 PKB (Akt로도 알려짐)를 포함한다. 상기 PI3K 단백질은 α, β, δ, 또는 γ를 포함하는 여러 아형으로 존재한다. 본 발명의 화합물과 병용하여 사용될 수 있는 PI3K 저해제는 하나 이상의 아형 중에서 선택될 수 있다고 생각된다. 선택적으로 이것은 상기 화합물이 하나 이상의 아형을 다른 아형보다 더 많이 저해함을 의미한다. 선택성은 당해 분야의 숙련가에게 잘 알려진 개념이고, 시험관내(in vitro) 또는 세포-기초 분석에서 잘 알려진 활성을 이용하여 측정될 수 있다. 바람직한 선택성은 하나 이상의 아형에 대해 다른 아형보다 2 배, 바람직하게는 10 배, 또는 더욱 바람직하게는 100 배를 넘는 선택성을 포함한다. 일 양태에서, 본 발명의 화합물과 병용하여 사용될 수 있는 PI3K 저해제는 PI3K α 선택적 저해제이다. 또다른 양태에서 상기 화합물은 PI3K δ 선택적 저해제이다.

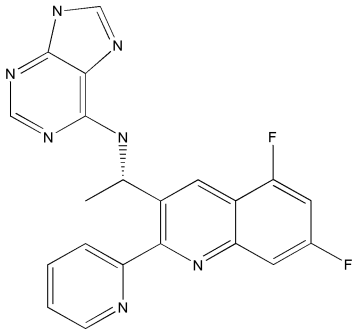
[1259] 본 발명의 화합물과 병용하여 사용될 수 있는 PI3K 저해제의 예는 다음에서 개시된 것을 포함한다: PCT 공개공보 번호 WO2010/151791; PCT 공개공보 번호 WO2010/151737; PCT 공개공보 번호WO2010/151735; PCT 공개공보 번호 WO2010151740; PCT 공개공보 번호 WO2008/118455; PCT 공개공보 번호 WO2008/118454; PCT 공개공보 번호 WO2008/118468; U.S. 공개공보 번호 US20100331293; U.S. 공개공보 번호 US20100331306; U.S. 공개공보 번호 US20090023761; U.S. 공개공보 번호 US20090030002; U.S. 공개공보 번호 US20090137581; U.S. 공개공보 번호 US2009/0054405; U.S. 공개공보 번호 U.S. 2009/0163489; U.S. 공개공보 번호 US 2010/0273764; U.S. 공개공보 번호 U.S. 2011/0092504; 또는 PCT 공개공보 번호 WO2010/108074.

[1260] 본 발명의 화합물과 병용하는 용도를 위한 바람직한 PI3K 저해제는 다음을 포함한다:

[1261]  ;

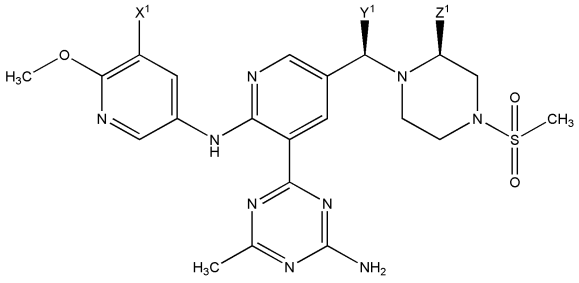
[1262]  ;

[1263]  ; 또는

[1264] 

[1265] , 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

[1267] 또한 바람직한 것은 이하의 화학식 IIa의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이고,



[1268] IIa

[1269] 여기서 X^1은 불소 또는 수소이고; Y^1은 수소 또는 메틸이고; 및 Z^1은 수소 또는 메틸이다.

[1270] PI3K 및 mTOR를 둘다 저해하는 화합물 (이중 저해제)은 알려져 있다. 또다른 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물과 병용하여 사용하기 위한 이중 PI3K 및 mTOR 저해제의 용도를 제공한다.

[1271] mTOR은 PI3K 경로 내의 단백질이다. 이것은 본 발명의 화합물 중 하나 이상과 병용하여 mTOR 저해제를 사용하기 위한 본 발명의 또다른 양태이다. 본 발명의 화합물 중 하나 이상과 병용하여 사용할 수 있는 mTOR 저해제는 다음 문헌에 개시된 것을 포함한다: PCT 공개공보 번호 WO2010/132598 또는 PCT 공개공보 번호 WO2010/096314.

[1272] PKB (Akt)는 또한 PI3K 경로 내의 단백질이다. 이것은 본 발명의 화합물 중 하나 이상과 병용하여 mTOR 저해제를 사용하기 위한 본 발명의 또다른 양태이다. 본 발명의 화합물 중 하나 이상과 병용하여 사용할 수 있는 PKB 저해제는 다음 문헌에 개시된 것을 포함한다: U.S. 특허 번호 7,354,944; U.S. 특허 번호 7,700,636; U.S. 특허 번호 7,919,514; U.S. 특허 번호 7,514,566; U.S. 특허 출원 공개 번호 US 2009/0270445 A1; U.S. 특허 번호 7,919,504; U.S. 특허 번호 7,897,619; 또는 PCT 공개공보 번호 WO 2010/083246 A1.

[1273] 본 발명의 화합물은 CDK4 및/또는 6 저해제와 병용하여 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물과 병용하여 사용될 수 있는 CDK 4 및/또는 6 저해제는 다음 문헌에 개시된 것을 포함한다: PCT 공개공보 번호 WO 2009/085185 또는 U.S. 특허 출원 공개 번호 US2011/0097305.

[1274] **본 발명의 화합물은 또한 구토를 치료하는 약제학적 활성 물질과 병용하여** 사용될 수 있다. 구토를 치료하기 위해 사용될 수 있는 물질의 예는 다음을 포함한다: 드로나비놀(dronabinol); 그라니세트론(granisetron); 메토클로프라미드(metoclopramide); 온단세트론(ondansetron); 및 프로클로페라진(prochlorperazine); 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

[1275] **또한, 본 발명의 화합물은 암을 치료하기 위해 사용될 수 있는 다른 물질 가**령 아세만난(acemannan); 아클라루비신(aclarubicin); 알데스류킨(aldesleukin); 알리트레티노인(alitretinion); 아미포스틴(amifostine); 암루비신(amrubicin); 암사크린(amsacrine); 아나그렐리드(anagrelide); 아르글라빈(arglabin); 삼산화비소; BAM 002 (Novelos); 비칼루타미드(bicalutamide); 브록수리딘(broxuridine); 셀몰류킨(celmoleukin); 세트로렐릭스(cetrorelix); 클라드리빈(cladribine); 클로트리마졸; DA 3030 (Dong-A); 다클리주맙(daclizumab); 데닐류킨 디프티톡스(denileukin diftitox); 데슬로렐린(deslorelin); 딜라제프(dilazep); 도코사놀(docosanol); 독서칼시페롤(doxercalciferol); 독시플루리딘(doxifluridine); 브로모크립틴(bromocriptine); 시타라빈; HIT 디클로페낙(diclofenac); 인터페론 알파; 트레티노인(tretinoin); 에델포신(edelfosine); 에드레콜로맙(edrecolomab); 에플로니틴(eflornithine); 에미테퍼(emitefur); 에피루비신; 에포에틴 베타; 에토포시드 포스페이트; 엑시슐린드(exisulind); 파드로졸(fadrozole); 피나스테라이드(finasteride); 플루다라빈 포스페이트; 포르메스탄(formestane); 포테무스틴(fotemustine); 갈륨 니트레이트; 젬투주맙 조가마이신(zogamicin); 기메라실(gimeracil)/오테라실(oteracil)/테가퍼(tegafur) 조합; 글리코핀(glycopine); 고세렐린(goserelin); 헵타플라틴; 인 융모막성 고나도트로핀(human chorionic gonadotropin); 인간 태아 알파 태아 단백질; 이반드론산; 인터페론 알파; 인터페론 알파 네추럴; 인터페론 알파-2; 인터페론 알파-2a; 인터페론 알파-2b; 인터페론 알파-N1; 인터페론 알파-n3; 인터페론 알파콘-1; 인터페론 알파 네추럴; 인터페론 베타; 인터페론 베타-1a; 인터페론 베타-1b; 인터페론 감마 네추럴; 인터페론 감마-1a; 인터페론 감마-1b; 인터류킨-1 베타; 이오벤구안(iobenguane); 이르소글라딘(irsogladine); 란레오타이드(lanreotide); LC 9018 (Yakult); 레플루노마이드(leflunomide); 레노그라스팀(lenograstim); 렌티난 설페이트(lentinan sulfate); 레트로졸; 백혈구 알파 인터페론; 류프로렐린; 레바미솔(levamisole) + 플루오로우라실; 리아로졸(liarozole); 로바플라틴; 로니다민(lonidamine); 로바스타틴(lovastatin); 마소프로콜(masoprocol); 멜라소프롤(melarsoprol); 메토클로프라미드; 미페프리스톤(mifepristone); 밀테포신(miltefosine); 미리모스팀(mirimostim); 부정합 이중 가닥 RNA; 미토구아존(mitoguazone); 미톨락톨(mitolactol); 미토잔트론(mitoxantrone); 몰그라모스팀(molgramostim); 나파렐린(nafarelin); 날록손 + 펜타조신; 나르토그라스팀(nartograstim); 네다플라틴(nedaplatin); 닐루타미드(nilutamide); 노스카핀(noscapine); 신규 적혈구생성 자극 단백질; NSC 631570 옥트레오티드(octreotide); 오프렐베킨(oprelvekin); 오사테론(osaterone); 파클리탁셀; 파미드론산; 페그인터페론 알파-2b; 펜토산 폴리설페이트 나트륨; 펜토스타틴(pentostatin); 피시바닐(picibanil); 피라루비신(pirarubicin); 토끼 항흉선세포 다중클론 항체; 폴리에틸렌 글리콜 인터페론 알파-2a; 포르피머 나트륨; 랄티트렉세드(raltitrexed); 라스부리카제(rasburicase); 레늄 Re 186 에티드로네이트; RII 레티나미드; 로무르티드(romurtide); 사마륨 (153 Sm) 렉시드로남(lexidronam); 사르그라모스팀(sargramostim); 시조피란(sizofiran); 소부족산(sobuzoxane); 소네르민(sonermin); 스트론튬-89 클로라이드; 수라민(suramin); 타소네르민; 타자로텐; 테가퍼; 테모포르핀(temoporfin); 테니포시드(teniposide); 테트라클로로데카옥사이드; 티말파신(thymalfasin); 티로프로핀(thyrotropin) 알파; 토레미펜(toremifene); 토시투모맙(tositumomab)-요오드 131; 트레오설판(treosulfan); 트레티노인; 트릴로스탄(trilostane); 트리메트렉세이트(trimetrexate); 트립토렐린(triptorelin); 종양 괴사 인자 알파 네추럴; 우베니멕스(ubenimex); 방광 암 백신; 말루야마(Maruyama) 백신; 흑색종 용해질 백신; 발루비신(valrubicin); 버테포르핀(verteporfin); 비룰리진(virulizin); 지노스타틴 스티말라머(zinostatin stimalamer); 아바렐릭스(abarelix); AE 941 (Aeterna); 암바무스틴(ambamustine); 안티센스 올리고뉴클레오티드; bcl-2 (Genta); APC 8015 (Dendreon); 덱사미노글루테티미드; 디아지퀀; EL 532 (Elan); EM 800 (Endorecherche); 에닐우라실; 에타니다졸(etanidazole); 펜레티니드(fenretinide); 필그라스팀 SD01 (Amgen); 갈로시타빈(galocitabine); 가스트린 17 면역원; HLA-B7 유전자 치료제(Vical); 과립구 대식세포군 자극 인자; 히스타민 디히드로클로라이드; 이브리투모맙 튜세탄(ibritumomab tiuxetan); 일로마스타트(ilomastat); IM 862 (Cytran); 인터류킨-2; 이프록시펜(iproxifene); LDI 200 (Milkhaus); 레리디스팀(leridistim); 린투주맙(lintuzumab); CA 125 단일클론 항체(MAb) (Biomira); 암 MAb (Japan Pharmaceutical Development); HER-2 및 Fc MAb (Medarex); 유전자형 105AD7 MAb (CRC Technology); 유전자형 CEA MAb (Trilex); LYM-1-요오드 131 MAb (Techniclone); 다형성 상피 뮤신-이트륨 90 MAb (Antisoma); 마리마스타트(marimastat); 메노가릴(menogaril); 미투모맙(mitumomab); 모텍사핀 가돌리늄(motexafin gadolinium); MX 6 (Galderma); 놀라트렉스드(nolatrexed); P 30 단백질; 페그비소만트(pegvisomant); 포르피로마이신

(porfiromycin); 프리노마스타트(prinomastat); RL 0903 (Shire); 루비테칸(rubitecan); 사트라플라틴; 나트륨 페닐아세테이트; 스파르포직산(sparfosic acid); SRL 172 (SR Pharma); SU 5416 (Pfizer); TA 077 (Tanabe); 테트라티오몰리브데이트; 탈리블라스틴(thaliblastine); 트롬보포이에틴(thrombopoietin); 주석 에틸 에티오퍼퓨린; 티라파자민(tirapazamine); 암 백신 (Biomira); 흑색종 백신 (New York University); 흑색종 백신 (Sloan Kettering Institute); 흑색종 종양 세포 용해질 백신 (New York Medical College); 바이러스 흑색종 세포 용해질 백신 (Royal Newcastle Hospital); 또는 발스포다(valspodar)와 병용하여 사용될 수 있다. 상기 나열된 물질들은 또한 적절한 경우 약제학적으로 허용가능한 염으로서 투여될 수 있음이 기술된다.

[1276] 본 발명의 화합물은 방사선 요법, 호르몬 요법, 수술 및 면역요법과 병용하여 사용될 수 있고, 상기 요법은 당해 분야의 숙련가에게 잘 알려져 있다.

[1277] **본 발명의 일 양태가 개별적으로 투여될 수 있는 약제학적 활성 화합물의 병**용을 이용한 상기 질환/병태의 치료를 고려하기 때문에, 본 발명은 또한 키트 형태로 개별적 약제학적 조성물의 병용에 관한 것이다. 상기 키트는 두 가지의 약제학적 조성물: 본 발명의 화합물, 및 제2 약제학적 화합물을 포함한다. 상기 키트는 개별적인 조성물을 함유하는 용기 가령 나누어진 병 또는 나누어진 호일 패킷을 포함한다. 부가적인 용기의 예는 주사기, 박스 및 백(bags)을 포함한다. 전형적으로, 상기 키트는 개별적인 성분의 사용을 위한 설명서를 포함한다. 상기 키트 형태는 개별적인 성분이 바람직하게는 상이한 투여 형태 (예컨대, 경구 및 비경구)로 투여되고, 상이한 투여 간격으로 투여되는 경우, 또는 의사 또는 수의사의 처방에 의해 병용의 개별적인 성분의 적정이 요구되는 경우에 특히 유용하다.

[1278] 그러한 키트의 예는 소위 블리스터 팩(blister pack)이다. 블리스터 팩은 포장 산업에서 잘 알려져 있고, 약제학적 단위 투여 형태 (정제, 캡슐제, 등)의 포장에 널리 사용되고 있다. 블리스터 팩은 일반적으로 바람직하게는 투명한 플라스틱 물질의 호일로 덮인 상대적으로 뻣뻣한 물질의 시트로 이루어진다. 포장 공정 동안 플라스틱 호일 내에 움푹 들어간 곳이 형성된다. 상기 움푹 들어간 곳은 포장될 정제 또는 캡슐제의 크기 및 모양을 갖는다. 다음으로, 상기 정제 또는 캡슐제가 상기 움푹 들어간 곳에 배치되고 상대적으로 뻣뻣한 물질의 시트는, 상기 움푹 들어간 곳이 형성되는 방향과 반대 쪽의 호일의 면에서 플라스틱 호일을 따라 밀봉된다. 그 결과, 상기 정제 또는 캡슐제는 플라스틱 호일 및 상기 시트 사이의 움푹 들어간 곳에서 밀봉된다. 바람직하게는 상기 시트의 강도는 손으로 상기 움푹한 부분 상에 압력을 가하여 이에 의해 상기 움푹한 부분의 시트에 개구가 형성되어 블리스터 팩으로부터 상기 정제 또는 캡슐제를 꺼낼 수 있는 그러한 정도이다. 상기 정제 또는 캡슐제를 이후 상기 개구를 통해 꺼낼 수 있다.

[1279] **상기 키트 상에 기억 보조물을 예컨대, 정제 또는 캡슐제 옆에 매우 특정한** 정제 또는 캡슐제가 섭취되어야 하는 요법의 날짜에 해당하는 숫자 형태로 제공하는 것이 바람직할 수 있다. 그러한 기억 보조물의 또다른 예는 예컨대, 다음과 같이 카드 상에 인쇄된 달력이다: "첫번째 주, 월요일, 화요일, . . . 등 . . . 두번째 주, 월요일, 화요일, . . . " 등. 기억 보조물의 다른 변형이 쉽게 수행될 것이다. "하루 투여량"은 소정의 날짜에 섭취될 단일 정제 또는 캡슐제, 또는 여러 개의 정제 또는 캡슐제일 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물의 하루 투여량은 하나의 정제 또는 캡슐제로 이루어질 수 있는 반면, 두번째 화합물의 하루 투여량은 여러 개의 정제 또는 캡슐로 이루어질 수 있고, 역으로도 마찬가지다. 기억 보조물은 이를 반영해야 하고 활성 물질의 정확한 투여를 돕는다.

[1280] 본 발명의 또다른 특정 구체예에서, 이들의 의도된 용도를 위해 한 번에 하나씩 하루 용량으로 제공되도록 설계된 용기가 바람직하다. 바람직하게는, 상기 용기는 용법의 준수를 더욱 용이하게 하기 위하여, 기억-보조물을 갖춘다. 그러한 기억-보조물의 예는 제공된 하루 투여량의 수를 나타내는 기계적 계수기이다. 그러한 기억-보조물의 또다른 예는 예를 들면, 마지막 하루 투여량이 섭취된 날짜를 판독하고 및/또는 다음 투여량이 언제 섭취될 지 알려주는, 액정 판독기 또는 가청 알림 신호가 장착된 배터리-전원 마이크로-칩 메모리이다.

[1281] 본 발명의 화합물은 및 다른 약제학적 활성 화합물은, 원한다면, 환자에게 경구로, 직장으로, 비경구로, (예를 들면, 정맥 내로, 근육 내로, 또는 피하로) 대조 내(intracisternally)로, 질 내로, 복강 내로, 방광 내로, 국소적으로 (예를 들면, 분말제, 연고제 또는 드롭제), 또는 구강 또는 비강 분무로서 투여될 수 있다. 약제학적 활성 물질을 투여하기 위해 당해 분야의 숙련가에 의해 사용되는 모든 방법이 고려된다.

[1282] 비경구적 주사를 위해 적절한 조성물은 생리학적으로 허용가능한 멸균 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 현탁액, 또는 에멀젼, 및 멸균 주사가능한 용액 또는 분산액 내에서 재구성하기 위한 멸균 분말을 포함할 수 있다. 적절한 수성 및 비수성 담체, 희석제, 용매, 또는 비히클(vehicles)의 예는 물, 에탄올, 폴리올 (프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤, 등), 이의 적절한 혼합물, 식물성 오일 (가령 올리브유) 및 주사가능한 유기 에

스테르 가령 에틸 올리에이트를 포함한다. 예를 들면, 레시틴과 같은 코팅의 사용에 의해, 분산액의 경우에서 요구되는 입자 크기의 유지에 의해, 및 계면활성제의 사용에 의해 적절한 유동성이 유지될 수 있다.

[1283] 이들 조성물은 또한 보조제 가령 보존제, 습윤제, 유화제, 및 분산제를 함유할 수 있다. 다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들면, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산, 등의 첨가에 의해 미생물 오염이 방지될 수 있다. 또한 등장화제, 예를 들면, 당, 나트륨 클로라이드, 등을 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 주사가능한 약제학적 조성물의 지연된 흡수는 흡수를 지연시키는 물질, 예를 들면, 알루미늄 모노스트레이트 및 젤라틴의 사용에 의해 유발될 수 있다.

[1284] 경구 투여를 위한 고체 투여 형태는 캡슐제, 정제, 분말제, 및 과립제를 포함한다. 그러한 고체 투여 형태에서, 활성 화합물은 적어도 하나의 불활성 통상적인 부형제 (또는 담체) 가령 나트륨 시트레이트 또는 디칼슘 포스페이트 또는 (a) 충전제 또는 증량제, 예를 들면, 전분, 락토오스, 수크로오스, 만니톨, 및 규산; (b) 결합제, 예를 들면, 카르복시메틸셀룰로오스, 알지네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로오스, 및 아카시아; (c) 보습제, 예를 들면, 글리세롤; (d) 붕해제, 예를 들면, 아가-아가, 탄산 칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 복합 실리케이트, 및 탄산 나트륨; (a) 용해 지연제, 예를 들면, 파라핀; (f) 흡수 촉진제, 예를 들면, 사차 암모늄 화합물; (g) 습윤제, 예를 들면, 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스트레이트; (h) 흡착제, 예를 들면, 카올린 및 벤토나이트; 및 (i) 활택제, 예를 들면, 탈크, 스테아르산 칼슘, 스테아르산 마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트, 또는 이의 혼합물과 혼합된다. 캡슐제, 및 정제의 경우, 투여 형태는 또한 완충제를 포함할 수 있다.

[1285] 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 락토오스 또는 유당, 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜, 등과 같은 그러한 부형제를 사용하여 연질 및 경질 충전된 젤라틴 캡슐제에서 충전제로서 사용될 수 있다.

[1286] 정제, 당제, 캡슐제, 환제, 및 과립제와 같은 고체 투여 형태는 당해 분야에서 잘 알려진 장용 코팅과 같은 코팅 및 쉘 등을 이용하여 제조될 수 있다. 이들은 또한 불투명화제를 함유할 수 있고, 장관의 특정 부분에서 지연된 방식으로 활성 화합물 또는 화합물들을 방출하는 그러한 조성물로 이루어질 수 있다. 사용될 수 있는 내포하는(embedding) 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스이다. 상기 활성 화합물은 적절하다면, 상기-언급된 부형제 중 하나 이상으로 미세-캡슐화된 형태일 수 있다.

[1287] 경구 투여를 위한 액체 투여 형태는 약제학적으로 허용가능한 에멀젼제, 용액제, 현탁액제, 시럽제, 및 엘릭서제를 포함한다. 활성 화합물 외에도, 상기 액체 투여 형태는 당해 분야에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 가령 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예를 들면, 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일, 특히, 면실유, 땅콩유, 옥수수유(corn germ oil), 올리브유, 피마자유, 및 참깨씨유, 글리세롤, 테트라히드로퍼푸릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 또는 이들 물질의 혼합물, 등을 함유할 수 있다.

[1288] 그러한 불활성 희석제 외에도, 상기 조성물은 또한 보조제, 가령 습윤제, 유화제 및 현탁제, 감미제, 착향제, 및 방향제를 포함할 수 있다. 상기 활성 화합물 외에, 현탁액은 현탁제, 예를 들면, 에톡실화 이소스테아릴 알콜, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미세결정질 셀룰로오스, 알루미늄 메타수산화물, 벤토나이트, 아가-아가, 및 트래거캔스, 또는 이들 물질의 혼합물, 등을 함유할 수 있다.

[1289] 직장 투여를 위한 조성물은 바람직하게는 좌제이고, 이는 본 발명의 화합물을, 보통 실온에서는 고체이나, 체온에서는 액체이므로, 직장 또는 질 강에서 용융되어 활성 성분을 방출하는, 적절한 비-자극 부형제 또는 담체 가령 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌제용 왁스와 혼합하여 제조될 수 있다.

[1290] 본 발명의 화합물의 국소적 투여를 위한 투여 형태는 연고제, 분말제, 분무제 및 흡입제를 포함한다. 상기 활성 화합물 또는 맞춤 화합물은 멸균 조건 하에서 생리학적으로 허용가능한 담체, 및 임의의 보존제, 완충액, 또는 필요할 수 있는 분사제와 혼합된다. 안과 제형, 안 연고, 분말, 및 용액이 또한 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 고려된다.

[1291] 본 발명의 화합물은 하루당 약 0.1 내지 약 3,000 ㎎의 범위의 투여 수준으로 환자에 투여될 수 있다. 약 70 ㎏ 체중을 갖는 보통 성인에 대하여, 킬로그램 체중당 약 0.01 내지 약 100 ㎎의 범위의 투여량이 전형적으로 충분하다. 특정 투여량 및 사용될 수 있는 투여량 범위는 환자의 요건, 치료되는 병태 또는 질환의 중증도, 및 투여되는 화합물의 약리 활성을 포함하는 많은 인자에 따라 달라진다. 투여량 범위 및 특정 환자에 대한 최적 투여량의 결정은 당해 분야의 통상적인 기술 내에 있다.

[1292] 본 발명의 화합물은 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 아미드 또는 전구약물로서 투여될 수 있다. 용어 "염"은 본 발명의 화합물의 무기 및 유기 염을 가리킨다. 상기 염은 화합물의 마지막 분리 및 정제 동안 제자리에서, 또는 정제된 화합물을 이의 유리 염기 또는 산 형태로 적절한 유기 또는 무기 염기 또는 산과 개별적으로 반응시키고 이에 따라 형성된 염을 분리하여 제조될 수 있다. 대표적인 염은 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 설페이트, 바이설페이트, 니트레이트, 아세테이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 스테아레이트, 라우레이트, 보레이트, 벤조에이트, 락테이트, 포스페이트, 토실레이트, 시트레이트, 말레이트, 푸마레이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 나프틸레이트, 메실레이트, 글루코헵토네이트, 락토바이오네이트, 및 라우릴설포네이트 염, 등을 포함한다. 상기 염은 양이온계 알칼리 및 알칼리 토금속, 가령 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 등, 뿐만 아니라 비-독성 암모늄, 사차 암모늄, 및 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 에틸아민, 등을 포함하나, 이에 제한되니 않는 아민 양이온을 포함할 수 있다. 예를 들면, S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts" J Pharm Sci, 66: 1-19 (1977)를 참조하라.

[1293] 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 에스테르의 예는 C_1-C_8 알킬 에스테르를 포함한다. 허용가능한 에스테르는 또한 C_5-C_7 시클로알킬 에스테르, 뿐만 아니라 아릴알킬 에스테르 가령 벤질을 포함한다. C_1-C_4 알킬 에스테르는 통상적으로 사용된다. 본 발명의 화합물의 에스테르는 당해 분야에서 잘 알려진 방법에 따라 제조될 수 있다.

[1294] 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 아미드의 예는 암모니아, 일차 C_1-C_8 알킬 아민, 및 이차 C_1-C_8 디알킬 아민으로부터 유도된 아미드를 포함한다. 이차 아민의 경우, 상기 아민은 또한 적어도 하나의 질소 원자를 함유하는 5 또는 6 원 헤테로시클로알킬기의 형태일 수 있다. 암모니아, C_1-C_3 일차 알킬 아민 및 C_1-C_2 디알킬 이차 아민으로부터 유도된 아미드가 통상적으로 사용된다. 본 발명의 화합물의 아미드는 당해 분야의 숙련가에게 잘 알려진 방법에 따라 제조될 수 있다.

[1295] 용어 "전구약물"은 본 발명의 화합물을 얻기 위하여 생체 내에서 전환되는 화합물을 의미한다. 상기 변형은 가령 혈액 내에서 가수분해를 통해 많은 메커니즘에 의해 일어날 수 있다.. 전구약물의 용도의 논의는 T. Higuchi and W. Stella, "Prodrugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987에 의해 제공된다.

[1296] 설명을 위해, 본 발명의 화합물이 카복실산 관능기를 함유하면, 전구약물은 산 기의 수소 원자가, (C_1-C_8 알킬, (C_2-$C1_2$)알카노일옥시메틸, 4 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 1-(알카노일옥시)에틸, 5 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 1-메틸-1-(알카노일옥시)에틸, 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐옥시메틸, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 1-(알콕시카르보닐옥시)에틸, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 1-메틸-1-(알콕시카르보닐옥시)에틸, 3 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 N-(알콕시카르보닐)아미노메틸, 4 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 1-(N-(알콕시카르보닐)아미노메틸, 3-프탈리딜, 4-크로토놀락토닐, 감마-부티로락톤-4-일, 디-N,N-(C_1-C_2)알킬아미노(C_2-C_3)알킬 (가령 β-디메틸아미노에틸), 카바모일-(C_1-C_2)알킬, N,N-디(C_1-C_2)알킬카바모일-(C_1-C_2)알킬 및 피페리디노-, 피롤리디노- 또는 모폴리노(C_2-$_3$)알킬과 같은 기로 대체하여 형성된 에스테르를 포함할 수 있다.

[1297] 유사하게, 본 발명의 화합물이 알콜 관능기를 포함하면, 전구약물은 알콜 기의 수소 원자가, (C_1-C_6)알카노일옥시메틸, 1-((C_1-C_6)알카노일옥시)에틸, 1-메틸-1-((C_1-C_6)알카노일옥시)에틸, (C_1-C_6)알콕시카르보닐옥시메틸, N-(C_1-C_6)알콕시카르보닐아미노메틸, 숙시노일, (C_1-C_6)알카노일, α-아미노(C_1-C_4)알카노일, 아릴아실 및 α-아미노아실, 또는 α-아미노아실-α-아미노아실과 같은 기로 대체되어 형성될 수 있고, 여기서 각각의 α-아미노아실 기는 독립적으로 자연적으로 발생되는 L-아미노산, -P(O)(OH)$_2$, -P(O)(O(C_1-C_6)알킬)$_2$ 또는 글리코실 (카르보히드레이트의 헤미아세탈 형태의 히드록실 기의 제거에 의해 유발되는 라디칼)로부터 선택된다.

[1298] 본 발명의 화합물은 비대칭이거나 키랄 중심을 함유할 수 있고, 따라서, 상이한 입체이성질체성 형태로 존재한다. 화합물의 모든 입체이성질체성 형태 뿐만 아니라 라세미 혼합물을 포함하는 이의 혼합물은 본 발명의 일부를 형성하는 것을 간주된다. 또한, 본 발명은 모든 기하학적 및 위치적 이성질체를 고려하다. 예를 들면, 상기 화합물이 이중 결합을 함유하면, 시스 및 트랜스 형태 모두(각각 S 및 E로 지칭됨), 뿐만 아니라 혼합물도 고려

된다.

[1299] 입체이성질체의 혼합물, 가령 부분입체이성질성 혼합물은, 공지된 방법 가령 실리카 겔 상의 크로마토그래피 및/또는 분별 결정에 의해 이들의 물리 화학적 차이를 기초로 하여 이들의 개별적인 입체화학적 성분으로 분리될 수 있다. 거울상이성질체는 또한 거울상이성질성 혼합물을 적절한 광학적 활성 화합물 (예컨대, 알콜)과의 반응에 의해 부분입체이성질성 혼합물로 전환시키고, 부분입체이성질체를 분리하고 상기 개별적인 부분입체이성질체를 상응하는 순수 거울상이성질체로 전환(예컨대, 가수분해)함으로써 분리할 수 있다. 또한, 어떤 화합물은 회전장애이성질체 (예컨대, 치환된 바이아릴)일 수 있다.

[1300] 본 발명의 화합물은 약제학적으로 허용가능한 용매 가령 물 (수화물), 에탄올, 등으로 비용매화 뿐만 아니라 용매화 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 용매화 및 비용매화 형태 둘다를 고려하고 포함한다.

[1301] 본 발명의 화합물은 상이한 호변이성질성 형태로 존재할 수 있는 것이 또한 가능하다. 본 발명의 화합물의 모든 호변이성질체가 고려된다. 예를 들면, 테트라졸 모이어티의 모든 호변이성질성 형태가 이 발명에 포함된다. 또한, 예를 들면, 본 화합물의 모든 케토-엔올 또는 이민-엔아민 형태가 이 발명에 포함된다.

[1302] **당해 분야의 숙련가는 본 명세서에 함유된 화합물 명칭 및 구조가 화합물의** 특정 호변이성질체를 기초로 할 수 있음을 인식할 것이다. 단지 특정 호변이성질체에 대한 상기 명칭 또는 구조가 사용될 수 있더라도, 달리 언급되지 않는 한, 이는 모든 호변이성질체가 본 발명에 의해 포함되는 것으로 의도된다.

[1303] **또한 본 발명은 실험실 기술, 가령 합성 화학자에게 잘 알려진 기술을 사용**하여 시험관 내 합성된 화합물; 또는 생체 내(in vivo) 기술, 가령 대사, 발효, 소화, 등을 통해 합성된 화합물을 포함하는 것으로 의도된다. 본 발명의 화합물은 시험관 내 및 생체 내 기술의 조합을 이용하여 합성될 수 있음도 또한 고려된다.

[1304] 본 발명은 또한 하나 이상의 원자가 자연에서 보통 발견되는 원자 질량 또는 질량 수와 상이한 원자 질량 또는 질량 수를 갖는 원자로 대체된 사실을 제외하고는 본 명세서에 나열된 것과 동일한, 동위원소로-표지된 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물에 포함될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소 및 염소의 동위원소, 가령 ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{16}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, 및 ^{36}Cl을 포함한다. 일 양태에서, 본 발명은 하나 이상의 수소 원자가 중수소 (^{2}H) 원자로 대체된 화합물에 관한 것이다.

[1305] 상기 언급된 동위원소 및/또는 다른 원자의 다른 동위원소를 함유하는 본 발명의 화합물은 이 발명의 범위 내에 있다. 특정 동위원소로-표지된 본 발명의 화합물은, 예를 들면 방사선활성 동위원소 가령 ^{3}H 및 ^{14}C가 포함되는 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분포 분석에 유용하다. 삼중수소, 즉, ^{3}H, 및 탄소-14, 즉, ^{14}C, 동위원소는 이들의 제조 및 검출의 용이성을 위해 특히 바람직하다. 추가로, 더 무거운 동위원소 가령 중수소, 즉, ^{2}H로의 치환은, 더 큰 대사적 안정성으로부터 유발하는 특정 치료적 이점, 예를 들면 증가된 생체 내 반감기 또는 감소된 투여량 요건을 달성할 수 있어, 그러므로, 어떤 상황에서 바람직할 수 있다. 이 발명의 동위원소로 표지된 화합물은 일반적으로 비-동위원소로 표지된 시약에 대하여 쉽게 이용가능한 동위원소로 표지된 시약으로 치환함으로써 제조될 수 있다.

[1306] 본 발명의 화합물은 결정질 상태 및 무정질 상태를 포함하는 다양한 고체 상태로 존재할 수 있다. 본 화합물의 상이한 결정질 상태, 또한 소위 다형체, 및 무정질 상태가 이 발명의 일부로서 고려된다.

[1307] 본 발명의 화합물의 합성에서, 특정 이탈기를 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 용어 "이탈기"(leaving groups, "LG")"는 일반적으로 친핵체에 의해 전위가능한 기를 가리킨다. 그러한 이탈기는 당해 분야에 알려져있다. 이탈기의 예는 할라이드 (예컨대, I, Br, F, Cl), 설포네이트 (예컨대, 메실레이트, 토실레이트), 설파이드 (예컨대, SCH_3), N-히드록스숙신이미드, N-히드록시벤조트리아졸, 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 친핵체의 예는 아민, 티올, 알콜, 그리냐르 시약, 음이온성 종 (예컨대, 알콕사이드, 아미드, 카바니온) 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[1308] 본 명세서에서 인용된 모든 특허, 공개된 특허 출원 및 다른 간행물은 참고로서 본 명세서에 포함된다.

[1309] 이하에 제시된 실시예는 본 발명의 특정 구체예를 예시한다. 이들 실시예는 대표하는 것을 의미하고 청구항의 범위를 어떠한 방식으로도 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 달리 언급되지 않는 한, 본 명세서에서 고체에 대하여 백분율이 사용되면, 상기 백분율은 기준 고체 조성물에 대하여 중량에 의한 백분율이다. 본 명세서에서 액체에 대하여 백분율이 사용되면, 상기 백분율은 기준 용액에 대하여 부피에 의한 백분율이다.

[1310] ^{1}H-NMR 스펙트럼은 전형적으로 *z*-축 구배와 함께 Bruker 5 mm PABBI 프로브가 장착된, 500.13 MHz의 ^{1}H 주파수에서 작동하는 Bruker Avance III 500 분광계 시스템 (Bruker, Bilerica, MA); 또는 *z*-축 구배와 함께 Bruker 5 mm PABBO 프로브가 장착된, 500.13 MHz의 400.23 MHz의 ^{1}H 주파수에서 작동하는 Bruker Avance II 400 분광계 상에서 획득된다. NMR 분석을 위해 시료는 전형적으로 500 μL의 DMSO-d_6 또는 CD_3OD에 용해된다. ^{1}H 화학적 이동은 δ 2.50의 DMSO-d_6 및 δ 3.30의 CD_3OD로부터의 잔여 용매 신호를 참조한다.

[1311] 중요한 피크를 표로 만들고 이는 전형적으로 다음을 포함한다: 양성자의 수, 다중도 (s, 단일항; d, 이중항; dd, 이중항의 이중항; t, 삼중항; q, 사중항; m, 다중항; br s, 넓은 단일항) 및 Hertz 단위의 결합 상수(들)

[1312] 전자 이온화 (EI) 질량 스펙트럼은 전형적으로 Agilent Technologies 6140 Quadrupole LC/MS 질량 분광계 상에서 기록되었다. 질량 분광법 결과는 전하에 대한 질량비로서 기록되고, 가끔 이후 각각의 이온의 상대 존재비 (괄호 내에)가 기록된다. 이하 실시예에서의 출발 물질은 전형적으로 시판원 가령 Sigma-Aldrich, St. Louis, MO으로부터, 또는 문헌 절차에 따라 이용가능하다.

[1313] 다음의 약어가 본 명세서에서 사용될 수 있다:

[1314] ~	약
[1315] +ve 또는 pos. ion	양이온
[1316] Δ	열
[1317] Ac	아세틸
[1318] Ac_2O	아세트산 무수물
[1319] aq	수성
[1320] AcOH	아세트산
[1321] Bn	벤질
[1322] Boc	tert-부틸옥시카르보닐
[1323] BSA	소 혈청 알부민
[1324] Bu	부틸
[1325] Bz	벤조일
[1326] Calcd 또는 Calc' d	계산치
[1327] Conc.	농축된
[1328] CSA	캄포-10-설폰산
[1329] d	일
[1330] DBU	1,8-디아자바이시클로[5.4.0]운데크-7-엔
[1331] DCE	디클로로에탄
[1332] DCM	디클로로메탄
[1333] DEA	디에틸아민
[1334] 데스-마틴 페리오디난	1,1,1-트리아세톡시-1,1-디히드로-1,2-
[1335] (Dess-Martin periodinane);	벤즈요오독솔-3-(1*H*)-온
[1336] 데스-마틴 시약	
[1337] (Dess-Martin reagent)	
[1338] DIEA 또는 DIPEA	디이소프로필에틸아민

[1339]	DMAP	4-디메틸아미노피리딘
[1340]	DME	1,2-디메톡시에탄
[1341]	DMF	N,N-디메틸포름아미드
[1342]	DMSO	디메틸 설폭사이드
[1343]	dr	부분입체이성질성 비율
[1344]	DTT	디티오트레이톨
[1345]	DVB	디비닐벤젠
[1346]	EDC	N-에틸-N'-(3-디메틸아미노프로필)카르보
[1347]		디이미드
[1348]	eq	당량
[1349]	ESI 또는 ES	전기분무 이온화
[1350]	Et	에틸
[1351]	Et_2O	디에틸 에테르
[1352]	Et_3N	트리에틸아민
[1353]	EtOAc	에틸 아세테이트
[1354]	EtOH	에틸 알콜
[1355]	g	그램
[1356]	h	시간
[1357]	HATU	O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'
[1358]		-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
[1359]	HBTU	O-벤조트리아졸-N,N,N',N'-테트라메틸-
[1360]		우로늄-헥사플루오로포스페이트
[1361]	Hex	헥산
[1362]	HMPA	헥사메틸포스포아미드
[1363]	HOAt	1-히드록시-7-아자벤조트리아졸
[1364]	HOBt	히드록시벤조트리아졸
[1365]	HPLC	고압 액체 크로마토그래피
[1366]	IPA 또는 iPrOH	이소프로필 알콜
[1367]	존스 시약(Jones reagent)	물 내 산화크롬(IV) 및 황산의 용액
[1368]	KHMDS	칼륨 헥사메틸디실라지드
[1369]	KOAc	칼륨 아세테이트
[1370]	LCMS, LC-MS 또는 LC/MS	액체 크로마토그래피 질량 분석
[1371]	LDA	리튬 디이소프로필아미드
[1372]	LHMDS 또는 LiHMDS	리튬 헥사메틸디실라지드
[1373]	L-Selectride®	리튬 트리-*sec*-부틸보로히드라이드

[1374] (Sigma-Aldrich, St. Louis)

[1375] M 몰 (mol L^{-1})

[1376] m/z 질량 나누기 전하

[1377] mCPBA m-클로로퍼옥시벤조산

[1378] Me 메틸

[1379] MeCN 아세토니트릴

[1380] MeI 요오도메탄

[1381] MeOH 메틸 알콜

[1382] mg 밀리그램

[1383] min 분

[1384] mL 밀리리터

[1385] M 몰

[1386] MS 질량 분석

[1387] MsCl 메탄설포닐 클로라이드

[1388] MTBE 또는 MtBE 메틸 tert-부틸에테르

[1389] m/z 질량-대-전하 비율

[1390] NaHMDS 나트륨 헥사메틸디실라지드

[1391] NaOtBu 나트륨 tert-부톡사이드

[1392] NBS N-브로모숙신이미드

[1393] nBuLi n-부틸리튬

[1394] NMO N-메틸모폴린-N-옥사이드

[1395] NMP 1-메틸-2-피롤리디논

[1396] NMR 핵 자기 공명

[1397] N-Selectride® 나트륨 트리-*sec*-부틸보로히드라이드

[1398] (Sigma-Aldrich, St. Louis)

[1399] PBS 포스페이트 완충 식염수

[1400] PMB 파라메톡시벤질

[1401] Pr 프로필

[1402] ppm 백만분율

[1403] rac 라세미

[1404] RP-HPLC 또는 RPHPLC 역상 고압 액체 크로마토그래피

[1405] RT 또는 rt 실온

[1406] sat. 또는 sat'd 또는 satd 포화된

[1407] SFC 초임계 유체 크로마토그래피

[1408] TBAF 테트라부틸암모늄 플루오라이드

[1409] TBDMS tert-부틸디메틸실릴

[1410] TBMS-Cl tert-부틸디메틸실릴 클로라이드

[1411] TBDPS *tert*-부틸디페닐실릴

[1412] TEMPO (2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)옥시다닐

[1413] tet 또는 t 삼차

[1414] TFA 트리플루오로아세트산

[1415] THF 테트라히드로푸란

[1416] TIPS 트리이소프로필실릴

[1417] TLC 박막 크로마토그래피

[1418] TMS 트리메틸실릴 또는 트리메틸실란

[1419] TPAP 테트라프로필암모늄 퍼루테네이트

[1420] t_R 체류 시간

[1421] tBuOH tert-부틸알콜

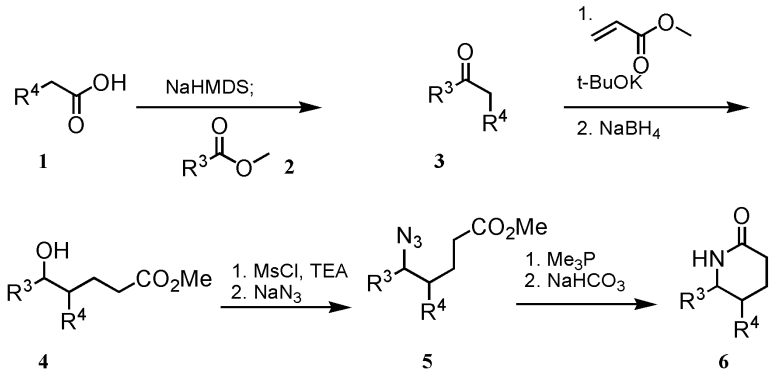
[1422] v/v 부피/부피

[1424] **실시예**

[1425] **일반적인 합성 반응식**

[1426] 본 발명의 화합물은 일반적으로 시판되는 출발 물질로 시작하고 당해 분야의 숙련가에게 공지된 합성 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 이하의 개괄적인 것은 본 발명의 화합물을 제조하기에 적절한 일부 반응식이다. 추가 예시는 제공된 특정 실시예에서 개시된다.

[1427] **반응식 1**

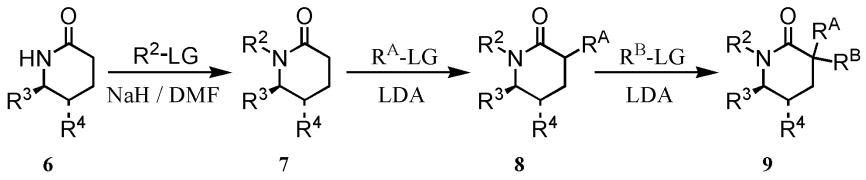


[1428]

[1429] **반응식 1**에서 나타난 바와 같이, R^a 및 R^b가 모두 H인 본 발명의 화합물은, 염기, 가령 LHMD 또는 KHMDS의 존재하에서 유기 용매 또는 용매의 혼합물 (수성 혼합물 포함) 내에서 적절하게 치환된 아릴 아세트산 **1** 및 아릴 카복실산 **2**를 반응시켜, 워크업(workup) 후 화학식 **3**의 화합물을 수득함으로써 제조될 수 있다. 염기 가령 tBuOK의 존재하에서 **3**을 메틸 아크릴레이트로 처리하는 것은, 4,5-치환된 5-옥소펜타노에이트의 형성을 유발하고, 이는 적절한 용매 가령 THF, 디에틸에테르 또는 디메톡시에탄 내에서 환원 시약 가령 $NaBH_4$ 또는 $LiBEt_3H$로 환원되어 라세미 화합물 **4**가 생성될 수 있다. **5**는 **4**로부터 알콜을 톨루엔설포네이트, 메탄설포네이트, 또는 트리플루오로메탄설포네이트로 전환시키고, 이후 적절한 용매 가령, 예를 들면, DMF, DME 또는 아세톤 내에서 나트륨 아지드와 반응시켜 결국 수득될 수 있다. 상기 아지드는 환원 $NaBH_4$, H_2를 포함하는 많은 환원제, 촉매, 트리페닐포스핀 및 트리메틸포스핀에 의해 일차 아민으로 환원될 수 있고, 이는 결국 THF와 같은 적절한 유기 용매와의

수성 혼합물 내에서 LiOH, K_2CO_3 또는 $NaHCO_3$과 같은 염기의 처리시 피페리딘-2-온 6으로 고리화될 것이다. 라세미 6의 개별적인 거울상이성질체는 예를 들면, 용리액으로서 40% 이소프로필 알콜/헥산을 사용하는 Chiralcel® OD-H 20 mm I.D. × 250 mm 컬럼 (Daicel Chemical Industries LTD, Fort Lee, NJ)을 사용하여 키랄 HPLC에 의해 분리될 수 있다.

[1431] **반응식 2**

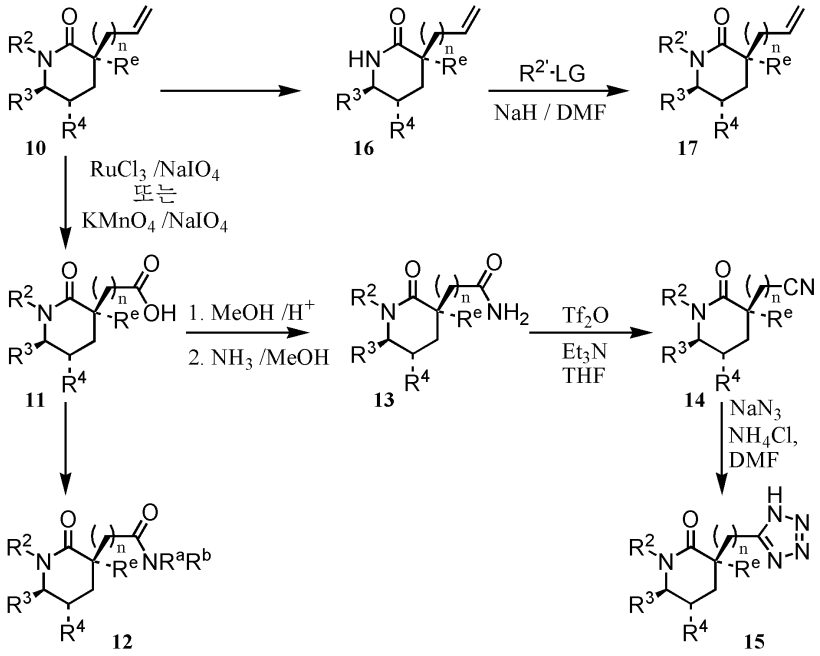


[1432] **6** **7** **8** **9**

[1433] **반응식 2**에서 나타낸 바와 같이, 피페리딘-2-온 **6**은, 예를 들면 당해 분야의 숙련가에게 잘 알려진 방법에 의해 질소를 아릴화 또는 알킬화함으로써 추가로 개질될 수 있다. 예를 들면, **6**을, 나트륨 히드라이드과 같은 염기의 존재하에서 DME, DMF 또는 THF와 같은 용매 내에서 알킬 할라이드와 반응시켜 이 전환을 성취할 것이다. **7**은 THF와 같은 적절한 용매 내에서 디이소프로필아미드 또는 리튬 헥사메틸디실라지드와 같은 염기로 처리하고, 이후 알킬 할라이드, 알킬 메탄설포네이트, 알킬 트리플루오로메탄설포네이트, 또는 알킬 톨루엔설포네이트와 같은 알킬화제와 반응시켜 중간체 **8**을 얻음으로써 추가로 알킬화될 수 있다. 원한다면, 일반 화학식 **9**의 화합물을 얻기 위해 순서는 반복될 수 있다. LG는 이탈기이다.

[1434] **반응식 3**에 나타낸 바와 같이, 질소에 부착된 기는 중간체 **16**을 얻기 위해 잠재적으로 제거될 수 있다. 예를 들면 2,4-디메톡시벤질 유도체를 TFA로 처리하는 것은 그러한 전환을 성취한다. 유사한 전환이 문서에 의해 충분히 문서화되어 있다. (*예컨대* P. G. M. Wuts and T. W. Greene, "Greene's protective groups in organic synthesis" 4th ed., John Wiley & Sons, New York, (2007) 참조). 화합물 **16**을 상기 기술된 것과 유사한 알킬화 조건에서 다시 처리하여 **17**을 얻을 수 있다.

[1435] **반응식 3**



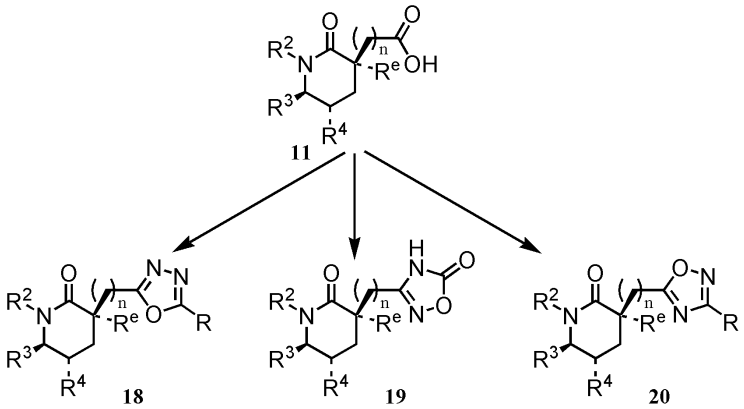
[1436] **10** **16** **17** **11** **13** **14** **12** **15**

[1437] **반응식 3**에서 추가로 나타낸 바와 같이, 상기 알킬기 중 하나가 이중 결합을 함유하면, 이 이중 결합은 당해 분야의 숙련가에게 알려진 많은 방법에 의해 카복실산 **11**로 전환될 수 있다. 예를 들면, **10**을, $KMnO_4$ 또는 $RuCl_3$을 함유하는 페리오데이트의 용액과 반응시키는 것은(*예컨대* R. U. Lemieux, E. von Rudloff, Can. J. Chem., 38, 1703, (1955) 참조) 이 전환을 성취시킬 것이다. 상기 카복실산 **11**은, 당해 분야의 숙련가에게 잘 알려진 방법

에 의해 아미드 또는 히드라지드와 같은 다른 기로 전환될 수 있다. 예를 들면, 상기 카복실산 **11**은 예를 들면, 디시클로헥실카르보디이미드 (DCC) 또는 유사한 카르보디이미드 시약 또는 펩티드 결합의 형성을 위해 개발된 것과 같은 매우 다양한 시약을 사용하여, 히드록시벤조트리아졸 (HOBt) 및 N-히드록시숙신이미드 (HOSu)를 포함하는 다양한 커플링 시약과의 축합에 의해 활성화될 수 있다. 그러한 반응을 위한 조건은 당해 분야의 숙련가에게 잘 알려져 있다. 활성화된 중간체인, HOBt 또는 HOSu의 에스테르는, 예를 들면, 이후 아민 또는 알콜과 같은 매우 다양한 친핵체와 축합될 수 있다.

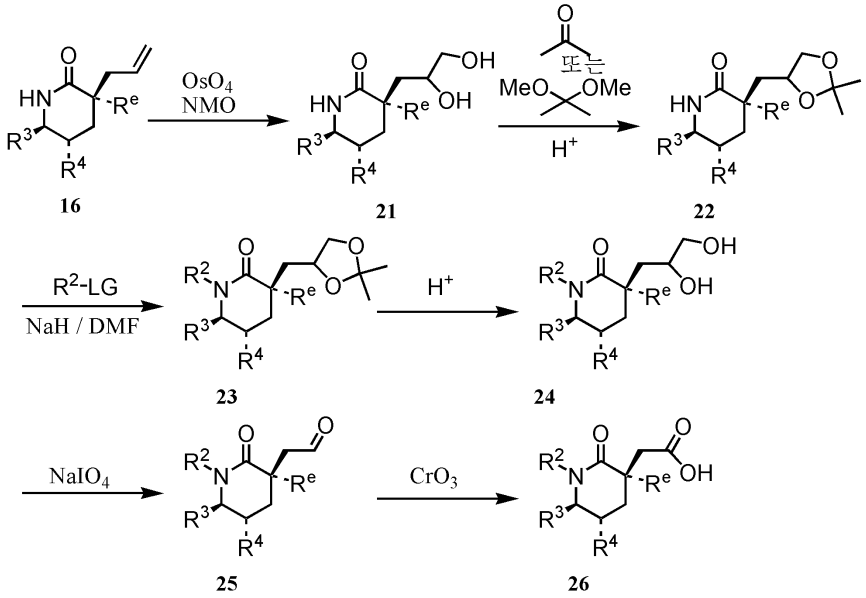
[1438] **반응식 3**은 이 순서에 의해 화학식 **11**의 화합물의 아미드 **12**로의 전환을 나타낸다. 친핵체로서 암모니아를 사용하여, 화합물 **13**이 수득된다. 아미드 **13**의 니트릴 **14**로의 탈수는 다양한 방법에 의해 성취될 수 있다. 포스포러스 펜톡사이드는 이 반응을 위한 통상적인 탈수 시약이나, 많은 다른 것들도 당해 분야의 숙련가에게 알려져 있다 (예컨대 R. C. Larock; Comprehensive Organic Transformations, 2nd ed., John Wiley & Sons, New York, pp. 1983, (1999) 참조). 상기 니트릴은 이후, DMF 또는 물과 같은 용매 내에서 상기 니트릴을 나트륨 아지드, 리튬 아지드 또는 히드라조산과 같은 아지드와 반응시켜 테트라졸과 같은 다른 기로 전환될 수 있다.

[1439] **반응식 4**

[1440] 

[1441] **반응식 4**에 나타난 바와 같이, 상기 산 **11**은 또한 당해 분야의 숙련가에게 잘 알려진 방법에 의해 예를 들면, [1,3,4]-옥사디아졸 **18**, [1,2,4]-옥사디아졸-5(4H)-온 **19**, 및 [1,2,4]-옥사디아졸 **20**과 같은 헤테로시클릭 유도체의 제조에 사용될 수 있다. 예를 들면, 상기 산 **11**을 디아실히드라지드로 전환시키고, 이후 상승된 온도에서 염기로 처리하여 **18**을 얻을 수 있다. 또다른 예에서 **11**은 반응식 3에 기술된 바와 같이 니트릴로 전환되고, 상기 니트릴은 히드록실아민으로 처리된다. DBU와 같은 염기의 존재하에서 1,1'-카르보닐디이미다졸과의 반응은, **19**를 생성한다 또다른 실시예에서, **11**을 1,1'-카르보닐디이미다졸의 존재하에서 N-히드록시카르복스아미딘 유도체와 반응시키고, 이후 테트라부틸암모늄 플루오라이드로 처리하여 **20**을 얻는다.

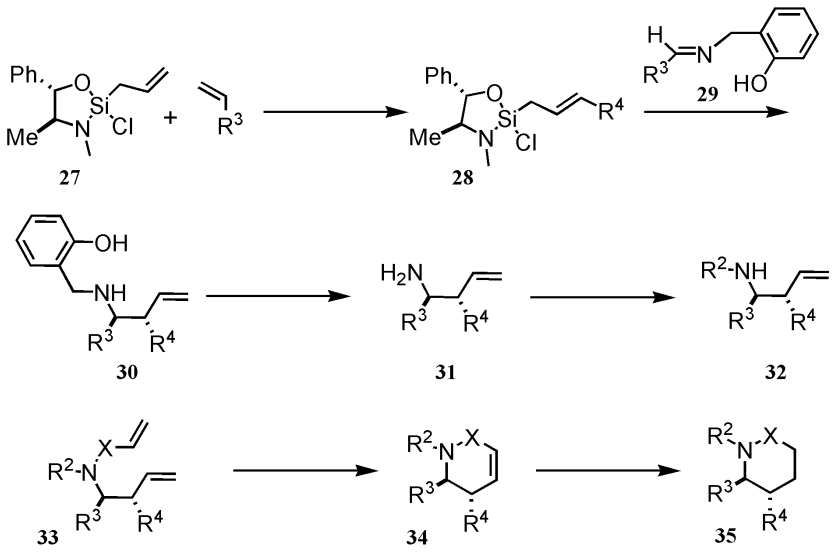
[1442] **반응식 5**



[1443]

[1444] **반응식 5**에 나타난 바와 같이, 화학식 **16**의 화합물을 또한 디히드록실화하여 **21**을 얻을 수 있다. 적절한 용매 내에서 4-메틸모폴린-4-옥사이드와 같은 이차 산화제의 존재하에서의 오스뮴테트록사이드는 그러한 전환을 성취할 것이다. **21**은, 메탄설폰산, p-톨루엔설폰산 또는 캄포설폰산과 같은 산의 존재하에서 아세톤 또는 2,2-디메톡시프로판과 반응하여 **22**로 전환될 수 있다. 화합물 **22**는 이후 당해 분야의 숙련가에게 잘 알려진 다양한 방법에 의해, 가령 **22**를 DME, DMF 또는 THF와 같은 용매 내에서 부틸리튬 또는 나트륨 히드라이드와 같은 염기의 존재하에서 알킬할라이드, 알킬메탄설포네이트 또는 알킬톨루엔설포네이트와 반응하여 N-아릴화 또는 N-알킬화될 수 있다. **23**을 물의 존재하에서 HCl 또는 H_2SO_4과 같은 산으로 처리하여 디올 **24**를 얻을 것이고, 이는 다양한 산화제, 가령 과요오드산 또는 납 테트라아세테이트에 의해 분해될 수 있다 (예컨대 Haines, A. H. *Methods for the Oxidation of Organic Compounds*, Vol 2.; p 277, Academic Press, NY, (1988) 참조). 상기 알데히드 **25**는 CrO_3을 함유하는 강산화제 또는 $RuCl_3$을 함유하는 페리오데이트의 용액에 의해 산 **26**으로 전환될 수 있다.

[1445] **반응식 6**

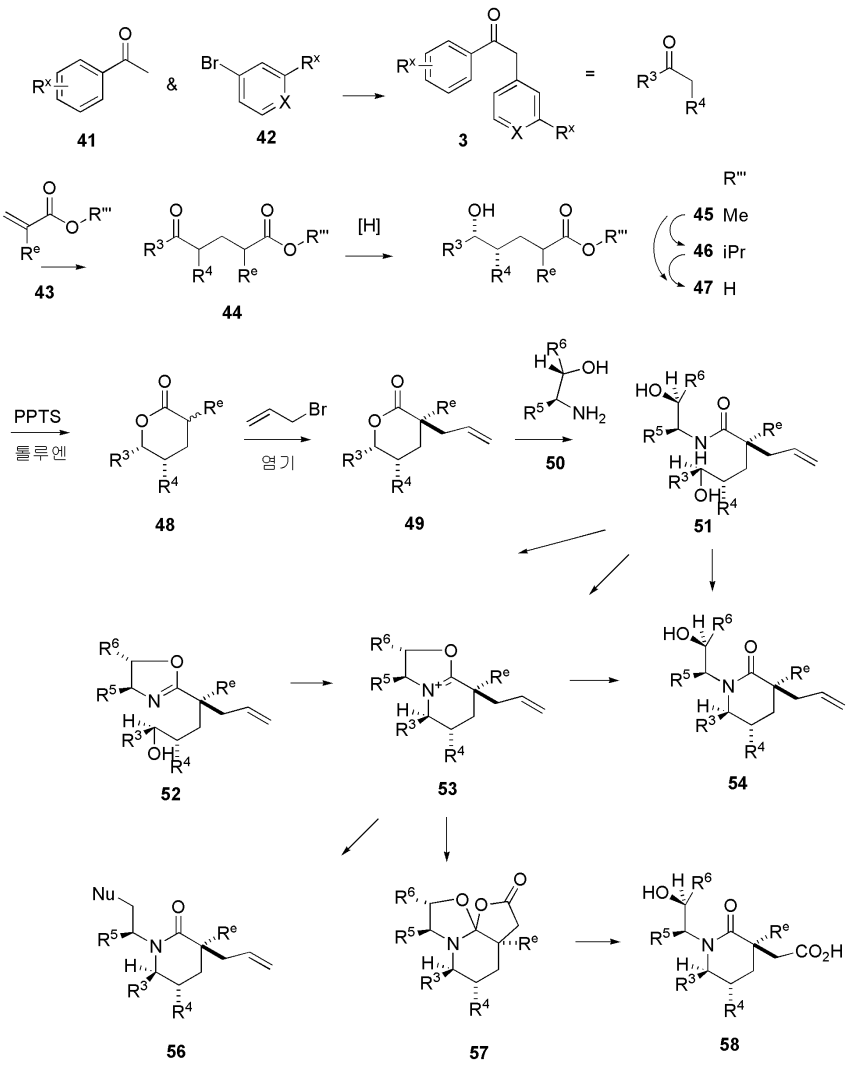


[1446] X = -C(O)-, SO_2-

[1447] **반응식 6**은 일반 구조식 **35**의 중간체 화합물의 제조를 위한 대안적인 방법을 나타낸다. 이 중간체는 이 발명에서 부가적인 화합물을 제조하는 데에 사용될 수 있다. 여기서, 그럽스 촉매의 존재하에서 (J. Am. Chem. Soc. 124, 7920, (2002)에서 기술된 바와 같이 제조된 27의 알켄과의 반응에 의해 일반식 **28**의 (4S,5S)-2-알릴-2-클

로로-3,4-디메틸-5-페닐-1,3,2-옥사자실롤리딘이 형성된다. 당해 분야의 숙련가에게 잘 알려진 조건을 사용하여 페놀과 알데히드의 반응에 의해 제조된 이민 **29**와의 반응에 의해 화합물 **30**을 수득할 것이다 (또한 J. Am. Chem. Soc. 129, 14552, (2007) 참조). 중간체 **30**은 이후 예를 들면, Org. Letters, 11, 433, (2009)에 기술된 바와 같은 프로필렌 글리콜의 존재하에서, 트리에틸아민, 톨루엔설폰산 및 옥살릴 클로라이드와 같은 염기의 존재하에서 아세트산 무수물과 연속하여 반응하여 화합물 **31**로 전환될 것이다. 호모알릴 아민 **31**은 예를 들면, 당해 분야의 숙련가에게 잘 알려진 방법에 의해 질소를 아릴화 또는 알킬화함으로써 임의로 추가 개질될 수 있다. 예를 들면, DME, DMF 또는 THF와 같은 용매 내에서 나트륨 보로히드라이드, 나트륨 시아노보로히드라이드 또는 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드와 같은 환원제의 존재하에서 **31**을 케톤 또는 알데히드와 반응시켜 이 전환을 성취할 수 있다. **32**는 당해 분야의 숙련가에게 잘 알려진 조건에 의해 아실화 또는 설포닐화되어 **33**를 수득할 수 있다. **33**은 고리 닫힘 복분해(Ring Closing Metathesis, RCM) 반응에 의해 고리화될 수 있다. 그러한 전환을 위한 적절한 촉매는 당해 분야의 숙련가에게 공지되어 있고 (예컨대 (a) Grubbs, R. H. *Handbook of* Metathesis; Wiley-VCH: Weinheim, (2003); (b) Angew. Chem., Int. Ed., 42, 1900, (2003) 참조), 그럽스 1세대 및 그럽스 2세대 촉매를 포함한다. 예를 들면 DCM, THF, 메탄올, 또는 공-용매로서 알콜 또는 THF를 함유하는 수성 혼합물과 같은 용매 내에서, 예를 들면 팔라듐, 백금 또는 이리듐 촉매를 사용하는 **34**의 촉매 수소화는 이중 결합의 환원에 사용되어, 화합물 **35**를 생성한다.

[1448] **반응식 7**



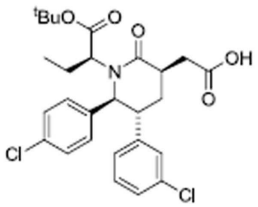
[1449]

[1450] 본 발명의 화합물은 또한 **반응식 7**에서 나타난 락톤 경로를 통해 제조될 수 있다. 시판된 또는 디이크만 (Dieckmann) 축합에 의해 또는 아릴 메틸 케톤 **41**과 브로모아릴 화합물 **42**의 커플링에 의해 제조된 아릴 벤질 케톤 **3**은, 메타크릴레이트, 에타크릴레이트, 등을 포함하는 아크릴레이트 에스테르 **43**과 축합되어, 케토 에스테르 **44**를 형성할 수 있다. 메탄올 내 나트륨 보로히드라이드에 의해 입체선택적 환원이 일어나 R^e 위치에서 에피머의 혼합물로서 라세미 **45**가 형성될 수 있다. 대안적으로, 이 환원은 동적속도론적 광학 분할(dynamic kinetic

resolution)을 통해 수행되어 (Chen, et. al., *Organic Process Research & Development*, **2007**, *11*, 616-623 및 거기에 포함된 참고문헌 참조) 거울상이성질성이 풍부한 **46**을, 또한 R" 위치에서 에피머의 혼합물로서 얻을 수 있다. 이 공정에서, 이소프로필 에스테르는 트랜스에스테르화에 의해 제조된다. . 카복실산 **47**로의 가수분해 이후 락톤화에 의해 라세미 또는 거울상이성질성이 풍부한 락톤 **48**을 R^e 위치에서 부분입체이성질체의 혼합물로서 얻는다. 혼합물로서 상기 부분입체이성질체는 LiHMDS 또는 LDA와 같은 강염기를 이용하여 엔올화 되어 통상적인 엔올리에이트가 수득되고 이는 알릴 브로마이드로 알킬화되어 락톤 **49**를 단일 부분입체이성질체로서 수득될 수 있다. (실시예 261 단계 E 참조). 라세미 락톤 **49**와 거울상순수 아미노알콜 **50**의 축합은 부분입체이성질성 히드록실아미드 **51**를 생성하고 이는 옥사졸린 **52**, 옥사졸리늄 염 **53** 또는 히드록시락탐 **54**으로 전환될 수 있다. 부분입체이성질체의 분리는 일반적으로 이들 중간체 중 어느 것에 대하여 정상 실리카 크로마토그래피에 의해 실행될 수 있다. 대안적으로, 거울상이성질성이 풍부한 락톤 **49**와 거울상이성질성이 풍부한 아미노 알콜 **50**의 축합은 생성된 **51,52,53** 또는 **54**의 향상된 거울상 순도를 유발한다. 예를 들면 98%ee 아미노 알코올과 조합된 94%ee 락톤은 99.94%ee의 주 부분입체이성질체를 유발한다.

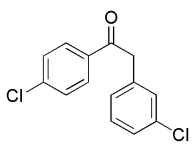
[1451] **히드록시락탐 54** (R^5=Et, cPr)는 대안적인 절차 (실시예 91 단계 B; 및 실시예 252 단계 A 참조)에 의해 제조되었고 본 발명의 화합물 중 많은 것들에 대한 중간체로서 사용되었다 (**반응식 3**의 락탐 **10**과 동등함). 락톤 절차를 사용하여, 부가적인 실시예 (R^5= iPr [실시예 261, 단계 H], tBu, 등)가 제조될 수 있다. 부가적으로, 두 개의 인접한 입체중심을 함유하는 아미노알콜 (즉, R^6 은 H가 아님)은 이 경로에 포함될 수 있다. 옥사졸리늄 염 **53**도 또한 다목적 중간체이다. 이것은 아지드, 티올 또는 설피네이트 염과 같은 다양한 친핵체에 의해 공격받아 락탐 **56**을 형성하고, 이는 아민, 아미드, 설폰아미드 및 설폰을 유발한다. 옥사졸리늄 염 **53**의 알릴기는 옥사졸린 링에 결합되어 있는 일차 또는 이차 알콜 중심으로부터 최소 복잡성을 갖는 카복실산 산화 상태로 산화될 수 있다. 생성된 오르소아미드 **57**은 온화한 가수분해 조건 하에서 락탐 카르복실레이트 **58을** 방출한다. 따라서 락톤 **49** [R^3=pClPh, R^4=mClPh, R^e=Me] 및 (2S,3S)-3-아미노펜탄-2-올 [WO2007/110649A2]이 조합되었다. 상응하는 옥사졸린 **52** [R^3=pClPh, R^4=mClPh, R^e=Me R^5=Et, R^6=Me]가 톨루엔에서 촉매로서 암모늄 몰리브데이트를 사용하는 딘-스타크 조건 하에서 탈수에 의해 형성되었다. -50℃에서 루티딘을 갖는 디클로로메탄 내 트리플릭산 무수물로의 처리에 의해 옥사졸리늄 염 **53** [R^3=pClPh, R^4=mClPh, R^e=Me R^5=Et, R^6=Me]을 얻는다. 테트라부틸암모늄 클로라이드에 의해 촉진된 디클로로메탄/물 내 $KMnO_4$에 의해 산화하고 워크업 후 70 ℃에서 이소프로필 아세테이트 내 중탄산 나트륨 용액으로 가수분해 하여, 실시예 152에서 제조된 물질과 동일한 화합물 **58** [R^3=pClPh, R^4=mClPh, R^e=Me R^5=Et, R^6=Me]을 얻었다.

[1452] 실시예 1

[1453] 

[1454] 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-tert-부톡시-1-옥소부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

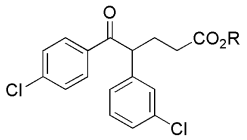
[1455] 단계 A. 2-(3-클로로페닐)-1-(4-클로로페닐)에타논

[1456] 

[1457] THF (58ml) 내 2-(3-클로로페닐) 아세트산 (10g, 58.6 mmol) 의 용액에 117 mL의, THF 내 나트륨 비스-(트리메틸실릴) 아미드의 1M 용액을 천천히 1 시간에 걸쳐 -78 ℃에서 부가하였다. -78 ℃에서 40 분 동안 교반한 후, THF (35ml) 내 메틸 4-클로로벤조에이트 (10g, 58.6mmol)의 용액을 10 분의 기간에 걸쳐 부가하였다. 반응물을

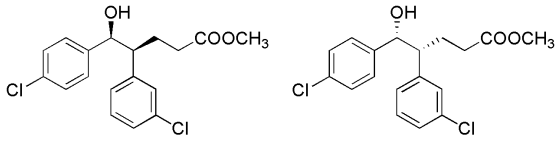
-78 ℃에서 3 시간 동안 교반하고, 이후 25 ℃까지 가온되도록 두고, 완료될 때까지 추가로 2 시간 교반하였다. 반응물을 포화된 수성 NH_4Cl 용액으로 퀀칭하고, 대부분의 THF를 감압 하에서 제거하였다. 잔사를 에틸 아세테이트 (2×100ml)로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 포화 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 생성물을 에테르/펜탄으로부터 재결정하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

[1458] 단계 B. 메틸 4-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-5-옥소펜타노에이트

[1459] 

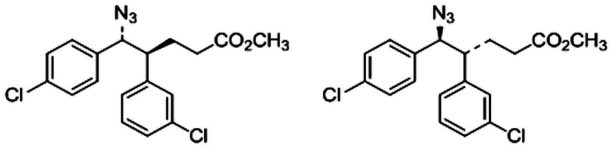
[1460] 360 mL의 THF 내 52.1g (197 mmol)의 2-(3-클로로페닐)-1-(4-클로로페닐)에타논 (실시예 1, 단계 A) 및 메틸 아크릴레이트 (19.5 ml, 216 mmol)의 용액에 20mL의, THF 내 칼륨 tert-부톡사이드의 1M 용액을 천천히 0 ℃에서 20 분의 기간에 걸쳐 부가하였다 (반응 용액 온도를 < 10 ℃로 유지하였음). 반응물을 주변 온도까지 가온되도록 두었다. 실온에서 1시간 동안 교반 한 후, 반응물을 감압 하에서 농축하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 포화 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: 15% EtOAc/헥산)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 무색 액체로서 얻었다. R은 CH_3이다.

[1461] 단계 C. (4S,5S)-메틸 4-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-5-히드록시 펜타노에이트 및 (4R,5R)-메틸 4-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-5-히드록시 펜타노에이트

[1462] 

[1463] MeOH (0.71 L, c = 0.3 M) 내 75.1 g (213 mmol)의 메틸 4-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-5-옥소펜타노에이트 (실시예 1, 단계 B)의 용액에 0 ℃에서 나트륨 보로히드라이드 (8058 mg, 213 mmol)를 소량씩 여러번으로 나누어 부가하였다. 0 ℃에서 30 분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 얼음-냉각 H_2O로 퀀칭하고, 감압 하에서 농축하고, EtOAc로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 세척하고 (포화 수성 NaCl 용액), Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: 20 내지 30% EtOAc/헥산, 구배 용리)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물의 라세미 혼합물을 무색 액체로서 얻었다.

[1464] 단계 D. (4S,5R)-메틸 5-아지도-4-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐) 펜타노에이트 및 (4R,5S)-메틸 5-아지도-4-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)펜타노에이트

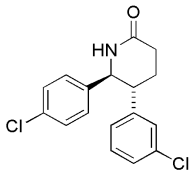
[1465] 

[1466] DCM (600 mL, 0.3 M) 내 63.1g (179 mmol)의 (4S,5S)-메틸 4-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-5-히드록시 펜타노에이트 및 (4R,5R)-메틸 4-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-5-히드록시 펜타노에이트 (실시예 1, 단계 C) 및 트리에틸아민 (49.8 ml, 357 mmol)의 용액에 메탄설포닐 클로라이드 (18 ml, 232 mmol)를 0 ℃에서 10 분의 기간에 걸쳐 한방울씩 부가하였다. 반응물을 0 ℃에서 40 분 동안 교반하고 반응완료에 대해 TLC에 의해 모니터링하였다. 이후 반응물을 얼음-냉각 물로 퀀칭하고, 추출하고 (3×DCM), 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하였다. 조합시킨 유기층을 건조하고(Na_2SO_4), 감압 하에서 농축하였다.

[1467] 상기에서 합성된 미정제 메실레이트를 DMF (350 mL, 0.5 M)에 용해시키고 나트륨 아지드 (58 g, 893 mmol)을 여러 부분으로 부가하였다. 혼합물을 100 ℃까지 가열하고, 100 ℃에서 30 분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 세척하고 (포화 수성 NaCl 용액),

Na_2SO_4, 상에서 건조하고 여과하고 여액을 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: 5 내지 20% EtOAc/헥산, 구배 용리)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 무색 액체로서 얻었다.

[1468] 단계 E. (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)피페리딘-2-온



[1469]

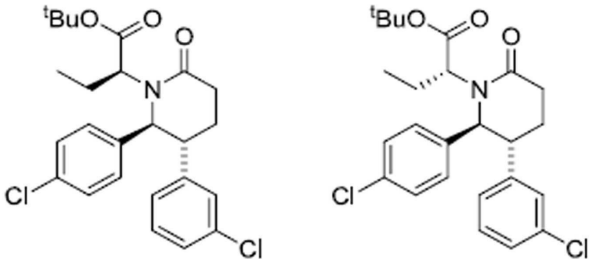
[1470] THF/H_2O (4:1, 375 mL) 내 45.9 g (121 mmol)의 메틸 5-아지도-4-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐) 펜타노에이트 (실시예 1, 단계 D)의 용액에 152 mL의, THF (152 mmol) 내 트리메틸포스핀의 1M 용액을 부가하였다. 1 시간 동안 25 ℃에서 교반한 후, 대부분의 THF를 감압 하에서 제거하였다. 잔사를 염기성화하고 (얼음-냉각 2 M LiOH) 생성물을 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 포화 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하여 백색 고체를 얻었다.

[1471] 이 고체를 MeOH/포화된 수성 $NaHCO_3$ (4:1, 2.4 L, c = 0.05 M)에 용해시키고 반응물을 3 시간 동안 가열 환류하였다. 과량의 유기 용매를 감압 하에서 제거하고, 잔사를 물로 희석하고 추출하였다 (2×10% MeOH/DCM). 조합시킨 유기층을 포화 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하여 트랜스 - 5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)피페리딘-2-온을 입체이성질체의 혼합물로서 얻었다. 개별적인 입체이성질체를 키랄 HPLC (유속: Chiralcel® OD-H 20 mm I.D.×250 mm, 5 mic 컬럼 (Daicel Inc., Fort Lee, NJ) 상에서 18 ml/min, 용리액으로서 40% 이소프로필 알콜/헥산을 사용)에 의해 분리하여 표제 화합물 (t_R = 8.2 분)을 백색 고체로서 얻었다.

[1472] $[\alpha]_D$ = + 158 (T = 23.4 ℃, c = 1.12, MeOH); ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.21 (2 H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.09-7.19 (3 H, m), 7.04-7.01 (1 H, m), 6.97 (2 H, d, *J* = 8.2 Hz), 6.80-6.77 (1 H, m), 5.83 (1 H, s, br), 4.51 (1 H, d, *J* = 9.8 Hz), 2.94-2.77 (1 H, m), 2.74-2.60 (2 H, m), 2.34-2.20 (1 H, m), 2.17-2.08 (1 H, m); MS (ESI) 320.0 $[M + H]^+$.

[1473] 또한 상기 방법에 의해 얻어진 것은 표제 화합물인, (5S,6R)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)피페리딘-2-온의 거울상이성질체였다: t_R = 12.4 분; $[\alpha]_D$ = -156 (T = 23.4 ℃, c = 1.13, MeOH).

[1474] 단계 F. tert-부틸(2S)-2-((2S,3R)-3-(3-클로로페닐)-2-(4-클로로페닐)-6-옥소-1-피페리디닐)부타노에이트 및 tert-부틸(2R)-2-((2S,3R)-3-(3-클로로페닐)-2-(4-클로로페닐)-6-옥소-1-피페리디닐)부타노에이트



[1475]

[1476] 140 mL의 DMF 내 13.5 g (42.2 mmol)의 (5*R*,6*S*)-5,6-비스(4-클로로페닐)피페리딘-2-온 (실시예 1, 단계 E)의 용액에 4.22 g (105 mmol)의, 광물유 내 60% 나트륨 히드라이드의 분산액을 0 ℃에서 부가하였다. 20 분 동안 교반한 후, *tert*-부틸2-브로모부타노에이트 (28.2 g, 126 mmol)를 0 ℃에서 부가하고 생성된 용액을 반응이 완료될 때까지 25 ℃에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 이후 포화 수성 NH_4Cl 용액을 부가하고 상기 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 물 및 포화 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: 20 내지 50% EtOAc/헥산, 구배 용리)에 의해 잔사를 정제하여 tert-부틸(2S)-2-((2S,3R)-3-(3-클로로페닐)-2-(4-클로로페닐)-6-옥소

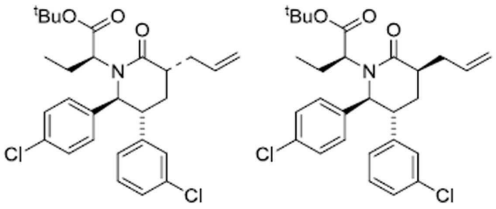
-1-피페리디닐)부타노에이트를, 더 빠르게 용리하는 소수(소수) 이성질체로서 얻었다:

[1477] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.22 (2 H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.20-7.10 (2 H, m), 7.08 (2 H, t, *J* = 8.2 Hz) 6.99-6.96 (1 H, m), 6.77-6.73 (1 H, m), 4.48 (1 H, d, *J* = 9.4 Hz), 3.24 (1 H, t, *J* = 7.0 Hz), 3.04-3.94 (1 H, m), 2.72-2.58 (2 H, m), 2.25-2.00 (3 H, m), 1.93-1.82 (1 H, m), 1.45 (9 H, s), 0.98 (3 H, t, *J* = 7.4 Hz); MS (ESI) 462.1 $[M + H]^+$.

[1478] 추가 용리에 의해 tert-부틸(2R)-2-((2S,3R)-3-(3-클로로페닐)-2-(4-클로로페닐)-6-옥소-1-피페리디닐)부타노에이트를, 더 느리게 용리하는 주(주) 이성질체로서 얻었다.

[1479] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.24 (2 H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.18-7.10 (2 H, m), 7.01 (2 H , d, *J* = 8,2 Hz), 7.02-7.98 (1 H, m), 6.82-6.78 (1 H, m), 5.83 (1 H, s), 4.54 (1 H, d, *J* = 9.8 Hz), 3.09 (1 H, dd, *J* = 8.2, 4.3 Hz), 3.05-3.99 (1 H, m), 2.70-2.64 (2 H, m), 2.28-2.18 (2 H, m), 2.08-2.02 (1 H, m), 1.48 (9 H, s), 0.57 (3 H, t, *J* = 7.4 Hz); MS (ESI) 462.1 $[M + H]^+$.

[1480] 단계 G. tert-부틸(2S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트 및 tert-부틸(2S)-2-((3R,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트

[1481] 

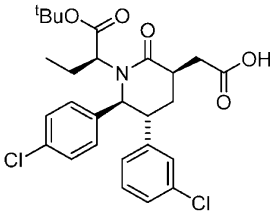
[1482] 12.5 mL의 THF 내 1.45 g (3.14 mmol)의 tert-부틸(2S)-2-((2S,3R)-3-(3-클로로페닐)-2-(4-클로로페닐)-6-옥소-1-피페리디닐)부타노에이트 (실시예 1, 단계 F) 및 알릴 브로마이드 (0.326 mL, 3.76 mmol)의 용액에 3.3 mL의, THF (3.3 mmol) 내 리튬 비스(트리메틸실릴)-아미드의 1 M 용액을 -78 ℃에서 한방울씩 부가하였다. -78 ℃에서 3 시간 동안 교반한 후, 반응물을 포화 수성 NH_4Cl 용액으로 퀀칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 포화 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(50g SiO_2, 용리액: 5 내지 20% EtOAc/헥산, 구배 용리)에 의해 잔사를 정제하여 tert-부틸(2S)-2-((3R,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트를 더 빠르게 용리하는 주 이성질체로서 얻었다.

[1483] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.27-7.24 (2 H, m), 7.21-7.12 (2 H, m), 7.11-7.00 (3 H, m), 6.93-6.87 (1 H, m), 5.90-5.77 (1 H, m), 5.19-5.09 (2 H, m), 4.64 (1 H, d, *J* = 8.6 Hz), 3.21-3.10 (2 H, m), 2.80-2.71 (1 H, m), 2.70-2.63 (1 H, m), 2.56-2.48 (1 H, m), 2.30-2.15 (2 H, m), 2.07-2.99 (1 H, m), 1.60-1.48 (1 H, m), 1.47 (9 H, s), 0.61 (3 H, t, *J* = 7.6 Hz); MS (ESI) 446.0 $[M + H]^+$.

[1484] 추가 용리에 의해 tert-부틸(2S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트를 더 느리게 용리하는, 소수 이성질체로서 얻었다.

[1485] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.23 (2 H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.19-7.07 (2 H, m), 7.01-7.95 (3 H, m), 6.77-6.72 (1 H, m), 5.95-5.77 (1 H, m), 5.16-5.99 (2 H, m), 4.51 (1 H, d, *J* = 10.6 Hz), 3.13-3.04 (1 H, m), 2.94 (1 H, dd, *J*=7.8, 4.3 Hz), 2.87-2.77 (1 H, m), 2.68-2.58 (1 H, m), 2.39-2.27 (2 H, m), 2.16-2.95 (2 H, m), 1.54-1.50 (1 H, m), 1.51 (9 H, s), 0.55 (3 H, t, *J* = 7.4 Hz); MS (ESI) 446.0 $[M + H]^+$.

[1486] 단계 H. 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-tert-부톡시-1-옥소부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

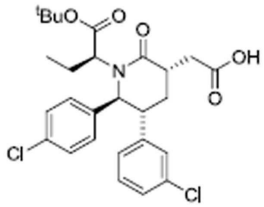


[1487]

[1488] 7 mL의 물, 5 mL의 아세토니트릴 및 5mL의 CCl_4의 혼합물 내 842 mg (1.67 mmol)의 *tert*-부틸(2S)-2-((3*S*, 5*R*, 6*S*)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-1-일) 부타노에이트 (실시예 1, 단계 G)의 빠르게 교반한 용액에 나트륨 페리오데이트 (1.43 g, 6.70 mmol), 이후 루테늄(III) 클로라이드 히드레이트 (37.8 mg, 0.168 mmol)를 부가하였다. 18 시간 동안 격렬하게 교반한 후, 반응물을 산성화하고 (10% 시트르산), EtOAc로 희석하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 여액을 EtOAc로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 포화 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 역상 분취용 HPLC (GeminiTM Prep C18 5mm 컬럼, Phenomenex, Torrance, CA; 용리액: 60 내지 80% 아세토니트릴 + 물 내 0.1% TFA + 0.1% TFA, 구배 용리)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

[1489] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.35 (2 H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.27-7.24 (3 H, m), 7.22-7.16 (1 H, m), 7.18 (2 H, d, *J* = 8.6 Hz), 4.85 (1 H, d, *J* = 5.1 Hz), 3.36 (1 H, dd, *J* = 8.6, 3.5 Hz), 3.18-3.14 (1 H, m), 2.92-2.80 (2 H, m), 2.79-2.72 (1 H, m), 2.32-2.18 (2 H, m), 2.15-2.06 (1 H, m), 1.63-1.50 (1 H, m), 1.44 (9 H, s), 0.67 (3 H, t, *J* = 7.4 Hz); MS (ESI) 520.2 $[M + H]^+$, 518.0 $[M-H]^-$

[1490] 실시예 2



[1491]

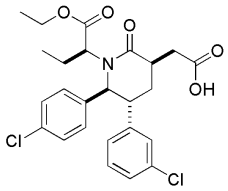
[1492] 2-((3S,5R,6S)-1-((S)-1-tert-부톡시-1-옥소부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[1493] 표제 화합물을 실시예 1, 단계 H에 기술된 절차에 의해 (S)-tert-부틸2-((3R, 5R, 6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-1-일) 부타노에이트 (실시예 1, 단계 G)로부터 제조하였다.

[1494] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.27-7.26 (2 H, m), 7.12-7.16 (1 H, m), 7.13-7.10 (1 H, m), 7.02-7.94 (3 H, m), 6.74-6.71 (1 H, m), 4.51 (1 H, d, *J* = 10.8 Hz), 3.18-3.08 (2 H, m), 3.06-3.96 (2 H, m), 2.47 (1 H, dd, *J* = 15.4, 3.2 Hz), 2.35-2.25 (1 H, m), 2.24-2.12 (2 H, m), 1.52-1.57 (1 H, m), 1.51 (9 H, s), 0.56 (3 H, t, *J*=7.5 Hz); MS (ESI) 520.2 $[M + H]^+$, 518.0 $[M-H]^-$

[1495] 단계 F의 tert-부틸2-브로모부타노에이트를, 각각 적절한 양의 에틸 2-브로모부타노에이트, 에틸 2-브로모-3-메틸펜타노에이트, 에틸 2-브로모펜타노에이트, 및 에틸 2-브로모-2-시클로프로필아세테이트로 치환하여, 다음의 실시예 3 내지 6을 실시예 1에서 기술된 바와 같이 제조하였다.

[1496] 실시예 3

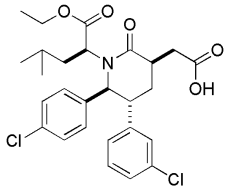


[1497]

[1498] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-에톡시-1-옥소부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[1499] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.42-7.33 (3 H, m), 7.32-7.28 (3 H, m), 7.27-7.24 (2 H, m), 4.91 (1 H, d, *J* = 3.5 Hz), 4.23-4.10 (2 H, m), 3.54 (1 H, dd, *J* = 8.6, 3.5 Hz), 3.22-3.16 (1 H, m), 2.84-2.73 (3 H, m), 2.3-2.30 (2 H, m), 2.05-2.97 (1 H, m), 1.60-1.50 (1 H, m), 1.27 (3 H, t, *J* = 7.4 Hz), 0.70 (3 H, t, *J* = 7.4 Hz); MS (ESI) 491.8 $[M + H]^+$, 489.9 $[M-H]^-$

[1500] 실시예 4

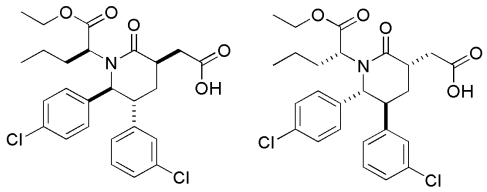


[1501]

[1502] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-에톡시-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[1503] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.34 (d, *J*=6.7 Hz, 3 H), 0.77 (d, *J*=6.7 Hz, 3 H), 1.13 (m, 1 H), 1.28 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H), 1.30 - 1.44 (m, 1 H), 1.98 (m,1 H), 2.32 - 2.47 (m, 2 H), 2.75 (m, 1 H), 2.79 - 2.86 (m, 2 H), 3.14 - 3.19 (m, 1 H), 3.66 (dd, *J*=9.2, 2.4 Hz, 1 H), 4.11 - 4.24 (m, 2 H), 4.95 (m, 1 H), 7.23 - 7.34 (m,5 H), 7.36 - 7.41 (m, 3 H), MS (ESI) 520.2 $[M+H]^+$. 518.0 $[M-H]^-$.

[1504] 실시예 5



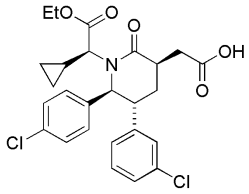
[1505]

[1506] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-에톡시-1-옥소펜탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 및 2-((3S,5S,6R)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((R)-1-에톡시-1-옥소펜탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[1507] 실시예 5에 기술된 화합물들을 실시예 1, 단계 E에서 제조되었던 라세미 피페리디논으로부터 유도하였다.

[1508] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.40-7.37 (3 H, m), 7.31-7.27 (3 H, m), 7.27-7.24 (2 H, m), 4.92 (1 H, d, *J* = 3.5 Hz), 4.20-4.10 (2 H, m), 3.60 (1 H, dd, *J* = 8.6, 3.5 Hz), 3.20-3.15 (1 H, m), 2.83-2.72 (3 H, m), 2.40-2.30 (2 H, m), 2.03-1.97 (1 H, m), 1.44-1.37 (1 H, m), 1.27 (3 H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.26-1.17 (1 H, m), 0.92-0.80 (1 H, m), 0.54-0.78 (3 H, t, *J* = 7.4 Hz); MS (ESI) 506.0 $[M + H]^+$, 504.0 $[M - H]^-$.

[1509] 실시예 6

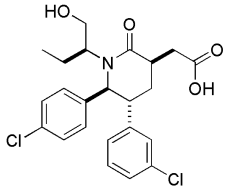


[1510]

[1511] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-에톡시-2-옥소에틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[1512] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 0.08 (1 H, m), 0.34 (1 H, m), 0.47 (1 H, m), 0.58 (1 H, m), 1.06 (1 H, m), 1.13 (3 H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.83 (1 H, m), 2.19 (1 H, m), 2.50-2.63 (2 H, m), 2.74 (1 H, dd, *J* = 16, 6.8 Hz), 3.08 (1 H, m), 3.42 (1 H, d, *J* = 10.8 Hz), 3.97 (2 H, m), 5.20 (1 H, s), 7.08 (1 H, m), 7.15-7.25 (7 H, m); MS (ESI) 504.1 $[M + H]^+$.

[1513] 실시예 7



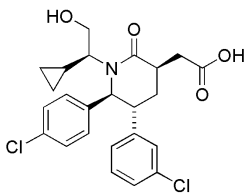
[1514]

[1515] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[1516] 12 mL의 Et_2O 내 300mg (0.61 mmol)의 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-에톡시-1-옥소부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 (실시예 3)의 용액에 리튬 테트라히드로보레이트(39.8 mg, 1.83 mmol)를 0 ℃에서 부가하였다. 20 분 동안 교반한 후, 메탄올 (37.0 μl, 914 μmol)을 0 ℃에서 부가하고 생성된 용액을 25 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 퀀칭하고 (10% 시트르산), 추출하고 (2×EtOAc) 세척하였다 (1×포화 수성 NaCl 용액). 조합시킨 유기층을 포화 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 역상 분취용 HPLC (GeminiTM Prep C18 5mm 컬럼, Phenomenex, Torrance, CA; 용리액: 35 내지 75% 아세토니트릴 + 물 내 0.1% TFA + 0.1% TFA, 구배 용리)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 폼(foam)으로서 얻었다.

[1517] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δppm 7.42-7.37 (3 H, m), 7.34-7.27 (4 H, m), 7.18-7.13 (1 H, m), 4.89 (1 H, d, *J* = 2.7 Hz), 3.99-3.90 (1 H, m), 3.78 (1 H, dd, *J* = 11.5, 3.3 Hz), 3.32-3.23 (1 H, m), 3.13-3.07 (1 H, m), 2.88-2.65 (3 H, m), 2.35-2.25 (1 H, m), 2.12-2.03 (1 H, m), 1.95-1.84 (1 H, m), 1.58-1.46 (1 H, m), 0.71 (3 H, t, *J* = 7.4 Hz); MS (ESI) 450.1 $[M + H]^+$, 448.0 $[M - H]^-$.

[1518] 실시예 8



[1519]

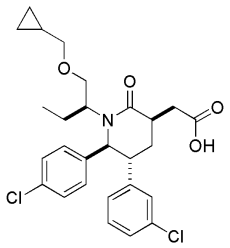
[1520] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-히드록시에틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[1521] 표제 화합물을 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-에톡시-2-옥소에틸)-2-옥소피페

리딘-3-일)아세트산 (실시예 6)으로부터 실시예 7에 기술된 바와 같이 제조하였다.

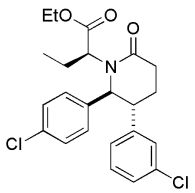
[1522] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 0.23 (m, 1 H), 0.36 (m, 1 H), 0.65-0.69 (m, 2 H), 0.95 (m, 1 H), 1.90 (m, 1 H), 2.40 (m, 1 H), 2.68 (m, 1 H), 2.80 (2 H, d, *J* = 5.3 Hz), 3.13 (1 H, m), 3.48 (m, 1 H), 3.60-3.85 (m, 2 H), 5.32 (s, 1 H), 7.20 (m, 1 H), 7.27-7.40 (m, 3 H), 7.40-7.43 (m, 4 H); MS (ESI) 462.1 $[M + H]^+$.

[1523] 실시예 9

[1524] 

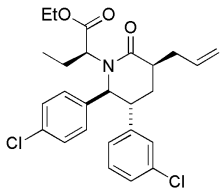
[1525] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(시클로프로필메톡시)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[1526] 단계 A. (S)-에틸 2-((2S,3R)-3-(3-클로로페닐)-2-(4-클로로페닐)-6-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트

[1527] 

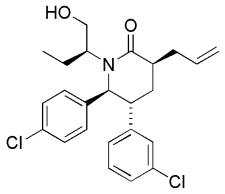
[1528] 140 mL의 DMF 내 15 g (46.8 mmol)의 ((5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)피페리딘-2-온 (실시예 1, 단계 E)의 용액에 3.75 g (94 mmol)의, 광물유 내 60% 나트륨 히드라이드의 분산액을 0 ℃에서 부가하였다. 20분 동안 교반한 후, 에틸 2-브로모부타노에이트 (17.2 mL, 117 mmol)를 0 ℃에서 부가하고 생성된 용액을 반응이 완료될 때까지 25 ℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 이후 포화 수성 NH_4Cl 용액을 부가하고 상기 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 물 및 포화 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: 30% EtOAc/헥산, 구배 용리)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 더 빠르게 용리하는 이성질체로서 얻었다.

[1529] 단계 B. (S)-에틸 2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트

[1530] 

[1531] THF (6.0 mL, 0.25 M) 내 0.62g (1.4 mmol)의 (S)-에틸 2-((2S,3R)-3-(3-클로로페닐)-2-(4-클로로페닐)-6-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트 (실시예 9, 단계 A) 및 알릴 브로마이드 (0.14 ml, 1.7 mmol)의 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴)-아미드 (THF 내 1M 용액, 1.5 ml, 1.5 mmol)을 -78 ℃에서 부가하였다. 반응물을 실온까지 가온되도록 두고, 이후 퀀칭하고 (포화 수성 NH_4Cl) EtOAc로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 물 및 포화 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(15 내지 20% EtOAc/Hex, 구배 용리)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을, 더 느리게 용리하는 이성질체로서 무색 오일로서 얻었다.

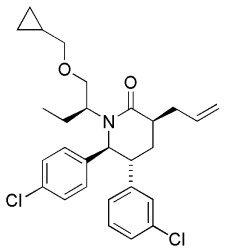
[1532] 단계 C. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)피페리딘-2-온



[1533]

[1534] Et_2O(5.5 mL) 내 256 mg (0.54 mmol)의 (S)-에틸 2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트 (실시예 9, 단계 B)의 용액에 90% > 순도의 리튬 보로히드라이드 (17.6 mg, 0.809 mmol)를 0 ℃에서 부가하였다. 0 ℃에서 10 분 동안 교반한 후, 반응물을 퀀칭하고 (얼음 냉각 10% > 시트르산), 추출하고 (2×EtOAc) 세척하였다(포화 수성 NaCl 용액). 조합시킨 유기층을 포화 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (용리액 30% 내지 50% EtOAc/헥산, 구배 용리)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

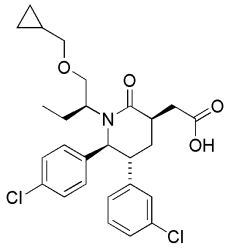
[1535] 단계 D. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(시클로프로필메톡시) 부탄-2-일)피페리딘-2-온



[1536]

[1537] DMF (1.10 mL) 내 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)피페리딘-2-온 (98 mg, 0.227 mmol)의 용액에 광물유 내 60% 나트륨 히드라이드 (27.2 mg, 0.680 mmol)를 0 ℃에서 부가하였다. 0 ℃에서 2 분 동안 교반한 후, (브로모메틸)시클로프로판 (47.3 μL, 0.680 mmol)을 부가하였다. 혼합물을 0 ℃에서 2 시간 동안 교반하고 이후 실온까지 가온시켰다. 이후 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 퀀칭하고 (포화 수성 NH_4Cl), 추출하고 (2×EtOAc) 세척하였다(포화 수성 NaCl 용액). 조합시킨 유기층을 건조하고(Na_2SO_4) 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 크로마토그래피(10% 내지 20% EtOAc/헥산 구배)에 의해 정제하여 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((R)-1-(시클로프로필메톡시)부탄-2-일)피페리딘-2-온을 극성이 더 작은 이성질체로, 그리고 표제 화합물을 극성이 더 큰 입체 이성질체로서 얻었다.

[1538] 단계 E. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(시클로프로필메톡시)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



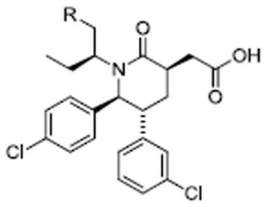
[1539]

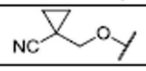
[1540] 실시예 1, 단계 H에 개시된 것과 유사한 절차에 의해 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(시클로프로필메톡시)부탄-2-일)피페리딘-2-온을 카복실산으로 전환시켰다. 역상 분취용 HPLC (GeminiTM Prep C18 5mm 컬럼, Phenomenex, Torrance, CA; 용리액: 50 내지 80% 아세토니트릴 + 물 내 0.1% TFA + 0.1% TFA, 구배 용리)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

[1541] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.39 (2 H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.38-7.36 (1 H, m), 7.33-7.28 (3 H, m), 7.23 (2 H, d, *J* = 8.2 Hz), 5.09 (1 H, d, *J* = 2.0 Hz), 4.17-4.07 (1 H, m), 3.47-3.40 (2 H, m), 3.23-

3.15 (m, 2 H), 3.12-3.08 (1 H, m), 2.85 (1 H, dd, *J* = 15.8, 8.8 Hz), 2.66-2.55 (2 H, m), 2.22-2.12 (1 H, m), 2.07-1.99 (1 H, m), 1.95-1.85 (1 H, m), 1.62-1.54 (1 H, m), 1.07-1.00 (1 H, m), 0.65 (3 H, t, *J* = 7.4 Hz), 0.60- 0.52 (2 H, m), 0.24- 0.18 (2 H, m); MS (ESI) 504.1 $[M + H]^+$, 502.1 $[M - H]^-$.

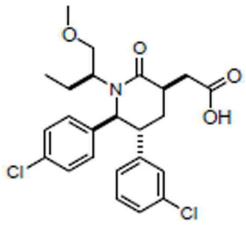
[1542] 다음의 실시예 10 내지 12를 (3R,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)피페리딘-2-온 (실시예 9, 단계 C)으로부터, 단계 D의 (브로모메틸)시클로프로판을 각각 적절한 양의 메틸요오드, 2-메톡시에틸브로마이드, 및 1-(브로모메틸)시클로프로판카보니트릴로 치환하여 실시예 9, 단계 D 및 E에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.



실시예	R
10	
11	
12	

[1543]

[1544] 실시예 10

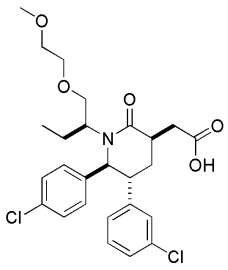


[1545]

[1546] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-메톡시부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[1547] 1H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.52-7.48 (1 H, m), 7.40 (2 H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.31-7.28 (2 H, m), 7.27-7.24 (1 H, m), 7.24-7.27 (2 H, m), 5.05 (1 H, s), 4.08 (1 H, t, *J* = 9.6 Hz), 3.39 (3 H, s), 3.34 (1 H, dd, *J* = 9.8, 3.1 Hz), 3.20-3.10 (2 H, m), 2.88-2.78 (1 H, m), 2.64-2.55 (2 H, m), 2.25-2.16 (1 H, m), 2.10-2.00 (1 H, m), 1.90- 1.81 (1 H, m), 1.56-1.50 (1 H, m), 0.65 (3 H, t, *J* = 7.4 Hz); MS (ESI) 464.0 $[M + H]^+$, 462.1 $[M - H]^-$.

[1548] 실시예 11

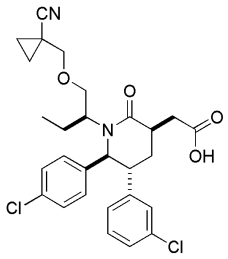


[1549]

[1550] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(2-메톡시에톡시)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[1551] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.41-7.35 (3 H, m), 7.28-7.26 (2 H, m), 7.25-7.21 (3 H, m), 5.09 (1 H, d, *J* = 2.7 Hz), 4.17-4.10 (1 H, m), 3.74-3.65 (1 H, m), 3.60-3.52 (3 H, m), 3.44 (1 H, dd, *J* = 10.4, 3.3 Hz), 3.35 (3 H, s), 3.25-3.15 (1 H, m), 3.12-3.07 (1 H, m), 2.91-2.80 (1 H, m), 2.71-2.58 (2 H, m), 2.21-2.12 (1 H, m), 2.05-1.89 (2 H, m), 1.61-1.52 (1 H, m), 0.64 (3 H, t, *J* = 7.6 Hz); MS (ESI) 508.1 $[M + H]^+$, 506.0 $[M - H]^-$.

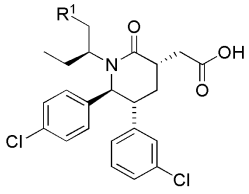
[1552] 실시예 12

[1553] 

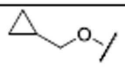
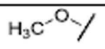
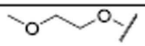
[1554] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-((1-시아노시클로프로필)메톡시)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[1555] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.43-7.30 (3 H, m), 7.28-7.20 (4 H, m), 7.18-7.10 (1 H, m), 5.04 (1 H, d, *J* = 3.9 Hz), 4.13 (1 H, t, *J* = 9.4 Hz), 3.52-3.43 (2 H, m), 3.42-3.33 (1 H, m), 3.32-3.24 (1 H, m), 3.13-3.05 (1 H, m), 2.92-2.75 (2 H, m), 2.72-2.60 (1 H, m), 2.20-2.10 (1 H, m), 2.10-1.90 (1 H, m), 1.64-1.49 (1 H, m), 1.35-1.25 (2 H, m), 1.00-0.90 (2 H, m), 0.71-0.57 (3 H, m); MS (ESI) 529.2 $[M + H]^+$, 527.0 $[M - H]^-$.

[1556] 실시예 13-15를 (3R,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-히드록시에틸)피페리딘-2-온으로부터 실시예 9, 단계 D 및 E에 대해 기술된 것과 유사한 공정으로 제조하였다.

[1557] 

[1558]

실시예	R^1
13	
14	
15	

[1559] 실시예 13

[1560] 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(시클로프로필메톡시)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[1561] 1H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.25 (2 H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.22-7.18 (1 H, m), 7.15-7.11 (1 H, m), 7.08-7.04 (1 H, m), 6.96 (2 H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.77-6.73 (1 H, m), 4.69 (1 H, d, *J* = 10.2 Hz), 4.03 (1 H, t, *J* = 9.8 Hz), 3.42-3.33 (2 H, m), 3.28-3.22 (1 H, m), 3.10-2.90 (4 H, m), 2.50 (1 H, dd, *J* = 15.3, 3.1 Hz), 2.20-2.10 (1 H, m), 2.01-2.01 (1 H, m), 1.92-1.80 (1 H, m), 1.65-1.53 (1 H, m), 1.16-1.08 (1 H, m), 0.66-0.60 (2 H, m), 0.53 (3 H, t, *J* = 7.6 Hz), 0.28-0.24 (2 H, m); MS (ESI) 504.1

$[M + H]^+$, 502.1 $[M - H]^-$.

[1562] 실시예 14

[1563] 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-메톡시부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

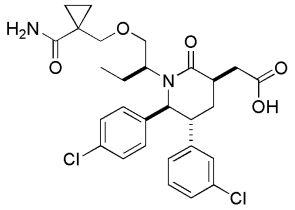
[1564] 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.55 (t, *J*=7.53 Hz, 3 H), 1.49 - 1.60 (m, 1 H), 1.77 - 1.91 (m, 1 H), 2.02 - 2.15 (m, 2 H), 2.51 (dd, *J*=15.26, 3.33 Hz, 1 H), 2.89 - 2.99 (m, 1 H), 2.99 - 3.09 (m, 2 H), 3.09 - 3.17 (m, 1 H), 3.29 (dd, *J*=9.68, 4.21 Hz, 1 H), 3.34 (s, 3 H), 3.90 (t, *J*=9.49 Hz, 1 H), 4.57 (d, *J*=9.98 Hz, 1 H), 6.75 (d, *J*=7.43 Hz, 1 H), 6.97 (d, *J*=8.41 Hz, 2 H), 7.00 (t, *J*=1.76 Hz, 1 H), 7.14 (t, *J*=7.73 Hz, 1 H), 7.17 - 7.22 (m, 1 H), 7.25 (d, *J*=8.41 Hz, 2 H).

[1565] 실시예 15

[1566] 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(2-메톡시에톡시)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[1567] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.24 (2 H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.21-7.16 (1 H, m), 7.14-7.09 (1 H, m), 7.05-7.03 (1 H, m), 6.97 (2 H, d, *J* = 8.2 Hz), 6.75-6.71 (1 H, m), 4.66 (1 H, d, *J* = 10.6 Hz), 4.09 (1 H, t, *J* = 9.8 Hz), 3.70-3.55 (4 H, m), 3.47 (3 H, s), 3.44 (1 H, dd, *J* = 9.8, 4.3 Hz), 3.05-2.90 (4 H, m), 2.53 (1 H, dd, *J* = 15.1, 2.5 Hz), 2.28-2.15 (1 H, m), 2.05-1.97 (1 H, m), 1.92-1.82 (1 H, m), 1.65-1.55 (1 H, m), 0.50 (3 H, t, *J* = 7.6 Hz); MS (ESI) 508.1 $[M + H]^+$, 506.0 $[M - H]^-$.

[1568] 실시예 16

[1569] 

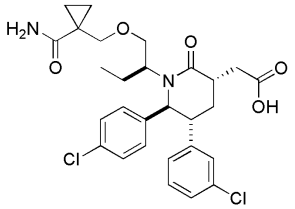
[1570] 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-((1-카바모일시클로프로필)메톡시)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[1571] *t*-BuOH (189 μL) 내 10mg (0.02 mmol) 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-((1-시아노시클로프로필)메톡시)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 (실시예 11) 및 수산화 칼륨 (3.2 mg, 0.06 mmol)의 용액을 85 ℃에서 24 시간 동안 교반하였다. 반응물을 산성화하고 (10% 시트르산) 추출하였다 (2 x EtOAc). 조합시킨 유기층을 포화 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 역상 분취용 HPLC (GeminiTM Prep C18 5mm 컬럼, Phenomenex, Torrance, CA; 용리액: 35 내지 75% 아세토니트릴 +물 내 0.1% TFA + 0.1% TFA, 구배 용리)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[1572] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δppm 0.67 (m, 5 H), 1.34 (m., 2 H), 1.54 (m., 1 H), 1.87 - 2.18 (m, 4 H), 2.65 (m, 1 H), 2.71 - 2.90 (m, 2 H), 3.08 (m, 1 H), 3.38-3.64 (m, 4 H), 3.94 (m, 1 H), 4.84 (m, 1 H),6.35 (br.s., 1 H), 6.91 (br. s., 1 H) 7.13 (m, 1 H) 7.21-7.38 (m, 7 H). MS (ESI) 547.2 $[M+H]^+$, 545.0 $[M-H]^-$.

[1573] 추가 용리에 의해 실시예 17을 얻었다.

[1574] 실시예 17

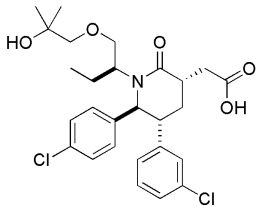


[1575]

[1576] 2-((3S,5R,6S)-1-((S)-1-((1-카바모일시클로프로필)메톡시)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[1577] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.26-7.21 (2 H, m), 7.17-7.12 (2 H, m), 7.06 (1 H, br, s), 6.95-6.90 (2 H, m), 6.88-6.80 (1 H, s), 6.79-6.76 (1 H, m), 6.74 (1 H, br, s), 4.63 (1 H, d, *J* = 10.2 Hz), 4.10-4.00 (1 H, m), 3.33-3.10 (3 H, m), 3.02-2.92 (2 H, m), 2.90-2.78 (1 H, m), 2.70-2.60 (1 H, m), 2.44-2.34 (1 H, m), 2.00-1.90 (1 H, m), 1.85-1.75 (1 H, m), 1.65-1.55 (1 H, m), 1.43-1.35 (2 H, m), 0.85-0.73 (2 H, m), 0.63-0.52 (3 H, m); MS (ESI) 547.2 $[M + H]^+$, 545.0 $[M - H]^-$.

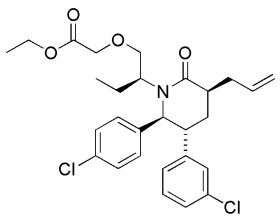
[1578] 실시예 18



[1579]

[1580] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

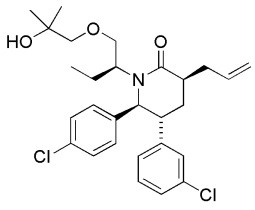
[1581] 단계 A. 에틸 2-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-1-일)부톡시)아세테이트



[1582]

[1583] CH_2Cl_2 (1.90 mL) 내 203mg (0.47mmol)의 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)피페리딘-2-온 (실시예 9, 단계 B) 및 로듐(II)아세테이트 이량체 (10.4 mg, 0.047 mmol)의 용액에 에틸 디아조아세테이트 (286 μL, 2.35 mmol)를 25 ℃에서 한방울씩 부가하였다. 25 ℃에서 14시간 동안 교반한 후, 반응물을 감압 하에서 농축하고 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (20% 내지 30% EtOAc/헥산, 구배 용리)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 액체로서 얻었다:

[1584] 단계 B. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)부탄-2-일)피페리딘-2-온



[1585]

[1586] THF (2.22 mL) 내 에틸

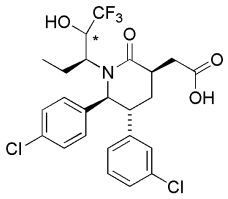
2-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-1-일)부톡시)아세테이트 (69.0 mg, 0.133 mmol)의 용액에 톨루엔/THF 내 1.4M의 메틸마그네슘 브로마이드 (0.38 mL, 0.532 mmol)를 0 ℃에서 부가하였다. 25 ℃에서 3 시간 동안 교반한 후, 반응물을 퀀칭하고 (포화 수성 NH_4Cl), EtOAc로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 포화 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (20% 내지 50% EtOAc/헥산, 구배 용리)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 액체로서 얻었다.

[1587] 단계 C. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[1588] 물 (361 μL), 아세토니트릴 (241 μL), 및 CCl_4 (241 μL)의 혼합물 내 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)부탄-2-일)피페리딘-2-온 (51.0 mg, 0.101 mmol)의 빠르게 교반한 용액에 나트륨 페리오데이트 (86 mg, 0.404 mmol), 이후 루테늄(III) 클로라이드 히드레이트 (2.28 mg, 10.1 μmol)를 부가하였다. 18 시간 동안 격렬하게 교반한 후, 반응물을 산성화하고 (10% 시트르산) 희석하였다 (EtOAc). 혼합물을 셀라이트(Celite)®(J.T. Baker, PhiUipsberg, NJ, J.T. Baker, PhiUipsberg, NJ, 규조토)를 통해 여과하고 여액을 EtOAc로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 포화 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 역상 분취용 HPLC (GeminiTM Prep C18 5mm 컬럼, Phenomenex, Torrance, CA; 용리액: 50 내지 76% 아세토니트릴 +물 내 0.1% TFA + 0.1% TFA, 구배 용리)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

[1589] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.64 - 0.74 (t, J=7.6Hz, 3 H), 1.21 (d, *J*=3.7 Hz, 6 H), 1.58 (ddd, *J*=14.0, 7.6, 4.4 Hz, 1 H), 1.84 - 1.99 (m, 2 H), 2.21 (m, 1 H), 2.64 - 2.83 (m, 3 H), 3.04 - 3.15 (m, 1 H), 3.19 (d, *J*=9.2 Hz, 1 H), 3.29 (d, *J*=9.2 Hz, 1 H), 3.38 (m, 1 H), 3.41 - 3.55 (m, 1 H), 3.98 (t, *J*=8.6 Hz, 1 H), 4.98 (d, *J*=2.9 Hz, 1 H) 7.12 - 7.20 (m, 1 H), 7.21 - 7.34 (m, 5 H), 7.34 - 7.41 (m, 2 H); MS (ESI) 522.1 $[M+H]^+$. 520.2 $[M-H]^-$.

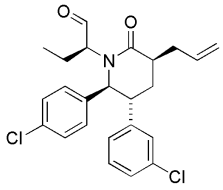
[1590] 실시예 19

[1591] 

[1592] ** 절대 입체화학은 배정되지 않음*

[1593] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소-1-((3S)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시펜탄-3-일)피페리딘-3-일)아세트산 (이성질체 1)

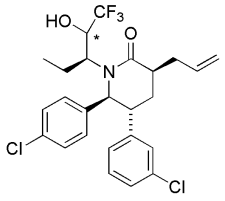
[1594] 단계 A. (S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-1-일) 부타날

[1595] 

[1596] -60 ℃의 DCM (4.16 mL) 내 옥살릴 디클로라이드(166 μL, 1.87 mmol)의 용액에 DCM (4.16 mL) 내 DMSO (222 μL, 3.12 mmol)의 용액을 N_2하에서 부가하였다. 약 20 분 후, 4.2mL의 DCM 내 540mg (1.25 mmol)의 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)피페리딘-2-온 (실시예 9, 단계 B)의 용액을 부가하고, 생성된 용액을 15 분 동안 교반하였다. 트리에틸아민 (872 μL, 6.24 mmol)을 이후 부가하였다. -60 ℃에서 5 분 동안 교반한 후, 반응물을 실온까지 가온되도록 두고, 5 mL의 물을 부가하였다. 상기 용액을 추출하고 (2×DCM), 세척하고 (포화 수성 NaCl 용액), 건조하고 ($MgSO_4$) 감압 하에서 농축하여 20%

출발 물질 (starting matrial, SM)을 함유하는 미정제 표제 화합물을 얻었다.

[1597] 단계 B. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((3S)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시펜탄-3-일)피페리딘-2-온

[1598] 

[1599] *절대 입체화학은 알 수 없음

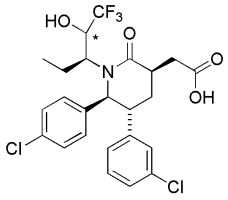
[1600] THF (929 μL) 내 (S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-1-일)부타날 (80 mg, 0.186 mmol) 및 트리메틸(트리플루오로메틸)실란 (82 μL, 0.558 mmol)의 용액을 0 ℃에서 THF (93 μL, 0.093 mmol) 내 1 M 테트라부틸암모늄 플루오라이드로 처리하였다. 1 시간 동안 교반한 후, 부가적인 3 당량의 트리메틸(트리플루오로메틸)실란 (82 μL, 0.558 mmol) 및 THF (93 μL, 0.093 mmol) 내 1 M 테트라부틸암모늄 플루오라이드를 0 ℃에서 상기 반응물에 부가하고, 반응물을 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 희석하고 (EtOAc), 세척하고 (1×H_2O 및 1×포화 수성 NaCl 용액), 건조하고 (Na_2SO_4), 감압 하에서 농축하였다. 역상 분취용 HPLC (GeminiTM Prep C18 5mm 컬럼, Phenomenex, Torrance, CA; 용리액: 60 내지 90% 아세토니트릴+물 내 0.1% TFA + 0.1% TFA, 구배 용리)에 의해 정제하여 이차 알콜에서 부분입체이성질체인 두 화합물을 얻었다.

[1601] 단계 C. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소-1-((3S)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시펜탄-3-일)피페리딘-3-일)아세트산

[1602] 표제 화합물을 실시예 18, 단계 C에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((3S)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시펜탄-3-일)피페리딘-2-온의 단일 부분입체이성질체로부터 제조하였다.

[1603] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.53 (t, *J*=7.5 Hz, 3 H), 1.66 (m, 1 H), 1.97 - 2.05 (m, 1 H), 2.18 (m, 1 H), 2.32 - 2.45 (m, 1 H), 2.68 - 2.83 (m, 2 H), 2.94 - 3.05 (m, 1 H), 3.15 - 3.25 (m, 1 H), 4.42 (m, 1 H), 4.69 (d, *J*=3.9 Hz, 1 H), 6.95 - 7.02 (m, 1 H), 7.12 (m, 1 H), 7.22 - 7.37 (m, 5 H), 7.37 - 7.46 (m, 2 H); MS (ESI) 518.0 $[M+H]^+$. 516.0 $[M-H]^-$.

[1604] 실시예 20

[1605] 

[1606] *절대 입체화학은 알 수 없음

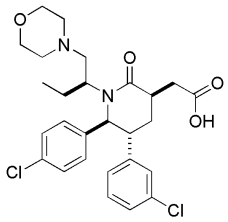
[1607] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소-1-((3S)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시펜탄-3-일)피페리딘-3-일)아세트산 (이성질체 2)

[1608] 물 (108 μL), 아세토니트릴 (71.9 μL), 및 CCl_4 (71.9 μL)의 혼합물 내 6.3 mg (0.013 mmol)의 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((3S)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시펜탄-3-일)피페리딘-2-온 (실시예 19, 단계 B, 실시예 19 단계 B에서 사용되지 않은 부분입체이성질체)) (6.30 mg, 0.013 mmol)의 빠르게 교반한 용액에 나트륨 페리오데이트 (10.7 mg, 0.050 mmol), 이후 루테늄(III) 클로라이드 히드레이트 (0.284 mg, 1.26 μmol)를 부가하였다. 18 시간 동안 격렬하게 교반한 후, 반응물을 산성화하고 (10% 시트르산) 희석하였다 (EtOAc). 반응 혼합물을 셀라이트®(J.T. Baker, PhiUipsberg, NJ, J.T. Baker, PhiUipsberg, NJ, 규조토)를 통해 여과하였다. 여액을 추출하였다 (2 × EtOAc). 조합시킨 유기층을 포화 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4

상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 역상 분취용 HPLC (GeminiTM Prep C18 5mm 컬럼, Phenomenex, Torrance, CA; 용리액: 45 내지 70% 아세토니트릴 +물 내 0.1% TFA + 0.1% TFA, 구배 용리)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

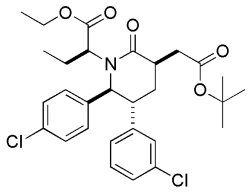
[1609] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 0.44-0.72 (m, 3H); 1.28-1.46 (m, 1 H), 2.15-2.28 (m, 2 H), 2.45-2.55 (m, 1 H), 2.89-3.05 (m, 3 H), 3.10-3.18 (m, 2 H), 4.02-4.16 (m, 1 H), 4.56 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 6.84-6.93 (m, 1 H), 7.01-7.04 (m, 1 H), 7.08-7.14 (m, 2 H), 7.17-7.20 (m, 2 H), 7.32-7.38 (m, 2 H); MS (ESI) 518.0 $[M + H]^+$. 516.0 $[M - H]^-$.

[1610] 실시예 21

[1611] 

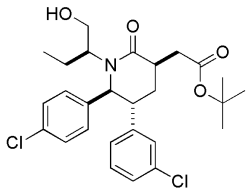
[1612] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-모폴리노부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[1613] 단계 A. (S)-에틸 2-((3R,5R,6S)-3-(2-tert-부톡시-2-옥소에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트

[1614] 

[1615] DCM (21.0 mL) 내 1.14g (2.3 mmol)의 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-에톡시-1-옥소부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 (실시예 3)의 교반된 용액에 황산(0.247 mL, 4.63 mmol), 이후 이소부틸렌 (4.42 mL, 46.3 mmol)을 -78 ℃에서 부가하였다. 반응 용기를 밀봉하고 혼합물을 실온까지 천천히 가온시키고 3 일 동안 격렬하게 교반하였다. -78 ℃까지 냉각한 후, 튜브를 열고 반응물을 pH 8까지 수성 포화된 $NaHCO_3$로 퀀칭하였다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하고, 잔여 혼합물을 추출하였다 (2 x EtOAc). 조합시킨 유기층을 포화 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (용리액: 20 내지 35% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물을 폼 (foam)으로서 얻었다.

[1616] 단계 B. *tert*-부틸2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트

[1617] 

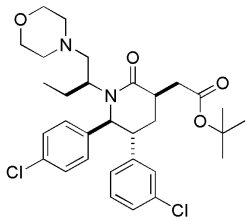
[1618] Et_2O (35.4 mL) 내 (S)-에틸 2-((3R,5R,6S)-3-(2-tert-부톡시-2-옥소에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트 (1.94 g, 3.54 mmol, 실시예 21, 단계 A)의 용액에 90% 리튬 보로히드라이드 (0.154 g, 7.07 mmol)를 0 ℃에서 부가하였다. 0 ℃에서 30 분 동안 교반한 후, 반응물을 퀀칭하고 (얼음 냉각 10% 시트르산), 추출하고 (2×EtOAc) 세척하였다 (포화 수성 NaCl 용액). 조합시킨 유기층을 포화 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 크로마토

그래피 (50% 내지 100% EtOAc/헥산, 구배 용리)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[1619] 단계 C. tert-부틸2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소-1-((S)-1-옥소부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세테이트

[1620] -60℃의 DCM (5.87 mL) 내 옥살릴 클로라이드 (0.261 mL, 2.99 mmol)의 용액에 DCM (5.87 mL) 내 DMSO (0.512 mL, 5.98 mmol)의 용액을 N_2 하에서 부가하였다. 20 분 동안 교반한 후, DCM (5.87 mL) 내 *tert*-부틸2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트 (1.01 g, 1.99 mmol, 실시예 21, 단계 B)의 용액을 부가하고, 생성된 용액을 15 분 동안 교반하였다. 이 용액에 트리에틸아민 (1.39 mL, 9.97 mmol)을 부가하였다. -60 ℃에서 5 분 동안 교반한 후, 반응물을 실온까지 가온되도록 두고, 퀀칭하였다(H_2O). 상기 용액을 추출하고 (3×DCM) 세척하였다 (H_2O 및 포화 수성 NaCl 용액). 조합시킨 유기층을 포화 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 얻었다.

[1621] 단계 D. tert-부틸2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-모폴리노부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트

[1622] 

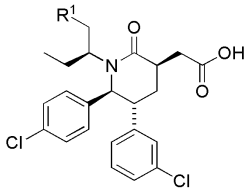
[1623] DCE (1.0 mL) 내 tert-부틸2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소-1-((S)-1-옥소부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세테이트 (0.050 g, 0.099 mmol, 실시예 21, 단계 C) 및 모폴린 (0.013 mL, 0.149 mmol)의 용액에 나트륨 트리아세톡시히드로보레이트(0.063 g, 0.297 mmol)를 0 ℃에서 부가하였다. 25 ℃에서 18 시간 교반한 후, 반응물을 얼음-냉각 포화된 수성 $NaHCO_3$을 부가하여 퀀칭하고 추출하고 (2×DCM) 조합시킨 유기층을 세척하고 (1×포화 수성 NaCl 용액) 감압 하에서 농축하였다. 이것을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

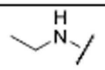
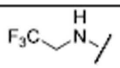
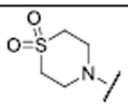
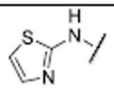
[1624] 단계 E. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-모폴리노부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[1625] DCM (1mL) 내 tert-부틸2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-모폴리노부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트 (0.057 g, 0.099 mmol; 실시예 21, 단계 D)가 담긴 둥근-바닥 플라스크에 TFA (1.129 g, 9.90 mmol)를 0 ℃에서 부가하였다. 얼음-조를 치우고 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하였다. 역상 분취용 HPLC (GeminiTM Prep C18 5mm 컬럼, Phenomenex, Torrance, CA; 용리액: 10 내지 90% 아세토니트릴 +물 내 0.1% TFA + 0.1% TFA, 구배 용리) 에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 분말로서 얻었다.

[1626] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.99 (m, 3 H), 1.60 - 2.43 (m., 4 H), 2.60 - 2.86 (m, 5 H), 3.11 - 3.40 (m, 2 H), 3.83 - 4.04 (m, 5 H), 4.43 (m, 2 H), 4.90 (m, 1 H), 7.01 (m, 1 H) 7.12 (m, 1 H) 7.20 - 7.36 (m, 2 H) 7.46 (m., 4 H) ; MS (ESI) 519.1 $[M+H]^+$. 517.2 $[M-H]^-$

[1627] 실시예 22 내지 27을 단계 D에서 모폴린을 적절한 아민으로 치환하여 실시예 21에 대해 기술된 것과 유사한 절차로 제조하였다.

[1628] 

실시예	R^1
22	
23	
24	
25	
26	
27	

[1629]

[1630] 실시예 22

[1631] 2-((3RS,5RS,6SR)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((SR)-1-(에틸아미노)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 (라세미 중간체로부터 제조됨)

[1632] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 0.91-1.13 (t, *J* = 7.8 Hz, 3 H), 1.28 (t, *J* = 7.14 Hz, 3 H), 1.55-1.65 (m, 1 H), 1.76-1.86 (m, 1 H), 1.95-2.05 (m, 1 H), 2.31-2.59 (m, 2 H), 2.73-2.85 (m, 2 H), 2.90-3.09 (m, 5 H), 4.78-4.82 (m, 1 H), 4.88-5.02 (m, 1 H), 6.90-6.98 (m, 1 H), 7.04-7.12 (m, 1 H), 7.20-7.30 (m, 3 H), 7.36-7.42 (m, 2 H), 7.45-7.56 (m, 1H); MS (ESI) 477.1 $[M + H]^+$, 475.1 $[M - H]^-$.

[1633] 실시예 23

[1634] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소-1-((S)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸아미노)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산

[1635] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 0.96 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H), 1.62-1.74 (m, 1 H), 1.79-1.98 (m, 2 H), 2.41-2.51 (m, 1 H), 2.61-2.75 (m, 2 H), 3.01-3.21 (m, 4 H), 3.74-3.91 (m, 2 H), 4.57 (m, 1 H), 4.89 (d, *J* = 2.9 Hz, 1 H), 6.96-7.02 (m, 1 H), 7.12 (m, 1 H), 7.24-7.31 (m, 2 H), 7.36-7.49 (m, 4 H); MS (ESI) 531.1 $[M + H]^+$, 529.0 $[M - H]^-$.

[1636] 실시예 24

[1637] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소-1-((S)-1-(피롤리딘-1-일)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산

[1638] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 0.93 (m., 3 H), 1.67-1.75 (m, 2 H), 2.03-2.39 (m., 7 H), 2.74-2.91 (m, 6 H), 3.09-3.17 (m, 2 H), 3.86 (m, 1 H), 4.05 (m, 1 H), 4.86 (m, 1 H), 6.82-7.04 (m, 1 H) 7.09 (m, 1 H) 7.25 (m, 2 H) 7.44 (m, 4 H); MS (ESI) 503.2 $[M + H]^+$, 501.1 $[M - H]^-$.

[1639] 실시예 25

[1640] 2-((3RS,5RS,6SR)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소-1-((SR)-1-(2-옥소피롤리딘-1-일)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산 (라세미 중간체로부터 제조됨.)

[1641] 에틸 4-아미노부타노에이트 히드로클로라이드를 아민으로 사용하였다. 환원성 아민화반응 후 중간체를 아세트산 및 톨루엔에서 120 ℃까지 가열에 의해 고리화하여 표제 화합물을 얻었다.

[1642] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 0.93 (m., 3 H), 1.67 (m, 1 H), 1.82 (m, 1 H), 2.07-2.20 (m., 5 H), 2.44-2.46 (m, 3 H), 2.71-3.06 (m, 3 H), 3.20-3.30 (m, 2 H), 3.40-3.55 (m, 3 H), 3.69 (m, 1 H), 4.70 (m, 1 H), 6.99-7.04 (m, 1 H) 7.12-7.16 (m, 3 H) 7.24-7.27 (m, 2 H) 7.35 (m, 2 H); MS (ESI) 517.2 $[M + H]^+$.

[1643] 실시예 26

[1644] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(1,1-디옥시도티오모폴리노)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

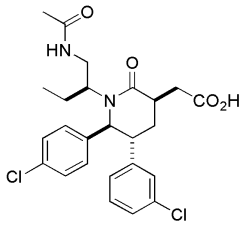
[1645] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 0.85 (m., 3 H) 1.71 (m, 2 H) 1.83-1.98 (m, 1 H) 2.37 (m, 1 H) 2.58 (m, 1 H) 2.63-2.83 (m, 2 H) 3.04-3.15 (m, 3 H), 3.25-3.35 (m., 6 H) 3.43-3.64 (m, 2 H) 4.88 (m, 1 H) 7.09 (m., 1 H) 7.19 (m, 1 H) 7.29 (m, 2 H) 7.34-7.50 (m, 4 H); MS (ESI) 567.1 $[M + H]^+$, 565.2 $[M - H]^-$.

[1646] 실시예 27

[1647] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소-1-((S)-1-(티아졸-2-일아미노)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산

[1648] ^{1}H NMR (500 MHz, *아세토니트릴-d_3*) δ ppm 0.58 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.52-1.64 (m, 1 H), 1.73-1.89 (m, 1 H), 1.98-2.05 (m, 1 H), 2.05-2.16 (m, 1 H), 2.67-2.81 (m, 1 H), 2.81-2.92 (m, 2 H), 3.11-3.32 (m, 2 H), 3.50 (m, 1 H), 3.68 (m, 1 H), 4.81 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 6.72-6.79 (m, 1 H), 7.04-7.12 (m, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.17-7.23 (m, 2 H), 7.25 (d, *J* = 4.4 Hz, 1 H), 7.29-7.41 (m, 4 H); MS (ESI) 530.0 $[M - H]^-$.

[1649] 실시예 28

[1650] 

[1651] 2-((3RS,5RS,6SR)-1-((SR)-1-아세트아미도부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 (라세미)

[1652] 단계 A. (3SR,5RS,6SR)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((SR)-1-(4-메톡시벤질아미노)부탄-2-일)피페리딘-2-온

[1653] 1.8 mL의 디클로로에탄 내 79mg (0.184 mmol)의 (SR)-2-((3SR,5RS,6SR)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-1-일)부타날 (실시예 19의 라세미화합물, 단계 A) 및 4-메톡시벤질아민 (35.7 μL, 0.275 mmol)의 용액에 나트륨 트리아세톡시보로히드레이트 (117 mg, 0.551 mmol)을 0 ℃에서 여러 부분으로 부가하였다.

[1654] 25 ℃에서 18 시간 동안 교반한 후, 반응물을 얼음-냉각 포화된 수성 $NaHCO_3$의 부가에 의해 퀀칭하고 추출하고 (2×DCM) 조합시킨 유기층을 포화 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 실리카 상의 플래쉬 크로마토그래피 (1% 수성 NH_4OH가 포함된 0% 내지 3% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물을 노란색 막으로서 얻었다.

[1656] 단계 B. (3SR,5RS,6SR)-3-알릴-1-((SR)-1-아미노부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐) 피페리딘-2-온

[1657] 아세토니트릴 (1899 μL) 및 물 (380 μL) 내 (3SR,5RS,6SR)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((SR)-1-(4-메톡시벤질아미노)부탄-2-일)피페리딘-2-온 (88 mg, 0.160 mmol)의 용액에 세릭 암모늄 니트레이트 (350 mg, 0.638 mmol)를 25 ℃에서 부가하였다. 반응물을 LCMS 및 HPLC에 의해 모니터링하고 완료시 0.5 M 수성 NaOH 및 EtOAc로 희석하고 생성되는 에멀젼을 셀라이트®(J.T. Baker, PhiUipsberg, NJ, J.T. Baker, PhiUipsberg, NJ, 규조토)의 패드를 통해 여과하였다. 여액을 에틸 아세테이트로 추출하고 조합시킨 유기층을 포화 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하여 미정제 생성물을 얻었고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[1658] 단계 C. N-((SR)-2-((3SR,5RS,6SR)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-1-일)부틸) 아세트아미드

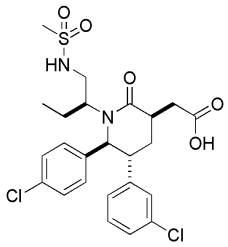
[1659] DMF (307 μL) 내 53 mg (0.123 mmol)의 (3SR,5RS,6SR)-3-알릴-1-((RS)-1-아미노부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)피페리딘-2-온 (단계 B)의 용액에 아세트산 무수물 (116 μL, 1.229 mmol)을 25 ℃에서 부가하였다. 25 ℃에서 14시간 동안 교반한 후, 반응물을 퀀칭하고 (H_2O) 추출하였다 (2 x EtOAc). 조합시킨 유기층을 포화 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 역상 HPLC (25 분 내에 50 내지 80% AcCN/H_2O, 2번 주입, t_R =15.683 분)에 의해 분리하여 표제 화합물을 노란색 고체로서 얻었다.

[1660] 단계 D. 2-((3RS,5RS,6SR)-1-((SR)-1-아세트아미도부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-3-일) 아세트산

[1661] 실시예 1, 단계 H에 기술된 바와 같이 N-((SR)-2-((3SR,5RS,6SR)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-1-일)부틸) 아세트아미드의 표제 화합물로의 산화를 수행하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

[1662] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 0.80 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H,) 1.62-1.75 (m, 1 H), 1.84-1.97 (m, 2 H), 2.07 (s, 3 H), 2.36-2.49 (m, 1 H), 2.64-2.80 (m, 2 H), 3.02-3.16 (m, 2 H), 3.16-3.31 (m, 1 H), 3.32-3.40 (m, 1 H), 3.74-3.90 (m, 1H), 4.76-4.82 (m, 1 H), 7.04-7.08 (m, 1 H), 7.16-7.19 (m, 1 H), 7.22-7.30 (m, 2 H), 7.32-7.38 (m, 4 H); MS (ESI) 491.0 $[M + H]^+$, 489.1 $[M - H]^-$.

[1663] 실시예 29

[1664] 

[1665] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(메틸설폰아미도) 부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[1666] 단계 A. N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-1-일)부틸)메탄설폰아미드

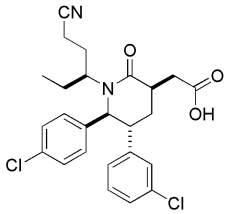
[1667] 1.6 mL의 DCM 내 69 mg (0.16 mmol)의 (3S,5R,6S)-3-알릴-1-((S)-1-아미노부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)피페리딘-2-온 (실시예 19, 단계 A에 기술된 비-라세미 전구물질로부터의 실시예 28, 단계 B)의 용액에 메탄설포닐 클로라이드 (13.7 μL, 0.175 mmol) 및 피리딘 (38.7 μL, 0.478 mmol)을 연속적으로 0 ℃에서 부가하였다. 실온에서 14시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 10% 수성 시트르산으로 산성화시키고 추출하였다 (2 x DCM). 조합시킨 유기층을 포화 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 역상 HPLC (45 분 내에 40 내지 90% MeCN/H_2O, 2번 주입, t_R =25.94 분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 노란색 고체로서 얻었다.

[1668] 단계 B. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(메틸설폰아미도) 부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[1669] N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-1-일)부틸)메탄설폰아미드 (단계 A)를 사용하여, 실시예 28, 단계 D에 기술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다.

[1670] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 0.67 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H), 1.51-1.61 (m, 1 H), 1.88-1.92 (m, 1 H), 2.13-2.26 (m, 2 H), 2.79-2.89 (m, 2 H), 2.89-2.95 (m, 1 H), 2.98 (s, 3 H), 3.02-3.10 (m, 1 H), 3.17-3.21(m, 1 H), 3.42-3.52 (m, 1 H), 4.85 (d, *J* = 5.4 Hz, 1 H), 5.27 (br. s., 1 H), 7.02-7.10 (m, 1 H), 7.10-7.15 (m, 1 H), 7.18-7.30 (m, 4 H), 7.34 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H); MS (ESI) 527.0 $[M + H]^+$, 525.1 $[M - H]^-$.

[1671] 실시예 30

[1672] 

[1673] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시아노펜탄-3-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[1674] 단계 A. tert-부틸2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시아노펜트-1-엔-3-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트

[1675] THF (661 μL) 내 디에틸 시아노메틸포스포네이트 (62.4 μL, 0.396 mmol) 및 DMPU (239 μL, 1.98 mmol)의 용액에 현탁액으로서 광물유 (11.89 mg, 0.297 mmol) 내 60% 나트륨 히드라이드를 0 ℃에서 부가하였다. 혼합물을 30 분 동안 교반하고, 이후 THF (661 μL) 내 100mg (0.2 mmol)의 tert-부틸2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소-1-((R)-1-옥소부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세테이트 (실시예 21, 단계 C)의 용액으로 처리하였다. 12 시간 동안 교반한 후, 반응물을 물로 퀀칭하고, 추출하고 (2 x EtOAc) 조합시킨 유기층을 포화 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(10 내지 20% EtOAc/Hex, 구배 용리)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 E- 및 Z-이성질체의 혼합물로서 얻었다.

[1676] MS (ESI) 527.2 $[M + H]^+$.

[1677] 단계 B. tert-부틸2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시아노펜탄-3-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트

[1678] 3.5 mL의 EtOH) 내 56 mg (0.106 mmol)의 tert-부틸2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시아노펜트-1-엔-3-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트 (실시예 30, 단계 A)의 용액에 활성화 탄소 상의 10% 팔라듐 (11.30 mg, 10.62 μmol)을 부가하였다. 이후 반응 혼합물을 수소로 정규 수소화처리를 하였다. 수소 대기 하에서 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 촉매를 실리카 겔의 짧은 플러그(plug)를 이용하여 여과하였다. 상기 플러그를 EtOAc로 여러번 세척하였다. 조합시킨 여액을 감압 하에서 농축하여 미정제 표제 화합물을 무색 막으로서 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. MS (ESI) 529.2 [M+H]+.

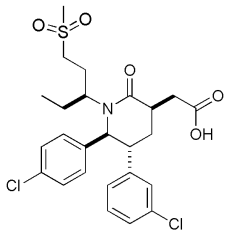
[1679] 단계 C. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시아노펜탄-3-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[1680] DCM (359 μL) 내 57 mg (0.11 mmol)의 tert-부틸2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시아노펜탄-3-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트 (실시예 30, 단계 B)의 용액에 트리플루오로아세트산 (415 μL, 5.38 mmol)을 0 ℃에서 부가하였다. 25 C에서 2 시간 동안 교반한 후, 용매를 감압 하에서 제거하고, 감압 하에서 톨루엔을 이용하여 세 번 공비 증류하여 잔여 TFA를 제거하였다. 역상 HPLC (30분 내에 45 내지 70% AcCN/H_2O, 3 번 실행, t_R = 18.52 분)에 의해 미정제 생성물을 분리하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

[1681] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.37 (2 H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.27-7.25 (2 H, m), 7.21 (2 H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.15-7.12 (1 H, m), 7.04-6.98 (1 H, m), 4.74 (1 H, d, *J* = 5.3 Hz), 3.42-3.32 (1 H, m), 3.13-3.08 (1 H, m), 3.08-3.00 (1 H, m), 2.99-2.92 (1 H, m), 2.85-2.77 (1 H, m), 2.43-2.33 (2 H, m), 2.23-2.15 (2 H, m), 2.13-2.03 (1 H, m), 1.94-1.77 (2 H, m), 1.64-1.54 (1 H, m), 0.64 (3 H, t, *J*=7.4 Hz); MS (ESI) 473.0 $[M + H]^+$, 471.1 $[M - H]^-$.

[1682] 실시예 31 및 32를 단계 A에서 적절하게 치환된 포스포네이트를 사용하여, 실시예 30에 대해 기술된 것과 유사한 공정으로 제조하였다:

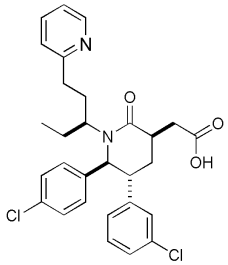
[1683] 실시예 31

[1684] 

[1685] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(메틸설포닐)펜탄-3-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[1686] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.71 (t, *J*=8.0 Hz, 3 H), 1.58 - 1.69 (m, 1 H), 1.82 (m, 1 H), 1.98 - 2.17 (m, 3 H), 2.20 - 2.34 (m, 1 H), 2.83 - 3.13 (m, 10 H), 4.80 - 4.84 (m, 1 H), 7.00 - 7.07 (m, 1 H), 7.13 - 7.18 (m, 1 H), 7.23 - 7.32 (m, 4 H), 7.34 - 7.41 (m, 2 H); MS (ESI) 526.2 $[M+H]^+$.

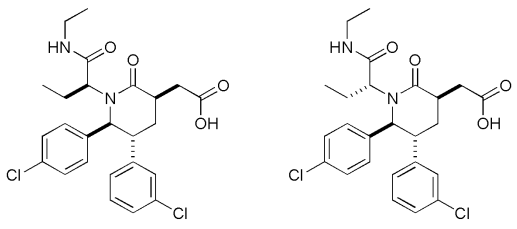
[1687] 실시예 32

[1688] 

[1689] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소-1-((S)-1-(피리딘-2-일)펜탄-3-일)피페리딘-3-일)아세트산

[1690] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.89 (t, *J*=7.5 Hz, 3 H), 1.60 - 1.79 (m, 4 H), 1.90 - 1.98 (m, 1 H), 2.53 (m, 1 H), 2.61 - 2.69 (m, 1 H), 2.72 - 2.79 (m, 1 H), 2.90 - 3.03 (m, 2 H), 3.07 - 3.12 (m, 1 H), 3.19 - 3.28 (m, 1 H), 4.15 (m, 1 H), 4.80 - 4.81 (m, 1 H), 7.01 - 7.07 (m, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.22 - 7.35 (m, 4 H), 7.40 - 7.47 (m, 1 H), 7.59 (d, *J*=7.82 Hz, 1 H), 7.75 (t, *J*=6.75 Hz, 1 H), 8.28 (t, *J*=7.92 Hz, 1 H), 8.85 - 8.89 (m, 1 H); MS (ESI) 525.1 $[M+H]^+$

[1691] 실시예 33

[1692] 

[1693] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(에틸아미노)-1-옥소부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-

3-일)아세트산 및 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((R)-1-(에틸아미노)-1-옥소부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[1694] 단계 A. (R)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-1-일)부탄산

[1695] DCM (3184 μL) 내 320 mg (0.64 mmol)의 tert-부틸(2S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트 (실시예 1, 단계 G)의 용액에 트리플루오로아세트산 (2453 μL, 31.8 mmol)을 0 ℃에서 부가하였다. 25 C에서 3 시간 동안 교반한 후, 용매를 감압 하에서 제거하고 감압 하에서 톨루엔으로3-번 공비증류하여 잔여 TFA를 제거하여 표제 화합물을 엷은 노란색 폼으로서 얻었고 이를 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다.

[1696] 단계 B. (S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-1-일)-N-에틸부탄아미드

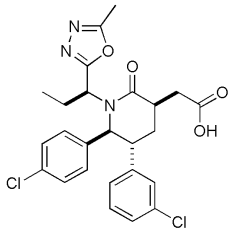
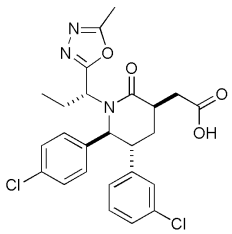
[1697] DCM (539 μL) 및 DMF (59.9 μL) 내 107mg (0.24 mmol)의 (S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-1-일)부탄산 (실시예 33, 단계 A) 및 에틸아민 (31.4 μL, 0.479 mmol)의 용액을 0 ℃에서 N1-((에틸이미노)메틸렌)-N3,N3-디메틸프로판-1,3-디아민 히드로클로라이드 (138 mg, 0.719 mmol), 3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-올 (98 mg, 0.719 mmol), 및 중탄산 나트륨 (60.4 mg, 0.719 mmol)으로 연속적으로 처리하였다. 이후 반응물을 25 ℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응물을 희석하고 (1 N 수성 HCl), 추출하고 (2×EtOAc), 조합시킨 유기층을 포화 수성 NaCl 및 $NaHCO_3$-용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (30% 내지 40% EtOAc/헥산, 구배 용리)에 의해 정제하여 표제 화합물을 부분입체이성질체의 혼합물로서 (dr = 5:1) 백색 고체로서 얻었다: MS (ESI) 473.2 $[M+H]^+$.

[1698] 단계 C. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(에틸아미노)-1-옥소부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 및 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((R)-1-(에틸아미노)-1-옥소부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[1699] 2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-1-일)-N-에틸부탄아미드 (실시예 33, 단계 B)를 실시예 1, 단계 H에 기술된 바와 같이 산으로 전환시켜 표제 화합물을 부분입체이성질체의 혼합물로서 (dr = 5:1) 얻었다.

[1700] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 0.81 (t, *J* = 7.8 Hz, 3 H), 1.10 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H), 1.65-1.75 (m, 1 H), 1.87 (m, 1 H), 2.24-2.41 (m, 2 H), 2.57-2.66 (m, 1 H), 2.70 (dd, *J*=16.8, 5.09 Hz, 1 H), 2.98 (dd, *J* = 16.9, 5.58 Hz, 1 H), 3.04-3.26 (m, 3 H), 3.97 (dd, *J*=10.37, 4.89 Hz, 1 H), 5.05-5.10 (m, 1 H), 7.06-7.19 (m, 2 H), 7.19-7.24 (m, 1 H) 7.24-7.38 (m, 5 H); MS (ESI) 491.0 $[M + H]^+$. 489.1 $[M - H]^-$.

[1701] 실시예 34

[1702] 


[1703] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로필)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 및 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((R)-1-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로필)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[1704] 단계 A. (S)-N'-아세틸-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-1-일)부탄히드라지드

[1705] 0℃ 의 DCM (479 μL) 및 DMF (53.2 μL) 내 95 mg (0.213 mmol)의 (S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-1-일)부탄산 (실시예 33, 단계

A) 및 아세틱 히드라지드 (23.65 mg, 0.319 mmol)의 용액을 N1-((에틸이미노)메틸렌)-N3,N3-디메틸프로판-1,3-디아민 히드로클로라이드 (122 mg, 0.638 mmol), 3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-올 (87 mg, 0.638 mmol), 및 중탄산 나트륨 (53.6 mg, 0.638 mmol)으로 0 ℃에서, 연속적으로 처리하였다. 이후 반응물을 25 ℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응물을 1 N 수성 HCl로 희석하고 추출하였다 (2×EtOAc). 조합시킨 유기층을 포화 수성 NaCl 및 $NaHCO_3$-용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (60% 내지 80% EtOAc/헥산, 구배 용리)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 막으로서 얻었다. MS (ESI) 502.1 $[M+H]^+$.

[1706] 단계 B. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로필)피페리딘-2-온

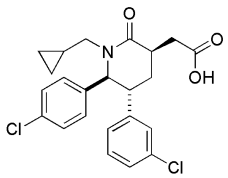
[1707] 디클로로에탄 (1154 μL) 내 58 mg (0.115 mmol)의 (S)-N'-아세틸-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-1-일)부탄히드라지드 (실시예 34, 단계 A) 및 버제스 (Burgess') 시약 (110 mg, 0.462 mmol)의 용액을 120 ℃의 마이크로파에서 30 분 동안 가열하였다. 이후 반응 혼합물을 물로 희석하고 DCM으로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 포화 수성 NaCl 및 $NaHCO_3$-용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 역상 HPLC (35 분 내에 55 내지 90% MeCN/H_2O, 각 회당 29 mg 주입)에 의해 분리하여 표제 화합물을 무색 막으로서 얻었다. MS (ESI) 484.1 $[M + H]^+$.

[1708] 단계 C. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로필)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[1709] 실시예 1, 단계 H에 기술된 바와 같이 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로필)피페리딘-2-온 (실시예 34, 단계 B)을 산으로 전환시켜 표제 화합물을 부분입체이성질체의 혼합물로서 (dr = 10:1) 얻었다.

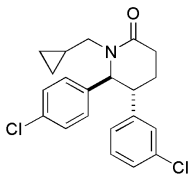
[1710] ^1H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 0.81 (t, *J* = 7.8 Hz, 3 H), 1.93-2.04 (m, 2 H), 2.25 (m, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.33-2.44 (m, 1 H), 2.83-2.94 (m, 3 H), 3.12 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 5.08-5.18 (m, 1 H), 5.60 (br. s., 1 H), 7.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.18-7.23 (m, 1 H), 7.26 (m, 1 H), 7.28 (m, 1 H), 7.30-7.35 (m, 3 H); MS (ESI) 502.1 $[M + H]^+$, 500.0 $[M - H]^-$.

[1711] 실시예 35

[1712] 

[1713] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

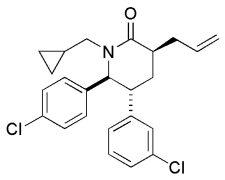
[1714] 단계 A. (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)피페리딘-2-온

[1715] 

[1716] 9.4 mL의 DMF 내 1.5 g (4.7 mmol)의 (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)피페리딘-2-온 (실시예 1, 단계 E)의 용액에 나트륨 히드라이드 (광물유 내 60% 현탁액, 244 mg, 6.1 mmol)를 0 ℃에서 부가하였다. 반응물을 0 ℃에서 20 분 동안 교반하고 이후 시클로프로필메틸 브로마이드 (759 μL, 5621 μmol)로 처리하였다. 25 ℃에서 5 시간 동안 교반한 후, 반응물을 퀀칭하였다 (포화 수성 NH_4Cl), 추출하고 (2 x EtOAc). 조합시킨 유기층을 포화 수성 NaCl 및 $NaHCO_3$-용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(30 내지 50% EtOAc/헥산, 구배 용리)에 의해 잔사를 정제하여

표제 화합물을 무색 폼으로서 얻었다.

[1717] 단계 B. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)피페리딘-2-온

[1718] 

[1719] THF (16 mL, 0.25 M) 내 (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)피페리딘-2-온 (1481 mg, 3957 μmol; 실시예 35, 단계 A) 및 알릴 브로마이드 (360 μL, 4155 μmol) 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴) 아미드 (THF 내 1M 용액, 4352 μL, 4352 μmol)를 -78 ℃에서 부가하였다.

[1720] -78 ℃에서 3 시간 동안 교반한 후, 반응물을 퀀칭하고 (포화 수성 NH_4Cl), 추출하였다 (2 x EtOAc). 조합시킨 유기층을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(SiO_2, 20 내지 30% EtOAc/Hex, 구배 용리)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 입체이성질체의 혼합물로서 얻었다.

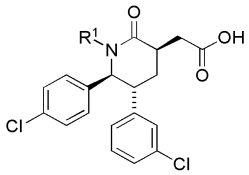
[1721] 개별적인 입체이성질체를 Chiralcel OD 컬럼 상의 HPLC (용리액: 25% iPA/ 헥산)에 의해 분리하였다.

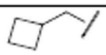
[1722] 단계 C. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[1723] 실시예 1, 단계 H에 기술된 바와 같이 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)피페리딘-2-온 (실시예 35, 단계 B)을 산으로 전환시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

[1724] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.48-7.46 (1 H, m), 7.40 (2 H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.31-7.35 (2 H, m), 7.22-7.26 (1 H, m), 7.13 (2 H, d, *J* = 8.6 Hz), 5.17 (1 H, s), 4.24 (1 H, dd, *J* = 14.1, 6.7 Hz), 3.23-3.19 (1 H, m), 2.96-2.78 (1 H, m), 2.64-2.50 (2 H, m), 2.36 (1 H, dd, *J* = 14.1, 7.8 Hz), 2.17-2.08 (1 H, m), 1.93-1.83 (1 H, m), 1.29-1.17 (1 H, m), 0.77-0.69 (1 H, m), 0.67-0.58 (1 H, m), 0.37-0.25 (2 H, m); MS (ESI) 432.1 $[M + H]^+$, 429.9 $[M - H]^-$.

[1725] 실시예 36 내지 40을 단계 A에서 (브로모메틸)시클로프로판을 적절한 양의 알킬브로마이드 또는 알킬요오드로 치환하여, 실시예 35에 대해 기술된 것과 유사한 공정으로 제조하였다.

[1726] 

실시예	R^1
36	
37	
38	
39	
40	

[1727]

[1728] 실시예 36

[1729] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로부틸메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[1730] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.62 - 1.74 (m, 1 H), 1.75 - 1.84 (m, 2 H), 1.84 - 2.01 (m, 2 H), 2.03 - 2.17 (m, 2 H), 2.18 - 2.29 (m, 1 H), 2.53 (dd, *J* = 13.69 및 7.24 Hz, 1 H), 2.57 - 2.63 (m, 1 H), 2.63 - 2.70 (m, 1 H), 2.69 - 2.76 (m, 1 H), 2.76 - 2.85 (m, 1 H), 3.04 - 3.17 (m, 1 H), 4.25 (dd, *J* = 13.69 및 7.63 Hz, 1 H), 4.76 - 4.89 (m, 1 H), 7.07 - 7.17 (m, 1 H), 7.22 (d, *J* = 8.61 Hz, 2 H), 7.27 - 7.31 (m, 3 H), 7.39 (d, *J* = 8.61 Hz, 2 H). MS (ESI) 446.2 $[M + H]^+$.

[1731] 실시예 37

[1732] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(2-에틸부틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[1733] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.37 (2 H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.27 (2 H, m), 7.18 (1 H, s), 7.15 (2 H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.03 (1 H, m), 4.67 (1 H, d, *J* = 7.5 Hz), 3.29 (1 H, m), 3.09-2.97 (3 H, m), 2.72 (1 H, dd, *J* = 15.4, 3.7 Hz), 2.20-2.00 (2 H, m), 1.83 (1 H, m), 1.68 (1 H, m), 1.55-1.40 (2 H, m), 0.89 (3 H, t, *J*= 8.0 Hz), 0.55 (3 H, t, *J*= 8 Hz); MS (ESI) 448.1 $[M - H]^-$.

[1734] 실시예 38

[1735] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로펜틸메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[1736] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.42 (2 H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.31 (2 H, m), 7.24 (1 H, s), 7.20 (2 H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.11 (1 H, m), 4.93 (1 H, s), 3.87 (1 H, m), 3.16 (1 H, m), 2.81 (1 H, dd, *J* =16.4, 7.8 Hz), 2.68 (1 H, dd, *J* =16.4, 3.9 Hz), 2.57 (1 H, m), 2.12 (1 H, m), 2.00 (1 H, m), 1.90-1.65 (6 H, m), 1.55-1.40 (2 H, m); MS (ESI) 446.0 $[M - H]^-$.

[1737] 실시예 39

[1738] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((2,2-디메틸시클로펜틸)메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

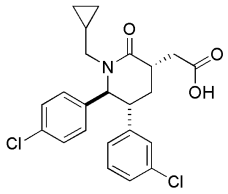
[1739] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.41 (2 H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.39 (1 H, m), 7.35-7.27 (3 H, m), 7.13 (2 H, d, *J* = 8.2 Hz), 4.93 (1 H, s), 4.45 (1 H, m), 3.20 (2 H, m), 3.00 (1 H, dd, *J* = 16.8, 8.0 Hz), 2.51 (1 H, dd, *J* = 16.8, 3.3 Hz), 2.10 (1H, m), 1.90 (1 H, m), 1.65-1.35 (5 H, m), 0.88 (3 H, s), 0.53 (3 H, s); MS (ESI) 474.1 $[M - H]^-$.

[1740] 실시예 40

[1741] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로헥실메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[1742] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.41 (2 H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.35-7.27 (3 H, m), 7.18 (2 H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.14 (1 H, m), 4.95 (1 H, s), 3.08 (1 H, m), 2.90 (1 H, dd, *J* = 15.8, 9.2 Hz), 2.65 (1 H, m), 2.51 (1 H, dd, *J* = 15.8, 2.7 Hz), 2.10 (1 H, m), 1.90-1.55 (4 H, m), 1.35-1.20 (8 H, m); MS (ESI) 460.4 $[M - H]^-$.

[1743] 실시예 41

[1744] 

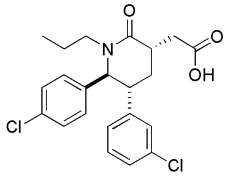
[1745] 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[1746] 실시예 1, 단계 H 에 기술된 바와 같이 (3R,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)피페리딘-2-온 (실시예 35, 단계 B)을 산으로 전환하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

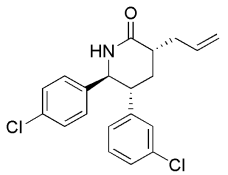
[1747] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.24 (2 H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.23-7.19 (1 H, m), 7.17-7.12 (1 H, t, *J* = 7.4 Hz), 7.01 (1 H, s), 6.86 (2 H, d, *J*=8.2 Hz), 6.74 (1 H, d, *J* = 7.4 Hz), 4.63 (1 H, d, *J* = 10.2 Hz), 3.92 (1 H, dd, *J*=14.1, 6.3 Hz), 3.12-2.92 (3 H, m), 2.60 (1 H, dd, *J*=15.5, 3.3 Hz), 2.34 (1 H, dd, *J* = 14.1, 7.4 Hz), 2.29-2.08 (2 H, m), 0.95-0.85 (1 H, m), 0.55 - 0.47 (1 H, m), 0.46 - 0.39 (1 H, m), 0.15-(-)0.02 (2 H, m); MS (ESI) 432.0 $[M + H]^+$, 429.9 $[M - H]^-$.

[1748] 실시예 42

[1749] 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소-1-프로필피페리딘-3-일)아세트산

[1750] 

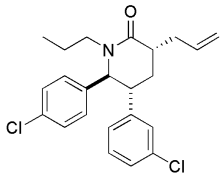
[1751] 단계 A. (3R,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)피페리딘-2-온.

[1752] 

[1753] 자석 교반 막대가 장착된 100 mL 화염-건조하고 둥근-바닥 플라스크에 (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)피페리딘-2-온 (1.32 g, 4.12 mmol) (실시예 1, 단계 E) 및 무수 THF (41.2 mL)를 채웠다. 이 용액을 아르곤 하에서 0 ℃까지 냉각하고 BuLi (3.30 mL, 8.24 mmol)을 부가하였다. 10 분 후 알릴 브로마이드 (0.357 mL, 4.12 mmol)를 부가하였다. 부가적인 45 분 후 포화 수성 NH_4Cl을 부가하여 반응물을 퀀칭하고 층들을 분리하였다. 수성 층을 두번 EtOAc로 추출하고 유기물을 모아, 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 여과하고 진공에서 농축하여 무색 오일을 얻었다. Combiflash Companion (플래쉬 컬럼 크로마토그래피, Teledyne Isco, Lincoln, NE)를 120 g SiO_2 컬럼과 함께 사용하고 10 내지 100% EtOAc/헥산을 용리하는 정제에 의해 표제 화합물을 얻었다.

[1754] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.07 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 4.49 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 5.13 (m, 2H), 5.82 (br s, 1H), 5.84 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (m, 1H), 7.12 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.6 Hz,

2H).

[1755] 

[1756] 단계 B. (3R,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-프로필피페리딘-2-온.

[1757] 430 μL의 DMF 내 (3R,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)피페리딘-2-온 (실시예 42, 단계 A) (70 mg, 0.19 mmol)의 용액에 나트륨 히드라이드 (광물유 내 60% 현탁액, 20 mg, 0.51 mmol)를 0 ℃에서 부가하였다. 반응물을 0 ℃에서 15 분 동안 교반하고 이후 1-브로모프로판 (53 μL, 0.58 mmol)으로 처리하였다. 25 ℃에서 4 시간 동안 교반한 후, 반응물을 포화 수성 $NaHCO_3$으로 퀀칭하고 추출하였다 (2 x EtOAc). 조합시킨 유기층을 포화 수성 NaCl 및 $NaHCO_3$-용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 분취 플레이트 (25% EtOAc/헥산)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 무색 고체로서 얻었다.

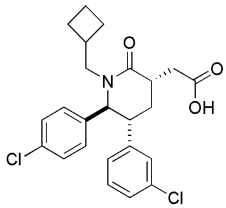
[1758] 단계 C. 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소-1-프로필피페리딘-3-일)아세트산

[1759] 실시예 1, 단계 H에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 (3R,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-프로필피페리딘-2-온 (실시예 42, 단계 B)로부터 표제 화합물을 얻었다. 실리카 겔 분취 플레이트 (5% MeOH/DCM)에의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

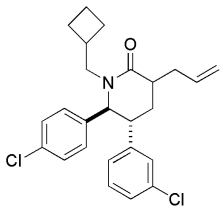
[1760] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.78 (t, *J* = 7.34 Hz, 3 H) 1.33 - 1.45 (m, 1 H) 1.45 - 1.57 (m, 1 H) 2.05 - 2.21 (m, 2 H) 2.48 (ddd, *J* = 13.89, 9.39 및 5.09 Hz, 1 H) 2.60 (dd, *J* = 15.94 및 4.79 Hz, 1 H) 2.96 (dd, *J* = 16.04 및 7.43 Hz, 1 H) 2.97 - 3.02 (m, 1 H) 3.02 - 3.12 (m, 1 H) 3.75 (ddd, *J* = 13.69, 9.68 및 6.36 Hz, 1 H) 4.41 (d, *J* = 10.17 Hz, 1 H) 6.66 - 6.76 (m, 1 H) 6.87 (d, *J* = 8.41 Hz, 2 H) 6.97 (t, *J* = 1.66 Hz, 1 H) 7.12 (t, *J* = 7.83 Hz, 1 H) 7.16 - 7.20 (m, 1 H) 7.23 (d, *J* = 8.41 Hz, 2 H). MS (ESI) 420.2 $[M + H]^+$.

[1761] 실시예 43

[1762] 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로부틸메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[1763] 

[1764] 단계 A. (5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로부틸메틸)피페리딘-2-온.

[1765] 

[1766] 430 μL의 DMF 내 (3R,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐) 피페리딘-2-온 (실시예 42, 단계 A) (70 mg, 0.19 mmol)의 용액에 나트륨 히드라이드 (광물유 내 60% 현탁액, 20 mg, 0.51 mmol)를 0 ℃에서 부가하였다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 15 분 동안 교반하고 이후 (브로모메틸)시클로부탄 (66 μL, 0.58 mmol)으로 처리하고 반응 혼합물을 15 시간 동안 70 ℃까지 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 포화 수성 $NaHCO_3$으로 퀀칭하고 및 추출하였다 (2 x EtOAc). 조합시킨 유기층을 포화 수성 NaCl 및 $NaHCO_3$-용액으로 세척

하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 분취 플레이트 (25% EtOAc/헥산)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 무색 고체로서 얻었다.

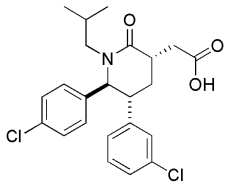
[1767] 단계 B. 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로부틸메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[1768] 실시예 1 단계 H에 기술된 바와 같이 (5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로부틸메틸)피페리딘-2-온 (실시예 43, 단계 A)으로부터 표제 화합물을 제조하였고, Eclipse 컬럼 상의 역상 HPLC (45-60% 아세토니트릴/물, 구배 용리)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

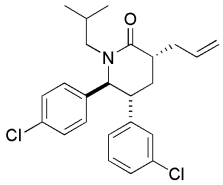
[1769] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.52 - 1.69 (m, 2 H), 1.72 - 1.90 (m, 2 H), 1.91 - 2.09 (m, 3 H), 2.14 (t, *J* = 12.52 Hz, 1 H), 2.42 (dd, *J* = 13.50 및 7.43 Hz, 1 H), 2.46 - 2.57 (m, 1 H), 2.62 (dd, *J* = 16.43 및 6.85 Hz, 1 H), 2.86 - 3.01 (m, 2 H), 3.01 - 3.12 (m, 1 H), 4.05 (dd, *J* = 13.50 및 7.24 Hz, 1 H), 4.38 (d, *J* = 9.98 Hz, 1 H), 6.70 (d, *J* = 7.43 Hz, 1 H), 6.84 (d, *J* = 8.22 Hz, 2 H), 6.97 (s, 1 H), 7.12 (t, *J* = 7.83 Hz, 1 H), 7.16 - 7.20 (m, 1 H), 7.22 (d, *J* = 8.22 Hz, 2 H). MS (ESI) 446.2 $[M + H]^+$.

[1770] 실시예 44

[1771] 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소부틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산.

[1772] 

[1773] 단계 A. (3R,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소부틸피페리딘-2-온

[1774] 

[1775] 480 μL의 DMF 내 (3R,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)피페리딘-2-온 (실시예 42, 단계 A) (78 mg, 0.22 mmol)의 용액에 칼륨 tert-부톡사이드 (40 mg, 0.54 mmol)를 0 ℃에서 부가하였다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 15 분 동안 교반하고 이후 1-브로모-2-메틸프로판 (82 μL, 0.76 mmol)으로 처리하였다. 25 ℃에서 4 시간 동안 교반한 후, 반응물을 포화 수성 $NaHCO_3$으로 퀀칭하고 추출하였다 (2 x EtOAc). 조합시킨 유기층을 포화 수성 NaCl 및 $NaHCO_3$-용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 분취 플레이트 (25% EtOAc/헥산)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 무색 고체로서 얻었다.

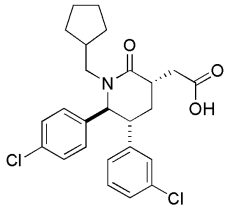
[1776] 단계 B. 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소부틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산.

[1777] 실시예 1, 단계 H에 기술된 바와 같이 (3R,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소부틸피페리딘-2-온 (실시예 44, 단계 A)으로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 고체를 얻었다.

[1778] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.83 (d, *J* = 6.65 Hz, 3 H), 0.85 (d, *J* = 6.85 Hz, 3 H), 1.93 (dq, *J* = 8.39 및 6.66 Hz, 1 H), 2.06 - 2.16 (m, 2 H), 2.17 - 2.24 (m, 1 H), 2.60 (dd, *J* = 15.85 및 4.30 Hz, 1 H), 2.90 - 2.97 (m, 1 H), 2.97 - 3.03 (m, 1 H), 3.04 - 3.13 (m, 1 H), 3.86 (dd, *J* = 13.69 및 8.80 Hz, 1 H), 4.41 (d, *J* = 10.17 Hz, 1 H), 6.68 - 6.76 (m, 1 H), 6.84 (d, *J* = 8.41 Hz, 2 H), 6.96 (t, *J* = 1.76 Hz, 1 H), 7.14 (t, *J* = 7.82 Hz, 1 H), 7.18 - 7.22 (m, 1 H), 7.24 (m, 2 H). MS (ESI) 434.2 $[M + H]^+$.

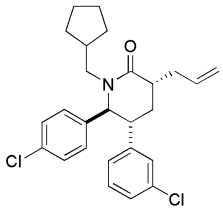
[1779] 실시예 45

[1780] 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로펜틸메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



[1781]

[1782] 단계 A. (3R,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로펜틸메틸)피페리딘-2-온



[1783]

[1784] 실시예 44, 단계 A에 기술된 바와 같이 (3R,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)피페리딘-2-온 (실시예 42, 단계 A) 및 (브로모메틸)시클로펜탄으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 실리카 겔 분취 플레이트 (25% EtOAc/헥산)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 무색 고체로서 얻었다.

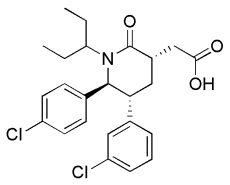
[1785] 단계 B. 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로펜틸메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산.

[1786] 실시예 1, 단계 H에 기술된 바와 같이 (3R,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로펜틸메틸)피페리딘-2-온 (실시예 45, 단계 A)로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 고체를 얻었다.

[1787] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.02 - 1.10 (m, 1 H), 1.12 - 1.19 (m, 1 H), 1.46 - 1.57 (m, 2 H), 1.59 - 1.71 (m, 4 H), 2.04 - 2.21 (m, 3 H), 2.32 (dd, *J* = 13.69 및 6.85 Hz, 1 H), 2.60 (dd, *J* = 15.77 및 4.03 Hz, 1 H), 2.92 - 3.01 (m, 2 H), 3.06 (dd, *J* = 11.98 및 7.09 Hz, 1 H), 4.02 (dd, *J* = 13.69 및 8.56 Hz, 1 H), 4.48 (d, *J* = 10.03 Hz, 1 H), 6.72 (d, *J* = 7.82 Hz, 1 H), 6.84 (d, *J* = 8.31 Hz, 2 H), 6.93 - 7.00 (m, 1 H), 7.14 (t, *J* = 7.70 Hz, 1 H), 7.18 - 7.22 (m, 1 H), 7.24 (m, 2 H). MS (ESI) 460.2 $[M + H]^+$.

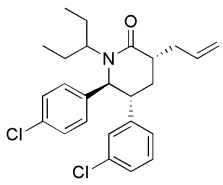
[1788] 실시예 46

[1789] 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)아세트산



[1790]

[1791] 단계 A. (3R, 5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(펜탄-3-일)피페리딘-2-온



[1792]

[1793] 3-브로모펜탄 (3196 μL, 25.6 mmol) 내 (3R,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)피페리딘-2-온 (실시예 42, 단계 A) (440 mg, 1.221 mmol)의 용액에 질소 하에서 실온에서 광물유 내 60% 나트륨 히드라이드의 분산액 (244 mg, 6.11 mmol)을 부가하였다. 가스의 발생을 관찰하였다. 반응물을 실온에서 10 분 동안 교반하고, 이후 N_2 하에서 19 시간 동안 120 ℃까지 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고 포화 NH_4Cl로 퀀칭하였다. 층들을 분리하고 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬

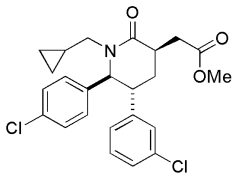
크로마토그래피(용리액: 헥산 내 0 내지 25% EtOAc)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물 (375 mg, 71% 수율)을 부분입체이성질체의 혼합물로서 얻었다.

[1794] 단계 B. 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)아세트산

[1795] 실시예 1 단계 H에 기술된 바와 같이 (5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-에틸-1-(펜탄-3-일)피페리딘-2-온 (실시예 46, 단계 A)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 역상 분취용 HPLC (용리액: 0 내지 100% MeCN +물 내 0.1% TFA + 0.1% TFA, 20 분에 걸쳐)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[1796] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.55 (t, *J* = 7.53 Hz, 3 H) 0.94 (t, *J* = 7.34 Hz, 3 H) 1.32 - 1.54 (m, 2 H) 1.85 (tt, *J* = 14.38 및 7.24 Hz, 2 H) 2.04 - 2.12 (m, 1 H) 2.18 (q, *J* = 12.72 Hz, 1 H) 2.66 (dd, *J* = 16.14 및 4.40 Hz, 1 H) 2.85 - 3.01 (m, 2 H) 3.01 - 3.17 (m, 2 H) 4.33 (d, *J* = 9.98 Hz, 1 H) 6.71 (d, *J* = 7.63 Hz, 1 H) 6.90 - 7.01 (m, 3 H) 7.09 - 7.22 (m, 2 H) 7.23 - 7.26 (m, 1 H) 10.11 (br. s., 1 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 448 $[M + H]^+$.

[1797] 실시예 47

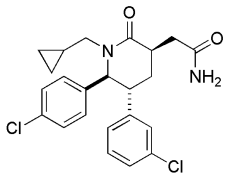
[1798] 

[1799] 메틸 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트

[1800] MeOH (3 mL) 내 250mg (0.578 mmol)의 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 (실시예 35)의 현탁액에 티오닐 클로라이드 (78.0 μl, 1070 μmol)를 한방울씩 0 ℃에서 부가하였다. 25 ℃에서 14 시간 동안 교반한 후, 반응물을 희석하고 (EtOAc), 염기성화하고 (포화 $NaHCO_3$), 추출하였다 (2 x EtOAc). 조합시킨 유기층을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 무색 액체로서 얻었다.

[1801] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.53-7.49 (1 H, m), 7.39 (2 H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.31-7.28 (2 H, m), 7.27-7.22 (3 H, m), 5.12 (1 H, s), 4.25-4.18 (1 H, m), 3.69 (3 H, s), 3.20-3.14 (1 H, m), 2.85-2.82 (1 H, m), 2.69-2.63 (1 H, m), 2.60-2.53 (1 H, m), 2.33-2.20 (2 H, m), 1.85-1.77 (1 H, m), 1.20-1.15 (1 H, m), 0.70-0.63 (1 H, m), 0.61-0.53 (1 H, m), 0.30-0.20 (2 H, m); MS (ESI) 445.9 $[M + H]^+$.

[1802] 실시예 48

[1803] 

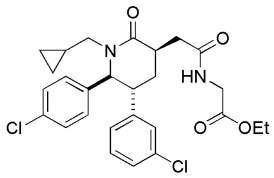
[1804] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트아미드

[1805] 밀봉된 튜브에서, 60mg (134 μmol)의 메틸 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트 (실시예 47) 및 4.8 mL의 메탄올 내 암모니아의 용액 (7N, 3.4mmol)을 25 ℃에서 5 일 동안 교반하였다. 이후 NaCN (3 mg)을 부가하고 생성된 용액을 50 ℃에서 3 일 동안 교반하였다. 과량의 NH_3 및 MeOH를 감압 하에서 제거하였다. 역상 HPLC (45 분 내에 10 내지 90% AcCN/H_2O)에 의해 분리하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

[1806] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.52-7.45 (1 H, m), 7.37 (2 H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.33-7.29 (2 H,

m), 7.26-7.22 (1 H, m), 7.17 (2 H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.40 (1 H, br. s.), 5.42 (1 H, br. s.), 5.11 (1 H, br. s.), 4.21 (1 H, dd, *J* = 14.1, 6.3 Hz), 3.20-3.16 (1 H, m), 2.77-2.70 (1 H, m), 2.60-2.48 (2 H, m), 2.33-2.25 (2 H, m), 1.92-1.85 (1 H, m), 1.22-1.15 (1 H, m), 0.72-0.64 (1 H, m), 0.62-0.54 (1 H, m), 0.32-0.20 (2 H, m); MS (ESI) 430.9 [M + H]$^+$.

[1807] 실시예 49



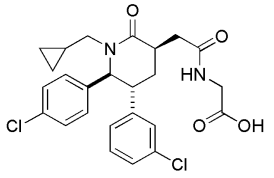
[1808]

[1809] 에틸 2-(2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트아미도)아세테이트

[1810] DMF (0.31 mL) 내 40mg (93 μmol)의 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 (실시예 35) 및 에틸 2-아미노아세테이트 히드로클로라이드 (14 mg, 102 μmol)의 용액을 0℃에서 N1-((에틸이미노)메틸렌)-N3,N3-디메틸프로판-1,3-디아민 히드로클로라이드 (27 mg, 139 μmol), 3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-올 (19 mg, 139 μmol), 및 탄산수소 나트륨 (23 mg, 278 μmol)을 연속적으로 처리하였다. 25 ℃에서 12 시간 동안 교반한 후, 반응물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하고. 조합시킨 유기층을 10% 수성 시트르산 용액, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 및 포화 수성 NaCl 용액으로 연속적으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피(SiO_2, 40% 내지 60% EtOAc/헥산, 구배 용리)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 무색 막으로서 얻었다.

[1811] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.51-7.47 (1 H, m), 7.35 (2 H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.32-7.28 (2 H, m), 7.26-7.24 (1 H, m), 7.16 (2 H, d, *J* = 8.2 Hz), 6.89 (1 H, br, s), 5.11 (1 H, s), 4.27-4.18 (3 H, m), 4.11-3.98 (2 H, m), 3.20-3.15 (1 H, d, J=1.6 Hz), 2.83-2.72 (1 H, m), 2.63-2.55 (2 H, m), 2.32-2.16 (2 H, m), 1.95-1.87 (1 H, m), 1.29 (3 H, t, J=7.0 Hz), 1.22-1.12 (1 H, m), 0.72-0.62 (1 H, m), 0.60-0.52 (1 H, m), 0.30-0.18 (2 H, m); MS (ESI) 516.8 [M + H]$^+$.

[1812] 실시예 50



[1813]

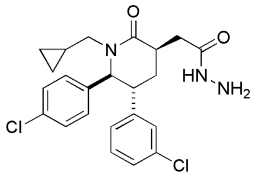
[1814] 2-(2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트아미도)아세트산

[1815] 0.75mL의 MeOH/THF/H_2O (2/2/1) 내 38mg (73 μmol)의 에틸 2-(2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트아미도)아세테이트 (실시예 49)의 용액에 물 내 리튬 산화물의 2M 용액 (70 μl, 141 μmol)을 25 ℃에서 부가하고 혼합물을 10 시간 동안 교반하였다. 반응물을 산성화하고 (1N 수성 HCl) DCM (2X)로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 10% 수성 시트르산 용액 및 포화 수성 NaCl 용액으로 연속적으로 세척하고 , Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 역상 HPLC (45 분 내에 10 내지 90% AcCN/H_2O와 0.1% TFA)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

[1816] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.37-7.34 (1 H, m), 7.35 (2 H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.27-7.25 (1 H, m), 7.23-7.19 (1 H, m), 7.17-7.14 (1 H, m), 7.08 (2 H, d, *J* = 8.2 Hz), 5.00 (1 H, d, *J* = 3.9 Hz), 4.18-4.08 (2 H, m), 4.07-3.99 (1 H, m), 3.23-3.18 (1 H, m), 2.83-2.75 (2 H, m), 2.72-2.64 (1 H, m), 2.35-2.23 (2 H, m), 2.05-1.95 (1 H, m), 1.16-1.05 (1 H, d, *J* = 1.2 Hz), 0.68-0.60 (1 H, m), 0.58-0.50

(1 H, m), 0.27-0.13 (2 H, m); MS (ESI) 488.8 $[M + H]^+$, 486.9 $[M - H]^-$.

[1817] 실시예 51

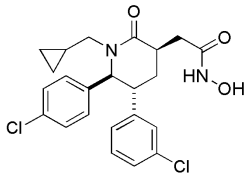
[1818] 

[1819] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세토히드라지드

[1820] EtOH 내 120mg (0.27 mmol)의 메틸 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트 (실시예 47)의 용액에 히드라진, 모노히드레이트 (135 μl, 2688 μmol)를 부가하였다. 14시간 동안 환류 후, 반응물을 농축하고, 희석하고 (H_2O) 및 추출하였다 (2 x EtOAc). 조합시킨 유기층을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(5% MeOH/CH_2Cl_2, 구배 용리)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

[1821] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.52-7.46 (1 H, m), 7.37 (2 H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.33-7.28 (2 H, m), 7.26-7.22 (1 H, m), 7.15 (2 H, d, *J* = 8.6 Hz), 5.10 (1 H, s), 4.20 (1 H, dd, *J* = 14.1, 6.7 Hz), 3.20-3.15 (1 H, m), 2.71-2.63 (1 H, m), 2.60-2.48 (2 H, m), 2.31-2.18 (1 H, m), 1.92-1.82 (1 H, m), 1.20-1.10 (1 H, dt, *J* = 7.9, 3.3 Hz), 0.70-0.63 (1 H, m), 0.59-0.52 (1 H, m), 0.30-0.18 (2 H, m); MS (ESI) 445.9 $[M + H]^+$.

[1822] 실시예 52

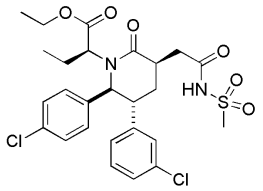
[1823] 

[1824] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)-N-히드록시아세트아미드

[1825] DMF (0.5 mL, c = 0.14 M) 내 30mg (0.07 mmol)의 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 (실시예 35)의 용액을 N1-((에틸이미노)메틸렌)-N3,N3-디메틸프로판-1,3-디아민 히드로클로라이드 (0.03 g, 0.1 mmol), 3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-올 (0.02 g, 0.1 mmol), 히드록실아민 히드로클로라이드 (0.006 ml, 0.1 mmol) 및 탄산수소 나트륨 (0.02 g, 0.2 mmol)으로 연속적으로 처리하였다. 25 ℃에서 12 시간 동안 교반시킨 후, 반응물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 및 포화 수성 NaCl 용액으로 연속적으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 역상 HPLC (45 분 내에 10 내지 90% AcCN/H2O과 0.1% TFA)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

[1826] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.45 (1 H, s), 7.41-7.16 (5 H, m), 7.16-6.98 (2 H, m), 5.10 (1 H, br. s.), 4.26-4.13 (1 H, m), 3.25-3.17 (1 H, m), 2.65 (3 H, br. s.), 2.30 (2 H, dd, *J* = 14.1, 7.8 Hz), 1.91 (1 H, br. s.), 1.15 (1 H, d, *J* = 2.0 Hz), 0.77-0.65 (1 H, m), 0.65-0.51 (1 H, m), 0.37-0.14 (2 H, m).

[1827] 실시예 53



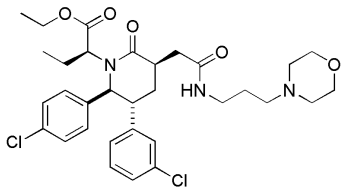
[1828]

[1829] (S)-에틸 2-((2S,3R,5R)-3-(3-클로로페닐)-2-(4-클로로페닐)-5-(2-(메틸설폰아미도)-2-옥소에틸)-6-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트

[1830] 메탄설폰아미드 (0.02 g, 0.2 mmol), N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (0.05 ml, 0.3 mmol), 디(1H-이미다졸-1-일)메타논 (0.04 g, 0.2 mmol) 및 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((R)-1-에톡시-1-옥소부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 (실시예 3, 0.030 g, 0.06 mmol)을 2mL의 THF 내에서 조합하였다. 25 ℃에서 12 시간 동안 교반한 후, 포화 NH_4Cl 용액 을 부가하고 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 및 포화 수성 NaCl 용액으로 연속적으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 역상 HPLC (45 분 내에 10 내지 90% AcCN/H_2O과 0.1% TFA)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

[1831] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.45-7.33 (3 H, m), 7.33-7.21(5 H, m), 4.88 (1 H, d, *J* = 3.9 Hz), 4.27-4.10 (2 H, m), 3.48 (1 H, dd, *J* = 8.8, 3.3 Hz), 3.30 (3 H, s), 3.20 (1 H, dd, *J* = 4.7, 0.8 Hz), 3.04-2.74 (2 H, m), 2.72-2.59 (1 H, m), 2.48-2.28 (2 H, m), 2.03 (1 H, s), 1.63-1.46 (1 H, m), 1.28 (3 H, t, *J* = 7.2 Hz), 0.69 (3 H, t, *J* = 7.4 Hz).

[1832] 실시예 54



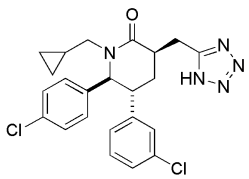
[1833]

[1834] (S)-에틸 2-((2S,3R,5R)-3-(3-클로로페닐)-2-(4-클로로페닐)-5-(2-((3-모폴리노프로필)아미노)-2-옥소에틸)-6-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트

[1835] 출발 물질로서 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((R)-1-에톡시-1-옥소부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 (실시예 3)을 이용하여, 실시예 49에 기술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다.

[1836] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.34 (2 H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.30-7.16 (5 H, m), 7.11-7.03 (1 H, m), 4.73 (1 H, d, *J* = 5.5 Hz), 4.14 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 4.09-3.92 (4 H, m), 3.67-3.51 (2 H, m), 3.50-3.40 (1 H, m), 3.39-3.30 (2 H, m), 3.25 (1 H, dd, *J*=8.8, 3.3 Hz), 3.22-3.12 (2 H, m), 2.98-2.50 (5 H, m), 2.33-2.03 (5 H, m), 1.52-1.37 (0 H, m), 1.26 (3 H, t, *J* = 7.2 Hz), 0.60 (3 H, t, *J* = 7.4 Hz).

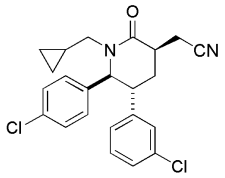
[1837] 실시예 55



[1838]

[1839] (3R,5R,6S)-3-((1H-테트라졸-5-일)메틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)피페리딘-2-온

[1840] 단계 A. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세토니트릴

[1841] 

[1842] 5mL의 THF 내 136mg (0.315mmmol)의 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트아미드 (실시예 48) 및 트리에틸아민 (220 μl, 1576 μmol)의 용액을 트리플루오로아세트산 무수물 (111 μL, 788 μmol)로 0 ℃에서 처리하였다. 0 ℃에서 2 시간 교반한 후, 반응물을 퀀칭하고 (포화 NH_4Cl), 추출하고 (2×EtOAc) 세척하였다 (포화 수성 NaCl 용액). 조합시킨 유기층을 건조하고 (Na_2SO_4) 및 감압 하에서 농축하였다.

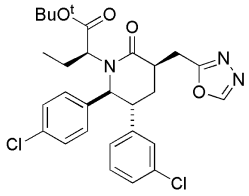
[1843] 0 ℃에서 2 시간 동안 교반한 후, 포화 NH_4Cl 용액을 부가하고 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피(SiO_2, 20-25% EtOAc/헥산)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 얻었고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[1844] 단계 B. (3R,5R,6S)-3-((1H-테트라졸-5-일)메틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)피페리딘-2-온

[1845] 1.8 mL의 DMF 내 136mg (0.33 mmol)의 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세토니트릴 (실시예 55, 단계 A)의 용액에 암모늄 클로라이드 (176 mg, 3290 μmol) 및 나트륨 아지드 (214 mg, 3290 μmol)를 부가하였다. 생성된 혼합물을 90 ℃에서 4 일 동안 교반하고. 이후, 반응물을 산성화하고 (수성 10% 시트르산) 및 추출하였다 (2 x EtOAc). 조합시킨 유기층을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 역상 HPLC (60-90% AcCN/H_2O in 30 분)에 의해 분리하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

[1846] ^1H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.51-7.48 (1 H, s), 7.35 (2 H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.32-7.28 (2 H, m), 7.25-7.21 (1 H, m), 6.86 (2 H, d, *J* = 8.2 Hz), 5.14 (1 H, s), 4.23 (1 H, dd, *J* = 14.1, 6.7 Hz), 3.40 (1 H, dd, *J* = 15.3, 3.1 Hz), 3.28-3.20 (1 H, m), 3.15 (1 H, dd, *J* = 15.1, 8.0 Hz), 2.60 - 2.52 (1 H, m), 2.33 (1 H, dd, *J* = 14.1, 8.2 Hz), 2.26-2.18 (2 H, br. s.), 2.04-1.93 (1 H, m), 1.25-1.15 (1 H, m), 0.77-0.70 (1 H, m), 0.68-0.59 (1 H, m), 0.36-0.24 (2 H, m); MS (ESI) 456.0$[M + H]^+$, 453.9$[M - H]^-$.

[1847] 실시예 56

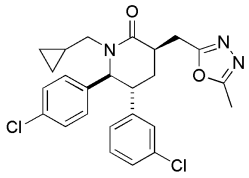
[1848] 

[1849] (3R,5R,6S)-3-((1,3,4-옥사디아졸-2-일)메틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)피페리딘-2-온

[1850] 0.2 mL의 톨루엔 내 20mg (45 μmol)의 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세토히드라지드 (실시예 51)의 용액에 에틸 포름이미데이트 히드로클로라이드 (6.4 mg, 58 μmol)을 부가하였다. 반응 혼합물을 14시간 동안 환류 온도까지 가열하고 이후 반응물을 감압 하에서 농축하였다. 역상 HPLC (40 분 내에10 내지 90% AcCN/H_2O)에 의해 분리하여 표제 화합물을 무색 막으로서 얻었다.

[1851] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 8.35 (1 H, s), 7.50-7.45 (1 H, m), 7.37 (2 H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.34-7.28 (2 H, m), 7.26-7.22 (1 H, m), 7.13 (2 H, d, *J* = 8.6 Hz), 5.13 (1 H, s), 4.22-4.17 (1 H, m), 3.38-3.35 (2 H, m), 3.24-3.18 (1 H, m), 2.80-2.72 (1 H, m), 2.35-2.28 (1 H, m), 2.25-2.18 (1 H, m), 1.96-1.86 (1 H, m), 1.21-1.12 (1 H, m), 0.70-0.62 (1 H, m), 0.61-0.54 (1 H, m), 0.30-0.20 (2 H, m); MS (ESI) 456.0[M + H]$^+$.

[1852] 실시예 57

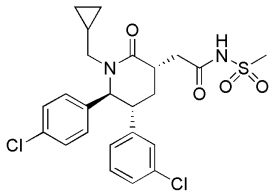
[1853] 

[1854] (3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-3-((5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메틸)피페리딘-2-온

[1855] 0.2 mL의 톨루엔 내 40mg (90 μmol)의 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세토히드라지드 (실시예 51)의 용액에 메틸 아세트이미데이트 히드로클로라이드 (13 mg, 116 μmol)를 부가하였다. 반응 혼합물을 14시간 동안 환류 온도까지 가열하고 이후 반응물을 감압 하에서 농축하였다. 역상 HPLC (45 분 내에 10 내지 90% AcCN/H_2O)에 의해 분리하여 표제 화합물을 무색 막으로서 얻었다.

[1856] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.47-7.45 (1 H, s), 7.38 (2 H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.33-7.29 (2 H, m), 7.24-7.19 (1 H, m), 7.15 (2 H, d, *J* = 8.6 Hz), 5.12-5.10 (1 H, m), 4.18 (1 H, dd, *J* = 14.1, 6.7 Hz), 3.38-3.23 (2 H, m), 3.22-3.18 (1 H, m), 2.80-2.72 (1 H, m), 2.54 (3 H, s), 2.36-2.22 (2 H, m), 1.94-1.88 (1 H, m), 1.20-1.10 (1 H, m), 0.70-0.63 (1 H, m), 0.60-0.52 (1 H, m), 0.30-0.20 (2 H, m); MS (ESI) 469.9 [M + H]$^+$.

[1857] 실시예 58

[1858] 

[1859] 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)-N-(메틸설포닐)아세트아미드.

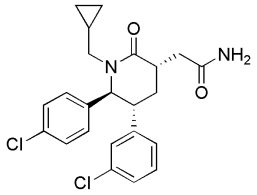
[1860] DCM (2 mL) 내 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 (실시예 41) (83 mg, 0.192 mmol), 메탄설폰아미드 (22.59 mg, 0.230 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (1.057 mg, .00865 mmol)의 용액에 디이소프로필에틸아민 (80 μL, 0.461 mmol)을 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1분 동안 교반하고 이후 브로모-트리스-피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (125 mg, 0.269 mmol)를 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응물을 1N HCl로 퀀칭하고 수성층을 DCM (10 mL)으로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 1N HCl, 1N NaOH, 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고 감압 하에서 농축하였다. 역상 분취용 HPLC (컬럼: Gemini-NX C_{18} 5um 컬럼; Phenomonex, Torrance, CA; 용리액: 0 내지 100% MeCN +물 내 0.1% TFA + 0.1% TFA, 20분에 걸쳐)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[1861] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -0.06 - 0.04 (m, 1 H) 0.06 - 0.16 (m, 1 H) 0.43 (dd, *J* = 8.51 및 4.60 Hz, 1 H) 0.47 - 0.60 (m, 1 H) 0.88 (d, *J* = 6.26 Hz, 1 H) 2.09 - 2.18 (m, 1 H) 2.29 (dt, *J* = 14.04 및 6.77 Hz, 2 H) 2.62 (dd, *J* = 15.26 및 3.52 Hz, 1 H) 2.90 (dd, *J* = 15.26 및 7.63 Hz, 1 H) 3.02 (t, *J* = 2.64 Hz, 1 H) 3.14 (d, *J* = 3.72 Hz, 1 H) 3.32 (s, 3 H) 3.93 (dd, *J* = 14.28 및 6.26 Hz, 2 H) 4.64 (d,

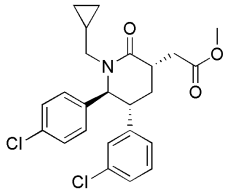
J = 10.17 Hz, 1 H) 6.74 (d, *J* = 7.63 Hz, 1 H) 6.85 - 6.91 (m, 2 H) 7.00 (d, *J* = 1.76 Hz, 1 H) 7.10 - 7.26 (m, 4 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 509 $[M + H]^+$.

[1862] 실시예 59

[1863] 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트아미드.

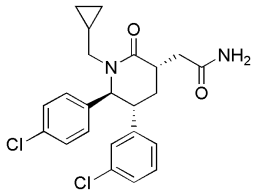
[1864] 

[1865] 단계 A. 메틸 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트

[1866] 

[1867] DCM 내10% MeOH (10 mL) 내 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 (실시예 41) (500 mg, 1.156 mmol)의 용액에 (트리메틸실릴)디아조메탄 (디에틸 에테르 내 2.0 M) (1 mL)을 부가하였다. 노란색 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에서 농축하고 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액 : 헥산 내 0 내지 50% EtOAc) 에 의해 정제하여 표제 화합물을 맑은 오일로서 얻었다.

[1868] 단계 B. 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트아미드.

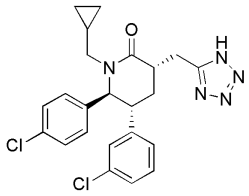
[1869] 

[1870] 밀봉된 튜브를 메틸 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트 (실시예 59, 단계 A) (109 mg, 0.244 mmol), 암모니아, 메탄올 내 7N 용액 (2 ml, 14.00 mmol) 및 나트륨 시아나이드 (1.197 mg, 0.024 mmol)로 채웠다. 상기 튜브를 밀봉하고 50 ℃까지 가열하였다. 1 시간 후에 압력이 35 킬로파스칼에 도달하였다. 반응물을 50 ℃에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온까지 냉각하고 무수 암모니아 (기체)를 용액을 통해 실온에서 10 분 동안 버블링하였다. 반응 혼합물을 뚜껑 덮고 18 시간 동안 50℃까지 가열하였다. 반응물을 실온까지 냉각하고 무수 암모니아(기체)를 용액을 통해 실온에서 20분 동안 버블링하였다. 반응 혼합물을 뚜껑 덮고 2 일 동안 50 ℃까지 가열하였다. 미정제 반응물을 감압 하에서 농축하고 역상 분취용 HPLC (컬럼: Gemini-NX C_{18} 5um 컬럼; Phenomonex, Torrance, CA; 용리액: 0 내지 100% MeCN +물 내 0.1% TFA + 0.1% TFA, 20분에 걸쳐)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[1871] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -0.05 - 0.04 (m, 1 H) 0.06 - 0.15 (m, 1 H) 0.36 - 0.45 (m, 1 H) 0.46 - 0.56 (m, 1 H) 0.79 - 0.93 (m, 1 H) 2.11 - 2.20 (m, 1 H) 2.29 (dt, *J*=13.99, 6.90 Hz, 1 H) 2.64 - 2.73 (m, 1 H) 2.75 - 2.83 (m, 1 H) 2.96 - 3.13 (m, 2 H) 3.91 (dd, *J*=14.09, 6.46 Hz, 1 H) 4.63 (d, *J*=9.98 Hz, 1 H) 6.41 (br. s., 1 H) 6.75 (dt, *J*=7.58, 1.59 Hz, 2 H) 6.83 - 6.90 (m, 2 H) 7.01 (t, *J*=1.96 Hz, 1 H) 7.10 - 7.26 (m, 4 H) . 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 431 $[M + H]^+$.

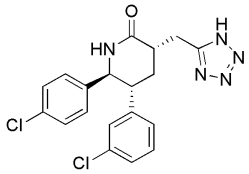
[1872] 실시예 60

[1873] (3S,5R,6S)-3-((1H-테트라졸-5-일)메틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)피페리딘-2-온



[1874]

[1875] 단계 A. (3S,5R,6S)-3-((1H-테트라졸-5-일)메틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)피페리딘-2-온



[1876]

[1877] 100 mL 둥근-바닥 플라스크를 진공 하에서 배치하고 건조를 보장하기 위해 히트 건(heat gun)을 이용하여 가열하였다. 상기 플라스크를 실온까지 냉각되도록 두고 THF (12 mL) 내 500 mg (1.56 mmol)의 (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)피페리딘-2-온 (실시예 1, 단계 E)의 용액을 아르곤 하에서 부가하고 0 ℃까지 냉각하였다. 부틸리튬 (헥산 내 1.6M, 2440 μL, 3.90 mmol) 이후 5-클로로메틸-1H-테트라졸 (185 mg, 1.561 mmol)을 부가하고 및 반응 혼합물을 15 분 동안 0 ℃에서 교반하였다. 반응물을 포화된 암모늄 클로라이드 용액으로 퀀칭하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 수성 층을 1M HCl로 산성화하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (2 x 30 mL)로 추출하고 조합시킨 유기층을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조하고, 감압 하에서 농축하였다. 역상 분취용 HPLC (컬럼: Gemini-NX C_{18} 5um 컬럼; Phenomonex, Torrance, CA; 용리액: 0 내지100% MeCN +물 내 0.1% TFA + 0.1% TFA, 25 분에 걸쳐)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

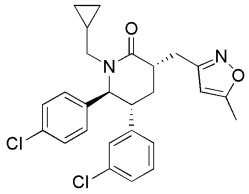
[1878] 단계 B. (3S,5R,6S)-3-((1H-테트라졸-5-일)메틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)피페리딘-2-온

[1879] DMF (1.6 mL) 내 (3S,5R,6S)-3-((1H-테트라졸-5-일)메틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)피페리딘-2-온 (실시예 60, 단계 A) (65 mg, 0.162 mmol)의 용액을 0 ℃까지 냉각시키고 나트륨 tert-부톡사이드 (31.1 mg, 0.323 mmol)를 부가하였다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 10 분 동안 교반하고 이후 (브로모메틸)시클로프로판 (78 μL, 0.808 mmol)을 부가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온하고 16 시간 동안 교반하고, 포화된 암모늄 클로라이드로 퀀칭하고 물 및 에틸 아세테이트로 희석하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 조합시켜, 1M LiCl, 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조하고, 감압 하에서 농축하였다. 역상 분취용 HPLC (컬럼: Gemini-NX C_{18} 5um 컬럼; Phenomonex, Torrance, CA; 용리액: 0 내지 100% MeCN +물 내 0.1% TFA + 0.1% TFA, 20분에 걸쳐)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[1880] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -0.08 - 0.02 (m, 1 H) 0.11 (dt, *J* = 9.44 및 4.77 Hz, 1 H) 0.38 - 0.46 (m, 1 H) 0.50 (td, *J* = 8.31 및 4.50 Hz, 1 H) 0.78 - 0.89 (m, 1 H) 2.18 - 2.28 (m, 2 H) 2.31 - 2.41 (m, 1 H) 2.96 - 3.07 (m, 2 H) 3.29 (dd, *J* = 14.87 및 7.82 Hz, 1 H) 3.47 - 3.56 (m, 1 H) 3.89 (dd, *J* = 14.09 및 6.46 Hz, 1 H) 4.58 (d, *J* = 9.98 Hz, 1 H) 6.71 - 6.76 (m, 1 H) 6.80 - 6.87 (m, 2 H) 6.98 (d, *J* = 1.76 Hz, 1 H) 7.12 - 7.18 (m, 1 H) 7.19 - 7.25 (m, 3 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 456 $[M + H]^+$.

[1881] 실시예 61

[1882] (3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-3-((5-메틸이속사졸-3-일)메틸)피페리딘-2-온



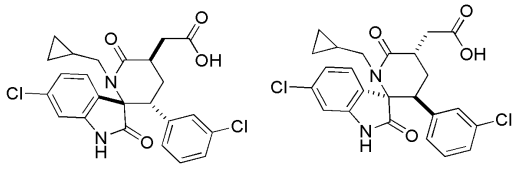
[1883]

[1884] 실시예 60에 기술된 바와 같이 (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)피페리딘-2-온 (실시예 1, 단계 E), 3-(브로모메틸)-5-메틸이속사졸, 및 (브로모메틸)시클로프로판으로부터 표제 화합물을 제조하였다.

[1885] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -0.05 - 0.04 (m, 1 H) 0.05 - 0.14 (m, 1 H) 0.32 - 0.41 (m, 1 H) 0.42 - 0.51 (m, 1 H) 0.79 - 0.94 (m, 1 H) 2.04 - 2.09 (m, 2 H) 2.28 (dd, *J* = 14.28 및 7.24 Hz, 1 H) 2.37 (d, *J* = 0.59 Hz, 3 H) 2.86 - 3.04 (m, 3 H) 3.33 - 3.41 (m, 1 H) 3.93 (dd, *J* = 14.18 및 6.55 Hz, 1 H) 4.56 (d, *J* = 9.98 Hz, 1 H) 5.92 (d, *J* = 0.78 Hz, 1 H) 6.70 (dt, *J* = 7.58 및 1.30 Hz, 1 H) 6.80 - 6.86 (m, 2 H) 6.95 (t, *J* = 1.76 Hz, 1 H) 7.06 - 7.11 (m, 1 H) 7.13 - 7.17 (m, 1 H) 7.17 - 7.23 (m, 2 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 469 $[M + H]^+$.

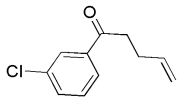
[1886] 실시예 62

[1887] (*rac*) 2-((2'S,3'R,5'R)-6-클로로-3'-(3-클로로페닐)-1'-(시클로프로필메틸)-2,6'-디옥소스피로[인돌린-3,2'-피페리딘]-5'-일)아세트산.



[1888]

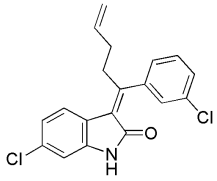
[1889] 단계 A. 1-(3-클로로페닐)펜트-4-엔-1-온



[1890]

[1891] THF (60 mL) 내 3-클로로벤조일 클로라이드 (7 ml, 54.7 mmol)의 용액에 구리 (I) 요오드 (0.521 g, 2.73 mmol)를 부가하였다. 슬러리를 -10 ℃까지 냉각하고 3-부테닐마그네슘 브로마이드 (THF 내 0.5M) (112 ml, 55.8 mmol)를 30 분에 걸쳐 캐뉼라를 통해 한방울씩 부가하였다. 반응 혼합물을 -10 ℃에서 1 시간 동안 교반하고 이후 실온까지 가온하였다. 반응 혼합물을 25 mL까지 농축하고 100 mL DCM 및 100 mL 1M HCl로 희석하였다. 층들을 분리하고 유기층을 여과하였다. 여액을 포화 $NaHCO_3$으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: 헥산 내 0 내지 50% DCM)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

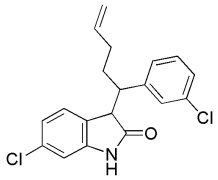
[1892] 단계 B. 6-클로로-3-(1-(3-클로로페닐)펜트-4-에닐리덴)인돌린-2-온



[1893]

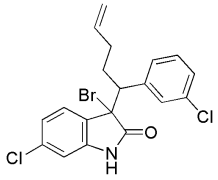
[1894] 톨루엔 (50 mL) 내 1-(3-클로로페닐)펜트-4-엔-1-온 (실시예 62, 단계 A) (14.86 g, 76 mmol) 및 6-클로로인돌린-2-온 (12.79 g, 76 mmol)의 혼합물에 실온에서 피롤리딘 (6.31 mL, 76 mmol)을 부가하였다. 슬러리를 Dean Stark 트랩으로 6 시간 동안 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: 헥산 내 10 내지 20% EtOAc)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[1895] 단계 C. 6-클로로-3-(1-(3-클로로페닐)펜트-4-에닐)인돌린-2-온

[1896] 

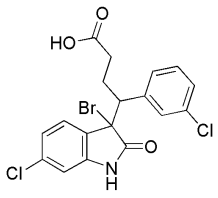
[1897] MeOH (200 mL) 내 6-클로로-3-(1-(3-클로로페닐)펜트-4-에닐리덴)인돌린-2-온 (실시예 62, 단계 B) (12.81 g, 37.2 mmol)의 노란색 슬러리에 실온에서 나트륨 보로히드라이드 (1.689 g, 44.7 mmol)를 천천히 부가하였다. 기체의 형성을 관찰하였다. 노란색 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 부가적인 나트륨 보로히드라이드 (1.689 g, 44.7 mmol)를 천천히 부가하고 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (200 mL)에 부었다. 침천물을 형성하고 혼합물을 15 분 동안 초음파처리하고 이후 여과하였다. 여액을 감압 하에서 36 mL까지 농축하고 이후 EtOAc로 두 번 추출하였다. 유기층을 조합시켜, Na_2SO_4 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다 표제 화합물을 얻었다.

[1898] 단계 D. 3-브로모-6-클로로-3-(1-(3-클로로페닐)펜트-4-에닐)인돌린-2-온

[1899] 

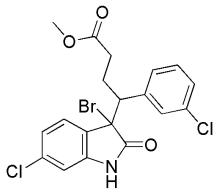
[1900] THF (200 mL) 내 6-클로로-3-(1-(3-클로로페닐)펜트-4-에닐)인돌린-2-온 (실시예 62, 단계 C (13.0 g, 37.5 mmol)의 용액(먼저 Ar로 탈기됨) 에 -78 ℃에서 Ar 하에서 N1,N1,N2,N2-테트라메틸에탄-1,2-디아민 (11.79 mL, 79 mmol) (먼저 Ar로 탈기됨) 및 부틸리튬 (헥산 내 1.6 M) (49.3 mL, 79 mmol) (먼저 Ar로 탈기됨) 을 부가 깔대기를 통해 부가하였다. 밝은 갈색 반응 혼합물을 -78 ℃에서 30 분 동안 교반하고, 호일에 싸고 및 THF (50 mL) 내 재결정된 1-브로모피롤리딘-2,5-디온 (6.68 g, 37.5 mmol) (먼저 Ar로 탈기됨)을 캐뉼라를 통해 부가하였다. 부가 후 반응물을 일염기성 포화 칼륨 포스페이트로 즉시 퀀칭하고, 실온까지 가온하였다. 상기 혼합물을 EtOAc로 두 번 추출하였다. 유기층을 조합시켜, Na_2SO_4 상에서 건조하고 및 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: 헥산 내 0 내지 10% EtOAc)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 1:1.7 비율의 부분입체이성질체로서 얻었다.

[1901] 단계 E. 4-(3-브로모-6-클로로-2-옥소인돌린-3-일)-4-(3-클로로페닐)부탄산

[1902] 

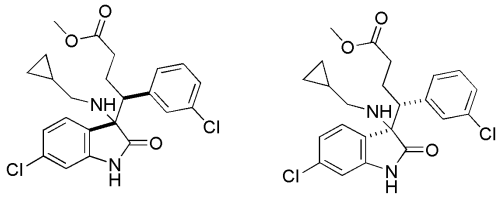
[1903] H_2O/CCl_4/MeCN (1.5/1/1) (80mL/50mL/50 mL) 내 3-브로모-6-클로로-3-(1-(3-클로로페닐)펜트-4-에닐)인돌린-2-온 (실시예 62, 단계 D) (7.74 g, 18.21 mmol)의 빠르게 교반된 용액에 나트륨 페리오데이트 (15.58 g, 72.8 mmol) 및 루테늄(III) 클로라이드 히드레이트 (0.205 g, 0.910 mmol)를 부가하였다. 반응 혼합물을 30 분 동안 격렬하게 교반하고 반응물을 TLC에 의해 모니터링 하였다. 반응 혼합물을 산성화하고 (10% 시트르산) 및 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고 및 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: 헥산 내 30 내지 70% EtOAc)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

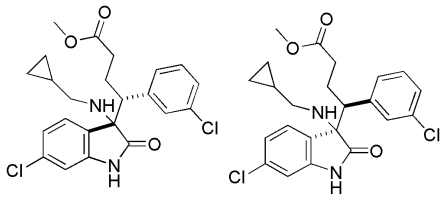
[1904] 단계 F. 메틸 4-(3-브로모-6-클로로-2-옥소인돌린-3-일)-4-(3-클로로페닐)부타노에이트

[1905] 

[1906] MeOH (120 mL) 내 4-(3-브로모-6-클로로-2-옥소인돌린-3-일)-4-(3-클로로페닐)부탄산 (실시예 62, 단계 E) (5.38 g, 12.14 mmol)의 용액에 실온에서 농축된 황산을 한 방울씩 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하고 이후 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: 헥산 내 0 내지 50% EtOAc)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

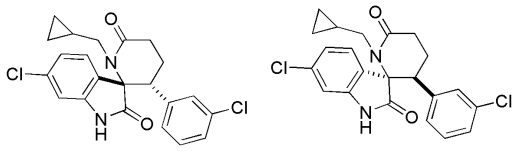
[1907] 단계 G. (*rac*) (S)-메틸 4-((S)-6-클로로-3-(시클로프로필메틸아미노)-2-옥소인돌린-3-일)-4-(3-클로로페닐)부타노에이트 및 (*rac*) (R)-메틸 4-((S)-6-클로로-3-(시클로프로필메틸아미노)-2-옥소인돌린-3-일)-4-(3-클로로페닐)부타노에이트

[1908] 

[1909] 

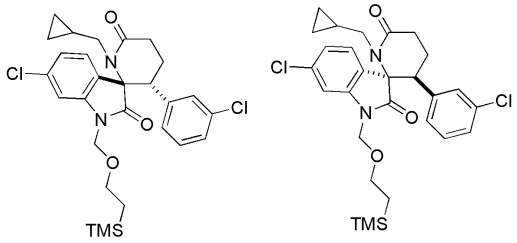
[1910] DCE (4 mL) 내 메틸 4-(3-브로모-6-클로로-2-옥소인돌린-3-일)-4-(3-클로로페닐) 부타노에이트 (실시예 62, 단계 F) (110 mg, 0.241 mmol)의 용액을 가열 환류시켰다. DCE (1 mL) 내 탄산 세슘 (157 mg, 0.481 mmol) 및 시클로프로필메틸아민 히드로클로라이드 (25.9 mg, 0.241 mmol)를 일 부분씩 부가하였다. 반응 혼합물을 5 시간 동안 가열 환류시키고 이후 실온까지 냉각하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 DCM으로 세척하였다. 여액을 농축하고 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: 헥산 내 20 내지 60% EtOAc)에 의해 부분입체이성질성 쌍을 분리하여 표제 화합물을 얻었다. 극성이 더 큰 이성질체는 실시예 62, 단계 H에서 사용된다.

[1911] 단계 H. (rac) (2'S,3'R)-6-클로로-3'-(3-클로로페닐)-1'-(시클로프로필메틸)스피로 [인돌린-3,2'-피페리딘]-2,6'-디온

[1912] 

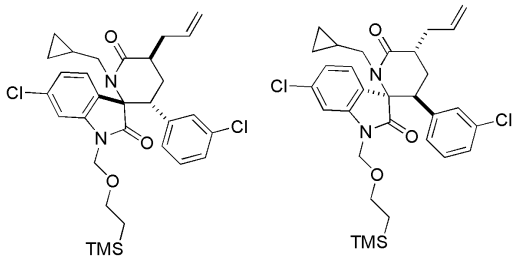
[1913] DCM 내 (*rac*) (R)-메틸 4-((S)-6-클로로-3-(시클로프로필메틸아미노)-2-옥소인돌린-3-일)-4-(3-클로로페닐)부타노에이트 (실시예 62, 단계 G, 극성이 더 큰 이성질체)의 용액을 포화 $NaHCO_3$으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 증류 자일렌 (5 mL)에 용해하고 반응 혼합물을 24 시간 동안 135 까지 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고 및 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: 헥산 내 20 내지 60% EtOAc)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[1914] 단계 I. (*rac*) (2'S,3'R)-6-클로로-3'-(3-클로로페닐)-1'-(시클로프로필메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)스피로[인돌린-3,2'-피페리딘]-2,6'-디온

[1915] 

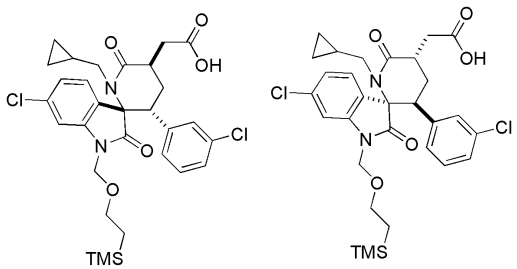
[1916] DMF (2 mL) 내 (*rac*) (2'S,3'R)-6-클로로-3'-(3-클로로페닐)-1'-(시클로프로필메틸)스피로 [인돌린-3,2'-피페리딘]-2,6'-디온 (실시예 62, 단계 H) (114 mg, 0.274 mmol)의 용액에 0 ℃에서 광물유 내 60% 나트륨 히드라이드의 분산액 (10.98 mg, 0.274 mmol) 이후 (2-(클로로메톡시)에틸)트리메틸실란 (48.4 μL, 0.274 mmol)을 부가하였다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 30 분 동안 교반하고 이후 실온까지 가온하고 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음 물에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 1M LiCl, 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: 헥산 내 0 내지 50% EtOAc)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[1917] 단계 J. (*rac*) (2'S,3'R,5'S)-5'-알릴-6-클로로-3'-(3-클로로페닐)-1'-(시클로프로필메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)스피로[인돌린-3,2'-피페리딘]-2,6'-디온

[1918] 

[1919] THF (1 mL) 내 (*rac*) (2'S,3'R)-6-클로로-3'-(3-클로로페닐)-1'-(시클로프로필메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)스피로[인돌린-3,2'-피페리딘]-2,6'-디온 (실시예 62, 단계 I) (97mg, 0.178 mmol)의 용액에 -78°C에서 Ar 하에서 갓 제조된 LDA (THF 내 1.0 M) (178 μL, 0.178 mmol)를 부가하였다. 반응물 색깔은 노란 오렌지색으로 변하였다. 반응물을 -78 ℃에서 30 분 동안 교반하고 이후 증류 알릴 브로마이드 (15.39 μL, 0.178 mmol)를 부가하였다. 반응물을 -78 ℃에서 10 분 동안 교반하고 이후 0 까지 가온하였다. 반응물을 포화 NH_4Cl로 퀀칭하고, 실온까지 가온하였다. 혼합물을EtOAc로 희석하고 층들을 분리하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬로 크로마토그래피(용리액: 헥산 내 0 내지 25% EtOAc)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

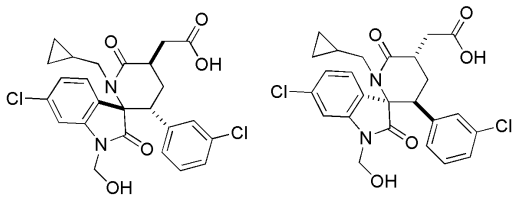
[1920] 단계 K. (*rac*) 2-((2'S,3'R,5'R)-6-클로로-3'-(3-클로로페닐)-1'-(시클로프로필메틸)-2,6'-디옥소-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)스피로[인돌린-3,2'-피페리딘]-5'-일)아세트산

[1921] 

[1922] H_2O/CCl_4/MeCN (0.75ml/.5 mL/.5 mL) 내 (*rac*) (2'S,3'R,5'S)-5'-알릴-6-클로로-3'-(3-클로로페닐)-1'-(시클로프로필메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)스피로[인돌린-3,2'-피페리딘]-2,6'-디온 (실시예 62, 단계 J) (46 mg, 0.079 mmol)의 빠르게 교반된 용액에 나트륨 페리오데이트 (67.2 mg, 0.314 mmol) 및 루테늄(III) 클로라이드 히드레이트 (1.771 mg, 7.85 μmol)를 부가하였다. 반응 혼합물을 19 시간 동안 격렬하게 교반하고 이후 산성화하고 (10% 시트르산) 셀라이트의 플러그를 통해 여과하고 EtOAc로 세척하였다. 여액을 분별깔대기로

이동하여 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다 표제 화합물을 얻었다.

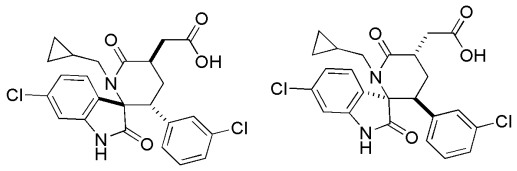
[1923] 단계 L. (*rac*) 2-((2'S,3'R,5'R)-6-클로로-3'-(3-클로로페닐)-1'-(시클로프로필메틸)-1-(히드록시메틸)-2,6'-디옥소스피로[인돌린-3,2'-피페리딘]-5'-일)아세트산



[1924]

[1925] DCM (0.8 mL) 내 (*rac*) 2-((2'S,3'R,5'R)-6-클로로-3*-(3-클로로페닐)-1'-(시클로프로필메틸)-2,6'-디옥소-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)스피로[인돌린-3,2'-피페리딘]-5'-일)아세트산 (실시예 62, 단계 K) (47 mg, 0.078 mmol)의 용액에 실온에서 0.2 mL TFA를 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 19 시간 동안 교반하고, 이후 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: 헥산 내 50 내지 100% EtOAc)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[1926] 단계 M. (*rac*) 2-((2'S,3'R,5'R)-6-클로로-3'-(3-클로로페닐)-1'-(시클로프로필메틸)-2,6'-디옥소스피로[인돌린-3,2'-피페리딘]-5'-일)아세트산

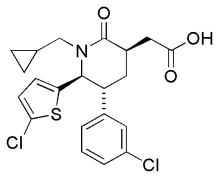


[1927]

[1928] MeOH (1 mL) 내 (*rac*) 2-((2'S,3'R,5'R)-6-클로로-3'-(3-클로로페닐)-1'-(시클로프로필메틸)-1-(히드록시메틸)-2,6'-디옥소스피로[인돌린-3,2'-피페리딘]-5'-일)아세트산 (실시예 62, 단계 L) (12.6 mg, 0.025 mmol)의 용액에 실온에서 DIEA (8.74 μl, 0.050 mmol)를 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응물을 10% 시트르산으로 퀀칭하고 감압 하에서 농축하였다. 역상 분취용 HPLC (컬럼: Gemini-NX C_{18} 5um 컬럼; Penomonex, Torrance, CA; 용리액: 0 내지 100% MeCN +물 내 0.1% TFA + 0.1% TFA)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[1929] ^{1}H NMR (400 MHz, *아세토니트릴-d_3*) δ ppm -0.25 - -0.18 (1 H, m) -0.12 - -0.04 (1 H, m) 0.20 - 0.34 (2 H, m) 0.66 - 0.77 (1 H, m) 1.64 - 1.73 (1 H, m) 2.68 (1 H, dd, *J* = 14.3 및 7.0 Hz) 2.73 - 2.81 (1 H, m) 2.86 - 3.02 (1 H, m) 3.12 - 3.33 (3 H, m) 3.53 - 3.65 (1 H, m) 6.61 (1 H, d, *J* = 1.8 Hz) 6.79 - 6.91 (2 H, m) 7.08 (1 H, t, *J* = 7.8 Hz) 7.11 - 7.20 (2 H, m) 7.49 (1 H, d, *J* = 8.2 Hz) 8.29 (1 H, br s). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 473 $[M + H]^+$.

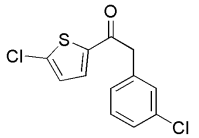
[1930] 실시예 63



[1931]

[1932] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로티오펜-2-일)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

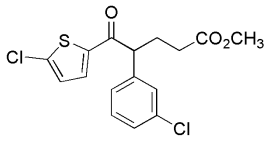
[1933] 단계 A. 2-(3-클로로페닐)-1-(5-클로로티오펜-2-일)에타논



[1934]

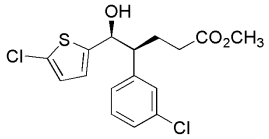
[1935] 500-mL 둥근-바닥 플라스크에 실리카 겔 60 (21 g, 350 mmol)을 부가하고 상기 플라스크를 고진공 하에서 30 분 동안 히트 건을 이용하여 가열하였다. 시스템을 실온까지 냉각하고 인 펜톡사이드 (8.75 mL, 148 mmol)를 부가하였다. 혼합물을 110 ℃ (오일조)에서 고진공 하에서 120 분 동안 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각되도록 두었다. 3-클로로페닐아세트산 (15.6 g, 91 mmol), 2-클로로티오펜 (33.8 mL, 366 mmol) 및 DCE (50 mL)을 부가하였다. 반응 혼합물을 환류에서 4 시간 동안 교반하였다. LCMS 분석은 반응이 완료됨을 나타내었다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각되도록 두었다. 반응 혼합물을 에테르 (300 mL)로 희석하고 여과하였다. 유기 용액을 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 헥산으로 적정하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 얻었다. 헥산 모액을 농축하여 플래쉬 크로마토그래피(SiO_2, 0 내지 30% EtOAc/Hex, 구배 용리)에 의해 정제하여 표제 화합물의 또다른 회분(batch)을 밝은 노란색 고체로서 얻었다. 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 271 (M+1).

[1936] 단계 B. *rac*. 메틸 4-(3-클로로페닐)-5-(5-클로로티오펜-2-일)-5-옥소펜타노에이트

[1937] 

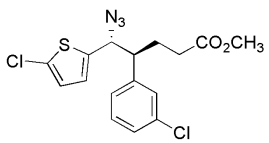
[1938] DCM (60 mL) 내 7.35g (27.1 mmol)의 2-(3-클로로페닐)-1-(5-클로로티오펜-2-일)에타논 (실시예 63, 단계 A) 및 아크릴산 메틸 에스테르 (2.81 mL, 31.2 mmol)의 용액에 DCM (10 mL) 내 1,8-디아자바이시클로[5.4.0]운데크-7-엔 (4.05 mL, 27.1 mmol)을 0 ℃에서 20 분에 걸쳐 천천히 부가하였다. 이후 반응물을 주변 온도까지 가온되도록 두었다. 25℃에서 2일 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고 2N HCl, 물 및 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하였다. 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용액을 여과하고 진공에서 농축하여 미정제 물질을 밝은 노란색 오일로서 얻었다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔의 플러그 상에 흡수시키고 헥산 내 0 % 내지 30% EtOAc의 구배로 용리하는 미리-패킹된 실리카 겔 컬럼 (220 g)을 통해 실리카 겔 상의 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 밝은-노란색 오일로서 얻었다. 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 357 (M+1).

[1939] 단계 C. *rac* (4S, 5S)(4R, 5R) 메틸 4-(3-클로로페닐)-5-(5-클로로티오펜-2-일)-5-히드록시펜타노에이트

[1940] 

[1941] MeOH (100 mL) 내 8.20g (22.95 mmol)의 메틸 4-(3-클로로페닐)-5-(5-클로로티오펜-2-일)-5-옥소펜타노에이트 (실시예 63, 단계 B)의 용액에 나트륨 보로히드레이트 (0.809 mL, 22.95 mmol)를 한 부분씩 0 ℃에서 부가하였다. 이후 반응물을 0 ℃에서 30분 동안 교반하였다. LCMS 분석은 반응이 완료되었음을 나타내었다. 얼음-물을 부가하여 반응을 퀀칭하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하여 대부분의 MeOH를 제거하였다. 잔사를 DCM (3 X 100 mL)으로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 감압 하에서 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피(TLC, SiO_2, 20 내지 30% EtOAc/헥산, 구배 용리)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다.

[1942] 단계 D. *rac*. (4S,5R)(4R, 5S)-메틸-5-아지도-4-(3-클로로페닐)-5-(5-클로로티오펜-2-일) 펜타노에이트

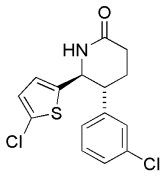
[1943] 

[1944] 톨루엔 (10 mL) 내 1.18 g (3.28 mmol)의 라세미 (4S, 5S)(4R, 5R)-메틸 4-(3-클로로페닐)-5-(5-클로로티오펜-2-일)-5-히드록시펜타노에이트 (실시예 63, 단계 C)의 용액에 1,8-디아자바이시클로[5.4.0]운데크-7-엔 (0.639 mL, 4.27 mmol)을 5 분에 걸쳐 0 ℃에서 교반하면서 부가하였다. 상기 용액에, 디페닐포스포릴 아지드 (0.852 mL, 3.94 mmol)를 8 분의 기간에 걸쳐 한방울씩 부가하였다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 실온까지 14 시간 동안 교반하고 LCMS 분석에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 희석하고 (포화 수성 NH_4Cl), 추출하고 (3 x EtOAc), 세척하였다 (2 x 포화 수성 NaCl 용액). 조합시킨 유기층을 건조하고 (Na_2SO_4) 감압 하에서 농축하였다. 크로마

토그래피를 위해 미정제 물질을 소량의 DCM에 용해시켰다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고 용액을 실리카 겔의 플러그 상에 흡수시키고 헥산 내 0% 내지 60% EtOAc의 구배로 용리하는 Redi-Sep 미리-충전된 실리카 겔 컬럼(40 g)을 통해 크로마토그래피에 의해 정제하여, 라세미 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다.

[1945] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 406 (M+23).

[1946] 단계 E. (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로티오펜-2-일)피페리딘-2-온

[1947] 

[1948] THF/H_2O (4/1, 75 mL) 내 7.8 g (20.3 mmol)의 라세미 (4S,5R)(4R, 5S)-메틸 5-아지도-4-(3-클로로페닐)-5-(5-클로로티오펜-2-일)펜타노에이트 (실시예 63, 단계 D)의 용액에 테트라히드로푸란 내 트리메틸포스핀인, 1.0M 용액(24.36 mL, 24.36 mmol)을 부가하였다. 1 시간 동안 23 ℃에서 교반한 후, LCMS 분석은 반응이 완료됨을 나타내었다. 대부분의 THF를 감압 하에서 제거하고 잔사를 염기성화하고 (얼음-냉각 2 M LiOH) 생성물을 추출하고 (3×DCM) 세척하였다 (2×포화 수성 NaCl 용액). 조합시킨 유기층을 건조하고 (Na_2SO_4) 감압 하에서 농축하여 미정제 아민의 혼합물을 노란색 고체로서 얻었다.

[1949] 상기로부터의 미정제 아민을 MeOH/포화된 수성 $NaHCO_3$(4/1, 60 mL, c = 0.04 M)에 용해시키고 반응물을 3 시간 동안 환류시켰다. LCMS 분석이 반응이 완료될 것을 나타낸 후, 과량의 용매를 감압 하에서 제거하고, 잔사를 희석하고 (물), 추출하고 (2 ×10% MeOH/DCM), 및 세척하였다 (1×포화 수성 NaCl 용액). 조합시킨 유기층을 건조하고 (Na_2SO_4) 감압 하에서 농축하여 미정제 표제 화합물을 얻었다.

[1950] 상기 미정제 물질을 실리카 겔의 플러그 상에 흡수시키고 미리-패킹된 실리카 겔 컬럼 (220 g)을 통해, CH_2Cl_2 내 20 % 내지 100% EtOAc의 구배로 용리하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피에 의해 정제하여, 라세미 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

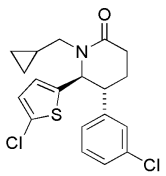
[1951] 라세미 (5R,6S)(5S, 6R)-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로티오펜-2-일)피페리딘-2-온의 개별적인 거울상이성질체를 50 g/분MeOH(+ 20 mM NH_3)를 갖는 250 x 30 mm Chiralcel AS-H 컬럼 상의 키랄 SFC + Thar 350 SFC (Thar Technologies, Inc., Pittsburg, PA)상의 50 g/min CO_2에 의해 분리하였다. 외부 압력 = 100 bar; 온도 = 46 ; 파장 = 245 nm. 런(Run) 시간 = 20 분.; 주기 시간 = 17 분. 표제 화합물 (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로티오펜-2-일)피페리딘-2-온을, 더 빠르게 용리하는 이성질체로서 얻었다.

[1952] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.18 - 7.24 (2 H, m), 7.10 (1 H, m), 6.93 - 6.95 (1 H, m) 6.23 (1 H, d, *J* = 4 Hz), 6.42 (1 H, d, *J* = 4 Hz), 6.09 (1 H, s), 4.73 (1 H, d, *J* = 8 Hz), 2.87 - 2.94 (1 H, m), 2.60 - 2.65 (2 H, m), 2.05 - 2.25 (2 H, m); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 326 (M+1); $[\alpha]_D$ = + 165.8 (T = 24.7 , c = 0.104, $CHCl_3$)

[1953] 또한 상기 방법에 의해 얻어진 것은 더 느리게 용리하는 이성질체로서 표제 화합물인, (5S,6R)-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로티오펜-2-일)피페리딘-2-온의 거울상이성질체였다.

[1954] $[\alpha]_D$ = - 158 (T = 24.8 , c = 0.104, $CHCl_3$)

[1955] 단계 F. *rac*. (5R,6S)(5S,6R)-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로티오펜-2-일)-1-(시클로프로필메틸)피페리딘-2-온

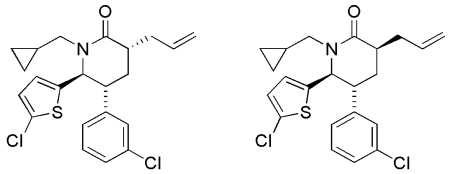
[1956] 

[1957] 실시예 35, 단계 A에 기술된 바와 같이 라세미 (5R,6S), (5S,6R)-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로티오펜-2-일)피

페리딘-2-온 (실시예 63, 단계 E)로부터 표제 화합물을 제조하였다.

[1958] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.34 (1H, br s), 7.25 - 7.30 (2 H, m), 7.13 - 7.17 (1 H, m), 6.74 (1 H, d, *J* = 4 Hz), 6.56 (1 H, d, *J* = 4 Hz), 5.06 (1 H, d, *J* = 4 Hz), 4.13 - 4.19 (1H, m), 3.19 - 3.23 (1 H, m), 2.46 - 2.60 (3H, m), 2.23 - 2.29 (1 H, m), 2.01 - 2.10 (1 H, m), 1.05 - 1.13 (1 H, m), 0.59 - 0.66 (1 H, m), 0.49 - 0.56 (1 H, m), 0.27 - 0.33 (1 H, m), 0.18 - 0.24 (1 H, m). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 380 (M+1).

[1959] 단계 G. (3R,5R,6S) (3S,5S,6R)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)피페리딘-2-온 및 (3S,5R,6S) (3R,5S,6R)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)피페리딘-2-온

[1960] 

[1961] 실시예 1, 단계 G 에 기술된 바와 같이 라세미 ((5R, 6S)(5S, 6R)-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로티오펜-2-일)-1-(시클로프로필메틸)피페리딘-2-온 (실시예 63, 단계 F)로부터 표제 화합물을 제조하였고 입체이성질체의 혼합물을 얻었다. 개별적인 라세미 입체이성질체를 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 분리하였다.

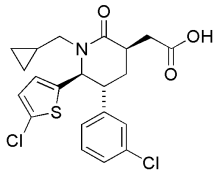
[1962] 표제 화합물 (3R,5R,6S) (3S,5S,6R)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)피페리딘-2-온을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 더 빠르게 용리하는 이성질체 (극성이 더 작은 이성질체)로서 얻었다.

[1963] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.16 - 7.23 (2 H, m), 7.10 - 7.12 (1 H, m), 6.60 (1 H, d, *J* = 4 Hz), 6.32 (1 H, d, *J* = 4 Hz), 5.75 - 5.84 (1H, m), 5.05 - 5.12 (2 H, m), 4.76 (1 h, d, *J* = 8 Hz), 3.98 - 4.03 (1 H, m), 3.04 - 3.10 (1 H, m), 2.75 - 2.81 (1 H, m), 2.51 - 2.63 (2H, m), 2.35 - 2.42 (1 H, m), 2.05 - 2.11 (1 H, m), 1.89 - 1.99 (1 H, m), 0.88 - 0.98 (1 H, m), 0.49 - 0.56 (1 H, m), 0.39 - 0.46 (1 H, m), 0.19 - 0.25 (1 H, m), 0.07 - 0.13 (1 H, m). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 420 (M+1).

[1964] 표제 화합물 (3S,5R,6S) (3R,5S,6R)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)피페리딘-2-온을 실리카 겔 크로마토그래피 상에서 더 느리게 용리하는 이성질체로서 얻었다.

[1965] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.42 (1 H, br s) 726 - 7.31 (1 H, m), 7.19 - 7.23 (1 H, m),6.79 (1 H, d, *J* = 4 Hz), 6.60 (1 H, d, *J* = 4 Hz), 5.70 - 5.80 (1H, m), 5.06 - 5.15 (3 H, m), 4.18 - 4.23 (1 H, m), 3.26 - 3.29 (1 H, m), 2.62 - 2.68 (1 H, m), 2.41 - 2.51 (2H, m), 2.31 - 2.38 (1 H, m), 2.15 - 2.22 (1 H, m), 1.92 - 1.98 (1 H, m), 1.11 - 1.21 (1 H, m), 0.63 - 0.69 (1 H, m), 0.54 - 0.60 (1 H, m), 0.24 - 0.34 (2 H, m). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 420 (M+1).

[1966] 단계 H. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로티오펜-2-일)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[1967] 

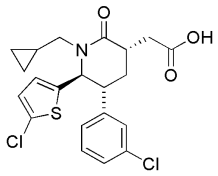
[1968] 실시예 1, 단계 H에 기술된 바와 같이 라세미 (3R,5R,6S)(3S,5S,6R)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)피페리딘-2-온 (실시예 63, 단계 G)으로부터 표제 화합물을 제조하였고, CHRALCEL® OJ 컬럼 (Daicel, Fort Lee, NJ) 상의 키랄 SFC에 의해 재용해시켰다. 이것을 더 느리게 용리하는 이성질체로서 얻었다.

[1969] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.45 (1 H, br s) 7.31 - 7.34 (2 H, m), 7.23 - 7.35 (1 H, m),6.84

(1 H, d, *J* = 4 Hz), 6.74 (1 H, d, *J* = 4 Hz), 5.27 (1 H, br s), 4.22 - 4.27 (1 H, m), 3.33 (1 H, br s), 2.76 - 2.84 (1 H, m), 2.52 - 2.63 (3H, m), 2.31 - 2.36 (1 H, m), 1.96 - 2.02 (1 H, m), 1.15 1.24 (1 H, m), 0.71 - 0.77 (1 H, m), 0.60 - 0.67 (1 H, m), 0.34 - 0.40 (1 H, m), 0.27 - 0.33 (1 H, m). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 438 (M+1).

[1970] 실시예 64

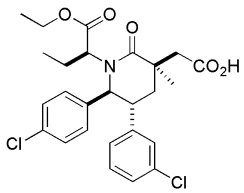
[1971] 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로티오펜-2-일)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[1972] 

[1973] 실시예 1, 단계 H에 기술된 바와 같이 라세미 (3R,5R,6S)(3S,5S,6R)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)피페리딘-2-온 (실시예 63, 단계 G)으로부터 표제 화합물을 제조하였고, AD 컬럼 상의 키랄 SFC에 의해 재용해시켰다. 이것은 Chiralcel®(Daicel, Fort Lee, NJ) AD 컬럼 상에서 더 느리게 용리하는 이성질체로서 얻었다 .

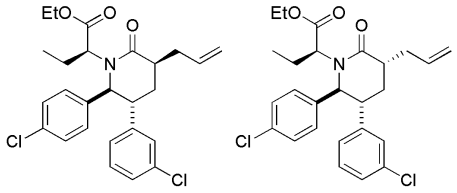
[1974] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.17 - 7.24 (2 H, m), 7.09 - 7.10 (1 H, m), 6.90 - 6.92 (1H, m), 6.62 (1 H, d, *J* = 4 Hz), 6.35 (1 H, d, *J* = 4 Hz), 4.80 (1 H, d, *J* = 12 Hz), 3.94 - 3.99 (1 H, m), 3.11 - 3.18 (1 H, m), 2.99 - 3.16 (1 H, m), 2.54 - 2.66 (2H, m), 2.09 - 2.22 (2 H, m), 0.87 - 0.98 (1 H, m), 0.50 - 0.57 (1 H, m), 0.40 - 0.47 (1 H, m), 0.18 - 0.24 (1 H, m), 0.07 - 0.13 (1 H, m). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 438 (M+1).

[1975] 실시예 65

[1976] 

[1977] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-에톡시-1-옥소부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

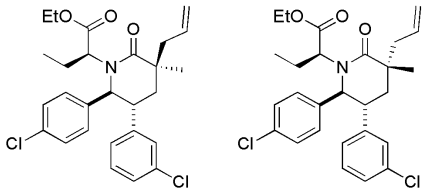
[1978] 단계 A. (S)-에틸 2-((3R,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트 및 (S)-에틸 2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트

[1979] 

[1980] THF (3.30 mL, 0.25 M) 내 362 mg (833 μmol)의 (S)-에틸 2-((2S,3R)-3-(3-클로로페닐)-2-(4-클로로페닐)-6-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트 (실시예 9, 단계 A) 및 알릴 브로마이드 (87 μl, 1000 μmol)의 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴) 아미드 (THF 내 1M 용액; 875 μl, 875 μmol)를 -78 ℃에서 한방울씩 부가하였다. -78 ℃에서 3 시간 동안 교반한 후, 반응물을 퀀칭하고 (포화 수성 NH_4Cl), 추출하였다 (2×EtOAc). 조합시킨 유기층을 물 및 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 크로마토그래피(12 g SiO_2, 15 내지 20% EtOAc/Hex, 구배 용리)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 입체이성질체의 혼합물로서 얻었다.

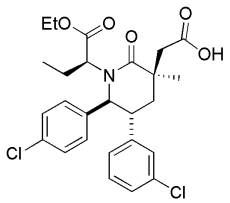
[1981] 단계 B. (2S)-에틸 2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트 및 (2S)-에틸 2-((3R,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-

일)부타노에이트

[1982] 

[1983] 15mL의 THF 내 0.66 g (1.39 mmol)의 (S)-에틸 2-((5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트 (실시예 65, 단계 A; 부분입체이성질체의 혼합물) 및 요오도메탄 (0.592g, 4.17 mmol)의 용액에 LHMDS (THF 내 1.0M 용액; 4.17 mL, 4.17 mmol)를 실온에서 부가하였다. 12시간 동안 교반한 후, 반응물을 퀀칭하고 (포화 수성 NH_4Cl), 추출하였다 (2 × EtOAc). 조합시킨 유기층을 물 및 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 역상 분취용 HPLC (GeminiTM Prep C18 5mm 컬럼, Phenomenex, Torrance, CA; 용리액: 10 내지 90% 아세토니트릴 +물 내 0.1% TFA + 0.1% TFA, 구배 용리)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 입체이성질체의 혼합물로서 얻었다.

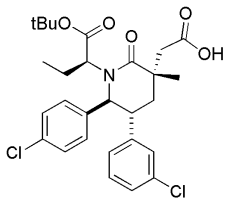
[1984] 단계 D. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-에톡시-1-옥소부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[1985] 

[1986] H_2O/CCl_4/MeCN (4.0/2.0/2.0, 8.0mL) 내 0.28g (0.573 mmol)의 (2S)-에틸 2-((5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일) 부타노에이트 (실시예 65, 단계 B; 부분입체이성질체의 혼합물)의 빠르게 교반한 용액에 나트륨 페리오데이트 (0.490 g, 2.29 mmol), 이후 루테늄(III) 클로라이드 히드레이트 (0.013 g, 0.057 mmol)를 부가하였다. 12 시간 동안 격렬하게 교반한 후, 반응물을 산성화하고 (10% 시트르산) EtOAc로 희석하였다. 불용성 물질을 셀라이트®(J.T. Baker, PhiUipsberg, NJ, 규조토)의 패드를 통해 여과하여 제거하였다. 여액을 추출하였다 (2×EtOAc). 조합시킨 유기층을 물 및 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 역상 분취용 HPLC (GeminiTM Prep C18 5mm 컬럼, Phenomenex, Torrance, CA; 용리액: 10 내지 90% 아세토니트릴 +물 내 0.1% TFA + 0.1% TFA, 구배 용리)에 의해 잔사를 정제하여 첫번째 용리하는 이성질체로서 표제 화합물을 백색 분말로서 얻었다.

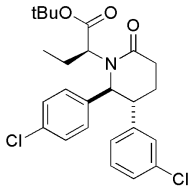
[1987] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.59 (t, *J*=7.6 Hz, 3 H), 1.28 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H), 1.44 (s, 3 H), 1.50 - 1.64 (m, 1 H), 2.10 - 2.19 (m, 1 H), 2.19 - 2.37 (m, 2 H), 2.86 (q, *J*=14.5 Hz, 2 H), 3.19 - 3.35 (m, 2 H), 4.11 - 4.27 (m, 2 H), 4.58 (d, *J*=10.5 Hz, 1 H), 6.77 (m, 1 H) 6.93 - 7.05 (m, 3 H) 7.05 - 7.17 (m, 2 H) 7.20 - 7.33 (m, 2 H); MS (ESI) 506.2 $[M+H]^+$. 504.1 $[M-H]^-$.

[1988] 실시예 66

[1989] 

[1990] 2-((3S,5R,6S)-1-((S)-1-tert-부톡시-1-옥소부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산:

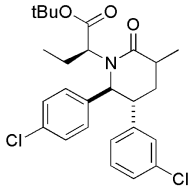
[1991] 단계 A. (S)-tert-부틸2-((2S,3R)-3-(3-클로로페닐)-2-(4-클로로페닐)-6-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트



[1992]

[1993] 에틸 2-브로모부타노에이트를 *t*-부틸2-브로모부타노에이트로 치환하여, 실시예 9, 단계 A에 기술된 바와 같이 표제 화합물을 합성하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(30% EtOAc/헥산)에 의해 정제함으로써 더 빠르게 용리하는 성분으로서 표제 화합물을 백색 폼으로서 얻었다.

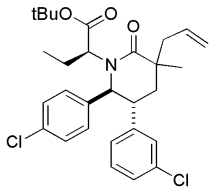
[1994] 단계 B. (2S)-tert-부틸2-((2S,3R)-3-(3-클로로페닐)-2-(4-클로로페닐)-5-메틸-6-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트



[1995]

[1996] THF (120.0 mL) 내 11.2 g (24.2 mmol)의 (*S*)-*tert*-부틸2-((2S,3R)-3-(3-클로로페닐)-2-(4-클로로페닐)-6-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트 (실시예 66, 단계 A) 및 요오도메탄 (1.813 mL, 29.1 mmol)의 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 내 1M 용액; 26.6 mL, 26.6 mmol)를 -78 ℃에서 부가하였다. 반응물을 실온까지 가온되도록 두고, 이후 퀀칭하고(포화 수성 NH_4Cl) 및 추출하였다 (2 × EtOAc). 조합시킨 유기층을 물 및 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔의 플러그 상에 흡수시키고 헥산 내 10 % 내지 30 % EtOAc의 구배로 용리하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 입체이성질체의 혼합물로서 얻었다.

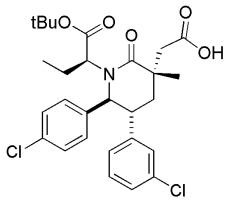
[1997] 단계 C. (2S)-tert-부틸2-((5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트



[1998]

[1999] THF (210 mL) 내 10.2 g(21.4 mmol)의 (2S)-*tert*-부틸2-((2S,3R)-3-(3-클로로페닐)-2-(4-클로로페닐)-5-메틸-6-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트 (실시예 66, 단계 B, 부분입체이성질체의 혼합물) 및 알릴 브로마이드 (7.24 mL, 86 mmol)의 용액에 LHMDS, (THF 내 1.0M 용액; 64.2 mL, 64.2 mmol)를 실온에서 부가하였다. 5분 동안 실온에서 교반되게 하였다. 이후 반응 혼합물을 50 ℃에서 3시간 동안 가열하였다. 포화 수성 NH_4Cl 용액을 부가하고 상기 혼합물을 CH_2Cl_2로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 물 및 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 헥산 내 0% 내지 20% EtOAc의 구배로 용리하는 크로마토그래피에 의해 잔사를 정제하여, 표제 화합물을 C-3에서 입체이성질체의 혼합물로서 얻었다.

[2000] 단계 D. 2-((3S,5R,6S)-1-((S)-1-tert-부톡시-1-옥소부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



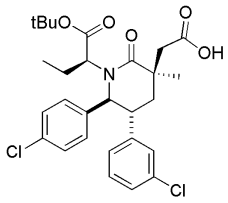
[2001]

[2002] (2S)-*tert*-부틸2-((5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트 (실시예 66, 단계 C, 부분입체이성질체의 혼합물)를 실시예 65, 단계 D에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 산으로 전환시켰다. 미정제 생성물을 역상 분취용 HPLC (GeminiTM Prep C18 5mm 컬럼, Phenomenex, Torrance, CA; 용리액: 10 내지 90% 아세토니트릴 +물 내 0.1% TFA + 0.1% TFA, 구배 용리)에 의해 정제하여 표제 화합물을 첫번째 용리하는 이성질체로서 얻었다.

[2003] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.54 (t, *J*=7.5 Hz, 3 H), 1.41 - 1.55 (m, 14 H), 2.07 - 2.17 (m, 1 H), 2.25 (d, *J*=13.5 Hz, 1 H), 2.28 - 2.42 (m, 1 H), 2.81 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 2.93 - 3.03 (m, 2 H), 3.24 (ddd, *J*=13.3, 10.5, 3.1 Hz, 1 H), 4.58 (d, *J*=10.5 Hz, 1 H), 6.76 (m, 1 H) 6.97 - 7.06 (m, 3 H) 7.08 - 7.20 (m, 2 H) 7.25 (s, 2 H); MS (ESI) 534.1 $[M+H]^+$. 532.0 $[M-H]^-$.

[2004] 추가 용리에 의해 실시예 67을 얻었다.

[2005] 실시예 67

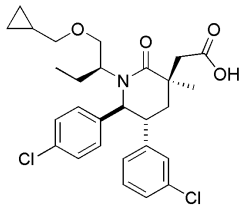


[2006]

[2007] 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-tert-부톡시-1-옥소부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[2008] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 1.00 (t, *J*=7.5 Hz, 3 H), 1.43 (s, 9 H), 1.50 (s, 3 H), 1.93 - 2.27 (m, 4 H), 2.79 (d, *J*=15.3 Hz, 1 H), 3.04 (d, *J*=15.5 Hz, 1 H), 3.15 - 3.29 (m, 2 H), 4.52 (d, *J*=10.4 Hz, 1 H), 6.68 - 6.78 (m, 1 H), 6.90 - 6.98 (m, 1 H), 7.05 - 7.29 (m, 6 H); MS (ESI) 534.1 $[M+H]^+$. 532.0 $[M-H]^-$.

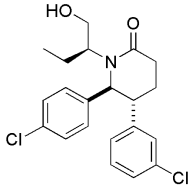
[2009] 실시예 68



[2010]

[2011] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(시클로프로필메톡시)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

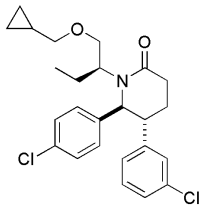
[2012] 단계 A. (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)피페리딘-2-온



[2013]

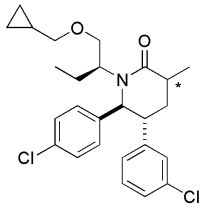
[2014] 45 mL의 Et_2O 내 3g (6.9 mmol)의 (S)-에틸 2-((2S,3R)-3-(3-클로로페닐)-2-(4-클로로페닐)-6-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트 (실시예 9, 단계 A)의 용액에 리튬 테트라히드로보레이트(0.334 g, 13.81 mmol)를 0 ℃에서 부가하였다. 0 ℃에서 50 분 동안 교반한 후, 반응물을 퀀칭하고 (얼음 냉각 10% 시트르산) 및 추출하였다 (2 × EtOAc). 조합시킨 유기층을 물 및 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: 30% 내지 60% EtOAc/헥산, 구배 용리)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[2015] 단계 B. (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(시클로프로필메톡시)부탄-2-일)피페리딘-2-온

[2016] 

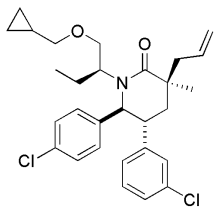
[2017] DMF (20mL) 내 1.48g (3.77 mmol)의 (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)피페리딘-2-온 (실시예 68, 단계 A) 및 브로모메틸시클로프로판 (0.828 mL, 7.54 mmol)의 용액에 나트륨 t-부톡사이드 (0.544 g, 5.66 mmol)를 0 °C에서 부가하였다. 혼합물을 0 °C에서 2 시간 동안 교반하고 이후 실온으로 가온하였다. 이후 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 NH_4Cl 용액으로 퀀칭하고 EtOAc로 추출하였다. 조합시킨 유기 층을 물 및 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: 20%-40% EtOAc/헥산, 구배 용리)에 의해 정제하여 표제 화합물 무색 오일로 얻었다.

[2018] 단계 C. (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(시클로프로필메톡시)부탄-2-일)피페리딘-2-온

[2019] 

[2020] THF (7.0 mL) 내 0.325g (0.73 mmol)의 (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(시클로프로필메톡시)부탄-2-일)피페리딘-2-온 (실시예 68, 단계 B) 및 요오도메탄 (0.055 mL, 0.874 mmol)의 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴) 아미드 (THF 내 1M 용액, 0.8 mL, 0.8 mmol)를 -78 ℃에서 부가하였다. 반응물을 실온까지 가온되도록 두고, 이후 포화 수성 NH_4Cl 용액으로 퀀칭하고 EtOAc로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 물 및 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 미정제 물질을 실리카 겔의 플러그 상에 흡수시키고 헥산 내 10 % 내지 30 % EtOAc의 구배로 용리하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 *로 표시되는 바와 같이 C-3 입체이성질체의 혼합물로서 얻었다.

[2021] 단계 D. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(시클로프로필메톡시)부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온

[2022] 

[2023] THF (5 mL) 내 0.2 g (0.434 mmol)의 (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(시클로프로필메톡시)부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 68, 단계 C, 부분입체이성질체의 혼합물) 및 알릴 브로마이드 (0.147 mL, 1.737 mmol)의 용액에 LHMDS (THF 내 1.0M 용액, 1.3 mL, 1.3 mmol)를 실온에서 부가하였다. 실온

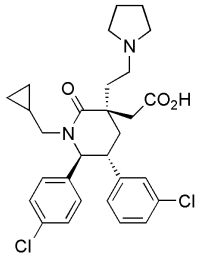
에서 5분 동안 교반하게 하였다. 이후 반응 혼합물을 50 ℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl로 희석하고 CH_2Cl_2로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 물 및 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 미정제 물질을 헥산 내 0 % 내지 20% EtOAc의 구배로 용리하는 크로마토 그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다.

[2024] 단계 E. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(시클로프로필메톡시)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[2025] (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(시클로프로필메톡시)부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 68, 단계 E)을 실시예 1, 단계 H에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 산으로 전환시켜, 표제 화합물을 얻었다.

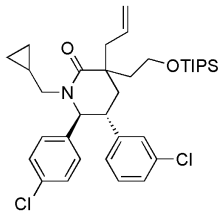
[2026] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.20 - 0.33 (m, 2 H), 0.51 (t, *J*=7.5 Hz, 3 H), 0.57 - 0.70 (m, 2 H), 1.05 - 1.17 (m, 1 H), 1.44 (s, 3 H), 1.48 - 1.62 (m, 1 H), 1.82 - 1.95 (m, 1 H), 2.01 (dd, *J*=13.9, 3.3 Hz, 1 H), 2.20 (t, *J*=13.5 Hz, 1 H), 2.72 (d, *J*=15.1 Hz, 1 H), 2.95 - 3.12 (m, 3 H), 3.24 - 3.40 (m, 3 H), 3.95 (t, *J*=9.8 Hz, 1 H), 4.69 (d, *J*=10.0 Hz, 1 H), 6.72 - 6.80 (m, 1 H), 6.94 - 7.07 (m, 3 H), 7.07 - 7.21 (m, 2 H), 7.25 (d, *J*=8.61 Hz, 2 H);

[2027] 실시예 69

[2028] 

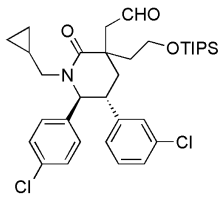
[2029] 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소-3-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)피페리딘-3-일)아세트산

[2030] 단계 A. (5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-3-(2-(트리이소프로필실릴옥시)에틸)피페리딘-2-온

[2031] 

[2032] 건조, 탈기된 THF (60 mL) 내 3.70 g (8.9 mmol)의 (5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)피페리딘-2-온옥소펜타노에이트의 C-3 부분입체이성질체의 혼합물 (실시예 35, 단계 B) 및 20.7 g (63 mmol)의 (2-요오도에톡시)트리이소프로필실란의 용액에 54.5 mL (54.5 mmol)의 THF 내 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드의 1 M 용액을 6 분에 걸쳐 주사기를 통해 천천히 부가하였다. 10 분 후, 오렌지색 용액을 40 ℃까지 가온하고 부가적인 2.25 시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온까지 냉각하고, 포화된 수성 암모늄 클로라이드로 퀀칭하고, EtOAc로 추출하였다 (3X). 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(2-25% EtOAc/헥산, 구배 용리)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물 (C-3 에피머의 혼합물)을 밝은 노란색 오일로서 얻었다.

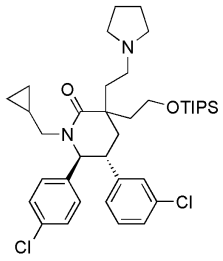
[2033] 단계 B. 2-((5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소-3-(2-(트리이소프로필실릴옥시)에틸)피페리딘-3-일)아세트알데히드



[2034]

[2035] THF (50 mL) 및 물 (17.5 mL) 내 1.28 g (2.08 mmol)의 (5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-3-(2-(트리이소프로필실릴옥시)에틸)피페리딘-2-온 (실시예 69, 단계 A, 부분입체이성질체의 혼합물)의 용액에 촉매량의 사산화 오스뮴을 부가하였다. 25 분 후, 1.34 g (6.25 mmol)의 나트륨 페리오데이트를 부가하였다. 생성된 밝은 갈색 슬러리를 19 시간 동안 교반하고 이후 소결된 깔대기를 통해 여과하였다. 여액을 부분적으로 감압 하에서 농축하고, 이후 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2X). 조합시킨 유기층을 포화된 수성 나트륨 티오설페이트 이후 포화된 수성 나트륨 클로라이드로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 미정제 표제 화합물 (C-3 에피머의 혼합물)을 직접 다음 단계에 사용하였다.

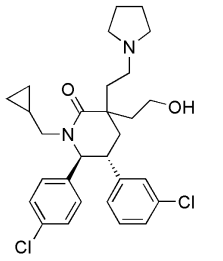
[2036] 단계 C. (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-3-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3-(2-(트리이소프로필실릴옥시)에틸)피페리딘-2-온의 합성



[2037]

[2038] 1.02 g (1.66 mmol)의 미정제 2-((5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소-3-(2-(트리이소프로필실릴옥시)에틸)피페리딘-3-일)아세트알데히드 (실시예 69, 단계 B, 부분입체이성질체의 혼합물), 0.55 mL (6.6 mmol)의 피롤리딘, 880 mg (4.15 mmol)의 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 및 285 μL (4.98 mmol)의 아세트산의 혼합물을 1,2-디클로로에탄 (36 mL) 및 DMF (12 mL)의 혼합물에 현탁하였다. 실온에서 20 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 포화된 수성 중탄산 나트륨으로 퀀칭하고 DCM으로 추출하였다 (3X). 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 미정제 표제 화합물 (C-3 에피머의 혼합물)을 직접 다음 단계에 사용하였다.

[2039] 단계 D. (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-3-(2-히드록시에틸)-3-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)피페리딘-2-온



[2040]

[2041] THF (55 mL) 내 1.12 g (1.66 mmol)의 미정제 (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-3-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3-(2-(트리이소프로필실릴옥시)에틸)피페리딘-2-온 (실시예 69, 단계 C, 부분입체이성질체의 혼합물)의 얼음-냉각된 용액에 8.3 mL (8.3 mmol)의, THF 내 TBAF의 1M 용액을 부가하였다. 실온에서 1.5 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물로 퀀칭하고 EtOAc로 추출하였다 (3X). 조합시킨 유기층을 건조하고 (Na_2SO_4), 및 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(3-30% MeOH/DCM, 구배 용리)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물 (C-3 에피머의 혼합물)을 밝은 노란색 오일로서 얻었다.

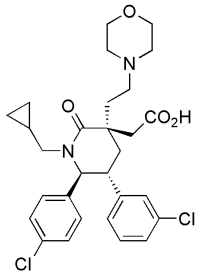
[2042] 단계 E.

2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소-3-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)피페리딘-3-일)아세트산

[2043] 물 (4 mL) 내 2.05 g (20.5 mmol)의 산화 크롬(VI)의 얼음-냉각된 용액을 주사기를 통해 1.75 mL (32.7 mmol)의 황산으로 처리하였다. 혼합물을 부가적인 물 (4 mL)로 희석하고 사용 전에 0 ℃에서 저장하였다. 개별적인 플라스크에, 105 mg (0.21 mmol)의 (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-3-(2-히드록시에틸)-3-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)피페리딘-2-온 (실시예 69, 단계 D, 부분입체이성질체의 혼합물)을 아세톤 (20 mL)에 용해시키고 이후 존스(Jones) 시약 (상기 참조)으로 실온에서 피펫을 통해 천천히 처리하였다. 30분 후, 생성된 암적색 용액을 55 ℃에서 부가적인 17.5 시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에서 농축하였다, 이후 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (4X). 유기층을 Na_2SO_4 상에서 여과하고 여액을 농축하였다. 역상 분취 HPLC (Sunfire Prep C_{18} OBD 10 μm 컬럼 (Waters, Milford, MA), 35분 기간에 걸쳐 물 내 40% MeCN 내지 물 내 55% MeCN의 구배 용리, 여기서 두 용매는 모두 0.1% TFA를 함유함)에 의해 표제 화합물 (단일 거울상이성질체)을 백색 고체로서 얻었다. [원하는 C-3 (3S) 에피머는 극성이 더 작은 에피머이고 두번째로 용리하여 나옴을 주의하라].

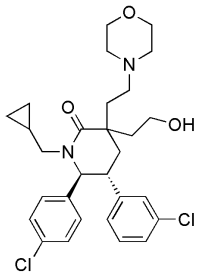
[2044] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 11.11 (1 H, br s), 7.18-7.24 (2 H, m), 7.08-7.18 (2 H, m), 6.99 (1 H, br s), 6.77-6.87 (3 H, m), 4.61 (1 H, dd, *J* = 10.1 Hz, 4.7 Hz), 3.72-3.86 (3 H, m), 3.61 (1 H, br s), 3.36 (1 H, br s), 3.13 (1 H, br s), 2.75-2.97 (4 H, m), 2.20-2.35 (2 H, m), 1.99-2.22 (7 H, m), 0.84 (1 H, br s), 0.36-0.54 (2 H, m), -0.05-0.13 (2 H, m). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 529 (M+1).

[2045] 실시예 70

[2046] 

[2047] 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-3-(2-모폴리노에틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[2048] 단계 A. (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-3-(2-히드록시에틸)-3-(2-모폴리노에틸)피페리딘-2-온

[2049] 

[2050] 94 mg (0.15 mmol)의 미정제 2-((5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소-3-(2-(트리이소프로필실릴옥시)에틸)피페리딘-3-일)아세트알데히드 (실시예 69, 단계 B, 부분입체이성질체의 혼합물), 66 μL (0.76 mmol)의 모폴린, 97 mg (0.46 mmol)의 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 및 30 μL (0.53 mmol)의 아세트산의 혼합물을 1,2-디클로로에탄 (6 mL) 및 DMF (2 mL)의 혼합물에 현탁하였다. 실온에서 20 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 포화된 수성 중탄산 나트륨으로 퀀칭하고 DCM (3X)으로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 잔사의 정제 by 역상 분취용 HPLC (SunFire™ Prep C_{18} OBD 10 μm 컬럼 (Waters, Milford, MA), 30 분 기간에 걸쳐 물 내 50% MeCN 내지 물 내 90% MeCN의 구배 용리, 여기서 두 용매 모두 0.1% TFA를 함유함)에 의해 잔사를 정제하여 상응하는 TIPS 에테르 (C-3 에피

머의 혼합물) 및 상응하는 트리플루오로아세테이트 (C-3 에피머의 혼합물)와 함께 표제 화합물 (C-3 에피머의 혼합물)을 무색 오일로서 얻었다.

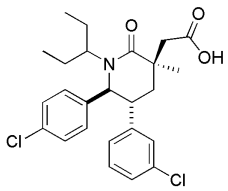
[2051] 이 혼합물을 THF (5 mL)에 용해하고 0.76 mL (0.76 mmol)의 THF 내 TBAF의 1M 용액 으로 처리하였다. 실온에서 3.5 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물로 퀀칭하고 EtOAc로 추출하였다 (3X). 조합시킨 유기층을 건조하고 (Na_2SO_4), 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(8-35% MeOH/DCM, 구배 용리)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물 (C-3 에피머의 혼합물)을 백색 고체로서 얻었다.

[2052] 단계 B. 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-3-(2-모폴리노에틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[2053] 물 (1 mL) 내 403 mg (4.03 mmol)의 크롬(VI) 옥사이드의 얼음-냉각된 용액을 주사기를 통해 343 μL (6.44 mmol)의 황산으로 처리하였다. 상기 용액을 부가적인 물 (1 mL)로 희석하고 사용하기 전에 0 ℃에 저장하였다. 개별적인 플라스크에서, (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-3-(2-히드록시에틸)-3-(2-모폴리노에틸)피페리딘-2-온 (실시예 70, 단계 A, 부분입체이성질체의 혼합물)을 아세톤 (5 mL)에 용해하고 이후 피펫을 통해 존스 시약 (상기 참조)으로 실온에서 천천히 처리하였다. 30 분 후, 생성된 암적색 용액을 55 ℃에서 부가적인 17 시간 동안 가열하였다. 반응물을 감압 하에서 농축하였다, 이후 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3X). 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 역상 분취 HPLC (SunFire™ Prep C_{18} OBD 10 μm 컬럼 (Waters, Milford, MA), 35 분 기간에 걸쳐 물 내 40% MeCN 내지 물 내 60% MeCN의 구배 용리, 여기서 두 용매 모두 0.1% TFA를 함유함)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물 (단일 거울상이성질체) 을 백색 고체로서 얻었다. [원하는 (3S) C-3 에피머는 극성이 더 작은 에피머이고 두번째로 용리됨을 주의하라].

[2054] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 12.05 (1 H, br s), 6.95-7.26 (5 H, m), 6.76-6.88 (3 H, m), 4.64 (1 H, d, *J* = 10.0 Hz), 4.23 (1 H, br s), 3.76-4.10 (5 H, m), 3.43-3.65 (2 H, m), 3.08-3.34 (2 H, m), 2.78-3.01 (3 H, m), 2.41-2.76 (2 H, m), 2.26-2.39 (2 H, m), 2.08-2.24 (2 H, m), 0.85 (1 H, br s), 0.33-0.55 (2 H, m), -0.10-0.15 (2 H, m). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 545 (M+1).

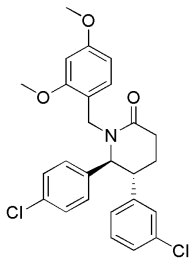
[2055] 실시예 71



[2056]

[2057] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)아세트산

[2058] 단계 A. (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(2,4-디메톡시벤질)피페리딘-2-온.



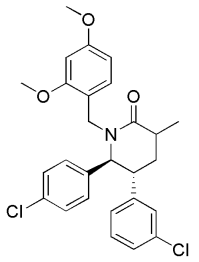
[2059]

[2060] 무수 Et_2O (1153 mL) 내 (2,4-디메톡시페닐)메탄올 (97.00 g, 577 mmol) 및 피리딘 (93 mL, 1153 mmol)의 탁한 용액에 0 ℃에서 질소 하에서 기계적 교반과 함께 1 시간에 걸쳐 티오닐 클로라이드 (116 mL, 1586 mmol)를 한 방울씩 부가하였다. 1 시간 후 반응 혼합물을 2 의 얼음 물에 붓고 층들을 분리하였다. 수성 층을 Et_2O로 추출하고 (2 x 1 L) 및 유기물을 수집하고, 얼음 물 (1.2 L), 냉각 5:1 포화 수성 NaCl 용액/포화 수성 $NaHCO_3$ (1.2 L)로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 여과하고 및 대부분의 에테르를 12 ℃에서 진공에서 제거하였다. 벤젠 (300

mL) 을 부가하였고 혼합물을 100 m의 벤젠이 남을 때까지 12 ℃에서 농축하여 1-(클로로메틸)-2,4-디메톡시벤젠의 용액을 얻었다.

[2061] 80g (250 mmol)의 (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)피페리딘-2-온 (실시예 1, 단계 E) 을 무수 DMF (400 mL)내 NaH (19.98 g, 500 mmol)의 혼합물에 0 ℃에서 질소 하에서 30분에 걸쳐 부분적으로 부가하였다. 부가가 완료된 후 얼음 조를 제거하고 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고 이후 용액을 0 ℃까지 냉각하였다. 냉각된 용액에 벤젠 내 1-(클로로메틸)-2,4-디메톡시벤젠 (107 g, 575 mmol)의 용액을 부가하고 및 반응 혼합물을 실온까지 가온하도록 두었다. 16 시간 후 반응 혼합물을 얼음 물 (2 L)에 붓고 EtOAc로 추출하였다 (3 x 1 L). 유기물을 수집하여, 물 (3 x 1 L), 포화 수성 NaCl 용액 (1 L)으로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 여과하고 진공에서 농축하여 걸쭉한 노란색 오일을 얻었다. 4개의 적층된 330 g 컬럼 및 1개의 1.5 kg 컬럼을 사용하고 35-40-45-50-55% EtOAc/헥산으로 용리하는 Combiflash XL (플래쉬 컬럼 크로마토그래피, Teledyne Isco, Lincoln, NE) 상에서 정제하여 매우 엷은 노란색 오일을 얻었다. 이것을 벤젠에 용해하고 용매를 진공에서 제거하고 진공 하에서 2일 동안 건조하여 표제 화합물을 백색 폼으로서 얻었다 (105.8 g, 90%).

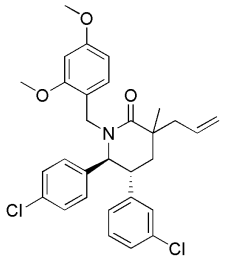
[2062] 단계 B. (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(2,4-디메톡시벤질)-3-메틸피페리딘-2-온.



[2063]

[2064] 무수 THF (994 mL) 내 (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(2,4-디메톡시벤질) 피페리딘-2-온 (실시예 71, 단계 A) (140.34 g, 298 mmol)의 용액을 20 분 동안 용액을 통해 아르곤을 버블링함으로써 탈기하면서 -78 ℃까지 냉각하였다. 요오도메탄 (23.32 mL, 373 mmol)을 부가하고 이후 LHMDS (328 mL, 328 mmol)를 15 분에 걸쳐 부가하였다. 반응 혼합물을 15 분 동안 -78 ℃에서 교반하고 이후 반응물을 냉각 조로부터 꺼내어 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 NH_4Cl의 부가에 의해 퀀칭하고 층들을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc로 추출하고 (2 x 500 mL) 유기물을 수집하고, 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 여과하고 진공에서 농축하여 오렌지색 오일을 얻었다. 1.5 kg SiO_2 컬럼을 갖고 각각 4 L의15-20-25-30-35% EtOAc/헥산으로 용리하는 Combiflash Companion XL (플래쉬 컬럼 크로마토그래피, Teledyne Isco, Lincoln, NE)을 사용하여 정제(소량의DCM의 습식 로딩)하여 표제 화합물을 걸쭉한 매우 엷은 노란색 오일 및 C-3 부분입체이성질체의 3.7:1 혼합물로서 얻었다.

[2065] 단계 C. (5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(2,4-디메톡시벤질)-3-메틸피페리딘-2-온.

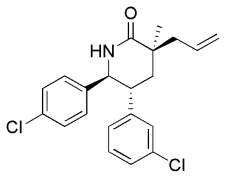


[2066]

[2067] 무수 THF (966 mL) 내 (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(2,4-디메톡시벤질)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 71, 단계 B, C-3 부분입체이성질체의 혼합물) (117.0 g, 242 mmol)의 용액을 20 분 동안 용액을 통해 아르곤을 버블링함으로써 탈기하였다. 알릴 브로마이드 (105 mL, 1208 mmol)를 부가하고 이후 LHMDS (725 mL, 725 mmol)를 20분에 걸쳐 부가하였다. 반응 혼합물을 5 시간 동안 아르곤 하에서 40 ℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고 포화 수성 NH_4Cl (500 mL)의 부가에 의해 반응물을 퀀칭하고 층들을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc로 추출하고 (2 x 1 L) 유기물을 수집하고, 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고 (1 L), 건조하고 ($MgSO_4$), 여과하고 진공에서 농축하여 적색 오일을 얻었다(180 g). 1.5 kg SiO_2 컬럼을 가지고 10-30% EtOAc/헥산으로 용리하는 Biotage 시스템 (Charlotte, NC)을 사용하여 정제하여 표제 화합물을 매우 엷은 노란색 오일로

서 (3S):(3R) 부분입체이성질체의 3.7:1 혼합물로서 얻었다.

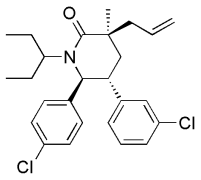
[2068] 단계 D. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-2-온.

[2069] 

[2070] TFA (778 mL, 1.01E+04 mmol) 내 (5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(2,4-디메톡시벤질)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 71, 단계 C, 부분입체이성질체의 혼합물) (105.87 g, 202 mmol)의 용액을 50 ℃에서 2 시간 동안 가열한 후 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔사를 헥산과 공비혼합하여 모든 TFA를 제거하였다. 일부 잔사를 함유하는 진한 보라색 오일을 최소량의 DCM으로 채취하고, 여과하고 및 DCM으로 대강 세척하였다. 여액을 진공에서 농축하여 어두운 보라색 오일을 얻었다. 1.5 kg 컬럼을 가지고 25-40% EtOAc/헥산으로 용리하는 Biotage Isolera (Biotage, Charlotte, NC)를 이용하여 정제(최소량의 DCM을 갖는 습식 충전(wet packed))하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

[2071] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.30 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 2.52 (dd, *J* = 13.7 및 7.1 Hz, 1H), 2.60 (dd, *J* = 13.7 및 7.8 Hz, 1H), 3.06 (m, 1H), 4.50 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 5.17 (m, 2H), 5.81 (br s, 1H), 5.86 (m, 1H), 6.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.12 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H). $[\ ]^{22}_D$ +182.2° (*c* 1.55, $CHCl_3$).

[2072] 단계 E. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(펜탄-3-일)피페리딘-2-온

[2073] 

[2074] 3-브로모펜탄 (17.6 mL) 내 1.81 g (4.8 mmol)의 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 71, 단계 D)의 현탁액에 967 mg (광물유 내 60 wt. %, 24.2 mmol)의 나트륨 히드라이드를 부가하였다. 생성된 유백색 슬러리를 120 ℃에서 20 시간 동안 가열하고, 및 이후 더 많은 3-브로모펜탄 (5.1 mL)을 부가하였다. 120 ℃에서 부가적인 24시간 후, 반응물을 실온까지 냉각하고 포화된 수성 암모늄 클로라이드로 퀀칭하였다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고 (3X) 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(2 내지 26% EtOAc/헥산, 구배 용리)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

[2075] 단계 F. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)아세트산의 합성

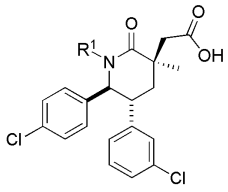
[2076] 아세토니트릴 (4 mL), 사염화탄소 (4 mL) 및 물 (5.9 mL)의 혼합물 내 725 mg (1.63 mmol)의 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(펜탄-3-일)피페리딘-2-온 (실시예 3, 단계 A)의 용액에 1.40 g (6.53 mmol)의 나트륨 페리오데이트 이후 44 mg (0.20 mmol)의 루테늄(III) 클로라이드 히드레이트를 부가하였다. 암갈색 2상성 혼합물을 실온에서 21 시간 동안 격렬하게 교반하고, 이후 1 N HCl로 산성화하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고 셀라이트®(J.T. Baker, PhiUipsberg, NJ, 규조토)의 패드를 통해 여과하였다. 여과 후, 층들을 분리하고 수성 층을 EtOAc로 추출하였다 (1X). 조합시킨 유기층을 포화된 수성 나트륨 클로라이드로 세척하고 (1X), 이후 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(0 내지 25% MeOH/DCM, 구배 용리)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

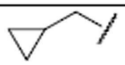
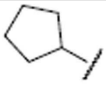
[2077] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.06-7.27 (5 H, m), 6.90-7.01 (2 H, m), 6.68 (d, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 4.34 (1 H, d, *J* = 10.4 Hz), 3.00-3.15 (2 H, m), 2.63-2.79 (2 H, m), 2.15-2.27 (1 H, m), 1.85-2.03 (3 H, m), 1.51 (s, 3 H), 1.38-1.51 (2 H, m), 0.95 (3 H, t, *J* = 7.4 Hz), 0.50 (3 H, t, *J* = 7.4 Hz). 질량 스펙트럼

(ESI) m/z = 462 (M+1).

[2078] 실시예 72 - 75를, 예를 들면 71에서 기술된 것과 유사한 공정으로, 단계 E에서 3-브로모펜탄을 적절한 양의 알킬할라이드로 치환하여 제조하였다.

[2079]



실시예	R^1
72	
73	
74	
75	

[2080]

[2081] 실시예 72

[2082] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로프로필메틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[2083] 1H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.29 (2 H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.12 7.24 (3 H, m), 6.90 (2 H, d, J = 8.6 Hz), 6.88 - 6.82 (1 H, m), 4.80 (1 H, d, *J* = 8.4 Hz), 4.02 (1 H, dd, *J* = 14.1, 6.8 Hz), 3.11 - 3.03 (1 H, m), 2.98 (1 H, d, *J* = 15.5 Hz), 2.68 (1 H, d, *J* = 15.5 Hz), 2.37 (1 H, dd, *J* = 14.1, 7.4 Hz), 2.23 - 2.14 (1 H, m), 2.13 - 2.05 (1 H, m), 1.39 (3 H, s), 1.03 - 0.94 (1 H, m), 0.62 - 0. 46 (2 H, m), 0.23 - 0.08 (1 H, m); MS (ESI) 446.0 $[M + H]^+$, 444.1 $[M-H]^-$

[2084] 실시예 73

[2085] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[2086] 1H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.27 (2 H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.14 7.20 (2 H, m), 7.02 (1 H, s), 6.97 (2 H, d, *J* = 7.8 Hz), 6.75 (1 H, d, *J* = 7.6 Hz), 4.49 (1 H, d, *J* = 9.0 Hz), 3.45 (1 H, m), 3.08 (1 H, m), 2.98 (1 H, d, *J* = 15.2 Hz), 2.77 (1 H, d, *J* = 15.2 Hz), 2.08 (2 H, m), 1.38 (3 H, s), 1.24 (6 H, t, *J* = 6.7 Hz); MS (ESI) 434.0 $[M + H]^+$.

[2087] 실시예 74

[2088] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-시클로부틸-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

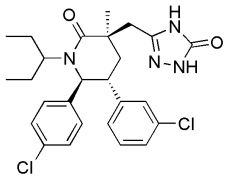
[2089] 1H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.15-7.26 (3 H, m), 7.17 (1 H, m), 7.04 (1 H, s), 6.65-6.79 (3 H, m), 4.65 (1 H, d, *J* = 8.8 Hz), 3.85 (1 H, m), 3.05 (1 H, d, *J* = 15.8 Hz), 2.85 (1 H, m), 2.60 (1 H, d, *J* = 15.8 Hz), 2.45 (1 H, m), 2.20 (1 H, m), 1.90-2.2.20 (2 H, m), 1.65 (1 H, m), 1.42-1.55 (3 H, m), 1.42 (3 H, s); MS (ESI) 446.0 $[M + H]^+$.

[2090] 실시예 75

[2091] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-시클로펜틸-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

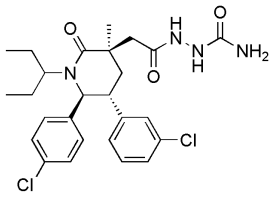
[2092] 1H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.28 (2 H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.14 – 7.25 (2 H, m), 7.06 (1 H, s), 6.93 (2 H, d, *J* = 8.3 Hz), 6.80 (1 H, d, *J* = 7.6 Hz), 4.63 (1 H, d, *J* = 8.1 Hz), 3.40 (1 H, m), 3.03 (1 H, d, *J* = 15.7 Hz), 3.02 (1 H, m), 2.62 (1 H, d, *J* = 15.7 Hz), 1.75-2.13 (7 H, m), 1.26-1.45 (3 H, m), 1.33 (3 H, s); MS (ESI) 460.1 $[M + H]^+$.

[2093] 실시예 76

[2094] 

[2095] (3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-3-((5-옥소-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)-1-(펜탄-3-일)피페리딘-2-온

[2096] 단계 A. 2-(2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)아세틸)히드라진카르복스아미드

[2097] 

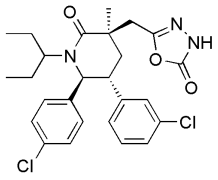
[2098] DMF (13 mL) 내 320 mg (0.69 mmol)의 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)아세트산 (실시예 71, 단계 F) 및 921 mg (2.42 mmol)의 HOBt의 용액에 0.58 mL (4.15 mmol)의 트리에틸아민을 부가하였다. 실온에서 40 분 동안 교반한 후, 270 mg (2.42 mmol)의 세미카르브아지드 히드로클로라이드를 부가하였다. 생성된 암적색 용액을 실온에서 2.5 시간 동안 교반하고, 이후 감압 하에서 농축하였다. 역상 분취 HPLC (Sunfire™ Prep C_{18} OBD 10 μm 컬럼 (Waters, Milford, MA), 30 분의 기간에 걸쳐 물 내 40% MeCN 내지 물 내 90% MeCN의 구배 용리, 여기서 두 용매 모두 0.1% TFA를 함유함)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 밝은 노란색 고체로서 얻었다.

[2099] 단계 B. (3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-3-((5-옥소-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)-1-(펜탄-3-일)피페리딘-2-온

[2100] 259 mg (0.50 mmol)의 2-(2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)아세틸)히드라진카르복스아미드 (실시예 76, 단계 A)를 2 N 수산화 나트륨 수용액 (16 mL)에 현탁하고 3.25 시간 동안 환류 온도에서 가열하였다. 실온까지 냉각하고, 혼합물을 강산성이 될 때까지 농축 HCl로 산성화하고 이후 EtOAc로 추출하였다 (3X). 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 역상 분취 HPLC (Sunfire™ Prep C_{18} OBD 10 μm 컬럼 (Waters, Milford, MA), 30 분의 기간에 걸쳐 물 내 45% MeCN 내지 물 내 75% MeCN의 구배 용리, 여기서 두 용매 모두 0.1% TFA를 함유함)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

[2101] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.36 (1 H, br s), 9.35 (1 H, br s), 7.20-7.27 (3 H, m), 7.05-7.17 (2 H, m), 6.86-6.95 (2 H, m), 6.68 (1 H, d, *J* = 7.8 Hz), 4.34 (1 H, d, *J* = 10.5 Hz), 2.90-3.09 (3 H, m), 2.68-2.76 (1 H, m), 2.21 (1 H, t, *J* = 13.8 Hz), 2.05 (1 H, dd, *J* = 13.9 Hz, 2.9 Hz) 1.85-1.99 (2 H, m), 1.37-1.52 (2 H, m), 1.36 (3 H, s), 0.94 (3 H, t, *J* = 7.4 Hz), 0.50 (3 H, t, *J* = 7.5 Hz). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 501 (M+1), 523 (M+23).

[2102] 실시예 77

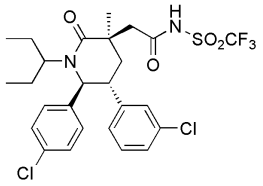
[2103] 

[2104] 5-(((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2(3H)-온

[2105] DCM (1 mL) 내 56 mg (0.19 mmol)의 트리포스겐의 용액을 DCM (4 mL) 내 62 mg (0.13 mmol)의 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)아세토히드라지드 (실시예 76, 단계 B에서 부산물로서 얻음) 및 170 μL (0.98 mmol)의 디이소프로필에틸아민의 용액에 한방울씩 부가하였다. 생성된 밝은 노란색 용액을 실온에서 18 시간 동안 교반하고, 이후 포화된 수성 중탄산 나트륨으로 퀀칭하고 EtOAc로 추출하였다 (3X). 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 역상 분취 HPLC (Sunfire™ Prep C_{18} OBD 10 μm 컬럼, (Waters, Milford, MA) 30 분의 기간에 걸쳐 물 내 40% MeCN 내지 물 내 75% MeCN의 구배 용리, 여기서 두 용매 모두 0.1% TFA를 함유함)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

[2106] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.68 (1 H, br s), 7.08-7.27 (4 H, m), 6.90-7.01 (3 H, m), 6.70 (1 H, d, *J* = 7.4 Hz), 4.35 (1 H, d, *J* = 10.4 Hz), 3.01-3.15 (3 H, m), 2.70-2.79 (1 H, m), 2.15 (1 H, t, *J* = 13.8 Hz), 2.01 (1 H, dd, *J* = 13.8 Hz, 3.1 Hz) 1.82-1.95 (2 H, m), 1.35-1.57 (2 H, m), 1.43 (3 H, s), 0.93 (3 H, t, *J* = 7.4 Hz), 0.51 (3 H, t, *J* = 7.4 Hz). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 502 (M+1).

[2107] 실시예 78

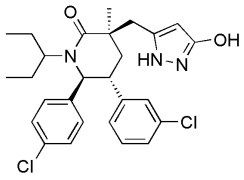
[2108] 

[2109] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)-N-(트리플루오로메틸설포닐)아세트아미드

[2111] DMF (4 mL) 내 47 mg (0.10 mmol)의 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)아세트산 (실시예 71, 단계 F)의 용액에 64 mg (0.34 mmol)의 EDC, 48 mg (0.36 mmol)의 HOBt, 및 촉매량의 DMAP를 부가하였다. 30 분 후, 45.5 mg (0.30 mmol)의 트리플루오로메탄설폰아미드를 부가하였다. 생성된 밝은 노란색 용액을 실온에서 3 시간 동안 교반하고, 이후 감압 하에서 농축하였다. 역상 분취 HPLC (Sunfire™ Prep C_{18} OBD 10 μm 컬럼 (Waters, Milford, MA), 30 분의 기간에 걸쳐 물 내 50% MeCN 내지 물 내 90% MeCN의 구배 용리, 여기서 두 용매 모두 0.1% TFA를 함유함)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

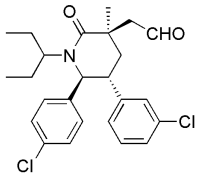
[2112] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.25-7.32 (3 H, m), 7.16-7.20 (1 H, m), 7.11 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 6.92-7.00 (2 H, m), 6.67 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 4.35 (1 H, d, *J* = 10.4 Hz), 3.19 (d, 1 H, *J* = 15.7 Hz), 2.97-3.06 (1 H, m), 2.73-2.83 (1 H, m), 2.68 (1 H, d, *J* = 15.7 Hz), 2.26 (1 H, t, *J* = 13.8 Hz), 1.86-2.08 (3 H, m), 1.52 (3 H, s), 1.39-1.52 (2 H, m), 0.95 (3 H, t, *J* = 7.4 Hz), 0.50 (3 H, t, *J* = 7.4 Hz). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 593 (M+1), 615 (M+23).

[2113] 실시예 79

[2114] 

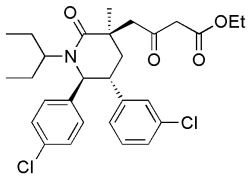
[2115] (3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-((3-히드록시-1H-피라졸-5-일)메틸)-3-메틸-1-(펜탄-3-일)피페리딘-2-온

[2116] 단계 A. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)아세트알데히드

[2117] 

[2118] THF (8 mL) 및 물 (2.8 mL) 내 240 mg (0.54 mmol)의 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(펜탄-3-일)피페리딘-2-온 (실시예 71, 단계 E)의 용액에 촉매량의 사산화 오스뮴을 부가하였다. 1.25 시간 후, 323 mg (1.51 mmol)의 나트륨 페리오데이트를 부가하였다. 생성된 밝은 갈색 슬러리를 실온에서 18.5 시간 동안 교반하고, 이후 소결된 깔대기를 통해 여과하였다. 여액을 부분적으로 감압 하에서 농축하고, 이후 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2X). 조합시킨 유기층을 포화된 수성 나트륨 티오설페이트 및 이후 포화된 수성 나트륨 클로라이드로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 미정제 표제 화합물을 직접 다음 단계에 사용하였다.

[2119] 단계 B. 에틸 4-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)-3-옥소부타노에이트

[2120] 

[2121] DCM (6 mL) 내 160 mg (0.36 mmol)의 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)아세트알데히드 (실시예 79, 단계 A) 및 20.4 mg (0.11 mmol)의 주석(II) 클로라이드의 현탁액에 104 μL (1.00 mmol)의 에틸 디아조아세테이트를 3 분에 걸쳐 주사기를 통해 부가하였다. 생성된 노란색 슬러리를 실온에서 14.25 시간 동안 교반하고, 이후 1 N HCl로 퀀칭하고 EtOAc로 추출하였다 (2X). 조합시킨 유기층을 1 N HCl로 세척하고 (1X), 이후 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 역상 분취 HPLC (Sunfire™ Prep C_{18} OBD 10 μm 컬럼 (Waters, Milford, MA), 30 분의 기간에 걸쳐 물 내 55% MeCN 내지 물 내 85% MeCN의 구배 용리, 여기서 두 용매 모두 0.1% TFA를 함유함)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 밝은 노란색 오일로서 얻었다.

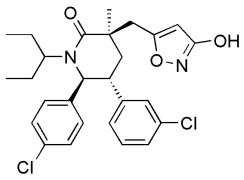
[2122] 단계 C. (3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-((3-히드록시-1H-피라졸-5-일)메틸)-3-메틸-1-(펜탄-3-일)피페리딘-2-온

[2123] 에탄올 (4 mL) 내 42 mg (0.08 mmol)의 에틸 4-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)-3-옥소부타노에이트 (실시예 79, 단계 B)의 용액에 36 μL (0.48 mmol) 히드라진 모노히드레이트 (64-65% 중량백분율 히드라진)을 부가하였다. 생성된 무색 용액을 65 ℃에서 3.5 시간 동안 가열하고, 이후 감압 하에서 농축하였다. 역상 분취 HPLC (Sunfire Prep C_{18} OBD 10 μm 컬럼, 30 분의 기간에 걸쳐 물 내 45% MeCN 내지 물 내 80% MeCN의 구배 용리, 여기서 두 용매 모두 0.1% TFA를 함유함)에 의해 잔사를

정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

[2124] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.23-7.30 (3 H, m), 7.18-7.22 (1 H, m), 7.12 (1 H, t, *J* = 7.7 Hz), 6.90-6.96 (2 H, m), 6.67 (1 H, d, *J* = 7.8 Hz), 5.66 (1 H, s), 4.34 (1 H, d, *J* = 10.6 Hz), 3.42 (1 H, d, *J* = 15.9 Hz), 3.02-3.11 (1 H, m), 2.82 (1 H, d, *J* = 15.9 Hz), 2.68-2.77 (1 H, m), 2.36 (1 H, t, *J* = 13.9 Hz), 1.87-2.03 (3 H, m), 1.40-1.51 (2 H, m), 1.36 (3 H, s), 0.96 (3 H, t, *J* = 7.4 Hz), 0.50 (3 H, t, *J* = 7.5 Hz). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 500 (M+1), 522 (M+23).

[2125] 실시예 80

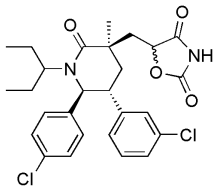
[2126] 

[2127] (3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-((3-히드록시이속사졸-5-일)메틸)-3-메틸-1-(펜탄-3-일)피페리딘-2-온

[2128] 물 (2 mL) 내 65 mg (0.12 mmol)의 에틸 4-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)-3-옥소부타노에이트 (실시예 79, 단계 B)의 얼음-냉각된 슬러리에 53.5 mg (0.77 mmol)의 히드록실아민 히드로클로라이드 및 62 mg (1.55 mmol)의 수산화 나트륨을 부가하였다. 5 분 후, THF (1 mL) 및 MeOH (1 mL)를 부가하였다. 생성된 탁한 밝은 노란색 용액을 0 ℃에서 20 분 동안 교반하고, 이후 실온까지 가온하고 부가적인 6 시간 동안 교반하였다. 반응물을 강산성이 될 때까지 농축 HCl를 한방울씩 부가하여 산성화하고, 이후 물로 희석하고 및 EtOAc로 추출하였다 (4X). 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 역상 분취 HPLC (Sunfire™ Prep C_{18} OBD 10 μm 컬럼 (Waters, Milford, MA), 30 분의 기간에 걸쳐 물 내 55% MeCN 내지 물 내 85% MeCN의 구배 용리, 여기서 두 용매 모두 0.1% TFA를 함유함)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

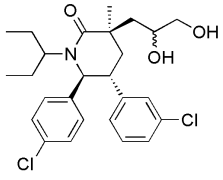
[2129] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.20-7.27 (3 H, m), 7.14-7.20 (1 H, m), 7.11 (1 H, dt, *J* = 7.8 Hz, 3.8 Hz), 6.89-7.01 (3 H, m), 6.70 (1 H, d, *J* = 7.4 Hz), 4.33 (1 H, dd, *J* = 10.5 Hz, 3.4 Hz), 3.59-3.78 (2 H, m), 3.13-3.23 (1 H, m), 3.07 (1 H, dd, *J* = 14.1 Hz, 3.1 Hz), 2.66-2.77 (2 H, m), 2.15-2.26 (1 H, m), 1.96-2.04 (1 H, m), 1.78-1.94 (2 H, m), 1.40-1.51 (1 H, m), 1.41 (3 H, s), 0.93 (3 H, dt, *J* = 7.4 Hz, 3.5 Hz), 0.51 (3 H, dt, *J* = 7.5 Hz, 3.6 Hz). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 501 (M+1).

[2130] 실시예 81

[2131] 

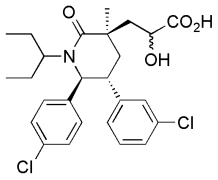
[2132] 5-(((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)메틸)옥사졸리딘-2,4-디온

[2133] 단계 A. (3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-(2,3-디히드록시프로필)-3-메틸-1-(펜탄-3-일)피페리딘-2-온

[2134] 

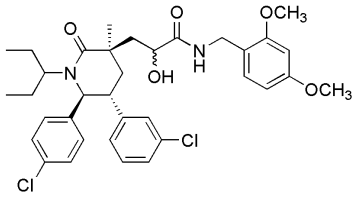
[2135] 아세톤 (11.5 mL) 및 물 (4 mL)의 혼합물 내 298 mg (0.67 mmol)의 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(펜탄-3-일)피페리딘-2-온 (실시예 71, 단계 E)의 용액에 촉매량의 사산화 오스뮴을 부가하였다. 4 분 후, 275 mg (2.35 mmol)의 N-메틸모폴린-N-옥사이드를 부가하였다. 생성된 갈색 용액을 실온에서 3.5 시간 동안 교반하고, 이후 물 및 DCM (3X) 사이에 분배하였다. 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 잔사의 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(1 내지 20% MeOH/DCM, 구배 용리)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물 (알콜 에피머의 혼합물)을 노란색 오일로서 얻었다.

[2136] 단계 B. 3-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)-2-히드록시프로판산

[2137] 

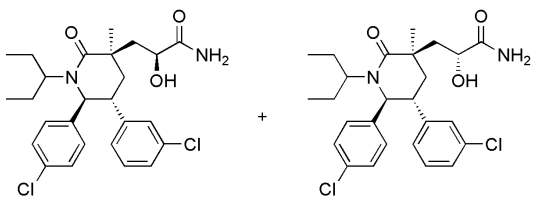
[2138] 아세토니트릴 (6 mL) 및 나트륨 포스페이트-수산화 나트륨 완충액 (pH 6.7, 4.5 mL)의 혼합물 내 142 mg (0.30 mmol)의 (3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-(2,3-디히드록시프로필)-3-메틸-1-(펜탄-3-일)피페리딘-2-온 (실시예 81, 단계 A) 및 28 mg (0.18 mmol)의 TEMPO의 혼합물을 35 ℃에서 물 (1.2 mL) 내 105 mg (1.16 mmol)의 나트륨 클로라이드의 용액 및 물 (0.6 mL) 내 106 μL (0.07 mmol)의 표백 용액 (약 0.7 N)의 용액으로 10 분에 걸쳐 동시에 처리하였다. 생성된 어두운 오렌지색 용액을 35 ℃에서 1.75 시간 동안 교반하고, 이후 1 N HCl 및 EtOAc에 분배하였다 (3X). 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 역상 분취 HPLC (Sunfire™ Prep C_{18} OBD 10 μm 컬럼 (Waters, Milford, MA), 30 분의 기간에 걸쳐 물 내 60% MeCN 내지 물 내 80% MeCN의 구배 용리, 여기서 두 용매 모두 0.1% TFA를 함유함)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물 (알콜 에피머의 혼합물)을 백색 고체로서 얻었다.

[2139] 단계 C. 3-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)-N-(2,4-디메톡시벤질)-2-히드록시프로판아미드

[2140] 

[2141] DMF (5 mL) 내 43 mg (0.09 mmol)의 3-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)-2-히드록시프로판산 (실시예 81, 단계 B)의 용액에 67 mg (0.18 mmol)의 HATU, 58.5 mg (0.35 mmol)의 2,4-디메톡시벤질아민 및 36 μL (0.26 mmol)의 트리에틸아민을 부가하였다. 생성된 노란색 용액을 실온에서 1.1 시간 동안 교반하고, 이후 포화된 수성 중탄산 나트륨 및 EtOAc 사이에 분배하였다 (2X). 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 미정제 표제 화합물 (알콜 에피머의 혼합물)을 직접 다음 단계에 사용하였다.

[2142] 단계 D. (S)-3-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)-2-히드록시프로판아미드 및 (R)-3-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)-2-히드록시프로판아미드

[2143] 

[2144] 트리플루오로아세트산 (2.3 mL) 내 56 mg (0.09 mmol)의 3-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-

메틸-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)-N-(2,4-디메톡시벤질)-2-히드록시프로판아미드 (실시예 81, 단계 C)의 용액을 50 ℃에서 2.5 시간 동안 가열하고, 이후 감압 하에서 농축하였다. 역상 분취 HPLC (Sunfire™ Prep C_{18} OBD 10 μm 컬럼 (Waters, Milford, MA), 30 분의 기간에 걸쳐 물 내 50% MeCN 내지 물 내 75% MeCN의 구배 용리, 여기서 두 용매 모두 0.1% TFA를 함유함)에 의해 잔사를 정제하여 두 가지 표제 화합물 (각각의 경우에서 알콜 입체중심에서의 입체화학은 임의적으로 배정됨)을 각각 밝은 녹색 고체로서 얻었다.

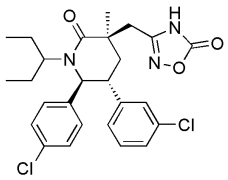
[2145] 단계 E. 5-(((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)메틸)옥사졸리딘-2,4-디온

[2146] MeOH (2.5 mL) 내 10.3 mg (0.02 mmol)의 (S)-3-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)-2-히드록시프로판아미드 (실시예 81, 단계 D)의 용액에 0.50 mL (1.22 mmol)의 나트륨 에톡사이드 (에탄올 내 21 wt.% 용액) 및 1.20 mL (9.90 mmol)의 디에틸 카보네이트를 부가하였다. 생성된 혼합물을 15 분 동안 환류 온도에서 가열하고, 이후 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 0.5 M HCl 및 EtOAc 사이에 분배하였다 (3X). 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 역상 분취 HPLC (Sunfire™ Prep C_{18} OBD 10 μm 컬럼 (Waters, Milford, MA), 30 분의 기간에 걸쳐 물 내 60 MeCN 내지 물 내 80 MeCN의 구배 용리, 여기서 두 용매 모두 0.1% TFA를 함유함)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물 (에테르 에피머의 혼합물)을 백색 고체로 얻었다.

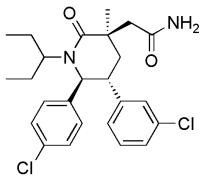
[2147] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 에피머의 혼합물) δ ppm 8.90 (1 H, br s, 주 에피머), 8.83 (1 H, br s, 소수 에피머), 7.20-7.27 (3 H, m), 7.15-7.20 (1 H, m), 7.11 (1 H, dt, *J* = 7.7 Hz, 1.9 Hz), 6.94-7.02 (2 H, m), 6.71 (1 H, d, *J* = 7.6 Hz), 5.37 (1 H, t, *J* = 10.0 Hz), 4.33 (1 H, d, *J* = 10.4 Hz), 2.67-2.79 (1 H, m), 2.67-2.79 (1 H, m, 주 에피머) 2.41 (1 H, dd, *J* = 15.2 Hz, 8.6 Hz, 소수 에피머), 1.82-2.31 (6 H, m), 1.48-1.61 (1 H, m), 1.35-1.45 (1 H, m), 1.45 (3 H, s, 소수 에피머), 1.44 (s, 3 H, 주 에피머), 0.94 (3 H, t, *J* = 7.4 Hz), 0.52 (3 H, t, *J* = 7.5 Hz). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 517 (M+1), 539 (M+23).

[2148] 실시예 82

[2149] 3-(((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온

[2150] 

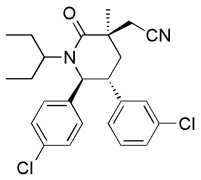
[2151] 단계 A. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(펜탄-3 일)피페리딘-3-일)아세트아미드

[2152] 

[2153] THF (12.5 mL) 내 1.15 g (2.49 mmol)의 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)아세트산 (실시예 71, 단계 F)의 얼음-냉각된 용액에 383 μL (3.48 mmol)의 N-메틸모폴린 및 392 μL (2.98 mmol)의 이소부틸클로로포르메이트를 부가하였다. 생성된 회-백색 슬러리를 0 ℃에서 2 시간 동안 교반하고, 이후 336 μL (물 내 28% 암모니아, 4.97 mmol)의 수산화 암모늄을 부가하였다. 0 ℃에서 부가적인 3 시간 후, 반응물을 포화된 수성 암모늄 클로라이드로 퀀칭하고 EtOAc로 추출하였다 (3X). 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 미정제 표제 화합물을 직접 다음 단계에 사용하였다.

[2154] 단계 B. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)아세토

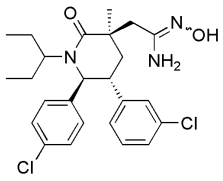
니트릴



[2155]

[2156] THF (21 mL) 내 1.15 g (2.49 mmol)의 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)아세트아미드 (실시예 82, 단계 A)의 얼음-냉각된 용액에 1.73 mL (12.4 mmol)의 트리에틸아민 및 865 μL (6.22 mmol)의 TFA를 부가하였다. 생성된 황갈색 용액을 0 ℃에서 2.75 시간 동안 교반하고, 이후 실온까지 가온하고 부가적인 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 0 ℃까지 재냉각하고, 1 N 시트르산으로 퀀칭하고, 이후 EtOAc로 추출하였다 (3X). 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 조합시킨 유기층을 포화된 수성 나트륨 클로라이드로 세척하고 (1X), 이후 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(5 내지 35% EtOAc/헥산, 구배 용리)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

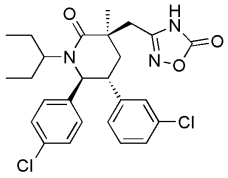
[2157] 단계 C. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)-N'-히드록시아세트이미드아미드



[2158]

[2159] DMSO (10 mL) 내 1.49 g (20.6 mmol)의 히드록실아민 히드로클로라이드의 현탁액에 2.88 mL (20.6 mmol)의 트리에틸아민을 부가하였다. 슬러리를 5 분 동안 교반하고 이후 면을 통해 두 번 여과하고, THF로 세정하여, 고체를 제거하였다. 여액을 부분적으로 감압 하에서 농축하여 THF를 제거하고, 및 이후 915 mg (2.06 mmol)의 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)아세토니트릴 (실시예 82, 단계 B)을 함유하는 플라스크에 부가하였다. 생성된 노란색 용액을 75 ℃에서 22 시간 동안 가열하고, 이후 물 및 EtOAc 사이에 분배하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(1 내지 7% MeOH/DCM, 구배 용리)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

[2160] 단계 D. 3-(((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온



[2161]

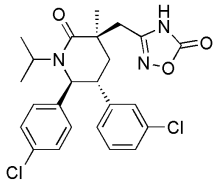
[2162] 디옥산 (12.5 mL) 내 385 mg (0.81 mmol)의 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)-N'-히드록시아세트이미드아미드 (실시예 82, 단계 C)의 용액에 211 μL (1.41 mmol)의 DBU 및 262 mg (1.62 mmol)의 1,1'-카르보닐디이미다졸을 부가하였다. 생성된 무색 용액을 100 ℃에서 25 분 동안 가열하고, 이후 물로 퀀칭하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 포화된 수성 나트륨 클로라이드로 세척하고, 및 이후 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 역상 분취 HPLC (Sunfire™ Prep C_{18} OBD 10 μm 컬럼 (Waters, Mlford, MA), 35 분의 기간에 걸쳐 물 내 55% MeCN 내지 물 내 80% MeCN의 구배 용리, 여기서 두 용매 모두 0.1% TFA를 함유함)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

[2163] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.39 (1 H, br s), 7.22-7.27 (3 H, m), 7.18 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 7.12

(1 H, t, *J* = 7.8 Hz), 6.87-6.98 (2 H, m), 6.68 (1 H, d, *J* = 7.6 Hz), 4.35 (1 H, d, *J* = 10.3 Hz), 3.19 (1 H, d, *J* = 15.4 Hz), 3.05 (1 H, ddd, *J* = 13.3 Hz, 10.5 Hz, 2.6 Hz), 2.82 (1 H, d, *J* = 15.4 Hz), 2.69-2.78 (1 H, m), 2.31 (1 H, t, *J* = 13.8 Hz), 2.06 (1 H, dd, *J* = 13.9 Hz, 2.7 Hz), 1.84-2.00 (2 H, m), 1.39-1.51 (2 H, m), 1.38 (3 H, s), 0.95 (3 H, t, *J* = 7.5 Hz), 0.50 (3 H, t, *J* = 7.5 Hz). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 502 (M+1), 524 (M+23).

[2164] 실시예 83

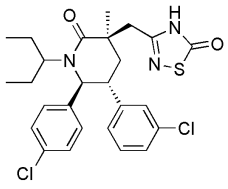
[2165] 3-(((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온

[2166] 

[2167] 실시예 82에 기술된 것과 유사한 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다.

[2168] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.38 (1 H, br s), 7.24-7.32 (2 H, m), 7.18-7.23 (m, 1 H), 7.15 (1 H, dt, *J* = 7.8 Hz, 3.6 Hz), 7.04 (1 H, br s), 6.90 (2 H, d, *J* = 5.4 Hz), 6.76 (1 H, d, *J* = 7.1 Hz), 4.52 (1 H, dd, *J* = 8.6 Hz, 3.2 Hz), 3.40-3.50 (1 H, m), 3.09 (1 H, dd, *J* = 15.3 Hz, 2.8 Hz), 2.99-3.06 (1 H, m), 2.78 (1 H, dd, *J* = 15.3 Hz, 3.1 Hz), 2.18 (1 H, dt, *J* = 11.9 Hz, 3.2 Hz), 2.05-2.13 (1 H, m), 1.22-1.27 (m, 9 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 474 (M+1).

[2169] 실시예 84

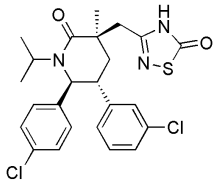
[2170] 

[2171] 3-(((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)메틸)-1,2,4-티아디아졸-5(4H)-온

[2172] THF (4 mL) 내 83 mg (0.17 mmol)의 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)-N'-히드록시아세트이미드아미드 (실시예 82, 단계 C)의 용액에 50 mg (0.28 mmol)의 1,1'-티오카르보닐디이미다졸을 부가하였다. 생성된 노란색 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 이후 물로 퀀칭하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 잔사를 THF (4.5 mL)에 용해하고, 및 69 μL (0.56 mmol)의 보론 트리플루오라이드 에테레이트를 주사기를 통해 부가하였다. 생성된 밝은 노란색 용액을 실온에서 2.5 시간 동안 교반하고, 이후 물로 퀀칭하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 역상 분취 HPLC (Sunfire Prep C_{18} OBD 10 μm 컬럼, 35 분에 걸쳐 물 내 55% MeCN 내지 물 내 85% MeCN의 구배 용리, 여기서 두 용매 모두 0.1% TFA를 함유함)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

[2173] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.94 (1 H, br s), 7.20-7.27 (3 H, m), 7.13-7.18 (1 H, m), 7.09 (1 H, t, *J* = 7.7 Hz), 6.85-6.95 (2 H, m), 6.66 (1 H, d, *J* = 7.6 Hz), 4.34 (1 H, d, *J* = 10.2 Hz), 3.09 (1 H, d, *J* = 14.8 Hz), 2.87-3.01 (2 H, m), 2.68-2.77 (1 H, m), 2.25 (1 H, t, *J* = 13.5 Hz), 2.04-2.13 (1 H, m), 1.87-2.04 (2 H, m), 1.39-1.51 (2 H, m), 1.38 (3 H, s), 0.95 (3 H, t, *J* = 7.4 Hz), 0.50 (3 H, t, *J* = 7.4 Hz). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 518 (M+1), 540 (M+23).

[2174] 실시예 85



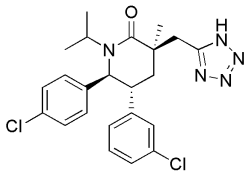
[2175]

[2176] 3-(((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)메틸)-1,2,4-티아디아졸-5(4H)-온

[2177] 실시예 84에 기술된 것과 유사한 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다.

[2178] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.89 (1 H, br s), 7.24-7.30 (2 H, m), 7.18-7.22 (m, 1 H), 7.15 (1 H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.04 (1 H, br s), 6.86 (2 H, d, *J* = 8.3 Hz), 6.77 (1 H, d, *J* = 7.8 Hz), 4.53 (1 H, d, *J* = 8.3 Hz), 3.41-3.50 (1 H, m), 2.90-3.04 (3 H, m), 2.05-2.19 (2 H, m), 1.27 (6 H, dd, J = 6.6 Hz, 6.6 Hz), 1.23 (s, 3 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 490 (M+1), 512 (M+23).

[2179] 실시예 86



[2180]

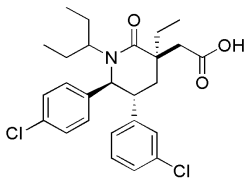
[2181] (3R,5R,6S)-3-((1H-테트라졸-5-일)메틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-3-메틸피페리딘-2-온

[2182] 실시예 51에 기술된 바와 같이, 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 (실시예 73)으로부터 표제 화합물을 제조하였다.

[2183] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.20 (s, 3H), 1.27 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.29 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.20 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 3.41 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.50 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.78 (m, 3H), 7.06 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.23 (m, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI) *m/z* 458.0 $[M + H]^+$.

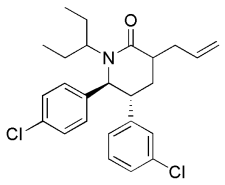
[2184] 실시예 87

[2185] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-에틸-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)아세트산



[2186]

[2187] 단계 A. (5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-에틸-1-(펜탄-3-일)피페리딘-2-온.

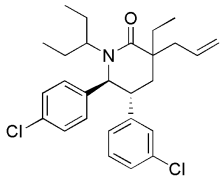


[2188]

[2189] 3-브로모펜탄 (3196 μL, 25.6 mmol) 내 (3R,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)피페리딘-2-온 (실시예 42, 단계 A) (440 mg, 1.221 mmol)의 용액에 질소 하에서 실온에서 광물유 내 60% 나트륨 히드라이드의

분산액 (244 mg, 6.11 mmol)을 부가하였다. 기체의 발생이 관찰되었다. 반응물을 실온에서 10 분 동안 교반하고 이후 120 ℃에서 N_2 하에서 19 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고 포화 NH_4Cl로 퀀칭하였다. 층들을 분리하고 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: 헥산 내 0 내지 25% EtOAc)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 부분입체이성질체의 혼합물로서 얻었다.

[2190] 단계 B. (5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-에틸-1-(펜탄-3-일)피페리딘-2-온.

[2191] 

[2192] (5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(펜탄-3-일)피페리딘-2-온 (실시예 87, 단계 A) (125 mg, 0.290 mmol)에 톨루엔 (15 mL)을 부가하고 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 이 단계를 세 번 반복하였다. 저해제 없는 THF (1 mL)를 부가하고 혼합물을 -78 ℃까지 냉각하였다. 갓 제조된 LDA (THF 내 1.0M) (290 μL, 0.290 mmol)를 부가하여 반응물이 황금-노란색으로 변하였다. 반응물을 30 분 동안 0 ℃까지 가온하여 반응물이 오렌지색으로 변하였다. 반응물을 -78 ℃까지 냉각하고 에틸 요오드 (281 μL, 3.49 mmol)를 부가하였다. 반응 혼합물을 0 ℃까지 가온하고 30 분 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NH_4Cl로 퀀칭하고, 실온까지 가온하고, EtOAc로 희석하고 층들을 분리하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: 헥산 내 0 내지 10% EtOAc)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 1:1 부분입체이성질체의 혼합물로서 얻었다.

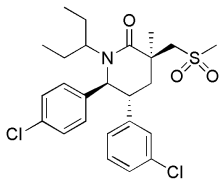
[2193] 단계 C. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-에틸-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)아세트산

[2194] 실시예 42, 단계 C에 기술된 바와 같이 (5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-에틸-1-(펜탄-3-일)피페리딘-2-온 (실시예 87, 단계 B)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 역상 분취용 HPLC (용리액: 0 내지 100% MeCN +물 내 0.1% TFA + 0.1% TFA)에 의해 정제하여 표제 화합물을 첫번째 용리하는 부분입체이성질체로서 얻었다.

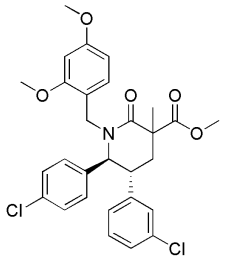
[2195] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.50 (3 H, t, *J* = 7.5 Hz) 0.95 (3 H, t, *J* = 7.5 Hz) 1.00 (3 H, t, *J* = 7.5 Hz) 1.29 - 1.45 (2 H, m) 1.45 - 1.53 (1 H, m) 1.84- 2.01 (4 H, m) 2.30 (1 H, t, *J* = 13.8 Hz) 2.72 - 2.80 (2 H, m) 3.03 - 3.11 (2 H, m) 4.34 (1 H, d, *J* = 10.3 Hz) 6.69 (1 H, d, *J* = 7.6 Hz) 6.95 (2 H, br s) 7.05 - 7.20 (2 H, m) 7.08 - 7.17 (2 H, m) 7.22-7.25 (1 H, m). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 476 $[M + H]^+$.

[2196] 실시예 88

[2197] (3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-3-(메틸설포닐메틸)-1-(펜탄-3-일)피페리딘-2-온

[2198] 

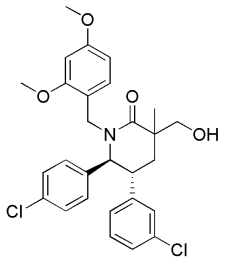
[2199] 단계 A. (5R,6S)-메틸 5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(2,4-디메톡시벤질)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-카르복실레이트.



[2200]

[2201] LHMDS (5.42 mL, 5.42 mmol) 을 무수 THF (14.45 mL) 내 (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(2,4-디메톡시벤질)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 71, 단계 B) (1.75 g, 3.61 mmol)의 용액에 실온에서 아르곤 하에서 부가하였다. 5 분 후 디메틸 디카보네이트 (1.159 mL, 10.84 mmol)를 부가하였다. 4 시간 후 TLC가 생성물의 상당한 양이 생성되었으나 일부 출발 물질이 남아있음을 나타내었다. 부가적인 LHMDS (5.42 mL, 5.42 mmol) 이후 디메틸 디카보네이트 (1.159 mL, 10.84 mmol)를 부가하였다. 2.5 시간 후 반응물을 포화 수성 NH_4Cl의 첨가에 의해 퀀칭하고 층들을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc로 두 번 추출하고 유기물을 수집하고, 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 여과하고 진공에서 농축하여 노란색 오일을 얻었다. 120 g SiO_2 컬럼을 사용하고 25 내지 40% EtOAc/헥산으로 용리하는 정제에 의해 표제 화합물 무색 오일로서 이성질체의 혼합물로서 얻었다.

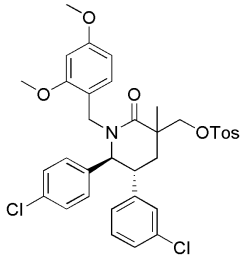
[2202] 단계 B. (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(2,4-디메톡시벤질)-3-(히드록시메틸)-3-메틸피페리딘-2-온



[2203]

[2204] 2M 리튬 보로히드라이드 (1.078 mL, 2.157 mmol)을 무수 THF (21.57 mL) 및 무수 에테르 (20 mL) 내 (5R,6S)-메틸 5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(2,4-디메톡시벤질)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-카르복실레이트 (실시예 88, 단계 A) (1.17 g, 2.157 mmol)의 용액에 0 ℃에서 질소 하에서 부가하였다. 58 시간 후 포화 수성 NH_4Cl의 부가를 이용하여 반응물을 퀀칭하고 층들을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc로 두 번 추출하고 유기물을 수집하고, 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 여과하고 진공에서 농축하여 무색 오일을 얻었다. 80 g SiO_2 컬럼을 이용하고 35 내지 65% EtOAc/헥산으로 용리하는 정제에 의해 표제 화합물을 이성질체의 30:1 혼합물로서 얻었다.

[2205] 단계 C. ((5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(2,4-디메톡시벤질)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)메틸 4-메틸벤젠설포네이트

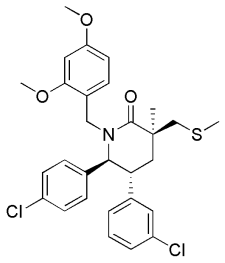


[2206]

[2207] DMAP (0.015 g, 0.120 mmol)를 피리딘 (5.99 mL) 내 (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(2,4-디메톡시벤질)-3-(히드록시메틸)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 88, 단계 B) (0.616 g, 1.197 mmol) 및 토실-Cl (0.457 g, 2.395 mmol)의 용액에 실온에서 부가하였다. 반응 혼합물을 100 ℃에서 5 시간 동안 가열하고 이후 진공에서 용매를 제거하여 베이지색 오일을 얻었다. 80 g SiO_2 컬럼을 이용하고 25 내지 55% EtOAc/헥산으로 용

리하는 정제에 의해 표제 화합물을 무색 오일로서 이성질체의 33:1 혼합물로서 얻었다.

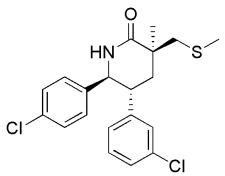
[2208] 단계 D. (3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(2,4-디메톡시벤질)-3-메틸-3-(메틸티오메틸)피페리딘-2-온



[2209]

[2210] 나트륨 티오메톡사이드 (0.193 g, 2.76 mmol)을 무수 DMF (5.52 mL) 내 ((5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(2,4-디메톡시벤질)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)메틸 4-메틸벤젠설포네이트 (실시예 88, 단계 C) (0.738 g, 1.104 mmol)의 용액에 실온에서 질소 하에서 부가하였다. 반응 혼합물을 50 ℃에서 8 시간 동안 가열하고 이후 실온까지 냉각하고, 물로 희석하고 및 에테르로 세 번 추출하였다. 유기물을 수집하고, 물로 세 번, 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 여과하고 진공에서 농축하여 무색 오일을 얻었다. 40 g SiO_2 컬럼을 이용하고 15 내지 40% EtOAc/헥산으로 용리하는 정제에 의해 표제 화합물을 무색 폼으로서 얻었다.

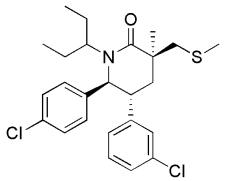
[2211] 단계 E. (3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-3-(메틸티오메틸)피페리딘-2-온



[2212]

[2213] TFA (6.00 mL) 내 (3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(2,4-디메톡시벤질)-3-메틸-3-(메틸티오메틸)피페리딘-2-온 (실시예 88, 단계 D) (0.406 g, 0.746 mmol)의 용액을 50 ℃에서 질소 하에서 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 보라색 오일을 얻었다. 40 g SiO_2 컬럼을 이용하고 35 내지 60% EtOAc/헥산으로 용리하는 정제에 의해 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

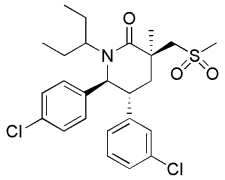
[2214] 단계 F. (3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-3-(메틸티오메틸)-1-(펜탄-3-일)피페리딘-2-온



[2215]

[2216] NaH (0.076 g, 1.900 mmol)를 3-브로모펜탄 (1.42 mL, 11.41 mmol) 내 (3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-3-(메틸티오메틸)피페리딘-2-온 (실시예 88, 단계 E) (0.150 g, 0.380 mmol)의 용액에 실온에서 질소 하에서 부가하였다. 반응 혼합물을 120 ℃에서 24 시간 동안 가열하고, 실온까지 냉각하고, 물로 희석하고 DCM으로 세 번 추출하였다. 유기물을 수집하고, 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 여과하고 진공에서 농축하여 노란색 오일을 얻었다. 24 g SiO_2 컬럼을 이용하고 15% EtOAc/헥산으로 용리하는 정제에 의해 표제 화합물을 무색 시럽으로서 얻었다.

[2217] 단계 G. (3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-3-(메틸설포닐메틸)-1-(펜탄-3-일)피페리딘-2-온

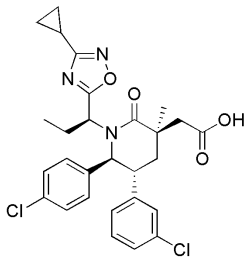
[2218] 

[2219] 3-클로로퍼벤조산 (0.054 g, 0.242 mmol)을 DCM (0.969 mL) 내 (3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-3-(메틸티오메틸)-1-(펜탄-3-일)피페리딘-2-온 (실시예 88, 단계 F) (0.045 g, 0.097 mmol)의 용액에 0 ℃에서 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 포화 $NaHCO_3$, 포화 수성 NaCl 용액 으로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 여과하고 진공에서 농축하여 무색 오일을 얻었다. 4 g SiO_2 ISCO 컬럼을 이용하고 25 내지 75% EtOAc/헥산으로 용리하는 정제에 의해 표제 화합물을 무색 유리로서 얻었다.

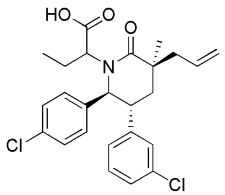
[2220] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.49 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.95 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.39 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.89 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 2.57 (dd, *J* = 14.4 및 3.1 Hz, 1H), 2.72 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.24 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.82 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 6.78 (m, 1H), 7.02 (br s, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 7.20 (m, 2H). 질량 스펙트럼 (ESI) *m/z* 496.2 $[M + H]^+$.

[2221] 실시예 89

[2222] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)프로필)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산.

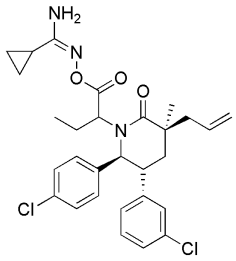
[2223] 

[2224] 단계 A. 2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부탄산.

[2225] 

[2226] 물 (2.6 mL) 내 LiOH (0.267 g, 11.13 mmol)를 MeOH (7.5 mL) 내 메틸 2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트 (실시예 65, 단계 B) (0.528 g, 1.113 mmol)의 용액에 실온에서 부가하였다. 반응 혼합물을 80 ℃에서 14 시간 동안 가열하고 실온까지 냉각하고 3M HCl로 pH = 1로 산성화하였다. 상기 혼합물을 EtOAc로 세 번 추출하고 유기물을 수집하고, 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 여과하고 진공에서 농축하여 백색 고체를 얻었다. 40 g SiO_2 컬럼을 이용하고 35-60% EtOAc/헥산으로 용리하는 정제에 의해 표제 화합물을 이성질체의 혼합물로서 얻었다.

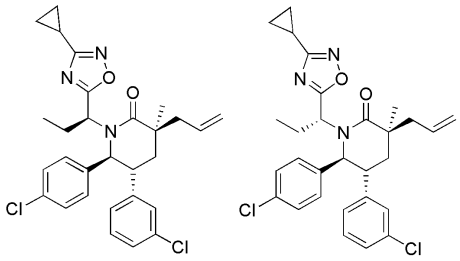
[2227] 단계 B. N'-(2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부타노일옥시)시클로프로판카르복스이미드아미드



[2228]

[2229] 1,1'-카르보닐디이미다졸 (0.104 g, 0.639 mmol)을 디클로로메탄 (1.703 mL) 내 2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부탄산 (실시예 89, 단계 A) (0.196 g, 0.426 mmol)의 용액에 실온에서 부가하고 22 시간 동안 교반하고 이후 n-히드록시시클로프로판카르복스아미딘 (0.064 g, 0.639 mmol)을 첨가하였다. 6 시간 후 반응 혼합물을 실리카 상에 흡수시키고 12 g SiO_2 ISCO 컬럼을 이용하고 35 내지 60% EtOAc/헥산으로 용리하는 정제에 의해 이성질체의 2:1 혼합물을 얻었다.

[2230] 단계 C. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)프로필)-3-메틸피페리딘-2-온 및 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((R)-1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)프로필)-3-메틸피페리딘-2-온

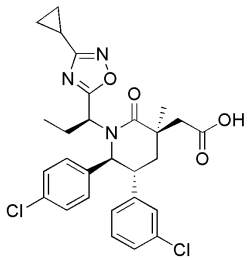


[2231]

[2232] 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (THF 내 1.0M, 1.880 mL, 1.880 mmol)의 용액을 THF (3.76 mL) 내 N'-(2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부타노일옥시)시클로프로판카르복스이미드아미드 (실시예 89, 단계 B) (0.204 g, 0.376 mmol)의 용액에 실온에서 부가하였다. 2 시간 후 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고 24 g SiO_2 컬럼을 이용하고 25% Et_2O/헥산으로 용리하는 정제에 의해 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)프로필)-3-메틸피페리딘-2-온을 얻었다.

[2233] 추가 용리에 의해 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((R)-1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)프로필)-3-메틸피페리딘-2-온을 얻었다.

[2234] 단계 D. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)프로필)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



[2235]

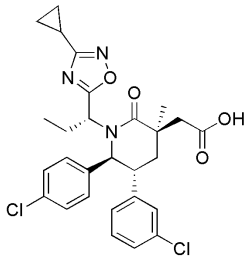
[2236] 실시예 42 단계 C에 기술된 바와 같이, (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)프로필)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 89, 단계 C)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 4 g SiO_2 컬럼을 이용하고 35 내지 100% EtOAc/헥산으로 용리하는 정제에 의해 표제 화합물을 무색 막으로서 얻었다.

[2237] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.84 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.89 (m, 2 H), 1.01 (m, 2H), 1.25 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 4.60

(t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.00 (br s, 1H), 7.10 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.16 (m, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI) *m/z* 542.2 $[M + H]^+$.

[2238] 실시예 90

[2239] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((R)-1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)프로필)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산.

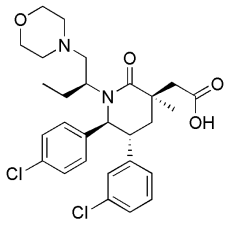
[2240] 

[2241] 실시예 42, 단계 C에 기술된 바와 같이 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((R)-1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)프로필)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 89, 단계 C)으로부터 표제 화합물을 제조하였다.

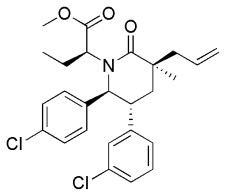
[2242] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.85-1.05 (m, 3H) 1.09 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.44 (s, 3H), 2.01 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.26 (m, 3H), 2.83 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 2.91 (d, *J* = 14.7 Hz, 2H), 3.32 (m, 1H), 3.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.09 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.20 (m, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI) *m/z* 542.2 $[M + H]^+$.

[2243] 실시예 91

[2244] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-모폴리노부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[2245] 

[2246] 단계 A. (S)-메틸 2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트

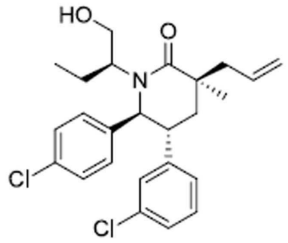
[2247] 

[2248] 45 mL의 DMF 내 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 71, 단계 D) (4.00 g, 10.7 mmol)의 용액에 광물유 내 60% 나트륨 히드라이드의 분산액 (1.71 g, 42.7 mmol)을 0 ℃에서 부가하였다. 20 분 동안 교반한 후, 메틸 2-브로모부타노에이트 (6.15 mL, 53.4 mmol)를 0 ℃에서 부가하고 생성된 용액을 반응이 완료될 때까지 25 ℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 이후 포화 수성 NH_4Cl 용액을 부가하고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 물 및 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: 0 내지 100% MTBE/헥산, 구배 용리)에 의해 잔사를 정제하고, 이후 키랄 SFC (유속: 용리액으로서 3:1 헵탄/ IPA (0.1% DEA) / CO_2를 이용하여 ChiralPak® AD-H 컬럼 (Diacel Inc., Fort Lee, NJ) 상에서 65 mL/min)에 의해

개별적인 입체 이성질체로 분리하여 표제 화합물을 더 빠르게 용리하는 이성질체로서 얻었다.

[2249] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.23 (2 H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.06 - 7.17 (2 H, m), 7.00 (3 H, t, *J* = 1.8 Hz), 6.77 (1 H, d, *J* = 7.6 Hz), 5.79 - 5.94 (1 H, m), 5.20 (1 H, d, *J* = 4.7 Hz), 5.17 (1 H, s), 4.56 (1 H, d, *J* = 10.8 Hz), 3.73 (3 H, s), 3.25 - 3.37 (1 H, m), 3.18 (1 H, dd, *J* = 7.6 Hz, 4.9 Hz), 2.61 (2 H, d, *J* = 7.4 Hz), 2.20 - 2.34 (1 H, m), 2.09 - 2.19 (1 H, m), 1.99 (1 H, d, *J* = 3.1 Hz), 1.57 - 1.72 (1 H, m), 1.24 (3 H, s), 0.61 (3 H, t, *J* = 7.5 Hz); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 474.1 $[M+H]^+$.

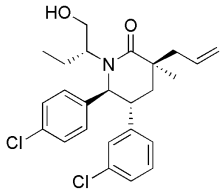
[2250] 추가 용리에 의해 (R)-메틸 2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트:

[2251] 

[2252] 를 더 느리게 용리하는 이성질체로서 얻었다.

[2253] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.22 (2 H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.99 - 7.19 (4 H, m), 6.95 (1 H, t, *J* = 1.8 Hz), 6.71 (1 H, d, *J* = 7.6 Hz), 5.81 - 5.95 (1 H, m), 5.19 (1 H, d, *J* = 2.7 Hz), 5.16 (1 H, d, *J* = 1.0 Hz), 4.48 (1 H, d, *J* = 10.6 Hz), 3.67 (3 H, s), 3.24 - 3.32 (1 H, m), 3.20 (1 H, dd, *J* = 7.8 Hz, 6.1 Hz), 2.61 - 2.72 (1 H, m), 2.49 - 2.60 (1 H, m), 1.91 - 2.21 (4 H, m), 1.27 (3 H, s), 1.00 (3 H, t, *J* = 7.5 Hz); MS (ESI) m/z = 474.1 $[M+H]^+$.

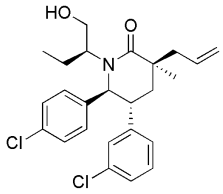
[2254] 단계 B. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((R)-1-히드록시부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온

[2255] 

[2256] 27 mL의 Et_2O 및 9 mL의 THF 내 (S)-메틸 2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트 및 (R)-메틸 2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트 (1.73 g, 3.64 mmol) (실시예 91, 단계 A로부터 입체이성질체의 혼합물)의 용액에 THF 내 리튬 테트라히드로보레이트의 용액(0.238 mL, 7.28 mmol)을 0 ℃에서 부가하였다. 생성된 용액을 25 에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 퀀칭하고(10% 시트르산), 추출하고 (2 × EtOAc) 세척하였다 (1×포화 수성 NaCl 용액). 조합시킨 유기층을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: 헥산 내 0-60% EtOAc)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 더 빠르게 용리하는 이성질체로서 얻었다.

[2257] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.99 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H), 1.29 (s, 3 H), 1.79 - 2.03 (m, 4 H), 2.62 (d, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 2.80 - 2.85 (m, 1 H), 3.05 - 3.16 (m, 1 H), 3.40 - 3.49 (m, 2 H), 4.33 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H), 5.13 - 5.22 (m, 2 H), 5.79 - 5.95 (m, 1 H), 6.7 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 6.85 - 6.97 (m, 3 H), 7.08 - 7.15 (m, 1 H), 7.17 - 7.19 (m, 1 H), 7.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 446 (M+1).

[2258] 추가 용리에 의해 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온:

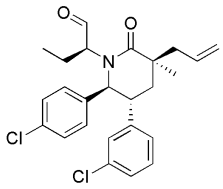


[2259]

[2260] 을 더 느리게 용리하는 이성질체로서 얻었다.

[2261] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.68 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H), 1.27 (s, 3 H), 1.38 - 1.52 (m, 1 H), 1.90 - 2.08 (m, 4 H), 2.61 (d, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 3.10 - 3.25 (m, 2 H), 3.59 - 3.68 (m, 2 H), 4.46 (d, *J* = 10.2 Hz, 1 H), 5.18 (dd, *J* = 13.7, 1.8 Hz, 2 H), 5.79 - 5.93 (m, 1 H), 6.72 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 6.93 - 7.04 (m, 2 H), 7.09 - 7.13 (m, 1 H), 7.15 - 7.20 (m, 1 H), 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 446 (M+1).

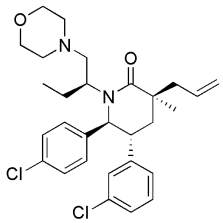
[2262] 단계 C. (S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부타날



[2263]

[2264] 물 (13.20 μL, 0.733 mmol) 및 DCM (4883 μL)의 혼합물 내 218 mg (0.49 mmol)의 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 91, 단계 B)의 용액에 1,1,1,-트리스(아세톡시)-1,1-디히드로-1,2-벤즈요오독소l-3-(1H)온 ("데스 마틴 페리오디난")(311 mg, 0.733 mmol)을 주변 온도에서 부가하였다. 반응물을 LCMS에 의해 모니터링하고, 반응일 완료될 때까지 여러 소량 부분의 부가적인 페리오디난을 부가하였다. 반응물을 퀀칭하고 (2 mL, 1 M $Na_2S_2O_3$), 추출하고 (2 x DCM), 조합시킨 유기층을 포화 $NaHCO_3$ 용액 (2X), 포화 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: 20 내지 35% EtOAc/헥산, 구배 용리)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

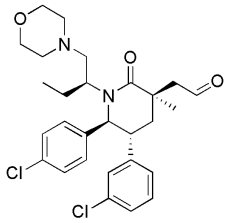
[2265] 단계 D. (3S,5R,6S)-3알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-모폴리노부탄-2-일)피페리딘-2-온.



[2266]

[2267] DCE (2420 μL) 내 100 mg (0.225 mmol)의 (S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부타날 (실시예 91, 단계 C)의 용액에 모폴린 (200 μL, 2.297 mmol), 아세트산 (1.288 μL, 0.023 mmol) 및 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (95 mg, 0.450 mmol)를 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 중탄산 나트륨 용액으로 퀀칭하고 DCM으로 추출하였다 (2x10 mL). 조합시킨 유기층을 포화 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에서 농축하여 미정제 표제 화합물을 오일로서 얻었다.

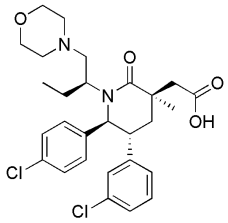
[2268] 단계 E. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-모폴리노부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트알데히드.



[2269]

[2270] (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-모폴리노부탄-2-일)피페리딘-2-온 (실시예 91, 단계 D) (125 mg, 0.242 mmol)로 채워진 둥근-바닥 플라스크에 THF (2 mL)를 부가하였다. 용액이 탁해져서 그대로 남을 때까지 약한 교반과 함께 대략 1 mL 물을 한방울씩 부가하였다. 용액이 균질해질 때까지 t-BuOH (0.350 mL)를 한방울씩 부가하였다. NMO (42.6 mg, 0.364 mmol) 이후 물 내 사산화 오스뮴, 4 wt. % (유리 파스퇴르(Pasteur) 피펫으로부터 1 방울)를 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 물 내 사산화 오스뮴, 4 wt. %의 부가적인 방울을 부가하였다. 5 시간 후, 물 내 사산화 오스뮴, 4 wt. %의 부가적인 두 방울을 부가하고 반응 혼합물을 실온에서 부가적인 16 시간 동안 교반하였다. 나트륨 페리오데이트 (145 mg, 0.679 mmol)를 부가하고 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (10 mL) 및 물 (10 mL)로 희석하고 여과하였다. 여액의 수성 층을 부가적인 에틸 아세테이트 (10 mL)로 추출하고 조합시킨 유기층을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 얻었다.

[2271] 단계 F. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-모폴리노부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

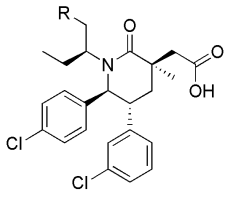


[2272]

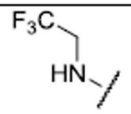
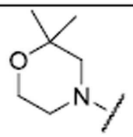
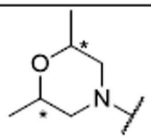
[2273] 아세톤 (2 mL) 내 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-모폴리노부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트알데히드 (실시예 91, 단계 E) (125 mg, 0.242 mmol)의 용액에 물 (2 mL) 및 농축된 H_2SO_4 (1 ml) 내 3 mL의 CrO_3의 혼합물을 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고 이후 물 (10 mL) 및 에틸 아세테이트 (10 mL)로 희석하고 층들을 분리하였다. 수성 층을 부가적인 에틸 아세테이트 (10 mL)로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 감압 하에서 농축하였다. 역상 분취용 HPLC (컬럼: Gemini-NX C_{18} 5um 컬럼; Phenomonex, Torrance, CA; 용리액: 0 내지 100% MeCN +물 내 0.1% TFA + 0.1% TFA)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[2274] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.57 (t, *J* = 7.53 Hz, 1 H) 1.26 (s, 1 H) 1.39 (s, 3 H) 1.54 - 1.70 (m, 1 H) 1.72 - 1.89 (m, 1 H) 2.02 - 2.27 (m, 3 H) 2.49 (br. s., 2 H) 2.69 (br. s., 2 H) 2.82 (m, 2 H) 3.02 (br. s., 2 H) 3.13 - 3.30 (m, 2 H) 3.74 - 3.93 (m, 4 H) 4.47 - 4.72 (m, 1 H) 6.75 (d, *J* = 7.82 Hz, 1 H) 6.96 (t, *J* = 1.86 Hz, 1 H) 7.01 (br. s., 1 H) 7.04 - 7.17 (m, 3 H) 7.22 (d, *J* = 8.41 Hz, 2 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 533 $[M + H]^+$.

[2275] 실시예 92 - 94를, 단계 D에서의 모폴린을 적절한 양의 아민으로 치환하여, 실시예 91에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-히드록시에틸)피페리딘-2-온으로부터 제조하였다.



[2276]

실시예	R=
92	
93	
94	

[2277]

[2278] 실시예 92

[2279] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸아미노)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산

[2280] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.56 (t, *J*=7.43 Hz, 3 H) 1.23 - 1.35 (m, 1 H) 1.44 (s, 3 H) 1.48 - 1.65 (m, 2 H) 1.77 - 1.91 (m, 1 H) 2.02 - 2.11 (m, 1 H) 2.13 - 2.25 (m, 1 H) 2.59 - 2.71 (m, 1 H) 2.73 - 2.84 (m, 1 H) 2.90 - 3.24 (m, 5 H) 4.60 (d, *J*=10.17 Hz, 1 H) 6.69 - 6.77 (m, 1 H) 6.91 - 7.05 (m, 3 H) 7.06 - 7.13 (m, 1 H) 7.13 - 7.18 (m, 1 H) 7.23 (d, *J*=8.22 Hz, 2 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 545 $[M + H]^+$.

[2281] 실시예 93

[2282] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(2,2-디메틸모폴리노)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산.

[2283] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.49 (t, *J* = 7.34 Hz, 3 H) 1.21 - 1.30 (m, 4 H) 1.34 (s, 3 H) 1.37 (s, 3 H) 1.42 (s, 3 H) 1.51 - 1.68 (m, 1 H) 1.86 (dd, *J* = 14.48 및 7.24 Hz, 1 H) 2.08 - 2.22 (m, 2 H) 2.30 (br. s., 1 H) 2.35 - 2.48 (m, 2 H) 2.74 - 2.84 (m, 1 H) 2.86 - 2.94 (m, 1 H) 3.00 - 3.22 (m, 2 H) 3.68 - 3.91 (m, 2 H) 4.57 (d, *J* = 10.37 Hz, 1 H) 6.68 (d, *J* = 7.63 Hz, 1 H) 6.91 - 7.00 (m, 2 H) 7.03 - 7.11 (m, 1 H) 7.14 (d, *J* = 7.24 Hz, 2 H) 7.23 (d, *J* = 7.43 Hz, 2 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 561 $[M + H]^+$.

[2284] 실시예 94

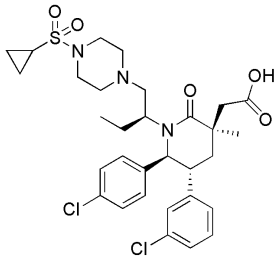
[2285] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((2S)-1-(2,6-디메틸모폴리노)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[2286] 미정제 생성물을 역상 분취용 HPLC (컬럼: Gemini-NX C_{18} 5um 컬럼; Phenomonex, Torrance, CA; 용리액: 0 내지 100% MeCN +물 내 0.1% TFA + 0.1% TFA)에 의해 정제하여 *로 표시되는 위치에서 미정된 배열의 4:1 비율의 부분입체이성질체를 얻었다.

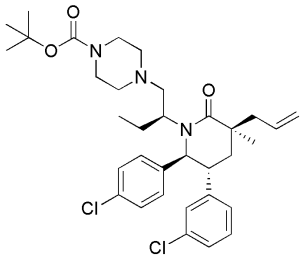
[2287] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 1.02 (br. s., 1 H) 1.24 (d, *J* = 6.06 Hz, 6 H) 1.35 - 1.49 (m, 4 H) 2.02 - 2.44 (m, 4 H) 2.68 (s, 1 H) 2.79 - 2.89 (m, 2 H) 3.20 - 3.32 (m, 2 H) 3.37 - 3.49 (m, 1 H) 3.80 - 4.00 (m, 2 H) 4.10 (br. s., 3 H) 4.23 - 4.34 (m, 1 H) 4.41 - 4.58 (m, 1 H) 4.91 - 5.10 (m, 1 H) 6.89 - 6.98 (m, 2 H) 6.99 - 7.15 (m, 4 H) 7.20 - 7.30 (m, 2 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 561 $[M + H]^+$.

[2288] 실시예 95

[2289] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(4-(시클로프로필설포닐)피페라진-1-일)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

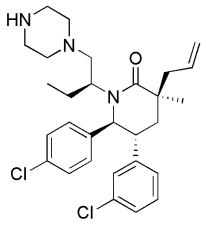
[2290] 

[2291] 단계 A. tert-부틸4-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부틸)피페라진-1-카르복실레이트.

[2292] 

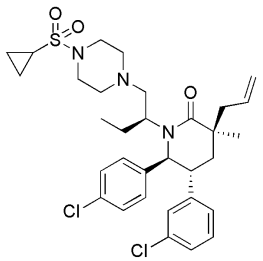
[2293] 실시예 91 단계 D에 기술된 절차에 따라 (S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부타날 (실시예 91, 단계 C) 및 tert-부틸피페라진-1-카르복실레이트로부터 표제 화합물을 제조하였다.

[2294] 단계 B. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(피페라진-1-일)부탄-2-일)피페리딘-2-온

[2295] 

[2296] DCM (2.4 mL) 내 tert-부틸4-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부틸)피페라진-1-카르복실레이트 (실시예 95, 단계 A) (187 mg, 0.304 mmol의 용액에 TFA (600 μL, 7.79 mmol)를 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하고 이후 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 DCM (15 mL) 내에서 채취하고 포화 중탄산 나트륨 용액 (10 mL) 및 포화된 나트륨 클로라이드 용액 (10 mL)으로 세척하였다. 유기층을 황산 나트륨 상에서 건조하고, 여과하고 및 여액을 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 백색 폼으로서 얻었다.

[2297] 단계 C. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(4-(시클로프로필설포닐)피페라진-1-일)부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온

[2298] 

[2299] DCE (1.2 mL) 내 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(피페라진-1-일)부탄

-2-일)피페리딘-2-온 (실시예 95, 단계 B) (60 mg, 0.117 mmol)의 용액에 시클로프로판설포닐 클로라이드 (23.76 μL, 0.233 mmol) 이후 디이소프로필에틸아민 (40.6 μL, 0.233 mmol)을 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하고, 물로 희석하고 (10 mL) 층들을 분리하였다. 수성 층을 DCM (2 x 10 mL)으로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 포화된 NaCl 용액 (10 mL)으로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 및 여액을 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 고체로서 얻었다.

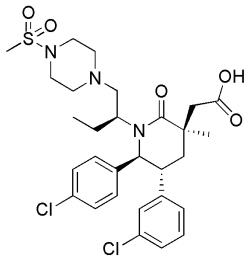
[2300] 단계 D. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(4-(시클로프로필설포닐)피페라진-1-일)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[2301] (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(4-(시클로프로필설포닐)피페라진-1-일)부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 23, 단계 C) (85.1 mg, 0.138 mmol)이 채워진 10 mL 둥근-바닥 플라스크에 THF (~800 uL) 이후 물 (~600 uL, 반응물이 탁하게 남아있을 때까지 약한 교반과 함께) 이후 tBuOH (~200 uL, 반응물이 반투명해질 때까지)를 부가하였다. 파스퇴르 피펫을 통해 NMO (24.17 mg, 0.206 mmol) 이후 물 내 사산화 오스뮴, 4 wt.%의 5 방울 (33.6 μL, 0.138 mmol)을 부가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하고 이후 존스 시약 (0.154 mL)을 부가하였다. 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 물로 희석하고 (15 mL) 에틸 아세테이트 (3 x 15 mL)로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 물 (3 x 20 mL), 포화된 나트륨 클로라이드 용액 (20 mL)로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조하고, 여과하고 및 여액을 감압 하에서 농축하였다. 역상 분취용 HPLC (컬럼: Gemini-NX C_{18} 5um 컬럼; Phenomonex, Torrance, CA; 용리액: 0 내지 100% MeCN +물 내 0.1% TFA + 0.1% TFA, 20분에 걸쳐)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[2302] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.92 - 1.25 (m, 10 H) 1.43 (s, 3 H) 1.85 (br. s., 1 H) 2.08 (d, *J* = 13.50 Hz, 1 H) 2.16 - 2.30 (m, 1 H) 2.40 (d, *J* = 5.87 Hz, 2 H) 2.52 (br. s., 2 H) 2.69 - 2.79 (m, 2 H) 2.79 - 2.92 (m, 2 H) 3.21 - 3.34 (m, 2 H) 3.83 (br. s., 3 H) 4.51 (br. s., 1 H) 6.67 (br. s., 1 H) 6.91 - 7.01 (m, 2 H) 7.03 - 7.09 (m, 2 H) 7.11 - 7.18 (m, 3 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 636 $[M + H]^+$.

[2303] 실시예 96

[2304] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

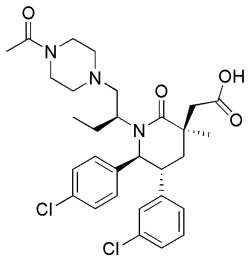
[2305] 

[2306] 실시예 95, 단계s C 및 D에 기술된 바와 같이 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(피페라진-1-일)부탄-2-일)피페리딘-2-온 (실시예 95, 단계 B) 및 메탄설포닐 클로라이드로부터 표제 화합물을 제조하였다.

[2307] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 1.04 (br. s., 3 H) 1.42 (s, 3 H) 1.85 (br. s., 2 H) 2.00 - 2.13 (m, 1 H) 2.14 - 2.28 (m, 1 H) 2.56 (br. s., 3 H) 2.66 - 2.77 (m, 3 H) 2.85 (d, *J* = 14.48 Hz, 2 H) 2.90 - 2.99 (m, 3 H) 3.27 (t, *J* = 10.27 Hz, 3 H) 3.80 (br. s., 3 H) 4.51 (br. s., 1 H) 6.63 - 6.71 (m, 1 H) 6.97 (s, 2 H) 7.03 - 7.10 (m, 2 H) 7.11 - 7.17 (m, 3 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 610 $[M + H]^+$.

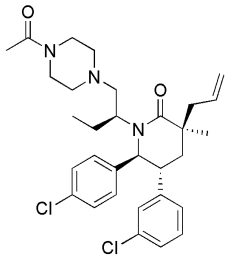
[2308] 실시예 97

[2309] 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(4-아세틸피페라진-1-일)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



[2310]

[2311] 단계 A. (3S,5R,6S)-1-((S)-1-(4-아세틸피페라진-1-일)부탄-2-일)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-2-온.



[2312]

[2313] DCE (1.5 mL) 내 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(피페라진-1-일)부탄-2-일)피페리딘-2-온 (실시예 95, 단계 B) (80 mg, 0.155 mmol)의 용액에 아세틸 클로라이드 (22.1 μL, 0.31 mmol) 이후 디이소프로필에틸아민 (54.1 μL, 0.311 mmol)을 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하고 이후 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 얻었다.

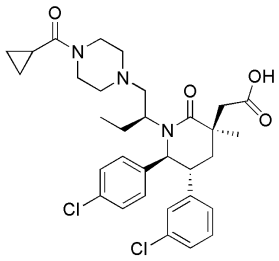
[2314] 단계 B. 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(4-아세틸피페라진-1-일)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[2315] 실시예 95, 단계 D에서 기술된 바와 같이 (3S,5R,6S)-1-((S)-1-(4-아세틸피페라진-1-일)부탄-2-일)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 97, 단계 A)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 역상 분취용 HPLC (컬럼: Gemini-NX C_{18} 5um 컬럼; Phenomonex, Torrance, CA; 용리액: 0 내지 100% MeCN +물 내 0.1% TFA + 0.1% TFA, 20분에 걸쳐)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[2316] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.94 - 1.18 (m, 3 H) 1.42 (s, 3 H) 1.77 - 1.98 (m, 1 H) 2.12 (s, 4 H) 2.23 (s, 2 H) 2.48 - 2.63 (m, 3 H) 2.67 (s, 3 H) 2.84 (br. s., 3 H) 3.16 - 3.35 (m, 2 H) 3.83 - 4.05 (m, 3 H) 4.43 - 4.61 (m, 1 H) 6.62 - 6.75 (m, 1 H) 6.97 (s, 2 H) 7.07 (d, *J* = 7.83 Hz, 2 H) 7.10 - 7.17 (m, 3 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 574 $[M + H]^+$.

[2317] 실시예 98

[2318] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(4-(시클로프로판카르보닐)피페라진-1-일)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



[2319]

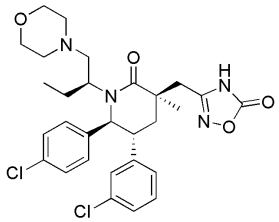
[2320] 실시예 97에 기술된 바와 같이 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(피페라진-1-일)부탄-2-일)피페리딘-2-온 (실시예 95, 단계 B) 및 시클로프로판카르보닐 클로라이드로부터 표제 화합물을 제조하였다.

[2321] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.79 - 0.91 (m, 6 H) 1.02 (br. s., 6 H) 1.43 (s, 3 H) 1.65 - 1.75

(m, 2 H) 2.11 (br. s., 2 H) 2.17 - 2.30 (m, 2 H) 2.51 (br. s., 3 H) 2.65 (s, 2 H) 2.80 - 2.88 (m, 2 H) 3.29 (t, *J* = 11.44 Hz, 2 H) 6.98 (s, 2 H) 7.06 (t, *J* = 7.83 Hz, 2 H) 7.10 - 7.16 (m, 2 H) 7.19 - 7.26 (m, 2 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 600 $[M + H]^+$.

[2322] 실시예 99

[2323] 3-(((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-모폴리노부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온.

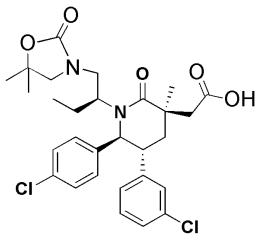
[2324] 

[2325] 실시예 82에 대하여 기술된 것과 같이 유사한 절차를 이용하여 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-모폴리노부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 (실시예 91) 으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 미정제 생성물을 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: DCM 내 0 내지 10% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

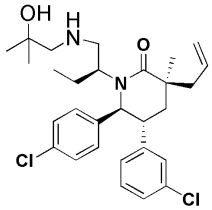
[2326] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.56 (t, *J* = 7.34 Hz, 3 H) 1.29 (br. s., 1 H) 1.30 - 1.38 (m, 3 H) 1.57 (ddd, *J* = 13.99, 7.53 및 3.91 Hz, 1 H) 1.81 (dt, *J* = 14.48 및 7.43 Hz, 1 H) 2.09 (dd, *J* = 13.99 및 3.03 Hz, 1 H) 2.18 (d, *J* = 9.98 Hz, 1 H) 2.22 - 2.32 (m, 1 H) 2.46 (d, *J* = 3.72 Hz, 2 H) 2.66 (br. s., 2 H) 2.90 (d, *J* = 15.06 Hz, 1 H) 2.95 - 3.21 (m, 4 H) 3.74 - 3.89 (m, 4 H) 4.59 (d, *J* = 10.17 Hz, 1 H) 6.72 (d, *J* = 7.63 Hz, 1 H) 6.84 - 6.99 (m, 3 H) 7.08 - 7.13 (m, 1 H) 7.14 - 7.18 (m, 1 H) 7.23 (d, *J* = 8.22 Hz, 2 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 573 $[M + H]^+$.

[2327] 실시예 100

[2328] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(5,5-디메틸-2-옥소옥사졸리딘-3-일)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산.

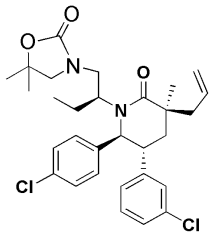
[2329] 

[2330] 단계 A. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(2-히드록시-2-메틸프로필아미노)부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온.

[2331] 

[2332] 1-아미노-2-메틸프로판-2-올 (Tyger Scientific, Inc., Ewing, NJ)을 이용하여 이용하여 실시예 91, 단계 D에 기술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다.

[2333] 단계 B. 3-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부틸)-5,5-디메틸옥사졸리딘-2-온.



[2334]

[2335] 디옥산 (2705 μL) 내 42 mg (0.081 mmol)의 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(2-히드록시-2-메틸프로필아미노)부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 100, 단계 A)의 용액에 카르보닐디이미다졸 (132 mg, 0.812 mmol)을 부가하였다. 반응물을 6시간 동안 100° 까지 가열하였다. 역상 HPLC (Sunfire™ Prep C_{18} OBD 10 μm 컬럼 (Waters, Milford, MA) (용리액: 60 내지 85% MeCN/물 (0.1% TFA), 구배 용리)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

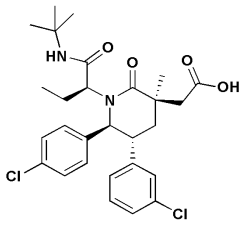
[2336] 단계 C. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(5,5-디메틸-2-옥소옥사졸리딘-3-일)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산.

[2337] CCl4 (210 μL), MeCN (210 μL), 및 물 (315 μL)의 혼합물 내 20 mg (0.037 mmol)의 3-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부틸)-5,5-디메틸옥사졸리딘-2-온 (실시예 100, 단계 B)의 빠르게 교반한 용액에 나트륨 페리오데이트 (31.5 mg, 0.147 mmol), 이후 촉매 루테늄(III) 클로라이드 히드레이트 (4.15 mg, 0.018 mmol)를 부가하였다. LCMS 모니터링에 의해 반응이 완료되면, 반응물을 시트르산으로 산성화하고 클로로포름으로 희석하였다. 불용성 물질을 셀라이트를 통해 여과하여 제거하였다. 에틸 아세테이트에 대하여 추출하고 조합시킨 유기층을 포화 NaCl로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 진공에서 농축하였다. 역상 HPLC (Sunfire™ Prep C_{18} OBD 10 μm 컬럼 (Waters, Milford, MA) (용리액: 60 내지 80% MeCN/물 (0.1% TFA), 구배 용리)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 백색 분말로서 얻었다.

[2338] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.55 (t, *J*=7.21 Hz, 2 H) 0.94 (br. s., 2 H) 1.27 (d, *J*=2.93 Hz, 1 H) 1.33 (d, *J*=2.69 Hz, 1 H) 1.52 (t, 7 H) 1.88 - 1.99 (m, 2 H) 2.34 (t, *J*=13.82 Hz, 1 H) 2.71 (d, *J*=14.92 Hz, 2 H) 2.95 - 3.12 (m, 4 H) 3.29 - 3.39 (m, 2 H) 4.44 (d, *J*=10.27 Hz, 1 H) 6.73 (d, *J*=7.58 Hz, 1 H) 6.95 (s, 2 H) 7.11 (t, *J*=7.70 Hz, 1 H) 7.13 - 7.20 (m, 1 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 561 (M+1).

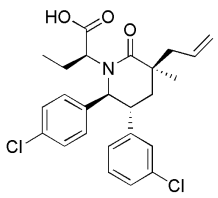
[2339] 실시예 101

[2340] 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(tert-부틸아미노)-1-옥소부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산.



[2341]

[2342] 단계 A. 2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부탄산



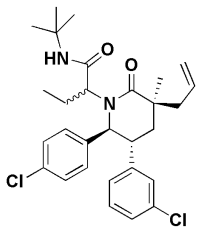
[2343]

[2344] 15-mL 둥근-바닥 플라스크에 (S)-tert-부틸2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-

2-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트 (420 mg, 0.813 mmol) (실시예 1, 단계 F) 및 아니솔 (444 μL, 4.07 mmol), 이후 0 ℃까지 미리-냉각된 TFA (4066 μL)를 부가하였다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 1시간 동안 교반하고, 50mL의 에테르로 희석하고, 조합시킨 유기물을 중화될 때까지 20 ml 물, $NaHCO_3$ / 포화 NaCl 용액으로 세척하고, 이후 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: 0 내지 20% EtOAc/헥산, 구배 용리)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[2345] 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.25 (1 H, s), 7.07 - 7.19 (2 H, m), 7.00 (3 H, br. s.), 6.76 (1 H, d, J=7.4 Hz), 5.77 - 5.93 (1 H, m), 5.15 - 5.25 (2 H, m), 4.58 (1 H, d, J=10.8 Hz), 3.35 (1 H, br. s.), 3.23 - 3.33 (1 H, m), 2.62 (2 H, d, J=7.2 Hz), 2.27 (1 H, dquin, J=14.6, 7.5, 7.5, 7.5, 7.5 Hz), 2.14 (1 H, t, J=13.5 Hz), 1.99 (1 H, dd, J=13.7, 2.9 Hz), 1.50 - 1.64 (1 H, m), 1.29 (3 H, s), 0.66 (3 H, t, J=7.4 Hz).

[2346] 단계 B. 2-((5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-N-tert-부틸부탄아미드

[2347] 

[2348] 0° 의 건조 DMF (880 μL) 와 3eq TEA (73.6 μL, 0.528 mmol) 내 2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부탄산 (81 mg, 0.176 mmol) (실시예 101, 단계 A) 의 용액에 2 eq HATU (134 mg, 0.352 mmol)를 부가하였다. 반응물을 0° 에서 5 분 동안 교반하고, 이후 t-부틸아민 (25.7 mg, 0.352 mmol)을 첨가하였다. 이것을 30 분 동안 0° 에서 교반하고, 포화 $NaHCO_3$으로 퀀칭하고 EtOAc에 대해 추출하였다. 조합시킨 유기층을 포화 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: 0-30% EtOAc/헥산, 구배 용리)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 입체이성질체의 혼합물로서 얻었다.

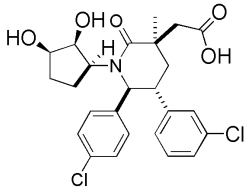
[2349] 단계 C. 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(tert-부틸아미노)-1-옥소부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산.

[2350] 실시예 1, 단계 H 에 기술된 바와 같이 (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)피페리딘-2-온 (실시예 101, 단계 B)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 미정제 생성물을 역상 분취용 HPLC (Sunfire™ Prep C_{18} OBD 10 μm 컬럼 (Waters, Milford, MA) (용리액: 55% 아세토니트릴, 물, 0.1%TFA, 구배 용리)에 의해 정제하였다.

[2351] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.71 (t, *J*=7.46 Hz, 3 H), 1.32 (s, 9 H), 1.40 (s, 3 H), 1.60 - 1.71 (m, 1 H), 2.07 - 2.25 (m, 3 H), 2.86 (d, *J*=2.20 Hz, 2 H), 3.16 (ddd, *J*=12.65, 9.60, 3.42 Hz, 1 H), 3.67 (dd, *J*=8.80, 5.62 Hz, 1 H), 4.70 (d, *J*=9.78 Hz, 1 H), 6.78 (d, *J*=7.58 Hz, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 6.98 - 7.05 (m, 3 H), 7.11 (t, *J*=7.83 Hz, 1 H), 7.14 - 7.19 (m, 1 H), 7.21 (d, *J*=8.56 Hz, 2 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 533 (M+1).

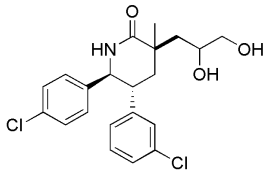
[2352] 실시예 102

[2353] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((1S,2S,3R)-2,3-디히드록시시클로펜틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



[2354]

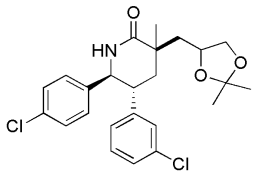
[2355] 단계 A. (3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-(2,3-디히드록시프로필)-3-메틸피페리딘-2-온.



[2356]

[2357] 100 mL의 THF 내 4g (10.69 mmol)의 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 71, 단계 D)의 용액에 물 (60mL) 이후 4-메틸모폴린 4-옥사이드 (1.878 g, 16.03 mmol)를 부가하였다. 탁한 반응 혼합물이 5분 내에 맑아졌으며 오스뮴(VIII) 옥사이드 (4% aq) (0.340 mL, 0.053 mmol)를 부가하였고 반응 혼합물은 맑은 상태로 남았다. 반응 혼합물을을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 오스뮴(VIII) 옥사이드 (4% aq) (0.1 mL)를 부가하고 반응 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 포화 NaCl 용액을 부가하고 상기 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 조합시켜, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하여 표제 화합물을 1:1 비율의 부분입체이성질체로서 얻었다.

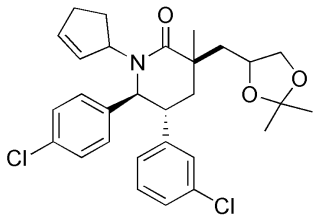
[2358] 단계 B. (3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)-3-메틸피페리딘-2-온



[2359]

[2360] N,N-디메틸포름아미드 (34 mL) 내 (3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-(2,3-디히드록시프로필)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 102, 단계 A) (4.900 g, 12.00 mmol) 및 2,2-디메톡시프로판 (14.76 mL, 120 mmol)의 용액에 실온에서 CSA (0.279 g, 1.200 mmol)를 부가하고 반응 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반되도록 하였다. 반응물을 중탄산 나트륨 (100 mL) 및 EtOAc (100 mL)으로 퀀칭하였다. 층들을 분리하고 유기층을 포화 탄산 나트륨 (100 mL)로 세 번 세척하였다. 수성 층을 조합하여 EtOAc로 추출하였다 (200 mL). 유기층을 조합시켜, 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, 황산 나트륨으로 건조하고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다 표제 화합물을 얻었다.

[2361] 단계 C. (3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로펜트-2-에닐)-3-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)-3-메틸피페리딘-2-온

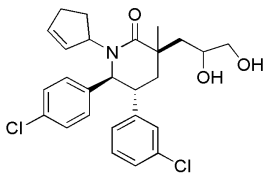


[2362]

[2363] (3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 102, 단계 B) (0.909 g, 2.027 mmol)에 톨루엔 (15 mL)을 부가하고 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 이 단계를 세 번 반복하였다. 저해제 없는 THF (20 mL)를 부가하고 용액을 -78 ℃까지 냉각하였다. 펜탄 내 부틸리튬 (2.0M) (1.014 mL, 2.027 mmol)을 한방울씩 부가하여 반응 혼합물이 무색으로 남았다. 반응 혼합물을 0 ℃까지 가온하여 반응물 색상이 매우 밝은 노란색으로 변했다. 반응 혼합물이 밝은 노란색으로 남아있을 때까지 펜탄 내 nBuLi (2.0M)을 한방울씩 부가하였다. 반응 혼합물을 -78 ℃까지 냉각하고 갓 제조된 THF (2 mL) 내 3-

브로모시클로펜트-1-엔 (0.4 g, 2.72 mmol)을 한방울씩 부가하였다. 반응 혼합물을 호일에 싸고 0 까지 가온하였다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 1 시간 동안 교반하고 이후 실온에서 2 일 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NH_4Cl로 퀀칭하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: 헥산 내 0 내지 100% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 막으로서 얻었다.

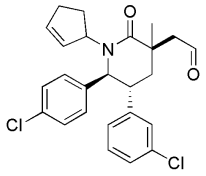
[2364] 단계 D. (3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로펜트-2-에닐)-3-(2,3-디히드록시프로필)-3-메틸피페리딘-2-온



[2365]

[2366] THF (3 mL) 내 (3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로펜트-2-에닐)-3-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 28, 단계 C) (310 mg, 0.603 mmol)의 용액에 실온에서 수성 HCl (1 M) (3013 μL, 3.01 mmol)를 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 19 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고 층들을 분리하였다. 유기층을 포화 $NaHCO_3$, 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 얻었다.

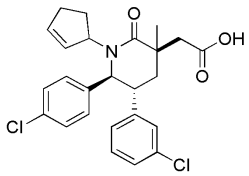
[2367] 단계 E. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로펜트-2-에닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트알데히드



[2368]

[2369] THF (3 mL) 및 물 (3 mL) 내 (3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로펜트-2-에닐)-3-(2,3-디히드록시프로필)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 102, 단계 D) (286 mg, 0.603 mmol)의 용액에 나트륨 페리오데이트 (258 mg, 1.206 mmol)를 실온에서 부가하였다. 슬러리를 실온에서 1 시간 동안 처리하고 이후 EtOAc로 희석하고 층들을 분리하였다. 유기층을 포화 $Na_2S_2O_3$ 및 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 얻었다.

[2370] 단계 F. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로펜트-2-에닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



[2371]

[2372] 아세톤 (4 mL) 내 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로펜트-2-에닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트알데히드 (실시예 102, 단계 E) (267 mg, 0.604 mmol)에 갓 제조된 존스 시약 (0.5 mL)을 실온에서 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반하고 이후 이것을 EtOAc로 희석하고 물 및 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: 헥산 내 50 내지 100% EtOAc)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 무색 막으로서 3.6:1 부분입체이성질체의 혼합물로서 얻었다.

[2373] 단계 G. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((1S,2S,3R)-2,3-디히드록시시클로펜틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[2374] THF (1.0 mL) 내 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로펜트-2-에닐)-3-메틸-2-옥소피페

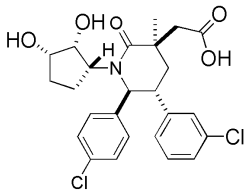
리딘-3-일)아세트산 (실시예 102, 단계 F) (94 mg, 0.205 mmol)의 용액에 물 (0.25 mL) 및 tBuOH (0.2 mL)를 실온에서 부가하였다. NMO (36.0 mg, 0.308 mmol) 이후 사산화 오스뮴 (4% aq) (1.303 μL, 0.205 μmol)을 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 물 (10 mL) 을 부가하고 상기 혼합물을 DCM으로 두 번 추출하였다. 유기층을 조합시켜 Na_2SO_4 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 세가지 입체이성질체의 혼합물을 함유하는 잔사를, 역상 분취용 HPLC (컬럼: Gemini-NX C_{18} 5um 컬럼; Phenomonex, Torrance, CA; 용리액: 30 내지 50% MeCN +물 내 0.1% TFA + 0.1% TFA, 20분에 걸쳐) 에 의해 정제하여 첫번째 용리하는 이성질체로서 표제 화합물을 얻었다.

[2375] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 1.21 - 1.36 (3 H, m), 1.38 (3 H, s), 1.53 - 1.56 (2 H, m), 2.20 - 2.02 (3 H, m), 2.22 (1 H, t, *J* = 13.2 Hz), 2.62 - 2.78 (1 H, m), 2.85 - 3.00 (1 H, m), 3.00 - 3.13 (1 H, m), 4.06 - 4.17 (1 H, m), 4.35 (1 H, br s), 4.70 (1 H, d, *J* = 8.8 Hz), 6.76 - 6.88 (1 H, m), 6.93 - 7.12 (4 H, m), 7.12 - 7.25 (3 H, m). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 492 $[M + H]^+$.

[2376] 추가 용리에 의해 마지막으로 용리하는 이성질체로서 실시예 103을 얻었다.

[2377] 실시예 103

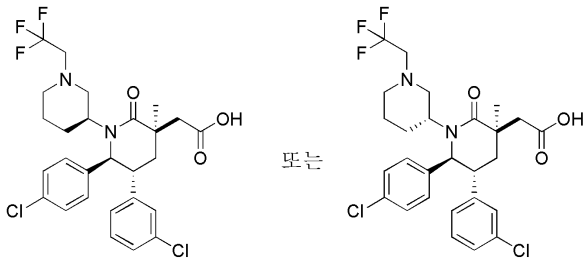
[2378] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((1R,2R,3S)-2,3-디히드록시시클로펜틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[2379] 

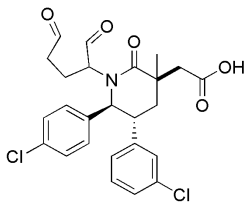
[2380] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 1.19 - 1.38 (1 H, m) 1.38 - 1.50 (3 H, m) 1.38 - 1.50 (1 H, m) 1.71 - 1.98 (2 H, m) 2.06 - 2.27 (3 H, m) 2.33 (1 H, d, *J* = 8.2 Hz) 2.70 - 2.79 (1 H, m) 2.79 - 2.90 (1 H, m) 3.20 - 3.37 (2 H, m) 3.40 (1 H, d, *J* = 5.1 Hz) 3.86 (1 H, br. s.) 4.50 (1 H, d, *J* = 10.2 Hz) 6.67 - 6.77 (1 H, m) 6.93 - 7.07 (1 H, m) 7.06 - 7.19 (3 H, m) 7.23 (3 H, d, *J* = 8.6 Hz). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 492 $[M + H]^+$.

[2381] 실시예 104

[2382] 2-((3R,3'S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1'-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,3'-바이피페리딘-3-일)아세트산 또는 2-((3R,3'R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1'-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,3'-바이피페리딘-3-일)아세트산

[2383] 

[2384] 단계 A. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1,5-디옥소펜탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산.



[2385]

[2386] THF (3 mL) 및 물 (3 mL) 내 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(2,3-디히드록시시클로펜틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 (실시예 102, 단계 F) (110 mg, 0.223 mmol)의 용액에 나트륨 페리오데이트 (134 mg, 0.626 mmol)를 실온에서 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 45 분 동안 교반하고 EtOAc로 희석하고 층들을 분리하였다. 유기층을 포화 수성 $Na_2S_2O_3$ 용액, 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 얻었다.

[2387] 단계 B. 2-((3R,3'S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1'-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,3'-바이피페리딘-3-일)아세트산 또는 2-((3R,3'R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1'-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,3'-바이피페리딘-3-일)아세트산 (이성질체 1)

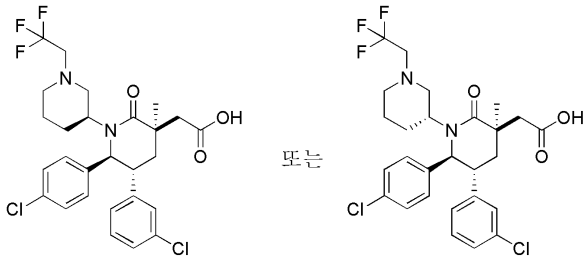
[2388] DCE (1 mL) 내 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1,5-디옥소펜탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 (실시예 104, 단계 A) (55 mg, 0.112 mmol)의 용액에 2,2,2-트리플루오로에탄아민(9.24 μL, 0.118 mmol) 및 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (76 mg, 0.359 mmol)를 실온에서 부가하였다. 탁한 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고, DCM으로 희석하고 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 및 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하였다. 층들을 분리하고 수성 층을 DCM로 세 번 추출하였다. 유기층을 조합시켜, Na_2SO_4 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 역상 분취용 HPLC (컬럼: Gemini-NX C_{18} 5um 컬럼; Phenomonex, Torrance, CA; 용리액: 40% MeCN +물 내 0.1% TFA + 0.1% TFA, 20분에 걸쳐)에 의해 잔사를 정제하고 진공에서 농축하여 첫번째 용리하는 부분입체이성질체를 얻었다. 잔사를 DCM (1 mL)에 용해하고 에테르 내 HCl (1M) (1 mL)을 부가하고 용매를 감압 하에서 제거하여 표제 화합물 중 하나의 염산염을 첫번째 용리하는 이성질체로서 얻었다.

[2389] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 0.73 - 1.00 (4 H, m), 1.13 - 1.53 (6 H, m), 1.58 - 1.84 (2 H, m), 1.98 - 2.13 (1 H, m), 2.24 - 2.44 (1 H, m), 2.67 - 2.99 (3 H, m), 3.17 - 3.32 (1 H, m), 4.22 (2 H, t, *J* = 6.0 Hz), 6.65 - 6.91 (1 H, m), 7.00 (1 H, d, *J* = 0.6 Hz), 7.05 - 7.24 (4 H, m), 7.48 - 7.59 (1 H, m), 7.63 - 7.79 (1 H, m). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 557 $[M + H]^+$.

[2390] 추가 용리 및 진공에서의 농축에 의해 실시예 105를 얻었다.

[2391] 실시예 105

[2392] 2-((3R,3'S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1'-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,3'-바이피페리딘-3-일)아세트산 또는 2-((3R,3'R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1'-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,3'-바이피페리딘-3-일)아세트산 (이성질체 2)



[2393]

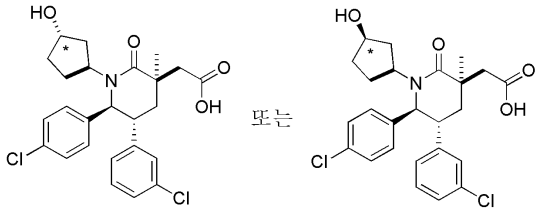
[2394] 잔사를 DCM (1 mL)에 용해하고 에테르 내 HCl (1M) (1 mL)을 부가하고 용매를 감압 하에서 제거하여 표제 화합물 중 하나의 염산염을 두번째 용리하는 이성질체로서 얻었다.

[2395] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 0.73 - 1.08 (7 H, m), 1.13 - 1.50 (7 H, m), 1.69 (6 H, d, *J* = 6.1 Hz), 7.54 (4 H, dd, *J* = 5.7 및 3.3 Hz), 7.72 (4 H, dd, *J* = 5.7 및 3.3 Hz). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z =

557 $[M + H]^+$.

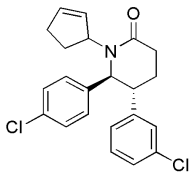
[2396] 실시예 106

[2397] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((1S,3S)-3-히드록시시클로펜틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 또는 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((1S,3R)-3-히드록시시클로펜틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[2398] 

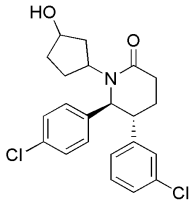
[2399] ** 입체화학은 알 수 없음*

[2400] 단계 A. (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로펜트-2-에닐)피페리딘-2-온.

[2401] 

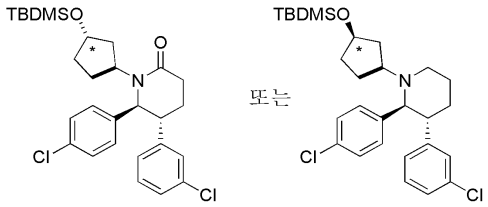
[2402] DMF (150 mL) 내 3.25 g (10.16 mmol)의 (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)피페리딘-2-온 (실시예 1, 단계 E)의 용액에 광물유 내 60% 나트륨 히드라이드의 분산액 (1.016 g, 25.4 mmol)을 0 ℃에서 부가하였다. 기체의 발생이 관찰되었다. 탁한 반응 혼합물을 20 분 동안 0 ℃에서 교반하고 이후 3-브로모시클로펜트-1-엔 (4.48 g, 30.5 mmol)을 부가하였다. 탁한 반응 혼합물을 실온까지 가온하고 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 NH_4Cl 용액으로 퀀칭하고, EtOAc로 희석하고 층들을 분리하였다. 유기층을 1M LiCl, 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고 및 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: 헥산 내 25 내지 100% EtOAc)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 5:2 부분입체이성질체의 혼합물로서 얻었다.

[2403] 단계 B. (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(3-히드록시시클로펜틸)피페리딘-2-온

[2404] 

[2405] THF (10 mL) 내 (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로펜트-2-에닐)피페리딘-2-온 (실시예 106, 단계 A) (394 mg, 1.020 mmol)의 용액에 보란 테트라히드로푸란 복합체 (THF 내 1.0M) (1020 μL, 1.020 mmol)를 부가하였다. 기체의 발생이 관찰되었다. 반응물을 실온에서 30 분 동안 교반하고 이후 수성 NaOH (6 M) (1.25 mL) 및 30% H_2O_2 (1.25 mL)를 부가하였다. 반응 혼합물이 탁해졌고 이를 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: 헥산 내 40 내지 100% EtOAc)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 부분입체이성질체의 혼합물로서 얻었다.

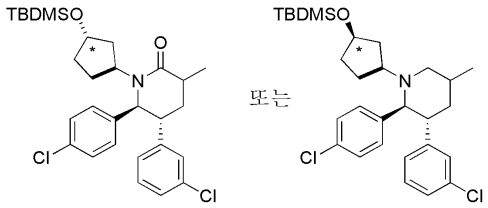
[2406] 단계 C. (5R,6S)-1-((1S,3S)-3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)시클로펜틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)피페리딘-2-온 또는 (2S,3R)-1-((1S,3R)-3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)시클로펜틸)-3-(3-클로로페닐)-2-(4-클로로페닐)피페리딘

[2407] 

[2408] ** 입체화학은 알 수 없음*

[2409] DMF (4 mL) 내 (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(3-히드록시시클로펜틸)피페리딘-2-온 (실시예 106, 단계 B) (175 mg, 0.433 mmol)의 용액에 TBDMS-Cl (71.8 mg, 0.476 mmol) 및 이미다졸 (29.5 mg, 0.433 mmol)을 실온에서 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 부가적인 이미다졸 (29.5 mg, 0.433 mmol) 및 TBDMS-Cl (71.8 mg, 0.476 mmol)을 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하고 이후 EtOAc로 희석하고, 1M LiCl 용액, 1M HCl 및 포화 수성 Na_2CO.용액으로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: 헥산 내 0 내지 100% EtOAc)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 주 단일 이성질체로서 얻었다.

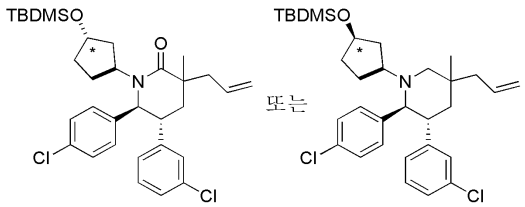
[2410] 단계 D. (5R,6S)-1-((1S,3S)-3-(*tert*-부틸디메틸실릴옥시)시클로펜틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-2-온 또는 (2S,3R)-1-((1S,3R)-3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)시클로펜틸)-3-(3-클로로페닐)-2-(4-클로로페닐)-5-메틸피페리딘

[2411] 

[2412] ** 입체화학은 알 수 없음*

[2414] 상기 (실시예 106, 단계 C)에서의 (5R,6S)-1-((1S,3S)-3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)시클로펜틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)피페리딘-2-온 또는 (2S,3R)-1-((1S,3R)-3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)시클로펜틸)-3-(3-클로로페닐)-2-(4-클로로페닐)피페리딘(104 mg, 0.201 mmol)에 톨루엔 (15 mL)을 부가하고 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 이 단계를 세 번 반복하였다. 잔사를 먼저 Ar로 탈기된 저해제 없는 THF (2 mL)에 용해하고 혼합물을 Ar하에서 0 ℃까지 냉각하였다. 메틸요오드 (13.79 μL, 0.221 mmol) 이후 LHMDS (먼저 Ar로 탈기됨) (THF 내 1.0M) (221 μL, 0.221 mmol)를 부가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온하고 24 시간 동안 Ar 하에서 교반하였다. 부가적인 LHMDS (THF 내 1.0 M) (221 μL, 0.221 mmol)를 부가하고 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 NH_4Cl 용액으로 퀀칭하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 여액을 농축하여 표제 화합물을 얻었다.

[2415] 단계 E. (5R,6S)-3-알릴-1-((1S,3S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)시클로펜틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-2-온 또는 (2S,3R)-5-알릴-1-((1S,3R)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)시클로펜틸)-3-(3-클로로페닐)-2-(4-클로로페닐)-5-메틸피페리딘

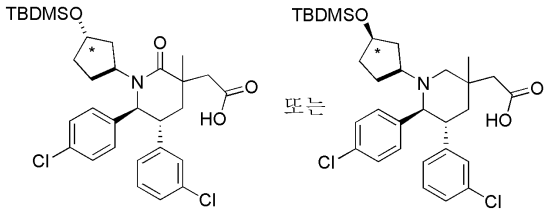
[2416] 

[2417] ** 입체화학은 알 수 없음*

[2418] 상기 (실시예 106, 단계 D)에서의 (5R,6S)-1-((1S,3S)-3-(*tert*-부틸디메틸실릴옥시)시클로펜틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-2-온 또는 (2S,3R)-1-((1S,3R)-3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)시클로펜

틸)-3-(3-클로로페닐)-2-(4-클로로페닐)-5-메틸피페리딘 (107 mg, 0.201 mmol)에 톨루엔 (15 mL) 을 부가하고 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 이 단계를 세 번 반복하였다. 잔사를 먼저 Ar로 탈기된 저해제 없는 THF (2 mL)에 용해하고 혼합물을 Ar 하에서 0 ℃까지 냉각하였다. 증류 알릴 브로마이드 (87 μL, 1.004 mmol) 및 LHMDS (THF 내 1M) (502 μL, 0.502 mmol)를 부가하고 반응 혼합물을 실온까지 가온하고 실온에서 1 시간 동안 교반한 후 반응 혼합물을 50 ℃에서 Ar 하에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고 부가적인 알릴 브로마이드 (87 μL, 1.004 mmol) 및 LHMDS (THF 내 1.0 M) (502 μL, 0.502 mmol)를 부가하고 반응 혼합물을 6 시간 동안 Ar 하에서 60 까지 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고 반응물을 포화 NH_4Cl 용액으로 퀀칭하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: 헥산 내 0 내지 20% MTBE)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 부분입체이성질체의 혼합물로서 얻었다.

[2419] 단계 F. 2-((5R,6S)-1-((1S,3S)-3-(*tert*-부틸디메틸실릴옥시)시클로펜틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 또는 2-((5R,6S)-1-((1S,3R)-3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)시클로펜틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-3-일)아세트산

[2420] 

[2421] ** 입체화학은 알 수 없음*

[2422] 실시예 95, 단계 D에 기술된 바와 같이 상기 (실시예 106, 단계 E) 에서 (5R,6S)-3-알릴-1-((1S,3S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)시클로펜틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-2-온 또는 (2S,3R)-5-알릴-1-((1S,3R)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)시클로펜틸)-3-(3-클로로페닐)-2-(4-클로로페닐)-5-메틸피페리딘으로부터 표제 화합물을 제조하였다.

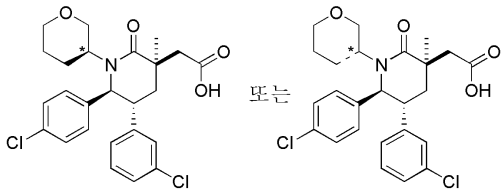
[2423] 단계 G. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((1S,3S)-3-히드록시시클로펜틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 또는 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((1S,3R)-3-히드록시시클로펜틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[2424] THF (1.0 mL) 내 상기(실시예 106, 단계 F) 로부터 2-((5R,6S)-1-((1S,3S)-3-(*tert*-부틸디메틸실릴옥시)시클로펜틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 또는 2-((5R,6S)-1-((1S,3R)-3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)시클로펜틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-3-일)아세트산 (31 mg, 0.052 mmol)의 용액에 THF 내 1.0M TBAF (262 μL, 0.262 mmol)를 실온에서 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 19 시간 동안 교반한 후 감압 하에서 농축하였다. 역상 분취용 HPLC (컬럼: Gemini-NX C_{18} 5um 컬럼; Phenomonex, Torrance, CA; 용리액: 45 내지 75% MeCN +물 내 0.1% TFA + 0.1% TFA)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[2425] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 1.31 (3 H, s), 1.49 - 1.65 (3 H, m), 1.65 - 1.90 (3 H, m), 2.06 - 2.19 (3 H, m), 2.68 - 2.78 (1 H, m), 3.05 - 3.18 (1 H, m), 2.88 (1 H, d, *J* = 15.1 Hz), 3.35 - 3.54 (1 H, m), 4.41 - 4.49 (1 H, m), 4.68 (1 H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.85 (1 H, dt, *J* = 7.4 및 1.7 Hz), 6.95 - 7.00 (2 H, m), 7.09 (1 H, t, *J* = 1.9 Hz), 7.15 - 7.26 (2 H, m), 7.30 (2 H, d, *J* = 8.6 Hz). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 476 $[M + H]^+$.

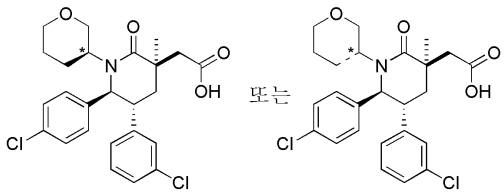
[2426] 실시예 107

[2427] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-테트라히드로-2H-피란-3-일)피페리딘-3-일)아세트산 또는 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((R)-테트라히드로-2H-피란-3-일)피페리딘-3-일)아세트산

[2428] 

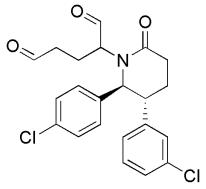
[2429] * 입체화학은 배정되지 않음

[2431] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-테트라히드로-2H-피란-3-일)피페리딘-3-일)아세트산 또는 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((R)-테트라히드로-2H-피란-3-일)피페리딘-3-일)아세트산

[2432] 

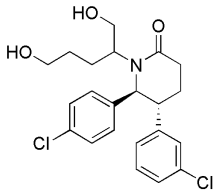
[2433] * 입체화학은 배정되지 않음

[2434] 단계 A. 2-((2S,3R)-3-(3-클로로페닐)-2-(4-클로로페닐)-6-옥소피페리딘-1-일)펜탄디알

[2435] 

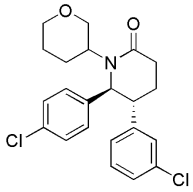
[2436] THF (6 mL) 내 454 mg (1.175 mmol)의 (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(시클로펜트-2-에닐)피페리딘-2-온 (실시예 104, 단계 A)의 용액에 물 방울 (3.5 mL) 및 tBuOH (0.2 mL)를 부가하였다. 4-메틸모폴린 4-옥사이드 (207 mg, 1.763 mmol) 이후 4% 수성 오스뮴(VIII) 옥사이드 (37.3 μL, 5.88 μmol)를 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 나트륨 페리오데이트 (704 mg, 3.29 mmol)를 부가하고 탁한 반응 혼합물을 실온에서 90 분 동안 교반하였다. 물 (4 mL)을 부가하고 혼합물을 여과하고 EtOAc로 세척하였다. 여액을 EtOAc로 희석하고 층들을 분리하였다. 조합시킨 유기층을 포화 $Na_2S_2O_3$, 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고 진공에서 농축하여 표제 화합물을 얻었다.

[2437] 단계 B. (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1,5-디히드록시펜탄-2-일)피페리딘-2-온

[2438] 

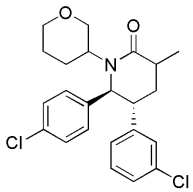
[2439] MeOH (11 mL) 내 2-((2S,3R)-3-(3-클로로페닐)-2-(4-클로로페닐)-6-옥소피페리딘-1-일)펜탄디알 (실시예 107, 단계 A) (492 mg, 1.176 mmol)의 용액에 나트륨 보로히드라이드 (89 mg, 2.352 mmol) 를 실온에서 부가하였다. 기체의 발생이 관찰되었다. 반응 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반하고 이후 감압 하에서 농축하였다. 실리카겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: 헥산 내 50 내지 100% EtOAc 및 이후 DCM 내10% MeOH)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[2440] 단계 C. (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(테트라히드로-2H-피란-3-일)피페리딘-2-온

[2441] 

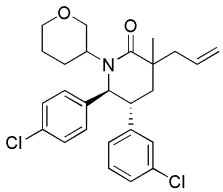
[2442] THF (5 mL) 내 (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1,5-디히드록시펜탄-2-일)피페리딘-2-온 (실시예 107, 단계 B) (192 mg, 0.455 mmol)의 용액에 실온에서 트리페닐포스핀 (119 mg, 0.455 mmol) 이후 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (89 μL, 0.455 mmol)를 한방울씩 부가하였다. 반응 혼합물은 부가하는 동안 밝은 노란색으로 변하였고 이후 5분 내에 무색이 되었다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc으로 희석하고 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 진공에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: 헥산 내 0 내지 100% EtOAc)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 부분입체이성질체의 혼합물로서 얻었다.

[2443] 단계 D. (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-3-일)피페리딘-2-온

[2444] 

[2445] 실시예 71, 단계 B에 기술된 바와 같이 (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(테트라히드로-2H-피란-3-일)피페리딘-2-온 (실시예 107, 단계 C)으로부터 표제 화합물을 제조하였다.

[2446] 단계 E. (5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-3-일)피페리딘-2-온

[2447] 

[2448] 실시예 71 단계 C에 기술된 바와 같이, (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-3-일)피페리딘-2-온 (실시예 107, 단계 D)으로부터 표제 화합물을 입체이성질체의 혼합물로서 제조하였다.

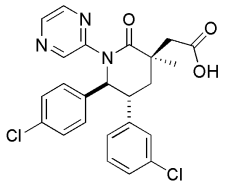
[2449] 단계 F. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-테트라히드로-2H-피란-3-일)피페리딘-3-일)아세트산 또는 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((R)-테트라히드로-2H-피란-3-일)피페리딘-3-일)아세트산

[2450] 실시예 42, 단계 C에서 이전에 기술된 바와 같이 (5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-3-일)피페리딘-2-온 (실시예 107, 단계 E) 으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 역상 분취용 HPLC (컬럼: Gemini-NX C_{18} 5um 컬럼; Phenomonex, Torrance, CA; 용리액: 0 내지 100% MeCN +물 내 0.1% TFA + 0.1% TFA)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을, 단일체이나 배정되지 않은 입체 이성질체로서 얻었다.

[2451] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 1.40 (3 H, s), 1.49 - 1.84 (3 H, m), 2.01 - 2.16 (3 H, m), 2.39 (1 H, dd, *J* = 12.3 및 4.3 Hz), 2.66 - 2.77 (1 H, m), 2.90 - 3.10 (2 H, m), 3.22 - 3.33 (1 H, m), 3.48 (1 H, br. s.), 3.69 - 3.79 (1 H, m), 4.24 (1 H, t, *J* = 10.5 Hz), 4.42 (1 H, d, *J* = 9.4 Hz), 6.72 (1 H, d, *J* = 7.6 Hz), 6.89 - 7.04 (3 H, m), 7.06 - 7.26 (4 H, m). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 476 $[M + H]^+$.

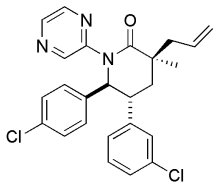
[2452] 실시예 108

[2453] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(피라진-2-일)피페리딘-3-일)아세트산



[2454]

[2455] 단계 A. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(피라진-2-일)피페리딘-2-온



[2456]

[2457] (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 71, 단계 D) (100 mg, 0.27 mmol), 2-요오도피라진 (170 μL, 0.80 mmol) 및 탄산 세슘 (220 mg, 0.67 mmol)을 2.7 mL의 1,4-디옥산에 용해하였다. 반응 용기를 아르곤으로 씻어내고, 구리 (I) 요오드 (5.1 mg, 27 μmol) 및 TMEDA (11 μL, 80 μmol)를 부가하고, 반응 혼합물을 110 ℃에서 15 시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 물로 퀀칭하고 추출하였다 (2 x EtOAc). 조합시킨 유기층을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(0 내지 50% EtOAc/헥산)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 무색 고체로서 얻었다.

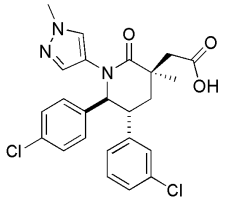
[2458] 단계 B. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(피라진-2-일)피페리딘-3-일)아세트산.

[2459] 실시예 42 단계 C에 기술된 바와 같이 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(피라진-2-일)피페리딘-2-온 (실시예 108, 단계 A)으로부터 제조하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

[2460] ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.42 (s, 3 H), 2.30 - 2.39 (m, 1 H), 2.39 - 2.49 (m, 1 H), 2.60 (d, *J* = 14.67 Hz, 1 H), 3.07 (d, *J* = 12.52 Hz, 1 H), 3.71 - 3.81 (m, 1 H), 5.50 (d, *J* = 10.76 Hz, 1 H), 6.96 - 7.03 (m, 2 H), 7.04 - 7.11 (m, 3 H), 7.12 - 7.17 (m, 2 H), 7.19 (br. s., 1 H), 8.16 (br. s., 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.62 (br. s., 1 H). MS (ESI) 470.2 $[M + H]^+$.

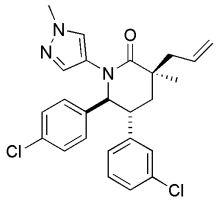
[2461] 실시예 109

[2462] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산.



[2463]

[2464] 단계 A. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피페리딘-2-온.



[2466]

[2467] (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 71, 단계 D) (90 mg, 0.24 mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보란-2-일)-1H-피라졸 (125 mg, 0.60 mmol), 디아세톡시구리 (44 mg, 0.24 mmol) 및 N,N-디메틸피리딘-4-아민 (88 mg, 0.72 mmol)을 1.2 mL의 톨루엔에 용해하였다. 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드 (480 μL, 0.48 mmol)를 부가하고 반응 장치에 환류 콘덴서를 장착하고 115 에서 13 시간 동안 교반하도록 하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 물로 퀀칭하고 추출하였다 (2 x EtOAc). 조합시킨 유기층을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에서 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피(0 내지 60% EtOAc/헥산)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 무색 고체로서 얻었다.

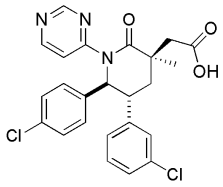
[2468] 단계 B. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산.

[2469] 표제 화합물을 실시예 42, 단계 C에 기술된 바와 같이, (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피페리딘-2-온 (실시예 108, 단계 A) 으로부터 제조하여 백색 고체로서 얻었다.

[2470] ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.42 (s, 3 H), 2.25 - 2.33 (m, 1 H), 2.31 - 2.44 (m, 1 H), 2.60 (d, *J* = 12.91 Hz, 1 H), 3.01 (d, *J* = 13.30 Hz, 1 H), 3.47 - 3.59 (m, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 5.06 (d, *J* = 10.37 Hz, 1 H), 6.95 - 7.05 (m, 3 H), 7.09 (d, *J* = 8.41 Hz, 2 H), 7.12 - 7.20 (m, 3 H), 7.24 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H). MS (ESI) 472.2 $[M + H]^+$.

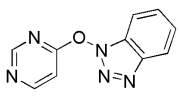
[2471] 실시예 110

[2472] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(피리미딘-4-일)피페리딘-3-일)아세트산.



[2473]

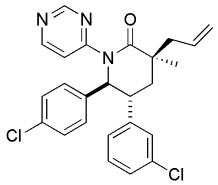
[2474] 단계 A. 1-(피리미딘-4-일옥시)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸



[2475]

[2476] 24 mL의 아세토니트릴 내 피리미딘-4-올 (350 mg, 3.6 mmol) 및 (1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(V) (1.9 g, 4.4 mmol)의 용액에 2,3,4,6,7,8,9,10-옥타히드로피리미도[1,2-a]아제핀 (820 μL, 5.5 mmol)을 실온에서 한방울씩 부가하였다 실온에서. 반응 혼합물을 1 시간 동안 교반한 후, 반응 용매를 감압 하에서 제거하였다. 플래쉬 크로마토그래피(0 내지 70% EtOAc/헥산)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 밝은 노란색 고체로서 얻었다.

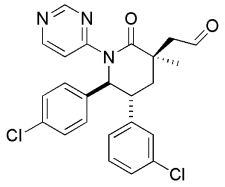
[2477] 단계 B. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(피리미딘-4-일)피페리딘-2-온



[2478]

[2479] 1.3 mL의 DMSO 내 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 71, 단계 D) (100 mg, 0.27 mmol)의 용액에 나트륨 히드라이드 (광물유 내 60% 현탁액, 13 mg, 0.32 mmol)를 실온에서 부가하였다. 반응 혼합물을 5 분 동안 교반하고, 1-(피리미딘-4-일옥시)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸 (실시예 110, 단계 A) (170 mg, 0.80 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 110 ℃에서 13 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 물로 퀀칭하고 추출하였다 (2 x EtOAc). 조합시킨 유기층을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피(0 내지 45% EtOAc/헥산) 에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 무색 고체로서 얻었다.

[2480] 단계 C. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(피리미딘-4-일)피페리딘-3-일)아세트알데히드



[2481]

[2482] 테트라히드로푸란 (2.7 mL) 및 물 (880 μL)의 혼합물 내 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(피리미딘-4-일)피페리딘-2-온 (실시예 110, 단계 B) (60 mg, 0.13 mmol)의 용액에 사산화 오스뮴 (1.7 mg, 6.6 μmol)을 부가하였다. 5 분 후, 나트륨 페리오데이트 (89 mg, 0.46 mmol)를 부가하고 반응 혼합물을 14 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트®(J.T. Baker, PhiUipsberg, NJ, 규조토) 를 통해 여과하고 EtOAc 및 물로 세척하였다. 유기층을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피(0 내지 75% EtOAc/헥산, 구배 용리)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 무색 고체로서 얻었다.

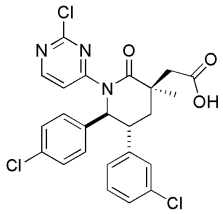
[2483] 단계 D. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(피리미딘-4-일)피페리딘-3-일)아세트산.

[2484] 2-메틸프로판-2-올 (1.0 mL) 및 2-메틸-2-부텐 (55 μL, THF 내 2.0 M 용액, 0.11 mmol)의 혼합물 내 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(피리미딘-4-일)피페리딘-3-일)아세트알데히드 (실시예 110, 단계 C) (25 mg, 55 μmol)의 용액에 550 μL의 물 내 아염소산 나트륨 (37 mg, 0.55 mmol) 및 인산 이수소 나트륨 (4.8 mg, 50 μmol)의 용액을 실온에서 부가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 교반하고 이후 이를 물로 퀀칭하고 추출하였다 (2 x EtOAc). 조합시킨 유기층을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 분취 플레이트 (10% MeOH/DCM)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 무색 고체로서 얻었다.

[2485] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.43 (s, 3 H), 2.21 - 2.27 (m, 1 H), 2.29 - 2.36 (m, 1 H), 2.84 - 2.95 (m, 2 H), 3.34 - 3.42 (m, 1 H), 5.71 (d, *J* = 9.78 Hz, 1 H), 6.85 - 6.92 (m, 3 H), 7.01 (d, *J* = 8.31 Hz, 2 H), 7.10 - 7.16 (m, 2 H), 7.18 - 7.22 (m, 1 H), 7.63 (d, *J* = 5.38 Hz, 1 H), 8.49 (d, *J* = 5.38 Hz, 1 H), 8.82 (s, 1 H). MS (ESI) 470.2 $[M + H]^+$.

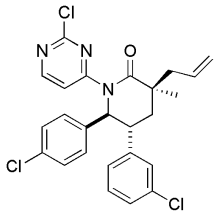
[2486] 실시예 111

[2487] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(2-클로로피리미딘-4-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산.



[2488]

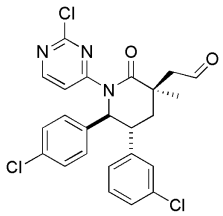
[2489] 단계 A. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(2-클로로피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-2-온



[2490]

[2491] 1.1 mL의 DMSO 내 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 71, 단계 D) (100 mg, 0.27 mmol)의 용액에 나트륨 히드라이드 (광물유 내 60% 현탁액, 32 mg, 0.80 mmol)를 실온에서 부가하였다. 반응 혼합물을 15 분 동안 교반하고, 2,4-디클로로피리미딘 (200 mg, 1.3 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 60 ℃에서 5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고 물로 퀀칭하고 추출하였다 (2 x EtOAc). 조합시킨 유기층을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 분취 플레이트 (50% EtOAc/헥산)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 무색 고체로서 얻었다.

[2492] 단계 B. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(2-클로로피리미딘-4-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트알데히드



[2493]

[2494] 실시예 110, 단계 C 에 기술된 바와 같이 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(2-클로로피리미딘-4-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 111, 단계 A)으로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 고체로서 얻었다.

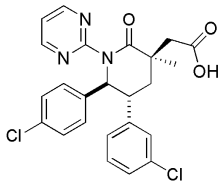
[2495] 단계 C. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(2-클로로피리미딘-4-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산.

[2496] 실시예 110 단계 D에 기술된 바와 같이 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(2-클로로피리미딘-4-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트알데히드 (실시예 111, 단계 B)로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 폼으로서 얻었다.

[2497] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (s, 3 H), 2.29 (d, *J* = 3.91 Hz, 1 H), 2.33 (d, *J* = 12.52 Hz, 1 H), 2.86 (d, *J* = 14.87 Hz, 1 H), 3.06 (d, *J* = 14.67 Hz, 1 H), 3.31 - 3.41 (m, 1 H), 5.65 (d, *J* = 10.37 Hz, 1 H), 6.83 - 6.87 (m, 1 H), 6.88 - 6.93 (m, 2 H), 7.04 - 7.07 (m, 1 H), 7.07 - 7.10 (m, 2 H), 7.15 (m, 1 H), 7.18 - 7.23 (m, 1 H), 7.70 (d, *J* = 5.67 Hz, 1 H), 8.39 (d, J = 5.7 Hz, 1 H). MS (ESI) 504.0 $[M+H]^+$.

[2498] 실시예 112

[2499] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(피리미딘-2-일)피페리딘-3-일)아세트산.



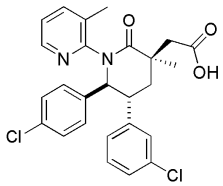
[2500]

[2501] 실시예 111에 기술된 바와 같이 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 71, 단계 D) 및 2-클로로피리미딘으로부터, 이후 실시예 71, 단계 F에 기술된 바와 같이 산으로 전환하여 표제 화합물을 제조하였다.

[2502] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.49 (s, 3 H), 2.34 - 2.40 (m, 2 H), 2.94 (d, *J* = 14.18 Hz, 1 H), 3.10 (d, *J* = 13.45 Hz, 1 H), 3.50 (td, *J* = 10.88 및 3.91 Hz, 1 H), 5.46 (d, *J* = 10.27 Hz, 1 H), 6.89 (d, *J* = 7.34 Hz, 1 H), 6.93 - 7.01 (m, 5 H), 7.11 (t, *J* = 8.19 Hz, 1 H), 7.14 - 7.18 (m, 2 H), 8.56 (d, J = 4.9 Hz, 2 H). MS (ESI) 470.2 $[M + H]^+$.

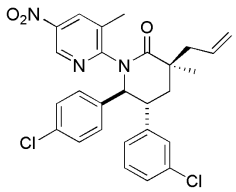
[2503] 실시예 113

[2504] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(3-메틸피리딘-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산.



[2505]

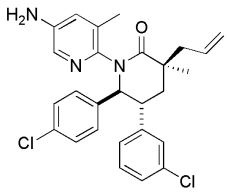
[2506] 단계 A. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(3-메틸-5-니트로피리딘-2-일)피페리딘-2-온



[2507]

[2508] 실시예 111, 단계 A 에 기술된 바와 같이 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 71, 단계 D) 및 2-클로로-3-메틸-5-니트로피리딘으로부터 밝은-노란색 고체를 얻음으로써 표제 화합물을 제조하였다.

[2509] 단계 B. (3S,5R,6S)-3-알릴-1-(5-아미노-3-메틸피리딘-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-2-온

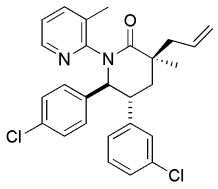


[2510]

[2511] (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(3-메틸-5-니트로피리딘-2-일)피페리딘-2-온 (실시예 113, 단계 A) (120 mg, 0.23 mmol) 및 주석(II) 클로라이드 디히드레이트 (260 mg, 1.1 mmol)를 2.3 mL의 에틸 아세테이트에 용해하였다. 반응 장치는 환류 콘덴서를 갖추고 있었고, 90 ℃에서 4 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 1M NaOH로 퀀칭하고 추출하였다 (2 x EtOAc). 조합시킨 유기층을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 플래쉬 크로

마토그래피(0 내지 90% EtOAc/Hex, 구배 용리)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 무색 고체로서 얻었다.

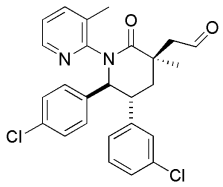
[2512] 단계 C. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(3-메틸피리딘-2-일)피페리딘-2-온



[2513]

[2514] 1,4-디옥산 (4.0 mL) 및 아세트산 (0.50 mL) 내 (3S,5R,6S)-3-알릴-1-(5-아미노-3-메틸피리딘-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 113, 단계 B) (89 mg, 0.185 mmol)의 용액에 3.0M HCl (730 μL, 2.2 mmol)를 0 ℃에서 부가하였다. 반응물을 5 분 동안 교반한 후, 수소 퍼옥사이드 (6%wt 수성, 95 μL, 0.185 mmol)를, 이후 질산 나트륨 (46 mg, 0.74 mmol)을 한방울씩 부가하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 0 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온하고, 1M NaOH로 퀀칭하고 추출하였다 (2 x EtOAc). 조합시킨 유기층을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피(0 내지 55% EtOAc/Hex, 구배 용리)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 무색 고체로서 얻었다.

[2515] 단계 D. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(3-메틸피리딘-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트알데히드



[2516]

[2517] 실시예 110, 단계 C 에 기술된 바와 같이 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(3-메틸피리딘-2-일)피페리딘-2-온 (실시예 113, 단계 C)으로부터 백색 고체를 얻도록 표제 화합물을 제조하였다.

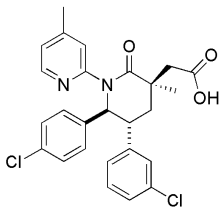
[2518] 단계 E. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(3-메틸피리딘-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[2519] 실시예 110 단계 D 에 기술된 바와 같이 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(3-메틸피리딘-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트알데히드 (실시예 113, 단계 D)로부터 백색 폼을 얻도록 표제 화합물을 제조하였다.

[2520] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.54 (s, 3 H), 2.12 (s, 3 H), 2.29 (dd, *J* = 14.31 및 3.06 Hz, 1 H), 2.50 (t, *J* = 13.82 Hz, 1 H), 2.92 - 3.01 (m, 1 H), 3.07 - 3.17 (m, 1 H), 3.56 - 3.67 (m, 1 H), 5.51 (d, *J* = 11.00 Hz, 1 H), 6.90 - 7.02 (m, 5 H), 7.05 - 7.15 (m, 4 H), 7.45 (d, *J* = 7.09 Hz, 1 H), 8.30 (d, *J* = 3.67 Hz, 1 H). MS (ESI) 483.2 $[M + H]^+$.

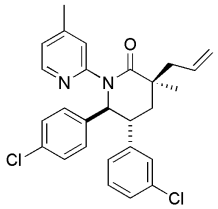
[2521] 실시예 114

[2522] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(4-메틸피리딘-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산.



[2523]

[2524] 단계 A. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(4-메틸피리딘-2-일)피페리딘-2-온



[2525]

[2526] 실시예 113 단계 A-C 에 기술된 바와 같이 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 71, 단계 D) 및 2-클로로-4-메틸-5-니트로피리딘으로부터 백색 고체를 얻도록 표제 화합물을 제조하였다.

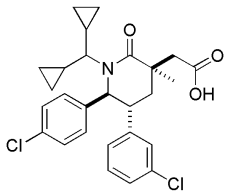
[2527] 단계 B. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(4-메틸피리딘-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산.

[2528] 780 μL의 테트라히드로푸란 내 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(4-메틸피리딘-2-일)피페리딘-2-온 (실시예 114, 단계 A) (73 mg, 0.16 mmol)의 용액에 물 (1.0 mL), 이후 2-메틸프로판-2-올 (100 μL)을 실온에서 부가하였다. 반응 혼합물을 4-메틸모폴린 4-옥사이드 (28 mg, 0.24 mmol), 이후 사산화 오스뮴 (2.0 mg, 7.8 μmol)로 처리하고 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 존스 시약 (190 μL, 0.24 mmol)의 1.25 M 용액으로 실온에서 처리하고 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 퀀칭하고 추출하였다 (3 x EtOAc). 조합시킨 유기층을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. Eclipse 컬럼 (Agilent Technologies, Santa, Clara, CA)상에서의 HPLC (20 내지 80% 아세토니트릴/물, 구배 용리)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 무색 고체로서 얻었다.

[2529] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.49 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 2.28 (dd, *J* = 14.2 및 3.2 Hz, 1 H), 2.42 (t, *J* = 13.45 Hz, 1 H), 2.96 (m, 1 H), 3.04 (m, 1 H), 3.39 (ddd, *J* = 12.9, 10.2 및 3.1 Hz, 1 H), 5.57 (d, *J* = 10.3 Hz, 1 H), 6.81 (d, *J* = 5.1 Hz, 1 H), 6.86 - 6.92 (m, 3 H), 6.99 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.08 - 7.13 (m, 2 H), 7.13 - 7.18 (m, 2 H), 8.13 (d, J = 5.1 Hz, 1 H). MS (ESI) 483.2 $[M + H]^+$.

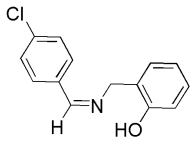
[2530] 실시예 115

[2531] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(디시클로프로필메틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



[2532]

[2533] 단계 A. (Z)-2-((4-클로로벤질리덴아미노)메틸)페놀



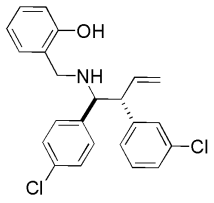
[2534]

[2535] 에탄올 (65 mL) 내 2-(아미노메틸) 페놀, (4.0 g, 32.5 mmol)의 교반된 현탁액에 4-클로로벤즈알데히드 (3.86 mL, 32.8 mmol)를 부가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고 100mL의 톨루엔을 부가하고 진공에서 두 번 농축하였다. 생성된 이민을 진공 하에서 밤새 건조하고 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[2536] ^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d6*) δ ppm 9.47 (1 H, br. s.), 8.44 (1 H, s), 7.79 (2 H, d, *J*=8.6 Hz), 7.51 (2 H, d, *J*=8.6 Hz), 7.16 (1 H, dd, *J*=7.3, 1.6 Hz), 7.08 (1 H, td, *J*=7.6, 1.6 Hz), 6.72 - 6.87 (2 H, m), 4.71

(2 H, s).

[2537] 단계 B. 2-(((1S,2R)-2-(3-클로로페닐)-1-(4-클로로페닐)부트-3-에닐아미노)메틸)페놀

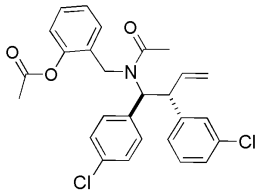


[2538]

[2539] DCM (12 mL) 및 DCE (12 mL) 내 1.42 g (5.3 mmol) (4S,5S)-2-알릴-2-클로로-3,4-디메틸-5-페닐-[1,3,2]-옥사자실롤리딘 (J.Am.Chem.Soc. *124*, 7920, 2002에 따라 제조됨) 및 1-클로로-3-비닐벤젠 (1.69 g, 12.21 mmol)의 용액에 0.173 g (0.2 mmol)의 1,3-비스-(2,4,6-트리메틸페닐)-2-(이미다졸리디닐리덴)(디클로로페닐메틸렌)(트리시클로헥실포스핀)루테늄 ("그럽스 2세대 촉매(Grubb's 2nd Generation Catalyst)"을 부가하였다. 생성된 혼합물을 두 번 탈기하고 이후 8시간 동안 환류 온도까지 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하였다. 상기에서의 이민 (단계 A) (1.0 g, 4.07 mmol)을 부가하였다. 반응 혼합물을 14시간 동안 환류 온도까지 가열하고, 이후 상온까지 냉각하고 8 mL의 에탄올을 부가하여 퀀칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (120 ml)로 희석하고 물 (30 ml) 및 포화 NaCl 용액 (30 ml)로 세척하였다. 조합시킨 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (용리액: 헥산/에틸 아세테이트 90/10-65/35)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[2540] ^{1}H NMR (500 MHz, *아세토니트릴-d3*) δ ppm 7.52 (2 H, d, *J*=8.3 Hz), 7.23 - 7.37 (3 H, m), 7.10 - 7.17 (3 H, m), 7.06 (1 H, d, *J*=8.1 Hz), 6.92 - 7.03 (2 H, m), 6.88 (1 H, td, *J*=7.5, 1.0 Hz), 6.14 (1 H, dt, *J*=16.4, 9.8 Hz), 5.72 (1 H, d, *J*=16.4 Hz), 5.47 (1 H, dd, *J*=9.8, 1.2 Hz), 4.35 - 4.47 (1 H, m), 4.25 - 4.35 (1 H, m), 4.05 (1 H, d, *J*=13.4 Hz), 3.78 (1 H, d, *J*=13.4 Hz). MS (ESI) $[M+H]^+$, 398.0.

[2541] 단계 C. 2-((N-((1S,2R)-2-(3-클로로페닐)-1-(4-클로로페닐)부트-3-에닐)아세트아미도)메틸)페닐 아세테이트

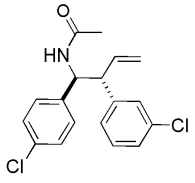


[2542]

[2543] THF (5.0 mL) 및 DCM (5.0 mL)의 혼합물 내 1.1g (2.76 mmol)의 2-(((1S,2R)-2-(3-클로로페닐)-1-(4-클로로페닐)부트-3-에닐아미노)메틸)페놀 (실시예 115, 단계 B) 및 트리에틸아민 (0.85 mL, 6.08 mmol)의 용액에 아세트산 무수물 (0.55 mL, 5.80 mmol)을 0 ℃에서 부가하였다. 반응의 온도를 실온까지 천천히 가온되도록 두고 주변 온도에서 혼합물을 밤새 교반하였다. LCMS가 반응의 완료를 표시하면, 100 mL의 에틸 아세테이트를 부가하고 조합시킨 유기물을 물 (30 ml), 시트르산 (30 ml, 1M), $NaHCO_3$ 용액 (30 ml) 및 포화 NaCl 용액 (30 ml)으로 연속하여 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하여 표제 화합물을 얻었다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다.

[2544] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.05 - 7.14 (4 H, m), 6.91 - 7.05 (6 H, m), 6.88 (1 H, d, *J*=7.4, Hz), 6.81 (1 H, t, *J*=7.5 Hz), 6.42 (1H, m), 5.95 (1 H, dt, *J*=16.8, 9.6 Hz), 4.97 - 5.18 (2 H, m), 4.24 - 4.45 (2H, m), 4.05 (1 H, q, *J*=7.0 Hz), 2.31 (3 H, s), 1.91 (3 H, s). MS (ESI) $[M+H]^+$, 482.0.

[2545] 단계 D. N-((1S,2R)-2-(3-클로로페닐)-1-(4-클로로페닐)부트-3-에닐)아세트아미드

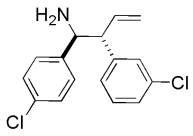


[2546]

[2547] 톨루엔 (15.0 mL) 내 1.05g (2.18 mmol)의 2-((N-((1S,2R)-2-(3-클로로페닐)-1-(4-클로로페닐)부트-3-에닐)아세트아미도)메틸)페닐 아세테이트 (실시예 115, 단계 C) 및 톨루엔설폰산 모노히드레이트 (1.66 g, 8.71 mmol)의 용액을 약 2 시간 동안 환류 온도까지 가열하였다. 120 mL의 에틸 아세테이트를 부가하고, 조합시킨 유기물을 $NaHCO_3$ 용액 및 포화 NaCl 용액으로 연속으로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 미정제 혼합물을 분취 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[2548] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.08 - 7.15 (2 H, m), 7.02 - 7.08 (2 H, m), 6.92 (3 H, t, *J*=8.6, Hz), 6.81 (1 H, dd, *J*=3.5, 2.1 Hz), 5.83 - 6.07 (2 H, m), 5.04 - 5.21 (3 H, m), 3.48 (1 H, t, *J*=9.3 Hz), 1.97 (3 H, s). MS (ESI) $[M+H]^+$, 334.0.

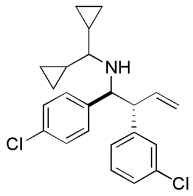
[2549] 단계 E. (1S,2R)-2-(3-클로로페닐)-1-(4-클로로페닐)부트-3-엔-1-아민

[2550] 

[2551] THF (35.0 mL) 내 4.1g (12.27 mmol)의 N-((1S,2R)-2-(3-클로로페닐)-1-(4-클로로페닐)부트-3-에닐)아세트아미드 (실시예 115, 단계 D) 및 피리딘 (1.20 mL, 14.72 mmol)의 혼합물에 1.2 mL (13.5mmol)의 옥살릴 클로라이드를 0 ℃에서 부가하였다. 생성된 밝은 노란색 슬러리를 0 ℃에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 1,2-디히드록시프로판 (1.80 mL, 24.53 mmol)을 일 부분으로 부가하고 반응물을 실온까지 가온하였다. 혼합물을 에탄올 (16.0 ml)로 이후 6 N HCl (16.0 ml)로 처리하였다. 반응 혼합물을 55 ℃에서 10 분 동안 가열하고 이후 실온까지 냉각하였다. LCMS가 대부분의 SM이 소비되었음을 표시하면, 200 mL의 에틸 아세테이트을 부가하고, 유기층을 $NaHCO_3$ 용액 및 포화 NaCl 용액으로 연속하여 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 미정제 혼합물을 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[2552] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.21 (3 H, d, *J*=8.4 Hz), 7.03 - 7.17 (3 H, m), 6.96 (1 H, s), 6.79 (1 H, ddd, *J*=6.2, 2.2, 2.0 Hz), 5.98 (1 H, dt, *J*=16.8, 9.8 Hz), 5.39 (1 H, d, *J*=16.8 Hz), 5.24 (1 H, d, *J*=10.2 Hz), 4.14 (1 H, d, *J*=11.2 Hz), 3.76 (1 H, t, *J*=10.2 Hz). MS (ESI) $[M+H]^+$, 292.1.

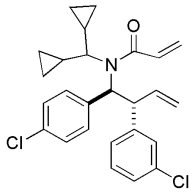
[2553] 단계 F. (1*S*,2*R*)-2-(3-클로로페닐)-1-(4-클로로페닐)-N-(디시클로프로필메틸)부트-3-엔-1-아민

[2554] 

[2555] 메탄올 (25.0 mL) 내 2.0g (6.84 mmol)의 (1S,2R)-2-(3-클로로페닐)-1-(4-클로로페닐)부트-3-엔-1-아민 (실시예 115, 단계 E), 디시클로프로필 케톤 (7.54 mL, 68.4 mmol), 및 아세트산 (1.96 mL, 34.2 mmol)의 용액에 나트륨 시아노보로히드라이드 (1.44 mL, 27.4 mmol)를 실온에서 부가하였다. 생성된 혼합물을 50 ℃에서 2 일 동안 교반하였다. 아세트산 (1.5 ml) 및 나트륨 시아노보로히드라이드 (0.6 g)를 다시 부가하고 밤새 가열을 계속하였다. 200 mL의 에틸 아세테이트를 부가하고, 유기층을 K_2CO_3 용액 및 포화 NaCl 용액으로 연속으로 세척하고, K_2CO_3 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 60 ℃에서 감압 하에서 농축하였다. 혼합물을 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: DCM/MeOH, 95/5)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[2556] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.20 - 7.41 (4 H, m), 7.04 - 7.20 (2 H, m), 6.92 - 7.04 (1 H, m), 6.80 (1 H, dt, *J*=7.0, 1.6 Hz), 6.11 (1 H, ddd, *J*=16.8, 10.0, 9.8 Hz), 5.63 (1 H, d, *J*=16.8 Hz), 5.52 (1 H, d, *J*=10.0 Hz), 4.47 (1 H, d, *J*=10.8 Hz), 4.06 (1 H, t, *J*=10.0 Hz), 1.79 (1 H, t, *J*=9.4 Hz), 1.08 - 1.24 (1 H, m), 0.91 - 1.08 (2 H, m), 0.50 - 0.78 (3 H, m), 0.29 - 0.50 (2 H, m), 0.24 (1 H, dq, *J*=9.9, 5.0 Hz), 0.09 (1 H, ddd, *J*=9.9, 5.2, 5.0 Hz). MS (ESI) $[M+H]^+$, 386.0.

[2557] 단계 G. N-((1S,2R)-2-(3-클로로페닐)-1-(4-클로로페닐)부트-3-에닐)-N-(디시클로프로필메틸)아실아미드

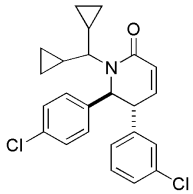


[2558]

[2559] THF (30.0 mL) 내 2.1g (5.44 mmol)의 (1S,2R)-2-(3-클로로페닐)-1-(4-클로로페닐)-N-(디시클로프로필메틸)부트-3-엔-1-아민 (실시예 115, 단계 F) 및 트리에틸아민 (1.89 mL, 13.59 mmol)의 용액에 아실로일 클로라이드 (0.66 mL, 8.15 mmol)를 0 ℃에서 부가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS가 반응의 완료를 표시하면, 100 mL의 에틸 아세테이트를 부가하고 조합시킨 유기물을 물 (10 ml), 시트르산 (10 ml, 1M), $NaHCO_3$ 용액(10 ml) 및 포화 NaCl 용액 (30 ml)으로 연속으로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 미정제 생성물을 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: 헥산/에틸 아세테이트, 90/10 내지 20/80)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[2560] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.28 (3 H, br. s.), 6.94 - 7.17 (5 H, m), 6.87 (1 H, br. s.), 6.42 (1 H, m.), 6.20 (2 H, ddd, *J*=16.9, 9.8, 9.5 Hz), 5.58 (1 H, d, *J*=10.3 Hz), 5.18 (1 H, d, *J*=16.9 Hz), 5.06 (2 H, dd, *J*=10.3, 1.3 Hz), 2.72 (1 H, br. s.), 1.19 - 1.41 (1 H, m), 0.77 - 1.00 (2 H, m), 0.63 (3 H, d, *J*=5.6 Hz), 0.50 (1 H, br. s.), 0.43 (1 H, d, *J*=4.6 Hz), 0.20 (1 H, br. s.), -0.28 (1 H, br. s.). MS (ESI) $[M+H]^+$, 440.0.

[2561] 단계 H. (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(디시클로프로필메틸)-5,6-디히드로피리딘-2(1H)-온

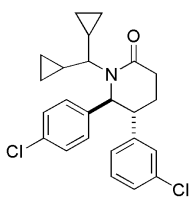


[2562]

[2563] 50 mL의 DCE 내 2.1g (4.77 mmol)의 N-((1S,2R)-2-(3-클로로페닐)-1-(4-클로로페닐)부트-3-에닐)-N-(디시클로프로필메틸)아실아미드 (실시예 115, 단계 G)의 용액에 160 mg의 1,3-비스-(2,4,6-트리메틸페닐)-2-(이미다졸리디닐리덴)(디클로로페닐메틸렌)(트리시클로헥실포스핀)루테늄 ("그럽스 2세대 촉매")를 부가하였다. 생성된 혼합물을 두 번 탈기하고 이후 70 ℃까지 18시간 동안 가열하였다. 그 때 또다른 160 mg의 그럽스 2세대 촉매를 부가하고 또다른 18시간 동안 가열을 지속하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하였다. 용매를 제거하고 잔사를 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (용리액: 헥산/에틸 아세테이트, 90/10 내지 20/80)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[2564] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.13 - 7.36 (8 H, m), 6.42 (1 H, d, *J*=9.8 Hz), 6.27 (1 H, ddd, *J*=9.8, 6.1, 1.3 Hz), 4.91 (1 H, s), 3.67 (1 H, d, *J*=6.1 Hz), 3.28 - 3.44 (1 H, m), 0.42 (1 H, ddd, *J*=8.9, 4.6, 4.5 Hz), 0.26 - 0.37 (3 H, m), 0.12 - 0.26 (3 H, m), -0.07 - 0.02 (1 H, m), -0.24 - -0.12 (1 H, m), -0.34 - -0.24 (1 H, m). MS (ESI) $[M+H]^+$, 412.1.

[2565] 단계 I. (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(디시클로프로필메틸)피페리딘-2-온



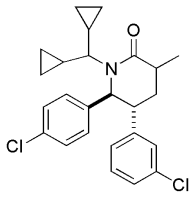
[2566]

[2567] DCM (60.0 ml) 내 (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(디시클로프로필메틸)-5,6-디히드로피리딘-2(1H)-온 (실시예 115, 단계 H; 0.826g, 2.003 mmol) 및 (1,5-시클로옥타디엔)(피리딘)

(트리시클로헥실포스핀)이리듐 (i) 헥사플루오로포스페이트 (0.129 g, 0.160 mmol)의 용액을 수소로 포화시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 수소 대기 하에서 2 시간 동안 교반하고, 이후 또다른 66.0 mg의 (1,5-시클로옥타디엔)(피리딘)(트리시클로헥실포스핀)이리듐 (i) 헥사플루오로포스페이트를 부가하였다. LCMS가 이중 결합의 포화가 완료됨을 표시할 때까지 수소 대기 하에서 교반을 지속하였다. 용매를 제거하고 미정제 혼합물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (에틸 아세테이트 : 헥산, 10:90으로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[2568] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.11 - 7.32 (7 H, m), 6.98 - 7.11 (1 H, m), 4.96 (1 H, d, *J*=4.7 Hz), 3.26 (1 H, m.), 2.92 - 3.15 (1 H, m), 2.60 (2 H, t, *J*=6.9 Hz), 2.09 (1 H, dddd, *J*=14.1, 7.3, 7.1, 4.9 Hz), 1.83 - 2.01 (1 H, m), 0.80 - 0.94 (1 H, m), 0.45 - 0.61 (1 H, m), 0.12 - 0.41 (6 H, m), 0.05 (1 H, dt, *J*=9.7, 4.8, Hz), -0.19 - -0.04 (1 H, m). MS (ESI) $[M+H]^+$, 414.0.

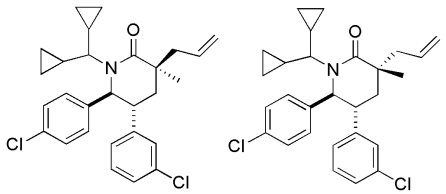
[2569] 단계 J. (5*R*,6*S*)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(디시클로프로필메틸)-3 (*R,S*)-메틸피페리딘-2-온

[2570] 

[2571] 실시예 68, 단계 C에 기술된 바와 같이 (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(디시클로프로필메틸) 피페리딘-2-온 (실시예 115, 단계 I)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 미정제 생성물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트 : 헥산, 10:90)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다.

[2572] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.16 (2 H, d, *J*=8.6 Hz), 7.00 - 7.14 (6 H, m), 4.95 (1 H, d, *J*=2.2 Hz), 3.21 (1 H, br. s.), 2.85 - 2.99 (1 H, m), 2.40 (1 H, dt, *J*=10.3, 7.1 Hz), 1.68 - 1.87 (2 H, m), 1.21 (3 H, s), 1.04 - 1.17 (1 H, m), 0.86 (1 H, d, *J*=4.2 Hz), 0.35 - 0.51 (1 H, m), 0.12 - 0.28 (4 H, m), -0.04 - 0.12 (2 H, m), -0.34 - -0.15 (1 H, m).

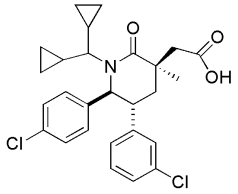
[2573] 단계 K. (3S/3R,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(디시클로프로필메틸)-3-메틸피페리딘-2-온

[2574] 

[2575] 실시예 68, 단계 D에 기술된 것과 유사한 절차를 이용하여 표제 화합물을 입체이성질체의 혼합물로서 얻었다.

[2576] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.06 - 7.23 (4 H, m), 6.91 - 7.06 (3 H, m), 6.69 - 6.86 (1 H, m), 5.79 - 5.98 (1 H, m), 5.03 - 5.26 (2 H, m), 4.81 (1 H, d, *J*=9.6 Hz), 3.03 - 3.22 (1 H, m), 2.49 - 2.78 (2 H, m), 1.88 - 2.01 (2 H, m), 1.46 (1 H, s), 1.21 (2 H, s), 0.98 - 1.16 (1 H, m), 0.44 - 0.71 (3 H, m), 0.19 - 0.44 (3 H, m), -0.11 - 0.19 (3 H, m). MS (ESI) $[M+H]^+$, 468.2.

[2578] 단계 L. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(디시클로프로필메틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일) 아세트산



[2579]

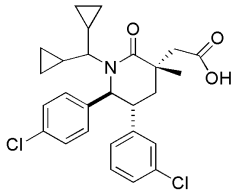
[2580] 실시예 71, 단계 F에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 (3S/3R,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(디시클로프로필메틸)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 115, 단계 K)의 부분입체이성질체의 혼합물을 산의 부분입체이성질체 혼합물로 전환하였다. 개별적인 입체이성질체를 역상 분취 HPLC (Sunfire™ Prep C_{18} OBD 10 μm 컬럼 (Waters, Milford, MA), 30 분의 기간에 걸쳐 물 내 40% MeCN 내지 물 내 80% MeCN의 구배 용리, 여기서 두 용매 모두 0.1% TFA를 함유함)에 의해 분리하여 표제 화합물을 더 빠르게 용리하는 이성질체로서 얻었다.

[2581] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.98 (1 H, dd, *J*=7.6, 6.5 Hz), 7.00 - 7.29 (7 H, m), 6.86 (1 H, d, *J*=7.4 Hz), 4.93 (1 H, d, *J*=8.2 Hz), 4.33 (1 H, d, *J*=5.1 Hz), 3.09 - 3.15 (1 H, m), 3.03 (1 H, d, *J*=15.1 Hz), 2.69 - 2.80 (1 H, m), 2.08 - 2.17 (2 H, m), 1.35 (3 H, s), 1.14 - 1.21 (1 H, m), 0.53 - 0.73 (2 H, m), 0.41 - 0.51 (2 H, m), 0.27 - 0.40 (2 H, m), 0.02 - 0.21 (3 H, m). MS (ESI) $[M+H]^+$, 486.2.

[2582] 추가 용리하고 진공에서 농축하여 실시예 116을 얻었다.

[2583] 실시예 116

[2584] 2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(디시클로프로필메틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일) 아세트산



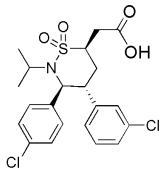
[2585]

[2586] 표제 화합물을 절차 115로부터 더 느리게 용리하는 이성질체로서 얻었다.

[2587] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.10 - 7.33 (6 H, m), 6.95 - 7.03 (2 H, m), 6.73 - 6.83 (1 H, m), 4.80 (1 H, d, *J*=9.8 Hz), 3.18 - 3.23 (1 H, m), 2.84 (1 H, t, *J*=13.4 Hz), 2.72 - 2.79 (1 H, m), 2.63 - 2.72 (1 H, m), 2.32 - 2.39 (1 H, m), 1.77 (1 H, dd, *J*=13.2, 3.4 Hz), 1.64 - 1.68 (3 H, m), 1.14 (1 H, m), 0.64 - 0.70 (1 H, m), 0.52 - 0.58 (1 H, m), 0.44 - 0.49 (2 H, m), 0.27 - 0.33 (2 H, m), 0.13 - 0.18 (2 H, m), -0.01 (1 H, m). MS (ESI) [M-H], 484.0.

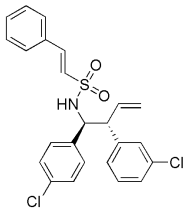
[2588] 실시예 117

[2589] ((3S,4R,6R)-4-(3-클로로페닐)-3-(4-클로로페닐)-1,1-디옥시도-2-(2-프로파닐)-1,2-티아지난-6-일)아세트산



[2590]

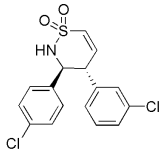
[2591] 단계 A. (E)-N-((1S,2R)-2-(3-클로로페닐)-1-(4-클로로페닐)부트-3-에닐)-2-페닐에탄설폰아미드

[2592] 

[2593] DCM (45.0 mL) 내 5.33 g (18.24 mmol)의 (1S,2R)-2-(3-클로로페닐)-1-(4-클로로페닐)부트-3-엔-1-아민 (실시예 115, 단계 E)의 용액에 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민 (4.8 mL, 27.5 mmol), 이후 트랜스-베타-스티렌설포닐 클로라이드 (4.17 g, 20.58 mmol)을 부가하였다. 생성된 용액을 주변 온도에서 N_2 대기 하에서 교반하였다. 3.25 시간 동안 교반한 후, 반응물을 물로 희석하고 DCM로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(헥산 내 0 내지 40% EtOAc 구배)에 의해 정제하여 표제 화합물을 노란색 고체로서 얻었다.

[2594] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.30 - 7.41 (m, 3H), 7.12 - 7.17 (m, 2H), 7.05 - 7.11 (m, 5H), 6.97 - 7.03 (m, 3H), 6.82 - 6.89 (m, 1H), 6.17 (d, *J* = 15.41 Hz, 1H), 6.06 - 6.15 (m, 1H), 5.21 - 5.40 (m, 2H), 5.13 (d, *J* = 5.62 Hz, 1H), 4.60 (dd, *J* = 5.87, 9.29 Hz, 1H), 3.54 (t, *J* = 9.17 Hz, 1H). MS (ESI) 480.0 $[M + Na]^+$.

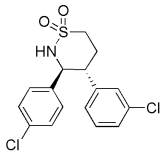
[2595] 단계 B. (3S,4R)-4-(3-클로로페닐)-3-(4-클로로페닐)-3,4-디히드로-2H-1,2-티아진

[2596] 

[2597] DCM (350 mL) 및 DCE (350 mL)의 1:1 혼합물 내 7.29 g (15.90 mmol)의 (E)-N-((1S,2R)-2-(3-클로로페닐)-1-(4-클로로페닐)부트-3-에닐)-2-페닐에탄설폰아미드 (실시예 117, 단계 A)의 탈기된 용액에 그럽스 1세대(Grubbs First Generation) (1.20 g, 1.434 mmol)를 부가하였다. 생성된 용액을 70 ℃에서 20 시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응물을 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(DCM 내 0 내지 2% MeOH 구배)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[2598] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.20 - 7.29 (m, *J* = 8.80 Hz, 3H), 7.11 - 7.19 (m, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.31 Hz, 2H), 6.99 (t, *J* = /.71 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 2.69, 10.76 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 7.58 Hz, 1H), 6.44 (dd, *J* = 2.20, 11.00 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 11.00 Hz, 1H), 4.86 (t, *J* = 10.76 Hz, 1H), 3.76 (td, *J* = 2.35, 10.70 Hz, 1H). MS (ESI) 376.0 $[M + Na]^+$.

[2599] 단계 C. (3S,4R)-4-(3-클로로페닐)-3-(4-클로로페닐)-1,2-티아지난

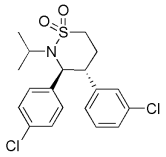
[2600] 

[2601] 디클로로메탄 (63.0 mL) 내 4.14 g (11.69 mmol)의 (3S,4R)-4-(3-클로로페닐)-3-(4-클로로페닐)-3,4-디히드로-2H-1,2-티아진 (실시예 117, 단계 B)의 용액을 아르곤으로 세 번 퍼징하고, 이후 크랩트리 촉매(Crabtree뤂 catalyst) (835.2 mg, 1.027 mmol)를 반응 혼합물에 부가하였다. 반응물을 아르곤으로 다시 퍼징하고, 및 이후 수소 대기를 상기 반응물 상에 위치시켰다. 용액을 주변 온도에서 15 시간 동안 교반하고, 상기 시점에서 반응물은 오일로 농축되었다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(DCM 내 0 내지 4% MeOH 구배)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황갈색 고체로서 얻었다.

[2602] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.16 - 7.22 (m, 2H), 7.08 - 7.14 (m, 2H), 6.99 - 7.07 (m, 3H), 6.82 -

6.88 (m, 1H), 4.67 (dd, *J* = 5.01, 10.88 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 4.65 Hz, 1H), 3.25 - 3.39 (m, 2H), 2.89 - 3.04 (m, 1H), 2.67 (dddd, *J* = 6.60, 10.39, 12.50, 14.52 Hz, 1H), 2.39 (qd, *J* = 3.67, 14.43 Hz, 1H). MS (ESI) 378.0 $[M + Na]^+$.

[2603] 단계 D. (3S,4R)-4-(3-클로로페닐)-3-(4-클로로페닐)-2-(2-프로파닐)-1,2-티아지난

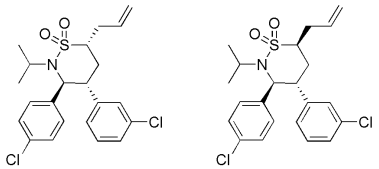


[2604]

[2605] DMF (8.5 mL) 내 1.21 g (3.40 mmol)의 (3S,4R)-4-(3-클로로페닐)-3-(4-클로로페닐)-1,2-티아지난 (실시예 117, 단계 C)의 용액에 탄산 세슘 (4.31 g, 13.23 mmol), 이후 2-요오도프로판 (2.9 mL, 29.0 mmol)을 부가하였다. 생성된 혼합물을 85 ℃에서 23 시간 동안 가열하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 포화 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(DCM 내 0 내지 2% MeOH 구배)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

[2606] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.13 - 7.19 (m, 3H), 7.04 - 7.12 (m, 3H), 7.00 (t, *J* = 1.83 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 7.58 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 10.76 Hz, 1H), 3.81 (td, *J* = 6.94, 13.75 Hz, 1H), 3.40 - 3.49 (m, 1H), 3.25 - 3.39 (m, 2H), 2.53 (ddt, *J* = 6.85, 11.49, 13.45 Hz, 1H), 2.23 (tdd, *J* = 2.96, 6.54, 13.94 Hz, 1H), 1.36 (d, *J* = 6.85 Hz, 3H), 1.07 (d, *J* = 7.09 Hz, 3H). MS (ESI) 420.0 $[M + Na]^+$.

[2607] 단계 E. (3S,4R,6R/6S)-4-(3-클로로페닐)-3-(4-클로로페닐)-2-(2-프로파닐)-6-(2-프로펜-1-일)-1,2-티아지난



[2608]

[2609] THF (2.5 mL) 내 211.7 mg (0.531 mmol)의 (3S,4R)-4-(3-클로로페닐)-3-(4-클로로페닐)-2-(2-프로파닐)-1,2-티아지난 (실시예 117, 단계 D)의 탈기된 용액에 알릴 요오드 (0.25 mL, 2.74 mmol)를 부가하였다. 생성된 용액을 50 ℃까지 가열하였다. 10 분 후, THF 내 리튬 비스(트리메틸실릴)-아미드의 1 M 용액 (0.86 mL, 0.860 mmol)을 1 분에 걸쳐 한방울씩 부가하였다. 50 ℃에서 20 시간 동안 가열한 후, 반응물을 실온까지 냉각하고, 물 (2 mL)로 퀀칭하고, 이후 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(헥산 내 0 내지 100% DCM 구배)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR은 R/S 알릴 에피머의 91:9 혼합물을 나타내었다.

[2610] THF (5 mL) 내 98.6 mg (0.225 mmol)의 에피머 혼합물의 탈리된 용액을 60 ℃까지 가열하였다. 10 분 후, THF 내 리튬 비스(트리메틸실릴)-아미드의1 M 용액 (1.0 mL, 1.00 mmol)을 부가하였다. 생성된 용액을 이후 60 ℃에서 45 분 동안 교반하고, 이 시점에서 메탄올 (275.0 μL, 6.80 mmol)을 이후 부가하였다. 용액을 또다른 45 분 동안 60 ℃에서 가열하였다. 실온까지 냉각시키고, 반응물을 메탄올 (5 mL)로 퀀칭하고, 이후 감압 하에서 농축하였다. 물질을 Agilent Eclipse Plus C18 컬럼 (Agilent Technologies, Santa, Clara, CA), MeN/H_2O 내 0.1% TFA, 25 분에 걸쳐 30% 내지 95% 구배를 이용하는 역상 분취 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR은 ~2:1 에피머의 혼합물을 나타내었다. 개별적인 입체이성질체를 SFC (Chiralcel® AD-H 컬럼 (Diacel, Fort Lee NJ), 30 mm I.D.× 250 mm, 용리액으로서 12 g/min 의 이소프로필 알콜 내 NH_3의 20 mM 용액 및 68 g/min의 CO_2 를 이용함)에 의해 분리하여 (3S,4R,6S)-4-(3-클로로페닐)-3-(4-클로로페닐)-2-(2-프로파닐)-6-(2-프로펜-1-일)-1,2-티아지난 (t_R = 1.62 분)을 백색 고체로서 얻었다.

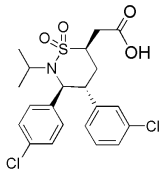
[2611] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δppm 7.16 - 7.21 (m, 1 H), 7.06 - 7.15 (m, 5 H), 7.00 (t, *J*=1.59 Hz, 1 H), 6.72 (d, *J*=7.58 Hz, 1 H), 5.71 - 5.88 (m, 1 H), 5.11 - 5.24 (m, 2 H), 4.34 (d, *J*=11.00 Hz, 1 H),

3.99 - 4.11 (m, 1 H), 3.46 (ddd, *J*=13.33, 10.76, 3.06 Hz, 1 H), 3.32 - 3.43 (m, 1 H), 2.85 - 2.96 (m, 1 H), 2.43 - 2.61 (m, 2 H), 2.00 (dt, *J*=13.94, 2.45 Hz, 1 H), 1.35 (d, *J*=6.85 Hz, 3 H), 1.00 (d, *J*=7.09 Hz, 3 H). MS (ESI) 460.0 $[M + Na]^+$.

[2612] 또한 (3S,4R,6R)-4-(3-클로로페닐)-3-(4-클로로페닐)-2-(2-프로파닐)-6-(2-프로펜-1-일)-1,2-티아지난 (t_R = 1.87 분)을 백색 고체로서 얻었다.

[2613] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.16 (d, *J*=8.31 Hz, 2 H), 7.10 - 7.14 (m, 1 H), 7.04 - 7.10 (m, 3 H), 6.99 (t, *J*=1.59 Hz, 1 H), 6.74 (d, *J*=7.58 Hz, 1 H), 5.76 (dddd, *J*=16.84, 10.24, 8.13, 6.11 Hz, 1 H), 5.10 - 5.22 (m, 2 H), 4.57 (d, *J*=11.00 Hz, 1 H), 3.59 (dt, *J*=13.94, 6.97 Hz, 1 H), 3.30 - 3.41 (m, *J*=11.49, 9.66, 4.71, 4.71 Hz, 1 H), 3.26 (ddd, *J*=12.65, 10.82, 3.42 Hz, 1 H), 2.84 - 2.98 (m, 1 H), 2.21 - 2.33 (m, 2 H), 2.04 - 2.19 (m, 1 H), 1.36 (d, *J*=6.85 Hz, 3 H), 1.13 (d, *J*=6.85 Hz, 3 H). MS (ESI) 460.0 $[M + Na]^+$.

[2614] 단계 F. ((3S,4R,6R)-4-(3-클로로페닐)-3-(4-클로로페닐)-1,1-디옥시도-2-(2-프로파닐)-1,2-티아지난-6-일)아세트산

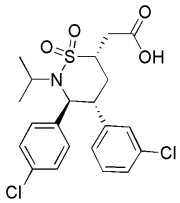
[2615] 

[2616] 실시예 71, 단계 F에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 (3S,4R,6S)-4-(3-클로로페닐)-3-(4-클로로페닐)-2-(2-프로파닐)-6-(2-프로펜-1-일)-1,2-티아지난(실시예 117, 단계 E)으로부터 표제 화합물을 얻었다. Agilent Eclipse Plus C18 컬럼 (Agilent Technologies, Santa, Clara, CA), MeCN/H_2O 내 0.1% TFA, 25 분에 걸쳐 30% 내지 95% 구배를 이용한 역상 분취 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

[2617] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.12 - 7.19 (m, 3 H), 7.04 - 7.12 (m, 3 H), 6.99 (br. s., 1 H), 6.73 (d, *J*=7.58 Hz, 1 H), 4.38 (d, *J*=11.00 Hz, 1 H), 3.91 - 4.05 (m, 1 H), 3.84 (br. s., 1 H), 3.39 - 3.49 (m, 1 H), 3.24 (d, *J*=17.12 Hz, 1 H), 2.88 (dd, *J*=17.12, 10.27 Hz, 1 H), 2.66 - 2.79 (m, 1 H), 2.02 (d, *J*=12.72 Hz, 1 H), 1.32 - 1.40 (m, 3 H), 1.03 (d, *J*=6.85 Hz, 3 H). MS (ESI) 478.0 $[M + Na]^+$.

[2618] 실시예 118

[2619] ((3S,4R,6S)-4-(3-클로로페닐)-3-(4-클로로페닐)-1,1-디옥시도-2-(2-프로파닐)-1,2-티아지난-6-일)아세트산

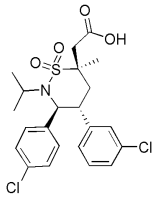
[2620] 

[2621] 실시예 117, 단계 F 에 기술된 바와 같이 (3S,4R,6R)-4-(3-클로로페닐)-3-(4-클로로페닐)-2-(2-프로파닐)-6-(2-프로펜-1-일)-1,2-티아지난 (실시예 117, 단계 E)으로부터 표제 화합물을 제조하였다.

[2622] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.07 (d, *J*=6.85 Hz, 2 H), 6.94 - 7.05 (m, 4 H), 6.90 (br. s., 1 H), 6.65 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H), 4.48 (d, *J*=11.00 Hz, 1 H), 3.70 - 3.79 (m, 1 H), 3.48 - 3.57 (m, 1 H), 3.22 - 3.32 (m, 1 H), 3.10 (dd, *J*=17.12, 4.65 Hz, 1 H), 2.46 (dd, *J*=17.12, 8.80 Hz, 1 H), 2.22 - 2.34 (m, 1 H), 2.07 (d, *J*=12.47 Hz, 1 H), 1.25 (d, *J*=6.60 Hz, 3 H), 1.01 (d, *J*=6.60 Hz, 3 H). MS (ESI) 478.0 $[M + Na]^+$.

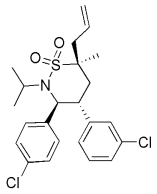
[2623] 실시예 119

[2624] ((3S,4R,6R)-4-(3-클로로페닐)-3-(4-클로로페닐)-6-메틸-1,1-디옥시도-2-(2-프로파닐)-1,2-티아지난-6-일)아세트산



[2625]

[2626] 단계 A. (3S,4R,6S)-4-(3-클로로페닐)-3-(4-클로로페닐)-6-메틸-2-(2-프로파닐)-6-(2-프로펜-1-일)-1,2-티아지난의 합성

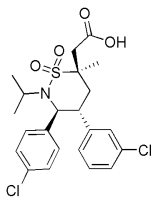


[2627]

[2628] THF (1.0 ml) 내 디이소프로필아민 (300 μL, 2.123 mmol)의 탈기된 용액에 헥산 (800 μL, 2.000 mmol) 내 2.5 M인 n-부틸리튬을 -78 ℃에서 한방울씩 부가하였다. 용액을 -78 ℃에서 10 분 동안 교반한 후, 반응물을 실온까지 가온하였다. 개별적인 플라스크에서, THF (1.0 ml) 내 111.9 mg (0.255 mmol)의 (3S,4R,6R)-4-(3-클로로페닐)-3-(4-클로로페닐)-2-(2-프로파닐)-6-(2-프로펜-1-일)-1,2-티아지난 (실시예 117, 단계 E) 및 메틸 요오드 (0.6 ml, 9.62 mmol)의 탈기된 용액을 50 ℃까지 가열하였다. 5 분 후, LDA 용액을 다른 플라스크에 한방울씩 부가하고 50 ℃에서 14 시간 동안 교반을 계속하였다. 실온까지 냉각하고, 반응물을 물 (3 mL)로 퀀칭하고, 이후 감압 하에서 농축하였다. Agilent Eclipse Plus C18 컬럼 (Agilent Technologies, Santa, Clara, CA), CH_3CN/H_2O 내 0.1% TFA, 25 분에 걸쳐 60% 내지 80% 구배를 이용한 역상 분취 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

[2629] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.18 (br. s., 2 H), 7.03 - 7.14 (m, 4 H), 6.96 (d, *J*=1.71 Hz, 1 H), 6.72 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H), 5.64 - 5.93 (m, 1 H), 5.18 - 5.28 (m, 2 H), 4.45 (d, *J*=10.76 Hz, 1 H), 3.61 - 3.75 (m, 1 H), 3.30 - 3.44 (m, 1 H), 2.82 - 2.90 (m, 1 H), 2.74 - 2.82 (m, 1 H), 2.17 - 2.32 (m, 1 H), 2.02 (dd, *J*=13.94, 3.18 Hz, 1 H), 1.42 (s, 3 H), 1.34 (d, *J*=6.85 Hz, 3 H), 1.11 (d, *J*=6.85 Hz, 3 H). MS (ESI) 474.1 $[M + Na]^+$.

[2630] 단계 B. ((3S,4R,6R)-4-(3-클로로페닐)-3-(4-클로로페닐)-6-메틸-1,1-디옥시도-2-(2-프로파닐)-1,2-티아지난-6-일)아세트산



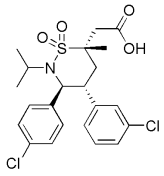
[2631]

[2632] 실시예 1, 단계 F 에 기술된 바와 같이 (3S,4R,6S)-4-(3-클로로페닐)-3-(4-클로로페닐)-6-메틸-2-(2-프로파닐)-6-(2-프로펜-1-일)-1,2-티아지난 (실시예 119, 단계 A)으로부터 표제 화합물을 제조하였다.

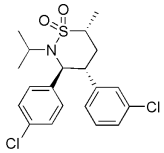
[2633] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.08 (d, *J*=7.34 Hz, 2 H), 6.92 - 7.03 (m, 4 H), 6.87 (br. s., 1 H), 6.63 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H), 4.41 (d, *J*=11.00 Hz, 1 H), 3.41 - 3.52 (m, 1 H), 3.29 - 3.36 (m, 1 H), 3.25 (d, *J*=14.92 Hz, 1 H), 2.93 (d, *J*=15.16 Hz, 1 H), 2.21 - 2.36 (m, 2 H), 1.51 (s, 3 H), 1.23 (d, *J*=6.60 Hz, 3 H), 1.05 (d, *J*=6.60 Hz, 3 H). MS (ESI) 492.1 $[M + Na]^+$.

[2634] 실시예 120

[2635] ((3S,4R,6S)-4-(3-클로로페닐)-3-(4-클로로페닐)-6-메틸-1,1-디옥시도-2-(2-프로파닐)-1,2-티아지난-6-일)아세트산

[2636] 

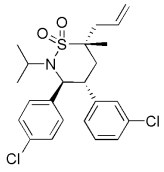
[2637] 단계 A. (3S,4R,6R)-4-(3-클로로페닐)-3-(4-클로로페닐)-6-메틸-2-(2-프로파닐)-1,2-티아지난

[2638] 

[2639] THF (2.0 mL) 내 239.9 mg (0.602 mmol)의 (3S,4R)-4-(3-클로로페닐)-3-(4-클로로페닐)-2-(2-프로파닐)-1,2-티아지난 (실시예 117, 단계 D)의 탈기된 용액에 요오도메탄 (60.0 μL, 0.960 mmol)을 부가하고, 이후 THF 내 리튬 비스(트리메틸실릴)-아미드의 1 M 용액(640.0 μL, 0.640 mmol)을 한방울씩 부가하였다. 실온에서 17 시간 동안 교반한 후, 반응물을 MeOH (3 mL)로 퀀칭하고, 이후 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(헥산 내 0 내지 70% DCM 구배)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR은 6%의 6S 에피머도 분리되었음을 나타내었다.

[2640] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.14 - 7.18 (m, 2 H), 7.04 - 7.13 (m, 4 H), 6.95 - 7.01 (m, 1 H), 6.71 - 6.77 (m, 1 H), 4.57 (d, *J*=10.76 Hz, 1 H), 3.54 - 3.63 (m, 1 H), 3.39 - 3.51 (m, 1 H), 3.23 - 3.39 (m, 1 H), 2.14 - 2.27 (m, 2 H), 1.42 (d, *J*=6.85 Hz, 3 H), 1.34 - 1.38 (m, 3 H), 1.13 (d, *J*=6.85 Hz, 3 H). MS (ESI) 434.0 $[M + Na]^+$.

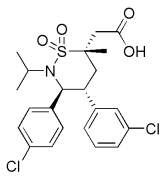
[2641] 단계 B. (3S,4R,6R)-4-(3-클로로페닐)-3-(4-클로로페닐)-6-메틸-2-(2-프로파닐)-6-(2-프로펜-1-일)-1,2-티아지난

[2642] 

[2643] THF (1.5 mL) 내 174.7 mg (0.424 mmol)의 (3S,4R,6R)-4-(3-클로로페닐)-3-(4-클로로페닐)-6-메틸-2-(2-프로파닐)-1,2-티아지난 (실시예 120, 단계 A)의 탈기된 용액에 알릴 요오드 (0.55 mL, 6.02 mmol)를 부가하였다. 생성된 용액을 10 분 동안 60 ℃까지 가열하고, 이후 THF 내 리튬 비스(트리메틸실릴)-아미드의 1 M 용액 (2.0 mL, 2.00 mmol) 을 1 분에 걸쳐 한방울씩 부가하였다. 60 ℃에서 17 시간 동안 가열한 후, 반응물을 실온까지 냉각하고, 물 (2 mL)로 퀀칭하고, 및 이후 감압 하에서 농축하였다. Agilent Eclipse Plus C18 컬럼 (Agilent Technologies, Santa, Clara, CA), MeCN/H_2O 내 0.1% TFA, 25 분에 걸쳐 40% 내지 95% 구배를 이용한 역상 분취 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

[2644] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.15 - 7.20 (m, 2 H), 7.03 - 7.13 (m, 4 H), 6.97 (s, 1 H), 6.73 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H), 5.72 - 5.89 (m, 1 H), 5.22 (d, *J*=4.65 Hz, 1 H), 5.19 (s, 1 H), 4.47 (d, *J*=10.76 Hz, 1 H), 3.56 - 3.69 (m, 1 H), 3.31 - 3.42 (m, 1 H), 2.69 (dd, *J*=13.82, 7.21 Hz, 1 H), 2.55 (dd, *J*=13.82, 7.70 Hz, 1 H), 2.38 (t, *J*=13.45 Hz, 1 H), 1.87 (dd, *J*=13.94, 3.18 Hz, 1 H), 1.61 (s, 3 H), 1.33 (d, *J*=6.85 Hz, 3 H), 1.12 (d, *J*=6.85 Hz, 3 H). MS (ESI) 474.1 $[M + Na]^+$.

[2645] 단계 C. ((3S,4R,6S)-4-(3-클로로페닐)-3-(4-클로로페닐)-6-메틸-1,1-디옥시도-2-(2-프로파닐)-1,2-티아지난-6-일)아세트산

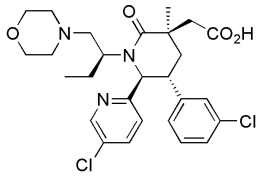
[2646] 

[2647] 실시예 1, 단계 F에 기술된 바와 같이, (3S,4R,6R)-4-(3-클로로페닐)-3-(4-클로로페닐)-6-메틸-2-(2-프로파닐)-6-(2-프로펜-1-일)-1,2-티아지난 (실시예 120, 단계 B)으로부터 표제 화합물을 제조하였다.

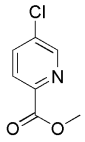
[2648] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.15 - 7.23 (m, 2 H), 7.03 - 7.14 (m, 4 H), 6.97 (br. s., 1 H), 6.73 (d, *J*=6.60 Hz, 1 H), 4.47 (d, *J*=10.52 Hz, 1 H), 3.59 - 3.73 (m, 1 H), 3.42 (t, *J*=11.74 Hz, 1 H), 2.95 - 3.03 (m, 1 H), 2.84 - 2.93 (m, 1 H), 2.47 (t, *J*=13.08 Hz, 1 H), 2.28 (d, *J*=13.94 Hz, 1 H), 1.79 (br. s., 3 H), 1.30 - 1.39 (m, 3 H), 1.02 - 1.14 (m, 3 H). MS (ESI) 492.1 $[M + Na]^+$.

[2649] 실시예 121

[2650] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)-3-메틸-1-((S)-1-모폴리노부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

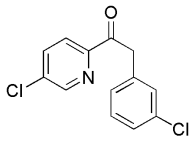
[2651] 

[2652] 단계 A. 메틸 5-클로로피콜리네이트

[2653] 

[2654] 무수 MeOH (2 L) 내 5-클로로피리딘-2-카복실산 (309 g, 1.96 mol)의 용액에 티오닐 클로라이드 (299.7 mL, 4.12 mol, 2.1 eq)를 실온에서 천천히 부가하였다 (탁한 용액이 티오닐 클로라이드를 부가하는 동안 맑은 갈색 용액이 되었다). 부가가 완료된 후, 반응 혼합물을 5 °C까지 가열하고 이 온도에서 밤새 교반하였다. 용매 및 과량의 티오닐 클로라이드를 감압 하에서 제거하고 미정제 생성물을 톨루엔과 두 번 공비혼합 하였다. 생성된 고체를 여과 깔대기에 이동시키고 세척하고 여액이 염기성이 될 때까지 포화된 수성 $NaHCO_3$으로 세척하였다. 생성된 고체를 디클로로메탄 (2 L)에 용해하고 포화된 수성 $NaHCO_3$으로 세척하였다. 유기물을 황산 나트륨 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하여 표제 화합물을 회-백색 고체로서 얻었다.

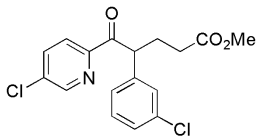
[2655] 단계 B. 2-(3-클로로페닐)-1-(5-클로로피리딘-2-일)에타논.

[2656] 

[2657] -78 ℃의 THF (1.82 L) 내 3-클로로페닐아세트산 (326.5 g, 1.91 mol, 0.95 eq)의 용액에 NaHMDS (THF 내 1M 용액, 3.82 L, 3.82 mol, 2 eq)를 2시간 45 분에 걸쳐 온도를 -65 ℃ 이하로 유지하면서 천천히 부가하였다. 부가가 완료된 후, 반응 혼합물을 30 분 동안 -78 ℃에서 교반하였다. THF (0.9 L) 내 메틸 5-클로로피콜리네이트 (326.5 g, 1.91 mol, 실시예 121, 단계 A)의 용액을 상기 용액에 -78 ℃에서 30 분에 걸쳐 부가하였다. 반응물을 또다른 1시간 동안 교반하고 이후 주변 온도까지 밤새 가온되도록 두었다. 반응 혼합물을 포화 수성 암모늄 클로라이드 용액 (4 L)로 천천히 이동시키고, 아세테이트 (2 x 8 L)로 추출하고, 이후 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: DCM)에 의해 잔

사를 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

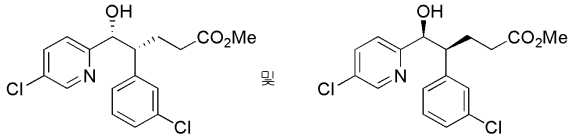
[2658] 단계 C. 메틸 4-(3-클로로페닐)-5-(5-클로로피리딘-2-일)-5-옥소펜타노에이트



[2659]

[2660] 디옥산 (1.5 L) 내 368.5 g (1.39 mol)의 2-(3-클로로페닐)-1-(5-클로로피리딘-2일) 에타논 (실시예 121, 단계 B)의 용액에 80 ℃에서 DBU (207 mL, 1.39 mole, 1 eq)를 부가하고, 이후 메틸 아크릴레이트 (124.7 mL, 1.39 mol, 1 eq)를 80 ℃에서 한방울씩 부가하였다. 반응물을 80 ℃에서 1 시간 30 분 동안 교반하고 이후 주변 온도까지 냉각되도록 두었다. 이것을 2 M 수성 HCl 용액 (56.5 eq) 으로 퀀칭하고 이후 포화된 수성 $NaHCO_3$으로 pH 7까지 염기성화하였다. 수성 층을 EtOAc로 추출하였다 (2 X 4L). 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 및 여액을 증발시켰다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: 40 내지 100% DCM/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물을 노란색 액체로서 얻었다.

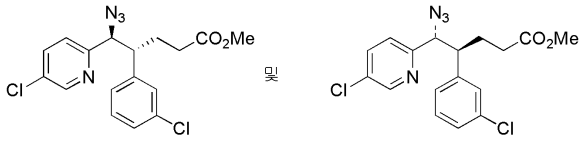
[2661] 단계 D. (4R,5R) 메틸 4-(3-클로로페닐)-5-(5-클로로피리딘-2-일)-5-히드록시 펜타노에이트 및 (4S,5S)-메틸 4-(3-클로로페닐)-5-(5-클로로피리딘-2-일)-5-히드록시펜타노에이트



[2662]

[2663] 무수 MeOH (1.5 L) 내 2-(3-클로로페닐)-1-(5-클로로피리딘-2-일)에타논 (459.5 g, 1.3 mol, 실시예 121, 단계 C)의 용액에 나트륨 보로히드라이드 (14.8 g, 0.392 mol, 0.3 eq)를 0-5 ℃에서 부분적으로 부가하였다. 반응물을 동일한 온도에서 30 분 동안 교반하고 이후 얼음-물로 퀀칭하였다. 메탄올을 감압 하에서 제거하였다. 잔사를 에틸 아세테이트에 용해하고 물로 세척하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 X 2 L). 조합시킨 유기층을 포화 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: 10 내지 70 % EtOAc/헥산, 구배 용리)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 노란색 액체로서 얻었다.

[2664] 단계 E. (4R,5S) 메틸 5-아지도-4-(3-클로로페닐)-5-(5-클로로피리딘-2-일)펜타노에이트 및 (4S,5R)-메틸 5-아지도-4-(3-클로로페닐)-5-(5-클로로피리딘-2-일)펜타노에이트

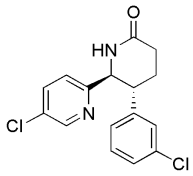


[2665]

[2666] DCM (2.4 L) 내 (4R,5R)-메틸 4-(3-클로로페닐)-5-(5-클로로피리딘-2-일)-5-히드록시펜타노에이트 (432 g, 1.22 mol, 실시예 121, 단계 D) 및 트리에틸아민 (340 mL, 2.4 mol, 2 eq)의 용액에 메탄설포닐 클로라이드 (123.21 mL, 1.59 mol, 1.3 eq)를 0 - 5 ℃에서 한방울씩 부가하였다. 반응물을 0 - 5 ℃에서 30 분 동안 교반하고, 이후 얼음 물로 천천히 퀀칭하고 DCM (2 X 2 L)으로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다.

[2667] 이를 통해 얻어진 미정제 메실레이트를 DMF (1.5 L)에 용해하고 여기에 나트륨 아지드 (300 g, 4.6 mol, 3.8 eq)를 부가하였다. 반응 혼합물을 90 ℃ (내부 온도)까지 2시간 동안 가열하였다. 이를 주변 온도까지 냉각시켰다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 (2 L) 에틸 아세테이트 (2 X 4 L)로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 포화 NaCl 용액으로 세척하고 (2 L), Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 미정제 아지드를 추가 정제 없이 다음 단계로 직접 이동시켰다.

[2668] 단계 F. (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)피페리딘-2-온

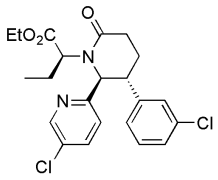
[2669] 

[2670] 미정제 (4R,5S)-메틸 5-아지도-4-(3-클로로페닐)-5-(5-클로로피리딘-2-일)펜타노에이트 (463 g, 1.22 mol, 실시예 121, 단계 E)를 2.5 L THF/물 (4:1)에 용해하였다. 트리메틸 포스핀 (THF 내 1 M, 1.46 L, 1.46 mol, 1.2 eq)을 0 - 5 ℃ 에서 천천히 부가하였다. 반응물을 30 분 동안 교반하고 이후 2.0 M 수성 LiOH 용액으로 pH 12 까지 염기성화하였다. 반응 혼합물을 또다른 30 분 동안 교반하고, 및 에틸 아세테이트 (2 X 5 L)에 추출하였다. 조합시킨 유기층을 포화 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에서 농축하였다.

[2671] 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: 20-90% EtOAc/헥산, 구배 용리)에 의해 잔사를 정제하고 이후 EtOAc/헥산으로부터 재결정화하여 트랜스 5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)피페리딘-2-온 입체이성질체의 혼합물을 얻었다. 개별적인 입체이성질체를 키랄 HPLC (유속: Chiralcel®OD-H 10 cm I.D. × 50 cm 상에서 100 ml/min, 20 mic 컬럼 (Daicel Chemical Industries LTD), 용리액으로서 25% 이소프로필 알콜/헥산을 이용함)에 의해 분리하여 표제 화합물 (t_R = 17-25 분, 더 일찍 용리한 피크)을 백색 고체로서 얻었다.

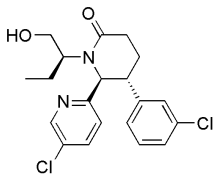
[2672] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 8.49 (d, J = 2.34 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 2.35 및 8.21 Hz, 1H), 7.20-7.17 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.93-6.88 (m, 2H), 6.11 (s, 1H), 4.70 (d, J = 9.37 Hz, 1H), 3.20-3.13 (m, 1H), 2.61 (q, J = 5.27 및 8.2 Hz, 2H), 2.26-2.04 (m, 2H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 321 (M+1).

[2673] 단계 G. (S)-에틸 2-((2S,3R)-3-(3-클로로페닐)-2-(5-클로로피리딘-2-일)-6-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트

[2674] 

[2675] DMF (65 mL) 내 9.93 g (30.9 mmol)의 (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)피페리딘-2-온 (실시예 121, 단계 F)의 얼음-냉각된 용액에 2.47 g (광물유 내 60 wt. %, 61.8 mmol)의 나트륨 히드라이드를 부가하였다. 생성된 노란색 슬러리를 0 ℃에서 5 분 동안 교반하고, 이후 실온까지 가온하고 부가적인 12 분 동안 교반하였다.반응물을 0 ℃까지 다시 냉각하고 11.4 mL (77 mmol)의 에틸 2-브로모부티레이트를 10 분에 걸쳐 주사기를 통해 천천히 부가하였다. 생성된 오렌지색 슬러리를 실온까지 가온하고 4.75 시간 동안 교반하고, 이후 포화된 수성 암모늄 클로라이드로 퀀칭하였다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트 (3X)로 추출하고, 조합시킨 유기층을 물 (2X) 및 포화 수성 NaCl 용액 (1X)으로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(38 내지 40% EtOAc/헥산, 구배 용리)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 밝은 노란색 고체로서 얻었다.

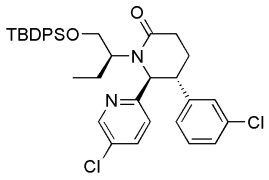
[2676] 단계 H. (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)피페리딘-2-온

[2677] 

[2678] 에테르 (100 mL) 내 3.95 g (10.0 mmol)의 (S)-에틸 2-((2S,3R)-3-(3-클로로페닐)-2-(5-클로로피리딘-2-일)-6-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트 (실시예 121, 단계 G)의 얼음-냉각된 용액에 486 mg (90%, 20.1 mmol)의 리튬 보로히드라이드를 부가하였다. 생성된 밝은 노란색 슬러리를 0 ℃에서 3 시간 동안 교반하고, 이후 실온까지 가

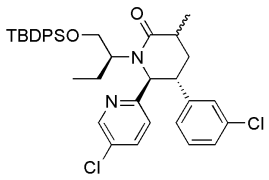
온하고 부가적인 3 시간 동안 교반하였다. 반응물을 0 ℃까지 다시 냉각하고 버블링이 가라앉을 때까지 1 N HCl의 조심스런 부가에 의해 퀀칭하였다. 상기 혼합물을 EtOAc (3X)로 추출하고, 및 조합시킨 유기층을 포화된 수성 나트륨 클로라이드 (1X)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(1 내지 7% MeOH/DCM, 구배 용리)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

[2679] 단계 I. (5R,6S)-1-((S)-1-(tert-부틸디페닐실릴옥시)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)피페리딘-2-온

[2680] 

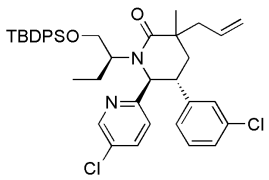
[2681] DMF (32 mL) 내 2.03 g (5.2 mmol)의 (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)피페리딘-2-온 (실시예 121, 단계 H) 및 877 mg (12.9 mmol)의 이미다졸의 용액에 1.9 mL (7.3 mmol)의 *tert*-부틸디페닐실릴 클로라이드를 부가하였다. 생성된 밝은 노란색 용액을 실온에서 4.5 시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 및 EtOAc (2X) 사이로 분배하고, 이후 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(0 내지 4% MeOH/DCM, 구배 용리)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

[2682] 단계 J. (5R,6S)-1-((S)-1-(tert-부틸디페닐실릴옥시)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온

[2683] 

[2684] 건조, 탈기된 THF (40 mL) 내 3.19 g (5.05 mmol)의 (5R,6S)-1-((S)-1-(tert-부틸디페닐실릴옥시)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)피페리딘-2-온 (실시예 121, 단계 I) 및 347 μL (5.55 mmol)의 메틸 요오드의 -78 ℃ 용액에 6.82 mL (6.82 mmol)의 THF 내 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드의 1 M 용액을 2 분에 걸쳐 주사기를 통해 천천히 부가하였다. 노란색 용액을 0 ℃까지 가온하고 1.5 시간 동안 교반하고, 이후 실온까지 가온하고 부가적인 15 분 동안 교반하였다. 반응물을 포화된 수성 암모늄 클로라이드로 퀀칭하고, EtOAc로 추출하였다 (3X). 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(0-15% MeOH/DCM, 구배 용리)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물 (C-3 에피머의 혼합물)을 백색 고체로서 얻었다.

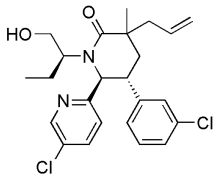
[2685] 단계 K. (5R,6S)-3-알릴-1-((S)-1-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온

[2686] 

[2687] 건조, 탈기된 THF (22 mL) 내 2.95 g (4.57 mmol)의 (5R,6S)-1-((S)-1-(tert-부틸디페닐실릴옥시)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 121, 단계 J) 및 7.91 mL (91.0 mmol)의 알릴 브로마이드의 용액에 68.6 mL (68.6 mmol)의 THF 내 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드의 1 M 용액을 실온에서 6 분에 걸쳐 주사기를 통해 천천히 부가하였다. 10 분 후, 오렌지색 용액을 50 ℃까지 가온하고 24 시간 동안 교반하였다. 이 시간에서, 11.4 mL (11.4 mmol)의 THF 내 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드의 1 M 용액 및 790 μL (0.79 mmol)의 알릴 브로마이드를 부가하였다. 반응물을 부가적인 6.25 시간 동안 50 ℃에서 교반하

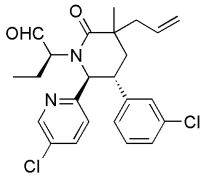
고, 이후 실온까지 냉각하고 포화된 수성 암모늄 클로라이드로 퀀칭하였다. 상기 혼합물을 EtOAc (3X)로 추출하고, 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(2 내지 25% EtOAc/헥산, 구배 용리)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물 (C-3 에피머의 혼합물)을 밝은 노란색 고체로서 얻었다.

[2688] 단계 L. (5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온

[2689] 

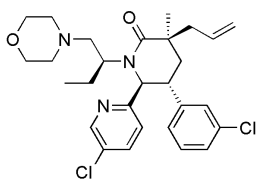
[2690] THF (55 mL) 내 1.30 g (1.90 mmol)의 (5R,6S)-3-알릴-1-((S)-1-(tert-부틸디페닐실릴옥시)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 121, 단계 K)의 얼음-냉각된 용액에 11.37 mL (11.37 mmol)의 THF 내 TBAF의 1 M 용액을 부가하였다. 오렌지색 용액을 실온까지 가온하고 3.75 시간 동안 교반하였다. 반응물을 1 M HCl 및 EtOAc 사이로 분배하고 (2X), 이후 조합시킨 유기층을 물로 세척하였다 (2X). 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(0 내지 10% MeOH/DCM, 구배 용리)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 밝은 노란색 고체로서 얻었다.

[2691] 단계 M. (S)-2-((5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부타날

[2692] 

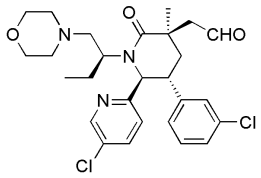
[2693] DCM (6 mL) 내 197 mg (0.44 mmol)의 (5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 121, 단계 L)의 용액에 12 μL (0.66 mmol)의 물 및 280 mg (0.66 mmol)의 데스-마틴 페리오디난을 부가하였다. 생성된 밝은 노란색 슬러리를 실온까지 가온하고 50 분 동안 교반하였다. 반응물을 포화된 수성 나트륨 티오설페이트로 퀀칭하고, 물로 희석하고, 및 DCM으로 추출하였다 (2X). 조합시킨 유기층을 포화된 수성 중탄산 나트륨 (1X) 및 포화된 수성 나트륨 클로라이드 (1X)로 세척하고, 이후 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(0 내지 7% MeOH/DCM, 구배 용리)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 밝은 노란색 고체로서 얻었다.

[2694] 단계 N. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)-3-메틸-1-((S)-1-모폴리노부탄-2-일)피페리딘-2-온

[2695] 

[2696] 실시예 91, 단계 A에 기술된 바와 같이 (S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부타날 (실시예 121, 단계 M)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(3 내지 10% MeOH/DCM, 구배 용리)에 의해 미정제 생성물을 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

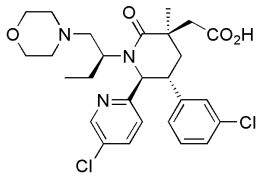
[2697] 단계 O. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)-3-메틸-1-((S)-1-모폴리노부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트알데히드



[2698]

[2699] THF (6 mL) 및 물 (2 mL) 내 42 mg (0.08 mmol)의 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)-3-메틸-1-((S)-1-모폴리노부탄-2-일)피페리딘-2-온 (실시예 121, 단계 N)의 용액에 촉매량의 사산화 오스뮴을 부가하였다. 3 분 후, 87 mg (0.41 mmol)의 나트륨 페리오데이트를 부가하였다. 생성된 백색 슬러리를 실온에서 4.25 시간 동안 교반하고, 이후 소결된 깔대기를 통해 여과하였다. 여액을 부분적으로 감압 하에서 농축하고, 및 이후 물 및 포화된 수성 나트륨 클로라이드의 혼합물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2X). 조합시킨 유기층을 포화된 수성 나트륨 티오설페이트로 이후 포화된 수성 나트륨 클로라이드로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 역상 분취 HPLC (Sunfire™ Prep C_{18} OBD 10 μm 컬럼 (Waters, Milford, MA), 35 분의 기간에 걸쳐 물 내 35% MeCN 내지 물 내 75% MeCN의 구배 용리, 여기서 두 용매 모두 0.1% TFA를 함유함에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

[2700] 단계 P. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)-3-메틸-1-((S)-1-모폴리노부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



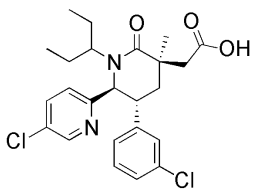
[2701]

[2702] t-BuOH (3 mL) 내 16 mg (0.03 mmol)의 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)-3-메틸-1-((S)-1-모폴리노부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트알데히드 (실시예 121, 단계 O) 및 1.0 mL (9.4 mmol)의 2-메틸-2-부텐의 용액에 물 (1.6 mL) 내 28 mg (0.31 mmol)의 아염소산 나트륨 및 4.6 mg (0.03 mmol)의 나트륨 이수소포스페이트 디히드레이트의 용액을 부가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 이후 1 M HCl로 퀀칭하고 EtOAc로 추출하였다 (3X). 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 역상 분취 HPLC (Sunfire™ Prep C_{18} OBD 10 μm 컬럼 (Waters, Milford, MA), 35분의 기간에 걸쳐 물 내 35% MeCN 내지 물 내 60% MeCN의 구배 용리, 여기서 두 용매 모두 0.1% TFA를 함유함에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

[2703] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.69 (1 H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.65 (1 H, dd, *J* = 8.3 Hz, 2.5 Hz), 7.14-7.22 (2 H, m), 7.01-7.08 (2 H, m), 6.88-6.95 (1 H, m), 4.85-4.90 (1 H, buried d), 3.94-4.09 (4 H, m), 3.42-3.53 (1 H, m), 3.07-3.24 (2 H, m), 2.88-3.01 (2 H, m), 2.73 (1 H, d, *J* = 13.7 Hz), 2.38 (1 H, t, *J* = 13.9 Hz), 2.10 (1 H, dd, *J* = 13.9 Hz. 3.5 Hz), 1.80-1.92 (1 H, m), 1.41 (3 H, s), 1.39-1.47 (2 H, m), 1.13 (3 H, dd, *J* = 6.5 Hz, 4.9 Hz), 0.93-1.05 (3 H, br s). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 534 (M+1).

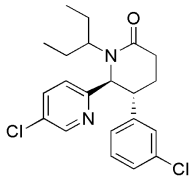
[2704] 실시예 122

[2705] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)-3-메틸-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)아세트산



[2706]

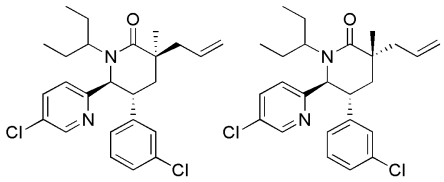
[2707] 단계 A. (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)-1-(펜탄-3-일)피페리딘-2-온



[2708]

[2709] 건조 DMF (5.2 ml) 내 (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)피페리딘-2-온 (1.00 g, 3.11 mmol, 실시예 121, 단계 F), 3-브로모펜탄 (6.0 ml, 48.1 mmol) 및 테트라부틸암모늄 요오드 (3.45 g, 9.34 mmol)의 탈기된 용액에 1.25 g (31 mmol)의 광물유 내 60% 나트륨 히드라이드의 분산액을 0 ℃에서 부가하였다. 반응물을 8시간 동안 90° 까지 가열하였다. 포화 수성 $NaHCO_3$/NaCl 용액을 부가하고 상기 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물 및 포화 NaCl 용액으로 세척하고, 상에서 건조하고 Na_2SO_4, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: NH_3 기체로 살포된 25 내지 50% EtOAc/헥산, 구배 용리)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

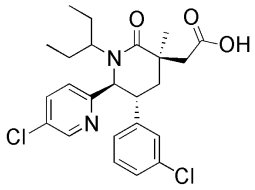
[2710] 단계 B. (5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)-3-메틸-1-(펜탄-3-일)피페리딘-2-온



[2711]

[2712] 실시예 121, 단계 J 및 K에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)-1-(펜탄-3-일)피페리딘-2-온 (실시예 122, 단계 A)으로부터 표제 화합물을 제조하고 C-3에서 에피머의 혼합물로서 얻었다.

[2713] 단계 C. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)-3-메틸-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)아세트산



[2714]

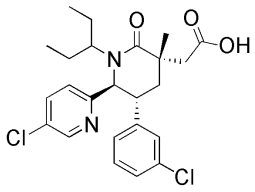
[2715] 실시예 71, 단계 F에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 (5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)-3-메틸-1-(펜탄-3-일)피페리딘-2-온 (149 mg, 0.335 mmol, C-3에서 입체이성질체의 혼합물, 실시예 122, 단계 B)으로부터 표제 화합물을 얻었다. Sunfire™ C18 OBD 컬럼, 10 uM, (30 x 150 mm), Waters Corp (Milford, MA)을 이용한 역상 분취용 HPLC (용리액: 50% MeCN/물 (0.1% TFA), 등용매 용리)에 의해 정제하여 표제 화합물을 극성이 더 높은, 주 이성질체로서 얻었다.

[2716] 1H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.53 (t, *J*=7.46 Hz, 3 H), 0.93 (t, *J*=7.46 Hz, 3 H), 1.20 - 1.34 (m, 1 H), 1.34 - 1.46 (m, 1 H), 1.49 (s, 3 H), 1.62 - 1.78 (m, 1 H), 1.83 (ddd, *J*=14.61, 7.58, 7.40 Hz, 1 H), 1.99 (dd, *J*=13.69, 3.18 Hz, 1 H), 2.22 (t, *J*=13.57 Hz, 1 H), 2.72 (d, *J*=15.89 Hz, 1 H), 2.88 - 2.99 (m, 1 H), 3.35 (d, *J*=15.89 Hz, 1 H), 3.43 (ddd, *J*=13.14, 9.72, 3.06 Hz, 1 H), 4.50 (d, *J*=9.78 Hz, 1 H), 6.76 (dt, *J*=7.58, 1.22 Hz, 1 H), 6.84 (d, *J*=8.07 Hz, 1 H), 6.98 (t, *J*=1.83 Hz, 1 H), 7.14 (t, *J*=7.70 Hz, 1 H), 7.53 (dd, *J*=8.07, 2.45 Hz, 1 H), 8.60 (d, *J*=2.20 Hz, 1 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 463 (M+1).

[2717] 실시예 123

[2718] 2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)-3-메틸-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)아세

트산.

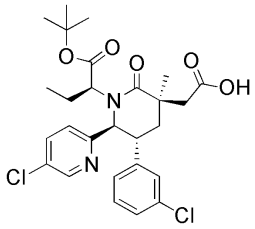
[2719] 

[2720] 표제 화합물을 실시예 122, 단계 C에서 극성이 더 작은, 소수 이성질체로서 얻었다.

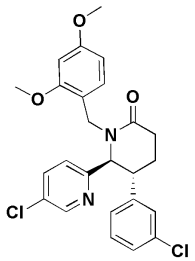
[2721] 1H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.51 (t, *J*=7.46 Hz, 3 H), 0.94 (t, *J*=7.46 Hz, 3 H), 1.33 - 1.55 (m, 3 H), 1.73 (s, 3 H), 1.73 - 1.82 (m, 3 H), 2.24 (t, *J*=13.69 Hz, 1 H), 2.49 (d, *J*=15.16 Hz, 1 H), 2.88 (d, *J*=14.92 Hz, 1 H), 3.62 (ddd, *J*=13.88, 10.21, 3.55 Hz, 1 H), 4.42 (d, *J*=10.03 Hz, 1 H), 6.70 - 6.82 (m, 2 H), 6.96 (t, *J*=1.83 Hz, 1 H), 7.09 - 7.24 (m, 2 H), 7.52 (dd, *J*=8.07, 2.45 Hz, 1 H), 8.62 (d, *J*=2.45 Hz, 1 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 463 (M+1).

[2722] 실시예 124

[2723] 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-tert-부톡시-1-옥소부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[2724] 

[2725] 단계 A. (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)-1-(2,4-디메톡시벤질)피페리딘-2-온

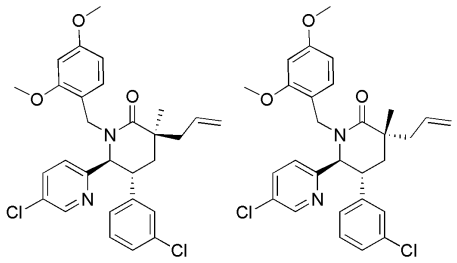
[2726] 

[2727] DMF (~0.5M) 내 6.72g (20.92 mmol)의 (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)피페리딘-2-온 (실시예 121, 단계 F)의 용액에 0 ℃에서 광물유 내 60% 나트륨 히드라이드의 분산액 (2.51 g, 62.8 mmol)을 천천히 부가하였다. 반응물을 0 ℃에서 30 분 동안 교반하고, 이후 1-(클로로메틸)-2,4-디메톡시벤젠 (7.81 g, 41.8 mmol)을 부가하였다. 반응완료시, 반응물을 0 ℃에서 소규모 과량의 아세트산 (4.79 mL, 84 mmol)으로 퀀칭하였다. 이것을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 중화하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 및 여액을 감압 하에서 농축하여 불그스름한 오일을 얻었다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: 0 내지 30% 에틸 아세테이트/DCM, 구배 용리)에 의해 정제하여 표제 화합물을 엷은 노란색 오일로서 얻었다.

[2728] 1H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 1.81 - 1.93 (m, 1 H), 2.00 - 2.11 (m, 1 H), 2.38 - 2.50 (m, 1 H), 2.50 - 2.61 (m, 1 H), 3.30 (dt, *J*=6.60, 4.16 Hz, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 3.74 (d, *J*=14.43 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 4.86 (d, *J*=4.40 Hz, 1 H), 5.23 (d, *J*=14.43 Hz, 1 H), 6.37 (d, *J*=2.20 Hz, 1 H), 6.44 (dd, *J*=8.31, 2.45 Hz, 1 H), 6.84 (d, *J*=7.58 Hz, 1 H), 6.90 - 7.00 (m, 2 H), 7.08 (t, *J*=7.83 Hz, 1 H), 7.11 - 7.16 (m, 1 H), 7.18 (d, *J*=8.31 Hz, 1 H), 7.61 (dd, *J*=8.31, 2.45 Hz, 1 H), 8.56 (d, *J*=2.45 Hz, 1 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 471 (M+1).

[2729] 단계 B. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)-1-(2,4-디메톡시벤질)-3-메틸피페리딘-2-온 및 (3R,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)-1-(2,4-디메톡시벤질)-3-메틸

피페리딘-2-온

[2730] 

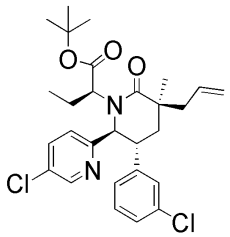
[2731] 실시예 121, 단계 J 및 K에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)-1-(2,4-디메톡시벤질)피페리딘-2-온 (실시예 124, 단계 A)으로부터 표제 화합물을 제조하였고 C-3에서 에피머의 혼합물로서 얻었다.

[2732] 단계 C. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온

[2733] (5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)-1-(2,4-디메톡시벤질)-3-메틸피페리딘-2-온 (3.6 g, 6.85 mmol, C-3 에피머의 혼합물, 실시예 124, 단계 B)를 TFA (26.4 mL, 343 mmol)에 용해하고 반응물을 1.5시간 동안 70° 까지 가열하였다. 이를 이후 주변 온도까지 냉각하고 TFA를 감압 하에서 농축하여 제거하였다. 생성물을 헵탄과 공비혼합하고, DCM에 용해하고 유기층을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 및 포화 NaCl 용액으로 세척하였다. 실리카 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: NH_3가 살포된 35 내지 45% EtOAc/헥산, 구배 용리)에 의해 정제하여 표제 화합물을 극성이 더 큰 이성질체 백색 고체로서 얻었다: (75% EtOAc/헥산 내 R_f =0.44).

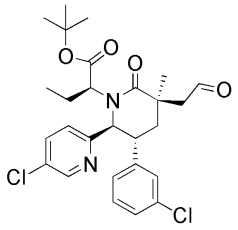
[2734] 1H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.67 - 0.84 (m, 1 H), 1.10 - 1.25 (m, 3 H), 1.60 (br. s., 1 H), 1.85 - 2.04 (m, 2 H), 2.32 - 2.50 (m, 1 H), 2.56 (d, *J*=8.31 Hz, 1 H), 3.19 - 3.33 (m, 1 H), 4.56 - 4.66 (m, 1 H), 4.99 - 5.14 (m, 2 H), 5.68 - 5.84 (m, 1 H), 5.89 (br. s., 1 H), 6.72 - 6.84 (m, 2 H), 6.92 - 7.01 (m, 1 H), 7.01 - 7.12 (m, 2 H), 7.12 - 7.23 (m, 1 H), 7.35 - 7.48 (m, 1 H), 8.31 - 8.48 (m, 1 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 375 (M+1).

[2735] 단계 D. (S) tert-부틸2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트

[2736] 

[2737] DMF (0.3 mL) 내 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (77 mg, 0.205 mmol, 실시예 124, 단계 C)의 용액에 9.5 mg (0.24 mmol)의 광물유 내 60% 나트륨 히드라이드의 분산액을 천천히 부가하고 이후 tert-부틸2-브로모부타노에이트 (92 mg, 0.410 mmol)를 부가하였다. 반응물을 주변 온도에서 밤새 교반하고, MeOH/HOAc로 퀀칭하고, EtOAc 및 물로 희석하고 EtOAc에 추출하였다. 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 역상 분취용 HPLC (Sunfire™ Prep C18 OBD 10 μm 컬럼 (Waters, Milford, MA) (용리액: 70% 아세토니트릴, 물, 0.1%TFA)에 의해 정제하여 표제 화합물인, (R)-tert-부틸2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트, 뿐만 아니라 이의 입체이성질체를 얻었다.

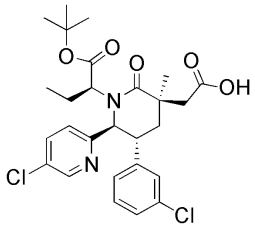
[2738] 단계 E. (S)-tert-부틸2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)-3-메틸-2-옥소-3-(2-옥소에틸)피페리딘-1-일)부타노에이트



[2739]

[2740] 실시예 121, 단계 O 에 기술된 바와 같이 (S)-tert-부틸2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트 (실시예 124, 단계 D)로부터 역상 분취용 HPLC(Sunfire™ Prep C18 OBD 10 μm 컬럼 (Waters, Milford, MA) (용리액: 55 내지 75% 아세토니트릴, 물, 0.1%TFA, 구배 용리)에 의해 잔사를 정제하여 동결 건조 후에 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

[2741] 단계 F. 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-tert-부톡시-1-옥소부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



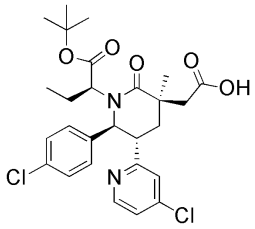
[2742]

[2743] 실시예 121, 단계 P 에 기술된 바와 같이 (S)-tert-부틸2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)-3-메틸-2-옥소-3-(2-옥소에틸)피페리딘-1-일)부타노에이트 (실시예 124, 단계 E)로부터 표제 화합물을 제조하였다.

[2744] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.46 (t, *J*=7.46 Hz, 2 H), 1.09 - 1.28 (m, 2 H), 1.28 - 1.42 (m, 2 H), 1.42 - 1.46 (m, 2 H), 1.49 (s, 7 H), 1.71 - 1.90 (m, 3 H), 1.93 - 2.04 (m, 1 H), 2.12 - 2.29 (m, 2 H), 2.89 - 2.97 (m, 1 H), 2.99 (dd, *J*=7.70, 4.28 Hz, 1 H), 3.01 - 3.09 (m, 1 H), 3.61 (ddd, *J*=13.02, 9.84, 3.55 Hz, 1 H), 4.73 (d, *J*=10.27 Hz, 1 H), 6.83 (d, *J*=7.58 Hz, 1 H), 6.94 (d, *J*=8.31 Hz, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 7.11 (t, *J*=7.70 Hz, 1 H), 7.14 - 7.18 (m, 1 H), 7.56 (dd, *J*=8.31, 2.45 Hz, 1 H), 8.61 (d, *J*=2.45 Hz, 1 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 535 (M+1).

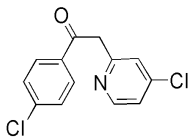
[2745] 실시예 125

[2746] 2-((3R,5S,6S)-1-((S)-1-tert-부톡시-1-옥소부탄-2-일)-6-(4-클로로페닐)-5-(4-클로로피리딘-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



[2747]

[2748] 단계 A. 1-(4-클로로페닐)-2-(4-클로로피리딘-2-일)에타논

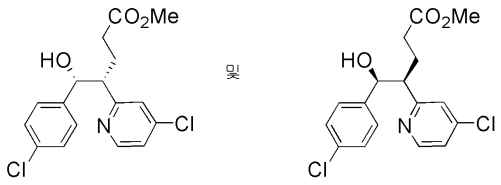


[2749]

[2750] 건조 THF (500 mL) 내 4-클로로-2-메틸피리딘 (23.07 g, 181 mmol) 및 메틸 4-클로로벤조에이트 (30.8 g, 181 mmol)의 용액에 0 ℃에서 THF 내 1 M LiHMDS (63.5 g, 380 mmol)를 드로핑(dropping) 깔대기를 통해 천천히 부가하였다. 완료하면, 반응물을 $NaHCO_3$ 용액으로 퀀칭하고, 감압 하에서 농축하고, 에틸 아세테이트로

추출하였다. 조합시킨 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 얻었다.

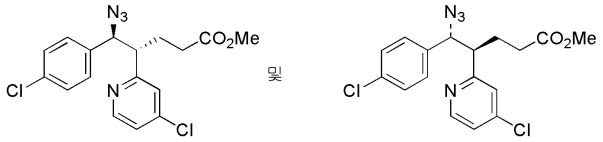
[2751] 단계 B. (4R,5R)-메틸 5-(4-클로로페닐)-4-(4-클로로피리딘-2-일)-5-히드록시펜타노에이트 및 (4S,5S)-메틸 5-(4-클로로페닐)-4-(4-클로로피리딘-2-일)-5-히드록시펜타노에이트



[2752]

[2753] 80 ℃의 디옥산 (316 mL) 내 1-(4-클로로페닐)-2-(4-클로로피리딘-2-일)에타논 (42.0 g, 158 mmol) 및 DBU (28.5 mL, 189 mmol, 실시예 125, 단계 A)의 용액에 메틸 아크릴레이트 (15.73 mL, 174 mmol)를 한방울씩 부가하였다. 반응물을 80 ℃에서 30 분 동안 부가하고, 이 시간에 더 많은 메틸 아크릴레이트 (2.86 mL, 31 mmol)을 부가하였다. 반응이 완료되면, 이것을 0 ℃까지 냉각하였다. 메탄올 (500 mL)을 천천히 부가하고, 반응물을 0 ℃까지 냉각하고 및 $NaBH_4$ (5.97 g, 158 mmol)를 천천히 부가하였다. 용액을 감압 하에서 농축하고, 에틸 아세테이트 및 1 N NaOH 사이에 분배하였다. 유기층을 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: NH_3이 살포된 EtOAc/헥산, 구배 용리)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

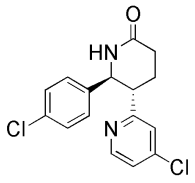
[2754] 단계 C. (4S,5S)-메틸 5-아지도-5-(4-클로로페닐)-4-(4-클로로피리딘-2-일)펜타노에이트 및 (4R,5R)-메틸 5-아지도-5-(4-클로로페닐)-4-(4-클로로피리딘-2-일)



[2755]

[2756] 100 ℃에서 2.0 eq의 NaN_3을 사용하여, 실시예 121, 단계 E 에 기술된 바와 같이 메틸 5-(4-클로로페닐)-4-(4-클로로피리딘-2-일)-5-히드록시펜타노에이트 (실시예 125, 단계 B)로부터 표제화합물 혼합물을 제조하였다. 잔사를 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: 15 내지 45% 에틸 아세테이트/헥산, 구배 용리)에 의해 정제하였다.

[2757] 단계 D. (5S,6S)-6-(4-클로로페닐)-5-(4-클로로피리딘-2-일)피페리딘-2-온



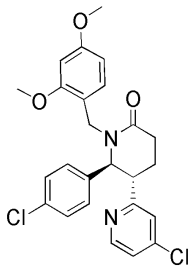
[2758]

[2759] 실시예 121, 단계 F 에 기술된 바와 같이 (4S,5S)-메틸 5-아지도-5-(4-클로로페닐)-4-(4-클로로피리딘-2-일)펜타노에이트 (라세미 화합물 혼합물) (실시예 125, 단계 C)로부터 표제 화합물 혼합물을 제조하였다. 미정제 생성물을 먼저 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: 5 내지 40% 에틸 아세테이트/DCM, 구배 용리)에 의해 정제하고, 이후 개별적인 입체이성질체를 키랄 HPLC (Thar 350 SFC (Thar Technologies, Pittsburg, PA)상에서 50 g/min IPA (0.2% DEA) + 50 g/min CO_2를 갖는 250 x 30 mm AS-H 컬럼)에 의해 분리하여 표제 화합물을 더 빠르게 용리하는 입체이성질체로서 얻었다.

[2760] 1H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 1.60 (br. s., 3 H), 2.07 (dddd, *J*=13.60, 5.84, 2.93, 2.81 Hz, 2 H), 2.30 - 2.46 (m, 2 H), 2.54 - 2.72 (m, 4 H), 2.96 (ddd, *J*=12.10, 9.54, 2.81 Hz, 2 H), 3.50 (s, 1 H), 4.98 (d, *J*=10.03 Hz, 2 H), 5.78 (br. s., 2 H), 6.81 (d, *J*=1.71 Hz, 2 H), 7.03 (d, *J*=8.31 Hz, 4 H), 7.09 - 7.17 (m, 2 H), 7.21 (d, *J*=8.07 Hz, 4 H), 8.46 (d, *J*=5.38 Hz, 2 H), 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 321 (M+1), (t_R = Chiracel OD 분석 컬럼 상에서 40% iPrOH/헥산에 대하여 7.1 분)

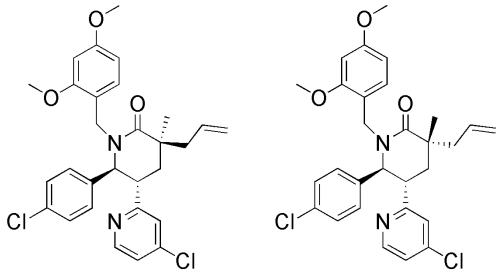
[2761] 단계 E. (5S,6S)-6-(4-클로로페닐)-5-(4-클로로피리딘-2-일)-1-(2,4-디메톡시벤질)피페리딘-2-온 또는

(5R,6R)-6-(4-클로로페닐)-5-(4-클로로피리딘-2-일)-1-(2,4-디메톡시벤질)피페리딘-2-온

[2762] 

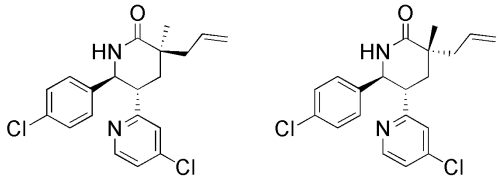
[2763] 실시예 124, 단계 A에 기술된 것과 유사한 절차를 사용하여 (5S,6S)-6-(4-클로로페닐)-5-(4-클로로피리딘-2-일)피페리딘-2-온 또는 (5R,6R)-6-(4-클로로페닐)-5-(4-클로로피리딘-2-일)피페리딘-2-온 (실시예 125, 단계 D 및 1-(클로로메틸)-2,4-디메톡시벤젠으로부터 표제 화합물 혼합물을 제조하였다.

[2764] 단계 F. (3S,5S,6S)-3-알릴-6-(4-클로로페닐)-5-(4-클로로피리딘-2-일)-1-(2,4-디메톡시벤질)-3-메틸피페리딘-2-온 및 (3R,5S,6S)-3-알릴-6-(4-클로로페닐)-5-(4-클로로피리딘-2-일)-1-(2,4-디메톡시벤질)-3-메틸피페리딘-2-온

[2765] 

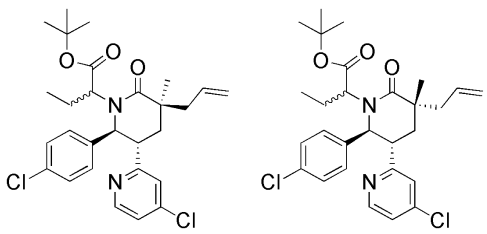
[2766] 실시예 121, 단계 J 및 K에 기술된 것과 유사한 절차를 사용하여 (5S,6S)-6-(4-클로로페닐)-5-(4-클로로피리딘-2-일)-1-(2,4-디메톡시벤질)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 125, 단계 E)으로부터 표제 화합물을 입체이성질체의 혼합물로서 제조하였다 .

[2767] 단계 G. (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)피페리딘-2-온

[2768] 

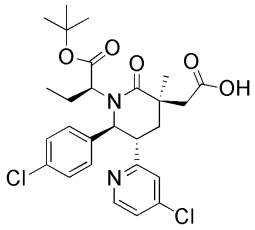
[2769] 실시예 124, 단계 C에 기술된 것과 유사한 절차로 (5S,6S)-6-(4-클로로페닐)-5-(4-클로로피리딘-2-일)-1-(2,4-디메톡시벤질)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 125, 단계 F)으로부터 C3 위치에서 입체이성질체의 혼합물로서 표제 화합물을 제조하였고, 이후 70° 보다는 주변 온도까지 가온하고 용리액이 0 내지 3% MeOH/DCM인 것을 제외하고 실리카 겔 상에서 정제하였다.

[2770] 단계 H. tert-부틸2-((3S,5S,6S)-3-알릴-6-(4-클로로페닐5-(4-클로로피리딘-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트 및 tert-부틸2-((3R,5S,6S)-3-알릴-6-(4-클로로페닐)-5-(4-클로로피리딘-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트

[2771] 

[2772] 주변 온도에서 건조 DMF (533 μL) 내 100 mg, (0.266 mmol)의 (5S,6S)-3-알릴-6-(4-클로로페닐)-5-(4-클로로피리딘-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 125, 단계 G; 입체이성질체의 혼합물)의 용액에 광물유 내 60% 나트륨 히드라이드의 분산액 (15.99 mg, 0.400 mmol)을 부가하였다. 혼합물을 40 ℃에서 10 분 동안 초음파처리하고, 이후 tert-부틸2-브로모부타노에이트 (119 mg, 0.533 mmol)를 부가하였다. 주변 온도에서 24시간 동안 교반하고, 이후 2 eq NaH를 더 부가하고, 밤새 교반하였다. 반응물을 소량의 MeOH 내 10% HOAc로 퀀칭하고, EtOAc 및 물로 희석하고 EtOAc x 3에서 추출하였다. 조합시킨 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 분취용 RP-HPLC (Sunfire™ Prep C18 OBD 10 μm 컬럼 (Waters, Milford, MA, 35분의 기간에 걸쳐 물 내 55% MeCN 내지 물 내 75% MeCN의 구배 용리, 여기서 두 용매 모두 0.1% TFA를 함유함)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물 및 다른 3가지의 에피머를 포함하는 4가지의 에피머의 혼합물을 얻었다. HPLC 후, 분획을 함유하는 생성물을 감압 하에서 농축하고, 에틸 아세테이트에서 추출하였다. 조합시킨 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다.

[2773] 단계 I. 2-((3R,5S,6S)-1-((S)-1-tert-부톡시-1-옥소부탄-2-일)-6-(4-클로로페닐)-5-(4-클로로피리딘-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



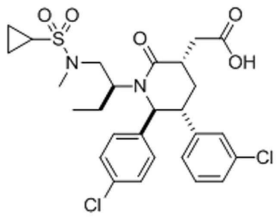
[2774]

[2775] 실시예 121, 단계 O 및 P 에 기술된 바와 같이 (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)피페리딘-2-온 (실시예 125, 단계 H)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 역상 HPLC (Sunfire™ Prep C18 OBD 10 μm 컬럼 (Waters, Milford, MA) (용리액: 55% MeCN/물 (0.1% TFA)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

[2776] 1H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.56 (t, *J*=7.46 Hz, 3 H), 1.43 (s, 3 H), 1.45 - 1.57 (m, 11 H), 2.17 - 2.35 (m, 3 H), 2.78 - 2.92 (m, 2 H), 3.09 (dd, *J*=7.70, 3.79 Hz, 1 H), 3.57 - 3.66 (m, 1 H), 5.00 (d, *J*=10.51 Hz, 1 H), 7.02 (d, *J*=1.71 Hz, 1 H), 7.11 (d, *J*=7.34 Hz, 2 H), 7.20 (dd, *J*=5.50, 1.83 Hz, 1 H), 7.24 (d, *J*=8.56 Hz, 2 H), 8.41 (d, *J*=5.38 Hz, 1 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 535 (M+1).

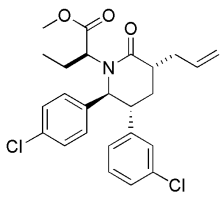
[2777] 실시예 126

[2778] 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



[2779]

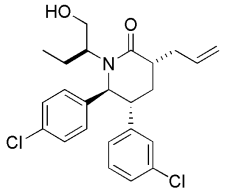
[2780] 단계 A. (S)-메틸 2-((3R,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트



[2781]

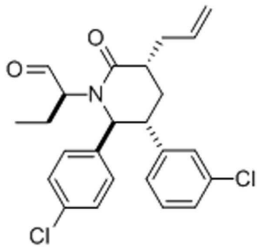
[2782] DMF (14.43 mL) 내 1.3 g (3.61 mmol)의 (3R,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)피페리딘-2-온 (실시예 42, 단계 A)의 용액에 0 ℃에서 광물유 내 60% 나트륨 히드라이드의 분산액 (0.361 g, 9.02 mmol)을 부가하였다. 회색 슬러리를 0 ℃에서 30 분 동안 교반하였다. 이후 메틸 2-브로모부타노에이트 (1.246 mL, 10.83 mmol)를 부가하였다. 혼합물을 실온까지 가온하고 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH_4Cl로 퀀칭하였다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물, 1 M LiCl (2x), 및 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(80 g 컬럼; 용리액: 헥산 내 10 내지 35% EtOAc)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 극성이 더 작은, 주 부분입체이성질체로서 얻었다.

[2783] 단계 B. (3R,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)피페리딘-2-온

[2784] 

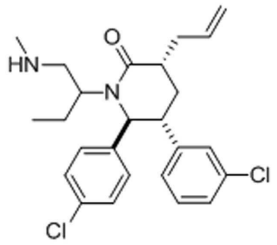
[2785] Et_2O (15 mL) 내 710 mg (1.542 mmol) (S)-메틸 2-((3R,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트 (실시예 126, 단계 A)의 용액에 리튬 보로히드라이드 (67.2 mg, 3.08 mmol)를 0 ℃에서 부가하였다. 기체의 발생이 관찰되었다. 생성된 백색 슬러리를 0 ℃에서 60 분 동안 교반하였다. 혼합물 얼음 냉각된 1 M HCl로 퀀칭하였다. 기체의 발생이 관찰되었다. 혼합물을 실온까지 가온하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 여액을 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(24 g 컬럼; 용리액: 헥산 내 20 내지 40% EtOAc)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[2786] 단계 C. (S)-2-((3R,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-1-일)부타날

[2787] 

[2788] 물 (0.125 g, 6.94 mmol) 및 DCM (50 mL) 내 2.00 g (4.63 mmol) (3R,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)피페리딘-2-온 (실시예 126, 단계 B)의 혼합물에 데스-마틴 페리오디난 (2.94 g, 6.94 mmol)을 주변 온도에서 부가하였다. 1 시간 동안 교반한 후 (TLC에 의해 어떠한 SM도 검출되지 않음), 10 mL의 0.5 M $Na_2S_2O_3$의 부가에 의해 반응물을 퀀칭하고, DCM으로 추출하고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 및 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하였다. 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (80 g SiO_2, 5 내지 20% EtOAc/헥산)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 백색 폼으로서 얻었다.

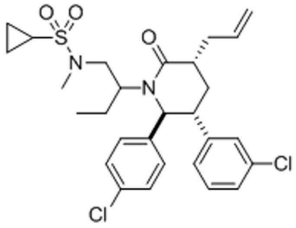
[2789] 단계 D. (3R,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(메틸아미노)부탄-2-일)피페리딘-2-온



[2790]

[2791] DCE (40 mL) 내 1.67 g (3.88 mmol)의 (S)-2-((3R,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-1-일)부타날 (실시예 126, 단계 C) 및 아세트산 (6.60 mL, 116 mmol)의 용액에 THF 내 2 M 메틸아민 (19.40 mL, 38.8 mmol) 및 나트륨 트리아세톡시 히드로보레이트(3.29 g, 15.52 mmol)를 실온에서 부가하였다. 반응물을 2 일 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 $NaHCO_3$으로 퀀칭하고, EtOAc으로 추출하고, 조합시킨 유기층을 1N NaOH 및 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 엷은 노란색 오일로서 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[2792] 단계 E. N-(2-((3R,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-1-일)부틸)-N-메틸시클로프로판설폰아미드



[2793]

[2794] DCE (15 mL) 내 실시예 126, 단계 D에서 제조된 유리 아민 (1.67 g, 3.75 mmol)의 용액에 피리딘 (6.06 mL, 75.0 mmol) 및 시클로프로판설포닐 클로라이드 (3.85 mL, 37.5 mmol)을 4 °C에서 연속적으로 부가하였다. 반응물을 4 °C에서 14시간 동안 교반하였다. 그 때에 부가적인 10 eq. 피리딘 및 10 eq. 시클로프로판설포닐 클로라이드를 부가하였다. 반응물을 4 °C에서 14시간 동안 교반하였다. 반응물을 10% 시트르산으로 산성화하고 EtOAc로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 포화된 수성 $NaHCO_3$ 용액 및 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (SiO_2, 25 g; 용리액: 20% 내지 40% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 폼으로서 얻었다.

[2795] 단계 F. 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

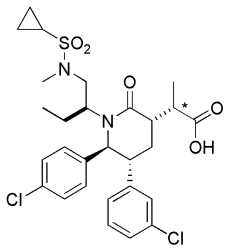
[2796] N-(2-((3R,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-1-일)부틸)-N-메틸시클로프로판설폰아미드 (실시예 126, 단계 D)를 실시예 1, 단계 H에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 산으로 전환시켜, 미정제 표제 화합물을 얻었다. 미정제 물질을 실리카 겔의 플러그 상에 흡수시키고 헥산 내 60 % 내지 80% EtOAc로 용리하는 크로마토 그래피에 의해 무색 오일을 얻었다. 이것을 역상 분취용 HPLC (용리액: 10 내지 90% 아세토니트릴, 물, 0.1% TFA, 구배 용리)에 의해 정제하여 동결건조 후 표제 화합물을 역상-HPLC로부터 두번째 용리하는 피크로서) 백색 고체로서 얻었다.

[2797] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.51 (t, *J*=7.53 Hz, 3 H), 0.96 - 1.11 (m, 2 H), 1.17 - 1.32 (m, 2 H), 1.61 (ddd, *J*=14.28, 7.83, 3.91 Hz, 1 H), 1.88 - 2.02 (m, 2 H), 2.31 - 2.47 (m, 3 H), 2.68 - 2.77 (m, 1 H), 2.81 (br. s., 1 H), 2.86 - 3.10 (m, 2 H), 2.92 (s, 3 H), 3.23 (dd, *J*=15.45, 10.17 Hz, 1 H), 4.67 (d, *J*=10.56 Hz, 1 H), 6.86 (m, 1 H), 6.94 (m, 3 H), 7.11 - 7.20 (m, 2 H), 7.23 - 7.32 (m, 2 H);

질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 567.2 (M+1).

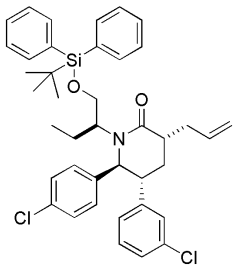
[2798] 실시예 127

[2799] 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)프로판산

[2800] 

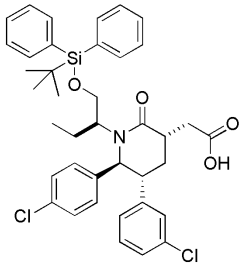
[2801] * *입체화학은 알 수 없음*

[2802] 단계 A. (3R,5R,6S)-3-알릴-1-((S)-1-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)피페리딘-2-온

[2803] 

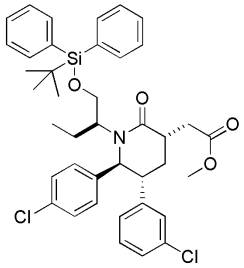
[2804] 0 ℃의 DMF (4741 μL)내 615 mg (1.422 mmol) (3R,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)피페리딘-2-온 (실시예 126, 단계 B)의 용액에 1H-이미다졸 (97 mg, 1.422 mmol)을 이후 tert-부틸클로로디페닐실란 (473 μL, 1.849 mmol)을 부가하였다. 혼합물을 0 ℃에서 15 분 동안 교반하고 이후 실온까지 가온하였다. 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하고 이후 포화 NH_4Cl로 퀀칭하였다. 상기 혼합물을 EtOAc로 추출하고 유기층을 물, 1 M LiCl, 및 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하였다. 혼합물을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(24 g 컬럼; 용리액: 헥산 내 0 내지 30% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[2805] 단계 B. 2-((3S,5R,6S)-1-((S)-1-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[2806] 

[2807] 물/아세토니트릴/CCl_4 (7 mL/5 mL/5 mL) 내 (3R,5R,6S)-3-알릴-1-((S)-1-(tert-부틸디페닐실릴옥시)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)피페리딘-2-온 (816 mg, 1.216 mmol; 실시예 127, 단계 A)의 용액에 실온에서 나트륨 페리오데이트 (1041 mg, 4.87 mmol) 및 루테늄 클로라이드 히드레이트 (27.4 mg, 0.122 mmol)를 부가하였다. 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 격렬하게 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고 1 M HCl로 산성화하였다. 포화 수성 NaCl 용액을 부가하고 혼합물을 여과하여 에멀젼을 제거하였다. 여액의 층들을 분리하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피 (24 g 컬럼; 용리액: 헥산 내 0 내지 50% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

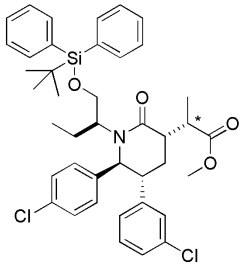
[2808] 단계 C. 메틸 2-((3S,5R,6S)-1-((S)-1-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트



[2809]

[2810] 10 mL의 DCM 내 MeOH의 10% 용액 내 2-((3S,5R,6S)-1-((S)-1-(tert-부틸디페닐실릴옥시)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 (741 mg, 1.076 mmol; 실시예 127, 단계 B)의 용액에 실온에서 TMS-디아조메탄 (에테르 내 2.0M) (807 μL, 1.614 mmol)을 부가하였다. 기체의 발생이 관찰되었고 노란색 혼합물을 실온에서 45 분 동안 교반하였다. TMS-디아조메탄 (에테르 내 2.0M) (807 μL, 1.614 mmol)을 더욱 부가하고 반응물을 실온에서 45 분 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(24 g 컬럼; 용리액: 헥산 내 0 내지 30% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[2811] 단계 D. 메틸 2-((3S,5R,6S)-1-((S)-1-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-3-일)프로파노에이트

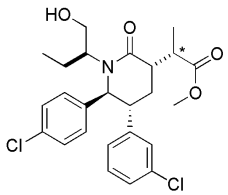


[2812]

[2813] ** 입체화학은 알 수 없음*

[2814] 메틸 2-((3S,5R,6S)-1-((S)-1-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트 (실시예 127, 단계 C) 를 톨루엔 3x과 공비혼합하고 이후 Ar 하에서 THF (14 mL)에 용해하고 혼합물을 -7 °C까지 냉각하였다. HMPA (236 μL, 1.356 mmol) 및 LHMDS (THF 내 1.0M) (1356 μL, 1.356 mmol)를 Ar 하에서 -7 °C에서 부가하였다. 혼합물을 -7 °C에서 30 분 동안 교반하였다. 혼합물 색상이 밝은 노란색으로 변했다. 이후 요오도메탄 (110 μL, 1.763 mmol)을 부가하고 반응 혼합물을 실온까지 천천히 가온되도록 두었다. 혼합물을 포화 NH_4Cl로 퀀칭하고 층들을 분리하였다. 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(2 x 50 g stacked VersaPak I-style, Spherical, Supelco, Bellenfonte, PA; 용리액: 헥산 내 20 내지 30% MtBE)에 의해 정제하여 표제 화합물을 극성이 더 작은, 주 부분입체이성질체로서 얻었다. 극성이 더 작은 부분입체이성질체의 체류 시간은 0.871 분이다 (1 분에 걸쳐 80-100% MeCN +물 내 0.1% TFA + 0.1% TFA). 극성이 더 큰 부분입체이성질체의 체류 시간은 0.841 분이다 (1 분에 걸쳐 80 내지 100% MeCN +물 내 0.1% TFA + 0.1% TFA).

[2815] 단계 E. 메틸 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)프로파노에이트

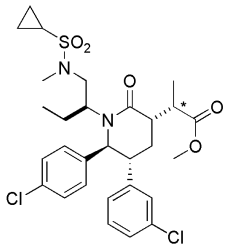


[2816]

[2817] ** 입체화학은 알 수 없음*

[2818] THF (1988 μL) 내 메틸 2-((3S,5R,6S)-1-((S)-1-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-3-일)프로파노에이트 (285 mg, 0.398 mmol) (단계 D로부터 극성이 더 작은 이성질체)의 용액에 TBAF (THF 내 1.0M) (1590 μL, 1.590 mmol)를 부가하였다. 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1 M HCl로 퀀칭하고 EtOAc로 희석하였다. 유기층을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(11 g VersaPak I-style, Spherical, Supelco, Bellenfonte, PA; 용리액: 헥산 내 50 내지 75% MtBE)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[2819] 단계 F. 메틸 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)프로파노에이트

[2820] 

[2821] ** 입체화학은 알 수 없음*

[2822] 톨루엔 (2038 μL) 내 메틸 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)프로파노에이트 (195 mg, 0.408 mmol; 실시예 127, 단계 E) 및 N-메틸시클로프로판설폰아미드 (165 mg, 1.223 mmol)의 용액을 함유하는 플라스크를 진공화하고 Ar로 다시 채웠다 (5 x). 이후 시아노메틸렌트리부틸포스포란(321 μL, 1.223 mmol)을 부가하였다. 밝은 갈색 오렌지색 혼합물을 2 시간 동안 70 ℃까지 가열하였다. N-메틸시클로프로판설폰아미드 (134 mg, 0.991 mmol)을 더 부가하고 혼합물을 2 시간 동안 7 °C까지 가열하였다. 혼합물을 밤새 환류 온도에서 가열하고 이후 실온까지 냉각하였다. 혼합물을 EtOAc 및 포화 수성 NaCl 용액으로 희석하였다. 층들을 분리하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(4 g 컬럼 용리액: 헥산 내 0 내지 100% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

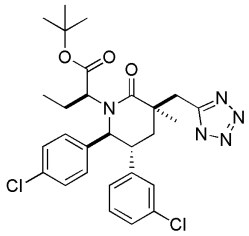
[2823] 단계 G. 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)프로판산

[2824] MeOH/THF/H_2O (1 mL/1 mL/2 mL) 내 메틸 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)프로파노에이트 (56 mg, 0.094 mmol; 실시예 127, 단계 F)의 용액에 LiOH (물 내 3 M) (157 μL, 0.470 mmol)를 실온에서 부가하였다. 슬러리를 3 시간 동안 ~10 °C까지 가열하였다. 혼합물을 실온까지 냉각하고, 1 M HCl로 산성화하고 EtOAc로 추출하였다 (2 x). 유기층을 조합시켜, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 무색 막을 역상 분취용 HPLC (컬럼: Gemini-NX C_{18} 5um 컬럼; Phenomonex, Torrance, CA; 용리액: 20분에 걸쳐 0 내지 100% MeCN +물 내 0.1% TFA + 0.1% TFA)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[2825] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.50 (t, *J*=6.65 Hz, 3 H), 0.95 - 1.07 (m, 2 H), 1.20-1.26 (m, 5 H), 1.40 (dd, *J*=10.96, 7.24 Hz, 1 H), 1.52 - 1.66 (m, 1 H), 1.85-1.93 (m, 1 H), 1.96-2.00 (m, 1 H), 2.22-2.36 (m, 2 H), 2.70 - 2.79 (m, 1 H), 2.88 - 3.07 (m, 6 H), 3.13 (quin, *J*=7.19 Hz, 1 H), 4.67 (d, *J*=10.56 Hz, 1 H), 6.89-6.92 (m, 1 H), 6.94 - 7.01 (m, 3 H), 7.14 - 7.18 (m, 2 H), 7.25 (d, *J*=8.41 Hz, 2 H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 603 (M+23), 581 (M+1).

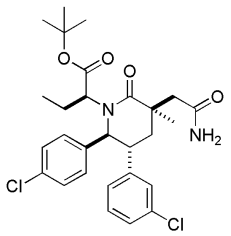
[2826] 실시예 128

[2827] (S)-*tert*-부틸2-((3R,5R,6S)-3-((1H-테트라졸-5-일)메틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트



[2828]

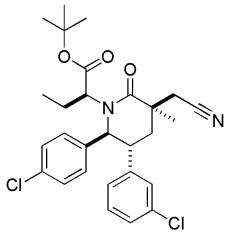
[2829] 단계 A. (S)-*tert*-부틸2-((3R,5R,6S)-3-(2-아미노-2-옥소에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트



[2830]

[2831] DMF (4.3 mL) 내 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-*tert*-부톡시-1-옥소부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 (230 mg, 0.430 mmol; 실시예 67)의 용액을 *N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N'*-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (165 mg, 0.86 mmol), 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸 (117 mg, 0.86 mmol) 및 $NaHCO_3$ (72.3 mg, 0.861 mmol)로 연속적으로 처리하였다. 실온에서 0.5 시간 동안 교반한 후, 메탄올 내 7 M 암모니아 (6.2 mL, 4.30 mmol)를 한방울씩 부가하고 반응물을 밤새 교반하였다. 이후, 반응물을 희석하고 (물), 추출하고 (2×EtOAc), 세척하였다 (1×포화 $NaHCO_3$, 및 2×포화 수성 NaCl 용액). 조합시킨 유기층을 건조하고 (Na_2SO_4) 감압 하에서 농축하였다. RP-HPLC (45 내지 70% MeCN/H_2O (0.1% TFA), 구배 용리)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

[2832] 단계 B. (S)-tert-부틸2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-(시아노메틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트



[2833]

[2834] THF (3.3 mL) 내 (S)-tert-부틸2-((3R,5R,6S)-3-(2-아미노-2-옥소에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트 (105 mg, 0.197 mmol; 실시예 128, 단계 A) 및 트리에틸아민 (137 μL, 0.984 mmol)의 2,2,2-트리플루오로아세트산 무수물 (69.8 μL, 0.492 mmol)로 0 °C에서 처리하였다. 0 ℃에서 3 시간 동안 교반한 후, 반응물을 퀀칭하고 (10% 시트르산), 추출하고 (2×EtOAc) 및 세척하였다 (포화 수성 NaCl 용액). 조합시킨 유기층을 건조하고 (Na_2SO_4) 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (12 g SiO_2, 20 내지 50% EtOAc/Hex, 구배 용리)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 무색 폼으로서 얻었다.

[2835] 단계 C. (S)-*tert*-부틸2-((3R,5R,6S)-3-((1H-테트라졸-5-일)메틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트

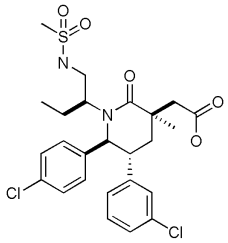
[2836] DMF (0.50 mL) 내 (S)-*tert*-부틸2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-(시아노메틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트 (101 mg, 0.196 mmol; 실시예 128, 단계 B)의 용액에 나트륨 아지드 (127 mg, 1.96 mmol) 및 NH_4Cl (105 mg, 1.96 mmol)를 부가하였다. 생성된 혼합물을 90 ℃에서 5 일 동안 교반하였다. 이후, 반응물을 퀀칭하고 (수성 10% 시트르산), 추출하고 (2×EtOAc), 세척하였다 (3×포화 수성 NaCl 용액). 조합시킨 유기층을 건조하고 (Na_2SO_4) 감압 하에서 농축하였다. RP-HPLC (60 내지 85% AcCN/H_2O,

구배 용리)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

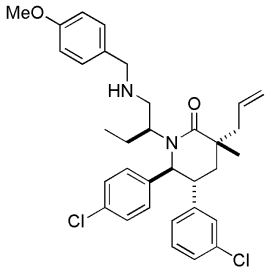
[2837] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.23 - 7.26 (2 H, m), 7.09 - 7.19 (2 H, m), 7.01 (1 H, t, *J* = 1.9 Hz), 6.92 (2 H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.75 - 6.80 (1 H, m), 4.60 (1 H, d, *J* = 10.8 Hz), 3.44 - 3.63 (2 H, m), 3.27 (1 H, br. s.), 3.15 (1 H, dd, *J* = 8.3, 3.4 Hz), 2.29 - 2.42 (2 H, m), 2.24 (1 H, d, *J* = 3.3 Hz), 1.49 - 1.52 (8 H, m), 1.34 - 1.40 (1 H, m), 1.32 (3 H, s), 0.55 (3 H, t, *J* = 7.4 Hz); MS (ESI) 558.1 $[M+H]^+$, 556.2 $[M-H]^-$.

[2838] 실시예 129

[2839] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(메틸설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

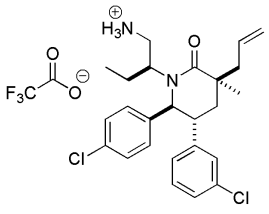
[2840] 

[2841] 단계 A. (3R,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-((4-메톡시벤질)아미노)부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온

[2842] 

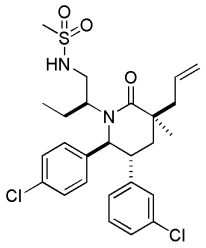
[2843] DCE (4.5 mL) 내 (S)-2-((3R,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부타날 (300 mg, 0.675 mmol; 실시예 91, 단계 C) 및 (4-메톡시페닐)메탄아민(131 μL, 1.01 mmol)의 용액에 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (429 mg, 2.03 mmol)를 0 ℃에서 여러 부분으로 부가하였다. 25 ℃에서 18 시간 동안 교반한 후, 반응물을 얼음-냉각된 포화된 수성 $NaHCO_3$을 부가함으로써 퀀칭하고 추출하였다 (2× DCM). 조합시킨 유기층을 세척하고 (1×포화 수성 NaCl 용액) 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 노란색 막으로서 얻었다. 상기 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다

[2844] 단계 B. (S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부탄-1-암모늄 2,2,2-트리플루오로아세테이트

[2845] 

[2846] 아세토니트릴 (8.0 mL) 및 물 (1.6 mL) (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(4-메톡시벤질아미노)부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (370 mg, 0.654 mmol; 실시예 129, 단계 A)의 용액에 세릭 암모늄 니트레이트 (2.87 g, 5.23 mmol)를 25 ℃에서 부가하였다. 실온에서 2 일 동안 교반한 후, 반응물을 퀀칭하고 (포화 수성 NaCl 용액), 추출하고 (3×EtOAc), 및 세척하였다 (1×포화 수성 NaCl 용액). 조합시킨 유기층을 건조하고 (Na_2SO_4) 감압 하에서 농축하였다. RP-HPLC (35 내지 70% MeCN/H_2O (0.1% TFA), 구배 용리)에 의해 정제하여 표제 화합물을 엷은 노란색 분말로서 얻었다.

[2847] 단계 C. *N*-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부틸)메탄설폰아미드



[2848]

[2849] (S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부탄-1-아미늄 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (74 mg, 0.14 mmol; 실시예 129, 단계 B)를 DCM 내에 0 ℃에서 용해하고 2 N 리튬 수산화물 (0.34 mL, 0.68 mmol)을 부가하고 생성된 용액을 5 분 동안 0 ℃에서 교반하였다. 용액을 추출하고 (2×DCM), 세척하고 (포화 수성 NaCl 용액), 건조하고 (Na_2SO_4), 감압 하에서 농축하여 유리 아민을 얻었다. DMF (0.34 mL) 내 상기로부터의 상기 유리 아민의 용액에 메탄설포닐 클로라이드 (53 μL, 0.68 mmol) 및 피리딘 (66 μL, 0.820 mmol)을 연속적으로 0 ℃에서 부가하였다. 25 ℃에서 밤새 교반한 후, 반응물을 산성화하고 (10% 시트르산) 추출하고 (2×EtOAc) 세척하였다 (포화 수성 NaCl 용액). 조합시킨 유기층을 건조하고 (Na_2SO_4), 감압 하에서 농축하였다. RP-HPLC (45 내지 80% MeCN/H_2O (0.1% TFA), 구배 용리)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 분말로서 얻었다.

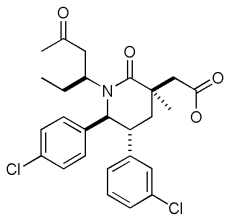
[2850] 단계 D. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(메틸설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[2851] 물 (0.55 mL), 아세토니트릴 (0.37 mL), 및 CCl_4 (0.37 mL)의 혼합물 내 N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부틸)메탄설폰아미드 (34 mg, 0.064 mmol; 실시예 91, 단계 C)의 빠르게 교반한 용액에 나트륨 페리오데이트 (55 mg, 0.26 mmol) 및 루테늄(III) 클로라이드 히드레이트 (1.5 mg, 6.5 μmol)를 부가하였다. 20 시간 동안 격렬하게 교반한 후, 반응물을 산성화하고 (10% 시트르산) EtOAc로 희석하였다. 셀라이트®(J.T. Baker, PhiUipsberg, NJ, 규조토)의 패드를 통해 여과하여 불용성 물질을 제거하였다. 여액을 추출하고 (2×EtOAc) 및 세척하였다 (포화 수성 NaCl 용액). 조합시킨 유기층을 건조하고 (Na_2SO_4) 감압 하에서 농축하였다. RP-HPLC (40 내지 70% MeCN/H_2O (0.1% TFA), 구배 용리)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 폼으로서 얻었다.

[2852] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.25 (2 H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.10 - 7.18 (2 H, m), 7.00 - 7.10 (2 H, m), 6.97 (1 H, s), 6.83 (1 H, d, *J* = 7.2 Hz), 4.99 - 5.20 (1 H, m), 4.87 - 4.97 (1 H, m), 4.74 (1 H, d, *J* = 10.4 Hz), 3.44 - 3.65 (1 H, m), 3.10 - 3.33 (2 H, m), 3.02 - 3.09 (1 H, m), 2.99 (3 H, s), 2.96 (1 H, s), 2.77 (1 H, s), 2.36 (1 H, s), 1.94 - 2.05 (1 H, m), 1.77 - 1.92 (1 H, m), 1.52 - 1.59 (1 H, m), 1.50 (3 H, s), 0.58 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz); MS (ESI) 541.0 $[M+H]^+$, 539.0 $[M-H]^-$.

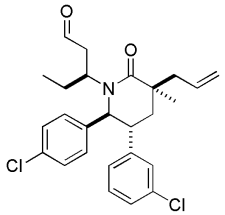
[2853] 실시예 130

[2854] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-5-옥소헥산-3-일)피페리딘-3-일)아세트산



[2855]

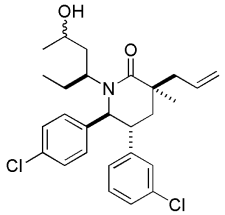
[2856] 단계 A. (S)-3-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)펜타날



[2857]

[2858] (메톡시메틸)트리페닐포스포늄 클로라이드를 80 ℃에서 진공 하에서 3 시간 동안 건조하였다. THF (10 mL)내 건조된 (메톡시메틸)트리페닐포스포늄 클로라이드 (1.96 g, 5.71 mmol)의 용액에 톨루엔 내 0.5 M KHMDS (10.2 mL, 5.08 mmol)를 -78 ℃에서 부가하였다. 용액의 색상이 진한 적색의 색상으로 변하였다. 0 ℃에서 30 분 동안 교반한 후, THF (10.1 mL) 내 (S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부타날 (실시예 91, 단계 C; 564 mg, 1.27 mmol)의 용액을 0 ℃에서 한방울씩 부가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 반응물을 퀀칭하고 (포화 NH_4Cl 용액), 추출하고 (2×EtOAc), 세척하였다 (포화 수성 NaCl 용액). 조합시킨 유기층을 건조하고 (Na_2SO_4) 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (SiO_2, 40 g, 15% 및 20% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 비닐 에테르 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S,E)-1-메톡시펜트-1-엔-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온을 얻었다. 아세토니트릴 (7.8 mL) 내 상기 제조된 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S,E)-1-메톡시펜트-1-엔-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온의 용액에 3 N 염산 (4.4 mL, 13 mmol)을 부가하고 생성된 용액을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 이후, 반응물을 추출하고 (2×EtOAc), 세척하였다 (포화 수성 NaCl 용액). 조합시킨 유기층을 건조하고 (Na_2SO_4) 감압 하에서 농축하여 엷은 노란색 막으로서 표제 화합물을 얻었다.

[2859] 단계 B. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((3S)-5-히드록시헥산-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온



[2860]

[2861] THF (12 mL) 내 (S)-3-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)펜타날 (540 mg, 1.18 mmol; 실시예 130, 단계 A)의 용액에 톨루엔 및 THF (75:25) (2.52 mL, 3.53 mmol) 내 1.4 M 메틸마그네슘 브로마이드를 0 ℃에서 부가하였다. 이후 반응물을 실온까지 가온되도록 두고 3 시간 동안 교반하였다. 반응물을 퀀칭하고 (포화 NH_4Cl 용액), 추출하고 (2×EtOAc), 세척하였다 (포화 수성 NaCl 용액). 조합시킨 유기층을 건조하고 (Na_2SO_4) 감압 하에서 농축하여 미정제 표제 화합물을 부분입체이성질체의 혼합물로서 얻었다.

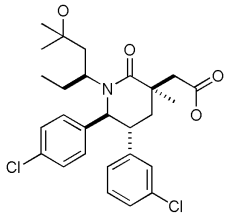
[2862] 단계 C. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-5-옥소헥산-3-일)피페리딘-3-일)아세트산

[2863] 실시예 71, 단계 F에서 기술된 바와 같이 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-5-히드록시헥산-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (90 mg, 0.19 mmol; 실시예 130 단계 B)로부터 표제 화합물을 백색 폼으로서 얻었다.

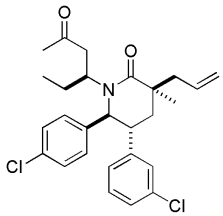
[2864] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.23 - 7.27 (2 H, m), 7.06 - 7.17 (4 H, m), 7.00 (1 H, t, *J* = 1.8 Hz), 6.81 (1 H, s), 4.92 (1 H, d, *J* = 10.8 Hz), 3.54 - 3.63 (1 H, m), 3.07 (3 H, d, *J* = 15.7 Hz), 2.67 (1 H, d, *J* = 15.8 Hz), 2.50 - 2.60 (1 H, m), 2.19 (3 H, s), 2.12 (1 H, s), 1.97 - 2.07 (1 H, m), 1.88 - 1.96 (1 H, m), 1.39 (3 H, s), 1.21 - 1.32 (1 H, m), 0.37 (3 H, t, *J* = 7.5 Hz); MS (ESI) 490.0 $[M+H]^+$, 488.0 $[M-H]^-$.

[2865] 실시예 131

[2866] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-5-히드록시-5-메틸헥산-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

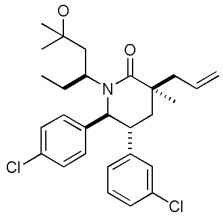
[2867] 

[2868] 단계 A. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-5-옥소헥산-3-일)피페리딘-2-온

[2869] 

[2870] 실시예 129, 단계 C에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-5-히드록시헥산-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (100 mg, 0.21 mmol; 실시예 130, 단계 B)으로부터 표제 화합물을 제조하였다.

[2871] 단계 B. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-5-히드록시-5-메틸헥산-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온

[2872] 

[2873] THF (1.9 mL) 내 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-5-옥소헥산-3-일)피페리딘-2-온 (90 mg, 0.19 mmol; 실시예 131, 단계 A)의 용액에 톨루엔 및 THF (75:25) 내 1.4 M 메틸마그네슘 브로마이드 (408 μL, 0.571 mmol)를 0 ℃에서 부가하였다. 이후 반응물을 실온까지 가온되도록 두고 4 시간 동안 교반하였다. 반응물을 퀀칭하고 (포화 NH_4Cl 용액), 추출하고 (2×EtOAc), 세척하였다 (포화 수성 NaCl 용액). 조합시킨 유기층을 건조하고 (Na_2SO_4) 감압 하에서 농축하고 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (12g SiO_2, 30% 및 35% EtOAc/Hex)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 무색 폼으로서 얻었다.

[2874] 단계 C. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-5-히드록시-5-메틸헥산-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

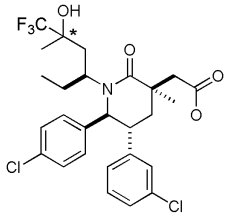
[2875] 실시예 71, 단계 F에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-5-히드록시-5-메틸헥산-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (73 mg, 0.15 mmol; 실시예 131, 단계 B)으로부터 표제 화합물을 백색 폼으로서 얻었다.

[2876] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.25 (2 H, d, *J* = 7.8 Hz), 6.98 - 7.18 (4 H, m), 6.95 (1 H, t, *J* = 1.8 Hz), 6.70 (1 H, d, *J* = 7.6 Hz), 4.90 - 5.38 (2 H, m), 4.67 - 4.81 (1 H, m), 3.51 (1 H, s), 2.98 - 3.13 (2 H, m), 2.70 (1 H, d, *J* = 15.1 Hz), 2.19 (1 H, t, *J* = 13.8 Hz), 1.93 (2 H, d, *J* = 13.3 Hz), 1.48 (4 H, s), 1.16 - 1.28 (7 H, m), 0.53 (3 H, br. s.); MS (ESI) 506.0 $[M + H]^+$, 504.0 $[M - H]^-$.

[2877] 실시예 132

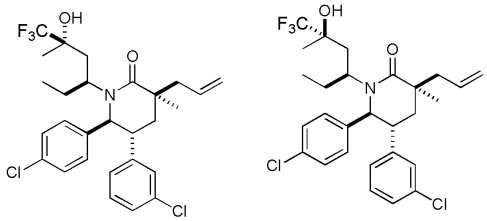
[2878] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((3S)-6,6,6-트리플루오로-5-히드록시-

5-메틸헥산-3-일)피페리딘-3-일)아세트산 (이성질체 1)

[2879] 

[2880] * 입체화학은 알 수 없음

[2881] 단계 A. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((3S,5S)-6,6,6-트리플루오로-5-히드록시-5-메틸헥산-3-일)피페리딘-2-온 및 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((3S,5R)-6,6,6-트리플루오로-5-히드록시-5-메틸헥산-3-일)피페리딘-2-온

[2882] 

[2883] THF (2.5 mL) 내 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-5-옥소헥산-3-일)피페리딘-2-온 (120 mg, 0.254 mmol; 실시예 131, 단계 A)의 용액에 트리메틸(트리플루오로메틸)실란 (113 μL, 0.762 mmol)을 0 ℃에서 부가하고 반응물을 5 분 동안 교반하였다. 이후 THF 내 1 M TBAF (381 μL, 0.381 mmol)를 0 ℃에서 천천히 부가하였다. 0 ℃에서 20 분 동안 교반한 후, 반응물을 실온까지 가온되도록 두었다. 실온에서 40 분 동안 교반한 후 반응물을 퀀칭하고 (포화 수성 NH_4Cl), 추출하고 (2×DCM), 세척하였다 (2×포화 $NaHCO_3$ 및 1×포화 수성 NaCl 용액). 조합시킨 유기층을 건조하고 (Na_2SO_4) 감압 하에서 농축하였다. 실리카겔 상의 크로마토그래피 (12 g SiO_2, 13% 및 24% EtOAc/Hex)에 의해 잔사를 정제하여 극성이 더 작은 이성질체 및 극성이 더 큰 이성질체를 얻었다.

[2884] (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((3S)-6,6,6-트리플루오로-5-히드록시-5-메틸헥산-3-일)피페리딘-2-온 (극성이 더 작은 이성질체).

[2885] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.24 (2 H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.15 - 7.20 (1 H, m), 7.07 - 7.14 (1 H, m), 6.88 - 7.06 (3 H, m), 6.69 (1 H, d, *J* = 7.4 Hz), 5.77 - 5.92 (1 H, m), 5.09 - 5.23 (2 H, m), 4.44 - 4.59 (1 H, m), 3.13 (1 H, br. s.), 2.62 (2 H, d, *J* = 7.4 Hz), 1.84 - 2.05 (3 H, m), 1.64 - 1.82 (2 H, m), 1.33 (3 H, s), 1.25 - 1.31 (5 H, m), 0.72 - 0.94 (3 H, m); MS (ESI) 542.0 $[M+H]^+$.

[2886] (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((3S)-6,6,6-트리플루오로-5-히드록시-5-메틸헥산-3-일)피페리딘-2-온 (극성이 더 큰 이성질체).

[2887] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.22 - 7.27 (2 H, m), 7.14 - 7.20 (1 H, m), 7.09 - 7.14 (1 H, m), 6.90 - 7.08 (3 H, m), 6.70 (1 H, d, *J* = 7.4 Hz), 5.86 (1 H, dd, *J* = 17.4, 9.6 Hz), 5.12 - 5.22 (2 H, m), 4.44 - 4.56 (1 H, m), 3.06 - 3.21 (1 H, m), 1.83 - 2.03 (2 H, m), 1.53 - 1.82 (3 H, m), 1.37 - 1.49 (1 H, m), 1.29 (3 H, s), 1.23 (3 H, d, *J* = 14.5 Hz), 0.62 - 0.94 (3 H, m); MS (ESI) 542.0 $[M+H]^+$.

[2888] 단계 B. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((3S)-6,6,6-트리플루오로-5-히드록시-5-메틸헥산-3-일)피페리딘-3-일)아세트산 (이성질체 1)

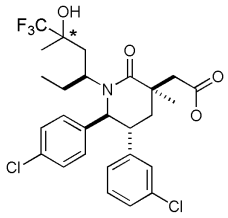
[2889] 실시예 71, 단계 F에서 기술된 것과 유사한 절차에 의해 단계 A에서 제조된 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((3S)-6,6,6-트리플루오로-5-히드록시-5-메틸헥산-3-일)피페리딘-2-온의 극성이 더 작은 이성질체로부터 표제 화합물을 백색 폼으로서 얻었다.

[2890] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.24 - 7.27 (2 H, m), 7.14 - 7.19 (1 H, m), 6.96 - 7.12 (3 H, m),

6.93 (1 H, t, *J* = 1.7 Hz), 6.68 (1 H, d, *J* = 7.6 Hz), 4.58 - 4.67 (1 H, m), 2.98 - 3.14 (2 H, m), 2.71 - 2.81 (1 H, m), 2.17 (1 H, s), 2.02 (2 H, s), 1.52 - 1.70 (1 H, m), 1.48 (3 H, s), 1.34 (5 H, s), 0.19 - 0.93 (3 H, m); MS (ESI) 558.0 $[M+H]^+$, 560.0 $[M-H]^-$.

[2892] 실시예 133

[2893] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((3S)-6,6,6-트리플루오로-5-히드록시-5-메틸헥산-3-일)피페리딘-3-일)아세트산 (이성질체 2)

[2894] 

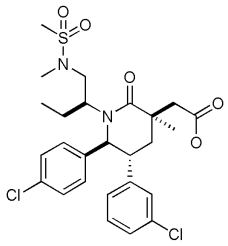
[2895] ** 입체화학은 알 수 없음*

[2896] 실시예 71, 단계 F에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((3S)-6,6,6-트리플루오로-5-히드록시-5-메틸헥산-3-일)피페리딘-2-온 (48 mg, 0.088 mmol; 실시예 132, 단계 A)의 극성이 더 큰 이성질체로부터 표제 화합물을 백색 폼으로서 얻었다.

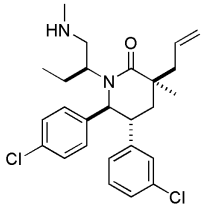
[2897] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.25 (2 H, br. s.), 6.96 - 7.19 (4 H, m), 6.93 (1 H, t, *J* = 1.8 Hz), 6.69 (1 H, d, *J* = 7.6 Hz), 4.60 - 4.70 (1 H, m), 3.01 (2 H, s), 2.75 (1 H, d, *J* = 15.1 Hz), 2.11 - 2.21 (1 H, m), 2.02 (2 H, s), 1.77 - 1.93 (1 H, m), 1.48 (6 H, s), 1.35 (3 H, br. s.), 0.39 - 0.71 (3 H, m); MS (ESI) 560.0 $[M+H]^+$, 558.0 $[M-H]^-$.

[2898] 실시예 134

[2899] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-메틸메틸설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[2900] 

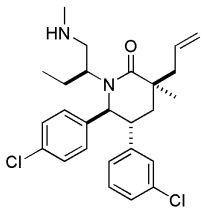
[2901] 단계 A. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(메틸아미노)부탄-2-일)피페리딘-2-온

[2902] 

[2903] $ClCH_2CH_2Cl$ (2.6 mL) 내 (S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부타날 (70 mg, 0.16 mmol; 실시예 91, 단계 C) 및 아세트산 (271 μL, 4.73 mmol)의 용액에 THF 내 2 M 메틸아민 (788 μL, 1.58 mmol) 및 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (100 mg, 0.47 mmol)를 실온에서 부가하였다. 실온에서 3 시간 동안 교반한 후, 반응물을 퀀칭하고 (포화 수성 $NaHCO_3$), 추출하고 (2×EtOAc), 세척하

였다 (포화 수성 NaCl 용액). 조합시킨 유기층을 건조하고 (Na_2SO_4) 감압 하에서 농축하였다 미정제 표제 화합물을 엷은 노란색 막으로서 얻었다. 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2904] 단계 B. N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부틸)-N-메틸메탄설폰아미드

[2905] 

[2906] DMF (0.40 mL) 내 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(메틸아미노)부탄-2-일)피페리딘-2-온 (72 mg, 0.16 mmol; 실시예 134 단계 A)의 용액에 메탄설포닐 클로라이드 (61 μL, 0.79 mmol) 및 피리딘 (76 μL, 0.95 mmol)을 연속적으로 0 ℃에서 부가하였다. 25 ℃에서 밤새 교반한 후, 반응물을 산성화하고 (10% 시트르산) 추출하였다 (2×EtOAc). 조합시킨 유기층을 세척하고 (포화 수성 NaCl 용액), 건조하고 (Na_2SO_4), 감압 하에서 농축하였다. RP-HPLC (50 내지 85% MeCN/H_2O (0.1% TFA) 구배 용리)에 의해 분리하여 표제 화합물을 엷은 노란색 막으로서 얻었다.

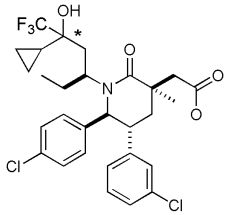
[2907] 단계 C. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-메틸메틸설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[2908] 실시예 AB, 단계 G에 기술된 N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부틸)-N-메틸메탄설폰아미드 (실시예 134, 단계 B)로부터 표제 화합물을 제조하였다.

[2909] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.21 - 7.27 (2 H, m), 7.10 - 7.17 (2 H, m), 6.92 - 7.07 (3 H, m), 6.87 (1 H, dd, *J* = 6.5, 1.8 Hz), 4.78 (1 H, d, *J* = 10.6 Hz), 4.12 - 4.27 (1 H, m), 2.97 - 3.15 (2 H, m), 2.84 - 2.90 (1 H, m), 2.85 (3 H, s), 2.84 (3 H, s), 2.63 - 2.77 (2 H, m), 2.43 (1 H, t, *J* = 13.9 Hz), 1.88 - 1.97 (2 H, m), 1.55 - 1.68 (1 H, m), 1.51 (3 H, s), 0.50 (3 H, t, *J* = 7.5 Hz); MS (ESI) 555.1 $[M+H]^+$, 553.0 $[M-H]^-$.

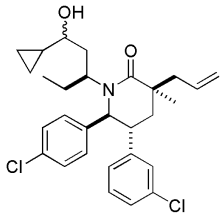
[2910] 실시예 135

[2911] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((3S)-5-시클로프로필-6,6,6-트리플루오로-5-히드록시헥산-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[2912] 

[2913] * *입체화학은 알 수 없음*

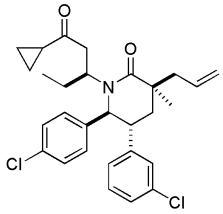
[2915] 단계 A. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((3S)-1-시클로프로필-1-히드록시펜탄-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온



[2916]

[2917] THF (3.5 mL) 내 (S)-3-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)펜타날 (160 mg, 0.349 mmol; 실시예 130, 단계 A)의 용액에 THF 내 0.5 M 시클로프로필마그네슘 브로마이드 (2.09 mL, 1.05 mmol)를 0 ℃에서 부가하였다. 이후 반응물을 실온까지 가온되도록 두고 3.5 시간 동안 교반하였다. 반응물을 퀀칭하고 (포화 NH_4Cl 용액), 추출하고 (2×EtOAc), 세척하였디 (포화 수성 NaCl 용액). 조합시킨 유기층을 건조하고 (Na_2SO_4) 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 두 부분입체이성질체의 혼합물로서 얻었다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다

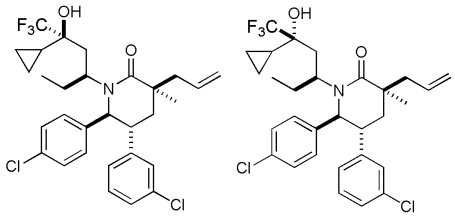
[2918] 단계 B. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-1-옥소펜탄-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온



[2919]

[2920] DCM (3.9 mL) 내 단계 A에서 상기 제조된 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-1-히드록시펜탄-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (175 mg, 0.350 mmol) 및 물 (9.5 μL, 0.52 mmol)의 용액에 데스-마틴 페리오디난 (222 mg, 0.524 mmol)을 실온에서 부가하였다. 실온에서 40 분 동안 교반한 후, 반응물을 퀀칭하고 (1 M 수성 $Na_2S_2O_3$), 추출하고 (2×DCM), 세척하였다 (2×포화$NaHCO_3$ 및 1×포화 수성 NaCl 용액). 조합시킨 유기층을 건조하고 (Na_2SO_4) 및 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (12 g SiO_2, 15% 및 25% EtOAc/Hex) 에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 무색 막으로서 얻었다.

[2921] 단계 C. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((3S,5S)-5-시클로프로필-6,6,6-트리플루오로-5-히드록시헥산-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온 및 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((3S,5R)-5-시클로프로필-6,6,6-트리플루오로-5-히드록시헥산-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온



[2922]

[2923] THF (2.6 mL) 내 단계 B에서 상기 제조된 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-1-옥소펜탄-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (132 mg, 0.265 mmol)의 용액에 트리메틸(트리플루오로메틸)실란 (117 μL, 0.794 mmol)을 0 ℃에서 부가하고 반응물을 5 분 동안 교반하였다. 이후 THF 내 1 M 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (397 μL, 0.397 mmol)를 0 ℃에서 천천히 부가하였다. 이후 반응물을 실온까지 가온되도록 두었다. 3 시간 동안 교반한 후, 부가적인 트리메틸(트리플루오로메틸)실란 (234 μL, 1.59 mmol) 및 THF 내1 M 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (794 μL, 0.794 mmol)를 0 ℃에서 부가하고 반응물을 실온까지 가온되도록 두었다. 실온에서 15 시간 동안 교반한 후, 반응물을 퀀칭하고 (포화 수성 NaCl 용액), 추출하고 (2×EtOAc), 세척하였다 (포화 수성 NaCl 용액). 조합시킨 유기층을 건조하고 (Na_2SO_4) 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (12 g SiO2, 6% 및 13% EtOAc/Hex)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물 중 하나를 극성이 더 작은 이성질체로서, 표제 화합물 중 또다른 하나를 극성이 더 큰 이성질체로서, 연속적으로 얻었

다.

[2924] (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((3S)-5-시클로프로필-6,6,6-트리플루오로-5-히드록시헥산-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (극성이 더 작은 이성질체)

[2925] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.24 (2 H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.15 - 7.20 (1 H, m), 7.07 - 7.14 (1 H, m), 6.88 - 7.06 (3 H, m), 6.69 (1 H, d, *J* = 7.4 Hz), 5.77 - 5.92 (1 H, m), 5.09 - 5.23 (2 H, m), 4.44 - 4.59 (1 H, m), 3.13 (1 H, br. s.), 2.62 (2 H, d, *J* = 7.4 Hz), 1.84 - 2.05 (3 H, m), 1.64 - 1.82 (2 H, m), 1.33 (3 H, s), 1.25 - 1.31 (5 H, m), 0.72 - 0.94 (3 H, m); MS (ESI) 568.2 $[M+H]^+$.

[2926] (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((3S)-5-시클로프로필-6,6,6-트리플루오로-5-히드록시헥산-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (극성이 더 큰 이성질체)

[2927] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.22 - 7.27 (2 H, m), 7.14 - 7.20 (1 H, m), 7.09 - 7.14 (1 H, m), 6.90 - 7.08 (3 H, m), 6.70 (1 H, d, J = 7.4 Hz), 5.86 (1 H, dd, J = 17.4, 9.6 Hz), 5.12 - 5.22 (2 H, m), 4.44 - 4.56 (1 H, m), 3.06 - 3.21 (1 H, m), 1.83 - 2.03 (2 H, m), 1.53 - 1.82 (3 H, m), 1.37 - 1.49 (1 H, m), 1.29 (3 H, s), 1.23 (3 H, d, J = 14.5 Hz), 0.62 - 0.94 (3 H, m); MS (ESI) 568.2 $[M+H]^+$.

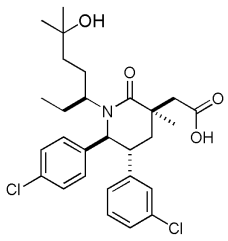
[2928] 단계 D. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((3S)-5-시클로프로필-6,6,6-트리플루오로-5-히드록시헥산-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[2929] 실시예 71, 단계 F에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((3S)-5-시클로프로필-6,6,6-트리플루오로-5-히드록시헥산-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 135, 단계 C, 극성이 더 높은 생성물)으로부터 표제 화합물을 얻었다.

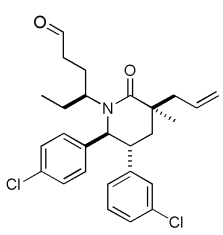
[2930] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.00 - 7.04 (2 H, m), 6.91 - 6.96 (1 H, m), 6.84 - 6.90 (1 H, m), 6.67 - 6.84 (3 H, m), 6.46 (1 H, d, J=7.6 Hz), 4.29 - 4.45 (1 H, m), 2.76 - 2.91 (2 H, m), 2.51 (1 H, d, J=15.1 Hz), 1.84 - 1.96 (1 H, m), 1.69 - 1.79 (1 H, m), 1.48 - 1.67 (1 H, m), 1.12 - 1.35 (6 H, m), 0.62 - 0.81 (1 H, m), 0.01 - 0.51 (8 H, m); MS (ESI) 586.2 $[M+H]^+$, 584.0 $[M-H]^-$.

[2932] 실시예 136

[2933] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-6-히드록시-6-메틸헵탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[2934] 

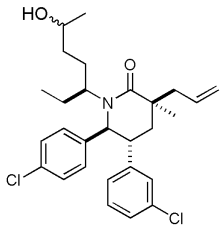
[2935] 단계 A. (S)-4-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)헥사날

[2936] 

[2937] 실시예 130, 단계 A에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 (S)-3-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)펜타날 (106 mg, 0.231 mmol; 실시예 130, 단계 A)로부터 표제 화합물을

얻었다.

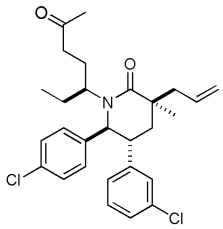
[2938] 단계 B. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((3S)-6-히드록시헵탄-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온



[2939]

[2940] 실시예 130, 단계 B에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 (S)-4-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)헥사날 (84 mg, 0.18 mmol; 실시예 136, 단계 A)로부터 표제 화합물을 무색 막으로서 얻었다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

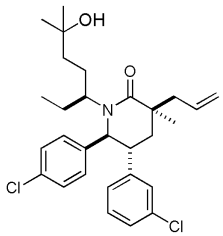
[2941] 단계 C. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-6-옥소헵탄-3-일)피페리딘-2-온



[2942]

[2943] 실시예 129, 단계 C 에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 단계 B에서 상기 제조된 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-6-히드록시헵탄-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온의 혼합물로부터 표제 화합물을 제조하였다.

[2944] 단계 D. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-6-히드록시-6-메틸헵탄-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온



[2945]

[2946] THF (1.6 mL) 내 단계 C에서 상기 제조된 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-6-옥소헵탄-3-일)피페리딘-2-온 (78 mg, 0.16 mmol)의 용액에 톨루엔 및 THF (75:25) 내 1.4 M 메틸마그네슘 브로마이드 (344 μL, 0.481 mmol)를 0 ℃에서 부가하였다. 이후 반응물을 실온까지 가온되도록 두고 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 퀀칭하고 (포화 NH_4Cl 용액), 추출하고 (2 × EtOAc), 세척하였다 (포화 수성 NaCl 용액). 조합시킨 유기층을 건조하고 (Na_2SO_4) 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (12g SiO_2, 33% 및 43% EtOAc/Hex)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 무색 폼으로서 얻었다.

[2947] 단계 E. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-6-히드록시-6-메틸헵탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

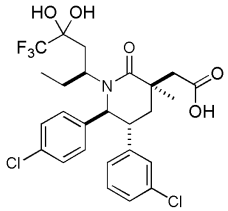
[2948] 실시예 71, 단계 F 에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-6-히드록시-6-메틸헵탄-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 136, 단계 D)으로부터 표제 화합물을 제조하였다.

[2949] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.25 (2 H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.16 (1 H, dd, *J* = 1.9, 1.1 Hz), 7.11 (1 H, d, *J* = 7.6 Hz), 6.94 (3 H, t, *J* = 1.8 Hz), 6.70 (1 H, d, *J* = 7.6 Hz), 5.01 - 5.25 (2 H, m), 4.37

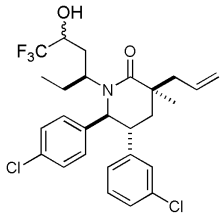
(1 H, d, *J* = 10.4 Hz), 3.06 (2 H, d, *J* = 15.3 Hz), 2.93 - 3.03 (1 H, m), 2.71 (1 H, d, *J* = 15.3 Hz), 2.20 (1 H, s), 2.02 (1 H, s), 1.78 - 1.97 (2 H, m), 1.37 - 1.56 (7 H, m), 1.22 (6 H, d, *J* = 5.5 Hz), 0.55 (3 H, t, *J* = 7.5 Hz); MS (ESI) 520.2 $[M+H]^+$, 518.0 $[M-H]^-$.

[2951] 실시예 137

[2952] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-6,6,6-트리플루오로-5,5-디히드록시헥산-3-일)피페리딘-3-일)아세트산

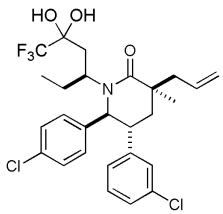
[2953] 

[2954] 단계 A. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((3S)-6,6,6-트리플루오로-5-히드록시헥산-3-일)피페리딘-2-온

[2955] 

[2956] THF (2.2 mL) 내 (S)-3-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)펜타날 (100 mg, 0.218 mmol; 실시예 130, 단계 A)의 용액에 트리메틸(트리플루오로메틸)실란 (97 μL, 0.66 mmol)을 0 ℃에서 부가하고 반응물을 5 분 동안 교반하였다. 이후 THF 내 1 M TBAF (327 μL, 0.327 mmol)를 0 ℃에서 천천히 부가하였다. 0 ℃에서 40 분 동안 교반한 후, 반응물을 퀀칭하고 (포화 수성 NaCl 용액), 추출하고 (2×EtOAc), 세척하였다 (포화 수성 NaCl 용액). 조합시킨 유기층을 건조하고 (Na_2SO_4) 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (12 g SiO_2, 13 % 및 23 % EtOAc/Hex)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 두 부분입체이성질체의 혼합물로서 얻었다.

[2957] 단계 B. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-6,6,6-트리플루오로-5,5-디히드록시헥산-3-일)피페리딘-2-온

[2958] 

[2959] DCM (2.1 mL) 내 단계 A에서 상기 제조된 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-6,6,6-트리플루오로-5-히드록시헥산-3-일)피페리딘-2-온 (100 mg, 0.189 mmol)의 용액에 물 (17 μL, 0.95 mmol) 및 데스-마틴 페리오디난 (161 mg, 0.378 mmol)을 실온에서 부가하고 생성된 용액을 밤새 교반하였다. 반응물을 퀀칭하고 (1 M 수성 $Na_2S_2O_3$), 추출하고 (2×DCM), 세척하였다 (2×포화$NaHCO_3$ 및 1×포화 수성 NaCl 용액). 조합시킨 유기층을 건조하고 (Na_2SO_4) 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 무색 막으로서 얻었다. 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

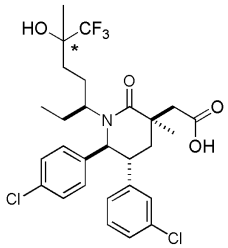
[2960] 단계 C. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-6,6,6-트리플루오로-5,5-디히드록시헥산-3-일)피페리딘-3-일)아세트산

[2961] 실시예 71, 단계 F 에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-6,6,6-트리플루오로-5,5-디히드록시헥산-3-일)피페리딘-2-온 (실시예 137, 단계 B)으로부터 표제 화합물을 제조하였다.

[2962] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.29 (2 H, br. s.), 7.06 - 7.20 (4 H, m), 6.97 (1 H, s), 6.76 - 6.82 (1 H, m), 4.74 (1 H, d, *J* = 10.6 Hz), 3.88 - 3.98 (1 H, m), 3.09 - 3.19 (2 H, m), 2.96 (1 H, s), 2.78 (2 H, s), 2.08 (3 H, s), 1.38 (4 H, s), 0.42 (3 H, t, *J* = 7.5 Hz); MS (ESI) 562.1 $[M + H]^+$, 560.0 $[M - H]^-$.

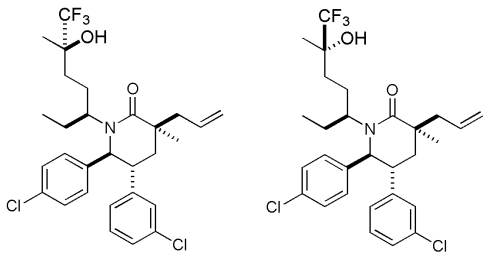
[2964] 실시예 138

[2965] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((3S)-7,7,7-트리플루오로-6-히드록시-6-메틸헵탄-3-일)피페리딘-3-일)아세트산 (이성질체 1)

[2966] 

[2967] * *입체화학은 알 수 없음*

[2969] 단계 A. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((3S,6R)-7,7,7-트리플루오로-6-히드록시-6-메틸헵탄-3-일)피페리딘-2-온 및 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((3S,6S)-7,7,7-트리플루오로-6-히드록시-6-메틸헵탄-3-일)피페리딘-2-온

[2970] 

[2972] THF (3.5 mL) 내 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-6-옥소헵탄-3-일)피페리딘-2-온 (169 mg, 0.347 mmol; 실시예 136, 단계 C)의 용액에 트리메틸(트리플루오로메틸)실란 (154 μL, 1.04 mmol)을 0 ℃에서 부가하고 반응물을 5 분 동안 교반하였다. 이후 THF 내 1 M TBAF (521 μL, 0.521 mmol)를 0 ℃에서 천천히 부가하였다. 이후 반응물을 실온까지 가온되도록 두었다. 실온에서 1.5 시간 동안 교반한 후, 반응물을 퀀칭하고 (물), 추출하고 (2×EtOAc), 세척하였다 (물 및 포화 수성 NaCl 용액). 조합시킨 유기층을 건조하고 (Na_2SO_4) 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (40 g SiO_2, 13%, 23% 및 33% EtOAc/Hex)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물 중 하나를 극성이 더 작은 이성질체로서, 표제 화합물 중 또다른 하나를 극성이 더 큰 이성질체로서, 연속적으로 얻었다.

[2973] (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((3S)-7,7,7-트리플루오로-6-히드록시-6-메틸헵탄-3-일)피페리딘-2-온 (극성이 더 작은 이성질체)

[2974] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.22 (2 H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.07 - 7.20 (2 H, m), 6.91 (3 H, t, *J* = 1.8 Hz), 6.65 - 6.74 (1 H, m), 5.82 - 5.97 (1 H, m), 5.13 - 5.24 (2 H, m), 4.33 (1 H, d, *J* = 10.6

Hz), 3.78 - 3.99 (1 H, m), 3.10 - 3.26 (1 H, m), 2.64 (2 H, dd, *J* = 7.4, 4.5 Hz), 1.91 - 2.04 (2 H, m), 1.68 - 1.78 (1 H, m), 1.62 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.33 - 1.46 (1 H, m), 1.29 (4 H, s), 1.25 (3 H, s), 0.94 - 1.13 (1 H, m), 0.84 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz); MS (ESI) 556.2 $[M+H]^+$.

[2975] (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((3S)-7,7,7-트리플루오로-6-히드록시-6-메틸헵탄-3-일)피페리딘-2-온 (극성이 더 큰 이성질체)

[2976] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.23 (2 H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.08 - 7.20 (2 H, m), 6.89 - 7.01 (3 H, m), 6.68 - 6.75 (1 H, m), 5.84 (1 H, s), 5.13 - 5.23 (2 H, m), 4.28 (1 H, d, *J*=10.4 Hz), 3.09 - 3.22 (2 H, m), 2.62 (2 H, d, *J* = 7.2 Hz), 1.90 - 2.05 (2 H, m), 1.73 - 1.84 (2 H, m), 1.53 - 1.66 (3 H, m), 1.35 - 1.48 (1 H, m), 1.31 (3 H, s), 1.24 - 1.29 (4 H, m), 0.66 (3 H, t, *J* = 7.4 Hz); MS (ESI) 556.2 $[M+H]^+$.

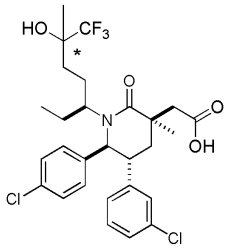
[2977] 단계 B. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((3S)-7,7,7-트리플루오로-6-히드록시-6-메틸헵탄-3-일)피페리딘-3-일)아세트산 (이성질체 1)

[2978] 실시예 71, 단계 F 에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((3S)-7,7,7-트리플루오로-6-히드록시-6-메틸헵탄-3-일)피페리딘-2-온 (실시예 138, 단계 A, 극성이 더 작은 생성물)으로부터 표제 화합물을 제조하였다.

[2979] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.23 (2 H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.14 - 7.19 (1 H, m), 7.07 - 7.13 (1 H, m), 7.01 (2 H, br. s.), 6.92 (1 H, t, *J* = 1.7 Hz), 6.69 (1 H, d, *J* = 7.6 Hz), 5.57 - 5.68 (1 H, m), 4.38 (1 H, d, *J* = 10.4 Hz), 3.52 (1 H, s), 3.17 (1 H, br. s.), 2.77 - 3.02 (2 H, m), 2.05 - 2.24 (2 H, m), 1.75 (2 H, dd, *J* = 11.8, 6.6 Hz), 1.53 - 1.65 (1 H, m), 1.48 (3 H, s), 1.34 - 1.45 (3 H, m), 1.29 (3 H, s), 0.71 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz); MS (ESI) 574.2 $[M+H]^+$, 572.0 $[M-H]^-$.

[2981] 실시예 139

[2982] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((3S)-7,7,7-트리플루오로-6-히드록시-6-메틸헵탄-3-일)피페리딘-3-일)아세트산 (이성질체 2)

[2983] 

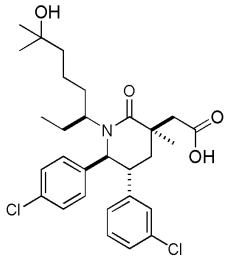
[2984] **입체화학은 알 수 없음*

[2985] 실시예 71, 단계 F 에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((3S)-7,7,7-트리플루오로-6-히드록시-6-메틸헵탄-3-일)피페리딘-2-온 (실시예 138, 단계 A, 극성이 더 높은 생성물)으로부터 표제 화합물을 제조하였다.

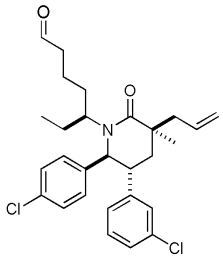
[2986] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.25 (2 H, s), 7.16 - 7.21 (1 H, m), 7.09 - 7.15 (1 H, m), 7.01 (2 H, d, *J* = 4.1 Hz), 6.93 (1 H, t, *J* = 1.7 Hz), 6.72 (1 H, d, *J* = 7.6 Hz), 5.66 - 5.74 (1 H, m), 4.34 (1 H, d, *J* = 10.2 Hz), 3.09 - 3.27 (2 H, m), 2.98 (1 H, d, *J* = 14.5 Hz), 2.74 (1 H, d, *J* = 14.5 Hz), 2.14 - 2.24 (1 H, m), 2.02 - 2.08 (1 H, m), 1.81 (2 H, dd, *J* = 14.3, 7.2 Hz), 1.52 - 1.70 (3 H, m), 1.50 (3 H, s), 1.29 - 1.38 (1 H, m), 1.27 (3 H, s), 0.64 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz); MS (ESI) 574.2 $[M+H]^+$, 572.0 $[M-H]^-$.

[2988] 실시예 140

[2989] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-7-히드록시-7-메틸옥탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

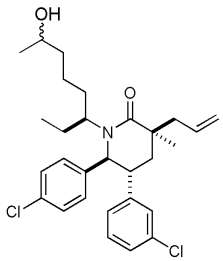
[2990] 

[2991] 단계 A. (S)-5-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)헵타날

[2992] 

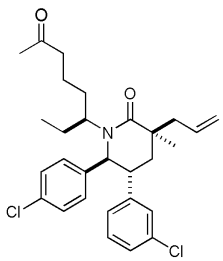
[2993] 실시예 130, 단계 A 에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 (S)-4-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)헥사날 (147 mg, 0.311 mmol; 실시예 136, 단계 A)로부터 표제 화합물을 제조하였다.

[2994] 단계 B. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((3S)-7-히드록시옥탄-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온

[2995] 

[2996] THF (2.8 mL) 내 단계 A에서 상기 제조된 (S)-5-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)헵타날 (138 mg, 0.284 mmol)의 용액에 톨루엔 및 THF (75:25) 내 1.4 M 메틸마그네슘 브로마이드 (608 μL, 0.851 mmol)를 0 ℃에서 부가하였다. 이후 반응물을 실온까지 가온되도록 두고 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 퀀칭하고 (포화 NH_4Cl 용액), 추출하고 (2×EtOAc), 세척하였다 (포화 수성 NaCl 용액). 조합시킨 유기층을 건조하고 (Na_2SO_4) 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 무색 막으로서 얻었다.

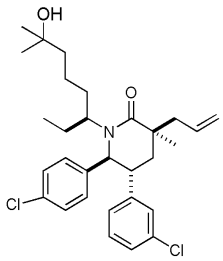
[2997] 단계 C. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-7-옥소옥탄-3-일)피페리딘-2-온

[2998] 

[2999] 실시예 131, 단계 A 에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 단계 B에서 상기 제조된 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로

로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-7-히드록시옥탄-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (143 mg, 0.285 mmol)으로부터 표제 화합물을 백색 고체로서 제조하였다.

[3000] 단계 D. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-7-히드록시-7-메틸옥탄-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온

[3001] 

[3002] THF (2.4 mL) 내 단계 C에서 상기 제조된 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-7-옥소옥탄-3-일)피페리딘-2-온 (122 mg, 0.244 mmol)의 용액에 톨루엔 및 THF (75:25) 내 1.4 M 메틸마그네슘 브로마이드 (522 μL, 0.731 mmol)를 0 ℃에서 부가하였다. 이후 반응물을 실온까지 가온되도록 두고 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 퀀칭하고 (포화 NH_4Cl 용액), 추출하고 (2×EtOAc), 세척하였다 (포화 수성 NaCl 용액). 조합시킨 유기층을 건조하고 (Na_2SO_4) 감압 하에서 농축하고 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (12g SiO_2, 30% 및 40% EtOAc/Hex)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 무색 폼으로서 얻었다.

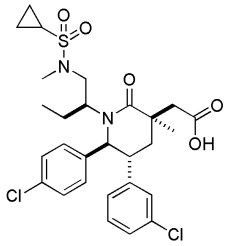
[3003] 단계 E. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-7-히드록시-7-메틸옥탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[3004] 실시예 71, 단계 F 에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-7-히드록시-7-메틸옥탄-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 140, 단계 D)으로부터 표제 화합물을 제조하였다.

[3005] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.23 (2 H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.05 - 7.18 (2 H, m), 6.92 - 7.05 (3 H, m), 6.70 (1 H, d, *J* = 7.6 Hz), 4.42 (1 H, d, *J* = 10.4 Hz), 3.05 - 3.18 (2 H, m), 3.00 (1 H, d, *J* = 15.1 Hz), 2.72 (1 H, d, *J* = 15.1 Hz), 2.11 - 2.26 (1 H, m), 1.97 - 2.08 (1 H, m), 1.79 - 1.92 (1 H, m), 1.64 - 1.79 (1 H, m), 1.50 - 1.59 (2 H, m), 1.48 (3 H, s), 1.34 - 1.45 (3 H, m), 1.28 - 1.33 (1 H, m), 1.27 (3 H, s), 1.25 (3 H, s), 0.56 (3 H, t, *J* = 7.4 Hz); MS (ESI) 534.1 $[M+H]^+$, 532.2 $[M-H]^-$.

[3007] 실시예 141

[3008] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[3009] 

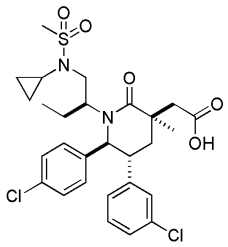
[3010] 단계 B에서 메탄설플로닐클로라이드를 적절한 양의 시클로프로필설포닐 클로라이드로 치환하여 실시예 134, 단계 B 및 C에 기술된 것과 유사한 절차에 의해, (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(메틸아미노)부탄-2-일)피페리딘-2-온 (실시예 134, 단계 A)으로부터 표제 화합물을 제조하였다.

[3011] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.24 (2 H, br. s.), 7.10 - 7.17 (2 H, m), 6.80 - 7.09 (4 H, m), 4.79 (1 H, d, *J* = 10.8 Hz), 4.13 - 4.30 (1 H, m), 2.99 - 3.12 (2 H, m), 2.89 (4 H, s), 2.64 - 2.81 (2 H, m), 2.45 (1 H, t, *J* = 13.8 Hz), 2.33 (1 H, s), 1.88 (2 H, dd, *J*=13.9, 2.7 Hz), 1.54 - 1.66 (1 H,

m), 1.50 - 1.54 (3 H, m), 1.22 (2 H, d, *J* = 4.5 Hz), 1.02 (2 H, dd, *J* = 8.0, 3.9 Hz), 0.51 (3 H, t, *J* = 7.4 Hz); MS (ESI) 581.0 $[M+H]^+$, 579.0 $[M-H]^-$.

[3013] 실시예 142

[3014] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(N-시클로프로필메틸설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



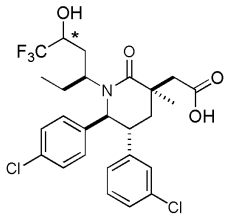
[3015]

[3016] 단계 A에서 메틸 아민을 적절한 양의 시클로프로필아민으로 치환하여, 실시예 134, 단계 A - C에 기술된 것과 유사한 절차에 의해, (S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부타날 (실시예 91, 단계 C)로부터 표제 화합물을 제조하였다.

[3017] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.22 - 7.27 (2 H, m), 7.11 - 7.18 (2 H, m), 6.81 - 7.06 (4 H, m), 4.81 (1 H, d, *J* = 10.6 Hz), 4.25 - 4.41 (1 H, m), 3.08 (2 H, d, *J* = 15.5 Hz), 2.95 (3 H, s), 2.81 - 2.90 (1 H, m), 2.73 - 2.80 (1 H, m), 2.67 (1 H, d, *J* = 15.5 Hz), 2.52 (2 H, s), 1.95 - 2.14 (1 H, m), 1.77 - 1.88 (1 H, m), 1.53 (4 H, s), 0.70 - 0.92 (3 H, m), 0.59 - 0.69 (1 H, m), 0.50 (3 H, t, *J* = 7.5 Hz); MS (ESI) 581.0 $[M+H]^+$, 579.0 $[M-H]^-$.

[3019] 실시예 143

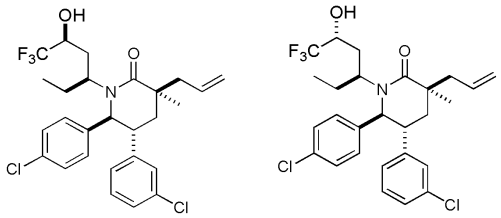
[3020] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((3S)-6,6,6-트리플루오로-5-히드록시헥산-3-일)피페리딘-3-일)아세트산 (이성질체 1)



[3021]

[3022] ** 입체화학은 알 수 없음*

[3024] 단계 A. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((3S,5S)-6,6,6-트리플루오로-5-히드록시헥산-3-일)피페리딘-2-온 및 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((3S,5R)-6,6,6-트리플루오로-5-히드록시헥산-3-일)피페리딘-2-온



[3025]

[3026] THF (3.0 mL) 내 (S)-3-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)

펜타날 (139 mg, 0.303 mmol; 실시예 130, 단계 A)의 용액에 트리메틸(트리플루오로메틸)실란 (134 μL, 0.910 mmol)을 0 ℃에서 부가하고 반응물을 5 분 동안 교반하였다. 이후 THF 내 1 M TBAF (455 μL, 0.455 mmol)를 0 ℃에서 천천히 부가하였다. 이후, 반응물을 실온까지 가온되도록 두었다. 1.5 시간 동안 교반한 후, 반응물을 퀀칭하고 (포화 수성 NaCl 용액), 추출하고 (2×EtOAc), 세척하였다 (포화 수성 NaCl 용액). 조합시킨 유기층을 건조하고 (Na_2SO_4) 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (24 g SiO_2, 6 % 및 16 % EtOAc/Hex)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물 중 하나를 극성이 더 작은 이성질체로서, 표제 화합물 중 또다른 하나를 극성이 더 큰 이성질체로서, 연속적으로 얻었다.

[3027] (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((3S)-6,6,6-트리플루오로-5-히드록시헥산-3-일)피페리딘-2-온 (극성이 더 작은 이성질체)

[3028] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.15 - 7.26 (3 H, m), 7.11 (1 H, t, *J* = 7.7 Hz), 6.93 (3 H, t, *J* = 1.9 Hz), 6.68 (1 H, dt, *J* = 7.6, 1.5 Hz), 5.83 - 5.95 (1 H, m), 5.17 - 5.26 (2 H, m), 4.38 (1 H, d, *J* = 10.4 Hz), 3.69 - 3.81 (1 H, m), 3.11 - 3.22 (1 H, m), 2.66 (2 H, d, *J* = 7.6 Hz), 1.92 - 2.12 (3 H, m), 1.72 - 1.89 (1 H, m), 1.49 - 1.60 (1 H, m), 1.25 - 1.37 (5 H, m), 1.00 (1 H, 비e), 0.92 - 1.07 (3 H, m); MS (ESI) 528.1 $[M+H]^+$.

[3029] (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((3S)-6,6,6-트리플루오로-5-히드록시헥산-3-일)피페리딘-2-온 (극성이 더 큰 이성질체)

[3030] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.24 (2 H, dd, *J* = 7.4, 1.4 Hz), 7.15 - 7.20 (1 H, m), 7.11 (1 H, t, *J* = 7.8 Hz), 6.90 - 7.05 (3 H, m), 6.70 (1 H, dt, *J* = 7.5, 1.5 Hz), 5.79 - 5.92 (1 H, m), 5.13 - 5.22 (2 H, m), 4.43 (1 H, d, *J* = 10.4 Hz), 3.90 (1 H, ddd, *J* = 11.1, 6.6, 2.2 Hz), 3.09 - 3.22 (1 H, m), 2.53 - 2.71 (2 H, m), 1.90 - 2.05 (2 H, m), 1.56 - 1.86 (4 H, m), 1.22 - 1.32 (4 H, m), 0.79 (3 H, t, *J* = 7.4 Hz); MS (ESI) 528.1 $[M+H]^+$.

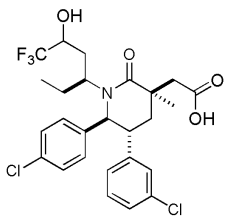
[3031] 단계 B. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((3S,5S)-6,6,6-트리플루오로-5-히드록시헥산-3-일)피페리딘-3-일)아세트산 (이성질체 1)

[3032] 실시예 71, 단계 F 에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((3S)-6,6,6-트리플루오로-5-히드록시헥산-3-일)피페리딘-2-온 (단계 A, 극성이 더 작은 생성물)으로부터 표제 화합물을 제조하였다.

[3033] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.06 - 7.27 (6 H, m), 6.94 (1 H, t, *J* = 1.7 Hz), 6.68 (1 H, d, *J* = 7.6 Hz), 4.58 - 5.15 (3 H, m), 4.42 (2 H, d, *J* = 10.4 Hz), 3.88 - 4.01 (1 H, m), 3.19 - 3.28 (1 H, m), 2.86 (2 H, d, *J* = 12.7 Hz), 2.03 - 2.24 (2 H, m), 1.71 - 1.89 (1 H, m), 1.54 - 1.66 (1 H, m), 1.50 (3 H, s), 1.26 - 1.40 (1 H, m), 0.97 (3 H, br. s.); MS (ESI) 546.0 $[M+H]^+$, 544.0 $[M-H]^-$.

[3035] 실시예 144

[3036] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((3S)-6,6,6-트리플루오로-5-히드록시헥산-3-일)피페리딘-3-일)아세트산 (이성질체 2)

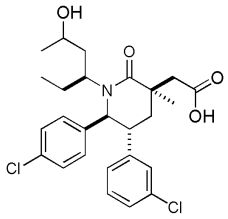
[3037] 

[3038] 실시예 71, 단계 F 에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((3S)-6,6,6-트리플루오로-5-히드록시헥산-3-일)피페리딘-2-온 (실시예 143, 단계 A; 극성이 더 높은 생성물)으로부터 표제 화합물을 제조하였다.

[3039] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.23 - 7.27 (2 H, m), 7.08 - 7.20 (2 H, m), 6.93 - 7.08 (3 H, m), 6.70 (1 H, dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz), 4.49 (1 H, d, *J* = 10.4 Hz), 3.88 - 4.01 (1 H, m), 3.51 (1 H, s), 3.10 - 3.22 (1 H, m), 2.95 (1 H, d, *J* = 14.5 Hz), 2.75 (1 H, d, *J* = 14.5 Hz), 2.20 (1 H, t, *J* = 13.8 Hz), 1.99 - 2.08 (1 H, m), 1.95 (1 H, d, *J* = 2.3 Hz), 1.77 (1 H, dd, *J* = 14.3, 7.2 Hz), 1.52 - 1.70 (2 H, m), 1.48 (3 H, s), 0.72 (3 H, t, *J* = 7.5 Hz); MS (ESI) 546.0 $[M+H]^+$, 544.0 $[M-H]^-$.

[3041] 실시예 145

[3042] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((3S)-5-히드록시헥산-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 (이성질체 1)

[3043] 

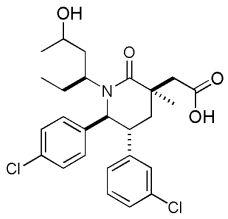
[3044] 에테르 (0.40 mL) 및 MeOH (0.10 mL) 내 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-5-옥소헥산-3-일)피페리딘-3-일)아세트산 (24 mg, 0.049 mmol; 실시예 130)의 용액에 나트륨 보로히드라이드 (9.26 mg, 0.245 mmol)를 0 ℃에서 부가하였다. 이후 반응물을 실온까지 가온되도록 두었다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 반응물을 퀀칭하고 (10% 시트르산) 추출하였다 (2×EtOAc). 조합시킨 유기층을 세척하고 (포화 수성 NaCl 용액), 건조하고 (Na_2SO_4), 감압 하에서 농축하였다. RP-HPLC (30 내지 70% MeCN/H_2O (0.1% TFA), 구배 용리)에 의해 정제하여 표제 화합물을 극성이 더 큰 이성질체로서 얻었다.

[3045] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.22 - 7.27 (2 H, m), 7.07 - 7.19 (2 H, m), 6.95 - 7.06 (3 H, m), 6.71 (1 H, dt, *J* = 7.6, 1.6 Hz), 4.57 (1 H, d, *J* = 10.2 Hz), 3.77 - 3.89 (1 H, m), 2.99 - 3.15 (2 H, m), 2.69 (1 H, d, *J* = 14.9 Hz), 2.23 (1 H, t, *J* = 13.6 Hz), 1.81 - 1.99 (2 H, m), 1.52 - 1.64 (1 H, m), 1.47 (3 H, s), 1.39 (1 H, d, *J* = 2.0 Hz), 1.19 (3 H, d, *J* = 6.3 Hz), 0.60 (3 H, t, *J* = 7.4 Hz); MS (ESI) 492.1 $[M+H]^+$, 490.0 $[M-H]^-$.

[3046]

[3047] 실시예 146

[3048] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((3S)-5-히드록시헥산-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 (이성질체 2)

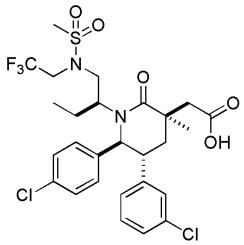
[3049] 

[3050] 실시예 145로부터 추가 용리에 의해 표제 화합물을 극성이 더 작은 이성질체로서 얻었다.

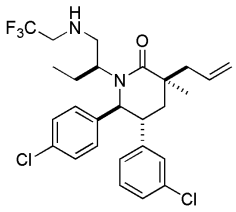
[3051] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.04 - 7.27 (5 H, m), 6.91 - 7.04 (2 H, m), 6.70 (1 H, dt, *J* = 7.7, 1.5 Hz), 4.47 (1 H, d, *J* = 10.4 Hz), 3.75 (1 H, ddd, *J* = 12.4, 6.1, 0.7 Hz), 3.15 - 3.27 (1 H, m), 2.96 (1 H, d, *J* = 14.5 Hz), 2.76 (1 H, d, *J* = 14.7 Hz), 2.18 (1 H, t, *J* = 13.8 Hz), 2.02 - 2.09 (1 H, m), 1.59 - 1.71 (2 H, m), 1.50 (3 H, s), 1.26 (1 H, dd, *J* = 16.8, 6.8 Hz), 1.08 - 1.21 (2 H, m), 0.99 - 1.07 (3 H, m), 0.89 (3 H, br. s.); MS (ESI) 492.1 $[M+H]^+$, 490.0 $[M-H]^-$.

[3053] 실시예 147

[3054] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-(N-(2,2,2-트리플루오로에틸)메틸설폰아미도)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산

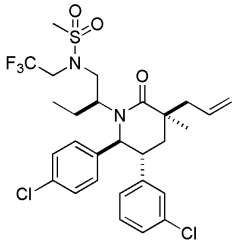
[3055] 

[3056] 단계 A. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-((2,2,2-트리플루오로에틸)아미노)부탄-2-일)피페리딘-2-온

[3057] 

[3058] $ClCH_2CH_2Cl$ (3.9 mL) 내 (S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부타날 (104 mg, 0.234 mmol; 실시예 130, 단계 A)의 용액에 2,2,2-트리플루오로에틸아민 (74 μL, 0.94 mmol) 및 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (248 mg, 1.17 mmol)를 실온에서 부가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 반응물을 퀀칭하고 (포화 수성 $NaHCO_3$), 추출하고 (2×EtOAc), 세척하였다 (포화 수성 NaCl 용액). 조합시킨 유기층을 건조하고 (Na_2SO_4) 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[3059] 단계 B. N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부틸)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)메탄설폰아미드

[3060] 

[3061] DCE (770 μL) 내 단계 A에서 상기 제조된 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸아미노)부탄-2-일)피페리딘-2-온 (60.9 mg, 0.115 mmol)의 용액에 DMAP (70.5 mg, 0.577 mmol) 및 메탄설포닐 클로라이드 (35.9 μL, 0.462 mmol)를 실온에서 연속적으로 부가하였다. 실온에서 3 시간 동안 교반한 후, 피리딘 (46.7 μL, 0.577 mmol), 메탄설포닐 클로라이드 (35.9 μL, 0.462 mmol), 및 DCE (0.77 mL)를 부가하고 생성된 용액을 15 시간 동안 교반하였다.

[3062] 반응물을 퀀칭하고 (포화 NH_4Cl), 추출하였다 (3×DCM). 조합시킨 유기층을 세척하고 (물 및 포화 수성 NaCl 용액), 건조하고 (Na_2SO_4), 감압 하에서 농축하였다. RP-HPLC (10 내지 90% MeCN/H_2O (0.1% TFA), 구배 용리)에 의해 분리하여 표제 화합물을 노란색 고체로서 얻었다.

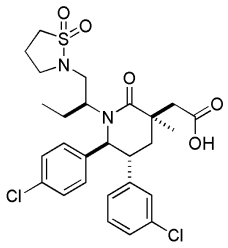
[3063] 단계 C. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-(N-(2,2,2-트리플루오로에틸)메틸설폰아미도)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산

[3064] 실시예 71, 단계 F 에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부틸)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)메탄설폰아미드 (단계 B)로부터 표제 화합물을 제조하였다.

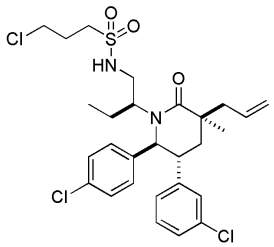
[3065] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.21 - 7.28 (2 H, m), 7.11 - 7.20 (2 H, m), 6.74 - 7.10 (4 H, m), 4.65 (1 H, d, *J* = 10.8 Hz), 4.32 - 4.50 (1 H, m), 4.11 (1 H, d, *J* = 7.8 Hz), 3.48 - 3.65 (1 H, m), 2.94 - 3.19 (6 H, m), 2.79 - 2.92 (1 H, m), 2.75 (1 H, d, *J* = 14.7 Hz), 2.42 (1 H, t, *J* = 13.9 Hz), 1.85 - 2.12 (2 H, m), 1.50 (4 H, s), 0.48 (3 H, t, *J* = 7.4 Hz); MS (ESI) 623.0 $[M+H]^+$, 621.0 $[M-H]^-$.

[3067] 실시예 148

[3068] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(1,1-디옥시도이소티아졸리딘-2-일)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

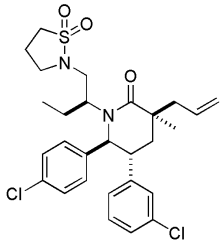
[3069] 

[3070] 단계 A. N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부틸)-3-클로로프로판-1-설폰아미드

[3071] 

[3072] (3S,5R,6S)-3-알릴-1-((S)-1-아미노부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-2-온 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (76 mg, 0.14 mmol; 실시예 129, 단계 B)를 DCM에 용해하고, 염기성화하고 (1 N LiOH), 추출하고 (3×DCM), 세척하였다 (포화 수성 NaCl 용액). 조합시킨 유기층을 건조하고 (Na_2SO_4) 감압 하에서 농축하여 유리 아민을 얻었다. DCE 내 상기 유리 아민의 용액(0.68 mL)에 피리딘 (55 μL, 0.68 mmol) 및 3-클로로프로판-1-설포닐 클로라이드 (96 mg, 0.54 mmol)를 실온에서 연속적으로 부가하였다. 반응물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 이후 부가적인 피리딘 (55 μL, 0.68 mmol) 및 3-클로로프로판-1-설포닐 클로라이드 (96 mg, 0.54 mmol)을 부가하였다. 밤새 교반한 후, 반응물을 퀀칭하고 (10% 시트르산), 추출하고 (3×EtOAc), 세척하였다 (포화된 수성 $NaHCO_3$ 및 포화 수성 NaCl 용액). 조합시킨 유기층을 건조하고 (Na_2SO_4), 감압 하에서 농축하였다. RP-HPLC (10 내지 90% MeCN/H_2O (0.1% TFA), 구배 용리)에 의해 분리하여 표제 화합물을 노란색 고체로서 얻었다.

[3073] 단계 B. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(1,1-디옥시도이소티아졸리딘-2-일)부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온



[3074]

[3075] DMF (1.2 mL) 내 단계 A에서 상기 제조된 N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부틸)-3-클로로프로판-1-설폰아미드 (36.1 mg, 0.062 mmol)의 용액에 DBU (46.4 μL, 0.308 mmol)를 실온에서 부가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 반응물을 퀀칭하고 (10% 시트르산), 추출하고 (3×EtOAc), 세척하였다 (포화된 수성 $NaHCO_3$ 및 포화 수성 NaCl 용액). 조합시킨 유기층을 건조하고 (Na_2SO_4) 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 엷은 갈색 막으로서 얻었다.

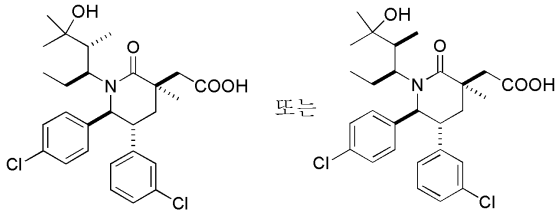
[3076] 단계 C. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(1,1-디옥시도이소티아졸리딘-2-일)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[3077] 실시예 71, 단계 F 에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(1,1-디옥시도이소티아졸리딘-2-일)부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (단계 B))으로부터 표제 화합물을 제조하였다.

[3078] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.27 (2 H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.10 ‾ 7.19 (2 H, m), 6.97 ‾ 7.10 (3 H, m), 6.83 (1 H, d, *J* = 7.4 Hz), 4.87 (1 H, d, *J* = 0.6 Hz), 3.33 (2 H, t, *J* = 6.6 Hz), 3.24 (2 H, t, *J* = 7.5 Hz), 3.09 (2 H, d, *J* = 15.3 Hz), 2.96 (2 H, d, *J* = 2.3 Hz), 2.74 (1 H, d, *J* = 15.3 Hz), 2.37 - 2.51 (3 H, m), 1.90 - 2.02 (2 H, m), 1.53 (4 H, s), 0.49 (3 H, t, *J* = 7.5 Hz); MS (ESI) 567.1 $[M+H]^+$, 565.0 $[M-H]^-$.

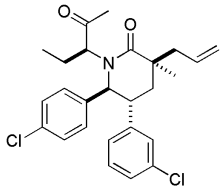
[3080] 실시예 149

[3081] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((3S,4R)-5-히드록시-4,5-디메틸헥산-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 또는 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((3S,4S)-5-히드록시-4,5-디메틸헥산-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



[3082]

[3083] 단계 A. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-2-옥소펜탄-3-일)피페리딘-2-온

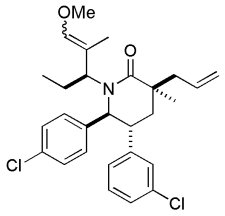


[3084]

[3085] -60 ℃ 의 DCM (1.5 mL) 내 옥살릴 디클로라이드(78 μL, 0.87 mmol)의 용액에 DCM (1.5 mL) 내 DMSO (93 μL, 1.30 mmol)의 용액을 N_2 하에서 부가하였다. 2 분 동안 교반한 후, DCM (1.5 mL) 내 실시예 151, 단계 C에서 제조된 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((3S)-2-히드록시펜탄-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (200 mg, 0.434 mmol)의 용액을 부가하고 생성된 용액을 -60 ℃에서 15 분 동안 교반하였다. 이후, 트리에틸

아민 (305 μL, 2.17 mmol)을 반응 용액에 부가하였다. 실온에서 20 분 동안 교반한 후, 반응물을 퀀칭하고 (물), 추출하고 (2×EtOAc), 세척하였다 (2×포화 수성 NaCl 용액). 조합시킨 유기층을 건조하고 (Na_2SO_4) 감압 하에서 농축하였다. 콤비 플래쉬 (SiO_2, 24 g, 20% 및 30% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 폼으로서 얻었다.

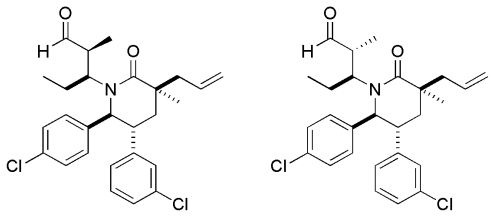
[3086] 단계 B. ((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-메톡시-2-메틸펜트-1-엔-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온



[3087]

[3088] (메톡시메틸)트리페닐포스포늄 클로라이드를 80 ℃ 진공 하에서 2 시간 동안 건조시켰다. THF (3.5 mL) 내 건조된 (메톡시메틸)트리페닐포스포늄 클로라이드 (673 mg, 1.96 mmol)의 용액에 톨루엔 내 0.5 M KHMDS (3.49 mL, 1.75 mmol)를 -78 ℃에서 부가하였다. 용액이 진한 적색을 유발하였다. 부가 후, 반응물을 0 ℃에서 30 분 동안 교반하고 THF (3.5 mL) 내 단계 B에서 상기 제조된 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-2-옥소펜탄-3-일)피페리딘-2-온 (200 mg, 0.436 mmol)의 용액을 0 ℃에서 한방울씩 부가하였다. 반응물을 실온까지 가온되도록 두고 1.5 시간 동안 교반하였다. 이후 반응물을 퀀칭하고 (포화 NH_4Cl 용액), 추출하고 (2×EtOAc), 세척하였다 (염수). 조합시킨 유기층을 건조하고 (Na_2SO_4) 감압 하에서 농축하였다. 콤비 플래쉬 (SiO_2, 24 g, 15% 및 20% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 막으로서 얻었다.

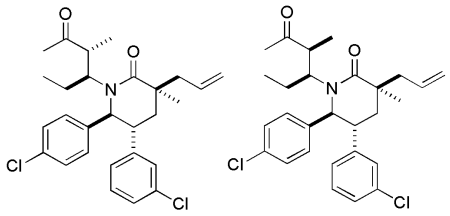
[3089] 단계 C. (2S,3S)-3-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-2-메틸펜타날 및 (2R,3S)-3-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-2-메틸펜타날



[3090]

[3091] 아세토니트릴 (3.7 mL) 내 단계 B에서 상기 제조된 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-메톡시-2-메틸펜트-1-엔-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (179 mg, 0.368 mmol)의 3 N 염산 (1.5 mL, 4.5 mmol)을 실온에서 부가하였다. 실온에서 1.5 시간 동안 교반한 후, 반응물을 추출하고 (2×EtOAc), 세척하였다 (2×염수). 조합시킨 유기층을 건조하고 (Na_2SO_4) 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 입체이성질체의 혼합물 (dr = 7:3)로서 엷은 노란색 막으로서 얻었다.

[3092] 단계 D. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((3S,4R)-4-메틸-5-옥소헥산-3-일)피페리딘-2-온 및 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((3S,4S)-4-메틸-5-옥소헥산-3-일)피페리딘-2-온



[3093]

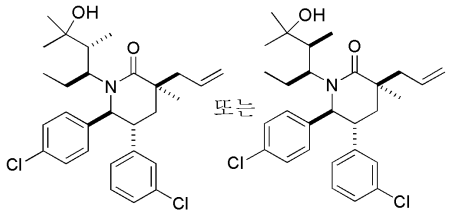
[3094] THF (3.076 ml) 내 단계 C에서 상기 제조된 (2S,3S)-3-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-2-메틸펜타날 및 (2R,3S)-3-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로

로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-2-메틸펜타날 (177 mg, 0.375 mmol)의 용액에 톨루엔 및 THF (75:25) 내 1.4 M 메틸마그네슘 브로마이드 (0.803 ml, 1.12 mmol)를 0 ℃에서 부가하였다. 이후 반응물을 실온까지 가온되도록 두고 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 퀀칭하고 (포화 NH_4Cl 용액), 추출하고 (2×EtOAc), 세척하였다 (염수). 조합시킨 유기층을 건조하고 (Na_2SO_4) 감압 하에서 농축하여 미정제 이차 알콜 생성물을 얻었다. DCM (4.2 mL) 내 미정제 이차 알콜 생성물 (183 mg, 0.375 mmol)의 용액에 물 (14 mL, 0.75 mmol) 및 데스-마틴페리오디난 (196 mg, 0.462 mmol)을 연속적으로 부가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 반응물을 퀀칭하고 (1 M 수성 $Na_2S_2O_3$), 추출하고 (2×DCM), 세척하였다 (2×포화 $NaHCO_3$ 및 1×염수). 조합시킨 유기층을 건조하고 (Na_2SO_4) 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (24 g SiO_2, 13%, 27% 및 37% EtOAc/Hex)에 의해 잔사를 정제하여 극성이 더 작은 이성질체 및 극성이 더 큰 이성질체를, 연속적으로 얻었다.

[3095] 극성이 더 작은 이성질체: ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.25 (2 H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.03 - 7.17 (4 H, m), 6.94 - 6.99 (1 H, m), 6.81 - 6.87 (1 H, m), 5.12 - 5.23 (2 H, m), 4.58 (1 H, d, *J* = 10.8 Hz), 3.14 (1 H, s), 2.66 (1 H, s), 2.58 (2 H, d, *J* = 7.4 Hz), 2.22 (3 H, s), 1.81 (1 H, d, *J* = 4.3 Hz), 1.75 (1 H, d, *J* = 7.2 Hz), 1.51 - 1.65 (2 H, m), 1.19 (3 H, s), 1.00 (3 H, d, *J* = 7.2 Hz), 0.30 (3 H, t, *J* = 7.7 Hz); MS (ESI) 486.1 $[M+H]^+$.

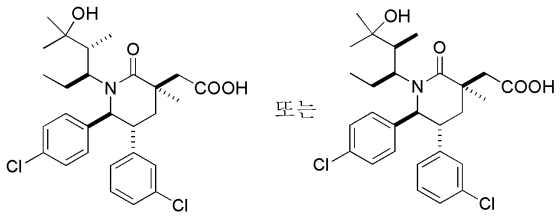
[3096] 극성이 더 큰 이성질체: ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.22 - 7.27 (2 H, m), 7.01 - 7.17 (4 H, m), 6.89 - 6.95 (1 H, m), 6.71 (1 H, dt, *J* = 7.5, 1.3 Hz), 5.81 - 5.93 (1 H, m), 5.17 - 5.25 (2 H, m), 4.32 (1 H, d, *J* = 10.8 Hz), 3.50 (1 H, br. s.), 3.23 - 3.32 (1 H, m), 3.06 (1 H, br. s.), 2.60 - 2.66 (2 H, m), 2.13 - 2.20 (3 H, m), 1.91 - 2.01 (2 H, m), 1.64 - 1.70 (2 H, m), 1.28 - 1.32 (3 H, m), 1.13 (3 H, d, *J* = 7.0 Hz), 0.34 (3 H, t, *J* = 7.5 Hz); MS (ESI) 486.1 $[M+H]^+$.

[3097] 단계 E. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((3S,4R)-5-히드록시-4,5-디메틸헥산-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온 또는 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((3S,4S)-5-히드록시-4,5-디메틸헥산-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온

[3098] 

[3099] THF (2.0 mL) 내 실시예 149, 단계 D에 상기 제조된 극성이 더 작은 이성질체 (96 mg, 0.20 mmol)의 용액에 톨루엔 및 THF (75:25) 내 1.4 M 메틸마그네슘 브로마이드 (423 μL, 0.592 mmol)를 0 ℃에서 부가하였다. 이후 반응물을 실온까지 가온되도록 두고 밤새 교반하였다. 반응물을 퀀칭하고 (포화 NH_4Cl 용액), 추출하고 (2×EtOAc), 세척하였다 (염수). 조합시킨 유기층을 건조하고 (Na_2SO_4) 감압 하에서 농축하였다. 콤비-플래쉬 (12 g SiO_2, 30% EtOAc/Hex)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 단일 이성질체로서 얻었다.

[3100] 단계 F. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((3S,4R)-5-히드록시-4,5-디메틸헥산-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 또는 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((3S,4S)-5-히드록시-4,5-디메틸헥산-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[3101] 

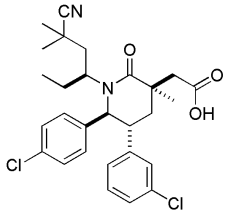
[3102] 실시예 129, 단계 D 에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((3S,4R)-5-히드록시-4,5-디메틸헥산-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온 또는 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페

닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((3S,4S)-5-히드록시-4,5-디메틸헥산-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 149, 단계 E)으로부터 표제 화합물을 제조하였다.

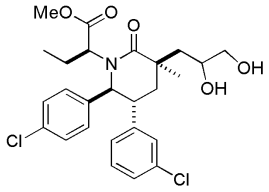
[3103] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.01 - 7.27 (6 H, m), 6.96 (1 H, t, *J* = 1.7 Hz), 6.70 (3 H, d, *J* = 7.6 Hz), 4.59 (1 H, d, *J* = 9.8 Hz), 3.63 - 3.91 (1 H, m), 3.14 (1 H, s), 2.98 (1 H, d, *J* = 14.5 Hz), 2.72 (1 H, d, *J* = 14.5 Hz), 1.98 - 2.21 (2 H, m), 1.84 - 1.96 (1 H, m), 1.56 - 1.69 (2 H, m), 1.48 (3 H, s), 1.15 (3 H, s), 1.06 (3 H, s), 0.75 (3 H, br. s.), 0.28 (3 H, br. s.); MS (ESI) 520.2 $[M+H]^+$, 518.2 $[M-H]^-$.

[3105] 실시예 150

[3106] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-5-시아노-5-메틸헥산-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

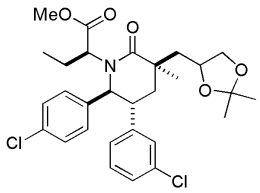
[3107] 

[3108] 단계 A. (2S)-메틸 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-(2,3-디히드록시프로필)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트

[3109] 

[3110] DCM (15.800 mL) 내 (S)-메틸 2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트 (1.06 g, 2.23 mmol; 실시예 91, 단계 A) 및 4-메틸모폴린 4-옥사이드 (393 mg, 3.35 mmol)의 용액에 오스뮴(VIII) 옥사이드 중합체-결합된, 1% DVB (56.8 mg, 2.234 μmol)를 부가하였다. 실온에서 2 일 동안 격렬하게 교반한 후, 부가적인 오스뮴(VIII) 옥사이드 중합체-결합된, 1% DVB (56.8 mg, 2.23 μmol)를 부가하고 생성된 용액을 실온에서 2 일 동안 격렬하게 교반하였다. 수지를 여과하고 세척하였다 (DCM). 조합시킨 유기층을 세척하고 (포화 수성 NaCl 용액), 건조하고 (Na_2SO_4), 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (SiO_2, 40 g, 53% 및 63% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

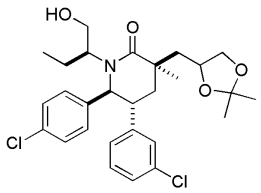
[3111] 단계 B. (2S)-메틸 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트

[3112] 

[3113] DCM (8.2 mL) 내 단계 A에서 상기 제조된 (S)-메틸 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-(2,3-디히드록시프로필)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트 (749 mg, 1.47 mmol)의 용액에 p-톨루엔설폰산 모노히드레이트 (14.0 mg, 0.074 mmol) 및 2,2-디메톡시프로판 (8.15 mL, 66.3 mmol)을 부가하였다. 실온에서 3 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고 및 잔사를 용해하고 (EtOAc 및 포화 수성 $NaHCO_3$)

추출하였다 (3×EtOAc). 조합시킨 유기층을 세척하고 (포화 수성 NaCl 용액), 건조하고 (Na_2SO_4), 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (SiO_2, 40 g, 27% 및 37% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 막으로서 얻었다.

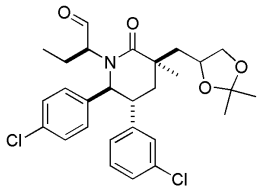
[3114] 단계 C. (3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온



[3115]

[3116] 에테르 (12.2 mL) 내 단계 B에서 상기 제조된 (2S)-메틸 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트 (734 mg, 1.34 mmol)의 용액에 리튬 보로히드라이드 (58.3 mg, 2.68 mmol)를 0 ℃에서 부가하였다. 0 ℃에서 30 분 동안 교반한 후, 반응물을 퀀칭하고 (얼음 냉각 10% 시트르산), 추출하고 (2×EtOAc) 세척하였다 (포화 수성 NaCl 용액). 조합시킨 유기층을 건조하고 (Na_2SO_4) 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 무색 막으로서 얻었다. 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다,

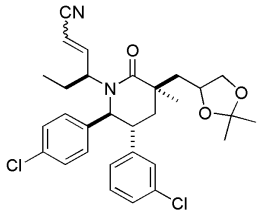
[3117] 단계 D. (2S)-2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부타날



[3118]

[3119] 실시예 91, 단계 C에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 (3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 150, 단계 C)으로부터 표제 화합물을 제조하였다.

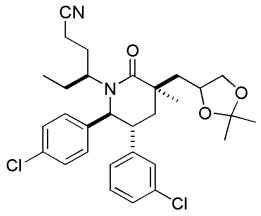
[3120] 단계 E. (4S)-4-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)헥스-2-엔 니트릴



[3121]

[3122] THF (1.33 mL) 내 디에틸 시아노메틸포스포네이트 (126 μL, 0.799 mmol) 및 DMPU (481 μL, 3.99 mmol)의 용액에 광물유 내 60% 나트륨 히드라이드 (24.0 mg, 0.599 mmol)를 0 ℃에서 부가하였다. 혼합물을 30 분 동안 교반하고, 이후 THF (1.33 mL) 내 단계 D에서 상기 제조된 (2S)-2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부타날 (207 mg, 0.399 mmol)의 용액으로 처리하였다. 4 시간 동안 교반한 후, 반응물을 퀀칭하고 (물), 추출하고 (2×EtOAc), 세척하였다 (포화 수성 NaCl 용액). 조합시킨 유기층을 건조하고 (Na_2SO_4) 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (24 g SiO_2, 30 내지 40% EtOAc/Hex, 구배 용리)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 무색 액체로 얻었다.

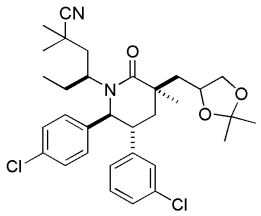
[3123] 단계 F. (4S)-4-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)헥산니트릴



[3124]

[3125] EtOH (12.8 mL) 내 단계 E 에서 상기 제조된 (4S)-4-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)헥스-2-엔니트릴 (208 mg, 0.384 mmol)의 용액에 활성화 탄소 상의 10% 팔라듐 (40.9 mg, 0.038 mmol)을 부가하였다. 이후 반응 혼합물을 수소 (0.774 mg, 0.384 mmol)로 정규 수소화 처리를 하였다. 실온에서 1.5 시간 동안 교반한 후, 촉매를 실리카-겔의 짧은 플러그를 이용하여 여과하고 세척하였다 (EtOAc). 조합시킨 유기 용액을 감압 하에서 농축하였다. 콤비 플래쉬 (플래쉬 컬럼 크로마토그래피, Teledyne Isco, Lincoln, NE) (SiO_2, 24 g, 35% 및 40% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 막으로서 얻었다.

[3126] 단계 G. (4S)-4-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-2,2-디메틸헥산니트릴

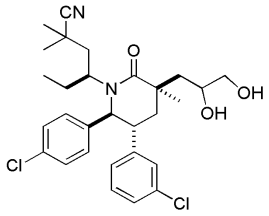


[3127]

[3128] THF (1.10 mL) 내 단계 F에서 제조된 (4S)-4-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)헥산니트릴 (120 mg, 0.221 mmol)의 용액에 2 M 리튬 디이소프로필아미드 (552 μL, 1.10 mmol)를 -78 ℃에서 부가하였다. 5 분 동안 -78 ℃에서 교반한 후, 요오도메탄 (94 μL, 1.51 mmol)을 부가하고 생성된 용액을 -78 ℃에서 30 분 동안 교반하였다. 이후 반응물을 실온까지 가온되도록 두고 밤새 교반하였다. 반응물을 퀀칭하고 (수성 포화 NH_4Cl) 추출하고 (2×EtOAc) 조합시킨 유기층을 세척하고 (포화 수성 NaCl 용액), 건조하고 (Na_2SO_4), 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (SiO_2, 30% 및 40% EtOAc/hex)에 의해 정제하여 디메틸화 생성물 및 모노메틸화 생성물의 혼합물을 얻었고, 이를 이하에 기술된 메틸화 조건으로 다시 처리하였다.

[3129] THF (1.10 mL) 내 이전의 반응으로부터의 미정제 생성물의 용액에 헵탄/THF/에틸벤젠 내 2 M 리튬 디이소프로필아미드 (552 μL, 1.10 mmol)를 -78 ℃에서 부가하였다. 5 분 동안 -78 ℃에서 교반한 후, 요오도메탄 (94 μL, 1.51 mmol)을 부가하고 생성된 용액을 -78 ℃에서 30 분 동안 교반하였다. 이후 반응물을 실온까지 가온되도록 두고 밤새 교반하였다. 반응물을 퀀칭하고 (수성 포화 NH_4Cl) 추출하고 (2×EtOAc) 및 조합시킨 유기층을 세척하고(포화 수성 NaCl 용액), 건조하고 (Na_2SO_4), 감압 하에서 농축하였다. RP-HPLC 정제 (60 내지 90% MeCN/H_2O (0.1% TFA), 구배 용리)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[3130] 단계 H. (4S)-4-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-(2,3-디히드록시프로필)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-2,2-디메틸헥산니트릴



[3131]

[3132] THF (2.69 mL) 내 단계 G에서 상기 제조된 (4S)-4-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-2,2-디메틸헥산니트릴 (77 mg, 0.135 mmol)의 용

액에 물 내 3 N 염산 (1.35 μL, 4.04 mmol)을 실온에서 부가하였다. 실온에서 4 시간 동안 교반한 후, 반응물을 희석하고 (포화 수성 NaCl) 추출하였다 (2×EtOAc). 조합시킨 유기층을 세척하고 (포화 수성 NaCl 용액), 건조하고 (Na_2SO_4), 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 무색 폼으로서 얻었다.

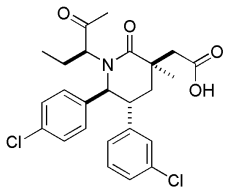
[3133] 단계 I. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-5-시아노-5-메틸헥산-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[3134] 실시예 71, 단계 F 에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 단계 H에서 상기 제조된 (4S)-4-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-(2,3-디히드록시프로필)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-2,2-디메틸헥산니트릴로부터 표제 화합물을 제조하였다.

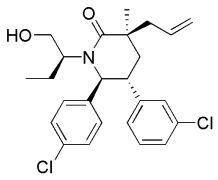
[3135] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.27 (2 H, s), 7.00 - 7.20 (4 H, m), 6.97 (1 H, t, *J* = 1.7 Hz), 6.82 (1 H, dt, *J* = 7.4, 1.4 Hz), 4.82 (1 H, d, *J* = 10.6 Hz), 3.12 (1 H, s), 3.01 (1 H, d, *J* = 15.1 Hz), 2.75 (3 H, d, *J* = 15.1 Hz), 2.54 (1 H, s), 2.03 - 2.12 (1 H, m), 2.01 (1 H, s), 1.90 (1 H, dd, *J* = 14.0, 2.6 Hz), 1.52 (3 H, s), 1.43 (3 H, s), 1.35 - 1.41 (1 H, m), 1.31 (3 H, s), 1.23 (1 H, d, *J* = 13.9 Hz), 0.33 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz); MS (ESI) 515.0 $[M+H]^+$, 513.0 $[M-H]^-$.

[3136] 실시예 151

[3137] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-2-옥소펜탄-3-일)피페리딘-3-일)아세트산

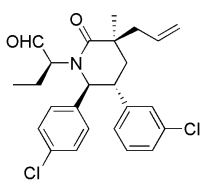
[3138] 

[3139] 단계 A. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온

[3140] 

[3141] THF (3.0 L) 내 1004 g (1.47 mol)의 (3S,5R,6S)-3-알릴-1-((S)-1-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 185, 단계 E)의 용액에 2.50 L (2.50 mol)의 THF 내 TBAF의 1 M 용액을 10분 기간에 걸쳐 부가하였다. 오렌지색 용액을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응물을 1 N HCl (3 L)로 퀀칭하고 EtOAc로 추출하였다 (3X). 조합시킨 유기층을 물 및 포화된 수성 나트륨 클로라이드의 3:1 혼합물 (4X)로 이후 포화된 수성 나트륨 클로라이드 (1X)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 실리카 겔 상의 크로마토그래피(Biotage® Snap™ 컬럼; Biotage, LLC, Charlotte, NC), 10 내지 50% EtOAc/헥산, 여기서 상기 EtOAc는 2% MeCN를 함유함, 구배 용리)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 백색 폼으로서 얻었다.

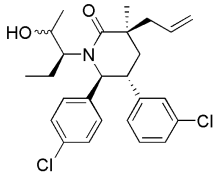
[3142] 단계 B. (S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부타날

[3143] 

[3144] 디클로로메탄 (4.55 L) 내 428 g (959 mmol)의 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-

1-히드록시부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 151, 단계 A)의 용액에 25.9 mL (1.44 mol)의 물을 부가하였다. 내부 반응 온도가 25 ℃를 초과하지 않도록 유지하기 위해 디클로로메탄 (4.55 L) 내 610 g (1.44 mol)의 데스-마틴 페리오디난의 용액을 25 분 기간에 걸쳐 천천히 부가하였다. 백색 슬러리를 2.5 시간 동안 교반하고 이후 내부 반응 온도가 30 ℃ 이하로 유지되도록 포화된 수성 나트륨 티오설페이트 (5.2 L)를 주의하여 천천히 부가하여 퀀칭하였다. 물을 부가하고 상기 혼합물을 디클로로메탄 (3 X)으로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 포화된 수성 중탄산 나트륨 용액 (4X)으로 및 이후 포화된 수성 나트륨 클로라이드 (1X)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하여 노란색 오일성 고체를 얻었다. 에틸 에테르 및 DCM의 혼합물을 부가하고, 침전된 고체를 여과하여 버렸다. 침전/여과 공정을 반복하였다. 여액을 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. 미정제 생성물을 직접 다음 단계에 사용하였다.

[3145] 단계 C. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((3S)-2-히드록시펜탄-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온

[3146] 

[3147] THF (9 L) 내 399 g (899 mmol)의 (S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부타날 (실시예 151, 단계 B)의 0 ℃ 용액에 1.93 L (2.70 mol)의, 75:25의 톨루엔/테트라히드로푸란 내 메틸마그네슘 브로마이드의 1.4 M 용액을 내부 반응 온도가 6 ℃ 이하로 유지되도록 천천히 30 분의 기간에 걸쳐 부가하였다. 노란색 용액을 실온까지 가온하고 1.5 시간 동안 교반하였다. 이 때에 반응물을 0 ℃까지 냉각하고 포화된 수성 암모늄 클로라이드 (4.6 L)를 내부 반응 온도가 15 ℃ 이하로 유지되도록 주의하여 천천히 부가하여 퀀칭하였다. 혼합물을 실온까지 가온하고, 에틸 아세테이트를 부가하고, 층들을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc로 추출하였다 (2X). 조합시킨 유기층을 물 (1X)로 및 이후 포화된 수성 나트륨 클로라이드 (1X)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하여 노란색 오일을 얻었다. 실리카 상의 크로마토그래피 (Biotage® Snap™ 컬럼; Biotage, LLC, Charlotte, NC), 5% 아세톤 / 5% EtOAc / 90% 헥산에서 5% 아세톤로의 구배 / 29% EtOAc / 66% 헥산)에 의새 잔사를 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

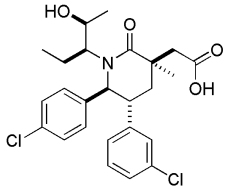
[3148] 단계 D. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-2-옥소펜탄-3-일)피페리딘-3-일)아세트산

[3149] 루테늄(III) 클로라이드 히드레이트 (1.404 g, 6.23 mmol)를 EtOAc (630 mL), CH_3CN (630 mL) 및 물 (935 mL) 내 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((3S)-2-히드록시펜탄-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 151, 단계 C) (130.30 g, 283 mmol) 및 $NaIO_4$ (61.5 g)의 용액에 18 ℃에서 부가하였다. 잔여 $NaIO_4$ (307.5 g)를 온도를 26 ℃ 이하로 유지하면서 2.5 시간에 걸쳐 다섯 부분으로 부가하였다. $NaIO_4$의 마지막 부가의 15 분 후에 냉각 조를 제거하고 반응 혼합물을 주변 온도에서 50 분 동안 교반하였다. 황갈색 반응 혼합물을 뷰흐너(Buchner) 깔대기를 사용하여 여과하고 EtOAc (500 mL) 및 CH_3CN (500 mL)으로 세척하였다. 층들을 분리하고 수성 층을 EtOAc로 두 번 추출하였다. 유기물을 수집하고, 10% 수성 $NaHSO_3$ (3 x 1 L), 염수 (1 L)로 세척하고, 건조하고 (Na_2SO_4), 따라내고 진공에서 농축하여 녹색 오일을 얻었다. 물질을 최소량의 DCM에 용해하고 두 개의 1.5 kg Biotage® Snap™ 컬럼 (Biotage, LLC, Charlotte, NC) 을 사용하고 10-50% (15% MeOH/아세톤)/헥산으로 용리하여 정제하여 밝은 분홍색 폼을 얻었다 (109.67 g).

[3150] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) dppm 7.25 (2 H, d, *J* = 8.2 Hz), 6.93 - 7.18 (5 H, m), 6.73 - 6.80 (1 H, m), 4.47 (1 H, d, *J* = 10.6 Hz), 3.28 (1 H, ddd, *J* = 13.4, 10.5, 3.0 Hz), 3.16 (1 H, dd, *J* = 7.0, 5.5 Hz), 2.73 - 3.00 (2 H, m), 2.28 - 2.40 (1 H, m), 2.18 - 2.25 (1 H, m), 2.16 (3 H, s), 2.11 - 2.15 (1 H, m), 1.83 (1 H, ddd, *J* = 14.3, 7.8, 5.7 Hz), 1.47 (3 H, s), 0.64 (3 H, t, *J* = 7.5 Hz); MS (ESI) 476.2 $[M+H]^+$.

[3151] 실시예 152

[3152] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((2S,3S)-2-히드록시펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[3153] 

[3154] THF (102 mL) 내 3.86 g (8.13 mmol)의 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-2-옥소펜탄-3-일)피페리딘-3-일)아세트산 (실시예 151)의 용액에 THF (16.26 mL, 16.26 mmol) 내 나트륨 트리-sec-부틸보로히드라이드 (N-Selectride® Aldrich, St. Louis, MO)의 1 M 용액을 -78 ℃에서 5 분의 기간에 걸쳐 한방울씩 부가하였다. -78 ℃에서 30 분 동안 교반한 후, 반응물을 실온까지 가온되도록 두었다. 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 반응을 퀀칭하고 (포화 NH_4Cl 용액), 추출하고 (3×EtOAc) 세척하였다 (3 × 얼음-냉각 1 N 수성 HCl 및 3 ×포화된 수성 나트륨 클로라이드). 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 미정제 물질을 Biotage Isolera 플래쉬 정제 시스템 상의 크로마토그래피 (Biotage, Charlotte, NC) (헥산 내 10-30% (15% MeOH/아세톤)으로부터의 구배를 이용한 2 x 1500 g 컬럼에 의해 정제하였다. 정제된 물질을 이후 3:1 헥산/아세톤 (8 mL/g)으로부터 재결정화하여 표제 화합물을 얻었다.

[3155] ^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 0.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H), 1.00 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H), 1.26 (s, 3 H), 1.41-1.49 (m, 1 H), 1.55-1.64 (m, 1 H), 2.04-2.15 (m, 2 H), 2.29-2.33 (m, 1 H), 2.48 (d, *J* = 13.7 Hz, 1 H), 2.87 (d, *J* = 13.7 Hz, 1 H), 3.35-3.40 (m, 1 H), 4.01-4.06 (m, 1 H), 4.77 (d, *J* = 10.9 Hz, 1 H), 4.80 (br. s, 1 H), 6.93-6.95 (m, 1 H), 7.08-7.10 (m, 1 H), 7.17-7.27 (m, 4 H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 12.42 (br s, 1 H); MS (ESI) 478.2 $[M+H]^+$, 476.2 $[M-H]^-$. $[\alpha]_D$ = + 110° (T = 2 °C, MeOH, c = 0.51).

[3156] 대안적으로 표제 화합물을 실시예 261 단계 F에서 제조된 바와 같이 (3S,5R,6R)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸테트라히드로-2H-피란-2-온으로부터 제조할 수 있다.

[3157] 10 mL 둥근-바닥 반응 플라스크에 (3S,5R,6R)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸테트라히드로-2H-피란-2-온 (750 mg, 1.998 mmol), (2S,3S)-3-아미노펜탄-2-올 히드로클로라이드 (837 mg, 6.00 mmol, 참고문헌: *J. Org Chem.*, **2003**, *68 (26)*, 9948), 및 트리에틸아민 (1966 μL, 13.99 mmol)을 부가하였다. 용기를 환류 콘덴서에 장착하고 2일 동안 85 내지 95 ℃까지 가열하였다. 반응물을 실온까지 냉각하고 에틸 아세테이트로 희석하고 1N HCl (2 X 20 mL) 및 염수로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 헥산 내 40 내지 50% 에틸 아세테이트를 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (S)-2-((2R,3R)-2-(3-클로로페닐)-3-(4-클로로페닐)-3-히드록시프로필)-N-((2S,3S)-2-히드록시펜탄-3-일)-2-메틸펜트-4-엔아미드를 얻었다.

[3158] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 7.17 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.14-7.08 (series of m, 2H), 6.97 (m, 2H), 6.88 (br d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.65 (ddt, J = 17.4, 10.2, 7.2 Hz, 1H), 5.07 (dd J = 10.3, 1.0 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 17.6, 1H), 4.75 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.66 (ddd, J = 8.8, 5.9, 4.2 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 3.03 (dt, J = 6.9, 5.4 Hz, 1H), 2.37 (dd, J = 13.9, 7.3 Hz, 1H), 2.32 (dd, J = 14.7, 5.6 Hz, 1H), 2.12 (dd, J = 13.7, 7.1 Hz, 1H), 2.01 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 1.83 (dd, J = 14.7, 7.3 Hz, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.42 (ddq, J = 14.9, 8.6, 7.3 Hz), 1.14 (s, 3H), 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm. LC/MS (M+H) = 478.2.

[3159] 톨루엔 (5309 μL) 내 (S)-2-((2R,3R)-2-(3-클로로페닐)-3-(4-클로로페닐)-3-히드록시프로필)-N-((2S,3S)-2-히드록시펜탄-3-일)-2-메틸펜트-4-엔아미드 (127 mg, 0.265 mmol)의 용액에 암모늄 몰리브데이트 ($(NH_4)_2MoO_4$) (5.20 mg, 0.027 mmol)를 부가하고 딘-스타크(Dean-Stark) 조건 하에서 밤새 환류 온도까지 가열하였다. 반응물

을 실온까지 냉각하고, 에틸 아세테이트로 희석하고 포화 $NaHCO_3$ 및 염수로 세척하였다. 유기물을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고 및 농축하였다. 헥산 내 20 내지 40% 에틸 아세테이트를 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (1R,2R,4S)-2-(3-클로로페닐)-1-(4-클로로페닐)-4-((4S,5S)-4-에틸-5-메틸-4,5-디히드로옥사졸-2-일)-4-메틸헵트-6-엔-1-올을 얻었다.

[3160] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 7.25 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 7.07 (br s, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.96 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.53 (ddt, J = 17.4, 10.3, 7.4 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.95 (m, 2H), 4.66 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 3.56 (dq, J = 7.6, 6.1 Hz, 1H), 3.12 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 2.90 (ddd, (9.5, 5.1, 2.3 Hz, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.93 (dd, J = 13.7, 7.8 Hz, 1H), 1.75 (dd, J = 14.3, 2.2 Hz, 1H), 1.11 (m, 1H), 1.10 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.98 (m, 1H), 0.97 (s, 3H), 0.75 (t, J = 7.6 Hz, 3H) ppm. LC/MS (M+H) = 460.2.

[3161] -50 ℃의 CH_2Cl_2 (1737 μL) 내 (1R,2R,4S)-2-(3-클로로페닐)-1-(4-클로로페닐)-4-((4S,5S)-4-에틸-5-메틸-4,5-디히드로옥사졸-2-일)-4-메틸헵트-6-엔-1-올 (80 mg, 0.174 mmol)의 용액에 부가하였다 2,6-루티딘 (46.4 μL, 0.400 mmol)을 이후 메틸렌 클로라이드 내 1 M의 트리플루오로메탄설폰산 무수물 용액 (191 μL, 0.191 mmol)을 부가하였다. 반응물을 -50 ℃에서 30 분 동안 교반하고 이후 부가적인 25 uL의, 메틸렌 클로라이드 내 1 M 트리플루오로메탄설폰산 무수물 용액, 이후 2 mL의 포화 $CuSO_4$로 처리하였다. 반응물을 실온까지 가온하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 상을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고 및 농축하였다. 헥산 내 40 내지 80% 아세톤을 사용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (2S,3S,5S,6R,8S)-8-알릴-6-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-3-에틸-2,8-디메틸-2,3,5,6,7,8-헥사히드로옥사졸로[3,2-a]피리딘-4-이움 트리플레이트를 얻었다.

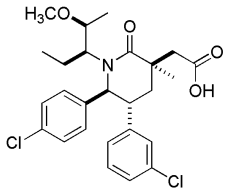
[3162] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 7.55-7.05 (m의 시리즈, 8H), 5.88 (ddt, J = 17.3, 10.0, 7.8 Hz, 1H), 5.36 (dd, J = 17.1, 2.0 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.28 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 5.18 (사중항, J = 6.1 Hz, 1H), 4.10 (td, J = 6.6, 2.7 Hz, 1H), 3.98 (ddd, J = 13.7, 11.2, 3.4 Hz, 1H), 2.80 (ABX, J_{AB} = 13.7 Hz, J_{AX} = 7.3 Hz, 1H), 2.73 (ABX J_{AB} = 13.7 Hz, J_{BX} = 7.8 Hz, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.41 (t, J = 13.7 Hz, 1H), 2.00 (dd, J = 13.9, 3.7 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 1.31 (s, 3H), 0.95 (dqd, J = 14.2, 7.8, 3.0 Hz, 1H), 0.58 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 0.47 (ddq, J = 13.7, 6.3, 6.3 Hz, 1H) ppm . LC/MS (M+ = 442.2).

[3164] 1 mL 디클로로메탄 내 (2S,3S,5S,6R,8S)-8-알릴-6-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-3-에틸-2,8-디메틸-2,3,5,6,7,8-헥사히드로옥사졸로[3,2-a]피리딘-4-이움 트리플레이트 (60 mg, 0.101 mmol)의 용액에 0 ℃에서 테트라-n-부틸암모늄 클로라이드 (2.81 mg, 10.13 μmol) 및 아세트산 (116 μL, 2.025 mmol)을 부가하였다. 여기에 1 mL 물 내 $KMnO_4$ (32.0 mg, 0.203 mmol)를 부가하고 이후 1 mL 물로 세정하였다. 부가적인 10 eq. 아세트산을, 이후 부가적인 1 mL 물 내 16 mg $KMnO_4$ 를 부가하였다. 이를 1 번 이상 반복하였다. 전체 4 eq $KMnO_4$ 및 40 eq. 아세트산을 부가하였다.

[3165] 반응물을 1 mL의 포화 $Na_2S_2O_3$ 용액으로 퀀칭하고 에틸 아세테이트로 희석하였다. 층들을 분리하고 유기 상을 염수로 한 번 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고 및 농축하여 미정제 (2S,3S,5S,6R,7aR)-6-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-3-에틸-2,7a-디메틸헥사히드로푸로[2,3-b]옥사졸로[3,2-a]피리딘-9(5H)-온을 얻었다. 이 미정제 잔사를 2 mL 이소프로필 아세테이트에 다시용해하고 2 mL 포화 $NaHCO_3$으로 처리하고 70 ℃까지 가열하였다. 2시간 후, 반응을 0 ℃까지 냉각하고 약 3의 pH까지 10% 아세트산으로 처리하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고 10% 아세트산 용액으로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 정제 by using 헥산 내 10 내지 50%의 (15% MeOH/아세톤)을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((2S,3S)-2-히드록시펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산을 얻었다.

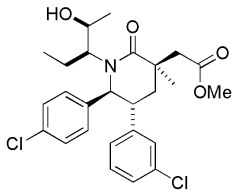
[3167] 실시예 153

[3168] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((2S,3S)-2-메톡시펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



[3169]

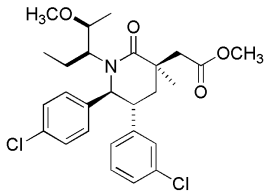
[3170] 단계 A. 메틸 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((2S,3S)-2-히드록시펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트



[3171]

[3172] 5 mL의 THF 내 260 mg (0.543 mmol)의 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((2S,3S)-2-히드록시펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 (실시예 152)의 용액에 0 ℃에서 60% 나트륨 히드라이드 (217 mg, 5.43 mmol)를 부가하였다. 0 ℃에서 20 분 동안 교반한 후, 요오도메탄 (271 uL, 4.35 mmol) 을 부가하였다. 반응물을 주변 온도까지 가온되도록 두고, 반응완료될 때까지 부가적인 3 시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화된 수성 NH_4Cl 용액으로 퀀칭하고, EtOAc로 추출하였다 (2 x 25 mL). 조합시킨 유기층을 포화된 NaCl로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하여 표제 화합물을 얻었다.

[3173] 단계 B. 메틸 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((2S,3S)-2-메톡시펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트



[3174]

[3175] 0.3 mL의 DMF 내 50 mg (0.102 mmol)의 메틸 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((2S,3S)-2-히드록시펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트 (실시예 153, 단계 A)의 용액에 60% 나트륨 히드라이드 (20.31 mg, 0.508 mmol)를 25 ℃에서 부가하였다. 25 ℃에서 20 분 동안 교반한 후, 요오도메탄 (25.4 uL, 0.406 mmol)을 부가하였다. 반응물을 부가적인 30 분 동안 교반하고 포화된 수성 NH_4Cl 용액으로 퀀칭하고, EtOAc로 추출하였다 (2 x 25 mL). 조합시킨 유기층을 포화된 NaCl로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: 20 내지 60% EtOAc/헥산)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[3176] 단계 C. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((2S,3S)-2-메톡시펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

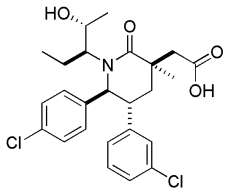
[3177] THF/MeOH/H_2O (1/1/1, 0.48 mL) 내 메틸 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((2S,3S)-2-메톡시펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트 (34 mg, 0.067 mmol; 실시예 153, 단계 B)의 용액에 2 M 리튬 수산화물 (67 uL, 0.134 mmol)을 실온에서 부가하였다. 실온에서 4 시간 동안 교반한 후, 반응물을 포화된 수성 NH_4Cl로 퀀칭하고 추출하고 (2×DCM) 조합시킨 유기층을 세척하고 (1×포화 수성 NaCl 용액) 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: 70 내지 100% EtOAc/헥산)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[3178] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 0.38 (t, *J* = 8.0 Hz, 3 H), 1.05 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 1.48 (s, 3

H), 1.65 (m, 1 H), 1.75 (m, 1 H), 2.00 (dd, *J* = 12.0, 4 Hz, 1 H), 2.21 (m, 1 H), 2. 48 (m, 1 H), 2.70 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 3.06-3.15 (m, 2 H), 3.41 (s, 3 H), 3.94 (m, 1 H), 4.63 (d, *J* =12.0 Hz, 1 H), 6.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.90 -6.05 (m, 3 H), 7.05-7.15 (m, 2 H), 7.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H); MS (ESI) 492.1 $[M + H]^+$.

[3180] 실시예 154

[3181] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((2R,3S)-2-히드록시펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

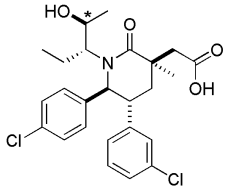
[3182] 

[3183] THF (2 mL) 내 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-옥소부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산 (71 mg, 0.154 mmol)(실시예 210, 단계A)의 용액을 5 분 동안 아르곤으로 살포하였다. 혼합물을 0 ℃까지 냉각하고 테트라히드로푸란 내 메틸마그네슘 클로라이드의, 3.0 M 용액 (0.113 ml, 0.339 mmol)을 내부 온도가 4 ℃를 넘지 않는 그러한 속도로 부가하였다. 혼합물을 °C에서 45 분 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 용액으로 퀀칭하고 EtOAc로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(2 x 4 g 적층된 컬럼, 용리액: 5 내지 15% 이소프로판올/헥산)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 극성이 더 큰 부분입체이성질체로서 얻었다.

[3184] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.55 (t, *J*=7.63 Hz, 3 H), 1.18 (d, *J*=6.65 Hz, 3 H), 1.44 (s, 3 H), 1.63 - 1.77 (m, 1 H), 1.99 - 2.18 (m, 3 H), 2.61 - 2.71 (m, 1 H), 2.81 (d, *J*=14.28 Hz, 1 H), 2.92 (d, *J*=14.48 Hz, 1 H), 3.24 (td, *J*=10.22, 5.77 Hz, 1 H), 4.11 - 4.22 (m, 1 H), 4.45 (d, *J*=10.17 Hz, 1 H), 6.74 (dt, *J*=7.53, 1.61 Hz, 1 H), 6.93 - 7.05 (m, 3 H), 7.07 - 7.14 (m, 1 H), 7.15 - 7.20 (m, 1 H), 7.24 - 7.31 (m, 2 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/e = 478.1 (M+1).

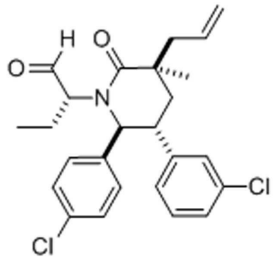
[3186] 실시예 155

[3187] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((2S,3R)-2-히드록시펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 (이성질체 1)

[3188] 

[3189] * 입체화학은 확인되지 않았음

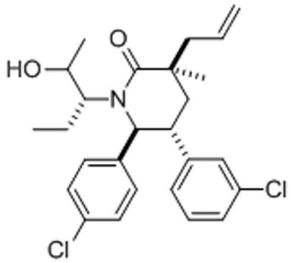
[3190] 단계 A. (R)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부타날



[3191]

[3192] 실시예 91, 단계 B에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((R)-1-히드록시부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

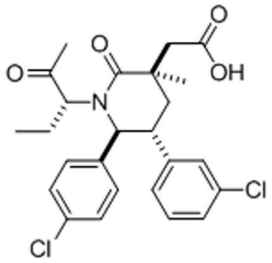
[3193] 단계 B. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((3R)-2-히드록시펜탄-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온



[3194]

[3195] 실시예 149, 단계 A에 기술된 바와 같이 (R)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부타날 (실시예 155, 단계 A)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (SiO_2, 40 g, 10% 내지 25% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물을 새롭게 형성된 입체중심에서의 두 부분입체이성질체의 혼합물로서 얻었다.

[3196] 단계 C. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((R)-2-옥소펜탄-3-일)피페리딘-3-일)아세트산



[3197]

[3198] 실시예 71, 단계 F 에 기술된 것과 유사한 절차에 의해. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((3R)-2-히드록시펜탄-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (0.210 g, 0.456 mmol; 실시예 155, 단계 B)으로부터 표제 화합물을 얻었다.

[3199] 단계 D. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((2S,3R)-2-히드록시펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[3200] THF/MeOH (3/1, 4 mL) 내 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((R)-2-옥소펜탄-3-일)피페리딘-3-일)아세트산 (0.150 g, 0.315 mmol, 실시예 155, 단계 C)의 용액에 나트륨 보로히드라이드 (0.060 g, 1.574 mmol)를 실온에서 부가하였다. 실온에서 1 시간 동안 반응한 후, 반응물을 포화 수성 NH_4Cl 용액으로 산성화하고 EtOAc로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건

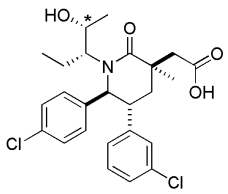
조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 미정제 물질을 역상 분취용 HPLC (용리액: 10-90% 아세토니트릴, 물, 0.1%TFA, 구배 용리)에 의해 미정제 물질을 정제하여 두 이성질체 (dr= 93:7)의 혼합물을 얻었다. Thar 350 SFC(Thar Technologies, Inc., Pittsburg, PA) 상에서 46 g/min 이소프로필아민 + (20 μm NH_3) + 84 g/min CO_2를 이용하여 키랄 HPLC (250 x 30 mm CHIRALPAK®IC 컬럼 (CHIRAL TECHNOLOGIES, INC., West Chester, PA, USA)에 의해 개별적인 입체이성질체를 분리하여 표제 화합물을 더 빠르게 용리하는 입체이성질체로서 얻었다.

[3201] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) dppm 0.61 (d, *J*=6.65 Hz, 3 H), 0.99 - 1.08 (t, *J*=7.34 Hz, 3 H), 1.18 - 1.37 (m, 1 H), 1.45 - 1.60 (m, 4 H), 1.99 - 2.21 (m, 3 H), 2.69 (dd, *J*=11.15, 3.72 Hz, 1 H), 2.82 - 2.90 (m, 1 H), 3.18 - 3.30 (m, 1 H), 3.69 - 3.79 (m, 1 H), 4.34 (d, *J*=10.56 Hz, 1 H), 6.71 (d, *J*=7.63 Hz, 1 H), 6.88 - 7.04 (m, 2 H), 7.04 - 7.20 (m, 3 H), 7.20 - 7.32 (m, 2 H). MS (ESI) 478.0 $[M + H]^+$.

[3202] 추가 용리에 의해 실시예 156을 얻었다.

[3204] 실시예 156

[3205] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((2R,3R)-2-히드록시펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[3206] 

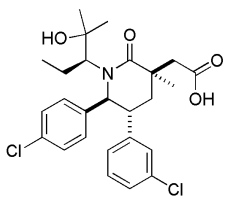
[3207] * 입체화학은 확인되지 않았음

[3209] 실시예 155, 단계 D; 키랄 HPLC로부터 더 느리게 용리하는 이성질체.

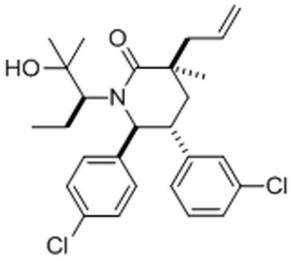
[3210] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) dppm 0.81 (d, *J*=6.46 Hz, 3 H), 1.01 (t, *J*=7.43 Hz, 3 H), 1.47 (s, 3 H), 1.64 (m, 1 H), 1.82 - 1.95 (m, 1 H), 2.13 - 2.25 (m, 2 H), 2.73 - 2.84 (m, 2 H), 2.93 (d, *J*=14.87 Hz, 1 H), 3.37 (m, 1 H), 3.93 (m, 1 H), 4.45 (d, *J*=10.56 Hz, 1 H), 6.72 (d, *J*=7.43 Hz, 1 H), 6.96 (m, 1 H), 7.02 - 7.17 (m, 4 H), 7.21 (m, 2 H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 478.0 (M+1).

[3212] 실시예 157

[3213] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-2-히드록시-2-메틸펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[3214] 

[3215] 단계 A. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-2-히드록시-2-메틸펜탄-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온



[3216]

[3217] THF (4 mL) 내 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-2-옥소펜탄-3-일)피페리딘-2-온 (0.100 g, 0.218 mmol; 실시예 149, 단계 B)의 용액에 톨루엔 내 메틸마그네슘 브로마이드의, 1.4M 용액 (0.104 g, 0.873 mmol)을 0 ℃에서 부가하였다. 반응물을 실온까지 가온되도록 두었다. 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 또다른 1 eq.의 MeMgBr을 부가하고 또다른 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NH_4Cl 용액으로 퀀칭하고, EtOAc로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 미정제 물질을 실리카 겔의 플러그 상에 흡수시키고 40% EtOAc /헥산으로 용리하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 밝은-노란색 오일로서 얻었다.

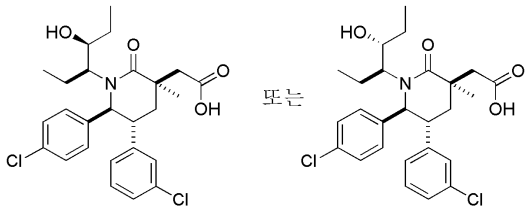
[3218] 단계 B. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-2-히드록시-2-메틸펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[3219] 실시예 71, 단계 F에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-2-히드록시-2-메틸펜탄-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 157, 단계 A)으로부터 표제 화합물을 제조하였다.

[3220] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.37 (t, *J*=7.63 Hz, 3 H) 1.10 (s, 3 H) 1.35 (s, 3 H) 1.50 (s, 3 H) 1.68 (ddd, *J*=15.21, 7.78, 4.01 Hz, 1 H) 2.10 - 2.31 (m, 3 H) 2.44 - 2.55 (m, 1 H) 2.78 - 2.95 (m, 2 H) 3.24 - 3.37 (m, 1 H) 4.40 (d, *J*=10.56 Hz, 1 H) 6.73 (dt, *J*=7.53, 1.52 Hz, 1 H) 6.95 (m, 1 H) 7.01 - 7.21 (m, 4 H) 7.21 - 7.38 (m, 2 H). MS (ESI) 492.2 $[M + H]^+$.

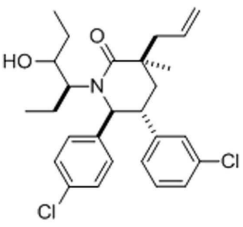
[3222] 실시예 158

[3223] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((3S,4S)-4-히드록시헥산-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 또는 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((3S,4R)-4-히드록시헥산-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



[3224]

[3225] 단계 A. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-4-히드록시헥산-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온

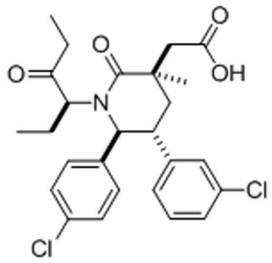


[3226]

[3227] 실시예 149, 단계 A에 기술된 바와 같이 (S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸

-2-옥소피페리딘-1-일)부타날 (실시예 91, 단계 C) 및 에틸마그네슘 브로마이드로부터 표제 화합물을 제조하였다. 미정제 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[3228] 단계 B. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-4-옥소헥산-3-일)피페리딘-3-일)아세트산

[3229] 

[3230] 실시예 71, 단계 F에 기술된 바와 같이 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-4-히드록시헥산-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 158, 단계 A)으로부터 표제 화합물을 제조하였다.

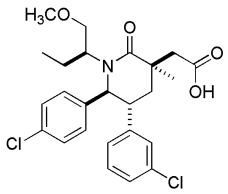
[3231] 단계 C. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((3S)-4-히드록시헥산-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[3232] THF 및 메탄올 (4:1, 5 mL)의 혼합물 내 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-4-옥소헥산-3-일)피페리딘-3-일)아세트산 (0.038 g, 0.077 mmol; 실시예 158, 단계 B)의 용액에 나트륨 보로히드라이드 (9 mg, 0.24 mmol)를 0 ℃에서 부가하였다. 이후 반응물을 실온까지 가온되도록 두었다. 실온에서 1.5 시간 동안 교반한 후, 또다른 2 eq.의 나트륨 보로히드라이드를 부가하고 또다른 0.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 산성화하고 (10% 시트르산) 추출하였다 (2 × EtOAc). 조합시킨 유기층을 세척하고 (포화 수성 NaCl 용액), 건조하고 ($MgSO_4$), 감압 하에서 농축하였다. 미정제 물질을 역상 분취용 HPLC (용리액: 10 내지 90% 아세토니트릴, 물, 0.1%TFA, 구배 용리)에 의해 정제하여 표제 화합물을 첫번째 용리하는 분획으로서 동결 건조 후 백색 고체로서 얻었다.

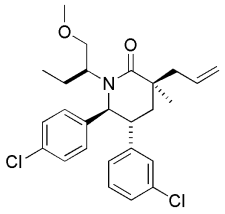
[3233] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.55 (t, *J*=7.53 Hz, 3 H) 0.91 (t, *J*=7.34 Hz, 3 H) 1.38 (m, 1 H) 1.44 (s, 3 H) 1.54 (m, 1 H) 1.72 (m, 1 H) 2.00 - 2.25 (m, 3 H) 2.73 - 2.79 (m, 1 H) 2.82 (d, *J*=14.48 Hz, 1 H) 2.92 (d, *J*=14.48 Hz, 1 H) 3.26 (m, 1 H) 3.87 - 3.93 (m, 1 H) 4.43 (d, *J*=10.17 Hz, 1 H) 6.75 (dt, *J*=7.53, 1.52 Hz, 1 H) 6.95 - 7.07 (m, 3 H) 7.12 (t, *J*=7.73 Hz, 1 H) 7.17 (m, 1 H) 7.25 - 7.35 (m, 2 H). MS (ESI) 492.2 $[M + H]^+$.

[3235] 실시예 159

[3236] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-메톡시부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[3237] 

[3238] 단계 A. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-메톡시부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온

[3239] 

[3240] 0.5 mL의 THF 내 50 mg (0.112 mmol)의 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 91, 단계 B)의 용액에 60% 나트륨 히드라이드 (8.96 mg, 0.244 mmol)를 0 ℃에서 부가하였다. 0 ℃에서 30 분 동안 교반한 후, 요오도메탄 (14.01 uL, 0.244 mmol)을 부가하였다. 반응물을 25 ℃까지 가온되도록 두고, 반응완료될 때까지 부가적인 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화된 수성 NH_4Cl 용액으로 퀀칭하고, EtOAc로 추출하였다 (2 x 25 mL). 조합시킨 유기층을 포화된 NaCl 용액으로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하여 표제 화합물을 얻었다.

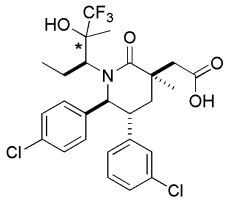
[3241] 단계 B. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-메톡시부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[3242] 실시예 71, 단계 F 에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-메톡시부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 159, 단계 A)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 잔사를 역상 분취용 HPLC (0.1% TFA를 갖는 물 내 MeCN, 구배 용리)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

[3243] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 0.50 (t, *J* = 8.0 Hz, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 1.50 (m, 1 H), 1.93 (m, 1 H), 2.02 (dd, *J* = 12.0, 4.0 Hz, 1 H), 2.18 (dd, *J* = 12.0, 12.0 Hz, 1 H), 2.71 (d, *J* = 16.0 Hz,1 H), 3.05 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H), 2.90-3.10 (m, 2 H), 3.31 (dd, *J* =8.0, 4.0 Hz, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 3.93 (t, *J* = 12.0 Hz, 1 H), 4.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.01 (d, *J* =8.0 Hz, 2 H), 7.05 (s, 1 H), 7.12 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.26 (d, *J* =8.0 Hz, 2 H); MS (ESI) 478.0 $[M + H]^+$.

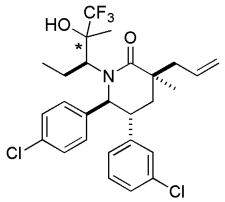
[3245] 실시예 160

[3246] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((3S)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시-2-메틸펜탄-3-일)피페리딘-3-일)아세트산

[3247] 

[3248] ** 입체화학은 알 수 없음*

[3250] 단계 A. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((3S)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시-2-메틸펜탄-3-일)피페리딘-2-온

[3251] 

[3252] ** 입체화학은 알 수 없음*

[3254] THF (0.5 mL) 내 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-2-옥소펜탄-3-일)피페리딘-2-온 (30 mg, 0.065 mmo; 실시예 149, 단계 B) 및 트리메틸(트리플루오로메틸)실란 (48.5 μL, 0.327 mmol)의 용액을 0 ℃에서 THF 내 1 M 테트라부틸암모늄 플루오라이드 용액 (196 μL, 0.196 mmol)으로 처리하였다. 2 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 물 및 포화된 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: 10 내지 20% EtOAc/헥산, 구배 용리)에 의해 정제하여 표제 화합물을 주 생성물로서 얻었다.

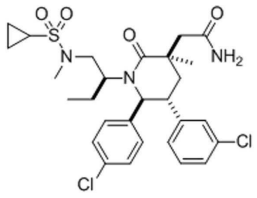
[3255] 단계 B. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((3S)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시-2-메틸펜탄-3-일)피페리딘-3-일)아세트산

[3256] 실시예 71, 단계 F 에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((3S)-1,1,1-트리플루오로-2-히드록시-2-메틸펜탄-3-일)피페리딘-2-온 (실시예 160, 단계 A)으로부터 표제 화합물을 제조하였다.

[3257] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 0.33 (t, *J* = 8.0 Hz, 3 H), 1.47 (s, 3 H), 1.52 (s, 3 H), 1.70 (m, 1 H), 2.10-2.25 (m, 3 H), 2.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 2.95 (t, *J* = 8.0, 1 H), 3.43 (m, 1H), 4.40 (d, *J* =12.0 Hz, 1 H), 6.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.95 (m, 1 H), 7.08-7.20 (m, 3 H), 7.26-7.40 (m, 3 H); MS (ESI) 545.2 $[M + H]^+$.

[3259] 실시예 161

[3260] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트아미드

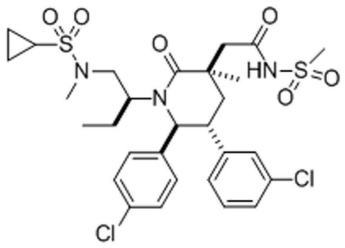
[3261] 

[3262] DMF (2.0 mL) 내 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 (0.055 g, 0.095 mmol; 실시예 141)의 용액을 HBTU (0.072 g, 0.189 mmol), N^1-((에틸이미노)메틸렌)-N^3,N^3-디메틸프로판-1,3-디아민 히드로클로라이드 (0.036 g, 0.189 mmol) 및 탄산수소 나트륨 (0.016 g, 0.189 mmol)으로 연속적으로 처리하였다. 이것을 0.5시간 동안 교반되도록 하였다. 메탄올 내 7.0M 암모니아 (0.135 mL, 0.946 mmol)를 한방울씩 부가하였다. 실온에서 18 시간 동안 교반한 후, 반응물을 물로 희석하고, 추출하고 (2 × EtOAc), 세척하였다 (1×포화된 $NaHCO_3$, 및 2×포화 수성 NaCl 용액). 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 역상 분취용 HPLC (용리액: 10 내지 90% 아세토니트릴, 물, 0.1%TFA, 구배 용리)에 의해 정제하여 표제 화합물을 동결건조 후 백색 고체로서 얻었다.

[3263] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.52 (t, *J*=7.53 Hz, 3 H) 0.97 - 1.07 (m, 2 H) 1.18 - 1.25 (m, 2 H) 1.47 (s, 3 H) 1.59-1.62 (m, 1 H) 1.84 - 2.06 (m, 2 H) 2.33 (ddd, *J*=8.02, 4.79, 3.23 Hz, 1 H) 2.43 (t, *J*=13.8 Hz, 1 H) 2.65 - 2.80 (m, 2 H) 2.81 - 2.95 (m, 5 H) 3.17 (ddd, *J*=13.74, 10.91, 2.93 Hz, 1 H) 4.80 (d, *J*=10.76 Hz, 1 H) 6.78 (br. s., 1 H) 6.86 - 6.90 (m, 1 H) 6.97 - 7.01 (m, 1 H) 7.10 - 7.15 (m, 2 H) 7.24 (d, *J*=7.82 Hz, 4 H) 7.42 (br. s., 1 H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 580.2 (M+1).

[3265] 실시예 162

[3266] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)-N-(메틸설포닐)아세트아미드



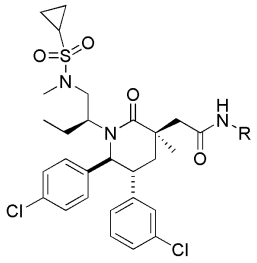
[3267]

[3268] THF (2.0 mL) 내 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 (0.045 g, 0.077 mmol) (실시예 141)의 용액을 메탄설폰아미드 (0.029 g, 0.310 mmol), N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (0.050 g, 0.387 mmol) 및 1,1'-카르보닐디이미다졸 (0.050 g, 0.310 mmol)로 연속적으로 처리하였다. 혼합물을 48 시간 동안 환류 온도까지 가열하고, 포화 NH_4Cl 용액으로 퀀칭하고 EtOAc로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 역상 분취용 HPLC (용리액: 10 내지 90% 아세토니트릴, 물, 0.1%TFA, 구배 용리)에 의해 정제하여 표제 화합물을 동결건조 후 백색 고체로서 얻었다.

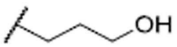
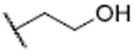
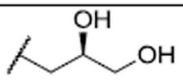
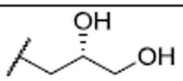
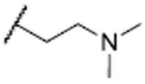
[3269] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.52 (t, *J*=7.53 Hz, 3 H) 0.96 - 1.08 (m, 2 H) 1.15 - 1.28 (m, 2 H) 1.50 (s, 3 H) 1.61 (ddd, *J*=14.33, 7.68, 3.62 Hz, 1 H) 1.92 (dd, *J*=13.69, 2.93 Hz, 1 H) 1.96 - 2.10 (m, 1 H) 2.34 (tt, *J*=8.02, 4.79 Hz, 1 H) 2.49 (t, *J*=13.89 Hz, 1 H) 2.65 (d, *J*=14.87 Hz, 1 H) 2.73 (dd, *J*=14.48, 2.35 Hz, 1 H) 2.87 (s, 3 H) 2.98 - 3.08 (m, 2 H) 3.32 (s, 3 H) 4.79 (d, *J*=10.56 Hz, 1 H) 6.84 - 6.90 (m, 1 H) 6.94 - 7.07 (m, 1 H) 7.08 - 7.16 (m, 2 H) 7.19 - 7.32 (m, 4 H)

[3270] 달리 명시되지 않는 한, 적절한 아민을 사용하여 다음의 일반적인 절차를 사용하여 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 (실시예 141)으로부터 실시예 163 - 170을 제조하였다.

[3271] 2 mL의 DCM 내 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 (0.020 g, 0.034 mmol; 실시예 141), 상응하는 아민 (1.2eq.), N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (3.3eq.) 및 (1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-일옥시)트리피롤리딘-1-일포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (V) (1.05eq.)의 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 잔사를 역상 HPLC (0.1% TFA를 갖는 40-90% 물/아세토니트릴 구배)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 이후 수집하고 농축하여 순수 생성물을 얻었다.



[3272]

실시예	R	사용된 아민
163		3-아미노프로판-1-올
164		2-아미노에탄올
165		히드록실아민
166		O-메틸히드록실아민
167		(R)-3-아미노프로판-1,2-디올
168		(S)-3-아미노프로판-1,2-디올
169		모노나트륨 시아나미드
170		N^1,N^1-디메틸에탄-1,2-디아민

[3273]

[3274] 실시예 163

[3275] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)-N-(3-히드록시프로필)아세트아미드

[3276] ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) dppm 0.54 (t, J=7.63 Hz, 3 H), 1.00-1.19 (m, 4 H), 1.39 (s, 3 H), 1.65-2.13 (m, 5 H), 2.25-2.36 (m, 1H), 2.48- 2.61 (m, 2 H), 2.81-2.95 (m, 6 H), 3.25-3.43 (m, 3 H), 3.61 (t, J=6.26 Hz, 1 H), 4.13-4.26 (br, 1H), 4.44 (s, 1 H), 4.82 (d, J=10.76 Hz, 1 H), 6.97-7.07 (m, 2 H), 7.11 - 7.22 (m, 4 H), 7.27-7.347(m, 2 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 638.2 (M+1).

[3278] 실시예 164

[3279] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)-N-(2-히드록시에틸)아세트아미드

[3280] ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) dppm 0.51 (t, J=7.53 Hz, 3 H), 0.95-1.15(m, 4H), 1.38 (s, 3H), 1.60-1.74 (m, 1 H), 1.79-1.92 (m, 1 H), 2.02 - 2.11 (m, 1 H), 2.22- 2.33 (m, 1 H), 2.49-2.58(m, 2H), 2.78- 2.93 (m, 6 H), 3.37 - 3.39 (m, 2 H), 3.53-3.64 (m, 2 H), 4.10-4.24 (m, 1 H), 4.39-4.49 (m, 1 H), 4.79 (d, J=10.76 Hz, 1H), 6.95-7.05 (m, 2 H), 7.10-7.21 (m, 4 H), 7.24- 7.32 (m, 2 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 624.4 (M+1).

[3282] 실시예 165

[3283] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)-N-히드록시아세트아미드

[3284] ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) dppm 0.53 (t, J=7.53 Hz, 3 H), 1.00 - 1.16 (m, 4 H), 1.38 (s, 3 H), 1.70 (ddd, J=14.23, 7.78, 4.21 Hz, 1 H), 1.88 (ddd, J=14.28, 8.51, 7.34 Hz, 1 H), 2.09 - 2.16 (m, 1 H), 2.17-2.22 (m, 1H), 2.24 - 2.39 (m, 2 H), 2.52 - 2.60 (m, 1 H), 2.77 - 2.88 (m, 2 H), 2.92 (s, 3 H),

3.37 - 3.44 (m, 1 H), 4.20 (br 1 H), 4.82 (d, *J*=10.76 Hz, 1 H), 7.01 - 7.09 (m, 2 H), 7.13 - 7.22 (m, 4 H), 7.30 (d, *J*=8.02 Hz, 2 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 618 (M+1).

[3286] 실시예 166

[3287] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)-N-메톡시아세트아미드

[3288] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.50 (t, *J*=7.53 Hz, 3 H), 0.96 - 1.07 (m, 2 H), 1.17 - 1.28 (m, 2 H), 1.43 (s, 3 H), 1.55-1.65 (m, 1 H), 1.87 - 2.00 (m, 1H), 2.07 -2.13 (dd, *J*=13.79, 2.64 Hz, 1 H), 2.28 - 2.42 (m, 2 H), 2.63-2.77 (m, 3 H), 2.88 (br, 4 H), 3.26 (ddd, *J*=13.89, 10.66, 3.03 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 4.25 (br, 1 H), 4.77 (d, *J*=10.76 Hz, 1 H), 6.88 -6.92 (m, 1 H), 6.99- 7.05 (m, 2 H), 7.10 - 7.14 (m, 2 H), 7.18 - 7.30 (m, 3 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 632 (M+1).

[3290] 실시예 167

[3291] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)-N-((R)-2,3-디히드록시프로필)아세트아미드

[3292] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.51 (t, *J*=6.6 Hz, 3 H), 1.01 (t, *J*=8.3 Hz, 2H), 1.21 (br. s., 2H), 1.40 - 1.48 (m, 3 H), 1.58 (dd, *J*=7.8, 3.9Hz, 1 H), 1.81 - 1.99 (m, 2 H), 2.28 - 2.36 (m, 1 H), 2.37 - 2.49 (m, 1 H), 2.52 - 2.64 (m, 1 H,), 2.67 - 2.77 (m, 1 H), 2.84 (br. s., 2 H), 2.88 (s, 4 H), 2.90 - 3.05 (m, 7 H), 3.11 - 3.23 (m, 2 H), 3.47 (br. s., 2 H), 3.55 - 3.72 (m, 2 H), 3.89 (br. s., 1H), 4.25 (br. s., 1 H), 4.76 (d, *J*=10.3 Hz, 1 H), 6.85 - 6.92 (m, 1 H) 6.98 (br. s., 2 H), 7.00 - 7.06 (m, 1 H), 7.13 (br. s., 3 H), 7.20 - 7.26 (m, 2 H).

[3294] 실시예 168

[3295] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)-N-((S)-2,3-디히드록시프로필)아세트아미드

[3296] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δppm 0.43 - 0.58 (m, 3 H), 1.01 (t, *J*=7.6 Hz, 2 H), 1.16 - 1.24 (m, 2 H), 1.41 - 1.45 (m, 1 H), 1.45 - 1.49 (m, 2 H), 1.49 (s, 1 H), 1.54 -1.66 (m,1 H), 1.79 - 1.95 (m, 2 H), 2.28 - 2.36 (m, 1 H), 2.38 - 2.49 (m, 1 H), 2.55 (d, *J*=13.7 Hz, 1 H), 2.72 (s, 5 H), 2.74 (s, 4 H,), 2.84 (d, *J*=13.2 Hz, 2 H), 2.88 (s, 3 H), 3.11 - 3.25 (m, 2 H), 3.28 - 3.39 (m, 1 H), 3.51 -3.59 (m, 1 H), 3.59 - 3.76 (m, 2 H), 3.92 (br. s., 1 H), 4.18 - 4.31 (m, 1 H), 4.70 - 4.81 (m, 1 H), 6.90 (d, *J*=5.1 Hz, 1 H) 6.92 - 7.01 (m, 2 H,), 7.10 - 7.16 (m, 2 H), 7.20 - 7.26 (m, 2 H).

[3298] 실시예 169

[3299] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)-N-시아노아세트아미드

[3300] 3 mL의 THF 내 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 (0.030 g, 0.052 mmol; 실시예 141), N,N'-디시클로헥실카르보디이미드 (10.64 mg, 0.052 mmol) 및 N-히드록시숙신이미드 (5.94 mg, 0.052 mmol)의 혼합물을 얼음 조로 3시간 냉각시키면서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 및 여액을 얼음 조 온도에서 2 mL의 물 내 모노나트륨 시아나미드 (10.90 mg, 0.170 mmol)의 용액에 한방울씩 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고 잔사를 역상 HPLC (0.1% TFA를 갖는 40 내지 90% 물/아세토니트릴 구배)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 이후 수집하고 농축하여 표제 화합물을 얻었다.

[3301] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δppm 0.52 (t, *J*=7.6 Hz, 3 H), 0.98 - 1.10 (m, 2 H), 1.17 -1.30 (m, 2 H), 1.49 - 1.53 (m, 3 H), 1.54 - 1.61 (m, 1 H), 1.91 - 2.03 (m, 1 H), 2.35 (tt, *J*=8.0, 4.7 Hz, 1 H), 2.56 (t, *J*=13.8 Hz , 1 H), 2.60 - 2.66 (m, 1 H), 2.71 - 2.77 (m, 1 H), 2.80 - 2.87 (m, 1 H), 2.87 - 2.91 (m, 3 H), 2.91 - 3.01 (m, 1 H), 3.18 (d, *J*=16.1 Hz, 1 H), 4.19 - 4.32 (m, 1 H), 4.79 (d, *J*=10.8 Hz, 1 H), 6.84 (dt, *J*=7.1, 1.6 Hz, 1 H), 6.92 - 6.96 (m, 1 H), 7.11 - 7.18 (m, 2 H), 11.77 (br. s., 1 H).

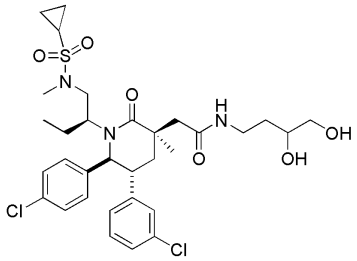
[3303] 실시예 170

[3304] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)-N-(2-(디메틸아미노)에틸)아세트아미드

[3305] ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 0.52 (t, *J*=7.53 Hz, 3 H), 1.01 - 1.21 (m, 4 H) , 1.47 (s, 3 H) 1.62 - 1.85 (m, 2 H), 1.90 (dd, *J*=13.50, 3.13 Hz, 1H), 2.42 (t, *J*=13.69 Hz, 1 H), 2.51 - 2.62 (m, 2 H), 2.80 - 2.91 (m, 3 H, 2.93 (s, 3 H), 3.03 (s, 6 H), 3.38 - 3.50 (m, 2 H), 3.29 - 3.39 (m, 2H), 3.84 (ddd, *J*=15.01, 7.38, 4.79 Hz, 1 H), 4.21 (dd, *J*=13.89, 10.56 Hz, 1 H), 4.80 (d, *J*=10.76 Hz, 1 H), 7.00 - 7.12 (m, 2 H) 7.15 - 7.25 (m, 4 H) 7.33 (d, *J*=6.85 Hz, 2 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 651.2 (M+1).

[3307] 실시예 171

[3308] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)-N-(3,4-디히드록시부틸)아세트아미드

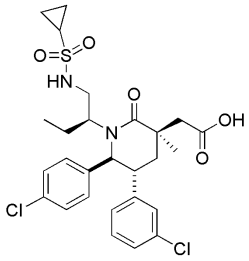
[3309] 

[3310] 1 mL의 THF/H_2O (4:1) 내 N-(부트-3-에닐)-2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트아미드 (0.030 g, 0.047 mmol; 실시예 170)의 용액에 오스뮴(VIII) 옥사이드 (0.030 mL, 2.363 μmol), 이후 4-메틸모폴린-4-옥사이드 (8.31 mg, 0.071 mmol)를 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고 잔사를 역상 HPLC (0.1% TFA를 갖는 40 내지 90% 물/아세토니트릴 구배)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 이후 수집하고 농축하여 표제 화합물을 얻었다.

[3311] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) dppm 0.51 (t, 3 H), 1.00 (t, *J*=7.24 Hz, 2 H), 1.21 (d, *J*=4.11 Hz, 2 H), 1.42 (br. s., 3 H), 1.61 (br. s., 2 H), 1.75-2.10 (m, 2 H) 2.26 - 2.44 (m, 2 H) 2.52 - 2.80 (m, 7 H) 2.88 (s, 3 H), 3.21 (br. s., 2 H), 3.45 - 3.85 (m, 4 H), 4.23 (br. s., 1 H), 4.76 (d, *J*=10.56 Hz, 1 H) , 6.90 (br. s., 1 H), 6.95 - 7.04 (m, 2 H), 7.07 - 7.15 (m, 3 H) 7.23 (d, *J*=7.04 Hz, 2 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 668 (M+1).

[3313] 실시예 172

[3314] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



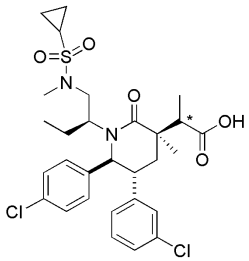
[3315]

[3316] 단계 C에서 메탄설포닐 클로라이드 대신 당량의 시클로프로판설포닐 클로라이드를 사용하여 실시예 129에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 역상 분취용 HPLC (용리액: 10 내지 90% 아세토니트릴, 물, 0.1%TFA, 구배 용리)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 수집된 분획의 동결건조 후 백색 고체로서 얻었다.

[3317] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.54 (t, *J*=7.53 Hz, 3 H) 0.92 - 1.08 (m, 2 H) 1.08 - 1.23 (m, 2 H) 1.39 - 1.64 (m, 4 H) 1.77 - 1.92 (m, 1 H) 1.96 - 2.07 (m, 1 H) 2.28 - 2.49 (m, 2 H) 2.77 (d, *J*=14.28 Hz, 1 H) 2.92 (d, *J*=14.09 Hz, 1 H) 3.01 - 3.28 (m, 3 H) 3.61 (m, 1 H) 4.76 (d, *J*=10.56 Hz, 1 H) 6.78 - 6.90 (m, 1 H) 6.90 - 7.18 (m, 5 H) 7.23 (m, 2 H).

[3319] 실시예 173

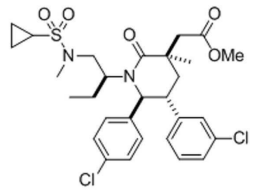
[3320] (S)-2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)프로판산



[3321]

[3322] ** 입체화학은 확립되지 않음*

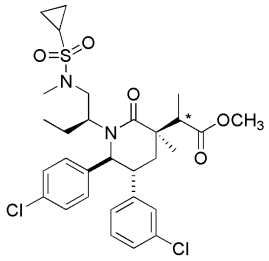
[3324] 단계 A. 메틸 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트



[3325]

[3326] 1mL의 MeOH 및 4mL의 벤젠 내 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 (0.055 g, 0.095 mmol ; 실시예 141)의 용액에 디에틸 에테르 내 (트리메틸실릴)디아조메탄의 2.0 M 용액 (0.095 mL, 0.189 mmol)을 0 ℃에서 부가하였다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 0.5시간 동안 교반하고 이후 농축하였다. 미정제 물질을 역상 분취용 HPLC (용리액: 10 내지 90% 아세토니트릴, 물, 0.1%TFA, 구배 용리)에 의해 정제하여 표제 화합물을 모아진 수집된 분획의 동결건조 후 백색 분말로서 얻었다.

[3327] 단계 B. (S)-메틸 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)프로파노에이트

[3328] 

[3329] * *입체화학은 확립되지 않음*

[3331] 무수 THF (1 mL) 내 상기 단계 A로부터의 메틸 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트 (0.040 g, 0.067 mmol) 및 HMPA (0.012 mL, 0.067 mmol)의 용액에 THF 내 LDA, 2.0M (0.037 mL, 0.074 mmol)를 -78 ℃에서 부가하였다. 이것을 0.5시간 동안 -78 ℃에서 교반되도록 하였다. 이후 요오도메탄 (0.057 mL, 0.913 mmol) 을 부가하였다. 1시간 동안 교반 후, 반응물을 포화 수성 NH_4Cl 용액으로 퀀칭하고 EtOAc로 추출하였다. 유기물을 수집하고, 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하여 노란색 오일을 얻었다. 이것을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

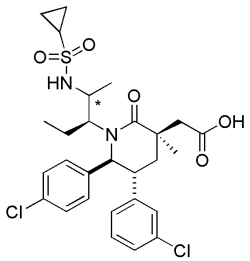
[3332] 단계 C. S)-2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)프로판산

[3333] MeOH/THF/H_2O (1mL/1mL/2mL) 내 상기 단계 B로부터의 (S)-메틸 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)프로파노에이트 (0.041 g, 0.067 mmol)의 용액에 리튬 수산화물 (8.02 mg, 0.335 mmol)을 부가하였다. 혼합물을 14시간 동안 60 ℃까지 가열하였다. 반응 혼합물을 1N HCl로 산성화하고 EtOAc로 추출하였다 (×2). 유기물을 수집하고, 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하여 무색 막을 얻었다. 미정제 물질을 역상 분취용 HPLC (용리액: 10 내지 90% 아세토니트릴, 물, 0.1%TFA, 구배 용리)에 의해 정제하여 표제 화합물을 첫번째 용리하는 피크로서 얻었다.

[3334] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.52 (t, *J*=7.53 Hz, 3 H) 0.97 - 1.06 (m, 2 H) 1.20 - 1.26 (m, 2 H) 1.41 (s, 3 H) 1.43 - 1.51 (m, 3 H) 1.57 - 1.70 (m, 1 H) 1.88 - 2.04 (m, 2 H) 2.26 - 2.38 (m, 2 H) 2.78 - 2.97 (m, 5 H) 3.13 (q, *J*=7.11 Hz, 1 H) 3.32 (ddd, *J*=13.55, 10.51, 3.13 Hz, 1 H) 4.86 (d, *J*=10.56 Hz, 1 H) 6.88 - 7.03 (m, 3 H) 7.10 - 7.16 (m, 2 H) 7.24 (m, 3 H).

[3336] 실시예 174

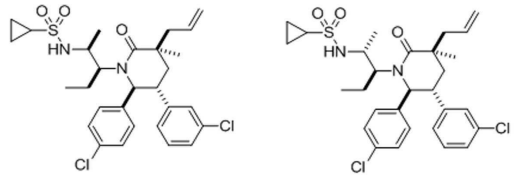
[3337] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((3S)-2-(시클로프로판설폰아미도)펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 (이성질체 1)

[3338] 

[3339] * *입체화학은 확립되지 않음*

[3340] 단계 A. N-((2S,3S)-3-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)펜탄-2-일)시클로프로판설폰아미드 및 N-((2R,3S)-3-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-

3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)펜탄-2-일)시클로프로판설폰아미드



[3341]

[3342] 톨루엔 (2 mL) 내 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((3S)-2-히드록시펜탄-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (0.053 g, 0.115 mmol; 입체이성질체의 혼합물; 실시예 149, 단계 A) 및 시클로프로판설폰아미드 (0.042 g, 0.345 mmol)의 용액에 시아노메틸렌트리-n-부틸포스포란(0.093 mL, 0.345 mmol)을 실온에서 아르곤 대기 하에서 부가하고, 상기 용액을 이후 110 ℃에서 2 일 동안 교반하였다. 이후 반응물을 퀀칭하고 (포화 NH_4Cl), 추출하고 (3×EtOAc) 조합시킨 추출물을 세척하였다 (2×물 및 1×포화 수성 NaCl 용액). 조합시킨 유기층을 건조하고 (Na_2SO_4) 감압 하에서 농축하였다. 미정제 물질을 역상 분취용 HPLC (용리액: 10 내지 90% 아세토니트릴, 물, 0.1%TFA, 구배 용리)에 의해 정제하여 표제 화합물을 두가지 개별적인 분획으로서 얻었다.

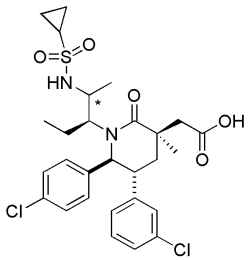
[3343] 단계 B. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((2S,3S)-2-(시클로프로판설폰아미도)펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[3344] 실시예 71, 단계 F에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 N-((S)-3-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)펜탄-2-일)시클로프로판설폰아미드 (실시예 174, 단계 A, 더 빠르게 용리하는 이성질체)로부터 표제 화합물을 제조하였다.

[3345] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.67 (t, *J*=7.43 Hz, 3 H) 0.92 - 1.04 (m, 2 H) 1.04 - 1.19 (m, 2 H) 1.22 (d, *J*=6.85 Hz, 3 H) 1.50 (s, 3 H) 1.79 - 1.93 (m, 1 H) 1.96 - 2.09 (m, 2 H) 2.28 - 2.42 (m, 2 H) 2.77 (d, *J*=13.89 Hz, 1 H) 2.92-2.96 (m, 2 H) 3.14 - 3.31 (m, 1 H) 4.54 (d, *J*=10.37 Hz, 1 H) 6.80 (m, 1 H) 6.91 - 7.19 (m, 5 H) 7.21 - 7.27 (m, 2 H)

[3347] 실시예 175

[3348] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((3S)-2-(시클로프로판설폰아미도)펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 (이성질체 2)



[3349]

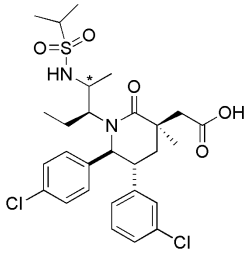
[3350] ** 입체화학은 확립되지 않음*

[3352] 실시예 71, 단계 F에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 N-((3S)-3-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)펜탄-2-일)시클로프로판설폰아미드 (실시예 174, 단계 A, 더 느리게 용리하는 이성질체)로부터 표제 화합물을 제조하였다.

[3353] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.45 - 0.53 (m, 3 H) 0.97 - 1.12 (m, 2 H) 1.18 (m, 1 H) 1.23 - 1.32 (m, 5 H) 1.52 (s, 3 H) 1.70(m, 1 H) 1.92 (m, 2 H) 2.40 - 2.54 (m, 2 H) 2.74 (d, *J*=15.06 Hz, 1 H) 3.02 (d, *J*=15.06 Hz, 1 H) 3.14 (m, 1 H) 4.85 (d, *J*=10.56 Hz, 1 H) 6.84 (m, 1 H) 6.99 (m, 1 H) 7.08 - 7.17 (m, 2 H) 7.25 (m, 4 H)

[3355] 실시예 176

[3356] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((3S)-2-(1-메틸에틸설폰아미도)펜탄-3-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[3357] 

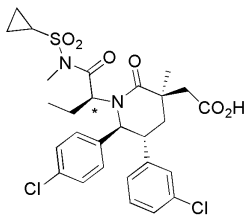
[3358] ** 입체화학은 확립되지 않음*

[3360] 실시예 174에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((3S)-2-히드록시펜탄-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (입체이성질체의 혼합물; 실시예 149, 단계 A) 및 프로판-2-설폰아미드로부터 표제 화합물을 제조하였다.

[3361] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.47 (t, *J*=7.83 Hz, 3 H) 1.20 (d, *J*=6.85 Hz, 3 H) 1.41 (dd, *J*=14.87, 6.85 Hz, 6 H) 1.51 - 1.60 (s, 3 H) 1.60 - 1.73 (m, 1 H) 1.80 - 2.00 (m, 2 H) 2.50 (t, *J*=13.89 Hz, 1 H) 2.72 - 2.81 (d, *J*=14.67 Hz, 1 H) 2.97 (d, *J*=14.67 Hz, 1 H) 3.07 - 3.23 (m, 2 H) 4.85 (d, *J*=10.96 Hz, 1 H) 6.87 (m, 1 H) 6.97 - 7.07 (m, 1 H) 7.07 - 7.19 (m, 2 H) 7.19 - 7.33 (m, 4 H).

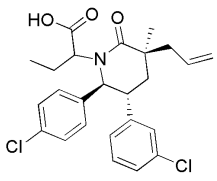
[3363] 실시예 177

[3364] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)-1-옥소부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[3365] 

[3366] ** 입체화학은 확인되지 않았음*

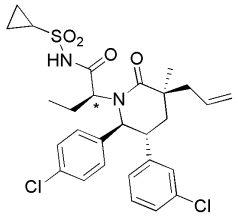
[3367] 단계 A. 2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부탄산

[3368] 

[3369] THF (5 mL) 내 메틸 2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트 (200 mg, 0.42 mmol; 실시예 91, 단계 A)의 교반된 용액에 물 (5 mL) 내 수산화 나트륨 (506 mg, 12.65 mmol)을 부가하고 반응물을 약 12시간 동안 환류 온도에서 가열하였다. 이 시간 후 반응물을 실온까지 냉각하고 EtOAc (80 mL) 및 1.0 M HCl (20 mL) 사이에 분배하였다. 분리된 수성 층을 EtOAc로 추출하고 (30 mL) 조합시킨 유기층을 $MgSO_4$상에서 건조하고, 여과하고 및 여액을 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

[3370] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 460.0 (M+1).

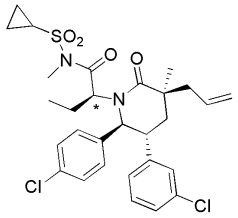
[3371] 단계 B. (S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-N-(시클로프로필설포닐)부탄아미드

[3372] 

[3373] * *입체화학은 확인되지 않았음*

[3374] DMF (2 mL) 내 2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부탄산 (140 mg, 0.304 mmol; 실시예 177, 단계 A)의 교반된 용액에 브로모트리피롤리딘-1-일포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (V) (354 mg, 0.76 mmol) 및 N, N-디이소프로필에틸아민 (0.11 mL, 0.61 mmol)를 부가하고 반응물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 이 시간 후 반응물을 EtOAc (60 mL) 및 1.0 M 수성 LiCl 용액 (20 mL)에 분배하였다. 분리된 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 증발시켰다. 컬럼 실리카 겔 상의 크로마토그래피(SiO_2, 헥산:EtOAc, 1:0 내지 1:1)에 의해 표제 화합물을 얻었다. 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 563.0 (M+1).

[3375] 단계 C. (S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-N-(시클로프로필설포닐)-N-메틸부탄아미드

[3376] 

[3377] * *입체화학은 확인되지 않았음*

[3378] DMF (1.0 mL) 내 (S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-N-(시클로프로필설포닐)부탄아미드 (8 mg, 0.014 mmol; 실시예 177, 단계 B)의 교반된 용액에 칼륨 카보네이트 (2.9 mg, 0.021 mmol) 및 요오도메탄 (1.1 μL, 0.017 mmol)을 실온에서 부가하였다. 반응물을 1 시간 동안 교반하였다. 이 시간 후 요오도메탄 (1.1 μL, 0.017 mmol) 및 칼륨 카보네이트 (2.9 mg, 0.021 mmol)을 더 부가하고 반응물을 실온에서 60 분 동안 교반하였다. 이 시간 후 반응물을 EtOAc (20 mL) 및 1.0 M LiCl (5 mL) 사이에 분배하였다. 분리된 유기층을 1.0 M LiCl (5 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 얻었다.

[3379] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 577.0 (M+1).

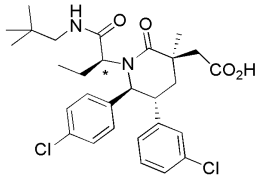
[3380] 단계 D. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)-1-옥소부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[3381] 실시예 71, 단계 F 에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-N-(시클로프로필설포닐)-N-메틸부탄아미드 (실시예 177, 단계 C)로부터 표제 화합물을 제조하였다.

[3382] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.30 (2 H, d, *J*=8.4 Hz), 7.15 - 7.25 (4 H, m), 6.94 (2 H, d, *J*=7.6 Hz), 4.79 - 4.93 (2 H, m), 3.31 (3 H, s), 3.08 - 3.17 (1 H, m), 2.92 (1 H, d, *J*=15.1 Hz), 2.70 (1 H, d, *J*=14.7 Hz), 2.08 - 2.19 (2 H, m), 1.72 (2 H, t, *J*=7.5 Hz), 0.92 - 1.39 (8 H, m), 0.84 - 0.91 (3 H, m). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 595.0 (M+1).

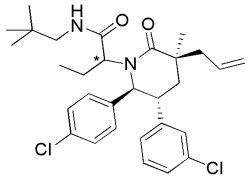
[3384] 실시예 178

[3385] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(네오펜틸아미노)-1-옥소부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[3386] 

[3387] * *입체화학은 확인되지 않았음*

[3389] 단계 A. 2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부탄산

[3390] 

[3391] * *입체이성질체의 혼합물*

[3393] 0 ℃의 건조 DMF (1195 μL) 내 2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부탄산 (110 mg, 0.24 mmol; 실시예 177, 단계 A 또는 실시예 1, 단계 F) 및 DIEA (0.050 ml, 0.287 mmol)의 교반된 용액에 HATU (109 mg, 0.287 mmol)를 부가하였다. 반응물을 0° 에서 5 분 교반하고, 이후 2 eq.의 네오펜틸 아민 (55.9 μL, 0.478 mmol; TCI America)을 부가하였다. 반응 용액을 LCMS에 의해 완료될 때까지 0 ℃에서 10 분 동안 교반하고, 이후 여과하였다. 역상 분취용 HPLC (Sunfire™ Prep C18 OBD 10 μm 컬럼 (Waters, Milford, MA), 35분의 기간에 걸쳐 물 내70 내지 100% MeCN의 구배 용리, 여기서 두 용매 모두 0.1% TFA를 함유함)에 의해 용액을 정제하여 표제 화합물을 에피머성 혼합물로서 얻었다.

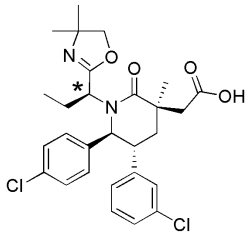
[3394] 단계 B. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(네오펜틸아미노)-1-옥소부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[3395] 실시예 71, 단계 F 에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-N-네오펜틸부탄아미드 (88 mg, 0.166 mmol) (실시예 178, 단계 A)로부터 표제 화합물을 수득하고, 이후 Sunfire C18 OBD 컬럼, 10 uM, (30 x 150 mm), Waters Corp (Milford, MA)을 사용한 역상 HPLC (용리액: 55% MeCN/물 (0.1% TFA), 등용매 용리)에 의해 잔사를 정제하였다.

[3396] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.79 (t, *J*=7.46 Hz, 3 H), 0.93 (s, 9 H), 1.26 (s, 2 H), 1.43 (s, 3 H), 1.78 (dquin, *J*=14.38, 7.29, 7.29, 7.29, 7.29 Hz, 1 H), 2.08 - 2.23 (m, 3 H), 2.81 (dd, *J*=13.20, 5.14 Hz, 1 H), 2.88 (s, 2 H), 3.09 (dd, *J*=13.20, 6.60 Hz, 1 H), 3.17 (ddd, *J*=12.78, 9.72, 3.67 Hz, 1 H), 3.92 (t, *J*=7.34 Hz, 1 H), 4.63 (d, *J*=9.78 Hz, 1 H), 6.75 (d, *J*=7.58 Hz, 1 H), 6.94 - 7.00 (m, 3 H), 7.10 (t, *J*=7.70 Hz, 2 H), 7.13 - 7.24 (m, 3 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 547 (M+1).

[3398] 실시예 179

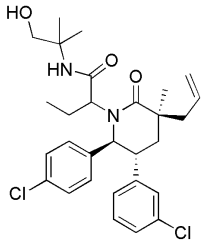
[3399] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(4,4-디메틸-4,5-디히드로옥사졸-2-일)프로필)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



[3400]

[3401] * 입체화학은 확인되지 않았음

[3402] 단계 A. 2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-N-(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)부탄아미드

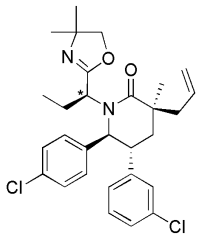


[3403]

[3404] * 입체이성질체의 혼합물

[3405] 0 ℃의 DMF (1672 μL) 내 2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-N-(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)부탄아미드 (실시예 177, 단계 A) 및 5 eq.의 2-아미노-2-메틸프로판-1-올 (80 μL, 0.836 mmol; Sigma-Aldrich)의 용액에 1.2 eq HATU (76 mg, 0.201 mmol)를 부가하였다. 반응 용액을 1시간 동안 교반하고 , 그 때에 LCMS에 의해 반응이 완료된 것으로 인정되었다. 반응 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 희석하고 $NaHCO_3$ (20mL), 1N HCl, 및 물로 세척하였다. 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하여 미정제 물질을 맑은 용액으로서 (잔여 DMF 존재) 얻었다. 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[3406] 단계 B. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(4,4-디메틸-4,5-디히드로옥사졸-2-일)프로필)-3-메틸피페리딘-2-온



[3407]

[3408] * 입체화학은 확인되지 않았음

[3409] DCM (1674 μL) 내 2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-N-(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)부탄아미드 (89 mg, 0.167 mmol; 실시예 179, 단계 A: 에피머성 혼합물)의 냉각 (-7 °C) 용액에 3 eq.의 디에틸아미노황 트리플루오라이드 (26.5 μL, 0.201 mmol)를 한방울씩 부가하였다. 반응 혼합물을 -7 °C에서 20 분 동안 교반하였다. 무수 K_2CO_3 (1.5 equiv)를 이후 일부분으로 부가하고 혼합물을 주변 온도까지 가온되도록 두었다. 반응물을 포화된 수성 $NaHCO_3$에 붓고, 2상성 혼합물을 EtOAc x 2로 추출하였다. 조합시킨 유기 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 여액을 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: 0 내지 20% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[3410] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.76 (t, *J*=7.46 Hz, 3 H), 1.08 (s, 3 H), 1.15 (s, 3 H), 1.24 (s, 3 H), 1.67 (s, 1 H), 1.82 (dt, *J*=14.43, 7.21 Hz, 1 H), 1.89 - 1.96 (m, 1 H), 2.00 - 2.11 (m, 1 H),

2.21 (dt, *J*=14.31, 7.27 Hz, 1 H), 2.61 (d, *J*=7.58 Hz, 2 H), 3.21 (ddd, *J*=13.14, 10.09, 3.18 Hz, 1 H), 3.64 (d, *J*=7.83 Hz, 1 H), 3.90 (d, *J*=7.83 Hz, 1 H), 4.12 (t, *J*=6.85 Hz, 1 H), 4.54 (d, *J*=10.27 Hz, 1 H), 5.16 (s, 1 H), 5.18 (d, *J*=3.18 Hz, 1 H), 5.81 - 5.93 (m, 1 H), 6.75 (d, *J*=7.58 Hz, 1 H), 7.00 (s, 3 H), 7.10 (t, *J*=7.70 Hz, 1 H), 7.15 (d, *J*=8.07 Hz, 1 H), 7.20 (d, *J*=8.31 Hz, 2 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 513 (M+1).

[3411] 추가 용리에 의해 다른 에피머: (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((R)-1-(4,4-디메틸-4,5-디히드로옥사졸-2-일)프로필)-3-메틸피페리딘-2-온을 얻었다.

[3412] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.96 (t, *J*=7.46 Hz, 3 H), 1.19 (s, 3 H), 1.27 (s, 3 H), 1.30 (s, 3 H), 1.65 (br. s., 1 H), 1.86 - 2.06 (m, 4 H), 2.60 (qd, *J*=14.06, 7.70 Hz, 2 H), 3.20 (ddd, *J*=13.27, 10.09, 3.30 Hz, 1 H), 3.79 - 3.89 (m, 2 H), 3.89 - 3.95 (m, 1 H), 4.49 (d, *J*=10.03 Hz, 1 H), 5.15 (s, 1 H), 5.18 (d, *J*=3.91 Hz, 1 H), 5.82 - 5.95 (m, 1 H), 6.72 (d, *J*=7.58 Hz, 1 H), 6.97 (t, *J*=1.83 Hz, 1 H), 7.08 - 7.13 (m, 1 H), 7.13 - 7.23 (m, 3 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 513 (M+1).

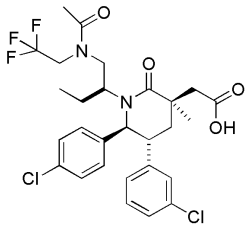
[3413] 단계 C. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(4,4-디메틸-4,5-디히드로옥사졸-2-일)프로필)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[3414] 실시예 71, 단계 F에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(4,4-디메틸-4,5-디히드로옥사졸-2-일)프로필)-3-메틸피페리딘-2-온 (53 mg, 0.103 mmol; 실시예 179, 단계 B)으로부터 표제 화합물을 얻었다.

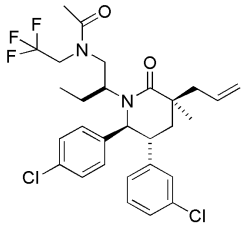
[3415] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.74 (t, *J*=7.46 Hz, 3 H) 1.08 (s, 3 H) 1.14 (s, 3 H) 1.41 (s, 3 H) 1.74 (dt, *J*=14.31, 7.03 Hz, 1 H) 2.04 - 2.12 (m, 1 H) 2.12 - 2.30 (m, 2 H) 2.76 (d, *J*=14.43 Hz, 1 H) 2.88 (d, *J*=14.18 Hz, 1 H) 3.24 (ddd, *J*=12.59, 9.66, 3.18 Hz, 1 H) 3.66 (d, *J*=8.07 Hz, 1 H) 3.88 (d, *J*=8.07 Hz, 1 H) 4.16 (t, *J*=6.72 Hz, 1 H) 4.60 (d, *J*=9.78 Hz, 1 H) 6.78 (d, *J*=7.58 Hz, 1 H) 6.99 - 7.06 (m, 2 H) 7.10 (t, *J*=7.82 Hz, 2 H) 7.14 - 7.18 (m, 1 H) 7.22 (d, *J*=8.31 Hz, 2 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 531 (M+1).

[3417] 실시예 180

[3418] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-(N-(2,2,2-트리플루오로에틸)아세트아미도)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산

[3419] 

[3420] 단계 A. N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부틸)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)아세트아미드

[3421] 

[3422] 실시예 28, 단계 C 에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-((2,2,2-트리플루오로에틸)아미노)부탄-2-일)피페리딘-2-온 (실시예 147, 단계 A)을 아세틸화하여 표제 화합물을 얻었다.

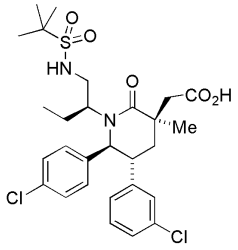
[3423] 단계 B. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-(N-(2,2,2-트리플루오로에틸)아세트아미도)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산

[3424] 실시예 71, 단계 F 에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부틸)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)아세트아미드 (실시예 180, 단계 A)로부터 표제 화합물을 얻었다.

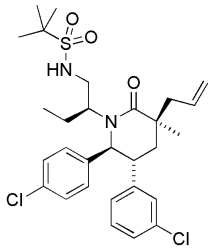
[3425] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 0.52 (t, *J* = 8.0 Hz, 3 H), 1.50 (s, 3 H), 1.61 (m, 1 H), 1.87 (m, 1 H), 1.90-2.40 (m, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 2.77 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 3.00 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 3.10-3.30 (m, 2 H), 3.43 (m, 1H), 3.85-4.05 (m, 3 H), 4.40 (d, *J* =8.0 Hz, 1 H), 6.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 7.01 (m, 2 H), 7.05-7.20 (m, 2 H), 7.25 (d, J =8.0 Hz, 2 H).

[3427] 실시예 181

[3428] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(1,1-디메틸에틸설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[3429] 

[3430] 단계 A. N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부틸)-2-메틸프로판-2-설폰아미드

[3431] 

[3432] 202.6 mg (0.454 mmol) (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 91, 단계 B) 및 2-메틸프로판-2-설폰아미드 (130 mg, 0.948 mmol, Oakwood)를 무수 톨루엔 (4.5mL)에 용해하였다. 시아노메틸렌트리부틸포스포란, 421 mg을, 주사기를 통해 반응 용기에 옮겼다. 첫번째 부가 2분 후에 부가적인 약 30 mg의 포스포란 시약을 부가하였다. 반응 혼합물을 34-41 ℃로 예열된 오일조에서 교반하였다. 반응을 LCMS에 의해 모니터링하였다. 부가적인 133 mg의 t-부틸설폰아미드를 부가하고 2 시간 15 분 후 반응 혼합물을 35 ℃에서 밤새 가열하였다.

[3433] 다음 날에, 26 시간, 15 분 전체 반응 시간 후에, 부가적인 133 mg의 t-부틸설폰아미드를 부가하였다. 30 분 후에, 부가적인 421 mg의 시아노메틸렌트리부틸포스포란을 부가하였다. 35 내지 40 ℃로의 가열을 밤새 계속하였다.

[3434] 세번째 날에, 반응은 LCMS에 의해 완료된 것으로 나타났다. 53 시간의 전체 반응 시간 후, 혼합물을 에틸 아세테이트 및 포화된 암모늄 클로라이드 사이에 분해하였다. 수성 상을 EtOAc로 역추출하고 2X, 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 여액을 진공에서 농축하고 잔사를 헥산 내 0 내지 30% EtOAc의 구배로 용리하는 24 g 실리카 컬럼 상에서 크로마토그래피 처리하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 조합하고 농축하여 표제 화합물을 회-백색 고체로서 얻었고, 이를 고진공 하에서 건조하였다. MS (ESI) m/z = 565 $[M+H]^+$.

[3435] 단계 B. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(1,1-디메틸에틸설폰아미도)부탄-2-일)-

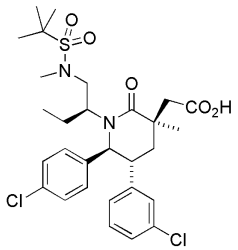
3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[3436] N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부틸)-2-메틸프로판-2-설폰아미드 (100mg, 0.177 mmol; 실시예 181, 단계 A)를 교반 막대를 포함하는 둥근 바닥 플라스크로 옮겼고, 이후 사염화탄소 (1.100 mL), 아세토니트릴 (1.1 mL), 및 물 (1.6 mL)을 옮겼다. 상기 플라스크를 나트륨 페리오데이트 (190 mg, 0.888 mmol) 및 루테늄(III) 클로라이드 히드레이트 (6 mg, 0.023 mmol)로 채우고, 및 생성된 적-갈색 현탁액을 주변 온도에서 격렬하게 교반하였다. 18시간 반응 시간, 부가적인 200 mg의 나트륨 페리오데이트를 또다른 2 mg의 루테늄(III) 클로라이드 히드레이트와 함께 부가하였다. 주변 온도에서 교반을 계속하였다. 4시간 후에, 반응물을 1.3 M 수성 HCl의 부가에 의해 퀀칭하고 에틸 아세테이트로 희석하였다. 생성된 혼합물을 여과하였다. 상 분리를 촉진하기 위해 포화 수성 NaCl 용액을 수성 상에 부가하였다. 조합시킨 유기물을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 및 진공에서 여액을 농축하였다. 생성된 잔사를 35 분의 코스에 걸쳐 물 내 50 내지 95% MeCN (두 용매 내 0.1%TFA)의 구배를 이용하여 용리하는 Sunfire™ 역상 분취 HPLC 컬럼 (Waters, Milford, MA) 상에서 크로마토그래피 처리하였다. HPLC에 의해 원하는 생성물을 고순도로 함유하는 분획을 조합하여 회전 증발기 상에서 휘발물의 스트리핑하고 동결건조하여 표제 화합물을 회-백색 고체로서 얻었다.

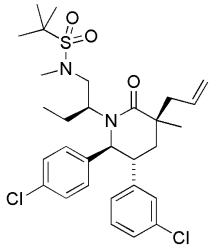
[3437] ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) d 0.46 (t, J = 7.58 Hz, 3 H), 1.30 - 1.42 (m, 9 H), 1.45 (s, 3 H), 1.52 - 1.66 (m, 1 H), 1.75 - 1.89 (m, 1 H), 1.96 - 2.10 (m, 1 H), 2.33 - 2.49 (m, 1 H), 2.64 (d, J = 13.45 Hz, 1 H), 2.72 - 2.83 (m, 1 H), 2.88 - 2.97 (m, 1 H), 2.97 - 3.07 (m, 1 H), 3.32 - 3.40 (m, 1 H), 3.86 - 4.05 (m, 1 H), 4.94 - 5.05 (m, 1 H), 6.79 - 7.45 (m, 8 H). MS (ESI) m/z = 583 $[M+H]^+$.

[3439] 실시예 182

[3440] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(N,2-디메틸프로판-2-일설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[3441] 

[3442] 단계 A. N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부틸)-N,2-디메틸프로판-2-설폰아미드

[3443] 

[3444] N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부틸)-2-메틸프로판-2-설폰아미드 (100 mg, 0.177 mmol; 실시예 181, 단계 A)를 DMF (2.5 mL)에 용해하고, 및 나트륨 히드라이드 (광물유 내 60% 분산액, 19 mg, 0.45 mmol)을 단일 부분으로 부가하였다. 25 분 후, 이 혼합물을 얼음-수조에서 0 ℃까지 냉각하고, 요오도메탄 (0.04 mL, 0.643 mmol)을 주사기에 의해 한방울씩 부가하였다. 혼합물을 주변 온도까지 점진적으로 가온되도록 두었고, 점진적으로 엷은 노란색 현탁액이 되었다. 2 시간 후 물 (2 mL)을 매우 조심스럽게 부가하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 및 포화된 수성 NH_4Cl 용액 사이에 분배하였다. 수성 상을 역-추출하고 (2X) 조합시킨 유기물을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고 (2X), 황산 나트륨

상에서 건조하고, 여과하고, 여액을 진공에서 농축하고 오일성 잔사를 헥산 내 0 내지 35% EtOAc의 구배로 용리되는 12 g 실리카 컬럼 상에서 크로마토그래피 처리하였다. 설폰아미드 생성물을 함유하는 분획들을 수집하여 농축하여 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI) m/z = 579 $[M+H]^+$.

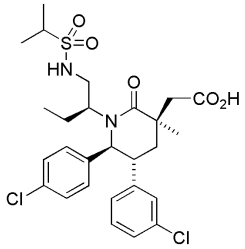
[3445] 단계 B. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(N,2-디메틸프로판-2-일설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[3446] 실시예 181, 단계 B 에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부틸)-N,2-디메틸프로판-2-설폰아미드 (실시예 182, 단계 A)로부터 화합물을 제조하였다. 수득된 미정제 물질을 메탄올에서 채취하여, 여과하고, 물 내 50 내지 100% MeCN의 구배 (두 용매 내 0.1% TFA)로 용리하는 Sunfire™ 역상 분취 HPLC 컬럼 (Waters, Milford, MA) 상의 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 휘발물질을 제거하고 현탁액을 최소 MeCN으로 다시-용해하고, 얼리고, 동결건조하여 표제 화합물을 회-백색 고체로서 얻었다.

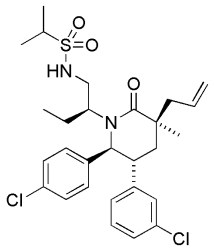
[3447] ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) d 0.51 (t, *J* = 7.21 Hz, 3 H), 1.32 - 1.48 (m, 12 H), 1.58 - 1.71 (m, 1 H), 1.78 - 1.92 (m, 1 H), 1.94 - 2.06 (m, 1 H), 2.43 (t, *J* = 13.69 Hz, 1 H), 2.63 (d, *J* = 13.20 Hz, 1 H), 2.71 - 2.88 (m, 2 H), 2.88 - 3.01 (m, 4 H), 3.28 (d, *J* = 2.93 Hz, 0 H), 3.32 - 3.35 (m, 1 H), 4.40 (br. s., 1 H), 4.79 (d, *J* = 10.76 Hz, 1 H), 6.96 - 7.09 (m, 3 H), 7.10 - 7.40 (m, 5 H). MS (ESI) m/z = 597 $[M+H]^+$.

[3449] 실시예 183

[3450] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(1-메틸에틸설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[3451] 

[3452] 단계 A. N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부틸)프로판-2-설폰아미드

[3453] 

[3454] 실시예 181, 단계 A에 기술된 바와 같이 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 91, 단계 B) 및 프로판-2-설폰아미드로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/z = 551 $[M+H]^+$.

[3455] 단계 B. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(1-메틸에틸설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

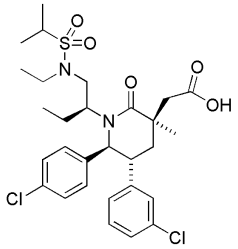
[3456] 실시예 181, 단계 B 에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부틸)프로판-2-설폰아미드 (실시예 183, 단계 A)로부터 표제 화합물을

수득하였다. 잔사를 물 내 50 내지 100% MeCN의 구배 (두 용매 내 0.1% TFA)로 용리하는 Sunfire™ 역상 분취 HPLC 컬럼 (Waters, Milford, MA) 상의 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 크로마토그래피 분획들을 조합하고 진공에서 농축하였다. 생성된 현탁액을 최소 MeCN의 부가에 의해 균질하게 만들고, 얼리고, 동결건조하여 표제 화합물을 얻었다.

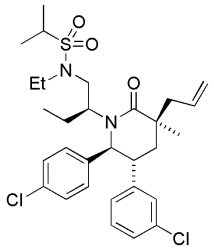
[3457] ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) d 0.45 (t, *J* = 7.58 Hz, 3 H), 1.35 (dd, *J* = 8.56, 6.85 Hz, 6 H), 1.41 (br. s., 3 H), 1.51 - 1.64 (m, 1 H), 1.83 (ddd, *J* = 14.43, 8.56, 7.34 Hz, 1 H), 2.05 (dd, *J* = 13.69, 2.93 Hz, 1 H), 2.39 (t, *J* = 13.69 Hz, 1 H), 2.64 (d, *J* = 13.45 Hz, 1 H), 2.80 (t, *J* = 9.29 Hz, 1 H), 2.87 - 3.04 (m, 2 H), 3.23 (dt, *J* = 13.51, 6.82 Hz, 1 H), 3.33 - 3.40 (m, 1 H), 3.85 (dd, *J* = 14.06, 10.15 Hz, 1 H), 4.96 (d, *J* = 11.00 Hz, 1 H), 6.36 - 7.71 (m, 8 H). MS (ESI) m/z = 569 $[M+H]^+$.

[3459] 실시예 184

[3460] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(N-에틸프로판-2-일설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[3461] 

[3462] 단계 A. N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부틸)-N-에틸프로판-2-설폰아미드

[3463] 

[3464] 실시예 182, 단계 A 에 기술된 것과 유사한 절차에 의해, 요오도메탄을 요오도에탄으로 대체하여 N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부틸)프로판-2-설폰아미드 (실시예 183, 단계 A)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/z = 579 $[M+H]^+$.

[3465] 단계 B. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(N-에틸프로판-2-일설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

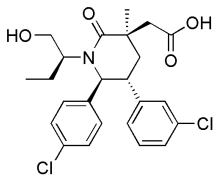
[3466] 실시예 71, 단계 F 에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부틸)-N-에틸프로판-2-설폰아미드 (실시예 184, 단계 A)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 잔사를 물 내 50 내지 100% MeCN의 구배(두 용매 내 0.1% TFA)로 용리하는 Sunfire™ C18 역상 분취 HPLC 컬럼 (Waters, Milford, MA)상에서 크로마토그래피 처리하였다. HPLC에 의해 고순도로 생성물을 함유하는 분획을 조합하고 회전 증발기 상에서 휘발물질을 스트리핑하였다. 현탁액을 최소 MeCN에서 다시-용해하고, 얼리고, 밤새 동결건조하여 표제 화합물을 백색 폼으로서 얻었다.

[3467] ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) d 0.52 (t, *J* = 7.21 Hz, 3 H), 1.09 - 1.20 (m, 3 H), 1.30 (d, *J* = 6.85 Hz, 3 H), 1.38 (d, *J* = 6.85 Hz, 3 H), 1.43 (s, 3 H), 1.56 - 1.69 (m, 1 H), 1.82 - 1.97 (m, 1 H), 2.01 (dd, *J* =

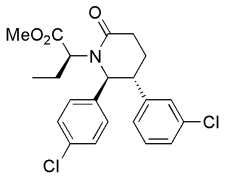
13.69, 2.93 Hz, 1 H), 2.41 (t, *J* = 13.69 Hz, 1 H), 2.64 (d, *J* = 13.20 Hz, 1 H), 2.82 (br. s., 1 H), 2.88 - 3.02 (m, 2 H), 3.15 - 3.25 (m, 1 H), 3.28 (d, *J* = 3.18 Hz, 1 H), 3.33 - 3.36 (m, 1 H), 3.40 - 3.55 (m, 1 H), 4.29 (d, *J* = 6.36 Hz, 1 H), 4.84 (br. d, *J* = 1.00 Hz, 1 H), 6.81 - 7.55 (m, 8 H). MS (ESI) m/z = 597 $[M+H]^+$.

[3469] 실시예 185

[3470] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

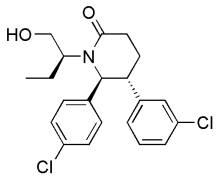
[3471] 

[3472] 단계 A. (S)-메틸 2-((2S,3R)-3-(3-클로로페닐)-2-(4-클로로페닐)-6-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트

[3473] 

[3474] 2-메틸테트라히드로푸란 (550 mL) 내 33.8 g (광물유 내 60%, 845 mmol)의 나트륨 히드라이드의 50 ℃ 용액에 2-메틸테트라히드로푸란 (550 mL) 내 240 g (750 mmol)의 (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)피페리딘-2-온 (실시예 1, 단계 E)의 용액을 45 분의 기간에 걸쳐 부가하였다. 부가적인 1.25 시간 후에 50 ℃에서, 105 mL (912 mmol)의 메틸 2-브로모부티레이트를 20 분의 기간에 걸쳐 부가하였다. 생성된 슬러리를 50 ℃에서 3.5 시간 동안 교반하고, 이후 실온까지 냉각하고 포화된 수성 NH_4Cl 용액으로 퀀칭하였다. 물을 부가하여 침전물을 용해하고 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (4X). 조합시킨 유기층을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고 (1X), Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (Biotage® Snap™ 컬럼 (Biotage, LLC, Charlotte, NC), 0 내지 35% EtOAc/DCM, 구배 용리)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 백색 오일성 고체로서 얻었다.

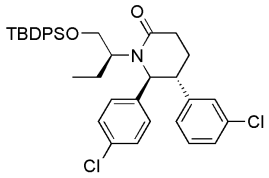
[3475] 단계 B. (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)피페리딘-2-온

[3476] 

[3477] 에틸 에테르 (850 mL) 내 48.5 g (115 mmol)의 (S)-메틸 2-((2S,3R)-3-(3-클로로페닐)-2-(4-클로로페닐)-6-옥소피페리딘-1-일)부타노에이트 (실시예 185, 단계 A)의 얼음-냉각된 용액에 5.96 g (90%, 246 mmol)의 리튬 보로히드라이드를 부가하였다. 생성된 밝은 노란색 용액을 0 ℃에서 3 시간 동안 교반하고, 이후 MeOH (2.5 mL) 및 더 많은 에틸 에테르 (100 mL)를 부가하였다. MeOH의 부가시 기체 발생이 관찰되었다. 40 분 후, 버블링이 진정될 때까지 1 N HCl을 주의하여 부가하여 반응물을 퀀칭하였다. 상기 혼합물을 EtOAc (2X)로 추출하고, 조합시킨 유기층을 포화된 수성 나트륨 클로라이드 (1X)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하여 표제 화합물을 백색 폼으로서 얻었다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 직접 다음 단계에 사용하였다.

[3478] 단계 C. (5R,6S)-1-((S)-1-(tert-부틸디페닐실릴옥시)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)피페리딘-

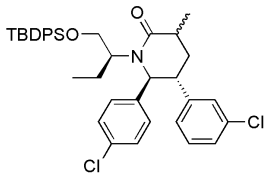
2-온



[3479]

[3480] DMF (350 mL) 내 44.7 g (114 mmol)의 (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)피페리딘-2-온 (실시예 185, 단계 B) 및 19.4 g (285 mmol)의 이미다졸의 용액에 39.4 mL (154 mmol)의 *tert*-부틸디페닐실릴 클로라이드를 부가하였다. 무색 용액을 실온에서 17 시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 및 에틸 에테르 사이에 분배하고 (3X), 이후 조합시킨 유기층을 포화된 수성 나트륨 클로라이드로 세척하고 (1X), Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (Biotage®Snap™컬럼 (Biotage, LLC, Charlotte, NC), 0 내지 60% EtOAc/헥산, 구배 용리)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 백색 폼으로서 얻었다.

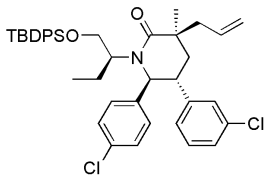
[3481] 단계 D. (5R,6S)-1-((S)-1-(tert-부틸디페닐실릴옥시)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-2-온



[3482]

[3483] 건조, 탈기된 THF (400 mL) 내 98.2 g (156 mmol)의 (5R,6S)-1-((S)-1-(tert-부틸디페닐실릴옥시)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)피페리딘-2-온 (실시예 185, 단계 C) 및 10.0 mL (160 mmol)의 메틸 요오드의 -78 ℃ 용액에 200 mL (200 mmol)의 탈기된 THF 내 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드의 1 M 용액을 20 분에 걸쳐 천천히 부가하였다. 오렌지색 용액을 -78 ℃에서 1.5 시간 동안 교반하고 이후 0 ℃까지 가온하고 부가적인 1.5 시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화된 수성 암모늄 클로라이드로 퀀칭하고, EtOAc로 추출하였다 (3X). 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (Biotage®Snap™컬럼; Biotage, LLC, Charlotte, NC), 5-55% EtOAc/헥산, 구배 용리)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 밝은 노란색 폼으로서 얻었다.

[3484] 단계 E. (3S,5R,6S)-3-알릴-1-((S)-1-(tert-부틸디페닐실릴옥시)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-2-온

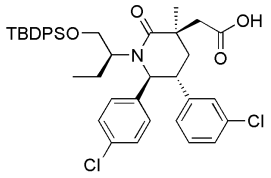


[3485]

[3486] 건조, 탈기된 THF (150 mL) 내 37.3 mL (266 mmol)의 디이소프로필아민의 -78 ℃ 용액에 100 mL (250 mmol)의 탈기된 헥산 내 n-부틸리튬의 2.5 M 용액을 캐뉼라를 통해 천천히 부가하였다. 밝은 노란색 용액을 -78 ℃에서 15 분 동안 교반하고, 이후 0 ℃까지 가온하고 부가적인 5 분 동안 교반하였다. 얼음-냉각된 LDA 용액에 건조, 탈기된 THF (210 mL) 내 85.7 g (133 mmol)의 (5R,6S)-1-((S)-1-(tert-부틸디페닐실릴옥시)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 185, 단계 D)의 용액을 캐뉼라를 통해 15 분의 기간에 걸쳐 부가하였다. 어두운 오렌지색 용액을 0 ℃에서 30 분 동안 교반하고 이후 34.5 mL (399 mmol)의 알릴 브로마이드를 주사기를 통해 빠르게 부가하였다. 20 초 후, 얼음 조를 제거하고 반응물을 실온 수조에 배치하고 부가적인 15 분 동안 교반하였다. 반응물을 포화된 수성 암모늄 클로라이드로 퀀칭하고, EtOAc로 추출하였다 (3X). 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 여과하고 여액을 농축하였다. 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (Biotage®Snap™ 컬럼; Biotage, LLC, Charlotte, NC), 6-14% EtOAc/헥산, 구배 용리)에 의해 잔사를 정제하여

표제 화합물을 백색 폼으로서 얻었다.

[3487] 단계 F. 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(tert-부틸디페닐실릴옥시)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[3488] 

[3489] 실시예 71, 단계 F 에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 (3S,5R,6S)-3-알릴-1-((S)-1-(tert-부틸디페닐실릴옥시)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 185, 단계 E)으로부터 표제 화합물을 제조하였다.

[3490] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 0.30 (t, J=7.53 Hz, 3 H) 1.17 (s, 9 H) 1.34 - 1.48 (m, 1 H) 1.53 (s, 3 H) 1.74 - 1.88 (m, 1 H) 1.93 - 2.03 (m, 1 H) 2.29 (t, J=13.69 Hz, 1 H) 2.69 (d, J=15.85 Hz, 1 H) 2.81 - 2.93 (m, 1 H) 2.98 - 3.08 (m, 1 H) 3.12 (d, J=15.65 Hz, 1 H) 3.52 (dd, J=10.66, 4.21 Hz, 1 H) 4.32 (t, J=10.27 Hz, 1 H) 4.71 (d, J=10.76 Hz, 1 H) 6.56 - 6.66 (m, 1 H) 6.91 - 6.97 (m, 1 H) 7.02 - 7.09 (m, 1 H) 7.12 - 7.18 (m, 1 H) 7.20 - 7.30 (m, 4 H) 7.33 - 7.51 (m, 6 H) 7.64 (td, J=7.83, 1.57 Hz, 4 H).

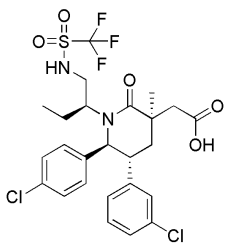
[3491] 단계 G. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[3492] THF (15 mL) 내 370 g (0.53 mmol)의 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(tert-부틸디페닐실릴옥시)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 (실시예 185, 단계 F)의 얼음-냉각된 용액에 2.60 mL (2.60 mmol)의 THF 내 TBAF의 1 M 용액을 부가하였다. 노란색 용액을 실온까지 가온하고 5 시간 동안 교반하였다. 이 때 2.60 mL (2.60 mmol)의 THF 내 TBAF의 1 M 용액을 부가하고 반응물을 부가적인 20 시간 동안 교반하였다. 반응물을 1 N HCl 및 EtOAc 사이에 분배하였다 (4X). 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 잔사를 역상 분취 HPLC (Sunfire™ Prep C_{18} OBD 10 μm 컬럼 (Waters, Milford, MA), 30 분의 기간에 걸쳐 물 내 40% MeCN 내지 물 내 80% MeCN의 구배 용리, 여기서 두 용매 모두 0.1% TFA를 함유함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

[3493] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.23-7.28 (2 H, m), 7.15-7.20 (1 H, m), 7.07-7.14 (1 H, m), 6.98-7.06 (3 H, m), 6.74 (1 H, d, J = 7.1 Hz), 4.55 (1 H, dd J = 9.8 Hz, 2.9 Hz), 3.71-3.79 (1 H, m), 3.58-3.66 (1 H, m), 3.19-3.28 (1 H, m), 3.07-3.16 (1 H, m), 2.96-3.03 (1 H, m), 2.75 (1 H, dd, *J* = 14.9 Hz, 2.9 Hz), 2.16-2.25 (1 H, m), 2.03-2.10 (1 H, m), 1.87-1.98 (1 H, m), 1.46 (3 H, s), 1.41-1.54 (m, 1 H), 0.63 (3 H, dd, *J* = 7.3 Hz, 3.3 Hz). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 464.1 (M+1).

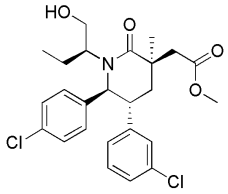
[3495] 실시예 186

[3496] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-(트리플루오로메틸설폰아미도)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산

[3497] 

[3498] 단계 A. 메틸 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소

피페리딘-3-일)아세테이트

[3499] 

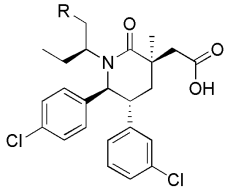
[3500] MeOH (2 mL) 및 벤젠 (8 mL) 내 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(tert-부틸디페닐실릴옥시)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 (실시예 185)의 용액을 디에틸 에테르 내 (트리메틸실릴)디아조메탄, 2.0 M (2.02 mL, 4.04 mmol)과 함께 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이 시간 후 혼합물을 농축하여 미정제 메틸 에스테르를 얻었고, 이를 THF 내 TBAF로 실온에서 30시간 동안 처리하였다. 혼합물을 농축하고 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (헥산 내 0 내지 100% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다. 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 478 (M+1).

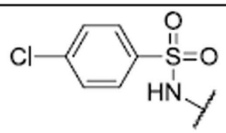
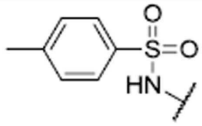
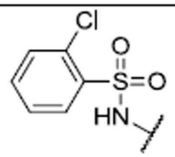
[3501] 단계 B. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-(트리플루오로메틸설폰아미도)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산

[3502] 아르곤 하에서 반응 용기를 톨루엔 (0.5 mL) 내 메틸 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트 (0.048 g, 0.1 mmol; 실시예 186, 단계 A), 2-(트리부틸포스포라닐리덴) 아세토니트릴 (0.036 g, 0.15 mmol) 및 트리플루오로메탄설폰아미드 (0.022 g, 0.15 mmol)로 채웠다. 상기 반응 용기 내의 반응 혼합물을 밀봉하고 110 ℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 컬럼 크로마토그래피에 의해 메틸 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-(트리플루오로메틸설폰아미도)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세테이트와 미공지 불순물의 혼합물을 얻었다. 이 혼합물을 에탄올 (0.5 mL) 내 LiOH (물 내 1N 용액, 0.3 mL)로 실온에서 3시간 동안 가수분해 하였다. HPLC 정제 (C18 컬럼, 0.1% TFA를 갖는, 물 내 10 내지 95% CH_3CN로 용리됨)에 의해 표제 화합물을 얻었다.

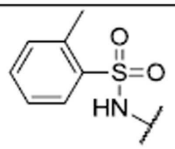
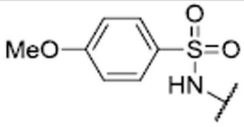
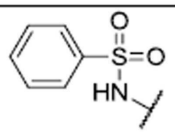
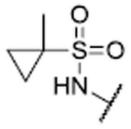
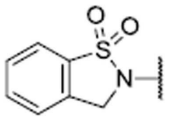
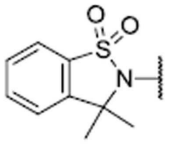
[3503] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.26 (2 H, br. s.), 7.15 - 7.20 (1 H, m), 7.12 (1 H, t, *J*=7.8 Hz), 7.05 (1 H, d, *J*=9.3 Hz), 6.95 (1 H, t, *J*=1.7 Hz), 6.75 (1 H, d, *J*=7.6 Hz), 6.49 (1 H, br. s.), 4.53 (1 H, d, *J*=10.3 Hz), 3.13 - 3.27 (3 H, m), 2.80 - 2.93 (3 H, m), 2.24 (1 H, t, *J*=13.8 Hz), 2.10 (1 H, dd, *J*=14.1, 3.1 Hz), 1.83 (1 H, br. s.), 1.55 - 1.66 (1 H, m), 1.49 (3 H, s), 0.71 (3 H, br. s.). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 595 (M+1).

[3504] 실시예 187 - 195를, 달리 명시되지 않는 한, 실시예 186, 단계 B에서 기룻된 것과 유사한 절차에 의해, 트리플루오로메탄설폰아미드를 적절한 시약으로 대체하여 메틸 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트 (실시예 186, 단계 A)로부터 제조하였다.

[3505] 

실시예	R	사용된 시약
187		4-클로로벤젠설폰아미드
188		4-메틸벤젠설폰아미드
189		2-클로로벤젠설폰아미드

[3506]

190		2-메틸벤젠설폰아미드
191		4-메톡시벤젠설폰아미드
192		벤젠설폰아미드
193		1-메틸시클로프로판-1-설폰아미드
194		2,3-디히드로-1,1-디옥소-1,2-벤즈이소티아졸
195		2,3-디히드로-3,3-디메틸-1,2-벤즈이소티아졸 1,1-디옥사이드

[3507]

[3508] 실시예 187

[3509] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(4-클로로페닐설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[3510] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.77 (2 H, m, *J*=8.6 Hz), 7.48 - 7.54 (2 H, m), 7.23 (2 H, d, *J*=8.1 Hz), 7.11 - 7.19 (2 H, m), 7.05 (2 H, d, *J*=5.9 Hz), 6.98 (1 H, s), 6.86 (1 H, d, *J*=7.3 Hz), 5.31 (2 H,

br. s.), 5.26 (3 H, br. s.), 4.78 (1 H, d, *J*=10.3 Hz), 3.43 (1 H, br. s.), 3.17 (2 H, ddd, *J*=13.5, 10.7, 2.9 Hz), 2.97 (1 H, d, *J*=14.4 Hz), 2.79 (1 H, d, *J*=14.4 Hz), 2.74 (1 H, d, *J*=13.7 Hz), 2.38 (1 H, t, *J*=13.8 Hz), 2.05 (1 H, dd, *J*=13.9, 2.9 Hz), 1.80 (1 H, dt, *J*=14.6, 7.5 Hz), 1.52 (3 H, s), 1.43 - 1.50 (1 H, m), 0.51 (3 H, t, *J*=7.1 Hz). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 637 (M+1).

[3512] 실시예 188

[3513] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(4-메틸페닐설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[3514] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.72 (2 H, m, *J*=8.3 Hz), 7.33 (2 H, m, *J*=8.1 Hz), 7.23 (2 H, d, *J*=8.1 Hz), 7.11 - 7.19 (2 H, m), 7.05 (2 H, d, *J*=6.6 Hz), 6.96 - 6.99 (1 H, m), 6.85 - 6.91 (1 H, m), 4.95 (1 H, br. s.), 4.83 (1 H, d, *J*=10.5 Hz), 3.49 (1 H, br. s.), 3.14 (2 H, ddd, *J*=13.4, 10.6, 2.8 Hz), 3.02 (1 H, d, *J*=14.9 Hz), 2.70 - 2.81 (2 H, m), 2.45 (3 H, s), 2.36 - 2.44 (1 H, m), 2.01 (1 H, dd, *J*=13.9, 2.9 Hz), 1.81 (1 H, dd, *J*=15.3, 7.5 Hz), 1.53 (3 H, s), 1.47 (1 H, ddd, *J*=14.2, 7.6, 4.3 Hz), 0.47 (3 H, t, *J*=7.5 Hz). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 617 (M+1).

[3516] 실시예 189

[3517] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(2-클로로페닐설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[3518] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.77 (2 H, m, *J*=8.6 Hz), 7.48 - 7.54 (2 H, m), 7.23 (2 H, d, *J*=8.1 Hz), 7.11 - 7.19 (2 H, m), 7.05 (2 H, d, *J*=5.9 Hz), 6.98 (1 H, s), 6.86 (1 H, d, *J*=7.3 Hz), 5.31 (2 H, br. s.), 5.26 (3 H, br. s.), 4.78 (1 H, d, *J*=10.3 Hz), 3.43 (1 H, br. s.), 3.17 (2 H, ddd, *J*=13.5, 10.7, 2.9 Hz), 2.97 (1 H, d, *J*=14.4 Hz), 2.79 (1 H, d, *J*=14.4 Hz), 2.74 (1 H, d, *J*=13.7 Hz), 2.38 (1 H, t, *J*=13.8 Hz), 2.05 (1 H, dd, *J*=13.9, 2.9 Hz), 1.80 (1 H, dt, *J*=14.6, 7.5 Hz), 1.52 (3 H, s), 1.43 - 1.50 (1 H, m), 0.51 (3 H, t, *J*=7.1 Hz). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 651 (M+1).

[3520] 실시예 190

[3521] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(2-메틸페닐설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[3522] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.89 (1 H, d, *J*=7.8 Hz), 7.46 - 7.52 (1 H, m), 7.31 - 7.38 (2 H, m), 7.23 (2 H, d, *J*=7.8 Hz), 7.12 - 7.18 (2 H, m), 7.06 (2 H, br. s.), 6.99 (1 H, s), 6.88 (1 H, d, *J*=7.1 Hz), 5.16 (1 H, br. s.), 4.85 (1 H, d, *J*=10.5 Hz), 4.46 (3 H, br. s.), 3.44 (1 H, br. s.), 3.11 - 3.22 (2 H, m), 2.99 (1 H, d, *J*=14.9 Hz), 2.73 - 2.84 (2 H, m), 2.67 (3 H, s), 2.36 - 2.47 (1 H, m), 2.04 (1 H, dd, *J*=13.9, 2.9 Hz), 1.80 (1 H, dt, *J*=14.7, 7.7 Hz), 1.53 (3 H, s), 1.45 (1 H, ddd, *J*=14.1, 7.6, 4.4 Hz), 0.46 (3 H, t, *J*=7.5 Hz). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 617 (M+1).

[3524] 실시예 191

[3525] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(4-메톡시페닐설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[3526] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.76 (2 H, d, *J*=8.8 Hz), 7.24 (2 H, d, *J*=7.8 Hz), 7.11 - 7.19 (2 H, m), 7.04 (1 H, br. s.), 7.01 (1 H, s), 6.98 (2 H, d, *J*=4.4 Hz), 6.88 (1 H, d, *J*=6.8 Hz), 4.92 (1 H, br. s.), 4.83 (1 H, d, *J*=10.5 Hz), 4.03 (3 H, br. s.), 3.89 (3 H, s), 3.49 (1 H, br. s.), 3.14 (2 H, t, *J*=10.8 Hz), 3.02 (1 H, d, *J*=14.9 Hz), 2.69 - 2.80 (2 H, m), 2.42 (1 H, t, *J*=13.8 Hz), 1.97 - 2.05 (1 H, m), 1.82 (1 H, dt, *J*=14.6, 7.5 Hz), 1.53 (3 H, s), 1.41 - 1.50 (1 H, m), 0.47 (3 H, t, *J*=7.3

Hz). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 633 (M+1).

[3528] 실시예 192

[3529] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(페닐설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[3530] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.84 (2 H, d, *J*=7.3 Hz), 7.62 (1 H, t, *J*=7.3 Hz), 7.55 (2 H, t, *J*=7.7 Hz), 7.24 (2 H, d, *J*=8.1 Hz), 7.12 - 7.19 (2 H, m), 7.05 (2 H, d, *J*=6.6 Hz), 6.98 (1 H, s), 6.87 (1 H, d, *J*=6.8 Hz), 5.03 (1 H, br. s.), 4.82 (1 H, d, *J*=10.5 Hz), 4.01 (2 H, br. s.), 3.49 (1 H, br. s.), 3.09 - 3.21 (2 H, m), 3.02 (1 H, d, *J*=14.9 Hz), 2.77 (2 H, d, *J*=14.7 Hz), 2.41 (1 H, t, *J*=13.8 Hz), 2.02 (1 H, dd, *J*=13.9, 2.7 Hz), 1.82 (1 H, dt, *J*=14.9, 7.6 Hz), 1.53 (3 H, s), 1.48 (1 H, ddd, *J*=14.2, 7.7, 4.5 Hz), 0.49 (3 H, t, *J*=7.5 Hz). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 603 (M+1).

[3532] 실시예 193

[3533] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(1-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[3534] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.24 (2 H, d, *J*=7.8 Hz), 7.10 - 7.17 (2 H, m), 7.03 (1 H, s), 7.06 (1 H, s), 6.95 - 6.97 (1 H, m), 6.84 - 6.89 (1 H, m), 4.88 (2 H, br. s.), 4.81 (2 H, d, *J*=10.5 Hz), 4.71 (1 H, br. s.), 3.71 (1 H, br. s.), 3.03 - 3.18 (3 H, m), 2.96 - 3.02 (1 H, m), 2.76 (1 H, d, *J*=14.7 Hz), 2.40 (1 H, t, *J*=13.8 Hz), 1.98 (1 H, dd, *J*=13.9, 2.9 Hz), 1.88 (1 H, dt, *J*=15.0, 7.5 Hz), 1.52 (3 H, s), 1.50 (3 H, s), 1.45 - 1.49 (1 H, m), 1.33 - 1.43 (2 H, m), 0.77 - 0.86 (2 H, m), 0.52 (3 H, t, *J*=7.5 Hz). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 581 (M+1).

[3536] 실시예 194

[3537] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(1,1-디옥시도벤조[d]이소티아졸-2(3H)-일)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[3538] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.91 (1 H, d, *J*=7.6 Hz), 7.66 - 7.72 (1 H, m), 7.60 - 7.65 (1 H, m), 7.43 (1 H, d, *J*=7.6 Hz), 7.25 (1 H, br. s.), 7.06 - 7.11 (1 H, m), 6.95 - 7.06 (3 H, m), 6.87 (1 H, s), 6.71 (1 H, d, *J*=7.6 Hz), 4.86 (1 H, d, *J*=10.3 Hz), 4.36 - 4.47 (2 H, m), 4.20 (1 H, dd, *J*=14.2, 10.5 Hz), 4.03 (5 H, br. s.), 3.24 (1 H, dd, *J*=14.7, 3.4 Hz), 3.01 - 3.15 (3 H, m), 2.74 (1 H, d, *J*=14.9 Hz), 2.32 (1 H, t, *J*=13.8 Hz), 1.95 - 2.07 (1 H, m), 1.90 (1 H, dd, *J*=13.8, 2.8 Hz), 1.53 (1 H, ddd, *J*=10.7, 7.4, 3.9 Hz), 1.49 (3 H, s), 0.53 (3 H, t, *J*=7.5 Hz). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 615 (M+1).

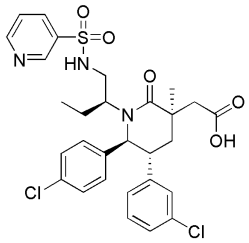
[3540] 실시예 195

[3541] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(3,3-디메틸-1,1-디옥시도벤조[d]이소티아졸-2(3H)-일)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

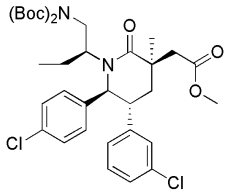
[3542] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.88 (1 H, d, *J*=7.6 Hz), 7.68 - 7.74 (1 H, m), 7.58 - 7.64 (1 H, m), 7.45 (1 H, d, *J*=7.8 Hz), 7.25 (1 H, br. s.), 7.02 - 7.12 (3 H, m), 6.99 (1 H, t, *J*=7.8 Hz), 6.94 (1 H, s), 6.75 (1 H, d, *J*=7.6 Hz), 5.02 (1 H, d, *J*=10.0 Hz), 4.24 (1 H, dd, *J*=14.8, 10.6 Hz), 3.15 (2 H, d, *J*=13.0 Hz), 3.03 - 3.13 (3 H, m), 2.92 (8 H, br. s.), 2.71 (1 H, d, *J*=15.4 Hz), 2.36 (1 H, t, *J*=13.6 Hz), 2.06 - 2.19 (1 H, m), 1.90 (1 H, dd, *J*=13.8, 3.1 Hz), 1.57 (3 H, s), 1.48 - 1.52 (4 H, m), 1.47 (3 H, s), 0.51 (3 H, t, *J*=7.5 Hz). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 643 (M+1).

[3544] 실시예 196

[3545] 2,2,2-트리플루오로아세트산 염으로서 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-(피리딘-3-설폰아미도)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산

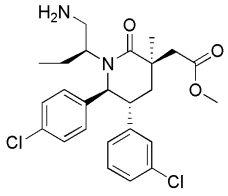
[3546] 

[3547] 단계 A. 메틸 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(비스(tert-부톡시카르보닐)아미노)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트

[3548] 

[3549] 톨루엔 (3 mL) 내 메틸 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트 (282 mg, 0.589 mmol; 실시예 186, 단계 A), 2-(트리부틸포스포라닐리덴)아세토니트릴 (171 mg, 0.707 mmol) 및 디-tert-부틸이미노디카보네이트 (256 mg, 1.179 mmol)의 용액을 아르곤 하에서 110 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 컬럼 정제 (헥산 내 0 내지 60% EtOAc)에 의해 표제 화합물을 얻었다. 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 677 (M+1).

[3550] 단계 B. 메틸 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-아미노부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트

[3551] 

[3552] 디옥산 내 단계 A에서 상기 제조된 메틸 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(비스(tert-부톡시카르보닐)아미노)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트 (167mg, 0.246 mmol)의 용액을 HCl (4M, 0.6 mL)과 함께 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (0 내지 20% MeOH/DCM)에 의해 표제 화합물을 얻었다. 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 477 (M+1).

[3553] 단계 C. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-(피리딘-3-설폰아미도)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산

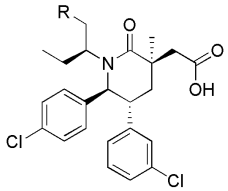
[3554] 피리딘 (0.3 mL) 내 메틸 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-아미노부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트 (13 mg, 0.027 mmol; 실시예 196, 단계 A) 및 피리딘-3-설포닐 클로라이드 (4.84 mg, 0.027 mmol)의 용액을 110 ℃에서 4시간 동안 교반하였다. 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (헥산 내 0 내지 60% EtOAc)에 의해 메틸 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-(피리딘-3-설폰아미도)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세테이트를 얻었다. 이를 에탄올 (0.5 mL) 내 LiOH (물 내 1N 용액, 0.3 mL)로 3시간 동안 실온에서 가수분해하였다. HPLC 정제 (C18 컬럼, 0.1% TFA를 갖는, 물 내 10 내지 95% CH_3CN로 용리됨)에 의해 표제 화합물을 2,2,2-트리플루오로아세트산과 함께 1:1 복합체로서 얻었다.

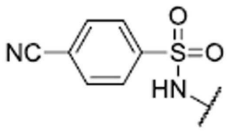
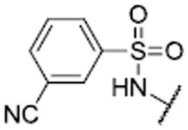
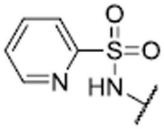
[3555] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 9.29 (1 H, br. s.), 8.90 (1 H, d, *J*=4.4 Hz), 8.32 (1 H, d, *J*=8.1

Hz), 7.66 - 7.76 (1 H, m), 7.15 (1 H, d, *J*=8.1 Hz), 7.10 (1 H, t, *J*=7.8 Hz), 7.02 (2 H, s), 7.06 (1 H, s), 6.94 (1 H, s), 6.74 (1 H, d, *J*=7.3 Hz), 4.60 (1 H, d, *J*=9.0 Hz), 3.18 (1 H, ddd, *J*=13.4, 10.4, 2.8 Hz), 2.86 (4 H, br. s.), 2.27 - 2.35 (3 H, m), 2.03 (2 H, dd, *J*=14.1, 3.1 Hz), 1.66 (1 H, br. s.), 1.54 - 1.64 (1 H, m), 1.48 (3 H, s), 0.72 (3 H, br. s.). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 604 (M+1).

[3556] 실시예 197 - 199를, 또한 실시예 196, 단계 C에 기술된 것과 유사한 절차에 의해, 피리딘-3-설포닐 클로라이드를 적절한 시약으로 대체하여 메틸 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-아미노부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트 (실시예 196, 단계 B)로부터 제조하였다.

[3557]



실시예	R	사용된 시약
197		4-시아노벤젠-1-설포닐 클로라이드
198		3-시아노벤젠-1-설포닐 클로라이드
199		피리딘-2-설포닐 클로라이드

[3558]

[3559] 실시예 197

[3560] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(4-시아노페닐설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[3561] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.95 (2 H, m, *J*=8.6 Hz), 7.81 - 7.87 (2 H, m), 7.22 (2 H, d, *J*=8.1 Hz), 7.16 - 7.20 (1 H, m), 7.11 - 7.16 (1 H, m), 7.06 (1 H, s), 6.98 (1 H, t, *J*=1.7 Hz), 6.80 (1 H, d, *J*=7.6 Hz), 5.41 (1 H, br. s.), 4.68 (1 H, d, *J*=10.0 Hz), 3.38 (1 H, br. s.), 3.17 (1 H, ddd, *J*=13.5, 10.5, 2.7 Hz), 2.98 (1 H, d, *J*=14.7 Hz), 2.78 (1 H, d, *J*=14.7 Hz), 2.69 - 2.76 (1 H, m), 2.35 (1 H, t, *J*=13.8 Hz), 2.00 - 2.08 (2 H, m), 1.55 (1 H, d, *J*=7.6 Hz), 1.52 (4 H, s), 0.59 (3 H, br. s.). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 628 (M+1).

[3563] 실시예 198

[3564] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(3-시아노페닐설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[3565] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 8.15 (1 H, t, *J*=1.5 Hz), 8.07 (1 H, d, *J*=7.8 Hz), 7.89 (1 H, dt, *J*=7.8, 1.2 Hz), 7.70 (1 H, t, *J*=7.9 Hz), 7.20 (2 H, d, *J*=7.8 Hz), 7.17 (1 H, dt, *J*=8.3, 1.5 Hz), 7.13 (1 H, t, *J*=7.7 Hz), 7.06 (1 H, s), 6.97 (1 H, s), 6.80 (1 H, d, *J*=7.3 Hz), 5.49 (1 H, br. s.), 4.68 (1 H, d, *J*=10.0 Hz), 3.40 (1 H, br. s.), 3.27 (1 H, br. s.), 3.17 (1 H, ddd, *J*=13.4, 10.5, 2.9 Hz), 2.97 (1 H, d, *J*=14.9 Hz), 2.80 (1 H, d, *J*=14.7 Hz), 2.76 (1 H, br. s.), 2.35 (1 H, t, *J*=13.7 Hz), 2.04 (1

H, dd, *J*=13.9, 2.9 Hz), 1.56 (1 H, d, *J*=7.1 Hz), 1.52 (3 H, s), 0.61 (3 H, br. s.). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 628 (M+1).

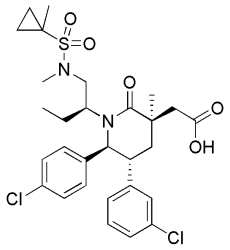
[3567] 실시예 199

[3568] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-(피리딘-2-설폰아미도)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산. 화합물을 2,2,2-트리플루오로아세트산 염으로서 얻었다.

[3569] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 8.73 (1 H, d, *J*=4.2 Hz), 7.93 - 8.04 (2 H, m), 7.53 - 7.60 (1 H, m), 7.18 - 7.24 (2 H, m), 7.11 - 7.18 (2 H, m), 7.00 - 7.09 (2 H, m), 6.98 (1 H, s), 6.87 (1 H, d, *J*=6.8 Hz), 5.54 (1 H, br. s.), 4.82 (1 H, d, *J*=10.5 Hz), 3.51 (1 H, br. s.), 3.22 (1 H, br. s.), 3.10 - 3.18 (1 H, m), 3.03 (1 H, d, *J*=14.9 Hz), 2.94 (1 H, dt, *J*=14.0, 4.1 Hz), 2.75 (1 H, d, *J*=14.9 Hz), 2.44 (1 H, t, *J*=13.7 Hz), 1.99 (4 H, dd, *J*=14.1, 2.8 Hz), 1.78 - 1.83 (3 H, m), 1.54 (3 H, s), 1.43 - 1.53 (2 H, m), 0.51 (3 H, t, *J*=7.3 Hz). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 604 (M+1).

[3571] 실시예 200

[3572] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(N,1-디메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

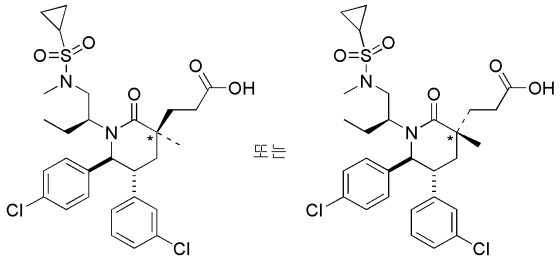
[3573] 

[3574] 톨루엔 (0.5 mL) 내 메틸 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(1-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트 (21.7 mg, 0.036 mmol; 실시예 193), 2-(트리부틸포스포라닐리덴)아세토니트릴 (8.8 mg, 0.036 mmol) 및 한 방울의 MeOH의 용액을 110 ℃에서 1시간 동안 교반하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 컬럼 정제 (헥산 내 0 내지 60% EtOAc)에 의해 메틸 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(N,1-디메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트를 얻었다. 이를 에탄올 (0.5 mL) 내 LiOH (물 내 1N 용액, 0.3 mL)로 실온에서 3시간 동안 가수분해하였다. HPLC 정제 (C18 컬럼, 0.1% TFA를 갖는, 물 내 10 내지 95% CH_3CN로 용리됨)에 의해 표제 화합물을 얻었다.

[3575] ^{1}H 1H NMR (500 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.26 (2 H, br. s.), 7.13 (2 H, d, *J*=3.7 Hz), 6.94 (2 H, br. s.), 6.88 (1 H, br. s.), 4.80 (1 H, d, *J*=9.5 Hz), 4.36 (1 H, br. s.), 2.96 - 3.12 (3 H, m), 2.86 - 2.93 (4 H, m), 2.79 (3 H, d, *J*=14.2 Hz), 2.69 (3 H, d, *J*=15.4 Hz), 2.41 - 2.64 (15 H, m), 1.96 (1 H, dd, *J*=14.4, 7.3 Hz), 1.84 (1 H, d, *J*=13.7 Hz), 1.55 - 1.64 (2 H, m), 1.53 (3 H, br. s.), 1.38 - 1.48 (6 H, m), 0.81 (2 H, br. s.), 0.51 (3 H, t, *J*=6.2 Hz). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 595 (M+1).

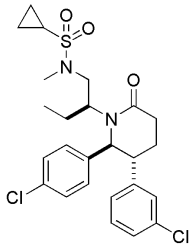
[3577] 실시예 201

[3578] 3-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)프로판산 또는 3-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)프로판산

[3579] 

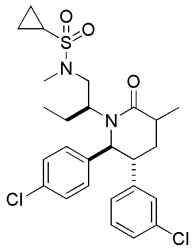
[3580] * 입체화학은 결정되지 않음

[3582] 단계 A. (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)피페리딘-2-온

[3583] 

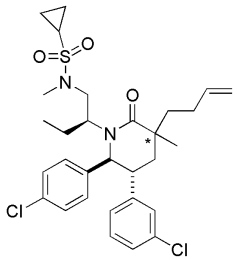
[3584] 100 mL의 톨루엔 내 (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)피페리딘-2-온(20.00 g, 51.0 mmol; 실시예 185, 단계 B) 및 N-메틸시클로프로판설폰아미드 (10.34 g, 76 mmol)의 혼합물에 시아노메틸렌트리부틸포스포란(20.51 mL, 76 mmol)을 실온에서 부가하였다. 생성된 혼합물을 130 ℃에서 12시간 동안 가열하고, 이후 실온까지 냉각하고 정제를 위한 실리카 겔 컬럼 상에 직접 로딩하고, DCM 내 0 내지 10% MeOH로 용리하여 표제 화합물을 얻었다. 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 509 (M+1).

[3585] 단계 B. N-((2S)-2-((2S,3R)-3-(3-클로로페닐)-2-(4-클로로페닐)-5-메틸-6-옥소피페리딘-1-일)부틸)-N-메틸시클로프로판설폰아미드

[3586] 

[3587] 실시예 185, 단계 D에 기술된 방법과 유사한 절차를 이용하여 N-((S)-2-((2S,3R)-3-(3-클로로페닐)-2-(4-클로로페닐)-6-옥소피페리딘-1-일)부틸)-N-메틸시클로프로판설폰아미드 (실시예 201, 단계 A)로부터 표제 화합물을 부분입체이성질체의 혼합물로서 얻었다. 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 523 (M+1).

[3588] 단계 C. N-((S)-2-((5R,6S)-3-(부트-3-에닐)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부틸)-N-메틸시클로프로판설폰아미드 (이성질체 1)

[3589] 

[3590] * 입체화학은 결정되지 않음

[3592] 탈기된 THF (10 mL) 내 N-((2S)-2-((2S,3R)-3-(3-클로로페닐)-2-(4-클로로페닐)-5-메틸-6-옥소피페리딘-1-일)부틸)-N-메틸시클로프로판설폰아미드 (2618 mg, 5.0 mmol; 실시예 201, 단계 B)의 용액에 리튬 디이소프로필아미드 (5.00 mL, 10.00 mmol)를 -15 ℃에서 부가하였다. -15 ℃에서 30 분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 -74 ℃까지 냉각하였다. 4-브로모부트-1-엔 (1.066 mL, 10.50 mmol)을 천천히 부가하였다. 반응 혼합물을 -74 ℃까지 3 시간 동안 교반하고 이후 실온까지 가온하고 이후 66시간 동안 실온에서 교반하였다. 여과하고 HPLC (C18 컬럼, 0.1% TFA를 갖는, 물 내 10 내지 95% CH_3CN으로 용리됨)에 의해 정제하여 표제 화합물을 첫번째 용리하는 이성질체로서 얻었다. 이의 입체이성질체를 나중에 용리하는 이성질체로서 얻었다.

[3593] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.22 (2 H, d, *J*=7.6 Hz), 7.10 - 7.17 (2 H, m), 6.96 (2 H, s), 6.90 - 6.95 (1 H, m), 5.90 (1 H, ddt, *J*=17.0, 10.3, 6.4, 6.4 Hz), 5.10 (1 H, dd, *J*=17.1, 1.5 Hz), 5.03 (1 H, dd, *J*=10.0, 1.5 Hz), 4.77 (1 H, d, *J*=10.5 Hz), 4.24 (1 H, br. s.), 3.07 (1 H, ddd, *J*=13.7, 10.6, 3.1 Hz), 2.90 (3 H, s), 2.74 - 2.87 (2 H, m), 2.24 - 2.37 (2 H, m), 2.11 - 2.21 (2 H, m), 2.00 (1 H, ddd, *J*=13.6, 10.1, 6.6 Hz), 1.78 - 1.93 (3 H, m), 1.60 - 1.70 (1 H, m), 1.58 (2 H, br. s.), 1.28 - 1.32 (3 H, m), 1.22 (2 H, d, *J*=3.2 Hz), 0.95 - 1.04 (2 H, m), 0.53 (3 H, t, *J*=7.5 Hz) . 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 577 (M+1).

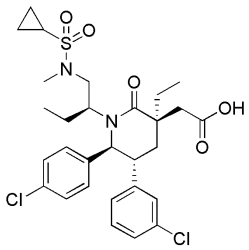
[3594] 단계 D. 3-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)프로판산 또는 3-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)프로판산

[3595] 실시예 71, 단계 F 에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 N-((S)-2-((5R,6S)-3-(부트-3-에닐)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부틸)-N-메틸시클로프로판설폰아미드 (이성질체1, 604 mg, 1.046 mmol; 실시예 201, 단계 C)로부터 표제 화합물을 얻었다.

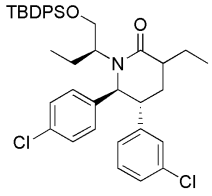
[3596] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.23 (2 H, d, *J*=7.4 Hz), 7.11 - 7.17 (3 H, m), 6.98 (2 H, m), 6.89 - 6.94 (1 H, m), 4.75 (1 H, d, *J*=11.3 Hz), 4.24 (1 H, br. s.), 3.17 (1 H, ddd, *J*=13.8, 10.8, 3.1 Hz), 2.89 (3 H, s), 2.63 - 2.82 (3 H, m), 2.55 (1 H, dd, *J*=8.5, 6.2 Hz), 2.39 - 2.52 (2 H, m), 2.27 - 2.39 (2 H, m), 1.82 - 1.94 (2 H, m), 1.73 (1 H, dd, *J*=13.7, 3.1 Hz), 1.48 - 1.65 (2 H, m), 1.28 - 1.33 (4 H, m), 1.17 - 1.25 (2 H, m), 0.95 - 1.04 (2H, m), 0.46 - 0.55 (3 H, m). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 595 (M+1).

[3598] 실시예 202

[3599] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-에틸-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[3600] 

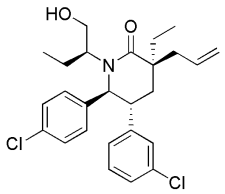
[3601] 단계 A. (5R,6S)-1-((S)-1-(tert-부틸디페닐실릴옥시)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-에틸피페리딘-2-온

[3602] 

[3603] 아르곤 하에서 THF (6 mL) 내 (5R,6S)-1-((S)-1-(tert-부틸디페닐실릴옥시)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-

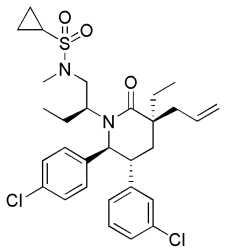
클로로페닐)피페리딘-2-온 (764 mg, 1.211 mmol; 실시예 185, 단계 C)의 -78℃ 용액에 THF 내 1.0M 리튬 디이소프로필 아미드 용액 (1.211 mL, 1.211 mmol)을 부가하였다. 혼합물을 30 분 동안 0 ℃까지 가온하였다. 혼합물을 -78 ℃까지 냉각하고 요오도에탄 (0.117 mL, 1.454 mmol)을 부가하였다. 생성된 용액을 0 ℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 용액으로 퀀칭하였다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: 5 내지 25% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물을 부분입체이성질체의 혼합물로서 얻었다.

[3604] 단계 B. (5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-에틸-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)피페리딘-2-온

[3605] 

[3606] (5R,6S)-1-((S)-1-(Tert-부틸디페닐실릴옥시)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-에틸피페리딘-2-온 (421 mg, 0.639 mmol; 실시예 202, 단계 A)을 톨루엔 (3 X)과 공비혼합하였다. THF (1.6 mL)을 부가하였다. 혼합물을 5 분 동안 아르곤으로 살포하고 이후 0℃까지 냉각하였다. THF 내 1.0 M 리튬 디이소프로필아미드 용액 (1.246 mL, 1.246 mmol)을 한방울씩 부가하였다. 25 분 후, 알릴 브로마이드 (0.166 mL, 1.917 mmol)를 한방울씩 부가하였다. 20 분 후, 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 용액으로 퀀칭하였다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 THF (3 mL)에 용해하고 THF 내 1.0M 테트라부틸암모늄 플루오라이드 용액 (2.335 mL, 2.335 mmol)을 부가하였다. 밤새 교반한 후, 혼합물을 5% 수성 HCl 및 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 유기층을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: 20 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물을 극성이 더 큰 주 부분입체이성질체로서 얻었다.

[3607] 단계 C. N-((2S)-2-((5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-에틸-2-옥소피페리딘-1-일)부틸)-N-메틸시클로프로판설폰아미드

[3608] 

[3609] (5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-에틸-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)피페리딘-2-온 (147 mg, 0.319 mmol; 실시예 202, 단계 B) 및 N-메틸시클로프로판설폰아미드 (129 mg, 0.958 mmol)를 톨루엔 (2 mL)에 용해하였다. 혼합물을 진공처리하고 아르곤 (5 X)으로 다시 채웠다. 시아노메틸렌트리부틸포스포란(0.251 mL, 0.958 mmol)을 부가하였다. 혼합물을 진공처리하고 아르곤 (5 X)으로 다시 채웠다. 혼합물을 70 ℃에서 2 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실리카 겔 상에 로딩하고 생성물을 5 내지 75% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리하여 표제 화합물을 얻었다.

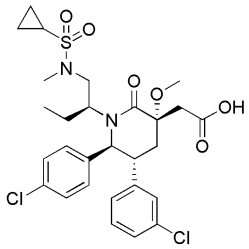
[3610] 단계 D. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-에틸-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[3611] 실시예 71, 단계 F 에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 N-((2S)-2-((5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-에틸-2-옥소피페리딘-1-일)부틸)-N-메틸시클로프로판설폰아미드 (실시예 202, 단계 C)로부터 표제 화합물을 얻었다.

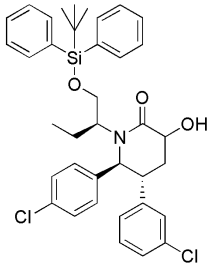
[3612] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.54 (t, *J*=7.53 Hz, 3 H) 0.85 - 1.10 (m, 7 H) 1.15 - 1.23 (m, 2 H) 1.51 - 1.65 (m, 1 H) 1.84 - 2.04 (m, 4 H) 2.15 - 2.25 (m, 1 H) 2.25 - 2.38 (m, 2 H) 2.69 - 2.82 (m, 1 H) 2.87 (s, 3 H) 2.93 - 3.10 (m, 2 H) 4.76 (d, *J*=10.37 Hz, 1 H) 6.84 (d, *J*=6.65 Hz, 1 H) 6.91 - 6.97 (m, 1 H) 7.08 - 7.17 (m, 2 H) 7.20 - 7.29 (m, 4 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 595.2 (M+1).

[3614] 실시예 203

[3615] 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메톡시-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

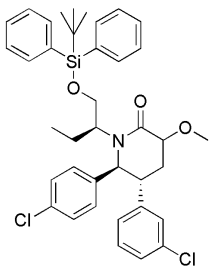
[3616] 

[3617] 단계 A. (5R,6S)-1-((S)-1-(tert-부틸디페닐실릴옥시)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-히드록시피페리딘-2-온

[3618] 

[3619] (5R,6S)-1-((S)-1-(Tert-부틸디페닐실릴옥시)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)피페리딘-2-온 (1.100 g, 1.744 mmol; 실시예 185, 단계 C)을 THF (8.72 mL)에 용해하고 아르곤으로 5 분 동안 살포하였다. 혼합물을 -78 ℃까지 냉각하고 THF 1.0 M 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 용액(2.093 mL, 2.093 mmol)을 한방울씩 부가하였다. 30 분 후, 퍼옥시비스(트리메틸실란) (0.413 mL, 1.918 mmol)을 한방울씩 부가하였다. 1 시간 후, 냉각조를 제거하였다. 밤새 교반한 후, 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 용액으로 퀀칭하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 EtOH (14 mL)에 용해하고 피리딘 p-톨루엔설포네이트 (131 mg, 0.523 mmol)를 부가하였다. 1 시간 후, 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 염기성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 유기층을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피 (40 g 컬럼, 용리액: 5 내지 50% 에틸아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

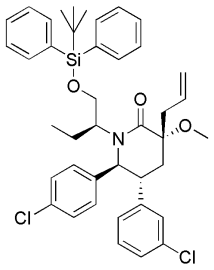
[3620] 단계 B. (5R,6S)-1-((S)-1-(tert-부틸디페닐실릴옥시)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메톡시피페리딘-2-온

[3621] 

[3622] THF (7.360 mL) 내

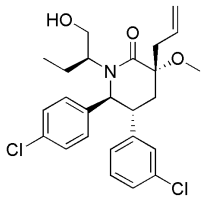
(5R,6S)-1-((S)-1-(tert-부틸디페닐실릴옥시)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-히드록시피페리딘-2-온 (476 mg, 0.736 mmol; 실시예 203, 단계 A)의 0 ℃ 용액에 나트륨 히드라이드 (58.9 mg, 1.472 mmol)를 부가하였다. 30 분 후, 요오도메탄 (0.092 mL, 1.472 mmol)을 부가하였다. 5 분 후, 냉각조를 제거하였다. 2 시간 후, 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 용액으로 퀀칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 유기층을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하여표제 화합물을 얻었다.

[3623] 단계 C. (3R,5R,6S)-3-알릴-1-((S)-1-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메톡시피페리딘-2-온

[3624] 

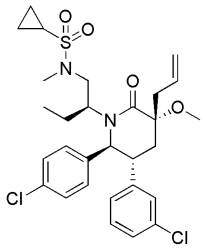
[3625] THF (7.49 mL) 내 (5R,6S)-1-((S)-1-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메톡시피페리딘-2-온 (495 mg, 0.749 mmol; 실시예 203, 단계 B)의 용액을 아르곤으로 5 분 동안 살포하고 0 ℃까지 냉각하였다. THF 내 1.0 M 리튬디이소프로필아미드 용액 (1.461 mL, 1.461 mmol)을 한방울씩 부가하였다. 내부 온도는 2 ℃를 초과하여 상승하지 않았다. 30 분 후, 알릴 브로마이드 (0.194 mL, 2.247 mmol)를 부가하였다. 냉각조를 실온 수조로 대체하였다. 70 분 후, 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 용액으로 퀀칭하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(40 g 컬럼, 용리액: 5 내지 30% 에틸 아세테이트/헥산)으로 정제하여 표제 화합물을 극성이 더 큰 부분입체이성질체로서 얻었다.

[3626] 단계 D. (3R,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)-3-메톡시피페리딘-2-온

[3627] 

[3628] THF (1 mL) 내 (3R,5R,6S)-3-알릴-1-((S)-1-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메톡시피페리딘-2-온 (260 mg, 0.371 mmol; 실시예 203, 단계 C)의 용액에 THF 내 1.0 M 테트라부틸암모늄 플루오라이드 용액 (1.484 mL, 1.484 mmol)을 부가하였다. 밤새 교반한 후, 혼합물을 물 및 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 포화 수성 NH_4Cl 용액을 부가하여 에멀젼을 분해하였다. 유기층을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(12 g 컬럼, 용리액: 35 내지 100% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[3629] 단계 E. N-((S)-2-((3R,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메톡시-2-옥소피페리딘-1-일)부틸)-N-메틸시클로프로판설폰아미드



[3630]

[3631] 톨루엔 (1.3 mL) 내 (3R,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)-3-메톡시피페리딘-2-온 (124 mg, 0.268 mmol; 실시예 203, 단계 D)의 용액에 N-메틸시클로프로판설폰아미드 (109 mg, 0.804 mmol)를 부가하였다. 혼합물을 진공처리하고 아르곤 (5 X)으로 다시 채웠다. 시아노메틸렌트리부틸포스포란(0.211 mL, 0.804 mmol)을 부가하였다. 혼합물을 진공처리하고 아르곤 (5 X)으로 다시 채웠다. 혼합물을 70 ℃ 오일조에서 12 시간 동안 가열하고 이후 실온까지 냉각하고 2일 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 실리카 겔 상에 로딩하고 생성물을 20 - 60% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리하였다. 잔사를 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(12 g 컬럼, 용리액: 10 내지 60% 에틸아세테이트/헥산)에 의해 1번 이상 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

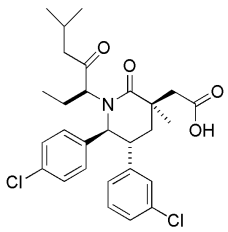
[3632] 단계 F. 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메톡시-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[3633] 실시예 71, 단계 F 에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 N-((S)-2-((3R,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메톡시-2-옥소피페리딘-1-일)부틸)-N-메틸시클로프로판설폰아미드 (실시예 203, 단계 E)로부터 표제 화합물을 얻었다.

[3634] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.59 (t, *J*=7.53 Hz, 3 H) 1.02 -1.05 (m, 2 H) 1.16 - 1.27 (m, 2 H) 1.59 - 1.77 (m, 1 H) 1.85 - 1.99 (m, 2 H) 2.22 - 2.40 (m, 1 H) 2.75 (d, *J*=13.30 Hz, 1 H) 2.84 - 2.98 (m, 6 H) 3.03 - 3.16 (m, 2 H) 3.26 (d, *J*=15.65 Hz, 1 H) 3.52 (s, 3 H) 4.99 (d, *J*=10.76 Hz, 1 H) 6.91 - 6.97 (m, 2 H) 7.02 (s, 1 H) 7.10 - 7.20 (m, 2 H) 7.22 - 7.31 (m, 3 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 597.1 (M+1).

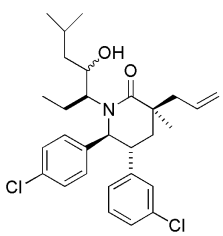
[3636] 실시예 204

[3637] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-6-메틸-4-옥소헵탄-3-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



[3638]

[3639] 단계 A. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((3S)-4-히드록시-6-메틸헵탄-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온



[3640]

[3641] 0 °C의 THF (5 mL) 내 (S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부타날 (1.755 mmol) (실시예 91, 단계 C)의 용액에 2 M 이소부틸마그네슘 브로마이드 (878 μL, 1.742 mmol)를 N_2 하에서 부가하였다. 반응물을 실온까지 가온되도록 두었다. 2 시간 동안 실온에서 교반한 후, 반응물을 포화된 NH_4Cl 용액으로 퀀칭하고 EtOAc로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 세척하고 (포화 수성 NaCl 용액), $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: 15 내지 35% EtOAc/헥산, 구배 용리)에 의해 정제하여 표제 화합물을 두 부분입체이성질체의 혼합물로서 얻었다.

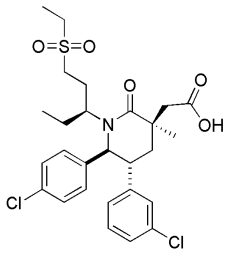
[3642] 단계 B. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-6-메틸-4-옥소헵탄-3-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[3643] 1.5 mL의 물, 1.0 mL의 아세토니트릴 및 1.0 mL의 CCl_4의 혼합물 내 120 mg (0.239 mmol)의 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((3S)-4-히드록시-6-메틸헵탄-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 204, 단계 A)의 빠르게 교반한 용액에 나트륨 페리오데이트 (204 mg, 0.995 mmol), 이후 루테늄(III) 클로라이드 히드레이트 (5.38 mg, 0.024 mmol)를 부가하였다. 2 시간 동안 격렬하게 교반한 후, 반응물을 산성화하고 (10% 시트르산) EtOAc로 희석하였다. 반응 혼합물을 셀라이트®(J.T. Baker, PhiUipsberg, NJ, 규조토)를 통해 여과하고 여액을 EtOAc로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 포화 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: 10 내지 20% iPrOH/헥산, 구배 용리)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

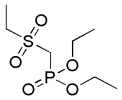
[3644] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 0.64 (t, *J* = 8.0 Hz, 3 H), 0.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 3 H), 0.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 3 H), 1.21 (m, 1 H), 1.39 (s, 3H), 1.82 (m, 1 H), 210-2.45 (m, 7 H), 2.87 (dd, *J* = 16.0, 12 Hz, 2 H), 3.09 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 3.26 (m, 1 H), 4.44 (d, *J* =8.0 Hz, 1 H), 6.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.90 - 6.02 (m, 3 H), 7.08 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.23 (d, J =8.0 Hz, 2 H); MS (ESI) 531.1 $[M + H]^+$.

[3646] 실시예 205

[3647] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(에틸설포닐)펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

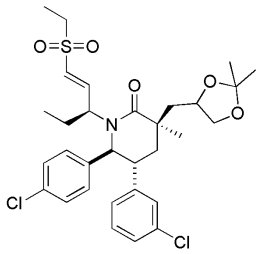
[3648] 

[3649] 단계 A. 디에틸 에틸설포닐메틸포스포네이트

[3650] 

[3651] 0°C의 디클로로메탄 (47.1 mL) 내 디에틸 에틸티오메틸포스포네이트 (Aldrich, St. Louis, MO) (0.912 mL, 4.71 mmol)의 교반된 용액에 메타-클로로퍼옥시벤조산(2.63 g, 15.2 mmol)을 부가하였다. 반응 혼합물을 2 °C에서 24 시간 동안 교반하였다. 반응 용매를 진공에서 제거하고, 미정제 물질을 디에틸 에테르로 희석하고, 이후 포화된 중탄산 나트륨 (3X)으로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 회-백색 고체로서 얻었다.

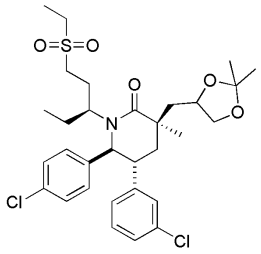
[3652] 단계 B. (3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)-1-((S,E)-1-(에틸설포닐)펜트-1-엔-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온



[3653]

[3654] -78 ℃의 THF (2.60 mL) 내 디에틸 에틸설포닐메틸포스포네이트 (153 mg, 0.625 mmol; 실시예 202, 단계 A)의 교반된 용액에 부틸리튬 (177 μL, 0.443 mmol)을 부가하였다. 30 분 후, THF (0.50 mL) 내 (2S)-2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부타날 (135 mg, 0.260 mmol; 실시예 150, 단계 D)의 용액을 부가하였다. 반응물을 15 분 동안 -78 ℃에서 교반하고 이후 2 °C에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화된 암모늄 클로라이드 및 EtOAc 사이에 분배시키고 (2X) , 이후 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(4 g 컬럼, 용리액: 0 내지 40% EtOAc / 헥산)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 회-백색 고체로서 얻었다.

[3655] 단계 C. (3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)-1-((S)-1-(에틸설포닐)펜탄-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온



[3656]

[3657] 25 °C의 1,2-디클로로에탄 (1.07 mL) 내 (3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)-1-((S,E)-1-(에틸설포닐)펜트-1-엔-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (65.0 mg, 0.107 mmol; 실시예 205, 단계 B)의 용액에 크랩트리 촉매(Crabtree's catalyst) (7.74 mg, 9.61 μmol)를 부가하였다. 반응 시스템 (수소첨가 폭탄)을 수소 기체로 씻어내고 3X, 3447.38 킬로파스칼에서 수소로 가압하고, 반응물을 25 °C에서 24 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, DCM으로 세척하였다, 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 회-백색 고체로서 얻었다.

[3658] 단계 D. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(에틸설포닐)펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

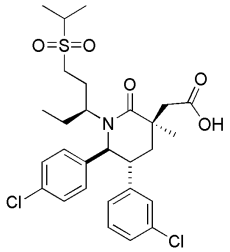
[3659] 25 °C의 THF (1.15 mL) 내 (3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)-1-((S)-1-(에틸설포닐)펜탄-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (70.0 mg, 0.115 mmol; 실시예 202, 단계 C)의 교반된 용액에 존스 시약(Jones' Reagent) (크롬 (VI) 옥사이드) (138 μL, 0.172 mmol)의 용액을 부가하고 반응 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 및 EtOAc 사이에 분배하고 (2X), 이후 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 역상 고압 액체 실리카 겔 상의 크로마토그래피(Eclipse 컬럼 (Agilient Technologies, Santa Clara, CA), 용리액: 30-75% 아세토니트릴 / 물)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 회-백색 고체로서 얻었다.

[3660] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.58 (t, *J* = 7.34 Hz, 3 H), 1.43 (t, *J* = 7.46 Hz, 3 H), 1.49 (s, 3 H), 1.51 - 1.57 (m, 1 H), 1.86 (dt, *J* = 14.55, 7.40 Hz, 1 H), 1.98 (dd, *J* = 12.84, 5.75 Hz, 1 H), 2.04 (dd, *J* = 13.94, 2.45 Hz, 1 H), 2.16 - 2.23 (m, 2 H), 2.76 (d, *J* = 15.16 Hz, 1 H), 2.97 - 3.04 (m, 5

H), 3.11 - 3.20 (m, 1 H), 3.24 - 3.38 (m, 1 H), 4.58 (d, *J* = 10.51 Hz, 1 H), 6.75 (d, *J* = 7.58 Hz, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 7.05 (d, *J* = 4.89 Hz, 2 H), 7.09 - 7.14 (m, 1 H), 7.14 - 7.18 (m, 1 H), 7.23 - 7.27 (m, 2 H); MS (ESI) 554.2 $[M+H]^+$.

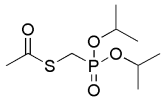
[3662] 실시예 206

[3663] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(이소프로필설포닐)펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



[3664]

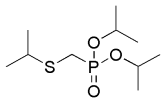
[3665] 단계 A. S-(디이소프로폭시포스포릴)메틸 에탄티오레이트



[3666]

[3667] N,N-디메틸포름아미드 (15.4 mL) 내 디이소프로필 브로모메틸포스포네이트 (5.00 g, 19.3 mmol)의 교반된 용액에 칼륨 티오아세테이트 (3.75 g, 32.8 mmol)를 이후 테트라부틸암모늄 요오드 (0.36 g, 0.97 mmol)를 부가하였다. 반응 혼합물을 85 °C에서 2.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고 물 및 EtOAc 사이에 분배하고(3X) 층들을 분리하였다. 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(24 g 컬럼, 용리액: 0 내지 90% EtOAc / 헥산)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 회-백색 고체로서 얻었다.

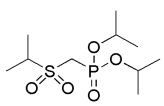
[3668] 단계 B. 디이소프로필 이소프로필티오메틸포스포네이트



[3669]

[3670] 0 °C의 메탄올 (39.3 mL) 내 S-(디이소프로폭시포스포릴)메틸 에탄티오레이트 (1.00 g, 3.93 mmol; 실시예 206, 단계 A)의 교반된 용액에 나트륨 메톡사이드 (7.87 mL, 3.93 mmol)를, 이후 2-브로모프로판 (0.44 mL, 4.72 mmol)을 부가하였다. 반응물을 25 °C에 16 시간 동안 교반하였다. 반응 용매를 진공에서 제거하고 미정제 물질을 물 및 EtOAc 사이에 분배하고 (2X) 층들을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc로 추출하고 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(40 g 컬럼, 용리액: 0 내지 75% DCM / 헥산)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 회-백색 고체로서 얻었다.

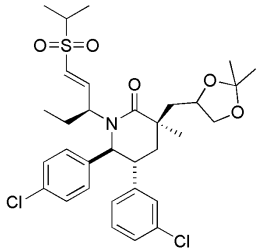
[3671] 단계 C. 디이소프로필 이소프로필설포닐메틸포스포네이트



[3672]

[3673] 디이소프로필 이소프로필티오메틸포스포네이트를 실시예 205, 단계 A에 기술된 절차에 의해 표제 화합물로 전환시키고 회-백색 고체로서 분리하였다.

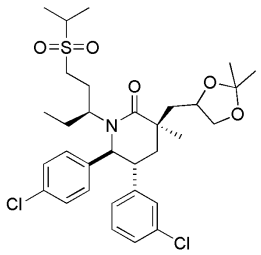
[3674] 단계 D. (3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)-1-((S,E)-1-(이소프로필설포닐)펜트-1-엔-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온



[3675]

[3676] (2S)-2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부타날 (실시예 150, 단계 D)을 실시예 205, 단계 B에 기술된 바와 같이 표제 화합물로 전환시키고 회-백색 고체로서 분리하였다.

[3677] 단계 E. (3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)-1-((S)-1-(이소프로필설포닐)펜탄-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온



[3678]

[3679] (3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)-1-((S,E)-1-(이소프로필설포닐)펜트-1-엔-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온을 실시예 205, 단계 C에 기술된 바와 같이 표제 화합물로 전환시키고 회-백색 고체로서 분리하였다.

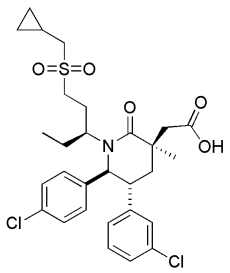
[3680] 단계 F. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(이소프로필설포닐)펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[3681] (3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)-1-((S)-1-(이소프로필설포닐)펜탄-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온을 실시예 205, 단계 D 에 기술된 바와 같이 표제 화합물로 전환시키고 회-백색 고체로서 분리하였다.

[3682] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.55 (t, *J* = 6.55 Hz, 3 H), 1.43 (d, *J* = 6.26 Hz, 6 H), 1.49 (br. s., 3 H), 1.81 - 1.96 (m, 1 H), 1.98 - 2.10 (m, 2 H), 2.14 - 2.25 (m, 1 H), 2.27 - 2.41 (m, 1 H), 2.77 (d, *J* = 15.85 Hz, 2 H), 2.95 - 3.07 (m, 3 H), 3.09 - 3.19 (m, 2 H), 3.19 - 3.31 (m, 1 H), 4.65 (d, *J* = 10.56 Hz, 1 H), 6.75 (d, *J* = 7.24 Hz, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 7.01 - 7.10 (m, 2 H), 7.12 (d, *J* = 7.63 Hz, 1 H), 7.14 - 7.19 (m, 1 H), 7.23 - 7.27 (m, 2 H); MS (ESI) 568.2 $[M+H]^+$.

[3683] 실시예 207

[3684] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(시클로프로필메틸설포닐)펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



[3685]

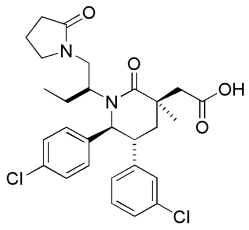
[3686] (2S)-2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부타날 (실시예 150, 단계 D)과 디이소프로필 (시클로프로필메틸설포닐)메틸포스포네이트

(실시예 206 단계 A 및 B의 절차와 유사하게 회-백색 고체로서 제조됨)를 실시예 205에 기술된 순서에 의해 표제 화합물로 전환시켰다. 상기 표제 화합물은 회-백색 고체이다.

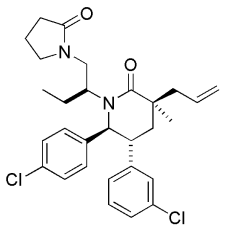
[3687] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.39 - 0.48 (m, 2 H), 0.56 (t, *J* = 7.10 Hz, 3 H), 0.74 - 0.86 (m, 2 H), 1.13 - 1.25 (m, 1 H), 1.48 (br. s., 3 H), 1.51 - 1.59 (m, 1 H), 1.79 - 1.94 (m, 1 H), 1.97 - 2.11 (m, 2 H), 2.13 - 2.24 (m, 1 H), 2.24 - 2.42 (m, 1 H), 2.78 (d, *J* = 14.87 Hz, 1 H), 2.92 (d, *J* = 5.28 Hz, 2 H), 2.97 - 3.11 (m, 3 H), 3.16 (t, *J* = 11.54 Hz, 1 H), 3.21 - 3.33 (m, 1 H), 4.62 (d, *J* = 10.37 Hz, 1 H), 6.75 (d, *J* = 7.04 Hz, 1 H), 6.96 (br. s., 1 H), 7.01 - 7.20 (m, 4 H), 7.21 - 7.27 (m, 2 H); MS (ESI) 580.2 $[M+H]^+$.

[3689] 실시예 208

[3690] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-(2-옥소피롤리딘-1-일)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산

[3691] 

[3692] 단계 A. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(2-옥소피롤리딘-1-일)부탄-2-일)피페리딘-2-온

[3693] 

[3694] DCE/MeOH (3/1, 4.0 mL) 내 (S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부타날 (84 mg, 0.189 mmol; 실시예 91, 단계 C), 에틸 4-아미노부티레이트 히드로클로라이드 (127 mg, 0.756 mmol) 및 아세트산 (3 방울)의 용액에 나트륨 트리아세톡시히드로보레이트(200 mg, 0.945 mmol)를 25°C에서 부가하였다. 25 °C에서 18 시간 동안 교반한 후, 얼음-냉각 포화된 수성 $NaHCO_3$ 용액을 부가하여 반응물을 퀀칭하고 DCM으로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 세척하고 (1×포화 수성 NaCl 용액) 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 역상 분취용 HPLC (0.1% TFA를 갖는 물 내 아세토니트릴, 구배 용리)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

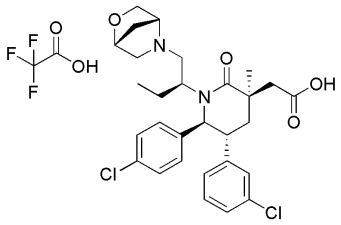
[3695] 단계 B. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-(2-옥소피롤리딘-1-일)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산

[3696] 실시예 71, 단계 F 에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 ((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(2-옥소피롤리딘-1-일)부탄-2-일)피페리딘-2-온 (실시예 208, 단계 A)으로부터 표제 화합물을 얻었다.

[3697] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 0.55 (t, *J* = 8.0 Hz, 3 H), 1.52 (s, 3 H), 1.65 (m, 1 H), 1.90-2.28 (m, 5 H), 2.58 (m, 2 H), 2.75 (d, *J* = 12.0 Hz,1 H), 3.02 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H), 3.08 (m, 3 H), 3.47 (m, 2 H), 3.99 (m, 1 H), 4.37 (d, *J* =12.0 Hz, 1 H), 6.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.89 - 6.00 (m, 3 H), 71.0 (t, J= 8.0 Hz, 1 H), 7.16 (m, 1 H), 7.26 (d, *J* = 4.0 Hz, 2 H); MS (ESI) 531.1 $[M + H]^+$.

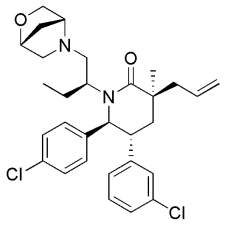
[3698] 실시예 209

[3699] 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-((1R,4R)-2-옥사-5-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-5-일)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 - TFA 염



[3700]

[3701] 단계 A. (3S,5R,6S)-1-((S)-1-((1R,4R)-2-옥사-5-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-5-일)부탄-2-일)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-2-온



[3702]

[3703] DCE (2 mL) 내 (S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부타날 (100 mg, 0.224 mmol; 실시예 91, 단계 C)의 용액에 (1R,4R)-2-옥사-5-아자바이시클로[2.2.1]헵탄 (Butora, G.; Goble, S.; Pastemak, A.; Yang, L.; Zhou, C.; Moyes, C. 미국 특허 공개 제2008/0081803호 (50 mg, 0.504 mmol)을 부가하고 이후 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (95 mg, 0.448 mmol) 및 아세트산 (1.2 μL, 0.022 mmol)을 부가하였다. 밤새 교반한 후, 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 퀀칭하였다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2X). 조합시킨 유기층을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: 1 내지 5% 메탄올/디클로로메탄)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[3704] 단계 B. 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-((1R,4R)-2-옥사-5-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-5-일)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 - TFA 염

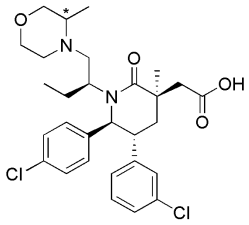
[3705] THF (0.8 mL), 물 (0.4 mL), 및 *t*-부탄올 (0.4 mL) 내 (3S,5R,6S)-1-((S)-1-((1R,4R)-2-옥사-5-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-5-일)부탄-2-일)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-2-온 (87 mg, 0.17 mmol; 실시예 209, 단계 A)의 용액에 4-메틸모폴린 N-옥사이드 (29mg, 0.25mmol) 및 5 방울의 4% 수성 OsO_4를 부가하였다. 18 시간 후, 존스 시약 (0.20 mL) 을 부가하였다. 24 시간 후, 혼합물에 50 mL 물을 부가하고 이후 상기 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3X). 조합시킨 유기층을 물로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축하였다. 잔사를 역상 분취용 HPLC (컬럼: Gemini-NX C_{18} 5um 컬럼; Phenomonex, Torrance, CA; 용리액: 0 내지 100% MeCN +물 내 0.1% TFA + 0.1% TFA, 20분에 걸쳐)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[3706] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.95 - 1.17 (m, 3 H) 1.30 - 1.53 (m, 5 H) 1.75 - 1.95 (m, 1 H) 2.03 - 2.17 (m, 2 H) 2.18 - 2.32 (m, 2 H) 2.37 - 2.54 (m, 1 H) 2.59 - 2.79 (m, 2 H) 2.80 - 2.94 (m, 1 H) 3.17 - 3.32 (m, 1 H) 3.73 - 3.93 (m, 2 H) 3.95 - 4.14 (m, 1 H) 4.40 - 4.55 (m, 2 H) 4.56 - 4.65 (m, 1 H) 4.90 - 5.23 (m, 1 H) 6.58 - 6.73 (m, 1 H) 6.93 - 7.02 (m, 1 H) 7.04 - 7.09 (m, 1 H) 7.14 (d, *J*=7.43 Hz, 2 H) 7.23 - 7.36 (m, 3 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 545.2 (M+1).

[3708] 실시예 210

[3709] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-((S)-3-메틸모폴리노)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 또는 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-((R)-3-메틸

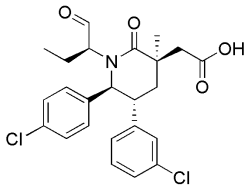
모폴리노)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



[3710]

[3711] *입체화학은 결정되지 않음

[3713] 단계 A. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((2S)-1-옥소부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산



[3714]

[3715] 디클로로메탄 (2 mL) 내 옥살릴 클로라이드 (0.166 mL, 0.332 mmol)의 -78℃ 용액에 디메틸설폭사이드 (0.047 mL, 0.663 mmol)를 한방울씩 부가하였다. 10 분 후, 디클로로메탄 (2 mL) 내 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 (140 mg, 0.301 mmol; 실시예 185)을 한방울씩 부가하였다. 15 분 후, 트리에틸아민 (0.210 mL, 1.507 mmol)을 한방울씩 부가하였다. 혼합물을 0 ℃에서 10 분 동안 가온하고 이후 10% 수성 시트르산으로 퀀칭하였다. 혼합물 물로 희석하고 디클로로메탄으로 추출하였다 (2 X). 조합시킨 유기층을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하여 표제 화합물을 얻었다.

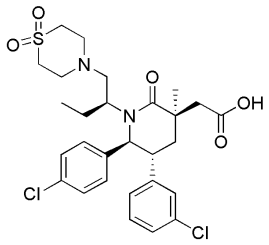
[3716] 단계 B. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((2S)-1-(3-메틸모폴리노)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[3717] 1,2-디클로로에탄 (15 mL) 내 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-옥소부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산 (960 mg, 2.076 mmol; 실시예 210, 단계 A)의 용액에 3-메틸모폴린 (Enamine Ltd, Kiev, Ukraine) (0.471 mL, 4.15 mmol) 및 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (880 mg, 4.15 mmol)를 부가하였다. 밤새 교반한 후, 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 용액으로 퀀칭하였다. 상기 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다 (2 X). 조합시킨 유기층을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: 1 내지 10% 메탄올/디클로로메탄)에 의해 정제하여 표제 화합물을 주 부분입체이성질체로서 얻었다. 3-모폴린 입체중심의 입체 화학은 알 수 없다.

[3718] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 0.50 (t, J=7.53 Hz, 3 H) 1.02 (d, J=6.26 Hz, 3 H) 1.46 (s, 3 H) 1.54 - 1.68 (m, 1 H) 1.85 - 1.98 (m, 2 H) 2.01 - 2.06 (m, 1 H) 2.15 - 2.28 (m, 2 H) 2.58 - 2.89 (m, 4 H) 2.97 - 3.13 (m, 2 H) 3.26 - 3.37 (m, 1 H) 3.55 - 3.71 (m, 2 H) 3.77 - 3.85 (m, 1 H) 3.90 (d, J=10.96 Hz, 1 H) 4.78 (d, J=10.17 Hz, 1 H) 6.77 (dt, J=7.48, 1.54 Hz, 1 H) 6.82 - 6.96 (m, 2 H) 6.97 - 7.02 (m, 1 H) 7.08 - 7.30 (m, 4 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 547.2 (M+1).

[3720] 실시예 211

[3721] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(티오모폴리노-1,1-디옥사이드)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



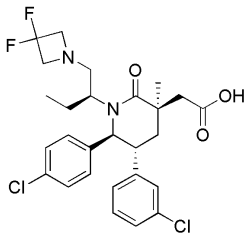
[3722]

[3723] 1,2-디클로로에탄 (3 mL) 내 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-옥소부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산 (0.101 g, 0.219 mmol; 실시예 210, 단계 A)의 용액에 티오모폴린 1,1-디옥사이드 (0.128 g, 0.947 mmol), 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (0.093 g, 0.438 mmol), 및 2 방울의 아세트산을 부가하였다. 2 일 동안 교반한 후, 혼합물을 물로 퀀칭하였다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2 X). 조합시킨 유기층을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 무색 막을 역상 분취용 HPLC (컬럼: Gemini-NX C_{18} 5um 컬럼; Phenomonex, Torrance, CA; 용리액: 0 내지 100% MeCN +물 내 0.1% TFA + 0.1% TFA, 20분에 걸쳐)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 분별 깔대기로 이동시켜 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 및 디클로로메탄을 부가하였다. 수성 층을 디클로로메탄으로 역추출하였다. 조합시킨 유기층을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하여 표제 화합물을 얻었다.

[3724] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.66 (t, *J*=7.14 Hz, 3 H) 1.46 (s, 4 H) 1.53 - 1.64 (m, 1 H) 1.78 - 1.91 (m, 1 H) 1.99 - 2.26 (m, 5 H) 2.77 (d, *J*=15.06 Hz, 1 H) 2.91 - 3.17 (m, 9 H) 4.41 (d, *J*=9.98 Hz, 1 H) 6.73 (d, *J*=7.43 Hz, 1 H) 6.90 - 6.91 (m 1 H) 7.09 - 7.22 (m, 2 H) 7.23 - 7.30 (m, 4 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 581.2 (M+1).

[3726] 실시예 212

[3727] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



[3728]

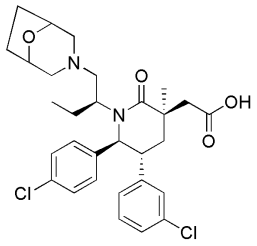
[3729] 1,2-디클로로에탄 (3 mL) 내 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-옥소부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산 (99 mg, 0.215 mmol; 실시예 210, 단계 A)의 용액에 3,3-디플루오로아제티딘 히드로클로라이드를 (55.7 mg, 0.430 mmol) 이후 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (91 mg, 0.430 mmol)를 부가하였다. 밤새 교반한 후, 혼합물을 물로 퀀칭하였다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2 X). 조합시킨 유기층을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축하였다. 잔사를 역상 분취용 HPLC (컬럼: Gemini-NX C_{18} 5um 컬럼; Phenomonex, Torrance, CA; 용리액: 0 내지 100% MeCN +물 내 0.1% TFA + 0.1% TFA, 20분에 걸쳐)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 분별 깔대기로 이동시키고 포화 수성 $NaHCO_3$ 및 디클로로메탄을 부가하였다. 수성 층을 디클로로메탄으로 역추출하였다. 조합시킨 유기층을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하여 표제 화합물을 얻었다.

[3730] ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ ppm 0.48 (t, *J*=7.53 Hz, 3 H) 1.32 (s, 3 H) 1.46 - 1.62 (m, 1 H) 1.68 - 1.82 (m, 1 H) 1.90 - 1.98 (m, 2 H) 2.01 - 2.05 (m 1 H) 2.13 - 2.23 (m, 1 H) 2.40 (dd, *J*=12.42, 4.99 Hz, 1 H) 2.67 - 2.78 (m, 1 H) 2.82 - 2.92 (m, 1 H) 3.16 - 3.29 (m, 1 H) 3.43 - 3.70 (m, 4 H) 4.55

(d, *J*=10.37 Hz, 1 H) 6.96 (td, *J*=4.35, 1.66 Hz, 1 H) 7.03 - 7.10 (m, 1 H) 7.12 - 7.21 (m, 4 H) 7.23 - 7.31 (m, 2 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 539.0 (M+1).

[3732] 실시예 213

[3733] 2-((3R,5R,6S)-1-((2S)-1-(8-옥사-3-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

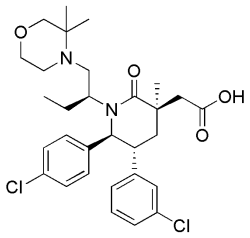
[3734] 

[3735] DCE (3 mL) 내 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-옥소부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산 (99 mg, 0.215 mmol; 실시예 210, 단계 A)의 용액에 48.7 mg (0.43 mmol)의 8-옥사-3-아자바이시클로[3.2.1]옥탄 (Connolly, T.; Considine, J.; Ding, Z.; Forsatz, B.; Jennings, M.; MacEwan, M.; McCoy, K.; Place, D.; Sharma, A.; Sutherland, K. *Organic Process Research & Development*. **2010**, 14(2), 459-465. 주의: 참조문헌은 HCl 염에 대한 것임)을 부가하였다. 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (91 mg, 0.430 mmol)를 부가하고 이후 아세트산 (1.2 μL, 0.022 mmol)을 부가하였다. 밤새 교반한 후, 혼합물을 5% 수성 HCl 및 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 유기층을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 역상 분취용 HPLC (용리액: 0-100% MeCN +물 내 0.1% TFA + 0.1% TFA, 20분에 걸쳐)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 분별 깔대기로 이동시키고 포화 수성 $NaHCO_3$ 및 디클로로메탄을 부가하였다. 수성 층을 디클로로메탄로 역추출하였다. 조합시킨 유기층을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하여 표제 화합물을 얻었다.

[3736] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.37 - 0.53 (m, 3 H) 1.48 - 1.58 (m, 4 H) 1.83 - 2.15 (m, 7 H) 2.18 - 2.31 (m, 2 H) 2.50 (s, 2 H) 2.60 (d, *J*=10.76 Hz, 1 H) 2.70 (d, *J*=15.65 Hz, 1 H) 2.96 - 3.17 (m, 4 H) 4.29 - 4.42 (m, 2 H) 4.55 (d, *J*=10.56 Hz, 1 H) 6.65 (dt, *J*=7.68, 1.44 Hz, 1 H) 6.94 - 7.02 (m, 1 H) 7.06 - 7.13 (m, 1 H) 7.14 - 7.21 (m, 1 H) 7.21 - 7.33 (m, 4 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 559.2 (M+1).

[3738] 실시예 214

[3739] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(3,3-디메틸모폴리노)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[3740] 

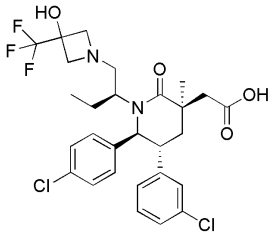
[3741] DCE (3 mL) 내 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-옥소부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산 (70 mg, 0.151 mmol; 실시예 210, 단계 A)의 용액에 45.9 mg (0.303 mmol)의 3,3-디메틸모폴린 히드로클로라이드 (Cottle, D.; Jeltsch, A.; Stoudt, T.; Walters, D. *Journal of Organic Chemistry*. **1946**, 11(3), 286-91.; 주의: 참조문헌은 유리 염기에 대한 것임) 및 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (64.2 mg, 0.303 mmol)를 부가하였다. 밤새 교반한 후, 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 용액으로 희석하였다. 상기 혼합물

을 DCM으로 추출하였다 (2 X). 조합시킨 유기층을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 상의 분취 박막 크로마토그래피 (용리액: 50% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 수집하고, 농축하고 실리카 겔 상의 분취 박막 크로마토그래피 (용리액: 10% MeOH/DCM)에 의해 다시정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[3742] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.47 - 0.51 (m 3 H) 0.92 - 1.07 (m, 6 H) 1.26 (s, 3 H) 1.44 - 1.48 (m 6 H) 1.83 - 1.98 (m, 2 H) 1.99 - 2.08 (m, 1 H) 2.14 - 2.52 (m, 3 H) 3.34 - 3.37 (m 1 H) 3.42 - 3.52 (m, 1 H) 3.57 - 3.69 (m, 1 H) 3.87 (d, *J*=10.96 Hz, 1 H) 4.86 (d, *J*=11.15 Hz, 1 H) 6.77 (d, *J*=7.43 Hz, 1 H) 6.94 - 7.05 (m, 1 H) 7.08 - 7.30 (m, 6 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 561.3 (M+1).

[3744] 실시예 215

[3745] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(3-히드록시-3-(트리플루오로메틸)아제티딘-1-일)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

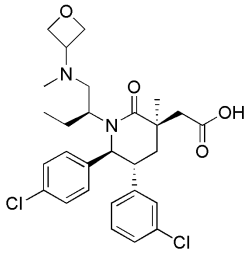
[3746] 

[3747] DCE (3 mL) 내 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-옥소부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산 (70 mg, 0.151 mmol; 실시예 210, 단계 A)의 용액에 53.8 mg (0.303 mmol)의 3-(트리플루오로메틸)아제티딘-3-올 히드로클로라이드 (미국 특허 출원 공개 제2007/0275930호) 및 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (64.2 mg, 0.303 mmol)를 부가하였다. 18 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 물 및 DCM 사이에 분배하였다. 수성 층을 DCM으로 세척하였다. 조합시킨 유기층을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 상의 분취 박막 크로마토그래피 (용리액: 50% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

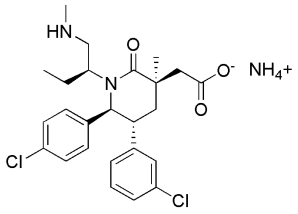
[3748] ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH) δ ppm 0.51 (t, *J*=7.43 Hz, 3 H) 1.36 (s, 3 H) 1.50 - 1.66 (m, 1 H) 1.71 - 1.86 (m, 1 H) 2.09 - 2.26 (m, 2 H) 2.38 (dd, *J*=12.52, 3.91 Hz, 1 H) 2.52 - 2.64 (m, 1 H) 2.75 (br. s., 1 H) 2.93 (d, *J*=14.87 Hz, 1 H) 3.11 - 3.27 (m, 2 H) 3.28 - 3.43 (m, 3 H) 3.66 - 3.79 (m, 2 H) 4.62 (d, *J*=10.56 Hz, 1 H) 6.86 - 6.98 (m, 1 H) 7.03 (s, 1 H) 7.09 - 7.22 (m, 4 H) 7.27 (d, *J*=7.24 Hz, 2 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 587.2 (M+1).

[3750] 실시예 216

[3751] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(메틸(옥세탄-3-일)아미노)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[3752] 

[3753] 단계 A. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(메틸아미노)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 - 암모늄 염

[3754] 

[3755] DCE (3 mL) 내 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-옥소부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산 (201 mg, 0.434 mmol; 실시예 210 단계 A)의 용액에 메틸아민 히드로클로라이드 (117 mg, 1.736 mmol)를 이후 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (184 mg, 0.868 mmol)를 부가하였다. 4 시간 후, 혼합물을 메탄올 및 DCM로 희석하고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: 20 - 100% 에틸아세테이트/헥산 이후 6:1:0.1 DCM:MeOH:NH_4OH)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

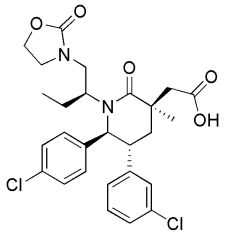
[3756] 단계 B. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(메틸(옥세탄-3-일)아미노)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[3757] DCE (3 mL) 내 옥세탄-3-온 (17.78 mg, 0.247 mmol)의 용액에 단계 A에서 수득된 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(메틸아미노)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 암모늄 염 (61 mg, 0.123 mmol)을 이후 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (78 mg, 0.370 mmol) 및 3 방울 AcOH를 부가하였다. 45 분 후, 3 ml MeOH 및 옥세탄-3-온 (12 mg, 0.17 mmol)을 부가하였다. 밤새 교반한 후, 옥세탄-3-온 (12 mg, 0.17mol) 및 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (60 mg, 0.32 mmol)를 부가하였다. 24 시간 후, 혼합물을 메탄올로 희석하고 실리카 겔 상에서 증발시켰다. 고체를 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: DCM 내 0 내지 100% [6:1:0.1 DCM/MeOH/NH_4OH])에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 수집하고, 농축하고 실리카 겔 상의 분취 박막 크로마토그래피 (용리액: 10%MeOH/DCM)에 의해 다시 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

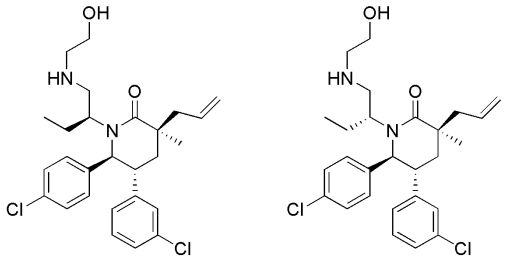
[3758] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.51 (t, *J*=7.53 Hz, 3 H) 0.78 - 0.93 (m, 1 H) 1.14 - 1.32 (m, 3 H) 1.87 - 1.95 (m 1 H) 2.04 (d, *J*=13.30 Hz, 1 H) 2.12 (s, 3 H) 2.19 - 2.38 (m, 2 H) 2.71 (d, *J*=15.65 Hz, 1 H) 2.99 - 3.15 (m, 3 H) 3.44 - 3.60 (m, 1 H) 4.44 - 4.81 (m, 6 H) 6.81 (d, *J*=7.24 Hz, 1 H) 6.94 - 7.04 (m, 2 H) 7.09 - 7.21 (m, 2 H) 7.23 - 7.31 (m, 3 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 533.2 (M+1).

[3760] 실시예 217

[3761] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산

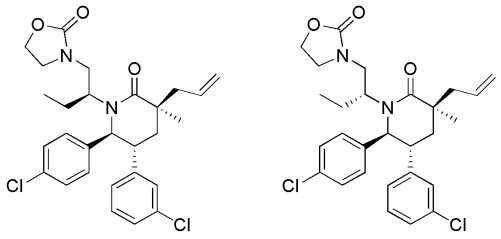
[3762] 

[3763] 단계 A. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-((2-히드록시에틸)아미노)부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온 및 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((R)-1-((2-히드록시에틸)아미노)부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온

[3764] 

[3765] $ClCH_2CH_2Cl$ (1 mL) 내 (S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부타날 (180 mg, 0.405 mmol; 실시예 91, 단계 C)을 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (172 mg, 0.81 mmol), 에탄올아민 (0.04 mL, 0.73 mmol) 및 아세트산 (0.06 mL, 1.013 mmol)으로 주변 온도에서 18 시간 동안 처리하고, 그 시간까지 LC-MS에 의한 분석은 원하는 생성물의 존재를 나타내었다. 혼합물을 포화된 $NaHCO_3$ 및 CH_2Cl_2 사이에 분배하였다. 유기층을 농축하고, 잔사를 실리카 겔 상의 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산/EtOAc, 이후 EtOAc/MeOH, 15%까지)에 의해 정제하여 표제 화합물을 1:1 두 부분입체이성질체의 혼합물로서 얻었다. MS (ESI) m/z = 489 (M+1).

[3766] 단계 B. 3-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부틸)옥사졸리딘-2-온 및 3-((R)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부틸)옥사졸리딘-2-온

[3767] 

[3768] (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-((2-히드록시에틸)아미노)부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온 및 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((R)-1-((2-히드록시에틸)아미노)부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (60 mg, 0.123 mmol; 실시예 217, 단계 A)의 혼합물을 1,4 디옥산 (1 mL) 내 1,1'-카르보닐디이미다졸 (99 mg, 0.61 mmol) 및 1,8-디아자바이시클로[5.4.0]운데크-7-엔 (37 mg, 0.245 mmol)과 혼합하였다. 혼합물을 오일조에서 18 시간 동안 10 °C까지 가열하였다. 혼합물을 주변 온도까지 냉각되도록 두고, EtOAc로 희석하고 물로 세 번 세척하였다. 미정제 생성물을 이후 여과하고 실리카 겔 및 Na_2SO_4 로 구성된 패드를 통해 여과하여 표제 화합물을 얻었고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) m/z = 515 (M+1).

[3769] 단계 C. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((2S)-1-(5-메틸-2-옥소옥사졸리딘-3-일)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

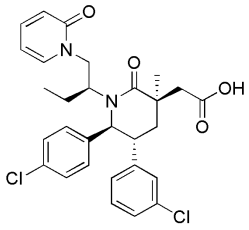
[3770] 실시예 71, 단계 F 에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 실시예 217, 단계 B에서 얻은 혼합물로부터 표제 화합물을 제조하였다. 두 부분입체이성질체의 혼합물을 분리하고, 이를 이후 키랄 분리(32 g/min MeOH (20mM NH_3)를 이용한 250 x 30 mm Chiralpak® IC 컬럼 (Chiral Technologies, Inc., West Chester, PA, USA))에 의해 추가 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[3771] ^1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ ppm 0.57 (t, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.70 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 2.25 (t, 1H), 2.78 (br, 1H), 2.98 (br, 1H), 3.13 (m, 3H), 3.62 (m, 2H), 3.85 (br, 1H), 4.40 (m, 3H), 6.67 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.99 (br, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.24 (m, 2 H). MS (ESI) m/z = 533 (M+1).

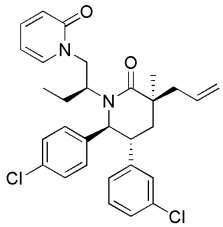
[3773] 실시예 218

[3774] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)부탄-2-

일)피페리딘-3-일)아세트산

[3775] 

[3776] 단계 A. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온

[3777] 

[3778] 오븐-건조된 3-목 둥근바닥 플라스크에서 톨루엔 내에 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (60 mg, 0.134 mmol; 실시예 91, 단계 C)을 트리페닐포스핀 (42 mg, 0.161 mmol), 2-히드록시피리딘 (14.1 mg. 0.148 mmol) 및 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (0.029 mL, 0.148 mmol)와 혼합하였다. 혼합물을 주변 온도에서 18 시간 동안 질소 하에서 교반하였다. 용매를 증발시켰다. 잔사를 이후 실리카 겔 상의 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산/EtOAc, 1:0 내지 2:3)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다.

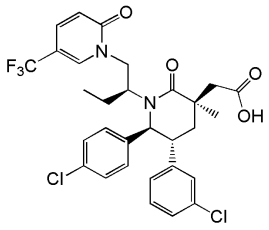
[3779] 단계 B. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산

[3780] (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (35 mg, 0.067 mmol; 실시예 218, 단계 A)이 채워진 25 mL 둥근바닥 플라스크에 THF, 물 (반응물이 탁해지고 탁한 상태로 남아있을 때까지 약한 교반과 함께), 및 tBuOH (탁한 반응물이 반투명해질 때까지)를 부가하였다. 4-메틸모폴린 4-옥사이드 모노히드레이트 (13.6 mg, 0.10 mmol)를 부가하고 이후 물 내 사산화 오스뮴, 4 wt. % (0.016 mL, 0.067 mmol)을 부가하였다. 반응물을 디올의 형성이 완료되도록 주변 온도에서 16 시간 동안 교반되도록 하였다. 생성된 혼합물에 존스 시약 (70 μL)을 주변 온도에서 부가하고 교반을 18 시간 동안 계속하였다. 반응물을 물로 퀀칭하고, EtOAc로 희석하고, 부가적인 EtOAc (3 x 8 mL)로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 물로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 밝은 녹색 잔사를 분취 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[3781] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm 0.53 (t, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.68 (m,1H), 1.85 (t, 1H), 2.03 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 6.71 (m, 4H), 7.70 (m, 4H), 7.26 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.77 (m, 1H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 541 (M+1).

[3783] 실시예 219

[3784] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-(2-옥소-5-(트리플루오로메틸)피리딘-1(2H)-일)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산



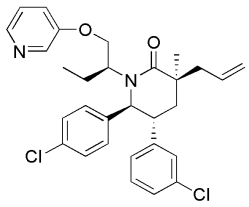
[3785]

[3786] 단계 A에서 2-히드록시-5-(트리플루오로메틸)피리딘, 및 트리-n-부틸포스핀, 아조디카르복실리 디피페리딘을 사용하여 실시예 218에 대해 기술된 절차를 이용하여 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-(2-옥소-5-(트리플루오로메틸)피리딘-1(2H)-일)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산을 제조하였다.

[3787] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ ppm 0.54 (t, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 2.77-2.93 (m, 2H), 3.13 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 6,50 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.91 (br, 2H), 7.03 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.69 (m, 2H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 609 (M+1).

[3789] 실시예 220

[3790] (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(피리딘-3-일옥시)부탄-2-일)피페리딘-2-온



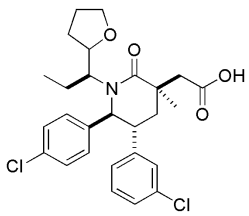
[3791]

[3792] 2 히드록시피리딘 대신 3-히드록시피리딘을 사용하여 실시예 218에 대해 기술된 바와 같이 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(피리딘-2-일옥시)부탄-2-일)피페리딘-2-온 (10 mg)을 제조하였다.

[3793] ^{1}H NMR (MeOH-d_4, 500 MHz) δ ppm 0.62 (m, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.70 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 4.11 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.15-7.28 (m, 6H), 7.81 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.37 (m, 1H), 8.56 (s, 1H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 541 (M+1).

[3795] 실시예 221

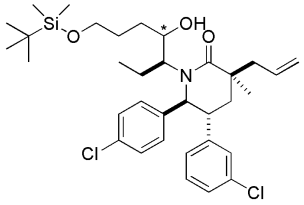
[3796] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((1S)-1-(테트라히드로푸란-2-일)프로필)피페리딘-3-일)아세트산 (이성질체 1)



[3797]

[3798] ** 입체화학은 결정되지 않음*

[3800] 단계 A. (3S,5R,6S)-3-알릴-1-((3S)-7-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-4-히드록시헵탄-3-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-2-온

[3801] 

[3802] * 입체화학은 결정되지 않음

[3804] (3-브로모프로폭시)(tert-부틸)디메틸실란으로부터 유도된 그리냐르 시약(Grignard reagent)을 Minguez, et al. Biorg. Med. Chem **11**, 3335, 2003에 따라 1.8 mmol 크기로 THF 내 회색 용액 (~3 mL)으로서 제조하였다. 약 1.5 mL의 상기 그리냐르 시약을 THF (1 mL) 내 (S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부타날 (100 mg, 0.22 mmol; 실시예 91, 단계 C)의 용액에 주변 온도에서 천천히 부가하였다. 2 시간 후, 반응물을 에틸 아세테이트에 희석하고 포화된 암모늄 클로라이드 용액으로 이후 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하였다. 유기층을 황산 나트륨 상에서 건조하고 농축하였다. 에틸 아세테이트/헥산으로 용리하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 부분입체이성질체의 혼합물로서 얻었다.

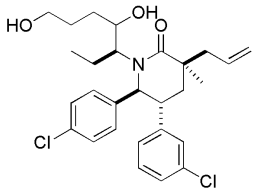
[3805] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) 대표적인 신호:

[3806] 주 부분입체이성질체 δ ppm 1.17 (s, 3H), 4.25 (d *J*=10.6 Hz, 1H).

[3807] 소수 부분입체이성질체 δ ppm 1.21 (s, 3H), 4.37 (d, *J*=10.6 Hz, 1H).

[3808] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 618.4 (M+1).

[3810] 단계 B. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((3S)-4,7-디히드록시헵탄-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온

[3811] 

[3812] THF (1.5 mL) 내 (3S,5R,6S)-3-알릴-1-((3S)-7-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-4-히드록시헵탄-3-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-2-온 (127mg, 0.21 mmol; 실시예 221, 단계 A)의 용액을 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (0.62 mL THF 내 1M, 0.62 mmol)로 주변 온도에서 1.5 시간 동안 처리하였다. 용매를 진공하에서 제거하였다. 에틸 아세테이트/헥산으로 용리하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 부분입체이성질체의 혼합물로서 얻었다.

[3813] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) 대표적인 신호:

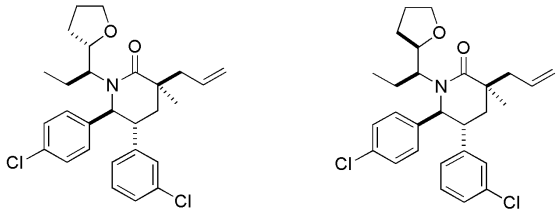
[3814] 주 부분입체이성질체 δ ppm 1.15 (s, 3H), 4.26 (d *J*=10.6 Hz, 1H),

[3815] 소수 부분입체이성질체 δ ppm 1.20 (s, 3H), 4.31 (d, *J*=10.6 Hz, 1H).

[3816] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 504.3 (M+1).

[3818] 단계 C. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-((S)-테트라히드로푸란-2-일)프로필)피페리딘-2-온 및 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-((R)-테

트라히드로푸란-2-일)프로필)피페리딘-2-온



[3819]

[3820] 디클로로메탄 (2 mL) 내 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((3S)-4,7-디히드록시헵탄-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (55mg, 0.11 mmol; 실시예 221, 단계 B) 및 트리페닐포스핀 (57.2 mg, 0.22 mmol)의 용액을 (E)-디에틸 디아젠-1,2-디카르복실레이트 (0.033 ml, 0.22 mmol)로 주변 온도에서 2 시간 동안 처리하였다. 에틸 아세테이트/헥산으로 용리하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 중 하나를 첫번째 용리하는 화합물로서 주 부분입체이성질체로 얻었고 이후 소수 부분입체이성질체를 얻었다.

[3821] (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((1S)-1-(테트라히드로푸란-2-일)프로필)피페리딘-2-온 (주 부분입체이성질체; 첫번째 용리하는 화합물)

[3822] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 0.65 (t, J=7.43 Hz, 3H) 1.20 (s, 3H) 1.51-1.58 (m, 3H), 1.71 (m, 3H), 1.83-1.97 (m, 4H), 2.54-2.57 (dd, *J*=7.53, 3.62 Hz, 2H), 3.08-3.14 (ddd, *J*=13.01, 10.47, 3.72 Hz, 1H), 3.53-3.58 (m, 2H), 3.73-3.77 (m, 1H), 4.30 (d, *J*=10.56 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 5.11 (d, *J*=4 Hz, 1H), 5.74-5.84 (m, 1H), 6.62-6.64 (d, *J*=8 Hz, 1 H), 6.86 (s, 3H), 7.02 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.04-7.09 (s, 1H), 7.15 (d, *J*=4Hz, 2H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 486.3 (M+1).

[3823] (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((1S)-1-(테트라히드로푸란-2-일)프로필)피페리딘-2-온 (소수 부분입체이성질체; 두번째 용리하는 화합물)

[3824] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.47 (t, *J*=7.53 Hz, 3H), 1.10-1.21 (m, 4H), 1.36-1.46 (m, 1H), 1.51 (s, 1H), 1.73-2.06 (m, 5H), 2.45-2.59 (m, 3H), 3.07-3.14 (ddd, *J*=13.60, 10.56, 3.23 Hz, 1 H) 3.70 - 3.80 (m, 2 H) 4.37 (d, *J*=0.59 Hz, 1 H) 4.69 (d, *J*=10.76 Hz, 1 H) 5.14 - 5.23 (m, 2H) 5.75 - 5.85 (m, *J*=17.17, 9.83, 7.43,7.43 Hz, 1H) 6.68 (dt, *J*=7.38, 1.59 Hz, 1H) 6.90 - 6.94 (m, 3H) 7.04 (m, 2H), 7.12 (d, *J*=8Hz, 2H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 486.3 (M+1)

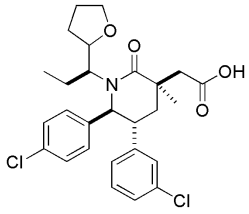
[3825] 단계 D. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((1S)-1-(테트라히드로푸란-2-일)프로필)피페리딘-3-일)아세트산 (이성질체 1)

[3826] 실시예 71, 단계 F에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((1S)-1-(테트라히드로푸란-2-일)프로필)피페리딘-2-온 (주 부분입체이성질체; 첫번째 용리하는 화합물; 실시예 121, 단계 C)으로부터 표제 화합물을 제조하였다.

[3827] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.61 (t, *J*=7.63 Hz, 3 H) 1.34(s, 3 H) 1.46 - 1.56 (m, 2 H) 1.72 (s, br, 3 H) 1.82-1.89 (m, 2 H) 2.00 - 2.14 (m, 2 H) 2.61 (d, *J*=13.89 Hz, 2 H)2.76 - 2.84 (m, 2 H) 3.20 (dd, *J*=13.30, 7.24 Hz, 2 H) 3.29 (br. s., 1 H) 3.73 (td, *J*=7.87, 5.18 Hz, 1 H) 4.34 (d,*J*=10.37 Hz, 1 H) 6.68(dd, *J*=7.43, 1.56 Hz, 1 H) 6.87 (s, 1 H) 7.00 - 7.15 (m, 4 H) 7.14 (dd, *J*=8.12, 0.5 Hz, 2 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 504.3 (M+1)

[3829] 실시예 222

[3830] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((1S)-1-(테트라히드로푸란-2-일)프로필)피페리딘-3-일)아세트산 (이성질체 2)

[3831] 

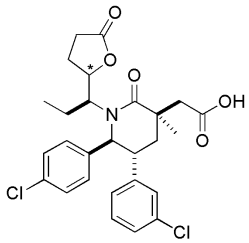
[3832] ** 입체화학은 결정되지 않음*

[3834] 실시예 71, 단계 F에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((1S)-1-(테트라히드로푸란-2-일)프로필)피페리딘-2-온 (소수 부분입체이성질체; 두번째 용리하는 화합물; 실시예 121, 단계 C)으로부터 표제 화합물을 제조하였다.

[3835] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.46 (t, *J*=7.63 Hz, 3 H) 1.15-1.26 (m, 3 H) 1.36 (s, br. 3H), 1.46-1.50 (m, 1H), 1.79-1.85 (m, 4H), 2.05-2.09 (dd, *J*=12, 4 Hz, 1H), 2.17 (t, *J*=12 Hz, 1H), 2.51 (s, br, 1H), 2.66 (d, *J*=12 Hz, 1 H), 2.77 (d, *J*=12 Hz, 1 H), 3.76 (m, 2 H), 4.68 (d, *J*=8nHz, 1H), 6.76 (d, *J*=8 Hz, 1H), 6.92-7.03 (m, 3H), 7.06 (d, *J*=2.2 Hz, 2H), 7.16 (d, *J*=8.8 Hz, 2H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 504.3 (M+1)

[3837] 실시예 223

[3838] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((1S)-1-(5-옥소테트라히드로푸란-2-일)프로필)피페리딘-3-일)아세트산

[3839] 

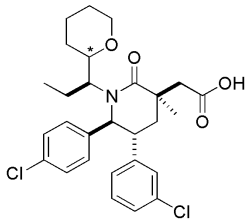
[3840] ** 입체화학은 결정되지 않음*

[3842] 실시예 221의 산화 절차를 사용하나, 더 큰 과량의 나트륨 페리오데이트 (7 eq)를 사용하고 더 긴 시간 (18시간) 동안 반응시켜 표제 화합물을 제조하였다.

[3843] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.7 (s, be, 3H), 1.42 (s, br, 3H), 1.68-1.75 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 2.21-2.24 (m, 3H), 2.33 (m, 1H), 2.49-2.67 (m, 3H), 2.97 (d, *J*=12 Hz, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 4.60 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.10 (s, 1H) 7.13-7.19 (m, 2H), 7.31 (s, br, 4H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 518.2 (M+1).

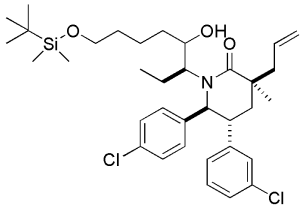
[3845] 실시예 224

[3846] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((1S)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)프로필)피페리딘-3-일)아세트산 (이성질체 1)

[3847] 

[3848] ** 입체화학은 결정되지 않음*

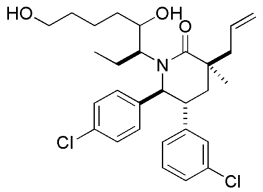
[3850] 단계 A. (3S,5R,6S)-3-알릴-1-((3S)-8-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-4-히드록시옥탄-3-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-2-온

[3851] 

[3852] 실시예 221, 단계 A 에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 그리냐르 시약(그리냐르 시약)의 제조 동안 (4-클로로부톡시)(tert-부틸)디메틸실란을 (3-브로모프로폭시)(tert-부틸)디메틸실란으로 치환하여 표제 화합물을 부분입체이성질체의 혼합물로서 제조하였다.

[3853] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 632.2 (M+1).

[3854] 단계 B. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((3S)-4,8-디히드록시옥탄-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온

[3855] 

[3856] 실시예 221, 단계 B에 기술된 것과 유사한 절차를 사용하여 (3S,5R,6S)-3-알릴-1-((3S)-8-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-4-히드록시옥탄-3-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 224, 단계 B)으로부터 표제 화합물을 얻었다. 부분입체이성질체 비율은 NMR에 의해 약 2:1인 것으로 관찰되었다.

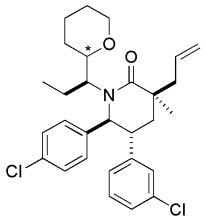
[3857] ^{1}H NMR (400 MHz, d_4-메탄올) 대표적인 신호:

[3858] 주 부분입체이성질체 δ ppm 0.45 (t, *J*=7.6 Hz, 3H), 4.76 (d, *J*=12 Hz, 1H).

[3859] 소수 부분입체이성질체: δ ppm 0.54 (t, *J*=7.6 Hz, 3H), 4.53 (d, *J*=12 Hz, 1H).

[3860] m/z = 518.2 (M+1).

[3862] 단계 C. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((1S)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)프로필)피페리딘-2-온

[3863] 

[3864] * *입체화학은 결정되지 않음*

[3866] 디클로로메탄 (1.5 mL) 내 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((3S)-4,8-디히드록시옥탄-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (31 mg, 0.060 mmol; 부분입체이성질성 혼합물; 실시예 224, 단계 B) 및 트리페닐포스핀 (31.4 mg, 0.12 mmol)의 용액을 (E)-디에틸 디아젠-1,2-디카르복실레이트 (0.02 ml, 0.12 mmol)로 주변 온도에서 2 시간 동안 처리하였다. 에틸 아세테이트/헥산으로 용리하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 부분입체이성질체의 혼합물로서 얻었다.

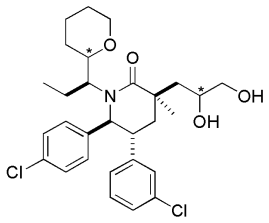
[3867] ^{1}H NMR (400 MHz, *d*4-메탄올) 대표적인 신호:

[3868] 주 부분입체이성질체 δ ppm 0.46 (t, *J*=8 Hz, 3H), 4.75 (d, *J*=12 Hz, 1H).

[3869] 소수 부분입체이성질체 δ ppm 0.55 (t, *J*=8 Hz, 3H), 4.53 (d, *J*=12 Hz, 1H).

[3870] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 500.2 (M+1)

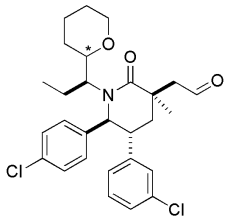
[3872] 단계 D. (3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-(2,3-디히드록시프로필)-3-메틸-1-((1S)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)프로필)피페리딘-2-온

[3873] 

[3874] * *입체화학은 결정되지 않음*

[3876] THF (37.5 μL), H_2O (25 μL) 및 t-부탄올 (21 μL) 내 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((1S)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)프로필)피페리딘-2-온 (3 mg, 5.99 μmol; 실시예 224, 단계 C)의 용액을 t-BuOH (2 μL, 0.15 μmol) 내 4-메틸모폴린 N-옥사이드 (2.45 mg, 0.021 mmol) 및 2.5% 사산화 오스뮴으로 주변 온도에서 18 시간 동안 처리하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 이후 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조하였다. 농축 후에 부분입체이성질성 혼합물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 534.1 (M+1)

[3877] 단계 E. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((1S)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)프로필)피페리딘-3-일)아세트알데히드

[3878] 

[3879] ** 입체화학은 결정되지 않음*

[3881] 물 (20.0 μL) 및 THF (40.0 μL) 내 (3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-(2,3-디히드록시프로필)-3-메틸-1-((1S)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)프로필)피페리딘-2-온 (3 mg, 5.61 μmol; 실시예 224, 단계 D)의 용액을 나트륨 페리오데이트 (3.60 mg, 0.02 mmol)로 처리하였다. 침전물이 형성된 후, 메탄올 (40 μL)을 부가하여 에멀젼을 형성하고 이를 주변 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 NaCl 용액으로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 황산 나트륨 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하여 두 부분입체이성질체의 혼합물을 얻었고 이를 다음 단계에 사용하였다. 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 502.1 (M+1)

[3882] 단계 F. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((1S)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)프로필)피페리딘-3-일)아세트산 (이성질체 1)

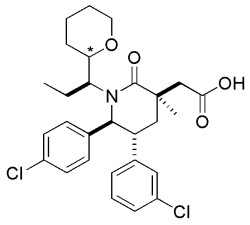
[3883] 물 내 1.25 M 인산 칼륨 일염기성 (0.050 mL), t-부탄올 (0.050 mL) 및 THF 내 2.0 M 2-메틸부트-2-엔 (0.15 mL, 0.30 mmol)의 용액 내 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((1S)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)프로필)피페리딘-3-일)아세트알데히드 (3 mg, 5.97 μmoL; 입체이성질체의 혼합물, 실시예 224, 단계 E)의 용액을 아염소산 나트륨 (2.16 mg, 0.024 mmol)으로 주변 온도에서 3 시간 동안 처리하였다. 반응물을 1 M 나트륨 티오설페이트 용액 (0.03 mL)으로 퀀칭하였다. 10 분 후, 혼합물을 1M 칼륨 바이설페이트 용액 (0.03 mL)으로 산성화하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고 무수 황산 나트륨 상에서 건조하였다. 역상 분취용 HPLC (용리액: 0 내지 100% MeCN +물 내 0.1% TFA + 0.1% TFA, 20분에 걸쳐)에 의해 정제하여 표제 화합물을 첫번째 용리하는 이성질체로서 얻었다.

[3884] ^{1}H NMR (400 MHz, *MeOH-D4*) δ ppm 0.51 (t, *J*=8 Hz, 3H), 1.03 (m, 1H), 1.32 (s, br, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.96 (m, 3H), 2.19-2.22 (m, 2H), 2.60 (d, *J*=12 Hz, 1H), 2.99 (d, *J*=12 Hz, 1H), 3.16 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.51 (m. 1H), 3.85 (m, 1H), 4.57 (d, *J*=12 hZ, 1H), 6.97-6.99 (m, 1H), 7.06 (s, br, 1H), 7.15-7.21 (m, 3H), 7.29-7.31 (d, *J*=8 Hz, 2H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 518.2 (M+1).

[3885] 추가 용리에 의해 실시예 225를 두번째 용리하는 이성질체로서 얻었다.

[3887] 실시예 225

[3888] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((1S)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)프로필)피페리딘-3-일)아세트산 (이성질체 2)

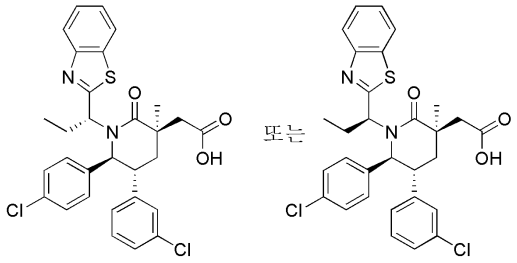
[3889] 

[3890] ** 입체화학은 결정되지 않음*

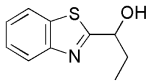
[3892] ^{1}H NMR (400 MHz, *MeOH-d4*) δ ppm 0.39 (t, *J*=8 Hz, 3H), 1.00-1.07 (m, 1H), 1.18-1.20 (m, 1H), 1.32 (s, br, 1H), 1.37 (s, br, 3H), 1.50-1.68 (m, 4H), 1.86 (m, 2H), 2.15-2.19 (m, 2H), 2.58 (d, *J*=16 Hz, 1H), 2.96 (d, *J*=16 Hz, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.89-3.94 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.71 (d, *J*=8 HZ, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.03 (s, br, 1H), 7.14-7.20(m, 4H), 7.28-7.30 (d, *J*=8 HZ, 2H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 518.2 (M+1)

[3894] 실시예 226

[3895] 2-((3R,5R,6S)-1-((R)-1-(벤조[d]티아졸-2-일)프로필)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 또는 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(벤조[d]티아졸-2-일)프로필)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 (이성질체 1)

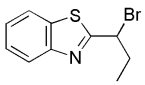
[3896] 

[3897] 단계 A. 1-(벤조[d]티아졸-2-일) 프로판-1-올

[3898] 

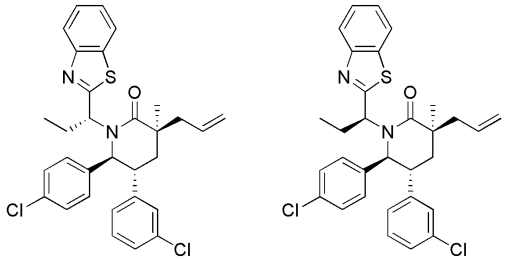
[3899] THF (15.0 mL) 내 1,3-벤조티아졸-2-카르바알데히드 (0.96 g, 5.88 mmol)의 용액에 에틸마그네슘 브로마이드 (THF 내 1.0 M 용액, 12.0 mL, 12.0 mmol, 2 eq)를 15 분에 걸쳐 천천히 부가하였다 (발열이 관찰되었다). 생성된 암적색 용액을 실온에서 55 분 동안 교반하고, 이후 포화된 수성 암모늄 클로라이드 용액 (4 mL)으로 퀀칭하였다. 혼합물을 이후 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(헥산 내 0-70% EtOAc 구배)에 의해 정제하여 표제 화합물을 적색 오일로서 얻었다.

[3900] 단계 B. 2-(1-브로모프로필)벤조[d]티아졸

[3901] 

[3902] THF (12.0 mL) 내 891.4 mg (4.61 mmol)의 1-(벤조[d]티아졸-2-일)프로판-1-올 (실시예 1, 단계 A)의 0 ℃ 용액에 트리페닐포스핀 (1.8 g, 6.86 mmol, 1.5 eq), 이후 탄소 테트라브로마이드 (2.22 g, 6.69 mmol, 1.5 eq)를 부가하였다. 생성된 혼합물을 0 ℃에서 35 분 동안 교반하고, 이후 밤새 실온까지 가온되도록 두었다. 반응 혼합물을 이후 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(헥산 내 0-50% EtOAc 구배)에 의해 정제하여 표제 화합물을 어두운 오일로서 얻었다.

[3903] 단계 C. (3S,5R,6S)-3-알릴-1-((R)-1-(벤조[d]티아졸-2-일)프로필)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-2-온 및 (3S,5R,6S)-3-알릴-1-((S)-1-(벤조[d]티아졸-2-일)프로필)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-2-온

[3904] 

[3905] 0 ℃의 DMF (1 mL) 내 나트륨 히드라이드 (오일 내 60% 현탁액, 100.0 mg, 2.500 mmol, 3.1 eq)의 현탁액에 DMF (1 mL) 내 300 mg (0.801 mmol)의 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 71, 단계 D)의 용액을 1 분에 걸쳐 부가하였다. 5 분 후, DMF (1 mL) 내 576.7 mg (2.25 mmol, 2.8 eq)의 2-(1-브로모프로필)벤조[d]티아졸 (실시예 226, 단계 B)의 용액을 한방울씩 부가하였다. 생성된 혼합물 밤새 실온까지 가온되도록 두었다. 반응물을 물로 퀀칭하고, 이후 감압 하에서 농축하였다. 역상 분취 HPLC (Agilent Eclipse Plus C18 컬럼 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA), CH_3CN/H_2O 내 0.1% TFA, 25 분에 걸쳐 70% 내지 90% 구배)에 의해 정제하여 표제 화합물의 혼합물을 백색 고체로서 얻었다.

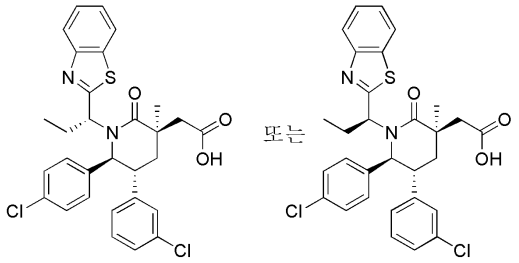
[3906] 단계 D. 2-((3R,5R,6S)-1-((R)-1-(벤조[d]티아졸-2-일)프로필)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 또는 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(벤조[d]티아졸-2-일)프로필)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 (이성질체 1)

[3907] 아세토니트릴 (1 mL), 물 (1.5 mL), 및 사염화탄소 (1 mL) 내 97.5 mg (0.177 mmol)의 (3S,5R,6S)-3-알릴-1-((R)-1-(벤조[d]티아졸-2-일)프로필)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 226, 단계 C)의 용액에 나트륨 페리오데이트 (154.2 mg, 0.721 mmol, 4.1 eq), 이후 루테늄(III) 클로라이드 히드레이트 (11.0 mg, 0.049 mmol, 0.27 eq)를 부가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2.75 시간 동안 교반하고, 이후 0.45 μm 필터를 통과시켜 잔사 고체를 제거하고, 이후 감압 하에서 농축하였다. 역상 분취 HPLC (Agilent Eclipse Plus C18 컬럼 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA), CH_3CN/H_2O 내 0.1% TFA, 25 분에 걸쳐 40% 내지 80% 구배)에 의해 정제하여 표제 화합물 중 하나를 첫번째 용리하는 이성질체로서 백색 고체로서 얻었다.

[3908] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 1.05 (t, *J*=7.46 Hz, 3 H) 1.55 (s, 3 H) 2.10 - 2.32 (m, 3 H) 2.41 - 2.54 (m, 1 H) 2.87 - 2.98 (m, 2 H) 3.16 - 3.25 (m, 1 H) 4.62 (d, *J*=10.27 Hz, 1 H) 4.81 (dd, *J*=8.56, 6.85 Hz, 1 H) 6.71 (d, *J*=7.58 Hz, 1 H) 6.80 (d, *J*=8.07 Hz, 2 H) 6.88 (d, *J*=8.31 Hz, 2 H) 6.96 (s, 1 H) 7.03 - 7.10 (m, 1 H) 7.16 (dd, *J*=7.95, 0.86 Hz, 1 H) 7.42 - 7.47 (m, 1 H) 7.48 - 7.54 (m, 1 H) 7.85 (t, *J*=8.19 Hz, 2 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 567 (M+1).

[3910] 실시예 227

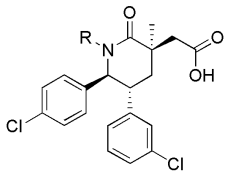
[3911] 2-((3R,5R,6S)-1-((R)-1-(벤조[d]티아졸-2-일)프로필)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 또는 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(벤조[d]티아졸-2-일)프로필)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 (이성질체 2)

[3912] 

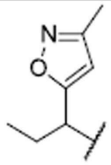
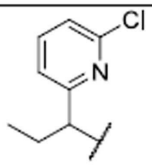
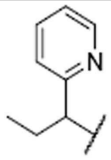
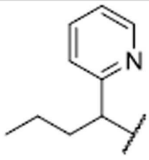
[3913] 표제 화합물 중 하나 (이성질체 2)를, 실시예 226, 단계 D에 기술된 바와 같이 (3S,5R,6S)-3-알릴-1-((S)-1-(벤조[d]티아졸-2-일)프로필)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 226, 단계 C)으로부터 두번째 용리하는 이성질체로서 얻었다.

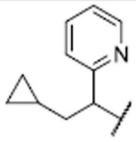
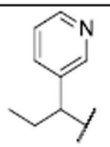
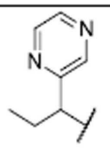
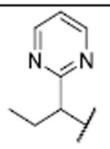
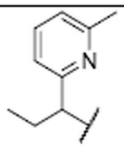
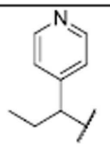
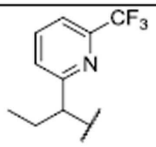
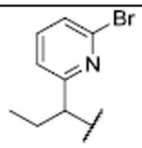
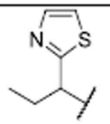
[3914] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.77 (t, *J*=7.34 Hz, 3 H) 1.39 (s, 3 H) 2.03 - 2.16 (m, 2 H) 2.16 - 2.24 (m, 1 H) 2.58 (dt, *J*=14.61, 7.49 Hz, 1 H) 2.82 - 2.98 (m, 2 H) 3.20 - 3.29 (m, 1 H) 4.75 - 4.84 (m, 2 H) 6.75 (d, *J*=7.58 Hz, 1 H) 6.94 (s, 1 H) 7.00 (d, *J*=8.31 Hz, 2 H) 7.05 - 7.11 (m, 3 H) 7.13 - 7.17 (m, 1 H) 7.44 - 7.49 (m, 1 H) 7.53 (t, *J*=7.46 Hz, 1 H) 7.87 (d, *J*=8.07 Hz, 1 H) 8.01 (d, *J*=8.07 Hz, 1 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 567 (M+1).

[3915] 또한 실시예 226에 기술된 바와 같이, 실시예 226, 단계 C에서의 2-(1-브로모프로필)벤조[d]티아졸을, 당량의 적절한 알킬할라이드로 치환하여 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 71, 단계 D)으로부터 실시예 228 내지 240을 제조하였다. 요구되는 알킬할라이드 (시약)을 개별적인 실시예에서 기술된 바와 같이 제조하였다.

[3916] 

[3917]

실시예	R	사용된 시약
228		5-(1-브로모프로필)-3-메틸이속사졸
229		2-(1-브로모프로필)-6-클로로피리딘
230		2-(1-브로모프로필) 피리딘
231		2-(1-브로모부틸) 피리딘

232		2-(1-브로모-2-시클로프로필에틸) 피리딘
233		3-(1-브로모프로필) 피리딘
234		2-(1-브로모프로필) 피라진
235		2-(1-브로모프로필) 피리미딘
236		2-(1-브로모프로필)-6-메틸피리딘
237		4-(1-브로모프로필) 피리딘
238		2-(1-브로모프로필)-6-(트리플루오로메틸)피리딘
239		2-(1-브로모프로필)-6-브로모피리딘
240		2-(1-브로모프로필) 티아졸

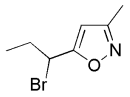
[3918]

[3919] 실시예 228

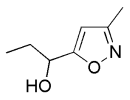
[3920] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(3-메틸이속사졸-5-일)프로필)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 또는 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((R)-1-(3-메틸이속사졸-5-일)프로필)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[3921] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.74 (t, *J*=7.43 Hz, 3 H) 1.33 (s, 3 H) 1.90 - 2.11 (m, 2 H) 2.14 - 2.29 (m, 5 H) 2.90 (q, *J*=7.24 Hz, 2 H) 3.37 - 3.47 (m, 1 H) 4.47 (t, *J*=7.14 Hz, 1 H) 4.60 (d, *J*=10.37 Hz, 1 H) 5.70 (s, 1 H) 6.80 (dt, *J*=7.48, 1.54 Hz, 1 H) 6.90 - 7.02 (m, 3 H) 7.04-7.19 (m, 4 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 515 (M+1).

[3922] 5-(1-브로모프로필)-3-메틸이속사졸의 합성:

[3923] 

[3924] 단계 A. 1-(3-메틸이속사졸-5-일)프로판-1-올

[3925] 

[3926] 10 mL의 THF 내 3-메틸이속사졸-5-카르바알데히드 (0.801 g, 7.21 mmol)의 용액에 -78 ℃에서 에틸마그네슘 브로마이드 (3.60 mL, 10.81 mmol)를 천천히 부가하였다. 반응 혼합물을 -78 ℃에서 2시간 동안 교반하고, 이후 포화된 수성 NH_4Cl 용액으로 퀀칭하고, 에테르 (3x80 mL)로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 여과하고 여액을 증발시켜 미정제 생성물을 얻었다. 상기 미정제 생성물을 10 내지 60% EtOAc/헥산을 용리하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다. 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 142.2 (M+1).

[3927] 단계 B. 5-(1-브로모프로필)-3-메틸이속사졸

[3928] 15 mL의 THF 내 1-(3-메틸이속사졸-5-일)프로판-1-올 (0.589 g, 4.17 mmol)의 용액에 CBr_4 (1.730 g, 5.22 mmol) 및 트리페닐포스핀 (1.423 g, 5.42 mmol)을 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하여 버리고, THF로 세척하였다. 여액을 농축하고 잔사를 5 내지 30% EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다. 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 204.2 (M+1).

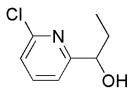
[3930] 실시예 229

[3931] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(6-클로로피리딘-2-일)프로필)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 또는
2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((R)-1-(6-클로로피리딘-2-일)프로필)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[3932] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.77 (t, *J*=7.43 Hz, 3 H) 1.30 (s, 3 H) 1.99 -2.13 (m, 2 H) 2.15-2.37 (m, 2 H) 2.70 - 2.90 (m, 2 H) 3.20 (ddd, *J*=12.96, 9.73, 3.33 Hz, 1 H) 4.56 (t, *J*=7.24 Hz, 1 H) 4.84 (d, *J*=9.98 Hz, 1 H) 6.82 (dt, *J*=7.43, 1.56 Hz, 1 H) 6.88 (d, *J*=8.22 Hz, 2 H) 6.99 - 7.24 (m, 7 H) 7.47 (t, *J*=7.73 Hz, 1 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 545 (M+1).

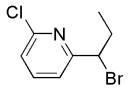
[3933] 2-(1-브로모프로필)-6-클로로피리딘의 합성:

[3934] 단계 A. 1-(6-클로로피리딘-2-일)프로판-1-올

[3935] 

[3936] 20 mL의 THF 내 6-클로로피콜린알데히드 (1.00 g, 7.06 mmol)의 용액에 -78 ℃에서 디에틸 에테르 (3.53 mL, 10.60 mmol)내 에틸마그네슘 브로마이드의 3.0 M 용액을 천천히 부가하였다. 반응 혼합물을 -78 ℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 수성 용액으로 퀀칭하고, 에테르 (3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 증발시켜 미정제 생성물을 얻었다. 상기 미정제 생성물을 10 내지 60% EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다. 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 172 (M+1).

[3937] 단계 B. 2-(1-브로모프로필)-6-클로로피리딘

[3938] 

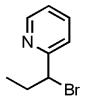
[3939] 25 mL의 THF 내 1-(6-클로로피리딘-2-일)프로판-1-올 (0.497 g, 2.90 mmol), CBr_4 (1.2g, 3.62 mmol) 및 트리페닐포스핀 (0.987 g, 3.76 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하여 버리고 THF로 세척하였다. 여액을 농축하고 10 내지 50% EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다. 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 236 (M+1).

[3941] 실시예 230

[3942] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-(피리딘-2-일)프로필)피페리딘-3-일)아세트산 또는 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((R)-1-(피리딘-2-일)프로필)피페리딘-3-일)아세트산

[3943] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.75 (t, *J*=7.43 Hz, 3H), 1.21 - 1.31 (m, 3H), 1.93 - 2.10 (m, 2H), 2.10 - 2.23 (m, 1H), 2.50 (dt, *J*=14.77, 7.48 Hz, 1H), 2.75 (d, *J*=13.89 Hz, 1H), 2.97 (d, *J*=14.28 Hz, 1H), 3.09 - 3.25 (m, 1H), 4.65 (dd, *J*=8.22, 6.06 Hz, 1H), 4.95 (d, *J*=9.00 Hz, 1H), 6.80 (d, *J*=7.63 Hz, 1H), 6.89 (d, *J*=8.22 Hz, 2H), 7.02 - 7.21 (m, 6H), 7.34 (d, *J*=7.83 Hz, 1H), 7.54 (td, *J*=7.68, 1.66 Hz, 1H), 8.42 (d, *J*=4.30 Hz, 1H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 511.1 (M+1).

[3944] 2-(1-브로모프로필) 피리딘의 합성:

[3945] 

[3946] CCl_4 (60 mL) 내 2-프로필피리딘 (2.5 g, 20.63 mmol, Sigma-Aldrich에서 구매됨, St. Louis, MO) 및 (E)-2,2'-(디아젠-1,2-디일)비스(2-메틸프로판니트릴) (1.253 g, 7.63 mmol, Sigma-Aldrich에서 구매됨)의 혼합물에 실온에서 n-브로모숙신이미드 (1.93 mL, 22.7 mmol, Sigma-Aldrich에서 구매됨)를 부가하였다. 혼합물을 형광등 하에서 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 침전물을 셀라이트®(J.T. Baker, PhiUipsberg, NJ, 규조토)의 패드를 통한 혼합물의 여과에 의해 제거하고, 이를 CCl_4 (10 mL)로 세척하였다. 여액을 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: 20% EtOAc/헥산)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 노란색 액체로서 얻었다. 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 199.9 및 201.9 (M+1).

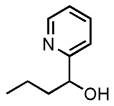
[3947] 실시예 231

[3948] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-(피리딘-2-일)부틸)피페리딘-3-일)아세트산 또는 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((R)-1-(피리딘-2-일)부틸)피페리딘-3-일)아세트산

[3949] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 1.04 (m, 3H), 1.41 - 1.71 (m, 5H), 2.03 (br. s., 1H), 2.18 (d, *J*=13.69 Hz, 1H), 2.30 (t, *J*=13.69 Hz, 1H), 2.44 - 2.74 (m, 2H), 3.08 (d, *J*=15.26 Hz, 1H), 3.47 (t, *J*=10.56 Hz, 1H), 4.31 (br. s., 1H), 4.59 (d, *J*=10.37 Hz, 1H), 6.77 (d, *J*=6.46 Hz, 1H), 6.89 - 7.20 (m, 8H), 7.79 (br. s., 1H), 8.17 (br. s., 1H), 8.72 - 9.01 (m, 1H), 11.51 (br. s., 1H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 525.1 (M+1).

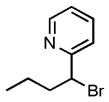
[3950] 2-(1-브로모부틸)-6-클로로피리딘의 합성:

[3951] 단계 A. 1-(피리딘-2-일)부탄-1-올

[3952] 

[3953] 디에틸 에테르 (8 mL) 내 2-브로모피리딘 (1.1 g, 6.96 mmol, Sigma-Aldrich에서 구매됨)의 용액에 -78 ℃에서 N_2 하에서 부틸리튬 (3.1 mL×2.5 M)을 10분에 걸쳐 부가하였다. 반응 용액을 -78 ℃에서 1.0 시간 동안 교반하였다. 혼합물에 부티랄데히드 (0.602 g, 8.35 mmol, Sigma-Aldrich에서 구매됨)를 10분에 걸쳐 한방울씩 부가하였다. -78 ℃에서 15 분 동안 교반한 후, 혼합물을 실온까지 가온되도록 두고 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 수성 NH_4Cl 용액 (10 mL)에 붓고, 물로 희석하고 (15 mL), EtOAc로 추출하였다 (20 mL×3). 유기층을 조합시켜, 물, 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 유기 용매를 감압 하에서 제거한 후, 20-80% EtOAc/헥산을 이용한 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 152.1 (M+1).

[3954] 단계 B. 2-(1-브로모부틸)피리딘

[3955] 

[3956] THF (15 mL) 내 1-(피리딘-2-일)부탄-1-올 (0.35 g, 2.3 mmol; 실시예 231, 단계 A) 및 트리페닐포스핀 (1.1 g, 4.2mmol)의 혼합물에 0 ℃에서 N_2 대기 하에서 CBr_4 (1.2 g, 3.5 mmol)를 부가하였다. 혼합물을 0 ℃에서 2분 동안 교반하고, 이후 실온까지 가온되도록 두고 25 분 동안 교반하였다. 침전물을 셀라이트®(J.T. Baker, PhiUipsberg, NJ, 규조토)의 패드를 통해 여과하여 버리고, 고체를 냉각 THF (10 mL)로 세척하였다. 여액을 감압 하에서 농축하였다. 0-5-15% EtOAc/헥산을 이용한 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 214.0 및 216.0 (M+1).

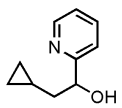
[3958] 실시예 232

[3959] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-2-시클로프로필-1-(피리딘-2-일)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 또는 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((R)-2-시클로프로필-1-(피리딘-2-일)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[3960] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -0.45 - -0.34 (m, 1H), -0.06 (dq, *J*=9.19, 4.63 Hz, 1H), 0.16 - 0.39 (m, 2H), 0.46 (dd, *J*=7.43, 5.28 Hz, 1H), 1.16 - 1.31 (m, 3H), 1.63 (dt, *J*=13.60, 6.90 Hz, 1H), 2.00 - 2.17 (m, 2H), 2.50 - 2.65 (m, 1H), 2.77 (br. s., 1H), 2.88 (d, *J*=9.59 Hz, 1H), 3.19 (t, *J*=8.80 Hz, 1H), 4.84 (br. s., 1H), 4.97 (d, *J*=9.19 Hz, 1H), 6.78 (d, *J*=7.43 Hz, 1H), 6.93 (d, *J*=7.83 Hz, 2H), 7.00 - 7.17 (m, 7H), 7.34 (d, *J*=7.43 Hz, 1H), 7.48 - 7.57 (m, 1H), 8.34 - 8.56 (m, 1H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 537.2 (M+1).

[3961] 2-(1-브로모-2-시클로프로필에틸)피리딘의 합성:

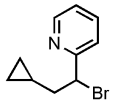
[3962] 단계 A. 2-시클로프로필-1-(피리딘-2-일)에탄올

[3963] 

[3964] THF (15 mL) 내 2-시클로프로필아세트알데히드 (1.00 g, 11.89 mmol, Beta Pharma, Inc., Branford, CT에서 구입됨)의 용액에 0 ℃에서 N_2 하에서 2-피리딜마그네슘 브로마이드 (47.6 mL × 0.25 M, Rieke Metals, Inc., Lincoln, NE에서 구매됨)를 15분에 걸쳐 한방울씩 부가하였다. 혼합물 0 ℃에서 교반시키고 30 분 후, 실온까지 가온되도록 두고 실온에서 3.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 포화된 수성 NH_4Cl 용액 (5 mL) 이후 물

(15 mL)을 부가하였다. 상기 혼합물을 EtOAc (2×10 mL)로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 유기 용매를 제거한 후, 40-70% EtOAc/헥산을 이용한 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다. 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 164.1 (M+1).

[3965] 단계 B. 2-(1-브로모-2-시클로프로필에틸)피리딘

[3966] 

[3967] 실시예 231, 단계 B와 유사한 절차를 이용하여 2-시클로프로필-1-(피리딘-2-일)에탄올 (실시예 232, 단계 A)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 질량 스펙트럼 (ESI) m/z =226.0 및 228.0 (M+1).

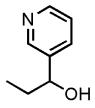
[3969] 실시예 233

[3970] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-(피리딘-3-일)프로필)피페리딘-3-일)아세트산 또는 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((R)-1-(피리딘-3-일)프로필)피페리딘-3-일)아세트산

[3971] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.97 - 1.10 (d, *J*=8.6 Hz, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.95 - 2.09 (m, 1H), 2.09 - 2.23 (m, 2H), 2.28 (s, 1H), 2.62 (d, *J*=13.89 Hz, 1H), 2.87 (d, *J*=13.89 Hz, 1H), 3.33 (ddd, *J*=13.40, 10.47, 3.13 Hz, 1H), 4.37 (d, *J*=10.37 Hz, 1H), 5.93 (t, *J*=7.92 Hz, 1H), 6.54 - 6.61 (m, 1H), 6.62 - 6.79 (m, 3H), 6.83 - 6.90 (m, 1H), 6.91 - 7.00 (m, 1H), 7.00 - 7.07 (m, 1H), 7.07 - 7.15 (m, 1H), 7.15 - 7.23 (m, 1H), 7.26 (dd, *J*=8.02, 5.67 Hz, 1H), 7.36 (d, *J*=8.02 Hz, 1H), 8.35 (d, *J*=5.48 Hz, 1H), 8.80 (s, 1 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 511.1 (M+1).

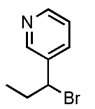
[3972] 3-(1-브로모프로필)피리딘의 합성:

[3973] 단계 A. 1-(피리딘-3-일)프로판-1-올

[3974] 

[3975] MeOH (15 mL) 내 1-(피리딘-3-일)프로판-1-온 (2.46 g, 18.20 mmol, Lancaster Synthesis Ltd.에서 구입됨)의 용액에 실온에서 N_2 대기 하에서 나트륨 보로히드라이드 분말 (0.690g, 18.20 mmol)을 부가하였다. 실온에서 1.5 시간 동안 교반한 후, 반응 용액에 물 (20 ml)을 부가하였다. 생성된 혼합물을 4 분 동안 교반하고, EtOAc로 추출하였다 (20 mL×3). 유기층을 조합시켜, 물, 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고 $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 용매를 제거하여 미정제 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 138.0 (M+1).

[3976] 단계 B. 3-(1-브로모프로필)피리딘

[3977] 

[3978] 실시예 231, 단계 B에 기술된 절차에 따라 1-(피리딘-3-일)프로판-1-올 (실시예 233, 단계 A)로부터 표제 화합물을 제조하였다 . 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 199.9 및 201.9 (M+1).

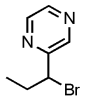
[3980] 실시예 234

[3981] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-(피라진-2-일)프로필)피페리딘-3-일)아세트산 또는 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((R)-1-(피라진-2-

일)프로필)피페리딘-3-일)아세트산

[3982] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.95 (t, *J*=7.14 Hz, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.94 - 2.24 (m, 4H), 2.71 (s, 2H), 3.39 - 3.54 (m, 1H), 4.46 (d, *J*=9.98 Hz, 1H), 5.71 (t, *J*=7.43 Hz, 1H), 6.61 (d, *J*=7.82 Hz, 1H), 6.77 (br. s., 4H), 6.86 - 7.00 (m, 2H), 7.04 (d, *J*=8.80 Hz, 1H), 8.03 - 8.16 (m, 1H), 8.25 (br. s., 1H), 8.34 (s, 1H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 512.1(M+1).

[3983] 2-(1-브로모프로필)피라진의 합성:

[3984] 

[3985] 실시예 230에 기술된 것과 유사한 절차에 따라 2-프로필피라진 (Matrix Scientific에서 구입됨)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 질량 스펙트럼 (ESI) m/z =200.8 및 202.9 (M+1).

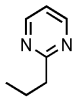
[3987] 실시예 235

[3988] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-(피리미딘-2-일)프로필)피페리딘-3-일)아세트산 또는 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((R)-1-(피리미딘-2-일)프로필)피페리딘-3-일)아세틱

[3989] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) dppm 0.78 (t, *J*=7.43 Hz, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.90 - 2.07 (m, 1H), 2.08 - 2.19 (m, 1H), 2.20 - 2.34 (m, 1H), 2.52 (dt, *J*=14.33, 7.21 Hz, 1H), 2.80 (br. s., 1H), 2.93 (qd, *J*=7.27, 2.05 Hz, 1H), 3.29 - 3.49 (m, 1H), 4.50 (br. s., 1H), 4.80 (d, *J*=10.17 Hz, 1H), 6.79 (d, *J*=7.63 Hz, 1H), 6.90 - 7.19 (m, 8H), 8.60 (d, *J*=4.69 Hz, 2H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 512.2 (M+1).

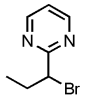
[3990] 2-(1-브로모프로필)피리미딘의 합성:

[3991] 단계 A. 2-프로필피리미딘

[3992] 

[3993] THF (45 mL) 내 트리페닐포스핀 (2.290 g, 8.73 mmol), 니켈(II) 아세틸아세토네이트(0.464 mL, 2.62 mmol) 및 2-클로로피리미딘 (5.00 g, 43.7 mmol, Sigma-Aldrich에서 구매됨)의 0 ℃ 용액에 N_2 대기하에서 프로필마그네슘 클로라이드 (21.83 mL, 43.7 mmol)를 5 분에 걸쳐 부가하였다. 혼합물을 실온까지 가온되도록 두고 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 포화된 수성 NH_4Cl 용액 (5 mL) 이후 물 (12 mL)을 부가하였다. 상기 혼합물을 EtOAc (2×10 mL)로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 여과하고 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: 0 내지 50% EtOAc/헥산)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 무색 액체로서 얻었다.

[3994] 단계 B. 2-(1-브로모프로필)피리미딘

[3995] 

[3996] 실시예 230에서 기술된 것과 유사한 절차에 따라 2-프로필피리미딘 (실시예 235, 단계 A)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 질량 스펙트럼 (ESI) m/z =201.0 및 203.0 (M+1).

[3998] 실시예 236

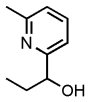
[3999] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(6-메틸피리딘-2-일)프로필)-2-옥소피페

리딘-3-일)아세트산 또는 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((R)-1-(6-메틸피리딘-2-일)프로필)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4000] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.99 (br. s., 3H), 1.39 (s, 3H), 1.90 - 2.06 (m, 1H), 2.11 (d, *J*=12.72 Hz, 1H), 2.16 - 2.37 (m, 2H), 2.68 (d, *J*=15.06 Hz, 1H), 2.89 (s, 3H), 3.03 (d, *J*=15.06 Hz, 1H), 3.34 (t, *J*=10.76 Hz, 1H), 4.78 (d, *J*=9.59 Hz, 1H), 5.61 (br. s., 1H), 6.76 (d, *J*=7.04 Hz, 1H), 6.96 (br. s., 6H), 6.99 - 7.20 (m, 2H), 7.50 (d, *J*=7.43 Hz, 1H), 7.90 (t, *J*=7.63 Hz, 1H), 8.60 (br. s., 1 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 525.1 (M+1).

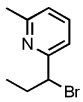
[4001] 2-(1-브로모프로필)-6-메틸피리딘의 합성:

[4002] 단계 A. 1-(6-메틸피리딘-2-일)프로판-1-올

[4003] 

[4004] 2-시클로프로필-1-(피리딘-2-일)에탄올의 합성에 대하여 상기에서 기술된 것 (실시예 232, 단계 A)과 유사한 절차를 이용하여 6-메틸-2-피리딘카르복스알데히드 (Tokyo Chemical Industry Co. Ltd.에서 구입됨)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 151.4 (M+1).

[4005] 단계 B. 2-(1-브로모프로필)-6-메틸피리딘

[4006] 

[4007] 실시예 231, 단계 B에 기술된 것과 유사한 절차에 따라 1-(6-메틸피리딘-2-일)프로판-1-올 (실시예 236, 단계 A)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 214.0 및 216.0 (M+1).

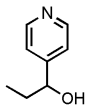
[4009] 실시예 237

[4010] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-(피리딘-4-일)프로필)피페리딘-3-일)아세트산 또는 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((R)-1-(피리딘-4-일)프로필)피페리딘-3-일)아세트산

[4011] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 1.14 (t, *J*=7.14 Hz, 3H), 1.48 - 1.54 (m, 3H), 1.94 - 2.09 (m, 1H), 2.09 - 2.32 (m, 2H), 2.64 (d, *J*=16.24 Hz, 1H), 2.96 - 3.11 (m, 1H), 3.26 (d, *J*=16.24 Hz, 1H), 3.52 - 3.69 (m, 1H), 4.39 (d, *J*=10.37 Hz, 1H), 6.02 (br. s., 1H), 6.61 (d, *J*=7.63 Hz, 3H), 6.77 (br. s., 2H), 6.89 - 7.09 (m, 5H), 7.13 (d, *J*=7.43 Hz, 1H), 8.33 (br. s., 1H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 511.1 (M+1).

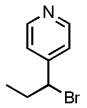
[4012] 4-(1-브로모프로필) 피리딘의 합성:

[4013] 단계 A. 1-(피리딘-4-일)프로판-1-올

[4014] 

[4015] 1-(피리딘-3-일) 프로판-1-올 (실시예 233, 단계 A)의 합성에 대하여 기술된 것과 유사한 절차에 따라 1-(피리딘-4-일) 프로판-1-온 (Waterstone Technology에서 구입됨)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 138.0 (M+1).

[4016] 단계 B. 4-(1-브로모프로필)피리딘

[4017] 

[4018] 실시예 231, 단계 B에서 기술된 것과 유사한 절차에 따라 1-(피리딘-4-일)프로판-1-올 (실시예 237, 단계 A)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 199.9 및 201.9 (M+1).

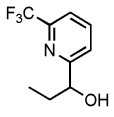
[4020] 실시예 238

[4021] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)프로필)피페리딘-3-일)아세트산 또는 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((R)-1-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)프로필)피페리딘-3-일)아세트산

[4022] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.75 (t, *J*=7.43 Hz, 3H), 1.21 - 1.30 (m, 3H), 1.98 - 2.19 (m, 2H), 2.29 (t, *J*=13.50 Hz, 1H), 2.47 (dt, *J*=14.62, 7.46 Hz, 1H), 2.78 (d, *J*=14.87 Hz, 1H), 2.98 (d, *J*=14.87 Hz, 1H), 3.14 - 3.28 (m, 1H), 4.23 - 4.33 (m, 1H), 5.05 (d, *J*=9.98 Hz, 1H), 6.84 (d, *J*=7.24 Hz, 1H), 6.91 - 7.06 (m, 3H), 7.10 - 7.22 (m, 4H), 7.54 (d, *J*=7.63 Hz, 2H), 7.80 (t, *J*=7.83 Hz, 1H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 579.0 (M+1).

[4023] 2-(1-브로모프로필)-6-(트리플루오로메틸)피리딘의 합성:

[4024] 단계 A. 1-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)프로판-1-올

[4025] 

[4026] 1-(피리딘-2-일)부탄-1-올 (실시예 231, 단계 A)의 합성에 대하여 상기에서 기술된 바와 같은 절차에 따라 2-브로모-6-(트리플루오로메틸)피리딘 (Oakwood Products Inc., West Columbia, South Carolina에서 구입됨) 및 프로피온알데히드로부터 표제 화합물을 제조하였다. 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 206.1 (M+1).

[4027] 단계 B. 2-(1-브로모프로필)-6-(트리플루오로메틸)피리딘

[4028]

[4029] 2-(1-브로모부틸)피리딘 (실시예 231, 단계 B)의 합성에 대하여 기술된 것과 유사한 절차를 따라 1-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)프로판-1-올 (실시예 238, 단계 A)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 268.0 (M+1) 및 269.9 (M+1).

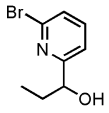
[4031] 실시예 239

[4032] 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(6-브로모피리딘-2-일)프로필)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 또는 2-((3R,5R,6S)-1-((R)-1-(6-브로모피리딘-2-일)프로필)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4033] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.66 (t, *J*=7.43 Hz, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.90 - 2.10 (m, 2H), 2.15 - 2.34 (m, 2H), 2.69 - 2.88 (m, 2H), 3.05 - 3.22 (m, 1H), 4.29 (t, *J*=7.04 Hz, 1H), 4.84 (d, *J*=9.78 Hz, 1H), 6.77 (d, *J*=7.43 Hz, 1H), 6.85 (d, *J*=8.02 Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.99 - 7.14 (m, 4H), 7.16 - 7.27 (m, 2H), 7.29 - 7.40 (m, 1H), 8.16 (br. s., 1H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 589.0, 591.0, 593.0 (M+1).

[4034] 2-브로모-6-(1-브로모프로필)피리딘의 합성:

[4035] 단계 A. 1-(6-브로모피리딘-2-일)프로판-1-올

[4036] 

[4037] 1-(피리딘-2-일)부탄-1-올 (실시예 231, 단계 A)의 합성에 대하여 상기에서 기술된 것과 유사한 절차에 따라 2,6-디브로모피리딘 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO에서 구매됨) 및 프로피온알데히드로부터 표제 화합물을 제조하였다. 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 219.9 및 217.9 (M+1).

[4038] 단계 B. 2-브로모-6-(1-브로모프로필)피리딘

[4039]

[4040] 2-(1-브로모부틸)피리딘 (실시예 231, 단계 B)의 합성에 대하여 상기에서 기술된 바와 같은 절차에 따라 1-(6-브로모피리딘-2-일)프로판-1-올 (실시예 239, 단계 A)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 277.7, 279.7 및 281.7 (M+1).

[4042] 실시예 240

[4043] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-(티아졸-2-일)프로필)피페리딘-3-일)아세트산 또는 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((R)-1-(티아졸-2-일)프로필)피페리딘-3-일)아세트산

[4044] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.66 (t, *J*=7.43 Hz, 3H), 1.19 - 1.41 (m, 3H), 1.90 - 2.06 (m, 1H), 2.06 - 2.25 (m, 2H), 2.54 (dt, *J*=15.11, 7.60 Hz, 1H), 2.77 - 2.98 (m, 2H), 3.14 - 3.37 (m, 1H), 4.57 (dd, *J*=8.41, 4.70 Hz, 1H), 4.85 (d, *J*=9.78 Hz, 1H), 6.79 (d, *J*=7.43 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.99 - 7.24 (m, 6H), 7.40 (d, *J*=3.33 Hz, 1H), 7.83 (d, *J*=3.13 Hz, 1H), 8.60 (br. s., 1H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 517.0 (M+1).

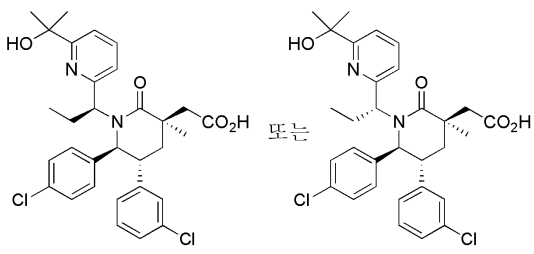
[4045] <u>2-(1-브로모프로필) 티아졸의 합성:</u>

[4046]

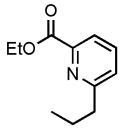
[4047] 2-(1-브로모프로필) 피리딘 (실시예 230)의 합성에 대하여 기술된 것과 유사한 절차에 따라 2-프로필티아졸 (Waterstone Technologies, Inc., Carmel, IN에서 구입됨)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 질량 스펙트럼 (ESI) m/z =205.8 및 207.8 (M+1).

[4049] 실시예 241

[4050] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-2-일)프로필)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 또는 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((R)-1-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-2-일)프로필)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

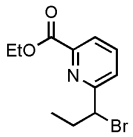
[4051] 

[4052] 단계 A. 에틸 6-프로필피콜리네이트

[4053] 

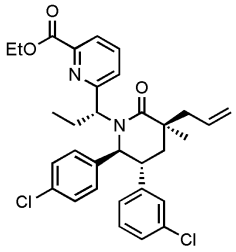
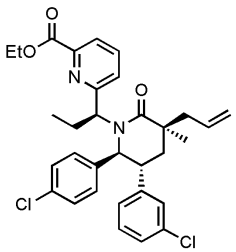
[4054] THF (200 mL) 내 에틸 6-브로모피콜리네이트 (8 g, 34.8 mmol, AK Scientific, Inc., Union City, CA에서 구입됨)의 용액에 N_2 를 0 ℃에서 20 분 동안 살포하였다. N_2 대기 하에서 혼합물에 $Pd(PPh_3)_4$ (3.21 g, 2.78 mmol) 및 프로필아연 브로마이드의 용액 (THF 내 100 mL, 0.5 M, 50.0 mmol)을 30 분에 걸쳐 한방울씩 부가하였다. 혼합물을 얼음 조에서 꺼내어 18 시간 동안 환류 온도까지 가열하였다. 그 시간 후에 용액을 실온까지 냉각하고, 포화된 수성 NH_4Cl 용액 (18 mL)에 붓고, 물로 희석하고 (30 mL), EtOAc로 추출하였다 (3 × 30 mL). 조합시킨 유기층을 물 및 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 유기 용매를 감압 하에서 제거한 후, 0 내지 50% EtOAc/헥산을 이용한 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 얻었다. 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 194.0 (M+1).

[4055] 단계 B. 에틸 6-(1-브로모프로필)피콜리네이트

[4056] 

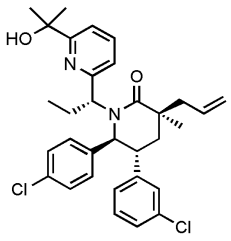
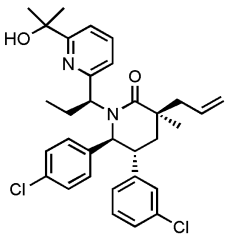
[4057] 실시예 241, 단계 A로부터 2-(1-브로모프로필)피리딘 (실시예 230)의 합성에 대하여 기술된 것과 유사한 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 질량 스펙트럼 (ESI) m/z =272.0 및 274.0 (M+1).

[4058] 단계 C. 에틸 6-((R)-1-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)프로필)피콜리네이트 및 에틸 6-((S)-1-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)프로필)피콜리네이트

[4059]  

[4060] 에틸 6-(1-브로모프로필)피콜리네이트 (실시예 241, 단계 B)로부터, 실시예 226, 단계 C에 기술된 것과 유사한 절차에 따라 표제 화합물을 혼합물로서 제조하였다. 질량 스펙트럼 (ESI) m/z =566.2 (M+1).

[4061] 단계 D. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((R)-1-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-2-일)프로필)-3-메틸피페리딘-2-온 및 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-2-일)프로필)-3-메틸피페리딘-2-온

[4062]  

[4063] THF (3 mL) 내 에틸 6-((R)-1-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)프로필)피콜리네이트 및 에틸 6-((S)-1-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)프로필)피콜리네이트 (160 mg, 0.283 mmol, 실시예 241, 단계 C)의 0 ℃ 용액에 N_2 하에서

CH_3MgBr (디에틸 에테르 내 3.0 M 용액, 0.377 mL, 1.132 mmol)을 부가하였다. 혼합물 얼음 조로부터 꺼내어 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 부가적인 CH_3MgBr (디에틸 에테르 내 3.0 M 용액, 0.24 mL, 0.78 mmol)을 부가하였다. 실온에서 2.0 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물에 포화된 수성 NH_4Cl 용액 (3 mL) 및 물 (4 mL)을 부가하였다. 상기 혼합물을 EtOAc (3 × 8 mL)로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 물, 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 유기 용매를 감압 하에서 제거한 후, 20-80% EtOAc/헥산을 이용한 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 입체이성질체의 혼합물로서 얻었다. 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 551.1 (M+1).

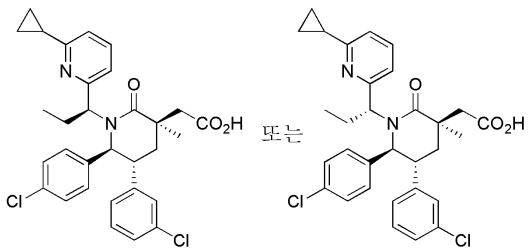
[4064] 단계 E. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-2-일)프로필)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 또는 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((R)-1-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-2-일)프로필)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4065] (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((R)-1-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-2-일)프로필)-3-메틸피페리딘-2-온 및 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-2-일)프로필)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 241, 단계 D)의 혼합물로부터, 실시예 230, 단계 C에서 상기 기술된 거소가 유사한 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 기술된 바와 같이 미정제 혼합물을 정제하여 표제 화합물 중 하나를 단일 이성질체 백색 고체로서 얻었다.

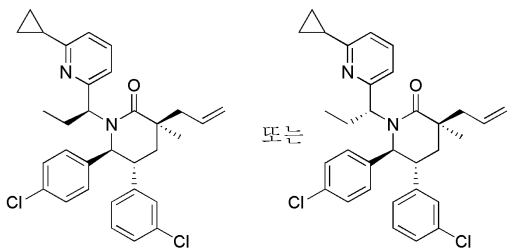
[4066] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 1.08 - 1.17 (m, 3H), 1.32 - 1.50 (m, 9H), 1.87 - 1.97 (m, 1H), 1.97 - 2.08 (m, 1H), 2.08 - 2.18 (m, 1H), 2.27 - 2.48 (m, 1H), 2.70 (br. s., 2H), 3.23 (br. s., 1H), 4.63 - 4.74 (m, 2H), 6.76 (m, 3H), 6.84 (br. s., 1H), 6.93 (d, *J*=5.87 Hz, 2H), 6.99 - 7.11 (m, 3H), 7.13 - 7.24 (m, 2H), 7.48 (br. s., 1H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 569.1 (M+1).

[4068] 실시예 242

[4069] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(6-시클로프로필피리딘-2-일)프로필)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 또는 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((R)-1-(6-시클로프로필피리딘-2-일)프로필)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4070] 

[4071] 단계 A. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(6-시클로프로필피리딘-2-일)프로필)-3-메틸피페리딘-2-온 또는 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((R)-1-(6-시클로프로필피리딘-2-일)프로필)-3-메틸피페리딘-2-온

[4072] 

[4073] DMF (3 mL) 내 ((3S,5R,6S)-3-알릴-1-(1-(6-브로모피리딘-2-일)프로필)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-2-온의 혼합물 (165 mg, 0.288 mmol; 실시예 239의 실온 용액에 트리시클로헥실포스핀 (11.32 mg, 0.04 mmol), 칼륨 포스페이트 (214 mg, 1.009 mmol), 시클로프로필보론산 (49.5 mg, 0.577 mmol) 및 디아세톡시팔라듐 (4.53 mg, 0.020 mmol)을 부가하였다. 혼합물에 N_2 를 5 분 동안 살포하고 이후 5 시간 동안 80 ℃까

지 가열하였다. 생성된 용액을 실온으로 냉각하고, 물로 희석하고 (6 mL), EtOAc로 추출하였다 (8 mL×2). 유기층을 조합시켜, 물, 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 유기 용매를 감압 하에서 제거한 후, 0 내지 70% EtOAc/헥산을 이용한 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 무색 시럽으로서 얻었다.

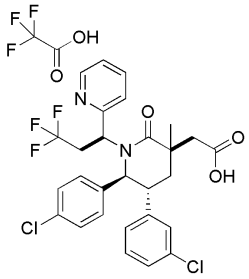
[4074] 단계 B. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(6-시클로프로필피리딘-2-일)프로필)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4075] 실시예 71, 단계 F)에 기술된 것과 유사한 절차에 따라 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(1-(6-시클로프로필피리딘-2-일)프로필)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 242, 단계 A)으로부터 표제 화합물을 제조하였다.

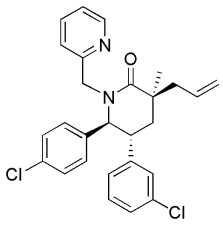
[4076] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.95 - 1.08 (m, 3H), 1.08 - 1.23 (m, 2H), 1.36 - 1.44 (m, 3H), 1.44 - 1.54 (m, 1H), 1.54 - 1.66 (m, 1H), 1.99 - 2.29 (m, 4H), 2.49 - 2.60 (m, 1H), 2.72 (d, *J*=15.26 Hz, 1H), 3.04 (d, *J*=15.26 Hz, 1H), 3.30 - 3.43 (m, 1H), 4.71 (d, *J*=10.17 Hz, 1H), 5.52 (br. s., 1H), 6.74 (d, *J*=7.63 Hz, 2H), 6.90 - 7.01 (m, 5H), 7.01 - 7.08 (m, 1H), 7.10 (d, *J*=8.02 Hz, 2H), 7.75 (t, *J*=8.02 Hz, 1H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z =551.2 (M+1).

[4078] 실시예 243

[4079] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-3,3,3-트리플루오로-1-(피리딘-2-일)프로필)피페리딘-3-일)아세트산, 2,2,2-트리플루오로아세트산 염 (1:1) 또는 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((R)-3,3,3-트리플루오로-1-(피리딘-2-일)프로필)피페리딘-3-일)아세트산, 2,2,2-트리플루오로아세트산 염 (1:1)

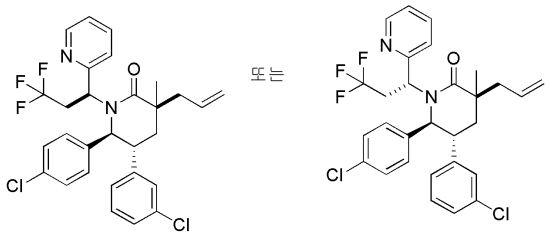
[4080] 

[4081] 단계 A. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(피리딘-2-일메틸)피페리딘-2-온

[4082] 

[4083] DMF (25 mL) 내 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-2-온 (2.246 g, 6 mmol; 실시예 71 D)의 용액에 광물유 내 나트륨 히드라이드인, 60% 분산액 (0.504 g, 12.60 mmol)을 부가하고 혼합물을 0 ℃에서 5 분 동안 교반하였다. 여기에 2-(브로모메틸)피리딘 히드로브로마이드 (1.593 g, 6.30 mmol)를 0 ℃에서 부가하였다. 생성된 혼합물을 0 ℃에서 10 분 동안 교반하고 포화된 NH_4Cl 용액으로 퀀칭하고, EtOAc로 추출하고, 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: 헥산 내 0 내지 100% EtOAc)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 얻었다. 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 465 (M+1).

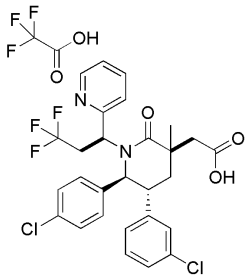
[4084] 단계 B. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-3,3,3-트리플루오로-1-(피리딘-2-일)프로필)피페리딘-2-온 또는 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((R)-3,3,3-트리플루오로-1-(피리딘-2-일)프로필)피페리딘-2-온



[4085]

[4086] 저해제 없는 THF (7 mL) 내 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(피리딘-2-일메틸)피페리딘-2-온 (660 mg, 1.418 mmol; 실시예 243, 단계 A)의 용액에 N_2 하에서 -78 ℃에서 리튬 디이소프로필아미드 (1.418 mL, 2.84 mmol)를 부가하고 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 1,1,1-트리플루오로-2-요오도에탄 (744 mg, 3.55 mmol; Sigma, St. Louis, MO)을 부가하고 오렌지색 반응물을 -78 ℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응물을 이후 실온까지 가온하고 밤새 교반하였다. 혼합물을 0.2 mL의 MeOH로 퀀칭하고, 여과하고, 농축된 및 잔사를 HPLC (C18 컬럼, 물 내 10-95% CH_3CN와, 0.1% TFA를 이용하여 용리됨)에 의해 정제하여 표제 화합물을 더 느리게 용리하는 부분입체이성질체로서 얻었다. 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 547 (M+1).

[4087] 단계 C. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-3,3,3-트리플루오로-1-(피리딘-2-일)프로필)피페리딘-3-일)아세트산 / 2,2,2-트리플루오로아세트산 (1:1)



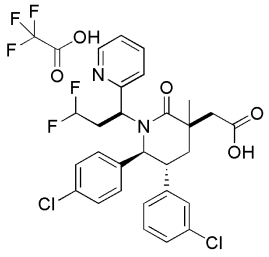
[4088]

[4089] (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-3,3,3-트리플루오로-1-(피리딘-2-일)프로필)피페리딘-2-온 (61.2 mg, 0.112 mmol; 실시예 243, 단계 B)로부터, 실시예 71, 단계 F에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 얻었다.

[4090] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) dppm 8.96 (1 H, d, *J*=4.7 Hz), 8.09 (1 H, t, *J*=7.8 Hz), 7.86 (1 H, d, *J*=8.2 Hz), 7.56 - 7.68 (1 H, m), 7.22 (4 H, s), 7.08 - 7.17 (3 H, m), 6.94 (1 H, s), 6.90 (1 H, d, *J*=6.7 Hz), 5.27 - 5.38 (1 H, m), 4.95 (1 H, d, *J*=6.5 Hz), 3.63 (1 H, dt, *J*=16.1, 9.8 Hz), 3.28 - 3.40 (1 H, m), 2.88 (1 H, d, *J*=15.1 Hz), 2.74 (1 H, d, *J*=15.1 Hz), 2.59 - 2.71 (1 H, m), 2.12 - 2.25 (1 H, m), 1.98 - 2.09 (1 H, m), 1.15 (3 H, s). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 565 (M+1).

[4092] 실시예 244

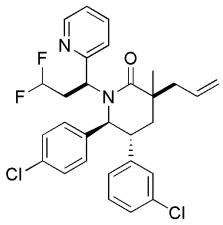
[4093] 2,2,2-트리플루오로아세트산 (1:1) 염으로서, 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-3,3,3-트리플루오로-1-(피리딘-2-일)프로필)피페리딘-3-일)아세트산



[4094]

[4095] 단계 A. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-3,3-디플루오로-1-(피리딘-2-일)프로필)-3-메

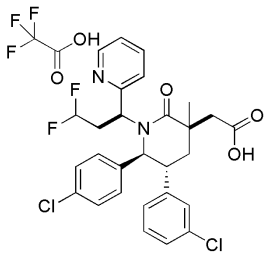
틸피페리딘-2-온



[4096]

[4097] 저해제 없는 THF (7 mL) 내 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(피리딘-2-일메틸)피페리딘-2-온 (705 mg, 1.515 mmol; 실시예 71, 단계 D)의 용액에 N_2 하에서 -78 ℃에서 리튬 디이소프로필아미드 (1.515 mL, 3.03 mmol)를 부가하고 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 1,1-디플루오로-2-요오도에탄 (727 mg, 3.79 mmol; Oakwood) 을 부가하고 오렌지색 반응 혼합물을 -78 ℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응물을 밤새 실온까지 가온하고 0.2 mL의 MeOH로 퀀칭하고, 여과하고 및 농축하였다. 잔사를 HPLC (C18 컬럼, 물 내 10-95% CH_3CN 와, 0.1% TFA로 용리됨)에 의해 정제하여 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((R)-3,3-디플루오로-1-(피리딘-2-일)프로필)-3-메틸피페리딘-2-온 (HPLC 체류 시간 7.38 분, Agilent Eclipse Plus C18 컬럼, CH_3CN/H_2O 내 0.1% TFA, 25 분에 걸쳐 구배 70% - 90%) 및 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-3,3-디플루오로-1-(피리딘-2-일)프로필)-3-메틸피페리딘-2-온 (HPLC 체류 시간 7.94 분, Agilent Eclipse Plus C18 컬럼 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA), CH_3CN/H_2O 내 0.1% TFA, 25 분에 걸쳐 구배 70% - 90%)을 얻었다. 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 529 (M+1).

[4098] 단계 B. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-3,3,3-트리플루오로-1-(피리딘-2-일)프로필)피페리딘-3-일)아세트산 / 2,2,2-트리플루오로아세트산 (1:1)



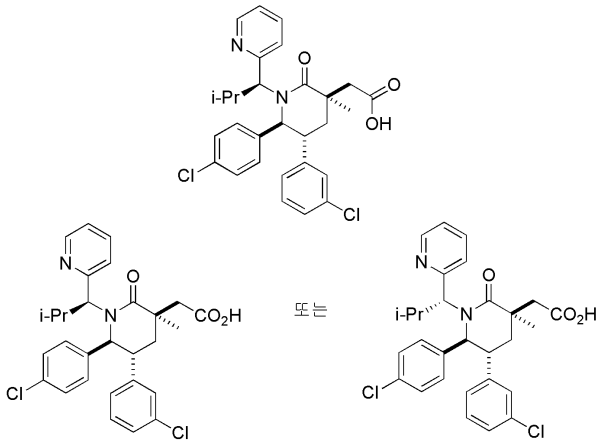
[4099]

[4100] (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-3,3-디플루오로-1-(피리딘-2-일)프로필)-3-메틸피페리딘-2-온 (50 mg, 0.095 mmol; 실시예 244, 단계 A;)로부터, 실시예 71, 단계 F에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 표제 화합물을 얻었다.

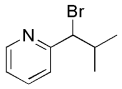
[4101] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) dppm 9.03 (1 H, d, *J*=4.3 Hz), 8.17 (1 H, t, *J*=7.8 Hz), 7.79 (1 H, d, *J*=8.2 Hz), 7.72 (1 H, t, *J*=6.3 Hz), 7.18 - 7.25 (4 H, m), 7.08 - 7.16 (2 H, m), 6.95 (1 H, s), 6.88 - 6.93 (1 H, m), 5.44 (1 H, br. s.), 5.31 (2 H, d, *J*=10.4 Hz), 5.21 (6 H, br. s.), 5.10 (2 H, br. s.), 3.30 - 3.42 (1 H, m), 3.18 (1 H, br. s.), 2.90 (1 H, d, *J*=15.1 Hz), 2.72 (1 H, d, *J*=15.1 Hz), 2.44 (1 H, d, *J*=16.4 Hz), 2.27 (1 H, t, *J*=13.8 Hz), 1.98 - 2.08 (1 H, m), 1.21 (3 H, s). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 547 (M+1).

[4103] 실시예 245

[4104] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-2-메틸-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 또는 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((R)-2-메틸-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

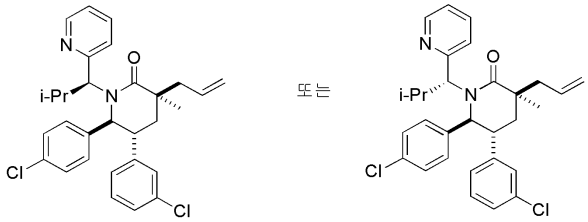
[4105] 

[4106] 단계 A: 2-(1-브로모-2-메틸프로필)피리딘

[4107] 

[4108] 2-이소부틸피리딘 (5.17 g, 38.2 mmol; Alfa Aesar, Ward Hill, MA)으로부터 실시예 230에 기술된 것과 유사한 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고 여과하고, 여과 케이크를 DCM으로 풍부하게 세척하였다. 여액을 진공에서 농축하고 헥산 내 0 내지 25% 구배의 EtOAc로 용리하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 농축하여 표제 화합물을 얻었다.

[4109] 단계 B. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-2-메틸-1-(피리딘-2-일)프로필)피페리딘-2-온 또는 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-2-메틸-1-(피리딘-2-일)프로필)피페리딘-2-온.

[4110] 

[4111] 실시예 226, 단계 C에서 기술된 것과 유사한 절차에 따라 2-(1-브로모-2-메틸프로필)피리딘 (실시예 245, 단계 A) 및 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 71, 단계 D)을 조합하고 이후 분리하여 표제 화합물을 덜 풍부한 부분입체이성질체로서 얻었다. MS (ESI) 507 $[M+H]^+$.

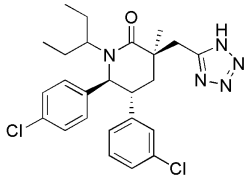
[4112] 단계 C. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-2-메틸-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 또는 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((R)-2-메틸-1-(피리딘-2-일)프로필)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4113] 실시예 245, 단계 B의 화합물을 실시예 71, 단계 F에서 기술된 것과 같은 절차에 의해 처리하여 표제 화합물을 얻었다 .

[4114] ^{1}H NMR (500 MHz, 디클로로메탄-d_2) d 0.87 (d, *J* = 6.11 Hz, 3 H), 1.18 (br. s., 3 H), 1.33 - 1.47 (m, 3 H), 1.96 - 2.10 (m, 1 H), 2.10 - 2.27 (m, 1 H), 2.70 - 2.88 (m, 3 H), 3.19 - 3.30 (m, 1 H), 4.66 (d, *J* = 9.54 Hz, 1 H), 6.73 (d, *J* = 7.58 Hz, 1 H), 6.84 (br. s., 2 H), 6.97 (br. s., 3 H), 7.05 - 7.23 (m, 3 H), 7.55 (t, *J* = 6.60 Hz, 1 H), 7.82 (t, *J* = 8.31 Hz, 1 H), 8.79 (d, *J* = 4.89 Hz, 1 H). MS (ESI) 525 $[M+H]^+$.

[4116] 실시예 246

[4117] (3R,5R,6S)-3-((1H-테트라졸-5-일)메틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(펜탄-3-일)피페리딘-2-온



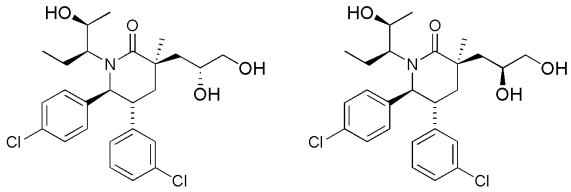
[4118]

[4119] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-(펜탄-3-일)피페리딘-3-일)아세트산 (실시예 71)으로부터 실시예 86에 기술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다.

[4120] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.49 (t, *J*=7.53 Hz, 3 H) 0.97 (t, *J*=7.43 Hz, 3 H) 1.33 (s, 3 H) 1.37 - 1.58 (m, 2 H) 1.84 - 2.05 (m, 2 H) 2.17 - 2.35 (m, 2 H) 2.77 (dt, *J*=9.00, 4.50 Hz, 1 H) 3.05 - 3.21 (m, 1 H) 3.42 - 3.64 (m, 2 H) 4.36 (d, *J*=10.37 Hz, 1 H) 6.71 (d, *J*=7.63 Hz, 1 H) 6.82 (d, *J*=7.63 Hz, 2 H) 6.98 (t, *J*=1.66 Hz, 1 H) 7.06 - 7.25 (m, 4 H). 질량 스펙트럼 (ESI) *m/z* 486.3 $[M + H]^+$.

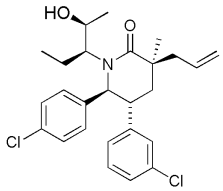
[4122] 실시예 247

[4123] (3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-((R)-2,3-디히드록시프로필)-1-((2S,3S)-2-히드록시펜탄-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온 및 (3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-((S)-2,3-디히드록시프로필)-1-((2S,3S)-2-히드록시펜탄-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온



[4124]

[4125] 단계 A. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((2S,3S)-2-히드록시펜탄-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온



[4126]

[4127] THF (4 mL) 내 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-2-옥소펜탄-3-일)피페리딘-2-온 (185 mg, 0.40 mmol; 실시예 149, 단계 B)의 교반된 용액에 질소 대기 하에서 -8 ℃ (내부 온도)에서 L-Selectride®(Aldrich, St. Louis, MO) (0.48 mL, 0.48 mmol, THF 내 1M 용액)를 2분에 걸쳐 한방울씩 부가하였다 (내부 온도가 -5 ℃에 도달함). 10 분 후 반응물을 MeOH (0.1 mL)로 퀀칭하고 물 (30 mL) 내 Oxone® ($2KHSO_5.KHSO_4.K_2SO_4$, DuPont, Wilmington, DE) (992 mg, 1.61 mmol)으로 처리하고 이후 이것을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 이 시간 후 반응물을 EtOAc (50 mL) 및 $Na_2S_2O_3$ (30 mL, 포화된 수성 용액) 사이에 분배하였다. 분리된 유기층을 염수 (20 mL)로 세척하고 이후 $MgSO_4$상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 얻었다. 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 460.0 (M+1).

[4128] 단계 B: (3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-((R)-2,3-디히드록시프로필)-1-((2S,3S)-2-히드록시펜탄-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온 및 (3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-((S)-2,3-디히드록시프로필)-1-((2S,3S)-2-히드록시펜탄-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온

[4129] *t*-BuOH (2 mL) 내 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((2S,3S)-2-히드록시펜탄-3-일)-3-

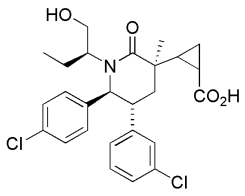
메틸피페리딘-2-온 (75 mg, 0.163 mmol, 실시예 247, 단계 A)의 교반된 용액에 4-메틸모폴린 4-옥사이드 (76 mg, 0.652 mmol) 및 사산화 오스뮴 (2.1 mg, 8.14 μmol)을 부가하고 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이 시간 후 반응물을 EtOAc (100 mL) 및 $Na_2S_2O_3$ (40 mL, 포화된 수성 용액) 사이에 분배하였다. 분리된 유기층을 $NaHCO_3$ (40 mL, 포화된 수성 용액)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 증발시켰다. 생성된 잔사를 역상 HPLC (Sunfire™ Prep C_{18} OBD 10 μm 컬럼 (Waters, Milford, MA), 30분의 기간에 걸쳐 물 내 20% MeCN 내지 물 내 80% MeCN의 용리의 구배, 여기서 두 용매 모두 0.1% TFA를 함유함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 분리가능한 부분입체이성질체의 혼합물로서 얻었다.

[4130] 첫번째 용리된 이성질체: ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 6.96-7.28 (8 H, m), 6.73 (1 H, dt, *J*=7.6, 1.6 Hz), 4.39 (1 H, d, *J*=10.6 Hz), 3.96 - 4.06 (1 H, m), 3.71 (1 H, dd, *J*=11.0, 3.5 Hz), 3.56 (1 H, dd, *J*=11.1, 7.3 Hz), 3.26 - 3.38 (1 H, m), 1.78 - 2.15 (6 H, m), 1.44 (3 H, s), 1.19-1.39 (4 H, m), 0.50 - 0.67 (3 H, m). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 494.0 (M+1).

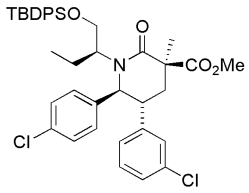
[4131] 두번째 용리된 이성질체: ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 6.96-7.28 (8 H, m), 6.70 (1 H, dd, *J*=6.2, 1.5 Hz), 4.38 (1 H, d, *J*=10.4 Hz), 4.31 (1 H, br.s.), 3.66 - 3.76 (1 H, m), 3.53 - 3.63 (1 H, m), 3.22 - 3.33 (1 H, m), 1.80 - 2.32 (4 H, m), 1.45 (3 H, s), 1.16-1.45 (6H, m), 0.40-0.55 (3H, br.s.). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 494.0 (M+1).

[4133] 실시예 248

[4134] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)시클로프로판카복실산

[4135] 

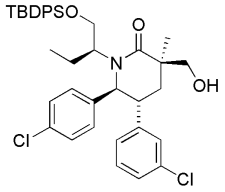
[4136] 단계 A. (3S,5R,6S)-메틸 1-((S)-1-(tert-부틸디페닐실릴옥시)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-카르복실레이트

[4137] 

[4138] 저해제 없는 THF (10 mL) 내 (5R,6S)-1-((S)-1-(tert-부틸디페닐실릴옥시)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-2-온 (1.3 g, 2.016 mmol; 실시예 185, 단계 D)의 교반된 용액을 30 분 동안 아르곤으로 탈기시켰다. 반응물을 -78 ℃에서 5분에 걸쳐 캐뉼라를 통해 LDA의 갓 제조된 용액으로 이동시켰다 (상기 LDA 용액을 -20 ℃의 저해제 없는 THF (2 mL) 내 N, N-디이소프로필아민 (0.72 mL, 5.04 mmol)을 아르곤 대기 하에서 부틸리튬 (2.02 mL, 5.04 mmol, 헥산 내 2.5 M)으로 1 분에 걸쳐 처리하고 혼합물을 -15 ℃에서 30 분 동안 교반함으로써 제조하였다). 생성된 반응 혼합물을 30 분에 걸쳐 0 ℃까지 가온하면서 교반하였다. 반응물을 -78 ℃까지 냉각시키고 메틸 클로로포르메이트 (0.47 mL, 6.05 mmol)로 2분에 걸쳐 한방울씩 처리하였다. 반응물을 -78 ℃에서 2 시간 30 분 동안 교반하고 이후 30 mL의 포화된 수성 NH_4Cl 용액으로 퀀칭하고 실온까지 가온되도록 두었다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (150 mL) 및 물 (50 mL) 사이에 분배하였다. 분리된 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 증발시켰다. 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산:EtOAc, 1:0 내지 4:1)에 의해 표제 화합물을 얻었다. 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 702.1 (M+1).

[4139] 단계 B. (3R,5R,6S)-1-((S)-1-(tert-부틸디페닐실릴옥시)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-(히

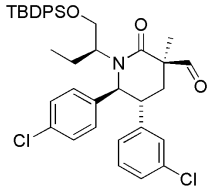
드록시메틸)-3-메틸피페리딘-2-온



[4140]

[4141] 0 ℃의 THF (4 mL) 내 (3S,5R,6S)-메틸 1-((S)-1-(tert-부틸디페닐실릴옥시)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-카르복실레이트 (450 mg, 0.640 mmol; 실시예 248, 단계 A)의 교반된 용액에 질소 대기 하에서 리튬 트리에틸보로히드라이드 (1.60 mL, 1.60 mmol, THF 내 1M 용액)를 한방울씩 부가하였다. 반응물을 0 ℃에서 1 시간 동안 교반하고 이후 이것을 메탄올 (0.2 mL)로 퀀칭하고 물 (50 mL) 내 Oxone®(2$KHSO_5$·$KHSO_4$·K_2SO_4, DuPont, Wilmington, DE) (1.18 g, 1.92 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 1 시간 동안 교반하고 이후 에틸 아세테이트 (100 mL)로 추출하였다. 분리된 유기층을 $Na_2S_2O_3$ (50 mL, 포화된 수성 용액)으로 세척하고 이후 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 증발시켰다. 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산:EtOAc, 1:0 내지 7:3)에 의해 표제 화합물을 얻었다. 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 674.2 (M+1).

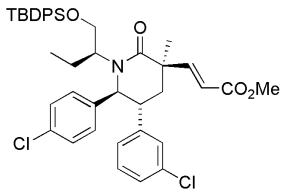
[4142] 단계 C. (3R,5R,6S)-1-((S)-1-(tert-부틸디페닐실릴옥시)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-카르바알데히드



[4143]

[4144] CH_2Cl_2 (8 mL) 내 (3R,5R,6S)-1-((S)-1-(tert-부틸디페닐실릴옥시)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-(히드록시메틸)-3-메틸피페리딘-2-온 (210 mg, 0.311 mmol; 실시예 248, 단계 B)의 교반된 용액에 0 ℃에서 $NaHCO_3$ (131 mg, 1.56 mmol) 및 데스 마틴(Dess Martin) 페리오디난 (158 mg, 0.373 mmol)을 부분적으로 부가하였다. 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 CH_2Cl_2 (30 mL)로 희석하고 실온에서 2 시간 동안 $Na_2S_2O_3$ (15 mL, 포화된 수성 용액) 및 $NaHCO_3$ (15 mL, 포화된 수성 용액)으로 처리하였다. 분리된 수성 층을 CH_2Cl_2 (2 x 50 mL)로 추출하고 조합시킨 유기 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 얻었다. 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 672.2 (M+1).

[4145] 단계 D. (*E*)-메틸 3-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(tert-부틸디페닐실릴옥시)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아크릴레이트

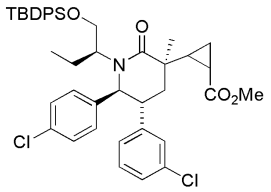


[4146]

[4147] THF (4 mL) 및 나트륨 히드라이드 (16 mg, 0.40 mmol, 오일 내 60% 분산액)의 교반된 용액에 질소 대기 하에서 0 ℃에서 트리메틸 포스포노아세테이트 (61 μL, 0.43 mmol)를 30초에 걸쳐 한방울씩 부가하였다. 혼합물을 30 분 동안 실온까지 가온되도록 두었다. THF (3 mL) 내 (3R,5R,6S)-1-((S)-1-(tert-부틸디페닐실릴옥시)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-카르바알데히드 (205 mg, 0.305 mmol; 실시예 248, 단계 C)의 용액을 부가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc (80 mL) 및 물 (40 mL) 사이에 분배하였다. 분리된 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 증발시켰다. 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산:EtOAc, 1:0 내지 8:2)에 의해 표제 화합물을 얻었다. 질

량 스펙트럼 (ESI) m/z = 728.2 (M+1).

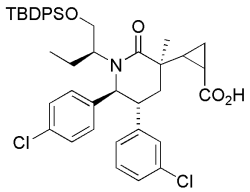
[4148] 단계 E. 메틸 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일) 시클로프로판카르복실레이트



[4149]

[4150] THF (1.0 mL) 내 나트륨 히드라이드 (12 mg, 0.30 mmol, 오일 내 60% 분산액)의 교반된 용액에 아르곤 대기 하에서 트리메틸설폭소늄 요오드 (72 mg, 0.33 mmol)을 1 분에 걸쳐 일부분씩 부가하였다. 반응물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. DMSO (1.0 mL) 내 (*E*)-메틸 3-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(tert-부틸디페닐실릴옥시)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아크릴레이트 (120 mg, 0.165 mmol; 실시예 248, 단계 D)의 용액을 1분에 걸쳐 한방울씩 부가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이 시간 후에 DMSO (0.5 mL) 내에 트리메틸설폭소늄 요오드 (140 mg) 를 질소 대기하에서 현탁시키고 혼합물을 NaH (24 mg, 오일 내 60% 분산액)로 처리하고 30 분 동안 교반함으로써 황 일리드를 더 많이 합성하였다. 상기 황 일리드를 이후 상기 반응물에 부가하고 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 이 시간 후에 DMSO (0.5 mL) 내에 트리메틸설폭소늄 요오드 (140 mg) 를 질소 대기하에서 현탁시키고 혼합물을 NaH (24 mg, 오일 내 60% 분산액)로 처리하고 30 분 동안 교반함으로써 황 일리드를 더 많이 합성하였다. 상기 황 일리드를 이후 상기 반응물에 부가하고 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트 (70 mL) 및 NH_4Cl (30 mL, 포화된 수성 용액) 사이에 분배하였다. 분리된 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 증발시켰다. 역상 HPLC (Sunfire Prep C_{18} OBD 10 μm 컬럼, 40분의 기간에 걸쳐 물 내 40% MeCN 내지 물 내 100% MeCN의 구배 용리, 여기서 두 용매 모두 0.1% TFA를 함유함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 첫번째 용리하는 주 부분입체이성질체로서 얻었다. 시클로프로판에서의 입체화학은 단일체이나 배정되지 않은 부분입체이성질체이다. 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 742.2 (M+1).

[4151] 단계 F. 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(tert-부틸디페닐실릴옥시)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)시클로프로판카복실산



[4152]

[4153] THF (1.0 mL) 내 실시예 248, 단계 E로부터의 에스테르 (10 mg, 0.013 mmol)의 교반된 용액에 수산화 나트륨 (404 μL, 0.404 mmol, 1M 수성 용액)을 부가하였다. 반응물을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 이 시간 후 반응물을 EtOAc (30 mL) 및 1.0 M HCl (5 mL) 사이에 분배하였다. 분리된 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 단일 부분입체이성질체로서 얻었다. 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 728.2 (M+1).

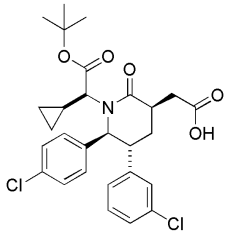
[4154] 단계 G. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)시클로프로판카복실산

[4155] THF (0.2 mL) 내 실시예 248, 단계 F으로부터의 산 (10 mg, 0.014 mmol)의 교반된 용액에 TBAF (0.1 mL, THF 내 1.0 M 용액)를 부가하였다. 30 분 후 TBAF (0.1 mL, THF 내 1.0 M 용액)을 더 부가하고 반응물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 이 시간 후 반응물을 EtOAc (30 mL) 및 1M 수성 HCl (5 mL) 사이에 분배하였다. 분리된 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 증발시켰다. 생성된 잔사를 역상 HPLC (Sunfire Prep C_{18} OBD 10 μm 컬럼, 30 분의 기간에 걸쳐 물 내 20% MeCN 내지 물 내 80% MeCN의 구배 용리, 여기서 두 용매 모두 0.1% TFA를 함유함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

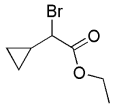
[4156] ^{1}H NMR (400 MHz, *CD_3OD*) δ ppm 7.29 - 7.34 (2 H, m), 7.06 - 7.21 (5 H, m), 6.87 - 6.98 (1 H, m), 4.70 (1 H, d, *J*=11.0 Hz), 4.06 (1 H, dd, *J*=11.1, 9.3 Hz), 3.45 - 3.56 (2 H, m), 2.89 (1 H, dt, *J*=8.9, 4.5 Hz), 2.48 (1 H, t, *J*=13.5 Hz), 1.92 - 2.04 (1 H, m), 1.78 - 1.88 (1 H, m), 1.61 - 1.72 (1 H, m), 1.43 - 1.53 (2 H, m), 1.22 - 1.36 (6 H, m), 0.41 - 0.52 (3 H, m). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 490.0 (M+1).

[4158] 실시예 249

[4159] 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-(tert-부톡시)-1-시클로프로필-2-옥소에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4160] 

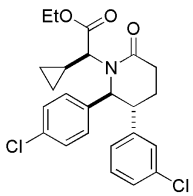
[4161] 단계 A. 에틸 2-브로모-2-시클로프로필아세테이트.

[4162] 

[4163] 무수 DCE (250 mL) 내 2-시클로프로필아세트산 (24.7 g, 247 mmol)의 용액에 티오닐 클로라이드 (22 mL, 302 mmol)를 25 °C에서 5분 동안 한방울씩 부가하였다. 2 시간 동안 환류시킨 후, 반응물을 실온까지 냉각하고, N-브로모숙신이미드 (53.6 g, 301 mmol) 및 브롬화수소 (48% 수성 용액) (0.195 mL, 1.727 mmol)를 25 °C에서 연속적으로 부가하였다. 생성된 혼합물을 96시간 동안 환류 온도에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각한 후, 무수 EtOH (200 mL)를 부가하고 생성된 암갈색 용액을 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고 (35 ℃, 4.0 킬로파스칼) 잔사를 사염화탄소 (300 mL)에 현탁하고 유리 필터를 통과시켰다. 여액을 감압 하에서 농축하였다 (35 ℃, 4.0 킬로파스칼). 실리카 겔 상의 크로마토그래피(실리카 겔, 330 g × 2, 5 % 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 미정제 생성물을 정제하고 원하는 조합시킨 분획을 감압 하에서 (35 ℃, 4.0 킬로파스칼) 농축하여 표제 화합물을 엷은 노란색 액체로서 얻었다.

[4164] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 4.20 - 4.32 (2 H, m), 3.59 (1 H, d, *J*=10.4 Hz), 1.53 - 1.66 (1 H, m), 1.29 - 1.36 (3 H, m), 0.76 - 0.93 (2 H, m), 0.51 - 0.61 (1 H, m), 0.40 - 0.47 (1 H, m).

[4165] 단계 B. (S)-에틸 2-((2S, 3R)-3-(3-클로로페닐)-2-(4-클로로페닐)-6-옥소피페리딘-1-일)-2-시클로프로필아세테이트

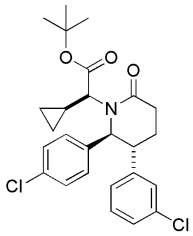
[4166] 

[4167] DMF (60 mL) 내 (3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-피페리딘-2-온 (8.01g, 25 mmol; 실시예 1, 단계 E)의 용액에 광물유 내 60% 나트륨 히드라이드 (2.0 g, 50 mmol)를 0 ℃에서 부가하고 이에 따라 수득된 혼합물을 동일한 온도에서 30 분 동안 교반하였다. 혼합물에 DMF (10 mL) 내 에틸 2-브로모-2-시클로프로필아세테이트 (12.18 g, 50 mmol)를 한방울씩 부가하고 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 이후 반응물을 포화 암모늄 클로라이드 용액으로 퀀칭하고 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기층을 10% 수성 시트르산, 5% 수성 $NaHCO_3$ 용액, 물, 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, 이후 $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 용매를 감압 하에서 증발시키고 잔사를 헥산 내 20% 내지 50% 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피에 의해 정제

하여 표제 화합물을 첫번째로 용리하는 부분입체이성질체로서, 백색 고체로서 얻었다.

[4168] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm -0.34 (m, 1H), 0.23 (m, 1H), 0.38 (m, 1H), 0.62 (m, 1H), 1.26 (t, *J*=8 Hz, 3H), 1.39 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 3.09 (m, 1H), 3.20 (d, *J*=12 Hz, 1H), 4.07 (m, 2H), 4.81 (d, *J*=8 Hz, 1H), 6.90 (dt, *J*=7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.11-7.19 (m, 5H), 7.28 (m, 2H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 446.2 (M+1).

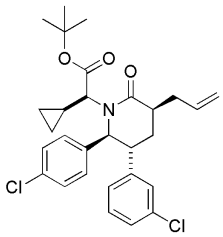
[4169] 단계 C. (S)-tert-부틸2-((2S,3R)-3-(3-클로로페닐)-2-(4클로로페닐)-6-옥소피페리딘-1-일)-2-시클로프로필아세테이트

[4170] 

[4171] THF/MeOH/H_2O (5/5/5, 15 mL) 내 (S)-에틸 2-((2S,3R)-3-(3-클로로페닐)-2-(4-클로로페닐)-6-옥소피페리딘-1-일)-2-시클로프로필아세테이트 (500 mg, 1.12 mmol) (실시예 249, 단계 B)의 용액에 리튬 수산화물 (1.68 mL, 3.36 mmol)을 실온에서 부가하고, 이후 반응물을 60 ℃까지 가열하였다. 60 °C에서 1.5시간 동안 교반한 후, 반응물을 포화된 수성 NH_4Cl 용액으로 퀀칭하고 추출하였다 (2×DCM). 조합시킨 유기층을 세척하고 (1×포화 수성 NaCl 용액), Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다.

[4172] 상기에서 제조된 미정제 산 (450 mg, 1.076 mmol)을 DCM (10 mL)에 용해하고 황산(115 uL, 2.151 mmol)을 이후 2-메틸프로프-1-엔 (1.207 g, 21.51 mmol) -78 ℃에서 부가하였다. 반응 용기를 밀봉하고 혼합물을 주변 온도까지 천천히 가온하였다. 4 일 동안 격렬하게 교반한 후, 반응물을 포화 수성 NH_4Cl 용액으로 퀀칭하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고 및 황산 나트륨 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(용리액: 40% EtOAc/헥산)에 의해 잔사를 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[4173] 단계 D. (S)-tert-부틸2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-1-일)-2-시클로프로필아세테이트

[4174] 

[4175] 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드의 용액 (THF 내 1M, 0.165 mL, 0.165 mmol)을 0.5 mL의 THF 내 (S)-tert-부틸 2-((2S,3R)-3-(3-클로로페닐)-2-(4클로로페닐)-6-옥소피페리딘-1-일)-2-시클로프로필아세테이트 (실시예 249, 단계 C, 71 mg, 0.15 mmol) 및 알릴 브로마이드 (15.54 uL, 0.165 mmol)의 용액에 -78 ℃에서 한방울씩 부가하였다. 반응물을 주변 온도까지 가온되도록 두었다. 2 시간 동안 교반한 후, 반응물을 포화 수성 암모늄 클로라이드 용액으로 퀀칭하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조하고, 이후 여과하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 에틸 아세테이트/헥산으로 용리하는 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

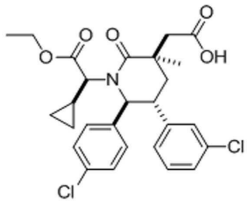
[4176] 단계 E. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(N-시클로프로필아세트아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4177] 실시예 71, 단계 F의 절차에 의해 (S)-tert-부틸2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소피페리딘-1-일)-2-시클로프로필아세테이트 (실시예 249, 단계 D)로부터 표제 화합물을 얻었다.

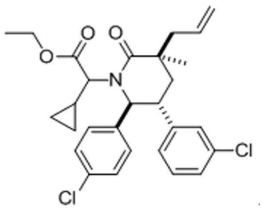
[4178] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 0.08 (m, 1 H), 0.49 (m, 1 H), 0.58 (m, 1 H), 0.66 (m, 1 H), 1.02 (m, 1 H), 1.44 (s, 9 H), 1.99 (m, 1 H), 2.19 (m, 1 H), 2.58 (dd, *J* = 16.0, 4.0 Hz,1 H), 2.66 (m, 1 H), 2.93 (dd, *J* = 12.0, 12.0 HZ, 1 H), 3.20 (s, 1 H), 3.34 (d, *J* =12 HZ, 1 H), 5.37 (s, 1 H), 7.14 (m, 1 H), 7.25-7.33 (m, 3 H), 7.37 - 3.45 (m, 4 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 532.2 (M+1).

[4180] 실시예 250

[4181] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-에톡시-2-옥소에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

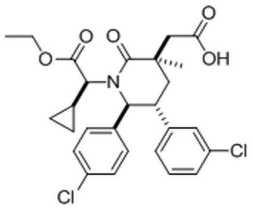
[4182] 

[4183] 단계 A. 에틸 2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-2-시클로프로필아세테이트

[4184] 

[4185] 실시예 9, 단계 A에 기술된 바와 같은 절차를 이용하여 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 71, 단계 D) 및 에틸 2-브로모-2-시클로프로필아세테이트 (실시예 249, 단계 A)를 커플링하여 표제 화합물을 두 부분입체이성질체의 혼합물로서 얻었다.

[4186] 단계 B. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-에톡시-2-옥소에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4187] 

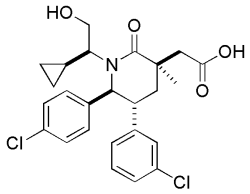
[4188] 실시예 71, 단계 F에 기술된 산화 절차를 이용하여 부분입체이성질성 에틸 2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-2-시클로프로필아세테이트 (실시예 250, 단계 A)로부터 표제 화합물을 얻었다. 개별적인 입체이성질체를 키랄 HPLC (Thar 350 SFC (Thar Technologies, Inc., Pittsburg, PA) 상에서 20% IPA (0.1% DEA)/CO_2, 50mL/min를 이용한 150 x 30 mm CHIRALPAK® IC 컬럼 (CHIRAL TECHNOLOGIES, INC., West Chester, PA, USA))에 의해 분리하여 표제 화합물을 더 빠르게 용리하는 입체이성질체로서 얻었다.

[4189] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -0.49 - -0.40 (m, 1 H) 0.12 - 0.21 (m, 1 H) 0.36 - 0.46 (m, 1 H) 0.64 (m, 1 H) 1.28 (t, *J*=7.14 Hz, 3 H) 1.37 (s, 3 H) 1.40 - 1.56 (m, 1 H) 2.14 - 2.27 (m, 2 H) 2.83 (d, *J*=14.48 Hz, 1 H) 2.95 (d, *J*=14.48 Hz, 1 H) 3.02 (d, *J*=9.78 Hz, 1 H) 3.22 - 3.36 (m, 1 H) 4.06 - 4.22 (m, 2 H) 4.75 (d, *J*=9.39 Hz, 1 H) 6.81 (m, 1 H) 7.00 - 7.21 (m, 5 H) 7.21 - 7.35 (m, 2 H). 질량

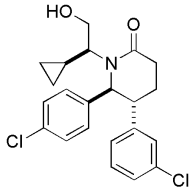
스펙트럼 (ESI) m/z = 518.0 (M+1).

[4191] 실시예 251

[4192] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-히드록시에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4193] 

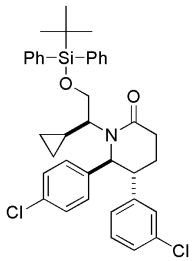
[4194] 단계 A. (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-히드록시에틸)피페리딘-2-온

[4195] 

[4196] 리튬 보로히드라이드의 용액 (THF 내 2M, 15.46 mL, 30.9 mmol)을 에테르 (40 mL) 내 (S)-에틸 2-((2S,3R)-3-(3-클로로페닐)-2-(4-클로로페닐)-6-옥소피페리딘-1-일)-2-시클로프로필아세테이트 (실시예 249, 단계 B, 2.3g, 5.15 mmol)의 0 ℃의 용액에 부가하였다. 주변 온도에서 20 시간 동안 교반한 후, 반응물을 포화된 수성 NH_4Cl 용액으로 퀀칭하고 EtOAc 내에서 추출하였다. 유기층을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조하고 농축하여 표제 화합물을 고체로서 얻었고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[4197] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 0.00 (m, 1H), 0.23 (m, 1H), 0.48-0.57 (m, 2H), 0.85 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.64 (m, 1H), 3.22 (dd, *J*=11.2, 9.8 Hz, 1H), 3.42 (td, *J*=10.1, 4.3 Hz, 1H), 3.60 (m, 1H), 4.93 (d, *J*=6.5 Hz, 1H), 6.89 (m, 1H), 7.09 (m, 4H), 7.18 (m, 2H), 7.27 (m, 1H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 404.0 (M+1).

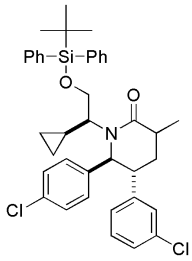
[4198] 단계 B. (5R,6S)-1-((S)-2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-1-시클로프로필에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)피페리딘-2-온

[4199] 

[4200] 실시예 251 단계 A의 생성물을 실시예 185 단계 C 에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 표제 화합물로 전환하였다.

[4201] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm -0.70 (m, 1H), -0.40 (m, 1H), 0.02 (m, 1H), 0.13 (m, 1H), 0.91 (s, 9H), 1.09 (m, 1H), 1.92-1.91 (m, 2H), 2.47-2.50 (m, 2H), 2.78 (s, br, 1H), 2.80 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.62 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.82-6.91 (m, 4H), 6.91-7.03 (m, 3H), 7.18-7.26 (6H), 7.37-7.45 (m, 4H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 642.3 (M+1).

[4202] 단계 C. (5R,6S)-1-((S)-2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-1-시클로프로필에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-2-온

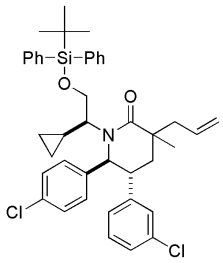


[4203]

[4204] (5R,6S)-1-((S)-2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-1-시클로프로필에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)피페리딘-2-온 (실시예 251 단계 B, 7.9g, 12.29 mmol)을 실시예 185, 단계 D의 방법에 의해 표제화합물인, 부분입체이성질체의 혼합물로 전환하였다.

[4205] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm -0.15 (m, 1H), 0.00 (m,1H), 0.41-0.52 (m, 2H), 1.26 (s, 9H), 1.41 (m, 1H), 1.62 (d, *J*=7.2 Hz, 3H), 2.09 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 5.11 (d, *J*=6.1 Hz, 1H), 7.16-7.34 (m, 4H), 7.37-7.46 (m, 4H), 7.51-7.65 (m, 6H), 7.74-7.78 (m, 4H).

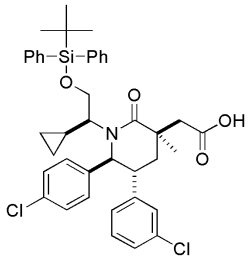
[4206] 단계 D. (5R,6S)-3-알릴-1-((S)-2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-1-시클로프로필에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-2-온



[4207]

[4208] (5R,6S)-1-((S)-2-(tert-부틸디페닐실릴옥시)-1-시클로프로필에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-2-온 (5.02 g, 7.64 mmol, 실시예 251, 단계 C)을 예를 들면 185, 단계 E에 기술된 절차에 의해 표제 화합물로 전환하였다. 워크업 후, 미정제 생성물을 얻은 대로 사용하였다.

[4209] 단계 E. 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-1-시클로프로필에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



[4210]

[4211] (5R,6S)-3-알릴-1-((S)-2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-1-시클로프로필에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 251, 단계 D, 106 mg, 0.15 mmol)을 실시예 185, 단계 F의 절차에 따라 처리하여 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-1-시클로프로필에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산을 얻었다. 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 714.3 (M+1).

[4212] 단계 F. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-히드록시에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

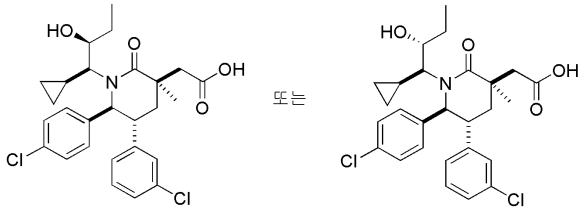
[4213] 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 용액 (THF 내 1.0 M, 0.453 mL, 0.453 mmol)을 THF (4ml) 내 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-(tert-부틸디페닐실릴옥시)-1-시클로프로필에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 (실시예 251, 단계 E, 108mg, 0.151 mmol)의 용액에 부가하고 반응물을 주변 온도에서 20 시간 동안 교반하였다. LC-MS에 의한 분석은 반응의 완료를 나타내었고, 그래서 여분의 0.225m의 테트라부틸

암모늄 플루오라이드 용액을 부가하고 반응물을 또다른 26 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트에 이후 물에 희석하고 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하였다. 유기층을 황산 나트륨 상에서 건조하고 농축하였다. RP-HPLC (Sunfire Prep C_{18} OBD 10 μm 컬럼, 30 분의 기간에 걸쳐 물 내 10% MeCN 내지 물 내 80% MeCN의 구배 용리, 여기서 두 용매 모두 0.1% TFA를 함유함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 고체로서 얻었다.

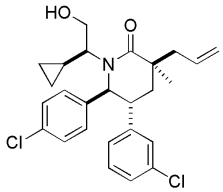
[4214] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) dppm -0.30 (s, m, 1H), 0.00 (s, m, 1H), 0.37 (m, 2H), 0.79 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 2.52 (d, *J*=14.1 Hz, 1H), 2.70 (d, *J*=13.9 Hz, 1H), 3.00 (m, 2H), 3.20 (s, br, 3H), 3.29 (m, 1H), 4.65 (d, *J*=10.o Hz, 1H), 6.61 (m, 1H), 6.84 (s, br, 2H), 6.97 (m, 3H), 7.04 (m, 2H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 476.2 (M+1).

[4216] 실시예 252

[4217] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((1S,2S)-1-시클로프로필-2-히드록시부틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 또는 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((1S,2R)-1-시클로프로필-2-히드록시부틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4218] 

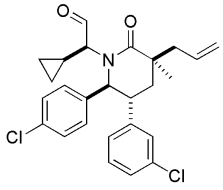
[4219] 단계 A. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-히드록시에틸)-3-메틸피페리딘-2-온

[4220] 

[4221] THF 내 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 용액 (1M, 2.10 mL, 2.10 mmol)을 THF (10ml) 내 (5R,6S)-3-알릴-1-((S)-2-(tert-부틸디페닐실릴옥시)-1-시클로프로필에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 251, 단계 D, 488mg, 0.700 mmol)의 부분입체이성질체의 용액에 부가하였다. 반응물을 주변 온도에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물에 희석하고 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하였다. 유기층을 황산 나트륨 상에서 건조하였다. 에틸 아세테이트/헥산으로 용리하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피에 의해 표제 화합물을 단일 부분입체이성질체로서 얻었다.

[4222] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 458.0 (M+1)

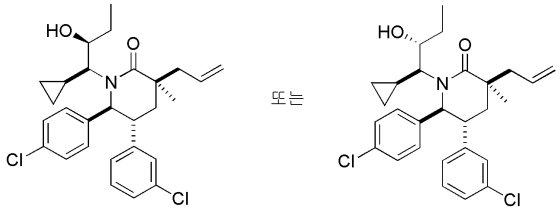
[4223] 단계 B. (S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-2-시클로프로필아세트알데히드

[4224] 

[4225] (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-히드록시에틸)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 252, 단계 A, 80 mg, 0.17 mmol)을 실시예 91, 단계 C에 기술된 절차에 의해 백색 폼으로서 표제 화합물로 전환하였다. 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 456.1 (M+1)

[4226] 단계 C. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((1S,2S)-1-시클로프로필-2-히드록시부틸)-

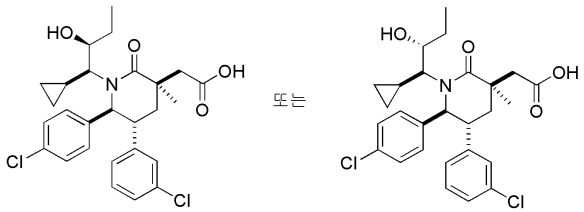
3-메틸피페리딘-2-온 또는 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((1S,2R)-1-시클로프로필-2-히드록시부틸)-3-메틸피페리딘-2-온

[4227] 

[4228] 실시예 149, 단계 A의 절차에 의해, 에틸 마그네슘 브로마이드를 메틸 마그네슘 브로마이드로 치환하여, (S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-2-시클로프로필아세트알데히드 (실시예 252, 단계 B, 90mg, 0.20 mmol)을 표제 화합물로 전환하고, 이를 실리카 겔 상의 크로마토그래피 이후 두번째 용리하는 부분입체이성질체로서 얻었다.

[4229] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -0.43 (m, 1H), -0.16 (m, 1H), 0.32 (m, 1H), 0.51 (m, 1H), 0.78 (t, *J*=.3 Hz, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.21-1.35 (m, 1H), 2.54 (m, 2H), 1.57 (s, br, 1H), 1.87-2.0 (m, 2H), 2.21 (s, br, 1H), 2.50-2.62 (m, 2H), 3.22 (ddd, *J*=12.8, 10.2, 4.0 Hz, 1H), 3.68 (s, br, 1H), 4.34 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 5.14 (d, *J*=8 Hz, 1H), 5.79 (m, 1H), 6.65 (dt, *J*=7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.87-6.91 (m, 3H), 7.01-7.07 (m, 2H), 7.16-7.18 (m, 2H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 486.3 (M+1)

[4230] 단계 D. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((1S,2S)-1-시클로프로필-2-히드록시부틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 또는 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((1S,2R)-1-시클로프로필-2-히드록시부틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

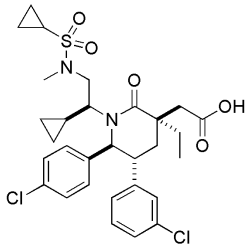
[4231] 

[4232] 실시예 252, 단계 C의 화합물을 실시예 71, 단계 F에 기술된 방법에 의해 처리하여 표제 화합물을 얻었다.

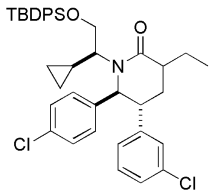
[4233] ^{1}H NMR (400 MHz, *메탄올-d4*) δ ppm -0.16 (s, br, 1H), 0.26 (s, br, 1H), 0.55 (s, br, 1H), 0.67 (s, br, 1H), 0.86 (m, 3H), 1.32 (m, 4H), 1.41 (s, 3H), 1.68 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 2.64 (d, *J*=12 Hz, 1H), 2.99 (d, *J*=12 Hz, 1H), 3.51 (m, 1H), 4.97 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.17 (m, 4H), 7.28 (m, 2H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 504.1 (M+1).

[4235] 실시예 253

[4236] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4237] 

[4238] 단계 A. (5R,6S)-1-((S)-2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-1-시클로프로필에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-에틸피페리딘-2-온

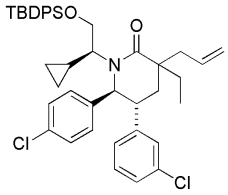


[4239]

[4240] 실시예 185, 단계 D에 대하여 기술된 절차를 이용하여, 에틸 요오드를 메틸 요오드로 치환하여, (5R,6S)-1-((S)-2-(tert-부틸디페닐실릴옥시)-1-시클로프로필에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)피페리딘-2-온 (실시예 251, 단계 B, 2.6 g, 4.05 mmol)을 폼으로서 표제 화합물로 전환하였다.

[4241] ^{1}H NMR (400 MHz, *메탄올-d4*) δ ppm -0.39 (m, 1H), -0.22 (m, 1H), 0.20-0.24 (m, 1H), 0.35-0.38 (m, 1H), 1.03-1.19 (m, 14), 1.26 (t, *J*=4 Hz, 1H), 1.78-1.84 (m, 1H), 1.94-1.99 (m, 1H), 2.13-2.19 (m, 2H), 2.46-2.51 (m, 1H), 3.24-3.26 (m, 1H), 3.52-3.53 (m, 1H), 5.0 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.17-7.24 (m, 5H), 7.30-7.32 (m, 2H), 7.37-7.50 (m, 6H), 7.58-7.62 (m, 4H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 670.2 (M+1)

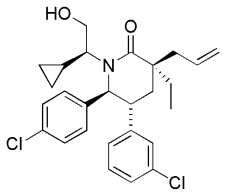
[4242] 단계 B. (5R,6S)-3-알릴-1-((S)-2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-1-시클로프로필에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-에틸피페리딘-2-온



[4243]

[4244] 실시예185, 단계 E에 대하여 기술된 절차를 이용하여, (5R,6S)-1-((S)-2-(tert-부틸디페닐실릴옥시)-1-시클로프로필에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 253, 단계 A, 1.6 g, 2.38 mmol)을 표제 화합물로 전환하였고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[4245] 단계 C. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-히드록시에틸)-3-에틸피페리딘-2-온

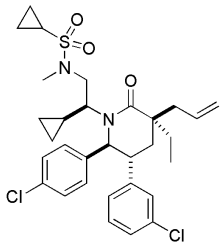


[4246]

[4247] 실시예 202, 단계 A와 유사한 절차를 이용하여 표제 화합물을 제조하였다. 이를 에틸 아세테이트/헥산을 용리하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피 이후 두번째 용리하는 부분입체이성질체로서 분리하였다.

[4248] ^{1}H NMR (400 MHz, *메탄올-d4*) δ ppm -0.48 (m, 1H), -0.01 (m, 1H), 0.40 (m, 1H), 0.48 (m, 1H), 0.97-1.01 (m, 3H), 1.37 (m, 1H), 1.49-1.58 (m, 1H), 1.75-1.78 (d, *J*=12 Hz, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.38 (t, *J*=16 Hz, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 3.94 (t, *J*=12 Hz, 1H), 4.79 (d, *J*=12 Hz, 1H), 5.20-5.28 (m, 2H), 5.94-6.03 (m, 1H), 6.96 (s, br, 1H), 7.09 (s, 2H), 3.01 (s, br, 3H), 7.29 (s, br, 2H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 472.1 (M+1).

[4249] 단계 D. N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-에틸-2-옥소피페리딘-1-일)-2-시클로프로필에틸)-N-메틸시클로프로판설폰아미드



[4250]

[4251] (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-히드록시에틸)-3-에틸피페리딘-2-온 (실시예 253, 단계 C, 125mg, 0.265 mmol)을 실시예 202, 단계 C에 기술된 절차에 의해 전환하였다.

[4252] ^{1}H NMR (400 MHz, *메탄올-d4*) δ ppm -0.46 (s, br, 1H), -0.24 (s, br, 1H), 0.48 (s, br, 2H), 0.96 (t, *J*=7.5 Hz, 3H), 0.99 (m, 6H), 1.71-1.79 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 2.35 (t, *J*=16 Hz, 1H), 2.51 (s, br, 1H), 2.69 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 4.89 (m, 1H), 5.17-5.28 (m, 2H), 5.94-6.05 (m, 1H), 7.0 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.17-7.19 (m, 4H), 7.30 (m, 2H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 589.2 (M+1).

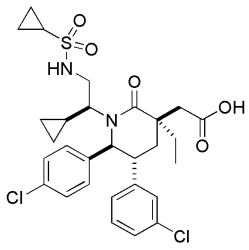
[4253] 단계 E. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4254] 실시예 71, 단계 F에 기술된 절차에 의해 N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-에틸-2-옥소피페리딘-1-일)-2-시클로프로필에틸)-N-메틸시클로프로판설폰아미드 (실시예 253, 단계 D)로부터 표제 화합물을 얻었다.

[4255] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -0.71 (s, br, 1H), -0.29 (s, br, 1H), 0.31-0.41 (d, br, 2H), 0.88 (m, 6H), 1.10 (s, br, 2H), 1.19 (m, 2H), 1.82-1.87 (m, 2H), 2.20-2.27 (m, 2H), 2.69-2.73 (d, *J*=16 Hz, 1H), 2.82 (s, br, 4H), 2.97-3.03 (m, 3H), 4.72 (d, *J*=12 Hz, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.88 (s, br, 2H), 7.06 (m, 3H), 7.16 (s, br, 2H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 607.2 (M+1).

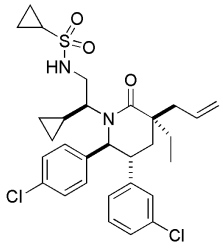
[4257] 실시예 254

[4258] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-2-(시클로프로판설폰아미도)-1-시클로프로필에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



[4259]

[4260] 단계 A. N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-에틸-2-옥소피페리딘-1-일)-2-시클로프로필에틸)시클로프로판설폰아미드

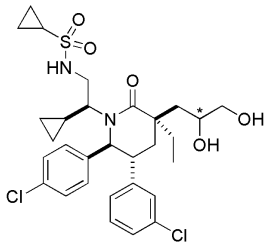


[4261]

[4262] 실시예 202, 단계 C에 기술된 절차에 의해 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-히드록시에틸)-3-에틸피페리딘-2-온 (실시예 253, 단계 C)을 시클로프로판설폰아미드과 커플링하여 백색 폼으로써 표제화합물을 얻었다.

[4263] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -0.28 (s, br, 1H), 0.00 (s, br, 1H), 0.36 (d, br, 2H), 0.66 (m, 7H), 0.89 (m, 2H), 1.50 (m, 1H), 1.53 (dd, *J*=13.7, 3.1 Hz, 1H), 1.98 (t, *J*=13.7 Hz, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.71 (s, br, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.97 (ddd, *J*=13.6, 10.6, 3.0 Hz, 1H), 3.13 (s, br, 1H), 4.54 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.91-4.96 (m, 2H), 5.63-5.73 (m, 1H), 6.49 (dt, *J*=7.5, 1.5 Hz, 1H), 6.72 (t, *J*=1.9 Hz, 2H), 6.85-6.91 (m, 3H), 6.94 (s, br, 2H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 575.2 (M+1).

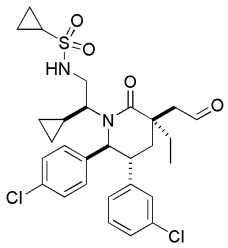
[4264] 단계 B. N-((2S)-2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-(2,3-디히드록시프로필)-3-에틸-2-옥소피페리딘-1-일)-2-시클로프로필에틸) 시클로프로판설폰아미드



[4265]

[4266] THF (375 μL), 물 (250 μL) 및 t-부탄올 (208 μL) 내 N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-에틸-2-옥소피페리딘-1-일)-2-시클로프로필에틸)시클로프로판설폰아미드 (실시예 254, 단계 A, 80mg, 0.139 mmol)의 용액을 4-메틸모폴린 N-옥사이드 (57.0 mg, 0.486 mmol) 이후 t-부탄올 내 2.5% 사산화오스뮴 (45.6 μL, 3.47 μmol)으로 처리하였다. 주변 온도에서 16 시간 동안 교반한 후, 혼합물 에틸 아세테이트로 희석하고 물 및 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하였다. 유기층을 황산 나트륨 상에서 건조하고 농축하여 표제 화합물을 부분입체이성질체의 혼합물 (85 mg)로서 얻었고 이를 직접 다음 단계에 사용하였다. 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 609.1 (M+1)

[4267] 단계 C. N-((S)-2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-에틸-2-옥소-3-(2-옥소에틸)피페리딘-1-일)-2-시클로프로필에틸)시클로프로판설폰아미드



[4268]

[4269] 나트륨 페리오데이트 (89 mg, 0.418 mmol)를 물 (0.5 mL) 및 THF (1 mL) 내 N-((2S)-2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-(2,3-디히드록시프로필)-3-에틸-2-옥소피페리딘-1-일)-2-시클로프로필에틸)시클로프로판설폰아미드 (실시예 254, 단계 B, 85mg, 0.14 mmol)의 맑은 용액에 부가하였다. 수 분 후, 고체가 형성되었다. 메탄올 (1 ml)을 부가하고 생성된 에멀젼을 30 분 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 NaCl 용액으로 희석하고 에틸 아세테이트로 두 번 추출하였다. 조합시킨 유기층을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 얻었고 (94 mg) 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 577.0 (M+1)

[4270] 단계 D. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-2-(시클로프로판설폰아미도)-1-시클로프로필에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

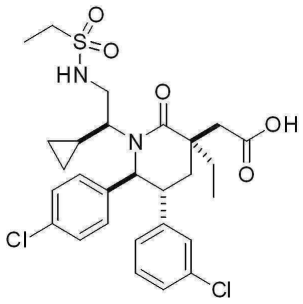
[4271] 물 (1 mL) 내 0.25 × 1.25 M 인산 칼륨 일염기성 내 아염소산 나트륨 (58.9 mg, 0.651 mmol)의 용액을 0 ℃에서 물 내 1.25 M 인산 칼륨 일염기성 (1mL) + t-부탄올 (1 mL) + THF 내 2 M 2-메틸부트-2-엔 (4.07 mL, 8.14 mmol) 내 N-((S)-2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-에틸-2-옥소-3-(2-옥소에틸)피페리딘-1-일)-2-시클로프로필에틸)시클로프로판설폰아미드 (실시예 254, 단계 C, 94mg, 0.163 mmol)의 맑은 용액에 부가하였다. 주변 온도에서 4 시간 동안 교반한 후, 반응물을 0.6 mL의 1 M 나트륨 티오설페이트 용액으로 퀀칭하였다. 주변 온도에서 10 분 동안 교반한 후, 혼합물을 1.2 mL의 1 M 칼륨 바이설페이트 용액으로 산성화하였다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물 이후 포화 수성 NaCl으로 세척하고 황산 나트륨 상

에서 건조하였다. 역상 HPLC (Sunfire Prep C_{18} OBD 10 μm 컬럼, 30 분의 기간에 걸쳐 물 내 20% MeCN 내지 물 내 80% MeCN의 구배 용리, 여기서 두 용매 모두 0.1% TFA를 함유함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

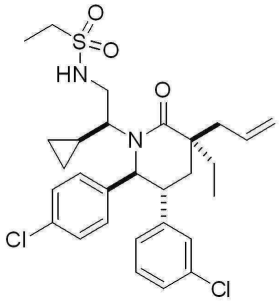
[4272] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.00 (s, br, 1H), 0.30 (s, br, 1H), 0.64 (d, br, 2H), 0.96 (m, 7H), 1.12 (m, 3H), 1.75-1.82 (m, 1H), 1.92 (dd, *J*=13.8, 3.03 Hz, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.34 (t, *J*=13.8 Hz, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.84 (s, br, 3H), 3.05 (dd, *J*=13.0, 5.18 Hz, 1H), 3.24 (ddd, *J*=13.5, 10.3, 2.74 Hz, 1H), 3.53 (s, br, 1H), 4.84 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 6.78 (dt, *J*=7.63, 1.37 Hz, 1 H) 7.02 (t, *J*=1.86 Hz, 2 H) 7.10 - 7.20 (m, 5 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 593.0 (M+1).

[4273] 실시예 255

[4274] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(에틸설폰아미도)에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4275] 

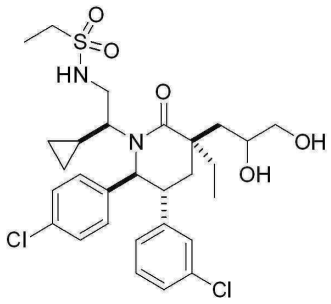
[4276] 단계 A. N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-에틸-2-옥소피페리딘-1-일)-2-시클로프로필에틸)에탄설폰아미드

[4277] 

[4278] (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-히드록시에틸)-3-에틸피페리딘-2-온 (실시예 253, 단계 C)과 실시예 202, 단계 D의 절차에 따른 에틸설폰아미드의 커플링을 통해 표제 화합물을 얻었다.

[4279] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -0.29 (s, br, 1H), 0.00 (s, br, 1H), 0.37 (d, br, 2H), 0.69 (t, *J*=7.3 Hz, 3H), 1.14 (t, *J*=8 Hz, 3H), 1.30 (m, 1H), 1.56 (dd, *J*=13.7, 3.1 Hz, 1H), 1.69 (m, 1H), 2.01 (t, *J*=13.7 Hz, 1H), 2.38-2.40 (m, 1H), 2.44-2.48 (m, 1H), 2.77 (m, 4H), 2.99-3.12 (m, 2H), 4.58 (d, *J*=10.6 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.98 (dd, *J*=7.0, 2.0 Hz, 1H), 5.43 (s, br, 1H), 5.67-5.76 (m, 1H), 6.54 (dt, *J*=7.4, 1.6 Hz, 1H), 6.75 (s, br, 2H), 63.87-6.93 (m, 3H), 6.94 (s, br, 2H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 563.2 (M+1).

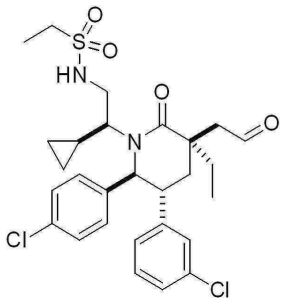
[4281] 단계 B. N-((2S)-2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-(2,3-디히드록시프로필)-3-에틸-2-옥소피페리딘-1-일)-2-시클로프로필에틸)에탄설폰아미드



[4282]

[4283] 표제 화합물을 실시예 254, 단계 B에서 기술된 것과 유사한 절차를 이용하여 부분입체이성질체의 혼합물로서 제조하였다.

[4284] 단계 C. N-((S)-2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-에틸-2-옥소-3-(2-옥소에틸)피페리딘-1-일)-2-시클로프로필에틸)에탄설폰아미드



[4285]

[4286] 표제 화합물을 실시예 254, 단계 C에서 기술된 것과 유사한 절차를 이용하여 제조하였다. 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 565.2 (M+1).

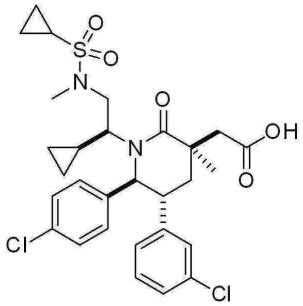
[4287] 단계 D. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(에틸설폰아미도)에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4288] 표제 화합물을 실시예 254, 단계 D를 위해 기술된 것과 유사한 절차를 이용하여 얻었다.

[4289] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -0.51 (s, br, 1H), 0.00 (s, br, 1H), 0.39 (s, br, 1H), 0.47 (s, br, 1H), 0.97 (t, *J*=7.4 Hz, 4H), 1.32 (t, *J*=7.4 Hz, 5H), 1.74-1.81 (m, 1H), 1.93-2.02 (m, 2H), 2.37 (t, *J*=12 Hz, 1H), 2.64 (d, *J*=13.7 Hz, 1H), 2.91 (d, *J*=13.5 Hz, 1H), 3.04 (m, 3H), 3.40 (m, 1H), 4.90 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 6.99 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.14-7.19 (m, 5H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 581.2 (M+1).

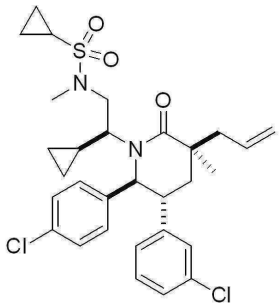
[4290] 실시예 256

[4291] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



[4292]

[4293] 단계 A. N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-2-시클로프로필에틸)-N-메틸시클로프로판설폰아미드

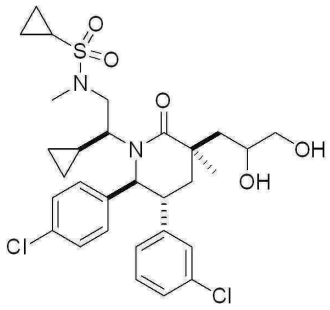


[4294]

[4295] 표제 화합물을 실시예 202, 단계 D에서 기술된 것과 유사한 절차를 이용하여 제조하였다.

[4296] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm -0.71 (s, br, 1H), -0.31 (s, br, 1H), 0.31 (s, br, 1H), 0.40 (s, br, 1H), 1.01 (m, 2H), 1.25 (m, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.59 (s, br, 1H), 1.85-1.89 (dd, *J*=13.6, 3.4 Hz, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.35 (s, br, 1H), 2.67 (d, *J*=8 Hz, 2H), 2.94 (s, 3H), 3.11 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 4.78 (d, *J*=8 Hz, 1H), 5.19 (m, 2H), 5.25 (s, 1H), 5.85-5.95 (m, 1H), 6.93 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.23 (m, 2H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 575.2 (M+1).

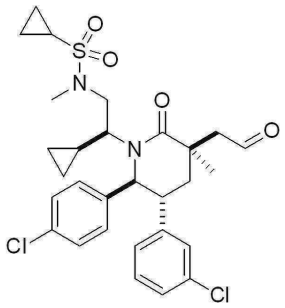
[4298] 단계 B. N-((2S)-2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-(2,3-디히드록시프로필)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-2-시클로프로필에틸)-N-메틸시클로프로판설폰아미드



[4299]

[4300] 표제 화합물을 실시예 254, 단계 B에서 기술된 것과 유사한 절차를 이용하여 부분입체이성질체의 혼합물로서 제조하였다. 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 609.1 (M+1).

[4301] 단계 C. N-((S)-2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-3-(2-옥소에틸)피페리딘-1-일)-2-시클로프로필에틸)-N-메틸시클로프로판설폰아미드



[4302]

[4303] 표제 화합물을 실시예 254, 단계 C를 위해 기술된 것과 유사한 절차를 이용하여 제조하였다. 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 577.2 (M+1).

[4304] 단계 D. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

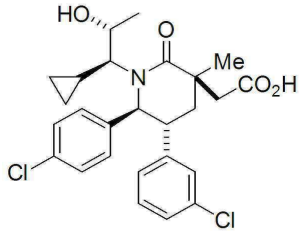
[4305] 표제 화합물을 실시예 254, 단계 D를 위해 기술된 것과 유사한 절차를 이용하여 제조하였다.

[4306] ^{1}H NMR (400 MHz, *메탄올-d4*) δ ppm -0.71 (s, br, 1H), -0.28 (s, br, 1H), 0.29 (s, br, 1H), 0.40 (s, br,

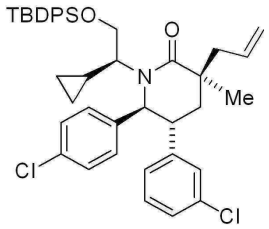
1H), 1.06 (d, br, 4H), 1.44 (s, 3H), 1.73 (s, br, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.20 (s, br, 1H), 2.35 (t, *J*=8 Hz, 1H), 2.57 (s, br, 1H), 2.70 (d, *J*=12 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.99 (d, *J*=12 Hz, 1H), 3.07 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 4.40 (s, br, 1H), 4.82 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.02-7.05 (m, 3H), 7.11 (m, 3H), 7.31 (s, br, 2H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 593.2 (M+1).

[4307] 실시예 257

[4308] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((1S,2R)-1-시클로프로필-2-히드록시프로필)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산.

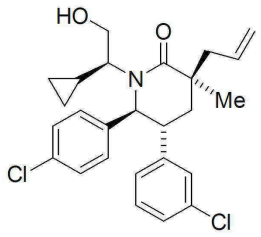
[4309] 

[4310] 단계 A. (3S,5R,6S)-3-알릴-1-((S)-2-(tert-부틸디페닐실릴옥시)-1-시클로프로필에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-2-온

[4311] 

[4312] (5R,6S)-1-((S)-2-(tert-부틸디페닐실릴옥시)-1-시클로프로필에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-2-온 (4.34 g, 6.61 mmol)로부터 실시예 251, 단계 D의 방법에 의해 제조된 부분입체이성질체의 혼합물을 에틸 아세테이트/헥산으로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 요망하는 에피머를 함유하는 분획을 조합하고 농축하여 (3S,5R,6S)-3-알릴-1-((S)-2-(tert-부틸디페닐실릴옥시)-1-시클로프로필에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-2-온을 3.01 g 중량의 백색 폼으로서 얻었다(65% 수율). MS (ESI) m/z = 696 $[M+H]^+$.

[4313] 단계 B. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-히드록시에틸)-3-메틸피페리딘-2-온. (또한 실시예 252 단계 A를 참조)

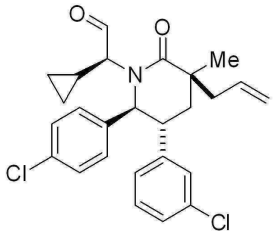
[4314] 

[4315] 실시예 252, 단계 A의 절차에 따른 (3S,5R,6S)-3-알릴-1-((S)-2-(tert-부틸디페닐실릴옥시)-1-시클로프로필에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 257, 단계 A, 3.00 g, 4.31 mmol) 처리를 통해 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-히드록시에틸)-3-메틸피페리딘-2-온을 백색 폼으로서 얻었다(1.905 g, 97%).

[4316] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로포름-d*) δ 0.00 - 0.15 (m, 1 H), 0.18 - 0.35 (m, 1 H), 0.44 - 0.69 (m, 2 H), 0.75 - 0.87 (m, 1 H), 1.28 (s, 3 H), 1.87 - 2.03 (m, 2 H), 2.48 - 2.72 (m, 2 H), 3.01 - 3.22 (m, 2 H), 3.41 (td, *J* = 10.33, 4.52 Hz, 1 H), 3.60 (dd, *J* = 11.00, 4.40 Hz, 1 H), 4.86 (d, *J* = 10.03 Hz, 1 H), 5.06 - 5.24 (m, 2 H), 5.74 - 5.97 (m, 1 H), 6.74 (d, *J* = 7.58 Hz, 1 H), 6.86 - 7.10 (m, 3 H), 7.10 -

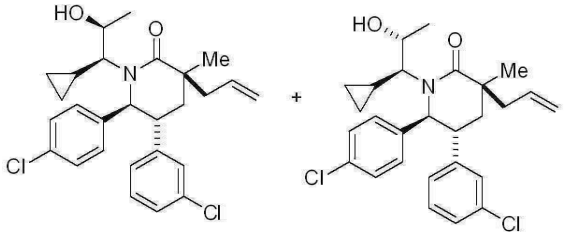
7.26 (m, 4 H). MS (ESI) m/z = 458 $[M+H]^+$

[4317] 단계 C. (S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-2-시클로프로필아세트알데히드. (또한 실시예 252 단계 B를 참조)

[4318] 

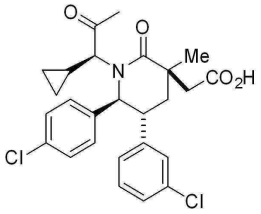
[4319] (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-히드록시에틸)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 257, 단계 B, 1.01 g, 2.2 mmol)을 실시예 91, 단계 C에 기술된 절차에 의해 백색 폼으로서의 표제 화합물로 (866 mg, 86%) 전환하였다. MS (ESI) m/z = 456 $[M+H]^+$.

[4320] 단계 D. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((1S,2R)-1-시클로프로필-2-히드록시프로필)-3-메틸피페리딘-2-온 및 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((1S,2S)-1-시클로프로필-2-히드록시프로필)-3-메틸피페리딘-2-온

[4321] 

[4322] 실시예 149, 단계 A의 절차에 의해, (S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-2-시클로프로필아세트알데히드 (실시예 257, 단계 C, 866 mg, 1.897 mmol)를 메틸 마그네슘 브로마이드로 처리하여 부분입체이성질체 알코올 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((1S,2R)-1-시클로프로필-2-히드록시프로필)-3-메틸피페리딘-2-온 및 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((1S,2S)-1-시클로프로필-2-히드록시프로필)-3-메틸피페리딘-2-온을 백색 폼으로서 얻었다. MS (ESI) m/z = 472 $[M+H]^+$.

[4323] 단계 E. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-옥소프로필)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산.

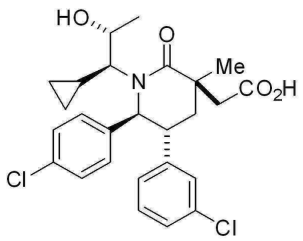
[4324] 

[4325] (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-히드록시프로필)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 257, 단계 D, 809 mg, 1.71 mmol)을 실시예 71, 단계 F에 기술된 절차에 따라 처리하여, SFC 정제 후, 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-옥소프로필)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산을 백색 고체로서 얻었다.

[4326] ^{1}H NMR (500 MHz, *메탄올-D4*) δ -0.70 - -0.47 (m, 1 H), 0.10 (dq, *J* = 9.78, 5.05 Hz, 1 H), 0.31 - 0.48 (m, 1 H), 0.63 (tt, *J* = 8.59, 5.35 Hz, 1 H), 1.34 (s, 3 H), 1.47 - 1.58 (m, 1 H), 2.15 - 2.35 (m, 6 H), 2.65 (d, *J* = 13.69 Hz, 1 H), 2.79 (d, *J* = 10.03 Hz, 1 H), 2.98 (d, *J* = 13.69 Hz, 1 H), 3.48 - 3.57 (m, 1 H), 4.65 (d, *J* = 10.51 Hz, 1 H), 6.94 - 7.01 (m, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 7.11 - 7.54 (m, 6 H). MS

(ESI) m/z = 488 $[M+H]^+$.

[4327] 단계 F. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((1S,2R)-1-시클로프로필-2-히드록시프로필)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

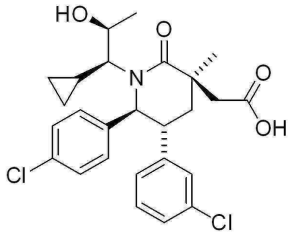
[4328] 

[4329] 소듐 보로하이드라이드를 이용한 0℃에서 메탄올 내 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-옥소프로필)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산의 환원을 통해 ~2:1 비의 부분입체이성질체 알코올의 혼합물을 얻었다. 잔사를 헥산 내 이소프로판올의 구배로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하였다. 주요 이성질체를 함유하는 분획을 농축하고 이후 아세토니트릴/물로부터 동결건조하여 표제 화합물을 거품같은 백색 고체로서 얻었다.

[4330] ^{1}H NMR (500 MHz, *메탄올-d4*) δ ppm -0.29 (br s,1 H), 0.20 (br s, 1 H), 0.46 (br s,1 H), 0.60 (br s,1 H), 1.19 (br s,3 H), 1.24 - 1.35 (m, 1 H), 1.39 (s, 3 H), 2.10 - 2.29 (m, 2 H), 2.63 (d, *J* = 13.69 Hz, 1 H), 2.82 (br s,1 H), 2.98 (d, *J* = 13.94 Hz, 1 H), 3.40 - 3.50 (m, 1 H), 3.57 (br s,1 H), 4.82 (d, *J* = 11.00 Hz, 1 H), 6.61 - 7.64 (m, 8 H). MS (ESI) m/z = 490 $[M+H]^+$.

[4331] 실시예 258

[4332] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((1S,2S)-1-시클로프로필-2-히드록시프로필)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

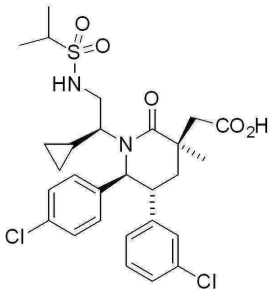
[4333] 

[4334] L-셀렉트라이드(Selectride)® (Aldrich, St. Louis, MO), (THF 내 1M, 5.0 ml, 5.00 mmol)를 THF (35 ml) 내 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-옥소프로필)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 (실시예 257, 단계 E, 1.035 g, 2.12 mmol)의 용액에 -78 ℃에서 5분에 걸쳐 점적하여 부가하였다. 90분 후에, 혼합물을 0 ℃까지 가온되게 하고 포화 암모늄 클로라이드를 부가하여 조심스럽게 퀀칭하였다. 수성상을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 조합된 유기 층을 1 M HCl, 물, 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하였다. 진공에서 농축한 후, 잔사를 헥산 내 이소프로판올의 구배로 용리하는 실리카 크로마토그래피로 정제하였다. 주요 이성질체를 함유하는 분획을 농축하고 이후 아세토니트릴/물로부터 동결건조하여 표제 화합물을 백색 분말로서 제공하였다. 입체화학은 실시예 152와 유사하게 결정됨.

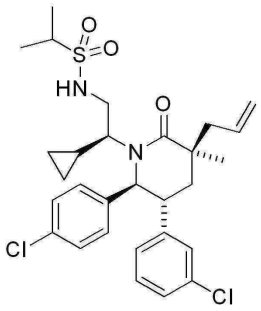
[4335] ^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d_6*) δ -0.69 (br s, 1 H), -0.35 (br s, 1 H), 0.17 (br s, 1 H), 0.36 (br s, 1 H), 1.07 (br s, 1 H), 1.27 (s, 4 H), 1.98 - 2.23 (m, 2 H), 2.53 - 2.58 (m, 1 H), 2.93 (d, *J* = 13.94 Hz, 1 H), 3.36 - 3.49 (m, 1 H), 3.74 - 4.44 (m, 1 H), 4.46 - 5.11 (m, 2 H), 6.60 - 7.59 (m, 8 H). MS (ESI) m/z = 490 $[M+H]^+$.

[4336] 실시예 259

[4337] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(1-메틸에틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4338] 

[4339] 단계 A: N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-2-시클로프로필에틸)프로판-2-설폰아미드

[4340] 

[4341] (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-히드록시에틸)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 252, 단계 A, 59.3 mg, 0.129 mmol;) 및 이소프로필 설폰아미드 (48.7 mg, 0.395 mmol)를 실시예 202, 단계 C에서 기술된 바와 같은 절차에 의해 커플링하여 실리카겔 크로마토그래피 후에 단리된 표제 화합물을 회-백색 고체로서 형성하였다. MS (ESI) m/z = 563 $[M+H]^+$.

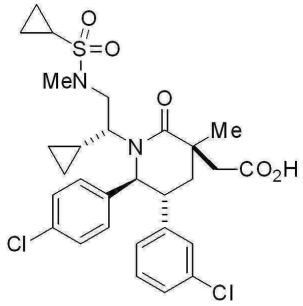
[4342] 단계 B: 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(1-메틸에틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산.

[4343] 표제 화합물을 N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-2-시클로프로필에틸)프로판-2-설폰아미드 (실시예 259, 단계 A)로부터 실시예 71, 단계 F 에서 기술된 것과 유사한 절차에 의해 얻었다. 생성물을 물 내 60 내지 95% MeCN로 용리하는 (두 용매 모두 내 0.1% TFA) 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 고순도 분획물을 조합하고, 휘발물질을 스트리핑하고, 생성된 용액을 동결하고 동결건조하여 표제 화합물을 회-백색 고체로서 얻었다.

[4344] ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm -0.98 - -0.71 (m, 1 H) -0.38 - -0.16 (m, 1 H) 0.12 - 0.29 (m, 1 H) 0.30 - 0.44 (m, 1 H) 1.31 - 1.39 (m, 6 H) 1.41 (s, 3 H) 1.52 - 1.64 (m, 1 H) 2.08 (dd, *J* = 13.69, 3.18 Hz, 1 H) 2.26 (br. s, 1 H) 2.40 (t, *J* = 13.69 Hz, 1 H) 2.70 (d, *J* = 13.45 Hz, 1 H) 3.00 (d, *J* = 13.20 Hz, 1 H) 3.09 (dd, *J* = 13.69, 3.42 Hz, 1 H) 3.25 (dt, *J* = 13.51, 6.82 Hz, 1 H) 3.33 - 3.34 (m, 1 H) 3.41 (ddd, *J* = 13.75, 10.82, 3.06 Hz, 1 H) 3.96 (br s, 1 H) 4.94 (d, *J* = 11.00 Hz, 1 H) 6.98 - 7.18 (m, 5 H) 7.27 (br s, 3 H). MS (ESI) m/z = 581 $[M+H]^+$.

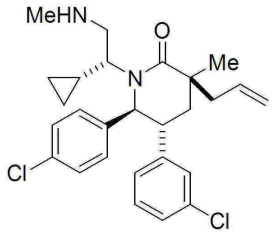
[4345] 실시예 260

[4346] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((R)-1-시클로프로필-2-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산.



[4347]

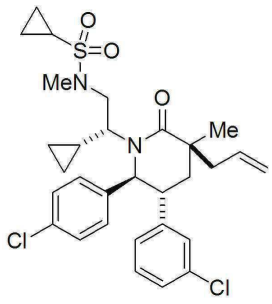
[4348] 단계 A: (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((R)-1-시클로프로필-2-(메틸아미노)에틸)-3-메틸피페리딘-2-온



[4349]

[4350] (S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-2-시클로프로필 아세트알데히드 (실시예 252, 단계 B, 554 mg, 1.21 mmol)를 10 mL 무수 톨루엔에 넣고 미량 수분의 공비 제거가 일어나도록 진공에서 건조할 때까지 스트리핑하였다. 고진공하에서 잔여 용매를 제거한 후에, 알데히드를 디클로로에탄 (12 mL)에 용해하였다. 메틸아민 (THF 내 2.0 M, 6.1 mL, 12.20 mmol) 및 아세트산 (2 mL, 35.0 mmol)을 상기 용액에 부가하고 이를 주변 온도에서 약 30분간 교반하였다. 소듐 트리아세트옥시보로하이드라이드 (1.12 g, 5.28 mmol)를 고체로서 한 번에 부가하고 혼합물을 주변 온도에서 밤새 교반하였다. HPLC 분석에 따르면 에피머화가 발생하여 두 가지 부분입체이성질체를 모두 얻었음이 나타났다. 반응물을 포화 탄산수소나트륨 용액으로 퀀칭하였다. 아민 부분입체이성질체를 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기상을 물로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하였다. 농축 후 생성된 잔사를 에틸 아세테이트에 재용해하여 약간 탁한 용액을 얻었고, 후속하여 마그네슘 설페이트 상에서 재건조하였다. 농축을 통해 부분입체이성질체의 혼합물을 황색빛-백색 폼으로서 얻었다(577 mg). 두 가지 에피머 생성물을 42 g/분 IPA 및 [20 mM NH_3] 및 78 g/분 CO_2를 이용하여 SFC 크로마토그래피 (250 x 30 mm Chiralpak® IC 컬럼 (Chiral Technologies, Inc., West Chester, PA, USA)에 의해 분리하였다. 농축 시, 1차 용리하여, 에피머 3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(메틸아미노)에틸)-3-메틸피페리딘-2-온을 얻었다. 2차 용리 성분을 함유하는 분획의 농축으로 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI) m/z = 471 $[M+H]^+$.

[4351] 단계 B: N-((R)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-2-시클로프로필에틸)-N-메틸시클로프로판설폰아미드



[4352]

[4353] (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((R)-1-시클로프로필-2-(메틸아미노)에틸)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 260, 단계 A, 168 mg, 0.356 mmol)을 3 mL 무수 톨루엔 내 용액으로서 오븐-건조된 10 mL 둥근 바닥 플라스크에 옮기고 용액을 회전 증발기에서 건조할 때까지 스트리핑하였다. 이를 두번 반복하여 미량 수분의 공비 제거가 일어나게 하였다. 시클로프로판설포닐 클로라이드 및 피리딘을 플라스크에 부가하였다. 반응을 LC-MS에 의해 완료에 대해 모니터링하였다. 4일의 기간에 걸쳐 최종적으로 5x (0.15ml 설포닐 클로라이드

및 0.15 mL 피리딘)를 부가하였다. 고체가 사라지기 시작할 때 디클로로메탄을 부가하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 시트르산 용액 (10%)으로 희석하였다. 수성상을 에틸 아세테이트로 2회 세척하였다. 조합된 유기층을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고 소듐 설페이트 상에서 건조하였다. 진공에서 농축한 후, 황색 잔여 오일을 실리카 상에서 헥산 내 에틸 아세테이트의 구배로 용리하는 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 표제 화합물을 함유하는 분획을 조합하고 농축하여 표제 화합물을 백색 폼으로서 얻었다. MS (ESI) m/z = 575 $[M+H]^+$

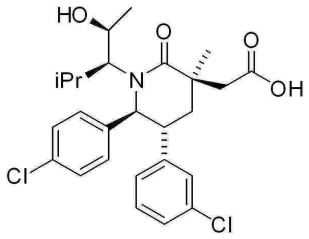
[4354] 단계 C. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((R)-1-시클로프로필-2-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산.

[4355] 표제 화합물을 N-((R)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-2-시클로프로필에틸)-N-메틸시클로프로판설폰아미드 (실시예 260, 단계 B, 153 mg, 0.265 mmol)로부터 실시예 71, 단계 F에서 기술된 것과 유사한 절차에 의해 얻었다. 화합물을 Sunfire™ C18 컬럼 (Waters, Milford, MA) 상에서 물 내 50 내지 100% MeCN의 구배로 용리하는 (두 용매 모두에서 0.1 % TFA) 역상 HPLC에 의해 정제하고, 이후 추가로 Thar 80 SFC (Thar Technologies, Pittsburg, PA) 상에서 32 g/분 메탄올 [20 mM NH_3] + 48 g/분 CO_2을 이용하는 SFC 크로마토그래피 (250 x 30 mm Lux2® 컬럼 (Phenomenex, Torrance, CA 90501, USA)에 의해 정제하였다. 유출 압력 = 100 bar; 온도 = 23C; 파장 = 220 nm. 95 mg / 15 mL 중 0.8 mL 주사 사용함 [6.3 mg/mL 메탄올 내 샘플 용액, 즉 5.1 mg/주사]. 러닝 시간 = 6 분, 주기 시간 = 3.5 분). 합쳐진 분획을 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

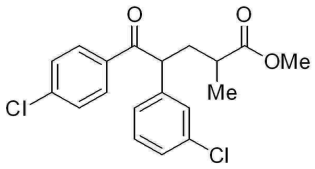
[4356] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로포름-d*) δ 0.14 (d, *J* = 3.91 Hz, 2 H), 0.51 (t, *J* = 5.26 Hz, 2 H), 0.93 - 1.11 (m, 2 H), 1.14 - 1.23 (m, 1 H), 1.25-1.28 (m, 1 H), 1.46 (br s, 3 H), 1.52 - 1.76 (m, 2 H), 1.87 - 2.00 (m, 1 H), 2.20 - 2.39 (m, 2 H), 2.72 (d, *J* = 15.41 Hz, 4 H), 2.92 - 3.07 (m, 3 H), 3.13 (d, *J* = 15.41 Hz, 1 H), 3.98 (dd, *J* = 13.82, 11.13 Hz, 1 H), 4.93 (br s, 1 H), 6.90 (d, *J* = 5.87 Hz, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 7.05 - 7.26 (m, 6 H). MS (ESI) m/z = 593 $[M+H]^+$.

[4357] 실시예 261

[4358] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((2S,3S)-2-히드록시-4-메틸펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산.

[4359] 

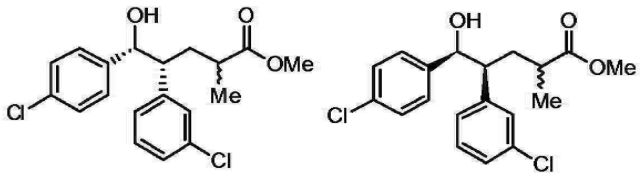
[4360] 단계 A: 메틸 4-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-2-메틸-5-옥소펜타노에이트

[4361] 

[4362] 메틸 메타크릴레이트 (82 mL, 773 mmol)를 질소 대기하에서 무수 THF (1.5 L) 내 2-(3-클로로페닐)-1-(4-클로로페닐)에타논 (195.2 g, 736 mmol; 실시예 1, 단계 A)의 용액에 부가하였다. 이후 무수 THF (340 mL) 내 칼륨 t-부톡사이드 (8.26 g, 73.6 mmol)의 현탁액 (고체를 부수기 위해 초음파분해시킴)을 제조하고 2-(3-클로로페닐)-1-(4-클로로페닐)에타논을 함유하는 용액으로 캐뉼러를 통해 옮겼다. 상기 용액을 ~16℃까지 냉각시키고 주황색 용액을 주변 온도에서 2.5일 동안 교반되도록 방치하였다. (2일 후 TLC를 통해 출발 물질의 부재가 나타남). 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 잔여 붉은 갈색 오일을 에틸 아세테이트 (900 mL)로 희석하고 물 (4 x 190 mL) 및 이후 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하였다. 유기 층을 마그네슘 설페이트 상에서 건조하고 감압하에서 농축하여 표제 화합물을 부분입체이성질체의 라세미 혼합물로서 얻었다.

[4363] ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 (m, 4H), 7.39 (m, 2H), 7.27-7.12 (일련의 m, 4H), 4.62 (dd, J = 9.0, 5.6 Hz, 0.5H), 4.59 (dd, J = 9.3, 5.4 Hz, 0.5H), 3.69 (s, 1.5H), 3.60 (s, 1.5 H), 2.46 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.08 (ddd, J = 13.9, 9.3, 5.4 Hz, 0.5 H), 1.97 (ddd, J = 13.7, 9.0, 4.4 Hz, 0.5H), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 1.5 H), 1.16 (d, J = 7.1 Hz, 1.5H) ppm.

[4364] 단계 B: (4R,5R)-메틸 4-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-5-히드록시-2-메틸펜타노에이트 (4S,5S)-메틸 4-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-5-히드록시-2-메틸펜타노에이트의 라세미 혼합물

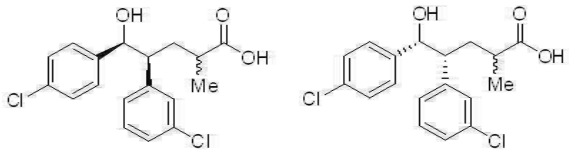


[4365]

[4366] 무수 메탄올 (600 mL)을 N_2 대기 하에서 교반 막대 및 온도 탐침이 구비된 3L 3-목 둥근-바닥 플라스크에 배치하고 약 -20℃까지 냉각하였다. 소듐 보로하이드라이드 (26.2 g, 693 mmol)를 5g 부분씩 부가하였다. 첨가 깔대기를 통해, 메탄올 (600 mL) 내 메틸 4-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-2-메틸-5-옥소펜타노에이트 (253 g, 693 mmol; 실시예 261, 단계 A)의 용액을 반응물에 점적하여 부가하면서, 온도를 -27℃ 내지 -30℃ 사이로 유지하였다. 붉은 용액을 -30℃에서 30분간 교반한 후 -15℃까지 가온되도록 하였다. 반응을 TLC에 의해 완료에 대해 모니터링하였다. 반응을 첨가 깔대기를 통해 물 (68.6 mL, 3.8mol)을 천천히 부가하여 퀀칭하였다. 혼합물을 주변 온도까지 가온되도록 하였다. 용매를 진공하에서 제거하였다. 잔여 황색빛 오일을 에틸 아세테이트 (1.2 L)로 희석하고 물 (400 mL)로 세척하였다. 유기 층을 포화 수성 NaCl 용액 (2 x 300 mL)으로 세척하여, 에멀전을 형성하였다. 대부분의 에멀전이 분리될 때까지 기다린 후에, 유기 층을 마그네슘 설페이트 상에서 건조하였다. 용액을 여과지를 통해 여과하고 감압하에서 농축하여 부분입체이성질체의 라세미 혼합물을 얻었다.

[4367] ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.33 (m, 2H), 7.27-7.17 (일련의 m, 5H), 7.04 (m, 1H), 5.43 (d, J = 4.4 Hz, 0.5H), 5.37 (d, J = 4.6 Hz, 0.5H), 4.77 (t, J = 5.4 Hz, 0.5H), 4.71 (dd, J = 6.6, 4.9 Hz, 0.5H), 5.33 (s, 1.5H), 3.46 (s, 1.5 H), 2.87 (dt, J = 10.2, 4.7 Hz, 0.5H), 2.75 (ddd, J = 11.2, 6.6, 4.9 Hz, 0.5H), 2.04 (m, 1.5 H), 1.71 (m, 1H), 1.46 (m, 0.5H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 1.5H), 0.94 (d, J = 7.1 Hz, 1.5H) ppm. TLC (20% EtOAc / 헥산) R_f = 0.34.

[4368] 단계 C. (4R,5R)-4-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-5-히드록시-2-메틸펜타노산 및 (4S,5S)-4-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-5-히드록시-2-메틸펜타노산.



[4369]

[4370] THF (1.17 L) 내 (4R,5R)-메틸 4-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-5-히드록시-2-메틸펜타노에이트 및 (4S,5S)-메틸 4-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-5-히드록시-2-메틸펜타노에이트 (245.7 g, 669 mmol; 실시예 261, 단계 B)의 라세미 혼합물의 용액을 40℃까지 가온하여 제조하였다. 플라스크를 ~14℃, 내부 온도까지 냉각시켰다. 물 (585 mL) 내 리튬 하이드록사이드 하이드레이트 (42.1 g, 1.0 mol)의 용액을 THF 용액에 조심스럽게 부가하였다. 혼합물을 주변 온도에서 교반되도록 방치하고 출발 물질의 부재에 대하여 LC/MS에 의해 모니터링하였다 (~2.5 h). 완료시, 상기 용액을 다시 ~14℃의 온도로 냉각하였다. 2N HCl (526 mL)을 천천히 부가하였다. 층을 분배하고 수성 층 (pH ~2)을 에틸 아세테이트 (1 x 500 mL 이후 1 x 250 mL)로 세척하였다. 조합된 유기 층을 마그네슘 설페이트 상에서 건조하고 농축하여 264 g의 (4R,5R)-4-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-5-히드록시-2-메틸펜타노산 및 (4S,5S)-4-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-5-히드록시-2-메틸펜타노산의 라세미 혼합물을 얻었다. 일부 잔여 용매를 함유하는 미정제 물질을 후속 전환에서 그대로 사용하였다. 생성물 (용매 보정후 227 g 추정)은 2-위치에서 대략 1:1인 부분입체이성질체의 혼합물이었다.

[4371] ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 (m, 2H), 7.25 (m, 3H), 7.17 (m, 2H), 7.05 (m, 1H) 4.74 (m, 1H), 2.99

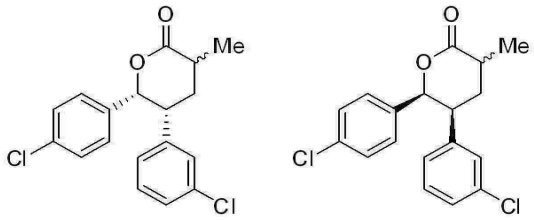
(ddd, J = 11.2, 1.7, 3.7 Hz, 0.5H), 2.90 (ddd, J = 11.5, 7.3, 4.6 Hz, 1H), 2.15 (m, 1.5 H), 1.85 (m, 0.5 H), 1.67 (ddd, J = 14.3, 11.5, 3.4 Hz, 0.5H), 1.52 (m, 0.5 H), 1.08 (d, J = 7.1 Hz, 1.5 H), 1.05 (d, J = 6.9 Hz, 1.5H) ppm.

[4372] 대안적으로, (4R,5R)-4-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-5-히드록시-2-메틸펜타노산은, 메틸 부분입체이성질체의 혼합물로서, 라세미 메틸 4-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-2-메틸-5-옥소펜타노에이트로부터 제조할 수 있다.

[4373] 3-목 플라스크에, 무수 2-프로판올 (2.5 L) 내 라세미 메틸 4-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-2-메틸-5-옥소펜타노에이트 (500 g, 1.37 mol, 1 eq)의 용액을 KO^{t}Bu (46.1 g, 0.41 mol, 0.3 eq)와 함께 채우고 투명한 황색 용액이 형성될 때까지 30분간 교반하였다. 이후 용액을 무수 톨루엔 (250 mL) 내 디클로로{(S)-(-)-2,2'-비스[디(3,5-자일릴)포스피노]-1,1'-바이나프틸}[(2S)-(+)-1,1-비스(4-메톡시페닐)-3-메틸-1,2-부탄디아민]루테늄(II) (5 g, 4.1 mmol, 0.003 eq, Strem Chemicals inc., Newburyport, MA)의 용액으로 및 처리하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다(주의: 대부분의 메틸 에스테르가 이소프로필로 전환되었음). 용액을 두 개의 Parr 쉐이커로 옮기고, 밀봉하고 수소로 3회 퍼징하였다. 반응물을 실온에서 414 킬로파스칼 수소 기압 하에서 흔들었다. 18 시간 후에, 반응물을 포화 NH_4Cl로 퀀칭하고, 농축하고 EtOAc (2 L X 2)로 추출하였다. 조합된 유기물을 염수로 세척하고 갈색 오일로서 농축하고 그대로 다음 단계에서 사용하였다.

[4374] 미정제 중간체 (542 g, 1.37 mol)를 THF (3 L) 및 MeOH (1 L)에 용해하고 2 M LiOH (1 L)으로 채웠다. 용액을 실온에서 밤새 회전시키고, 농축하여 대부분의 THF 및 MeOH를 제거하고, 1 L의 2 M HCl로 퀀칭하였다. 상 분리 후에, 수성 층을 EtOAc (1 L X 2)로 추출하였다. 조합된 유기물을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 이러한 생성물, (4R,5R)-4-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-5-히드록시-2-메틸펜타노산은, 메틸 부분입체이성질체의 혼합물로서, 미정제로 다음 단계에 투입되었다.

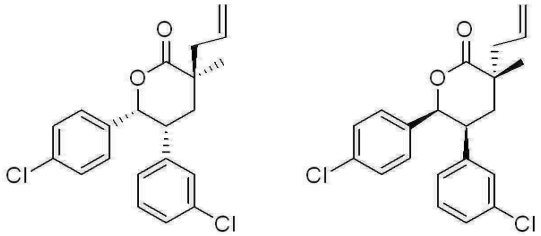
[4375] 단계 D. (5R,6R)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-온 및 (5S,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-온

[4376] 

[4377] 히드록시 산 부분입체이성질체 (227 g, 643 mmol; 실시예 261, 단계 C)의 혼합물을 질소 대기하에서 피리딘 4-메틸벤젠설포네이트 (PPTS, 4.84 g, 19.28 mmol)을 이용하여 톨루엔 (1.07L) 내 딘-스타르크(Dean-Stark) 조건하에서 락톤화하였다. 2 시간의 격렬한 환류 후에 용액을 주변 온도까지 냉각시키고 분리 깔대기로 옮겼다. 플라스크 잔사를 에틸 아세테이트로 세정하여 내었다. 조합된 유기 상을 차례대로 물 (1x250mL), 포화 탄산수소나트륨 용액 (1 x 250 mL), 및 포화 수성 NaCl 용액 (1 x 250 mL)으로 세척하였다. 마그네슘 설페이트로 건조한 후에, 감압하에서 농축을 통해 부분입체이성질체 락톤의 혼합물을 밝은 갈색 고체로서 얻었다.

[4378] ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24-6.95 (일련의 m, 6H), 6.91 (d, J = 7.6 Hz, 0.5H), 6.82 (m, 1.5H), 6.73 (d, J = 7.6 Hz, 0.5H), 5.77 (d, J = 3.9 Hz, 0.5H), 5.69 (d, J = 4.6 Hz, 0.5H), 3.67 (dt, J = 7.6, 4.2 Hz, 0.5H), 3.55 (td, J = 7.8, 4.6 Hz, 0.5H), 2.97 (m, 0.5 H), 2.81 (이중의 사중선, J =14.4, 7.1 Hz, 0.5 H), 2.56 (dt, 16.1, 8.0 Hz, 0.5H), 2.32 (dt, J = 13.7, 6.9 Hz, 0.5H), 2.07 (ddd, J = 13.2, 8.6, 4.4 Hz, 0.5H), 1.85 (ddd, J = 14.2, 12.7, 7.6 hz, 0.5H), 1.41 (d, J = 7.1 Hz, 1.5H), 1.39 (d, J = 6.9 Hz, 1.5H) ppm.

[4379] 단계 E: (3S,5R,6R)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-온 및 (3R,5S,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-온

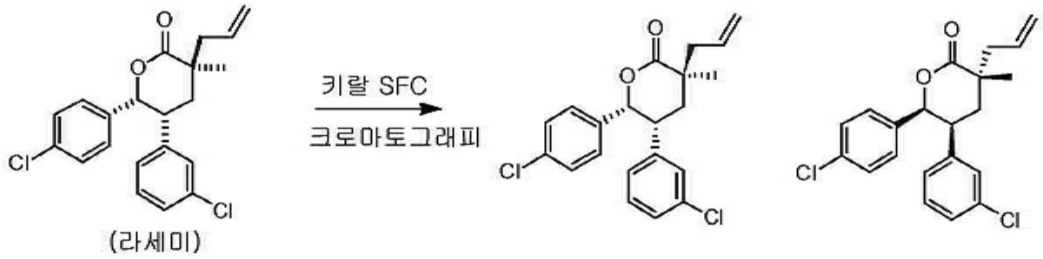


[4380]

[4381] THF (946 mL) 내 이전 단계 (실시예 261, 단계 D, 190.28 g, 568 mmol)로부터의 라세미 락톤의 용액을 질소 대기하에서 크라이젠(Claisen) 어댑터, 500mL 점적 깔대기, 및 내부 온도 탐침이 구비된 1 목 둥근 바닥 플라스크에서 제조하였다. 용액을 -35℃의 온도까지 냉각하였다. 알릴 브로마이드 (120 mL, 1.42 mol)를 첨가 깔대기를 통해 부가하면서, 첨가 동안 온도를 -30℃ 미만으로 유지하였다. LHMDS (THF 내 1M, 738 mL, 738 mmol)의 용액을 반응물에 점적하여 부가하면서, 온도를 -30℃ 미만으로 유지하였다. 반응물을 1시간에 걸쳐 -5℃까지 천천히 가온되도록 하였다. 용액을 약 -20℃까지 재냉각시키고 약 5C에서 캐뉼러를 통해 물 내 암모늄 클로라이드의 용액에 부가하였다. 층의 분리 후에, 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 조합된 유기 층을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고 소듐 설페이트 상에서 건조하였다. 진공하에서 농축을 통해 219 g의 밝은 황색 고체를 얻었다. 상기 고체를 주변 온도에서 2시간 동안 헥산 (2 L)과 함께 슬러리화하였다. 이후 고체를 여과하여 수집하고, 헥산 (2 X 100 mL)으로 세정하고 건조하여 표제 화합물을 라세미 혼합물로서 얻었다.

[4382] ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 3H), 6.91 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.59 (m, 2H), 5.84 (ddt, J = 17.6, 10.3, 7.6 Hz, 1H), 5.71 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.21-5.13 (m, 2H), 3.81 (dt, J = 12.0, 4.2 Hz, 1H), 2.62 (ABX J_{AB} = 14.0, J_{AX} = 7.8 Hz, 1H), 2.52 (ABX, J_{AB} = 13.9, J_{AX} = 7.3 Hz, 1H), 1.98 (dd, J = 14.0, 12.0 Hz, 1H), 1.91 (ddd, J = 14.0, 3.7, 1.2 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H) ppm.

[4383] 단계 F: (3S,5R,6R)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-온 및 (3R,5S,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-온의 분리



[4384]

[4385] (3S,5R,6R)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-온 및 (3R,5S,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-온의 라세미 혼합물을 키랄 초임계 유체 크로마토그래피 (SFC)를 이용하여 다음과 같이 분리할 수 있다: Thar 80 SFC 상에서 20 g/분 메탄올 (20 mM NH3) + 60 g/분 CO_2으로 250 x 30 mm Lux2® 컬럼 (Phenomenex, Torrance, CA 90501, USA)을 이용함. 유출 압력 = 100 bar; 온도 = 23C; 파장 = 220 nm. 5.0 g/ 80 mL 중 0.3 mL 주사가 사용됨 (메탄올/ 디클로로메탄 (75:5) 내 62.5 mg/mL 샘플 용액, 즉 18.75 mg/주사. 러닝 시간 = 8 분, 주기 시간 = 3 분.

[4386] 수집된 첫 번째 피크는 (3R,5S,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-온으로서 지정되었다. 수집된 두 번째 피크는 (S)-2-아미노-1-부탄올을 이용한 후속된 화학적 유도체화 및 실시예 261, 단계 G 및 H에 기술된 절차에 의한 실시예 91, 단계 B에서 제조된 바와 동일한 화합물로의 전환에 의해 (3S,5R,6R)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-온인 것으로 결정되었다. 분리된 거울상 이성질체의 NMR은 상기 기술된 라세미체의 스펙트럼과 일치하였다.

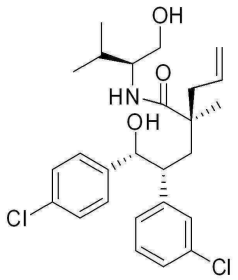
[4387] 대안적으로, (3S,5R,6R)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-온을 라세미 메틸 4-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-2-메틸-5-옥소펜타노에이트로부터 제조하였다.

[4388] 3-목 플라스크에서, 무수 2-프로판올 (2.5 L) 내 라세미 메틸 4-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-2-메틸-5-옥

소펜타노에이트 (500 g, 1.37 mol, 1 eq)의 용액을 KO^{t}Bu (46.1 g, 0.41 mol, 0.3 eq)와 함께 채우고 투명한 황색 용액이 형성될 때까지 30분간 교반하였다. 이후 용액을 무수 톨루엔 (250 mL) 내 디클로로{(S)-(-)-2,2'-비스[디(3,5-자일릴)포스피노]-1,1'-바이나프틸}[(2S)-(+)-1,1-비스(4-메톡시페닐)-3-메틸-1,2-부탄디아민]루테늄(II) (5 g, 4.1 mmol, 0.003 eq, /Strem Chemicals Inc., Newburyport, MA)의 용액으로 처리하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다 (주의: 대부분의 메틸 에스테르가 이소프로필로 전환되었음). 상기 용액을 두 개의 Parr 쉐이커로 옮기고, 밀봉하고 수소로 3회 퍼징하였다. 반응물을 실온에서 414 킬로파스칼 수소 기압 하에서 흔들었다. 18 시간 후에, 반응물을 포화 NH_4Cl로 퀀칭하고, 농축하고 EtOAc (2 L X 2)로 추출하였다. 조합된 유기물을 염수로 세척하고 갈색 오일로서 농축하고 그대로 다음 단계에서 사용하였다.

[4389] 미정제 중간체 (542 g, 1.37 mol)를 THF (3 L) 및 MeOH (1 L)에 용해하고 2 M LiOH (1 L)으로 채웠다. 용액을 실온에서 밤새 회전시키고, 농축하여 대부분의 THF 및 MeOH를 제거하고, 1 L의 2 M HCl로 퀀칭하였다. 상 분리 후에, 수성 층을 EtOAc (1 L x 2)로 추출하였다. 조합된 유기물 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하였다.

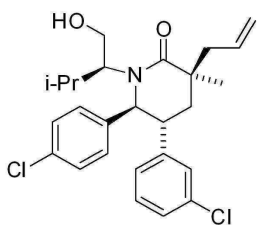
[4390] 단계 G: (S)-2-((2R,3R)-2-(3-클로로페닐)-3-(4-클로로페닐)-3-히드록시프로필)-N-((S)-1-히드록시-3-메틸부탄-2-일)-2-메틸펜트-4-엔아미드

[4391] 

[4392] (S)-2-아미노-3-메틸부탄-1-올 (550 mg, 5.33 mmol) 및 (3S,5R,6R)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-온 (실시예 261, 단계 H, 2nd 화합물, 500 mg, 1.332 mmol)의 혼합물을 100℃까지 24시간 동안 가열하였다. 실온까지 냉각시킨 후에, 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시키고 1N HCl (5 mL)로 3X 이후 포화 수성 NaCl 용액 (5 mL)으로 세척하였다. 유기상을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 여액을 농축하여 표제 화합물을 얻었다.

[4393] ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.21 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 7.06 (br s, 1H), 6.99 (m, 2H), 6.86 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.84 (br d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.53 (dddd, J = 16.9, 10.3, 8.1, 6.6 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.90 (m, 2H), 4.78 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 4.56 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 2.87 (dt, J = 7.8, 4.2 Hz, 1H), 2.29 (dd, J = 13.7, 6.4 Hz, 1H), 2.14 (dd, J = 14.4, 7.8 Hz, 1H), 1.97 (dd, J = 14.4, 3.9 Hz, 1H), 1.88 (dd, J = 13.9, 8.1 Hz, 1H), 1.76 (팔중선, J = 6.4 Hz, 1H), 0.97 (s, 3H), 0.81 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.75 (d, J = 6.6 Hz, 3H) ppm.

[4394] 단계 H. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시-3-메틸부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온

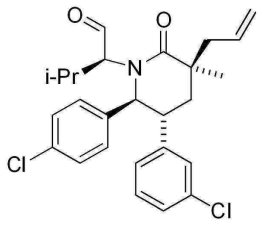
[4395] 

[4396] (S)-2-((2R,3R)-2-(3-클로로페닐)-3-(4-클로로페닐)-3-히드록시프로필)-N-((S)-1-히드록시-3-메틸부탄-2-일)-2-메틸펜트-4-엔아미드 (실시예 261, 단계 G)를 무수 벤젠 내 용액으로서 사전-칭량된, 오븐-건조된 50 mL 둥근 바닥 플라스크에 옮기고 건조될 때까지 스트리핑하였다. 벤젠/물의 공비 증류를 2회 더 수행하고, 잔사를 고진공하에서 2시간 동안 건조하고, 그 후에 이것의 중량은 550 mg이었다. 오븐-건조된 교반 막대를 플라스크에 부

가하였다. 용기를 밀봉하고 질소로 퍼징하고 이후 무수 디클로로메탄 (23 mL), 이어서 트리에틸아민 (1.3 mL, 9.33 mmol)을 부가하였다. 생성된 교반된 용액을 0 ℃까지 냉각하였다. 메탄설포닐 클로라이드 (0.270 mL, 3.49 mmol)를 미량주사기로 점적하여 부가하였다. 1시간 후에, 반응물을 HCl (1.2M, 12 mL)을 부가하여 퀀칭하고 에틸 아세테이트에 희석하였다. 유기 층을 1.2 M HCl (30 mL), 포화 탄산수소나트륨 (2 X 25 mL), 및 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하였다. 마그네슘 설페이트 상에서 건조하고 진공에서 농축한 후에 중간체를 회-백색 폼으로서 얻었다 (0.64 g,). 1,8-비스(디메틸아미노)나프탈렌, 314 mg, 1.465 mmol) 및 물 (0.104 mL, 5.75 mmol), 이후 디옥산 (23 mL)을 중간체에 부가하였다. 혼합물을 110 ℃에서 질소 하에서 밤새 가열하였다. 냉각시킨 후에, 혼합물을 에틸 아세테이트에 용해하고 포화 암모늄 클로라이드 용액으로 세척하였다. 수성상을 에틸 아세테이트로 역-추출하였다. 조합된 유기 층을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카 상에서 헥산 내 에틸 아세테이트로 용리하는 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 주로 요망하는 생성물을 함유하는 크로마토그래피 분획을 조합하였다. 생성물을 40 g 실리카 컬럼 상에서 헥산 내 0 내지 50% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하는 크로마토그래피에 의해 재-정제하여, 표제 화합물을 얻었다.

[4397] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ 0.73 (d, *J* = 6.46 Hz, 3 H), 0.83 (d, *J* = 6.65 Hz, 3 H), 1.28 (s, 3 H), 1.91 - 2.00 (m, 1 H), 2.00 - 2.10 (m, 1 H), 2.26 - 2.45 (m, 1 H), 2.56 - 2.74 (m, 2 H), 3.16 (br. s., 1 H), 3.26 (ddd, *J* = 13.50, 10.47, 3.42 Hz, 1 H), 3.43 (br. s., 1 H), 3.76 (dd, *J* = 11.25, 3.42 Hz, 1 H), 4.49 (d, *J* = 10.56 Hz, 1 H), 5.18 (s, 1 H), 5.21 (d, *J* = 6.46 Hz, 1 H), 5.87 (ddt, *J* = 16.95, 9.85, 7.53 Hz, 1 H), 6.72 (분명한 d, *J* = 7.63 Hz, 1 H), 6.95 (t, *J* = 1.66 Hz, 1 H), 6.97 - 7.17 (m, 4 H), 7.23 (d, *J* = 8.41 Hz, 2 H). MS (ESI) m/z = 460 $[M+H]^+$.

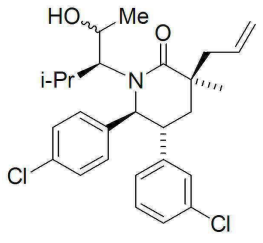
[4398] 단계 I. (S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-3-메틸부타날



[4399]

[4400] 데스-마틴(Dess-Martin) 퍼아이오디난 (938 mg, 2.212 mmol)을 디클로로메탄 (8 mL) 및 물 (0.04 mL, 2.220 mmol) 내 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시-3-메틸부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 261, 단계 H, 365.4 mg, 0.794 mmol)의 용액에 고체로서 부가하였다. 생성된 현탁액을 주변 온도에서 1.5 시간 동안 격렬하게 교반하였다. 반응물을 소듐 티오설페이트 용액 (1M aq, 6 mL)로 퀀칭하였다. 부가적인 소듐 티오설페이트 용액 (1M aq, 6 mL)을 부가하고 백악질 현탁액이 약간 탁한 2상성 혼합물이 될 때까지 교반하였다. 수성상을 분리하고 디클로로메탄으로 역 추출하였다. 유기 층을 소듐 티오설페이트 용액, 포화 수성 탄산수소나트륨 및 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하였다. 소듐 설페이트 상에서 건조하고 농축한 후, 잔사를 헥산 내 0 내지 30% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하는 실리카 겔 상에서 정제하였다. 요망하는 생성물을 함유하는 분획을 합쳐서 표제 화합물을 백색 폼으로서 얻었다. MS (ESI) m/z = 458 $[M+H]^+$.

[4401] 단계 J. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-2-히드록시-4-메틸펜탄-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온.

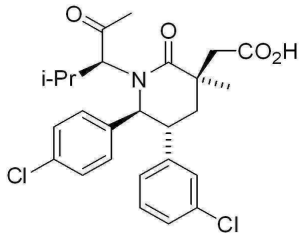


[4402]

[4403] 메틸마그네슘 브로마이드 (1.4 mL, 1.960 mmol, 1:3 THF:톨루엔 내 1.4 M)를 질소하에서 0℃에서 THF (6.5 mL) 내 사전-건조된 (S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-

3-메틸부타날 (실시예 261, 단계 I, 286 mg, 0.624 mmol)의 용액에 주사기에 의해 부가하였다. 얼음조를 제거하였다. 2시간 후에, 용액을 0℃까지 재냉각하고 포화 암모늄 클로라이드 용액을 조심스럽게 부가하여 퀀칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를 실리카 상에서 헥산 내 0 내지 40% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하는 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 요망하는 생성물을 함유하는 분획을 조합하고 제-정제하여 표제 화합물을 부분입체이성질체 알코올)의 혼합물로서 백색 폼으로서 얻었다. MS (ESI) m/z = 474 $[M+H]^+$.

[4404] 단계 K. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-2-메틸-4-옥소펜탄-3-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산.

[4405] 

[4406] (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-2-히드록시-4-메틸펜탄-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 261, 단계 J, 244 mg, 0.51 mmol)을 실시예 257, 단계 E에서 기술된 것과 유사한 절차에 의해 전환하고, 헥산 내 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피 후에 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) 490 $[M+H]^+$.

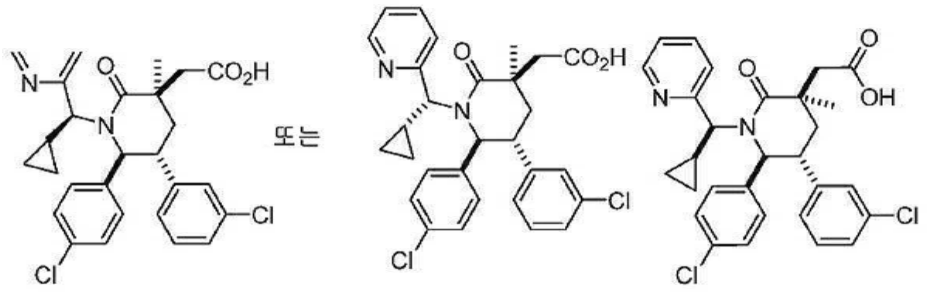
[4407] 단계 L. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((2S,3S)-2-히드록시-4-메틸펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4408] 표제 화합물을 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-2-메틸-4-옥소펜탄-3-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 (실시예 261, 단계 K, 79.9 mg, 0.16 mmol)로부터 실시예 258에서 기술된 것과 유사한 절차에 의해 얻었다. 워크업 후에, 상기 물질을 24 g 실리카 컬럼 상에서, 헥산 내 10 내지 20% 이소프로판올의 구배로 용리하는 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 가장 순수한 분획을 조합하고, 농축하고, 1:1 MeCN / 물에 재-용해시키고, 폴(pall) 미세여과기를 통해 통과시키고, 동결하고, 동결건조하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. 입체화학은 실시예 152와 유사하게 결정됨.

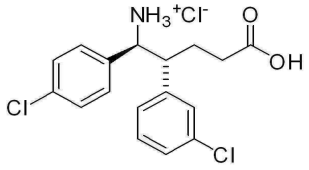
[4409] ^{1}H NMR (400 MHz, *메탄올-d4*) δ 0.62 (d, *J* = 7.04 Hz, 3 H), 0.67 (d, *J* = 6.65 Hz, 3 H), 1.26 (d, *J* = 6.46 Hz, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 2.13 - 2.29 (m, 3 H), 2.49 (t, *J* = 7.14 Hz, 1 H), 2.62 (d, *J* = 13.69 Hz, 1 H), 3.01 (d, *J* = 13.69 Hz, 1 H), 3.57 (td, *J* = 10.81, 6.16 Hz, 1 H), 4.23 (t, *J* = 6.65 Hz, 1 H), 4.70 (d, *J* = 10.95 Hz, 1 H), 6.65 - 7.51 (m, 8 H). MS (ESI) m/z = 492 $[M+H]^+$.

[4410] 실시예 262

[4411] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-시클로프로필(피리딘-2-일)메틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 또는 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((R)-시클로프로필(피리딘-2-일)메틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4412] 

[4413] 단계 A. (1S,2R)-4-카르복시-2-(3-클로로페닐)-1-(4-클로로페닐)부탄-1-아미늄 클로라이드

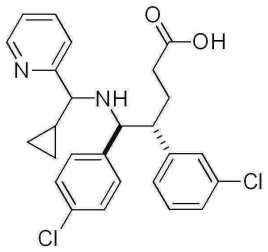


[4414]

[4415] 5 M 염산 (91 mL, 453 mmol) 내 (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)피페리딘-2-온 (실시예 1, 단계 E, 29 g, 91 mmol)의 현탁액을 환류되게 하였다. 2시간 후에, TLC가 개방 링(ring-opened) 생성물에 대해 출발 물질의 완전한 소비를 표시하였다 (헥산 내 75% 에틸 아세테이트로 용리; R_f 출발 물질 = 0.5, R_f 생성물 = 0.0). 반응 내용물을 톨루엔 (4 x 100 mL)과 함께 공증류하고 이후 건조되게 하였다. 고체를 디에틸 에테르 (100 mL)에 현탁시키고, 여과하고, 에테르 (100 mL)로 세척하였다. 백색 결정질 고체를 고진공하에서 건조되도록 하여 표제 화합물을 얻었다.

[4416] ^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ 7.31 - 7.39 (m, 2H), 7.24 - 7.30 (m, 2H), 7.10 - 7.23 (m, 3H), 6.90 - 7.01 (m, 1H), 4.65 (d, *J* = 10.03 Hz, 1H), 3.27 (dt, *J* = 3.67, 10.51 Hz, 1H), 2.25 - 2.36 (m, 1H), 1.95 - 2.10 (m, 1H), 1.77 - 1.94 (m, 2H).

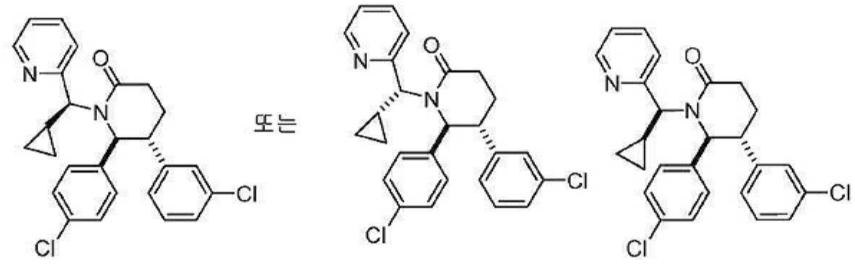
[4417] 단계 B. (4R,5S)-4-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-5-(시클로프로필(피리딘-2-일)메틸아미노)펜타노산



[4418]

[4419] 시클로프로필(피리딘-2-일)메타논 (0.393 g, 2.67 mmol) [Meijer, Louis H. P. et al., Tetrahedron, 40, 5185 (1984)]을 순수한 테트라-이소프로폭시-티타늄 (0.782 mL, 2.67 mmol)과 혼합하고 실온에서 20분간 교반하였다. (1S,2R)-4-카르복시-2-(3-클로로페닐)-1-(4-클로로페닐)부탄-1-아미늄 클로라이드 (0.500 g, 1.334 mmol; 실시예 262, 단계 A)를 고체로서 부가하고 밤새 교반하였다. 메탄올 (13 mL)을 부가하고 이후 소듐 보로하이드라이드 (0.151 g, 4.00 mmol)를 조심스럽게 부가하였다. 생성된 용액을 실온에서 10분간 교반하였다. 반응물을 HCl (1 N aq.)로 퀀칭시키고, 디클로로메탄으로 추출하고 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하였다. 조합된 유기 층을 소듐 설페이트 상에서 건조하고 농축하여 미정제 생성물을 얻었고 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[4420] 단계 C. (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-시클로프로필(피리딘-2-일)메틸)피페리딘-2-온 또는 (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((R)-시클로프로필(피리딘-2-일)메틸)피페리딘-2-온

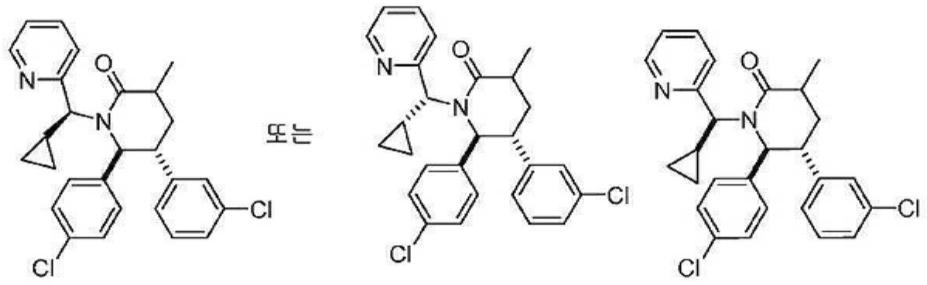


[4421]

[4422] 실시예 162, 단계 B로부터의 미정제 생성물을 4Å 분자체 (15 조각)의 존재에서 디클로로에탄 (13 mL)에 용해하고 밤새 가열하여 환류하였다. 반응물을 셀라이트(Celite)® (J.T. Baker, Phillipsberg, NJ, 규조토)를 통해 여과하고, 디클로로메탄으로 세정하고 감압하에서 농축하였다. 잔사를 역상 HPLC (용리제: 10 내지 90% 아세토니트릴, 물, 0.1% TFA, 구배 용리)에 의해 정제하여 표제 화합물을 1차 용리 부분입체이성질체를 얻었다.

[4423] 단계 D. (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-시클로프로필(피리딘-2-일)메틸)-3-메틸피페리딘-

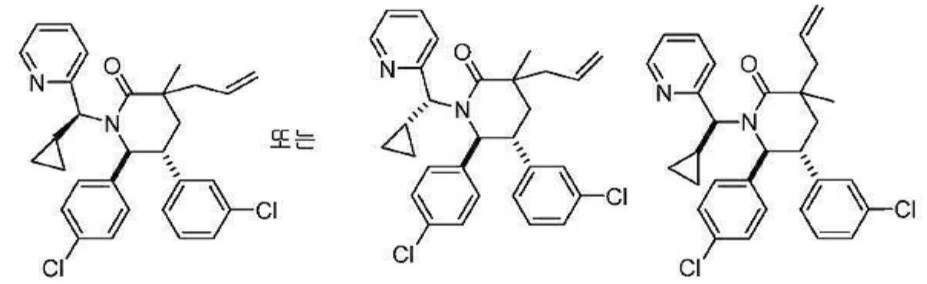
2-온 또는 (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((R)-시클로프로필(피리딘-2-일)메틸)-3-메틸피페리딘-2-온



[4424]

[4425] LHMDS (THF 내 1M, 0.585 mL, 0.585 mmol)의 용액을 -78 ℃에서 THF (5.0 mL) 내 실시예 262, 단계 C 로부터의 화합물(0.220 g, 0.487 mmol) 및 아이오도메탄 (0.040 mL, 0.634 mmol)의 용액에 부가하였다. 반응물을 주변 온도까지 가온되도록 하고, 이후 퀀칭하고(포화 수성 NH_4Cl 용액), 추출하고(2 x EtOAc), 세척하였다(포화 수성 NaCl 용액). 조합된 유기 층을 소듐 설페이트 상에서 건조하고 감압하에서 농축하였다. 미정제 물질을 실리카겔의 플러그 상에 흡착시키고 크로마토그래피 (SiO_2, 40 g, 헥산 내 20% 내지 60% 에틸 아세테이트로 용리)에 의해 정제하여 표제 화합물을 부분입체이성질체의 혼합물로서 얻었다.

[4426] 단계 E. (5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-시클로프로필(피리딘-2-일)메틸)-3-메틸피페리딘-2-온 또는 (5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((R)-시클로프로필(피리딘-2-일)메틸)-3-메틸피페리딘-2-온



[4427]

[4428] LHMDS (THF 내 1.0M, 0.838 mL, 0.838 mmol)의 용액을 THF (2.80mL) 내 실시예 262, 단계 D로부터의 부분입체이성질체 혼합물 (0.130 g, 0.279 mmol) 및 알릴 브로마이드 (0.095 mL, 1.117 mmol)의 용액에 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분간 교반하고, 이후 50 ℃까지 3시간 동안 가열하였다. 용액을 포화 NH_4Cl 용액으로 희석하고, 추출하고 (2 x 에틸 아세테이트), 세척하였다 (포화 수성 NaCl 용액). 조합된 유기 층을 소듐 설페이트 상에서 건조하고 감압하에서 농축하였다. 미정제 물질을 실리카겔의 플러그 상에 흡착시키고 크로마토그래피 (SiO_2, 40 g, 헥산 내 0 내지 35% EtOAc의 구배로 용리됨)에 의해 정제하여 표제 화합물을 부분입체이성질체의 혼합물로서 백색 폼으로서 얻었다.

[4429] 단계 F. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-시클로프로필(피리딘-2-일)메틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 또는 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((R)-시클로프로필(피리딘-2-일)메틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

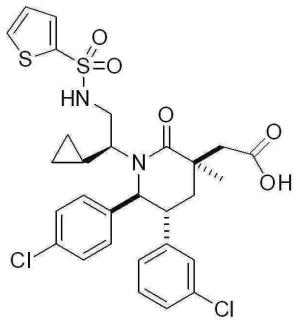
[4430] 실시예 262, 단계 E의 화합물 (90 mg, 0.178 mmol)을 실시예 71, 단계 F에서 기술된 것과 유사한 절차에 의해 처리하였다. 역상 분취용 HPLC (용리제: 10 내지 90% 아세토니트릴, 물, 0.1%TFA, 구배 용리)에 의한 부분입체이성질체의 분리를 통해 표제 화합물을 1차 용리 부분입체이성질체로서 얻었다.

[4431] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.09 (br s, 1 H) 0.28 - 0.34 (m, 1 H) 0.77 - 0.95 (m, 2 H) 1.37 (s, 3 H) 1.51 - 1.66 (m, 1 H) 2.13 (dd, *J*=14.09, 3.13 Hz, 1 H) 2.28 (t, *J*=13.69 Hz, 1 H) 2.79 (d, *J*=15.06 Hz, 1 H) 2.98 (d, *J*=15.06 Hz, 1 H) 3.29 - 3.41 (m, 1 H) 4.83 (d, *J*=9.98 Hz, 1 H) 5.08 (d, *J*=10.37 Hz, 1 H) 6.80 (d, *J*=7.63 Hz, 1 H) 6.96 (m, 5 H) 7.04 - 7.17 (m, 2 H) 7.63 (d, *J*=8.22 Hz, 1 H) 7.72 (t, *J*=6.65 Hz, 1 H) 8.07 (t, *J*=7.24 Hz, 1 H) 9.06 (d, *J*=4.89 Hz, 1 H). MS (ESI) m/z = 523.2

(M+1).

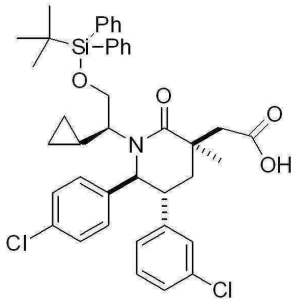
[4432] 실시예 263

[4433] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(티오펜-2-설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



[4434]

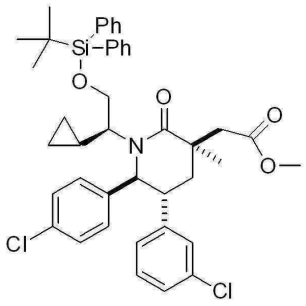
[4435] 단계 A. 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)-1-시클로프로필에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



[4436]

[4437] 물 (11 mL), 아세토니트릴 (7.2 mL), 및 CCl_4 (7.2 mL)의 혼합물 내 (3S,5R,6S)-3-알릴-1-((S)-2-(tert-부틸디페닐실릴옥시)-1-시클로프로필에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-2-온 (1450 mg, 2.08 mmol; 실시예 251, 단계 D)의 빠르게 교반되는 용액에 소듐 퍼아이오데이트 (1780 mg, 8.32 mmol), 이후 루테늄 (III) 클로라이드 하이드레이트 (47 mg, 0.21 mmol)를 부가하였다. 16 시간 동안 격렬하게 교반한 후에, 부가적인 물 (5.4 mL), 아세토니트릴 (3.6 mL), 및 CCl_4 (3.6 mL)를 부가하고 생성된 투명한 어두운 용액에 역시 부가적인 소듐 퍼아이오데이트 (890 mg, 4.16 mmol) 및 루테늄 (III) 클로라이드 하이드레이트 (24 mg, 0.10 mmol)를 부가하였다. 부가적인 4시간 동안 격렬하게 교반한 후에, 반응물을 산성화하고 (10% 시트르산) 희석하였다 (EtOAc). 반응 혼합물을 셀라이트® (J.T. Baker, Phillipsberg, NJ, 규조토)의 패드를 통해 여과하고 여액을 추출하였다 (2xEtOAc). 조합된 유기 층을 세척하고 (염수), 건조하고 (Na_2SO_4), 감압 하에서 농축하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의한 잔사의 정제(80 g SiO_2, 30%, 40%, 및 50% EtOAc/Hex)를 통해 표제 화합물을 옅은 황색 폼으로서 얻었다.

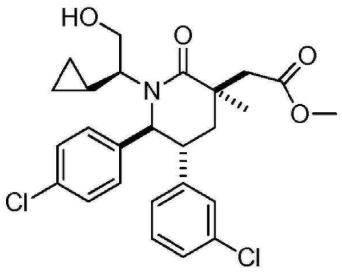
[4438] 단계 B. 메틸 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-1-시클로프로필에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트



[4439]

[4440] MeOH (3.1 mL) 및 벤젠 (12.5 mL)의 혼합물 내 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-(tert-부틸디페닐실릴옥시)-1-시클로프로필에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 (1400 mg, 1.96 mmol; 실시예 263, 단계 A)의 용액에 헥산(1.96 mL, 3.92 mmol) 내 2.0 M (트리메틸실릴)디아조메탄을 0 ℃에서 점적하여 부가하였다. 0 ℃에서 1시간 동안 교반한 후, 반응물을 감압하에서 농축하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의한 잔사의 정제 (40 g SiO_2, 10%, 및 20% EtOAc/Hex)를 통해 표제 화합물을 옅은 황색 폼으로서 얻었다.

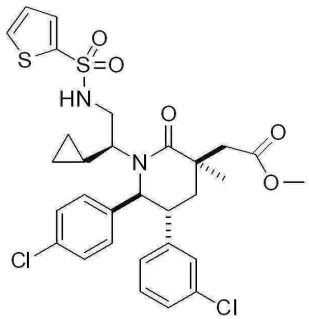
[4441] 단계 C. 메틸 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-히드록시에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트



[4442]

[4443] THF (3.2 mL) 내 메틸 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-(tert-부틸디페닐실릴옥시)-1-시클로프로필에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트 (578 mg, 0.793 mmol; 실시예 263, 단계 B)의 용액에 THF (2.38 mL, 2.38 mmol) 내 1 M TBAF를 0 ℃에서 부가하고 반응 혼합물을 실온까지 가온되게 하였다. 실온에서 6시간 동안 교반한 후, 반응물을 퀀칭하고 (포화 NH_4Cl), 추출하고 (2xEtOAc) 및 세척하였다 (염수). 조합된 유기 층을 건조하고 (Na_2SO_4) 감압 하에서 농축하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의한 잔사의 정제 (40 g SiO_2, 10% 및 50% EtOAc/Hex)를 통해 표제 화합물을 무색 폼으로서 얻었다.

[4444] 단계 D. 메틸 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(티오펜-2-설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트



[4445]

[4446] 톨루엔 (0.92 mL) 내 메틸 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-히드록시에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트 (100 mg, 0.184 mmol; 실시예 263, 단계 C) 및 시아노메틸렌트리부틸포스포란 (177 ㎕, 0.734 mmol)의 용액에 티오펜-2-설폰아미드 (90 mg, 0.55 mmol)를 부가하고 생성된 용액을 35 ℃에서 밤새 교반하였다. 반응물을 퀀칭하고 (포화 NH_4Cl), 추출하고 (2xEtOAc), 세척하였다 (염수).

조합된 유기 층을 건조하고 (Na_2SO_4) 감압 하에서 농축하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의한 잔사의 정제 (24 g SiO_2, 35% EtOAc/Hex)를 통해 표제 화합물을 옅은 황색 폼으로서 얻었다.

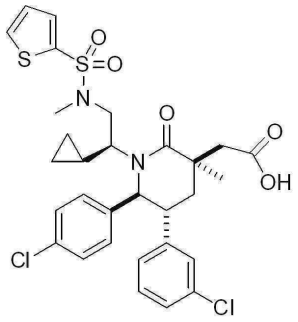
[4447] 단계 E. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(티오펜-2-설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4448] 물 (0.16 mL), MeOH (0.16 mL), 및 THF (0.16 mL)의 혼합물 내 메틸 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(티오펜-2-설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트 (30 mg, 0.048 mmol; 실시예 263, 단계 D)의 용액에 2 M 수성 LiOH (48 μℓ, 0.095 mmol)을 실온에서 부가하고 생성된 용액을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 퀀칭하고 (포화 NH_4Cl), 추출하고 (2xEtOAc), 세척하였다 (염수). 조합된 유기 층을 건조하고 (Na_2SO_4) 감압 하에서 농축하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의한 잔사의 정제 (12 g SiO_2, Hex 및 30% iPrOH/DCM 내 50% 내지 100% EtOAc의 구배 용리)를 통해 표제 화합물을 백색 분말로서 얻었다.

[4449] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.50 - 7.66 (2 H, m), 6.95 - 7.25 (8 H, m), 6.81 (1 H, d, *J*=7.4 Hz), 5.66 (1 H, br, s), 4.87 (1 H, d, *J*=10.0 Hz), 3.05 - 3.26 (3 H, m), 2.87 - 3.02 (2 H, m), 2.78 - 2.84 (1 H, m), 2.18 - 2.32 (1 H, m), 2.04 - 2.15 (1 H, m), 1.47 (3 H, s), 1.06 - 1.18 (1 H, m), 0.41 - 0.57 (2 H, m), -0.02 - 0.10 (1 H, m), -0.35 - -0.20 (1 H, m); MS (ESI) 621.0 $[M+H]^+$.

[4450] 실시예 264

[4451] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(N-메틸티오펜-2-설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4452] 

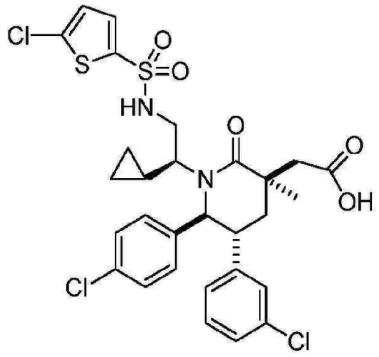
[4453] DMF (0.25 mL) 내 메틸 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(티오펜-2-설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트 (31 mg, 0.049 mmol; 실시예 263)의 용액에 실온에서 소듐 하이드라이드 (미네랄 오일 내 60% 분산; 6 mg, 0.15 mmol)를 부가하고, 상기 용액을 10분간 교반하였다. 이후 아이오도메탄 (28 mg, 0.20 mmol)을 부가하고 생성된 용액을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 퀀칭하고 (포화 NH_4Cl), 추출하고 (2xEtOAc), 세척하였다 (염수). 조합된 유기 층을 건조하고 (Na_2SO_4) 감압 하에서 농축하여 표제 화합물 및 메틸 에스테르의 혼합물을 얻었다.

[4454] 물 (0.16 mL), MeOH (0.16 mL), 및 THF (0.16 mL) 내 이러한 미정제 혼합물의 용액에 실온에서 리튬 하이드록사이드 (2.4 mg, 0.098 mmol)를 부가하고 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 퀀칭하고 (포화 NH_4Cl), 추출하고 (2xEtOAc) 세척하였다 (염수). 조합된 유기 층을 건조하고 (Na_2SO_4) 및 감압하에서 농축하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의한 잔사의 정제 (4 g SiO_2, 50% 및 90% EtOAc/Hex)를 통해 표제 화합물을 백색 분말로서 얻었다.

[4455] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.50 - 7.68 (2 H, m), 7.23 - 7.27 (2 H, m), 7.12 - 7.22 (4 H, m), 6.88 - 7.02 (3 H, m), 4.86 (1 H, d, *J*=10.0 Hz), 2.98 - 3.24 (2 H, m), 2.70 - 2.96 (3 H, m), 2.80 (3 H, s), 2.35 - 2.50 (2 H, m), 1.96 - 2.04 (1 H, m), 1.54 (3 H, br, s), 1.29 - 1.39 (1 H, m), 0.15 - 0.50 (2 H, m), -0.41 - -0.15 (1 H, m), -0.95 - -0.65 (1 H, m); MS (ESI) 635.0 $[M+H]^+$.

[4456] 실시예 265

[4457] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-2-(5-클로로티오펜-2-설폰아미도)-1-시클로프로필에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



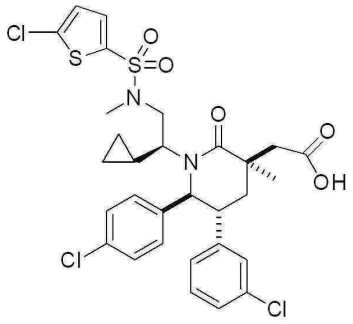
[4458]

[4459] 표제 화합물을 메틸 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-히드록시에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트 (실시예 263, 단계 C)로부터 실시예 263, 단계 D 및 E에 기술된 것들과 유사한 절차에 의해, 단계 D의 티오펜-2-설폰아미드를 적절한 양의 5-클로로티오펜-2-설폰아미드로 치환하여 제조하였다.

[4460] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.35 (1 H, d, *J*=4.1 Hz), 6.97 - 7.25 (7 H, m), 6.94 (1 H, d, *J*=4.1 Hz), 6.78 (1 H, d, *J*=7.4 Hz), 5.82 (1 H, br, s), 4.86 (1 H, d, *J*=10.0 Hz), 2.87 - 3.20 (5 H, m), 2.78 - 2.85 (1 H, m), 2.19 - 2.27 (1 H, m), 2.07 - 2.16 (1 H, m), 1.46 (3 H, s), 1.01 - 1.13 (1 H, m), 0.50 - 0.60 (2 H, m), 0.06 - 0.17 (1 H, m), -0.25 - -0.10 (1 H, m); MS (ESI) 655.0 $[M+H]^+$, 652.9 $[M-H]^-$.

[4461] 실시예 266

[4462] 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-(5-클로로-N-메틸티오펜-2-설폰아미도)-1-시클로프로필에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



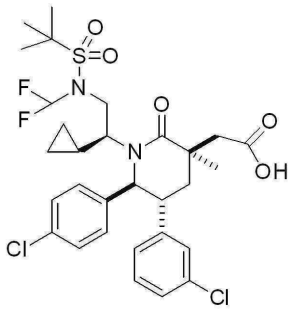
[4463]

[4464] 표제 화합물을 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-2-(5-클로로티오펜-2-설폰아미도)-1-시클로프로필에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 (실시예 265)의 메틸 에스테르 전구체로부터 실시예 264에서 기술된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[4465] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.28 - 7.40 (2 H, m), 6.83 - 7.18 (8 H, m), 4.75 - 4.88 (1 H, m), 3.00 - 3.21 (2 H, m), 2.74 - 2.86 (2 H, m), 2.81 (3H, s), 2.25 - 2.54 (2 H, m), 1.95 - 2.05 (1 H, m), 1.57 - 1.84 (2 H, m), 1.53 (3 H, br, s), 0.18 - 0.55 (2 H, m), -0.46 - -0.15 (1 H, m), -0.95 - -0.65 (1 H, m); MS (ESI) m/z = 669.0 $[M+H]^+$, 667.0 $[M-H]^-$.

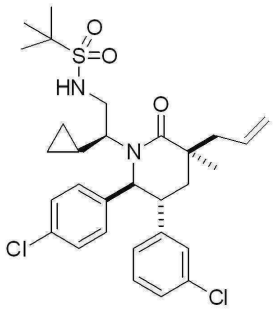
[4466] 실시예 267

[4467] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(N-(디플루오로메틸)-2-메틸프로판-2-일설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



[4468]

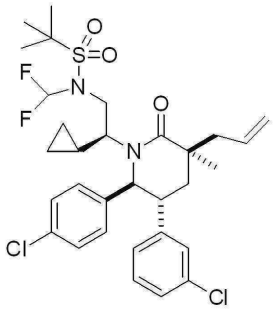
[4469] 단계 A. N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-2-시클로프로필에틸)-2-메틸프로판-2-설폰아미드



[4470]

[4471] 표제 화합물을 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-히드록시에틸)-3-메틸피페리딘-2-온 (300 mg, 0.654 mmol; 실시예 252, 단계 A) 및 2-메틸프로판-2-설폰아미드 (189 mg, 1.37 mmol)로부터 실시예 127, 단계 F에서 기술된 것과 유사한 절차에 의해 총 21 시간 동안 반응시켜 얻었다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의한 잔사의 정제 (40 g SiO_2, 30% 및 50% EtOAc/Hex)를 통해 표제 화합물을 옅은 황색 폼으로서 얻었다.

[4472] 단계 B. N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-2-시클로프로필에틸)-N-(디플루오로메틸)-2-메틸프로판-2-설폰아미드



[4473]

[4474] DMF (1.0 mL) 내 N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-2-시클로프로필에틸)-2-메틸프로판-2-설폰아미드 (88 mg, 0.152 mmol; 실시예 267, 단계 A)의 용액에 미네랄 오일 내 60% 소듐 하이드라이드(24 mg, 0.61 mmol)를 부가하고 생성된 용액을 실온에서 10분간 교반하였다. 이후 반응물 내로 클로로디플루오로메탄의 기포를 10분간 발생시키면서 반응물을 격렬하게 교반하고 생성된 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 퀀칭하고 (포화 NH_4Cl), 추출하고 (2xEtOAc) 세척하였다 (염수). 조합된 유기 층을 건조하고 (Na_2SO_4) 감압 하에서 농축하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의한 잔사의 정제 (12 g SiO_2, 20% 및 30% EtOAc/Hex)를 통해 표제 화합물을 무색 필름으로서 얻었다.

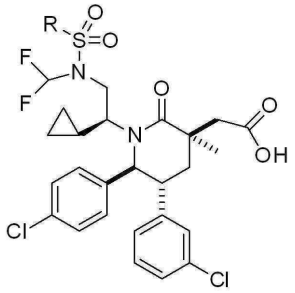
[4475] 단계 C. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(N-(디플루오로메틸)-2-메틸프로판-2-일설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4476] 표제 화합물을 N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-2-시클로프로필에틸)-N-(디플루오로메틸)-2-메틸프로판-2-설폰아미드 (57 mg, 0.091 mmol; 실시예 267, 단

계 B)로부터 실시예 71, 단계 F에서 기술된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다. 역상 분취용 HPLC (Gemini™ 분취 C_{18} 5 ㎛컬럼, Phenomenex, Torrance, CA; 물 내 50% 내지 75% MeCN의 구배 용리, 여기서 두 용매는 모두 0.1% TFA을 함유)에 의한 잔사의 정제를 통해 표제 화합물을 백색 폼으로서 얻었다.

[4477] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.08 - 7.27 (4 H, m), 6.93 - 7.00 (2 H, m), 6.65 - 6.87 (2 H, m), 5.50 (1 H, br, s), 4.55 - 4.70 (2 H, m), 3.55 - 3.68 (1 H, m), 3.09 - 3.18 (2 H, m), 2.79 (1 H, d, *J*=15.1 Hz), 2.35 - 2.69 (2 H, m), 1.74 - 1.94 (2 H, m), 1.53 (3 H, s), 1.47 (9 H, s.), 0.36 - 0.49 (1 H, m), 0.23 - 0.35 (1 H, m), -0.34 - -0.15 (1 H, m), -0.87 - -0.71 (1 H, m); MS (ESI) m/z = 645.0 $[M+H]^+$, 643.0 $[M-H]^-$.

[4478] 실시예 268 및 269는 또한 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-히드록시에틸)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 252, 단계 A)로부터 실시예 267에 기술된 것과 유사한 절차에 의해, 단계 A의 2-메틸프로판-2-설폰아미드를 다음 표에 나열된 적절한 양의 시약으로 치환하여 제조하였다.

[4479] 

[4480]

실시예	R	사용된 시약
268		에탄설폰아미드
269		시클로프로판설폰아미드

[4481] 실시예 268

[4482] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(N-(디플루오로메틸)에틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4483] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -0.78 (br. s., 1 H) -0.22 (br. s., 1 H) 0.31 (br. s., 1 H) 0.42 (br. s., 1 H) 1.38 - 1.49 (m, 3 H) 1.52 (s, 3 H) 1.57 - 2.11 (br. s., 2 H) 2.40-2.52 (m., 2 H) 2.78 (d, *J*=15.41 Hz, 1 H) 3.08 - 3.27 (m, 4 H) 3.42 - 4.02 (br. s., 2 H) 4.57 - 4.74 (m, 2 H) 6.80 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 6.95 (s, 1 H) 7.08 - 7.18 (m, 2 H) 7.27 (m., 4 H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 617 (M+1).

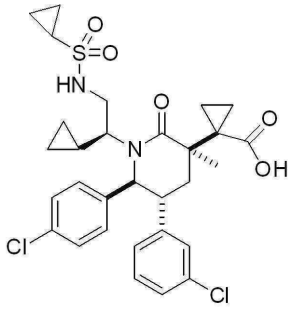
[4484] 실시예 269

[4485] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(N-(디플루오로메틸)시클로프로판설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

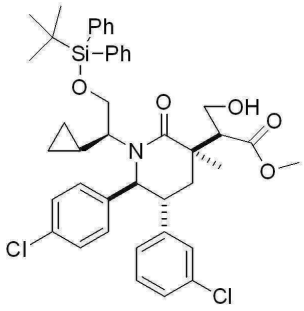
[4486] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -0.79 (br. s., 1 H) -0.23 (br. s., 1 H) 0.31 (br. s., 1 H) 0.42 (br. s., 1 H) 1.12 - 1.36 (m, 3 H) 1.51 (s, 3 H) 1.59 - 1.95 (m, 5 H) 2.44 (br. s., 2 H) 2.77 (d, *J*=15.41 Hz, 1 H) 3.04 - 3.26 (m, 2 H) 3.53 (m, 1 H) 4.48 - 4.70 (m, 2 H) 6.79 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 6.93 (s, 1 H) 7.07 - 7.18 (m, 2 H) 7.27 (m., 4 H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 629 (M+1).

[4487] 실시예 270

[4488] 1-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-2-(시클로프로판설폰아미도)-1-시클로프로필에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)시클로프로판카르복시산

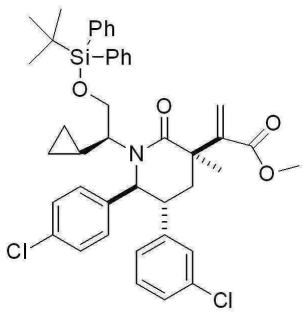
[4489] 

[4491] 단계 A. (S)-메틸 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-1-시클로프로필에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)-3-히드록시프로파노에이트

[4492] 

[4493] THF (1.2 mL) 내 디이소프로필아민 (249 μℓ, 1.75 mmol)의 용액에 헥산 (984 μℓ, 1.57 mmol) 내 1.6 M n-BuLi를 -15 ℃에서 천천히 부가하였다. 30분 후에, THF (1.2 mL) 내 메틸 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-(tert-부틸디페닐실릴옥시)-1-시클로프로필에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트 (255 mg, 0.35 mmol; 실시예 263, 단계 B)의 용액을 LDA 용액에 점적하여 부가하고 생성된 용액을 -15 ℃에서 30분 동안 교반하였다 (용액이 밝은 황색으로 변함). 이후, N_2 스트림 내 포름알데히드를 -15℃에서 반응 표면 위에 5분간 (포름알데히드는 히트 건(heat gun)으로 파라-포름알데히드 (105 mg, 3.50 mmol)를 분해하여 생성되었음) 가져갔다. -15 ℃에서 30분 동안 교반한 후에, 반응물을 실온까지 가온되게 하고 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 퀀칭하고 (매우 차가운 포화 NH_4Cl), 추출하고 (2xEtOAc) 세척하였다 (염수x3). 조합된 유기층을 건조하고 (Na_2SO_4) 감압 하에서 농축하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의한 잔사의 정제 (24 g SiO_2, 20% 및 50% EtOAc/Hex)를 통해 표제 화합물을 무색 필름으로서 얻었다.

[4494] 단계 B. 메틸 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-1-시클로프로필에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아크릴레이트

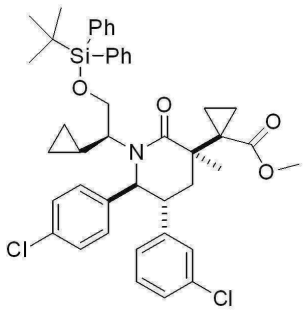
[4495] 

[4496] DCM (2.2 mL) 내 (S)-메틸 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-(tert-부틸디페닐실릴옥시)-1-시클로프로필에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)-3-히드록시프로파노에이트 (132 mg, 0.173 mmol; 실시예 270, 단계 A) 및 트리에틸아민 (97 μℓ, 0.69 mmol)의 용액에 0 ℃에서 DCM (2.2 mL) 내 메탄설포닐 클로라

이드 (27 ㎕, 0.35 mmol)의 용액을 부가하였다. 이후 반응물을 실온까지 가온되게 하고 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 퀀칭하고 (물), 추출하고 (2xEtOAc) 세척하였다 (염수). 조합된 유기 층을 건조하고 (Na_2SO_4) 및 감압 하에서 농축하여 미정제 메실화 화합물, (S)-메틸 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-(tert-부틸디페닐실릴옥시)-1-시클로프로필에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)-3-(메틸설포닐옥시)프로파노에이트를 얻었다.

[4497] DCM (2.2 mL) 내 상기로부터의 미정제 메실화 화합물의 용액에 DBU (78 ㎕, 0.52 mmol)을 부가하고 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 퀀칭하고 (매우 차가운 포화 NH_4Cl), 추출하고 (2xEtOAc) 세척하였다 (염수). 조합된 유기 층을 건조하고 (Na_2SO_4) 감압 하에서 농축하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의한 잔사의 정제 (12 g SiO_2, 10% 및 20% EtOAc/Hex)를 통해 표제 화합물을 무색 필름으로서 얻었다.

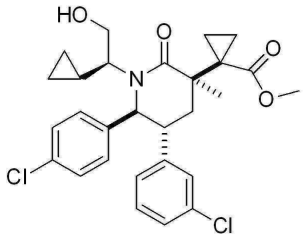
[4498] 단계 C. 메틸 1-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-1-시클로프로필에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)시클로프로판카르복실레이트



[4499]

[4500] DMSO (0.71 mL) 내 트리메틸설프옥소늄 아이오다이드 (39 mg, 0.18 mmol)의 현탁액에 미네랄 오일 내 60% 소듐 하이드라이드 (7.1 mg, 0.18 mmol)의 현탁액을 부가하였다. 15분간 교반한 후에, DMSO (0.71 mL) 내 메틸 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-(tert-부틸디페닐실릴옥시)-1-시클로프로필에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아크릴레이트 (66 mg, 0.089 mmol; 실시예 270, 단계 B)의 용액을 부가하고 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 퀀칭하고 (매우 차가운 포화 NH_4Cl), 추출하고 (2xEtOAc), 세척하였다 (염수x3). 조합된 유기 층을 건조하고 (Na_2SO_4) 감압 하에서 농축하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의한 잔사의 정제 (4 g SiO_2, 10% 및 20% EtOAc/Hex)를 통해 표제 화합물을 무색 필름으로서 얻었다.

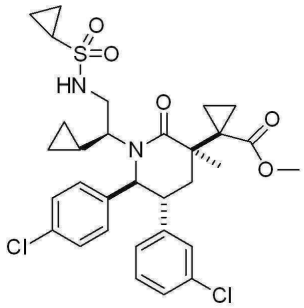
[4501] 단계 D. 메틸 1-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-히드록시에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)시클로프로판카르복실레이트



[4502]

[4503] THF (0.70 mL) 내 메틸 1-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-(tert-부틸디페닐실릴옥시)-1-시클로프로필에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)시클로프로판카르복실레이트 (53 mg, 0.070 mmol; 실시예 270, 단계 C)의 용액에 THF (0.21 mL, 0.21 mmol) 내 1 M TBAF를 부가하고 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 퀀칭하고 (포화 NH_4Cl), 추출하고 (2xEtOAc), 세척하였다 (염수). 조합된 유기 층을 건조하고 (Na_2SO_4) 감압 하에서 농축하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의한 잔사의 정제 (4 g SiO_2, 10%, 45%, 및 55% EtOAc/Hex)를 통해 표제 화합물을 백색 폼으로서 얻었다.

[4504] 단계 E. 메틸 1-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-2-(시클로프로판설폰아미도)-1-시클로프로필에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)시클로프로판카르복실레이트

[4505] 

[4506] 표제 화합물을 메틸 1-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-히드록시에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)시클로프로판카르복실레이트 (35 mg, 0.068 mmol; 실시예 270, 단계 D) 및 시클로프로판설폰아미드 (25 mg, 0.20 mmol)로부터 실시예 202, 단계 C에서 기술된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의한 잔사의 정제 (4 g SiO_2, 45% 및 60% EtOAc/Hex)를 통해 표제 화합물을 옅은 황색으로서 얻었다.

[4507] 단계 F. 1-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-2-(시클로프로판설폰아미도)-1-시클로프로필에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)시클로프로판카르복시산

[4508] 표제 화합물을 메틸 1-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-2-(시클로프로판설폰아미도)-1-시클로프로필에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)시클로프로판카르복실레이트 (27 mg, 0.043 mmol; 실시예 270, 단계 E)로부터 실시예 263, 단계 E에서 기술된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다. 역상 분취용 HPLC (Gemini™ 분취 C_{18} 5 ㎛ 컬럼, Phenomenex, Torrance, CA; 물 내 45% 내지 70% MeCN의 구배 용리, 상기 두 용매는 모두 0.1% TFA를 함유)에 의한 잔사의 정제를 통해 표제 화합물을 얻었다.

[4509] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.03 - 7.26 (6 H, m), 6.92 - 6.96 (1 H, m), 6.79 (1 H, d, *J*=7.0 Hz), 4.79 (1 H, d, *J*=10.6 Hz), 3.37 - 3.48 (1 H, m), 3.12 - 3.20 (1 H, m), 2.78 (1 H, dd, *J*=14.0, 2.2 Hz), 2.37 - 2.45 (1 H, m), 2.15 - 2.25 (1 H, m), 1.80 - 1.88 (1 H, m), 1.38 - 1.50 (2 H, m), 1.45 (3 H, s), 1.10 - 1.31 (7 H, m), 0.93 - 1.01 (2 H, m), 0.35 - 0.54 (2 H, m), -0.09 - 0.12 (1 H, m), -0.72 - -0.23 (1 H, m); MS (ESI) m/z= 605.0 $[M+H]^+$, 603.1 $[M-H]^-$.

[4510] 실시예 271 (중간체)

[4511] A: N-(2-플루오로페닐)에탄설폰아미드

[4512] DCM (1 ml) 내 에탄설포닐 클로라이드 (0.368 ml, 3.89 mmol) 및 피리딘 (1 ml)의 용액에 실온에서 2-플루오로아닐린 (0.360 ml, 3.89 mmol)을 부가하고 반응물을 50 ℃에서 5시간 동안 교반하였다. 이후 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 EtOAc로 희석하고 H_2O 및 포화 NaCl 용액으로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축하였다. 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피에 의한 잔사의 정제 (용리제: 0% 내지 35% EtOAc/헥산)를 통해 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

[4513] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 1.42 (t, *J* = 8 Hz, 3 H), 3.15 (q, *J* = 8 Hz, 2 H), 6.48 (s, br, 1 H), 7.17 (m, 3 H), 7.64 (m, 1 H).

[4514] 유사한 방식으로 다음을 제조하였다:

[4515] B: N-(페닐)에탄설폰아미드: ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 1.38 (t, *J*=8 Hz, 3H), 3.14-3.20 (q, *J*=8 Hz, 2H), 7.15-7.17 (m, 1H), 7.29-7.36 (m, 4H).

[4516] C: N-(3-플루오로페닐)에탄설폰아미드: ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 1.42 (t, *J*=8 Hz, 3H), 3.17-3.23 (q, *J*=8 Hz, 2H), 6.78 (s, br, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.77 (m, 1H).

[4517] D: N-(피리딘-3-일)메탄설폰아미드: ^{1}H NMR (400 MHz, *메탄올-d4*) δ ppm 3.05 (s, 3H), 7.43-7.46 (dd, *J*=4, 8 Hz, 1H), 7.78-7.81 (dd, *J*=2, 4 Hz, 1H), 8.33 (d, *J*=4 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z

= 173.2 (M+1).

[4518] E: N-(페닐)시클로프로판설폰아미드: ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 0.96-1.00 (m, 2H), 1.18-1.22 (m, 2H), 2.48-2.55 (m, 1H), 7.20-7.22 (m, 1H), 7.28-7.30 (m, 2H), 7.37-7.39 (m, 2H).

[4519] F: 프로판-1-설폰아미드 [CAS 번호 24243-71-8]

[4520] 얼음조에서 무수 THF (100 ml) 내 프로판-1-설포닐 클로라이드 (7.3g, 51.2 mmol)의 용액에 무수 암모니아의 스트림으로 기포를 발생시켰다. 기포발생을 1시간 동안 지속하고 그 동안 많은 백색 고체가 침전되었다. 이후 반응물을 실온에서 2일간 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, H_2O 및 포화 NaCl로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 이후 농축하였다. 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피를 이용한 미정제물의 정제 (0% 내지 35% EtOAc/헥산으로 용리)를 통해 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다(3.0g, 47.6%).

[4521] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm -1.10 (t, *J*=8 Hz, 3H), 1.91 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 4.94 (s, 2H).

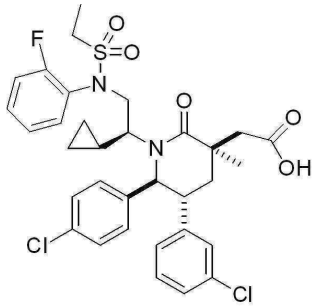
[4522] G: 시클로부탄설폰아미드 [CAS 번호 445305-91-9]

[4523] 0 ℃에서 건조 THF (100 mL) 내 시클로부탄설포닐 클로라이드 (5 g, 32.3 mmol; Hande Sciences)의 교반된 용액을 통하여 무수 암모니아의 스트림으로 기포를 30분 동안 기포를 발생시켜, 백색 침전물의 형성을 유도하였다. 현탁액을 주변 온도까지 가온하고 밤새 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여과 케익을 에틸 아세테이트로 충분하게 세척하였다. 여액을 감압하에서 농축하고, 약 150 mL EtOAc에 재용해하고, 염수로 3X 세척하였다. 유기물을 소듐 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축하여 백색의, 부분적으로 결정질의 잔사를 얻었고 이를 헥산으로 트리터레이션하고 고진공하에서 건조하여 시클로부탄설폰아미드를 거품같은 백색 고체의, 1.8 g로서 얻었다 (41 % 수율).

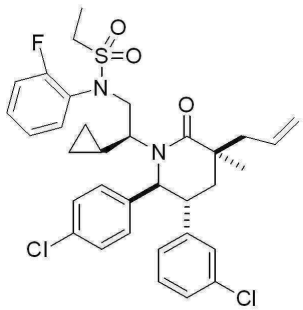
[4524] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 1.96 - 2.10 (m, 2 H), 2.30 - 2.43 (m, 2 H), 2.43 - 2.59 (m, 2 H), 3.72 - 4.01 (m, 1 H), 4.70 (br. s., 2 H).

[4525] 실시예 272

[4526] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(N-(2-플루오로페닐)에틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4527] 

[4528] 단계 A. N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-2-시클로프로필에틸)-N-(2-플루오로페닐)에탄설폰아미드

[4529] 

[4530] 톨루엔 (1ml) 내 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-히드록시에틸)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 252, 단계 A, 70 mg, 0.153 mmol) 및 N-(2-플루오로페닐)에탄설폰아미드 (93

mg, 0.458 mmol)의 혼합물에 시아노메틸렌트리-n-부틸포스포란 (0.111 ml, 0.458 mmol)를 실온에서 부가하고 혼합물을 N_2 로 약 20분간 플러싱하였다. 반응물을 밀봉하고 70 ℃까지 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피 (용리제: 0% 내지 35% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물을 고체로서 얻었다.

[4531] ^{1}H NMR (400 MHz, *메탄올-d4*) ppm -1.25 (s, br, 1 H), -0.64 (s, br, 1 H), 0.00 (s, br, 1 H), 0.16 (s, br, 1 H), 0.73 (m, 1 H), 0.92 (s, 3 H), 1.19 (m, 4 H), 1.48 (m, 1 H), 1.66 (m, 1 H), 2.00 (m, 2 H), 2.24 (m, 1 H), 2.52 (m, 1 H), 2.97 (m, 2 H), 3.71 (s, br, 1 H), 4.56 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 5.01 (m, 1 H), 5.05 (s, 1 H), 5.73 (m, 1 H), 6.83-6.91 (m, 3 H), 7.03-7.16 (m, 7 H), 7.28 (m, 1 H), 7.45 (m, 1 H).

[4532] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 643.2 (M+1)

[4533] 단계 B: 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(N-(2-플루오로페닐)에틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4534] THF (0.600 ml), 물 (0.396 ml) 및 BuOH (0.3ml) 내 N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-2-시클로프로필에틸)-N-(2-플루오로페닐)에탄설폰아미드 (실시예 272, 단계 A, 72mg, 0.112 mmol)의 용액에 4-메틸모르폴린 4-옥사이드 (45.9 mg, 0.392 mmol) 이후 오스뮴(VIII) 옥사이드 (0.037 ml, 2.80 μmol)를 부가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 소듐 퍼아이오데이트 (71.8 mg, 0.336 mmol)를 부가하고 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이러한 반응물에 1.25M KH_2PO_4 (0.80 ml), THF (2.24 ml, 4.47 mmol) 내 1 M의 2-메틸부트-2-엔 용액 및 소듐 클로라이트 (50.6 mg, 0.56 mmol) 를 부가하고 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응의 종료시 0.8 ml의 1 M 수성 NaS_2O_3 수성을 부가하고 반응물을 실온에서 10분간 교반하고 이후 0.8 ml의 1 M 수성 $KHSO_4$를 부가하였다.

[4535] 이후 반응물을 EtOAc로 희석하고 H_2O 및 포화 NaCl로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조하고 농축하였다. 생성물을 역상 분취용 HPLC (용리제: Gemini™ 분취 C_{18} 5 um 컬럼(Phenomenex, Torrance, CA)상에서 0.1%의 TFA를 갖는 물 내 40-85%의 아세토니트릴 구배)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

[4536] ^{1}H NMR (400 MHz, *메탄올-d_4*) ppm -1.28 (s, br, 1H), -0.63 (s, br, 1H), 0.00 (s, br, 1H), 0.17 (s, br, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.20 (t, *J*=4 Hz, 3H), 1.51-1.55 (m, 1H), 1.91-1.95 (dd, *J*=4 Hz, 16 Hz, 1H), 2.05 (s, br, 1H), 2.11 (t, *J*=12 Hz, 1H), 2.49-2.53 (d, *J*=16 Hz, 1H), 2.79-2.83 (d, *J*= 16 Hz, 1H), 2.98 (s, br, 2H), 3.27 (m, 1H), 3.71 (s, br, 1H), 4.62 (s, br, 2H), 6.87 (d, *J*=8 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.03-7.18 (m, 7H), 7.29 (m, 1H), 7.49 (s, br, 1H).

[4537] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 661.2 (M+1)

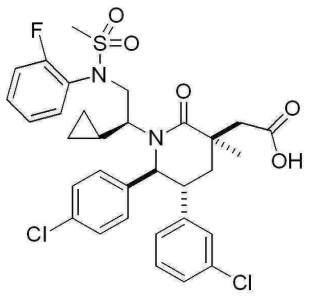
[4538] 실시예 273-289를 실시예 272와 유사한 방식으로 제조하였다. 상응하는 설폰아미드 및 실시예 252, 단계 A의 알코올을 이용하여, 단계 A에서 알릴 설폰아미드를 형성하고 단계 B에서 상응하는 카르복시산으로 전환하였다.

실시예	사용된 시약	출처 또는 CAS#
272	N-(2-플루오로페닐)에탄설폰아미드	실시예 271A
273	N-(2-플루오로페닐)메탄설폰아미드	[98611-90-6]
274	N-(페닐)시클로프로판설폰아미드	실시예 271E
275	N-(페닐)에탄설폰아미드	실시예 271B
276	에탄설폰아미드	[1520-70-3]
277	N-(3-플루오로페닐)에탄설폰아미드	실시예 271C
278	N-(2-시아노페닐)메탄설폰아미드	[50790-29-9]
279	프로판-1-설폰아미드	실시예 271F
280	N-(페닐)메탄설폰아미드	[1197-22-4]
281	N-(3-시아노페닐)메탄설폰아미드	[50790-30-2]
282	N-(피리딘-3-일)메탄설폰아미드	실시예 271D
283	N-(티오펜-2-일메틸)메탄설폰아미드	BBB-SCI 3B3-026467, Libertyville, IL
284	N-(3-MeO 페닐메틸)- 메탄설폰아미드	
285	알파-톨루엔설폰아미드	[4563-33-1]
286	피리딘-2-일메탄설폰아미드	Princeton PBMR006092, Monmouth Junction NJ
287	피리딘-3-일메탄설폰아미드	Princeton PBMR006093, Monmouth Junction NJ
288	N-(피리딘-2-일)메탄설폰아미드	[74351-44-3]
289	메탄설폰아미드	[3144-09-0]

[4539]

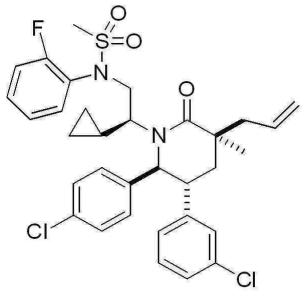
[4540] 실시예 273

[4541] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(N-(2-플루오로페닐)메틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



[4542]

[4543] 단계 A: N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-2-시클로프로필에틸)-N-(2-플루오로페닐)메탄설폰아미드



[4544]

[4545] ^{1}H NMR (400 MHz, *메탄올-d4*) δ ppm -1.20 (s, br, 1H), -0.63 (s, br, 1H), 0.00 (s, br, 1H), 0.13 (s, br, 1H), 0.88 (s, 3H), 1.48 (m, 1H), 1.64 (d, *J*=12 Hz, 1H), 1.94-1.99 (s, 2H), 2.19 (d, *J*=8 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.99 (m, 1H), 3.54 (s, br, 1H), 4.50 (d, *J*=8 Hz, 1H), 4.59 (s, br, 1H), 4.96-5.01 (m, 2H), 5.65 (m, 1H), 6.70 (s, br, 2H), 6.80 (s, br, 2H), 6.96-7.08 (m, 6H), 7.19 (m, 1H), 7.27 (m, 1H).

[4546] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 629.2 (M+1).

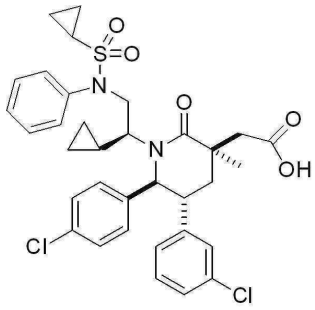
[4547] 단계 B: 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(N-(2-플루오로페닐)메틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4548] ^{1}H NMR (400 MHz, *메탄올-d$_4$*) δ ppm -1.27 (s, br, 1H), -0.58 (s, br, 1H), 0.00 (s, br, 1H), 0.18 (s, br, 1H), 1.03 (s, 3H), 1.07-1.04 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.90-1.94 (dd, *J*=4 , 12 Hz, 1H), 2.08 (t, *J*=16 Hz, 1H), 2.47 (d, *J*=16 Hz, 1H), 2.78 (d, *J*=16 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 3.26 (m, 1H), 3.67 (s, br, 1H), 4.57 (d, *J*=12 Hz, 1H), 6.84 (d, *J*=8 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.03 (m, 4H), 7.16 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.31 (m, 1H).

[4549] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 647.0 (M+1).

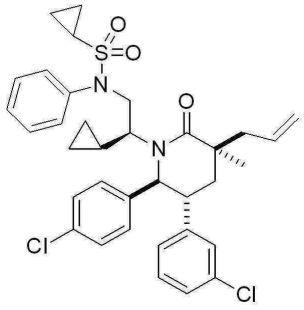
[4550] 실시예 274

[4551] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(N-페닐시클로프로판설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



[4552]

[4553] 단계 A: N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-2-시클로프로필에틸)-N-페닐시클로프로판설폰아미드



[4554]

[4555] ^{1}H NMR (400 MHz, *메탄올-d$_4$*) δ ppm -1.24 (s, br, 1H), -0.56 (s, br, 1H), 0.00 (s, br, 1H) 0.20 (s, br,

1H), 0.69-0.78 (m, 4H), 0.92 (s, br, 3H), 1.55 (s, br, 1H), 1.62-1.66 (dd, *J*=4, 12 Hz, 1H), 1.93-2.00 (m, 2H), 2.36-2.45 (m, 2H), 2.51-2.57 (m, 1H), 3.12-3.19 (m, 1H), 3.81 (s, br, 1H), 4.42-4.45 (d, br, *J*=12 Hz, 1H), 4.76 (s, br, 1H), 5.00-5.05 (t, *J*=8 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 5.70-5.79 (m, 1H), 6.79 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.04 (m, 4H), 7.18-7.30 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 7.44 (d, *J*=8 Hz).

[4556] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 637.2 (M+1).

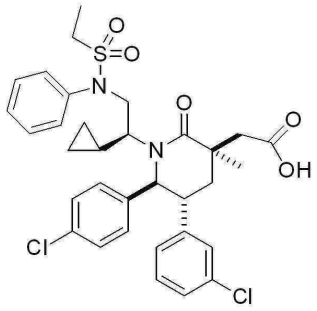
[4557] 단계 B: 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(N-페닐시클로프로판설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4558] ^{1}H NMR (400 MHz, *메탄올-d*$_4$) δ ppm -1.28 (s, br, 1H), -0.54 (s, br, 1H), 0.00 (s, br, 1H), 0.20 (s, br, 1H), 0.70-0.78 (m, 5H), 1.06 (s, 3H), 1.53 (s, br, 1H), 1.91-2.07 (m, 3H), 2.37 (s, br, 1H), 2.48 (d, *J*=12 Hz, 1H), 2.78 (d, *J*=12 Hz, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.80 (s, br, 1H), 4.43 (d, *J*=12 Hz, 1H), 6.82 (d, *J*=8 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.05 (m, 4H), 7.22 (t, *J*=8 Hz, 2H), 7.33 (t, *J*=8 Hz, 2H), 7.44 (d, *J*=8 Hz, 2H).

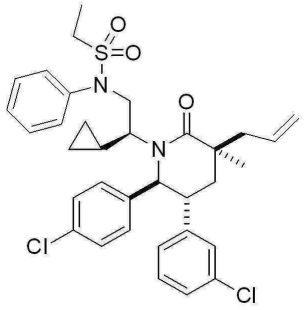
[4559] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 655.2 (M+1).

[4560] 실시예 275

[4561] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(N-페닐에틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4562] 

[4563] 단계 A: N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-2-시클로프로필에틸)-N-페닐에탄설폰아미드

[4564] 

[4565] ^{1}H NMR (400 MHz, *메탄올-d*$_4$) δ ppm -1.23 (s, br, 1H), -0.56 (s, br, 1H), 0.00 (s, br, 1H), 0.19 (s, br, 1H), 0.92 (s, 3H), 1.13 (t, *J*=8 Hz, 3H), 1.55 (s, br, 2H), 1.63 (dd, *J*=4, 8 Hz, 1H), 1.96 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 3.79 (s, br, 1H), 4.42 (d, *J*=12 Hz, 1H), 4.81 (s, br, 1H), 5.00 (m, 1H), 5.09 (s, 1H), 5.72 (m, 1H), 6.79 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.02 (m, 4H), 7.19 (m, 2H), 7.32 (t, *J*=8Hz, 2H), 7.47 (d, *J*=8Hz, 2H).

[4566] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 625.2 (M+1).

[4567] 단계 B: 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(N-페닐에틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

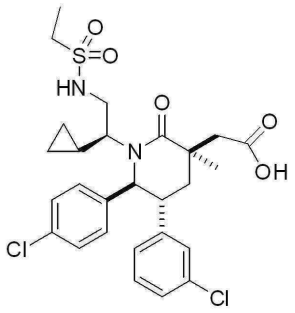
[4568] ^{1}H NMR (400 MHz, *메탄올-d4*) δ ppm -1.26 (s, br, 1H), -0.55 (s, br, 1H), 0.19 (s, br, 1H), 1.06 (s,

3H), 1.13 (t, *J*=8Hz, 3H), 1.51 (s, br, 1H), 1.88 (dd, *J*=4, 8 Hz, 1H), 2.00 (s, br, 1H), 2.03 (t, *J*=12 Hz, 1H), 2.48 (d, *J*=12 Hz, 1H), 2.78 (d, *J*=12 Hz, 1H), 2.90 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.77 (d, *J*=12 Hz, 1H), 4.46 (d, *J*=8 Hz, 1H), 4.76 (s, br, 1H),

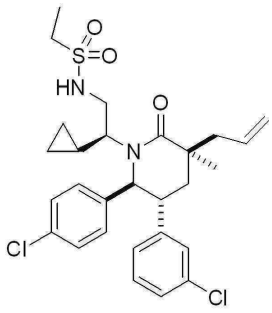
[4569] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 643.2 (M+1).

[4570] 실시예 276

[4571] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(에틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4572] 

[4573] 단계 A: N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-2-시클로프로필에틸)에탄설폰아미드

[4574] 

[4575] ^{1}H NMR (400 MHz, *메탄올-d$_4$*) δ ppm -1.06 (s, br, 1H), -0.98 (m, 1H), -0.02 (m, 1H), 0.14 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.14 (t, *J*=4 Hz, 3H), 1.39 (m, 1H), 1.59 (dd, *J*=4, 12 Hz, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.10 (t, *J*=16 Hz, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.89 (m, 3H), 3.12 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 4.68 (d, *J*=12 Hz, 1H), 4.96-5.06 (m, 2H), 5.71 (m, 1H), 6.79 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.93 (m, 3H), 7.06 (m, 2H).

[4576] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 549.0 (M+1).

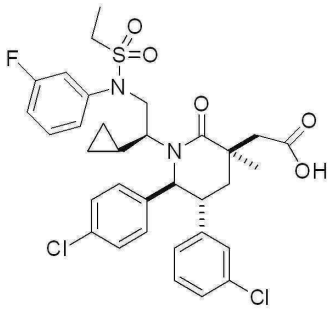
[4577] 단계 B: 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(에틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4578] ^{1}H NMR (400 MHz, *메탄올-d$_4$*) δ ppm -1.06 (s, br, 1H), -0.47 (m, 1H), -0.02 (m, 1H), 0.14 (m, 1H), 1.13 (t, *J*=8 Hz, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.06 (s, br, 1H), 1.89 (dd, *J*=4, 12 Hz, 1H), 2.08 (s, 1H), 2.15 (t, *J*=16 Hz, 1H), 2.46 (d, *J*=12 Hz, 1H), 2.80 (d, *J*=12 Hz, 1H), 3.07 (m, 3H), 3.19 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 4.69 (d, *J*=8 Hz, 1H), 6.81 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.87 (m, 3H), 7.05 (s, br, 2H).

[4579] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 567.0 (M+1).

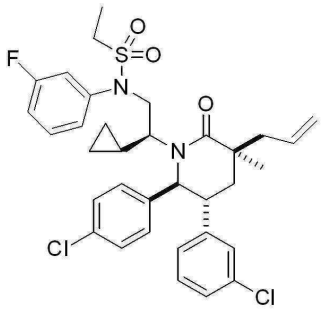
[4580] 실시예 277

[4581] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(N-(3-플루오로페닐)에틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



[4582]

[4583] 단계 A: N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-2-시클로프로필에틸)-N-(3-플루오로페닐)에탄설폰아미드



[4584]

[4585] ^{1}H NMR (400 MHz, *메탄올-d$_4$*) δ ppm -1.20 (s, br, 1H), -0.56 (s, br, 1H), 0.00 (s, br, 1H), 0.19 (s, br, 1H), 0.89 (s, 3H), 1.08 (m, 3H), 1.53 (s, br, 1H), 1.62 (dd, *J*=4, 12 Hz, 1H), 1.90 (t, *J*=12 Hz, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.86-2.96 (m, 2H), 3.11-3.17 (m, 1H), 3.76 (d, *J*=12 Hz, 1H), 4.77 (s, br, 1H), 5.00 (t, *J*=8 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 5.72 (m, 1H), 6.77 (m, 2H), 6.89 (m, 3H), 7.00 (m, 4H), 7.28 (m, 3H).

[4586] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 643.2 (M+1).

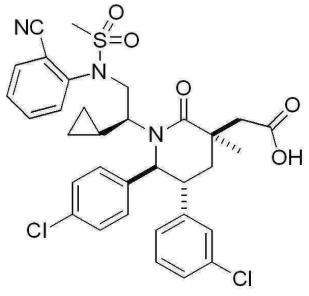
[4587] 단계 B: 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(N-(3-플루오로페닐)에틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4588] ^{1}H NMR (400 MHz, *메탄올-d4*) δ ppm -1.06 (s, br, 1H), -0.39 (s, br, 1H), 0.16 (1H), 0.35 (s, br, 1H), 1.21 (s, br, 3H), 1.28 (t, *J*=4 Hz, 3H), 1.67 (s, br, 1H), 2.04-2.18 (m, 3H), 2.63 (d, *J*=12 Hz, 1H), 2.93 (d, *J*=12 Hz, 1H), 3.09 (s, br, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.92 (s, br, 1H), 4.56 (s, br, 1H), 6.96 (m, 2H), 7.06 (m, 3H), 7.17 (m, 4H), 7.45 (m, 3H).

[4589] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 661.2 (M+1)

[4590] 실시예 278

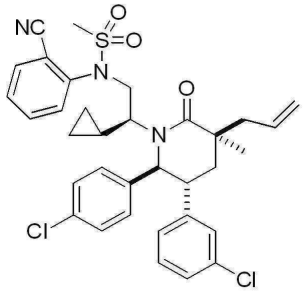
[4591] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-2-(N-(2-시아노페닐)메틸설폰아미도)-1-시클로프로필에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



[4592]

[4593] 단계 A: N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-2-시

클로프로필에틸)-N-(2-시아노페닐)메탄설폰아미드



[4594]

[4595] ^{1}H NMR (400 MHz, *메탄올-d_4*) δ ppm -1.22 (s, br, 1H), -0.47 (s, br, 1H), 0.00 (s, br, 1H), 0.19 (s, br, 1H), 0.91 (s, br, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.67 (d, *J*=12 Hz, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.10 (s, br, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 3.15-3.18 (m, 2H), 3.91 (s, br, 1H), 4.47 (s, br, 1H), 4.99 (m, 1H), 5.07 (s, 1H), 5.71 (m, 1H), 6.79 (s, br, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.96 (s, br, 3H), 7.05 (s, br, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.72 (s, br, 1H).

[4596] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 636.2 (M+1).

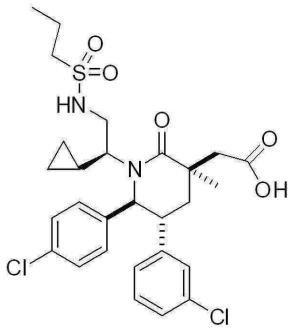
[4597] 단계 B: 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-2-(N-(2-시아노페닐)메틸설폰아미도)-1-시클로프로필에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4598] ^{1}H NMR (400 MHz, *메탄올-d_4*) δ ppm -1.12 (s, br, 1H), -0.31 (s, br, 1H), 0.15 (s, br, 1H), 0.35 (s, br, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.29 (m, 1H), 1.62 (s, br, 1H), 2.06 (d, 1H), 2.24 (t, *J*=12 Hz, 1H), 2.27 (s, br, 1H), 2.60 (d, *J*=12 Hz, 1H), 2.93 (d, *J*=12 Hz, 1H), 3.02 (s, 3H), 3.41 (m, 1H), 4.01 (s, br, 1H), 4.68 (s, br, 1H), 6.98 (d, *J*=8 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.12 (m, 3H), 7.21 (s, br, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.88 (s, br, 1H).

[4599] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 654.0 (M+1).

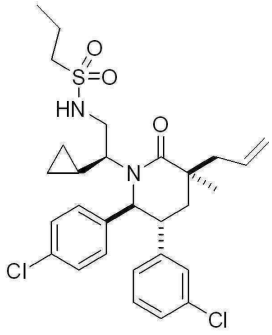
[4600] 실시예 279

[4601] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(프로필설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



[4602]

[4603] 단계 A: N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-2-시클로프로필에틸)프로판-1-설폰아미드

[4604] 

[4605] 미정제 생성물은 단계 B에서 직접 사용됨.

[4606] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 563.2 (M+1).

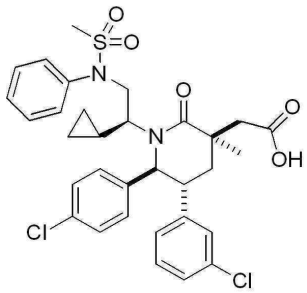
[4607] 단계 B: 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(프로필설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4608] ^{1}H NMR (400 MHz, *메탄올-d*$_4$) δ ppm -0.85 (s, br, 1H), -0.25 (s, br, 1H), 0.22 (s, br, 1H), 0.35 (m, 1H), 1.08 (t, *J*=4 Hz, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.55 (s, br, 1H), 1.84 (m, 2H), 2.10 (dd, *J*=4, 8 Hz, 1H), 2.30 (s, br, 1H), 2.36 (t, *J*=12 Hz, 1H), 2.67 (d, *J*=16 Hz, 1H), 2.98 (d, *J*=16 Hz, 1H), 3.05 (m, 3H), 3.41 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 4.92 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.02 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.14 (m, 3H), 7.26 (s, br, 2H).

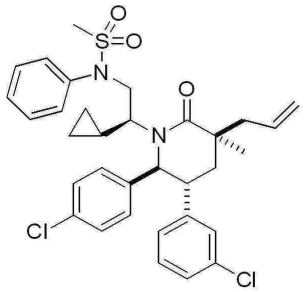
[4609] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 581.2 (M+1).

[4610] 실시예 280

[4611] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(N-페닐메틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4612] 

[4613] 단계 A: N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-2-시클로프로필에틸)-N-페닐메탄설폰아미드

[4614] 

[4615] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 611.2 (M+1).

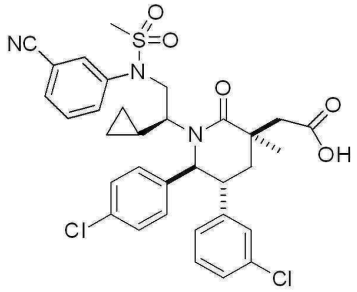
[4616] 단계 B: 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(N-페닐메틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4617] ^{1}H NMR (400 MHz, *메탄올-d_4*) δ ppm -1.26 (s, br, 1H), -0.51 (s, br, 1H), 0.00 (s, br, 1H), 0.20 (s, br, 1H), 1.03 (s, 3H), 1.54 (s, br, 1H), 1.80-2.04 (m, 3H), 2.47 (d, *J*=16 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.78 (d, *J*=16 Hz, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.75 (s, br, 1H), 4.42 (s, *J*=12 Hz, 1H), 6.81 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.04 (m, 4H), 7.24 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.43 (m, 2H).

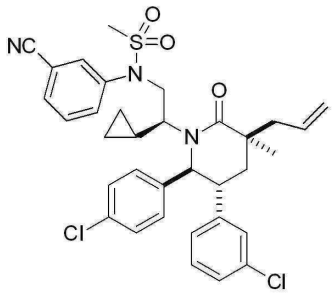
[4618] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 629.0 (M+1).

[4619] 실시예 281

[4620] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-2-(N-(3-시아노페닐)메틸설폰아미도)-1-시클로프로필에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4621] 

[4622] 단계 A: N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-2-시클로프로필에틸)-N-(3-시아노페닐)메탄설폰아미드

[4623] 

[4624] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d_1*) δ ppm -1.17 (s, br, 1H), -0.59 (s, br, 1H), 0.00 (s, br, 1H), 0.12 (s, br, 1H), 0.74 (s, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.44-1.60 (m, 2H), 1.68 (t, *J*=12 Hz, 1H), 2.36 (d, *J*=8 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.95 (m, 1H), 4.33 (s, br, 1H), 4.70 (s, br, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.95 (d, *J*=4 Hz, 1H), 5.58 (m, 1H), 6.62 (s, br, 2H), 6.69 (s, br, 2H), 6.95 (m, 4H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.54 (s, 1H).

[4625] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 636.2 (M+1).

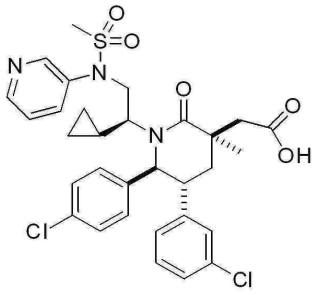
[4626] 단계 B: 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-2-(N-(3-시아노페닐)메틸설폰아미도)-1-시클로프로필에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4627] ^{1}H NMR (400 MHz, *메탄올-d_4*) δ ppm -1.21 (s, br, 1H), -0.55 (s, br, 1H), 0.00 (s, br, 1H), 0.18 (s, br, 1H), 0.95 (s, 3H), 1.45 (s, br, 1H), 1.89 (d, *J*=8 Hz, 2H), 1.99 (s, br, 1H), 2.42 (d, *J*=12 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.75 (d, *J*=12 Hz, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.73 (s, br, 1H), 4.37 (s, br, 1H), 6.80 (s, 3H), 6.96-7.05 (m, 5H), 7.45-7.49 (m, 1H), 7.52 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.70 (s, br, 1H), 7.77 (s, br, 1H).

[4628] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 654.1 (M+1).

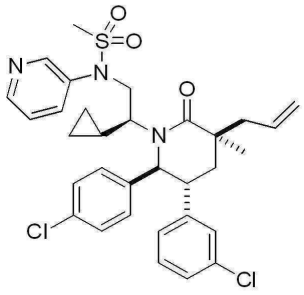
[4629] 실시예 282

[4630] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(N-(피리딘-3-일)메틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



[4631]

[4632] 단계 A: N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-2-시클로프로필에틸)-N-(피리딘-3-일)메탄설폰아미드



[4633]

[4634] ^{1}H NMR (400 MHz, *메탄올-d_4*) δ ppm -1.18 (s, br, 1H), -0.57 (s, br, 1H), 0.00 (s, br, 1H), 0.17 (s, br, 1H), 0.78 (s, 3H), 1.45 (s, br, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.00 (s, br, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 3.14 (m, 2H), 3.76 (s, br, 1H), 4.41 (s, br, 1H), 4.95-5.00 (m, 2H), 5.67 (m, 1H), 6.78-6.82 (m, 3H), 6.97-7.04 (m, 5H), 7.36 (m, 1H), 7.84 (s, br, 1H), 8.31 (m, 11H), 8.60 (s, br, 1H).

[4635] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 612.2 (M+1).

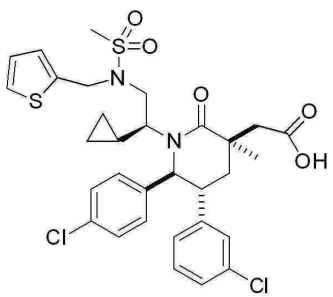
[4636] 단계 B: 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(N-(피리딘-3-일)메틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4637] ^{1}H NMR (400 MHz, *메탄올-d_4*) δ ppm -1.19 (s, br, 1H), -0.55 (s, br, 1H), 0.00 (s, br, 1H), 0.16 (s, br, 1H), 0.95 (m, 4H), 1.34 (s, br, 1H), 1.90 (m, 2H), 2.42 (d, *J*=12 Hz, 1H), 2.72 (s, *J*=12 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 3.20 (s, br, 1H), 3.38 (s, br, 1H), 4.43 (s, br, 2H), 6.83 (m, 3H), 6.98 (m, 5H), 7.52 (s, br, 1H), 8.04 (s, br, 1H), 8.39 (s 1H), .68 (s, 1H).

[4638] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 630.1 (M+1).

[4639] 실시예 283

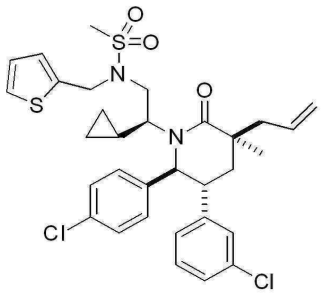
[4640] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(N-(티오펜-2-일메틸)메틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



[4641]

[4643] 단계 A: N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-2-시

클로프로필에틸)-N-(티오펜-2-일메틸)메탄설폰아미드



[4644]

[4645] ^{1}H NMR (400 MHz, *메탄올-d_4*) δ ppm (대표적 신호) 5.30-5.35 (m, 1H), 5.40 (s, 1H), 6.06 (m, 1H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 631.2 (M+1).

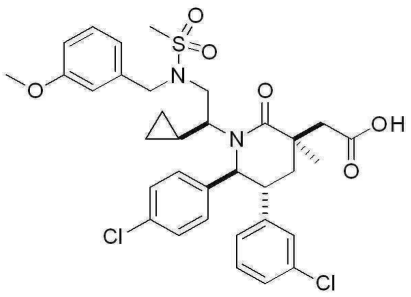
[4646] 단계 B: 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(N-(티오펜-2-일메틸)메틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4647] ^{1}H NMR (400 MHz, *메탄올-d_4*) δ ppm -1.12 (s, br, 1H), -0.59 (s, br, 1H), 0.00 (s, br, 1H), 0.14 (s, br, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.49 (s, br, 1H), 1.80 (d, *J*=12 Hz, 1H), 1.94 (s, br, 1H), 2.19 (t, *J*=12 Hz, 1H), 2.47 (d, *J*=12 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.73 (d, *J*=12 Hz, 1H), 3.01 (s, br, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.47 (s, br, 1H), 4.53-4.47 (m, 3H), 6.76 (m, 3H), 6.85 (s, 2H), 6.95-7.02 (m, 5H), 7.11 (d, *J*=4Hz, 1H).

[4648] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 649.0 (M+1).

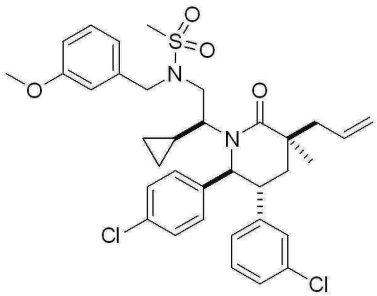
[4649] 실시예 284

[4650] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(N-(3-메톡시벤질)메틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



[4651]

[4652] 단계 A: N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-2-시클로프로필에틸)-N-(3-메톡시벤질)메탄설폰아미드



[4653]

[4654] ^{1}H NMR (400 MHz, *메탄올-d_4*) δ ppm -1.07 (s, br, 1H), -0.43 (s, br, 1H), 0.13 (s, br, 1H), 0.28 (s, br, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.68 (s, br, 2H), 1.90 (s, br, 1H), 2.37 (s, br, 1H), 2.62 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 3.19 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.21 (s, 2H), 4.50(s, br, 2H), 5.14-5.22 (m, 2H), 5.87 (m, 1H), 6.82-6.93 (m, 3H), 6.94 (m, 4H), 7.17-7.27 (m, 5H).

[4655] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 655.2 (M+1).

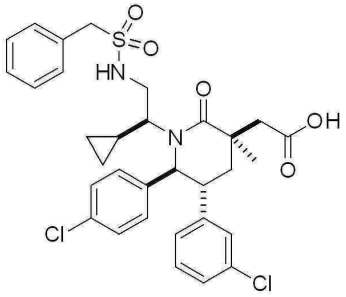
[4656] 단계 B: 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(N-(3-메톡시벤질)메틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4657] ^{1}H NMR (400 MHz, *메탄올-d_4*) δ ppm -1.23 (s, br, 1H), -0.55 (s, br, 1H), 0.00 (s, br, 1H), 0.16 (s, br, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.81 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.54 (d, *J*=12 Hz, 1H), 2.77 (m, 4H), 3.10 (s, br, 1H), 3.16 (m, 1H), 3.59 (s, 5H), 3.98 (s, br, 1H), 4.45 (s, br, 2H), 6.73-6.78 (m, 3H), 6.85 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.06 (m, 5H).

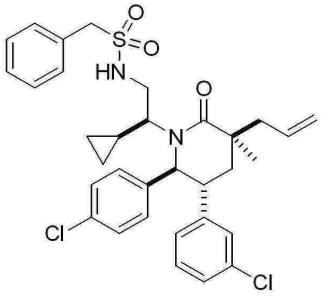
[4658] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 673.0 (M+1).

[4659] 실시예 285

[4660] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(페닐메틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4661] 

[4662] 단계 A: N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-2-시클로프로필에틸)-1-페닐메탄설폰아미드

[4663] 

[4664] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d_1*) δ ppm -0.36 (s, br, 1H), 0.00 (s, br, 1H), 0.48 (s, br, 2H), 1.28 (s, br, 1H), 1.32 (s, 3H), 2.00 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.89 (s, br, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.26 (s, 1H), 4.84 (d, *J*=12 Hz, 1H), 5.11 (s, br, 1H), 5.26 (s, 1H), 5.29 (d, *J*=4 Hz, 1H), 5.93 (m, 1H), 6.89 (d, *J*8 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.10 (s, br, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.29 (d, *J*=4 Hz, 2H), 7.48 (m, 5H).

[4665] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 611.2 (M+1).

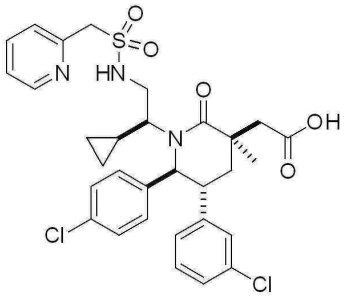
[4666] 단계 B: 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(페닐메틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4667] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d_1*) δ ppm -0.92 (s, br, 1H), -0.35 (s, br, 1H), 0.15 (s, br, 1H), 0.29 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.48 (s, 1H), 2.05 (dd, *J*=4, 12 Hz, 1H), 2.20 (s, 1H), 2.33 (t, *J*=16 Hz, 1H), 2.65 (d, *J*=12 Hz, 1H), 2.84 (dd, *J*=4, 12 Hz, 1H), 2.96 (d, *J*=12 Hz, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.97 (m, 1H), 7.01 (d, *J*=4 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.13 (m, 3H), 7.24 (s, br, 2H), 7.38-7.46 (m, 5H).

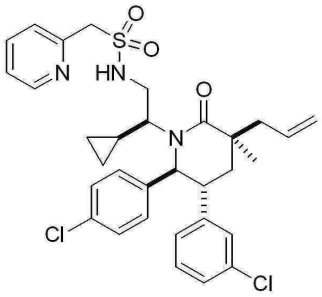
[4668] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 629.2 (M+1).

[4669] 실시예 286

[4670] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(피리딘-2-일메틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4671] 

[4672] 단계 A: N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-2-시클로프로필에틸)-1-(피리딘-2-일)메탄설폰아미드

[4673] 

[4674] ^{1}H NMR (400 MHz, *메탄올-d_4*) δ ppm -1.08 (s, br, 1H), -0.49 (s, br, 1H), 0.02 (s, br, 1H), 0.12 (s, br, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.36 (s, br, 1H), 1.63 (dd, *J*=4, 12 Hz, 1H), 1.93 (s, br, 1H), 2.08 (t, *J*=12 Hz, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.39 (s, br, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.98-5.07 (m, 2H), 5.72 (m, 1H), 6.79 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.94 (m, 3H), 7.10 (s, br, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.42 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.70 (m, 1H), 8.40 (m, 1H).

[4675] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 612.2 (M+1).

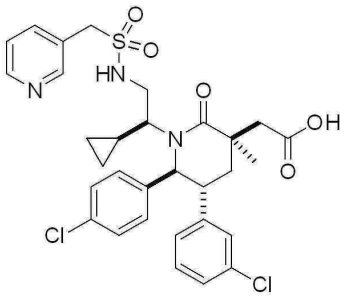
[4676] 단계 B: 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(피리딘-2-일메틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4677] ^{1}H NMR (400 MHz, *메탄올-d_4*) δ ppm -1.07 (s, br, 1H), -0.47 (s, br, 1H), 0.00 (s, br, 1H), 0.16 (s, br, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.35 (s, br, 1H), 1.87 (dd, *J*=4, 8 Hz, 1H), 2.10 (m, 2H), 2.45 (d, *J*=12 Hz, 1H), 2.75 (d, *J*=12 Hz, 1H), 2.84 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.61 (m, 1H), 6.76 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.91 (m, 3H), 7.05 (s, br, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.57 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.92 (t, *J*=8 Hz, 1H), 8.47 (m, 1H).

[4678] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 630.1 (M+1).

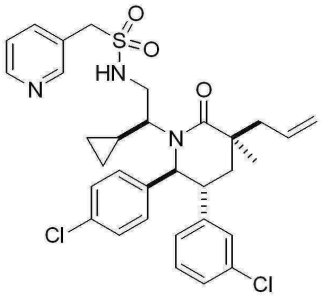
[4679] 실시예 287

[4680] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(피리딘-3-일메틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



[4681]

[4682] 단계 A: N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-2-시클로프로필에틸)-1-(피리딘-3-일)메탄설폰아미드



[4683]

[4684] ^{1}H NMR (400 MHz, *메탄올-d_4*) δ ppm -1.06 (s, br, 1H), -0.48 (s, br, 1H), 0.02 (s, br, 1H), 0.15 (s, br, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.37 (s, br, 1H), 1.61 (dd, *J*=4, 8 Hz, 1H), 1.99 (s, br, 1H), 2.08 (t, *J*=16 Hz, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.69 (s, br, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.63 (m, 1H), 4.97-5.05 (m, 2H), 5.71 (m, 1H), 6.78 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.93 (m, 3H), 7.10 (s, br, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.41 (s, 1H).

[4685] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 612.2 (M+1).

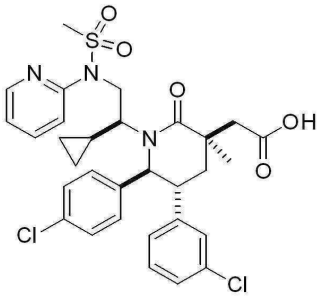
[4686] 단계 B: 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(피리딘-3-일메틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4687] ^{1}H NMR (400 MHz, *메탄올-d_4*) δ ppm -0.59 (s, br, 1H), 0.00 (s, br, 1H), 0.47 (s, br, 1H), 0.61 (s, br, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.81 (s, br, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.55 (m, 2H), 2.91 (d, *J*=12 Hz, 1H), 3.21 (d, *J*=12 Hz, 1H), 3.32 (m, 1H), 4.13 (s, br, 1H), 4.86 (s, 2H), 5.07 (m, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.49 (s, 2H), 8.15 (m, 1H), 8.69 (m, 1H), 9.02 (m, 1H), 9.10 (s, 1H).

[4688] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 630.1 (M+1).

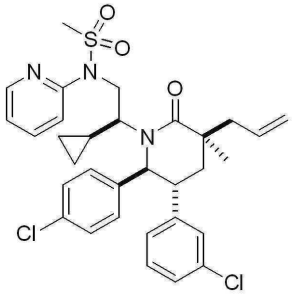
[4689] 실시예 288

[4690] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(N-(피리딘-2-일)메틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



[4691]

[4692] 단계 A: N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-2-시클로프로필에틸)-N-(피리딘-2-일)메탄설폰아미드



[4693]

[4694] ^{1}H NMR (400 MHz, *메탄올-d_4*) δ ppm -0.75 (s, br, 1H), 0.00 (s, br, 1H), 0.45 (s, br, 1H), 0.60 (s, br, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.94-2.03 (m, 3H), 2.83-2.95 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.12 (s, br, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.87 (s, br, 1H), 4.78 (s, br, 1H), 4.94 (s, br, 1H), 5.39-5.50 (m, 2H), 6.11 (m, 1H), 6.83 (s, br, 1H), 6.94 (s, br, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.39 (s, br, 1H), 7.50 (s, br, 2H), 7.85 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 8.14 (s, br, 1H).

[4695] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 612.2 (M+1).

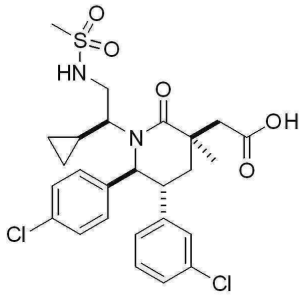
[4696] 단계 B: 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(N-(피리딘-2-일)메틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4697] ^{1}H NMR (400 MHz, *메탄올-d4*) δ ppm -0.75 (s, br, 1H), 0.00 (s, br, 1H), 0.47 (s, br, 1H), 0.60 (s, br, 1H), 1.68 (s, 3H), 2.02 (s, br, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.94 (d, *J*=12 Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.19 (d, *J*=12 Hz, 1H), 3.19 (s, br, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.99 (s, br, 1H), 4.79 (s, br, 1H), 4.93 (s, br, 1H), 6.92 (s, br, 2H), 7.00 (s, br, 1H), 7.15 (s, br, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.51 (s, br, 3H), 7.87 (s, br, 1H), 8.03 (d, *J*=4 Hz, 1H), 8.15 (s, br, 1H).

[4698] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 630.1 (M+1).

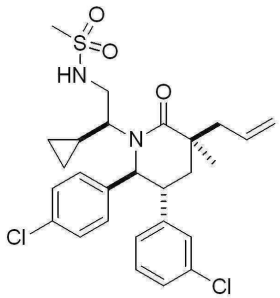
[4699] 실시예 289

[4700] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(메틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



[4701]

[4702] 단계 A: N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-2-시클로프로필에틸)메탄설폰아미드



[4703]

[4704] ^{1}H NMR (400 MHz, *메탄올-d_4*) δ ppm -0.87 (s, br, 1H), -0.24 (m, 1H), 0.22 (m, 1H), 0.38 (m, 1H), 0.90

(m, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.58 (m, 2H), 1.84 (dd, *J*=4, 12 Hz, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.27 (t, *J*=16 Hz, 1H), 2.63 (dd, *J*=8, 16 Hz, 1H), 2.70 (dd, *J*=8, 16 Hz, 1H), 2.97 (s, 3H), 3.13 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 2.42 (s, br, 1H), 5.17-5.27 (m, 2H), 5.92 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.14 (m, 3H), 7.27 (m, 2H).

[4705] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 535.2 (M+1).

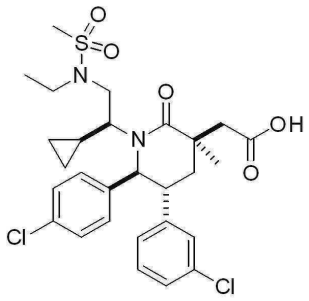
[4706] 단계 B: 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(메틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4707] ^{1}H NMR (400 MHz, *메탄올-d*$_4$) δ ppm -1.07 (s, br, 1H), -0.45 (s, br, 1H), 0.01 (s, br, 1H), 0.13 (m, br, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.33 (s, br, 1H), 1.89 (dd, *J*=4, 12 Hz, 1H), 2.11 (t, *J*=12 Hz, 1H), 2.15 (s, br, 1H), 2.45 (d, *J*=16 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.76 (d, *J*=16 Hz, 1H), 2.89 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 4.67 (d, 1H), 6.79 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.93 (m, 3H), 7.04 (s, br, 2H).

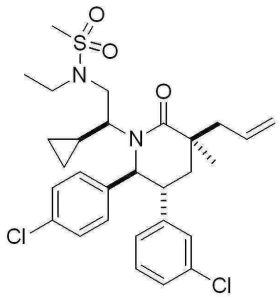
[4708] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 553.2 (M+1).

[4709] 실시예 290

[4710] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(N-에틸메틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4711] 

[4712] 단계 A: N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-2-시클로프로필에틸)-N-에틸메탄설폰아미드

[4713] 

[4714] DMF (1.5ml) 내 N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-2-시클로프로필에틸)메탄설폰아미드 (실시예 289, 단계 A, 86mg, 0.161 mmol)의 용액에 실온에서 소듐 하이드라이드 (16.06 mg, 0.401 mmol)를 부가하고 반응물을 실온에서 30분간 교반하였다. 이러한 반응물에 아이오도에탄 (0.058 mL, 0.723 mmol)을 부가하고 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 포화 NaCl로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고 이후 농축하였다. 미정제물을 다음 반응에서 사용하였다.

[4715] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 563.2 (M+1).

[4716] 단계 B: 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(N-에틸메틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4717] 표제 화합물을 실시예 272, 단계 B에 대해 기술된 바와 유사한 절차를 이용하여 제조하였다.

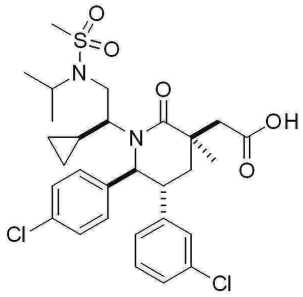
[4718] ^{1}H NMR (400 MHz, *메탄올-d*$_4$) δ ppm -0.67 (s, br, 1H), -0.27 (s, br, 1H), 0.30 (s, br, 1H), 0.40 (s, br,

1H), 1.18 (t, *J*=8 Hz, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.71 (s, br, 1H), 2.07 (dd, *J*=4, 12 Hz, 1H), 2.24 (s, br, 1H), 2.36 (t, *J*=12 Hz, 1H), 2.68 (d, *J*=16 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.96 (d, *J*=16 Hz, 1H), 3.25 (s, br, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 4.28 (s, br, 1H), 4.81 (s, br, 1H), 6.98 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.14 (m, 3H), 7.27 (s, br, 2H).

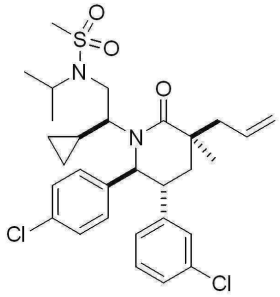
[4719] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 581.2 (M+1).

[4720] 실시예 291

[4721] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(N-이소프로필메틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4722] 

[4723] 단계 A: N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-2-시클로프로필에틸)-N-이소프로필메탄설폰아미드

[4724] 

[4725] 이러한 화합물을 실시예 290, 단계 A에 대해 기술된 바와 유사한 절차를 이용하여 제조하였다.

[4726] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 577.2 (M+1).

[4727] 단계 B: 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(N-이소프로필메틸설폰아미도)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4728] 이러한 화합물을 실시예 272 단계 B에 대해 기술된 바와 유사한 절차를 이용하여 제조하였다.

[4729] ^{1}H NMR (400 MHz, *메탄올-d_4*) δ ppm -0.43 (s, br, 1H), 0.00 (s, br, 1H), 0.51 (s, br, 1H), 0.62 (s, br, 1H), 1.36 (s, br, 3H), 1.45 (s, br, 3H), 1.62 (s, br, 3H), 1.97 (s, br, 1H), 2.24 (d, br, 1H), 2.54 (d, br, 2H), 2.90 (d, *J*=12 Hz, 1H), 3.12 (s, br, 3H), 3.16 (d, *J*=12 Hz, 1H), 3.42 (s, br, 1H), 3.59 (m, 1H), 4.17 (s, br, 1H), 4.42 (s, br, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.38 (m, 3H), 7.47 (s, br, 2H).

[4730] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 595.2 (M+1).

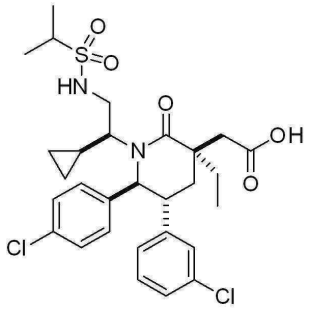
[4731] 실시예 292-294를 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-히드록시에틸)-3-에틸피페리딘-2-온 (실시예 253, 단계 C)로 출발하여 실시예 272에 대해 기술된 바와 유사한 절차를 이용하여 제조하였다.

실시예	사용된 시약	출처 또는 CAS#
292	프로판-2-설폰아미드	[81363-76-0]
293	시클로부탄설폰아미드	실시예 271G
294	시클로펜탄설폰아미드	[73945-39-8]

[4732]

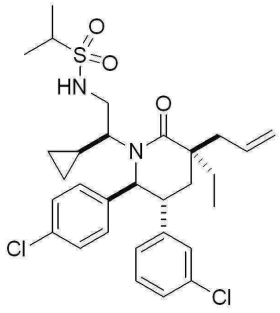
[4733] 실시예 292

[4734] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(1-메틸에틸설폰아미도)에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



[4735]

[4736] 단계 A: N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-에틸-2-옥소피페리딘-1-일)-2-시클로프로필에틸)프로판-2-설폰아미드



[4737]

[4738] ^{1}H NMR (400 MHz, *메탄올-d_4*) δ ppm -0.32 (s, br, 1H), 0.01 (s, br, 1H), 0.36 (d, br, 2H), 0.71 (t, *J*=8 Hz, 3H), 0.78 (m, 1H), 1.17 (m, 6H), 1.32 (m, 1H), 1.58 (dd, *J*=4, 12,Hz, 1H), 1.70-1.79 (m, 1H), 2.03 (t, *J*=12 Hz, 1H), 2.37 (dd, *J*=4, 12 Hz, 1H), 2.47 (dd, *J*=4, 12 Hz, 1H), 2.86 (s, br, 1H), 2.93 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 4.59 (d, *J*=12 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 5.00 (d, *J*=8 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.72 (m, 1H), 6.56 (d, *J*=8 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.89-6.97 (m, 3H), 6.98 (s, br, 2H).

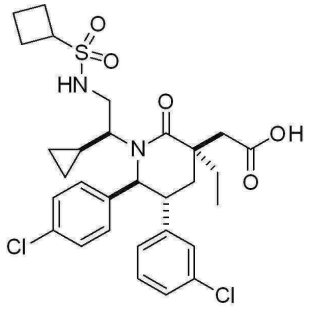
[4739] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 577.2 (M+1).

[4740] 단계 B: 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(1-메틸에틸설폰아미도)에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

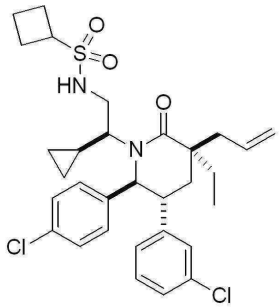
[4741] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d_1*) δ ppm -0.47 (s, br, 1H), 0.00 (s, br, 1H), 0.41 (s, br, 1H), 0.48 (s, br, 1H), 0.97 (t, *J*=8 Hz, 3H), 1.32 (m, 7H), 1.80 (m, 1H), 1.94 (m, 2H), 2.38 (t, *J*=12 Hz, 3H), 2.64 (d, *J*=16 Hz, 1H), 2.70 (s, br, 1H), 2.91 (d, *J*=16 Hz, 1H), 3.01 (s, br, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.53 (s, br, 1H), 4.94 (s, br, 1H), 7.00 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.17 (m, 3H), 7.25 (s, br, 2H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 595.2 (M+1).

[4742] 실시예 293

[4743] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-2-(시클로부탄설폰아미도)-1-시클로프로필에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4744] 

[4745] 단계 A: N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-에틸-2-옥소피페리딘-1-일)-2-시클로프로필에틸)시클로부탄설폰아미드

[4746] 

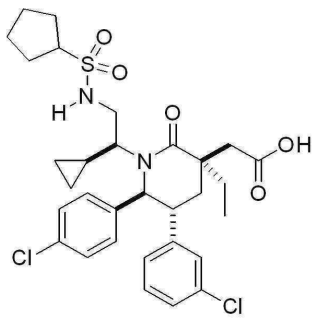
[4747] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 589.2 (M+1).

[4748] 단계 B: 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-2-(시클로부탄설폰아미도)-1-시클로프로필에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

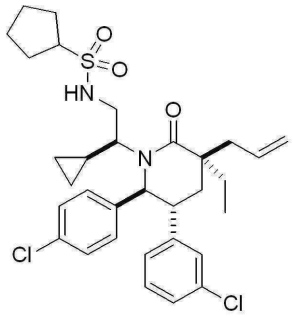
[4749] ^{1}H NMR (400 MHz, *메탄올-d_4*) δ ppm -0.48 (s, br, 1H), -0.01 (s, br, 1H), 0.40 (s, br, 1H), 0.48 (s, br, 1H), 0.97 (t, *J*=8 Hz, 3H), 1.33 (s, br, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.94-2.05 (m, 4H), 2.34 (m, 2H), 2.37 (m, 3H), 2.64 (d, *J*=12 Hz, 1H), 2.72 (s, br, 1H), 2.91 (d, *J*=12 Hz, 1H), 3.00 (s, br, 1H), 3.39 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 4.92 (s, br, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.05 (s, br, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.25 (s, br, 2H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 607.0 (M+1).

[4750] 실시예 294

[4751] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-2-(시클로펜탄설폰아미도)-1-시클로프로필에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4752] 

[4753] 단계 A: N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-에틸-2-옥소피페리딘-1-일)-2-시클로프로필에틸)시클로펜탄설폰아미드



[4754]

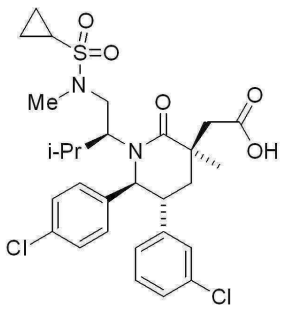
[4755] ^{1}H NMR (400 MHz, *메탄올-d_4*) δ ppm -0.32 (s, br, 1H), 0.00 (s, br, 1H), 0.36 (s, br, 1H), 0.38 (s, br, 1H), 0.71 (t, *J*=8 Hz, 3H), 0.78 (m, 1H), 1.33 (m, 1H), 1.44 (m, 2H), 1.58 (m, 3H), 1.80 (m, 6H), 2.03 (t, *J*=12 Hz, 1H), 2.36 (dd, *J*=8 Hz, 16, 1H), 2.46 (dd, *J*=8, 16 Hz, 1H), 2.85 (s, br, 2H), 3.01 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 4.59 (d, *J*=12 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 5.00 (d, *J*=4 Hz, 1H), 5.32 (s, br, 1H), 5.72 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.91 (m, 3H), 6.98 (s, br, 2H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 603.3 (M+1).

[4756] 단계 B: 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-2-(시클로펜탄설폰아미도)-1-시클로프로필에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4757] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d_1*) δ ppm -0.47 (s, br, 1H), 0.01 (s, br, 1H), 0.41 (s, br, 1H), 0.48 (s, br, 1H), 0.96 (t, *J*=12 Hz, 3H), 1.42 (s, br, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.71 (m, 3H), 1.96 (m, 6H), 2.37 (t, *J*=12 Hz, 1H), 2.64 (d, *J*=16 Hz, 1H), 2.71 (s, br, 1H), 2.91 (d, *J*=16 Hz, 1H), 2.97 (s, br, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 4.93 (s, br, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.14 (m, 3H), 7.25 (s, br, 2H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 621.1 (M+1).

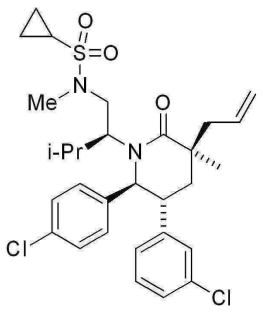
[4758] 실시예 295

[4759] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-3-메틸-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



[4760]

[4761] 단계 A: N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-3-메틸부틸)-N-메틸시클로프로판설폰아미드



[4762]

[4763] 표제 화합물을 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시-3-메틸부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 261, 단계 H, 109 mg, 0.237 mmol) 및 N-메틸시클로프로판설폰아미드

(WO2005/108358, 120 mg, 0.888 mmol)로부터 실시예 272의 단계 A에 기술된 일반 절차를 이용하여 제조하고 헥산 내 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 크로마토그래피로 정제하였다. 생성물을 베이지색 폼으로서 얻었다(113.5 mg, 83 %). LCMS (ESI): m/z = 577.2 (M+H).

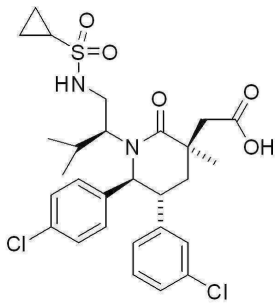
[4764] 단계 B: 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-3-메틸-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4765] 아세토니트릴 (1.0 mL), 탄소 테트라클로라이드 (1.0 mL), 및 물 (1.5 mL) 내 N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-3-메틸부틸)-N-메틸시클로프로판설폰아미드 (실시예 295, 단계 A, 112.5 mg, 0.195 mmol), 소듐 퍼아이오데이트 (170 mg, 0.795 mmol), 및 루테늄(III) 클로라이드 하이드레이트 (6 mg, 0.023 mmol)의 혼합물을 주변 온도에서 밤새 격렬하게 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 시트르산 (중량으로 10 %)으로 산성화하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 셀라이트® (J.T. Baker, Phillipsberg, NJ, 규조토)의 패드를 통해 여과하였다. 여액을 2 M 수성 HCl 및 에틸 아세테이트 사이로 분배하였다. 조합된 유기물을 염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축하여 잔여물을 얻고 이를 물 내 50 내지 100 % 아세토니트릴의 구배(두 용매 모두에서 0.1 % 트리플루오로아세트산)로 용리하는 분취용 HPLC (Sunfire™ 분취 C_{18} OBD 10 μm 컬럼, 30 X 150 mm, Waters, Milford, MA)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 크로마토그래피 분획에서 휘발물질을 스트리핑하고, 이를 최소 부피의 아세토니트릴 및 물에 재용해하고, 동결하고, 동결건조하여 생성물을 백색 고체로서 얻었다.

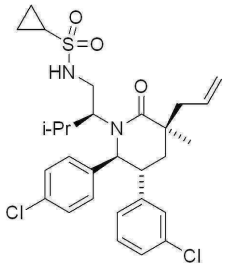
[4766] ^{1}H NMR (500 MHz, *메탄올-d_4*) δ ppm 0.63 (d, *J* = 6.60 Hz, 3 H), 0.69 (s, 3 H), 0.95 - 1.22 (m, 4 H), 1.40 (s, 3 H), 2.07 (dd, *J* = 13.7, 3.2 Hz, 1 H), 2.23 (dquin, *J* = 9.5, 6.7 Hz, 1 H), 2.38 (t, *J* = 13.7 Hz, 1 H), 2.51 - 2.60 (m, 1 H), 2.60 - 2.71 (m, 2 H), 2.87 - 2.96 (m, 4 H), 3.01 (d, *J* = 13.5 Hz, 1 H), 3.48 (ddd, *J* = 13.8, 11.0, 3.1 Hz, 1 H), 4.13 - 4.40 (m, 1 H), 4.97 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 6.98 - 7.06 (m, 2 H), 7.07 - 7.16 (m, 2 H), 7.29 (br s, 4 H). LCMS (ESI): m/z = 595.2 (M+H).

[4767] 실시예 296

[4768] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(시클로프로판설폰아미도)-3-메틸부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산.

[4769] 

[4770] 단계 A. N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-3-메틸부틸)시클로프로판설폰아미드

[4771] 

[4772] 표제 화합물을 시클로프로판설폰아미드 (101 mg, 0.834 mmol)을 이용하여 실시예 272의 단계 A에 기술된 절차에 따라 제조하고 헥산 내 에틸 아세테이트의 구배로 용리하는 실리카 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI): m/z = 563.2 (M+H).

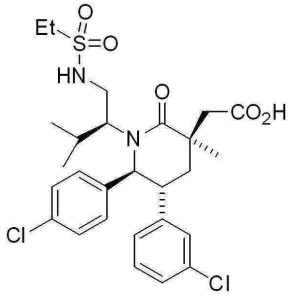
[4773] 단계 B. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(시클로프로판설폰아미도)-3-메틸부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산.

[4774] 표제 화합물을 실시예 295의 단계 B에 기술된 일반 절차에 의해 제조하였다. 생성물을 회-백색 분말로서 얻었다.

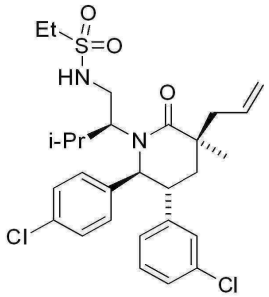
[4775] ^{1}H NMR (500 MHz, *메탄올-d*$_4$) δ ppm 0.59 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 0.63 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H), 0.95 - 1.10 (m, 3 H), 1.10 - 1.18 (m, 1 H), 1.42 (s, 3 H), 2.09 (dd, *J* = 13.7, 3.2 Hz, 1 H), 2.14 - 2.24 (m, 1 H), 2.38 (t, *J* = 13.7 Hz, 1 H), 2.52 - 2.61 (m, 1 H), 2.62 - 2.80 (m, 2 H), 3.01 (d, *J* = 13.5 Hz, 1 H), 3.21 (dd, *J* = 14.1, 2.1 Hz, 1 H), 3.51 (ddd, *J* = 13.6, 11.2, 3.1 Hz, 1 H), 3.83 (br s, 1 H), 5.07 (d, *J* = 11.25 Hz, 1 H), 7.04 (d, *J* = 7.34 Hz, 1 H), 7.07 - 7.63 (m, 7 H). LCMS (ESI): m/z = 581.2 (M+H).

[4776] 실시예 297

[4777] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(에틸설폰아미도)-3-메틸부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4778] 

[4779] 단계 A. N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)-3-메틸부틸)에탄설폰아미드

[4780] 

[4781] 표제 화합물을 에탄설폰아미드 (76 mg, 0.696 mmol; Allichem)로부터 실시예 295의 단계 A에 기술된 일반 절차에 의해 제조하고, 헥산 내 에틸 아세테이트의 구배로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물을 89 % 수율로 얻었다. LCMS (ESI) m/z = 551.2 (M+H).

[4782] 단계 B. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(에틸설폰아미도)-3-메틸부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산.

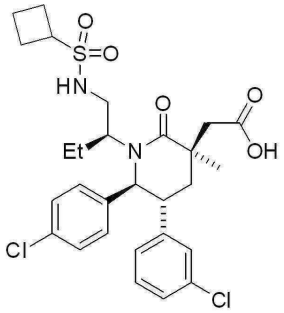
[4783] 표제 화합물을 실시예 295의 단계 B 에 기술된 절차를 이용하여 제조하고 백색 고체로서 얻었다(56 % 수율).

[4784] ^{1}H NMR (500 MHz, *메탄올-d*$_4$) δ ppm 0.59 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 0.62 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 1.36 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 2.09 (d, *J* = 10.5 Hz, 1 H), 2.14 - 2.23 (m, 1 H), 2.34 - 2.47 (m, 1 H), 2.64 (s, 0 H), 2.70 (br. s., 1 H), 3.02 (d, *J* = 13.2 Hz, 1 H), 3.06 - 3.20 (m, 3 H), 3.53 (ddd, *J* = 13.8, 11.1, 3.1 Hz, 1 H), 3.79 (br. s., 1 H), 5.10 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 7.03 - 7.08 (m, 1 H), 7.09 - 7.17 (m, 3 H), 7.17 - 7.87 (m, 4 H). LCMS (ESI): m/z = 569.2 (M+H).

[4785] 실시예 298

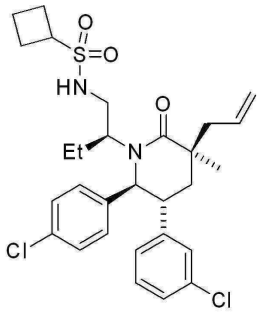
[4786] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(시클로부탄설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥

소피페리딘-3-일)아세트산



[4787]

[4788] 단계 **A.** N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부틸)시클로부탄설폰아미드



[4789]

[4790] 표제 화합물을 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 91, 단계 B, 250 mg, 0.560 mmol) 및 시클로부탄설폰아미드 (실시예 271G, 256 mg, 1.894 mmol)로부터 실시예 272의 단계 A에 기술된 일반 절차를 이용하고, 다만 오일조에서 40 ℃까지 가열하여 제조하였다. 미정제 생성물을 헥산 내 EtOAc의 구배로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하였다. 생성물을 백색 분말로서 얻었다(220 mg,70 %). LCMS (ESI): m/z = 563.2 (M+H).

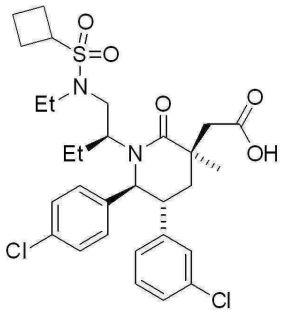
[4791] 단계 B. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(시클로부탄설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산.

[4792] 표제 화합물을 N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부틸)시클로부탄설폰아미드 (실시예 298, 단계 A, 50mg, 0.089 mmol)로부터 실시예 295의 단계 B에 기술된 일반 절차에 의해 제조하였다. 미정제 생성물을 물 내 아세토니트릴의 50 내지 95 % 구배 (두 용매 모두에서 0.1 % 트리플루오로아세트산)로 용리하는 분취용 HPLC 크로마토그래피 (Sunfire™ 분취 C_{18} OBD 10 μm 컬럼, 30 X 150 mm, Waters, Milford, MA)에 의해 정제하여 백색 분말을 얻었다.

[4793] ^{1}H NMR (500 MHz, *메탄올-d_4*) δ ppm 0.44 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 1.50 - 1.63 (m, 1 H), 1.73 - 1.88 (m, 1 H), 1.94 - 2.14 (m, 3 H), 2.20 - 2.53 (m, 5 H), 2.62 (s, 1 H), 2.80 (t, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 2.87 - 3.01 (m, 2 H), 3.32 - 3.39 (m, 1 H), 3.80 (dd, *J* = 13.9, 10.0 Hz, 1 H), 3.92 (quin, *J* = 8.25 Hz, 1 H), 4.93 (d, *J* = 11.00 Hz, 1 H), 7.03 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 7.11 - 7.22 (m, 4 H), 7.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H). LCMS (ESI): m/z = 581.2 (M+H).

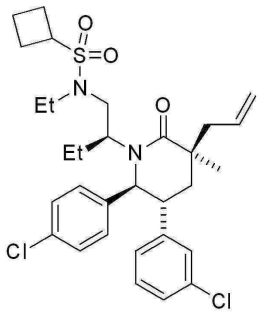
[4794] 실시예 299

[4795] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(N-에틸시클로부탄설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



[4796]

[4797] 단계 A. N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부틸)-N-에틸시클로부탄설폰아미드



[4798]

[4799] 실시예 290의 방법에 의해, 단계 A, N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부틸)시클로부탄설폰아미드 (실시예 298, 단계 A)를 에틸 아이오다이드로 처리하여 표제 화합물을 백색 폼으로서 얻었다. LCMS (ESI) m/z = 591.2 (M+H).

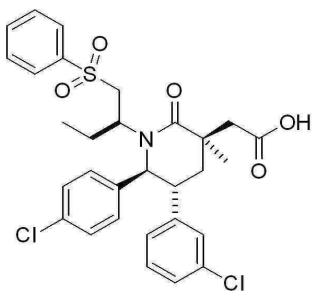
[4800] 단계 B. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(N-에틸시클로부탄설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산.

[4801] 표제 화합물을 N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부틸)-N-에틸시클로부탄설폰아미드 (실시예 299, 단계 A)로부터 실시예 295의 단계 B 에 기술된 일반 절차에 의해 제조하고 거품같은 백색 고체로서 얻었다.

[4802] ^{1}H NMR (500 MHz, *메탄올-d*$_4$) δ ppm 0.50 (t, *J* = 7.21 Hz, 3 H), 1.05 - 1.13 (m, 3 H), 1.43 (s, 3 H), 1.54 - 1.67 (m, 1 H), 1.88 (dquin, *J* = 15.2, 7.5 Hz, 1 H), 1.93 - 2.12 (m, 3 H), 2.22 - 2.36 (m, 2 H), 2.37 - 2.59 (m, 3 H), 2.64 (d, *J* = 13.20 Hz, 1 H), 2.70 - 2.99 (m, 3 H), 3.17 (dq, *J* = 14.6 , 7.2 Hz, 1 H), 3.33 - 3.43 (m, 1 H), 3.96 (quin, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 4.06 - 4.33 (m, 1 H), 4.83 (m, 1 H), 7.02 (d, *J* = 7.1 Hz, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 7.08 - 7.21 (m, 3 H), 7.27 (br. s., 3 H). LCMS (ESI): m/z = 609.2 (M+H).

[4803] 실시예 300

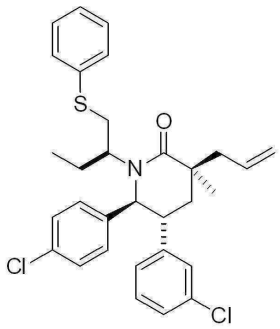
[4804] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-(페닐설포닐)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산



[4805]

[4806] 단계 A. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(페닐티오)부탄-2-일)피페리

딘-2-온



[4807]

[4808] 2 ml의 톨루엔 내 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (180 mg, 0.403 mmol; 실시예 91, 단계 B)의 용액에 실온에서 시아노메틸렌트리부틸포스포란 (324 uL, 1.21 mmol) 및 벤젠티올 (121 ㎕ 1.21 mmol)을 부가하였다. 혼합물을 110℃까지 2시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각하여 식히고, 퀀칭하고 (포화 수성 NH_4Cl 용액), 추출하고 (2xEtOAc), 염수로 세척하였다. 조합된 유기 층을 Na_2SO_4상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에서 농축하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의한 잔사의 정제 (4 g SiO_2, 10, 20, 40% EtOAc/헥산)를 통해 표제 화합물을 얻었다.

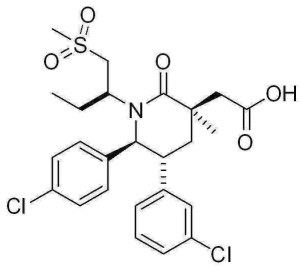
[4809] 단계 B. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-(페닐설포닐)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산

[4810] 표제 화합물을 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(페닐티오)부탄-2-일)피페리딘-2-온 (실시예 300, 단계 A)으로부터 실시예 71, 단계 F에서 기술된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다. 미정제 생성물을 역상 분취용 HPLC (Gemini™ 분취 C_{18} 5㎛ 컬럼; Phenomenex, Torrance, CA; 0.1% TFA를 갖는 물 내 MeCN, 구배 용리)에 의해 정제하여 백색 고체를 얻었다.

[4811] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.37 (t, J = 8 Hz, 3 H), 1.46 (m, 1 H), 1.58 (s, 3 H), 1.94 (dd, J= 12, 4 Hz, 1 H), 2.08 (m, 1 H), 2.50 (t, J= 16 Hz, 1 H), 2.79 (d, J = 16 Hz, 1 H), 2.88 (dd, J = 16 Hz, 1 H), 3.05 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.15 (m, 1 H), 3.41 (m, 1 H), 4.24 (dd, J =16, 12 Hz, 1 H), 5.04 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 7.14 (m, 4 H), 7.27(m, 2 H), 7.61 (m, 2 H), 7.71 (m, 1 H), 7.93 (d, J= 8 Hz, 2 H); 질량 스펙트럼 (ESI) 588.1 $[M + H]^+$.

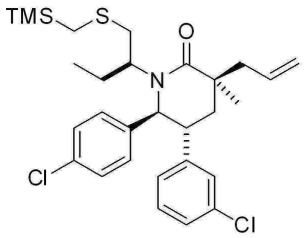
[4812] 실시예 301

[4813] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(메틸설포닐)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



[4814]

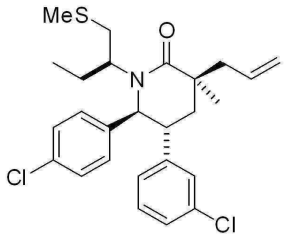
[4815] 단계 A. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(((트리메틸실릴)메틸)티오)부탄-2-일)피페리딘-2-온



[4816]

[4817] 표제 화합물을 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 91, 단계 B)으로부터 실시예 300, 단계 A에서 기술된 것과 유사한 절차에 의해, 벤젠티올을 적절한 양의 (트리메틸실릴)메탄티올로 대체하여 제조하였다.

[4818] 단계 B. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(메틸티오)부탄-2-일)피페리딘-2-온



[4819]

[4820] (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(((트리메틸실릴)메틸)티오)부탄-2-일)피페리딘-2-온 (60 mg, 0.118 mmol, 실시예 301, 단계 A)을 테트라하이드로푸란 (3.5 mL, 3.5 mmol) 내 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 실온에서 1 M 용액에 용해하였다. 생성된 용액을 주변 온도에서 16 시간 동안 교반하였다. 그 이후에 휘발물질을 감압하에서 제거하고, 잔사를 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (4 g SiO_2, 10, 20, 40% EtOAc/헥산) 에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[4821] 단계 C. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(메틸설포닐)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4822] 표제 화합물을 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(메틸티오)부탄-2-일)피페리딘-2-온 (실시예 301, 단계 B)으로부터 실시예 71, 단계 F에서 기술된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

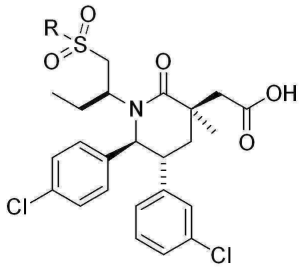
[4823] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.42 (t, J = 8.0 Hz, 3 H), 1.45 (m, 1 H), 1.48 (s, 3 H), 1.90 (d, J = 12 Hz, 1 H), 2.14 (m, 1 H), 2.37 (t, J = 16.0 Hz, 1 H), 2.76 (d, J= 16 Hz, 1 H), 2.90 (d, J = 12 Hz, 1 H), 2.97 (m, 1 H), 2.99 (s, 3 H), 3.13 (m, 1 H), 3.37 (m, 1 H), 4.24 (m, 1 H), 4.90 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 7.12 (m, 4 H), 7.27 (m, 2 H); 질량 스펙트럼 (ESI) 526.0 $[M + H]^+$.

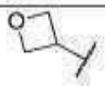
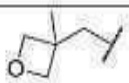
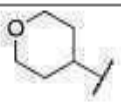
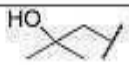
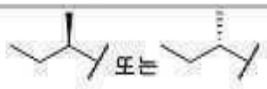
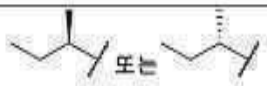
[4824] 실시예 302 내지 311는 또한 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 91, 단계 B)로부터 실시예 300에 기술된 것과 유사한 절차에 의해, 벤젠티올을 적절한 양의 티올로 대체하여 제조하였다. 요구되는 티올은 시판되거나, 하기 표에 기술된 바와 같이 제조되거나 상응하는 알코올로부터 다음 일반 절차에 의해 제조된다.

[4825] 일반적 티올 제조절차

[4826] 메탄설포닐 클로라이드 (1 eq.)를 디클로로메탄 내 상응하는 알코올 및 트리에틸아민 (1 eq.)의 0.5 M 용액에 점적하여 부가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이후 반응물을 물로 분배하고, 염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고 농축하였다. 이러한 물질을 DMF에 용해하여 메실레이트의 0.5M 용액을 얻었다. 여기에 소듐 하이드로설파이드 (1.2 eq.)를 부가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 45 ℃에서 교반하였다. 이후 혼합물을 에테르/물에 분배하고, 염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고, 여과된 여액을 감압하에서 농축하였다. 수득된 미정제 티올을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[4827]



실시예	R	사용된 시약
302		1-프로판티올
303		2-메틸-1-프로판티올
304		시클로프로필메탄티올: 브로모메틸시클로프로판으로부터 미국 특허 제3975429호에 기술된 절차에 의해 제조됨.
305		시클로부틸메탄티올: 브로모메틸시클로부탄으로부터 미국 특허 제 3975429호에서 시클로프로필메탄티올의 제조에 대해 기술된 것과 유사한 절차에 의해 제조됨.
306		시클로펜탄티올: 브로모시클로펜탄으로부터 미국 특허 제 3975429호에서 시클로프로필메탄티올의 제조에 대해 기술된 것과 유사한 절차에 의해 제조됨.
307		옥세탄-3-일메탄티올
308		상기 일반 절차에 의해 제조됨
309		상기 일반 절차에 의해 제조됨
310		상기 일반 절차에 의해 제조됨
311		부탄-2-티올
312		부탄-2-티올

[4828]

[4829] 실시예 302

[4830] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-(프로필설포닐)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산

[4831] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.23 - 7.27 (2 H, m), 7.01 - 7.21 (4 H, m), 6.93 - 7.00 (1 H, m), 6.84 (1 H, dt, *J*=7.1, 1.6 Hz), 4.93 (1 H, d, *J*=10.8 Hz), 4.05 - 4.20 (1 H, m), 3.33 (1 H, t, *J*=10.1

Hz), 3.12 (1 H, ddd, *J*=13.7, 10.9, 2.6 Hz), 2.95 - 3.04 (3 H, m), 2.71 - 2.85 (2 H, m), 2.38 (1 H, t, *J*=13.8 Hz), 2.14 (1 H, ddd, *J*=14.3, 9.9, 7.3 Hz), 1.86 - 1.98 (3 H, m), 1.49 (3 H, s), 1.39 - 1.48 (1 H, m), 1.13 (3 H, t, *J*=7.5 Hz), 0.41 (3 H, t, *J*=7.5 Hz); 질량 스펙트럼 (ESI) 554.2 $[M+H]^+$.

[4832] 실시예 303

[4833] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(이소부틸설포닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4834] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.27 - 7.24 (2 H, m), 7.02 - 7.20 (4 H, m), 6.93 - 7.00 (1 H, m), 6.84 (1 H, dt, *J*=7.2, 1.5 Hz), 4.93 (1 H, d, *J*=10.6 Hz), 4.15 (1 H, t, *J*=12.2 Hz), 3.33 (1 H, t, *J*=9.5 Hz), 3.13 (1 H, ddd, *J*=13.6, 10.9, 2.6 Hz), 2.84 - 3.03 (3 H, m), 2.66 - 2.83 (2 H, m), 2.33 - 2.47 (2 H, m), 2.12 (1 H, ddd, *J*=14.3, 9.9, 7.3 Hz), 1.90 (1 H, dd, *J*=13.7, 2.7 Hz), 1.48 (3 H, s), 1.40 - 1.47 (1 H, m), 1.17 (3 H, d, *J*=6.8 Hz), 1.15 (3 H, d, *J*=6.8 Hz) 0.41 (3 H, t, *J*=7.5 Hz); 질량 스펙트럼 (ESI) 568.2 $[M+H]^+$.

[4835] 실시예 304

[4836] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-((시클로프로필메틸)설포닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4837] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.23 - 7.27 (2 H, m), 7.00 - 7.22 (4 H, m), 6.94 - 6.98 (1 H, m), 6.85 (1 H, dt, *J*=7.1, 1.5 Hz), 4.95 (1 H, d, *J*=10.8 Hz), 4.17 (1 H, t, *J*=12.1 Hz), 3.35 (1 H, t, *J*=9.7 Hz), 3.13 (1 H, ddd, *J*=13.6, 10.9, 2.7 Hz), 2.83 - 3.07 (4 H, m), 2.77 (1 H, d, *J*=14.9 Hz), 2.39 (1 H, t, *J*=13.8 Hz), 2.07 - 2.22 (1 H, m), 1.91 (1 H, dd, *J*=13.9, 2.7 Hz), 1.48 (3 H, s), 1.40 - 1.47 (1 H, m), 1.12 - 1.25 (1 H, m), 0.75 - 0.85 (2 H, m), 0.37 - 0.48 (5 H, m); 질량 스펙트럼 (ESI) 566.2 $[M+H]^+$.

[4838] 실시예 305

[4839] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-((시클로부틸메틸)설포닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4840] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.22 - 7.27 (2 H, m), 6.99 - 7.20 (4 H, m), 6.93 - 6.98 (1 H, m), 6.84 (1 H, dt, *J*=7.2, 1.4 Hz), 4.91 (1 H, d, *J*=10.8 Hz), 4.09 (1 H, t, *J*=12.2 Hz), 3.31 (1 H, t, *J*=10.1 Hz), 3.05 - 3.18 (3 H, m), 2.84 - 3.02 (2 H, m), 2.67 - 2.82 (2 H, m), 2.36 (1 H, t, *J*=13.8 Hz), 2.20 - 2.31 (2 H, m), 2.01 - 2.18 (2 H, m), 1.82 - 1.97 (4 H, m), 1.47 (3 H, s), 1.38 - 1.46 (1 H, m), 0.40 (3 H, t, *J*=7.5 Hz); 질량 스펙트럼 (ESI) 580.2 $[M+H]^+$.

[4841] 실시예 306

[4842] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(시클로펜틸설포닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4843] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 0.40 (t, J = 8.0 Hz, 3 H), 1.46 (m, 1 H), 1.49 (s, 3 H), 1.70 (m, 2 H), 1.80-1.95 (m, 3 H), 2.09 (m, 5 H), 2.40 (t, J = 12 Hz, 1 H), 2.76 (d, J = 16.0 Hz, 2 H), 3.00 (d, J =16 Hz, 1 H), 3.12 (m, 1 H), 3.36 (m, 2 H), 4.10 (t, J =12 Hz, 1 H), 4.97 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 7.12 (m, 4 H), 7.25 (m, 2 H); 질량 스펙트럼 (ESI) 580.1 $[M + H]^+$.

[4844] 실시예 307

[4845] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(옥세탄-3-일설포닐)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4846] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.39 (t, *J*=7.63 Hz, 3 H) 1.34 - 1.43 (m, 3 H) 1.46 - 1.63 (m, 1 H) 2.02 - 2.10 (m, 2 H) 2.29 (t, *J*=13.69 Hz, 1 H) 2.61 (d, *J*=13.69 Hz, 1 H) 2.95 (d, *J*=13.69 Hz, 1 H) 2.98 -

3.07 (m, 1 H) 3.41 (ddd, *J*=13.60, 10.96, 2.84 Hz, 1 H) 3.94 - 4.20 (m, 1 H) 4.55 - 4.76 (m, 1 H) 4.87 - 4.93 (m, 4 H) 4.94 - 5.01 (m, 2 H) 6.97 (dt, *J*=6.65, 1.76 Hz, 1 H) 7.00 - 7.07 (m, 1 H) 7.07 - 7.22 (m, 3 H) 7.28 (br s,3 H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 568 (M+1).

[4847] 실시예 308

[4848] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)설포닐)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4849] 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm -1.06 (br s,1 H) -0.21 (br s,1 H) 0.23 (br s,1 H) 0.37 (br s,1 H) 1.22 - 1.30 (m, 3 H) 1.38 - 1.45 (m, 3 H) 1.70 - 1.77 (m, 3 H) 1.99 - 2.09 (m, 1 H) 2.31 (t, J=13.69 Hz, 1 H) 2.65 - 2.73 (m, 1 H) 2.95 - 3.03 (m, 1 H) 3.39 - 3.49 (m, 1 H) 3.59 - 3.66 (m, 1 H) 3.66 - 3.73 (m, 1 H) 4.07 - 4.16 (m, 2 H) 4.40 - 4.45 (m, 2 H) 4.80 (d, J=6.11 Hz, 2 H) 4.91 (d, J=10.76 Hz, 2 H) 6.94 - 7.00 (m, 1 H) 7.06 (s, 1 H) 7.08 - 7.22 (m, 3 H) 7.32 (br s,3 H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 608 (M+1).

[4850] 실시예 309

[4851] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)설포닐)부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세트산

[4852] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.41 (t, *J*=7.53 Hz, 3 H) 1.26 (t, *J*=7.14 Hz, 2 H) 1.39 (s, 3 H) 1.87 (dd, *J*=12.52, 4.50 Hz, 2 H) 2.04 - 2.16 (m, 4 H) 2.28 (t, *J*=13.69 Hz, 1 H) 2.61 (d, *J*=13.69 Hz, 1 H) 2.96 (d, *J*=13.69 Hz, 1 H) 3.34 - 3.58 (m, 4 H) 3.98 - 4.26 (m, 4 H) 4.98 (d, *J*=10.96 Hz, 1 H) 6.97 (dt, *J*=6.55, 1.81 Hz, 1 H) 7.04 (s, 1 H) 7.09 - 7.22 (m, 3 H) 7.30 (br s,3 H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 596 (M+1).

[4853] 실시예 310

[4854] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-((2-히드록시-2-메틸프로필)설포닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4855] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.38 (t, *J*=7.43 Hz, 3 H) 1.17 - 1.27 (m, 2 H) 1.38 (s, 3 H) 1.44 (s, 6 H) 1.46 - 1.56 (m, 1 H) 2.01 - 2.12 (m, 2 H) 2.26 (t, *J*=13.69 Hz, 1 H) 2.50 - 2.66 (m, 1 H) 2.94 (d, *J*=13.50 Hz, 1 H) 3.33 - 3.46 (m, 3 H) 4.19 (dd, *J*=13.99, 11.05 Hz, 1 H) 4.97 (d, *J*=10.76 Hz, 1 H) 6.85 - 6.99 (m, 1 H) 7.03 (s, 1 H) 7.08 - 7.18 (m, 3 H) 7.26 (br s,3 H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 584 (M+1).

[4856] 실시예 311

[4857] 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-((R)-sec-부틸설포닐)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 또는 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-((S)-sec-부틸설포닐)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4858] 미정제 생성물을 역상 분취용 HPLC (Gemini™ 분취 C_{18} 5mm 컬럼; Phenomenex, Torrance, CA) (물 내 50% 내지 85% MeCN의 구배 용리, 두 용매 모두 0.1% TFA를 함유, 27 분 방법)에 의해 정제하여 표제 화합물을 더 빠르게 용리되는 이성질체로서 얻었다 (t_R = 9.43 분).

[4859] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.24 (d, *J* = 7.43 Hz, 2H), 7.04 - 7.15 (m, 3H), 6.96 (s, 1H), 6.85 (td, *J* = 1.83, 6.70 Hz, 1H), 4.96 (d, *J* = 10.56 Hz, 1H), 4.15 (ddd, *J* = 3.13, 10.81, 13.45 Hz, 1H), 3.29 (t, *J* = 10.17 Hz, 1H), 3.14 (ddd, *J* = 2.93, 10.86, 13.60 Hz, 1H), 2.77 - 2.93 (m, 2H), 2.62 - 2.74 (m, 2H), 2.38 (t, *J* = 13.79 Hz, 1H), 2.02 - 2.20 (m, 2H), 1.85 (dd, *J* = 2.84, 13.79 Hz, 1H), 1.54 - 1.66 (m, 1H), 1.37 - 1.53 (m, 7H), 1.08 (dt, *J* = 3.33, 7.43 Hz, 3H), 0.41 (t, *J* = 7.53 Hz, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 668.2 $[M]^+$.

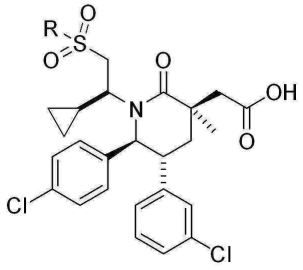
[4860] 실시예 312

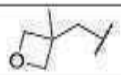
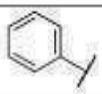
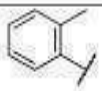
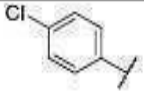
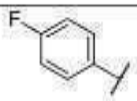
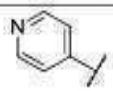
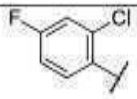
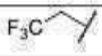
[4861] 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-((R)-sec-부틸설포닐)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 또는 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-((S)-sec-부틸설포닐)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4862] 미정제 생성물을 역상 분취용 HPLC (Gemini™ 분취 C18 5mm 컬럼; Phenomenex, Torrance, CA) (물 내 50% 내지 85% MeCN의 구배 용리, 두 용매 모두 0.1% TFA를 함유)에 의해 정제하여 표제 화합물을 더 느리게 용리되는 이성질체로서 얻었다 (t_R = 10.2 분).

[4863] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 9.97 (t, *J* = 2.74 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.43 Hz, 2H), 7.04 - 7.15 (m, 3H), 6.96 (s, 1H), 6.85 (td, *J* = 1.83, 6.70 Hz, 1H), 4.96 (d, *J* = 10.56 Hz, 1H), 4.15 (ddd, *J* = 3.13, 10.81, 13.45 Hz, 1H), 3.29 (t, *J* = 10.17 Hz, 1H), 3.14 (ddd, *J* = 2.93, 10.86, 13.60 Hz, 1H), 2.77 - 2.93 (m, 2H), 2.62 - 2.74 (m, 2H), 2.38 (t, *J* = 13.79 Hz, 1H), 2.02 - 2.20 (m, 2H), 1.85 (dd, *J* = 2.84, 13.79 Hz, 1H), 1.54 - 1.66 (m, 1H), 1.37 - 1.53 (m, 7H), 1.08 (dt, *J* = 3.33, 7.43 Hz, 3H), 0.41 (t, *J* = 7.53 Hz, 3H) ; 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 668.2 $[M]^+$.

[4864] 실시예 313 내지 323을 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-히드록시에틸)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 252, 단계 A)으로부터 실시예 300에 기술된 것과 유사한 절차에 의해, 벤젠티올을 적절한 양의 티올로 대체하여 제조하였다.

[4865] 

실시예	R	사용된 시약
313		시클로펜탄티올: 브로모시클로펜탄으로부터 미국 특허 제3975429호에서 시클로프로필메탄티올의 제조에 대해 기술된 것과 유사한 절차에 의해 제조됨.
314		실시예 308
315		벤젠티올
316		o-톨루엔티올
317		2-클로로벤젠티올
318		4-클로로벤젠티올
319		4-플루오로벤젠티올
320		4-메르캅토피리딘
321		2-클로로-4-플루오로벤젠티올 (Oakwood Products,West Columbia, SC)
322		시클로프로필메탄티올: 브로모메틸시클로프로판으로부터 미국 특허 제 3975429호에서 기술된 것과 유사한 절차에 의해 제조됨.
323		2,2,2-트리플루오로에탄티올

[4866]

[4867] 실시예 313

[4868] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-2-(시클로펜틸설포닐)-1-시클로프로필에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4869] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -1.08 (br. s, 1 H) -0.30 (br. s, 1 H) 0.21 - 0.29 (m, 1 H) 0.33 - 0.42 (m, 1 H) 1.51 (s, 3 H) 1.65 - 1.77 (m, 2 H) 1.80 - 1.92 (m, 4 H) 2.10 (m, 4 H) 2.48 (t, *J*=13.79 Hz, 1 H) 2.75 (m, 2 H) 2.89 (dd, *J*=13.60, 2.25 Hz, 1 H) 3.09 - 3.18 (m, 2 H) 3.38 (quin, *J*=8.02 Hz, 1 H) 4.33 (m 1 H) 4.92 (d, *J*=10.56 Hz, 1 H) 6.84 - 6.90 (m, 1 H) 6.95 (s, 1 H) 7.07 - 7.17 (m, 2 H) 7.37 (m., 4 H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 592 (M+1).

[4870] 실시예 314

[4871] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4872] ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm -1.06 (br s,1 H) -0.21 (br s,1 H) 0.23 (br s,1 H) 0.37 (br s,1 H) 1.22 -

1.30 (m, 3 H) 1.38 - 1.45 (m, 3 H) 1.70 - 1.77 (m, 3 H) 1.99 - 2.09 (m, 1 H) 2.31 (t, *J*=13.69 Hz, 1 H) 2.65 - 2.73 (m, 1 H) 2.95 - 3.03 (m, 1 H) 3.39 - 3.49 (m, 1 H) 3.59 - 3.66 (m, 1 H) 3.66 - 3.73 (m, 1 H) 4.07 - 4.16 (m, 2 H) 4.40 - 4.45 (m, 2 H) 4.80 (d, *J*=6.11 Hz, 2 H) 4.91 (d, *J*=10.76 Hz, 2 H) 6.94 - 7.00 (m, 1 H) 7.06 (s, 1 H) 7.08 - 7.22 (m, 3 H) 7.32 (br s,3 H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 608 (M+1).

[4873] 실시예 315

[4874] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(페닐설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4875] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -1.12 - -1.02 (m, 1 H) -0.33 (m, 1 H) 0.19 - 0.27 (m, 1 H) 0.29 - 0.35 (m, 1 H) 1.60 (s, 3 H) 1.77 - 1.89 (m, 1 H) 1.92 (dd, *J*=13.69, 2.93 Hz, 1 H) 2.57 (t, *J*=13.94 Hz, 1 H) 2.81 (d, *J*=15.16 Hz, 2 H) 3.00 (dd, *J*=13.94, 2.45 Hz, 1 H) 3.08 - 3.25 (m, 2 H) 4.47 (t, *J*=12.35 Hz, 1 H) 5.01 (d, *J*=10.51 Hz, 1 H) 6.90 (dt, *J*=7.03, 1.62 Hz, 1 H) 6.96 - 7.02 (m, 1 H) 7.07 - 7.19 (m, 2 H) 7.20-7.30 (m, 4 H) 7.56 - 7.67 (m, 2 H) 7.67 - 7.77 (m, 1 H) 7.87 - 7.98 (m, 2 H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 600 (M+1).

[4876] 실시예 316

[4877] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(o-톨릴설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4878] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 8.00 (1 H, dd, *J*=7.9, 1.1 Hz), 7.51 - 7.64 (1 H, m), 7.34 - 7.48 (3 H, m), 7.22 - 7.34 (2 H, m), 7.06 - 7.18 (3 H, m), 6.98 - 7.04 (1 H, m), 6.86 - 6.96 (1 H, m), 5.02 (1 H, d, *J*=10.8 Hz), 4.60 (1 H, t, *J*=12.4 Hz), 3.20 (1 H, ddd, *J*=13.7, 10.8, 2.7 Hz), 3.09 (1 H, d, *J*=14.9 Hz), 2.99 (1 H, dd, *J*=14.0, 2.2 Hz), 2.77 - 2.87 (2 H, m), 2.71 (3 H, s), 2.53 (1 H, t, *J*=13.8 Hz), 1.94 (1 H, dd, *J*=13.8, 2.8 Hz), 1.78 - 1.86 (1 H, m), 1.56 (3 H, s), 0.17 - 0.40 (2 H, m), -0.40 - -0.30 (1 H, m), -1.12 - -1.00 (1 H, m); 질량 스펙트럼 (ESI) 614.2 $[M+H]^+$.

[4879] 실시예 317

[4880] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-2-((2-클로로페닐)설포닐)-1-시클로프로필에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4881] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -1.08 (br s,1 H) -0.27 (m, 1 H) 0.20 - 0.29 (m, 1 H) 0.31 - 0.40 (m, 1 H) 1.58 (s, 3 H) 1.82 - 1.96 (m, 2 H) 2.53 (t, *J*=13.82 Hz, 1 H) 2.77 - 2.90 (m, 2 H) 3.11 - 3.22 (m, 2 H) 3.37 (dd, *J*=13.94, 2.45 Hz, 1 H) 4.76 (t, *J*=12.23 Hz, 1 H) 4.97 (d, *J*=10.51 Hz, 1 H) 6.89 (d, *J*=7.09 Hz, 1 H) 7.00 (s, 1 H) 7.09 - 7.19 (m, 2 H) 7.27 - 7.35 (m, 4 H) 7.49 - 7.57 (m, 1 H) 7.57 - 7.68 (m, 2 H) 8.15 (dd, *J*=7.83, 1.47 Hz, 1 H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 636 (M+1).

[4882] 실시예 318

[4883] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-2-((4-클로로페닐)설포닐)-1-시클로프로필에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4884] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -0.38 - -0.22 (m, 1 H) 0.26 (br s,1 H) 0.33 (dd, *J*=8.93, 4.52 Hz, 2 H) 1.59 (s, 3 H) 1.83 (br s,1 H) 1.96 (dd, *J*=13.82, 2.81 Hz, 1 H) 2.55 (t, *J*=13.94 Hz, 1 H) 2.84 (d, *J*=15.16 Hz, 2 H) 2.98 (dd, *J*=13.94, 2.45 Hz, 1 H) 3.11 (d, *J*=14.92 Hz, 1 H) 3.22 (ddd, *J*=13.69, 10.76, 2.93 Hz, 1 H) 4.99 (d, *J*=10.51 Hz, 1 H) 6.88 - 6.96 (m, 1 H) 6.98 - 7.03 (m, 1 H) 7.09 - 7.21 (m, 2 H) 7.29 (m, 4 H) 7.56 - 7.66 (m, 2 H) 7.83 - 7.94 (m, 2 H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 636 (M+1).

[4885] 실시예 319

[4886] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-((4-플루오로페닐)설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4887] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -1.05 (br s,1 H) -0.33 (br s,1 H) 0.17 - 0.38 (m, 2 H) 1.59 (s, 3 H) 1.76 - 1.88 (m, 1 H) 1.93 (dd, *J*=13.82, 2.81 Hz, 1 H) 2.55 (t, *J*=13.82 Hz, 1 H) 2.82 (m, 2 H) 2.98 (dd, *J*=13.94, 2.45 Hz, 1 H) 3.06 - 3.28 (m, 2 H) 4.48 (t, *J*=12.10 Hz, 1 H) 4.99 (d, *J*=10.51 Hz, 1 H) 6.89 (dt, *J*=7.09, 1.59 Hz, 1 H) 6.95 - 7.04 (m, 1 H) 7.06 - 7.21 (m, 2 H) 7.21 - 7.40 (m, 6 H) 7.86 - 8.01 (m, 2 H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 618 (M+1).

[4888] 실시예 320

[4889] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(피리딘-4-일설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4890] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -1.01 (br s,1 H) -0.30 (br s,1 H) 0.28 (br s,1 H) 0.30 - 0.46 (m, 1 H) 1.58 (s, 3 H) 1.83 (br s,1 H) 1.96 (dd, *J*=13.94, 2.93 Hz, 1 H) 2.52 (t, *J*=13.94 Hz, 1 H) 2.83 (m, 2 H) 3.00 (dd, *J*=13.94, 2.45 Hz, 1 H) 3.11 (d, *J*=15.16 Hz, 1 H) 3.21 (ddd, *J*=13.69, 10.64, 2.81 Hz, 1 H) 4.55 (br s,1 H) 4.94 (d, *J*=10.51 Hz, 1 H) 6.88 (d, *J*=7.09 Hz, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 7.08 - 7.20 (m, 2 H) 7.20 - 7.39 (m, 4 H) 7.77 - 7.83 (m, 2 H) 8.92 - 8.99 (m, 2 H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 601 (M+1).

[4891] 실시예 321

[4892] 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-((2-클로로-4-플루오로페닐)설포닐)-1-시클로프로필에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4893] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -1.05 (br s,1H), -0.29 (br s,1H), 0.25 (br s,1H), 0.29 - 0.44 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.84 (br s,1H), 1.89 - 2.03 (m, 1H), 2.50 (t, *J*=13.89 Hz, 1H), 2.82 (d, *J*=14.87 Hz, 2H), 3.08 (d, *J*=14.67 Hz, 1H), 3.15 - 3.26 (m, 1H), 3.31 (d, *J*=13.69 Hz, 1H), 4.75 (br s,1H), 4.96 (d, *J*=10.56 Hz, 1H), 6.89 (d, *J*=6.85 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.08 - 7.18 (m, 3H), 7.18 - 7.25 (m, 2H), 7.26-7.31(m, 1H), 7.33 (dd, *J*=7.92, 2.25 Hz, 2H), 8.17 (dd, *J*=8.80, 5.87 Hz, 1H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 652.0 및 653.9 (M+1).

[4894] 실시예 322

[4895] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-((시클로프로필메틸)설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4896] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm -1.06 (m, 1 H), -0.27 (m, 1 H), 0.39 (m, 1 H), 0.43 (m, 3 H), 0.80 (m, 2 H), 1.18 (m, 1 H), 1.52 (s, 3 H), 1.85 (d, J = 12Hz, 1 H), 1.95 (m, 1H), 2.44 (t, *J* = 12 Hz, 1 H), 2.76 (d, J = 16 Hz, 2 H), 2.90 (m, 1 H), 3.02 (m, 2 H), 3.14 (m, 2 H), 4.39 (m, 1 H), 4.92 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 6.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 7.13 (m, 3 H), 7.27 (m, 3 H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 578.0 $[M + H]^+$.

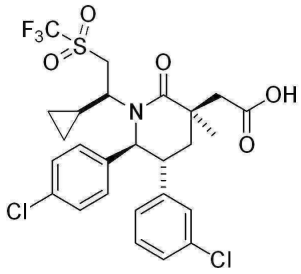
[4897] 실시예 323

[4898] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-((2,2,2-트리플루오로에틸)설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4899] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.08 - 7.17 (2 H, m), 6.95 (1 H, s), 6.83 (1 H, d, *J*=7.3 Hz), 4.79 (1 H, d, *J*=10.5 Hz), 3.80 - 3.93 (2 H, m), 3.11 - 3.23 (2 H, m), 3.04 (1 H, d, *J*=14.7 Hz), 2.82 (2 H, d, *J*=14.7 Hz), 2.37 (1 H, t, *J*=13.7 Hz), 1.94 (1 H, d, *J*=13.0 Hz), 1.49 (3 H, s), 0.43 (1 H, br. s.), 0.31 (1 H, br. s.), -0.24 (1 H, br. s.), -1.03 (1 H, br. s.); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 606 (M+1).

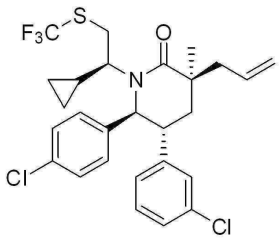
[4900] 실시예 324

[4901] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-((트리플루오로메틸)설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



[4902]

[4903] 단계 A. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-((트리플루오로메틸)티오)에틸)-3-메틸피페리딘-2-온



[4904]

[4905] ((트리플루오로메틸)티오)코퍼 (41.3 mg, 0.251 mmol, TCI America, Portland, OR), 2-(트리부틸포스포라닐리덴)아세토니트릴 (194 mg, 0.803 mmol), 및 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-히드록시에틸)-3-메틸피페리딘-2-온 (115 mg, 0.251 mmol, 실시예 252, 단계 A)의 혼합물을 110 ℃에서 3시간 동안 교반하였다. 디옥산 내 4N HCl의 몇 방울을 부가하고 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 톨루엔 (0.15 ml)을 부가하고 110 ℃에서 20 시간 동안 교반을 지속하였다. HPLC 정제 (Gemini™ 분취 C_{18} 5μm 컬럼; Phenomenex, Torrance, CA; 0.1% TFA를 갖는 물 내 10% 내지 95% MeCN의 구배 용리)를 통해 표제 화합물을 얻었다.

[4906] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 542 (M+1).

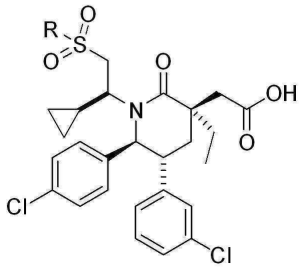
[4907] 단계 B. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-((트리플루오로메틸)설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

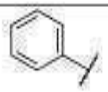
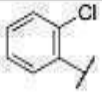
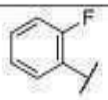
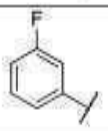
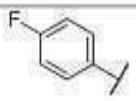
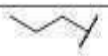
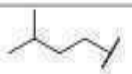
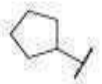
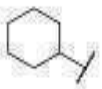
[4908] 표제 화합물을 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-((트리플루오로메틸)티오)에틸)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 324, 단계 A)으로부터 실시예 71, 단계 F에서 기술된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다. 미정제 생성물을 역상 분취용 HPLC (Gemini™ 분취 C_{18} 5μm 컬럼; Phenomenex, Torrance, CA; 물 내 10% 내지 95% MeCN의 구배 용리, 두 용매 모두 0.1% TFA를 함유)에 의해 정제하였다.

[4909] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.10 - 7.17 (3 H, m), 6.93 (1 H, s), 6.82 - 6.86 (1 H, m), 4.70 (1 H, d, *J*=10.5 Hz), 3.17 - 3.26 (2 H, m), 3.02 (1 H, d, *J*=14.7 Hz), 2.85 (1 H, d, *J*=14.9 Hz), 2.77 (1 H, br. s.), 2.35 (1 H, t, *J*=13.9 Hz), 1.99 (2 H, dd, *J*=13.9, 2.9 Hz), 1.51 (3 H, s), 1.26 (1 H, s), 0.41 - 0.50 (1 H, m), 0.31 (1 H, br. s.), -0.23 (1 H, br. s.), -1.01 (1 H, br. s.); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 592 (M+1).

[4910] 실시예 325 내지 335는 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-히드록시에틸)-3-에틸피페리딘-2-온 (실시예 253, 단계 C)으로부터 실시예 300에 기술된 것과 유사한 절차에 의해, 벤젠티올을 적절한 양의 티올로 대체하여 제조하였다.

[4911]



실시예	R	사용된 시약
325		벤젠티올
326		2-클로로벤젠티올
327		2-플루오로벤젠티올
328		3-플루오로벤젠티올
329		4-플루오로벤젠티올
330		프로판티올
331		부탄티올
332		3-메틸부탄티올
333		시클로펜탄티올: 브로모시클로펜탄으로부터 미국 특허 제3975429호에서 시클로프로필메탄티올의 제조에 대해 기술된 것과 유사한 절차에 의해 제조됨.
334		시클로헥산티올: 브로모시클로펜탄으로부터 미국 특허 제3975429호에서 시클로프로필메탄티올의 제조에 대해 기술된 것과 유사한 절차에 의해 제조됨.
335	Me-	트리메틸실릴메탄티올 (실시예 301에 따름)

[4912]

[4913] 실시예 325

[4914] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(페닐설포닐)에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4915] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -1.01 (br. m., 1 H) -0.32 (br. m., 1 H) 0.19 - 0.37 (m, 2 H) 1.06 (t, *J*=7.46 Hz, 3 H) 1.87 (m, 2 H) 2.02 - 2.17 (m, 2 H) 2.54 (t, *J*=13.82 Hz, 1 H) 2.83 (m, 2 H) 3.03

(d, *J*=12.96 Hz, 1 H) 3.07 - 3.23 (m, 2 H) 4.38 (br s,1 H) 5.03 (d, *J*=10.51 Hz, 1 H) 6.91 (d, *J*=7.09 Hz, 1 H) 6.98 - 7.04 (m, 1 H) 7.08 - 7.20 (m, 3 H) 7.48 (m, 3H) 7.56 - 7.67 (m, 2 H) 7.67 - 7.78 (m, 1 H) 7.84 - 7.99 (m, 2 H);

[4916] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 614 (M+1).

[4917] 실시예 326

[4918] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-2-((2-클로로페닐)설포닐)-1-시클로프로필에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4919] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -1.01 (br. m., 1 H) -0.26 (br. m., 1 H) 0.28 (br. m., 1 H) 0.31 - 0.44 (m, 1 H) 1.02 (t, *J*=7.46 Hz, 3 H) 1.88 (m, 2 H) 2.02 - 2.16 (m, 2 H) 2.48 (t, *J*=13.82 Hz, 1 H) 2.83 (d, *J*=15.65 Hz, 1 H) 2.90 (br s,1 H) 3.07 - 3.23 (m, 2 H) 3.42 (dd, *J*=14.06, 2.08 Hz, 1 H) 4.64 (br s,1 H) 4.98 (d, *J*=10.51 Hz, 1 H) 6.89 (d, *J*=7.09 Hz, 1 H) 6.97 - 7.04 (m, 1 H) 7.09 - 7.22 (m, 3 H) 7.33 - 7.48 (m, 3 H) 7.48 - 7.56 (m, 1 H) 7.56 - 7.67 (m, 2 H) 8.14 (dd, *J*=7.95, 1.59 Hz, 1 H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 648 (M+1).

[4920] 실시예 327

[4921] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-((2-플루오로페닐)설포닐)에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4922] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -1.00 (br s,1H), -0.26 (br s,1H), 0.19 - 0.45 (m, 2H), 1.02 (t, *J*=7.43 Hz, 3H), 1.87 (dd, *J*=13.69, 2.93 Hz, 2H), 1.97 - 2.20 (m, 2H), 2.49 (t, *J*=13.79 Hz, 1H), 2.83 (d, *J*=15.26 Hz, 2H), 3.08 (d, *J*=15.26 Hz, 1H), 3.19 (ddd, *J*=13.55, 10.71, 2.74 Hz, 1H), 3.30 (d, *J*=13.89 Hz, 1H), 4.57 (br s,1H), 4.95 (d, *J*=10.76 Hz, 1H), 6.89 (d, *J*=6.85 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.08 - 7.23 (m, 3H), 7.23 - 7.35 (m, 3H), 7.35 - 7.52 (m, 2H), 7.67 - 7.81 (m, 1H), 7.91 - 8.05 (m, 1H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 632.0 (M+1).

[4923] 실시예 328

[4924] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-((3-플루오로페닐)설포닐)에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4925] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -0.97 (br s,1H), -0.31 (br s,1H), 0.18 - 0.48 (m, 2H), 1.05 (t, *J*=7.43 Hz, 3H), 1.88 (dd, *J*=13.79, 2.84 Hz, 2H), 1.96 - 2.21 (m, 2H), 2.51 (t, *J*=13.79 Hz, 1H), 2.84 (d, *J*=15.06 Hz, 2H), 2.95 - 3.13 (m, 2H), 3.13 - 3.31 (m, 1H), 4.41 (br s,1H), 5.00 (d, *J*=10.56 Hz, 1H), 5.72 (br s,2H), 6.91 (d, *J*=6.85 Hz, 1H), 7.01 - 7.04 (m, 2H), 7.09 - 7.18 (m, 3H), 7.36 - 7.45 (m, 2H), 7.57 - 7.66 (m, 3H), 7.70 (d, *J*=7.83 Hz, 1H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 632.0 (M+1).

[4926] 실시예 329

[4927] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-((4-플루오로페닐)설포닐)에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4928] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -0.97 (br s,1H), -0.31 (br s,1H), 0.32 (d, *J*=4.89 Hz, 2H), 1.05 (t, *J*=7.53 Hz, 3H), 1.26 (s, 1H), 1.88 (dd, *J*=13.69, 2.93 Hz, 2H), 1.97 - 2.21 (m, 2H), 2.52 (t, *J*=13.79 Hz, 1H), 2.83 (d, *J*=15.26 Hz, 1H), 2.92 - 3.13 (m, 2H), 3.13 - 3.30 (m, 1H), 4.38 (br s,2H), 5.01 (d, *J*=10.56 Hz, 1H), 6.91 (d, *J*=6.65 Hz, 2H), 7.01 (s, 2H), 7.07 - 7.22 (m, 3H), 7.28-7.37 (m, 3H), 7.83 - 8.03 (m, 2H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/e = 632.0 (M+1).

[4929] 실시예 330

[4930] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(프로필설포닐)에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4931] ^{1}H NMR (400 MHz, *메탄올-d4*) δ ppm -0.71 (s, br, 1H), 0.00 (br s, 1H), 0.51 (br s, 1H), 0.60 (br s,

1H), 1.19 (t, *J*=8 Hz, 3H), 1.32 (t, *J*=8 Hz, 3H), 1.93-2.14 (m, 5H), 2.24 (m, 1H), 2.61 (t, *J*=12 Hz, 1H), 2.87 (d, *J*=12 Hz, 1H), 2.97 (br s, 1H), 3.13 (d, *J*=12 Hz, 1H), 3.32 (m, 3H), 3.69 (m, 1H), 4.45 (s, br, 1H), 5.16 (d, *J*=12 Hz, 1H), 7.20-7.21 (d, *J*=4 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.51 (br s, 2H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 580.2 (M+1).

[4932] 실시예 331

[4933] 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-(부틸설포닐)-1-시클로프로필에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4934] ^{1}H NMR (400 MHz, *메탄올-d4*) δ ppm -0.73 (s, br, 1H), 0.00 (br s, 1H), 0.51 (br s, 1H), 0.60 (br s, 1H), 1.17-1.23 (m, 6H), 1.70-1.76 (m, 2H), 2.01 (m, 4H), 2.13 (d, *J*=8 Hz, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.61 (t, *J*=12 Hz, 1H), 2.87 (d, *J*=16 Hz, 1H), 2.98 (br s, 1H), 4.14 (d, *J*=16 Hz, 1H), 3.31-3.42 (m, 3H), 3.69 (m, 1H), 4.48 (br s, 1H), 5.17 (d, *J*=16 Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.50 (br s, 2H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 594.2 (M+1).

[4935] 실시예 332

[4936] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(이소펜틸설포닐)에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4937] ^{1}H NMR (400 MHz, *메탄올-d4*) δ ppm -0.73 (br s, 1H), 0.00 (br s, 1H), 0.50 (br s, 1H), 0.60 (br s, 1H), 1.17-1.20 (m, 9H), 1.92 (m, 5H), 2.10 (dd, *J*=4, 12 Hz, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.61 (t, *J*=12 Hz, 1H), 2.87 (d, *J*=12 Hz, 1H), 2.97 (br s, 1H), 3.13 (d, *J*=12 Hz, 1H), 3.37 (m, 3H), 3.69 (m, 1H), 4.46 (br s, 1H), 5.16 (d, *J*=12 Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.50 (br s, 2H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 608.2 (M+1).

[4938] 실시예 333

[4939] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-2-(시클로펜틸설포닐)-1-시클로프로필에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4940] ^{1}H NMR (400 MHz, *메탄올-d4*) δ ppm -0.94 (br s, 1H), -0.23 (br s, 1H), 0.30 (br s, 1H), 0.39 (br s, 1H), 0.99 (t, *J*=4 Hz, 3H), 1.73-1.83 (m, 6H), 1.87 (m, 1H), 2.05 (m, 5H), 2.42 (t, *J*=12 Hz, 1H), 2.68 (d, *J*=12 Hz, 1H), 2.78 (br s, 1H), 2.94 (d, *J*=12 Hz, 1H), 3.48 (br s, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 4.27 (br s, 1H), 4.98 (d, *J*=12 Hz, 1H), 7.02 (d, *J*=8 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.17 (m, 3H), 7.31 (br s, 2H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 606.2 (M+1).

[4941] 실시예 334

[4942] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-2-(시클로헥실설포닐)-1-시클로프로필에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4943] ^{1}H NMR (400 MHz, *메탄올-d4*) δ ppm -0.97 (s, br, 1H), -0.25 (br s, 1H), 0.29 (s, 1H), 0.39 (s, 1H), 0.99 (t, *J*=8 Hz, 3H), 1.24-1.52 (m, 6H), 1.75-1.78 (m, 2H), 1.91-1.96 (m, 3H), 2.05 (m, 1H), 2.18 (s, br, 2H), 2.39-2.46 (t, *J*=12 Hz, 1H), 2.68-2.71 (d, *J*=12 Hz, 1H), 2.78 (br s, 1H), 2.94-2.98 (d, *J*=12 Hz, 1H), 3.08 (m, 2H), 3.48-3.53 (m, 1H), 4.27 (s, br, 1H), 4.99 (d, *J*=12 Hz, 1H), 7.01 (d, *J*=8 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.16-7.21 (m, 3H), 7.31 (s, br, 2H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 620.2 (M+1)

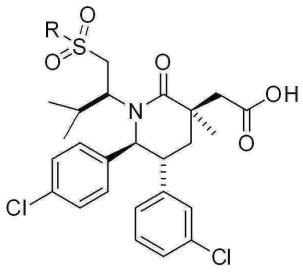
[4944] 실시예 335

[4945] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(메틸설포닐)에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

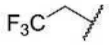
[4946] ^{1}H NMR (400 MHz, *메탄올-d4*) δ ppm -0.71 (s, br, 1H), 0.00 m(s, br, 1H), 0.47 (s, br, 1H), 0.55 (s, br, 1H), 1.14 (t, *J*=8 Hz, 3H), 1.92-1.94 (m, 2H), 2.08 (dd, *J*=4, 12 Hz, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.55 (t, *J*=12 Hz, 1H), 2.86 (d, *J*=16 Hz, 1H), 3.03 (s, br, 1H), 3.12 (d, *J*=16 Hz, 1H), 3.43 (s, br, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.63 (m, 1H), 4.41 (s, br, 1H), 5.09 (d, *J*=12 Hz, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.32 (m, 3H),

7.46 (s, br, 2H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 552.2 (M+1).

[4947] 실시예 336 내지 339는 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시-3-메틸부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 261, 단계 H)으로부터 실시예 300에 기술된 것과 유사한 절차에 의해, 벤젠티올을 지정된 시약으로 대체하여 제조하였다.

[4948] 

[4949]

실시예	R	사용된 시약
336		2,2,2-트리플루오로에탄티올
337	^{t}Bu-	2-메틸프로판-2-티올
338	Me	트리메틸실릴메탄티올 (실시예 301에 따름)

[4950] 실시예 336

[4951] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-3-메틸-1-((2,2,2-트리플루오로에틸)설포닐)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4952] ^{1}H NMR (500 MHz, *메탄올-d_4*) δ ppm 0.52 (s, 3 H), 0.67 (s, 3 H), 1.35 (br s,3 H), 2.07 (dd, *J* = 13.7, 2.9 Hz, 1 H), 2.19 (dq, *J* = 14.4, 7 Hz, 1 H), 2.27 (t, *J* = 13.7 Hz, 1 H), 2.61 (d, *J* = 13.5 Hz, 1 H), 2.99 (d, *J* = 13.5 Hz, 1 H), 3.26 - 3.30 (m, 1 H), 3.41 (dd, *J* = 13.8, 1.6 Hz, 1 H), 3.58 (ddd, *J* = 13.7, 11, 2.9 Hz, 1 H), 4.24 (dd, *J* = 13.9, 10.5 Hz, 1 H), 4.36 - 4.60 (m, 2 H), 4.99 - 5.07 (m, 1 H), 6.95 - 7.01 (m, 1 H), 7.01 - 7.05 (m, 1 H), 7.08 - 7.16 (m, 3 H), 7.17 - 8.26 (m, 3 H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 608 (M+H)

[4953] 실시예 337

[4954] 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(*tert*-부틸설포닐)-3-메틸부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4955] ^{1}H NMR (500 MHz, *메탄올-d_4*) δ ppm 0.51 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 0.65 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 1.45 (s, 9 H), 2.01 - 2.10 (m, 1 H), 2.11 - 2.25 (m, 1 H), 2.30 (t, *J* = 13.7 Hz, 1 H), 2.61 (d, *J* = 13.5 Hz, 1 H), 2.99 (d, *J* = 13.7 Hz, 1 H), 3.10 (dd, *J* = 13.7, 1.71 Hz, 1 H), 3.25 - 3.29 (m, 1 H), 3.57 (ddd, *J* = 13.6, 11.1, 2.9 Hz, 1 H), 3.96 (dd, *J* = 13.8, 10.4 Hz, 1 H), 5.15 (d, *J* = 11.3 Hz, 1 H), 6.98 - 7.03 (m, 1 H), 7.04 - 7.17 (m, 3 H), 7.18 - 8.01 (m, 3 H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 582.2 (M+H).

[4956] 실시예 338

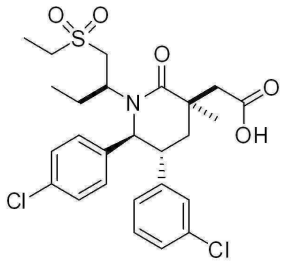
[4957] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-3-메틸-1-(메틸설포닐)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4958] ^{1}H NMR (500 MHz, *메탄올-d_4*) δ ppm 0.50 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 0.67 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 2.05 (dd, *J* = 13.8, 3.1 Hz, 1 H), 2.18 (dq, *J* = 14.2, 6.9 Hz, 1 H), 2.29 (t, *J* = 13.6 Hz, 1 H), 2.62

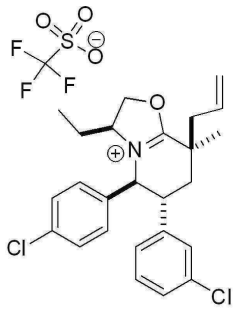
(d, *J* = 13.5 Hz, 1 H), 2.99 (d, *J* = 13.5 Hz, 1 H), 3.09 (br s, 3 H), 3.20 - 3.29 (m, 1 H), 3.32 - 3.35 (m, 1 H), 3.56 (ddd, *J* = 13.8, 10.9, 2.9 Hz, 1 H), 4.07 (dd, *J* = 13.9, 10.5 Hz, 1 H), 5.09 (d, *J* = 11 Hz, 1 H), 6.98 (dt, *J* = 7.2, 1.4 Hz, 1 H), 7.03 - 7.08 (m, 1 H), 7.08 - 7.16 (m, 2 H), 7.29 (br s, 4 H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 540.2 (M+H).

[4959] 실시예 339

[4960] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(에틸설포닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4961] 

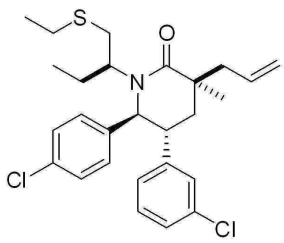
[4962] 단계 A. (3S,5S,6R,8S)-8-알릴-6-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-3-에틸-8-메틸-2,3,5,6,7,8-헥사하이드로옥사졸로[3,2-a]피리딘-4-이움 트리플루오로메탄설포네이트

[4963] 

[4964] L-발린올 대신에 (S)-2-아미노부탄올을 사용하는 실시예 361 단계 A의 방법에 의해, 표제 화합물을 1차 용리 부분입체이성질체로서 얻었다.

[4965] ^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 7.95 (1 H, br. s), 7.34 - 7.60 (2 H, m), 7.18 - 7.34 (4 H, m), 7.13 (1 H, dt, *J*=7.5, 1.3 Hz), 5.88 (1 H, m), 5.37 (1 H, dd, *J*=16.8, 1.6 Hz), 5.28 (1 H, dd, *J*=10.0, 2.0 Hz), 5.16 (1 H, d, *J*=10.8 Hz), 5.06 (1 H, t, *J*=9.8 Hz), 4.78 (1 H, dd, *J*=9.5, 7.1 Hz), 4.45 (1 H, m, *J*=2.7 Hz), 3.88 - 3.98 (1 H, m), 2.66 - 2.85 (2 H, m), 2.33 (1 H, t, *J*=13.4 Hz), 1.99 (1 H, dd, *J*=13.7, 3.4 Hz), 1.32 (3 H, s), 0.94 (1 H, m), 0.59 (3 H, t, *J*=7.2 Hz), 0.41 - 0.53 (1 H, m); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 428.2 (M^+).

[4966] 단계 B. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(에틸티오)부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온

[4967] 

[4968] DMF (0.74 ml) 내 (3S,5S,6R,8S)-8-알릴-6-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-3-에틸-8-메틸-2,3,5,6,7,8-헥사하이드로옥사졸로[3,2-a]피리딘-4-이움 트리플루오로메탄설포네이트 (86 mg, 0.15 mmol; 실시예 339, 단계 A)의 용액에 소듐 에탄티올레이트 (38 mg, 0.45 mmol)를 부가하였다. 25℃에서 1.5 시간 동안 교반한 후에, 반응물을 퀀칭하고 (포화 수성 NH_4Cl), 추출하고 (2xEtOAc), 세척하였다 (2x염수). 조합된 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조

하고, 여과하고 여액을 감압하에서 농축하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의한 잔사의 정제 (12 g SiO_2, 10% 및 20% EtOAc/hex)를 통해 표제 화합물을 무색 액체로서 얻었다.

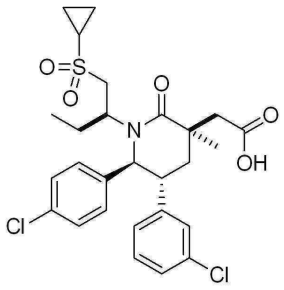
[4969] 단계 C. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(에틸설포닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4970] 물 (0.66 mL), 아세토니트릴 (0.44 mL), 및 CCl_4 (0.44 mL)의 혼합물 내 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(에틸티오)부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (60 mg, 0.12 mmol; 실시예 339, 단계 B)의 빠르게 교반되는 용액에 소듐 퍼아이오데이트 (157 mg, 0.734 mmol), 이후 루테늄(III) 클로라이드 하이드레이트 (2.8 mg, 0.012 mmol)를 부가하였다. 5시간 동안 격렬하게 교반한 후에, 반응물을 산성화하고 (10% 시트르산) 희석하였다 (EtOAc). 반응 혼합물을 셀라이트® (J.T. Baker, Phillipsberg, NJ, 규조토)의 패드를 통해 여과하고 여액을 추출하였다 (2xEtOAc). 조합된 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고 여과하고 여액을 감압하에서 농축하였다. 역상 분취용 HPLC (Gemini™ 분취 C_{18} 5 μm 컬럼, Phenomenex, Torrance, CA; 물 내 40% 내지 60% MeCN의 구배 용리, 두 용매 모두 0.1% TFA를 함유)에 의한 잔사의 정제를 통해 표제 화합물을 백색 폼으로서 얻었다.

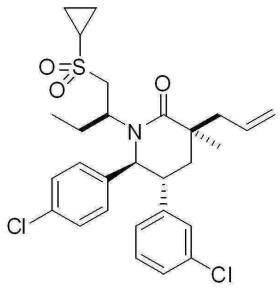
[4971] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.24 - 7.26 (2 H, m), 7.01 - 7.20 (4 H, m), 6.93 - 6.98 (1 H, m), 6.85 (1 H, d, *J*=7.0 Hz), 4.94 (1 H, d, *J*=10.6 Hz), 4.15 (1 H, t, *J*=12.1 Hz), 3.24 - 3.37 (1 H, m), 2.92 - 3.18 (4 H, m), 2.71 - 2.82 (2 H, m), 2.38 (1 H, t, *J*=13.8 Hz), 2.06 - 2.21 (1 H, m), 1.92 (1 H, dd, *J*=13.7, 2.7 Hz), 1.48 (3 H, s), 1.42 - 1.46 (1 H, m) 1.44 (3 H, t, *J*=7.5 Hz), 0.41 (3 H, t, *J*=7.5 Hz); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 540.1 [M+H.

[4972] 실시예 340

[4973] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(시클로프로필설포닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4974] 

[4975] 단계 A. (3S,5R,6S)-3알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(시클로프로필설포닐)부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온

[4976] 

[4977] 아세토니트릴 (1.3 mL) 내 (3S,5S,6R,8S)-8-알릴-6-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-3-에틸-8-메틸-2,3,5,6,7,8-헥사하이드로옥사졸로[3,2-a]피리딘-4-이움 트리플루오로메탄설포네이트 (75 mg, 0.130 mmol; 실시예 339, 단계 A)의 용액에 시클로프로판설핀산 소듐 염 (50 mg, 0.39 mmol)을 25 ℃에서 부가하였다. 90 ℃에서 하루동안 교반한 후에, 반응물을 포화 수성 NH_4Cl 용액으로 퀀칭하고, 추출하고 (2xEtOAc) 조합된 유기 층을 염수로 세척하고 (2x), Na_2SO_4상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에서 농축하였다. 실리카겔 상에서 크로마

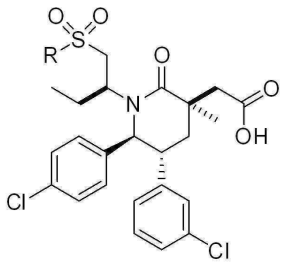
토그래피에 의한 잔사의 정제 (12 g SiO_2, 35% 및 45% EtOAc/hex)를 통해 표제 화합물을 무색 액체로서 얻었다.

[4978] 단계 B. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(시클로프로필설포닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4979] 표제 화합물을 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(시클로프로필설포닐)부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 340, 단계 A)으로부터 실시예 339 단계 C에서 기술된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[4980] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.22 - 7.26 (2 H, m), 6.99 - 7.19 (4 H, m), 6.91 - 6.97 (1 H, m), 6.76 - 6.89 (1 H, m), 4.91 (1 H, d, *J*=10.8 Hz), 4.21 (1 H, dd, *J*=13.5, 11.3 Hz), 3.31 (1 H, t, *J*=10.3 Hz), 3.12 (1 H, ddd, *J*=13.6, 10.9, 2.6 Hz), 2.88 - 3.02 (2 H, m), 2.76 (1 H, d, *J*=14.9 Hz), 2.31 - 2.49 (2 H, m), 2.06 - 2.24 (1 H, m), 1.90 (1 H, dd, *J*=13.7, 2.7 Hz), 1.40 - 1.56 (1 H, m), 1.47 (3 H, s), 1.23 - 1.36 (2 H, m), 1.01 - 1.16 (2 H, m), 0.42 (3 H, t, *J*=7.5 Hz); 질량 스펙트럼 (ESI) 552.2 $[M+H]^+$.

[4981] 실시예 340 및 341을 (3S,5S,6R,8S)-8-알릴-6-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-3-에틸-8-메틸-2,3,5,6,7,8-헥사하이드로옥사졸로[3,2-a]피리딘-4-이움 트리플루오로메탄설포네이트 (실시예 339, 단계 A)로부터 실시예 339 또는 실시예 340 중 어느 하나에서 기술된 것과 유사한 절차에 의해, 단계 B에서 등량의 적절한 시약을 사용하여 제조하였다.

[4982] 

[4983]

실시예	R	방법	사용된 시약
341		실시예 339	프로판-2-티올레이트, 세슘 카르보네이트 (206 mg, 0.63 mmol) 및 2-프로판티올 (59 μℓ, 0.63 mmol)로부터 인시추(*in situ*)로 제조됨
342		실시예 339	2-메틸프로판티올레이트, 2-메틸프로판-2-티올 (113 μℓ, 1.00 mmol) 및 소듐 카르보네이트 (106 mg, 1.00 mmol)로부터 인시추로 제조됨
343		실시예 340	시클로부탄설핀산, 소듐 염,

[4984] 실시예 341

[4985] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(이소프로필설포닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4986] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.22 - 7.26 (2 H, br s), 7.02 - 7.21 (4 H, m), 6.92 - 6.94 (1 H, s), 6.85 (1 H, d, *J*=7.0 Hz), 4.97 (1 H, d, *J*=10.8 Hz), 4.10 (1 H, t, *J*=11.7 Hz), 3.27 - 3.42 (1 H, m), 2.98 - 3.16 (3 H, m), 2.70 - 2.78 (2 H, m), 2.40 (1 H, t, *J*=13.9 Hz), 2.08 - 2.26 (1 H, m), 1.86 - 1.93 (1 H, s), 1.49 (3 H, s), 1.43 (3 H, d, *J*=6.8 Hz), 1.43 (3 H, d, *J*=6.8 Hz), 1.40 - 1.50 (1 H, m) 0.41 (3 H, t, *J*=7.5 Hz); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 554.2 $[M+H]^+$.

[4987] 실시예 342

[4988] 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(tert-부틸설포닐)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

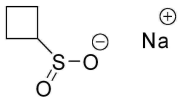
[4989] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.21 - 7.26 (2 H, m), 7.01 - 7.20 (4 H, m), 6.92 - 6.94 (1 H, m), 6.85 (1 H, d, *J*=7.1 Hz), 4.99 (1 H, d, *J*=10.8 Hz), 4.04 (1 H, dd, *J*=13.2, 11.2 Hz), 3.33 (1 H, t, *J*=10.4 Hz), 3.03 - 3.15 (2 H, m), 2.80 (1 H, dd, *J*=13.2, 2.0 Hz), 2.72 (1 H, d, *J*=15.4 Hz), 2.43 (1 H, t, *J*=13.8 Hz), 2.08 - 2.23 (1 H, m), 1.86 (1 H, dd, *J*=13.7, 2.4 Hz), 1.50 (3 H, s), 1.46 - 1.49 (1 H, m), 1.44 (9 H, s), 0.41 (3 H, t, *J*=7.6 Hz); 질량 스펙트럼 (ESI) 568.2 $[M+H]^+$.

[4990] 실시예 343

[4991] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(시클로부틸설포닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[4992] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.21 - 7.27 (2 H, m), 7.00 - 7.21 (4 H, m), 6.93 - 6.97 (1 H, s), 6.86 (1 H, d, *J*=7.1 Hz), 4.97 (1 H, d, *J*=10.8 Hz), 3.98 (1 H, t, *J*=12.2 Hz), 3.76 (1 H, quin, *J*=8.3 Hz), 3.31 (1 H, t, *J*=9.9 Hz), 3.12 (1 H, ddd, *J*=13.6, 10.9, 2.7 Hz), 2.99 (1 H, d, *J*=14.9 Hz), 2.75 (1 H, d, *J*=14.9 Hz), 2.50 - 2.69 (3 H, m), 2.27 - 2.46 (3 H, m), 2.04 - 2.19 (3 H, m), 1.91 (1 H, dd, *J*=13.7, 2.7 Hz), 1.48 - 1.52 (3 H, m), 1.41 - 1.47 (1 H, m), 0.40 (3 H, t, *J*=7.6 Hz); 질량 스펙트럼 (ESI) 566.2 $[M+H]^+$.

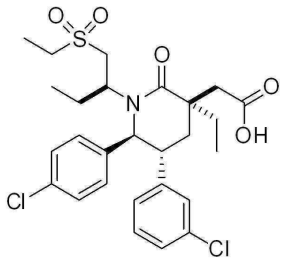
[4993] 시클로부탄설핀산, 소듐 염의 합성

[4994] 

[4995] 시약을 WO2007/14011 및 WO2010/39982에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다. 에테르 (7.4 mL) 내 마그네슘 (306 mg, 12.6 mmol)의 현탁액에 에테르 (7.4 mL) 내 브로모시클로부탄 (1.00 g, 7.41 mmol)의 용액을 25 ℃에서 소량씩 부가하였다. 초기 발열이 그친 후에, 혼합물을 추가로 1시간 동안 가열하여 환류시켰다. 이후 현탁액을 소량씩 DCM (12 mL) 내 설퍼릴 디클로라이드 (3.00 g, 22.2 mmol)의 매우 차가운 용액에 부가하였다. 현탁액을 실온까지 가온하고 휘발물질을 감압하에서 제거하였다. 잔사를 진공 하에서 건조하고, 이후 헥산 (80 mL)으로 추출하였다. 헥산 현탁액을 여과하고 여과 케익을 헥산으로 세척하였다. 조합된 여액을 건조하고 (Na_2SO_4) 감압하에서 농축하여 미정제 시클로부탄설포닐 클로라이드를 얻었다. 미정제 시클로부탄설포닐 클로라이드 (1.15 g, 7.44 mmol)를 물 (9.7 ml) 내 소듐 설파이트 (2.16 g, 17.1 mmol) 및 소듐 카르보네이트 (1.42 g, 13.4 mmol)의 현탁액에 부가하였다. 생성된 용액을 1시간 동안 가열하여 환류시켰다. 반응물을 냉각하고 동결건조하여 물을 제거하였다. 에탄올 (50 mL)을 잔사에 부가하고, 생성된 혼합물을 2시간 동안 환류하에 가열하였다. 혼합물을 여과하였다. 여액을 감압 하에서 농축하여 미정제 표제 화합물을 얻었고 이를 다음 단계에서 그대로 사용하였다.

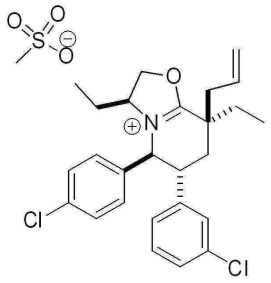
[4996] 실시예 344

[4997] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-에틸-1-((S)-1-(에틸설포닐)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



[4998]

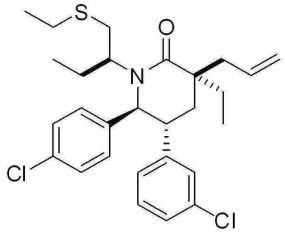
[4999] 단계 A. (3S,5S,6R,8S)-8-알릴-6-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-3,8-디에틸-2,3,5,6,7,8-헥사하이드로옥사졸로[3,2-a]피리딘-4-이움 메탄설포네이트



[5000]

[5001] DCM (6 mL) 내 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-에틸-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)피페리딘-2-온 (300mg, 0.652 mmol) (실시예 202, 단계 B)의 용액에 0℃에서 트리에틸아민 (270 ㎕, 1.955 mmol) 및 메탄설폰산 무수물 (170 mg, 0.977 mmol)을 연속적으로 부가하였다. 반응물을 실온까지 가온되게 하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 반응물을 10% 수성 시트르산으로 퀀칭하고, DCM으로 추출하고 조합된 추출물을 물로 세척하고, Na_2SO_4상에서 건조하고, 여과하고 여액을 및 농축하여 표제 화합물을 얻었다.

[5002] 단계 B. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-에틸-1-((S)-1-(에틸티오)부탄-2-일)피페리딘-2-온



[5003]

[5004] 표제 화합물을 (3S,5S,6R,8S)-8-알릴-6-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-3,8-디에틸-2,3,5,6,7,8-헥사하이드로옥사졸로[3,2-a]피리딘-4-이움 메탄설포네이트 (실시예 344, 단계 A)로부터 실시예 339, 단계 B에서 기술된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[5005] 단계 C. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-에틸-1-((S)-1-(에틸설포닐)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

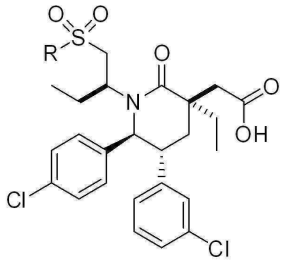
[5006] 표제 화합물을 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-에틸-1-((S)-1-(에틸티오)부탄-2-일)피페리딘-2-온 (실시예 344, 단계 B)으로부터 실시예 339, 단계 C에서 기술된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[5007] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 0.41 (t, *J* = 8.0 Hz, 3 H), 0.97 (t, *J* = 8.0 Hz, 3 H), 1.44 (s, 3 H), 1.50 (m, 1 H), 1.86 (dd, J =12, 4 Hz, 1 H), 1.97 (m, 2 H), 2.15 (m, 1 H), 2.36 (t, *J* = 12 Hz, 1 H), 2.79 (m, 1 H), 2.81 (d, *J* = 16 Hz, 1 H), 2.92 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 3.04 (m, 2 H), 3.16 (m, 1 H), 3.19 (m, 1 H), 4.11 (m, 1 H), 4.97 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 6.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 7.13 (m, 3 H), 7.38 (m, 3 H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 554.0 $[M + H]^+$.

[5008] 실시예 345 내지 347을 (3S,5S,6R,8S)-8-알릴-6-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-3,8-디에틸-2,3,5,6,7,8-헥사하이드로옥사졸로[3,2-a]피리딘-4-이움 메탄설포네이트 (실시예 344, 단계 A)로부터 실시예 339 또는 실시예

340 중 어느 하나에서 기술된 것과 유사한 절차에 의해, 단계 B에서 등량의 적절한 시약을 이용하여 제조하였다.

[5009]



실시예	R	방법	사용된 시약
345		실시예 339	프로판-2-티올레이트, 세슘 카르보네이트 (206 mg, 0.63 mmol) 및 2-프로판티올 (59 μℓ, 0.63 mmol)로부터 인시추로 제조됨
346		실시예 339	2-메틸프로판티올레이트, 2-메틸프로판-2-티올 (113 μℓ, 1.00 mmol) 및 소듐 카르보네이트 (106 mg, 1.00 mmol)로부터 인시추로 제조됨
347		실시예 340	시클로부탄설핀산 소듐 염, 실시예 343에 기술된 바와 같이 제조됨
348		실시예 340	시클로프로판설핀산 소듐 염, 실시예 343에 기술된 방법에 의해 제조됨

[5010]

[5011] 실시예 345

[5012] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-에틸-1-((S)-1-(이소프로필설포닐)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[5013] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 0.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 3 H), 0.97 (t, *J* = 8.0 Hz, 3 H), 1.43 (d, J = 4 Hz, 6 H), 1.50 (m, 1 H), 1.86 (dd, J =12, 4 Hz, 1 H), 1.98 (m, 2 H), 2.19 (m, 1 H), 2.37 (t, *J* = 12 Hz, 1 H), 2.73 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 2.79 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H), 2.97 (d, J = 12 Hz, 1 H), 3.10 (m, 2 H), 3.37 (m, 1 H), 4.09 (m, 1 H), 4.99 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 6.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 7.12 (m, 4 H), 7.27 (m, 2 H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 568.0 $[M + H]^+$.

[5014] 실시예 346

[5015] 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(tert-부틸설포닐)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[5016] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 0.39 (t, *J* = 8.0 Hz, 3 H), 0.97 (t, *J* = 8.0 Hz, 3 H), 1.43 (s, 9

H), 1.50 (m, 1 H), 1.85 (dd, J =12, 4 Hz, 1 H), 1.97 (m, 2 H), 2.15 (m, 1 H), 2.38 (t, *J* = 12 Hz, 1 H), 2.80 (d, *J* = 16 Hz, 1 H), 2.96 (d, *J* = 16.0 Hz,1 H), 3.14 (m, 2 H), 3.35 (m, 1 H), 4.01 (m, 1 H), 5.02 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 7.13 (m, 4 H), 7.38 (m, 2 H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 582.1 $[M + H]^+$.

[5017] 실시예 347

[5018] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(시클로부틸설포닐)부탄-2-일)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[5019] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 0.39 (t, J = 8.0 Hz, 3 H), 0.98 (t, J = 8.0 Hz, 3 H), 1.50 (m, 1 H), 1.84-2.45 (m, 6 H), 2.38 (m, 3 H), 2.62 (m, 3 H), 2.80 (d, J = 16 Hz, 1 H), 2.94 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 3.15 (d, J = 12Hz, 1 H), 3.34 (m, 1 H), 3.76 (m, 1 H), 3.94 (m, 1 H), 5.00 (d, J = 12 Hz, 1 H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 7.13 (m, 3 H), 7.28 (m, 3 H); 질량 스펙트럼 (ESI) 580.0 $[M + H]^+$.

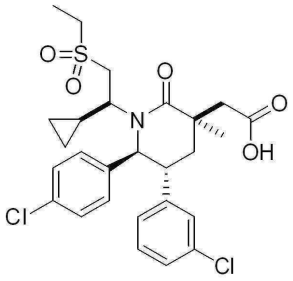
[5020] 실시예 348

[5021] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(시클로프로필설포닐)부탄-2-일)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

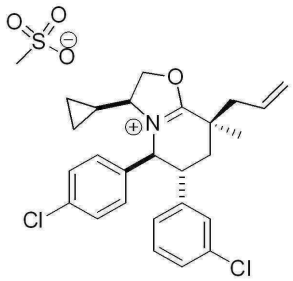
[5022] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 0.42 (t, *J* = 8.0 Hz, 3 H), 0.97 (t, *J* = 8.0 Hz, 3 H), 1.10 (m, 2 H), 1.26 (m, 2 H), 1.52 (m, 1 H), 1.83 (dd, *J* = 16, 4 Hz, 1 H), 1.96 (m, 2 H), 2.14 (m, 1 H), 2.34 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 2.42 (m, 1 H), 2.79 (d, J =12 Hz, 1 H), 2.95 (m, 1 H), 2.98 (d, J= 16 Hz, 1 H), 3.12 (m, 1 H), 3.34 (m, 1 H), 4.15 (m, 1 H), 5.00 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 6.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 7.12 (m, 4 H), 7.27 (m, 2 H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 566.0 $[M + H]^+$.

[5023] 실시예 349

[5024] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(에틸설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

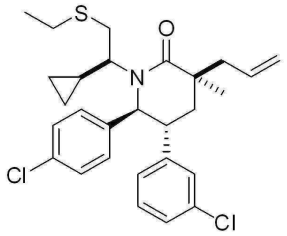
[5025] 

[5026] 단계 A. (3S,5S,6R,8S)-8-알릴-6-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-8-메틸-2,3,5,6,7,8-헥사하이드로옥사졸로[3,2-a]피리딘-4-이움 메탄설포네이트

[5027] 

[5028] 표제 화합물을 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-히드록시에틸)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 252, 단계 A)으로부터 실시예 344, 단계 A에서 기술된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[5029] 단계 B. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(에틸티오)에틸)-3-메틸피페리딘-2-온



[5030]

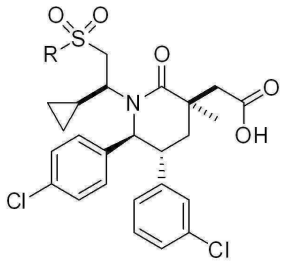
[5031] 표제 화합물을 (3S,5S,6R,8S)-8-알릴-6-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-8-메틸-2,3,5,6,7,8-헥사하이드로옥사졸로[3,2-a]피리딘-4-이움 메탄설포네이트 (실시예 349, 단계 A) 및 소듐 에탄티올레이트로부터 실시예 339에 기술된 바와 같이 제조하였다.

[5032] 단계 C. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(에틸설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

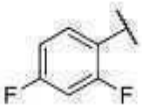
[5033] 표제 화합물을 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(에틸티오)에틸)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 349, 단계 B)으로부터 실시예 339, 단계 C에서 기술된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[5034] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.20 - 7.26 (3 H, m), 7.07 - 7.17 (3 H, m), 6.95 - 6.98 (1 H, m), 6.82 - 6.88 (1 H, m), 4.90 (1 H, d, *J*=10.6 Hz), 4.25 - 4.46 (1 H, m), 3.11 - 3.24 (1 H, m), 2.99 - 3.09 (3 H, m), 2.92 (1 H, d, *J*=12.1 Hz), 2.80 (1 H, d, *J*=14.7 Hz), 2.64 - 2.77 (1 H, m), 2.42 (1 H, t, *J*=13.8 Hz), 1.91 (1 H, dd, *J*=13.9, 2.5 Hz), 1.83 (1 H, br. s.), 1.49 (3 H, s), 1.44 (3 H, t, *J*=7.5 Hz), 0.32 - 0.42 (1 H, m), 0.18 - 0.27 (1 H, m), , -0.35 - -0.24 (1 H, m), -1.15 - -0.95 (1 H, m); 질량 스펙트럼 (ESI) 552.2 $[M+H]^+$.

[5035] 실시예 350 내지 356을 (3S,5S,6R,8S)-8-알릴-6-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-8-메틸-2,3,5,6,7,8-헥사하이드로옥사졸로[3,2-a]피리딘-4-이움 메탄설포네이트 (실시예 349, 단계 A)로부터 실시예 339 또는 실시예 340 중 어느 하나에서 기술된 것과 유사한 절차에 의해, 단계 B에서 등량의 적절한 시약을 이용하여 제조하였다.



[5036]

실시예	R	방법	사용된 시약
350		실시예 339	프로판-2-티올레이트, 2-프로판티올 및 소듐 카르보네이트로부터 인시추로 제조됨
351		실시예 339	2-메틸프로판티올레이트, 2-메틸프로판-2-티올 및 소듐 카르보네이트로부터 인시추로 제조됨
352		실시예 340	시클로부탄설핀산 소듐 염, 실시예 343에 기술된 바와 같이 제조됨
353		실시예 340	시클로프로판설핀산 소듐 염, 실시예 343에 기술된 방법에 의해 제조됨
354	Me	실시예 340	소듐 메탄설피네이트
355		실시예 339	2-메틸부탄-2-티올레이트, 2-메틸부탄-2-티올 및 NaH로부터 인시추로 제조됨
356		실시예 339	2,4-디-플루오로벤젠티올레이트 2,4-디-플루오로벤젠티올 및 NaH로부터 인시추로 제조됨

[5037]

[5038] 실시예 350

[5039] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(이소프로필설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[5040] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.23 - 7.26 (3 H, m), 7.04 - 7.20 (3 H, m), 6.93 - 6.97 (1 H, m), 6.84 - 6.88 (1 H, m), 4.93 (1 H, d, *J*=10.8 Hz), 4.34 (1 H, br. s.), 3.05 - 3.18 (3 H, m), 2.86 (1 H, d, *J*=13.3 Hz), 2.77 (2 H, d, *J*=15.3 Hz), 2.46 (1 H, t, *J*=13.8 Hz), 1.86 (2 H, dd, *J*=13.5, 2.5 Hz), 1.51 (3 H, s), 1.44 (6 H, d, *J*=6.8 Hz), 0.31 - 0.44 (1 H, m), 0.18 - 2.80 (1 H, m), -0.35 - -0.23 (1 H, m), -1.15 - -1.02 (1 H, br. s.); 질량 스펙트럼 (ESI) 566.2 $[M+H]^+$.

[5041] 실시예 351

[5042] 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-(*tert*-부틸설포닐)-1-시클로프로필에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[5043] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.20 - 7.26 (3 H, m), 7.03 - 7.17 (3 H, m), 6.93 - 6.97 (1 H, m), 6.82 - 6.92 (1 H, m), 4.95 (1 H, d, *J*=10.6 Hz), 4.30 (1 H, t, *J*=12.0 Hz), 3.14 (1 H, ddd, *J*=13.6,

10.8, 2.6 Hz), 3.07 (1 H, d, *J*=15.1 Hz), 2.92 (1 H, d, *J*=11.9 Hz), 2.79 (1 H, d, *J*=15.1 Hz), 2.72 (1 H, t, *J*=9.6 Hz), 2.45 (1 H, t, *J*=13.8 Hz), 1.88 (2 H, dd, *J*=13.6, 2.4 Hz), 1.50 (3 H, s), 1.44 (9 H, s), 0.30 - 0.44 (1 H, m), 0.17 - 0.30 (1 H, m), -0.37 - -0.26 (1 H, m), -1.15 - -1.05 (1 H, m); 질량 스펙트럼 (ESI) 580.2 $[M+H]^+$.

[5044] 실시예 352

[5045] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-2-(시클로부틸설포닐)-1-시클로프로필에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[5046] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.20 - 7.27 (3 H, m), 7.07 - 7.15 (3 H, m), 6.94 - 6.98 (1 H, m), 6.84 - 6.93 (1 H, m), 4.93 (1 H, d, *J*=10.6 Hz), 4.23 (1 H, t, *J*=11.3 Hz), 3.77 (1 H, quin, *J*=8.3 Hz), 3.12 - 3.22 (1 H, m), 3.08 (1 H, d, *J*=15.1 Hz), 2.70 - 2.83 (3 H, m), 2.53 - 2.69 (2 H, m), 2.47 (1 H, t, *J*=13.8 Hz), 2.27 - 2.40 (2 H, m), 2.04 - 2.19 (2 H, m), 1.73 - 1.97 (2 H, m), 1.51 (3 H, s), 0.30 - 0.41 (1 H, m), 0.20 - 0.30 (1 H, m), -0.35 - -0.25 (1 H, m), -1.12 - -0.95 (1 H, m); 질량 스펙트럼 (ESI) 578.1 $[M+H]^+$.

[5047] 실시예 353

[5048] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(시클로프로필설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[5049] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.18 - 7.26 (3 H, m), 7.06 - 7.15 (3 H, m), 6.92 - 6.97 (1 H, m), 6.82 - 6.88 (1 H, m), 4.87 (1 H, d, *J*=10.6 Hz), 4.44 (1 H, br. s.), 3.11 - 3.23 (1 H, m), 3.01 - 3.10 (2 H, m), 2.78 (1 H, d, *J*=15.1 Hz), 2.73 (1 H, br. s.), 2.35 - 2.47 (2 H, m), 1.88 (1 H, dd, *J*=13.8, 2.6 Hz), 1.76 - 1.85 (1 H, m), 1.49 (3 H, s), 1.24 - 1.35 (2 H, m), 1.03 - 1.16 (2 H, m), 0.32 - 0.44 (1 H, m), 0.20 - 0.30 (1 H, m), -0.33 - -0.21 (1 H, m), -1.02 - -0.98 (1 H, br. s.); 질량 스펙트럼 (ESI) 564.1 $[M+H]^+$.

[5050] 실시예 354

[5051] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(메틸설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[5052] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -1.03 (br s,1 H) -0.26 (br s,1 H) 0.27 (br s,1 H) 0.33 - 0.49 (m, 1 H) 1.51 (s, 3 H) 1.71 - 1.97 (m, 2 H) 2.43 (t, *J*=13.79 Hz, 1 H) 2.78 (m, 2 H) 3.00 (s, 3 H) 3.01 - 3.24 (m, 3 H) 4.44 (br s,1 H) 4.87 (d, *J*=10.56 Hz, 1 H) 6.81 - 6.92 (m, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.07 - 7.20 (m, 2 H) 7.27 (m, 4 H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 540 (M+1).

[5053] 실시예 355

[5054] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(tert-펜틸설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[5055] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -1.11 (br s,1H), -0.31 (br s,1H), 0.23 (br s,1H), 0.36 (br s,1H), 1.04 (t, *J*=7.53 Hz, 3H), 1.28 - 1.44 (m, 6H), 1.50 (s, 3H), 1.73 - 1.95 (m, 4H), 2.48 (t, *J*=13.89 Hz, 1H), 2.76 (d, *J*=15.26 Hz, 2H), 2.91 (d, *J*=13.11 Hz, 1H), 3.04 - 3.23 (m, 2H), 4.28 (t, *J*=11.15 Hz, 1H), 4.90 - 5.07 (m, 1H), 6.84 - 6.93 (m, 1H), 6.94 - 7.03 (m, 1H), 7.05-7.37 (br s,6H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 594.0 (M+1).

[5056] 실시예 356

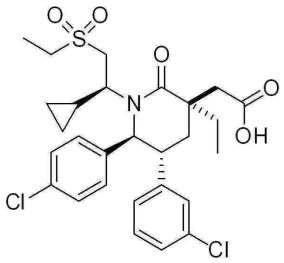
[5057] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-((2,4-디플루오로페닐)설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[5058] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -1.06 (br s,1H), -0.29 (br s,1H), 0.15 - 0.28 (m, 1H), 0.28 - 0.44 (m, 1H), 1.37 (s, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.77 - 1.95 (m, 2H), 2.48 (t, *J*=13.79 Hz, 1H), 2.67 - 2.85

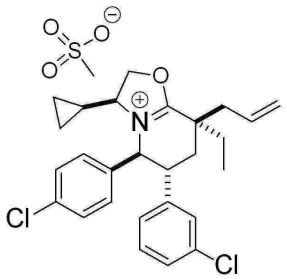
(m, 1H), 3.07 (d, *J*=14.87 Hz, 1H), 3.13 - 3.32 (m, 2H), 4.65 (br s,1H), 4.92 (d, *J*=10.56 Hz, 1H), 6.81 - 6.94 (m, 2H), 6.94 - 7.21 (m, 8H), 7.99 (td, *J*=8.31, 6.06 Hz, 1H); MS (ESI) m/e = 636.0 (M+1).

[5059] 실시예 357

[5060] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(에틸설포닐)에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

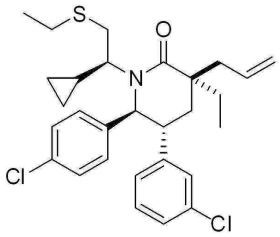
[5061] 

[5062] 단계 A. (3S,5S,6R,8S)-8-알릴-6-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-8-에틸-2,3,5,6,7,8-헥사하이드로옥사졸로[3,2-a]피리딘-4-이움 메탄설포네이트

[5063] 

[5064] 표제 화합물을 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-히드록시에틸)-3-에틸피페리딘-2-온 (실시예 253, 단계 C)으로부터 실시예 344, 단계 A에서 기술된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[5065] 단계 B. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(에틸티오)에틸)-3-에틸피페리딘-2-온

[5066] 

[5067] 표제 화합물을 (3S,5S,6R,8S)-8-알릴-6-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-8-에틸-2,3,5,6,7,8-헥사하이드로옥사졸로[3,2-a]피리딘-4-이움 메탄설포네이트 (실시예 357, 단계 A) 및 소듐 에탄티올레이트로부터 실시예 339에 기술된 방법에 의해 제조하였다.

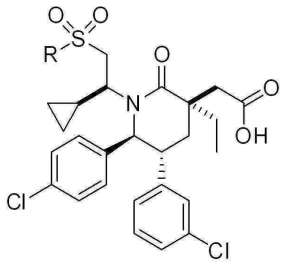
[5068] 단계 C. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(에틸설포닐)에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[5069] 표제 화합물을 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(에틸티오)에틸)-3-에틸피페리딘-2-온 (실시예 357, 단계 B)으로부터 실시예 339, 단계 C에서 기술된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[5070] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -0.99 (br s,1 H) -0.25 (br s,1 H) 0.30 (br s,1 H) 0.40 (br s,1 H) 0.98 (t, *J*=7.46 Hz, 3 H) 1.44 (t, *J*=7.58 Hz, 3 H) 1.83 (m, 2 H) 1.92 - 2.09 (m, 2 H) 2.41 (t, *J*=13.69 Hz, 1 H) 2.71 - 2.88 (m, 2 H) 2.94 (d, *J*=13.45 Hz, 1 H) 3.00 - 3.20 (m, 4 H) 4.30 (br. s,, 1 H) 4.92 (d, *J*=10.76 Hz, 1 H) 6.81 - 6.87 (m, 1 H) 6.97 (m, 1 H) 7.08 - 7.26 (m, 3 H);7.30-7.50 (m, 4H); 질량

스펙트럼 (ESI) m/z = 566 (M+1).

[5071] 실시예 358 내지 360을 (3S,5S,6R,8S)-8-알릴-6-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-8-에틸-2,3,5,6,7,8-헥사하이드로옥사졸로[3,2-a]피리딘-4-이움 메탄설포네이트 (실시예 357, 단계 A)로부터 실시예 339 또는 실시예 340 중 어느 하나에서 기술된 것과 유사한 절차에 의해, 단계 B에서 등량의 적절한 시약을 이용하여 제조하였다.

[5072] 

[5073]

실시예	R	방법	사용된 시약
358		실시예 339	프로판-2-티올레이트, 2-프로판티올 및 NaH로부터 인시추로 제조됨
359		실시예 339	2-메틸프로판티올레이트, 2-메틸프로판-2-티올 및 NaH로부터 인시추로 제조됨
360		실시예 340	시클로프로판설피네이트

[5074] 실시예 358

[5075] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(이소프로필설포닐)에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[5076] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -1.01 (br s,1H), -0.27 (br s,1H), 0.29 (br s,1H), 0.39 (br s,1H), 0.98 (t, *J*=7.53 Hz, 3H), 1.33 - 1.52 (m, 6H), 1.71 - 1.94 (m, 2H), 2.01 (q, *J*=7.43 Hz, 2H), 2.42 (t, *J*=13.79 Hz, 1H), 2.70 - 2.95 (m, 3H), 2.99 - 3.24 (m, 3H), 4.28 (br s,1H), 4.95 (d, *J*=10.56 Hz, 1H), 6.83 - 6.94 (m, 2H), 6.94 - 7.05 (m, 2H), 7.05 - 7.21 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 580.0 및 581.9 (M+1).

[5077] 실시예 359

[5078] 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-(*tert*-부틸설포닐)-1-시클로프로필에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[5079] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -1.05 (br s,1 H) -0.29 (br s,1 H) 0.27 (br s,1 H) 0.34 - 0.42 (m, 1 H) 0.98 (t, *J*=7.46 Hz, 3 H) 1.44 (s, 9 H) 1.81 (dd, *J*=13.69, 2.93 Hz, 1 H) 1.87 - 2.11 (m, 3 H) 2.43 (t, *J*=13.82 Hz, 1 H) 2.79 (d, *J*=15.89 Hz, 2 H) 2.95 (d, *J*=13.20 Hz, 1 H) 3.04 - 3.19 (m, 2 H) 4.21 (m, 1 H) 4.97 (d, *J*=10.76 Hz, 1 H) 6.75 - 6.92 (m, 2 H) 6.92 - 7.01 (m, 1 H) 7.06 - 7.17 (m, 3 H) 7.43 (m, 2 H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 594 (M+1).

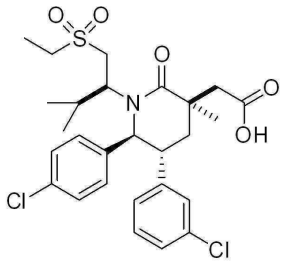
[5080] 실시예 360

[5081] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(시클로프로필설포닐)에틸)-3-에틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

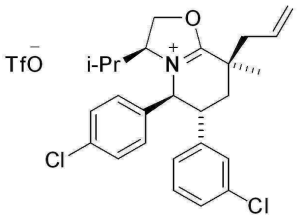
[5082] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -0.99 (br s,1 H) -0.25 (br s,1 H) 0.29 (br s,1 H) 0.36 - 0.45 (m, 1 H) 0.97 (t, *J*=7.46 Hz, 3 H) 1.07 - 1.16 (m, 2 H) 1.21 - 1.34 (m, 2 H) 1.82 (dd, *J*=13.69, 2.93 Hz, 1 H) 1.86 - 1.92 (m, 1 H) 1.92 - 2.14 (m, 2 H) 2.36 - 2.46 (m, 2 H) 2.80 (d, *J*=15.65 Hz, 1 H) 3.03 - 3.16 (m, 3 H) 4.34 (m, 1H) 4.90 (d, *J*=10.51 Hz, 1 H) 6.80 - 6.89 (m, 1 H) 6.92 - 6.99 (m, 1 H) 7.06 - 7.17 (m, 3 H) 7.35 - 7.45 (m, 3 H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 578 (M+1).

[5083] 실시예 361

[5084] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(에틸설포닐)-3-메틸부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[5085] 

[5086] 단계 A. (3S,5S,6R,8S)-8-알릴-6-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-3-이소프로필-8-메틸-2,3,5,6,7,8-헥사하이드로옥사졸로[3,2-a]피리딘-4-이움 트리플루오로메탄설포네이트

[5087] 

[5088] L-발린올 (Sigma Aldrich, St. Louis, MO) (3.64 g), 라세미 (3S/R,5R/S,6R/S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-온 (3. 17g; 실시예 261, 단계 E) 및 리튬 t-부톡사이드 (0.025 g)를 135 ℃로 설정된 오일조를 이용하여 17시간 동안 용융물로서 가열하였다. 냉각시킨 후에, 유리같은 고체를 디클로로메탄에 용해하였다. 유기 층을 포화 암모늄 클로라이드 용액 이후 1N 소듐 하이드록사이드 용액 그리고 나서 염수로 세척하였다. 유기 층을 마그네슘 설페이트 상에서 건조하고 농축하여 3.88g의 부분입체이성질체의 혼합물을 얻었다. 상기에서 얻어진 2.61 g 부분 (총 67 %)의 약 1:1 혼합물을 톨루엔에 용해하고 잔여 수분을 제거하기 위해 건조해질 때까지 3회 증발시켰다. 디클로로메탄 (55ml) 및 2,6-디메틸피리딘 (3.3 ml, 28.5 mmol)을 부가하고 생성된 교반된 용액을 드라이아이스/아세토니트릴 조에서 -50℃까지 냉각하였다. 트리플루오로메탄설폰산 무수물 (2.4 ml, 14.27 mmol)을 내부 온도가 -45℃를 넘지 않도록 10분에 걸쳐 부가하였다. 40분 후에, 2 M HCl을 부가하여 반응물을 퀀칭하였다. 혼합물을 실온까지 가온하고, 디클로로메탄에 용해하고, 2 N HCl, 물, 마지막으로 염수로 세척하였다. 유기물을 마그네슘 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 약 2.6 g 중량의 황색 폼을 얻었다. 이러한 물질 (1.92 g,74 %) 중 한 부분을 120 g 컬럼을 이용하고, 헥산 내 20 내지 100% 아세톤의 구배로 용리하는 중간-압력 액체 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 더 빠르게-용리되는 (덜 극성인) 부분입체이성질체를 함유하는 분획을 농축하여 표제 화합물을 백색 폼으로서 얻었다.

[5089] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.62 (d, *J* = 2.4 Hz, 3 H), 0.64 - 0.74 (m, 4 H), 1.51 (s, 3 H), 2.04 (dd, *J* = 14.1, 3.5 Hz, 1 H), 2.54 - 2.79 (m, 3 H), 3.58 (ddd, *J* = 13.7, 10.8, 3.5 Hz, 1 H), 4.59 (dd, *J* = 10.2, 4.7 Hz, 1 H), 4.67 (dd, *J* = 9.2, 4.9 Hz, 1 H), 5.23 - 5.45 (m, 3 H), 5.71 (d, *J* = 11 Hz, 1 H), 5.83 (ddt, *J* = 17, 9.9, 7.4 Hz, 1 H), 7.06 (t, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 7.11 - 7.16 (m, 1 H), 7.19 (t, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 7.23 - 7.32 (m, 3 H), 7.39 (br s, 2 H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 442.2 (M^+).

[5090] 단계 B. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(에틸설포닐)-3-메틸부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

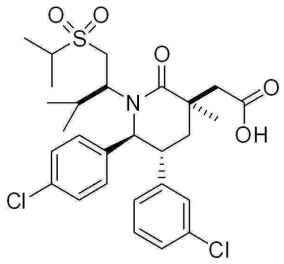
[5091] 표제 화합물을 (3S,5S,6R,8S)-8-알릴-6-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-3-이소프로필-8-메틸-2,3,5,6,7,8-헥

사하이드로옥사졸로[3,2-a]피리딘-4-이움 트리플루오로메탄설포네이트 (실시예 361, 단계 A)로부터 실시예 339에 기술된 것과 유사한 절차에 의해, 단계 B에서 등량의 에탄티올을 이용하여 제조하였다.

[5092] ^{1}H NMR (500 MHz, *메탄올-d_4*) δ ppm 0.51 (d, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 0.66 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 1.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H), 2.05 (dd, *J* = 13.7, 2.9 Hz, 1 H), 2.18 (dq, *J* = 14.2, 6.9 Hz, 1 H), 2.31 (t, *J* = 13.7 Hz, 1 H), 2.62 (d, *J* = 13.7 Hz, 1 H), 3.00 (d, *J* = 13.7 Hz, 1 H), 3.14 - 3.24 (m, 3 H), 3.25 - 3.30 (m, 1 H), 3.57 (ddd, *J* = 13.8, 10.9, 2.9 Hz, 1 H), 4.02 (dd, *J* = 13.9, 10.5 Hz, 1 H), 5.12 (d, *J* = 11 Hz, 1 H), 7.00 (dt, *J* = 7.3, 1.5 Hz, 1 H), 7.04 - 8.17 (m, 7 H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 554.2 (M+1).

[5093] 실시예 362

[5094] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(이소프로필설포닐)-3-메틸부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

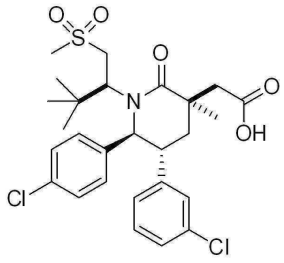
[5095] 

[5096] 표제 화합물을 (3S,5S,6R,8S)-8-알릴-6-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-3-이소프로필-8-메틸-2,3,5,6,7,8-헥사하이드로옥사졸로[3,2-a]피리딘-4-이움 트리플루오로메탄설포네이트 (실시예 361, 단계 A)로부터 실시예 339에 기술된 것과 유사한 절차에 의해, 단계 B에서 등량의 프로판-2-티올을 이용하여 제조하였다.

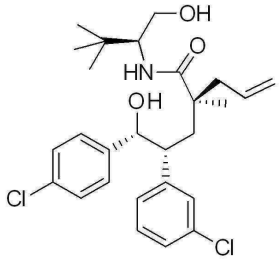
[5097] ^{1}H NMR (500 MHz, *메탄올-d_4*) δ ppm 0.50 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 0.65 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 1.41 (d, *J* = 6.9 Hz, 6 H), 2.05 (dd, *J* = 13.6, 2.8 Hz, 1 H), 2.18 (dq, *J* = 14, 6.9 Hz, 1 H), 2.31 (t, *J* = 13.7 Hz, 1 H), 2.61 (d, *J* = 13.5 Hz, 1 H), 2.99 (d, *J* = 13.7 Hz, 1 H), 3.11 (d, *J* = 13.7 Hz, 1 H), 3.25 - 3.29 (m, 1 H), 3.32 - 3.37 (m, 1 H), 3.49 - 3.65 (m, 1 H), 4.01 (dd, *J* = 13.7, 10.5 Hz, 1 H), 5.13 (d, *J* = 11 Hz, 1 H), 6.93 - 7.03 (m, 1 H), 7.03 - 8.23 (m, 7 H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 568.0 (M+1).

[5098] 실시예 363

[5099] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-3,3-디메틸-1-(메틸설포닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[5100] 

[5101] 단계 A. (S)-2-((2R,3R)-2-(3-클로로페닐)-3-(4-클로로페닐)-3-히드록시프로필)-N-((S)-1-히드록시-3,3-디메틸부탄-2-일)-2-메틸펜트-4-엔아미드

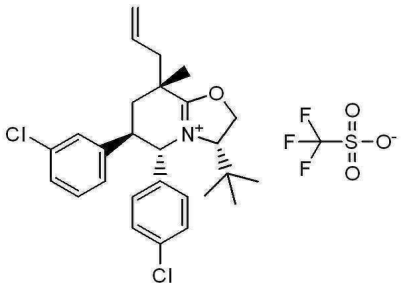


[5102]

[5103] (S)-tert-류신올 (0.937 g, 7.99 mmol) 및 (3S,5R,6R)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-온 (1g, 2.66 mmol; 실시예 261, 단계 F)을 반응 플라스크에 조합하고 100℃까지 가열하였다. 2일 후에, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고 에틸 아세테이트에 용해하였다. 유기상을 3 x 10 mL 1N HCl 및 1 x 10 mL 염수로 세척하고, $MgSO_4$상에서 건조하고, 여과하고 농축하여 표제 화합물을 얻었다.

[5104] ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21-7.10 (일련의 m, 5H), 7.07 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 6.97 (m, 2H), 6.87 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.91 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.65 (ddt, J = 17.4, 10.3, 7.3 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 10.5, 2.0 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.77 (m, 2H), 3.42 (m, 1H), 3.02 (dt, J = 7.6, 5.4 Hz, 1H), 2.42 (dd, J = 13.9, 7.1 Hz, 1H), 2.23 (dd, J = 14.7, 5.6 Hz, 1H), 2.05 (dd J = 13.7, 7.6 Hz, 1H), 1.87 (dd, J = 14.4, 7.6 Hz, 1H), 1.17 (s, 3H), 0.92 (s, 9H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 492.2 (M+1).

[5105] 단계 B. (3S,5S,6R,8S)-8-알릴-3-(tert-부틸)-6-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-8-메틸-2,3,5,6,7,8-헥사하이드로옥사졸로[3,2-a]피리딘-4-이움 트리플레이트



[5106]

[5107] -50℃에서 DCM (19 mL) 내 (S)-2-((2R,3R)-2-(3-클로로페닐)-3-(4-클로로페닐)-3-히드록시프로필)-N-((S)-1-히드록시-3,3-디메틸부탄-2-일)-2-메틸펜트-4-엔아미드 (실시예 363, 단계 A, 950 mg, 1.929 mmol)의 용액에 2,6-루티딘 (896 μℓ, 7.72 mmol) 이후 트리플루오로메탄설폰산 무수물 용액 (1M DCM, 4.34 mL, 4.34 mmol)을 부가하였다. 반응의 진행을 LC/MS에 의해 모니터링하였다. 추가적으로 450 uL (2 eq) 2,6-루티딘 이후 1.12 eq 트리플산 무수물 (2.16 mmol, 2.16 mL의 디클로로메탄 내 1M 용액)를 채웠다. 반응물을 0℃까지 가온되게 하고 이후 포화 수성 $CuSO_4$ 용액에 쏟았다. 상기 혼합물에 100 mL 에틸 아세테이트를 부가하였다. 층을 분리시키고 유기상을 포화 수성 $CuSO_4$로 세척하였다. 조합된 유기 층을 농축하고 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피 (용리제: 헥산 내 20 내지 50% 아세톤)으로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

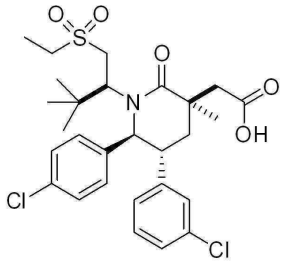
[5108] ^{1}H-NMR (500 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 7.80 -7.42 (일련의 m, 3H), 7.38-7.28 (일련의 m, 4H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.85 (ddt, J = 17.2, 10.0, 7.3 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 16.9, 1.7 Hz, 1H), 5.22 (dd, J = 10.0, 7.0 Hz, 1H), 5.17 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 9.3, 6.9 Hz, 1H), 3,92 (ddd, J = 9.8, 7.6, 4.2 Hz, 1H), 2.71 (m, 2H), 2.23 (dd, J = 14.2, 9.5 Hz, 1H), 2.10 (dd, J = 14.2, 4.4 Hz, 1H), 1.08 (s, 3H), 0.62 (s, 9H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 474.2 (M^+).

[5109] 단계 C. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-3,3-디메틸-1-(메틸설포닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[5110] 표제 화합물을 (3S,5S,6R,8S)-8-알릴-3-(tert-부틸)-6-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-8-메틸-2,3,5,6,7,8-헥사하이드로옥사졸로[3,2-a]피리딘-4-이움 트리플레이트 (실시예 363, 단계 B)로부터 실시예 340에 기술된 것과 유사한 절차에 의해, 단계 B에서 등량의 소듐 메탄설피네이트를 사용하여 제조하였다.

[5111] 실시예 364

[5112] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(에틸설포닐)-3,3-디메틸부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



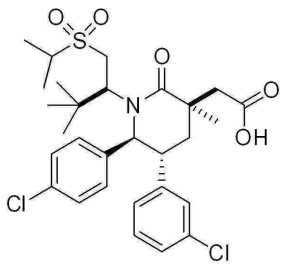
[5113]

[5114] 표제 화합물을 (3S,5S,6R,8S)-8-알릴-3-(tert-부틸)-6-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-8-메틸-2,3,5,6,7,8-헥사하이드로옥사졸로[3,2-a]피리딘-4-이움 트리플레이트 (실시예 363, 단계 B)로부터 실시예 340에 기술된 것과 유사한 절차에 의해, 단계 B에서 등량의 소듐 에탄설피네이트를 사용하여 제조하였다.

[5115] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.13 - 7.60 (m, 4 H), 7.04 - 7.12 (m, 2 H), 6.94 - 7.00 (m, 2 H), 5.90 (ddt, *J*=17.2, 9.8, 7.5 Hz, 1 H), 5.17 - 5.29 (m, 2 H), 5.12 (d, *J*=11.0 Hz, 1 H), 4.27 (dd, *J*=13.2, 11.2 Hz, 1 H), 3.56 (dd, *J*=11.0, 2.2 Hz, 1 H), 3.45 (ddd, *J*=13.8, 10.9, 3.2 Hz, 1 H), 3.03 - 3.14 (m, 2 H), 2.78 (dd, *J*=13.2, 2.2 Hz, 1 H), 2.67 (ABX, J_{AB} = 13.7 Hz, J_{AX} = 8.1 Hz, 1H), 2.61 (ABX J_{AB} = 13.7 Hz, J_{BX} = 6.8 Hz, 1H) (m, 2 H), 2.27 (t, *J*=13.7 Hz, 1 H), 1.81 (dd, *J*=13.6, 3.3 Hz, 1 H), 1.47 (t, *J*=7.5 Hz, 3 H), 1.25 (s, 3 H), 0.71 (s, 9 H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 550.2 (M+1).

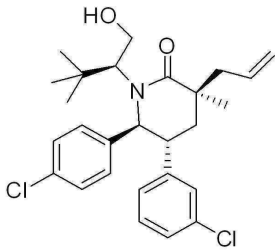
[5116] 실시예 365

[5117] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(이소프로필설포닐)-3,3-디메틸부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



[5118]

[5119] 단계 A. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시-3,3-디메틸부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온



[5120]

[5121] 1,2-디클로로에탄 (4.78 mL) 내 (3S,5S,6R,8S)-8-알릴-3-(tert-부틸)-6-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-8-메틸-2,3,5,6,7,8-헥사하이드로옥사졸로[3,2-a]피리딘-4-이움 트리플루오로메탄설포네이트 (290 mg, 0.478 mmol; 실시예 363, 단계 B)의 용액에 5 mL의 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액을 부가하였다. 반응 혼합물을 50℃까지 3일 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 분리 깔대기에 쏟고 수성 층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 4g 실리카겔 컬럼 상에서 헥산 내 25-35% 에틸 아세테이트를 이용하는 컬럼 크로마토그래피에 의한 정제를 통해 표제 화합물을

얻었다.

[5122] ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.50-7.05 (일련의 m, 7H), 6.97 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.87 (dddd, J = 16.9, 10.0, 8.3, 6.6 Hz, 1H), 5.26 (br d, J = 16.6 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 10.0, 2.2 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.97 (td, J = 10.3, 6.8 Hz, 1H), 2.51 (m, 2H), 2.76 (dd, J = 9.5, 4.4 Hz), 2.65 (dd, J = 13.7, 8.3 Hz, 1H), 2.50 (m, 용매에 의해 불분명함), 2.07 (t, J = 13.5 Hz, 1H), 1.75 (dd, J = 13.2, 3.0 Hz, 1H), 1.12 (s, 3H), 0.63 (s, 9H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 474.2 (M+1).

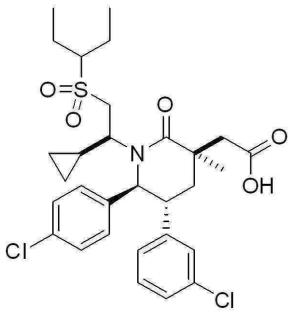
[5123] 단계 B. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(이소프로필설포닐)-3,3-디메틸부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[5124] 표제 화합물을 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시-3,3-디메틸부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 365, 단계 A)으로부터 실시예 300 에서 기술된 것과 유사한 절차에 의해, 벤젠티올을 적절한 양의 프로판-2-티올로 대체하여 제조하였다.

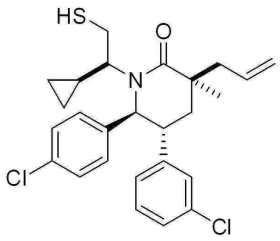
[5125] ^{1}H-NMR (500 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 12.36 (s, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.48 (br s, 1H), 7.25 (br s, 1H), 7.22 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.15 (ddd, J = 7.8. 2.0, 0.7 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.00 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 13.7, 11.0, 2.6 Hz, 1H), 3.70 (ddd, J = 13.7, 11.0, 2.6 Hz, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.12 (dd, J = 13.4, 2.0, 1H), 2.97 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 2.52 (m, 용매에 의해 불분명함), 2.14 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 2.03 (dd, J = 13.4 Hz, 1H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.31 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.23 (s, 3H), 0.62 (s, 9H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 582.2 (M+1).

[5126] 실시예 366

[5127] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(펜탄-3-일설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

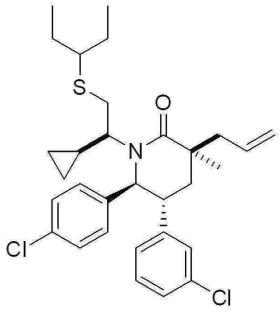
[5128] 

[5129] 단계 A. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-메르캅토에틸)-3-메틸피페리딘-2-온

[5130] 

[5131] DMF (1.6 mL) 내 (3S,5S,6R,8S)-8-알릴-6-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-8-메틸-2,3,5,6,7,8-헥사하이드로옥사졸로[3,2-a]피리딘-4-이움 메탄설포네이트 (370 mg; 실시예 349, 단계 A)의 용액에 소듐 하이드로젠설파이드 (105 mg, 1.88 mmol)를 부가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후에, 반응물을 퀀칭하고 (포화 수성 NH_4Cl 용액), 추출하고 (2xEtOAc) 조합된 유기물을 염수로 세척하였다 (3x). 조합된 유기 층을 건조하고 (Na_2SO_4) 감압 하에서 농축하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의한 잔사의 정제 (24 g SiO_2, 헥산 내 10% 내지 40% EtOAc의 구배 용리)를 통해 표제 화합물을 얻었다.

[5132] 단계 B. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(펜탄-3-일티오)에틸)-3-메틸피페리딘-2-온

[5133] 

[5134] DMF (0.52 mL) 내 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-메르캅토에틸)-3-메틸피페리딘-2-온 (49 mg, 0.10 mmol; 실시예 366, 단계 A) 및 3-브로모펜탄 (51 ㎕, 0.41 mmol)의 용액에 25℃에서 미네랄 오일 내 60% 소듐 하이드라이드 (17 mg, 0.41 mmol)를 부가하였다. 반응물을 25 ℃에서 1시간 동안 교반하고 이후 60 ℃까지 가열하였다. 60 ℃에서 밤새 교반한 후, 반응물을 퀀칭하고 (10% 수성 시트르산), 추출하고 (2xEtOAc), 세척하였다 (3x염수). 조합된 유기 층을 건조하고 (Na_2SO_4) 감압하에서 농축하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의한 잔사의 정제 (4 g SiO_2, 9% 및 18% EtOAc/hex)를 통해 표제 화합물을 얻었다.

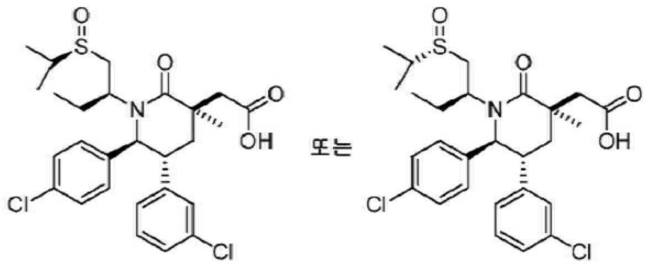
[5135] 단계 C. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(펜탄-3-일설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[5136] 표제 화합물을 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(펜탄-3-일티오)에틸)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 366, 단계 B)으로부터 실시예 71, 단계 F에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

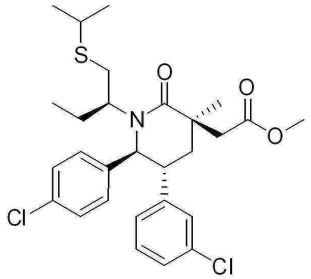
[5137] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.20 - 7.34 (3 H, m), 7.06 - 7.16 (3 H, m), 6.93 - 6.98 (1 H, s), 6.83 - 6.90 (1 H, m), 4.93 (1 H, d, *J*=10.6 Hz), 4.35 (1 H, br, s), 3.05 - 3.20 (2 H, m), 2.65 - 2.92 (4 H, m), 2.46 (1 H, t, *J*=13.8 Hz), 1.92 - 2.11 (2 H, m), 1.75 - 1.91 (4 H, m), 1.50 (3 H, s), 1.06 - 1.19 (6 H, m), 0.32 - 0.42 (1 H, m), 0.18 - 0.28 (1 H, m), -0.35 - -0.25 (1 H, m), -1.12 - -1.02 (1 H, m); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 594.2 $[M+H]^+$.

[5138] 실시예 367

[5139] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-((S)-이소프로필설피닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 또는 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-((R)-이소프로필설피닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산; 더욱 극성인 이성질체

[5140] 

[5141] 단계 A. 메틸 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(이소프로필티오)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트

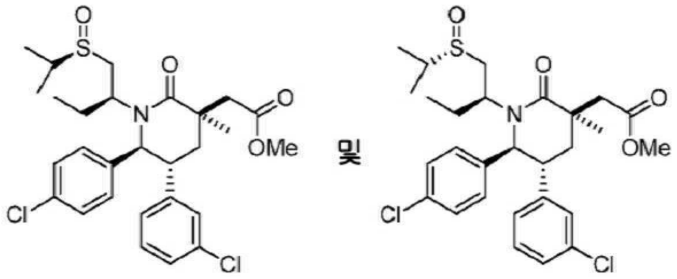


[5142]

[5143] 상기 화합물을 메틸 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트 (실시예 186, 단계 A, 187 mg, 0.391 mmol) 및 프로판-2-티올 (119 mg, 1.56 mmol)로부터 실시예 300, 단계 A에서 기술된 것과 유사한 절차에 의해, 적절한 양의 프로판티올을 이용하고 총 3시간 동안 반응시켜 제조하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의한 잔사의 정제 (12 g, SiO_2, 5% 내지 20% EtOAc/Hex)를 통해 표제 화합물을 옅은 황색 오일로서 얻었다.

[5144] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.05 - 7.18 (m, 2H), 7.02 (t, *J* = 1.7 Hz, 2H), 6.79 (td, *J* = 1.4, 7.4 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.41 (dd, *J* = 11, 12.7 Hz, 1H), 3.16 (ddd, *J* = 3.1, 10.6, 13.6 Hz, 1H), 2.82 - 2.94 (m, 2H), 2.67 - 2.79 (m, 2H), 2.57 (dd, *J* = 4.1, 12.9 Hz, 1H), 2.16 - 2.27 (m, 1H), 1.97 - 2.12 (m, 2H), 1.57 (ddd, *J* = 3.8, 7.8, 14. Hz, 1H), 1.41 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.29 - 1.34 (m, 5H), 0.49 (d, *J* = 15.3 Hz, 3H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 558.1 $[M-H]^-$, 560.1 $[M+H]^+$.

[5145] 단계 B. 메틸 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-((S)-이소프로필설피닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트 및 메틸 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-((R)-이소프로필설피닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트



[5146]

[5147] 3-클로로벤조퍼옥소산 (45.4 mg, 0.203 mmol)을 0℃에서 DCM (3 mL) 내 메틸 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(이소프로필티오)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트 (136 mg, 0.253 mmol; 실시예 367, 단계 A)의 용액에 부가하였다. 0 ℃에서 한 시간 후에 반응을 LCMS에 의해 모니터링하여 (MS (ESI) 552.2 $[M+H]^+$, 554.0 $[M-H]^-$) 60% 전환을 나타내었다. 이 시점에 추가적인 0.2 당량의 3-클로로벤조퍼옥소산을 부가하였다. 반응물을 다시 2시간 후에 모니터링하여 85% 전환을 나타내었고 이 시점에 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 퀀칭하였다. 용액을 EtOAc로 추출하고 조합된 유기 층을 염수로 세척하고 $MgSO_4$상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 잔기를 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여 (12 g, SiO_2, 10-60% EtOAc/헥산, 50 분) 표제 화합물을 부분입체이성질체의 2:1 혼합물로서, 옅은 황색 오일로서 얻었다.

[5148] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.20 - 7.29 (m, 4H), 7.20 - 7.26 (m, 2H), 7.19 - 7.20 (m, 1H), 7.04 - 7.20 (m, 6H), 6.95 - 7.02 (m, 2H), 6.82 - 6.95 (m, 2H), 4.75 - 4.90 (m, 1H), 3.62 - 3.74 (m, 5H), 3.37 - 3.48 (m, 1H), 3.07 - 3.32 (m, 3H), 2.59 - 2.95 (m, 6H), 1.93 - 2.33 (m, 5H), 1.47 - 1.74 (m, 3H), 1.22 - 1.42 (m, 17H), 0.79 - 0.95 (m, 2H), 0.37 - 0.56 (m, 4H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 552.2$[M-H]^-$, 554.0 $[M+H]^+$.

[5149] 단계 C. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-((S)-이소프로필설피닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 또는 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-((R)-이소

프로필설피닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산; 더욱 극성인 이성질체

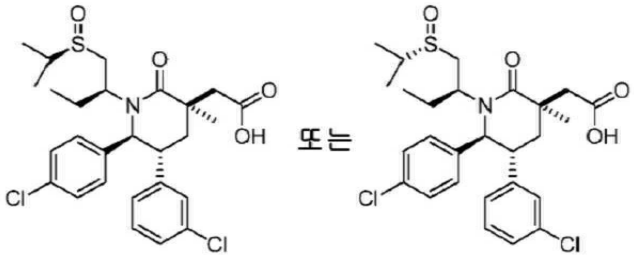
[5150] MeOH/THF/H_2O (1 mL/2 mL/1 mL) 내 메틸 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-((S)-이소프로필설피닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트 및 메틸 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-((R)-이소프로필설피닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트 (100 mg, 0.181 mmol, 이성질체의 2:1 혼합물로서; 실시예 267, 단계 B)의 용액에 리튬 하이드록사이드 (43.3 mg, 1.810 mmol)를 부가하였다. 반응 혼합물을 18시간 동안 교반되도록 하였다. 이런 기간 후에, 반응 혼합물을 1N HCl로 산성화하고 EtOAc로 추출하였다 (3 x 10 mL). 유기물을 합치고, 염수로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 여과하고 진공에서 농축하였다. 미정제 물질을 역-상 분취용 HPLC (Gemini™ 분취 C_{18} 5mm 컬럼; Phenomenex, Torrance, CA; 물 내 25% 내지 55% MeCN의 구배 용리, 두 용매 모두 0.1% TFA를 함유, 30 분 방법)에 의해 정제하여 표제 화합물 중 하나를 더욱 극성인 이성질체로서 얻었다(t_R = 21.45 분)

[5151] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.00 - 7.17 (m, 4H), 6.80 - 6.98 (m, 2H), 4.80 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.53 - 3.73 (m, 1H), 3.11 - 3.30 (m, 2H), 2.68 - 3.00 (m, 4H), 1.97 - 2.29 (m, 3H), 1.40 - 1.54 (m, 4H), 1.36 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.28 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); 질량 스펙트럼 (ESI) 538.2 $[M-H]^-$, 540.2 $[M+H]^+$.

[5152] 실시예 367로부터의 추가적인 용리를 통해 덜 극성인 이성질체를 얻었다:

[5153] 실시예 368

[5154] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-((S)-이소프로필설피닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 또는 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-((R)-이소프로필설피닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산;

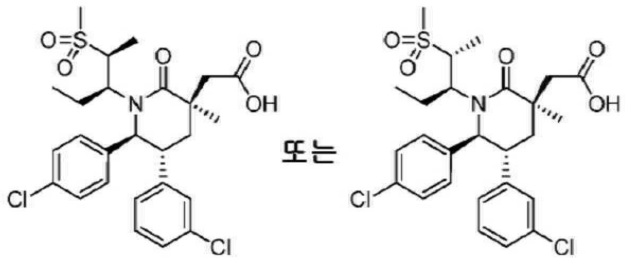
[5155] 

[5156] 덜 극성인 이성질체 (t_R = 21.45 분).

[5157] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.23 - 7.27 (m, 2H), 7.10 (td, *J* = 7.9, 15.7 Hz, 4H), 6.96 (s, 1H), 6.81 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 3.07 - 3.54 (m, 3H), 2.70 - 3.01 (m, 3H), 2.58 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.27 - 2.40 (m, 1H), 2.01 - 2.17 (m, 1H), 1.95 (dd, *J* = 2.6, 13.8 Hz, 1H), 1.55 - 1.69 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.23 - 1.35 (m, 6H), 0.52 (d, *J* = 14.3 Hz, 3H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 538.2 $[M-H]^-$, 540.2 $[M+H]^+$.

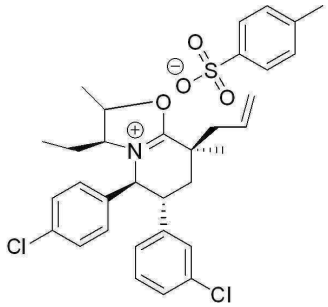
[5158] 실시예 369

[5159] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((2S,3S)-2-(메틸설포닐)펜탄-3-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 또는
2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((2R,3S)-2-(메틸설포닐)펜탄-3-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



[5160]

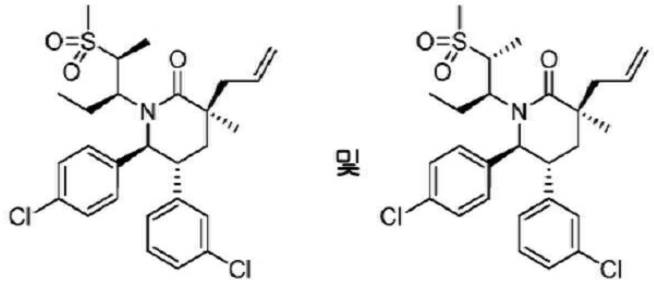
[5161] 단계 A. (3S,5S,6R,8S)-8-알릴-6-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-3-에틸-2,8-디메틸-2,3,5,6,7,8-헥사하이드로옥사졸로[3,2-a]피리딘-4-이움 4-메틸벤젠설포네이트



[5162]

[5163] 톨루엔 (65 mL) 내 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((3S)-2-히드록시펜탄-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (2.25 g, 4.89 mmol; 실시예 151, 단계 C)의 용액에 p-톨루엔설폰산 모노하이드레이트 (930 mg, 4.89 mmol)를 부가하였다. 딘-스타르크 트랩(trap)을 이용하여 2.5시간 동안 가열하여 환류시킨 후에, 반응물을 감압하에서 농축하여 표제 화합물을 옅은 황색 분말로서 얻었다.

[5164] 단계 B. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((2S,3S)-2-(메틸설포닐)펜탄-3-일)피페리딘-2-온 및 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((2R,3S)-2-(메틸설포닐)펜탄-3-일)피페리딘-2-온



[5165]

[5166] 반응물을 고압 반응 용기내에 담았다. 아세토니트릴 (2 ml) 내 (3S,5S,6R,8S)-8-알릴-6-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-3-에틸-2,8-디메틸-2,3,5,6,7,8-헥사하이드로옥사졸로[3,2-a]피리딘-4-이움 4-메틸벤젠설포네이트 (0.200g, 0.325 mmol; 실시예 370, 단계 A)의 용액에 25 ℃에서 소듐 메탄설피네이트 (0.166 g, 1.627 mmol)를 부가하였다. 이후 반응물을 110 ℃까지 24시간 동안 가열하였다. 반응물을 포화 수성 NH_4Cl 용액으로 퀀칭하고, 추출하고 (2xEtOAc) 세척하였다 (2x염수). 조합된 유기 층을 건조하고 (Na_2SO_4) 감압하에서 농축하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의한 정제 (40 g SiO_2, 구배 용리, 헥산 내 20% 내지 40% EtOAc)를 통해 표제 화합물을 두 가지 입체이성질체의 혼합물로서 얻었다.

[5167] 단계 C. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((2S,3S)-2-(메틸설포닐)펜탄-3-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 또는 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((2R,3S)-2-(메틸설포닐)펜탄-3-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

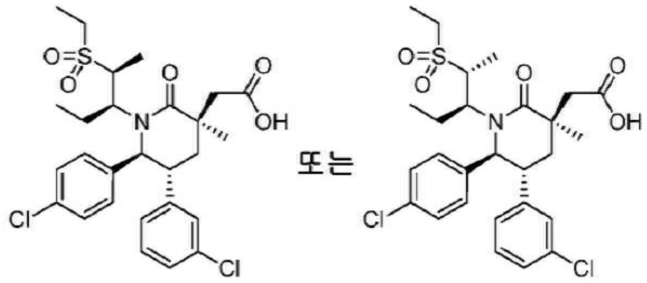
[5168] 표제 화합물을 3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((2S,3S)-2-(메틸설포닐)펜탄-3-일)피페리딘-2-온 및 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((2R,3S)-2-(메틸설포닐)펜탄-3-일)피페리딘-2-온 (실시예 370, 단계 B)의 혼합물로부터 실시예 71, 단계 F에서 기술된 것과 유사한

절차에 의해 얻었다. 미정제 생성물을 역상 분취용 HPLC (Gemini™ 분취 C_{18} 5㎛ 컬럼; Phenomenex, Torrance, CA; 용리제: 40 내지 60% 아세토니트릴, 물, 0.1%TFA, 구배 용리)에 의해 정제하여 표제 화합물을 1차 용리 이성질체로서 단일 입체이성질체로서 얻었다.

[5169] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.46 (t, *J*=7.5 Hz, 3 H) 1.55 (s, 3 H) 1.60 (d, *J*=7.2 Hz, 3 H) 1.78 - 1.81 (m, 1 H) 1.84 - 1.93 (m, 1 H) 2.29 - 2.43 (m, 2 H) 2.72 (d, *J*=15.5 Hz, 1 H) 2.93 (s, 3 H) 2.97 - 3.09 (m, 2 H) 3.14 (m, 1 H) 3.53 (m, 1 H) 5.00 (d, *J*=10.6 Hz, 1 H) 6.82 (m, 1 H) 6.92 - 6.97 (m, 1 H) 7.07 - 7.18 (m, 2 H), 7.27 (m, 4 H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 540 (M+1).

[5170] 실시예 370

[5171] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((2S,3S)-2-(에틸설포닐)펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 또는 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((2R,3S)-2-(에틸설포닐)펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산; 1차 용리 이성질체

[5172] 

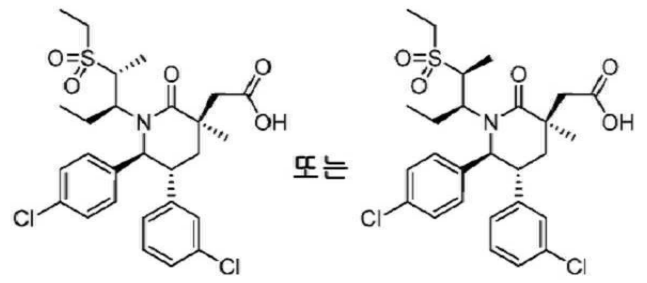
[5173] 표제 화합물을 (3S,5S,6R,8S)-8-알릴-6-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-3-에틸-2,8-디메틸-2,3,5,6,7,8-헥사하이드로옥사졸로[3,2-a]피리딘-4-이움 4-메틸벤젠설포네이트 (실시예 369, 단계 A)로부터 실시예 369에서 기술된 것과 유사한 절차에 의해, 단계 B에서 소듐 메탄설피네이트를 소듐 에탄설피네이트로 대체하여 제조하였다. 미정제 생성물을 역상 분취용 HPLC (Gemini™ 분취 C_{18} 5mm 컬럼; Phenomenex, Torrance, CA; 용리제: 40 내지 60% 아세토니트릴, 물, 0.1%TFA, 구배 용리)에 의해 정제하여 표제 화합물을 1차 용리 이성질체로서 단일 입체이성질체로서 얻었다.

[5174] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.45 (t, *J*=7.53 Hz, 3 H) 1.41 (t, *J*=7.53 Hz, 3 H) 1.48 - 1.62 (m, 6 H) 1.69 - 1.92 (m, 2 H) 2.29 - 2.43 (m, 2 H) 2.70 (d, *J*=15.45 Hz, 1 H) 2.92 - 3.19 (m, 5 H) 3.49 - 3.56 (m, 1 H) 5.02 (d, *J*=10.56 Hz, 1 H) 6.84 (dt, *J*=6.99, 1.88 Hz, 1 H) 6.95 (t, *J*=1.96 Hz, 1 H) 7.08 - 7.19 (m, 3 H) 7.25 (br s, 3 H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 554 (M+1).

[5175] 추가적인 용리로 다음을 얻었다:

[5176] 실시예 371

[5177] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((2R,3S)-2-(에틸설포닐)펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 또는 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((2S,3S)-2-(에틸설포닐)펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산; 2차 용리 이성질체

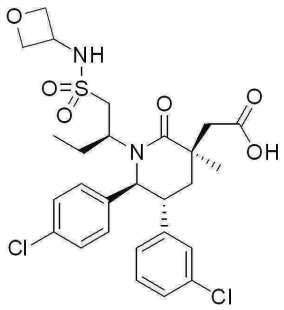
[5178] 

[5179] 표제 화합물을 실시예 370에서 2차 용리 이성질체로서 얻었다.

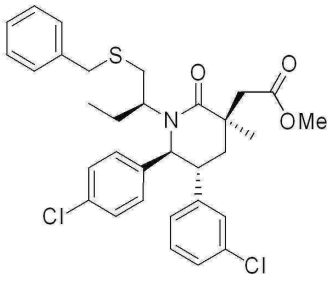
[5180] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.20 (t, *J*=7.63 Hz, 3 H) 1.12 - 1.30 (m, 3 H) 1.30 - 1.45 (m, 6 H) 1.45 - 1.60 (m, 1 H) 1.71 - 1.80 (m, 1 H) 1.85 - 1.98 (m, 1 H) 2.40 (t, *J*=13.79 Hz, 1 H) 2.63 (d, *J*=15.26 Hz, 1 H) 2.86 - 3.09 (m, 5 H) 4.05 - 4.19 (m, 1 H) 4.93 (d, *J*=10.76 Hz, 1 H) 6.78 (dt, *J*=6.90, 1.93 Hz, 1 H) 6.89 (t, *J*=1.96 Hz, 1 H) 6.95 - 7.11 (m, 4 H) 7.11 - 7.25 (m, 2 H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 554 (M+1).

[5181] 실시예 372

[5182] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-(옥세탄-3-일)설파모일)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

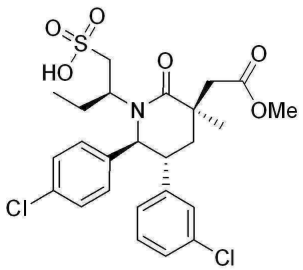
[5183] 

[5184] 단계 A. 메틸 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(벤질티오)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트

[5185] 

[5186] 톨루엔 (2.0 mL) 내 메틸 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트 (214.4 mg, 0.448 mmol; 실시예 186, 단계 A)의 용액에 벤질 메르캅탄 (0.106 mL, 0.90 mmol), 이후 시아노메틸렌트리부틸포스포란 (0.235 mL, 0.896 mmol; TCI)을 부가하였다. 용액을 100 ℃에서 3.75시간 동안 가열하고, 이후 진공에서 농축하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의한 잔사의 정제 (12 g SiO_2, 헥산 내 0% 내지 50% EtOAc)를 통해 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다.

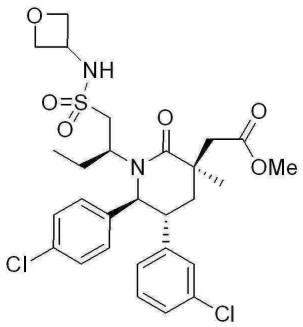
[5187] 단계 B. (S)-2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-(2-메톡시-2-옥소에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부탄-1-설폰산

[5188] 

[5189] 아세트산 (9.5 ml) 및 물 (1.0 ml) 내 메틸 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(벤질티오)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트 (1.31 g, 2.24 mmol; 실시예 372, 단계 A)의 용액에 하이드로젠 퍼옥사이드 (물 내 31.3% 용액, 0.23 ml, 2.35 mmol)을 부가하였다. 생성된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 이후 염소 기체를 1분 동안 반응물 내로 발생시켰다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 반응물을 진공에서 농축하고, 이후 몇 mL의 무수 벤젠을 부가하고 용매를 회전 증발기에서 감압하에서 제거하였다. 이러

한 절차를 수차례 반복하여는 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다. 이러한 미정제 물질을 다음 단계에서 정제 없이 직접 사용하였다.

[5190] 단계 C. 메틸 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-(옥세탄-3-일)설파모일)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트



[5191]

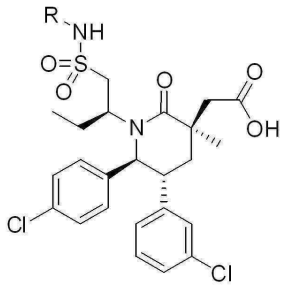
[5192] 디클로로메탄 (5.0 mL) 내 (S)-2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-(2-메톡시-2-옥소에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부탄-1-설폰산 (189.8 mg, 0.35 mmol; 실시예 372, 단계 B)의 용액에 옥살릴 클로라이드 (0.061 mL, 0.70 mmol), 이후 DMF (2 방울)을 부가하였다. 반응물을 실온에서 3.5시간 동안 교반하고, 이후 진공에서 농축하였다. 설포닐 클로라이드 중간체를 디클로로메탄 (5.0 mL) 내에 용해하고, 이후 3-옥세탄아민 (50.0 mg, 0.684 mmol; Pharmablock R & D Co. Ltd., Nanjing, China) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (0.122 mL, 0.699 mmol)로 처리하였다. 실온에서 16 시간 동안 교반한 후에, 반응물을 메탄올 (2.0 mL)로 퀀칭하고, 이후 진공에서 농축하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의한 잔사의 정제 (4 g SiO_2, 헥산 내 0%-50% EtOAc)를 통해 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다.

[5193] 단계 D. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-(옥세탄-3-일)설파모일)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

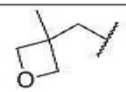
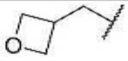
[5194] THF (2.0 ml) 및 MeOH (1.0 ml) 내 메틸 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-(옥세탄-3-일)설파모일)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트 (41.1 mg, 0.069 mmol; 실시예 372, 단계 C)의 용액에 1 N 리튬 하이드록사이드 (3.0 ml, 3.0 mmol)를 부가하였다. 현탁액을 실온에서 15시간 동안 교반하고, 이후 1 N HCl을 이용하여 pH 4까지 산성화하고, 이후 진공에서 농축하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의한 잔사의 정제 (4 g SiO_2, 헥산 내 1:6.5 MeOH/아세톤 혼합물의 5 내지 25% 구배)를 통해 표제 화합물을 얻었다. 물질을 추가로 역상 분취용 HPLC (Eclipse Plus C_{18}, 30 x 250 mm, 5 μm 컬럼; Agilent, Santa Clara, CA) (용리제: 아세토니트릴/물 내 0.1% TFA, 25분간 구배 30% 내지 60%)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

[5195] ^{1}H NMR (500 MHz, *메탄올-d_4*) δ ppm 0.39 (t, *J*=7.5 Hz, 3 H) 1.38 (s, 3 H) 1.45 - 1.56 (m, 1 H) 1.91 - 2.01 (m, 1 H) 2.02 - 2.08 (m, 1 H) 2.26 (t, *J*=13.7 Hz, 1 H) 2.59 (d, *J*=13.7 Hz, 1 H) 2.88 - 2.99 (m, 2 H) 3.07 - 3.19 (m, 1 H) 3.34 - 3.41 (m, 2 H) 3.91 - 4.01 (m, 1 H) 4.55 - 4.66 (m, 3 H) 6.91 - 6.97 (m, 1 H) 7.02 (s, 1 H) 7.10 - 7.19 (m, 3 H) 7.28 (br s, 3 H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 583.2 $[M+H]^+$.

[5196] 실시예 373 및 374는 (S)-2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-(2-메톡시-2-옥소에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부탄-1-설폰산 (실시예 372, 단계 B)로부터 실시예 372에 기술된 것과 유사한 절차에 의해, 단계 B의 3-옥세탄아민을 적절한 시약으로 대체하여 제조하였다.

[5197] 

[5198]

실시예	R	사용된 시약
373		(3-메틸옥세탄-3-일) 메탄아민 (Pharmablock R & D Co. Ltd., Nanjing, China)
374		옥세탄-3-일메탄아민 (Pharmablock R & D Co. Ltd., Nanjing, China)

[5199] 실시예 373

[5200] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)설파모일)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[5201] ^{1}H NMR (500 MHz, *메탄올-d*$_4$) δ ppm 0.42 (t, *J*=7.58 Hz, 3 H) 1.25 (s, 2 H) 1.34 (s, 3 H) 1.39 (s, 3 H) 1.53 (ddd, *J*=14.24, 7.76, 3.18 Hz, 1 H) 1.97 - 2.08 (m, 2 H) 2.16 (s, 1 H) 2.18 (s, 1 H) 2.29 (t, *J*=13.69 Hz, 1 H) 2.57 - 2.64 (m, 1 H) 2.95 (d, *J*=13.45 Hz, 1 H) 3.00 - 3.06 (m, 1 H) 3.19 (br s, 1 H) 3.35 - 3.42 (m, 1 H) 4.04 (t, *J*=12.35 Hz, 1 H) 4.37 (d, *J*=6.11 Hz, 1 H) 4.54 (d, *J*=6.11 Hz, 1 H) 4.91 (d, *J*=10.76 Hz, 1 H) 6.96 (d, *J*=7.34 Hz, 1 H) 7.03 (s, 1 H) 7.11 - 7.20 (m, 3 H) 7.28 (br s, 3 H); 질량 스펙트럼 (ESI) 611.2 $[M+H]^+$.

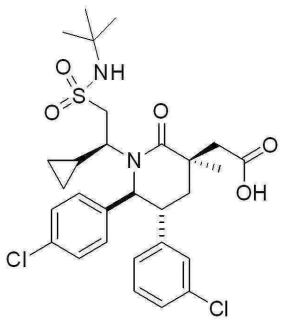
[5202] 실시예 374

[5203] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-(옥세탄-3-일메틸)설파모일)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

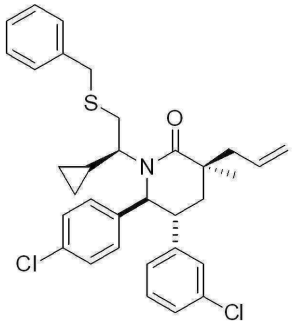
[5204] ^{1}H NMR (500 MHz, *메탄올-d*$_4$) δ ppm 0.41 (t, *J*=7.58 Hz, 3 H) 1.38 (s, 3 H) 1.46 - 1.59 (m, 1 H) 2.01 - 2.08 (m, 2 H) 2.28 (t, *J*=13.69 Hz, 1 H) 2.60 (d, *J*=13.69 Hz, 1 H) 2.94 (d, *J*=13.69 Hz, 1 H) 3.03 (d, *J*=12.47 Hz, 1 H) 3.10 - 3.25 (m, 3 H) 3.34 - 3.42 (m, 2 H) 3.95 - 4.07 (m, 1 H) 4.42 - 4.51 (m, 2 H) 4.76 - 4.82 (m, 2 H) 4.88 - 4.91 (m, 1 H) 6.95 (dt, *J*=7.03, 1.62 Hz, 1 H) 7.00 - 7.04 (m, 1 H) 7.09 - 7.18 (m, 3 H) 7.28 (br s, 3 H); 질량 스펙트럼 (ESI) 597.1 $[M+H]^+$.

[5205] 실시예 375

[5206] 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-(N-(*tert*-부틸)설파모일)-1-시클로프로필에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[5207] 

[5208] 단계 A. (3S,5R,6S)-3-알릴-1-((S)-2-(벤질티오)-1-시클로프로필에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-2-온



[5209]

[5210] 아세토니트릴 (1.579 ml, 5.89 mmol) 내 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-히드록시에틸)-3-메틸피페리딘-2-온 (1.35 g, 2.94 mmol; 실시예 252, 단계 A), 벤질 메르캅탄 (0.691 ml, 5.89 mmol) 및 2-(트리부틸포스포라닐리덴)의 혼합물을 100℃까지 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 80 mL의 EtOAc로 추출하였다. 조합된 유기물을 포화 수성 NH_4Cl 용액 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 미정제 생성물을 실리카 겔 상에서 0 내지 50% EtOAc/헥산으로 용리하는 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

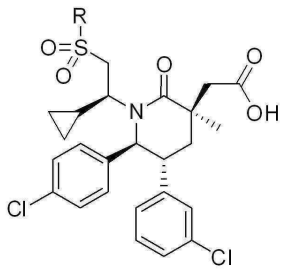
[5211] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 564.1 (M+1).

[5212] 단계 B. 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-(N-(*tert*-부틸)설파모일)-1-시클로프로필에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

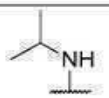
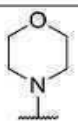
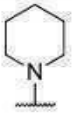
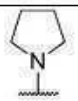
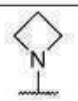
[5213] 5 mL의 MeCN/HOAc /H_2O의 혼합물 (40:1.5:1) 내 (3S,5R,6S)-3-알릴-1-((S)-2-(벤질티오)-1-시클로프로필에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-2-온 (0.075 g, 0.133 mmol; 실시예 375, 단계 A)의 용액에 0℃에서 1,3-디클로로-5,5-디메틸이미다졸리딘-2,4-디온 (0.052 g, 0.266 mmol) (Alfa Aesar, Ward Hill, MA)을 소량씩 부가하였다. 반응 혼합물을 0℃ - 5℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이러한 용액을 2 mL의 DCM 내 *tert*-부틸아민 (97 mg, 140 mL, 5.0eq.) 및 DIEA (5.0eq.)의 혼합물에 0℃에서 부가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에서 제거하거 잔사를 실리카 겔 상에서 30 내지 80% EtOAc/헥산으로 용리하는 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 설폰아미드를 얻었다. 이러한 설폰아미드를 실시예 71, 단계 F에서 기술된 것과 유사한 절차에 의해 표제 화합물로 전환하였다. 미정제 생성물을 역상 HPLC (40 내지 90% 물 내 아세토니트릴, 0.1% TFA를 갖는 구배)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[5214] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -1.09 (br s, 1 H), -0.26 (br s, 1 H), 0.19 - 0.50 (m, 2 H), 1.42 (s, 9 H), 1.54 (s, 3 H), 1.88 (d, *J*=13.30 Hz, 2 H), 2.48 (d, *J*=12.32 Hz, 1 H), 2.76 (d, *J*=15.26 Hz, 1 H), 2.97 - 3.26 (m, 3 H), 4.14 - 4.52 (m, 2 H), 4.82 (d, *J*=10.76 Hz, 1 H), 6.86 (d, *J*=5.87 Hz, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 7.06 - 7.22 (m, 3 H), 7.29 (br s, 3 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 595.2 (M+1).

[5215] 실시예 376 내지 382를 (3S,5R,6S)-3-알릴-1-((S)-2-(벤질티오)-1-시클로프로필에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 375, 단계 A)로부터 실시예 375에 기술된 것과 유사한 절차에 의해, 단계 B의 *tert*-부틸아민을 적절한 시약으로 대체하여 제조하였다.



[5216]

실시예	R	사용된 시약
376		메틸아민
377		디메틸아민
378		이소프로필아민
379		모르폴린
380		피페리딘
381		피롤리딘
382		아제티딘

[5217]

[5218] 실시예 376

[5219] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(N-메틸설파모일)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[5220] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -1.13 - -0.88 (m, 1 H), -0.23 (br s, 1 H), 0.23 - 0.50 (m, 2 H), 1.51 (s, 3 H), 1.70 - 1.89 (m, 1 H), 2.10 - 2.16 (m, 1 H), 2.21 - 2.32 (m, 1 H), 2.40 - 2.51 (m, 1 H), 2.78 (d, *J*=15.26 Hz, 1 H), 2.84 (d, *J*=3.52 Hz, 3 H), 2.93 - 3.06 (m, 1 H), 3.07 - 3.23 (m, 2 H), 3.52 - 3.67 (m, 1 H), 4.82 (d, *J*=10.37 Hz, 1 H), 6.83 (d, *J*=7.24 Hz, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 7.12 - 7.15 (m, 3 H), 7.19 - 7.27 (m, 3 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 553.0. (M+1).

[5221] 실시예 377

[5222] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(N,N-디메틸설파모일)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[5223] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -1.07 (br s, 1 H), -0.28 (br s, 1 H), 0.18 - 0.44 (m, 2 H), 1.53 (s, 3 H), 1.87 (dd, *J*=13.79, 2.84 Hz, 2H), 2.50 (t, *J*=13.79 Hz, 1 H), 2.60 (br s, 1H), 2.73 - 2.84 (m, 2 H), 2.90 (s, 6 H), 3.07 - 3.19 (m, 2 H), 4.19 (t, *J*=12.42 Hz, 1 H), 4.83 (d, *J*=10.56 Hz, 1 H), 6.83 - 6.89 (m, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 7.07 - 7.16 (m, 3 H), 7.27 (br s, 3 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 567.0 (M+1).

[5224] 실시예 378

[5225] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(N-이소프로필설파모일)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[5226] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -1.08 (br s, 1 H), -0.27 (br s, 1 H), 0.19 - 0.49 (m, 2 H), 1.22 - 1.33 (m, 6 H), 1.50 (s, 3 H), 1.67 - 1.99 (m, 2 H), 2.44 (br s, 1 H), 2.58 (br s, 1 H), 2.77 (d, *J*=14.87 Hz, 1 H), 2.98 (d, *J*=10.76 Hz, 1 H), 3.02 - 3.25 (m, 2 H), 3.64 (d, *J*=6.26 Hz, 1 H), 4.10 - 4.46 (m, 1 H), 4.81 (d, *J*=10.56 Hz, 1 H), 6.84 (d, *J*=6.46 Hz, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 7.06

- 7.16 (m, 3 H), 7.27 (br s, 3 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 581.2 (M+1).

[5227] 실시예 379

[5228] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(모르폴리노설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[5229] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -1.06 (br s, 1 H), -0.29 (br s, 1 H), 0.19 - 0.44 (m, 2 H), 1.50 (s, 3 H), 1.79 - 1.94 (m, 2 H), 2.47 (t, *J*=13.89 Hz, 1 H), 2.60 (br s, 1 H), 2.79 (d, *J*=15.06 Hz, 2 H), 3.08 (d, *J*=15.06 Hz, 1 H), 3.11 - 3.20 (m, 1 H), 3.24 - 3.30 (m, 4 H), 3.77 - 3.83 (m, 4 H), 4.22 (t, *J*=12.52 Hz, 1 H), 4.82 (d, *J*=10.76 Hz, 1 H), 6.86 (d, *J*=7.04 Hz, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 7.06 - 7.16 (m, 3 H), 7.21 - 7.33 (m, 3 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 609.2 (M+1).

[5230] 실시예 380

[5231] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(피페리딘-1-일설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[5232] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -1.09 (br s, 1 H), -0.30 (br s, 1 H), 0.20 - 0.43 (m, 2 H), 1.53 (s, 3 H), 1.56 - 1.62 (m, 2 H), 1.63 - 1.96 (m, 5 H), 2.00 - 2.13 (m, 1 H), 2.52 (t, *J*=13.79 Hz, 1 H), 2.60 (br s, 1 H), 2.71 - 2.81 (m, 2 H), 3.07 - 3.20 (m, 2 H), 3.24 (t, *J*=5.28 Hz, 4 H), 4.13 (d, *J*=13.11 Hz, 1 H), 4.85 (d, *J*=10.76 Hz, 1 H), 6.86 (d, *J*=7.04 Hz, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 7.07 - 7.18 (m, 3 H), 7.23 - 7.38 (m, 3 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 607.2 (M+1).

[5233] 실시예 381

[5234] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(피롤리딘-1-일설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[5235] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -1.08 (br s, 1 H), -0.28 (br s, 1 H), 0.17 - 0.42 (m, 2 H), 1.52 (s, 3 H), 1.81 (br s, 1 H), 1.88 (dd, *J*=13.79, 2.84 Hz, 1 H), 1.94 - 2.01 (m, 4 H), 2.50 (t, *J*=13.79 Hz, 1 H), 2.62 (br s, 1 H), 2.78 (d, *J*=15.06 Hz, 1 H), 2.86 (d, *J*=12.13 Hz, 1 H), 3.05 - 3.20 (m, 2 H), 3.28 - 3.45 (m, 4 H), 4.24 (br s, 1 H), 4.84 (d, *J*=10.56 Hz, 1 H), 6.89 (d, *J*=6.65 Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 7.07 - 7.19 (m, 3 H), 7.21 - 7.37 (m, 3 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 593.0 (M+1).

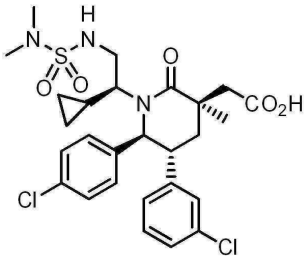
[5236] 실시예 382

[5237] 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-(아제티딘-1-일설포닐)-1-시클로프로필에틸)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[5238] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -1.07 (br s, 1 H), -0.28 (br s, 1 H), 0.18 - 0.44 (m, 2 H), 1.51 (s, 3 H), 1.80 (br s, 1 H), 1.90 (dd, *J*=13.79, 2.84 Hz, 1 H), 2.31 (quin, *J*=7.68 Hz, 2 H), 2.45 (t, *J*=13.79 Hz, 1 H), 2.60 (br s, 1 H), 2.74 - 2.82 (m, 1 H), 2.94 (d, *J*=13.69 Hz, 1 H), 3.07 (d, *J*=14.87 Hz, 1 H), 3.16 (ddd, *J*=13.74, 10.71, 2.74 Hz, 1 H), 3.94 - 4.06 (m, 4 H), 4.27 (br s, 1 H), 4.82 (d, *J*=10.56 Hz, 1 H), 6.81 - 6.88 (m, 1 H), 6.97 (m, 1 H), 7.07 - 7.17 (m, 3 H), 7.24 - 7.28 (m, 3 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 579.0 (M+1).

[5239] 실시예 383

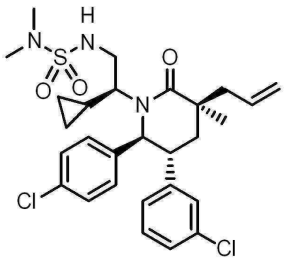
[5240] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-((N,N-디메틸설파모일)아미노)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



[5241]

[5242] 단계 A. (3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-

[5243] [(1S)-1-시클로프로필-2-[(디메틸설파모일)아미노]에틸]-3-메틸-3-(프로프-2-엔-1-일)피페리딘-2-온



[5244]

[5245] 표제 화합물을 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-히드록시에틸)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 252, 단계 A) 및 N,N-디메틸설파미드 (TCI America, Portland, OR)로부터 실시예 202, 단계 C에 기술된 것과 유사한 절차에 따라 제조하였다.

[5246] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 561.5 (M+1).

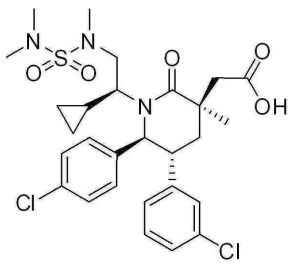
[5247] 단계 B. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-((N,N-디메틸설파모일)아미노)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[5248] 표제 화합물을 (3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-[(1S)-1-시클로프로필-2-[(디메틸설파모일)아미노]에틸]-3-메틸-3-(프로프-2-엔-1-일)피페리딘-2-온 (실시예 383, 단계 A)으로부터 실시예 226, 단계 D에 기술된 것과 유사한 절차에 따라 제조하였다.

[5249] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -0.34 (br s, 1H), 0.02 - 0.19 (m, 1H), 0.42 - 0.60 (m, 2H), 1.14 (br s, 1H), 1.40 - 1.52 (m, 4H), 2.00 - 2.14 (m, 1H), 2.18 - 2.38 (m, 1H), 2.79 (s, 6H), 2.80 - 2.83 (m, 1H), 2.90 - 3.00 (m, 1H), 3.00 - 3.12 (m, 1H), 3.12 - 3.29 (m, 2H), 3.79 (br s, 1H), 4.89 (d, *J*=10.2 Hz, 1H), 6.82 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 6.94 - 7.02 (m, 1H), 7.03 - 7.21 (m, 4H), 7.24 - 7.28 (m, 2H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 582.0 (M+1).

[5250] 실시예 384

[5251] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-((N,N-디메틸설파모일)(메틸)아미노)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

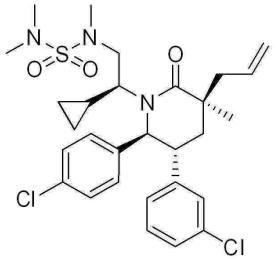


[5252]

[5253] 단계 A. (3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-

[5254] [(1S)-1-시클로프로필-2-[(디메틸설파모일)(메틸)아미노]에틸]-3-메틸-3-

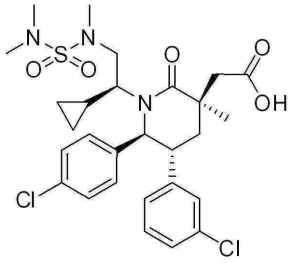
[5255] (프로프-2-엔-1-일)피페리딘-2-온



[5256]

[5257] 표제 화합물을 (3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-[(1S)-1-시클로프로필-2-[(디메틸설파모일)아미노]에틸]-3-메틸-3-(프로프-2-엔-1-일)피페리딘-2-온 (실시예 383, 단계 A)으로부터 실시예 264에 기술된 것과 유사한 절차에 따라 제조하였다.

[5258] 단계 B. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-((N,N-디메틸설파모일)(메틸)아미노)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

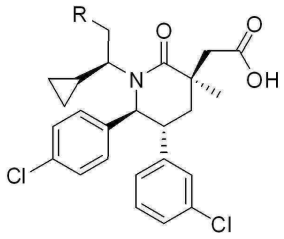


[5259]

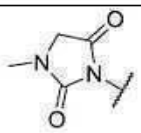
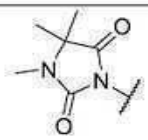
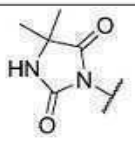
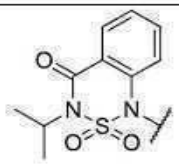
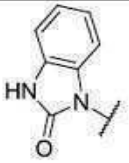
[5260] 표제 화합물을 (3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-[(1S)-1-시클로프로필-2-[(디메틸설파모일)(메틸)아미노]에틸]-3-메틸-3-(프로프-2-엔-1-일)피페리딘-2-온 (실시예 384, 단계 A)으로부터 실시예 226, 단계 D에 기술된 것과 유사한 절차에 따라 제조하였다.

[5261] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -0.76 (br s, 1H), -0.34 (br s, 1H), 0.32 (br s, 1H), 0.42 (br s, 1H), 1.43 - 1.61 (m, 3H), 1.62 - 1.84 (m, 1H), 1.94 (d, *J*=13.3 Hz, 2H), 2.21 (d, *J*=12.9 Hz, 1H), 2.44 (br s, 1H), 2.73 - 2.90 (m, 9H), 3.03 - 3.21 (m, 3H), 4.65 (br s, 6H), 4.81 (d, *J*=10.2 Hz, 2H), 6.83 - 6.96 (m, 2H), 7.00 (s, 2H), 7.08 - 7.18 (m, 3H), 7.25 (br s, 1H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 596.0(M+1).

[5262] 실시예 385 내지 389는 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-히드록시에틸)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 252, 단계 A)로부터 실시예 202, 단계 C 및 D에 기술된 것과 유사한 절차에 따라, 단계 B의 N-메틸시클로프로판설폰아미드를 적절한 시약으로 대체하여 제조하였다.



[5263]

실시예	R	사용된 시약
385		1-메틸히단토인 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)
386		1,5,5-트리메틸이미다졸리딘-2,4-디온 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO))
387		5,5-디메틸이미다졸리딘-2,4-디온 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)
388		벤타존 (Chem Service, West Chester, PA)
389		*1H*-벤조[d]이미다졸-2(*3H*)-온 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)

[5264]

[5265] 실시예 385

[5266] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(3-메틸-2,5-디옥소이미다졸리딘-1-일)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[5267] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.24 (br s, 1H), 0.58 (br s, 2H), 1.12 - 1.36 (m, 1H), 1.36 - 1.55 (m, 3H), 1.99 - 2.11 (m, 1H), 2.11 - 2.26 (m, 1H), 2.71 (d, *J*=15.1 Hz, 1H), 3.01 - 3.08 (m, 4H), 3.08 - 3.23 (m, 2H), 3.53 (br s, 1H), 3.78 - 4.01 (m, 3H), 4.63 (br s, 1H), 5.58 (br s, 1H), 6.68 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.92 - 7.02 (m, 1H), 7.06 - 7.22 (m, 3H), (7.24-7.32 (m, 3H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 572.0 (M+1).

[5268] 실시예 386

[5269] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(3,4,4-트리메틸-2,5-디옥소이미다졸리딘-1-일)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[5270] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.23 (br s, 1H), 0.56 (br s, 2H), 1.32 - 1.55 (m, 10H), 2.02 (dd, *J*=13.9, 2.7 Hz, 1H), 2.15 - 2.32 (m, 1H), 2.72 (d, *J*=15.1 Hz, 1H), 2.84 - 2.96 (m, 4H), 3.04 - 3.25 (m, 3H), 3.55 (br s, 1H), 3.87 - 4.10 (br s, 1H), 4.87 (br s, 1H), 6.66 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.08 (t, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.17 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.28 7.32 (m, 2H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 600.0 (M+1).

[5271] 실시예 387

[5272] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(4,4-디메틸-2,5-디옥소이미다졸리딘-1-일)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[5273] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.18 (br s, 1H), 0.56 (br s, 2H), 1.37 - 1.52 (m, 11H), 2.05 (dd, *J*=13.89, 2.93 Hz, 1H), 2.20 (t, *J*=13.40 Hz, 1H), 2.74 (d, *J*=14.9 Hz, 1H), 3.05 (d, *J*=14.9 Hz, 1H), 3.18 (ddd, *J*=12.81 9.9, 3.1 Hz, 1H), 3.53 (br s, 1H), 3.99 (br s, 1H), 4.67 (br s, 1H), 5.31 (s, 1H),

5.44 - 5.73 (m, 5H), 6.27 (br s, 1H), 6.68 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.05 - 7.13 (m, 2H), 7.13 - 7.21 (m, 2H), 7.22 (br s, 1H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 586.0 (M+1).

[5274] 실시예 388

[5275] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(3-이소프로필-2,2-디옥사이도-4-옥소-3,4-디하이드로-1H-벤조[c][1,2,6]티아디아진-1-일)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[5276] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -0.11 (br s, 1H), 0.45 (br s, 2H), 1.22 - 1.34 (m, 1H), 1.43 - 1.66 (m, 9H), 1.95 - 2.14 (m, 1H), 2.21 (t, *J*=13.60 Hz, 1H), 2.83 (d, *J*=14. 7 Hz, 1H), 3.07 (d, *J*=14.5 Hz, 1H), 3.14 - 3.28 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.69 (br s, 1H), 4.79 (br s, 1H), 4.95 - 5.12 (m, 1H), 6.78 (d, *J*=7.43 Hz, 1H), 6.93 (br s, 1H),7.01 (br s, 1H), 7.04 - 7.20 (m, 3H), 7.28-7.31 (m, 3H), 7.39 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.59 - 7.70 (m, 1H), 8.19 (d, *J*=8.0 Hz, 1H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 698.0 (M+1).

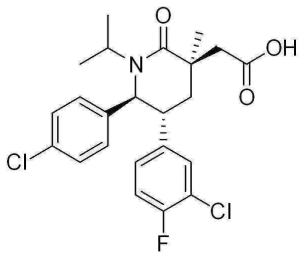
[5277] 실시예 389

[5278] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

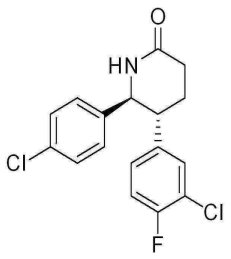
[5279] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -0.29 - -0.06 (m, 1H), 0.41 (br s, 2H), 1.32 - 1.43 (m, 3H), 1.43 - 1.60 (m, 2H), 1.64 - 1.94 (m, 3H), 2.75 (d, *J*=14.1 Hz, 1H), 2.97 (d, *J*=14.1 Hz, 1H), 3.11 (br s, 1H), 3.51-3.72 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 4.34 (s, 1H), 6.45 (br s, 1H), 6.63 (br s, 1H), 6.75 (br s, 1H), 7.01 (d, *J*=6.5 Hz, 2H), 7.11 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.15 - 7.27 (m, 4H), 9.55 (br s, 1H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 592.0 (M+1).

[5280] 실시예 390

[5281] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로-4-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

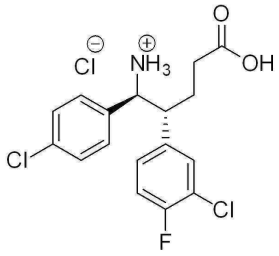
[5282] 

[5283] 단계 A.(5R,6S)-5-(3-클로로-4-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)피페리딘-2-온

[5284] 

[5285] 표제 화합물을 2-(3-클로로-4-플루오로페닐)아세트산을 이용하여 실시예 1, 단계 A-E 에 기술된 절차에 따라 제조하였다. 개별적인 거울상 이성질체를 키랄 HPLC (유속: 용리제로서 25% 이소프로필 알코올/메탄올을 사용하여 Varian SD-2 분취 HPLC 시스템 (Wakefield, RI) 및 10 cm의 내부 직경을 가지고 2.0 kg의 Chiralcel® OD CSP (Chiral Technologies, Inc., West Chester, PA, USA)으로 대략 35 cm 의 길이로 적층된 Grace (Hesperia, CA)사의 MODCOL 스프링 로드 컬럼 상에서 400 mL/분)에 의해 분리하여 표제 화합물을 회-백색 고체로서 얻었다. $[\alpha]_D$ = +152 ° (T = 23 ℃, c = 1.0, $CHCl_3$).

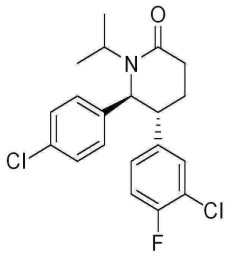
[5286] 단계 B. (4R,5S)-5-아미노-4-(3-클로로-4-플루오로페닐)-5-(4-클로로페닐)펜타노산 하이드로클로라이드



[5287]

[5288] 5 M HCl (15 mL) 내 (5R,6S)-5-(3-클로로-4-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)피페리딘-2-온 (5.00 g, 14.78 mmol; 실시예 390, 단계 A)의 현탁액을 7시간 동안 가열하여 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고 톨루엔으로 희석하였다. 용매를 진공에서 제거하고 임의의 잔여 물을 톨루엔과의 공비 증류에 의해 4차례 제거하여 백색 고체를 얻었다 (5.81 g).

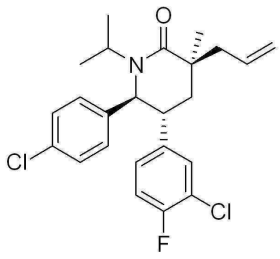
[5289] 단계 C. (5R,6S)-5-(3-클로로-4-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필피페리딘-2-온



[5290]

[5291] 소듐 트리아세트옥시보로하이드라이드 (1.796 g, 8.48 mmol)를 무수 DMF (6.52 mL) 내 (4R,5S)-5-아미노-4-(3-클로로-4-플루오로페닐)-5-(4-클로로페닐)펜타노산 하이드로클로라이드 (2.56 g, 6.52 mmol; 실시예 390, 단계 B) 및 아세톤 (0.491 mL, 6.68 mmol)의 용액에 실온에서 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 디클로로에탄 (25 mL) 이후 3Å 분자 체를 부가하였다. 반응 혼합물을 70 ℃까지 22시간 동안 가열하고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 실리카겔 상에서 220 g 컬럼을 사용하고 30 내지 100% EtOAc/헥산으로 용리하는 플래시 크로마토그래피에 의한 정제를 통해 요망하는 생성물을 백색 고체로서 얻었다.

[5292] 단계 D.(3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로-4-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-3-메틸피페리딘-2-온



[5293]

[5294] 무수 THF (3 mL) 내 (5R,6S)-5-(3-클로로-4-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필피페리딘-2-온 (0.50 g, 1.32 mmol; 실시예 390, 단계 C)의 용액을 용액을 통해 15분간 아르곤 기포를 발생시켜 탈기하였다. LHMDS (용액을 통해 15분간 아르곤 기포를 발생시켜 탈기한 THF 내 1 M)(1.64 mL, 1.64 mmol)를 -15 ℃에서 락탐 용액에 온도를 -8℃ 미만으로 유지하면서 점적하여 부가하였다. 15분 후에 -15 ℃에서 아이오도메탄 (0.085 mL, 1.354 mmol)을 부가하였다. 35분 후에 갓 제조된 THF (1 mL) 내 LDA (3.29 mmol)을 반응 혼합물에 부가하였다. 30분 후에 반응 혼합물을 -78 ℃까지 냉각시키고 알릴 브로마이드 (0.398 mL, 4.60 mmol)를 온도를 -68 ℃ 이하로 유지하면서 부가하였다. 반응 혼합물을 차가운 수조가 가온되면서 가온되도록 하였다. 16시간 후에 반응 혼합물 온도는 18 ℃이었다. 반응물을 MeOH (0.5 mL)로 퀀칭하고, 10 mL의 50% 염수/물, 염수로 세척하고, 건조하고 (Na_2SO_4), 따라내고 진공에서 농축하여 황색 오일을 얻었다. 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피에 의한 정제 (용리제: 5-15% EtOAc/헥산, 구배 용리)를 통해 표제 화합물을 얻었다.

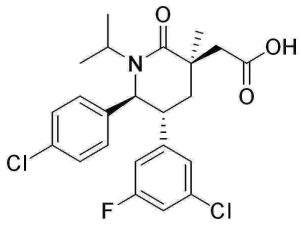
[5295] 단계 E. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로-4-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[5296] 물 (2 mL) 내 칼륨 퍼망가네이트 (0.341 g, 2.155 mmol)의 용액을 DCM (2 mL) 내 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로-4-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-3-메틸피페리딘-2-온 (0.312 g, 0.718 mmol; 실시예 390, 단계 D) 및 테트라부틸암모늄 클로라이드 하이드레이트 (0.021 g, 0.072 mmol)의 용액에 0 ℃에서 부가하였다. 5분 후에 반응 혼합물을 얼음조로부터 제거하고 실온에서 교반하였다. 2시간 후에 실온에서 반응 혼합물을 수성 소듐 바이설파이트로 희석하였다. 이러한 용액을 여과하고 이후 DCM으로 3차례 추출하였다. 조합된 유기물을 합치고, 50 mL의 10% 소듐 바이설파이트, 염수로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 여과하고 진공에서 농축하여 황색 오일을 얻었다. 실리카겔 상에서 24 g 컬럼을 이용하고 0 내지 50% IPA/헥산으로 용리하는 플래시 크로마토그래피에 의한 정제를 통해 요망하는 생성물을 함유하는 분획 및 불순물을 얻었다. 밤새 세워두어 요망하는 생성물이 무색 프리즘으로서 결정화하고 진공 여과에 의해 수집하여 표제 화합물을 얻었다.

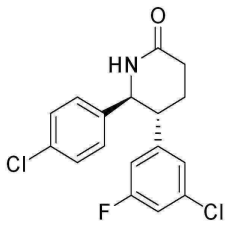
[5297] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 1.25 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.26 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.40 (s, 3 H), 2.00 (dd, *J* = 3.4 및 13.9 Hz, 1 H), 2.09 (dd, *J* = 11.9 및 13.7 Hz, 1 H), 2.67 (d, *J* = 15.4 Hz, 1 H), 3.02 (dt, *J* = 3.2 및 9.3 Hz, 1 H), 3.03 (d, *J* = 15.4 Hz, 1 H), 3.41 (m, 1 H), 4.41 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 6.70-6.73 (m, 1 H), 6.95-6.99 (m, 3 H), 7.06 (dd, *J* = 2.5 및 6.9 Hz, 1 H), 7.28 (d, *J* = 9.5 Hz, 2 H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 452.2 $[M + H]^+$.

[5298] 실시예 391

[5299] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

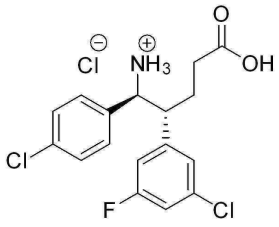
[5300] 

[5301] 단계 A. (5R,6S)-5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)피페리딘-2-온

[5302] 

[5303] 표제 화합물을 2-(3-클로로-5-플루오로페닐)아세트산을 이용하여 실시예 1, 단계 A-E에 기술된 절차에 따라 제조하였다. 개별적인 거울상 이성질체를 키랄 HPLC (Thar 350 SFC (Thar Technologies, Inc., Pittsburg, PA) 상에서 50 g/분 메탄올 + (20 mM NH_3) + 130 g/분 CO_2를 갖는 150 x 50 mm Chiralpak® AD-H 컬럼 (Chiral Technologies, Inc., West Chester, PA, USA))에 의해 분리하였다. $[\alpha]_D$ = +114 ° (T = 23 ℃, c = 4.0, $CHCl_3$).

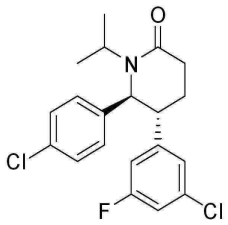
[5304] 단계 B. (4R,5S)-5-아미노-4-(3-클로로-5-플루오로페닐)-5-(4-클로로페닐)펜타노산 하이드로클로라이드

[5305] 

[5306] 표제 화합물을 (5R,6S)-5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)피페리딘-2-온 (실시예 391, 단계 A) 실

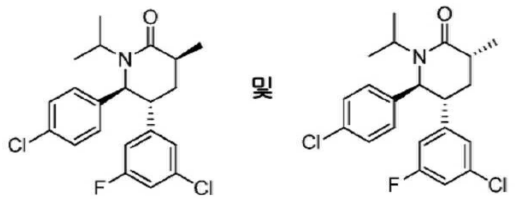
시예 390, 단계 B에 기술된 절차를 이용하여 제조하였다.

[5307] 단계 C. (5R,6S)-5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필피페리딘-2-온

[5308] 

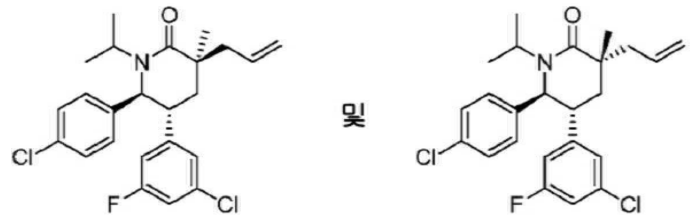
[5309] 표제 화합물을 (4R,5S)-5-아미노-4-(3-클로로-5-플루오로페닐)-5-(4-클로로페닐)펜타노산 하이드로클로라이드(실시예 391, 단계 B)로부터 실시예 390, 단계 C에 기술된 절차를 이용하여 제조하였다.

[5310] 단계 D. (3S,5R,6S)-5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-3-메틸피페리딘-2-온 및 (3R,5R,6S)-5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-3-메틸피페리딘-2-온

[5311] 

[5312] (5R,6S)-5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필피페리딘-2-온 (0.400 g, 1.052 mmol; 실시예 391, 단계 C)의 용액을 벤젠에 용해하고 용매를 진공 하에서 3차례 제거하였다. 생성된 오일을 무수 2-메틸THF (2 mL)에 용해하고 -15 ℃까지 냉각하면서 용액을 통해 15분간 아르곤 기포를 발생시켜 탈기하였다. LHMDS (THF 내 1.0 M) (1.315 ml, 1.315 mmol)를 부가하고 용액은 황색으로 변하였다. 10분 후에, 아이오도메탄 (0.069 ml, 1.104 mmol)을 온도를 -10 ℃ 미만으로 유지하면서 점적하여 부가하였다. 40분 후에 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl로 퀀칭하고 실온까지 가온하였다. 층을 분리하였고 수성 층을 EtOAc로 2회 추출하였다. 유기물을 합치고, 염수로 세척하고, 건조하고(Na_2SO_4), 따라내고 진공에서 농축하여 주황색 오일을 얻었다. 실리카겔 상에서 24 g 컬럼을 사용하고 10 내지 30% EtOAc/헥산으로 용리하는 플래시 크로마토그래피에 의한 정제를 통해 (3S,5R,6S)-5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-3-메틸피페리딘-2-온 및 (3R,5R,6S)-5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-3-메틸피페리딘-2-온의 96:4 혼합물을 무색 시럽으로서 얻었다.

[5313] 단계 E. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-3-메틸피페리딘-2-온 및 (3R,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-3-메틸피페리딘-2-온

[5314] 

[5315] 무수 2-메틸THF (1.5 mL) 내 (3S,5R,6S)-5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-3-메틸피페리딘-2-온 및 (3R,5R,6S)-5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-3-메틸피페리딘-2-온 (0.320 g, 0.812 mmol; 실시예 391, 단계 D)의 용액을 용액을 통해 15분간 아르곤 기포를 발생시켜 탈기하고 이후 -15 ℃까지 냉각하였다. 2-메틸-THF (1.5 mL) 내 갓 제조된 LDA (1.22 mmol)를 온도를 14℃ 이하로 유지하면서 천천히 부가하였다. -15 ℃에서 30분 후에 반응 혼합물을 -74 ℃까지 냉각하고 알릴 브로마이드 (0.176 ml, 2.029 mmol)를 온도를 -70 ℃ 미만으로 유지하면서 천천히 부가하였다. 2시간 후에 추가적인 알릴 브로마이드 (0.176 ml, 2.029 mmol)를 부가하고 반응 혼합물을 실온까지 가온되게 하였다. 반응물을 포화 수성 NH_4Cl로 퀀칭하고 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc로 2회 추출하고 유기물을 합치고, 염수로 세척하고, 건조

하고(Na_2SO_4), 따라내고 진공하에서 농축하여는 옅은 황색 오일을 얻었다. 실리카겔 상에서 24 g 컬럼을 사용하고 0 내지 50% 아세톤/헥산으로 용리하는 플래시 크로마토그래피에 의한 정제를 통해 무색 오일을 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-3-메틸피페리딘-2-온 및 (3R,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-3-메틸피페리딘-2-온의 3.3:1 혼합물로서 얻었다.

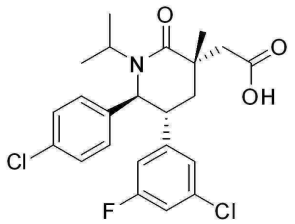
[5316] 단계 F. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[5317] 루테늄(III) 클로라이드 하이드레이트 (2.19 mg, 9.72 μmol)를 EtOAc (1 mL), ACN (1 mL) 및 물 (2 mL) 내 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-3-메틸피페리딘-2-온 및 (3R,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-3-메틸피페리딘-2-온 (0.192 g, 0.442 mmol; 실시예 391, 단계 E) 및 $NaIO_4$ (97 mg)의 용액에 실온에서 부가하였다. 3분 후에 $NaIO_4$ (97 mg)를 부가하였다. 나머지 두 분량의 $NaIO_4$ (97 mg 각각)를 3분 및 6분 후에 각각 부가하였다. 30분 후에 반응 혼합물을 여과하고 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc로 2회 추출하고 유기물을 합치고, 10% 수성 $NaHSO_3$, 염수로 세척하고, 건조하고(Na_2SO_4), 따라내고 진공에서 농축하여 흑갈색 오일을 얻었다. 실리카겔 상에서 24 g 컬럼을 사용하고 5 내지 30% (15% MeOH/아세톤)/헥산으로 용리하는 플래시 크로마토그래피에 의한 정제를 통해 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 및 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 (170 mg, 85%)의 3.3:1 혼합물을 얻었다. 개별적인 이성질체를 키랄 HPLC (Thar 350 SFC (Thar Technologies, Inc., Pittsburg, PA) 상에서 20 g/분 메탄올 + (20 mM NH_3) + 80 g/분 CO_2를 갖는 키랄 HPLC (2 x (250 mm x 30 mm) Chiralpak® AD-H 컬럼 (Chiral Technologies, Inc., West Chester, PA, USA))에 의해 분리하여 표제 화합물을 얻었다.

[5318] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 1.26 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.27 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H), 1.38 (s, 3 H), 1.99-2.11 (m, 2 H), 2.65 (d, *J* = 15.7 Hz, 1 H), 3.02 (d, *J* = 15.7 Hz, 1 H), 3.30 (dt, *J* = 2.2 및 8.8 Hz, 1 H), 3.46 (m, 1 H), 4.48 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 6.57 (dt, *J* = 1.8 및 9.2 Hz, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 6.97 (dt, *J* = 2.2 및 8.4 Hz, 1 H), 6.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.30 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 452.2 $[M + H]^+$.

[5319] 실시예 392

[5320] 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

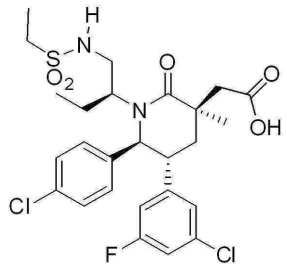
[5321] 

[5322] 실시예 391, 단계 F에서 HPLC 컬럼으로부터의 추가의 정제를 통해 표제 화합물을 얻었다(14.8 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 1.22 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.27 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 1.58 (s, 3 H), 1.72 (dd, *J* = 3.1 및 13.3 Hz, 1 H), 2.32 (t, *J* = 13.5 Hz, 1 H), 2.65-2.75 (m, 2 H), 3.13 (dt, *J* = 2.9 및 10.6 Hz, 1 H), 3.26 (m, 1 H), 4.33 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H), 6.53 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 6.91-6.97 (m, 3 H), 7.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 452.2 $[M + H]^+$.

[5323] 실시예 393

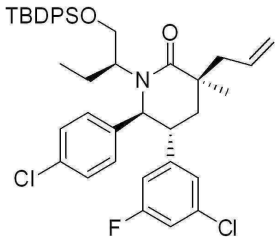
[5324] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(에틸설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-

2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



[5325]

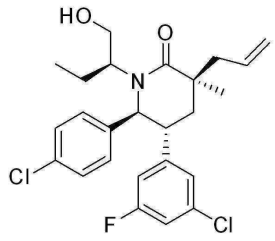
[5326] 단계 A. (3S,5R,6S)-3-알릴-1-((S)-1-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)부탄-2-일)-5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-2-온



[5327]

[5328] 표제 화합물을 실시예 185, 단계 E에 기술된 바와 같이 실시예 1, 단계 A에서 2-(3-클로로페닐 아세트산을 2-(3-클로로-5-플루오로페닐)아세트산으로 대체하여 제조하였다.

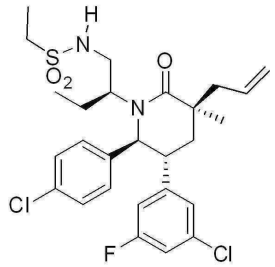
[5329] 단계 B. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온



[5330]

[5331] THF (30.6 ml) 내 (3S,5R,6S)-3-알릴-1-((S)-1-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)부탄-2-일)-5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-2-온 (2.15 g, 3.06 mmol; 실시예 393, 단계 A)의 용액에 실온에서 TBAF (THF 내 1.0 M) (6.12 ml, 6.12 mmol)를 부가하였다. 밝은 황색 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물 및 EtOAc로 희석하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 잔사를 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피 (40 g 컬럼; 용리제: 헥산 내 0 내지 50% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[5332] 단계 C. N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부틸)에탄설폰아미드



[5333]

[5334] (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)-3-메틸피페

리딘-2-온 (100 mg, 0.215 mmol; 실시예 393, 단계 B) 및 에탄설폰아미드 (70.5 mg, 0.646 mmol)를 실시예 202, 단계 C에 기술된 절차에 의해 커플링하여 표제 화합물을 형성하고, 실리카겔 크로마토그래피 (4 g 컬럼; 용리제 0 내지 50% EtOAC/헥산) 후에 단리하여 회-백색 고체로서 얻었다.

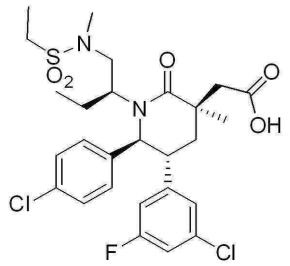
[5335] 단계 D. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(에틸설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[5336] EtOAc:MeCN:물 (1.450 mL) (2 / 2 / 3) 내 N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부틸)에탄설폰아미드 (실시예 393, 단계 C , 120 mg, 0.216 mmol)의 용액에 실온에서 소듐 퍼아이오데이트 (185 mg, 0.864 mmol)를 천천히 부가하였다. 이후 루테늄 클로라이드 하이드레이트 (1.071 mg, 4.75 μmol)를 부가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 격렬하게 교반하였다. 이후 혼합물을 여과하고 고체를 EtOAc로 세척하였다. 여액을 EtOAc로 2x 추출하였다. 조합된 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에서 농축하였다. 잔사를 역상 분취용 HPLC (컬럼: Gemini™ 분취 C_{18} 5 um 컬럼; Phenomenex, Torrance, CA; 용리제: 0 내지 100% MeCN +물 내 0.1% TFA + 0.1% TFA, 20분간)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[5337] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.53 (t, *J*=7.6 Hz, 3 H) 1.40 (t, *J*=7.3 Hz, 3 H) 1.46 - 1.56 (m, 4 H) 1.80 - 1.94 (m, 1 H) 1.96 - 2.00 (m, 2 H) 2.36 (t, *J*=13. 9 Hz, 1 H) 2.77 (d, *J*=14.9 Hz, 1 H) 2.97 (d, *J*=14.9 Hz, 1 H) 3.02 - 3.21 (m, 5 H) 4.61 (br s, 1 H) 4.81 (d, *J*=10.6 Hz, 1 H) 6.62 - 6.69 (m, 1 H) 6.79 (t, *J*=1.8 Hz, 1 H) 6.90 (dt, *J*=8.3, 2.1 Hz, 1 H) 7.07 (br s, 2 H) 7.24 - 7.30 (m, 2 H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 573 (M+1).

[5338] 실시예 394

[5339] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(N-메틸에틸설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



[5340]

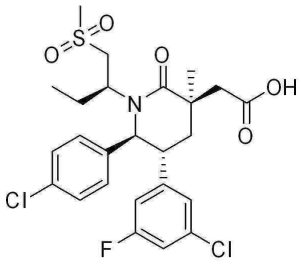
[5341] DMF (464 μℓ) 내 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(에틸설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 (실시예 393, 단계 D, 26.6 mg, 0.046 mmol)의 용액에 실온에서 미네랄 오일 내 60% 소듐 하이드라이드 (5.57 mg, 0.139 mmol)의 분산액을 부가하였다. 회색 슬러리를 실온에서 30분 동안 교반하고 이후 아이오도메탄 (5.80 μℓ, 0.093 mmol)을 부가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1 M HCl로 퀀칭하고 EtOAc로 희석하였다. 수성 층을 EtOAc로 2 x 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 잔사를 역상 분취용 HPLC (컬럼: Gemini™ 분취 C_{18} 10 um 컬럼; Phenomenex, Torrance, CA; 용리제: 0 내지 100% MeCN +물 내 0.1% TFA + 0.1% TFA, 20분간)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[5342] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.50 (t, *J*=7.5 Hz, 3 H) 1.38 (t, *J*=7.4 Hz, 3 H) 1.52 (s, 3 H) 1.57-1.63 (m, 1 H) 1.85 - 2.00 (m, 2 H) 2.46 (t, *J*=13.9 Hz, 1 H) 2.66 - 2.89 (m, 6 H) 2.94 - 3.16 (m, 4 H) 4.31 (dd, *J*=13.7, 10.8 Hz, 1 H) 4.81 (d, *J*=10.8 Hz, 1 H) 6.59 (br s, 1 H) 6.69 (dt, *J*=9.1, 2.1 Hz , 1 H) 6.80 (t, *J*=1.8 Hz, 1 H) 6.91 (dt, *J*=8.3, 2.0 Hz, 1 H) 7.01 (br s, 1 H) 7.29 (br s, 2 H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 587 (M+1).

[5343] 실시예 395

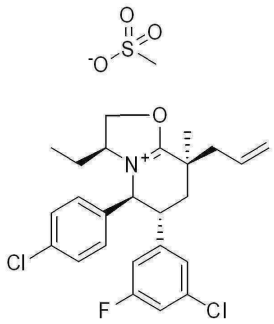
[5344] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(메틸설포닐)부탄-2-일)-2-옥

소피페리딘-3-일)아세트산



[5345]

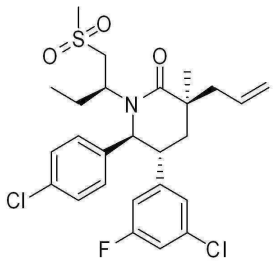
[5346] 단계 A. (3S,5S,6R,8S)-8-알릴-6-(3-클로로-5-플루오로페닐)-5-(4-클로로페닐)-3-에틸-8-메틸-2,3,5,6,7,8-헥사하이드로옥사졸로[3,2-a]피리딘-4-이움 메탄설포네이트



[5347]

[5348] 표제 화합물을 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 393, 단계 B)으로부터 실시예 344, 단계 A 에서 기술된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[5349] 단계 B. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(메틸설포닐)부탄-2-일)피페리딘-2-온



[5350]

[5351] MeCN (1.8 mL) 내 (3S,5S,6R,8S)-8-알릴-6-(3-클로로-5-플루오로페닐)-5-(4-클로로페닐)-3-에틸-8-메틸-2,3,5,6,7,8-헥사하이드로옥사졸로[3,2-a]피리딘-4-이움 메탄설포네이트 (실시예 395, 단계 A, 100 mg, 0.184 mmol)의 용액에 메탄설핀산, 소듐 염 (56.5 mg, 0.553 mmol)을 부가하였다. 혼합물을 114℃까지 가열하였다. 24시간 동안 가열한 후에, 혼합물을 실온까지 냉각시키고 2일 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc 및 수성 NH_4Cl 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 잔사를 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피 (용리제: 20 내지 60% EtOAc/헥산, 구배 용리)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

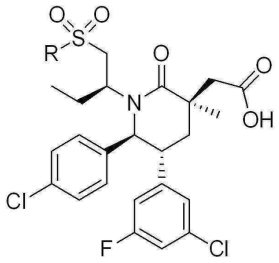
[5352] 단계 C. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(메틸설포닐)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[5353] 아세토니트릴 (1.0 mL), EtOAc (1.0 mL), 및 물 (1.5 mL) 내 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-(메틸설포닐)부탄-2-일)피페리딘-2-온 (실시예 395, 단계 B, 58 mg, 0.110 mmol)의 용액에 루테늄(III) 클로라이드 하이드레이트 (0.55 mg, 2.42 μmol) 및 소듐 퍼아이오데이트 (144 mg, 0.672 mmol)를 부가하였다. 2시간 후에, 혼합물을 물 및 EtOAc 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 잔사를 실리카겔 상에서 분취용 박막 크로마토그래피 (용

리제: 10% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[5354] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.43 (t, *J*=7.5 Hz, 3 H) 1.48 (s, 3 H) 1.64 (br s, 1 H) 1.91 (dd, *J*=13.7, 2.4 Hz, 1 H) 2.06 - 2.22 (m, 1 H) 2.33 (t, *J*=13.8 Hz, 1 H) 2.76 (d, *J*=15.1 Hz, 1 H) 2.90 (d, *J*=12.1 Hz, 1 H) 2.94 - 3.03 (m, 4 H) 3.13 (t, *J*=11 Hz, 1 H) 3.33 (t, *J*=9.7 Hz, 1 H) 4.22 (t, *J*=12.3 Hz, 1 H) 4.88 (d, *J*=10.8 Hz, 1 H) 6.61 (d, *J*=9.2 Hz, 1 H) 6.75 (s, 1 H) 6.89 (dt, *J*=8.3, 1.9 Hz, 1 H) 7.12 (br s, 2 H) 7.21 - 7.35 (m, 2 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 544.0 (M + 1).

[5355] 실시예 396 내지 398을 (3S,5S,6R,8S)-8-알릴-6-(3-클로로-5-플루오로페닐)-5-(4-클로로페닐)-3-에틸-8-메틸-2,3,5,6,7,8-헥사하이드로옥사졸로[3,2-a]피리딘-4-이움 메탄설포네이트 (실시예 395, 단계 A)로부터 실시예 339 또는 실시예 395 에 기술된 것들과 유사한 절차에 의해, 단계 B에서 등량의 적절한 시약을 이용하여 제조하였다. 실시예 399를 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 393, 단계 B)으로부터 실시예 300 에서 기술된 것과 유사한 절차에 의해, 단계 A에서 등량의 적절한 티올을 이용하여 제조하였다.

[5356] 

[5357]

실시예	R	방법	사용된 시약
396	에틸	실시예 395	에탄설핀산, 소듐 염
397		실시예 395	시클로프로판설핀산, 소듐 염
398		실시예 339	2-메틸프로판티올레이트, 로부터 인시추로 제조됨 2-메틸프로판-2-티올 및 소듐 하이드라이드
399		실시예 300	2-프로판티올

[5358] 실시예 396

[5359] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(에틸설포닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[5360] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.42 (t, *J*=7.5 Hz, 3 H) 1.45 (t, *J*=7.5 Hz, 3 H) 1.49 (s, 3 H) 1.65 (br s, 1 H) 1.90 (dd, *J*=13.7, 2.4 Hz, 1 H) 2.06 - 2.21 (m, 1 H) 2.35 (t, *J*=13.8 Hz, 1 H) 2.73 -2.82 (m, 2 H) 2.98 (d, *J*=15.1 Hz, 1 H) 3.01 - 3.08 (m, 2 H) 3.13 (t, *J*=11.0 Hz, 1 H) 3.34 (t, *J*=10.2 Hz, 1 H) 4.13 (t, *J*=12.1 Hz, 1 H) 4.92 (d, *J*=10.8 Hz, 1 H) 6.62 (d, *J*=9.2 Hz, 1 H) 6.75 (s, 1 H) 6.89 (dt, *J*=8.4, 2.0 Hz, 1 H) 7.12 (br s, 2 H) 7.21 - 7.34 (m, 2 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 558.0 (M + 1).

[5361] 실시예 397

[5362] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(시클로프로필설포닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[5363] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.43 (t, *J*=7.6 Hz, 3 H) 1.05 - 1.15 (m, 2 H) 1.25 - 1.33 (m, 2 H) 1.38 - 1.54 (m, 4 H) 1.90 (dd, *J*=13.8, 2.8 Hz, 1 H) 2.07 - 2.21 (m, 1 H) 2.34 (t, *J*=13.8 Hz, 1 H) 2.42 (tt, *J*=8.0, 4.8 Hz, 1 H) 2.76 (d, *J*=15.1 Hz, 1 H) 2.88 - 3.01 (m, 2 H) 3.13 (ddd, *J*=13.4, 10.8, 2.5 Hz, 1 H) 3.31 (t, *J*=10.4 Hz, 1 H) 4.20 (dd, *J*=13.5, 11.2 Hz, 1 H) 4.90 (d, *J*=10.8 Hz, 1 H) 6.61 (dt, *J*=9.0, 2.0 Hz, 1 H) 6.74 (s, 1 H) 6.88 (dt, *J*=8.4, 2.1 Hz, 1 H) 7.11 (br s, 2 H) 7.21 - 7.34 (m, 2 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 570.0 (M + 1).

[5364] 실시예 398

[5365] 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(*tert*-부틸설포닐)부탄-2-일)-5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[5366] 미정제 생성물을 Thor SFC (Thor Technologies, Inc. Pittsburg, PA) 상에서 용리제로서 메탄올 (20 mM NH_3)/CO_2를 이용하는 SFC 20 mL/분; 30 x 250 mm Chiralpak® IC 컬럼 (Chiral Technologies, Inc., West Chester, PA, USA)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[5367] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.41 (t, *J*=7.5 Hz, 3 H) 1.38 - 1.68 (m, 13 H) 1.88 (dd, *J*=13.7, 2.5 Hz, 1 H) 2.06 - 2.26 (m, 1 H) 2.38 (t, *J*=13.8 Hz, 1 H) 2.73 (d, *J*=15. 5 Hz, 1 H) 2.80 (d, *J*=13.5 Hz, 1 H) 3.01 (d, *J*=15.3 Hz, 1 H) 3.11 (t, *J*=11.8 Hz, 1 H) 3.33 (t, *J*=10.4 Hz, 1 H) 4.03 (dd, *J*=13.0, 11.3 Hz, 1 H) 4.97 (d, *J*=10.8 Hz, 1 H) 6.63 (d, *J*=9.2 Hz, 1 H) 6.75 (s, 1 H) 6.89 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H) 7.14 (br s, 2 H) 7.25 - 7.36 (m, 2 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 586.0 (M + 1).

[5368] 실시예 399

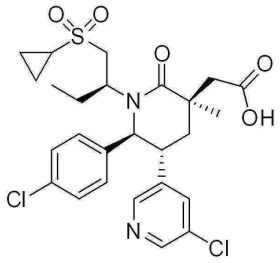
[5369] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(이소프로필설포닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[5370] 미정제 생성물을 분취용 박막 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (용리제: 10% MeOH/DCM)로 정제하고 이후 역상 분취용 HPLC에 의한 정제 (컬럼: Gemini™ 분취 C_{18} 10 um 컬럼; Phenomenex, Torrance, CA; 용리제: 0 내지 100% MeCN +물 내 0.1% TFA + 0.1% TFA, 20분간)를 통해 표제 화합물을 얻었다.

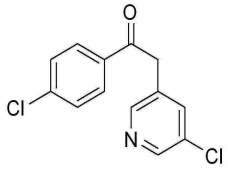
[5371] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.41 (t, *J*=7.5 Hz, 3 H) 1.34 - 1.55 (m, 10 H) 1.88 (dd, *J*=13.8, 2.6 Hz, 1 H) 2.07 - 2.24 (m, 1 H) 2.38 (t, *J*=13.8 Hz, 1 H) 2.68 - 2.81 (m, 2 H) 3.01 (d, *J*=15.5 Hz, 1 H) 3.06 - 3.18 (m, 2 H) 3.35 (t, *J*=10.2 Hz, 1 H) 4.08 (dd, *J*=13.1, 11.5 Hz, 1 H) 4.95 (d, *J*=10.8 Hz, 1 H) 6.63 (d, *J*=9.0 Hz, 1 H) 6.75 (s, 1 H) 6.89 (dt, *J*=8.2, 2.0 Hz, 1 H) 7.14 (br s, 2 H) 7.24 - 7.37 (m, 2 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 572.0 (M + 1).

[5372] 실시예 400

[5373] 2-((3R,5R,6S)-6-(4-클로로페닐)-5-(5-클로로피리딘-3-일)-1-((S)-1-(시클로프로필설포닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[5374] 

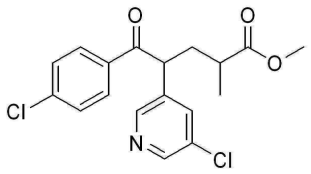
[5375] 단계 A. 1-(4-클로로페닐)-2-(5-클로로피리딘-3-일)에타논

[5376] 

[5377] 1-(4-클로로페닐)에타논 (17.22 ml, 133 mmol)을 THF (158 ml) 내 3-브로모-5-클로로피리딘 (24.3 g, 126 mmol) 및 소듐 2-메틸프로판-2-올레이트 (30.3 g, 316 mmol)의 매우 차가운 용액에 아르곤 대기 하에서 부가하였다. (9,9-디메틸-9H-잔텐-4,5-디일)비스(디페닐포스핀) (0.731 g, 1.263 mmol) 및 디아세트옥시팔라듐 (0.283 g, 1.263 mmol)을 이후 부가하고 용액을 70℃까지 1.5시간 동안 가열하였다. 용액을 실온까지 냉각시키고 얼음, 2N HCl (95 mL) 이후 EtOAc (300ml)로 희석하였다. 층을 분배하고 수성 층을 EtOAc (2x100ml)로 세척하였다. 유기물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 상에서 농축하였다. 생성물을 함유하는 분획을 조합하고 농축하였다. 상기 얻어진 잔사에 130 mL의 Et_2O를 부가하고 현탁액을 수조에서 가열하여 환류시켰다. 현탁액을 이후 얼음조에서 냉각하였다. 고체를 여과로 수집하여 표제 화합물을 얻었다.

[5378] ^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 8.53 (1 H, d, *J*=2.4 Hz), 8.43 (1 H, d, *J*=1.7 Hz), 8.05 - 8.11 (2 H, m), 7.85 (1 H, t, *J*=2.1 Hz), 7.63 - 7.68 (2 H, m), 4.55 (2 H, s).

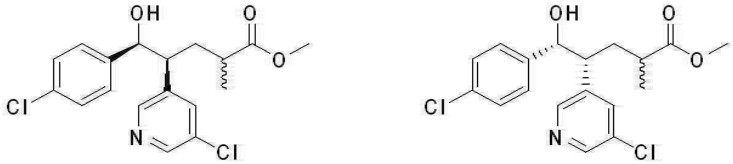
[5379] 단계 B. 1- 메틸 5-(4-클로로페닐)-4-(5-클로로피리딘-3-일)-2-메틸-5-옥소펜타노에이트

[5380] 

[5382] 표제 화합물을 1-(4-클로로페닐)-2-(5-클로로피리딘-3-일)에타논 (실시예 400, 단계 A, 25.3 g, 95 mmol)로부터 실시예 261, 단계 A 에서 기술된 것과 유사한 절차에 의해 얻었다. 라세미 생성물은 1:1 부분입체이성질체의 혼합물이다.

[5383] ^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 8.57 (1 H, d, *J*=2.0 Hz), 8.54 (1 H, d, *J*=1.7 Hz), 8.50 (2 H, dd, *J*=4.4, 2.4 Hz), 8.05 - 8.09 (4 H, m), 7.90 (2 H, t, *J*=2.1 Hz), 7.57 - 7.64 (4 H, m), 4.93 - 5.04 (2 H, m), 3.54 (3 H, s), 3.45 (3 H, s), 2.34 - 2.42 (1 H, m), 2.24 - 2.33 (2 H, m), 2.19 (1 H, dt, *J*=13.7, 6.8 Hz), 2.05 - 2.13 (1 H, m), 1.88 - 1.96 (1 H, m), 1.13 (3 H, d, *J*=7.1 Hz), 1.08 (3 H, d, *J*=7.1 Hz); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 366.1 $[M+H]^+$.

[5384] 단계 C. (4R,5R)-메틸 5-(4-클로로페닐)-4-(5-클로로피리딘-3-일)-5-히드록시-2-메틸펜타노에이트 및 (4S,5S)-메틸 5-(4-클로로페닐)-4-(5-클로로피리딘-3-일)-5-히드록시-2-메틸펜타노에이트의 라세미 혼합물

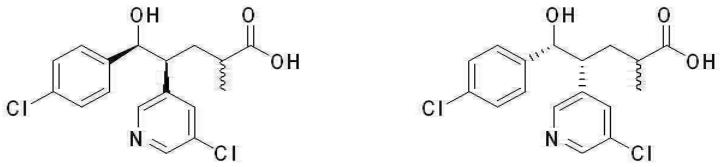
[5385] 

[5386] 1- 메틸 5-(4-클로로페닐)-4-(5-클로로피리딘-3-일)-2-메틸-5-옥소펜타노에이트 (실시예 400, 단계 B, 31 g, 85 mmol)을 실시예 261, 단계 B에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 표제 화합물로 전환하였다. 생성물은 2 위치에서 1:1 부분입체이성질체의 혼합물이다.

[5387] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 8.43 (2 H, s), 8.13 (2 H, d, *J*=11.7 Hz), 7.59 (2 H, dt, *J*=6.8, 2.0 Hz), 7.24 - 7.30 (4 H, m), 7.03 - 7.10 (4 H, m), 4.88 (1 H, d, *J*=5.6 Hz), 4.84 (1 H, d, *J*=5.6 Hz),

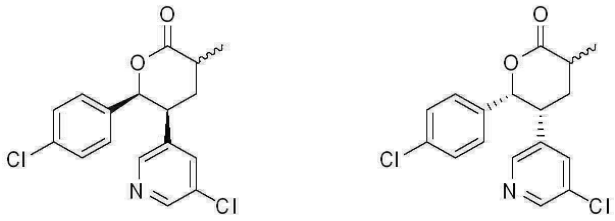
3.64 (3 H, s), 3.56 (3 H, s), 2.91 (2 H, tt, *J*=10.7, 5.3 Hz), 2.22 - 2.29 (1 H, m), 2.13 - 2.22 (4 H, m), 2.00 - 2.10 (1 H, m), 1.72 - 1.87 (2 H, m), 1.11 (3 H, d, *J*=7.1 Hz), 1.09 (3 H, d, *J*=6.8 Hz); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 368.0 $[M+H]^+$.

[5388] 단계 D. (4R,5R)-5-(4-클로로페닐)-4-(5-클로로피리딘-3-일)-5-히드록시-2-메틸펜타노산 및 (4S,5S)-5-(4-클로로페닐)-4-(5-클로로피리딘-3-일)-5-히드록시-2-메틸펜타노산

[5389] 

[5390] (4R,5R)-메틸 5-(4-클로로페닐)-4-(5-클로로피리딘-3-일)-5-히드록시-2-메틸펜타노에이트 및 (4S,5S)-메틸 5-(4-클로로페닐)-4-(5-클로로피리딘-3-일)-5-히드록시-2-메틸펜타노에이트 (실시예 400, 단계 C, 16.5 g, 43.4 mmol)의 라세미 혼합물을 실시예 261, 단계 C에 기술된 절차에 의해 표제 화합물로 전환하였다. 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 354.1 $[M+H]^+$.

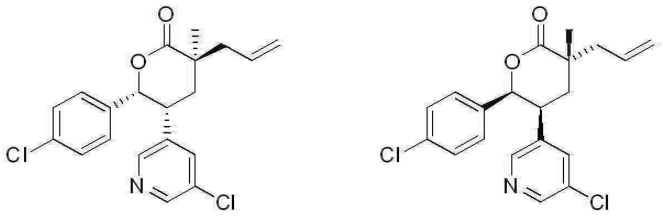
[5391] 단계 E. (5R,6R)-6-(4-클로로페닐)-5-(5-클로로피리딘-3-일)-3-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-온 및 (5S,6S)-6-(4-클로로페닐)-5-(5-클로로피리딘-3-일)-3-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-온

[5392] 

[5393] (4R,5R)-5-(4-클로로페닐)-4-(5-클로로피리딘-3-일)-5-히드록시-2-메틸펜타노산 및 (4S,5S)-5-(4-클로로페닐)-4-(5-클로로피리딘-3-일)-5-히드록시-2-메틸펜타노산 (실시예 400, 단계 D, 15.39 g, 43.4 mmol)의 부분입체이성질체 혼합물을 실시예 261, 단계 D에 기술된 절차에 의해 표제 화합물로 전환하였다. 생성물은 2 위치에서 3:2 부분입체이성질체의 혼합물이다.

[5394] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 8.42 (0.6 H, d, *J*=2.4 Hz), 8.37 (1 H, d, *J*=2.2 Hz), 8.22 (0.6 H, d, *J*=2.0 Hz), 7.91 (1 H, d, *J*=2.0 Hz), 7.35 (0.6 H, t, *J*=2.1 Hz), 7.23 - 7.27 (1.3 H, m), 7.16 - 7.23 (3 H, m), 7.08 (1.3 H, d, *J*=8.6 Hz), 6.90 (2 H, d, *J*=8.6 Hz), 5.80 (0.6 H, d, *J*=3.9 Hz), 5.74 (1 H, d, *J*=4.4 Hz), 3.67 - 3.73 (0.6 H, m), 3.60 (1 H, ddd, *J*=9.3, 6.4, 4.6 Hz), 2.96 - 3.10 (1 H, m), 2.74 - 2.84 (0.6 H, m), 2.69 (1 H, ddd, *J*=14.4, 9.0, 8.1 Hz), 2.30 - 2.39 (0.6 H, m), 2.18 (0.6 H, ddd, *J*=13.8, 9.2, 4.4 Hz), 1.76 - 1.86 (1 H, m), 1.44 (1.8 H, d, *J*=7.1 Hz), 1.42 (3 H, d, *J*=6.6 Hz).

[5395] 단계 F. (3S,5R,6R)-3-알릴-6-(4-클로로페닐)-5-(5-클로로피리딘-3-일)-3-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-온 및 (3R,5S,6S)-3-알릴-6-(4-클로로페닐)-5-(5-클로로피리딘-3-일)-3-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-온

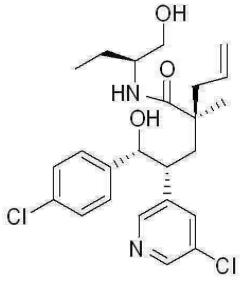
[5396] 

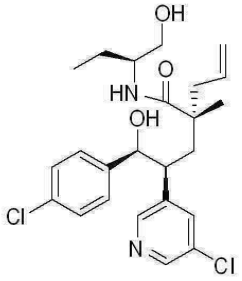
[5397] (5R,6R)-6-(4-클로로페닐)-5-(5-클로로피리딘-3-일)-3-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-온 및 (5S,6S)-6-(4-클로로페닐)-5-(5-클로로피리딘-3-일)-3-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-온 (실시예 400, 단계 E, 12.2 g, 36.28 mmol)의 부분입체이성질체의 혼합물을 실시예 261, 단계 E에 기술된 절차에 의해 표제 화합물로 전환하였다.

[5398] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 8.44 (1 H, d, *J*=2.2 Hz), 8.11 (1 H, d, *J*=2.0 Hz), 7.18 - 7.24 (2 H, m), 7.07 (1 H, t, *J*=2.1 Hz), 6.62 - 6.67 (2 H, m), 5.82 (1 H, ddt, *J*=17.1, 9.9, 7.4 Hz), 5.71 (1 H,

d, *J*=5.1 Hz), 5.13 - 5.23 (2 H, m), 3.85 (1 H, dt, *J*=11.7, 4.7 Hz), 2.48 - 2.66 (2 H, m), 1.93 - 2.07 (2 H, m), 1.42 (3 H, s).

[5399] 단계 G. (S)-2-((2R,3R)-3-(4-클로로페닐)-2-(5-클로로피리딘-3-일)-3-히드록시프로필)-N-((S)-1-히드록시부탄-2-일)-2-메틸펜트-4-엔아미드 및 (R)-2-((2S,3S)-3-(4-클로로페닐)-2-(5-클로로피리딘-3-일)-3-히드록시프로필)-N-((S)-1-히드록시부탄-2-일)-2-메틸펜트-4-엔아미드



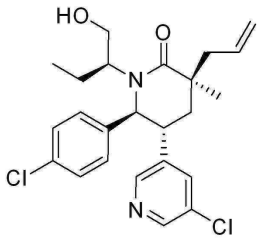


[5400]

[5401] (3S,5R,6R)-3-알릴-6-(4-클로로페닐)-5-(5-클로로피리딘-3-일)-3-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-온 및 (3R,5S,6S)-3-알릴-6-(4-클로로페닐)-5-(5-클로로피리딘-3-일)-3-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-온 (실시예 400 , 단계 F, 12.4 g, 33.0 mmol;)의 라세미 혼합물을 실시예 261, 단계 G에 기술된 절차에 의해 표제 화합물로 전환하였다.

[5402] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 465.2 $[M+H]^+$.

[5403] 단계 H. (3S,5R,6S)-3-알릴-6-(4-클로로페닐)-5-(5-클로로피리딘-3-일)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온

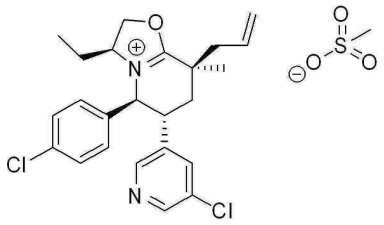


[5404]

[5405] (S)-2-((2R,3R)-3-(4-클로로페닐)-2-(5-클로로피리딘-3-일)-3-히드록시프로필)-N-((S)-1-히드록시부탄-2-일)-2-메틸펜트-4-엔아미드 및 (R)-2-((2S,3S)-3-(4-클로로페닐)-2-(5-클로로피리딘-3-일)-3-히드록시프로필)-N-((S)-1-히드록시부탄-2-일)-2-메틸펜트-4-엔아미드 (실시예 400 , 단계 G, 6.34 g,)의 부분입체이성질체의 혼합물을 DCM (68 ml) 및 트리에틸아민 (13.3 ml, 95 mmol) 내에 조합하였다. 얼음 조에서 냉각시킨 후, 트리메틸아민 하이드로클로라이드 (1.953 g, 20.43 mmol)를 부가하였다. 4-메틸벤젠설폰산 무수물 (17.78 g, 54.5 mmol)을 고체로서 천천히 부가하면서, 온도를 10℃미만으로 유지하였다. 갈색 색상의 용액을 실온까지 천천히 가온되도록 하고, 이후 밤새 교반하였다. 다음날 추가의 트리메틸 아민 하이드로클로라이드 (0.271mg, 2.91mmol)를 부가하고 용액을 추가로 하루 동안 교반하였다. 반응물을 얼음물로 퀀칭하였다. 층을 분배하고 수성 층을 DCM으로 세척하였다. 조합된 유기물을 $MgSO_4$상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 갈색 오일을 얻었다. 오일을 MeCN (100 ml)에 용해하고 이후 60℃까지 4시간 동안 가열하였다. 용액을 농축하고 잔사를 100 mL의 DCM에 용해하였다. 여기에 100 mL의 포화 $NaHCO_3$ 를 부가하고 2상성 용액을 실온에서. 5일 동안 교반하였다. 용액을 분배하고 수성 층을 DCM으로 세척하였다. 유기물을 $MgSO_4$상에서 건조하고, 여과하고 농축하였다. 생성물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 (3S,5R,6S)-3-알릴-6-(4-클로로페닐)-5-(5-클로로피리딘-3-일)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온을 2차 용리하는 부분입체이성질체로서 얻었다.

[5406] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 8.40 (1 H, d, *J*=2.0 Hz), 7.91 (1 H, d, *J*=1.5 Hz), 7.35 (1 H, t, *J*=1.8 Hz), 7.26 (1 H, br s), 7.00 (2 H, br d, *J*=6.8 Hz), 5.78 - 5.94 (1 H, m), 5.15 - 5.24 (2 H, m), 4.45 (1 H, d, *J*=10.3 Hz), 3.59 - 3.73 (2 H, m), 3.13 - 3.27 (3 H, m), 2.62 (2 H, d, *J*=7.6 Hz), 2.02 - 2.11 (1 H, m), 1.85 - 2.00 (2 H, m), 1.40 - 1.52 (1 H, m), 1.30 (3 H, s), 0.66 (3 H, t, *J*=7.5 Hz). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 447.2 $[M+H]^+$.

[5407] 단계 I. (3S,5S,6R,8S)-8-알릴-5-(4-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-3-일)-3-에틸-8-메틸-2,3,5,6,7,8-헥사하이드로옥사졸로[3,2-a]피리딘-4-이움 메탄설포네이트

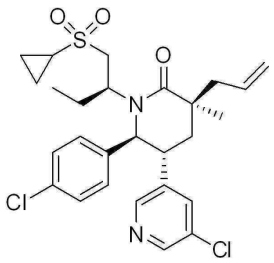


[5408]

[5409] 표제 화합물을 (3S,5R,6S)-3-알릴-6-(4-클로로페닐)-5-(5-클로로피리딘-3-일)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 400, 단계 H)으로부터 실시예 344, 단계 A 에서 기술된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[5410] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 429.2 $[M]^+$.

[5411] 단계 J. (3S,5R,6S)-3-알릴-6-(4-클로로페닐)-5-(5-클로로피리딘-3-일)-1-((S)-1-(시클로프로필설포닐)부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온



[5412]

[5413] (3S,5S,6R,8S)-8-알릴-5-(4-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-3-일)-3-에틸-8-메틸-2,3,5,6,7,8-헥사하이드로옥사졸로[3,2-a]피리딘-4-이움 메탄설포네이트 (실시예 400 , 단계 I, 0.188g, 0.358 mmol)을 실시예 340 에서 기술된 것과 유사한 절차에 의해 시클로프로판 설핀산, 소듐 염 (Oakwood Products, West Columbia, SC)을 이용하여 표제 화합물로 전환하였다.

[5414] MS (ESI) m/z = 535.1 $[M+H]^+$.

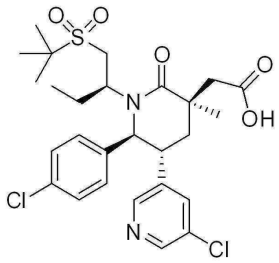
[5415] 단계 K. 2-((3R,5R,6S)-6-(4-클로로페닐)-5-(5-클로로피리딘-3-일)-1-((S)-1-(시클로프로필설포닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[5416] DCM (2.241 ml) 내 (3S,5R,6S)-3-알릴-6-(4-클로로페닐)-5-(5-클로로피리딘-3-일)-1-((S)-1-(시클로프로필설포닐)부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 400, 단계 J, 0.06 g, 0.112 mmol)의 용액에 아세트산 (0.160 ml, 2.80 mmol) 및 테트라부틸암모늄 클로라이드 하이드레이트 (3.32 mg, 0.011 mmol)를 부가하였다. 용액을 얼음조에서 냉각하였다. 1mL의 물 내 칼륨 퍼망가네이트 (0.053 g, 0.336 mmol)의 용액을 제조하고 상기 용액에 점적하여 부가하였다 (1mL의 물로 세정함). 보라색 용액을 얼음조에서 30분간 교반하고 이후 실온까지 가온되도록 두고 밤새 방치하였다. 다음날 소듐 바이설파이트 (물 내 10%)의 용액을 부가하였다. 수성 층의 pH를 물 내 30% H_2SO_4를 이용하여 2로 조정하였다. 층을 분배하고 이후 수성 DCM, 이후 10% iPrOH/DCM으로 세척하였다. 조합된 유기물을 감압하에서 농축하였다. 생성물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

[5417] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 8.38 (1 H, d, *J*=2.2 Hz), 8.00 (1 H, d, *J*=1.7 Hz), 7.67 (1 H, t, *J*=2.0 Hz), 7.26 (2 H, br s, 용매와 겹침), 7.17 (2 H, br s), 4.99 (1 H, d, *J*=11.0 Hz), 4.28 (1 H, dd, *J*=13.4, 11.2 Hz), 3.51 (1 H, ddd, *J*=13.6, 11.1, 2.4 Hz), 3.30 (1 H, t, *J*=10.0 Hz), 2.89 - 2.97 (2 H, m), 2.78 (1 H, d, *J*=13.7 Hz), 2.38 - 2.46 (1 H, m), 2.19 - 2.26 (1 H, m), 2.03 - 2.14 (1 H, m), 1.85 - 1.93 (1 H, m), 1.46 - 1.53 (1 H, m), 1.44 (3 H, s), 1.27 (2 H, m, *J*=5.6 Hz), 1.07 - 1.11 (2 H, m), 0.43 (3 H, t, *J*=7.6 Hz) 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 553.0 $[M+H]^+$.

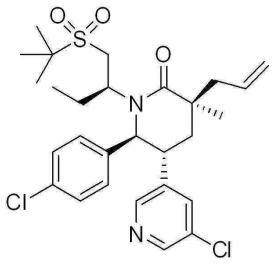
[5418] 실시예 401

[5419] 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(tert-부틸설포닐)부탄-2-일)-6-(4-클로로페닐)-5-(5-클로로피리딘-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



[5420]

[5421] 단계 A. 2-(3S,5R,6S)-3-알릴-1-((S)-1-(tert-부틸티오)부탄-2-일)-6-(4-클로로페닐)-5-(5-클로로피리딘-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온



[5422]

[5423] (3S,5R,6S)-3-알릴-6-(4-클로로페닐)-5-(5-클로로피리딘-3-일)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 400, 단계 H, 0.2g, 0.447 mmol)을 실시예 339, 단계 B에 기술된 절차에 의해 등가의 2-메틸프로판티올을 사용하여 투명한 필름으로서(0.145g, 62%) 표제 화합물로 전환하였다.

[5424] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 8.40 (1 H, d, *J*=2.2 Hz), 7.98 (1 H, d, *J*=1.7 Hz), 7.41 (1 H, t, *J*=2.1 Hz), 7.24 (2 H, br d, *J*=8.3 Hz), 6.99 (2 H, br d, *J*=6.6 Hz), 5.87 (1 H, m), 5.13 - 5.23 (2 H, m), 4.65 (1 H, d, *J*=10.8 Hz), 3.51 (1 H, t, *J*=11.4 Hz), 3.19 (1 H, ddd, *J*=13.7, 10.8, 2.9 Hz), 2.63 - 2.74 (1 H, m), 2.53 - 2.62 (3 H, m), 2.16 (1 H, t, *J*=13.6 Hz), 2.08 (1 H, m, *J*=14.2, 8.8, 7.3 Hz), 1.88 (1 H, dd, *J*=13.4, 3.2 Hz), 1.51 - 1.60 (1 H, m), 1.36 (9 H, br s), 1.31 (3 H, br s), 0.49 (3 H, t, *J*=7.6 Hz). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 519.2 $[M+H]^+$.

[5425] 단계 B. 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(tert-부틸설포닐)부탄-2-일)-6-(4-클로로페닐)-5-(5-클로로피리딘-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

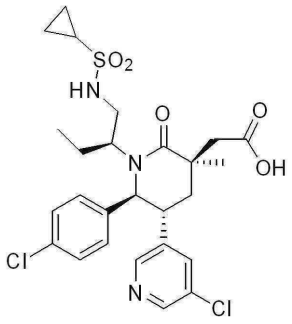
[5426] 4mL의 DCM 내 (3S,5R,6S)-3-알릴-1-((S)-1-(tert-부틸티오)부탄-2-일)-6-(4-클로로페닐)-5-(5-클로로피리딘-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 401, 단계 A, 0.147 g, 0.283 mmol;)과 아세트산 (0.972 mL, 16.98 mmol) 및 테트라부틸암모늄 클로라이드 하이드레이트 (8.37 mg, 0.028 mmol)의 용액을 얼음조에서 냉각하였다. 3 mL의 물 내 칼륨 퍼망가네이트 (0.268 g, 1.698 mmol)의 용액을 부가하였다. 보라색 용액을 교반하면서 얼음조를 이용하여 냉각하고 2시간에 걸쳐 실온까지 가온되게 하였다. 수성 NaS_2O_3 용액을 부가적인 DCM과 함께 부가하였다. 여과지를 통해 용액을 여과한 후에 여액을 분배하고 이후 수성 층을 DCM으로 세척하였다. 조합된 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축하였다. 생성물을 실리카겔 크로마토그래피 이후 20%MeCN/H_2O/0.1%TFA 내지 80%MeCN/H_2O/0.1%TFA의 구배로 25 분간 용리하는 분취용 HPLC (Agilent 컬럼, EXTEND C_{18} 분취 HT, 5 μM, 30 x 250mm)로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 조합하고, 아세톤 /드라이아이스 조에서 냉각하고 동결건조기에서 용매를 제거하여 표제 화합물을 회-백색 고체로서 얻었다.

[5427] ^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 12.38 (1 H, br s), 8.42 (1 H, d, *J*=2.2 Hz), 8.02 (1 H, d, *J*=1.7 Hz), 7.57 (1 H, t, *J*=2.0 Hz), 7.11 - 7.47 (4 H, m), 4.83 (1 H, d, *J*=11.0 Hz), 3.84 (1 H, dd, *J*=13.0, 10.5 Hz), 3.47 - 3.57 (1 H, m), 3.13 (1 H, br s), 3.05 (1 H, d, *J*=12.5 Hz), 2.91 (1 H, d, *J*=13.9 Hz), 2.13 - 2.23 (1 H, m), 2.03 - 2.13 (2 H, m), 1.81 - 1.97 (1 H, m), 1.43 - 1.53 (1 H, m), 1.33 (9 H, s), 1.26

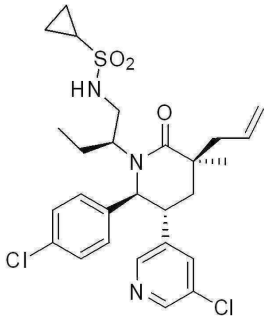
(3 H, s), 0.33 (3 H, t, *J*=7.6 Hz). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 569.2 $[M+H]^+$.

[5428] 실시예 402

[5429] 2-((3R,5R,6S)-6-(4-클로로페닐)-5-(5-클로로피리딘-3-일)-1-((S)-1-(시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[5430] 

[5431] 단계 A. N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-6-(4-클로로페닐)-5-(5-클로로피리딘-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부틸)시클로프로판설폰아미드

[5432] 

[5433] (3S,5R,6S)-3-알릴-6-(4-클로로페닐)-5-(5-클로로피리딘-3-일)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 400, 단계 H, 0.076g, 0.170 mmol)를 실시예 272 , 단계 A 에서 기술된 것과 유사한 절차에 의해 시클로프로판설폰아미드를 이용하여 표제 화합물로 전환하였다.

[5434] MS (ESI) m/z = 550.2 $[M+H]^+$.

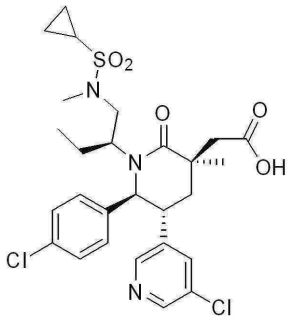
[5435] 단계 B. 2-((3R,5R,6S)-6-(4-클로로페닐)-5-(5-클로로피리딘-3-일)-1-((S)-1-(시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[5436] N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-6-(4-클로로페닐)-5-(5-클로로피리딘-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부틸)시클로프로판설폰아미드 (실시예 402 , 단계 A, 0.073g, 0.133 mmol)를 실시예 400, 단계 K 에서 기술된 것과 유사한 절차에 의해 표제 화합물로 전환하였다.

[5437] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 8.46 (1 H, d, *J*=1.7 Hz), 8.17 (1 H, br s), 7.75 (1 H, s), 7.25 (2 H, br s, 용매와 겹침), 7.02 - 7.18 (2 H, m), 5.08 (1 H, br s), 4.92 (1 H, d, *J*=11.0 Hz), 3.78 (1 H, br s), 3.46 - 3.56 (1 H, m), 3.14 (1 H, dt, *J*=14.2, 4.5 Hz), 3.02 (1 H, br s), 2.77 - 2.95 (2 H, m), 2.43 - 2.50 (1 H, m), 2.36 (1 H, t, *J*=13.8 Hz), 2.00 (1 H, dd, *J*=13.7, 2.7 Hz), 1.79 - 1.89 (1 H, m), 1.50 - 1.59 (1 H, m), 1.48 (3 H, s), 1.15 - 1.20 (2 H, m), 0.98 - 1.05 (2 H, m), 0.51 (3 H, t, *J*=7.6 Hz). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 568.2 $[M+H]^+$.

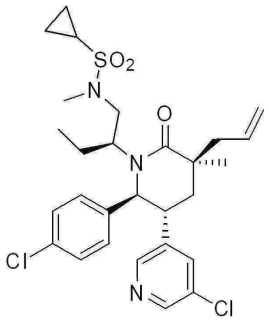
[5438] 실시예 403

[5439] 2-((3R,5R,6S)-6-(4-클로로페닐)-5-(5-클로로피리딘-3-일)-3-메틸-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



[5440]

[5441] 단계 A: N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-6-(4-클로로페닐)-5-(5-클로로피리딘-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부틸)-N-메틸시클로프로판설폰아미드



[5442]

[5443] (3S,5R,6S)-3-알릴-6-(4-클로로페닐)-5-(5-클로로피리딘-3-일)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 400, 단계 H, 0.1g, 0.224 mmol)을 실시예 272, 단계 A 에서 기술된 것과 유사한 절차에 의해 N-메틸시클로프로판설폰아미드를 이용하여 표제 화합물로 전환하였다.

[5444] MS (ESI) m/z = 564.2 $[M+H]^+$.

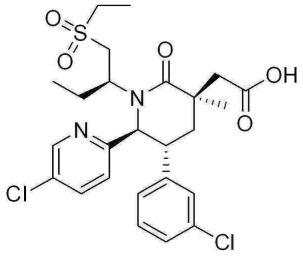
[5445] 단계 B. 2-((3R,5R,6S)-6-(4-클로로페닐)-5-(5-클로로피리딘-3-일)-3-메틸-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[5446] N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-6-(4-클로로페닐)-5-(5-클로로피리딘-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부틸)-N-메틸시클로프로판설폰아미드 (실시예 403, 단계 A, 0.090g, 0.159 mmol)을 실시예 400, 단계 K에서 기술된 것과 유사한 절차에 의해 표제 화합물로 전환하였다.

[5447] ^{1}H NMR (500 MHz, *아세톤-d_6*) δ ppm 8.38 (1 H, d, *J*=1.7 Hz), 8.11 (1 H, s), 7.68 (1 H, t, *J*=2.0 Hz), 7.21 - 7.43 (4 H, m), 4.92 (1 H, d, *J*=10.8 Hz), 4.02 - 4.21 (1 H, m), 3.57 (1 H, ddd, *J*=13.8, 10.9, 2.9 Hz), 2.99 (1 H, d, *J*=14.2 Hz), 2.91 - 2.96 (5 H, m), 2.76 (1 H, d, *J*=14.2 Hz), 2.53 - 2.62 (1 H, m), 2.39 (1 H, t, *J*=13.7 Hz), 2.19 (1 H, dd, *J*=13.4, 2.9 Hz), 1.75 - 1.86 (1 H, m), 1.66 - 1.74 (1 H, m), 1.42 (3 H, s), 0.96 - 1.12 (4 H, m), 0.52 (3 H, t, *J*=7.6 Hz). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 582.0 $[M+H]^+$.

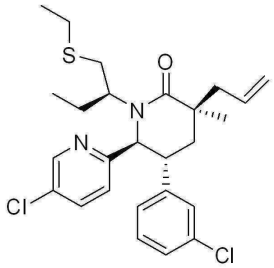
[5448] 실시예 404

[5449] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)-1-((S)-1-(에틸설포닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



[5450]

[5451] 단계 A. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)-1-((S)-1-(에틸티오)부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온



[5453]

[5454] (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 121, 단계 L, 100 mg, 0.224 mmol)을 회전 증발기에서 벤젠 내에서 3차례 공비증발시켰다. 잔사를 톨루엔에 용해하고 반응 용기로 옮겼다. 용기를 아르곤으로 씻어냈다. 에탄티올 (33.1 ㎕, 0.447 mmol) 이후 시아노메틸렌트리부틸포스포란 (216 ㎕, 0.894 mmol)을 부가하였다. 용기를 밀봉하고 용액을 100℃까지 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 DCM (10 ml)으로 희석하고 Si-말레이미드 (Silicycle, 2.1 g; 0.66 mmol/g; 40-63 마이크론)를 부가하여 과량의 티올을 제거하였다. 약 1 시간 동안 교반한 후에, 혼합물을 여과하고 실리카겔을 DCM으로 세정하였다. 여액을 회전 증발기에서 농축하였다. 잔사를 DCM에 용해하고 건조 12 g 금-캡핑한 Redisep® 컬럼 (Teledyne Isco, Lincoln, NE) 상에 직접 로딩하였다. 컬럼을 0 내지 5% MeOH:DCM의 구배로 용리하였다. 요망하는 생성물을 함유하는 분획을 조합하고 농축하여 표제 화합물을 무색 필름으로서 얻었다.

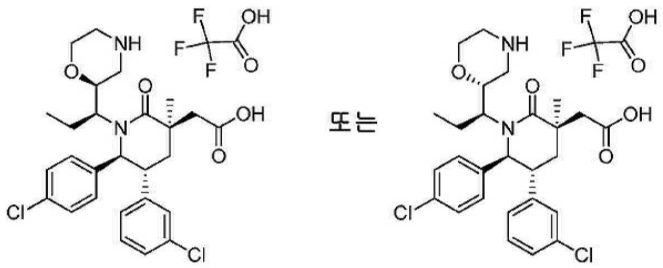
[5455] 단계 B. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)-1-((S)-1-(에틸설포닐)부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[5456] (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(5-클로로피리딘-2-일)-1-((S)-1-(에틸티오)부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 404, 단계 A)을 실시예 395, 단계 C에서 기술된 것과 유사한 절차에 의해 표제 화합물로 전환하였다.

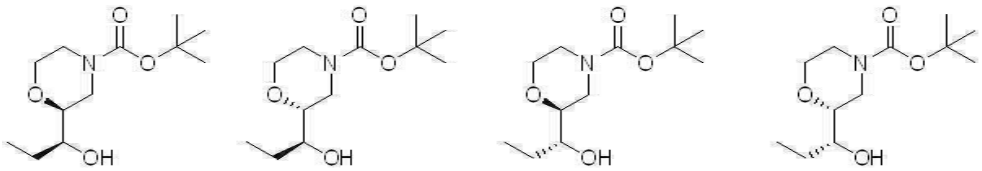
[5457] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.65 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 7.48 (dd, *J* = 2.4, 8.1 Hz, 1 H), 7.16 - 7.07 (m, 2 H), 6.98 (s, 1 H), 6.92 - 6.86 (m, 2 H), 5.00 (d, *J* = 10.2 Hz, 1 H), 4.25 - 4.16 (m, 1 H), 3.57 - 3.46 (m, 1 H), 3.26 (br s, 1 H), 3.15 (d, *J* = 15.3 Hz, 1 H), 3.10 - 3.01 (m, 2 H), 2.91 (d, *J* = 15.5 Hz, 1 H), 2.80 (d, *J* = 11.7 Hz, 1 H), 2.36 (t, *J* = 13.9 Hz, 1 H), 2.04 - 1.90 (m, 2 H), 1.50 - 1.40 (m, 7 H), 0.38 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 541.2 $[M+H]^+$.

[5458] 실시예 405

[5459] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-((S)-모르폴린-2-일)프로필)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산, TFA 염 또는 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-((R)-모르폴린-2-일)프로필)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산, TFA 염

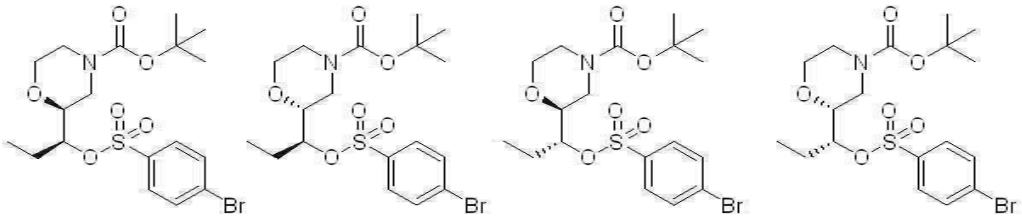
[5460] 

[5461] 단계 A. (S)-tert-부틸 2-((S)-1-히드록시프로필)모르폴린-4-카르복실레이트 및 (R)-tert-부틸 2-((S)-1-히드록시프로필)모르폴린-4-카르복실레이트 및 (S)-tert-부틸 2-((R)-1-히드록시프로필)모르폴린-4-카르복실레이트 및 (R)-tert-부틸 2-((R)-1-히드록시프로필)모르폴린-4-카르복실레이트

[5462] 

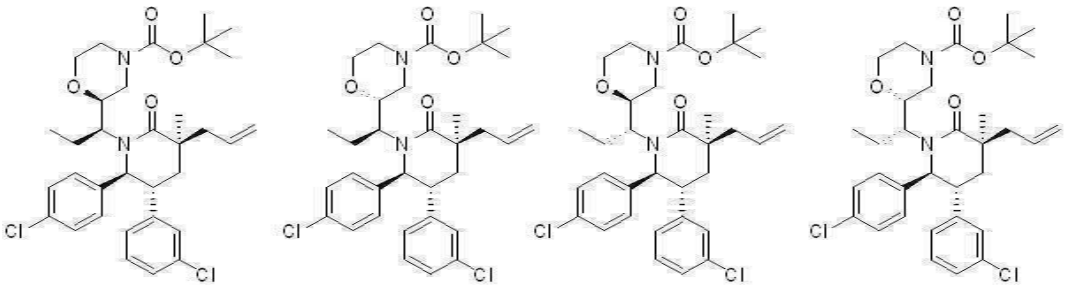
[5463] THF (25 mL) 내 (rac)-*tert*-부틸 2-포르밀모르폴린-4-카르복실레이트 (0.996 g, 4.63 mmol) (Tyger Scientific Inc., Ewing, NJ, USA)의 용액에 실온에서 디에틸 에테르 (1.851 mL, 5.55 mmol) 내 3.0 M 에틸마그네슘 브로마이드의 용액을 점적하여 부가하였다. 4시간 후에, 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 용액으로 퀀칭하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하여 표제 화합물의 혼합물을 얻었다.

[5464] 단계 B. (S)-tert-부틸 2-((S)-1-(((4-브로모페닐)설포닐)옥시)프로필)모르폴린-4-카르복실레이트 및 (R)-tert-부틸 2-((S)-1-(((4-브로모페닐)설포닐)옥시)프로필)모르폴린-4-카르복실레이트 및 (S)-tert-부틸 2-((R)-1-(((4-브로모페닐)설포닐)옥시)프로필)모르폴린-4-카르복실레이트 및 (R)-tert-부틸 2-((R)-1-(((4-브로모페닐)설포닐)옥시)프로필)모르폴린-4-카르복실레이트

[5466] 

[5467] DCM (6.9 mL) 내 실시예 405, 단계 A (509 mg, 2.075 mmol;)로부터의 부분입체이성질체의 혼합물의 용액에 DMAP (558 mg, 4.56 mmol) 및 4-브로모벤젠설포닐 클로라이드 (795 mg, 3.11 mmol)를 부가하였다. 18시간 동안 교반한 후에, 혼합물을 EtOAc 및 물 사이로 분배하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 잔사를 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피 (40 g 컬럼, 용리제: 5 내지 30% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물의 혼합물을 얻었다.

[5468] 단계 C. (S)-tert-부틸 2-((S)-1-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)프로필)모르폴린-4-카르복실레이트 및 (R)-tert-부틸 2-((S)-1-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)프로필)모르폴린-4-카르복실레이트 및 (S)-tert-부틸 2-((R)-1-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)프로필)모르폴린-4-카르복실레이트 및 (R)-tert-부틸 2-((R)-1-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)프로필)모르폴린-4-카르복실레이트



[5469]

[5470] 부분입체이성질체 브로실레이트 (실시예 404, 단계 B, 124 mg, 0.267 mmol)를 톨루엔에 용해하고 및 진공에서 2회 농축하였다. 디옥산 (1 mL) 이후 소듐 *tert*-부톡사이드 (25.7 mg, 0.267 mmol)를 부가하였다. 혼합물을 85 ℃까지 2일 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc 및 희석된 수성 NH_4Cl 용액 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 잔사를 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피 (4 g 컬럼, 용리제: 5 내지 35% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물의 혼합물을 얻었다.

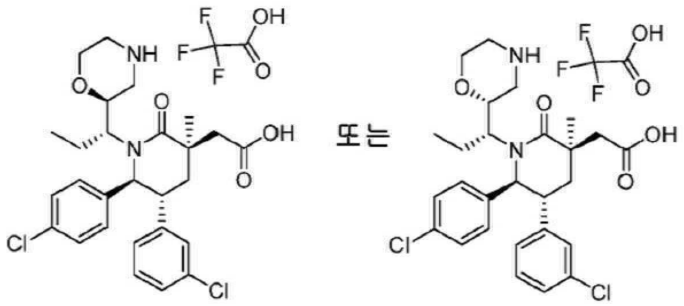
[5471] 단계 D. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-((S)-모르폴린-2-일)프로필)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산, TFA 염 또는 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-1-((R)-모르폴린-2-일)프로필)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산, TFA 염

[5472] 실시예 404, 단계 C에서 얻어진 부분입체이성질체의 혼합물 (100 mg, 0.166 mmol)을 THF (1 mL)에 용해하였다. 용액이 탁해질 때까지 물 (약 0.5 mL)을 부가하였다. 용액이 맑아질 때까지 *t*-BuOH를 부가하였다. NMO (29.2 mg, 0.249 mmol) 이후 4% 수성 오스뮴 테트록사이드 용액 (5.28 ㎕, 0.831 ㎛ol)를 부가하였다. 18시간 동안 교반한 후에, 추가의 3 방울의 4% 수성 OsO_4 용액을 부가하였다. 4시간 동안 교반한 후에, 0.20 mL의 존스 시약 (Jones Reagent)을 부가하였다. 2일 후에, 혼합물을 수성 $NaHCO_3$ 및 DCM 사이에 분배하였다. 수성 층을 DCM 및 EtOAc로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 혼합물을 DCM (3 mL) 및 TFA (1 mL, 12.98 mmol) 내에서 25분 동안 교반하고 농축하였다. 잔사를 역상 분취용 HPLC (컬럼: Gemini-NX C_{18} 5um 컬럼; Phenomonex, Torrance, CA; 용리제: 30 내지 50% MeCN + 물 내 0.1% TFA + 0.1% TFA 20분간)에 의해 정제하여 4중 3의 가능한 표제 화합물의 부분입체이성질체를 얻었다. 이들 부분입체이성질체의 1차 용리는 실시예 405이다:

[5473] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.33 (t, *J*=7.5 Hz, 3 H) 1.30 - 1.42 (m, 1 H) 1.47 (s, 3 H) 1.68 - 1.82 (m, 1 H) 1.82 - 1.91 (m, 1 H) 2.19 2.26 (m, 2 H) 2.56 - 2.64 (m, 3 H) 2.68 - 2.87 (m, 1 H) 3.03 (d, *J*=12.3 Hz, 1 H) 3.07 - 3.33 (m, 2 H) 3.54 - 3.76 (m, 1 H) 3.76 - 3.99 (m, 1 H) 4.25 - 4.36 (m, 1 H) 4.51 (d, *J*=10.6 Hz, 1 H) 4.57 - 4.71 (m, 1 H) 6.70 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.00 (t, *J*=1.9 Hz, 1 H) 7.14 (t *J*=7.6 Hz, 1 H) 7.21 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H) 7.28 - 7.32 (m, 4 H) 8.13 (br s, 1 H) 11.54 (br s, 1 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 519.1 (M + 1).

[5474] 실시예 406

[5475] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((R)-1-((S)-모르폴린-2-일)프로필)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산, TFA 염 또는 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((R)-1-((R)-모르폴린-2-일)프로필)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산, TFA 염



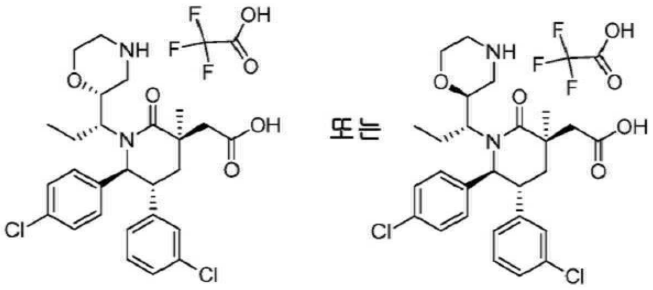
[5476]

[5477] 실시예 405, 단계 D에서 HPLC 컬럼의 추가의 용리를 통해 표제 화합물 중 하나를 2차 용리 이성질체로서 얻었다.

[5478] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.93 - 1.11 (m, 3 H) 1.39 - 1.58 (m, 3 H) 1.62 - 1.78 (m, 1 H) 1.79 - 1.92 (m, 1 H) 1.93 - 2.02 (m, 1 H) 2.16 - 2.29 (m, 1 H) 2.55 - 2.70 (m, 2 H) 2.73 - 3.00 (m, 2 H) 3.03 - 3.24 (m, 2 H) 3.26 - 3.44 (m, 2 H) 3.45 - 3.54 (m, 1 H) 3.60 - 3.67 (m, 1 H) 3.75 - 3.97 (m, 1 H) 4.30 - 4.47 (m, 2 H) 6.73 (d, *J*=7.4 Hz, 1 H) 6.98 (br s, 1 H) 7.11 (t, *J*=8.0 Hz, 1 H) 7.17 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H) 7.23 - 7.33 (m, 4 H) 8.99 (br s, 1 H) 9.96 (br s, 1 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 519.1 (M + 1).

[5479] 실시예 407

[5480] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((R)-1-((R)-모르폴린-2-일)프로필)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산, TFA 염 또는 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((R)-1-((S)-모르폴린-2-일)프로필)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산, TFA 염

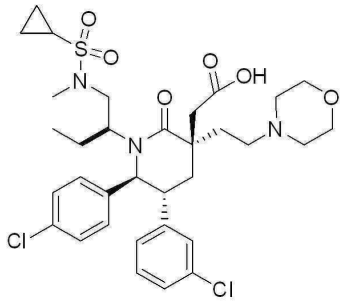
[5481] 

[5482] 실시예 405에서 HPLC 컬럼으로부터 추가의 용리를 통해 표제 화합물 중 다른 것을(실시예 406에 비해) 3차 용리 이성질체로서 얻었다.

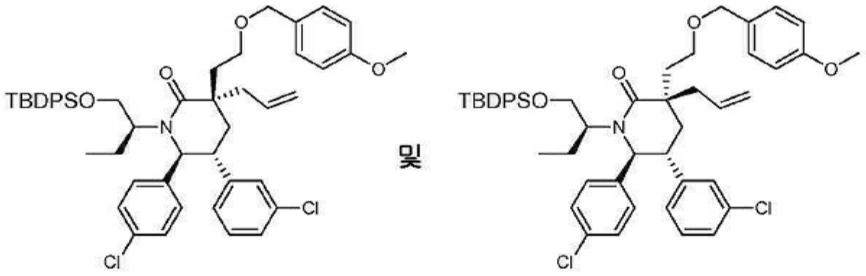
[5483] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 1.10 (t, *J*=7.5 Hz, 3 H) 1.47 (s, 3 H) 1.83 - 1.93 (m, 1 H) 1.98 - 2.09 (m, 2 H) 2.15 - 2.32 (m, 2 H) 2.59 - 2.64 (m, 1 H) 2.66 - 2.72 (m, 2 H) 2.73 - 2.85 (m, 2 H) 3.23 (d, *J*=13.3 Hz, 1 H) 3.43 (t, *J*=12.2 Hz, 1 H) 3.66 (t, *J*=11.7 Hz, 1 H) 3.77 - 3.92 (m, 2 H) 4.34 (t, *J*=8.1 Hz 1 H) 4.41 (d, *J*=10.6 Hz, 1 H) 6.73 (d, *J*=7.6 Hz 1 H) 6.96 (br s, 1 H) 7.08 (t, *J*=8.0 Hz, 1 H) 7.13 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H) 7.25 - 7.42 (m, 4 H) 9.16 (br s, 1 H) 9.43 (br s, 1 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 519.1 (M + 1).

[5484] 실시예 408

[5485] 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-3-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[5486] 

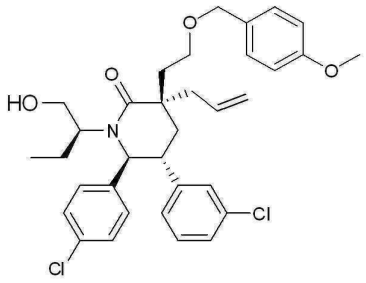
[5487] 단계 A. (3R,5R,6S)-3-알릴-1-((S)-1-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-(2-((4-메톡시벤질)옥시)에틸)피페리딘-2-온 및 (3S,5R,6S)-3-알릴-1-((S)-1-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-(2-((4-메톡시벤질)옥시)에틸)피페리딘-2-온

[5488] 

[5489] 표제 화합물을 (3R,5R,6S)-1-((S)-1-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)피페리딘-2-온 (실시예 127, 단계 A) 및 1-((2-아이오도에톡시)메틸)-4-메톡시벤젠 [J. Am. Chem. Soc., 124, 8206-8219, (2002)]으로부터 실시예 69, 단계 A에서 기술된 것과 유사한 절차에 의해 얻었다. 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피에 의한 잔사의 정제 (용리제: 0 내지 20% EtOAc/헥산, 30분에 걸친 구배 용리)를 통해 요망하는 생성물을 C3 에피머의 혼합물로서 얻었다.

[5490] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 834.4 (M+1) 및 856.4 (M+Na).

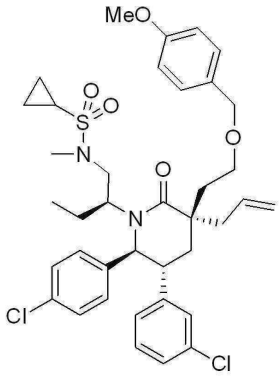
[5491] 단계 B. (3R,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)-3-(2-((4-메톡시벤질)옥시)에틸)피페리딘-2-온

[5492] 

[5493] THF (92 ml) 내 (3R,5R,6S)-3-알릴-1-((S)-1-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-(2-((4-메톡시벤질)옥시)에틸)피페리딘-2-온 및 (3S,5R,6S)-3-알릴-1-((S)-1-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-(2-((4-메톡시벤질)옥시)에틸)피페리딘-2-온 (19.23g, 23.03 mmol; 실시예 408, 단계 A)의 혼합물의 용액에 실온에서 TBAF (THF 내 1.0M, 34.5 ml, 34.5 mmol)의 용액을 천천히 부가하였다. 반응을 LCMS에 의해 모니터링하고, 완료된 것으로 판단시 감압하에서 농축하고 (가열하지 않음), 이후 400mL의 EtOAc 내에 희석하였다. HCl (1N, 150 ml)를 부가하였다. 층을 분리하였고 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 조합된 유기물을 수차례 물로 세척하고, $MgSO_4$상에서 건조하고, 여과하고, 여액을 농축하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의한 정제 (용리제: 10 내지 20% EtOAc/헥산, 30분에 걸친 구배 용리)를 통해 표제 화합물을 그의 C3 에피머와 함께 투명한, 무색의 폼으로서 얻었다. 개별적인 입체이성질체를 키랄 HPLC (유속: 120 ml/분, 주입당 1g, Chiralcel® OD-H 5 cm I.D. x 50 cm, 20 ㎛ 컬럼 상에서; Daicel Chemical Industries LTD, 6% 이소프로필 알코올/헥산을 용리제로서 사용함)에 의해 분리하여 표제 화합물을 1차 용리 이성질체로서 (t_R = 11-23 분) 투명한, 점성의 오일로서 얻었다.

[5494] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.61 (t, *J*=7.5 Hz, 3 H) 1.33 (ddd, *J*=13.9, 7.8, 5.8 Hz, 1 H) 1.79 (dd, *J*=13.7, 2.9 Hz, 1 H) 1.94 (dt, *J*=14.8, 7.5 Hz, 1 H) 2.02 (s, 1 H) 2.11 - 2.21 (m, 3 H) 2.26 (t, *J*=13.6 Hz, 1 H) 2.77 (dd, *J*=13.3, 6 Hz, 1 H) 3.12 (br s, 1 H) 3.22 (ddd, *J*=13.5, 10.6, 2.8 Hz, 1 H) 3.58 (d, *J*=3.7 Hz, 2 H) 3.70 (t, *J*=6.4 Hz, 2 H) 3.81 (s, 3 H) 4.35 (d, *J*=10.5 Hz, 1 H) 4.37 - 4.50 (m, 2 H) 5.12 - 5.22 (m, 2 H) 5.75 - 5.86 (m, 1 H) 6.64 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 6.85 (m, 2 H) 6.92 (s, 2 H) 7.06 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.10 - 7.19 (m, 3 H) 7.21 (m, *J*=8.6 Hz, 2 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 596.2 (M+H) 및 618.2 (M+Na).

[5495] 단계 C. N-((S)-2-((3R,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-(2-(4-메톡시벤질옥시)에틸)-2-옥소피페리딘-1-일)부틸)-N-메틸시클로프로판설폰아미드

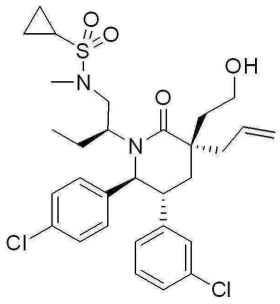


[5496]

[5497] 표제 화합물을 (3R,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)-3-(2-(4-메톡시벤질옥시)에틸)피페리딘-2-온 (실시예 408, 단계 B) 및 N-메틸시클로프로판설폰아미드로부터 실시예 201, 단계 A에서 기술된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[5498] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.55 (br s, 3 H) 0.87 - 0.99 (m, 2 H) 1.19 (td, *J*=5.4, 1.6 Hz, 1 H) 1.48 - 1.65 (m, 4 H) 1.75 (dd, *J*=13.7, 3.2 Hz, 1 H) 1.85 (dquin, *J*=14.7, 7.5 Hz, 1 H) 2.02 (s, 1 H) 2.06 - 2.11 (m, 1 H) 2.16 - 2.30 (m, 3 H) 2.52 (br s, 2 H) 2.87 (s, 1 H) 2.89 (s, 3 H) 3.20 (ddd, *J*=13.6, 10.7, 3.1 Hz, 1 H) 3.71 (t, *J*=7 Hz, 2 H) 3.81 (s, 3 H) 4.41 - 4.50 (m, 2 H) 4.66 (br s, 1 H) 5.04 - 5.12 (m, 2 H) 5.76 - 5.88 (m, 1 H) 6.83 (d, *J*=6.9 Hz, 1 H) 6.85 - 6.90 (m, 2 H) 6.91 (s, 1 H) 7.08 - 7.20 (m, 4 H) 7.25 (s, 1 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 713.2 (M+1) 및 735.2 (M+Na).

[5499] 단계 D. N-((S)-2-((3R,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)-2-옥소피페리딘-1-일)부틸)-N-메틸시클로프로판설폰아미드



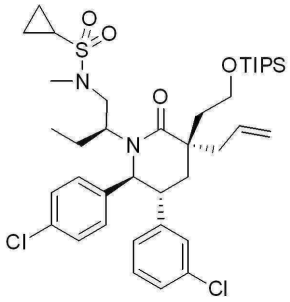
[5500]

[5501] DCM (82 mL) 및 물 (4.56 mL) [18:1]의 혼합물 내 3.09g (4.33 mmol) N-((S)-2-((3R,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-(2-(4-메톡시벤질옥시)에틸)-2-옥소피페리딘-1-일)부틸)-N-메틸시클로프로판설폰아미드 (실시예 408, 단계 C)의 용액에 2,6-디-tert-부틸피리딘 (2.93 mL, 12.99 mmol) 이후 DDQ (3.93 g, 17.32 mmol)를 부가하였다. 반응 혼합물을 주변 온도에서 15분간 격렬하게 교반하였다. 반응 혼합물을 150 mL 포화 $NaHCO_3$/염수 용액으로 희석하고 600 mL의 에틸 아세테이트 내로, 이후 200 mL의 EtOAc x 2로 추출하였다 (침전물을 여과에 의해 제거함). 조합된 유기 층을 $MgSO_4$상에서 건조하고, 여과하고 여액을 증발시켰다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의한 정제 (용리제: 50-100%% EtOAc/헥산, 구배 용리)를 통해 요망하는 생성물을 폼으로서 얻었다.

[5502] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.54 (br s, 3 H) 0.92 - 1.06 (m, 2 H) 1.20 (dd, *J*=4.8, 2.1 Hz, 2 H) 1.27 (t, *J*=7.2 Hz, 1 H) 1.53 - 1.66 (m, 1 H) 1.66 - 1.76 (m, 2 H) 1.95 (dt, *J*=14.9, 7.6 Hz, 1 H) 2.23 - 2.39 (m, 3 H) 2.59 (br s, 1 H) 2.87 (s, 1 H) 2.90 (s, 3 H) 3.17 (ddd, *J*=13.8, 10.6, 3.1 Hz, 1 H) 3.77 (dt, *J*=12.0, 4.6 Hz, 1 H) 4.10 - 4.20 (m, 1 H) 4.71 (br s, 1 H) 5.07 - 5.21 (m, 2 H) 5.65 - 5.80 (m, 1 H) 6.90 (br s, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.11 - 7.16 (m, 2 H) 7.22 (br s, 1 H) 7.26 (br s, 2 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 593.2 (M+1) 및 615.2 (M+Na).

[5503] 단계 E. N-((S)-2-((3R,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소-3-(2-((트리이소프로필실릴)옥시)에

틸)피페리딘-1-일)부틸)-N-메틸시클로프로판설폰아미드

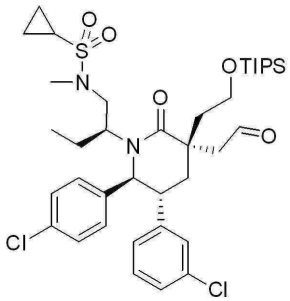


[5504]

[5505] DCM (16.98 mL) 내 2.52 g (4.25 mmol) N-((S)-2-((3R,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)-2-옥소피페리딘-1-일)부틸)-N-메틸시클로프로판설폰아미드 (실시예 408, 단계 D), DMAP (0.026 g, 0.212 mmol), 및 이미다졸 (0.723 g, 10.61 mmol)의 용액에 0℃에서 주사기에 의해 TIPS-Cl (1.17 mL, 5.52 mmol)를 천천히 부가하였다. 반응물을 주변 온도에서 교반하고, LCMS 및 TLC에 의해 반응이 완료되었다고 판단될 때까지 시약을 부가하였다. 반응 혼합물을 6 mL의 MeOH를 부가하여 퀀칭하고, 이후 DCM (70mls x 2)로 추출하였다. 조합된 유기물을 물 (30 mL), 포화된 수성NH_4Cl 용액 (20mL)으로 세척하고, Na_2SO_4상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의한 정제 (용리제: 0 내지 40% EtOAc/DCM, 구배 용리)를 통해 표제 화합물을 투명한, 무색 오일로서 얻었다.

[5506] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 749.4 (M+1).

[5507] 단계 F. N-((S)-2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소-3-(2-옥소에틸)-3-(2-(트리이소프로필실릴옥시)에틸)피페리딘-1-일)부틸)-N-메틸시클로프로판설폰아미드

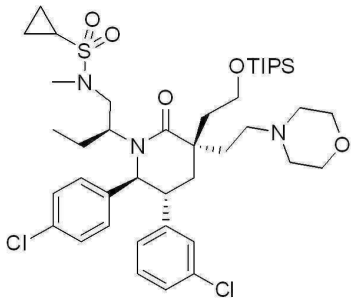


[5508]

[5509] N-((S)-2-((3R,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소-3-(2-(트리이소프로필실릴옥시)에틸)피페리딘-1-일)부틸)-N-메틸시클로프로판설폰아미드 (실시예 408, 단계 E)를 실시예 91, 단계 E 에서 기술된 것과 유사한 절차에 의해 처리하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의한 정제 (12g SiO_2, 용리제: 0 내지 30% EtOAc/헥산, 구배 용리)를 통해 표제 화합물을 투명한 오일로서 얻었다.

[5510] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 751.2 (M+1)

[5511] 단계 G. N-((S)-2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-3-(2-(트리이소프로필실릴옥시)에틸)피페리딘-1-일)부틸)-N-메틸시클로프로판설폰아미드



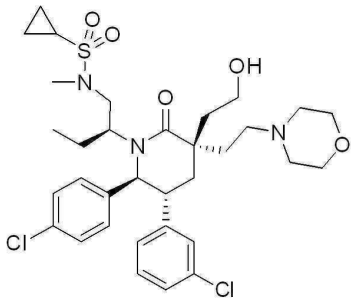
[5512]

[5513] N-((S)-2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소-3-(2-옥소에틸)-3-(2-((트리이소프로필실릴)옥시)에틸)피페리딘-1-일)부틸)-N-메틸시클로프로판설폰아미드 (실시예 408, 단계 F) 및 모르폴린을 실시예

91, 단계 F 에 기술된 것과 유사한 절차에 따라 조합하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의한 정제 (용리제: 50 내지 100% EtOAc/DCM, 15분에 걸친 구배 용리)를 통해 표제 화합물을 투명한, 무색 유리로서 얻었다.

[5514] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 822.4 (M+1)

[5515] 단계 H. N-((S)-2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)-3-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소피페리딘-1-일)부틸)-N-메틸시클로프로판설폰아미드

[5516] 

[5517] N-((S)-2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-3-(2-(트리이소프로필실릴옥시)에틸)피페리딘-1-일)부틸)-N-메틸시클로프로판설폰아미드 (실시예 408, 단계 G)를 실시예 69, 단계 D에 기술된 것과 유사한 절차에 따라 처리하여 표제 화합물을 얻었다.

[5519] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.53 (t, *J*=7.6 Hz, 3 H) 1.02 - 1.06 (m, 1 H) 1.06 - 1.14 (m, 1 H) 1.14 - 1.22 (m, 1 H) 1.22 - 1.31 (m, 1 H) 1.49 (d, *J*=7.1 Hz, 1 H) 1.64 (ddd, *J*=14.2, 7.8, 3.7 Hz, 3 H) 1.77 - 1.98 (m, 4 H) 1.98 - 2.02 (m, 1 H) 2.02 - 2.06 (m, 3 H) 2.25 - 2.43 (m, 4 H) 2.44 - 2.50 (m, 1 H) 2.61 (dd, *J*=13.8, 1.8 Hz, 1 H) 2.79 - 2.89 (m, 3 H) 2.89 - 3.06 (m, 2 H) 3.12 - 3.26 (m, 1 H) 3.39 - 3.50 (m, 2 H) 3.50 - 3.56 (m, 1 H) 3.61 (d, *J*=12.7 Hz, 1 H) 3.75 - 3.90 (m, 1 H) 3.92 - 4.09 (m, 3 H) 4.14 - 4.38 (m, 2 H) 4.48 (br s, 1 H) 4.68 (d, *J*=10.5 Hz, 1 H) 6.82 - 6.93 (m, 1 H) 6.98 (s, 2 H) 7.08 - 7.21 (m, 2 H) 12.31 (br s, 1 H).

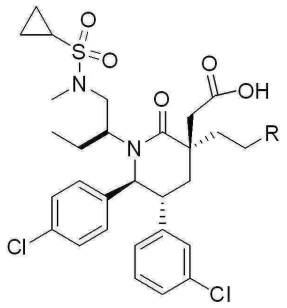
[5520] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 666.2 (M+1)

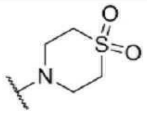
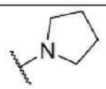
[5521] 단계 I. 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-3-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[5522] N-((S)-2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)-3-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소피페리딘-1-일)부틸)-N-메틸시클로프로판설폰아미드 (실시예 408, 단계 H)를 실시예 69, 단계 E에 기술된 것과 유사한 절차에 따라 처리하였다. 반응은 (4 당량의 존스 시약을 이용하여) 0℃에서 2분 미만으로 완료되었고, 그 후에 MeOH (10 eq)로 퀀칭하고 EtOAc에 희석하였다. 용액을 불용성 물질로부터 따라내고, 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 세척하고, $MgSO_4$상에서 건조하고, 여과하고 감압하에서 농축하였다. 역상 분취 HPLC (Sunfire 분취 C_{18} OBD 10 ㎛ 컬럼 (Waters, Milford, MA), 물 내 40% MeCN 내지 물 내 75% MeCN의 구배 용리로 30분 기간에 걸쳐, 두 용매 모두 0.1% TFA를 함유)에 의한 정제를 통해 표제 화합물을 TFA 염으로서 얻었다.

[5523] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.49 (t, *J*=7.5 Hz, 3 H) 0.96 - 1.16 (m, 3 H) 1.17 - 1.28 (m, 1 H) 1.56 - 1.67 (m, 1 H) 1.85 (dt, *J*=15.2, 7.7 Hz, 1 H) 2.00 (dd, *J*=13.6, 3.1 Hz, 1 H) 2.06 - 2.16 (m, 1 H) 2.22 - 2.41 (m, 3 H) 2.57 - 2.66 (m, 1 H) 2.71 (br s, 1 H) 2.85 (s, 3 H) 2.87 - 2.96 (m, 3 H) 2.99 (br s, 1 H) 3.03 (br s, 1 H) 3.16 - 3.27 (m, 1 H) 3.34 (br s, 1 H) 3.52 - 3.66 (m, 2 H) 3.70 (d, *J*=12 Hz, 1 H) 3.79 - 3.96 (m, 2 H) 4.03 (d, *J*=11 Hz, 2 H) 4.38 (br s, 1 H) 4.68 (d, *J*=10.5 Hz, 1 H) 6.84 - 6.94 (m, 2 H) 6.98 (s, 2 H) 7.10 - 7.17 (m, 2 H) 7.22 - 7.27 (m, 1 H) 8.42 (br s, 3 H) 11.01 (br s, 1 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 680.2 (M+1).

[5524] 실시예 409 - 411은 N-((S)-2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소-3-(2-옥소에틸)-3-(2-(트리이소프로필실릴옥시)에틸)피페리딘-1-일)부틸)-N-메틸시클로프로판설폰아미드 (실시예 408, 단계 F)로부터 실시예 408에 기술된 것들과 유사한 절차에 의해, 단계 G의 모르폴린을 적절한 아민으로 치환하여 제조하였다.

[5525] 

실시예	R=
409	
410	
411	

[5526]

[5527] 실시예 409

[5528] 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-(2-(1,1-디옥사이도티오모르폴리노)에틸)-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산, TFA 염

[5529] ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.51 (t, *J*=7.5 Hz, 3 H) 1.00 - 1.07 (m, 1 H) 1.07 - 1.19 (m, 2 H) 1.21 - 1.30 (m, 2 H) 1.54 - 1.68 (m, 1 H) 1.79 - 1.91 (m, 1 H) 1.95 (dd, *J*=13.7, 2.7 Hz, 1 H) 2.26 (t, *J*=13.5 Hz, 2 H) 2.29 - 2.39 (m, 2 H) 2.61 (d, *J*=13 Hz, 1 H) 2.73 (br s, 1 H) 2.79 (d, *J*=13.7 Hz, 1 H) 2.84 (s, 3 H) 2.88 - 2.96 (m, 1 H) 3.20 (ddd, *J*=13.4, 10.7, 3.1 Hz, 1 H) 3.52 (br s, 3 H) 3.57 (d, *J*=8.3 Hz, 3 H) 3.86 (br s, 4 H) 4.43 (t, *J*=12.1 Hz, 1 H) 4.70 (d, *J*=10.8 Hz, 1 H) 6.87 (d, *J*=7.1 Hz, 1 H) 6.99 (s, 3 H) 7.12 - 7.21 (m, 2 H) 7.27 (br s, 1 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 728.2 (M+1).

[5530] 실시예 410

[5531] 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소-3-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)피페리딘-3-일)아세트산, HCl 염

[5532] ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.52 (t, *J*=7.6 Hz, 3 H) 0.98 - 1.21 (m, 4 H) 1.69 (ddd, *J*=14.2, 7.6, 4.9 Hz, 1 H) 1.77 - 1.92 (m, 1 H) 1.92 - 2.10 (m, 3 H) 2.10 - 2.24 (m, 3 H) 2.27 - 2.42 (m, 2 H) 2.54 - 2.62 (m, 1 H) 2.76 (dd, *J*=14.2, 2 Hz, 1 H) 2.79 - 2.87 (m, 1 H) 2.88 (s, 3 H) 2.91 - 3.03 (m, 1 H) 3.12 (dtd, *J*=11.3, 8.0, 3.2 Hz, 2 H) 3.33 - 3.46 (m, 2 H) 3.63 (ddd, *J*=12.9, 8.9, 7.1 Hz, 1 H) 3.66 - 3.77 (m, 2 H) 4.39 (t, *J*=10.9 Hz, 1 H) 4.81 (d, *J*=11 Hz, 1 H) 6.94 - 7.02 (m, 1 H) 7.08 (s, 1 H) 7.12 - 7.24 (m, 3 H) 7.32 (d, *J*=7.8 Hz, 2 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 728.2 (M+1).

[5533] 실시예 411

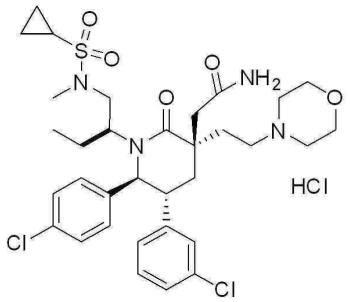
[5534] 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산, HCl 염

[5535] ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.52 (t, *J*=7.6 Hz, 3 H) 0.98 - 1.21 (m, 4 H) 1.69 (ddd, *J*=14.3, 7.7, 4.2 Hz, 1 H) 1.76 - 1.93 (m, 1 H) 1.98 (dd, *J*=13.7, 3.2 Hz, 1 H) 2.12 (ddd, *J*=14.5, 7.6, 5 Hz, 1 H) 2.29 - 2.44 (m, 2 H) 2.55 - 2.66 (m, 1 H) 2.76 (dd, *J*=14.2, 2 Hz, 1 H) 2.80 - 2.88 (m, 1 H) 2.88 - 3.06 (m, 11 H) 3.24 - 3.37 (m, 2 H) 3.42 (ddd, *J*=13.6, 10.8, 3.1 Hz, 1 H) 3.61 (dt, *J*=13.3, 7.8 Hz, 1 H) 4.42

(t, *J*=11.3 Hz, 1 H) 4.81 (d, *J*=11 Hz, 1 H) 6.93 - 7.04 (m, 1 H) 7.09 (s, 1 H) 7.12 - 7.26 (m, 3 H) 7.32 (d, *J*=7.6 Hz, 2 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 638.2 (M+1).

[5536] 실시예 412

[5537] 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-3-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트아미드, HCl 염



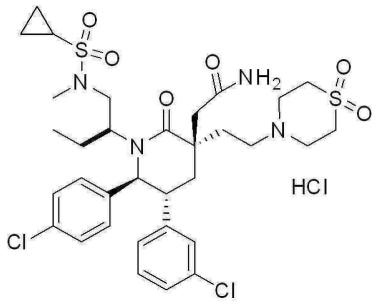
[5538]

[5539] HATU (119 mg, 0.313 mmol)를 DMF (2.09 mL) 내 83 mg (0.522 mmol)의 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-3-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 (실시예 408, 단계 I) 및 TEA (72.8 ㎕, 0.522 mmol)의 TFA 염의 용액에 부가하였다. 혼합물을 3분 동안 주변 온도에서 교반하고, 이후 NH_3 (MeOH 내 7M, 0.45 mL, 3.13 mmol)의 용액을 부가하였다. 출발 물질은 수분 내로 소비되었다. 혼합물을 감압하에서 농축하고 역상 분취. HPLC (Sunfire 분취 C_{18} OBD 10 ㎛ 컬럼 (Waters, Milford, MA), 물 내 40% MeCN 내지 물 내 75% MeCN의 구배 용리로 30분 기간에 걸쳐, 두 용매 모두 0.1% TFA를 함유)에 의해 정제하였다. 몇 방울의 HCl를 부가한 후 동결건조하여, 표제 화합물을 HCl 염으로서 생성하였다.

[5540] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.55 (t, *J*=7.6 Hz, 3 H) 0.98 - 1.09 (m, 2 H) 1.09 - 1.24 (m, 2 H) 1.61 - 1.78 (m, 1 H) 1.83 - 1.99 (m, 1 H) 2.08 - 2.17 (m, 1 H) 2.33 (t, *J*=13.7 Hz, 1 H) 2.46 (ddd, *J*=15, 8.1, 7.2 Hz, 1 H) 2.56 - 2.64 (m, 1 H) 2.73 - 2.83 (m, 2 H) 2.83 - 2.93 (m, 4 H) 2.99 (d, *J*=14.4 Hz, 1 H) 3.11 (td, *J*=12.1, 3.4 Hz, 1 H) 3.16 - 3.27 (m, 1 H) 3.36 - 3.51 (m, 2 H) 3.51 - 3.67 (m, 2 H) 3.67 - 3.73 (m, 1 H) 3.74 - 3.88 (m, 2 H) 4.13 (t, *J*=9.8 Hz, 2 H) 4.39 (t, *J*=12.4 Hz, 1 H) 4.81 (d, *J*=11 Hz, 1 H) 6.89 - 7.05 (m, 1 H) 7.08 (s, 1 H) 7.11 - 7.27 (m, 3 H) 7.34 (d, *J*=7.1 Hz, 2 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 679.2 (M+1).

[5541] 실시예 413

[5542] 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-3-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트아미드, HCl 염



[5543]

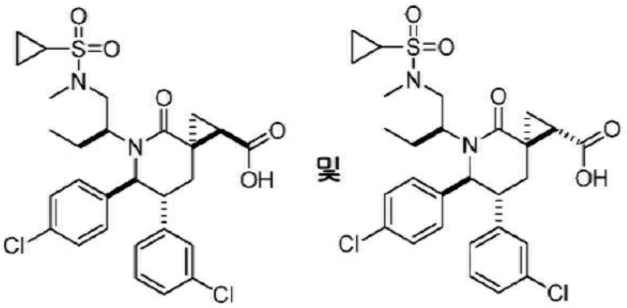
[5544] 2-((3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-(2-(1,1-디옥사이도티오모르폴리노)에틸)-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 (실시예 409)을 실시예 412에 기술된 것과 유사한 절차에 따라 처리하여 표제 화합물을 얻었다.

[5545] ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.53 (t, *J*=7.6 Hz, 3 H) 0.98 - 1.07 (m, 2 H) 1.07 - 1.16 (m, 1 H) 1.20 (td, *J*=8.6, 4.4 Hz, 1 H) 1.70 (ddd, *J*=14.2, 7.8, 3.9 Hz, 1 H) 1.91 (dt, *J*=15, 7.6 Hz, 1 H) 2.01 (dd,

J=13.5, 2.9 Hz, 1 H) 2.12 (dt, *J*=14.8, 5.3 Hz, 1 H) 2.32 (t, *J*=13.7 Hz, 1 H) 2.39 - 2.51 (m, 1 H) 2.59 (dt, *J*=12.6, 6.4 Hz, 1 H) 2.75 - 2.87 (m, 3 H) 2.89 (s, 3 H) 2.98 (d, *J*=14.7 Hz, 1 H) 3.37 - 3.49 (m, 1 H) 3.50 - 3.65 (m, 5 H) 3.65 - 3.75 (m, 1 H) 3.95 (br s, 4 H) 4.38 (t, *J*=12 Hz, 1 H) 4.79 (d, *J*=10.8 Hz, 1 H) 7.01 (dd, *J*=6.5, 2.1 Hz, 1 H) 7.07 (s, 1 H) 7.10 - 7.26 (m, 3 H) 7.32 (d, *J*=7.1 Hz, 2 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 727.2 (M+1).

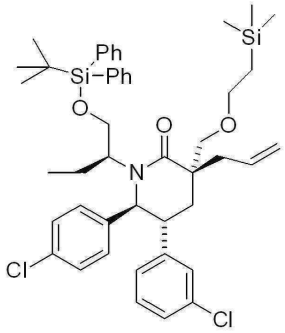
[5546] 실시예 414

[5547] (1R,3S,6S,7R)-7-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-5-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-4-옥소-5-아자스피로[2.5]옥탄-1-카르복시산 및 (3S,6S,7R)-7-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-5-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-4-옥소-5-아자스피로[2.5]옥탄-1-카르복시산



[5548]

[5549] 단계 A. (3R,5R,6S)-3-알릴-1-((S)-1-(tert-부틸디페닐실릴옥시)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)피페리딘-2-온



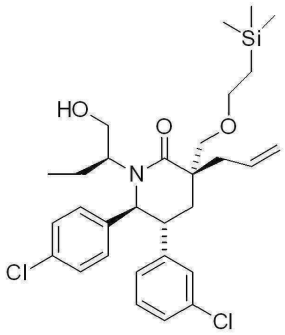
[5550]

[5551] 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드, (톨루엔 내 1M 용액, 4.76 mL, 4.76 mmol)를 THF 내 (5R,6S)-1-((S)-1-(tert-부틸디페닐실릴옥시)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)피페리딘-2-온 (실시예 185, 단계 C, 2.0 g, 3.17 mmol) 및 3-브로모프로펜 (0.274 mL, 3.17 mmol)의 용액에 -78℃에서 부가하였다. 반응물을 0℃까지 가온하고 2시간 동안 교반하였다. -78℃까지 재냉각시킨 후에, LDA (THF 내 7.93 mmol)의 용액 이후 2-(클로로메톡시)에틸트리메틸실란 (0.842 mL, 4.76 mmol)을 부가하였다. 반응물을 50℃까지 가온하고 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고 HCl (1N)로 세척하였다. 유기 추출물을 포화 NaCl로 세척하고 Na_2SO_4상에서 건조하였다. 용액을 여과하고 진공에서 농축하였다. 미정제 물질을 실리카 겔 상에서 헥산 내 0% 내지 20% EtOAc의 구배로 용리하는 크로마토그래피에 의해 정제하여 (3S,5R,6S)-3-알릴-1-((S)-1-(tert-부틸디페닐실릴옥시)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)피페리딘-2-온을 1차 용리 부분입체이성질체로서 얻었고 표제 화합물을 2차 부분입체이성질체로서 오일로서 얻었다.

[5552] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -0.07 - 0.05 (m, 9 H) 0.37 (t, *J*=7.6 Hz, 3 H) 0.91 - 1.05 (m, 3 H) 1.28 - 1.46 (m, 2 H) 1.79 (dd, *J*=13.6, 2.8 Hz, 1 H) 1.86 (ddd, *J*=14.1, 9.3, 7.2 Hz, 1 H) 2.35 (dd, *J*=13.8, 7.9 Hz, 1 H) 2.49 - 2.65 (m, 2 H) 2.68 - 2.83 (m, 1 H) 3.02 - 3.17 (m, 2 H) 3.39 - 3.53 (m, 2 H) 3.59 (td, *J*=10, 7.0 Hz, 2 H) 3.84 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 4.08 (t, *J*=10 Hz, 1 H) 4.42 (d, *J*=10.6 Hz, 1 H) 5.03 - 5.19 (m, 2 H) 5.76 - 5.95 (m, 1 H) 6.66 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 6.92 (t, *J*=1.8 Hz, 2 H) 6.97 - 7.10 (m, 3 H) 7.15 (d, *J*=7.4 Hz, 2 H).

[5553] 단계 B. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)-3-((2-(트리메틸

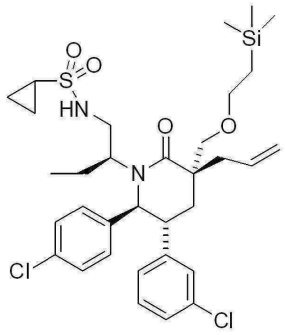
실릴)에톡시)메틸)피페리딘-2-온



[5554]

[5555] THF (2.15 mL, 2.15 mmol) 내 TBAF의 1M 용액을 THF 내 (3S,5R,6S)-3-알릴-1-((S)-1-(tert-부틸디페닐실릴옥시)부탄-2-일)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)피페리딘-2-온 (실시예 414, 단계 A; 860 mg, 1.074 mmol)의 용액에 부가하였다. 반응물을 3시간 동안 가열하여 환류시켰다. 냉각시킨 후에, 이를 EtOAc로 희석하고 HCl (물 내 1N)로 세척하였다. 유기 추출물을 포화 NaCl로 세척하고 Na_2SO_4상에서 건조하였다. 용액을 여과하고 농축하여 미정제 물질을 유리로서 얻었고 이를 실리카 상에서 헥산 내 20 % EtOAc으로 용리하는 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 고체로서 얻었다.

[5556] 단계 C. N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소-3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)피페리딘-1-일)부틸)시클로프로판설폰아미드

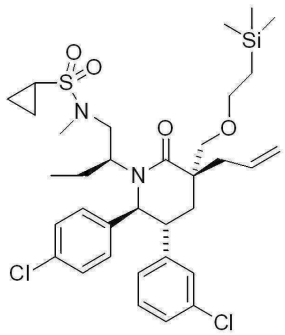


[5557]

[5558] 표제 화합물을 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)-3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)피페리딘-2-온 (실시예 414, 단계 B) 및 N-메틸시클로프로판설폰아미드로부터 실시예 201, 단계 A에서 기술된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다. 생성물을 RediSep® 예비-적층된 실리카겔 컬럼 (Teledyne Isco, Lincoln, NE) (12 g)을 통해, 헥산 내 0% 내지 80% EtOAc의 구배로 용리하는 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 오일로서 얻었다.

[5559] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 665.2 (M+1).

[5560] 단계 D. N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소-3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)피페리딘-1-일)부틸)-N-메틸시클로프로판설폰아미드

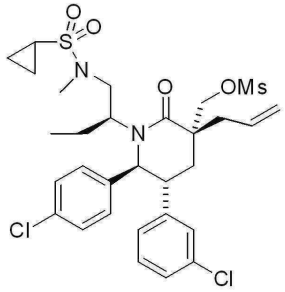


[5561]

[5562] THF 내 N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소-3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)피페리딘-1-일)부틸)시클로프로판설폰아미드 (실시예 414, 단계 C, 1.5 g, 2.253 mmol)의 용액을 소듐 하이드라이드 (미네랄 오일 내 60% 분산, 6.76 mmol) 및 아이오도메탄 (0.280 ml, 4.51 mmol)으로 실온에서 3시간 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 HCl (1N)으로 퀀칭하고 DCM으로 희석하였다. 유기 추출물을 포화 NaCl로 세척하고 Na_2SO_4상에서 건조하였다. 용액을 여과하고 진공에서 농축하여 미정제 물질을 오일로서 얻었다. 생성물을 RediSep® 예비-적층된 실리카겔 컬럼 (Teledyne Isco, Lincoln, NE) (4 g)을 통해, 헥산 내 0% 내지 80% EtOAc의 구배로 용리하는 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 오일로서 얻었다.

[5563] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -0.06 - 0.03 (m, 9 H) 0.54 (t, *J*=6.9 Hz, 3 H) 0.80 - 1.03 (m, 5 H) 1.13 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 1.14 - 1.23 (m, 2 H) 1.56 - 1.65 (m, 2 H) 1.75 - 1.93 (m, 2 H) 2.28 (t, *J*=4.5 Hz, 1 H) 2.51 (t, *J*=13.8 Hz, 1 H) 2.60 (d, *J*=7.4 Hz, 2 H) 3.01 (s, 3 H) 3.20 (ddd, *J*=13.9, 10.8, 3.1 Hz, 1 H) 3.31 - 3.40 (m, 1 H) 3.40 - 3.49 (m, 1 H) 3.49 - 3.60 (m, 1 H) 3.79 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 4.71 (d, *J*=10.8 Hz, 1 H) 5.11 - 5.24 (m, 2 H) 5.83 - 6.00 (m, 1 H) 6.84 - 6.91 (m, 1 H) 6.94 (s, 1 H) 7.01 (d, *J*=7.8 Hz, 2 H) 7.07 - 7.16 (m, 2 H) 7.21 (d, *J*=8.2 Hz, 2 H).

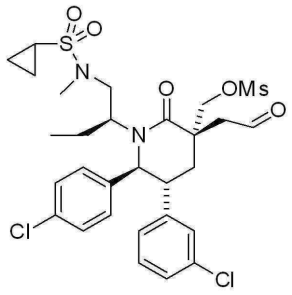
[5564] 단계 E. ((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)메틸 메탄설포네이트

[5565] 

[5566] DCM 내 N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-2-옥소-3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)피페리딘-1-일)부틸)-N-메틸시클로프로판설폰아미드 (실시예 414, 단계 D, 1.85 g, 2.72 mmol)의 용액을 보론 트리플루오라이드 (디에틸 에테레이트, 정제되고, 재증류됨, 0.672 ml, 5.44 mmol)으로 2시간 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고 포화 NaCl로 세척하였다. 유기 추출물을 Na_2SO_4상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하여 미정제 물질을 오일로서 얻었다. 생성물을 RediSep® 예비-적층된 실리카겔 컬럼 (Teledyne Isco, Lincoln, NE) (12 g)을 통해, 헥산 내 0% 내지 80% EtOAc의 구배로 용리하는 크로마토그래피에 의해 정제하여 중간체 N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-(히드록시메틸)-2-옥소피페리딘-1-일)부틸)-N-메틸시클로프로판설폰아미드 (1.55 g, 2.67 mmol, 98 % 수율)를 오일로서 얻었고 이를 다음 반응에서 직접 사용하였다.

[5567] 메탄설포닐 클로라이드 (0.200 ml, 2.59 mmol)를 DCM 내 N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-(히드록시메틸)-2-옥소피페리딘-1-일)부틸)-N-메틸시클로프로판설폰아미드 (1.0 g, 1.725 mmol) 및 트리에틸아민 (0.480 ml, 3.45 mmol)의 용액에 부가하였다. 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고 HCl (1N) 및 포화 NaCl로 세척하고 Na_2SO_4상에서 건조하였다. 용액을 여과하고 진공에서 농축하여 미정제 물질을 오일로서 얻었다. 생성물을 RediSep® 예비-적층된 실리카겔 컬럼 (Teledyne Isco, Lincoln, NE) (12 g)을 통해, 헥산 내 0% 내지 80% EtOAc의 구배로 용리하는 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 오일로서 얻었다. 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 657.2 (M+1).

[5568] 단계 F. ((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소-3-(2-옥소에틸)피페리딘-3-일)메틸 메탄설포네이트

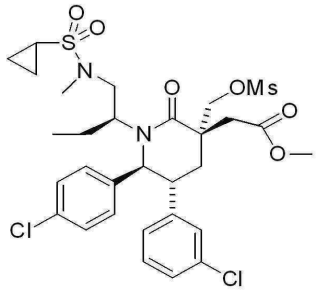


[5569]

[5570] -78℃에서 10% MeOH-DCM 내 ((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소피페리딘-3-일)메틸 메탄설포네이트 (실시예 414, 단계 E, 1.12 g, 1.703 mmol)의 용액을 통해 푸른 색상이 될 때까지 오존 기체를 발생시켰다. 반응물을 질소 기체로 퍼징하고 이후 디메틸 설파이드 (1.251 ml, 17.03 mmol)를 부가하였다. 반응물을 실온까지 가온하였다. 미정제 물질을 RediSep® 예비-적층된 실리카겔 컬럼 (Teledyne Isco, Lincoln, NE) (12 g)을 통해, 헥산 내 0% 내지 80% EtOAc의 구배로 용리하는 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 오일로서 얻었다.

[5571] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.35 - 0.59 (m, 3 H) 0.95 (dt, *J*=5.0, 2.5 Hz, 2 H) 1.05 - 1.17 (m, 2 H) 1.43 - 1.69 (m, 1 H) 1.69 - 1.90 (m, 2 H) 2.04 - 2.18 (m, 1 H) 2.17 - 2.32 (m, 2 H) 2.32 - 2.53 (m, 1 H) 2.58 - 2.94 (m, 5 H) 2.94 - 3.11 (m, 4 H) 3.49 (s, 1 H) 3.53 - 3.72 (m, 2 H) 4.34 - 4.82 (m, 3 H) 5.02 - 5.52 (m, 1 H) 7.01 - 7.15 (m, 2 H) 7.15 - 7.23 (m, 2 H), 9.89 (s, 1H).

[5572] 단계 G: 메틸 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-3-(((메틸설포닐)옥시)메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트

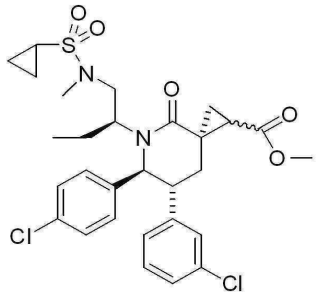


[5573]

[5574] MeOH 내 ((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-2-옥소-3-(2-옥소에틸)피페리딘-3-일)메틸 메탄설포네이트 (실시예 414, 단계 F, 1.0 g, 1.516 mmol)의 용액을 옥손(Oxone) (0.932 g, 1.516 mmol)으로 일주일간 처리하였다. 반응 혼합물을 DCM 및 물로 희석하였다. 유기 추출물을 포화 NaCl로 세척하고 Na_2SO_4상에서 건조하였다. 용액을 여과하고 진공에서 농축하여 미정제 물질을 백색 고체로서 얻었다. 생성물을 RediSep® 예비-적층된 실리카겔 컬럼 (Teledyne Isco, Lincoln, NE) (12 g)을 통해, 헥산 내 0% 내지 80% EtOAc의 구배로 용리하는 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 오일로서 얻었다.

[5575] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.46 - 0.63 (m, 5 H) 1.01 (dd, *J*=7.7, 2.3 Hz, 4 H) 1.15 - 1.26 (m, 4 H) 1.79 - 1.98 (m, 2 H) 2.05 (dd, *J*=13.9, 3.1 Hz, 1 H) 2.19 (dd, *J*=13.5, 5.1 Hz, 1 H) 2.28 - 2.40 (m, 2 H) 2.47 - 2.61 (m, 1 H) 2.76 - 2.91 (m, 5 H) 2.91 - 3.02 (m, 6 H) 3.03 - 3.12 (m, 5 H) 3.12 - 3.26 (m, 2 H) 3.42 (d, *J*=0.8 Hz, 2 H) 3.75 (s, 3 H) 4.05 - 4.28 (m, 1 H) 4.50 - 4.62 (m, 2 H) 4.64 - 4.75 (m, 2 H) 4.81 (d, *J*=10.6 Hz, 1 H) 6.87 - 7.01 (m, 3 H) 7.01 - 7.12 (m, 2 H) 7.13 - 7.21 (m, 3 H) 7.27 (d, *J*=7.6 Hz, 2 H).

[5576] 단계 H. (1S, 3S,6S,7R)-메틸 7-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-5-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-4-옥소-5-아자스피로[2.5]옥탄-1-카르복실레이트 및 (1R,3S,6S,7R)-메틸 7-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-5-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-4-옥소-5-아자스피로[2.5]옥탄-1-카르복실레이트



[5577]

[5578] 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드, (톨루엔 내 1.0M, 290 ㎕, 0.290 mmol)의 용액을 THF 내 메틸 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-3-(((메틸설포닐)옥시)메틸)-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트 (실시예 414, 단계 G, 200 mg, 0.290 mmol)의 용액에 0℃에서 10 분에 걸쳐 부가하였다. 반응 혼합물을 1N HCl으로 퀀칭하고 DCM로 추출하였다. 유기 추출물을 포화 수성 Na_2CO_3 용액으로 세척하고 Na_2SO_4상에서 건조하였다. 용액을 여과하고 진공에서 농축하여 미정제 물질을 백색 유리로서 얻었다. 생성물을 RediSep 예비-적층된 실리카겔 컬럼(12 g)을 통해, 헥산 내 0% 내지 80% EtOAc의 구배로 용리하는 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 부분입체이성질체의 혼합물로서 얻었다.

[5579] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.40 (t, *J*=7.5 Hz, 3 H) 0.69 - 0.86 (m, 3 H) 0.86 - 0.95 (m, 2 H) 1.01 - 1.14 (m, 3 H) 1.14 - 1.23 (m, 2 H) 1.25 (dd, *J*=6.5, 4.3 Hz, 2 H) 1.43 (br. s., 3 H) 1.77 (dt, *J*=14.7, 7.4 Hz, 1 H) 1.89 - 2.02 (m, 2 H) 2.14 - 2.26 (m, 2 H) 2.51 (t, *J*=11.7 Hz, 1 H) 2.70 - 2.82 (m, 2 H) 2.84 (s, 3 H) 3.57 - 3.73 (m, 3 H) 4.67 (d, *J*=9.6 Hz, 1 H) 6.74 - 6.88 (m, 2 H) 6.98 (d, *J*=8.0 Hz, 2 H) 7.06 (d, *J*=5.1 Hz, 2 H) 7.17 (s, 2 H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 593.2 ($M+H^+$).

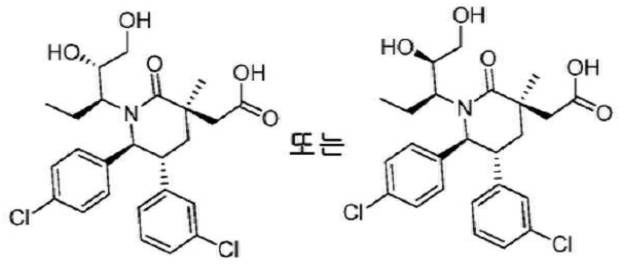
[5580] 단계 I: (1R,3S,6S,7R)-7-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-5-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-4-옥소-5-아자스피로[2.5]옥탄-1-카르복시산 및 (1S, 3S,6S,7R)-7-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-5-((S)-1-(N-메틸시클로프로판설폰아미도)부탄-2-일)-4-옥소-5-아자스피로[2.5]옥탄-1-카르복시산

[5581] 실시예 414, 단계 H로부터의 부분입체이성질체 에스테르의 혼합물을 NaOH (MeOH 내 3N)로 실온에서 밤새 처리하였다. 반응 혼합물을 1N HCl (1N)로 산성화하고 DCM내로 추출하였다. 유기 추출물을 포화 NaCl로 세척하고 Na_2SO_4상에서 건조하였다. 생성물을 실리카 상에서 헥산 내 40% EtOAc의 구배로 용리하는 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 부분입체이성질체의 혼합물로서 백색 유리로서 얻었다.

[5582] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.39 (t, *J*=7.5 Hz, 3 H) 0.81 (s, 1 H) 0.89 - 1.02 (m, 2 H) 1.16 - 1.21 (m, 2 H) 1.21 - 1.30 (m, 1 H) 1.37 (dd, *J*=9.2, 5.7 Hz, 1 H) 1.47 (ddd, *J*=14.5, 7.6, 4.1 Hz, 1 H) 1.84 (ddd, *J*=14.5, 8.7, 7.3 Hz, 1 H) 1.95 - 2.05 (m, 1 H) 2.18 (dd, *J*=7.0, 5.7 Hz, 1 H) 2.22 - 2.32 (m, 1 H) 2.66 - 2.85 (m, 3 H) 2.87 (s, 3 H) 3.11 (ddd, *J*=13.1, 10.4, 2.9 Hz, 1 H) 3.42 (s, 1 H) 4.05 (d, *J*=7.0 Hz, 1 H) 4.71 (d, *J*=10.4 Hz, 1 H) 6.74 (dt, *J*=6.9, 1.6 Hz, 1 H) 6.82 - 6.95 (m, 3 H) 6.98 - 7.11 (m, 2 H) 7.18 (d, *J*=8.4 Hz, 2 H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 579.1 ($M+H^+$).

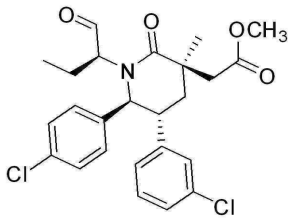
[5583] 실시예 415

[5584] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((2S,3S)-1,2-디히드록시펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 또는 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((2R,3S)-1,2-디히드록시펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



[5585]

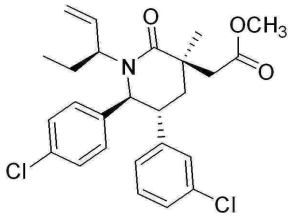
[5586] 단계 A. 메틸 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-옥소부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세테이트



[5587] .

[5588] DCM (3.76 mL) 내 메틸 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트 (실시예 186, 단계 A, 360 mg, 0.752 mmol)의 교반된 용액에 데스-마틴 퍼아이오디난 (383 mg, 0.903 mmol)을 부가하고 반응물을 실온에서 20분간 교반하였다. 이 시간 후에 반응물을 $Na_2S_2O_3$ (30 mL, 포화 수성 용액) 및 DCM (40 mL)로 처리하고 실온에서 10분간 교반하였다. 유기 층을 분리하고 $Na_2S_2O_3$ (20 mL, 포화 수성 용액) 및 $NaHCO_3$ (20 mL, 포화 수성 용액)로 세척하고, $MgSO_4$상에서 건조하고, 여과하고 농축하여 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI) m/z = 476.0 (M+1).

[5589] 단계 B. 메틸 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-펜트-1-엔-3-일)피페리딘-3-일)아세테이트

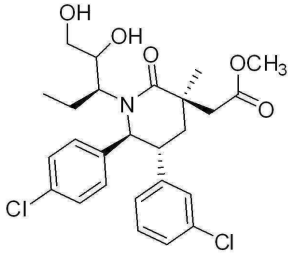


[5590]

[5591] 테베 시약(Tebbe reagent) (비스(시클로펜타디에닐)-μ-클로로(디메틸알루미늄)-μ-메틸렌티타늄, 톨루엔 내 0.5 M 용액, 1.7 mL, 0.85 mmol)을 톨루엔 (4.7 mL) 내 메틸 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-1-옥소부탄-2-일)피페리딘-3-일)아세테이트 (실시예 415, 단계 A, 360 mg, 0.756 mmol)의 교반된 용액에 0 ℃에서 5분에 걸쳐 점적하여 부가하였다. 반응물을 0 ℃에서 20분간 및 실온에서 30분간 교반하였다. 반응물을 0℃까지 재냉각시키고 추가적인 부분의 테베 시약 (톨루엔 내 0.5 M 용액, 1 mL, 0.5 mmol)을 부가하였다. 반응물을 실온까지 20분간 가온되게 하였다. 반응물을 0℃까지 재냉각시키고 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 (40 mL) 및 EtOAc (100 mL)로 처리하였다. 분리된 수성 층을 EtOAc로 추출하고 (2 x 60 mL) 조합된 유기 추출물을 염수로 세척하고 (80 ml), $MgSO_4$상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에서 농축하였다. 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피 (24 g, SiO_2, 용리제: 헥산:EtOAc, 1:0 내지 3:1, 구배 용리)를 통해 표제 화합물을 얻었다.

[5592] MS (ESI) m/z = 474.0 (M+1).

[5593] 단계 C. 메틸 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((3S)-1,2-디히드록시펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트



[5594]

[5595] THF (1 mL), t-부탄올 (1 mL) 및 물 (1.5 mL) 내 메틸 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소-1-((S)-펜트-1-엔-3-일)피페리딘-3-일)아세테이트 (실시예 415, 단계 B, 85 mg, 0.18 mmol)의 교반된 용액에 4-메틸모르폴린 4-옥사이드 (63.0 mg, 0.54 mmol) 및 OsO_4 (1.1 mg, 4.5 μmol)를 부가하였다. 반응물

을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 EtOAc(40 mL) 및 $Na_2S_2O_3$ (20 mL, 포화 수성 용액)로 희석하였다. 분리된 수성 층을 EtOAc로 추출하고 (20 mL) 조합된 유기 추출물을 염수로 세척하고 (20 mL), $MgSO_4$상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 5:1 부분입체이성질체의 혼합물로서 얻었다.

[5596] 질량 스펙트럼 (ESI) m/e = 508.0 (M+1).

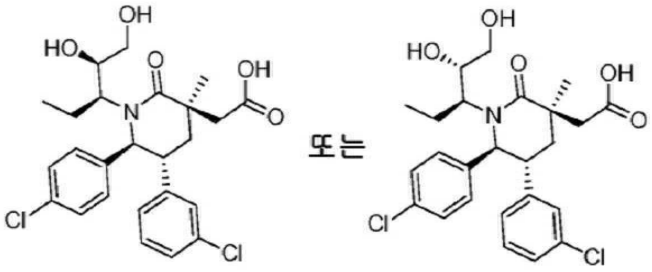
[5597] 단계 D. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((2S,3S)-1,2-디히드록시펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 또는 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((2R,3S)-1,2-디히드록시펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[5598] 물 내 LiOH의 용액 (1M, 502 ㎕, 0.502 mmol)을 EtOH (1.67 mL) 내 메틸 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((3S)-1,2-디히드록시펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트 (실시예 415, 단계 C; 85 mg, 0.167 mmol)의 교반된 용액에 부가하였다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 이 시간 후에 반응물을 포화 수성 NH_4Cl 용액 (20 mL)으로 퀀칭하고 EtOAc (40 mL)로 처리하였다. 분리된 수성 층을 EtOAc로 추출하고 (2 x 20 mL) 조합된 유기 추출물을 $MgSO_4$상에서 건조하고, 여과하고 여액을 감압하에서 농축하였다. 생성물을 역상 분취용 HPLC (Gemini™ 분취 C_{18} 10㎛ 컬럼; Phenomenex, Torrance, CA, 용리제로서 0.1%TFA를 갖는 25 내지 75% 물 내 아세토니트릴을 이용)에 의해 정제하여 하나의 표제 화합물을 부차적 부분입체이성질체로서, 1차 용리 성분으로서 얻었다.

[5599] ^{1}H NMR (400 MHz, *메탄올-d_4*) δ ppm 7.26 (4 H, br s), 7.11 - 7.17 (2 H, m), 7.07 (1 H, s), 6.93 - 6.98 (1 H, m), 4.75 (1 H, d, *J*=10.8 Hz), 3.78 (1H, br s), 3.56 - 3.66 (2 H, m), 3.43 (1 H, td, *J*=11.3, 4.8 Hz), 2.92 - 3.01 (2 H, m), 2.60 (1 H, d, *J*=13.7 Hz), 2.14 - 2.22 (2 H, m), 1.94 - 2.05 (1 H, m), 1.72 (1 H, ddd, *J*=14.6, 7.6, 5.2 Hz), 1.38 (3H, s), 0.51 (3 H, t, *J*=7.5 Hz); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 494.0 (M+1).

[5600] 실시예 416

[5601] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((2R,3S)-1,2-디히드록시펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 또는 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((2S,3S)-1,2-디히드록시펜탄-3-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[5602] 

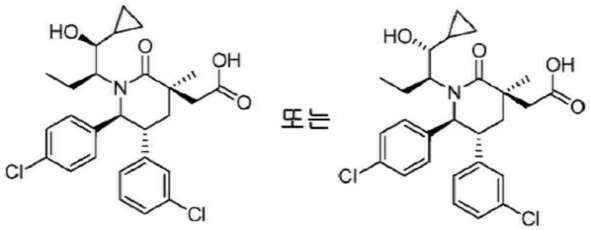
[5603] 실시예 415, 단계 D에 기술된 정제에서, 다른 표제 화합물을 주요 부분입체이성질체로서, 2차 용리 성분으로서 단리하였다.

[5604] ^{1}H NMR (500 MHz, *메탄올-d_4*) δ ppm 7.18 - 7.25 (3 H, br s), 7.05 - 7.17 (4 H, m), 6.88 - 6.98 (1 H, m), 4.83 (1 H, d, *J*=10.8 Hz), 3.96 (1 H, br s), 3.59 (1 H, dd, *J*=11.2, 5.4 Hz), 3.51 (1 H, dd, *J*=11.2, 5.1 Hz), 3.39 - 3.46 (1 H, m), 2.81 - 2.99 (2 H, m), 2.61 (1 H, d, *J*=13.7 Hz), 2.12 - 2.27 (2 H, m), 1.84 - 1.96 (1 H, m), 1.60 (1 H, ddd, *J*=14.2, 7.8, 4.6 Hz), 1.41 (3 H, m), 0.43 (3 H, t, *J*=7.3 Hz); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 494.0 (M+1).

[5605] 실시예 417

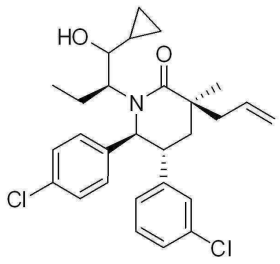
[5606] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((1S,2S)-1-시클로프로필-1-히드록시부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 또는 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((1R,2S)-1-시클로프

로필-1-히드록시부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



[5607]

[5608] 단계 A. (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((2S)-1-시클로프로필-1-히드록시부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온

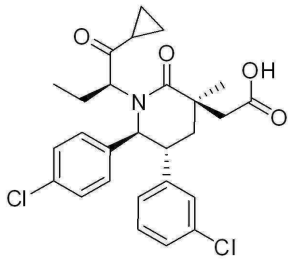


[5609]

[5610] 시클로프로필마그네슘 브로마이드 (THF 내 0.5 M 용액, 2.0 mL, 1.013 mmol)를 THF (1.7 mL) 내 (S)-2-((3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-1-일)부탄알 (실시예 91, 단계 C, 150 mg, 0.338 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 1분 기간에 걸쳐 주사기를 통해 점적하여 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20분간 교반하고 이후 NH_4Cl (30 mL, 포화 수성 용액)로 퀀칭하고 및 EtOAc로 희석하였다 (50 mL). 유기 층을 $MgSO_4$상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 증발시켰다. 컬럼 크로마토그래피에 의한 정제 (24g SiO_2, 헥산:EtOAc, 1:0 내지 4:1)를 통해 표제 화합물을 부분입체이성질체의 혼합물로서 얻었다.

[5611] MS (ESI) m/z = 486.2 (M+1).

[5612] 단계 B. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-1-옥소부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



[5613]

[5614] EtOAc (1mL), 아세토니트릴 (1 mL) 및 물 (1.5 mL) 내 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((2S)-1-시클로프로필-1-히드록시부탄-2-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 417, 단계 A; 60 mg, 0.123 mmol)의 교반된 용액에 루테늄 클로라이드 하이드레이트 (2.8 mg, 0.012 mmol) 및 소듐 메타-퍼아이오데이트 (6.83 μℓ, 0.123 mmol)를 부가하였다 (5분에 걸쳐 소량씩). 반응물을 실온에서 20분간 교반하고 이후 EtOAc (60 mL) 및 물 (20 mL) 사이에 분배하였다. 분리된 수성 층을 EtOAc로 추출하고 (2 x 20 mL) 조합된 유기 추출물을 $MgSO_4$상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 증발시켰다. 컬럼 크로마토그래피에 의한 정제 (12g, SiO_2, 헥산 / IPA, 1:0 내지 9:1)를 통해 표제 화합물을 얻었다.

[5615] MS (ESI) m/z = 502.1 (M+1).

[5616] 단계 C. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((1S,2S)-1-시클로프로필-1-히드록시부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 또는 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((1R,2S)-1-시클로프로필-1-히드록시부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

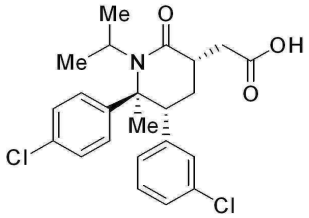
[5617] THF (657 μℓ) 내 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-1-옥소부탄-2-일)-

3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 (실시예 417, 단계 B, 33 mg, 0.066 mmol)의 교반된 용액에 -78℃에서 L-셀렉트라이드 (144 ㎕, 0.144 mmol)의 용액을 점적하여 부가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 20분간 교반하고 이후 30분간 실온까지 가온되게 하였다 . 이 시간 후에 반응물을 물 (3 mL) 내 옥손 (121 mg, 0.197 mmol)의 용액으로 퀀칭하였다. 반응물을 EtOAc로 희석하고 (30 mL) 분리된 수성 층을 EtOAc로 추출하고 (2 x 10 mL), $MgSO_4$상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 증발시켰다. 컬럼 크로마토그래피 (4g, SiO_2, 헥산:IPA, 1:0 내지 4:1)를 통해 표제 화합물을 단일 입체이성질체로서 얻었다.

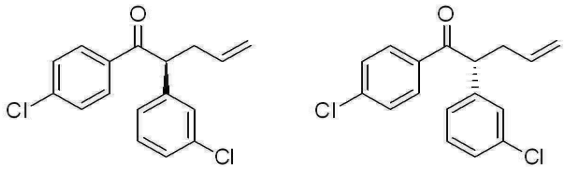
[5618] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.95-7.27 (7 H, m), 6.72 (1 H, dt, *J*=7.6, 1.6 Hz), 4.58-4.70 (1 H, m), 3.07-3.34 (1 H, m), 2.80-2.93 (2 H, m), 2.09-2.25 (4 H, m), 1.47 (3H, s), 0.28-1.47 (10 H, m); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 504.0 (M+1).

[5619] 실시예 418

[5620] 2-((3*S*,5*R*,6*S*)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-6-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[5621] 

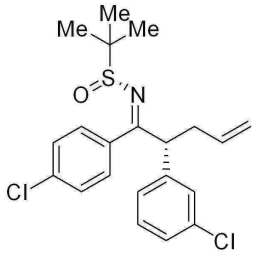
[5622] 단계 A. (*S*)-2-(3-클로로페닐)-1-(4-클로로페닐)펜트-4-엔-1-온 및 (*R*)-2-(3-클로로페닐)-1-(4-클로로페닐)펜트-4-엔-1-온

[5623] 

[5624] 물 (113 mL) 내 KOH (57.1 g, 1.02 mol)의 용액에 *N*-벤질-*N*,*N*-디에틸에탄아미늄 클로라이드 (1.289 g, 5.66 mmol)를 부가하였다. 톨루엔 (113 mL) 내 2-(3-클로로페닐)-1-(4-클로로페닐)에타논 (실시예 1, 단계 A) (30 g, 113 mmol)의 용액 이후 3-브로모프로프-1-엔 (10.77 mL, 124 mmol)을 부가하였다. 생성된 2상성을 주변 온도에서 24시간 동안 격렬하게 교반하고, 이후 분리하였다. 유기 층을 수성 시트르산 용액 이후 염수로 세척하고 이후 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조하고 농축하여 표제 화합물을 옅은 황색 오일로서 얻었다.

[5625] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 2.49 - 2.67 (m, 1 H) 2.86 - 3.04 (m, 1 H) 4.57 (t, *J*=7.3 Hz, 1 H) 4.95 - 5.15 (m, 2 H) 5.75 (ddt, *J*=17.1, 10.2, 6.9 Hz, 1 H) 7.14 - 7.35 (m, 4 H) 7.36 - 7.47 (m, 2 H) 7.83 - 7.98 (m, 2 H).

[5626] 단계 B. (*R*)-*N*-((*R*)-2-(3-클로로페닐)-1-(4-클로로페닐)펜트-4-엔-1-일리덴)-2-메틸프로판-2-설핀아미드

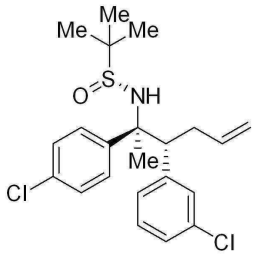
[5627] 

[5628] 2-(3-클로로페닐)-1-(4-클로로페닐)펜트-4-엔-1-온 (실시예 418, 단계 A, 48 g, 157 mmol), 티타늄(IV) 에톡사이드, 기술 등급 (65.9 mL, 315 mmol) 및 (*R*)-(+)-2-메틸-2-프로판설핀아미드 (Combi-Blocks, San Diego, California, 33.1 g, 267 mmol)를 400 mL의 THF에 용해하였다. 혼합물을 교반하면서 환류온도에서 18시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각하고 염수에 쏟았다. 생성된 백색 고체를 여과에 의해 제거하고, 에틸 아세테이트로

세정하였다. 에틸 아세테이트를 2상성 여액에 부가하고 층을 분리하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 이후 무수 마그네슘 설페이트로 건조하고 농축하였다. 미정제 생성물을 세 가지 크로마토그래피 (330 g RediSep® 예비-적층된 실리카겔 컬럼 (Teledyne Isco, Lincoln, NE), 헥산:에틸 아세테이트, 95:5 내지 85:5로 용리)에 의해 정제하여 표제 화합물을 헥산/에틸 아세테이트 내 실리카겔 TLC 상에서 2차로 용리하고, 부분입체이성질체 (*R*)-*N*-((*S*)-2-(3-클로로페닐)-1-(4-클로로페닐)펜트-4-엔-1-일리덴)-2-메틸프로판-2-설핀아미드를 헥산/에틸 아세테이트 내 실리카겔 TLC 상에서 3차로 용리하고, 일부 출발 케톤을 헥산/에틸 아세테이트 내 실리카겔 TLC 상에서 1차로 용리하였다.

[5629] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 1.28 (s, 9 H) 2.58-2.75 (m, 1 H) 2.85-3.02 (m, 1 H) 3.80-4.12 (m, 1 H) 5.01 - 5.16 (m, 2 H) 5.76 (ddt, *J*=17.0, 10.2, 6.8 Hz, 1 H) 6.94 - 7.11 (m, 2 H) 7.11 - 7.20 (m, 1 H) 7.20 - 7.38 (m, 5 H).

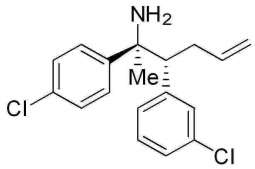
[5630] 단계 C. (*R*)-*N*-((2*S*,3*R*)-3-(3-클로로페닐)-2-(4-클로로페닐)헥스-5-엔-2-일)-2-메틸프로판-2-설핀아미드

[5631] 

[5632] THF (98 ml) 내 (*R*)-*N*-((*R*)-2-(3-클로로페닐)-1-(4-클로로페닐)펜트-4-엔일리덴)-2-메틸프로판-2-설핀아미드 (실시예 418, 단계 B, 9.97 g, 24.41 mmol)의 용액을 -78 ℃까지 냉각하였다. 메틸리튬 (에테르 내 1.6M, 16.78 ml, 26.9 mmol)을 6분의 기간에 걸쳐 부가하였다. 반응물을 차가운 수조로부터 제거하고 500 mL 에테르로 희석하고 150 mL의 포화 수성 암모늄 클로라이드 용액으로 퀀칭하였다. 유기 층을 분리하고 염수로 세척하고, 이후 무수 마그네슘 설페이트로 건조하고 농축하여 무색 오일을 얻었다. 미정제 물질을 실리카겔의 플러그 상에 흡착시키고 (3 x 80 g) RediSep® 예비-적층된 실리카겔 컬럼 (Teledyne Isco, Lincoln, NE)을 통해, 헥산 내 30% 에틸 아세테이트로 용리하는 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 헥산/에틸 아세테이트 내 실리카겔 TLC의 하부 스팟으로서 용리된 요망하는 생성물을 함유하는 분획을 조합하고 감압하에서 농축하여 표제 화합물을 유리로서 얻었다.

[5633] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.06 (s, 9 H) 1.80 (s, 3 H) 2.23 (td, *J*=13.3, 7.5 Hz, 1 H) 2.62 - 2.76 (m, 1 H) 3.30 (d, *J*=3.3 Hz, 1 H) 4.81 (d, *J*=10.4 Hz, 1 H) 4.85 - 4.97 (m, 1 H) 5.10 (s, 1 H) 5.31 - 5.52 (m, 1 H) 6.79 (d, *J*=7.2 Hz, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.05 - 7.23 (m, 4 H) 7.28 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H).

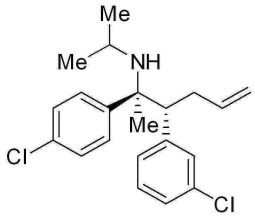
[5634] 단계 D. (2*S*,3*R*)-3-(3-클로로페닐)-2-(4-클로로페닐)헥스-5-엔-2-아민

[5635] 

[5636] THF (56.2 ml) 내 (*R*)-*N*-((2*S*,3*R*)-3-(3-클로로페닐)-2-(4-클로로페닐)헥스-5-엔-2-일)-2-메틸프로판-2-설핀아미드 (실시예 418, 단계 C, 5.96 g, 14.04 mmol)의 용액을 물 내 염산 (36-38% wt , 6.40 ml, 211 mmol)으로 3시간 동안 처리하였다. 반응물을 300 mL 에테르로 희석하고 산성 수성 층을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 염기성화하였다. 유기 층을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 세척하고, $MgSO_4$상에서 건조하고 농축하여 표제 화합물을 무색 유리로서 얻었다.

[5637] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 1.29 (s, 3 H) 1.46 (br s, 2 H) 2.09 - 2.25 (m, 1 H) 2.41 (ddd, *J*=13.6, 12.7, 6.9 Hz, 1 H) 2.99 (dd, *J*=11.9, 3.3 Hz, 1 H) 4.71 - 4.88 (m, 2 H) 5.39 (ddt, *J*=17.0, 10.2, 6.8 Hz, 1 H) 6.99 - 7.13 (m, 1 H) 7.17 - 7.31 (m, 3 H) 7.31 - 7.38 (m, 2 H) 7.38 - 7.48 (m, 2 H).

[5638] 단계 E. (2*S*,3*R*)-3-(3-클로로페닐)-2-(4-클로로페닐)-*N*-이소프로필헥스-5-엔-2-아민

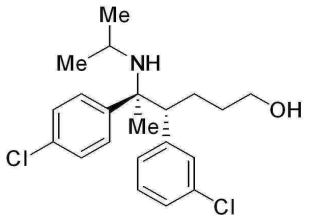


[5639]

[5640] 메탄올 (4 mL) 내 (2*S*,3*R*)-3-(3-클로로페닐)-2-(4-클로로페닐)헥스-5-엔-2-아민 (실시예 418, 단계 D) (270 mg, 0.843 mmol), 아세트산 (0.243 mL, 4.22 mmol), 아세톤 (3.10 mL, 42.2 mmol) 및 소듐 시아노보로하이드라이드 (0.442 mL, 8.43 mmol)의 혼합물을 65 ℃까지 밤새 가열하였다. 16시간 후에, 부가적인 10 당량의 소듐 시아노보로하이드라이드를 부가하고 또다른 5시간 동안 계속 가열하고 이후 실온까지 평형화하고 감압하에서 농축하였다. 농축물을 수성 소듐 하이드록사이드 용액 및 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 다시 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$상에서 건조하고 농축하여 황색 오일을 얻었다. 미정제 생성물을 실리카 상에 흡착시키고 헥산 내 30 내지 100% 에틸 아세테이트 구배로 용리하는 크로마토그래피 (24 g RediSep® 예비-적층된 실리카겔 컬럼 (Teledyne Isco, Lincoln, NE))에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 조합하고 농축하여 표제 화합물을 무색 유리로서 얻었다.

[5641] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.95 (d, *J*=6.1 Hz, 3 H) 1.09 (d, *J*=6.1 Hz, 3 H) 1.38 (br s, 1 H) 1.51 (s, 3 H) 2.32 - 2.50 (m, 1 H) 2.59 - 2.81 (m, 3 H) 4.78 - 4.86 (m, 1 H) 4.86 - 4.98 (m, 1 H) 5.46 (ddt, *J*=17, 10.2, 6.7 Hz, 1 H) 6.78 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 6.96 (t, *J*=1.8 Hz, 1 H) 7.03 - 7.11 (m, 1 H) 7.11 - 7.21 (m, 3 H) 7.21 - 7.29 (m, 2 H).

[5642] 단계 F. (4*R*,5*S*)-4-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-5-(이소프로필아미노)헥산-1-올

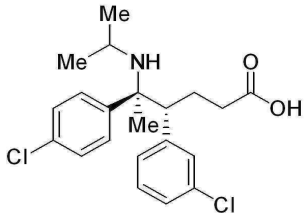


[5643]

[5644] 얼음물 수조로 냉각된 THF (4 mL) 내 (2*S*,3*R*)-3-(3-클로로페닐)-2-(4-클로로페닐)-*N*-이소프로필헥스-5-엔-2-아민 (실시예 418, 단계 E, 160 mg, 0.442 mmol)의 용액에 보란-테트라하이드로푸란 복합체, (THF 내 1.0M, 2.21 mL, 2.21 mmol)를 부가하였다. 90분 후에, 추가적인 5 당량의 보란-THF를 부가하고 차가운 수조를 제거하였다. 30분 후에 반응물을 얼음물 수조에서 냉각시키고 0.5 mL 물 이후 4N 수성 소듐 하이드록사이드 (1.1 mL, 4.42 mmol) 및 수성 하이드로젠 퍼옥사이드 용액, (30% (w/w), 0.45 mL, 4.42 mmol)를 부가하여 퀀칭하였다. 2상성 혼합물을 빠르게 0-5 ℃에서 15분간 교반하고 이후 물 및 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 다시 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하고 이후 무수 마그네슘 설페이트로 건조하고 농축하여 무색 오일을 얻었다. 생성물을 실리카 (24g RediSep® 예비-적층된 실리카겔 컬럼 (Teledyne Isco, Lincoln, NE)) 상에서 헥산 내 50 내지 100% 에틸 아세테이트 구배로 용리하는 크로마토그래피에 의해 단리하여 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다.

[5645] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.91 (d, *J*=6.3 Hz, 3 H) 1.06 (d, *J*=6.3 Hz, 3 H) 1.13 - 1.37 (m, 2 H) 1.48 (s, 3 H) 1.56 - 1.86 (m, 3 H) 1.89 - 2.04 (m, 1 H) 2.50 - 2.75 (m, 2 H) 3.52 (t, *J*=6.4 Hz, 2 H) 6.76 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 6.89 - 6.98 (m, 1 H) 7.01 - 7.08 (m, 1 H) 7.08 - 7.17 (m, 3 H) 7.17 - 7.26 (m, 2 H).

[5646] 단계 G. (4*R*,5*S*)-4-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-5-(이소프로필아미노)헥사노산

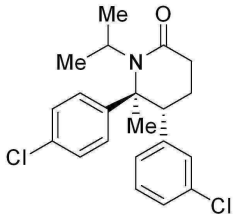


[5647]

[5648] 습윤 아세토니트릴 (0.75% 물 v/v) (3 mL) 내 (4*R*,5*S*)-4-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-5-(이소프로필아미노)헥산-1-올 (실시예 418, 단계 F, 185 mg, 0.486 mmol)의 용액에 주변 온도에서 3분에 걸쳐 과요오드산 (아세토니트릴 내 0.44M (0.75% 물 v/v), 2.76 mL, 1.216 mmol)의 용액을 크로뮴 트리옥사이드 (2.43 mg, 0.024 mmol)와 함께 부가하였다. 반응물을 15분 동안 교반하였다. 상기 반응물에 10 mL 물 내 0.6 g 디소듐 하이드로젠 포스페이트의 용액을 부가하였다. 수성 혼합물을 톨루엔으로 추출하였다. 유기 층을 물/염수로 이후 5 mL 물 내 0.2 g 소듐 하이드로젠 설파이트의 용액으로 세척하였다. 유기 층을 이후 무수 마그네슘 설페이트로 건조하고 농축하여 분홍-색상의 폼같은 고체를 얻었다. 생성물을 실리카 (24g RediSep® 예비-적층된 실리카겔 컬럼 (Teledyne Isco, Lincoln, NE)) 상에서 헥산 내 50-100% 에틸 아세테이트 구배로 용리하는 크로마토그래피에 의해 단리하여 표제 화합물을 무색 폼으로서 얻었다.

[5649] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 1.16 (d, *J*=6.7 Hz, 4 H) 1.32 (d, *J*=6.7 Hz, 4 H) 1.43 (s, 3 H) 1.76 - 1.88 (m, 1 H) 2.22 - 2.38 (m, 1 H) 2.55 - 2.67 (m, 2 H) 2.79 (quin, *J*=6.65 Hz, 1 H) 3.11 (dd, *J*=13.1, 2.4 Hz, 1 H) 6.21 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 6.49 (s, 1 H) 6.91 (dd, *J*=7.9, 7.9 Hz, 1 H) 6.96 - 7.17 (m, 3 H) 7.23 (d, *J*=8.2 Hz, 2 H).

[5650] 단계 H. (5*R*,6*S*)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-6-메틸피페리딘-2-온

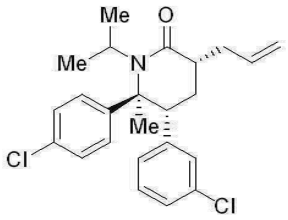
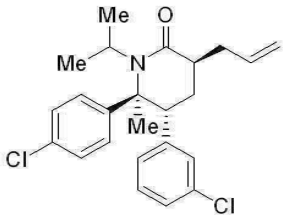


[5651]

[5652] 옥살릴 클로라이드 (벤젠 내 ~ 0.38 M, 0.617 mL, 0.234 mmol)를 벤젠 (3 mL) 내 (4*R*,5*S*)-4-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-5-(이소프로필아미노)헥사노산 (실시예 418, 단계 G, 84 mg, 0.213 mmol)의 실온 용액에 이후 한 방울의 DMF를 부가하였다. 반응 용액을 실온에서 25분 동안 교반하고 이후 80 ℃까지 가열하였다. 3.5시간 후에 반응물을 열에서 제거하고 포화 수성 탄산수소나트륨 용액을 부가하였다. 유기상을 에틸 아세테이트로 희석하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 다시 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하고, 이후 무수 마그네슘 설페이트로 건조하고 농축하여 적-주황색 오일을 얻었다. 생성물을 실리카 (12 g RediSep Rf 카트리지) 상에서 헥산 내 20-40% 에틸 아세테이트 구배로 용리하는 크로마토그래피에 의해 단리하여 표제 화합물을 옅은 황색 필름으로서 얻었다 $[\alpha]_D$ = +89.33 ° (T = 24.0 ℃; c = 1, $CHCl_3$)

[5653] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 1.25 (d, *J*=6.7 Hz, 3 H) 1.41 (d, *J*=6.7 Hz, 3 H) 1.52 (s, 3 H) 1.84 - 1.98 (m, 1 H) 2.30 - 2.50 (m, 1 H) 2.64 - 2.75 (m, 2 H) 2.88 (quin, *J*=6.7 Hz, 1 H) 3.20 (dd, *J*=13.2, 2.5 Hz, 1 H) 6.31 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 6.58 (dd, *J*=1.8, 1.8 Hz, 1 H) 7.00 (dd, *J*=7.9, 7.9 Hz, 1 H) 7.05 - 7.27 (m, 3 H) 7.27 - 7.42 (m, 2 H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 376.1 $[M + H]^+$.

[5654] 단계 I. (3*R*,5*R*,6*S*)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-6-메틸피페리딘-2-온 및 (3*S*,5*R*,6*S*)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-6-메틸피페리딘-2-온

[5655]  

[5656] *sec*-부틸리튬 (시클로헥산 내 0.8N, 0.274 mL, 0.219 mmol)을 1분 기간에 걸쳐 아세톤-드라이아이스 수조를 통해 냉각된 THF (6 mL) 내 (5*R*,6*S*)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-6-메틸피페리딘-2-온 (실시예 418, 단계 H, 75 mg, 0.199 mmol)의 탈기된 (용액을 통해 10분간 실온에서 아르곤 기체를 발생시킴) 용액에 부가하였다. 차가운 수조를 제거하고 반응을 15분간 실온까지 평형화하였다. 반응물을 실온에서 30분간 교반하였다. 알릴 브로마이드 (THF 내 1M, 0.219 mL, 0.219 mmol)를 1분에 걸쳐 실온에서 부가하였다. 2시간 후에 반응물을 포화 수성 암모늄 클로라이드 용액을 부가하여 퀀칭하였다. 유기 층을 에틸 아세테이트로 희석하고 분리하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 다시 추출하였다. 조합된 유기 층을 이후 무수 마그네슘 설페이트로 건조하고 농축하여 희미한 주황색 유리를 얻었다. 부분입체이성질체 생성물을 실리카겔 상에서 헥산 내 20 내지 80% 에틸 아세테이트 구배로 용리하는 크로마토그래피 (12g RediSep® 예비-적층된 실리카겔 컬럼 (Teledyne Isco, Lincoln, NE))에 의해 단리하여 25 mg의 (3*R*,5*R*,6*S*)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-6-메틸피페리딘-2-온을 실리카겔 TLC 플레이트상에서 1차 용리 생성물로서 (3:1 헥산:에틸 아세테이트 용리제에서 R_f = 0.52) 및 25 mg의 (3*S*,5*R*,6*S*)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-6-메틸피페리딘-2-온을 실리카겔 TLC 플레이트 상에서 2차 용리 생성물로서 (3:1 헥산:에틸 아세테이트 용리제에서 R_f = 0.28) 얻었다.

[5657] 부분입체이성질체 1: (3*R*,5*R*,6*S*)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-6-메틸피페리딘-2-온

[5658] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 1.17 (d, *J*=6.7 Hz, 3 H) 1.31 (d, *J*=6.7 Hz, 3 H) 1.41 (s, 3 H) 1.84 (ddd, *J*=13.3, 5.8, 2.5 Hz, 1 H) 2.03 - 2.21 (m, 1 H) 2.41 - 2.54 (m, 1 H) 2.54 - 2.69 (m, 2 H) 2.78 (quin, *J*=6.7 Hz, 1 H) 3.18 (dd, *J*=13.4, 2.3 Hz, 1 H) 4.92 - 5.18 (m, 2 H) 5.56 - 5.84 (m, 1 H) 6.20 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 6.90 (dd, *J*=7.8, 7.8 Hz, 1 H) 7.00 - 7.08 (m, 1 H) 7.08 - 7.37 (m, 4 H); MS (ESI) 416.2 $[M + H]^+$

[5659] 부분입체이성질체 2: (3*S*,5*R*,6*S*)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-6-메틸피페리딘-2-온

[5660] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 1.16 (d, *J*=6.7 Hz, 3 H) 1.35 (d, *J*=6.7 Hz, 3 H) 1.43 (s, 3 H) 1.75 - 1.80 (m, 1 H) 2.25 - 2.48 (m, 2 H) 2.56 - 2.68 (m, 1 H) 2.69 - 2.89 (m, 2 H) 3.23 (dd, *J*=13.6, 2.6 Hz, 1 H) 4.91 - 5.06 (m, 2 H) 5.76 (dddd, *J*=17.6, 9.5, 8.3, 5.9 Hz, 1 H) 6.25 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 6.51 (dd, *J*=1.8, 1.8 Hz, 1 H) 6.87 - 6.97 (m, 1 H) 6.97 - 7.12 (m, 3 H) 7.19 - 7.32 (m, 2 H); MS (ESI) 416.2 $[M + H]^+$

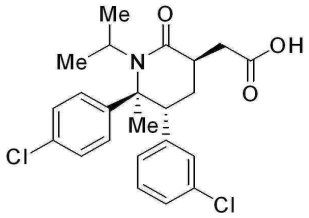
[5661] 단계 J. 2-((3*S*,5*R*,6*S*)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-6-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[5662] 표제 화합물을 (3*R*,5*R*,6*S*)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-6-메틸피페리딘-2-온 (실시예 418, 단계 I, 부분입체이성질체 1)으로부터 실시예 1, 단계 H에서 기술된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[5663] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 1.16 (d, *J*=6.7 Hz, 3 H) 1.33 (d, *J*=6.7 Hz, 3 H) 1.46 (s, 3 H) 1.87 - 2.01 (m, 1 H) 2.27 (q, *J*=13 Hz, 1 H) 2.62 (dd, *J*=15.8, 3.2 Hz, 1 H) 2.76 - 3.06 (m, 3 H) 3.24 (dd, *J*=13.3, 2.2 Hz, 1 H) 6.19 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 6.40 - 6.52 (m, 1 H) 6.92 (dd, *J*=7.9, 7.9 Hz, 1 H) 7.07 (ddd, *J*=8.0, 2, 0.98 Hz, 1 H) 7.10 - 7.40 (m, 4 H); MS (ESI) 432.0 $[M - H]^-$.

[5664] 실시예 419

[5665] 2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-6-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



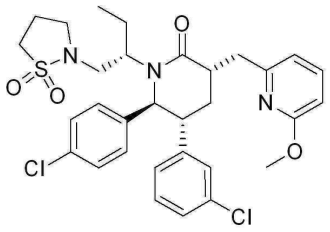
[5666]

[5667] 표제 화합물을 (3*S*,5*R*,6*S*)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-6-메틸피페리딘-2-온 (실시예 418, 단계 I, 부분입체이성질체 2)으로부터 실시예 1, 단계 H에서 기술된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[5668] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 1.18 (d, *J*=6.7 Hz, 3 H) 1.34 (d, *J*=6.7 Hz, 3 H) 1.47 (s, 3 H) 1.75 (d, *J*=13.9 Hz, 1 H) 2.46 - 2.65 (m, 2 H) 2.92 (quin, *J*=6.7 Hz, 1 H) 2.99 - 3.22 (m, 3 H) 6.26 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 6.51 (s, 1 H) 6.94 (dd, *J*=7.9, 7.9 Hz, 1 H) 6.98 - 7.12 (m, 3 H) 7.28 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 432.0 $[M - H]^-$.

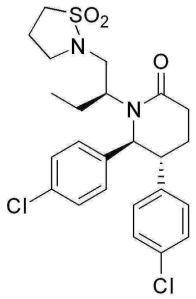
[5669] 실시예 420

[5670] (3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(1,1-디옥사이도이소티아졸리딘-2-일)부탄-2-일)-3-((6-메톡시피리딘-2-일)메틸)피페리딘-2-온.



[5671]

[5672] 단계 A: (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(1,1-디옥사이도이소티아졸리딘-2-일)부탄-2-일)피페리딘-2-온.

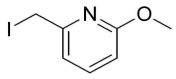


[5673]

[5674] 이러한 화합물을 실시예 174, 단계 A의 절차에 따라, 프로판설파탐 (*J. Org.* Chem., **1963**, *28* 3537, 4.63 g, 38.2 mmol) 및 (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-히드록시부탄-2-일)피페리딘-2-온 (실시예 185, 단계 B, 6.0 g, 15.29 mmol)을 이용하여 만들었다. 표제 화합물을 에틸 아세테이트 및 헥산으로부터 결정화하였다.

[5675] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.24 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.10 - 7.20 (m, 2H), 6.99 - 7.09 (m, 3H), 6.86 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.36 - 3.46 (m, 1H), 2.96 - 3.33 (m, 5H), 2.93 (ddd, *J* = 3.2, 9.3, 12 Hz, 1H), 2.63 - 2.71 (m, 2H), 2.32 - 2.50 (m, 2H), 2.12 - 2.26 (m, 1H), 1.97 - 2.04 (m, 1H), 1.91 (quind, *J* = 7.5, 14.8 Hz, 1H), 1.44 - 1.61 (m, 1H), 0.53 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 495.1 (M+1).

[5676] 단계 B. 2-(아이오도메틸)-6-메톡시피리딘.

[5677] 

[5678] 디클로로메탄 (10.27 ml) 내 요오드 (1.094 g, 4.31 mmol) 및 이미다졸 (0.294 g, 4.31 mmol)의 0 ℃ 용액에 트리페닐포스핀 (1.131 g, 4.31 mmol)을 소량씩 부가하였다. 20분간 교반한 후에, (6-메톡시피리딘-2-일)메탄올 (Adesis, New Castle, DE, 0.5 g, 3.59 mmol)을 상기 용액에 부가하였다. 반응물을 1시간 동안 0 ℃에서 교반되도록 하고, 물 (50 mL)로 퀀칭하고 Et_2O로 추출하였다. 조합된 유기물을 $MgSO_4$상에서 건조하고, 진공에서 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피 (구배 용리 펜탄 내 1 내지 5% Et_2O)를 통해 2-(아이오도메틸)-6-메톡시피리딘을 얻었다. ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.49 (dd, *J* = 7.3, 8.3 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.94 (s, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 249.9 (M+1).

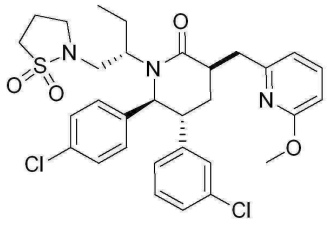
[5679] 단계 C. (3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(1,1-디옥사이도이소티아졸리딘-2-일)부탄-2-일)-3-((6-메톡시피리딘-2-일)메틸)피페리딘-2-온.

[5680] THF (5.65 ml) 내 (5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(1,1-디옥사이도이소티아졸리딘-2-일)부탄-2-일)피페리딘-2-온 (실시예 420, 단계 A, 0.7 g, 1.413 mmol)의 용액에 -78 ℃에서 *sec*-부틸리튬, (시클로헥산 내 1.4 M, 1.06 ml, 1.483 mmol)을 소량씩 부가하였다. 반응물을 -10 ℃까지 가온하였다. 약 5분 후에, 반응물을 다시 -78 ℃ 조에 돌려놓았다. THF (1 mL) 내 2-(아이오도메틸)-6-메톡시피리딘 (실시예 420, 단계 B, 0.387 g, 1.554 mmol)의 용액을 냉각된 반응 혼합물에 소량씩 부가하였다. 반응물을 실온까지 가온되도록 하고 1시간 동안 교반하였다. 반응 내용물을 포화 탄산수소나트륨에 쏟고 수성 층을 디클로로메탄 (3 x 50 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기물을 소듐 설페이트로 건조하고 진공에서 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피 (단계 구배 용리 디클로로메탄 내 5 내지 50% 디에틸 에테르)를 통해 표제 화합물을 더욱 극성인 부분입체이성질체로서 얻었다.

[5681] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.50 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.09 - 7.18 (m, 3H), 7.03 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.92 - 6.99 (m, 1H), 6.82 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.36 - 3.46 (m, 2H), 2.99 - 3.32 (m, 7H), 2.26 - 2.50 (m, 2H), 2.03 - 2.15 (m, 1H), 1.90 - 2.03 (m, 2H), 1.43 - 1.73 (m, 2H), 0.56 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 616.1 (M+1).

[5682] 실시예 421

[5683] (3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(1,1-디옥사이도이소티아졸리딘-2-일)부탄-2-일)-3-((6-메톡시피리딘-2-일)메틸)피페리딘-2-온

[5684] 

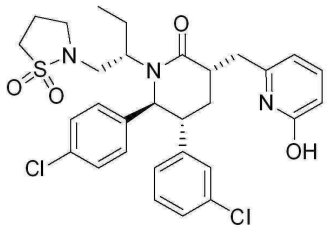
[5685] 실시예 420, 단계 C에 기술된 정제로부터, (3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(1,1-디옥사이도이소티아졸리딘-2-일)부탄-2-일)-3-((6-메톡시피리딘-2-일)메틸)피페리딘-2-온을 덜 극성인 부분입체이성질체로서 단리하였다.

[5686] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.46 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.31 Hz, 2H), 7.10 - 7.17 (m, 1H), 7.05 - 7.10 (m, 1H), 6.98 - 7.03 (m, 3H), 6.79 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.72 (dd, *J* = 3.8, 14.1 Hz, 1H), 3.30 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.09 - 3.26 (m, 4H), 3.00 - 3.08 (m, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.95 (ddd, *J* = 3.2, 10.2, 13.0 Hz, 2H), 2.68 (dd, *J* = 10.0, 14.2 Hz, 1H), 2.30 - 2.53 (m, 2H), 2.10 (q, *J* = 12.9 Hz, 1H), 1.85 - 2.01 (m, 2H), 1.57 - 1.63 (m, *J* = 2.2, 7.1 Hz, 1H), 0.53 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). 질량 스펙트럼

(ESI) m/z = 616.1 (M+1).

[5687] 실시예 422

[5688] (3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(1,1-디옥사이도이소티아졸리딘-2-일)부탄-2-일)-3-((6-히드록시피리딘-2-일)메틸)피페리딘-2-온

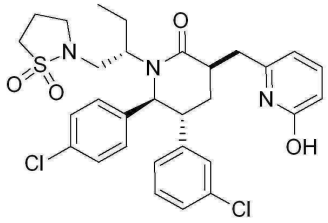
[5689] 

[5690] 클로로포름 (1.622 ml) 내 실시예 420, 단계 C (0.05 g, 0.081 mmol)의 생성물에 아이오도트리메틸실란 (0.046 ml, 0.324 mmol)을 부가하였다. 반응물을 50 ℃까지 가온하였다. 4시간 후에, 반응물을 포화 바이카르보네이트 (10 mL)로 퀀칭하고 디클로로메탄 (2 x 15 mL) 및 CH_2Cl_2 (1 x 15 mL) 내 5% MeOH로 추출하였다. 조합된 유기물을 소듐 설페이트로 건조하고 진공에서 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피 (디클로로메탄 내 0.5 내지 7.5% MeOH)를 통해 표제 화합물을 얻었다.

[5691] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.36 (dd, *J* = 6.7, 9.2 Hz, 2H), 7.28 (br s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.12 - 7.20 (m, *J* = 7.1 Hz, 3H), 7.05 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.46 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.03 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 4. 9 Hz, 1H), 3.64 - 4.03 (m, 1H), 3.40 - 3.57 (m, 1H), 2.85 - 3.34 (m, 8H), 2.74 (quin, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.25 - 2.50 (m, 2H), 1.91 - 2.17 (m, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.39 - 1.55 (m, 1H), 0.61 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 602.2 (M+1).

[5692] 실시예 423

[5693] (3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(1,1-디옥사이도이소티아졸리딘-2-일)부탄-2-일)-3-((6-히드록시피리딘-2-일)메틸)피페리딘-2-온

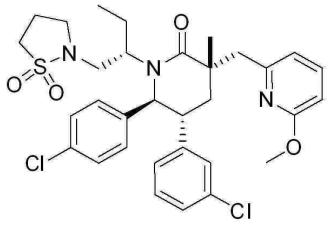
[5694] 

[5695] 실시예 422의 절차에 따라 실시예 421의 생성물을 이용하여, (3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(1,1-디옥사이도이소티아졸리딘-2-일)부탄-2-일)-3-((6-히드록시피리딘-2-일)메틸)피페리딘-2-온을 얻었다.

[5696] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.22 (dd, *J* = 6.6, 9.3 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.07 - 7.11 (m, 1H), 7.00 - 7.06 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.07 Hz, 2H), 6.70 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.29 (td, *J* = 6.7, 9.60 Hz, 1H), 3.18 (td, *J* = 6.7, 9.6 Hz, 1H), 3.11 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.87 - 3.04 (m, 3H), 2.76 - 2.86 (m, 1H), 2.71 (dd, *J* = 2.7, 14.4 Hz, 1H), 2.32 (quin, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.17 (q, *J* = 13 Hz, 1H), 1.84 - 1.99 (m, 2H), 1.37 - 1.58 (m, 2H), 0.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

[5697] 실시예 424

[5698] (3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(1,1-디옥사이도이소티아졸리딘-2-일)부탄-2-일)-3-((6-메톡시피리딘-2-일)메틸)-3-메틸피페리딘-2-온



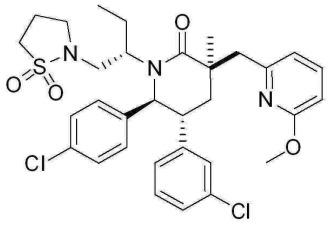
[5699]

[5700] sec-부틸리튬 (시클로헥산 내 1.4 M, 0.59 ml, 0.824 mmol)을 THF (3.92 ml) 내 (3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(1,1-디옥사이도이소티아졸리딘-2-일)부탄-2-일)-3-((6-메톡시피리딘-2-일)메틸)피페리딘-2-온 (실시예 420, 단계 C, 0.484 g, 0.785 mmol) 의 용액에 -78 ℃에서 부가하였다. 15분 후에 아이오도메탄 (0.098 ml, 1.57 mmol)을 부가하고 반응물이 실온까지 가온되도록 하였다. 반응 내용물을 포화 탄산수소나트륨 (20 mL)에 쏟고 디클로로메탄 (3 x 30 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기물을 소듐 설페이트로 건조하고 진공에서 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피 (10% 단계 구배 용리 헥산 내 30 내지 90% EtOAc)를 통해 표제 화합물을 1차 용리 부분입체이성질체로서 얻었다.

[5701] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로포름-d*) δ 7.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.92 - 7.15 (m, 5H), 6.88 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.04 - 3.25 (m, 7H), 2.98 (d, *J* = 14.7 Hz, 2H), 2.69 (t, *J* = 13.8 Hz, 1H), 2.21 - 2.44 (m, 2H), 1.89 (td, *J* = 7.4, 14.6 Hz, 1H), 1.75 (dd, *J* = 2.8, 13.6 Hz, 1H), 0.50 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 630.2 (M+1).

[5702] 실시예 425

[5703] (3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(1,1-디옥사이도이소티아졸리딘-2-일)부탄-2-일)-3-((6-메톡시피리딘-2-일)메틸)-3-메틸피페리딘-2-온



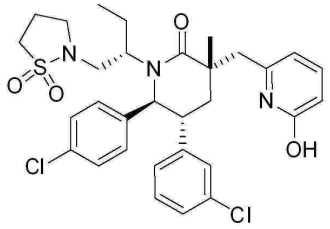
[5704]

[5705] 표제 화합물은 실시예 424에 기술된 정제로부터의 2차 용리부분입체이성질체이다.

[5706] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.53 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.03 - 7.13 (m, 2H), 6.87 - 7.03 (m, 3H), 6.84 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.86 - 4.00 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.43 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.26 - 3.39 (m, 2H), 3.14 - 3.26 (m, 3H), 2.96 - 3.05 (m, 2H), 2.91 (br. s., 1H), 2.31 - 2.51 (m, 2H), 2.14 - 2.23 (m, 1H), 2.02 - 2.12 (m, 1H), 1.95 (quind, *J* = 7.6, 14.8 Hz, 1H), 1.39 - 1.64 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 0.51 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 630.2 (M+1).

[5707] 실시예 426

[5708] (3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(1,1-디옥사이도이소티아졸리딘-2-일)부탄-2-일)-3-((6-히드록시피리딘-2-일)메틸)-3-메틸피페리딘-2-온



[5709]

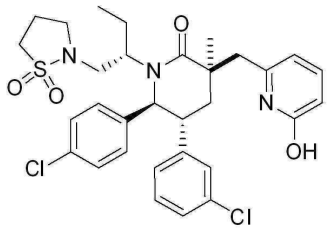
[5710] 실시예 422의 절차에 따라 실시예 424의 생성물을 이용하여, (3S,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-

((S)-1-(1,1-디옥사이도이소티아졸리딘-2-일)부탄-2-일)-3-((6-히드록시피리딘-2-일)메틸)-3-메틸피페리딘-2-온을 얻었다.

[5711] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.33 (dd, *J* = 6.7, 9.2 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.08 - 7.19 (m, 2H), 6.87 - 7.05 (m, 4H), 6.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.95 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.75 - 4.14 (m, 1H), 3.30 - 3.42 (m, 1H), 3.10 - 3.28 (m, 4H), 2.68 - 3.09 (m, *J* = 4.2 Hz, 4H), 2.26 - 2.50 (m, 3H), 1.89 - 2.06 (m, 1H), 1.53 - 1.70 (m, *J* = 3.2, 13.2 Hz, 2H), 1.49 (s, 3H), 0.52 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 616.1 (M+1).

[5712] 실시예 427

[5713] (3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(1,1-디옥사이도이소티아졸리딘-2-일)부탄-2-일)-3-((6-히드록시피리딘-2-일)메틸)-3-메틸피페리딘-2-온

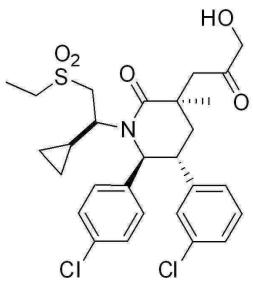
[5714] 

[5715] 실시예 422의 절차에 따라 실시예 425의 생성물을 이용하여, (3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(1,1-디옥사이도이소티아졸리딘-2-일)부탄-2-일)-3-((6-히드록시피리딘-2-일)메틸)-3-메틸피페리딘-2-온을 얻었다.

[5716] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.36 - 7.44 (m, 1H), 7.10 - 7.23 (m, 2H), 6.77 - 7.07 (m, 5H), 6.66 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.93 (dd, *J* = 9.8, 13.9 Hz, 1H), 3.29 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.20 (dt, *J* = 0.9, 7.5 Hz, 2H), 3.15 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 2.75 - 2.99 (m, 4H), 2.32 - 2.48 (m, 1H), 2.24 (t, *J* = 13.8 Hz, 1H), 1.98 - 2.10 (m, 1H), 1.88 - 1.96 (m, *J* = 2.9 Hz, 1H), 1.44 - 1.59 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 0.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 616.1 (M+1).

[5717] 실시예 428

[5718] (3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(에틸설포닐)에틸)-3-(3-히드록시-2-옥소프로필)-3-메틸피페리딘-2-온.

[5719] 

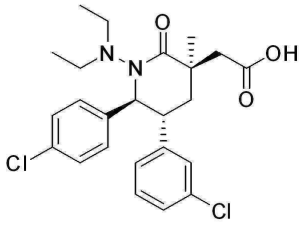
[5720] 옥살릴 클로라이드 (0.063 ml, 0.715 mmol)를 디클로로메탄 (1.9 ml) 내 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-시클로프로필-2-(에틸설포닐)에틸)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산 (실시예 349, 0.316 g, 0.572 mmol)의 용액에 부가하였다. 반응물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하였다. 상기 고체에 트리스(트리메틸실록시)에틸렌 (0.42 ml, 1.26 mmol)을 부가하고 반응물을 90 ℃에서 교반하였다. 2시간 후에, 반응물을 냉각하고, THF (1 mL) 및 HCl (1.4 M, 0.982 ml, 1.375 mmol)으로 채우고, 환류 온도에 30분 동안 올려두었다. 냉각 후에, 반응물을 물 (20 mL)에 쏟고 디클로로메탄 (3 x 20 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기물을 소듐 설페이트 상에서 건조하고 진공에서 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피 (단계 구배 용리 디클로로메탄 내 MeOH 내 1 내지 5% 2 M 암모니아)를 통해 표제 화합물을 얻었다.

[5721] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로포름-d*) δ 7.11 - 7.30 (m, 3H), 6.96 - 7.10 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 6.70 - 6.85

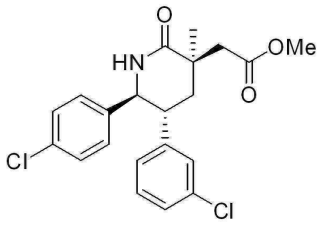
(m, 1H), 4.82 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.13 - 4.45 (m, *J* = 1.7 Hz, 3H), 3.15 (ddd, *J* = 2.9, 10.6, 13.6 Hz, 1H), 2.74 - 3.10 (m, 6H), 2.60 (br s, 1H), 2.28 (t, *J* = 13.8 Hz, 1H), 1.96 (dd, *J* = 3.1, 13.8 Hz, 1H), 1.77 (br s, 1H), 1.27 - 1.42 (m, 6H), 0.10 - 0.41 (m, 2H), -0.33 (br s, 1H), -1.01 (br s, 1H). 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 566.2 (M+1).

[5722] 실시예 429

[5723] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(디에틸아미노)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

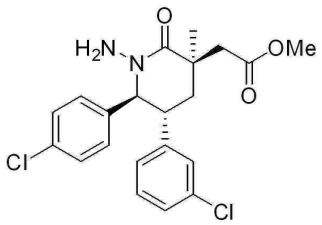
[5724] 

[5725] 단계 A. 메틸 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트

[5726] 

[5727] 소듐 퍼아이오데이트 (21.03 g, 98 mmol)를 아세토니트릴 (35.1 mL), 에틸 아세테이트 (35.1 mL) 및 물 (52.7 mL) 내 루테늄(III) 클로라이드 하이드레이트 (0.277 g, 1.229 mmol) 및 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸피페리딘-2-온 (4.6 g, 12.29 mmol; 실시예 71, 단계 D)을 함유하는 용액에 천천히 부가하면서 온도를 20℃ 미만으로 유지하였다. 생성된 혼합물을 이후 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 다음으로, 반응물을 여과하고 농축하고, 생성된 잔사를 에틸 아세테이트에 용해하여 추가로 처리하였다. 유기물을 물 및 염수로 세척하고, $MgSO_4$상에서 건조하고, 여과하고 농축하였다. 다음으로, 잔사를 소량의 에테르 및 메탄올의 혼합물 (1:1)에 용해하고 디에틸 에테르 (12.29 ml, 24.58 mmol) 내 (트리메틸실릴)디아조메탄의 2M 용액을 부가하였다. 이러한 용액을 이후 주변 온도에서 밤새 교반되도록 하였다. 용액을 농축하고 생성된 잔사를 실리카겔 (용리제: 헥산/에틸 아세테이트 0 내지 100%, 구배 용리) 상에서 정제하여 표제 화합물을 얻었다. 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 406 (M+1).

[5728] 단계 B. 메틸 2-((3R,5R,6S)-1-아미노-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트

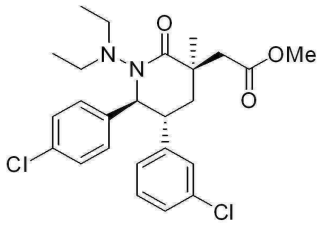
[5729] 

[5730] 미네랄 오일 내 60% 소듐 하이드라이드 (0.953 g, 23.82 mmol)의 현탁액을 DMF (25 mL) 내 메틸 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트 (실시예 429, 단계 A, 4.84 g, 11.9 mmol)의 용액에 부가하였다. 생성된 혼합물을 15분간 23 ℃에서 교반하였다. O-(2,4-디니트로페닐)히드록실아민 (4.74 g, 23.82 mmol)을 실온에서 부가하였다. 용액을 1시간 동안 실온에서 교반하고 이후 MeOH (1 mL)로 퀀칭하였다. 과량의 용매를 감압하에서 제거하고 잔사를 실리카 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여 (용리제: DCM 내 0 내지 5% MeOH; 단계식 구배) 표제 화합물을 얻었다.

[5731] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 421 (M+1), 443 (M+23).

[5732] 단계 C. 메틸 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(디에틸아미노)-3-메틸-2-옥소피페리딘-

3-일)아세테이트



[5733]

[5734] 에틸 아이오다이드 (67.1 ㎕, 0.831 mmol)를 DMF 내 메틸 2-((3R,5R,6S)-1-아미노-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트 (실시예 429, 단계 B, 35 mg, 0.083 mmol) 및 DIEA (145 ㎕, 0.831 mmol) 의 용액에 부가하였다. 생성된 혼합물을 80 ℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 역상 HPLC (Sunfire™ 분취 C_{18} OBD 10 ㎛ 컬럼; Waters, Milford, MA; 0.1% TFA를 갖는 40-90% 물/아세토니트릴 구배)에 의해 정제하였다. 요망하는 분획을 합치고 농축하여 표제 화합물을 얻었다.

[5735] 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 477 (M+1).

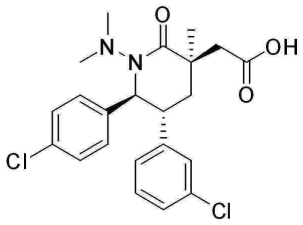
[5736] 단계 D. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(디에틸아미노)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산

[5737] 물/메탄올 (1:1) 내 메틸 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(디에틸아미노)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트 (실시예 429, 단계 C)의 용액을 리튬 하이드록사이드 (1N, 5 eq)로 실온에서 15시간 동안 처리하였다. 혼합물을 농축하고 역상 HPLC (Sunfire™ 분취 C_{18} OBD 10 ㎛ 컬럼; Waters, Milford, MA; 0.1% TFA를 갖는 40-90% 물/아세토니트릴 구배)에 의해 정제하였다. 이후 요망하는 분획을 합치고 농축하여 표제 화합물을 얻었다.

[5738] ^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 0.222 (t, *J*=7 Hz, 3 H) 1.179 (t, *J*=7 Hz, 3 H) 1.389 (s, 3 H) 2.143 (dd, *J* =14, 3.5 Hz, 1H) 2.200 (t, *J* =13.5 Hz, 1H) 2.570 (d, *J* =13.5 Hz, 1H) 2.713 (m, 1 H) 2.967 (d, *J*=13.5 Hz, 1 H) 3.116 (m, 1 H) 3.251 (m, 1 H) 3.519 (ddd, *J*=13, 11, 3.5 Hz, 1 H) 4.598 (d, *J*=11 Hz, 1 H) 6.972 (d, *J* =7 Hz, 1 H) 7.070 (m, 1 H) 7.099 - 7.16 (m, 2 H) 7.229 (m, 4 H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 463 (M+1), 485 (M+23).

[5739] 실시예 430

[5740] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-(디메틸아미노)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세트산



[5741]

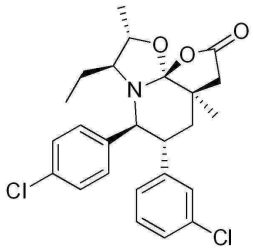
[5742] 메틸 2-((3R,5R,6S)-1-아미노-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)아세테이트 (실시예 429 단계 C)를 실시예 429에서 기술된 것과 유사한 절차에 의해, 단계 C의 에틸 아이오다이드 대신에 메틸 아이오다이드를 사용하여 처리하였다.

[5743] ^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 1.356 (s, 3 H) 2.088 (dd, *J*=14, 3.5 Hz, 1H) 2.166 (t, *J* =13.5 Hz, 1H) 2.599 (br s, 6H) 2.601 (d, *J* =13.5, 1H) (m, 7 H) 2.933 (d, *J* =13.5 Hz, 1 H) 3.429 (ddd, *J* =13, 10.5, 3.5 Hz, 1 H) 4.672 (d, *J* =10.5 Hz, 1 H) 6.965 (m, 1 H) 7.10 - 7.16 (m, 5 H) 7.206 (d, *J* =8.5 Hz, 2 H); 질량 스펙트럼 (ESI) m/z = 435 (M+1).

[5744] 실시예 431

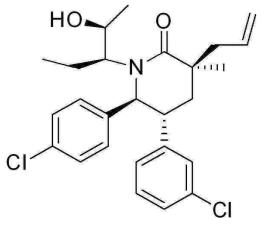
[5745] (2S,3S,5S,6R,7aR,10aS)-6-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-3-에틸-2,7a-디메틸헥사하이드로푸로[2,3-b]옥사

졸로[3,2-a]피리딘-9(5H)-온



[5746]

[5747] 단계 A: (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((2S,3S)-2-히드록시펜탄-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온

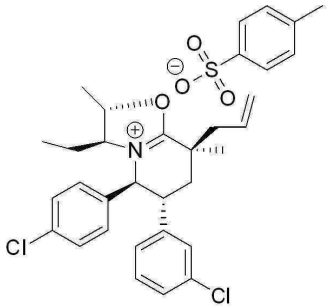


[5748]

[5749] L-셀렉트라이드™ (THF 내 1M, 5.24 ml, 5.24 mmol)을 THF (29.1 ml) 내 -10℃에서 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-((S)-2-옥소펜탄-3-일)피페리딘-2-온 (실시예 149, 단계 A, 2 g, 4.36 mmol)의 용액에 온도를 -7℃ 미만으로 유지하도록 주의하면서 부가하였다. 반응물을 40분 동안 교반하고 이후 60 mL 물 내 옥손(Oxone)™ (10.73 g, 17.45 mmol)의 수성 용액 내로 퀀칭하였다. 40℃ 부가 동안 온도가 40℃까지 치솟았음에 주의하였다. 물/얼음 조를 이용하여 반응물을 실온까지 냉각시키고 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이후 에틸 아세테이트로 희석하였다. 층을 분리하였고 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기물을 염수로 세척하고 $MgSO_4$상에서 건조하고, 여과하고 농축하였다. 미정제 물질을 고진공하에서 밤새 건조하였다. 헥산 내 10-20% 아세톤을 이용하는 컬럼 크로마토그래피에 의한 정제를 통해 표제 화합물을 얻었다.

[5750] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.21 - 7.27 (m, 2 H), 7.16 (ddd, *J*=8, 2, 1.2 Hz, 1 H), 7.10 (t, *J*=7.7 Hz, 1 H), 6.95 - 7.07 (m, 2 H), 6.93 (t, *J*=1.8 Hz, 1 H), 6.70 (dt, *J*=7.5, 1.2 Hz, 1 H), 5.80 - 5.92 (m, 1 H), 5.13 - 5.25 (m, 2 H), 4.66 (br s, 1 H), 4.37 (d, *J*=10.6 Hz, 1 H), 3.52 - 4.11 (m, 1 H), 3.20 (ddd, *J*=13.4, 10.5, 3.2 Hz, 1 H), 2.61 (d, *J*=7.4 Hz, 3 H), 2.11 - 2.30 (m, 1 H), 2.06 (t, *J*=13.7 Hz, 1 H), 1.95 (dd, *J*=13.7, 3.3 Hz, 1 H), 1.32 - 1.42 (m, 1 H), 1.22 (d, *J*=6.3 Hz, 3 H), 0.59 (br s, 3 H). LC/MS (M+H) m/z = 460.2.

[5751] 단계 B: (2S,3S,5S,6R,8S)-8-알릴-6-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-3-에틸-2,8-디메틸-2,3,5,6,7,8-헥사하이드로옥사졸로[3,2-a]피리딘-4-이움 4-메틸벤젠설포네이트



[5752]

[5753] 피리디늄 *p*-톨루엔설포네이트 (PPTS, 327 mg, 1.30 mmol)를 갖는 톨루엔 (43 mL) 내 (3S,5R,6S)-3-알릴-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((2S,3S)-2-히드록시펜탄-3-일)-3-메틸피페리딘-2-온 (실시예 431, 단계 A, 600 mg, 1.303 mmol)의 용액을 1시간 동안 딘-스타르크 조건 하에서 처리하였다. NMR에 의해 모니터링하여 약 95 내지 97% 완료가 표시된 경우, 반응물을 추가적인 3% (10 mg) PPTS로 처리하고 환류 온도에 30분 동안 돌려놓았다. 반응 혼합물을 고진공하에서 농축하고 그대로 후속 반응에서 사용하였다.

[5754] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15-7.10 (일련의 m, 12H), 5.89 (ddt, *J*=17.4, 10.3, 7.3, Hz, 1 H), 5.38 (d, *J*=11.0 Hz, 1 H), 5.36 (dd, *J*=16.9, 1.7 Hz, 1 H), 5.27 (dd, *J*=10.1, 2.1 Hz, 1 H), 5.17 (quin, *J*=6.3 Hz, 1 H), 4.12 (td, *J*=6.5, 2.6 Hz, 1 H), 3.97 (ddd, *J*=13.7, 11.0, 3.4 Hz, 1 H), 2.81 (ABX, J_{AB} = 13.7 Hz, J_{AX} = 7.1 Hz, 1H), 2.72 (ABX, J_{AB} = 13.7 Hz, J_{BX} = 7.8 Hz, 1H), 2.43 (t, *J*=13.2 Hz, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 1.99 (dd, *J*=13.3, 3.3 Hz, 1 H), 1.57 (d, *J*=6.1 Hz, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 0.95 (dqd, *J*=14.7, 7.3, 3.4 Hz, 1 H), 0.58 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H), 0.45 (dquin, *J*=14.7, 7.2, Hz, 1 H). LC/MS m/z = 442.2 (M+).

[5755] 단계 C: (2S,3S,5S,6R,7aR,10aS)-6-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-3-에틸-2,7a-디메틸헥사하이드로푸로[2,3-b]옥사졸로[3,2-a]피리딘-9(5H)-온

[5756] 아세트산 (2.89 mL, 50.4 mmol) 및 테트라-n-부틸암모늄 클로라이드 (35.0 mg, 0.126 mmol)을 갖는 디클로로메탄 (12 mL) 내 (2S,3S,5S,6R,8S)-8-알릴-6-(3-클로로페닐)-5-(4-클로로페닐)-3-에틸-2,8-디메틸-2,3,5,6,7,8-헥사하이드로옥사졸로[3,2-a]피리딘-4-이움 4-메틸벤젠설포네이트 (실시예 431, 단계 B, 775 mg, 1.261 mmol)의 용액을 0℃에서 $KMnO_4$ (797 mg, 5.04 mmol)을 물 내 용액으로서 (12 mL), 이후 물 세정으로서 (12 mL) 부가하여 처리하였다.

[5757] 20분 후에 0℃에서, 반응물을 15 mL 포화 $Na_2S_2O_3$를 부가하여 퀀칭하였다. 반응물을 150 mL의 에틸 아세테이트로 희석하고 층을 분리하였다. 유기상을 물 및 염수로 세척하고, $MgSO_4$상에서 건조하고, 셀라이트® (J.T. Baker, Phillipsberg, NJ, 규조토)를 통해 여과하고, 농축하였다. 샘플을 밤새 고진공하에서 배치하여 연행된 아세트산 (약 4 eq)과 함께 생성물을 얻었다. 분취액을 헥산 내 60-80% 에틸 아세테이트를 이용하여 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[5758] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.18 - 7.26 (m, 5 H), 7.07 - 7.16 (m, 2 H), 7.05 (dt, *J*=7.0, 1.7 Hz, 1 H), 3.92 (quin, *J*=6.1 Hz, 1 H), 3.84 (d, *J*=10.8 Hz, 1 H), 3.48 (d, *J*=17.4 Hz, 1 H), 3.34 - 3.42 (m, 1 H), 2.52 - 2.56 (m, 1 H), 2.34 (d, *J*=17.6 Hz, 1 H), 1.92 (ABX, J_{AB} = 13.9 Hz, J_{AX} = 13.2 Hz, 1 H), 1.82 (ABX, J_{AB}=13.9 Hz, J_{BX} = 2.9 Hz, 1 H), 1.43 (d, *J*=6.3 Hz, 3 H), 1.22 (s, 5 H), 0.41 (t, *J*=7.5 Hz, 3 H). LC/MS (M+H) m/z = 460.2.

[5759] 다음의 분석에서 본발명의 화합물은 HDM2 및 p53 사이의 상호작용의 저해를 나타낸다.

[5760] 균질 시간-분해 형광 분석 (**HTRF1 분석**)

[5761] ***시험관 내* HTRF 분석을 위한 표준 분석 조건은 검정색 384-웰 Costar 폴리프**로필렌 플레이트 내에서 50 ul 총 반응 부피로 1X PBS 완충액 pH 7.4, 1 mM DTT, 0.1% BSA, 2.5 nM GST-hMDM2 (aa 1-188), 5 nM 비오틴화된-p53 (aa 1-83), 1.8 nM SA-XLent (Cisbio; Bedford, MA), 0.6 nM 항-GST 크립테이트 단클론 항체 (Cisbio; Bedford, MA) 및 200 mM KF로 이루어졌다. 사람 MDM2의 아미노산 잔기 1-188은 대장균(*Escherichia coli*)에서 아미노-말단 글루타티온-S-트랜스퍼라제 (GST) 융합 단백질 (GST-hMDM2)로서 발현되었다. 사람 p53의 잔기 1-83은 대장균(*E. coli*)에서 아미노-말단 AviTag™-TrxA-6xHis 융합 단백질 (비오틴화된 p53)로서 발현되었다. 각각의 단백질은 친화성 크로마토그래피에 의해 세포 페이스트로부터 정제하였다.

[5762] **상세하게는, 10 uL의 GST-hMDM2를 10% DMSO 내 10 ul의 희석된 화합물 (다양**한 농도, 순차 희석된)과 함께 20분간 실온에서 항온처리하였다. 20 uL의 비오틴화된-p53을 GST-hMDM2 + 화합물 혼합물에 부가하고, 이후 실온에서 60분간 항온처리하였다. SA-XLent, 항-GST 크립테이트 항체 및 KF로 이루어진 10 uL의 검출 완충액을 GST-hMDM2, 비오틴화된-p53 및 화합물 반응물에 부가하고 실온에서 >4 시간 동안 평형에 도달하도록 방치하였다. 반응물 내 DMSO의 최종 농도는 2%였다. 시간-분해 형광 판독은 마이크로플레이트 다중라벨 판독기에서 측정하였다. 저해의 백분율을 뉴트린-3에 비교하여 계산하였다.

[5763] **HDM2 저해제의 효능이 증가될 수록, 개선된 HTRF 분석 (HTRF2 분석)이 유발**되었다. 모든 분석 조건은 상기 기술된 바와 동일하게 유지되었고, 예외로서 시약 농도에서 다음의 변화가 존재하였다: 0.2 nM GST-hMDM2 (1-188), 0.5 nM 비오틴화된-p53 (1-83), 0.18 nM SA-XLent, 및 100 mM KF.

[5764] 결과가 하기 표에 제공된다.

표 1

실시예	HTRF1 IC_{50} (μM)	HTRF2 IC_{50} (μM)
1	0.04	0.004
2	0.20	
3	0.06	0.01
4	0.19	
5	0.27	
6	0.04	
7	0.05	
8	0.04	
9	0.03	
10	0.07	
11	0.09	
12	0.04	
13	0.11	
14	0.29	
15	0.24	
16	0.07	
17	0.24	
18	0.11	
19	0.01	
20	0.07	
21	0.07	
22	0.49	
23	0.17	
24	0.57	
25	0.14	
26	0.13	
27	0.10	
28	0.18	
29	0.03	

[5765]

[5766]

실시예	HTRF1 IC_{50} (μM)	HTRF2 IC_{50} (μM)
30	0.03	0.004
31	0.05	
32	0.09	
33	0.41	
34	0.71	
35	0.15	0.03
36	4.3	
37	0.06	
38	0.19	
39	0.30	
40	0.17	
41	0.32	
42	0.41	
43	1.97	
44	0.45	
45	0.55	
46	0.27	
47	3.63	
48	1.37	
49	2.38	
50	0.83	
51	3.06	
52	1.70	
53	0.13	
54	2.09	
55	0.09	
56	1.89	
57	1.60	
58	0.70	
59	0.87	

[5767]

실시예	HTRF1 IC_{50} (μM)	HTRF2 IC_{50} (μM)
60	0.16	
61	0.31	
62	0.09	
63	0.43	
64	0.22	
65	0.02	0.003
66	0.31	
67	0.02	0.002
68	0.03	0.002
69	0.06	
70	0.13	
71	0.02	0.003
72	0.06	
73	0.03	0.006
74	0.07	
75	0.03	0.005
76	0.22	
77	0.26	
78	0.53	
79	0.58	
80	0.08	
81	0.49	
82	0.02	
83	0.03	
84	1.76	
85	1.98	
86	0.01	
87	0.02	
88	0.84	
89	0.08	

[5768]

실시예	HTRF1 IC_{50} (μM)	HTRF2 IC_{50} (μM)
90	0.04	
91	0.01	0.004
92	0.04	
93	0.01	0.003
94	0.01	
95	0.03	0.009
96	0.02	0.008
97	0.01	0.002
98	0.01	0.004
99	0.01	0.002
100	0.02	
101	0.02	0.006
102	0.05	
103	0.28	
104	0.04	
105	1.09	
106	0.19	
107	0.21	
108	0.11	
109	0.30	
110	0.34	
111	0.61	
112	0.23	
113	0.03	
114	0.03	
115	≤0.01	0.001
116	0.39	
117	0.71	
118	0.65	
119	0.12	

실시예	HTRF1 IC_{50} (μM)	HTRF2 IC_{50} (μM)
120	0.56	
121	0.05	
122	0.05	0.011
123	0.92	
124	0.02	
125	0.02	0.005

표 2

실시예	HTRF1 IC_{50} (μM)	HTRF2 IC_{50} (μM)
126		0.012
127		0.02
128	0.01	0.001
129	0.01	0.001
130	0.01	0.003
131	0.07	
132	0.12	0.070
133	0.01	0.002
134	0.01	0.002
135	0.01	
136	0.01	0.001
137	0.01	0.002
138	0.01	0.002
139	<0.01	0.001
140	0.01	0.004
141	<0.01	0.001
142	0.01	0.001
143	0.03	0.019
144	0.04	0.014

[5769]

[5770]

실시예	HTRF1 IC_{50} (μM)	HTRF2 IC_{50} (μM)
145	0.01	0.004
146	0.01	0.004
147	0.01	0.002
148	<0.01	0.001
149	0.04	0.006
150	0.01	0.002
151	0.02	0.006
152	0.01	0.001
153		0.002
154	0.01	0.002
155		0.011
156		
157	0.01	0.002
158	0.01	
159	0.01	0.002
160	0.01	
161	0.10	
162		0.006
163		0.053
164		0.049
165		0.026
166		0.044
167		0.064
168		0.058
169		0.002
170		0.106
171		0.028
172		0.001
173		0.015
174		0.002

[5771]

실시예	HTRF1 IC_{50} (μM)	HTRF2 IC_{50} (μM)
175		0.001
176		0.003
177		0.053
178	0.02	0.006
179	0.04	
180	0.03	0.008
181		0.002
182		0.004
183		0.003
184		0.013
185	0.02	0.002
186		0.007
187		0.003
188		0.001
189		0.003
190		0.005
191		0.001
192		0.001
193		0.001
194		0.005
195		0.002
196		<0.001
197		<0.001
198		<0.001
199		0.001
200		0.001
201		0.044
202		0.002
203		0.001
204		0.002

[5772]

실시예	HTRF1 IC_{50} (μM)	HTRF2 IC_{50} (μM)
205	0.01	0.001
206	0.01	0.003
207	0.04	0.009
208	0.02	0.007
209	0.07	0.009
210	0.01	0.002
211	0.02	0.004
212	0.03	0.005
213	0.03	
214	0.02	0.003
215	0.04	0.006
216	0.03	0.003
217	0.03	0.005
218	0.08	0.019
219	0.03	0.012
220	0.03	
221	0.02	0.003
222	0.01	0.001
223	0.02	0.004
224		0.001
225		0.002
226	0.09	
227	0.07	
228	0.04	
229		0.001
230	0.03	0.010
231	0.08	
232	0.08	
233	0.08	
234	0.05	0.011

[5773]

실시예	HTRF1 IC_{50} (μM)	HTRF2 IC_{50} (μM)
235	0.06	
236	0.01	
237	0.04	0.009
238		0.001
239		
240	0.05	
241	0.02	0.003
242	0.03	
243	0.03	
244	0.04	
245	0.03	0.009
246	0.02	0.003
247-A		0.100
247-B		0.371
248		0.100
249	0.03	0.006
250	0.01	0.001
251	0.01	0.001
252	0.06	
253		0.001
254		<0.001
255		<0.001
256	<0.01	<0.001
257		0.001
258	0.08	0.002
259		0.002
260		0.007
261		0.001
262	0.02	0.003

표 3

실시예	HTRF1 IC_{50} (μM)	HTRF2 IC_{50} (μM)
263		0.0002
264		0.0003
265		0.0005
266		0.0005
267		0.0003
268		0.0001
269		0.0001
270		0.0055
272		0.0001
273		0.0002
274		0.0002
275		0.0003
276		0.0005
277		0.0002
278		0.0002
279		0.0005
280		0.0006
281		0.0003
282		0.0002
283		0.0007
284		0.0015
285		0.0008
286		0.0006
287		0.0003
288		0.0135
289		0.0003
290		
291		
292		0.0009

[5774]

[5775]

실시예	HTRF1 IC_{50} (μM)	HTRF2 IC_{50} (μM)
293		0.0008
294		0.0007
295		0.0018
296		0.0044
297		0.0161
298		0.0013
299		0.0100
300		
301		0.0003
302		0.0004
303		0.0005
304		0.0003
305		0.0005
306		0.0003
307		0.0003
308		0.0001
309		0.0002
310		0.0002
311		0.0001
312		0.0112
313		0.0002
314		0.0001
315		0.0014
316		0.0029
317		0.0012
318		0.0029
319		0.0024
320		0.0005
321		0.0013
322		0.0001

[5776]

실시예	HTRF1 IC_{50} (μM)	HTRF2 IC_{50} (μM)
323		0.0002
324		0.0003
325		0.0016
326		0.0004
327		0.0004
328		0.0014
329		0.0016
330		0.0002
331		0.0002
332		0.0003
333		0.0002
334		0.0001
335		0.0003
336		0.0018
337		0.0006
338		0.0003
339		0.0003
340		0.0002
341		0.0002
342		0.0001
343		0.0002
344		0.0004
345		0.0002
346		0.0001
347		0.0003
348		0.0003
349		0.0001
350		0.0001
351		0.0001
352		0.0002

[5777]

실시예	HTRF1 IC_{50} (μM)	HTRF2 IC_{50} (μM)
353		0.0001
354		0.0001
355		0.0006
356		0.0009
357		0.0002
358		0.0001
359		0.0002
360		0.0003
361		0.0005
362		0.0010
363		0.0002
364		0.0003
365		0.0008
366		0.0001
367		0.0026
368		0.0019
369		0.0006
370		0.0004
371		0.0001
372		0.0002
373		0.0002
374		0.0002
375		0.0001
376		0.0010
377		0.0002
378		0.0001
379		0.0001
380		0.0006
381		0.0001
382		0.0002

[5778]

실시예	HTRF1 IC_{50} (μM)	HTRF2 IC_{50} (μM)
383		0.0005
384		0.0005
385		
386		0.0018
387		0.0070
388		
389		0.0014
390		
391		0.0050
392		0.1230
393		0.0007
394		0.0004
395		0.0005
396		0.0002
397		0.0002
398		0.0001
399		0.0001
400		0.0038
401		0.0015
402		0.0046
403		0.0040
404		0.0009
405		
406		
407		
408		0.0035
409		
410		0.0026
411		
412		

[5779]

실시예	HTRF1 IC_{50} (μM)	HTRF2 IC_{50} (μM)
413		0.0010
414		0.0238
415		0.0010
416		0.0027
417		0.0013
418		0.0183
419		0.0034
420		0.1230
421		0.1940
422		0.1040
423		0.0231
424		0.1300
425		0.2750
426		0.0526
427		0.1190
428		0.0041
429	0.01	0.0024
430	0.02	
431		0.0018

[5781] 본발명의 화합물을 시클린-의존성 키나제 저해제 $p21^{WAF1/CIP1}$의 활성화를 표시한다.

[5782] p21 TaqMan® 분석

[5783] hMDM2 및 p53 사이의 상호작용의 저해는 p53의 안정화 및 축적을 통해 p53 경로의 활성화를 야기한다. p53는 많은 유전자의 전사를 활성화시키며, 그 중 한 가지는 $p21^{WAF1/CIP1}$이다. hMDM2 저해제의 효능을 평가하기 위하여, 정량적 역전사 중합효소 연쇄 반응 (qRT-PCR 또는 TaqMan®)을 디메틸 설폭사이드 (DMSO)-처리된 대조군 세포에 비교하여 화합물-처리된 세포 내 p21 전사물의 수준을 측정하기 위해 사용하였다.

[5784] 제1일에, SJSA-1 세포를 100 ul의 성장 배지 (RPMI 1640; 10 mM HEPES; 1 mM 소듐 피루베이트; 1X 페니실린-스트렙토마이신-글루타민 (PSQ); 및 10% 소 태아 혈청 (모든 시약은 Invitrogen; Carlsbad, CA에서 입수))에서 96-웰 세포 배양 플레이트 내 $3x10^4$ 세포/웰의 밀도로 도말하였다. 세포를 밤새 37℃ 및 5% CO_2에서 배양하였다.

[5785] 제2일에, hMDM2 저해제를 DMSO (Sigma-Aldrich; St. Louis, MO)내에 순차 희석하였다. 5 ul의 각각의 화합물 희석물을 10% FBS를 함유하는 245 ul의 여과된 분석 배지(RPMI 1640, 10 mM HEPES, 1 mM 소듐 피루베이트, 및 1X PSQ)에 부가하였다. 대안적으로, 분석은 또한 10% 사람 혈청 또는 10% 마우스 혈청의 존재에서, 또는 어떤 혈청도 없도록 수행되었다. 성장 배지를 도말된 SJSA-1 세포로부터 제거하고 100 ul/웰의 분석 배지로 대체했다. 이후 희석된 저해제를 함유하는 100 ul의 배지를 각각의 웰에, 200 ul의 최종 부피가 되도록 부가하였다. 화합물 투여 적정은 DMSO 대조군과 함께 0.049 uM - 50 uM 범위의 최종 농도를 얻었다. 세포를 저해제의 존재에서 37℃ 및 5% CO_2 에서 7 시간 동안 배양하였다. 배양 기간의 마지막에, 배지를 세포로부터 제거하고, 플레이트를 -80℃에 저장하였다.

[5786] 제3일에, 총 RNA를 저해제- 및 DMSO-처리된 SJSA-1 세포로부터 Qiagen BioRobot Universal 워크스테이션을 이용하여 제조사로부터의 상기 RNeasy 96 BioRobot 8000 키트 프로토콜에 따라 (Qiagen; Valencia, CA) 정제하였고, 다음은 예외로 하였다: 프로토콜을 RLT 용해 완충액 첨가로 시작하며, DNase 처리를 삭제하고, Top 용리액

의 부가를 삭제하고, 최종 용리 부피를 120 ul로 변화시켰다. BioRobot Universal이 상기 RNA 추출 절차를 마친 후에, 각 웰로부터 총 RNA를 함유하는 수집 플레이트를 가볍게 원심분리하여 용리액을 튜브 바닥에 수집하였다.

[5787] 존재하는 p21 전사체의 수준을 측정하기 위해, qRT-PCR을 사용하였다. p21 및 항존(housekeeping) 유전자인, 글리세랄데히드 3-포스페이트 탈수소효소 (GAPDH) 둘 다의 수준을 각각의 저해제- 또는 DMSO-처리된 웰로부터 기술상 복제체인 총 RNA를 분석하였다. 각각의 qRT-PCR 분석 웰은 TaqMan® 한-단계 RT-PCR 마스터 믹스 시약 키트 (Invitrogen)로부터 다음의 성분들을 함유하였다: 10 ul의 2X TaqMan® Universal PCR 마스터 믹스, 0.5 ul의 40X Multiscribe™ 역전사효소/RNase 저해제 믹스, 1 ul의 p21 20X TaqMan® 유전자 발현 분석 (Invitrogen) 또는 1 ul의 GAPDH 20X TaqMan® 유전자 발현 분석 (Invitrogen), 그리고 5 ul의 총 RNA 및 3.5 ul의 DEPC-H_2O (EMD Chemicals; Gibbstown, NJ). qRT-PCR 반응은 비교 정량화 (델타 델타 Ct) 방법을 이용하여 다음의 주기 조건과 함께 Applied Biosystems Prism 7900HT 장비에서 분석되었다: 48℃에서 30분, 이후 95℃에서 10분, 이후 40 주기의 95℃에서 15초 및 60℃에서 1분. 데이터를 내부 대조로서 GAPDH를 그리고 교정제로서 DMSO-처리된 샘플을 이용하여, Applied Biosystems SDS2.2 소프트웨어를 통해 분석하였다. SDS2.2 소프트웨어는 비교 정량화 (RQ) 또는 p21 수준의 배수 증가를 각각의 처리된 샘플에 대해 DMSO 대조군에 비교하여 계산하였다. 최대 (100%) p21 배 유도가 기준 화합물의 최대 정합 곡선에 의해 확정되었다. 검사된 각각의 저해제 용량에서 p21 배 유도는 최대 백분율을 나타내는 값으로 전환되었다. 용량-반응 곡선을 XLFit 소프트웨어 (ID Business Solutions, Alameda, CA)를 이용하여 생성하여 검사된 각각의 저해제에 대해 IC_{50} 통과 값을 계산하였다.