

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.⁸

C07D 333/38 (2006.01)

C07D 333/34 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0002908

(43) 공개일자 2006년01월09일

(21) 출원번호 10-2005-7018637

(22) 출원일자 2005년09월30일

번역문 제출일자 2005년09월30일

(86) 국제출원번호 PCT/US2004/009268

국제출원일자 2004년03월26일

(87) 국제공개번호 WO 2004/092155

국제공개일자 2004년10월28일

(30) 우선권주장 60/459,228 2003년03월31일 미국(US)

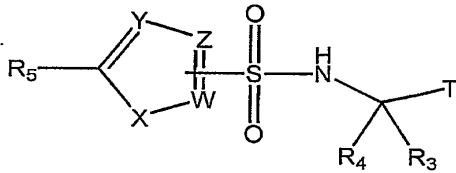
(71) 출원인 와이어쓰
미합중국 뉴저지 매디슨 파이프 지랄다-팜즈 (우편번호 07940-0874)

(72) 발명자 크래프트 안쏘니 프랭크
미국 펜실베이니아주 19047 랭혼 발리 코트 43
레스닉 린
미국 뉴저지주 08859 파를린 보렐 스퀘어 5
마이어 스코트 크리스찬
미국 뉴저지주 08807 브리지워터 롤링 놀스 웨이 310
디아만티디스 조지
미국 뉴저지주 07869 란돌프 래드케 로드 106
콜 드렉 세실
미국 뉴욕주 10956 뉴 시티 렌프루 로드 14
왕 텅즈홍
미국 뉴욕주 10970 포모노 마운틴 뷰 코트 2
갈란트 로코 존
미국 뉴저지주 07436 오클랜드 하퍼 스트리트 16
호크 폴리
미국 뉴저지주 08520 하이츠타운 데니스 코트 26
해리슨 보이드 린
미국 뉴저지주 08550 프린스톤 정선 휘스톤 코트 9
장 민성
미국 뉴저지주 07059 워렌 슈에만 테라스 31

(74) 대리인 김영관
신현문
홍동오
이범래
정상구

심사청구 : 없음

(54) 베타 아밀로이드 생산 억제제인 플루오로- 밋트리플루오로알킬-함유 헤테로사이클릭 설폰아미드
및 이의유도체



상기식에서,

T는 CHO, COR₈ 또는 C(OH)R₁R₂이고;

R₁ 및 R₂는 수소, 임의 치환된 저급 알킬, CF₃, 임의 치환된 알케닐 또는 임의 치환된 알키닐이고;

R₃은 수소 또는 임의 치환된 저급 알킬이고;

R₄는 (CF₃)_n알킬, (CF₃)_n(치환된 알킬), (CF₃)_n알킬페닐, (CF₃)_n알킬(치환된 페닐) 또는 (F)_n사이클로알킬이고;

n은 1 내지 3이고;

R₅는 수소, 할로젠, CF₃, Y=C인 경우 Y에 융합된 디엔, 또는 Y=C인 경우 Y에 융합된 치환된 디엔이고;

W, Y 및 Z는 C, CR₆ 또는 N이고, 단 하나 이상의 W 또는 Y 또는 Z가 C이어야 하고;

R₆은 수소, 할로젠 또는 임의 치환된 저급 알킬이고;

X는 O, S, SO₂, 또는 NR₇이고;

R₇은 수소, 임의 치환된 저급 알킬, 임의 치환된 벤질 또는 임의 치환된 페닐이고;

R₈은 저급 알킬, CF₃ 또는 임의 치환된 페닐이다.

또한, 본 발명은 베타 아밀로이드 생산을 억제하고 알츠하이머 질환 및 다운 증후군을 치료하기 위해 당해 화합물을 제조하고 사용하는 방법에 관한 것이다.

색인어

알츠하이머 질환, 베타 아밀로이드 생산 억제, 헤테로사이클릭 설펜아미드, 트리플루오로메틸화된, 불소화된, 다운 증후군

명세서

기술분야

본 발명은 베타 아밀로이드 생산 억제제인 플루오로- 및 트리플루오로알킬- 함유 헤테로사이클릭 설펜아미드 및 그의 유도체, 그의 제조 방법, 그를 포함하는 조성물 및 그를 사용하는 치료 방법에 관한 것이다. 특히, 본원의 억제제는 알츠하이머 질환 치료에 유용하다.

배경기술

알츠하이머 질환(AD)은 노년층에서 가장 잘 발생하는 치매(기억 상실)의 한 형태이다. 뇌에서 발견된 AD의 주요 병리학적인 병소는 반점과 혈관병증 형태인 베타 아밀로이드 단백질의 세포외 침착과 집합된 과인산화된 타우 단백질의 세포내 신

경섬유다발로 이루어진다. 최근 뇌에서 베타 아밀로이드 수치의 상승이 타우 병리에 선행할 뿐 아니라 인지력 쇠퇴에도 관련이 있음이 밝혀졌다. 베타 아밀로이드의 AD 유발 작용을 추가로 밝혀주는 최근 연구를 통해 집합적 베타 아밀로이드가 신경에 해로운 것으로 세포 배양에서 밝혀졌다.

베타 아밀로이드 단백질은 주로 39 내지 42개의 아미노산 펩티드로 이루어져 있고 프로테아제 베타와 감마 세크레타제의 연속 작용에 의해 아밀로이드 전구체 단백질(APP)이라 불리는 거대 전구체 단백질로부터 생산된다. 드물긴 하지만, 조기 AD의 발병인 경우, 전체 베타 아밀로이드 단백질이나 이의 더욱 집합적-프론 42 아미노산 이성체의 과생산 원인인 APP에서 유전자 변이가 원인이다. 더욱이, APP를 암호화하는 유전자를 가진 과잉염색체를 함유하여 베타 아밀로이드 수치가 상승된 다운 증후군 환자는 후기 AD의 진행을 피할 수 없다.

따라서, 베타 아밀로이드 생산을 억제하여 이와 관련된 상태로 인한 영향을 치료하는 데 유용한 조성물 개발이 여전히 요구되고 있다.

발명의 요약

본 화합물은 베타 아밀로이드 수치(예: AD, 다운 증후군)가 상승된 상태를 치료하는 데 유용하다. 당해 질환의 발병 위험이 있거나 질환으로 고통받는 환자들에게 당해 화합물을 전신 투여하여, 이러한 환자들의 뇌에서 독성인 베타 아밀로이드 집합체를 결과적으로 감소시켜 베타 아미로이드 단백질 수치를 저하시킨다.

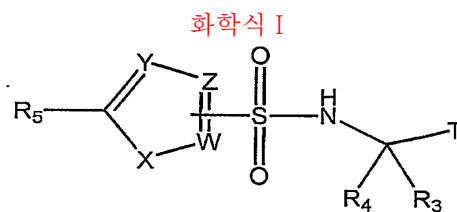
놀랍게도, 본 발명에 이르러 화학식 I의 트리플루오로알킬- 및 플루오로-함유 헥테로사이클릭 설폰아미드 화합물이 예상 외로 양호한 베타-아밀로이드 억제 활성을 갖는 것으로 밝혀졌다. 화학식 I의 화합물은 트리플루오로알킬이나 플루오로 그룹이 없는 대응하는 화합물과 비교 시, 산화에 대한 안정성(일상(Phase 1) 대사 안정성) 증가를 특징으로 한다. 더욱이, 본원에서 확인된 화학식 I의 화합물은 트리플루오로알킬이나 플루오로 그룹이 없는 대응 화합물과 비교 시, 대사 안정성 및 순환 반감기를 증가시킴으로써 생체활성이 증가하는 것으로 밝혀졌다.

더욱이, 화학식 I의 트리플루오로알킬- 및 플루오로-함유 화합물은, 대응하는 불소화되지 않은 화합물과 비교 시, 효능이 증가하는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 본 발명에 따른 화합물은 선행 화합물보다 더 적은 용량으로도 유효할 것으로 기대된다.

본 발명의 이러한 및 기타 측면은 다음의 본 발명의 상세한 설명을 읽음으로써 당업자에게 자명하게 될 것이다.

발명의 상세한 설명

제 1 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 이의 약제학적 제형, 및 뇌에서 베타 아밀로이드 단백질 수치의 상승으로 인해 AD 또는 기타 질환이 발병할 위험이 있거나 이러한 질환으로 고통받는 환자들의 베타 아밀로이드 생산을 조절하기 위한 이의 용도에 관한 것이다. 따라서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 및/또는 수화물 또는 이의 전구 약물을 제공한다:



상기식에서,

T는 CHO, COR₈ 및 C(OH)R₁R₂으로 이루어진 그룹에서 선택되고;

R₁ 및 R₂는 수소, 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, CF₃, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 및 치환된 알키닐로 이루어진 그룹에서 독립적으로 선택되고;

R₃은 수소, 저급 알킬 및 치환된 저급 알킬로 이루어진 그룹에서 선택되고;

R_4 는 $(CF_3)_n$ 알킬, $(CF_3)_n$ (치환된 알킬), $(CF_3)_n$ 알킬페닐, $(CF_3)_n$ 알킬(치환된 페닐), 및 $(F)_n$ 사이클로알킬로 이루어진 그룹에서 선택되고;

n 은 1 내지 3이고;

R_5 는 수소, 할로젠, CF_3 , $Y=C$ 인 경우 Y 에 융합된 디엔, 및 $Y=C$ 인 경우 Y 에 융합된 치환된 디엔으로 이루어진 그룹에서 선택되고;

W , Y 및 Z 는 C , CR_6 및 N 으로 이루어진 그룹에서 독립적으로 선택되고, 단 하나 이상의 W 또는 Y 또는 Z 가 C 이어야 하고;

R_6 은 수소, 할로젠, 저급 알킬, 및 치환된 저급 알킬로 이루어진 그룹에서 선택되고;

X 는 O , S , SO_2 , 및 NR_7 로 이루어진 그룹에서 선택되고;

R_7 은 수소, 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 벤질, 치환된 벤질, 페닐 및 치환된 페닐로 이루어진 그룹에서 선택되고;

R_8 은 저급 알킬, CF_3 , 페닐 및 치환된 페닐로 이루어진 그룹에서 선택된다.

당해 화합물에서, 바람직하게는 R_4 가 CF_3 , CF_3CH_2 , $CH(CH_3)CH_2CF_3$, $CH(CH_2CF_3)_2$ 또는 $CH(CF_3)_2$ 와 같은 $(CF_3)_n$ 알킬이다. 기타 바람직한 화합물로 R_4 가 $(F)_n$ 사이클로알킬, 바람직하게 $(F)_2$ 사이클로알킬, 더욱 바람직하게 $(F)_2$ 사이클로hexan 및 비사이클로[3.1.0]hexan, 및 가장 바람직하게 4,4-디플루오로-사이클로hexan 및 4,4-디플루오로비사이클로[3.1.0]-3-hexan인 화합물을 포함한다.

한 양태에서, T 는 $C(OH)R_1R_2$ 이고, R_1 및 R_2 는 수소이고, R_3 은 수소이고, R_4 는 $(CF_3)_2CH$, 바람직하게 R_4 는 S-입체구조이고, R_5 는 할로젠이고, 설포아미드와 함께 $W=C$, $X=S$, $Y=CH$, $Z=CH$ 가 티오펜 환의 C-2에 부착된다.

다른 양태에서, T 는 CHO 이고, R_1 및 R_2 는 수소이고, R_3 은 수소이고, R_4 는 $CH(CH_3)CH_2CF_3$ 이고, R_5 는 할로젠이고, 설포아미드와 함께 $W=C$, $X=S$, $Y=CH$, $Z=CH$ 는 티오펜 환의 C-2에 부착된다.

추가 양태에서, T 는 $C(O)R_8$ 이고, R_1 및 R_2 는 수소이고, R_3 은 수소이고, R_4 는 $CF_3CH_2(CH_3)CH$ 이고, R_5 는 할로젠이고, R_8 은 CH_3 이고, 설포아미드와 함께 $W=C$, $X=S$, $Y=CH$, $Z=CH$ 는 티오펜 환의 C-2에 부착된다.

또 다른 양태에서, T 는 $C(OH)R_1R_2$ 이고, R_1 및 R_2 가 수소이며, R_3 은 수소이고, R_4 는 $(CH_2CF_3)_2CH$ 이고, R_5 는 할로젠이고, 설포아미드와 함께 $W=C$, $X=S$, $Y=CH$, $Z=CH$ 가 티오펜 환의 C-2에 부착된다.

또 다른 양태에서, T 는 $C(OH)R_1R_2$ 이고, R_1 및 R_2 는 CH_3 이고, R_3 은 수소이고, R_4 는 $CF_3CH_2(CH_3)CH$ 이고, R_5 는 할로젠이고, 설포아미드와 함께 $W=C$, $X=S$, $Y=CH$, $Z=CH$ 가 티오펜 환의 C-2에 부착된다.

다른 양태에서, T 는 $C(OH)R_1R_2$ 이고, R_1 은 CH_3 이고, R_2 는 수소이고, R_3 은 수소이고, R_4 는 $(CF_3)_2CH$ 이고, R_5 는 할로젠이고, 설포아미드와 함께 $W=C$, $X=S$, $Y=CH$, $Z=CH$ 는 티오펜 환의 C-2에 부착된다.

추가 양태에서, T 는 $C(OH)R_1R_2$ 이고, R_1 및 R_2 는 수소이고, R_3 은 수소이고, R_4 는 $(F)_2$ 사이클로알킬이고, R_5 는 할로젠이고, 설포아미드와 함께 $W=C$, $X=S$, $Y=CH$, $Z=CH$ 는 티오펜 환의 C-2에 부착된다.

SO_2 그룹에 $W-X-Y-Z-C$ 헤테로사이클릭 환의 부착 지점은 본 발명에 의해 제한되지 않는다. 그러나, 한 바람직한 양태에서, 환은 탄소 원자를 통해 SO_2 그룹에 부착된다. 그러나, 환은 N 헤테로원자를 통해 부착될 수 있다.

본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 함유할 수 있고, 특정 화합물은 하나 이상의 비대칭(키랄) 중심을 포함하여 이로 인해 광학 이성체와 부분입체이성체가 생길 수 있다. 화학식 I의 입체 구조를 고려하지 않고, 화학식 I의 화합물이 하나 이상의 키랄 중심을 포함하는 경우, 적어도 β -아미노 알코올의 키랄 중심이 S-입체구조이다. 가장 바람직하게, N, R₃ 및 R₄가 부착된 탄소 원자는 S-입체구조이다. 그래서, 본 발명은 이러한 광학 이성체 및 부분입체이성체외; 라세미체 및 이의 분할, 거울상이성질체에서 순수한 입체이성체; R 및 S 입체이성체의 기타 혼합물, 및 약제학적으로 허용되는 염, 수화물 및 이의 전구 약물을 포함한다.

본원에 사용된 용어 "알킬"은 1 내지 10개의 탄소 원자, 바람직하게 1 내지 8개의 탄소 원자 및 가장 바람직하게 1 내지 6개의 탄소 원자를 가진 직쇄 및 분지쇄의 포화 지방족 탄화수소 그룹을 말하고; 본원에 사용된 용어 "저급 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄의 포화 지방족 탄화수소 그룹을 말하고; "알케닐"은 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합과 2 내지 8개의 탄소 원자, 바람직하게 2 내지 6개의 탄소 원자를 가진 직쇄 및 분지쇄 알킬 그룹을 나타내고자 하였으며; "알키닐" 그룹은 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합과 2 내지 8개의 탄소 원자, 바람직하게 2 내지 6개의 탄소 원자를 가진 직쇄 및 분지쇄 알킬 그룹을 나타내고자 하였다.

용어 "치환된 알킬", "치환된 알케닐", 및 "치환된 알키닐"은 할로젠, CN, OH, NO₂, 아미노, 아릴, 헤테로사이클, 치환된 아릴, 치환된 헤테로사이클, 알콕시, 치환된 알콕시, 아릴옥시, 치환된 아릴옥시, 알킬카보닐, 알킬카복시, 알킬아미노, 및 아릴티오로 이루어진 그룹에서 바람직하게 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체를 가진 상기와 같은 알킬, 알케닐, 및 알키닐 그룹을 말한다. 이러한 치환체는 부착물이 안정한 화학적 잔기를 이루는 경우 알킬, 알케닐, 또는 알키닐 그룹이 임의의 탄소에 부착될 수 있다.

본원에 사용된 용어 "사이클로알킬"은 안정한 환을 형성하는, 3개 이상의 탄소 원자를 포함하는 탄소계의 포화된 환을 나타낸다. 용어 사이클로알킬은 2개 이상의 사이클로알킬 그룹이 융합되어 안정한 멀티사이클 환을 형성하는 그룹을 포함할 수 있다. 바람직하게, 사이클로알킬은 약 4 내지 약 9개의 탄소 원자, 더욱 바람직하게 약 6개의 탄소 원자를 가지는 환을 의미한다.

본원에 사용된 용어 "치환된 사이클로알킬"은 수소, 할로젠, CN, OH, NO₂, 아미노, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴옥시, 치환된 알킬옥시, 알킬카보닐, 알킬카복시, 알킬아미노, 치환된 알킬아미노, 아릴티오, 헤테로사이클, 치환된 헤테로사이클, 아미노알킬, 및 치환된 아미노알킬로 이루어진 그룹에서 바람직하게 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체를 가진 상기와 같은 사이클로알킬 그룹을 나타낸다.

본원에 사용된 용어 "아릴"은 서로 융합되거나 연결된 단일 환 또는 다중 방향족 환으로, 융합되거나 연결된 환의 하나 이상의 부분이 접합된 방향계를 형성할 수 있는 탄화고리 방향계를 나타낸다. 아릴 그룹은 이에 제한되는 것은 아니지만, 페닐, 나프틸, 비페닐, 안트릴, 테트라하이드로나프틸, 페난트릴, 및 인단을 포함한다.

용어 "치환된 아릴"은 할로젠, CN, OH, NO₂, 아미노, 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴옥시, 치환된 알킬옥시, 알킬카보닐, 알킬카복시, 알킬아미노, 및 아릴티오로 이루어진 그룹에서 바람직하게 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체를 가진 상기와 같은 아릴을 의미한다.

용어 "디엔"은 2개의 이중 결합을 가지는 불포화된 탄화수소 또는 디올레핀을 말한다. 용어 "치환된 디엔"은 할로젠, CN, OH, NO₂, 아미노, 알킬, 치환된 알킬, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 알콕시, 치환된 알콕시, 아릴옥시, 치환된 아릴옥시, 알킬옥시, 치환된 알킬옥시, 알킬카보닐, 치환된 알킬카보닐, 알킬카복시, 치환된 알킬카복시, 알킬아미노, 치환된 알킬아미노, 아릴티오, 또는 치환된 아릴티오로 이루어진 그룹에서 바람직하게 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 치환된 디엔을 의미한다.

"디엔" 및 "치환된 디엔"이 R₅ 내용에 사용되는 경우, 치환된 디엔의 한 양태는 R₅ 및 Y에서 티오펜 환에 융합되어 벤조티오펜을 형성하는 3-클로로-1,3-부타디엔이다. 기타 적합한 디엔은 1,3-부타디엔- 및 2-트리플루오로메틸-1,3-부타디엔을 포함한다. 그러나, 기타 적합한 치환된 및 비치환된 디엔은 본원에 기술된 화합물 중에서 용이하게 선택될 수 있다.

용어 "치환된 벤질"은 벤젠 환이 할로젠, CN, OH, NO₂, 아미노, 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴옥시, 치환된 알킬옥시, 알킬카보닐, 알킬카복시, 알킬아미노, 및 아릴티오로 이루어진 그룹에서 바람직하게 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 치환된 벤질 그룹을 나타낸다.

본원에 사용된 용어 "헤테로사이클릭"은, 포화, 부분적으로 불포화 또는 불포화되고 탄소 원자와 N, O 및 S 원자로부터 바람직하게 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로 원자를 포함하는 안정한 4- 내지 7-원의 모노사이클 또는 안정한 멀티사이클의 헤테로사이클릭 환을 나타낸다. N 및 S 원자는 산화될 수 있다. 헤테로사이클릭 환은 또한 임의의 상기 정의된 헤테로사이클릭 환이 아릴 환과 융합된 임의의 멀티사이클 환을 포함할 수 있다. 헤테로사이클릭 환은 결과 구조가 화학적으로 안정한 경우 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에 부착될 수 있다. 이러한 헤테로사이클 그룹은 예를 들어, 테트라하이드로푸란, 피페리딘, 피페라지닐, 2-옥소피페리딘, 아제피딘, 피롤리딘, 이미다졸릴, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 모폴리닐, 인돌릴, 퀴놀리닐, 티에닐, 푸릴, 벤조푸라닐, 베조티에닐, 티아모폴리닐, 티아모폴리닐 설폰사이드, 이소퀴놀리닐 및 테트라하이드로티오피란을 포함한다.

본원에 사용된 용어 "치환된 헤테로사이클릭"은 할로젠, CN, OH, NO₂, 아미노, 알킬, 치환된 알킬, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 알콕시, 치환된 알콕시, 아릴옥시, 치환된 아릴옥시, 알킬옥시, 치환된 알킬옥시, 알킬카보닐, 치환된 알킬카보닐, 알킬카복시, 치환된 알킬카복시, 알킬아미노, 치환된 알킬아미노, 아릴티오 또는 치환된 아릴티오로 이루어진 그룹에서 바람직하게 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체를 가지는 상기와 같은 헤테로사이클릭을 나타낸다.

용어 "치환된 알킬" 또는 "치환된 알킬페닐"이 인용되는 경우, 알킬 그룹이나 대응하는 염기 화합물이 치환될 수 있다.

본원에 사용된 용어 "알콕시"는 OR 그룹을 나타내고, 여기서 R은 알킬이나 치환된 알킬이다.

본원에 사용된 용어 "아릴옥시"는 OR 그룹을 나타내고, 여기서 R은 아릴이나 치환된 아릴이다.

본원에 사용된 용어 "아릴티오"는 SR 그룹을 나타내고, 여기서 R은 아릴이나 치환된 아릴이다.

본원에 사용된 용어 "알킬카보닐"은 RCO 그룹을 나타내고, 여기서 R은 알킬이나 치환된 알킬이다.

본원에 사용된 용어 "알킬카복시"는 COOR 그룹을 나타내고, 여기서 R은 알킬이나 치환된 알킬이다.

용어 "아미노알킬"은 1 내지 8개의 탄소 원자를 함유하는 알킬 또는 치환된 알킬 그룹이 동일하거나 상이할 수 있으며 부착 지점이 질소 원자 위에 있는 2급 및 3급 아민을 의미한다.

용어 "할로젠"은 Cl, Br, F 또는 I를 나타낸다.

용어 "환" 구조는 환 구조 유형에 대한 다른 언급이 없는 경우, 단고리 구조, 분지형 고리 구조 및 융합된 고리 구조를 포함한다.

본 발명의 화합물은 약제학적으로 또는 생리적으로 허용되는 산 또는 염기로부터 유도된 염 형태로 사용될 수 있다. 이러한 염은 이에 제한되는 것은 아니지만, 예를 들어 아세트산, 젖산, 구연산, 주석산, 석신산, 푸마르산, 말레산, 말론산, 만델산, 말산, 염산, 브롬산, 인산, 질산, 황산, 메탄설폰산, 톨루엔설폰산염 및 유사한 것으로 공지된 허용되는 산 및 이의 혼합물과 같은 유기 및 무기 산과의 염을 포함한다. 기타 염은 디에탄올아민, 에틸렌디아민 및 나트륨(예: 수산화나트륨), 칼륨(예: 수산화칼륨), 칼슘(예: 수산화칼슘) 또는 마그네슘(예: 수산화마그네슘)과 같은 알칼리금속 또는 알칼리 토금속염을 포함한다.

본 발명의 기타 화합물의 이러한 염은 투여되어 생체내에서 활성 잔기로 전환되는 에스테르류, 카바메이트류 및 기타 통상적인 "전구 약물" 형태일 수 있다. 일반적으로 바람직한 양태에서, 전구 약물은 에스테르류이다[참조: 예: B. Testa and J. Caldwell, "Prodrugs Revisited: The Ad Hoc" Approach as a Complement to Ligand Design", Medicinal Research Reviews, 16(3):233-241, ed., John Wiley & Sons (1996)].

한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 티오펜설폰아미드, 더욱 바람직하게 5-할로 티오펜설폰아미드이고, 가장 바람직하게 1급 알코올의 측쇄에 β 분지를 함유한 5-할로티오펜 설폰아미드이다. 그래서, 화학식 I와 관련하여, 본 발명의 화합물은 바람직하게 R_1 및 R_2 가 수소이고; R_3 이 수소이고, R_4 가 S-입체 구조를 가진 $(CF_3)_2CH$ 이고, R_5 가 할로젠이고, 설폰아미드와 함께 $W=C$, $X=S$, $Y=CH$, $Z=CH$ 가 티오펜 환의 C-2에 부착되어 있다.

다른 양태에서, 화학식 I의 화합물은 푸란설폰아미드이다. 따라서, 화학식 I와 관련하여, 본 발명의 화합물은 X가 O인 구조를 가진다. 한 바람직한 양태에서, 푸란설폰아미드는 1급 알코올의 측쇄가 β 분지임을 특징으로 한다.

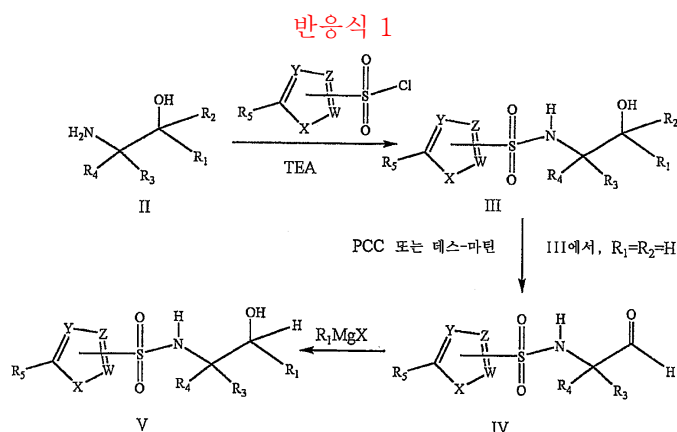
또 다른 양태에서, 화학식 I의 화합물은 피라졸 설폰아미드이다. 그래서, 화학식 I와 관련하여, 화합물은 X가 NR_7 이고, W는 N이고 Z와 Y가 C 또는 CR_6 인 구조를 가지며, 단, 하나 이상의 Y 또는 Z가 C이어야 한다.

본 발명의 이러한 및 기타 화합물은 하기의 반응식에 따라 제조될 수 있다.

합성

본 발명의 화합물은 유기 합성 분야에서 당업자에게 공지된 많은 방법으로 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물은 합성 유기 분야에서 공지된 합성 방법 또는 당업자에 의해 당해 방법을 변화시켜, 하기 기재된 방법을 사용하여 제조될 수 있다[참조: *Comprehensive Organic Synthesis*, "Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry", ed., I. Fleming, Pergamon Press, New York (1991); *Comprehensive Organic Chemistry*, "The Synthesis and Reactions of Organic Compounds", ed. J.F. Stoddard, Pergamon Press, New York (1979)]. 바람직한 방법은 이에 제한되는 것은 아니지만 하기 개요를 포함한다.

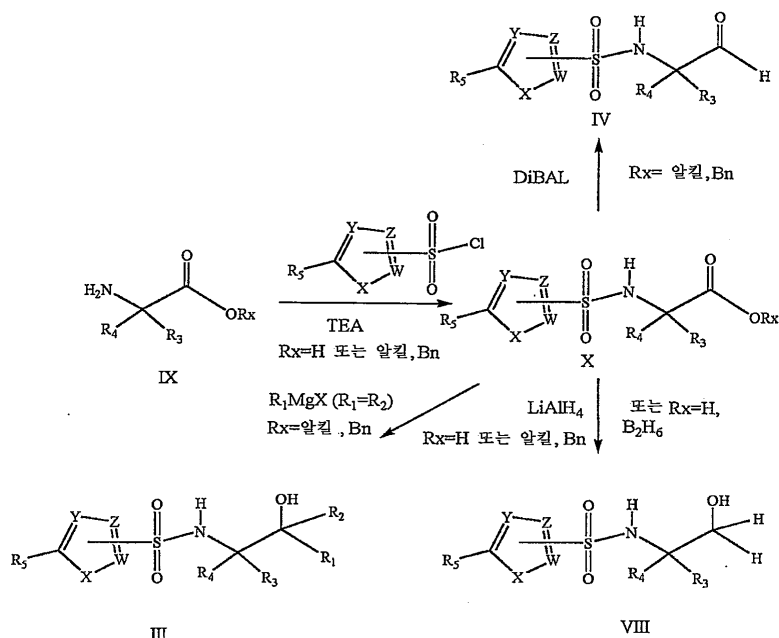
제 1의 제조 방법은 트리에틸아민(TEA)와 같은 염기 존재 하 적합한 용매에서 1,2-아미노알코올 II와 적합한 설폰일 할라이드를 반응시켜 화학식 III의 화합물을 수득하는 것이다. R_2 및 R_1 이 수소인 화합물에 대해, N-설폰일 1급 알코올을 피리디늄 클로로크로메이트(PCC), 데스 마틴 페리오디난(Dess Martin periodinane) 시약 [참조: D.B. Dess, J.C. Martin, *J. Org. Chem.*, 48:4155 (1983)] 또는 스웨른(Swern) 조건 [참조: Omura et al, *J. Org. Chem.*, 41:957 (1976)]으로 산화시켜, 그리나드 시약($RMgX$, 여기서 R은 유기 라디칼이고 X는 할로젠이다)과 반응할 수 있는 대응하는 알데하이드 IV를 수득하고, 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)로 분리될 수 있는 부분입체이성체의 혼합물인 2급 알코올 V를 수득한다 (반응식 1).



제 2의 제조 방법은 α -아미노산 또는 에스테르 IX를 트리에틸아민과 같은 염기의 존재 하, 적합한 용매에서 적합한 설폰일 할라이드와 반응시켜 화학식 X의 화합물을 수득한다(반응식 2). 중간생성물 N-설폰닐산 X($R_x=H$)는 수소화 리튬 알루미늄 ($LiAlH_4$), B_2H_6 또는 시아누리클로라이드/ $NaBH_4$ 와 같은 표준법을 사용하여 대응하는 1급 알코올 VIII ($R_1=R_2=H$)로 전환시킬 수 있다. 중간생성물 N-설폰닐 에스테르 X ($R_x=\text{알킬, Bn}$)는 또한 $LiAlH_4$ 와 같은 표준법을 사용하여 대응하는 1급 알코올 VIII ($R_1=R_2=H$)로 환원될 수 있다.

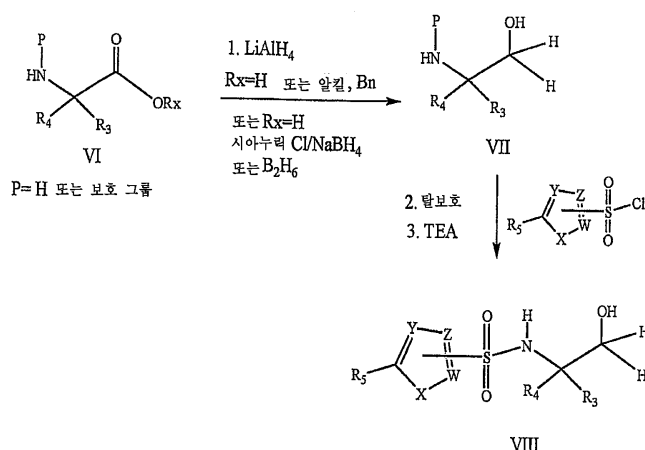
또는, 중간생성물 N-설폰닐 에스테르 X (Rx=알킬, Bn)는 DIBAL을 사용하여 알데하이드 IV로 전환시킬 수 있다. 최종적으로, 중간생성물 N-설폰닐 에스테르 X (Rx=알킬, Bn)는 2 당량의 그리나드 시약과 반응하여 $R_1=R_2$ 인 3급 알코올 III을 수득할 수 있다. 또는, R_1 이 R_2 와 동일하지 않은 3급 알코올 III에 대해, N-설폰닐산의 대응하는 바인렙(Weinreb) 아미드가 제조될 수 있고 후속으로 R_1MgX 및 R_2MgX 와 반응시킨다.

반응식 2



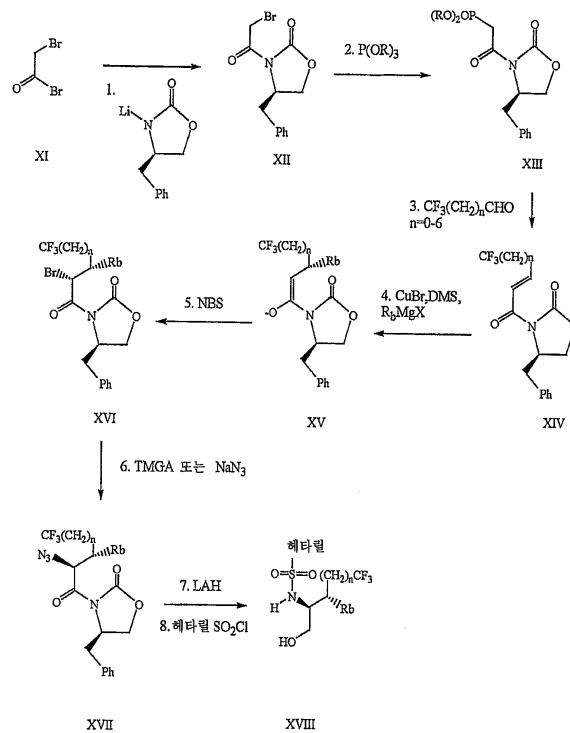
1급 알코올을 제조하기 위한 제 2의 방법의 변화에서, 일차로 α -아미노산 또는 에스테르(또는 이의 N-보호 유도체)가 대응하는 1급 1,2-아미노알코올 VII(앞 절에 개요된 방법을 사용)로 전환되고, 후속으로 탈보호(바람직한 경우)시킨 후, 적합한 설폰닐 할라이드(반응식 3)와 반응시켜 화학식 VIII의 화합물이 수득된다.

반응식 3



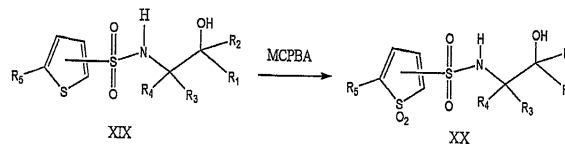
아미노산 측쇄에 베타 분지를 함유하는 비천연 α -아미노산으로부터 유도된 화합물의 제조에 있어서, Hruby(*Tet. Lett.* 38: 5135-5138 (1997))의 작업에 기초한 제조 방법은 반응식 4에 나타나 있다. 이 경로로 호너-에몬스 반응 과정을 통해 아실브로마이드 XI로부터 에반스 키랄 보조제의 α , β -불포화된 아미드 XIV를 형성시키고, 다음으로 생성된 에놀레이트 음이온 XV를 N-브로모석신아미드(NBS)로 포획하기 위해 유기 구리화합물을 접합 첨가하고, 브로마이드 XVI를 아지드 음이온(테트라메틸구아니디늄 아지드(TMGA)로 제공된) 또는 나트륨 아지드로 대체시켜 XVII를 수득하고 1,2-아미노 알코올을 환원시키고 설폰닐화하여 표적 화합물 XVIII를 수득하였다.

반응식 4



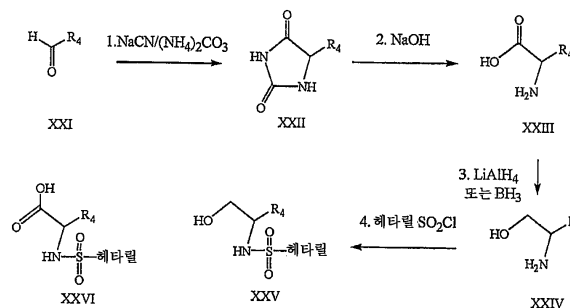
상기 알코올에서 설포아미드에 부착된 헤테로사이클이 티오펜인 경우, 대응하는 설포 유도체 XX는 티오펜 화합물 XIX를 3-클로로페록시벤조산(MCPBA)으로 산화시켜 수득될 수 있다 (반응식 5).

반응식 5



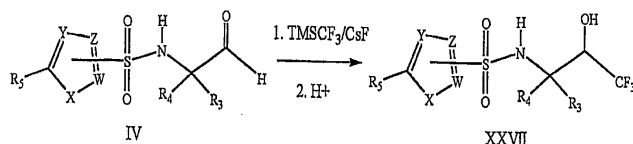
비천연 1,2-아미노알코올로부터 유도된 설포아미드의 다른 제조법은 스트렉커 α-아미노산 합성의 부커러(Bucherer) 수정법을 사용하는 것이다(반응식 6). 이 경로에서, 알데하이드 XXI는 시아니드 음이온 및 탄산암모늄과 반응시켜 히단토인 XXII를 수득하고, 이는 α-아미노산 XXIII로 가수분해된다. 다음으로, 당해 화합물을 XXIV로 환원시키고 설포닐화하여 목적하는 화학식 XXV의 화합물을 수득한다. 또는, 중간생성물 아미노산 XXIII를 일차로 설포닐화하여 XXVI를 수득하고, 다음으로 XXV로 환원시킨다. 라세미체 생성물 XXIII, XXV 또는 XXVI는 당업자에 의해 표준법을 사용하여 목적하는 S 거울상이성체로 분할할 수 있다.

반응식 6



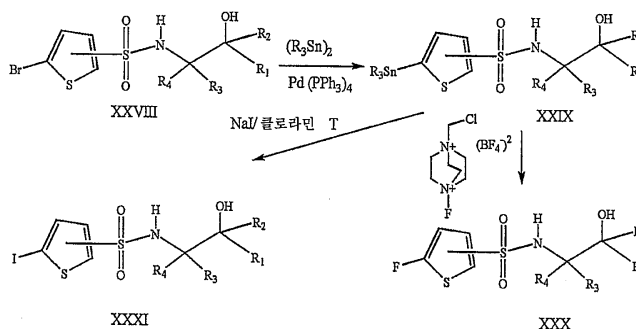
$R_1=H$ 및 $R_2=CF_3$ (화합물 XXVII)인 일련의 2급 알코올에서 1,2-아미노알코올로부터 유도된 설포아미드 제조 방법은 알데하이드 IV(반응식 1에서 제조된)를 시작물질로 하여 반응식 7에 나타나 있다.

반응식 7



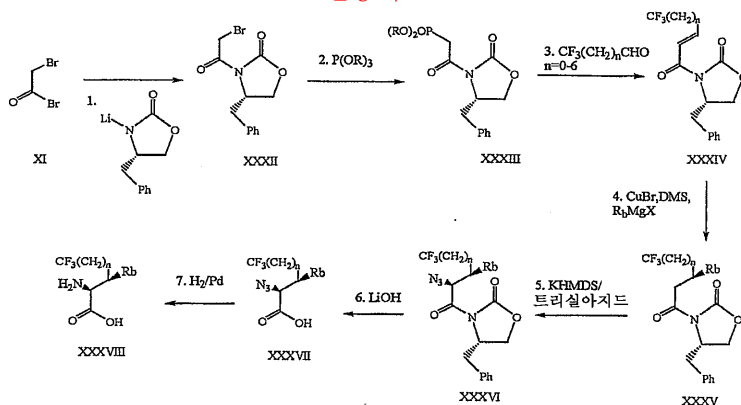
상기 알코올에서 설포아미드에 부착된 헤테로사이클이 티오펜인 경우, 대응하는 5-아이오도 및 5-플루오로-티오펜 유도체는, 5-브로모-티오펜 유도체 XXVIII(반응식 1로 수득된)를 5-트리알킬틴-티오펜 중간생성물 XXIX로 전환시켜 수득될 수 있고, 다음으로 요오드화 나트륨과 클로라민 T로 처리하여 5-아이오도-티오펜(XXXI) 또는 선택트플루오르 (SELECTFLUOR[®]) 시약(제조원: Aldrich Chem Co)으로 처리하여 5-플루오로-티오펜 아날로그(XXX)로 전환시킬 수 있다 (반응식 8).

반응식 8



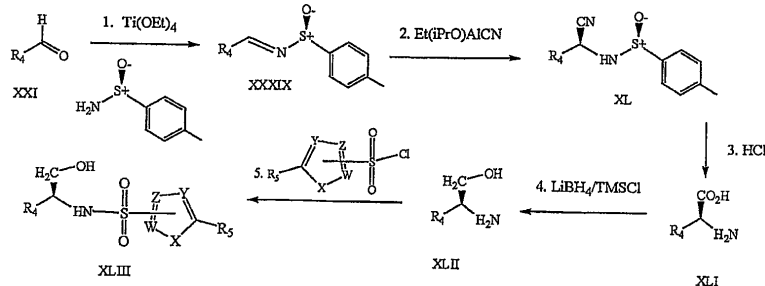
α -아미노산으로부터 유도된 키랄적으로 순수한 N-설포닐 1,2-아미노 알코올을 제조하는 다른 방법은 반응식 9에 나타나 있다. 이 방법은 초기에 호너-에몬스 반응 과정을 거쳐 브로모아세탈 브로마이드 XI로부터 에반스 키랄 보조제의 α , β -불포화된 아마이드 XXXIV의 형성이 관여한다. 유기구리화합물의 접합 첨가와 생성 에놀레이트 음이온의 양자화 XXXV가 수득되고, 다음으로 이는 대응하는 에놀레이트로 전환되고, 트리실아지드로 친전자적으로 아민화하여 주요 중간생성물 XXXVI가 수득된다[참조: J. Am. Chem. Soc. 109: 6881-6883(1987)]. 아지드 중간생성물 XXXVI는 다음으로 α -아지도산 XXXVII로 가수분해되고 키랄적으로 순수한 α -아미노산 XXXVIII로 환원되고, 이는 상기 방법(예: 반응식 2 또는 3)으로 대응하는 N-설포닐 1,2-아미노 알코올로 전환될 수 있다.

반응식 9

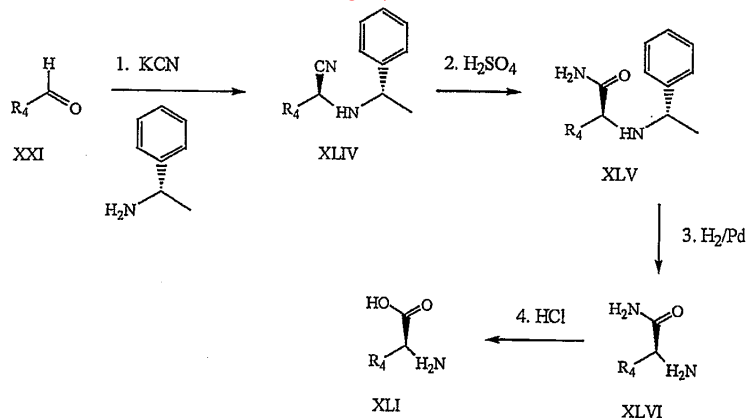


최종적으로, 키랄 N-설포닐 2-아미노 알코올 XLIII의 가능한 합성 전구체 중 하나인 키랄적으로 순수한 α -아미노산 XLI는 또한 반응식 10에 나타난 스트렉터 α -아미노산 합성의 비대칭 변화를 사용하여 제조될 수 있다[참조: J. Org. Chem. 61: 440-441(1996) and 11(J. Org. Chem. 54: 1055-1062(1989))].

반응식 10

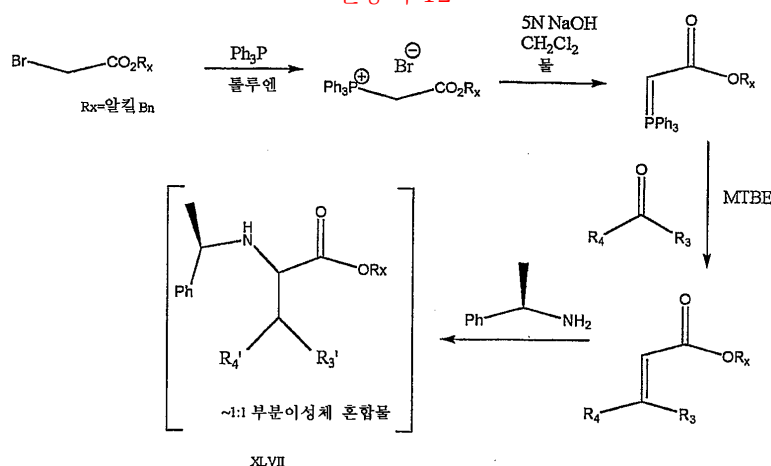


반응식 11



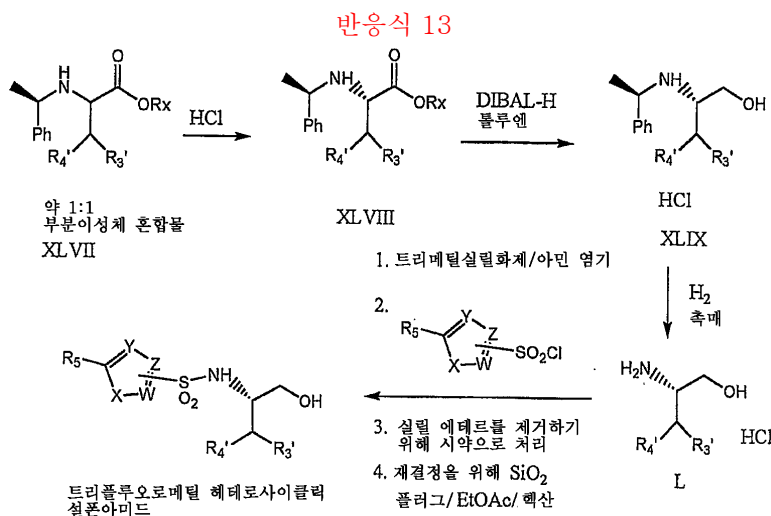
화학식 I에 따른 키랄적으로 순수한 트리플루오로알킬- 또는 플루오로-함유 헤테로사이클릭 설포아미드 화합물의 제조 방법은 반응식 12와 13에 나타나 있다. 반응식 12는 적합한 아미노에스테르 XLVII의 형성에 대해 문헌에 기재된 방법을 나타내었다[참조: W. H. Vine, et al, J Med Chem. 1981, 24: 1043-1047 and R. Keese, et al, Synthesis, 1996, 695-696]. 당업자는 문헌과 여기 기술된 바를 기초로 하여 목적하는 아미노에스테르에 따라 단계 3에서 R_4 , 및 R_3 에 선택된 치환체에 따라 다른 트리플루오로메틸 알데하이드를 용이하게 선택할 수 있고, 단계 4에서 다른 키랄 보조제를 용이하게 선택할 수 있고 또는 개요 단계 중 어느 하나에서 기타 시약, 치환체 또는 기타 반응 조건을 사용할 수 있다. 그러나, R_3 이 R_4 와 동일하지 않은 경우, 올레핀 이성체 혼합물은 단계 4 전에 분리를 필요로 하는 반응식 12의 단계 3에서 수득된다.

반응식 12



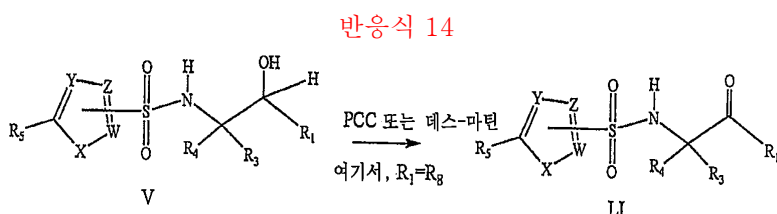
반응식 13에서, 아미노에스테르 XLVIII를 여과한다; 이 단계에서 재결정화는 문헌에서는 필수적인 것으로 기재되었으나 필요하지 않다. 중간생성물 아미노에스테르 XLVIII는 DIBAL-H로 N-벤질 아미노 알코올로 전환된다. N-벤질 아미노 알코올 XLIX는 적합한 촉매의 존재 하 수소화되어 아미노알코올 L이 수득된다. 촉매를 여과를 통해 제거하고 용액을 고체로 농축시켰다. 아미노알코올 L을 BSA/트리에틸아민/DMAP(또는 기타 적합한 제제, 예: TMSCl /아민 염기) 및 목적하는 헤테로사이클릭

테로사이클릭 설폰닐클로라이드로 설폰닐화시킨다. 반응은 실릴 에테르 그룹을 제거하기 위해 예를 들어 HCl/THF 수용액으로 처리하고 본 발명의 화학식 I의 키랄적으로 순수한 트리플루오로메틸-함유 헥테로사이클릭 설폰아미드를 결정화시키는 비율로 에틸 아세테이트/헥산으로 여과하였다(예: SiO₂ 플러그를 사용).



본 발명의 화합물을 제조하는 데 유용할 뿐 아니라, 반응식 13의 방법은 트리플루오로메틸- 및 플루오로 함유 화합물을 포함하여 트리플루오로 알킬-을 제조하는 데 용이하게 사용될 수 있다. 더욱 특히, 이 방법은 하나 이상의 키랄 중심과 알킬 그룹을 통해 하나 이상의 키랄 중심에 부착된 하나 이상의 트리플루오로알킬 또는 플루오로 그룹, 또는 사이클로알킬 그룹에 부착된 하나 이상의 플루오로 그룹을 포함하는 아미노에스테르의 부분입체이성체 혼합물로부터 기타 트리플루오로알킬-, 트리플루오로메틸- 또는 플루오로 함유 설폰아미드를 제조하는 데 유용할 수 있다. 본원에 정의된 바와 같이, 알킬 그룹은 키랄 중심에 하나 이상의 트리플루오로알킬과 직접 연결될 수 있다. 또는, 트리플루오로알킬은 치환된 알킬 그룹의 치환체 상에 위치할 수 있다.

또한, 본 발명의 화합물은 또한 2급 알코올 V를 피리디늄 클로로크로메이트(PCC) 또는 데스 마틴 페리오디난 시약과 반응시켜[참조: D. B. Dess, J. C. Martin, J. Org. Chem, 48: 4155(1983)], 대응하는 알데하이드 LI(반응식 14)를 수득하여 제조될 수 있다.



트리플루오로메틸화된 또는 불소화된 헤테로사이클릭 설폰아미드 화합물을 제조하는 다른 방법은 트리플루오로메틸화된 또는 불소화된 알데하이드를 탈수소제와 키랄 설피나미드와 반응시켜 트리플루오로메틸화된 또는 불소화된 키랄 설피나미드를 형성하는 것을 포함한다. 당업자는 본 방법에 사용되기에 적합한 탈수소화제를 용이하게 결정할 수 있고, 티타늄 에톡사이드, 황산마그네슘, 또는 4 Å 분자체와 같은 분자체를 포함하며 이에 제한되는 것은 아니다. 다음으로, 트리플루오로메틸화된 또는 불소화된 키랄 설피나미드를 시안화제로 처리하여 각각 트리플루오로메틸화된 또는 불소화된 부분입체 이성체인 α -아미노 니트릴을 형성할 수 있다. 본 발명에서 사용되는 시안화제는 당업자가 선택할 수 있고 에틸 이소프로폭시 알루미늄 시아이드 등을 포함한다. 다음으로, 트리플루오로메틸화된 또는 불소화된 부분입체 이성체인 α -아미노 니트릴을 분리할 수 있고 당업자에게 공지된 방법으로 임의 정제한다. 또는, 트리플루오로메틸화된 또는 불소화된 부분입체 이성체인 α -아미노 니트릴은 당업자에게 공지된 기술과 제제를 사용하여 각각 트리플루오로메틸화된 또는 불소화된 α -아미노산으로 가수분해될 수 있다. 다음으로, 트리플루오로메틸화된 또는 불소화된 α -아미노산을 당업자에게 공지된 기술과 제제를 사용하여 각각 트리플루오로메틸화된 또는 불소화된 β -아미노 알코올로 환원시킬 수 있다. 트리플루오로메틸화된 또는 불소화된 β -아미노 알코올을 헤테로사이클릭 설폰아미드 클로라이드와 반응시켜 본 발명의 대응하는 트리플루오로메틸화된 또는 불소화된 헤테로사이클릭 설폰아미드를 수득할 수 있다.

한 양태에서, 본 발명은,

- (a) 하나 이상의 키랄 중심과, 알킬 그룹을 통해 하나 이상의 키랄 중심에 부착된 하나 이상의 트리플루오로 메틸 또는 플루오로 그룹을 함유하는 아미노에스테르의 부분입체이성체 혼합물을 여과시키는 단계;
- (b) 당해 아미노에스테르를 톨루엔에 녹인 DIBAL-H로 처리하여 N-벤질 아미노 알코올을 수득하는 단계;
- (c) 수득된 N-벤질 아미노 알코올을 촉매로 수소화시켜 아미노 알코올을 수득하는 단계;
- (d) (c)의 아미노 알코올을 헤테로사이클릭 설폰일 클로라이드로 설폰닐화하는 단계; 및
- (e) (d)의 설폰닐화된 생성물을 결정화하여 키랄적으로 순수한 트리플루오로메틸화된 또는 불소화된 헤테로사이클릭 설폰아미드 화합물을 수득하는 단계를 포함하여, 트리플루오로메틸화된 또는 불소화된 헤테로사이클릭 설폰아미드 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

더욱 추가의 양태에서, 본 발명은,

- (a) 트리플루오로메틸화된 또는 불소화된 알데하이드를 탈수소화제 및 키랄 설펜아미드로 처리하여 트리플루오로메틸화된 또는 불소화된 키랄 설펜아미드를 수득하는 단계;
- (b) 수득된 트리플루오로메틸화된 또는 불소화된 키랄 설펜아미드를 시안화제로 처리하여 트리플루오로메틸화된 또는 불소화된 부분입체이성체 α -아미노 니트릴을 수득하는 단계;
- (c) 수득된 트리플루오로메틸화된 또는 불소화된 부분입체이성체 α -아미노 니트릴을 트리플루오로메틸화된 α -아미노 산으로 가수분해하는 단계;
- (d) 당해 트리플루오로메틸화된 또는 불소화된 α -아미노산을 트리플루오로메틸화된 또는 불소화된 β -아미노 알코올로 환원시키는 단계;
- (e) 당해 트리플루오로메틸화된 또는 불소화된 β -아미노 알코올을 헤테로사이클릭 설폰일 클로라이드와 반응시켜 트리플루오로메틸화된 또는 불소화된 헤테로사이클릭 설폰아미드를 수득하는 단계를 포함하여, 트리플루오로메틸화된 또는 불소화된 헤테로사이클릭 설폰아미드 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

사용 방법

화학식 I의 화합물은 베타 아밀로이드 생산의 억제제이다. 프로테아제 특이성 검사를 사용한 예비 연구에서, 화학식 I의 전형적 화합물이 프로테아제 활성과 관련하여 특이적 억제를 나타내었다. 그래서, 본 발명의 화합물은 베타 아밀로이드 수치의 조절이 치료적 이점을 제공하는 다양한 상태의 치료와 예방에 유용하다. 이러한 상태는, 예를 들어 아밀로이드 혈관병증, 아밀로이드 뇌혈관병증, 전신성 아밀로이드증, 알츠하이머 질환(AD), 더치 타입(Dutch type)의 아밀로이드증과 함께 유전성 뇌출혈, 봉입체 근염, 다운 증후군, 가벼운 인지력 손상(MCI) 등을 포함한다.

더욱이, 화학식 I의 화합물은 비정상적 베타 아밀로이드 수치와 관련된 상태의 진단에 유용한 시약을 생산하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물은 다양한 진단 검사에 유용할 수 있는 항체를 만드는 데 사용될 수 있다. 모노클론, 폴리클로, 재조합 및 합성 항체 또는 단편을 제조하는 방법은 당업자에게 공지되어 있다[참조: 예: E. Mark and Padlin, "Humanization of Monoclonal Antibodies", Chapter 4, *The Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 113, The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, Springer-Verlag (June, 1994); Kohler and Milstein and the many known modifications thereof; PCT Patent Application No. PCT/GB85/00392; British Patent Application Publication No. GB2188638A; Amit et al., *Science*, **233**:747-753 (1986); Queen et al., *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA*, **86**:10029-10033 (1989); International Patent Publication No. WO90/07861; and Riechmann et al., *Nature*, **332**:323-327 (1988); Huse et al, *Science*, **246**:1275-1281 (1988)]. 또는, 화학식 I의 화합물 자체를 이러한 진단 검사에 사용할 수 있다. 선택된 시약과 무관하게(예: 항체 또는 화학식 I의 화합물), 적합한 진단 포맷(예: 방사면역측정법 및 효소 면역 흡수 검사(ELISA))는 당업자에게 익히 공지되었고 본 발명의 양태에서 제한되지 않는다.

본 발명의 많은 화합물의 베타 아밀로이드 억제 활성을 억제자 유리 검사(RRA)를 사용하여 측정하였다(참조: 표 5). 화합물이 20 μ g/mL에서 루시페라제 활성이 1.5 배 이상 증가하고 비독성인 경우 RRA에서 활성인 것으로 간주된다.

추가로, 베타 아밀로이드 생산 억제자를 감지하는 세포, 무세포 및 생체내 스크리닝법이 당해 기술 분야에 공지되었다. 이러한 측정법은 방사면역측정법 및 효소 면역 흡수 측정법(ELISA) 등을 포함할 수 있다[참고: 예: P.D. Mehta, et al., Techniques in Diagnostic Pathology, vol. 2, eds., Bullock et al, Academic Press, Boston, pages 99-112 (1991), International Patent Publication No. WO 98/22493, European Patent No. 0652009, 및 US Patent Nos. 5,703,129 and 5,593,846]. 적합한 시험관내 또는 생체내 스크리닝 검사의 선택은 본 발명에서 제한되지 않는다.

약제학적 제형

본 발명의 화합물은 선택되는 특정 상태를 고려하여 임의의 바람직한 경로로 대상체에게 투여될 수 있다. 대상체는 사람, 애완동물(예: 개 및 고양이) 및 가축을 포함하여 적합한 임의 포유류를 의미하고, 이러한 대상체는 베타 아밀로이드 수치 조절이 바람직한 하나 이상의 상태에 있거나 위험이 것으로 인식된다. 따라서, 본 발명의 화합물은 많은 사람 및 동물 질환의 치료 및/또는 예방에 유용하다. 본원에서 사용된 "예방"은 상태의 위험이 있는 것으로 확인되거나 아직 진단되지 않고/않거나 아직 어떤 증상도 나타나지 않은 대상체의 증상을 예방하는 것을 말한다.

이러한 화합물은 예를 들어 경구, 주입, 흡입(경구, 비강내 및 기관내를 포함), 정맥, 피하, 근육내, 설하, 두개내, 경막외, 기관내, 직장, 질 등의 임의의 적합한 경로로 전달되거나 투여될 수 있다. 더욱 바람직하게, 화합물을 경구 흡입 또는 적합한 비경구 경로로 전달할 수 있다. 화합물은 생리적으로 허용되는 통상의 약제학적 담체와 배합하여 제형화될 수 있다. 임의로, 본 발명의 하나 이상의 화합물은 기타 활성 억제제와 혼합될 수 있다.

적합한 생리적으로 허용되는 담체는 당업자에 의해 용이하게 선택될 수 있다. 예를 들어, 적합한 고체 담체는 향료, 윤활제, 가용화제, 현탁화제, 충전제, 유동화제, 압축 보조제, 결합제 또는 정제 붕괴제 또는 캡슐화 물질 등으로 작용할 수 있는 하나 이상의 물질을 포함한다. 산제에서, 담체는 정교히 분할된 고체이고, 이는 정교히 분할된 활성 성분과의 혼합물이다. 정제에서, 활성 성분은 적합한 비율로 필요한 압축성을 가진 담체와 혼합되고 목적하는 모양과 크기로 압축된다. 산제와 정제는 바람직하게 99% 이하의 활성 성분을 포함한다. 적합한 고체 담체는 예를 들어, 인산칼슘, 제2인산칼슘, 마그네슘 스테아레이트 탈크, 전분, 당(예: 락토스 및 수크로스), 세룰로오스(예: 미결정질 세룰로오스, 메틸 세룰로오스, 나트륨 카복시메틸 세룰로오스), 폴리비닐피롤리딘, 저융점 왁스, 이온 교환 수지, 및 카올린을 포함한다.

액상 담체는 용액, 현탁액, 에멀전 시럽 및 팅크제를 제조하는 데 사용될 수 있다. 본 발명의 활성 성분을 물, 유기 용매, 약제학적으로 허용되는 오일 또는 지방 또는 이들 둘 다의 혼합물과 같은 약제학적으로 허용되는 액상 담체에 용해시키거나 현탁할 수 있다. 액상 담체는 가용화제, 유화제, 완충제, 현탁화제, 증점제, 점성 조절제, 안정화제 또는 오스모-조절제와 같은 기타 적합한 약제학적 첨가제를 함유할 수 있다. 경구 및 비경구 투여에 적합한 액상 담체의 바람직한 예는 물(특히 상기와 같이, 예를 들어 세룰로오스 유도체, 바람직하게 나트륨 카복시메틸 세룰로오스 용액과 같은 첨가제를 함유하는), 알코올(1가 알코올 및 다가알코올로 예를 들어 글리콜을 포함하는) 및 이의 유도체 및 오일(예: 분획화된 코코넛 오일, 콩기름, 옥수수유, 땅콩유, 참기름)을 포함한다. 비경구 투여용 담체는 또한 에틸 올레에이트 및 이소프로필 미리스테이트와 같은 오일성 에스테르일 수 있다. 무균의 액상 담체가 비경구 투여용 무균 액상 형태의 조성물에 사용된다.

임의로, 약제학적 조성물 제조에 통상적으로 사용되는 첨가제는 본 발명의 조성물에 포함될 수 있다. 이러한 성분은 예를 들어 감미제 또는 기타 향료, 착색제, 방부제 및 항산화제(예: 비타민 E, 아스코르브산, BHT 및 BHA)를 포함할 수 있다.

무균의 용액 또는 현탁액인 액상 약제학적 조성물은 예를 들어, 근육내, 복강내 또는 피하주사에 사용될 수 있다. 무균 용액은 또한 정맥 내 투여될 수 있다. 경구 투여는 액상이나 고체 조성물 형태일 수 있다.

적합하게, 흡입제용으로 제조하는 경우, 약제학적 조성물을 본 발명의 화합물을 액상 단일 용량으로 제조하고 전달에 적합한 약제학적 비히클은 자동화된 스프레이 펌프, 취입을 위한 건조 분말이 있다. 에어로졸로 사용되기 위해서, 본 발명의 화합물은 예를 들어 디클로로디플루오로메탄, 이산화탄소, 질소, 프로판 등과 같은 가스 또는 액상 추진제를 필요하거나 바람직한 경우, 공용매 및 습윤제와 같은 통상의 성분과 함께 가압된 에어로졸 용기에 제형화되고 포장된다. 예를 들어, 본 발명은 1, 2개 이상의 작동기에서 경구 또는 비강 흡입을 위한 정량식 전달을 제공한다. 적합하게 용량은 1 또는 2개의 작동기로 전달된다. 그러나, 기타 적합한 전달 방법은 용이하게 결정될 수 있다.

바람직한 약제학적 조성물은 단일 용량 형태, 예를 들어 정제 또는 캡셀 형태이다. 이러한 형태에서, 조성물은 적합한 양의 활성 성분을 포함하는 단일 용량으로 하위분할되어 있다; 단일 용량 형태는 포장된 조성물, 예를 들어 포장된 분말, 바이알, 앰플, 충전된 주사기 또는 액체를 포함하는 사세(sachet)일 수 있다. 단일 용량 형태는 예를 들어 캡셀이나 정제 자체일 수 있거나 포장 형태의 적합한 수의 임의의 조성물일 수 있다.

본원에 기재된 바와 같이 본 발명의 화합물의 치료적으로 또는 예방적으로 유효량은 질환, 예를 들어 AD의 증상을 경감시키거나 증상의 개시를 억제하거나 더욱 심각한 증상의 개시를 억제하는 화합물의 양을 말한다. 화합물의 유효량은 제형과 전달 경로에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 약물의 생리적으로 등가 양을 전달하기 위해서 고용량은 주사 또는 흡입을 위해 제형화된 화합물 보다 경구용인 경우 해당한다. 적절하게, 본 발명의 화합물의 개별 용량(즉, 단위 당)은 약 $1\mu\text{g/kg}$ 내지 약 10g/kg 의 범위이다. 그러나, 본 발명의 화합물이 본 발명의 트리플루오로알킬이나 플루오로 치환체가 존재하지 않는 유사 화합물과 비교시 생활성이 향상되기 있기 때문에 용량은 저 용량 범위, 예를 들어 약 $1\mu\text{g/kg}$ 내지 약 200mg/kg , 더욱 바람직하게 $10\mu\text{g/kg}$ 내지 약 10mg/kg , 및 가장 바람직하게 약 $100\mu\text{g/kg}$ 내지 약 1mg/kg 의 범위로 선택될 수 있다. 바람직하게, 이러한 양은 일일 제공된다. 그러나 특정 인지력 결핍이나 기타 상태의 치료 또는 예방에 사용되는 양은 해당 의사에 의해 주관적으로 결정될 수 있다. 관련된 변화는 특정 인지력 결핍 및 크기, 나이 및 환자의 반응 패턴을 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 화합물의 활성 프로파일 및 효능을 기초로 하여 사람에게 일일 약 375 내지 500mg을 출발 용량으로 하여 점차적으로 증가시켜 일일 약 1000mg 용량을 투여함으로써 목적하는 용량 수준을 제공할 수 있다.

또는, 서방형(sustained delivery) 장치의 사용이 환자가 날마다 약을 섭취해야 할 필요성을 피하는 데 바람직할 수 있다. "서방형"은 활성 성분 방출의 지연, 즉 본 발명의 화합물이 전달 환경에 위치할 때까지 약제 방출을 억제시키는 것을 의미한다. 당업자는 적합한 서방형 장치를 알고 있다. 적합한 서방형 장치의 예로, 하이드로겔(참조: 미국 특허 제5,266,325호; 제4,959,217호; 및 제5,292,515호), 알자(미국 특허 번호 제4,295,987호 및 제5,273,752호) 또는 머크(유럽 특허 제314,206호) 등에 기재된 바와 같은 삼투 펌프; 에틸렌메타크릴레이트(EMA) 및 에틸렌비닐아세테이트(EVA)와 같은 소수성 막 물질; 생흡수성 중합체 시스템[참조: 예: 국제 특허 공보 WO 제98/44964호, Bioxid and Cellomeda; 미국 특허 제5,756,127호 및 제5,854,388호]; 예를 들어 폴리에스테르, 폴리아나하이드라이드 또는 젯산/글리콜산 공중합체(참조: 예: 미국 특허 제5,817,343호(알케메스 인토포레이티드))로 이루어진 것으로 기재되어 있는 기타 생흡수성 임플란트 장치를 포함한다. 이러한 서방형 장치로 사용되기 위해 본 발명의 화합물은 본원에 기술된 바와 같이 제형화될 수 있다.

다른 측면에서, 본 발명은 생성물을 전달하기 위한 약제학적 키트를 제공한다. 적절하게, 키트는 목적하는 전달 경로에 맞게 제형화된 화합물과 함께 포장이나 컨테이너를 포함한다. 예를 들어, 키트가 흡입 투여용이라면 흡입으로 정해진 양을 에어로졸이나 스프레이 전달 형태로 제형화한 본 발명의 화합물을 함유하는 현탁액을 포함할 수 있다. 적절하게 키트는 용법에 대한 설명서와 활성 약제에 대한 삽입물을 포함할 수 있다. 임의로, 키트는 생성물의 순환 수치를 모니터링하기 위한 설명서 및 예를 들어 시약, 웰 플레이트, 컨테이너, 마커 또는 라벨 등을 포함하여 검사용 물질을 추가로 포함할 수 있다. 이러한 키트는 목적하는 적응증 치료를 위해 적합한 방법으로 포장된다. 또한, 키트는 예를 들어 스프레이 펌프나 기타 전달 장치의 사용을 위한 설명서를 포함할 수 있다.

이러한 키트에 적합한 기타 성분은 당업자가 목적하는 적응증과 전달 경로를 고려하면 용이하게 자명해 질 것이다. 용량은 예정된 기간이나 처방된 기간 동안 날마다, 주마다 또는 달마다 반복될 수 있다.

실시예

다음 실시예는 본 발명의 대표적 화합물의 제조 및 활성을 예시하고 스크리닝 검사에서 이의 효능을 예시하기 위해 제공되었다. 당업자는 다음 실시예에서 제공된 특정 시약과 조건을 이해할 것이며, 이러한 시약과 조건은 본 발명에서 제한되지 않는다.

실시예 1

5-클로로-N-[(1S,2R)-4,4,4-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-메틸부틸]티오펜-2-설폰아미드

A. 방법 1.

1. 2-메틸-4,4,4-트리플루오로부탄알

0 °C에서 염화메틸렌 (CH₂Cl₂) (125 mL)에 녹인 2-메틸-4,4,4-트리플루오로-1-부탄올 (7.5 g, 53 mmol)에 테스-마틴 페리오디난(26.5 g, 63.3 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 °C로 가온 하 20분 동안 교반하였다. 이 혼합물에 디에틸 에테르(Et₂O - 200 mL)를 첨가하고 중탄산나트륨(NaHCO₃) (200 mL)의 포화 수용액과 100 mL 물에 녹인 Na₂S₂O₃ (29.0 g, 185 mmol)의 용액을 첨가하였다. 양 상이 균질해질 때까지 유백색(milky white) 혼합물을 교반하였다. 상을 분리하고 유기 추출물을 NaHCO₃ (25 mL) 포화 수용액과 1 N Na₂S₂O₃ (25 mL) 수용액으로 세척하고 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 건조시켰다. 용매를 대기압에서 증류시켜 제거하여 2-메틸-4,4,4-트리플루오로부탄알 (6.5 g, 88%)을 수득하였다. ¹H 핵 자기 공명 (NMR) 스펙트럼은 문헌에 기재된 것과 일치한다[참조: *J. Fluorine Chem.* **36**: 163-170 (1987)].

2. 5-(3,3,3-트리플루오로-1-메틸프로필)이미다졸리딘-2,4-디온

H₂O (450 mL)에 녹인 시안화나트륨 (18.4 g, 375 mmol)과 탄산암모늄 (39.0 g, 500 mmol)에 에탄올(450 mL)에 녹인 2-메틸-4,4,4-트리플루오로부탄알 (17.5 g, 125 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 17시간 동안 90 °C로 가열하였다. 25°C로 냉각시킨 후, 약 500 mL의 용매를 진공 내 제거하였다. 농축된 HCl를 혼합물의 pH를 약 1 내지 약 2로 산성화시키기 위해 첨가하고 침전물을 형성시켰다. 혼합물을 여과하고 1 N HCl 수용액으로 세척하여 5-(3,3,3-트리플루오로-1-메틸프로필)이미다졸리딘-2,4-디온을 백색 고체 (15.5 g, 59%)로 수득하였다.

질량 분석기 (-ESI): 309 (M-H)⁻.

분석: C₇H₉F₃N₂O₂ 계산치 C, 40.01; H, 4.32; N, 13.33.

실험치: C, 39.91; H, 4.10; N, 13.20.

3. N-[(5-클로로티엔-2-일)설폰닐]-5,5,5-트리플루오로이소류신

5-(3,3,3-트리플루오로-1 메틸프로필)이미다졸리딘-2,4-디온 (15.54 g, 73.95 mmol)을 150 mL의 수산화나트륨 (NaOH - 11.83 g, 295.8 mmol) 수용액에 용해시켰다. 용액을 밀폐 용기 내에서 전자레인지로 1시간 동안 가온시켰다(전자레인지 조건: 약 100% 전력, 150°C, 50psi에서 15분, 다음으로 0% 전력에서 5분, 다음으로 약 100% 전력, 150°C, 50psi에서 15분, 이를 반복). 물과 수산화암모늄을 진공 내 반응 혼합물로부터 제거하고 생성된 조 아미노산 및 NaOH 혼합물을 추가 정제없이 다음 반응에 사용하였다.

조 아미노산과 NaOH 혼합물을 300 mL의 물에 용해시켰다. 혼합물을 약 0 °C로 얼음수조에서 냉각시켰다. 5-클로로티오펜-2-설폰닐 클로라이드 (17.6 g, 81 mmol)을 100 mL의 테트라하이드로푸란 (THF)에 용해시키고 반응 혼합물에 0.5 시간 동안 적가하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 25°C로 서서히 가온시킨 후 16시간 동안 교반하였다. THF를 진공 내 제거하고 다음으로 혼합물을 1 N HCl 수용액으로 pH 약 1로 산성화시켰다. 약 15분 후, 침전물이 유백색 혼합물로 석출되기 시작하였다. 1시간 후, 혼합물을 1시간 동안 0°C로 냉각시키고, 다음으로 여과하였다. 침전물을 1 N HCl 수용액으로 세척하여 N-[(5-클로로티오펜-2-일)설폰닐]-5,5,5-트리플루오로이소류신을 백색 고체로 (15.2 g, 56%) 수득하였다.

질량 분석기 (-ESI): 364 (M-H)⁻.

분석: 계산치: C₁₀H₁₁F₃NO₄S₂ C, 32.84; H, 3.03; N, 3.83.

실험치: C, 32.45; H, 2.94; N, 3.79.

4. 5-클로로-N-[(1S,2R)-4,4,4-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-메틸부틸]티오펜-2-설폰아미드

0 °C에서 THF (500 mL)에 녹인 *N*-[(5-클로로티엔-2-일)설폰닐]-5,5,5-트리플루오로이소류신 (15.2 g, 41.6 mmol)에 THF (208 mL, 208 mmol)에 녹인 1 M 보란 테트라하이드로푸란 복합체를 점적하였다. 15분 후, 반응 혼합물을 25°C로 가온시키고 18시간 동안 교반하였다. 다음으로 MeOH (100 mL)에 녹인 10% AcOH 용액으로 서서히 처리하였다. 휘발성 물질을 진공 내 제거하였다. 다음으로, 잔류물을 에틸 아세테이트 (EtOAc) (500 mL)에 용해시키고 NaHCO₃ (3 x 100 mL) 포화 수용액으로 세척하고, 황산나트륨 Na₂SO₄을 사용하여 건조한 후, 농축하여 백색 고체 (13.3 g, 91% 수율)를 수득하였다. 부분입체이성체를 HPLC (루나 실리카겔 컬럼, 3:7 MTBE-헥산, 부분입체이성체 1은 10.9 분에 용출되고, 부분입체이성체 2는 15.3 분에 용출된다)로 분리하였다. 부분입체이성체 2를 예비 키랄 SFC [키랄파크 AD, 3:7 이소프로판올-이산화탄소, 거울상이성체 1은 4.5 분에 용출되고 거울상이성체 2는 5.6 분에 용출된다]에 의해 순수한 거울상이성체로 분할되었다. 거울상이성체 1을 다음으로 EtOAc/헥탄, 1:4로 재결정화하여 5-클로로-*N*-[(1*S*,2*R*)-4,4,4-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-메틸부틸]티오펜-2-설폰아미드를 수득하였다 (용점 136-137°C).

$[\alpha]_D^{25} = +45.62^\circ$ (c = 1% 용액, MeOH).

질량 분석기 (-ESI): 350 (M-H)⁻.

분석: 계산치: C₁₀H₁₃ClF₃NO₃S₂ C, 34.14; H, 3.72; N, 3.98.

실험치: C, 34.12; H, 3.45; N, 3.88.

B. 방법 2

1. (4*R*)-4-벤질-3-(4,4,4-트리플루오로부타노일)-1,3-옥사졸리딘-2-온

-78°C에서 THF (150 mL)에 녹인 4,4,4-트리플루오로부티르산 (10.00 g, 70.38 mmol)에 트리에틸아민 (10.3 mL, 73.9 mmol)과 피발로일 클로라이드 (9.1 mL, 74 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 °C로 가온시키고 1.5시간 동안 교반하였다. *n*-BuLi (31 mL, 헥산에 2.5 M, 77 mmol) 용액을 분리 플라스크에서 THF (150 mL)에 녹인 (R)-(+)-4-벤질-2-옥사졸리딘온 (13.7 g, 77.4 mmol) 용액에 -78 °C에서 10분 동안 첨가하고 1시간 동안 혼합물을 교반하였다.

혼합된 무수물의 탁한 슬러리를 -78 °C로 냉각시키고, 첨가 편셀을 통해 리튬화된 옥사졸리딘은 용액에 주입하였다. 혼합물을 서서히 25°C로 밤새 가온시켰다. 다음으로 혼합물을 EtOAc (500 mL)로 희석하고 1 N HCl (500 mL) 수용액, NaHCO₃ (500 mL) 포화 수용액, 및 NaCl (500 mL) 포화 수용액으로 세척하고 다음으로 Na₂SO₄로 건조시키고 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피(용출액 1:4 EtOAc-헥산)로 무색 오일인 (4*R*)-4-벤질-3-(4,4,4-트리플루오로부타노일)-1,3-옥사졸리딘-2-온 (18.29 g, 86%)을 수득하였다.

$[\alpha]_D^{25} = -89.10^\circ$ (c = 1% 용액, DMSO).

질량 분석기 (-ESI): 300 (M-H)⁻.

분석: 계산치: C₁₄H₁₄F₃NO₃ C, 55.82; H, 4.68; N, 4.65.

실험치: C, 56.03; H, 4.67; N, 4.62.

2. (4*R*)-4-벤질-3-[(2*R*)-4,4,4-트리플루오로-2-메틸부타노일]-1,3-옥사졸리딘-2-온

-40 °C에서 THF (250 mL)에 녹인 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드 (57 mL, THF에 녹인 1.0 M, 57 mmol) 용액에 THF (250 mL)에 녹인 (4*R*)-4-벤질-3-(4,4,4-트리플루오로부타노일)-1,3-옥사졸리딘-2-온(15.60 g, 51.78 mmol)을 15분 동안 점적하였다. 1시간 후, 요오드화메탄(4.2 mL, 67 mmol)을 첨가하였다. 3시간 후, 반응 혼합물을 -20°C에서 약

20분 동안 가운시켰다. 혼합물을 염화암모늄 (NH₄Cl) (300 mL) 포화 수용액으로 처리하고 다음으로 EtOAc (2 x 300 mL)로 추출한 후, Na₂SO₄로 건조시키고 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피(용출액: 1:9 EtOAc-헥산)로 무색 오일인 (4R)-4-벤질-3-[(2R)-4,4,4-트리플루오로-2-메틸부타노일]-1,3-옥사졸리딘-2-온 (12.04 g, 74%)을 수득하였다.

$[\alpha]_D^{25} = -98.68^\circ$ (c = 1% 용액, DMSO).

질량 분석기 (+EI): 315 (M+H)⁺.

분석: 계산치: C₁₅H₁₆F₃NO₃ C, 57.14; H, 5.11; N, 4.44.

실험치: C, 57.18; H, 5.24; N, 4.38.

3. (2R)-4,4,4-트리플루오로-2-메틸부탄-1-올

리튬 수소화 붕소 (23 mL, THF에 녹인 2.0 M, 45 mmol)를 디에틸 에테르(200 mL)에 녹인 (4R)-4-벤질-3-[(2R)-4,4,4-트리플루오로-2-메틸부타노일]-1,3-옥사졸리딘-2-온 (12.9 g, 40.9 mmol)과 물 용액에 0 °C에서 점적하였다. 반응 혼합물을 25°C로 가운시키고 1시간 후, 0°C로 냉각시키고 1N NaOH (124mL) 수용액으로 처리하였다. 혼합물을 25°C로 가운시키고 양 층이 균질하게 될 때까지 교반하였다. 층을 분리하고 유기 추출물을 염수로 세척하고 MgSO₄로 건조시키고, 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피(용출액: 3:7 에테르-페트에테르)로 (2R)-4,4,4-트리플루오로-2-메틸부탄-1-올 (5.05 g, 87%)을 무색 오일로 수득하였다. ¹H NMR로 문헌에 기재된 바와 동일하였다[참조: *J. Med. Chem.* **37**: 1282-1297 (1994)].

4. (S)-N-[(3R)-메틸-4,4,4-트리플루오로-부틸리덴]-p-톨루엔설펜아미드

0 °C에서 CH₂Cl₂ (50 mL)에 녹인 (2R)-4,4,4-트리플루오로-2-메틸부탄-1-올 (2.90 g, 20.4 mmol)에 데스-마틴 페리 오디난 (10.24 g, 24.49 mmol)을 첨가하였다. 15분 후, 반응 혼합물을 25°C로 가운시키고 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 다음으로 디에틸에테르 (50 mL)로 희석시키고 NaHCO₃ (100 mL) 포화 수용액에 용해시킨 Na₂S₂O₃ (11.29 g, 71.44 mmol)를 첨가하였다. 유백색 혼합물을 양 층이 균질해 질 때까지 교반하였다. 상을 분리하고 유기 추출물을 MgSO₄로 건조시키고 여과하여 다음 단계에 용매를 제거하지 않고 사용하는 (2R)-4,4,4-트리플루오로-2-메틸부탄알을 수득하였다.

조 생성물인 알데하이드 용액에 티타늄 (IV) 에톡사이드 (15 mL, 20% 티타늄, 82 mmol)를 첨가하고 (S)-(+)-톨루엔설펜아미드 (3.48 g, 22.4 mmol)를 첨가한 후 용액을 3시간 동안 환류 가열하였다. 다음으로 혼합물을 0 °C로 냉각하고 물 (75 mL)을 첨가하여 티타늄 염을 침전시켰다. 현탁액을 셀라이트® 시약으로 여과하고 여과 케이크를 CH₂Cl₂로 세척하였다. 여액 층을 분리하고 수층을 CH₂Cl₂로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 Na₂SO₄를 사용하여 건조하고 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (용출액: 1:9 EtOAc-헥산)로 (S)-N-[(3R)-메틸-4,4,4-트리플루오로-부틸리덴]-p-톨루엔설펜아미드 (3.03 g, 54%)를 황색 오일로 수득하였다. 질량 분석기 (-ESI): 276 (M-H)⁻.

5. N-[(1S, 2R)-1-시아노-4,4,4-트리플루오로-2-메틸부틸]-4-메틸벤젠설펜아미드

0 °C에서 THF (40 mL)에 녹인 디에틸알루미늄 시아나이드 (16 mL, 톨루엔에 녹인 1.0 M, 16 mmol)에 이소프로판올(*i*-PrOH) (840 μL, 11.0 mmol)을 첨가하였다. 15분 후, 이 용액을 THF (60 mL)에 녹인 -78 °C의 (S)-N-[(3R)-메틸-4,4,4-트리플루오로-부틸리덴]-p-톨루엔설펜아미드 (3.03 g, 10.9 mmol) 용액에 첨가하였다. 15분 후, 반응 혼합물을 25°C로 가운시켰다. 1시간 후, 박층 크로마토그래피 (TLC - 1:9 EtOAc-헥산)로 출발 물질의 소모를 확인하였다. 혼합물을 -78 °C로 냉각시키고 염화암모늄 포화 수용액 (100 mL)을 첨가하였다. 생성 현탁액을 셀라이트® 시약으로 여과하고 여과 패드를 EtOAc (100 mL)로 세척하였다. 여액 층을 분리하고 수층을 EtOAc로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을

Na₂SO₄로 건조시키고 농축하였다. ¹H NMR에 따라 부분입체이성체의 1:3 혼합물인 조 혼합물을 디에틸 에테르/헥산으로 침전시키고 생성물을 수집하였다. 두개의 추가 생성물을 농축된 여액으로 침전 과정을 반복하여 수득하였다. 단일부분입체이성체인 N-[(1S,2R)-1-시아노-4,4,4-트리플루오로-2-메틸부틸]-4-메틸벤젠설피나미드 (2.34 g, 70%)를 수득하였다.

$[\alpha]_D^{25} = +35.46^\circ$ (c = 1% 용액, CHCl₃).

질량 분석기 (+ESI): 305 (M+H)⁺.

분석: 계산치: C₁₃H₁₅F₃N₂OS C, 51.31; H, 4.97; N, 9.20.

실험치: C, 51.16; H, 4.96; N, 9.08.

6. 5,5,5-트리플루오로-L-알로이소류신 하이드로클로라이드

농축된 염산 (75mL)에 녹인 N-[(1S, 2R)-1-시아노-4,4,4-트리플루오로-2-메틸부틸]-4-메틸벤젠설피나미드 (2.34g, 7.69 mmol)를 18.5시간 동안 환류 가열하였다. 25°C로 냉각한 후, 반응 혼합물을 수회 디에틸 에테르로 세척하였다. 수층을 농축시켜 5,5,5-트리플루오로-L-알로이소류신, NH₄Cl 및 톨루엔설폰산 (2.35g) 혼합물을 수득하였다. 조 아미노산은 추가 정제 없이 다음 단계에 사용되었다. 질량 분석기 (-ESI): 309 (M-H)⁻.

7. (2S, 3R)-2-아미노-5,5,5-트리플루오로-3-메틸펜탄-1-올

0 °C에서 THF (20 mL)에 녹인 리튬 수소화 붕산 (7.7 mL, THF에 녹인 2.0 N, 15 mmol) 용액에 클로로트리메틸실란 (3.9 mL, 31 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C로 가온시키고, 30분 후, THF (60mL)에 녹인 조 아미노산 하이드로클로라이드 염 (7.7 mmol) 현탁액을 점적하였다. 혼합물을 25°C로 가온시키고 21시간 후 메탄올 (MeOH)로 처리하였다. 휘발성 물질을 진공 내 제거하고 잔류물을 수득하고, 이를 약 50mL의 1 N NaOH 수용액에 용해시키고 클로로포름 (CHCl₃) (4 x 75 mL)으로 추출하고, Na₂SO₄로 건조시키고 농축하여 황색 오일인 (2S, 3R)-2-아미노-5,5,5-트리플루오로-3-메틸펜탄-1-올 (1.07 g, 81%)을 수득하였다. 질량 분석기 (+ESI): 172 (M+H)⁺.

8. 5-클로로-N-[(1S, 2R)-4,4,4-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-메틸부틸]티오펜-2-설폰아미드

0 °C에서 CH₂Cl₂ (15 mL)에 녹인 (2S, 3R)-2-아미노-5,5,5-트리플루오로-3-메틸펜탄-1-올 (1.07 g, 6.25 mmol) 및 트리에틸아민 (0.87 mL, 6.2 mmol)에 CH₂Cl₂ (15 mL)에 녹인 5-클로로티오펜-2-설폰닐클로라이드 (1.34 g, 6.25 mmol) 용액을 점적하였다. 반응 혼합물을 25°C로 가온시키고, 24시간 동안 교반하였다. 다음으로 EtOAc (100 mL)로 희석하고 0.1 N HCl (50 mL) 수용액과 염수 (50 mL)로 세척하였다. 수층을 EtOAc (50 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 Na₂SO₄를 사용하여 건조시키고 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피(용출액: 3:7 EtOAc-헥산)로 백색 고체인 5-클로로-N-[(1S, 2R)-4,4,4-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-메틸부틸]티오펜-2-설폰아미드 (1.66 g, 75%)를 수득하였다. 재결정으로 (EtOAc-헥산, 1:4) 백색 침상 결정체 (1.39 g, 84% 수율)를 수득하였다. 융점 136-137°C.

분석: 계산치: C₁₀H₁₃ClF₃NO₃S₂ C, 34.14; H, 3.72; N, 3.98.

실험치: C, 34.24; H, 3.97; N, 3.87.

C. 방법 3

1. (4S)-4-벤질-3-(브로모아세틸)-1,3-옥사졸리딘-2-온

THF (200 mL)에 녹인 S-(-)-4-벤질-2-옥사졸리딘온 (20.0 g, 112.86 mmol) 용액에 nBuLi (헥산에 녹인 2.5M, 47.4 mL, 118.51 mmol)을 -78 °C에서 점적하였다. 용액을 30분 동안 -78 °C에서 교반하고 브로모 아세틸 브로마이드 (25.0 g, 10.81 mL, 124.15 mmol)를 첨가하였다. 용액을 25 °C에서 밤새(19시간) 가온시켰다. 분취량으로 TLC (1:2 EtOAc-헥산)하여 반응의 종결여부를 확인하였다. 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고 유기 층을 NaHCO₃ (2x50 mL) 포화 수용액으로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄로 건조하고, 여과 및 농축시켜 조 갈색 오일 (34 g)을 수득하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피(용출액: 1:4 EtOAc-헥산)로 정제하여 (4S)-4-벤질-3-(브로모아세틸)-1,3-옥사졸리딘-2-온을 무색 오일로 수득하였다(33.2 g, 98.6 %). 질량 분석기 (-ESI): 297 (M-H)⁻.

2. 디메틸-2-[(4S)-4-벤질-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]-2-옥소에틸포스포네이트

(4S)-4-벤질-3-(브로모아세틸)-1,3-옥사졸리딘-2-온 (33.0 g, 110.68 mmol) 및 트리에틸포스포이트 (39.2 mL, 33.2 mmol)를 18시간 동안 120 °C에서 가열하였다. 분취량으로 TLC (1:2 EtOAc-헥산)하여 반응의 종결 여부를 확인하였다. 반응을 25 °C로 냉각시키고 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고 유기 층을 NaHCO₃ (2x50 mL) 포화 수용액으로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과 및 농축하여 조 황색 오일인 디메틸-2-[(4S)-4-벤질-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]-2-옥소에틸포스포네이트 (36 g, 99.3 %)를 수득하였다. 질량 분석기 (-ESI): 326 (M-H)⁻.

3. (4S)-4-벤질-3-[(2E)-5, 5, 5-트리플루오로펜트-2-에노일]1,3-옥사졸리딘-2-온

THF (200 mL)에 녹인 디메틸-2-[(4S)-4-벤질-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]-2-옥소에틸포스포네이트 (36 g, 109.97 mmol) 용액에 -78 °C에서 KHMDS (0.5M, 242 mL, 120.97 mmol)를 첨가하였다. 용액을 25 °C로 30분 동안 가온시키고 3,3,3-트리플루오로프로피온알데하이드 (13.55 g, 120.97 mmol)를 -20 °C에서 첨가하였다. 용액을 25 °C에서 밤새(19 시간) 가온시켰다. 분취량으로 TLC (1:2 EtOAc-헥산)하여 반응의 종결 여부를 확인하였다. 반응물에 NaHCO₃ (50 mL) 포화 수용액을 첨가하여 처리하였다. 수층을 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄로 건조시키고 여과 및 농축하여 연갈색 오일 (32.1g)을 수득하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피(용출액: 1:6 EtOAc-헥산)로 정제하여 무색 오일인 (4S)-4-벤질-3-[(2E)-5,5,5-트리플루오로펜트-2-에노일]1,3-옥사졸리딘-2-온을 수득하였다(17.7 g, 55.1 %).

질량 분석기 (-ESI): 312 (M-H)⁻.

분석: 계산치: C₁₅H₁₄NF₃O₃ C, 57.51; H, 4.50; N, 4.47

실험치: C, 57.05; H, 4.75; N, 4.52.

4. (4S)-4-벤질-3-[(3S)-5, 5, 5-트리플루오로-3-메틸펜탄오일]-1,3-옥사졸리딘-2-온

THF (200 mL)에 녹인 브롬화구리(I)-디메틸 설퍼드 복합체 (9.45 g, 45.96 mmol) 및 공용매로 디메틸 설퍼드 (100 mL)의 슬러리를 -40 °C로 냉각하고 메틸 마그네슘 브로마이드 (30.64 mL, 91.93 mmol)를 10분 동안 점적하였다. 슬러리를 40분 동안 -15 °C로 가온하는 동안 교반하였다. 녹색 슬러리를 -40 °C로 냉각시키고 (4S)-4-벤질-3-[(2E)-5,5,5-트리플루오로펜트-2-에노일]1,3-옥사졸리딘-2-온 (12 g, 38.30 mmol)을 -40 °C에서 THF (15 mL)에 녹인 용액으로 점적하였다. 반응물을 밤새(18시간) 25 °C로 가온시켰다. 반응액을 NH₄Cl (20 mL) 포화 수용액으로 처리하였다. 침전물이 형성되었다. 여과하고 모액을 EtOAc (250 mL)로 희석시키고 유기 층을 염화나트륨(NaCl - 100 mL) 포화 수용액으로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄로 건조시키고 여과 및 농축하여 조 반-고체를 수득하였다. 조 반-고체는 CH₂Cl₂, MeOH, 및 EtOAc에 녹지 않고, 디메틸설퍼사이드 (DMSO)에 부분적으로 녹는다. 조 생성물을 1N HCl (100 mL)로 처리하고 수층을 EtOAc (2x150 mL)로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄로 건조하고, 여과 및 농축하여 황색 오일 (12.1g)을 수득하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피(용출액: 1:4 EtOAc-헥산)로 정제하여 무색 오일인 (4S)-4-벤질-3-[(3S)-5,5,5-트리플루오로-3-메틸펜탄오일]-1,3-옥사졸리딘-2-온 (8.2 g, 67.8 %)을 수득하였다.

질량 분석기 (+ESI): 330 (M+H)⁺.

분석: 계산치: C₁₆H₁₈NF₃O₃ C, 58.36; H, 5.51; N, 4.25.

실험치: C, 58.36; H, 5.70; N, 4.19.

5. (S)-3-[(2S, 3R)-2-아지도-5, 5, 5-트리플루오로-3-메틸펜탄오일]-4-벤질-1,3-옥사졸리딘-2-온

THF (100 mL)에 녹인 (4S)-4-벤질-3-[(3S)-5,5,5-트리플루오로-3-메틸펜탄오일]-1,3-옥사졸리딘-2-온 (8.2 g, 24.90 mmol) 용액을 -78 °C로 냉각시키고 KHMDS (칼륨 헥사메틸디실라잔 - 59.7 mL, 29.88 mmol)를 10분 동안 점적하였다. 1시간 동안 -78 °C에서 교반한 후, 2,4,6-트라이소프로필벤젠설포닐 아지드 (10.1 g, 32.37 mmol)의 전 냉각된 (-78 °C, 50 분) 용액을 10분 동안 캐놀러를 통해 첨가하였다. -78°C에서 추가의 10분 후, 빙초산 (6.7 mL, 112.05 mmol)을 편넬을 통해 한꺼번에 첨가하였다. 5분 후, -78°C 무수의 아세트산칼륨 (9.77 g, 99.6 mmol)을 첨가하였다. -78°C 수조를 낮추고 반응 혼합물을 25°C로 밤새(19시간) 가온시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc (200 mL)로 희석하고 유기상을 칼륨 포스페이트 모노베이직 (2x100 mL) 포화 수용액 및 NaCl (100 mL) 포화 수용액으로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조하고, 여과 및 농축하여 황색 오일 (9.5 g)을 수득하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피(용출액: 1:4 EtOAc-헥산)로 정제하여, (S)-3-[(2S,3R)-2-아지도-5,5,5-트리플루오로-3-메틸펜탄올]-4-벤질-1,3-옥사졸리딘-2-온을 무색 오일로 수득하였다(7.2 g, 73.7 %).

질량 분석기 (-ESI): 342 (M-N₂)⁻.

6. (2S, 3R)-2-아지도-5, 5, 5-트리플루오로-3-메틸펜탄산

N₂ 대기하 THF:H₂O (3:1, 120 mL)에서 (S)-3-[(2S, 3R)-2-아지도-5, 5, 5-트리플루오로-3-메틸펜탄올]-4-벤질-1,3-옥사졸리딘-2-온 (7.2 g, 19.44 mmol) 용액에 0°C에서 수산화리튬 (LiOH) 일수화물 (1.63g, 38.88 mmol)을 첨가하였다. 반응액을 TLC로(1:2 EtOAc/헥산) 모니터하였다. 3시간 후, 고체 NaHCO₃ (6.0 g)을 첨가하였다. 슬러리를 NaHCO₃ (20 mL) 포화 수용액 및 H₂O (40 mL)로 희석하고 EtOAc (3x100 mL)로 추출하였다. 유기층을 NaHCO₃ (20 mL) 포화 수용액으로 추출하였다. EtOAc는 키랄 보조제를 포함하고 분리하였다. 결합된 NaHCO₃층을 pH 2미만으로 산성화하였다. 산성화된 수층을 EtOAc (3x100 mL)로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과 및 농축하여 (2S, 3R)-2-아지도-5, 5, 5-트리플루오로-3-메틸펜탄산을 황색 오일로 수득하였다(3.2 g, 98%). 질량 분석기 (-ESI): 183 (M-N₂)⁻.

7. 5,5,5-트리플루오로-L-알로이소류신

(2S,3R)-2-아지도-5,5,5-트리플루오로-3-메틸펜탄산 (3.2 g, 17.27 mmol), 10% 탄소상 팔라듐(0.79 g), 빙초산 (37 mL) 및 물 (90 mL)을 수소 대기 (40 psi) 하에 위치시키고 Parr 수소화기에서 진탕하였다. 20시간 후, 반응 혼합물을 H₂O (20 mL)로 세척된 셀라이트® 시약의 패드를 통해 여과하였다. 여액을 감압 하 농축하여 백색 고체를 수득하였다. 고체를 EtOAc (200 mL)와 함께 분쇄하고, 여과한 후 EtOAc (200 mL)로 1회 더 세척하고 다음으로 공기 중 건조하여 5,5,5-트리플루오로-L-알로이소류신을 백색 고체로 수득하였다(2.7 g, 96%). 질량 분석기 (-ESI): 184 (M-H)⁻.

분석: 계산치: C₆H₁₀NF₃O₂ + 0.12 HCl C, 38.13; H, 5.50; N, 6.94.

실험치: C, 38.03; H, 5.38; N, 7.39.

8. (2S, 3R)-2-아미노-5,5,5-트리플루오로-3-메틸펜탄-1-올

0°C에서 리튬 수소화 붕소의 교반 용액(THF에 녹인 14.5 mL의 2M 용액, 29 mmol)에 30분 동안 클로로트리메틸실란 (7.38 mL, 58 mmol)을 점적하였다. 얼음 수조를 제거하고 생성 슬러리를 30분 동안 25°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각하고 5,5,5-트리플루오로-L-알로이소류신 (2.7 g, 16.98 mmol)을 15분 동안 고체로 부분적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 얼음 수조가 용융하도록 서서히 25°C로 가온시켰다. 25°C에서 3일 후, 반응 혼합물을 0°C로 냉각한 후, 메탄올 (22 mL)을 30분 동안 조심스럽게 첨가하였다. 용액을 추가 40분 동안 25°C에서 교반하고, 다음으로 60°C의 물 수조에서 감압 하 농축시켰다. 생성 슬러리를 20% 수산화나트륨 (10 mL) 염기로 만들었다. 물 (10 mL)을 첨가하고 전체 수층을 염화메틸렌 (100 mL)으로 추출하고 MgSO_4 로 건조하였다. 유기 상을 여과하고 증발시켜 (2S, 3R)-2-아미노-5,5,5-트리플루오로-3-메틸펜탄-1-올을 조 오일로 (2.6 g, 89.6%) 수득하였다. 질량 분석기 (-ESI): 170 (M-H)⁻.

9. 5-클로로-N-[(1S, 2R)-4,4,4-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-메틸부틸]티오펜-2-설폰아미드

0°C로 냉각된 (2S, 3R)-2-아미노-5,5,5-트리플루오로-3-메틸펜탄-1-올 (2.6 g, 15.18 mmol), 트리에틸아민 (4.2 mL, 30.38 mmol) 및 염화메틸렌 (50 mL)의 교반된 용액에 염화메틸렌 (5 mL)에 녹인 용액으로 5-클로로티오펜-2-설폰닐 클로라이드 (4.8 g, 18.22 mmol)를 점적하였다. 15분 후, 얼음 수조를 제거하고 반응액을 밤새 25°C로 가온시켰다. 반응액을 중탄산나트륨 (25 mL) 포화 용액에 주입하고 추가의 염화메틸렌 (150 mL)으로 처리하였다. 유기 상을 분리하고 후속으로 1N HCl 용액, H_2O , 염수로 세척하고 MgSO_4 로 건조시켰다. 유기 상을 여과하고 증발시켜 조 오일 (6.1 g)을 수득하였고, 이를 용출액으로 에틸아세테이트-헥산, 1-6을 사용한 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. 이로서 표제 화합물인 5-클로로-N-[(1S, 2R)-4,4,4-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-메틸부틸]티오펜-2-설폰아미드를 백색 무정형 고체 (5.15 g, 96.4%)로 수득하였다. 생성물을 불순물을 함유한다. 백색 무정형 고체를 1:4 EtOAc-헥산으로 재결정하여 추가 정제하였다. 용매의 혼합물을 5-클로로-N-[(1S, 2R)-4,4,4-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-메틸부틸]티오펜-2-설폰아미드에 첨가하고, 가열하여 수득된 용액을 3시간 동안 25°C로 냉각시키고 다음으로 19시간 동안 0°C에서 저장하였다. 침전된 결정의 백색 고체를 여과하고 얼음 냉각 헥산으로 세척하여 백색의 결정 고체 (2.7 g, 40.9%)를 수득하였다. 재결정된 물질은 여전히 불순물을 함유한다. 백색 고체 (2.7 g)를 추가로 프랩-키랄 HPLC [SFC; AD, 25 x 0.46 cm; 이동상, 8:2 헥산-I-PrOH (1 mL/분)]로 정제하여 백색 결정 고체인 5-클로로-N-[(1S, 2R)-4,4,4-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-메틸부틸]티오펜-2-설폰아미드 (0.93g, 14.1%, 키랄 순도 100%, 분석 순도 100%)를 수득하였다. 용점 132-133°C

질량 분석기 (-ESI): 350 (M-H)⁻.

분석: 계산치: $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{NO}_3\text{S}_2$ C, 34.14; H, 3.72; N, 3.98.

실험치: C, 34.44; H, 3.70; N, 3.74.

본 실시예의 화합물과 트리플루오로메틸 그룹이 없어 C-2 중심의 입체 구조가 상이하며 이 외는 동일한 유사 화합물과 비교 연구에서, 당해 실시예의 화합물이 일상(Phase 1) 래트의 간 마이크로솜 대사 검사에서 유의하게 장기간의 대사 안정성을 나타내었다(~193 분 대 12.7 분의 반감기).

이 실시예의 화합물과 트리플루오로메틸 그룹이 없는 대응하는 유사체의 비교 연구에서 이 실시예의 화합물이 일상 및 이상 검사에서 래트 (14 분 대 2 분 반감기), 마우스 (10 분 대 2 분 반감기), 사람 (22 분 대 13 분 반감기), 및 개 (31 분 대 4 분) 간 마이크로솜 대사이 유의한 장기간 안정성을 나타내는 것으로 입증되었다.

따라서, 본 발명의 화합물은 생체이용율이 향상되어 대응하는 비- CF_3 아날로그보다 더욱 장기간 순환하게 된다.

실시예 2

5-클로로-N-[(1S, 2R)-2-에틸-4,4,4-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)부틸]티오펜-2-설폰아미드

A. 방법 1

1. (4S)-4-벤질-3-[(3S)-3-에틸-5,5,5-트리플루오로펜탄오일]-1,3-옥사졸리딘-2-온

THF (20 mL)에 녹인 브롬화구리(I)-디메틸 설퍼드 복합체 (1.26 g, 6.13 mmol) 및 공용매로 디메틸 설퍼드 (10 mL)의 슬러리를 -40°C로 냉각하고 에틸 마그네슘 브로마이드 (디에틸 에테르에 녹인 3M, 4.08 mL, 12.26 mmol)를 10분 동안 점적하였다. 슬러리를 -15°C로 가온시키면서 40분 동안 교반하였다. 녹색 슬러리를 -40°C로 냉각시키고 (4S)-4-벤질-3-[(2E)-5,5,5-트리플루오로펜트-2-에노일]1,3-옥사졸리딘-2-온 (실시예 1: C. 방법 3에서 제조된) (1.6 g, 5.10 mmol)을 THF (5 mL)에 녹인 용액으로 -40 °C에서 점적하였다. 반응액을 밤새(18시간) 25 °C로 가온시켰다. 반응액을 NH₄Cl (20 mL) 포화 수용액으로 처리하였다. 형성된 침전물을 여과하였다. 모액을 EtOAc (250 mL)로 희석하고 유기 추출물을 NaCl (100 mL) 포화 수용액으로 세척하였다. 유기 추출물을 MgSO₄로 건조시키고, 여과 및 농축하여 조 반-고체를 수득하였다. 조 반-고체는 CH₂Cl₂, MeOH, 또는 EtOAc에는 녹지 않으나 DMSO에는 부분적으로 용해된다. 조 생성물을 1N HCl (100 mL)로 처리하고 수용액을 EtOAc (2x150 mL)로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조하고, 여과 및 농축하여 황색 오일을 수득하였다(1.41g). 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피(용출액: 1:4 EtOAc-헥산)로 정제하여 (4S)-4-벤질-3-[(3S)-3-에틸-5,5,5-트리플루오로펜탄오일]-1,3-옥사졸리딘-2-온을 무색 오일로 수득하였다(0.96 g, 55 %).

질량 분석기 (+ESI): 344 (M+H)⁺.

분석: 계산치: C₁₇H₂₀NF₃O₃ C, 59.47; H, 5.87; N, 4.08.

실험치: C, 59.58; H, 5.91; N, 4.03.

2. (S)-3-[(2S, 3R)-2-아지도-3-에틸-5,5,5-트리플루오로펜탄올]-4-벤질-1,3-옥사졸리딘-2-온]

THF (10 mL)에 녹인 (4S)-4-벤질-3-[(3S)-3-에틸-5,5,5-트리플루오로펜탄오일]-1,3-옥사졸리딘-2-온 (0.9 g, 2.62 mmol) 용액을 -78 °C로 냉각시키고 10분 동안 KHMDS (톨루엔에 녹인 0.5 M, 6.3 mL, 3.14 mmol)를 점적하였다. 1시간 동안 -78°C에서 교반한 후, 20 mL의 THF에 녹인 2,4,6-트리아이소프로필벤젠설폰일 아지드 (1.04 g, 3.38 mmol)의 전 냉각된(-78 °C, 50 분) 용액을 10분 동안 캐놀러를 통해 첨가하였다. -78°C에서 추가 10분 경과 후, 빙초산 (0.7 mL, 11.79 mmol)을 편넬을 통해 한꺼번에 첨가하였다. -78°C에서 5분 후, 무수 칼륨아세테이트 (1.07 g, 10.48 mmol)를 첨가하였다. -78 °C 수조를 낮추어 반응 혼합물을 밤새(19시간) 25°C로 가온시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc (200 mL)로 희석하고 칼륨 포스페이트 모노베이직 (2x100 mL) 포화 수용액 및 NaCl (100 mL) 포화 수용액으로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조하고 여과 및 농축하여 황색 오일 (1.09 g)을 수득하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피(용출액: 1:4 EtOAc-헥산)로 정제하여 (S)-3-[(2S, 3R)-2-아지도-3-에틸-5,5,5-트리플루오로펜탄올]-4-벤질-1,3-옥사졸리딘-2-온을 무색 오일로 수득하였다(0.587 g, 59 %). 질량 분석기 (-ESI): 357 (M-N₂)⁻.

3. (2S, 3R)-2-아지도-3-에틸-5,5,5-트리플루오로펜탄산

N₂ 대기하 THF:H₂O (3:1, 4 mL)에 녹인 (S)-3-[(2S, 3R)-2-아지도-3-에틸-5,5,5-트리플루오로펜탄올]-4-벤질-1,3-옥사졸리딘-2-온 (287 mg, 0.746 mmol) 용액에 LiOH 일수화물 (62.66 mg, 1.49 mmol)을 0 °C에서 첨가하였다. 반응액을 TLC (1:2 EtOAc/헥산)로 모니터하고, 3시간 후, 고체 NaHCO₃ (1.0 g)를 첨가하였다. 슬러리를 NaHCO₃ (2 mL) 포화 수용액 및 H₂O (4 mL)로 희석하고 EtOAc (3x50 mL)로 추출하였다. 유기층을 NaHCO₃ (10 mL) 포화 수용액으로 추출하였다. EtOAc는 키랄 보조제를 함유하고 분리시켰다. 결합된 수성 추출물을 pH 2 미만으로 산성화하고 EtOAc (3x50 mL)로 추출하고, MgSO₄로 건조, 여과 및 농축시켜 (2S, 3R)-2-아지도-3-에틸-5,5,5-트리플루오로펜탄산을 황색 오일로 수득하였다(130 mg, 94 %).

질량 분석기 (-ESI): 197 (M-N₂)⁻.

4. (2S, 3R)-2-아미노-3-에틸-5,5,5-트리플루오로펜탄-1-올

0 °C에서 THF (2 mL)에 녹인 리튬 수소화 알루미늄(LAH - 110.6 mg, 2.91 mmol)의 회색 슬러리에 5분 동안 (2S, 3R)-2-아지도-3-에틸-5,5,5-트리플루오로펜탄산 (130 mg, 583 mmol)을 점적하였다. 생성 슬러리를 19시간 동안 25°C로 가온시켰다. 후속으로, 0 °C에서 반응액에 H₂O (0.5 mL), 1N NaOH (1.5 mL) 및 H₂O (0.5 mL)을 첨가하였다. 5시간 후 생성된 백색 침전물을 여과하고 유기 용매를 MgSO₄로 건조시키고, 여과 및 농축하여 (2S, 3R)-2-아미노-3-에틸-5,5,5-트리플루오로펜탄-1-올을 조 오일로 수득하였다(120 mg, 96%). 질량 분석기 (+ESI): 186 (M+H)⁺.

5. 5-클로로-N-[(1S, 2R)-2-에틸-4,4,4-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)부틸]티오펜-2-설폰아미드

0°C로 냉각시킨 (2S, 3R)-2-아미노-3-에틸-5,5,5-트리플루오로펜탄-1-올 (120 mg, 0.701 mmol), 트리에틸아민 (0.1 mL, 1.4 mmol) 및 염화메틸렌 (50 mL)의 교반된 용액에 염화메틸렌(5 mL)에 녹인 용액으로 5-클로로티오펜-2-설폰닐 클로라이드 (220 mg, 0.841 mmol)를 점적하였다. 15분 후, 얼음 수조를 제거하고 반응액을 밤새 25°C로 유지하였다. 염화메틸렌 (15 mL)을 추가로 첨가하고 반응 혼합물을 중탄산나트륨 포화 용액 (25 mL)에 주입하였다. 유기 상을 분리하고 후속으로 1N HCl 용액, H₂O, 염수로 세척하고 MgSO₄로 건조시켰다. 유기 상을 여과하고 증발시켜 조 오일 (0.36 g)을 수득하고, 이를 용출액으로 에틸 아세테이트-헥산, 1-4을 사용한 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. 이로서 표제 화합물 5-클로로-N-[(1S, 2R)-2-에틸-4,4,4-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)부틸]티오펜-2-설폰아미드를 오일로(125 mg, 53 %) 수득하였다. 오일을 (125 mg) 프렙-키랄 HPLC [SFC; AD, 25 x 0.46 cm; 이동상, 8:2 헥산-ipa (1 mL/분)]로 추가 정제하여 백색 결정형 고체인 5-클로로-N-[(1S, 2R)-2-에틸-4,4,4-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)부틸]티오펜-2-설폰아미드를 수득하였다(0.15 mg, 6.4 %, 키랄 순도 100 %, 분석 순도 100%).

질량 분석기 (-ESI): 364 (M-H)⁻.

분석:계산치:C₁₁H₁₅NCIF₃O₃S₂+ 0.24 C₄H₈O₂ C, 37.50; H, 4.08; N, 3.73.

실험치: C, 37.12; H, 4.41; N, 3.62.

B. 방법 2

1. 2-에틸-4,4,4-트리플루오로부티르산

THF (180 mL)에 녹인 디이소프로필아민 (17.1 g, 169 mmol) 용액을 0 °C에서 질소 하 교반하였다. n-부틸리튬 (n-BuLi - 67.6 mL, 헥산에 녹인 2.5 M)을 15분 동안 점적하고 생성 용액을 0.5시간 동안 0 °C에서 교반하였다. 당해 시간이 경과한 후, 반응액을 -78 °C로 냉각시키고, THF (20 mL)에 녹인 4,4,4-트리플루오로부티르산 (10.0 g, 70.4 mmol)을 0.5시간 동안 점적하였다. 생성 용액을 -78 °C에서 추가 0.5시간 동안 교반하였다. 당해 시간이 경과한 후, 요오드화에틸 (6.19 mL, 77.4 mmol)을 15분 동안 점적하였다. 생성 용액을 -78 °C에서 15분 동안 교반하고, 다음으로 24시간 동안 25 °C로 가온시켰다. 당해 시간이 경과한 후, 반응 혼합물에 H₂O (~20 mL)를 서서히 첨가하였다. 농축 후, 잔류물을 2 N HCl 수용액으로 pH 1로 산성화시키고 다음으로 Et₂O (400 mL)로 추출하였다. 유기층을 다음으로 MgSO₄로 건조시켰다. 농축 후, 생성 잔류물을 추가 정제없이 다음 반응에 직접 사용하였다.

2. 2-에틸-4,4,4-트리플루오로부탄올

Et₂O (230 mL)에 녹인 LAH (2.74 g, 72.3 mmol) 용액을 0 °C에서 질소 하 교반하였다. Et₂O (20 mL)에 녹인 2-에틸-4,4,4-트리플루오로부티르산 (12.3 g, 72.3 mmol)을 점적하고 용액을 0 °C에서 15분 동안 교반하고 다음으로 25 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 당해 시간이 경과한 후, 교반하면서 용액에 H₂O (2.74 mL), 15% NaOH (2.74 mL), 및 H₂O (8.22 mL)를 첨가하였다. 고체 Na₂SO₄를 첨가하여 용매를 건조시키고 생성 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 생성 슬러

리를 여과하고 여과 케이크를 과량의 Et₂O로 세척하였다. 농축 후, 조 생성물을 비오티지 플래쉬(Biotage Flash™) 40 크로마토그래피 장치(용출액: 20:80 내지 30:70 Et₂O:PE)로 2-에틸-4,4,4-트리플루오로부탄올을 오일로(6.18 g, 2 단계에서 수율 55 %) 수득하였다.

3. 2-에틸-4,4,4-트리플루오로부틸 알데하이드

CH₂Cl₂ (50 mL)에 녹인 2-에틸-4,4,4-트리플루오로부탄올 (6.18 g, 39.6 mmol) 용액을 질소 하 0 °C에서 교반하였다. 데스-마틴 페리오디난 시약 (20.16 g, 47.5 mmol)을 일부분 첨가하고 용액을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 25 °C에서 추가의 5시간 후, 반응을 NMR로 종결시켰다. 용액을 Et₂O (100 mL)로 희석하고 이 용액에 NaHCO₃ (100 mL) 포화 수용액에 녹인 Na₂S₂O₃ (55 g)을 첨가하였다. 생성 혼합물을 0.5 시간 동안 교반하였다. 액상 층을 분리하고 유기 층을 추가로 NaHCO₃ (50 mL) 포화 수용액 및 염수 (50 mL)로 세척하고, 다음으로 Na₂SO₄를 사용하여 건조시켰다. 대부분의 용매를 비그루(Vigreux) 컬럼 (약 50 내지 약 55 °C로 가열된 플라스크 및 헤드 온도는 약 38 °C와 동일)을 사용하여 증류시켜 제거하였다. 반응 플라스크 내 생성 잔류물은 추가 정제 없이 다음 반응에 직접 사용되었다(알데하이드는 매우 휘발성).

4. 5-(1-에틸-3,3,3-트리플루오로프로필)-이미다졸리딘-2,4-디온

H₂O (100 mL)에 녹인 조 2-에틸-4,4,4-트리플루오로부틸 알데하이드 (6.10 g, 39.6 mmol) 용액을 0 °C에서 교반하였다. 이 용액에 시안화나트륨 (5.82 g, 119 mmol), 탄산암모늄 (15.2 g, 158 mmol), 및 EtOH (100 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3일 동안 90 °C로 가열하였다. 25 °C로 냉각시킨 후, 농축하여 생성 잔류물을 농축된 HCl로 pH 약 1 내지 약 2로 산성화하였다. 형성된 고체를 여과하고 2 N HCl 및 과량의 H₂O로 세척하고, 다음으로 밤새 진공 펌프에서 건조시켜, 5-(1-에틸-3,3,3-트리플루오로프로필)-이미다졸리딘-2,4-디온 (2.74 g, 2 단계에서 수율 31%)을 수득하였다. 질량 분석기 (+ESI): 225 (M+H)⁺ 및 (-ESI): 223 (M-H)⁻

5. 2-[(5'-클로로-2'-티엔일)설폰아미노]-3-에틸-5,5,5-트리플루오로펜탄산

20 mL의 NaOH (1.26g, 31.4 mmol) 수용액에 녹인 5-(1-에틸-3,3,3-트리플루오로프로필)-이미다졸리딘-2,4-디온 (1.76 g, 7.85 mmol) 용액을 0.5시간 동안(전자레이진 조건: 15 분. 약 100% 전력, 150 °C, 50 psi; 다음으로 5 분. 0% 전력; 다음으로 15 분. 약 100% 전력, 150 °C, 50 psi) 밀폐된 용기 내 전자레이지로 가열하였다. 25 °C로 냉각시킨 후, 물과 암모니아를 반응 혼합물로부터 진공 내 제거하고 생성 조 아미노산 나트륨 염 혼합물을 H₂O (15 mL)에 용해시켰다. 이 용액에 0 °C에서 THF (25 mL)를 첨가하고 다음으로 THF (5 mL)에 녹인 5-클로로-티오펜-2-설폰아미노 클로라이드 (1.87 g, 8.64 mmol)을 첨가하였다. 25 °C에서 18시간 후, 반응액을 농축하고 잔류물을 2 N HCl 수용액으로 pH 1로 산성화하였다. 이 수층을 Et₂O (2 x 100 mL)로 추출하고 생성 유기 층을 염수로 (20 mL) 세척하고 MgSO₄로 건조하였다. 농축 후, 조 잔류물을 부산물을 제거하기 위해 EtOAc:헥산으로부터 재결정화하였다. 여액을 농축시켜 고체인 생성물을 수득하였다 (1.31 g, 44%). 질량 분석기 (+ESI): 380 (M+H)⁺ 및 (-ESI): 378 (M-H)⁻

6. 5'-클로로-N-[(1S,2R)-2-에틸, 4,4,4-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)부틸]티오펜-2'-설폰아미드

THF (60 mL)에 녹인 2-[(5'-클로로-2'-티엔일)설폰아미노]-3-에틸-5,5,5-트리플루오로펜탄산 (2.19 g, 5.77 mmol) 용액을 질소 하 25 °C에서 교반하였다. 보란 THF 복합체 (23.1 mL, THF에 녹인 1.0 M)를 첨가하고 생성 용액을 25 °C에서 18시간 동안 교반하였다. 당해 시간이 경과한 후, 반응을 TLC로(10:90 MeOH:CHCl₃) 종결시켰다. 반응 혼합물에 MeOH (80 mL)에 녹인 10% 아세트산 (HOAc)을 서서히 첨가하였다. 농축 후, 잔류물을 EtOAc (200 mL)에 용해시키고 NaHCO₃ (3 x 20 mL) 포화 수용액 및 염수 (20 mL)로 세척하고 다음으로 Na₂SO₄를 사용하여 건조시켰다. 농축 후, 조 생성물 (2.20 g)을 비오티지 플래쉬 40 크로마토그래피 시스템(용출액: 20:80 내지 30:70 EtOAc:PE)으로 정제하여 2 쌍의 라세미체 혼합물 (0.623 g)을 수득하였다. 이 화합물을 다음으로 키랄 HPLC 조건 (키랄셀™ AD 컬럼; 25 x 2.2 cm,

254 nm, 0.5 mL 주입; 이동상: 25 mL/분 헥산에 녹인 12% MeCN; 생성물은 1개의 피크, $R_f = 6.7$, >99.9% 순도)으로 추가 정제하여 거울상이성체로 순수한 5'-클로로-N-[(1S,2R)-2-에틸, 4,4,4-트리플루오로-1-(하이드록시메틸) 부틸]티오펜-2'-설폰아미드를 백색 고체로 수득하였다 (0.238 g, 특정 거울상이성체 45% 수율). 용점 128-129 °C.

질량 분석기 (-ESI): 364 (M-H)⁻

분석: 계산치: C₁₁H₁₅ClF₃NO₃S₂ C, 36.12; H, 4.13; N, 3.83.

실험치: C, 36.22; H, 4.20; N, 3.78.

실시예 3

5'-클로로-N-[(1S, 2R)-2-에틸, 4,4,4-트리플루오로-1-(1-하이드록시메틸)부틸]티오펜-2'-설폰아미드

A. 5'-클로로-N-[(1S, 2R)-2-에틸, 4,4,4-트리플루오로-1-(포밀)부틸]티오펜-2'-설폰아미드

CH₂Cl₂ (4 mL)에 녹인 5'-클로로-N-[(1S, 2R)-2-에틸, 4,4,4-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)부틸]티오펜-2'-설폰아미드 (실시예 2에서 제조된, 0.100 g, 0.273 mmol) 용액을 질소 하 0 °C에서 교반하였다. 테스-마틴 페리오디난 시약 (0.151 g, 0.355 mmol)을 일부분 첨가하고 용액을 1시간 동안 0 °C에서 교반하였다. 25 °C에서 추가로 1시간 후, 반응을 TLC (30:70 EtOAc:PE)로 종결시켰다. 용액을 Et₂O (50 mL)로 희석시키고 이 용액에 NaHCO₃ (10 mL) 포화 수용액에 녹인 Na₂S₂O₃ (0.363 g)을 첨가하였다. 생성 혼합물을 0.5시간 동안 교반하였다. 액상 층을 분리하고 유기층을 추가로 NaHCO₃ (5 mL) 포화 수용액 및 염수 (5 mL)로 세척하고 다음으로 Na₂SO₄로 건조하였다. 농축 후, 조 생성물을 예비 플레이트 크로마토그래피(용출액: 30:70 EtOAc:PE)로 정제하여 5'-클로로-N-[(1S, 2R)-2-에틸, 4,4,4-트리플루오로-1-(포밀)부틸]티오펜-2'-설폰아미드를 고체로 수득하였다 (0.036 g, 36 %).

B. 5'-클로로-N-[(1S,2R)-2-에틸, 4,4,4-트리플루오로-1-(1-하이드록시메틸)부틸]티오펜-2'-설폰아미드

THF (3 mL)에 녹인 5'-클로로-N-[(1S, 2R)-2-에틸, 4,4,4-트리플루오로-1-(포밀)부틸]티오펜-2'-설폰아미드 (0.035 g, 0.0962 mmol) 용액을 질소 하 0 °C에서 교반하였다. 메틸 마그네슘 브롬화물 (0.206 mL, 톨루엔:THF에 녹인 1.4 M)을 점적하고 생성 용액을 25 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 당해 시간이 경과한 후, 반응을 TLC (30:70 EtOAc:PE)로 종결시켰다. 용액을 NH₄Cl (2 mL) 포화 수용액으로 처리하고 Et₂O (20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (3 mL)로 세척하고 다음으로 Na₂SO₄를 사용하여 건조시켰다. 농축 후, 조 생성물을 예비 플레이트 크로마토그래피(용출액: 30:70 EtOAc:PE)로 정제하여 5'-클로로-N-[(1S,2R)-2-에틸, 4,4,4-트리플루오로-1-(1-하이드록시메틸)부틸]티오펜-2'-설폰아미드를 회백색(off-white) 고체로 수득하였다(0.027 g, 73 %).

질량 분석기 (-ESI): 378 (M-H)⁻.

분석: 계산치: C₁₂H₁₇ClF₃NO₃S₂ C, 37.94; H, 4.51; N, 3.69.

실험치: C, 38.35; H, 4.32; N, 3.29.

실시예 4

5'-클로로-N-[3,3,3-트리플루오로-2-(트리플루오로메틸)-1-(하이드록시메틸)프로필]티오펜-2'-설폰아미드

A. 3,3,3-트리플루오로-2-(트리플루오로메틸)-1-(하이드록시메틸)프로필아민

THF (20 mL)에 녹인 4,4,4,4',4'-헥사플루오로-DL-발린 (0.500 g, 2.22 mmol) 용액을 질소 하 25 °C에서 교반하였다. 보란:THF 복합체(6.66 mL, THF에 녹인 1.0 M)를 점적하고 생성 용액을 4시간 동안 25 °C에서 교반하였다. 당해 시

간이 경과한 후, 반응을 TLC (10:2:1 EtOAc:EtOH:H₂O)로 종결시켰다. 반응 혼합물에 MeOH (23 mL)에 녹인 10% HOAc를 서서히 첨가하였다. 농축 후, 잔류물을 Et₂O (200 mL)에 용해시키고 NaHCO₃ (3 x 20 mL) 포화 수용액 및 염수 (20 mL)로 세척하고 Na₂SO₄를 사용하여 건조시켰다. 농축 후 생성 잔류물을 추가 정제없이 다음 반응에 직접 사용하였다.

B. 5'-클로로-N-[3,3,3-트리플루오로-2-(트리플루오로메틸)-1-(하이드록시메틸)프로필]티오펜-2'-설폰아미드

CH₂Cl₂ (20 mL)에 녹인 3,3,3-트리플루오로-2-(트리플루오로메틸)-1-(하이드록시메틸)프로필아민 (0.400 g, 1.89 mmol) 용액을 질소 하 0 °C에서 교반하였다. 트리에틸아민 (Et₃N - 0.369 mL, 2.65 mmol)을 점적하고, 다음으로 5-클로로-티오펜-2'-설폰닐 클로라이드 (0.492 g, 2.27 mmol)를 일부분 첨가하고, 생성 용액을 18시간 동안 25 °C에서 교반하였다. 이 시간이 경과한 후, 반응을 TLC (30:70 EtOAc:PE)로 종결시켰다. MeOH로 처리하고 농축한 후, 잔류물을 Et₂O (200 mL)에 흡수시키고 1 N HCl (20 mL) 수용액, NaHCO₃ (20 mL) 포화 수용액 및 염수 (20 mL)로 세척하고, 다음으로 MgSO₄로 건조시켰다. 농축 후, 조 생성물을 비오티지 플래쉬 40 크로마토그래피 시스템(용출액: 10:90 내지 30:70 EtOAc:PE)으로 정제하여 5'-클로로-N-[3,3,3-트리플루오로-2-(트리플루오로메틸)-1-(하이드록시메틸) 프로 필]티오펜-2'-설폰아미드를 회백색 고체 (0.108 g, 2 단계에서 수율 14 %, 라세미체 혼합물)로 수득하였다.

질량 분석기 (-ESI): 390 (M-H)⁻.

분석: 계산치: C₉H₈ClF₆NO₃S₂ C, 27.59; H, 2.06; N, 3.58;

실험치: C, 28.24; H, 1.90; N, 3.48.

실시예 5

5'-클로로-N-[3,3,3-트리플루오로-2-(트리플루오로메틸)-1-S-(하이드록시메틸)프로필]티오펜-2'-설폰아미드

A. 메틸 2-아미노-3-(트리플루오로메틸)-4,4,4-트리플루오로부타노에이트

CH₂Cl₂:MeOH (4:1, 50 mL)에 녹인 4,4,4,4',4'-헥사플루오로-DL-발린 (2.00 g, 8.89 mmol) 용액을 질소 하 0 °C에서 교반하였다. 테트라메틸실란 (TMS) 디아조메탄 (5.33 mL, 헥산에 녹인 2.0 M)을 점적하고, 생성 용액을 3시간 동안 25 °C로 교반하였다. 이 시간이 경과한 후, 반응을 TLC (10% MeOH:클로로포름)로 종결시켰다. 농축 후, 생성 잔류물 (1.34 g, 63%)을 추가 정제없이 다음 반응에 직접 사용하였다.

B. 메틸 2-[(5'클로로-2'티엔일)설폰닐아미노]-3-트리플루오로메틸-4,4,4-트리플루오로부타노에이트

CH₂Cl₂ (10 mL)에 녹인 메틸 2-아미노-3-(트리플루오로메틸)-4,4,4-트리플루오로부타노에이트 (1.34 g, 5.60 mmol) 용액을 질소 하 25 °C에서 교반하였다. 피리딘 (10 mL, 126 mmol)을 점적하고 5-클로로-티오펜-2'-설폰닐 클로라이드 (1.82 g, 8.40 mmol)를 일부분 첨가한 후 생성 용액을 72시간 동안 25 °C에서 교반하였다. 이 시간이 경과한 후, 반응을 TLC (20:80 EtOAc:PE)로 종결시켰다. H₂O로 처리한 후, 혼합물을 Et₂O (200 mL)로 희석시켰다. 유기 층을 1 N HCl (20 mL) 수용액, NaHCO₃ (20 mL) 포화 수용액, 및 염수 (20 mL)로 세척하고 다음으로 MgSO₄로 건조하였다. 농축 후, 조 생성물을 비오티지 플래쉬 40 크로마토그래피 시스템(용출액 : 5:95 내지 25:75 EtOAc:PE)으로 정제하여 메틸 2-[(5'-클로로-2'-티엔일)설폰닐아미노]-3-트리플루오로메틸-4,4,4-트리플루오로부타노에이트를 고체로 (1.61 g, 69%) 수득하였다. 질량 분석기 (-ESI): 418 (M-H)⁻.

C. 5'-클로로-N-[3,3,3-트리플루오로-2-(트리플루오로메틸)-1-S-(하이드록시메틸)프로필]티오펜-2'-설폰아미드

Et₂O (17 mL)에 녹인 LAH (0.146 g, 3.84 mmol)의 슬러리를 질소 하 0 °C에서 교반하였다. 이 혼합물에 Et₂O (3 mL)에 녹인 메틸 2-[(5'-클로로-2'-티엔일)설폰아미노]-3-트리플루오로메틸-4,4,4-트리플루오로부타노에이트 (1.61 g, 3.84 mmol)를 점적하였다. 이 온도에서 0.25시간 동안 교반한 후, 반응을 TLC (30:70 EtOAc:PE)로 종결시켰다. 이 혼합물(충분히 교반하면서)을 H₂O (0.146 mL), 15% NaOH (0.146 mL) 수용액, 및 H₂O (0.438 mL)을 점적 처리하고, 다음으로 2시간 동안 25 °C에서 추가 교반하였다. 생성 슬러리를 Na₂SO₄로 건조하고 다음으로 여과하였다. 농축 후, 조 생성물을 비오티지 플래쉬 40 크로마토그래피 시스템(용출액: 5:95 내지 40:60 EtOAc:PE)으로 정제하여 고체인 5'-클로로-N-[3,3,3-트리플루오로-2-(트리플루오로메틸)-1-(하이드록시메틸)프로필]-티오펜-2'-설폰아미드 (0.590 g, 39%, 라세미체 혼합물)를 수득하였다. 활성 거울상 이성체, 5'-클로로-N-[3,3,3-트리플루오로-2-(트리플루오로메틸)-1-S-(하이드록시메틸)프로필]-티오펜-2'-설폰아미드 (0.185 g)가 다음으로 키랄 HPLC [키랄파크[®] AS 컬럼; 2 x 25 cm, 254 nm, 0.5 mL 주입; 이동상: 15 mL/분, 헥산/0.1% TFA에 녹인 8% IPA (전혼합); 생성물은 2개의 피크, R_f = 12.3, 98.5% 순도]를 사용하여 회백색 고체(용점 148-150 °C)로 분리되었다.

질량 분석기 (-ESI): 389.9 (M-H)⁻.

분석: 계산치: C₉H₈ClF₆NO₃S₂ C, 27.59; H, 2.06; N, 3.58;

실험치: C, 27.76; H, 1.96; N, 3.47.

당해 실시예의 화합물과 트리플루오로메틸 그룹이 없으나 그 외는 동일한 유사 화합물과 비교 연구에서, 당해 실시예의 화합물은 세포 검사에서 효력이 유의하게 더 높고(약 72 내지 약 133 배), 유의한 장기간 대사 안정성(형질 전환 마우스(Tg 2576)의 간 마이크로솜 대사 검사에서 46분 대 10분의 반감기)이 입증되었다. 따라서, 본 발명의 화합물은 트리플루오로메틸 그룹이 없는 대응 화합물보다 저 용량으로 사용될 수 있다.

실시예 6

5-클로로-N-[(1R,2S)-2-에틸-4,4,4-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)부틸]티오펜-2'-설폰아미드

A. (4R)-4-벤질-3-(브로모아세틸)-1,3-옥사졸리딘-2-온

THF (200 mL)에 녹인 R-(-)-4-벤질-2-옥사졸리딘온 (15.0 g, 84.65 mmol) 용액에 -78 °C에서 nBuLi (헥산에 녹인 2.5M, 34 mL, 84.65 mmol)를 점적하였다. 용액을 30분 동안 -78 °C에서 교반하고 다음으로 브로모 아세틸 브로마이드 (18.65 g, 7.8 mL, 124.15 mmol)를 첨가하였다. 용액을 밤새(19시간) 25 °C에서 가온시켰다. 분취량으로 TLC (1:2 EtOAc-헥산)하여 반응의 종결 여부를 확인하였다. 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고 유기 층을 NaHCO₃ (2x50 mL) 포화 수용액으로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄로 건조하고, 여과 및 농축하여 조 갈색 오일 (24.6 g)을 수득하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피(용출액: 1:4 EtOAc-헥산)로 정제하여 (4R)-4-벤질-3-(브로모아세틸)-1,3-옥사졸리딘-2-온을 무색 오일로 (19.9 g, 79.6 %) 수득하였다.

질량 분석기 (+ESI): 300, 299 (M+H).

B. 디에틸-2-[(4R)-4-벤질-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]-2-옥소에틸포스포네이트

(4R)-4-벤질-3-(브로모아세틸)-1,3-옥사졸리딘-2-온 (19.7 g, 66.07 mmol) 및 트리에틸포스피트 (33.99 mL, 198.2 mmol)를 18시간 동안 120 °C에서 가열하였다. 분취량으로 TLC (1:2 EtOAc-헥산)하여 반응의 종결 여부를 확인하였다. 반응액을 25 °C로 냉각시키고, 에틸아세테이트 (200 mL)로 희석시켰다. 유기 층을 NaHCO₃ (2x50 mL) 포화 수용액으로 세척하고, MgSO₄로 건조, 여과 및 농축하여 디에틸-2-[(4R)-4-벤질-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]-2-옥소에틸포스포네이트를 조 황색 오일로 수득하였다(14.27 g, 60.77 %). 질량 분석기 (-ESI): 326 (M-H)⁻.

C. (4R)-4-벤질-3-[(2E)-5,5,5-트리플루오로펜트-2-에노일]-1,3-옥사졸리딘-2-온

THF (200 mL)에 녹인 디에틸-2-[(4R)-4-벤질-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]-2-옥소에틸포스포네이트 (14.27 g, 40.17 mmol) 용액에 KHMDS (0.5M, 88 mL, 44.63 mmol)를 -78 °C에서 첨가하였다. 용액을 30분 동안 25 °C로 가온시키고, 3,3,3-트리플루오로프로피온알데하이드 (5.0 g, 44.63 mmol)를 -20 °C에서 첨가하였다. 용액을 밤새(19시간) 25 °C로 가온시켰다. 분취량으로 TLC (1:2 EtOAc-헥산)하여 반응의 종결 여부를 확인하였다. 반응액을 NaHCO₃ (50 mL) 포화 수용액으로 첨가 처리하였다. 수층을 에틸아세테이트 (3 x 100 mL)로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조하고, 여과 및 농축하여 연갈색 오일 (32.1g)을 수득하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (용출액: 1:6 EtOAc-헥산)하여 (4R)-4-벤질-3-[(2E)-5,5,5-트리플루오로펜트-2-에노일]-1,3-옥사졸리딘-2-온을 무색 오일로 (3.7 g, 29.4 %) 수득하였다.

질량 분석기 (+ESI): 314 (M+H)⁺.

분석: 계산치: C₁₅H₁₄NF₃O₃ + 0.25 H₂O C, 56.70; H, 4.60; N, 4.41

실험치: C, 56.44; H, 4.49; N, 4.41.

D. (4R)-4-벤질-3-[(2R, 3S)-2-브로모-3-에틸-5,5,5-트리플루오로펜탄 오일]-1,3-옥사졸리딘-2-온

THF (20 mL)에 녹인 브롬화구리 (I)-디메틸 설퍼드 복합체 (1.57 g, 7.66 mmol) 및 공용매로 디메틸 설퍼드 (10 mL)의 슬러리를 -40 °C로 냉각시키고 10분 동안 에틸 마그네슘 브로마이드 (5 mL, 15.3 mmol)를 점적하였다. 슬러리를 -15 °C로 가온시키는 동안 40분 동안 교반하였다. 녹색 슬러리를 -40 °C로 냉각시키고 (4R)-4-벤질-3-[(2E)-5,5,5-트리플루오로펜트-2-에노일]-1,3-옥사졸리딘-2-온 (2 g, 6.38 mmol)을 THF (5 mL)에 녹인 용액으로 -40 °C에서 점적하였다. 반응액을 밤새(20시간) 25 °C로 가온시켰다. 흑색 슬러리를 -78 °C로 냉각시키고 N-브로모석신이미드 (2.3 g 12.76 mmol)를 일부분씩 첨가하였다. -40 °C로 가온시키고 추가 30분 동안 교반하였다. 당해 시간이 경과 후, 흑색 슬러리가 녹색에서 청색이 되었다. 형성된 침전물을 여과하였다. 모액을 EtOAc (150 mL)로 희석하고 유기 층을 NaCl (50 mL) 포화 수용액으로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄로 건조하고, 여과 및 농축하여 (4R)-4-벤질-3-[(2R, 3S)-2-브로모-3-에틸-5,5,5-트리플루오로펜탄오일]-1,3-옥사졸리딘-2-온을 녹색 반-고체로 수득하였다(1.6 g, 59.5 %). 질량 분석기 (-ESI): 421, 420 (M-H)⁻.

E. (4R)-3-[(2S, 3S)-2-아지도-3-에틸-5,5,5-트리플루오로펜탄오일]-4-벤질-1,3-옥사졸리딘-2-온

DMF (20 mL)에 녹인 (4R)-4-벤질-3-[(2R, 3S)-2-브로모-3-에틸-5,5,5-트리플루오로펜탄오일]-1,3-옥사졸리딘-2-온 (1.6 g, 3.79 mmol) 용액에 아지화나트륨 (0.468 g, 7.199 mmol)를 첨가하였다. 슬러리를 20시간 동안 25 °C에서 교반하고 용매를 진공 내 제거하였다. 조 생성물을 EtOAc (100 mL)에 용해시키고, 유기 상을 H₂O (3x20 mL) 및 NaCl (20 mL) 포화 수용액으로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄로 건조하고, 여과 및 농축하여 황색 오일 (1.4 g)을 수득하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피(용출액: 1:4 EtOAc-헥산)하여 (4R)-3-[(2S, 3S)-2-아지도-3-에틸-5,5,5-트리플루오로펜탄오일]-4-벤질-1,3-옥사졸리딘-2-온을 무색 오일로 수득하였다 (1.21 g, 83.2 %). 질량 분석기 (-ESI): 357 (M-N₂)⁻, 380, 381.

F. (2S, 3S)-2-아미노-3-에틸-5,5,5-트리플루오로펜탄-1-올

0°C에서 THF (3 mL)에 녹인 LAH (100 mg, 2.65 mmol)의 회색 슬러리에 (4R)-3-[(2S, 3S)-2-아지도-3-에틸-5,5,5-트리플루오로펜탄오일]-4-벤질-1,3-옥사졸리딘-2-온 (300 mg, 0.78 mmol)을 THF (2 mL)에 녹인 용액으로 5분 동안 점적하였다. 생성 슬러리를 19시간 동안 25°C로 가온시켰다. 반응액에 0 °C에서 H₂O (0.3 mL), 1N NaOH (0.9

mL) 및 H₂O (0.3 mL)을 연속 첨가하였다. 형성된 침전물을 5시간 후 여과하였다. 모액을 MgSO₄로 건조하고, 여과 및 농축하여 (2S, 3S)-2-아미노-3-에틸-5,5,5-트리플루오로펜탄-1-올을 연황색 오일로 수득하였다 (145 mg, 98 %). 질량 분석기 (-ESI): 184 (M-H)⁻.

G. 5-클로로-N-[(1S, 2S)-2-에틸-4,4,4-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)부틸]티오펜-2-설폰아미드

0℃로 냉각된 (2S, 3S)-2-아미노-3-에틸-5,5,5-트리플루오로펜탄-1-올 (145 mg, 0.78 mmol), 트리에틸아민 (0.22 mL, 1.56 mmol) 및 염화메틸렌 (5 mL)의 교반된 용액에 염화메틸렌에 용해된 용액으로 5-클로로티오펜-2-설폰닐 클로라이드 (225 mg, 0.861 mmol)을 점적하였다. 15분 후, 얼음 수조를 제거하고 반응 혼합물을 밤새 25 °C로 유지하였다. 염화메틸렌 (15 mL)을 추가로 첨가하고 반응액을 중탄산나트륨 포화 용액 (25 mL)에 주입하였다. 유기 상을 분리하고 1N HCl 용액, H₂O, 염수로 연속 세척하고 MgSO₄로 건조하였다. 유기 상을 여과하고 증발시켜 조 오일 (0.250 g)을 수득하고, 이를 플래쉬 크로마토그래피(용출액: 1:6 에틸아세테이트-헥산)로 정제하였다. 이로서 표제 화합물 5-클로로-N-[(1S, 2S)-2-에틸-4,4,4-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)부틸]티오펜-2-설폰아미드를 오일로 (140 mg, 53.8 %) 수득하였다. 조 오일을 추가로 1:4 EtOAc-헥산으로 재결정화하여 정제하였다. 혼합된 용매계를 5-클로로-N-[(1S, 2S)-4,4,4-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-메틸부틸]티오펜-2-설폰아미드에 첨가하고 가열하여 용액을 수득하고 이를 3시간 동안 25 °C로 냉각시키고, 다음으로 19시간 동안 0 °C에서 저장하였다. 침전된 결정성 백색 고체를 여과하고 얼음 냉각된 헥산으로 세척하여 백색 결정성 고체인 5-클로로-N-[(1R, 2S)-2-에틸-4,4,4-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)부틸]티오펜-2-설폰아미드를 수득하였다 (50 mg, 19.2 %, 키랄 순도 91 %, 분석 순도 100%).

질량 분석기 (-ESI): 364 (M-H)⁻.

분석:

계산치: C₁₁H₁₅NCIF₃O₃S₂ + 0.10 C₄H₈O₂ C, 36.55; H, 4.25; N, 3.74.

실험치: C, 36.94; H, 4.15; N, 3.57.

실시에 7

5-클로로-N-[4,4,4-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)부틸]티오펜-2-설폰아미드

A. 4,4,4-트리플루오로부탄알

다이소부틸알루미늄 수화물 (35 mL, 35.26 mmol)을 CH₂Cl₂ (50 mL)에 녹인 에틸-4,4,4-트리플루오로부타노에이트 (5 g, 29.38 mmol)에 N₂ 대기 하 -70 °C에서 첨가하였다. 6시간 경과 후, 1N HCl (6 mL)을 첨가하고 -60℃로 가온시키고, 반응 혼합물을 H₂O (5 mL)에 주입하고 CH₂Cl₂ (2x50 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 H₂O (2x10 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 MgSO₄로 건조하고, 여과 및 농축하여 4,4,4-트리플루오로부탄알을 무색 비점성 오일로 (3.7 g, 100 %) 수득하였다.

B. 5-(3,3,3-트리플루오로프로필)이미다졸리딘-2,4-디온

시아나화나트륨 (4.31 g, 88.04 mmol) 및 4,4,4-트리플루오로부탄알 (3.7 g, 29.34 mmol)을 H₂O (60 mL)에 녹인 탄산암모늄 (9.1 g, 117.4 mmol)에 첨가하였다. 흑색 반응 혼합물을 90 °C로 가열하였다. 1시간 후, 혼합물이 균질하게 되고 이를 18시간 동안 90 °C에서 교반하였다. 25 °C로 냉각시킨 후, 약 60 mL의 용매를 진공 내 제거하였다. 농축된 HCl (4 mL)을 첨가하여 혼합물을 pH 약 2로 산성화하고, 침전물이 형성되었다. 이를 여과하였다. 모액을 EtOAc (3x50 mL)로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄로 건조하고 여과 및 농축하여 5-(3,3,3-트리플루오로프로필)이미다졸리딘-2,4-디온을 갈색 오일 (3.95 g, 69.7 %)로 수득하였다. 질량 분석기 (-ESI): 195 (M-H)⁻.

C. 5,5,5-트리플루오로노발린

5-(3,3,3-트리플루오로프로필)이미다졸리딘-2,4-디온 (0.9 g, 4.59 mmol)을 10 mL의 NaOH (10 mL H₂O에 녹인 0.734 g, 18.35 mmol) 수용액에 용해시켰다. 용액을 마이크로웨이브 기술을 위해 2개의 특정 용기에 분할하였다. 용액을 1시간 동안 밀폐된 용기 내 전자레이저로 가열하였다(전자레이저 조건: 15 분 약 100 % 전력, 150°C, 50 psi, 다음으로 5 분, 0 % 전력). 반복된 과정을 2회 또는 반응이 종결될 때까지 실시하였다. 물 및 암모니아를 반응 혼합물로부터 진공 내 제거하고 생성 조 5,5,5-트리플루오로노발린 (1.1 g, 140 %) 및 NaOH 혼합물을 추가 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

질량 분석기 (+ESI): 172 (M+H)⁺.

D. N-[(5-클로로티엔-2-일)설폰닐]-5,5,5-트리플루오로노발린

THF (10 ml)에 용해된 조 5,5,5-트리플루오로노발린 (0.785 g, 4.59 mmol) 및 NaOH 혼합물 및 2N NaOH (10 mL)의 용액에 THF(10 ml)에 녹인 5-클로로티오펜-2-설폰닐 클로라이드 (1.32 g, 5.04 mmol) 용액을 30분 동안 점적하였다. 60분 후, 반응 혼합물을 25 °C로 서서히 가온시키고, 16시간 동안 교반하였다. THF를 진공 내 제거하고, 혼합물을 1N HCl로 pH 약 2로 산성화하였다. 15분 후, 침전물이 유백색 용액에서 석출되기 시작했다. 60분 후, 혼합물을 45분 동안 0 °C로 냉각시키고 다음으로 여과하였다. 침전물을 1N HCl (10 mL)로 세척하여 백색 고체를 수득하였다. 백색 고체는 고무 질이었다. 이를 EtOAc (100 mL)에 용해시켰다. 수층을 EtOAc (3x50 mL)로 세척하고 유기 층을 NaCl (50 mL) 포화 수용액으로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄로 건조하고, 여과 및 농축하여 N-[(5-클로로티엔-2-일)설폰닐]-5,5,5-트리플루오로노발린을 암적색 오일로 (1.1 g, 68.3%) 수득하였다. 질량 분석기 (-ESI): 350 (M-H).

E. 5-클로로-N-[4,4,4-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)부틸]티오펜-2-설폰아미드

보란-THF (1 M, 15 mL, 14.21 mmol)을 0°C에서 30분 동안 THF (10 mL)에 녹인 N-[(5-클로로티엔-2-일)설폰닐]-5,5,5-트리플루오로노발린 (1.0 g, 2.84 mmol)의 용액에 점적하였다. 반응액을 18시간 동안 25 °C로 가온시키고 다음으로 메탄올에 녹인 10 % 아세트산 50mL를 첨가하였다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 EtOAc에 용해시키고 1N HCl, H₂O 및 포화 NaHCO₃로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄로 건조하고, 여과 및 농축하여 조 오일 (0.83 g)을 수득하고 이를 플래쉬 크로마토그래피(용출액: 1:6 에틸아세테이트-헥산)로 정제하였다. 이로서 무색 오일인 표제 화합물 5-클로로-N-[4,4,4-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)부틸]티오펜-2-설폰아미드 (0.46 g, 48%)를 수득하였다. 질량 분석기 (-ESI): 337 (M-H)⁻.

분석:

계산치: C₁₁H₁₅NCIF₃O₃S₂ + 0.30 C₄H₈O₂ C, 33.64; H, 3.71; N, 3.85.

실험치: C, 34.01; H, 3.65; N, 3.67.

실시에 8 및 9

5-클로로-N-[(1S,2R)-4,4,4-트리플루오로-1-[(1S)-1-하이드록시에틸]-2-메틸부틸]티오펜-2-설폰아미드 및

5-클로로-N-[(1S,2R)-4,4,4-트리플루오로-1-[(1R)-1-하이드록시에틸]-2-메틸부틸]티오펜-2-설폰아미드

0 °C에서 CH₂Cl₂ (15 mL)에 녹인 5-클로로-N-[(1S,2R)-4,4,4-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-메틸부틸]티오펜-2-설폰아미드 (실시에 1에서 제조된, 290 mg, 0.824 mmol)에 데스-마틴 페리오디난 (410 mg, 0.989 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 °C로 가온시켰다. 10분 후, TLC (3:7 EtOAc-헥산,)로 출발 물질의 존재 여부를 확인하였다. 데스 마틴 페리오디난 (410 mg, 0.989 mmol)을 추가로 첨가하고 15분 후 TLC로 출발 물질의 소모 여부를 확인하였다. 디에틸에테르 (30 mL)를 첨가하고, 다음으로 1 N Na₂S₂O₃ (25 mL) 수용액 및 NaHCO₃ (25 mL) 포화 수용액을 첨가하였다. 유백색 용액을 양 상이 균질해 질 때까지 격렬히 교반하였다. 층을 분리하고 수층을 디에틸 에테르로 추출하였다. 결합

된 유기 추출물을 Na_2SO_4 로 건조하고 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (용출액: 3:7 EtOAc-헥산)로 5-클로로-N-[(1S, 2R)-4,4,4-트리플루오로-1-(포밀-2-메틸부틸)]티오펜-2-설폰아미드 (100 mg, 35%)를 백색 고체로 수득하였다.

0 °C에서 THF (3 mL)에 녹인 5-클로로-N-[(1S,2R)-4,4,4-트리플루오로-1-(포밀-2-메틸부틸)]티오펜-2-설폰아미드 (100 mg, 0.286 mmol)에 메틸마그네슘 브로마이드 (0.61 mL, THF/톨루엔에 녹인 1.4 M, 0.86 mmol) 용액을 점적하였다. 반응 혼합물을 25 °C로 가온시키고 3시간 동안 교반하였다. 다음으로, 염화암모늄 포화 수용액으로 처리하고, EtOAc (2 x 40 mL)로 추출한 후, Na_2SO_4 로 건조 및 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (용출액: 3:7 EtOAc-헥산)로 5-클로로-N-[(1S,2R)-4,4,4-트리플루오로-1-[1-하이드록시에틸]-2-메틸부틸]티오펜-2-설폰아미드 (75 mg, 74%)를 부분입체이성체 3:1의 혼합물로 수득하였다. 부분입체이성체는 HPLC (조박스(Zorbax®) 실리카겔 컬럼, 25 x 5 cm, 용출액: 3:2 메틸 3급 부틸 에테르 (MTBE)-헥산, 부분입체이성체 1은 11.4 분에, 부분입체이성체 2는 14.1 분에 용출된다)로 분리하였다.

부분입체이성체 1: 질량 분석기 (-ESI): 364 (M-H)⁻.

부분입체이성체 2: 질량 분석기 (-ESI): 364 (M-H)⁻.

실시예 10

5-클로로-N-[(1S,2S)-4,4,4-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-메틸부틸]티오펜-2-설폰아미드

A. 5,5,5-트리플루오로-L-이소류신 하이드로클로라이드

20 mL의 1:1 MeOH/H₂O에 녹인 (S)-(-)- α -메틸벤질아민 하이드로클로라이드 염 (0.340 g, 2.16 mmol)에 시안화칼륨 (0.139 g, 2.13 mmol) 및 (2S)-4,4,4-트리플루오로-2-메틸부탄알 (0.300 g, 2.14 mmol, 실시예 1, 방법 2에 기재된 공정으로 제조되었으나, 단 키랄 보조제로 (S)-(-)-4-벤질-2-옥사졸리딘온을 사용)을 첨가하고 반응 혼합물을 17시간 동안 교반하였다. 메탄올을 진공 내 제거하고 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 0.1 N HCl 수용액으로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (용출액: 1:9 EtOAc-헥산)로 황색 오일인 α -아미노 니트릴 (0.224 g, 39%)을 수득하였다. ¹H-NMR로 생성물이 부분입체이성체의 3:1 혼합물임을 확인하였다.

황산 (3 mL)을 부분입체이성체 혼합물 (0.224 g, 0.829 mmol)에 첨가하고 용액을 22시간 동안 교반하였다. 다음으로 반응 혼합물을 잘게 부순 얼음 (~10g)에 주입하였다. 농축된 수산화암모늄 수용액을 산을 중화시키기 위해 첨가하였다. 이 혼합물을 EtOAc로 추출하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 여과 및 농축하여, 다음 단계에 정제없이 사용되는 생성 아미드 (0.224 g, 94%)를 수득하였다.

아미드 (0.224 g, 0.777 mmol) 및 5% 팔라듐/C (Pd/C - 40 mg)의 혼합물을 수소(H₂) 3 atm 하 Parr 기구에서 2일 동안 진탕하였다. 혼합물을 셀라이트® 시약 플러그를 통해 여과하고 용매를 진공 내 제거하여 백색 고체인 생성 아민을 수득하였고 (128 mg, 90%), 이는 다음 반응에 추가 정제 없이 사용되었다.

농축된 염산 (3 mL)에 녹인 아민 (128 mg, 0.695 mmol)을 24시간 동안 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 농축하여 아미노산 하이드로클로라이드 염 (3:1 부분입체이성체 비) 및 1 당량의 염화암모늄의 혼합물을 백색 고체로 수득하였다 (183 mg, 95%). 질량 분석기 (+ESI): 186 (M+H)⁺.

B. (2S, 3S)-2-아미노-5,5,5-트리플루오로-3-메틸펜탄-1-올

0 °C에서 THF (5 mL)에 녹인 리튬 수소화 붕산염 (1.0 mL, THF에 녹인 2.0 N, 2.0 mmol)에 클로로트리메틸실란 (0.51 mL, 4.01 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 °C로 가온시키고 30분 후, THF에 녹인 조 아미노산 하이드로클로라이드 염 (184 mg, 0.669 mmol)의 현탁액에 0 °C에서 적가하였다. 혼합물을 25 °C로 가온시키고, 21시간 후, MeOH로 처리

하였다. 휘발성 물질을 진공 내 제거하고 생성 잔류물을 1 N NaOH 수용액에 용해시키고, CHCl_3 (4 x 20 mL)로 추출한 후, Na_2SO_4 로 건조 및 농축하여 황색 오일인 아미노 알코올 (92 mg, 81%)을 수득하였고, 이는 ^1H NMR 스펙트라에 따라 부분입체이성체 3:1의 혼합물이다. 질량 분석기 (+ESI): 172 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

C. 5-클로로-N-[(1S, 2S)-4,4,4-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-메틸부틸]티오펜-2-설폰아미드

CH_2Cl_2 (10 mL)에 녹인 아미노 알코올 (168 mg, 0.981 mmol)에 트리에틸아민 (170 μL , 1.20 mmol) 및 5-클로로티오펜-2-설폰닐 클로라이드 (256 mg, 1.18 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 21시간 동안 25°C에서 교반하였다. 용액을 EtOAc (50mL)로 희석하고 0.1 N HCl로 2회 세척하고, 건조 및 농축하였다. 불순물을 조심스럽게 제거하고 플래쉬 크로마토그래피 (용출액: 3:7 EtOAc-헥산)로 소수 부분입체이성체인 5-클로로-N-[(1S,2S)-4,4,4-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-메틸부틸]티오펜-2-설폰아미드 (97 mg, 28%)를 백색 고체로 수득하였다 (용점 99-100°C). HPLC (조박스[®] 실리카겔 컬럼, 용출액: 3:2 MTBE-헥산)로 부분입체이성체의 97:3 혼합물임이 확인되었다. 키랄 HPLC (AD 컬럼, 용출액: 1:9 이소프로판올-헥산)로 거울상이성체 순도가 >99%임이 확인되었다.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +8.95^\circ$ (c = 1% 용액, MeOH).

질량 분석기 (-ESI): 350 ($\text{M} - \text{H}$)⁻.

분석: 계산치: $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{NO}_3\text{S}_2$ C, 34.14; H, 3.72; N, 3.98.

실험치: C, 34.43; H, 3.70; N, 3.91.

실시에 11

(2S, 3S)-2-(5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-설폰닐)-아미도-5,5,5-트리플루오로-3-에틸-펜탄-1-올

A. (R)-4-벤질-3-(2-R-브로모-3-S-에틸-5,5,5-트리플루오로-펜탄오일)-옥사졸리딘-2-온

-40°C에 냉각된 THF/DMS (2:1, 60 mL)에 녹인 브롬화구리 (I) 디메틸 설피드 복합체 (328 mg, 1.56 mmol)에 에틸 마그네슘 브로마이드 (1.06 mL, THF에 녹인 3 M 용액, 3.2 mmol)를 첨가하였다. 용액을 -15°C로 가온시키는 동안 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 -40°C로 재냉각시키고 THF (15 mL)에 녹인 (R)-4-벤질-3-(5,5,5-트리플루오로-펜트-2-에노일)-옥사졸리딘-2-온 (실시에 6의 C에서 제조된, 416 mg, 1.3 mmol)을 첨가하였다. 용액을 16시간 동안 25°C에서 교반하였다. 용액을 -78°C로 재냉각시키고 THF (10 mL)에 녹인 N-브로모석신이미드 (473 mg, 2.6 mmol)를 첨가하였다. 용액을 0°C로 가온시키고 3시간 동안 0°C에서 진탕하였다. 반응액을 1:1의 탄산암모늄 포화 용액 및 0.5N 중황산칼륨 (15 mL) 용액으로 처리하였다. 유기 상을 버리고 농축하여 액체 크로마토그래피 질량 분석기(LCMS)로 확인된 (R)-4-벤질-3-(2-R-브로모-3-S-에틸-5,5,5-트리플루오로-펜탄오일)-옥사졸리딘-2-온을 수득하였다.

B. 3-(2-S-아지도-3-S-에틸-5,5,5-트리플루오로-펜탄오일)-4R-벤질-옥사졸리딘-2-온

디메틸포름아미드 (DMF - 10 mL)에 용해시킨 (R)-4-벤질-3-(2R-브로모-3S-에틸-5,5,5-트리플루오로-펜탄오일)-옥사졸리딘-2-온에 아지화나트륨 (172 mg, 2.6 mmol)을 첨가하였다. 용액을 72시간 동안 교반하고 물로 희석 (20 mL)한 후, 에틸 아세테이트로 (2 x 20 mL) 추출하고 농축시켜 LCMS로 확인된 3-(2-S-아지도-3-S-에틸-5,5,5-트리플루오로-펜탄오일)-4R-벤질-옥사졸리딘-2-온을 수득하였다.

C. (2S, 3S)-2-아지도-3-에틸-5,5,5-트리플루오로-펜탄산

3-(2-S-아지도-3-S-에틸-5,5,5-트리플루오로-펜탄오일)-4-벤질-옥사졸리딘-2-온을 0°C에서 2:1의 THF 및 물 (20mL)의 혼합물에 용해시키고, 수산화리튬 일수화물 (1.4 mmol, 60 mg)을 첨가하였다. 용액을 1시간 동안 0°C에서 진탕하고 다음으로 포화 탄산나트륨 (20 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL)로 추출하였다. 수상을 2N의 염산으로 산성화하고 에틸 아세테이트 (20 mL)로 추출하여 LCMS로 확인된 (2S, 3S)-2-아지도-3-에틸-5,5,5-트리플루오로-펜탄산을 수득하였다.

D. (2S, 3S)-2-아미노-3-에틸-5,5,5-트리플루오로-펜탄-1-올

(2S,3S)-2-아미노-3-에틸-5,5,5-트리플루오로-펜탄산을 0℃에서 THF (5 mL)에 용해시키고 리튬 알루미늄 수화물 (THF에 녹인 1 M 용액) (1 mL, 1 mmol)을 첨가하였다. 생성 용액을 2시간 동안 40℃에서 교반하였다. 반응액에 물 (60 μ L), 15% 수산화나트륨 수용액 (60 μ L), 및 물(150 μ L)를 연속 첨가하였고, 각각의 첨가 사이에 격렬히 교반하였다. 다음으로 혼합물을 여과하고 농축하여 (2S, 3S)-2-아미노-3-에틸-5,5,5-트리플루오로-펜탄-1-올을 수득하였다.

E. (2S, 3S)-2-(5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-설폰일)-아미도-5,5,5-트리플루오로-3-에틸-펜탄-1-올

THF (2 mL)에 녹인 (2S, 3S)-2-아미노-3-에틸-5,5,5-트리플루오로-펜탄-1-올 (0.1 mmol) 용액에 트리에틸아민 (83.7 μ L, 0.6 mmol) 및 5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-설폰일 클로라이드 (28 mg, 0.1 mmol)을 첨가하였다. 용액을 16시간 동안 교반하고 다음으로 농축하였다. 용매를 제거하고 잔류물을 MeOH (1.5 mL)에 용해시키고 하기 조건으로 반-예비 역상으로 정제하였다.

반-예비 RP-HPLC 조건:

컬럼: 페노메넥스(Phenomenex®) C18 루나(Luna®) 21.6 mm x 60 mm 컬럼, 5 μ m

용매 A: 물 (0.02% TFA 완충액)

용매 B: 아세토니트릴 (0.02 % TFA 완충액)

용매 구배: 시간 0: 10 % B; 2.5 분: 10 % B; 14 분: 90 % B.

유동 속도: 22.5 mL/분

생성물 피크는 UV 흡수를 기초로 하여 수집되었고 농축하여 표제 화합물 (1.7 mg, HPLC 체류 시간 2.97 분, 이온 428 (M-H)이 관찰)을 수득하였다.

실시예 12

(2S,3R)-2-(5-클로로-1,3-디메틸-1H-피라졸-4-설폰일)-아미도-5,5,5-트리플루오로-3-페닐-펜탄-1-올.

페닐 마그네슘 브로마이드 및 5-클로로-1,3-디메틸피라졸-4-설폰일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고 실시예 11과 동일한 공정을 거쳐, (2S, 3R)-2-(5-클로로-1,3-디메틸-1H-피라졸-4-설폰일)-아미노-5,5,5-트리플루오로-3-페닐-펜탄-1-올을 수득하였다(7.1mg, HPLC 체류 시간 2.25 분, 이온 424(M-H) 관찰).

실시예 13

트리플루오로메틸-함유하는 헤테로사이클릭 설폰아미드의 합성

한 양태에서, 반응식 13에 도식화된 방법은 다음 예시 시약과 조건을 사용하여 실시되었다. 그러나, 당업자는 용이하게 특정 반응 조건, 예를 들어 시간, 온도, 촉매 및 특정 시약을 수정할 수 있음을 이해할 것이다.

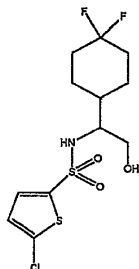
반응식 13을 참고로 하여, 아미노에스테르 XLVIII (250 g, 0.64 mol)을 톨루엔 (4 L)에 현탁시키고 0.4 N NaOH (1.6 L)로 pH 7-8로 중화시켰다. 층을 분리하고 유기 상을 물 (1.6 L)로 세척하고 Na₂SO₄ (250 g)로 건조시켰다. 톨루엔 용액을 -68 내지 -62℃로 냉각시키고, 톨루엔에 녹인 (1278 mL, 1.9 mol, 3 당량) 25% 디이소부틸알루미늄 하이드라이드 (DIBAL-H)로 처리하고 -60℃ 이하의 온도로 유지하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고 1시간 동안 교반하였다. 반응액을 10% NaOH (128 mL) 수용액으로 처리하고, 다음으로 구연산나트륨 이수화물 (500 g) 및 무수 황산나트륨 (385 g)으로 처리하였다. 1시간 동안 교반한 후, 고체를 여과를 통해 제거하고, 용액을 오일로 농축시켰다. 이를 디에틸에테르 (2.6 L)에 용해시키고 5℃로 냉각하고 에테르에 녹인 1N HCl (750 mL)로 처리하였다. 30분 동안 교반한 후, 고체를 여과를 통해 수집하고 에테르로 세척하고 진공 하 건조시켜 백색 고체인 189g(85%)의 벤질 아민을 수득하였다. 메탄올 (150 mL)에

녹인 벤질 아민 (150 g, 0.43 mol)을 40g의 10% Pd/C 촉매 존재 하 40psi에서 수소화하였다. 1.5 시간 후, 촉매를 여과로 제거하고 용액을 고체로 농축시켰다. 고체를 에테르/헥산과 함께 분쇄하고 여과로 수집하고 건조하여 고체인 94.8g(90%)의 아미노알코올을 수득하였다.

CH₂Cl₂ (1150 mL)에 녹인 아미노알코올 (100.2 g, 0.41 mol)을 N,O-비스(트리메틸실릴)아세타미드 (BSA - 110 mL, 0.45 mol)로 처리하고, 후속으로 트리에틸아민 (152.4 mL, 1.09 mol) 및 디메틸아미노피리딘 (DMAP - 13 g)으로 처리하였다. 15분 후, CH₂Cl₂ (186 mL)에 녹인 설포닐클로라이드 용액 (105.5 g, 0.49 mol)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 19시간 동안 (밤새) 교반하였다. THF (450 mL) 및 5% HCl (800 mL) 수용액을 첨가하고 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 층을 분리하고 유기 층을 5% NaHCO₃로 세척하고 다음으로 물로 세척하였다. 용액을 농축하여 오일을 수득하고 30%의 EtOAc/헥산으로 용출시킨 실리카겔 플러그를 통과시켰다. 생성물을 함유하는 분획물을 결정화를 촉진시키기 위해 진공 하 농축하였다. 헥산을 첨가하고 고체를 여과를 통해 수집하여 백색 고체인 87.1g(55%)의 표적 화합물을 수득하였다. 모액 농축으로 제2의 표적 화합물을 12.6g, 8% 수율로 수득하였다.

실시예 14

5-클로로-N-[1-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-2-하이드록시에틸]티오펜-2-설포아미드.



A. {[5-클로로티오펜-2-일]설포닐}아미노(4,4-디플루오로사이클로헥실)아세트산

아미노(4,4-디플루오로사이클로헥실)아세트산 (2.68g, 10.973 mmol)을 2N NaOH (20 mL)에 용해시켰다. 용액을 0°C로 냉각시키고, 5-클로로티오펜-2-설포닐 클로라이드 (3.25g, 12.42 mmol)를 THF (10 mL)에 녹인 용액으로 (5 분) 점적하였다. 용액을 밤새 25°C로 가온시켰다. 19시간 후, THF를 진공 내 제거하고 혼합물을 2N HCl (20 mL)을 사용해 pH 약 1 내지 약 2로 산성화하였다. 수층을 EtOAc (4x50 mL)로 세척하였다. 결합된 유기 층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과 및 농축하여 {[5-클로로티오펜-2-일]설포닐}아미노(4,4-디플루오로사이클로헥실)아세트산을 조 오일로 (3.8g, 98.2%) 수득하였다.

질량 분석기 (-ESI): 372 (M-H)⁻.

B. 5-클로로-N-[1-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-2-하이드록시에틸] 티오펜-2-설포아미드

THF (20 mL)에 녹인 LAH (0.406g, 10.70 mmol) 슬러리에 20분 동안 0°C에서 {[5-클로로티오펜-2-일]설포닐}아미노(4,4-디플루오로사이클로헥실)아세트산 (2.0g, 5.35 mmol)을 점적하였다.

반응액을 18시간 동안 70°C로 가열하였다. 반응 슬러리 (연갈색)를 0°C로 냉각하고 반응액을 H₂O (1.5 mL), 1N NaOH (4.5 mL) 및 H₂O (1.5 mL)로 처리하였다. 반응액을 4시간 동안 교반하여 백색 슬러리를 수득하였다. 슬러리를 여과하고 모액을 MgSO₄로 추가 건조하고 여과 및 진공 내 농축하여 조 황색 오일 (1.68g)을 수득하였다. 조 생성물을 비오티지 플래쉬 40 크로마토그래피(용출액: 1:2 EtOAc-헥산)로 정제하여 5-클로로-N-[1-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-2-하이드록시에틸]티오펜-2-설포아미드를 백색 무정형 고체로 수득하였다 (0.15g, 7.8%).

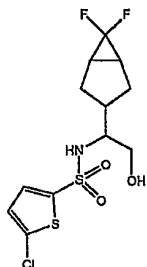
질량 분석기 (-ESI): 358 (M-H)⁻.

분석 : 계산치: C₁₂H₁₆ClNF₂O₃S₂ 0.17 EtOAc C, 41.02; H, 4.49; N, 3.76.

실험치: C, 40.63; H, 4.67; N, 3.74.

실시예 15

5-클로로-N-[1-(6,6-디플루오로비사이클로[3.1.0]헥스-3-일)-2-하이드록시에틸]티오펜-2-설포아미드



A. 메틸 아미노(6,6-디플루오로비사이클로[3.1.0]헥스-3-일)아세테이트.

CH₂Cl₂:MeOH (4:1)에 녹인 아미노(6,6-디플루오로비사이클로[3.1.0]헥스-3-일)아세트산 (1.0 g, 5.23 mmol) 용액에 TMSCHN₂ (10.5 mL)을, 황색 네온이 유지될 때까지 10 분 동안 0° C에서 점적하였다. 반응 혼합물을 19시간 동안 25° C로 가온시켰다. 용매를 진공 내 제거하여 연황색 오일 (0.9g, 84.11%)인 메틸 아미노(6,6-디플루오로비사이클로[3.1.0]헥스-3-일)아세테이트를 수득하였다.

질량 분석기 (-ESI): 206 (M+ H)⁺.

B. 메틸 {[(5-클로로티오펜-2-일)설포닐]아미노}(6,6-디플루오로 비사이클로 [3.1.0]헥스-3-일)아세테이트

5-클로로티오펜-2-설포닐 클로라이드 (1.26 g, 4.82 mmol)를 CH₂Cl₂ (10 mL)에 녹인 용액으로 (5 분) 0° C에서 CH₂Cl₂ (10 mL)에 녹인 메틸 아미노(6,6-디플루오로비사이클로[3.1.0]헥스-3-일)아세테이트(0.9g, 4.38 mmol) 및 트리에틸아민 (1.22ml, 8.77 mmol)의 용액에 첨가하였다. 용액을 밤새(19 시간) 25° C로 가온시켰다. 분취량으로 TLC (1:4 EtOAc-헥산)하여 반응의 종결 여부를 확인하였다. 이를 CH₂Cl₂ (100 mL)로 희석하고 유기 층을 1N HCl (20 mL) 및 NaCl (20 mL) 포화 수용액으로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄로 건조하고, 여과 및 농축하여 조 회황색(off-yellow) 고체 (1.69g)를 수득하였다. 조 생성물을 비오티지 플래쉬 40 크로마토그래피 장치(용출액: 1:4 EtOAc-헥산)로 정제하여 메틸 {[(5-클로로티오펜-2-일)설포닐]아미노}(6,6-디플루오로비사이클로[3.1.0]헥스-3-일)아세테이트를 무색 오일로 수득하였다(0.230g, 12.23%). 질량 분석기 (-ESI): 384 (M+ H)⁺.

C. 5-클로로-N-[1-(6,6-디플루오로비사이클로[3.1.0]헥스-3-일)-2-하이드록시에틸]티오펜-2-설포아미드

THF (5 mL)에 녹인 LAH (0.030g, 0.78 mmol) 슬러리에 메틸 {[(5-클로로티오펜-2-일)설포닐]아미노}(6,6-디플루오로비사이클로[3.1.0]헥스-3-일)아세테이트 (0.154g, 0.38 mmol)를 0° C에서 20분 동안 점적하였다. 슬러리(회색)를 19시간 동안 25° C로 가온시켰다. 반응 슬러리를 0° C로 냉각시키고 반응액을 H₂O (0.5 mL), 1N NaOH (1.5 mL) 및 H₂O (0.5 mL)로 처리하였다. 반응액을 4시간 동안 교반하여 백색 슬러리를 수득하였다. 슬러리를 여과하고 모액을 MgSO₄로 추가 건조시키고, 여과 및 진공 내 농축하여 조 황색 오일 (0.162g)을 수득하였다. 조 생성물을 비오티지 플래쉬 40 크로마토그래피 시스템(용출액: 1:4 EtOAc-헥산)으로 정제하여 5-클로로-N-[1-(6,6-디플루오로비사이클로[3.1.0]헥스-3-일)-2-하이드록시에틸]티오펜-2-설포아미드를 무색 오일로 수득하였다 (0.105g, 77.77%).

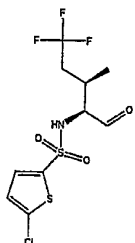
질량 분석기 (-ESI): 356 (M-H)⁻.

분석 : 계산치: $C_{13}H_{14}ClNF_2O_4S_2$ 0.20 EtOAc C, 41.41; H, 3.84; N, 3.56.

실험치: C, 41.08; H, 3.90; N, 3.47.

실시예 16

5-클로로-N-[(1S,2R)-4,4,4-트리플루오로-1-포밀-2-메틸부틸]티오펜-2-설폰아미드



물 (30 mL)로 포화된 CH_2Cl_2 에 녹인 5-클로로-N-[(1S,2R)-4,4,4-트리플루오로-1-하이드록시메틸]-2-메틸부틸]티오펜-2-설폰아미드 (실시예 1에서 제조된, 3.0g, 8.53 mmol)을 질소 하 $0^\circ C$ 에서 교반하였다. 데스-마틴 페리오디난 시약 (7.59 g, 17.90 mmol)을 일부분 첨가하였다. 생성 현탁액을 $25^\circ C$ 에서 교반하고 TLC 분석(1:2 EtOAc/헥산)으로 반응 진행을 모니터링했다. 출발 물질의 전환 속도가 느려, 물로 포화된 2 mL의 CH_2Cl_2 를 추가로 첨가하였다(15분 동안 3 부분으로). $25^\circ C$ 에서 19시간 후, 반응을 TLC로 종결시켰다. 용액을 Et_2O (50 mL)로 희석하고 80% 중탄산나트륨 포화 수용액 (50 mL)에 녹인 티오황산나트륨, $Na_2S_2O_3$ (93.83 mmol, 14.8g, 11 당량) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 양상이 투명해질 때까지 빠르게 교반하였다. 층을 분리하고 수상을 에테르 (30mL)로 추출하였다. 결합된 유기 상을 중탄산나트륨 (10 mL) 포화 수용액 및 염수 (15 mL)로 연속 세척하고 다음으로 $MgSO_4$ 로 건조하고, 여과 및 농축하여 조 오일 (2.67g)을 수득하였다. 조 생성물을 비오티지 플래쉬 60 크로마토그래피 시스템(용출액: 1:6 EtOAc-헥산)로 정제하여 5-클로로-N-[(1S,2R)-4,4,4-트리플루오로-1-포밀-2-메틸부틸]티오펜-2-설폰아미드를 무색 오일로 수득하였다 (2.65g, 88.93%).

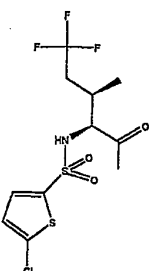
질량 분석기 (+ESI): 350 ($M+H$)⁺.

분석: 계산치: $C_{10}H_{11}ClNF_3O_3S_2$ 0.35 H_2O C, 33.34; H, 2.83; N, 3.87.

실험치: C, 33.74; H, 3.31; N, 3.93.

실시예 17

N-[(1S,2R)-1-아세틸-4,4,4-트리플루오로-2-메틸부틸]-5-클로로티오펜-2-설폰아미드



A. 5-클로로-N-[(1S,2R)-4,4,4-트리플루오로-1-(1-하이드록시에틸)-2-메틸부틸]티오펜-2-설폰아미드

THF (10 mL)에 녹인 5-클로로-N-[(1S,2R)-4,4,4-트리플루오로-1-포틸-2-메틸부틸]티오펜-2-설폰아미드 (실시예 16에서 제조된, 1.0 g, 2.86 mmol) 용액을 0°C에서 질소 하 교반하였다. 메틸 마그네슘 브로마이드 (에틸 에테르에 녹인 3.0 M, 1.9 mL, 5.71 mmol.)를 점적하고 생성 용액을 1시간 동안 25°C에서 교반하였다. 당해 시간이 경과한 후, 반응을 TLC (1:2 EtOAc/헥산)로 종결시켰다. 용액을 NH₄Cl (10 mL) 포화 수용액으로 처리하고 에테르 (40 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고 다음으로 MgSO₄로 건조시켜 조 오일 (0.867 g)을 수득하였다. 조 생성물을 비오틴지 플래쉬 60 크로마토그래피 시스템(용출액: 1:6 EtOAc-헥산)으로 정제하여 5-클로로-N-[(1S,2R)-4,4,4-트리플루오로-1-(1-하이드록시에틸)-2-메틸 부틸]티오펜-2-설폰아미드를 무색 오일로 수득하였다 (0.495 g, 49.5%). 질량 분석기 (-ESI): 364 (M-H)⁻.

B. N-[(1S,2R)-1-아세틸-4,4,4-트리플루오로-2-메틸부틸]-5-클로로티오펜-2-설폰아미드

물 (30 mL)로 포화된 CH₂Cl₂에 녹인 5-클로로-N-[(1S,2R)-4,4,4-트리플루오로-1-(1-하이드록시에틸)-2-메틸부틸]티오펜-2-설폰아미드 (0.390 g, 1.06 mmol) 용액을 질소 하 0°C에서 교반하였다. 데스-마틴 페리오디난 시약 (0.95g, 2.23 mmol)을 일부분 첨가하였다. 생성 현탁액을 25°C에서 교반하고 TLC 분석 (1:2 EtOAc/헥산)으로 반응 진행을 모니터링했다. 출발 물질의 전환 속도가 느려서, 물로 포화된 1 mL의 CH₂Cl₂를 추가로 첨가하였다(15분 동안 3 부분으로). 25°C에서 9시간 후, 반응을 TLC로 종결시켰다. 용액을 Et₂O (50 mL)로 희석하고 80% 중탄산나트륨 포화 수용액 (40 mL)에 녹인 티오황산나트륨, Na₂S₂O₃ (11.83 mmol, 4.8g, 11 당량) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 양 상이 투명해질 때까지 10분 동안 빠르게 교반하였다. 층을 분리하고 수상을 에테르 (20 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 상을 연속으로 중탄산나트륨 (10 mL) 포화 수용액 및 염수 (15 mL)로 연속 세척하고, 다음으로 MgSO₄로 건조하고, 여과 및 농축하여 조오일 (0.38 g)을 수득하였다. 조 생성물을 비오틴지 플래쉬 40 크로마토그래피 시스템(용출액: 1:6 EtOAc-헥산)으로 정제하여 N-[(1S,2R)-1-아세틸-4,4,4-트리플루오로-2-메틸부틸]-5-클로로티오펜-2-설폰아미드를 백색 고체로 수득하였다 (0.265g, 73.10%).

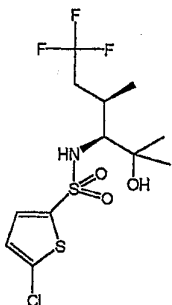
질량 분석기 (-ESI): 362 (M-H)⁻.

분석: 계산치: C₁₁H₁₃ClNF₃O₃S₂ C, 36.32; H, 3.6; N, 3.85.

실험치: C, 36.08; H, 3.2; N, 3.74.

실시예 18

5-클로로-N-[(1S,2R)-4,4,4-트리플루오로-1-(1-하이드록시-1-메틸에틸)-2-메틸부틸]티오펜-2-설폰아미드.



THF (5 mL)에 녹인 N-[(1S,2R)-1-아세틸-4,4,4-트리플루오로-2-메틸부틸]-5-클로로티오펜-2-설폰아미드 (실시예 17에서 제조, 0.100 g, 0.275 mmol) 용액을 질소 하 0°C에서 교반하였다. 메틸 마그네슘 브로마이드 (에틸 에테르에 녹인 3.0M, 0.266 mL, 0.824 mmol)를 점적하고 생성 용액을 19시간 동안 25°C에서 교반하였다. 당해 시간이 경과한 후, 반응을 TLC (1:2 EtOAc/헥산)로 종결시켰다. 용액을 NH₄Cl (10 mL) 포화 수용액으로 처리하고 에테르 (40 mL)로 추출하였

다. 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고 다음으로 $MgSO_4$ 로 건조하여 조 오일 (0.110 g)을 수득하였다. 조 생성물을 비오티지 플래쉬 40 크로마토그래피 시스템(용출액: 1:4 EtOAc-헥산)으로 정제하여 5-클로로-N-[(1S,2R)-4,4,4-트리플루오로-1-(1-하이드록시-1-메틸에틸)2-메틸부틸]티오펜-2-설포아미드를 백색 고체로 (0.049 g, 46.6 %) 수득하였다.

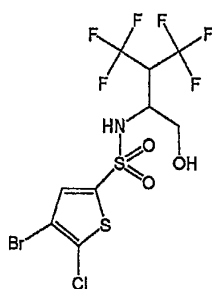
질량 분석기 (-ESI): 378 (M-H)⁻.

분석: 계산치: $C_{12}H_{17}ClF_3O_3S_2$ C, 37.94; H, 4.51; N, 3.69.

실험치: C, 37.45; H, 4.03; N, 3.68.

실시예 19

4-브로모-5-클로로-N-[3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-2-설포아미드.



A. 메틸 4,4,4,4',4',4'-헥사플루오로-dl-발리네이트

CH_2Cl_2 -MeOH (4:1, 25 mL)에 녹인 4,4,4,4',4',4'-헥사플루오로-dl-발린 (1.1 g, 4.88 mmol) 용액을 0°C에서 질소 하 교반하였다. TMS-디아조메탄 (헥산에 녹인 2.0 M, 20 mL, 19.55 mL)을 점적하고 생성된 녹색의 네온 용액을 19시간 동안 25°C에서 교반하였다. 당해 시간이 경과한 후, 반응을 TLC (클로로포름에 녹인 10% MeOH)로 종결시켰다. 농축 후, 메틸 4,4,4,4',4',4'-헥사플루오로-dl-발리네이트 (1.1 g)를 추가 정제없이 다음 단계에 직접 사용하였다. 질량 분석기 (-ESI): 238 (M-H)⁻.

B. 메틸 N-[(4-브로모-5-클로로티엔-2-일)설포닐]-4,4,4,4',4',4'-헥사플루오로-dl-발리네이트

CH_2Cl_2 (10 mL)에 녹인 메틸 4,4,4,4',4',4'-헥사플루오로발리네이트 (1.0 g, 4.18 mmol) 용액을 N_2 대기 하 25°C에서 교반하였다. 피리딘 (0.81 mL, 10.04 mmol)을 점적하고 다음으로 4-브로모-5-클로로티오펜-2-설포닐 클로라이드 (1.486 g, 5.05 mmol)를 일부분 점적한 후 생성 용액을 19시간 동안 25°C에서 교반하였다. 당해 시간이 경과한 후, 반응을 TLC (1:4 EtOAc-헥산)로 종결시켰다. 물 (1.0 mL)로 처리한 후, 혼합물을 CH_2Cl_2 (30 mL)로 희석하였다. 유기 층을 1N HCl 수용액 (10 mL), $NaHCO_3$ (10 mL) 포화 수용액 및 염수 (15 mL)로 연속 세척하고, 다음으로 $MgSO_4$ 로 건조하고, 여과 및 농축하여 조 오일 (2.1 g)을 수득하였다. 조 생성물을 비오티지 플래쉬 40 크로마토그래피 시스템(용출액: 1:6 EtOAc-헥산)으로 정제하여 메틸 N-[(4-브로모-5-클로로-티엔-2-일)설포닐]-4,4,4,4',4',4'-헥사플루오로-dl-발리네이트를 백색 고체로 (1.62 g, 83.07 %) 수득하였다. 질량 분석기 (-ESI): 497 (M-H)⁻.

C. 4-브로모-5-클로로-N-[3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-2-설포아미드

THF (20 mL)에 녹인 메틸 N-[(4-브로모-5-클로로 티엔-2-일)설포닐]-4,4,4,4',4',4'-헥사플루오로발리네이트 (1.45 g, 2.907 mmol) 용액에 N_2 대기 하 0°C에서 리튬 수소화 붕소 ($LiBH_4$) (5.82 mL, 11.64 mmol)를 첨가하였다. 반응액을 19시간 동안 25°C로 가온시켰다. 반응액을 0°C로 냉각하고, 2N HCl로 서서히 처리하고, 에테르 (40 mL)로 희석시키고

유기 층을 1N HCl (10 mL) 수용액, NaHCO₃ (10 mL) 포화 수용액 및 염수 (15 mL)로 연속 세척하고, 다음으로 MgSO₄로 건조, 여과 및 농축시켜 조 오일을 수득하였다(1.3 g). 조 생성물을 비오티지 플래쉬 40 크로마토그래피 시스템(용출액: 1:6 EtOAc-헥산)으로 정제하여 4-브로모-5-클로로-N-[3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-2-설포아미드를 백색 고체 (1.13 g, 84.32 %)로 수득하였다.

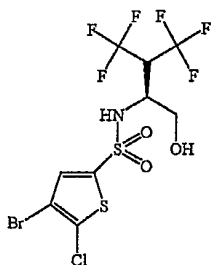
질량 분석기 (-ESI): 469 (M-H)⁻.

분석: 계산치: C₉H₇ClBrNF₆O₃S₂ C, 22.97; H, 1.50; N, 2.98.

실험치: C, 23.11; H, 1.16; N, 2.78.

실시예 20

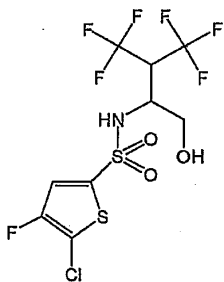
4-브로모-5-클로로-N-[(1S)-3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-2-설포아미드



CH₂Cl₂ (1.0 mL)에 녹인 4-브로모-5-클로로티오펜-2-설포닐 클로라이드 (0.193 g, 0.654 mmol) 용액을 0° C에서 CH₂Cl₂ (10 mL) 및 피리딘 (0.9 mL, 1.09 mmol)에 녹인 (2S)-2-아미노-3,3,3-트리플루오로-3-(트리플루오로메틸)부탄-1-올 (실시예 13의 방법으로 제조된, 0.115 g, 0.548 mmol) 용액에 (5분 동안) 점적하였다. 용액을 밤새(19 시간) 25°C에서 가온시켰다. 분취량으로 TLC (1:1 EtOAc-헥산)하여 반응의 종결 여부를 확인하였다. 반응 혼합물을 CH₂Cl₂ (100 mL)로 희석하고 유기 층을 1N HCl (2x50 mL) 및 NaCl (50 mL) 포화 수용액으로 세척하고, MgSO₄로 건조하고 농축하여 조 백회색 고체 (0.270g)를 수득하였다. 조 생성물을 비오티지 플래쉬 40 크로마토그래피 시스템(용출액: 1:6 EtOAc-헥산)으로 정제하여 4-브로모-5-클로로-N-[(1S)-3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-2-설포아미드를 백색 고체 (39 mg, 15.11 %)로 수득하였다. 질량 분석기 (-ESI): 469 (M-H)⁻.

실시예 21

5-클로로 4-플루오로-N-[3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-2-설포아미드



A. 5-클로로-N-[3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-4-(트리부틸스틸)일)-2-설포아미드

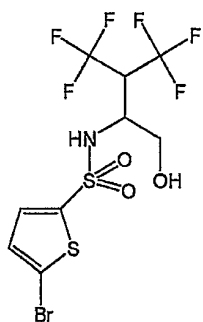
비스(트리부틸틴) (0.939 g, 2.87 mmol) 및 테트라키스(트리페닐 포스핀)팔라듐 (0) (0.221g, 0.191 mmol)을 1,4-디옥산 (42 mL)에 녹인 4-브로모-5-클로로-N-[3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-2-설포나미드 (실시예 19에서 제조된 바와 같은, 0.9 g, 1.91 mmol) 용액에 첨가하였다. 갈색 용액을 밤새(19 시간) 환류 가열하였다. 분취량으로 TLC (1:1 EtOAc-헥산)하여 반응의 종결 여부를 확인하였다. 다음으로, 슬러리를 여과하고 용매를 진공 내 제거하여 황색 오일(1.31g)을 수득하였다. 조 생성물을 비오티지 플래쉬 40 크로마토그래피 시스템 (용출액: 1:6 EtOAc-헥산)으로 정제하여, 5-클로로-N-[3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-4-(트리부틸스탄닐)-2-설포나미드를 백색 고체 (0.220 g, 18.86 %)로 수득하였다. 질량 분석기 (-ESI): 554 (M-H)⁻.

B. 5-클로로-4-플루오로-N-[3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-2-설포나미드

건조 아세토니트릴 (10 mL)에 녹인 5-클로로-N-[3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-4-(트리부틸스탄닐)-2-설포나미드 (0.220 g, 0.396 mmol) 용액을 질소 하 25°C에서 교반하였다. 선택트플루오르 (Selectfluor[®]) 시약 (0.147g, 0.416 mmol)을 일부분 첨가하고 용액을 19시간 동안 25°C에서 교반하였다. 3시간 후, 백색 침전물이 보이기 시작하였다. 19시간 후, 분취량으로 TLC (1:2 EtOAc-헥산)하여 반응의 종결 여부를 확인하였다. 주로 출발 물질이 존재하였다. 반응액을 6시간 동안 80°C로 가열하였다. 분취량으로 TLC (1:2 EtOAc-헥산)하여 반응의 종결 여부를 확인하였다. 다음으로, 슬러리를 여과하고 용매를 진공 내 제거하여 황색 오일 (0.11g)을 수득하였다. 조 생성물을 프랩 RP-HPLC (프리메스피어(PrimesphereTM) 2x25 cm 컬럼, 용출액: 0.01%의 트리플루오로아세트산 (TFA)에 녹인 55% MeCN, 유동율=25mL/분, Rt, 4.401 분)로 정제하여 5-클로로 4-플루오로-N-[3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-2-설포나미드를 무정형 백색 고체 (0.004g, 24.69 %)로 수득하였다. 질량 분석기 (-ESI): 408 (M-H)⁻.

실시예 22

5-브로모-N-[3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-2-설포나미드



A. 에틸 N-[(5-브로모티엔-2-일)설포닐]-4,4,4,4',4'-헥사플루오로-dl-발리네이트

CH₂Cl₂ (10 mL)에 녹인 에틸 4,4,4,4',4'-헥사플루오로-dl-발리네이트 (1.64 g, 6.48 mmol) 용액 [참조: J. Med Chem. 1981, 24, 1043-1047에 기재된 바와 같이 제조된]을 N₂ 대기 하 25°C에서 교반하였다. 피리딘 (0.81 mL, 10.04 mmol)을 점적하고 다음으로 5-브로모티엔-2-설포닐 클로라이드 (2.034 g, 7.77 mmol)를 일부분 점적하고, 생성 용액을 19시간 동안 25°C에서 교반하였다. 당해 시간이 경과한 후, 반응을 TLC (1:4 EtOAc-헥산)로 종결시켰다. 물 (2.0 mL)로 처리한 후 혼합물을 CH₂Cl₂ (40 mL)로 희석하였다. 유기 층을 1N HCl 수용액(20 mL), NaHCO₃ (20 mL) 포화 수용액 및 염수 (15 mL)로 연속 세척하고, MgSO₄로 건조하고, 여과 및 농축시켜 조 오일 (3.3 g)을 수득하였다. 조 생성물을 비오티지 플래쉬 40 크로마토그래피 시스템(용출액: 1:6 EtOAc-헥산)으로 정제하여 에틸 N-[(5-브로모티엔-2-일)설포닐]-4,4,4,4',4'-헥사플루오로-dl-발리네이트를 백색 고체 (2.40 g, 80.0 %)로 수득하였다. 질량 분석기 (-ESI): 477 (M-H)⁻.

B. 5-브로모-N-[3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-2-설폰아미드

THF (20 mL)에 녹인 에틸 N-[(5-브로모-티엔-2-일)설폰닐]-4,4,4,4',4'-헥사플루오로발리네이트 (2.4 g, 5.02 mmol) 용액에 N₂ 대기 하 0°C에서 LiBH₄ (20 mL, 20.07 mmol)를 첨가하였다. 반응액을 19시간 동안 25°C로 가온시켰다. 반응액을 0°C로 냉각시키고 2N HCl (서서히 첨가)로 처리하고, 에테르 (50 mL)로 희석시킨 후, 유기 층을 1N HCl (10 mL) 수용액, NaHCO₃ (10 mL) 포화 수용액 및 염수 (15 mL)로 연속 세척하고, 다음으로 MgSO₄로 건조시키고, 여과 및 농축시켜 조 오일 (2.31 g)을 수득하였다. 조 생성물을 비오티지 플래쉬 40 크로마토그래피 시스템(용출액: 1:6 EtOAc-헥산)으로 정제하여 5-브로모-N-[3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-2-설폰아미드를 백색 고체로 (1.3 g, 59.63 %) 수득하였다.

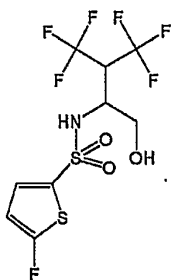
질량 분석기 (-ESI): 435 (M-H)⁻.

분석: 계산치: C₉H₈BrNF₆O₃S₂ C, 24.78; H, 1.85; N, 3.21.

실험치: C, 24.74; H, 1.32; N, 3.11.

실시예 23

5-플루오로-N-[3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-2-설폰아미드



A. N-[3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-5-(트리부틸스탄닐)-2-설폰아미드

비스(트리부틸틴) (1.36 g, 4.13 mmol) 및 테트라키스(트리페닐 포스핀)팔라듐 (0) (0.32g, 0.275 mmol)을 1,4-디옥산 (40 mL)에 녹인 5-브로모-N-[3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸) 프로필]티오펜-2-설폰아미드 (실시예 2에서 제조된 바와 같은, 1.2 g, 2.75 mmol) 용액에 첨가하였다. 갈색 용액을 밤새(19시간) 환류 가열하였다. 분취량으로 TLC (1:2 EtOAc-헥산)하여 반응의 종결 여부를 확인하였다. 다음으로 슬러리를 여과하고 용매를 진공 내 제거하여, 황색 오일을 (1.4 g) 수득하였다. 조 생성물을 비오티지 플래쉬 40 크로마토그래피 시스템(용출액: 1:6 EtOAc-헥산)으로 정제하여 N-[3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-5-(트리부틸스탄닐)-2-설폰아미드를 백색 고체 (0.400 g, 27.97 %)로 수득하였다. 질량 분석기 (-ESI): 520 (M-H)⁻.

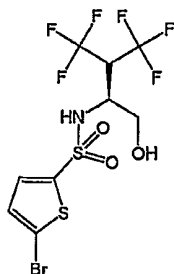
B. 5-플루오로-N-[3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-2-설폰아미드

건조 아세트니트릴 (10 mL)에 녹인 N-[3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-5-(트리부틸 스타닐)-2-설폰아미드 (0.400 g, 0.76 mmol) 용액을 질소 하 25°C에서 교반하였다. 신택트플루오르[®] 시약 (0.285g, 0.806 mmol)을 일부분 첨가하고 용액을 19시간 동안 25°C에서 교반하였다. 3시간 후, 백색 침전물이 보이기 시작했다. 19시간 후, 분취량으로 TLC (1:2 EtOAc-헥산)하여 반응의 종결 여부를 확인하였다. 주로 출발 물질이 존재하였다. 반응액을 6시간 동안 80°C로 가열하였다. 분취량으로 TLC (1:2 EtOAc-헥산)하여 반응의 종결 여부를 확인하였다. 다음으로, 슬러리를 여과하고 용매를 진공 내 제거하여 황색 오일 (0.191g)을 수득하였다. 조 생성물을 비오티지 플래쉬

40 크로마토그래피 시스템(용출액: 1:6 EtOAc-헥산)으로 정제하여 5-플루오로-N-[(1S)-3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-2-설폰아미드를 무정형 백색 고체 (0.010g, 34.72 %)로 수득하였다. 질량 분석기 (-ESI): 374 (M-H)⁻.

실시예 24

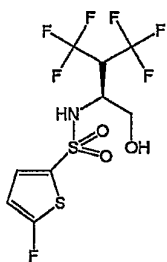
5-브로모-N-[(1S)-3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-2-설폰아미드



CH₂Cl₂ (1.0 mL)에 녹인 용액으로 5-브로모티오펜-2-설폰일 클로라이드 (0.149 g, 0.568 mmol)를 0° C에서 CH₂Cl₂ (10 mL)에 녹인 (2S)-2-아미노-4,4,4-트리플루오로-3-(트리플루오로메틸)부탄-1-올 (0.100 g, 0.474 mmol) 및 피리딘 (0.1 mL, 0.95 mmol) 용액에 점적하였다. 용액을 밤새(19시간) 25°C로 가온시켰다. 분취량으로 TLC (1:2 EtOAc-헥산)하여 반응의 종결 여부를 확인하였다. 이를 CH₂Cl₂ (10 mL)로 희석시키고 유기 층을 1N HCl (2x10 mL), NaCl (10 mL) 포화 수용액으로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄로 건조하고, 여과 및 농축시켜 조 회백색 고체 (0.120 g)를 수득하였다. 조 생성물을 CH₂Cl₂:헥산 (1:7)로 재결정화하여 5-브로모-N-[(1S)-3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-2-설폰아미드를 백색 솜털같은 고체 (0.0541g, 27.05 %)로 수득하였다. 질량 분석기 (-ESI): 435 (M-H)⁻.

실시예 25

5-플루오로-N-[(1S)-3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-2-설폰아미드



A. N-[(1S)-3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-5-(트리부틸스탄닐)-2-설폰아미드

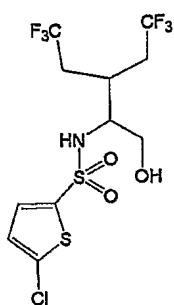
비스(트리부틸틴) (1.36 g, 4.13 mmol) 및 테트라키스(트리페닐 포스핀)팔라듐 (0) (0.32g, 0.275 mmol)을 1,4-디옥산 (40 mL)에 녹인 5-브로모-N-[(1S)-3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-2-설폰아미드 (실시예 24와 같이 제조된, 1.1 g, 2.52 mmol) 용액에 첨가하였다. 갈색 용액을 밤새(19 시간) 환류 가열하였다. 분취량으로 TLC (1:1 EtOAc-헥산)하여 반응의 종결 여부를 확인하였다. 다음으로, 슬러리를 여과하고 용매를 진공 내 제거하여 황색 오일(1.05g)을 수득하였다. 조 생성물을 비오티지 플래쉬 40 크로마토그래피 시스템(용출액: 1:6 EtOAc-헥산)으로 정제하여, N-[(1S)-3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-5-(트리부틸 스타닐)-2-설폰아미드를 백색 고체 (0.350 g, 26.7 %)로 수득하였다. 질량 분석기 (-ESI): 520 (M-H)⁻.

B. 5-플루오로-N-[(1S)-3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-2-설폰아미드

건조 아세트니트릴 (10 mL)에 녹인 N-[(1S)-3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-5-(트리부틸 스타닐)-2-설폰아미드 (0.400 g, 0.76 mmol) 용액을 질소 하 25°C에서 교반하였다. 선택트플루오르[®] 시약 (0.285g, 0.806 mmol)을 일부분 첨가하고 용액을 19시간 동안 25°C에서 교반하였다. 3시간 후, 백색 침전물이 보이기 시작하였다. 19시간 후, 분취량으로 TLC (1:2 EtOAc-헥산)하여 반응의 종결 여부를 확인하였다. 주로 출발 물질이 존재하였다. 반응액을 6시간 동안 80°C로 가열하였다. 분취량으로 TLC (1:2 EtOAc-헥산)하여 반응의 종결 여부를 확인하였다. 다음으로, 슬러리를 여과하고 용매를 진공 내 제거하여 황색 오일 (0.078g)을 수득하였다. 조 생성물을 비오티지 플래쉬 40 크로마토그래피 시스템(용출액: 1:6 EtOAc-헥산)으로 정제하여 5-플루오로-N-[(1S)-3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-2-설폰아미드를 무정형 백색 고체 (0.0061g, 2.8%)로 수득하였다. 질량 분석기 (-ESI): 374 (M-H)⁻.

실시예 26

5-클로로-N-[4,4,4-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)부틸]티오펜-2-설폰아미드



A. (3,3,3-트리플루오로프로필)-트리페닐포스포늄 아이오다이드

23 °C에서 톨루엔 (50 mL)에 녹인 1-아이오도-3,3,3-트리프로오로프로판 (19.3 g, 86.1 mmol) 용액에 트리페닐포스핀 (25.8 g, 98.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 가온시키고 28시간 동안 교반하였다. 생성 혼합물을 0°C로 얼음 수조에서 냉각시키고 여과하여 백색 고체 생성물을 수집하였다. 생성물을 톨루엔 (3x)으로 세척하고 공기 중 건조하여 백색 고체 (33.4 g, 80%)로 순수한 생성물을 수득하였다.

B. 4,4,4-트리플루오로-2-(트리페닐-¹⁵P-포스파닐리덴)-부티르산 에틸 에스테르

-78°C에서 THF (100 mL)에 녹인 (3,3,3-트리플루오로프로필)-트리페닐포스포늄 아이오다이드 (23.5 g, 48.4 mmol) 현탁액에 질소 하 편셀 첨가를 통해 칼륨 비스(트리메틸실릴) 아미드 (톨루엔에 녹인 0.5 M, 175 mL) 용액을 서서히 첨가하였다. 생성 혼합물을 45분 동안 -78°C에서 교반하고, 다음으로 에틸클로로포름에이트 (순수한, 5.0 mL)을 점적하였다. 반응 혼합물을 다음으로 교반하면서 3시간 동안 -20°C로 가온시켰다. 다음으로, 반응액을 염수 (100 mL)를 주입하여 처리하고 에틸 아세테이트 (100 mL x 2)로 추출하였다. 유기 추출물을 Na₂SO₄로 건조하고 감압 농축하였다. 실리카겔 컬럼 (120 g)을 통해 에틸 아세테이트-헥산 (0-100%)으로 플래쉬 크로마토그래피하여 연황색 고체인 생성물을 수득하였다. 이 물질을 Et₂O로 재결정화하여 백색 고체의 순수한 생성물 (6.7 g, 32%)을 수득하였다. 질량 분석기 (+ESI): 431

[M+H]⁺

C. 4,4,4-트리플루오로-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-벳-2-에노산 에틸 에스테르

THF (5 mL)에 녹인 4,4,4-트리플루오로-2-(트리페닐-¹⁵P-포스파닐리덴)-부티르산 에틸 에스테르 (2.0 g, 4.65 mmol) 용액에 1 mL의 트리플루오로아세트알데하이드 수화물 (tech.)을 첨가하였다. 혼합물을 압력 튜브에서 밀폐시키고, 3.5시간 동안 100°C에서 가열하였다. 23 °C로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 실리카겔 패드 (100 g) 및 Et₂O (100 mL)와 함께 Na₂SO₄로 용출시켜 부산물인 트리페닐포스핀 옥사이드 및 물을 제거하였다. 용출액을 증류시켜 Et₂O를 제거하여 생성물을 무색 액체 (1.0 g, 86%)로 수득하였다.

D. 4,4,4-트리플루오로-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-부티르산 에틸 에스테르

THF (20 mL)에 녹인 4,4,4-트리플루오로-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-벧-2-에노산 에틸 에스테르 (5.0 g, 20.0 mmol)를 17시간 동안 25°C에서 Pd/C (2.5 g, 5%), 및 H₂ (1 atm.)로 처리하였다. 반응 혼합물을 셀라이트® 시약의 패드를 통해 여과하고, Et₂O (50 mL)로 세척하고 여액을 증류시켜 Et₂O 및 THF를 제거하여 무색 액체인 생성물 (5.0 g, 99%)을 수득하였다.

E. 4,4,4-트리플루오로-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-부탄-1-올

25°C에서 Et₂O (100 mL)에 녹인 LAH (1.0 g)의 현탁액에 4,4,4-트리플루오로-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-부티르산 에틸 에스테르 (5.0 g, 19.8 mmol)를 서서히 첨가하였다. 생성 혼합물을 4시간 동안 환류 교반하였다. 냉각된 반응 혼합물을 물 (1.0 mL), 물에 녹인 15% NaOH (1.0 mL) 및 물 (3.0 mL)로 연속 처리하였다. 생성 혼합물을 17시간 동안 25°C에서 교반한 후, Na₂SO₄ (20 g)를 첨가하고 1시간 동안 25°C에서 계속해서 교반하였다. 생성 현탁액을 셀라이트® 시약의 패드 및 Na₂SO₄를 통해 여과시켰다. 여액을 증발시켜 모든 용매를 제거하여 목적 생성물을 무색 액체 (1.7 g, 41%)로 수득하였다. 질량 분석기 (-ESI): 269 [M+OAc]⁻

F. 4,4,4-트리플루오로-2-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-부티르알데하이드

물 (30 mL)에 포화된 CH₂Cl₂에 녹인 4,4,4-트리플루오로-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)부탄-1-올 (1.5 g, 7.14 mmol) 용액을 질소 하 0°C에서 교반하였다. 데스-마틴 페리오디난 시약(6.35g, 14.99 mmol)을 일부분 첨가하였다. 생성 현탁액을 25°C에서 교반하고, TLC 분석 (1:2 EtOAc/헥산)으로 반응 진행을 모니터링했다. 출발 물질의 전환 속도가 느려, 물로 포화된 CH₂Cl₂ 2 mL 부분을 첨가하였다(15 분간 3 부분으로). 25 °C에서 19시간 후, 반응을 TLC로 종결시켰다. 용액을 Et₂O (50 mL)로 희석시키고 80%의 중탄산나트륨 포화 수용액 (50mL)에 녹인 티오황산나트륨, Na₂S₂O₃ (73.33 mmol, 11.6g, 11 당량) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 양 상이 투명해질 때까지 10분 동안 빠르게 교반하였다. 층을 분리하고 수상을 에테르 (30 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 층을 중탄산나트륨 (10 mL) 포화 수용액 및 염수 (15 mL)로 연속 세척하고, 다음으로 MgSO₄로 건조하고 여과한 후, 원 용적의 50%로 농축시켜 4,4,4-트리플루오로-2-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-부티르알데하이드를 용액 (20 mL)으로 수득하였다. 질량 분석기 (+ESI): (M+H)⁺.

G. 5-(3,3,3-트리플루오로-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)프로필)이미다졸리딘 -2,4-디온

H₂O (30 mL)에 녹인 시안화나트륨 (0.425 g, 8.65 mmol) 및 탄산암모늄 (0.9 g, 11.54 mmol)에 에탄올 (30 mL)에 녹인 4,4,4-트리플루오로-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)부티르알데하이드 (0.6 g, 2.88 mmol)를 첨가하였다. 흑색 반응 혼합물을 90°C로 가열하였다. 1시간 후, 혼합물을 균질하게 하고 18시간 동안 90°C에서 교반하였다. 25°C로 냉각시킨 후, 약 40 mL의 용매를 진공 내 제거하였다. 농축된 HCl (4 mL)을 혼합물의 pH를 1-2로 산성화하기 위해 첨가하고 침전물이 형성되었다. 이를 여과하였다. 모액을 EtOAc (3x50 mL)로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과 및 농축하여 갈색 오일인 5-(3,3,3-트리플루오로-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)프로필) 이미다졸리딘-2,4-디온 (1.01g, 100 %)을 수득하였다. 질량 분석기 (+ESI): 279, 280 (M+H)⁺.

H. 5,5,5-트리플루오로-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-dl-노발린

5-(3,3,3-트리플루오로-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)프로필) 이미다졸리딘-2,4-디온 (1.0 g, 3.59 mmol)을 10 mL의 NaOH (10 mL의 H₂O에 녹인 0.575 g, 14.38 mmol) 수용액에 용해시켰다. 용액을 마이크로웨이브 기술을 위해 2개의 특정 용기에 분할하였다. 용액을 1시간 동안 밀폐된 용기 내 전자 레이저로 가열하였다 (전자레이저 조건: 15 분 약 100 % 전력, 150°C, 50 psi, 다음으로 나머지 5 분, 0 % 전력). 반응이 완결될 때까지 과정을 반복하였다. 물과 암모니아를 반응 혼합물로부터 진공 내 제거하고 생성된 조 5,5,5-트리플루오로-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-dl-노발린 (0.92 g, 100 %) 및 NaOH 혼합물을 다음 단계에 추가 정제없이 사용하였다. 질량 분석기 (+ESI): 254 (M+H)⁺.

I. *N*-[(5-클로로티엔-2-일)설폰닐]-5,5,5-트리플루오로-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-dl-노발린

조 5,5,5-트리플루오로-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-dl-노발린 (0.92 g, 3.56 mmol) 및 NaOH 혼합물을 물 (10 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 얼음 수조에서 0°C로 냉각시켰다. 5-클로로티오펜-2-설폰닐 클로라이드 (0.852 g, 3.9 mmol)를 THF (10 mL)에 용해시키고 반응 혼합물에 10분 동안 점적하였다. 60분 후, 반응 혼합물을 25°C로 서서히 가온시키고 16 시간 동안 교반하였다. THF를 진공 내 제거하고 혼합물을 1N HCl를 사용하여 pH < 2로 산성화시켰다. 15분 후, 침전물이 유백색 혼합물에서 석출되기 시작했다. 60분 후, 혼합물을 45분 동안 냉장고에서 냉각시키고, 다음으로 여과하였다. 침전물을 1N HCl (10 mL)로 세척하여 고무성 백색 고체를 수득하였다. 이를 EtOAc (100 mL)에 용해시켰다. 수층을 EtOAc (3x50 mL)로 세척하고 유기 층을 NaCl (50 mL) 포화 수용액으로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄로 건조하고, 여과 및 농축하여 *N*-[(5-클로로티엔-2-일)설폰닐]-5,5,5-트리플루오로-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-dl-노발린을 갈색 오일 (1.3 g, 86.3 %)로 수득하였다.

질량 분석기 (+ESI): 434 (M+H)⁺.

J. 메틸 *N*-[(5-클로로티엔-2-일)설폰닐]-5,5,5-트리플루오로-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-dl-노발리네이트

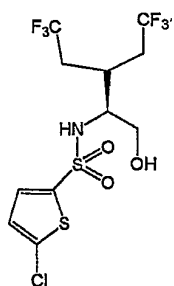
CH₂Cl₂:MeOH (4:1)에 녹인 *N*-[(5-클로로티엔-2-일)설폰닐]-5,5,5-트리플루오로-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-dl-노발린 (1.3 g, 5.23 mmol) 용액에 TMSCHN₂ (6 mL, 12 mmol)을 10분 동안 0°C에서 네온 황색 이 유지될 때까지 점적하였다. 점적 첨가가 종결될 때, 반응 혼합물을 19시간 동안 25°C로 가온시켰다. 용매를 진공 내 제거하여 메틸 *N*-[(5-클로로티엔-2-일)설폰닐]-5,5,5-트리플루오로-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-dl-노발리네이트 (0.5g, 37.31 %)를 수득하였다. 질량 분석기 (-ESI): 445 (M-H)⁻.

K. 5-클로로-N-[4,4,4-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)부틸]티오펜-2-설폰아미드

THF (10 mL)에 녹인 메틸 *N*-[(5-클로로티엔-2-일)설폰닐]-5,5,5-트리플루오로-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-dl-노발리네이트 (0.5 g, 1.11 mmol) 용액에 LiBH₄ (2.28 mL, 4.46 mmol)를 N₂ 대기 하 0°C에서 첨가하였다. 반응액을 19시간 동안 25°C로 가온시켰다. 반응액을 0°C로 냉각시키고, 2N HCl (서서히 첨가)로 처리하고, 에테르 (40 mL) 희석시킨 후, 유기 층을 1N HCl (10 mL) 수용액, NaHCO₃ (10 mL) 포화 수용액 및 염수 (15 mL)로 연속 세척하고, 다음으로 MgSO₄로 건조시키고 여과 및 농축하여 조 오일 (0.362 g)을 수득하였다. 조 생성물을 비오티지 플래쉬 12 크로마토그래피 시스템(용출액: 1:6 EtOAc-헥산)으로 정제하여 5-클로로-N-[4,4,4-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)부틸]티오펜-2-설폰아미드를 무색 오일 (0.001 g, 2.36 %)로 수득하였다. 질량 분석기 (-ESI): 418 (M-H)⁻.

실시예 27

5-클로로-N-[(1S)-(4,4,4-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)부틸)]티오펜-2-설폰아미드



A. 4-메틸-N-[(1Z)-4,4,4-트리플루오로-2-(2,2,2-트리플루오로에틸) 부틸리덴]벤젠설폰아미드

에테르 (5 mL)에 녹인 4,4,4-트리플루오로-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)부틸알데하이드 (실시예 26의 F에 기재된 바와 같이 제조된, 0.6 g, 2.88 mmol)의 조 유기 추출물에 티타늄 (IV) 에톡사이드 (2.63 g, 11.54 mmol)을 첨가하고 다음으로 (S)-(+)-톨루엔 설펜아미드 (0.537 g, 3.46 mmol)를 첨가한 후, 용액을 5시간 동안 환류 가열하였다. 다음으로, 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 물 (35 mL)을 첨가하여 티타늄 염을 침전시켰다. 현탁액을 셀라이트® 시약 패드를 통해 여과하고 여과 케이크를 CH₂Cl₂로 세척하였다. 여액 층을 분리하고 수층을 CH₂Cl₂로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 MgSO₄로 건조, 여과 및 농축하여 조 황색 오일 (1.05 g)을 수득하였다. 조 생성물을 비오티지 플래쉬 40 크로마토그래피 시스템(용출액: 1:9 EtOAc-헥산)으로 정제하여 4-메틸-N-[(1Z)-4,4,4-트리플루오로-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)부틸리덴]벤젠 설펜아미드를 황색 오일 (0.41g, 41.2 %)로 수득하였다. 질량 분석기 (-ESI): 344 (M-H)⁻.

B. 4-메틸-N-[(1S)-4,4,4-트리플루오로-1-이소시아노-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)부틸]벤젠설펜아미드

0°C에서 THF (10 mL)에 녹인 디에틸알루미늄 시아니드 (0.223 mL, 1.73 mmol)에 이소프로필 알코올 (76 mg, 1.27 mmol)을 첨가하였다. 15분 후, 이 용액을 -78°C의 THF (10 mL)에 녹인 4-메틸-N-[(1Z)-4,4,4-트리플루오로-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)부틸리덴]벤젠 설펜아미드 (0.4g, 1.158 mmol) 용액에 첨가하였다. 15분 후, 반응 혼합물을 25°C로 가온시켰다. 5시간 후, TLC (1:4 EtOAc-헥산)로 출발 물질의 소모 여부를 확인하였다. 혼합물을 -78°C로 냉각하고 NH₄Cl (30 mL) 포화 수용액을 첨가하였다. 생성 현탁액을 셀라이트® 시약의 패드를 통해 여과하고 여과 패드를 EtOAc (2 x 50 mL)로 세척하였다. 여액 층을 분리하고 수층을 EtOAc로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 MgSO₄로 건조하고, 여과 및 농축하여 조 오일 (0.360 g)을 수득하였다.

조 생성물을 비오티지 플래쉬 40 크로마토그래피 시스템(용출액: 1:6 EtOAc-헥산)으로 정제하여, 4-메틸-N-[(1S)-4,4,4-트리플루오로-1-이소시아노-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)부틸]벤젠설펜아미드를 무색 오일로 (0.065g, 15.18 %) 수득하였다. 질량 분석기 (-ESI): 371 (M-H)⁻.

C. 5,5,5-트리플루오로-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-L-노발린.

농축된 HCl (10 mL)에 녹인 4-메틸-N-[(1S)-4,4,4-트리플루오로-1-이소시아노-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)부틸]벤젠설펜아미드 (0.065 g, 0.170 mmol) 용액을 19시간 동안 100°C로 가열하였다. 혼합물을 25°C로 냉각시킨 후, 디에틸 에테르로 수회 세척하였다. 수층을 진공 내 농축시켜, 5,5,5-트리플루오로-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-L-노발린, NH₄Cl, 및 4-메틸벤젠설펜산 (0.045 g, 100 %)의 혼합물을 수득하였다. 조 아미노산을 추가 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

질량 분석기 (+ESI): 255 (M+H)⁺.

D. (2S)-2-아미노-5,5,5-트리플루오로-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)펜탄-1-올

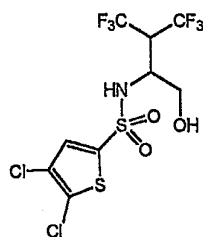
0°C에서 THF (5 mL)에 녹인 LiBH₄ (0.35 mL, 0.71 mmol) 용액에 클로로트리메틸실란 (0.112 mL, 0.885 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C로 가온시키고, 30분 후, THF (1 mL)에 녹인 0°C의 조 5,5,5-트리플루오로-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-L-노발린 하이드로클로라이드 염 (0.045 g, 0.177 mmol) 현탁액에 점적하였다. 혼합물을 25°C로 가온시키고 21시간 후 MeOH로 처리하였다. 휘발성 물질을 진공 내 제거하여 잔류물을 수득하고 이를 1N NaOH (5 mL) 수용액에 용해시키고 CH₂Cl₂ (4x10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과 및 농축하여 (2S)-2-아미노-5,5,5-트리플루오로-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)펜탄-1-올을 조 연황색 오일 (0.046g, 100 %)로 수득하였다. 조 아미노 알코올을 추가 정제없이 다음 단계에 사용하였다. 질량 분석기 (+ESI): 240 (M+H)⁺.

E. 5-클로로-N-[(1S)-(4,4,4-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)부틸)]티오펜-2-설펜아미드

5-클로로티오펜-2-설포닐 클로라이드 (0.193 g, 0.654 mmol)를 CH_2Cl_2 (1.0 mL)에 녹인 용액으로 CH_2Cl_2 (1.0 mL)에 녹인 0°C의 (2S)-2-아미노-5,5,5-트리플루오로-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)펜탄-1-올(0.042 g, 0.175 mmol) 및 피리딘 (0.1 mL, 1.09 mmol) 용액에 점적 (5 분)하였다. 용액을 밤새(19 시간) 25°C로 가온시켰다. 분취량으로 TLC (1:2 EtOAc-헥산)하여 반응의 종결 여부를 확인하였다. 이를 CH_2Cl_2 (10 mL)로 희석시키고 유기 층을 1N HCl (2x5 mL), NaCl (5 mL) 포화 수용액으로 세척하였다. 유기 층을 MgSO_4 로 건조하고, 여과 및 농축하여 조 회백색 고체 (0.014 g)를 수득하였다. 조 생성물을 비오티지 플래쉬 12 크로마토그래피 시스템(용출액: 1:4 EtOAc-헥산)으로 정제하여 5-클로로-N-[(1S)-(4,4,4-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)부틸)]티오펜-2-설포나미드를 백색 고체로 (0.003 g, 4.1 %) 수득하였다. 질량 분석기 (+ESI): 420 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

실시예 28

4,5-디클로로-N-[3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-2-설포나미드



A. 3,3,3-트리플루오로-2-(트리플루오로메틸)-1-(하이드록시메틸)프로필아민

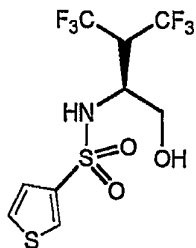
리튬 수소화 붕산(2M THF, 19.8 mL)의 용액을 25°C에서 THF (80mL)에 녹인 2-아미노-4,4,4-트리플루오로-3-트리플루오로메틸-부티르산 에틸 에스테르(5g, 19.8mmol) 용액[참조: J. Med Chem. 1981, 24, 1043-1047에 기재된 대로 제조된]에 첨가하고 4시간 동안 교반하였다. 2M HCl을 반응 혼합물에 pH가 2 미만이 될 때까지 조심스럽게 첨가하였다. 유기 용매를 감압 하 제거하고 수층을 pH가 7이될 때까지 포화 NaHCO_3 로 중화시켰다. 수층을 EtOAc (2x50mL)로 추출하고 유기 추출물을 Na_2SO_4 로 건조하고 농축시켜 3,3,3-트리플루오로-2-(트리플루오로메틸)-1-(하이드록시메틸)프로필아민을 황색 오일(3.2g, 77% 수율)을 수득하였다. 조 오일을 충분히 정제하여 다음 반응에 사용하였다.

B. 4,5-디클로로-N-[3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-2-설포나미드

THF (1 mL)에 녹인 3,3,3-트리플루오로-2-(트리플루오로메틸)-1-(하이드록시메틸)프로필아민 (0.192 g, 0.9 mmol) 용액을 질소 하 25 °C에서 교반하였다. 피리딘 (0.147 mL, 1.82 mmol)을 첨가하고 THF (1 mL)에 녹인 4,5-디클로로티오펜-2-설포닐 클로라이드 (0.226 g, 0.391 mmol)를 첨가하고 생성 용액을 18시간 동안 25 °C에서 교반하였다. 농축 후, 잔류물을 EtOAc (15 mL)에 흡수시키고 1 N HCl (10 mL) 수용액, 염수 (10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 농축 후, 조 생성물을 예비 TLC(용출액: 30:70 EtOAc:헥산)로 정제하여 4,5-디클로로-N-[3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-2-설포나미드를 백색 고체 (0.037 g, 9 % 수율, 라세미체 혼합물)로 수득하였다. 질량 분석기 (-ESI): 423.9 ($\text{M} - \text{H}$)⁻.

실시예 29

N-[(1S)-3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-3-설포나미드



CH₂Cl₂ (1 mL)에 녹인 (1S)- 3,3,3-트리플루오로-2-(트리플루오로메틸)-1-(하이드록시메틸)프로필아민 (실시예 13의 방법으로 제조된, 0.100 g, 0.4 mmol) 용액을 25 °C에서 질소 하 교반하였다. 피리딘 (0.097 mL, 1.2 mmol)을 첨가하고 CH₂Cl₂ (0.5 mL)에 녹인 3-티오펜설포닐 클로라이드 (0.072 g, 0.4 mmol)를 첨가하고, 생성 용액을 18시간 동안 25 °C에서 교반하였다. 조 반응 혼합물을 TsOH 신타지(Syntage™) 심플렛에 위치시키고 농축 후 비오티지 플래쉬 12 크로마토그래피 시스템(용출액: 30:70 EtOAc:헥산)으로 정제하여 N-[(1S)-3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-3-설포나미드를 백색 고체로 수득하였다 (0.053 g, 35 % 수율).

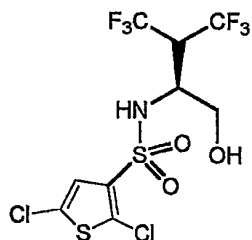
질량 분석기 (-ESI): 355.9 (M-H)⁻.

분석: 계산치: C₉H₈ClF₆NO₃S₂ C, 30.25; H, 2.54; N, 3.92;

실험치: C, 30.55; H, 2.27; N, 3.77.

실시예 30

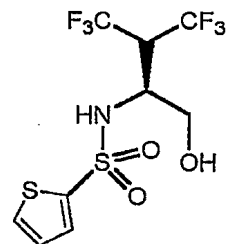
2,5-디클로로-N-[(1S)-3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-3-설포나미드



2,5-디클로로티오펜-3-설포닐 클로라이드를 사용한 것을 제외하고 실시예 29에 기재된 공정에 따라, 2,5-디클로로-N-[(1S)-3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-3-설포나미드를 백색 고체로 수득하였다 (0.026 g, 17 % 수율). 질량 분석기 (-ESI): 423.8 (M-H)⁻.

실시예 31

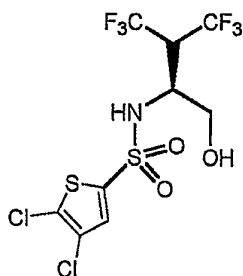
N-[(1S)-3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-2-설포나미드



2-티오펜설포닐 클로라이드를 사용한 것을 제외하고 실시예 29에 기재된 공정에 따라, N-[(1S)-3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-2-설포나미드를 백색 고체로 (0.024 g, 17 % 수율) 수득하였다. 질량 분석기 (-ESI): 355.9 (M-H)⁻.

실시예 32

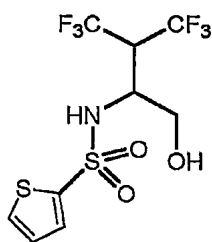
4,5-디클로로-N-[(1S)-3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-2-설포나미드



4,5-디클로로티오펜-2-설포닐 클로라이드를 사용한 것을 제외하고 실시예 29에 기재된 공정에 따라, 4,5-디클로로-N-[(1S)-3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-2-설포나미드를 백색 고체로 (0.050 g, 29 % 수율) 수득하였다. 질량 분석기 (-ESI): 423.8 (M-H)⁻.

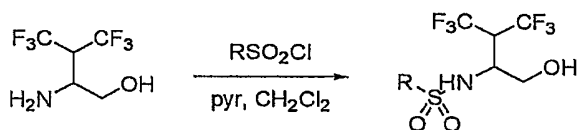
실시예 33

티오펜-2-설포산 (3,3,3-트리플루오로-1-하이드록시메틸-2-트리플루오로메틸-프로필)-아미드



CH₂Cl₂ (1 mL)에 녹인 3,3,3-트리플루오로-2-(트리플루오로메틸)-1-(하이드록시메틸)프로필아민 (실시예 28, A의 방법에 따라 제조된, 105 mg, 0.5 mmol) 용액에 CH₂Cl₂ (1 mL)에 녹인 2-티오펜설포닐 클로라이드 (90.5 mg, 0.5 mmol) 및 피리딘 (100 mL) 용액을 첨가하였다. 용액을 약 8 내지 약 16시간 동안 25 °C에서 교반하고 다음으로 농축하였다. EtOAc (1 mL)를 첨가하고 용액을 1M HCl (1 mL), 염수 (1 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 농축하였다. 조 고체를 비오티지 플래쉬 12 크로마토그래피 시스템(EtOAc/헥산 (2:3)으로 용출)으로 정제하여, 티오펜-2-설포산 (3,3,3-트리플루오로-1-하이드록시메틸-2-트리플루오로메틸-프로필)-아미드 (26.5 mg)를 백색 고체로 수득하였다.

다음 화합물 (실시예 33-35, 표 1)을 2-티오펜설포닐 클로라이드, 3-티오펜설포닐 클로라이드 및 2,5-디클로로티오펜-3-설포닐 클로라이드 및 실시예 33에 기재된 공정을 사용하여 제조하였다.



【표 1】

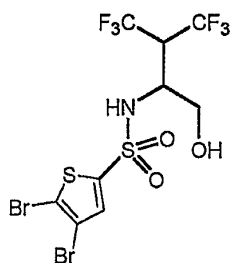
LCMS 자료*: 분자 이온 및 체류 시간

RSO ₂ Cl	3,3,3-트리플루오로-2-(트리플루오로메틸)-1-(하이드록시메틸)프로필아민
2-티오펜설포닐 클로라이드	실시예 33 (356 M-H); 2.063 분
3-티오펜설포닐 클로라이드	실시예 34 (356 M-H); 2.013 분
2,5-디클로로티오펜-3-설포닐 클로라이드	실시예 35 (424 M-H); 2.564 분

*하울렛 팩커드 시리즈(Hewlett Packard Series) 1100 HPLC/MS, Luna C18 2 x 30 mm 컬럼, 용출 변화: 40% 아세토니트릴/물 (0.1% HCOOH) 내지 100 % 아세토니트릴 (0.1% HCOOH)에서 3분 동안 유동 속도 0.6 mL/분.

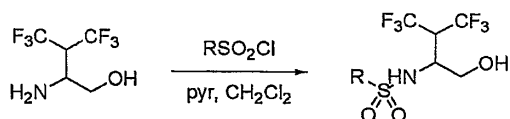
실시예 36

디브로모-N-[3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-2-설포나미드



CH₂Cl₂ (1 mL)에 녹인 3,3,3-트리플루오로-2-(트리플루오로메틸)-1-(하이드록시메틸)프로필아민 (실시예 28, A의 방법으로 제조된, 105 mg, 0.5 mmol) 용액에 CH₂Cl₂ (1 mL)에 녹인 4,5-디브로모 티오펜-2-설포닐 클로라이드 (170 mg, 0.5 mmol) 및 피리딘 (100 mL) 용액을 첨가하였다. 용액을 약 8 내지 약 16시간 동안 25 °C에서 교반하고 다음으로 농축하였다. EtOAc (1 mL)를 첨가하고 용액을 1M HCl (1 mL), 염수 (1 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 농축하였다. 조 고체를 DMSO (0.5 mL)에 흡수시키고, 역상 HPLC (길슨(Gilson®)-HPLC 장치, 루나® C18 100 x 30 mm 컬럼, 용출 변화: 40% 아세토니트릴/물 (0.075% TFA) 내지 100 % 아세토니트릴 (0.075% TFA)에서 15분, 유동 속도 20 mL/분)로 정제하여 표제 화합물 (13.8 mg)을 백색 고체로 수득하였다.

다음 화합물 (실시예 36-39, 표 2)이 4,5 디브로모티오펜-2-설포닐 클로라이드, 2-브로모-5-클로로 티오펜-2-설포닐 클로라이드, 3-브로모-2,5-디클로로티오펜-3-설포닐 클로라이드 및 벤조티오펜-2-설포닐 클로라이드 및 실시예 36에 기재된 방법을 사용하여 제조되었다.



[표 2]

LCMS 자료*: 분자 이온 및 체류 시간

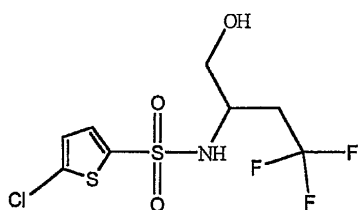
RSO ₂ Cl	3,3,3-트리플루오로-2-(트리플루오로메틸)-1-(하이드록시메틸)프로필아민
4,5-디브로모티오펜-2-설포닐 클로라이드	실시예 36 (541.1 M-H); 1.882 분
3-브로모-5-클로로티오펜-2-설포닐 클로라이드	실시예 37 (470.1 M-H); 1.699 분

4-브로모-2,5-디클로로티오펜-3-설포닐 클로라이드	실시예 38 (504.0 M-H); 1.916 분
벤조티오펜-2-설포닐 클로라이드	실시예 39 (406.2 M-H); 1.508 분

*하울렛 팩커드 시리즈(Hewlett Packard Series) 1100 HPLC/MS, Luna C18 2 x 30 mm 컬럼, 용출 변화: 40% 아세트 니트릴/물 (0.1% HCOOH) 내지 100 % 아세트니트릴 (0.1% HCCOH)에서 3분 동안 유동 속도 0.6 mL/분.

실시예 40

클로로-(3,3,3-트리플루오로-1-하이드록시메틸-프로필)-티오펜-2-설포나미드



A. 2-아미노-4,4,4-트리플루오로-부탄-1-올

트리메틸실릴 클로라이드 (1.38 g, 12.73 mmol) 용액을 25℃에서 리튬 수소화 붕산 (3.2 mL, THF에 녹인 2.0 M) 및 THF (5 mL)의 용액에 첨가하였다. 5분 동안 교반한 후, 2-아미노-4,4,4-트리플루오로-부티르산 (0.50 g, 3.18 mmol) 을 5분 동안 부분적으로 첨가하였다. 반응액을 48시간 동안 교반하였다. 반응액을 MeOH (5 mL)로 조심스럽게 점적 처리 하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 수산화칼륨 (KOH) 용액 (20%, 6 mL)으로 처리하였다. 수상을 디클로로메탄을 사용하여 3회 추출하였다(각 10 mL). 유기 상을 결합시키고 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 후, 용매를 증발시켜 2-아미노-4,4,4-트리플루오로-부탄-1-올을 (0.174 g, 38%) 오일로 수득하였다. 이 오일은 추가 정제없이 다음 반응에 직접 사용되었다.

B. 5-클로로-(3,3,3-트리플루오로-1-하이드록시메틸-프로필)-티오펜-2-설포나미드

25℃에서 건조 CH_2Cl_2 (4 mL)에 녹인 2-아미노-4,4,4-트리플루오로-부탄-1-올 (0.161 g, 1.12 mmol) 용액에 질소 하 Et_3N (0.17 mL, 1.23 mmol)를 점적하고 또한 디클로로메탄 (1 mL)에 녹인 용액으로 5-클로로티오펜-2-설포닐 클로라이드 (0.243 g, 1.12 mmol)를 점적하였다. 반응액을 18시간 동안 25℃에서 교반하였다. 반응액을 다음으로 NaHCO_3 포화 용액을 포함하는 별개의 편셀 내로 주입하였다. CH_2Cl_2 (15 mL)를 추가로 첨가하였다. 추출 후, 유기 층을 1N HCl 용액으로 세척하고 물과 염수로 증류시켰다. 유기 상을 다음으로 MgSO_4 로 건조시키고 농축하여 조 고체를 생성하였다. 농축 후, 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피(용출액: 헥산: EtOAc, 4:1 내지 2:1)로 정제하여, 5-클로로-(3,3,3-트리플루오로-1-하이드록시메틸-프로필)-티오펜-2-설포나미드는 진공 하 결정화된 투명한 오일로(0.191 g, 53 %) 수득되었다.

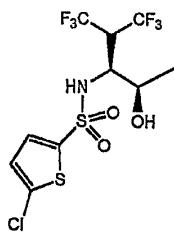
질량 분석기 (-ESI): 321.9 (M-H)⁻.

분석: 계산치: $\text{C}_8\text{H}_9\text{ClF}_3\text{NO}_3\text{S}_2$ C, 29.68; H, 2.80; N, 4.33;

실험치: C, 29.75; H, 2.72; N, 4.10.

실시예 41

5-클로로-N-[(1S)-3,3,3-트리플루오로-1-[(1R)-1-하이드록시에틸]-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-2-설포나미드



A. 5-클로로-N-[3,3,3-트리플루오로-2-(트리플루오로메틸)-1-S-(포름일)프로필]티오펜-2-설폰아미드

CH₂Cl₂ (10 mL)에 녹인 5-클로로-N-[3,3,3-트리플루오로-2-(트리플루오로메틸)-1-S-(하이드록시메틸)프로필]티오펜-2-설폰아미드 (실시예 5에 따라 제조된, 0.200 g, 0.511 mmol) 용액을 0 °C 질소 하 교반하였다. 테스-마틴 페리오딘 시약 (0.325 g, 0.767 mmol)을 일부분 첨가하고 용액을 1시간 동안 0 °C에서 교반하였다. 25 °C에서 추가의 1시간 후, 반응을 TLC (30:70 EtOAc:PE)로 종결시켰다. 용액을 Et₂O (100 mL)로 희석하고 이 용액에 NaHCO₃ (10 mL) 포화 수용액에 녹인 Na₂S₂O₃ (1.10 g)를 첨가하였다. 생성 혼합물을 0.5 시간 동안 교반하였다. 액상 층을 분리하고 유기 층을 NaHCO₃ (10 mL) 포화 수용액 및 염수 (10 mL)로 추가로 세척하고 다음으로 Na₂SO₄로 건조하였다. 농축 후, 생성 잔류물 (0.190 g, 95%)을 추가 정제없이 다음 반응에 직접 사용하였다.

B. 5-클로로-N-[(1S)-3,3,3-트리플루오로-1-[(1R)-1-하이드록시에틸]-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-2-설폰아미드

THF (5 mL)에 녹인 5-클로로-N-[3,3,3-트리플루오로-2-(트리플루오로메틸)-1-S-(포름일)프로필]티오펜-2-설폰아미드 (0.188 g, 0.482 mmol) 용액을 질소 하 0 °C에서 교반하였다. 메틸 마그네슘 브로마이드 (0.482 mL, Et₂O에 녹인 3.0M)를 점적하고, 생성 용액을 2시간 동안 25°C에서 교반하였다. 당해 시간이 경과한 후, 반응을 TLC (30:70 EtOAc:PE)로 종결시켰다. 용액을 NH₄Cl (10 mL) 포화 수용액으로 처리하고 다음으로 Et₂O (100 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고 다음으로 Na₂SO₄로 건조시켰다. 농축 후, 조 생성물을 예비 플레이트 크로마토그래피 (용출액: 30:70 EtOAc:PE)로 정제하고 키랄 HPLC [키랄셀® OJ 컬럼; 2 x 25 cm, 254 nm, 0.6 mL 주입; 이동상: 10 mL/분 10% EtOH 7200; 생성물은 한 개의 피크, R_f = 6.106, 99.9% 순도]하여 주요 부분입체이성체인 5-클로로-N-[(1S)-3,3,3-트리플루오로-1-[(1R)-1-하이드록시에틸]-2-(트리플루오로메틸)-프로필]티오펜-2-설폰아미드를 회백색 고체 (0.043 g, 22 %)로 수득하였다.

질량 분석기 (-ESI): 404 (M-H)⁻.

분석: 계산치: C₁₀H₁₀ClF₆NO₃S₂ C, 29.60; H, 2.48; N, 3.45.

실험치: C, 29.59; H, 2.40; N, 3.41.

실시예 42

Aβ40/42 엘리사 검사

A. 검사의 간단한 설명:

화합물을 DMSO 저장액으로부터 하기 세포 배양 배지에서 2μM로 희석하였다. 다음으로 화합물을 22시간 동안 APP-REP-NL 플라스미드[참조: Sudhir et. al, J. Biolog. Chem. 267:25602-25608 (1992)]를 운반하는 CHO 세포에 적용하였다. 당해 시간이 경과한 후, 배지를 수집하고 단백질을 포함하는 검사 완충액으로 희석시키고 샘플, 대조군 및 합성 펩티드 표준을 제조된 엘리사 플레이트에서 배양하였다. 베타 아밀로이드 40 또는 42의 카복시 말단에 특히 직접 연결된 항체를 함유하는 샌드위치 ELISA를 사용하여[참조: Haugabook et al., J. Neurosci. Methods 108:171-179 (2001)]에 기재된 방법과 유사하지만 앵커로 염소 항-마우스 IgG1 (제조원: 서던 바이오테크), 캡처 항체로 6E10 (제조원: SENETEK),

토끼 항Aβ40 및 항Aβ42 (제조원: QCB) 및 탐지 항체로 APL-당나귀 항-토끼 IgG (H+L, 제조원: 서던 바이오테크)를 사용], 세포의 베타 아밀로이드의 세포 생산에 대한 화합물의 처리 효과를 정량화하였다. 화합물로 처리된 세포를 후속으로 MTS-포르마잔을 함유하는 세포 배양 배지에서 배양하였다. 단기 배양 기간 후, MTS-배지 함유하는 플레이트를 세포 대사에 영향을 미치는 화합물의 독성 정도 및 베타 아밀로이드 합성력을 측정하기 위해 분광 측정기로 판독하였다.

B. 검사를 위한 물질:

(i) 테스트 샘플: 화합물 샘플을 100% DMSO 용액에 녹인 20 mM 저장액으로 제공하였다.

(ii) APP-REP-NL 세포: 한정된 세포 라인을 1:100 희석액을 사용하여 주에서 주로 운반하였고 1X 항생제/항진균제, 200 ug/ml of G418 항생제 및 10%의 인증된 소 태아 혈청으로 보충된 DMEM에서 배양하였다. 세포는 또한 액산 질소에 저장되었다. 주기적으로, 베타 아밀로이드 생산을 측정하였고 세포는 배양되거나 전체 발현에서 전구체로 대체되었다.

(iii) 항체: 이 검사에서 인증된 랏(lots)으로 이미 한정되었다. 항체를 해동되어 사용되는 -80°C에서 소량 냉동된 분취량으로 저장하였다.

(iv) 시약: 고품질이 이용가능하다. 특정 시약은 "랏 특이적"이어서 특정 제조자의 시약 및 랏 만을 사용될 수 있다.

(v) 플라스틱웨어: 고품질이 이용가능하다.

C. 활성에 대한 분석

화합물은 Aβ40 환원에 대한 EC₅₀가 <100 μM이고 EC₅₀ 근처 용량으로 독성이 없는 경우 활성인 것으로 간주한다.

D. 표준 베타 아밀로이드 억제제

참조의 감마 세크라타제 억제제 DAPT [참조: LY374973, AN37124: Dovey, H.F. et al., J. Neurochem. 76: 173-181 (2001)]를 WO 제98/22494호에 기재된 방법으로 제조하고 Ab40/42 ELISA로 시험하고 Aβ40EC₅₀=171 nM 및 Aβ42EC₅₀=128 nM를 획득하였다.

실시에 43

억제자 유리 검사 (RRA)

상기 실시예에 기재된 바와 같이 제조된 화합물을 공개된 기술에 따라 RRA로 시험하였다[참조: Shuey, D.J., Sheiffle, P., Johss, D., Cockett, M.I., and Quinet, E.M. (1999), "Repressor release": a useful tool for monitoring amyloid precursor protein (APP) proteolysis in mammalian cells", *Society for Neuroscience Abstracts*, Vol. 25, 29th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Miami Beach, Florida, October 23-28, 1999]. 간략하게, 이 검사는 다음과 같이 실시하였다.

A. 세포 배양

CHO-K1 세포를 37°C의 전체 DMEM 배지 (DMEM - 10% 소 혈청을 함유한 고 농도 글루코스, 1% 비필수 아미노산, 및 1% 페니실린-스트렙토마이신)에서 5% CO₂와 함께 배양하였다. 2백만 세포를 형질감염시키기 전에 24 hrs의 10cm 접시에 평판배양하였다.

일시적 형질 감염은 리포펙타민 플러스[®] 시스템을 사용한 Gibco BRL에 의해 추천된 바와 같이 완성되었다. 우선, 6μg의 pRSVO-luc 및 6μg의 APP-lacI 구조 DNA를 460μl의 Opti-Mem 형질 감염 배지에 첨가하고 15분 동안 30μl의 플러스[®] 시약으로 배양하였다. 다음으로, 40μl의 리포펙타민 플러스[®] 시약 및 460μl의 Opti-Mem 형질 감염 배지의 지질 혼합물을 15분 동안 DNA-플러스 시약 혼합물로 배양하였다. DNA-지질 배양하는 동안, CHO-K1 세포를 1회 세척하고 페니실린-스트렙토마이신 없는 5.0 mL의 DMEM 배지에 피복하였다. 다음으로, DNA-지질 제조는 당해 세포 위에 층을 형성하고 밤새 37°C에서 배양하였다.

웰 마다 백오십만 개의 형질 감염된 세포 ($100\mu\text{l}$ 총 용량)를 DMEM 전체 배지 (DMEM - 페놀 레드 없는)에서 무균의 불투명한 팩커드 96-웰 배양-플레이트™에 평편배양하고, 37°C 에서 5% CO_2 와 함께 3-5 시간 동안 배양하였다.

B. 화합물 희석

화합물을 2개의 상이한 프로토콜을 사용하여 희석하였다; 한 프로토콜은 니트(neat)로 공급된 화합물에 사용(바이알에 계량된 분말)되고 다른 프로토콜은 용액(96개 웰 플레이트에서 DMSO에 녹인 20 mM)으로 공급된 화합물에 사용되었다. 양 프로토콜에서, 25 mM 헤페스(Hepes) 및 25 mM 헤페스/1% DMSO는 신선하게 제조되어 희석제로 사용되었다. 헤페스/DMSO는 모든 시험용 플레이트에서 희석 조절제로 사용되었다.

다음 표는 화합물 희석을 위한 단계를 설명한다(최종 단계는 조직 배양 플레이트에서 세포/배지에 화합물을 첨가하는 것임을 주목하라).

[표 3]

	농도	희석
저장 용액	10mg/mL	100% DMSO로 희석된 x mg 화합물(바이알)
희석 1	1mg/mL	20 μl 저장액 180 μl 25mM 헤페스
희석 2	200 μg /mL	60 μl 희석액 1 240 μl 25mM 헤페스
희석 3(세포 플레이트에서)	20 μg /mL	11.3 μl 희석액 2 (100 μl 세포/웰)

특정 화합물이 96개의 웰 포맷에서 20mM에 이르기 때문에, 다음은 이의 희석에 대한 프로토콜을 나타낸다(이 화합물의 평균 분자량이 이러한 희석을 계산하는 데 사용되었고, 최종 단계는 조직 배양 플레이트에서 세포/배지에 화합물을 첨가하는 것임을 주목하라):

[표 4]

	농도	희석
저장액(모 농도)	-	20 mM 용액
희석 1	약 200 μg /mL	6 μl 저장액 194 μl 25mM 헤페스
희석 2(세포 플레이트에서)	약 20 μg /mL	11.3 μl 희석 2 (100 μl 세포/웰)

화합물을 희석한 이상, 조직 배양 플레이트(상기 제조된)에서 세포상 복제에 사용된다. 세포는 추가의 36 내지 48시간 동안 37°C 에서 5% CO_2 와 함께 화합물로 배양되었다.

C. 검사 방법

루시페라제 검사 (룩라이트(LucLite®) 시약, 팩커드)를 실시하였고 팩커드 탑카운트(TopCount®) 장치로 해독되었다. 배지를 각 96-웰 플레이트로부터 제거하고 웰 당 100 μl PBS (Mg^{2+} 및 Ca^{2+})로 대체하였다. 동일한 용량 (100 μl)의 룩

라이트® 라이시스/기질 완충제를 각 웰 당 첨가하고 플레이트를 밀폐하고 실온에서 약 15 내지 약 30분 동안 회전 교반기에서 암 환경에서 혼합하였다. 루시페라제 해독은 다음으로 탐카운트® 장치에서 실시되었다. 측정은 상대적 빛 단위(RLU)로 표시되고 다음과 같은 MS 엑셀® 프로그램에서 분석되었다.

D. 자료의 분석

본원에 예시된 화합물에 관한 검사 결과가 다음 표에 제시되어 있다. 화합물은 신호 손실로 측정된 바와 같이(≤ 0.75 배 증가) 20 $\mu\text{g/mL}$ 에서 루시페라제 활성의 상승이 1.5 배 이하이고 비독성인 경우, RRA에 활성인 것으로 간주된다. 배 증가는 희석 대조에 대한 루시페라제 활성(상대적 빛 단위로 측정된) 양이다. SEM은 배 증가에 대한 평균의 표준 오차를 나타낸다(제시되지 않음). 모든 시험 화합물은 비독성인 것으로 밝혀졌다.

E. 표준 베타 아밀로이드 억제제

참조의 감마 세크라타제 억제제인 DAPT [참조: LY374973, AN37124: Dovey, H.F. et al., J. Neurochem. 76: 173-181 (2001)]은 국제 특허 공보 WO 제98/22494호에 기재된 바와 같이 제조되고 RRA로 시험되고 20 $\mu\text{g/mL}$ 에서 루시페라제 활성이 18.5-28.1 배 증가하는 것으로 나타났다.

[표 5]
본 발명의 예시 화합물

실시예 번호	RRA 자료*	명칭
1	3.2 3.7	5-클로로-N-[(1S, 2R)-4,4,4-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-메틸부틸]티오펜-2-설폰아미드
2	3.7 4.3 5.4	5-클로로-N-[(1S, 2R)-2-에틸-4,4,4-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)부틸]티오펜-2-설폰아미드
3	4.3	5'-클로로-N-[(1S, 2R)-2-에틸, 4,4,4-트리플루오로-1-(1-하이드록시메틸)부틸]티오펜-2'-설폰아미드
4	3.7	5'-클로로-N-[3,3,3-트리플루오로-2-(트리플루오로메틸)-1-(하이드록시메틸)프로필]티오펜-2'-설폰아미드
5	3.8	5'클로로-N-[3,3,3-트리플루오로-2-(트리플루오로메틸)-1-S-(하이드록시메틸)프로필]티오펜-2'-설폰아미드
6	4.2	5-클로로-N-[(1R, 2S)-2-에틸-4,4,4-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)부틸]티오펜-2-설폰아미드
7	3.9	5-클로로-N-[4,4,4-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)부틸]티오펜-2-설폰아미드
8	2.8	5-클로로-N-[(1S, 2R)-4,4,4-트리플루오로-1-[(1S)-1-하이드록시메틸]-2-메틸부틸]티오펜-2-설폰아미드
9	2.8	5-클로로-N-[(1S, 2R)-4,4,4-트리플루오로-1-[(1R)-1-하이드록시메틸]-2-메틸부틸]티오펜-2-설폰아미드
10	5.2	5-클로로-N-[(1S, 2S)-4,4,4-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-메틸부틸]티오펜-2-설폰아미드
11	4.2	(2S, 3S)-2-(5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-설폰일)-아미도-5,5,5-트리플루오로-3-에틸-펜탄-1-올.
12	1.6	(2S, 3R)-2-(5-클로로-1,3-디메틸-1H-피라졸-4-설폰일)-아미도-5,5,5-트리플루오로-3-페닐-펜탄-1-올.
14	6.2 5.8	5-클로로-N-[1-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-2-하이드록시메틸]티오펜-2-설폰아미드.
15	4.7	5-클로로-N-[1-(6,6-디플루오로비사이클로[3.1.0]헥스-3-일)-2-하이드록시메틸]티오펜-2-설폰아미드
16	3.9	5-클로로-N-[(1S, 2R)-4,4,4-트리플루오로-1-포름일-2-메틸부틸]티오펜-2-설폰아미드
17	3.6	N-[(1S, 2R)-1-아세틸-4,4,4-트리플루오로-2-메틸부틸]-5-클로로티오펜-2-설폰아미드
18	2.9	5-클로로-N-[(1S, 2R)-4,4,4-트리플루오로-1-(1-하이드록시-1-메틸에틸)-2-메틸부틸]티오펜-2-설폰아미드
19		4-브로모-5-클로로-N-[3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-2-설폰아미드.
20		4-브로모-5-클로로-N-[(1S)-3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-2-설폰아미드
21		5-클로로 4-플루오로-N-[3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-2-설폰아미드
22		5-브로모- N-[3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-2-설폰아미드
23		5-플루오로-N-[3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-2-설폰아미드

24		5-브로모-N-[(1S)-3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-2-설포아미드
25		5-플루오로-N-[(1S)-3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-2-설포아미드
26		5-클로로-N-[4,4,4-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)부틸]티오펜-2-설포아미드
27		5-클로로-N-[(1S)-(4,4,4-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)부틸)]티오펜-2-설포아미드
28		4,5-디클로로-N-[3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-2-설포아미드

29		N-[(1S)-3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-3-설포아미드
30		2,5-디클로로-N-[(1S)-3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-3-설포아미드
31		N-[(1S)-3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-2-설포아미드
32		4,5-디클로로-N-[(1S)-3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-2-설포아미드
33		티오펜-2-설포산(3,3,3-트리플루오로-1-하이드록시메틸-2-트리플루오로메틸-프로필)-아미드
34		티오펜-3-설포산(3,3,3-트리플루오로-1-하이드록시메틸-2-트리플루오로메틸-프로필)-아미드
35		2,5-디클로로-티오펜-3-설포산(3,3,3-트리플루오로-1-하이드록시메틸-2-트리플루오로메틸-프로필)-아미드
36		4,5-디브로모-N-[3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-2-설포아미드
37		3-브로모-5-클로로-N-[3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-2-설포아미드
38		4-브로모-2,5-디클로로-N-[3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-3-설포아미드
39		벤조[b]티오펜-2-설포산(3,3,3-트리플루오로-1-하이드록시메틸-2-트리플루오로메틸-프로필)-아미드
40	3.8,4.2	5-클로로-N-[(1S)-3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-2-설포아미드
41	6.2	5-클로로-N-[(1S)-3,3,3-트리플루오로-1-[(1R)-1-하이드록시메틸]-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-2-설포아미드

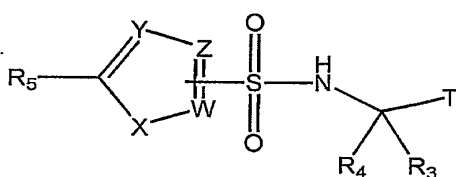
이 명세서에 인용된 모든 문헌은 참조로서 본원에 포함된다. 특히 바람직한 양태의 참조를 위해 기재된 본 발명의 내용은 본 발명의 정신을 벗어 나지 않으면서 수정이 가해질 수 있음을 이해해야 할 것이다. 이러한 수정은 첨부된 청구 범위 안에 있는 것으로 생각된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

화학식 I의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 전구 약물:

화학식 I



상기식에서,

T는 CHO, COR₈ 및 C(OH)R₁R₂으로 이루어진 그룹에서 선택되고;

R_1 및 R_2 는 수소, 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, CF_3 , 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 및 치환된 알키닐로 이루어진 그룹에서 독립적으로 선택되고;

R_3 은 수소, 저급 알킬 및 치환된 저급 알킬로 이루어진 그룹에서 선택되고;

R_4 는 $(CF_3)_n$ 알킬, $(CF_3)_n$ (치환된 알킬), $(CF_3)_n$ 알킬페닐, $(CF_3)_n$ 알킬(치환된 페닐), 및 $(F)_n$ 사이클로알킬로 이루어진 그룹에서 선택되고;

n 은 1 내지 3이고;

R_5 는 수소, 할로젠, CF_3 , $Y=C$ 인 경우 Y 에 융합된 디엔, 및 $Y=C$ 인 경우 Y 에 융합된 치환된 디엔으로 이루어진 그룹에서 선택되고;

W , Y 및 Z 는 C , CR_6 및 N 으로 이루어진 그룹에서 독립적으로 선택되고, 단 하나 이상의 W 또는 Y 또는 Z 가 C 이어야 하고;

R_6 은 수소, 할로젠, 저급 알킬, 및 치환된 저급 알킬로 이루어진 그룹에서 선택되고;

X 는 O , S , SO_2 , 및 NR_7 로 이루어진 그룹에서 선택되고;

R_7 은 수소, 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 벤질, 치환된 벤질, 페닐 및 치환된 페닐로 이루어진 그룹에서 선택되고;

R_8 은 저급 알킬, CF_3 , 페닐 및 치환된 페닐로 이루어진 그룹에서 선택된다.

청구항 2.

제1항에 있어서, R_5 가 할로젠인 화합물.

청구항 3.

제2항에 있어서, R_5 가 염소, 브롬 또는 불소인 화합물.

청구항 4.

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, R_1 및 R_2 가 각각 수소인 화합물.

청구항 5.

제1항 내지 제4항 중의 어느 한 항에 있어서, W 가 C 이고 Z 가 CR_6 인 화합물.

청구항 6.

제1항 내지 제4항 중의 어느 한 항에 있어서, X가 S이고, W, Y 및 Z가 C 또는 CR_6 로부터 독립적으로 선택되며, 단 W, Y 또는 Z 중 어느 하나가 C인 화합물.

청구항 7.

제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 있어서, R_4 가 S-입체 구조의 $(CF_3)_n$ 저급알킬, $(CF_3)_n$ (치환된 저급알킬), $(CF_3)_n$ 저급알킬페닐 및 $(CF_3)_n$ 저급알킬(치환된 페닐)로 이루어진 그룹에서 선택된 화합물.

청구항 8.

제1항에 있어서, X가 S, W가 C, Y가 CH, Z가 CH이고, R_5 가 염소, R_4 가 $CF_3CH_2CHCH_3$ 이고, R_3 , R_1 및 R_2 가 각각 수소이며, 1S, 2R 입체 구조를 가진 화합물.

청구항 9.

제1항에 있어서, X가 S, W가 C, Y가 CH, Z가 CH이고, R_5 가 염소, R_4 가 CF_3CHCF_3 이고, R_3 , R_1 및 R_2 가 각각 수소이며, 1S 입체 구조를 가진 화합물.

청구항 10.

제1항에 있어서, W가 N이고 X가 NR_7 인 화합물.

청구항 11.

제1항에 있어서,

5-클로로-N-[(1S, 2R)-4,4,4-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-메틸부틸]티오펜-2-설폰아미드;

5-클로로-N-[(1S, 2R)-2-에틸-4,4,4-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)부틸]티오펜-2-설폰아미드;

5'-클로로-N-[(1S, 2R)-2-에틸, 4,4,4-트리플루오로-1-(1-하이드록시에틸)부틸]티오펜-2'-설폰아미드;

5'-클로로-N-[3,3,3-트리플루오로-2-(트리플루오로메틸)-1-(하이드록시메틸)프로필]티오펜-2'-설폰아미드;

5'-클로로-N-[3,3,3-트리플루오로-2-(트리플루오로메틸)-1-S-(하이드록시메틸)프로필]티오펜-2'-설폰아미드;

5-클로로-N-[(1R, 2S)-2-에틸-4,4,4-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)부틸]티오펜-2-설폰아미드;

5-클로로-N-[4,4,4-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)부틸]티오펜-2-설폰아미드;

5-클로로-N-[(1S, 2R)-4,4,4-트리플루오로-1-[(1S)-1-하이드록시에틸]-2-메틸부틸]티오펜-2-설폰아미드;

5-클로로-N-[(1S, 2R)-4,4,4-트리플루오로-1-[(1R)-1-하이드록시에틸]-2-메틸부틸]티오펜-2-설폰아미드;

5-클로로-N-[(1S, 2S)-4,4,4-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-메틸부틸]티오펜-2-설폰아미드;

(2S, 3S)-2-(5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-설포닐)-아미도-5,5,5-트리플루오로-3-에틸-펜탄-1-올;
 (2S, 3R)-2-(5-클로로-1,3-디메틸-1H-피라졸-4-설포닐)-아미도-5,5,5-트리플루오로-3-페닐-펜탄-1-올;
 5-클로로-N-[1-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-2-하이드록시에틸]티오펜-2-설포아מיד;
 5-클로로-N-[1-(6,6-디플루오로비사이클로[3.1.0]헥스-3-일)-2-하이드록시에틸]티오펜-2-설포아מיד;
 5-클로로-N-[(1S,2R)-4,4,4-트리플루오로-1-포름일-2-메틸부틸]티오펜-2-설포아מיד;
 N-[(1S,2R)-1-아세틸-4,4,4-트리플루오로-2-메틸부틸]-5-클로로티오펜-2-설포아מיד;
 5-클로로-N-[(1S,2R)-4,4,4-트리플루오로-1-(1-하이드록시-1-메틸에틸)-2-메틸부틸]티오펜-2-설포아מיד;
 4-브로모-5-클로로-N-[3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-2-설포아미드;
 4-브로모-5-클로로-N-[(1S)-3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-2-설포아미드;
 5-클로로 4-플루오로-N-[3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-2-설포아미드;
 5-브로모- N-[3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-2-설포아미드;
 5-플루오로-N-[3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-2-설포아미드;
 5-브로모-N-[(1S)-3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-2-설포아미드;
 5-플루오로-N-[(1S)-3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-2-설포아미드;
 5-클로로-N-[4,4,4-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)부틸]티오펜-2-설포아미드;
 5-클로로-N-[(1S)-(4,4,4-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)부틸)]티오펜-2-설포아미드;
 4,5-디클로로-N-[3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-2-설포아미드;
 N-[(1S)-3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-3-설포아미드;
 2,5-디클로로-N-[(1S)-3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-3-설포아미드;
 N-[(1S)-3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-2-설포아미드;
 4,5-디클로로-N-[(1S)-3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-2-설포아미드;
 티오펜-2-설포산(3,3,3-트리플루오로-1-하이드록시메틸-2-트리플루오로메틸-프로필)-아미드;
 티오펜-3-설포산(3,3,3-트리플루오로-1-하이드록시메틸-2-트리플루오로메틸-프로필)-아미드;
 2,5-디클로로-티오펜-3-설포산(3,3,3-트리플루오로-1-하이드록시메틸-2-트리플루오로메틸-프로필)-아미드;

4,5-디브로모-N-[3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-2-설펜아미드;

3-브로모-5-클로로-N-[3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-2-설펜아미드;

4-브로모-2,5-디클로로-N-[3,3,3-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-3-설펜아미드;

벤조[b]티오펜-2-설펜산(3,3,3-트리플루오로-1-하이드록시메틸-2-트리플루오로메틸-프로필)-아미드;

5-클로로-(3,3,3-트리플루오로-1-하이드록시메틸-프로필)-티오펜-2-설펜아미드;

5-클로로-N-[(1S)-3,3,3-트리플루오로-1-[(1R)-1-하이드록시에틸]-2-(트리플루오로메틸)프로필]티오펜-2-설펜아미드;

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 전구 약물.

청구항 12.

제1항에 있어서, 5-클로로-N-[(1S)-(4,4,4-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)부틸]티오펜-2-설펜아미드인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 전구 약물.

청구항 13.

제1항에 있어서, X가 O이고 W, Y 및 Z가 C 및 CR₆에서 독립적으로 선택되며, 단 W, Y 또는 Z 중 어느 하나가 C인 화합물.

청구항 14.

제13항에 있어서, R₅가 할로젠이고, R₄가 S-입체 구조의 (CF₃)_n저급알킬, (CF₃)_n(치환된 저급알킬), (CF₃)_n저급알킬페닐 및 (CF₃)_n저급알킬(치환된 페닐)로 이루어진 그룹에서 선택되고 R₃, R₁ 및 R₂가 모든 H인 화합물.

청구항 15.

제1항에 있어서, T가 C(OH)R₁R₂이고, R₁, R₂ 및 R₃이 H이고 R₄가 (F)_n사이클로알킬인 화합물.

청구항 16.

제1항에 있어서, T가 C(OH)R₁R₂이고, R₁, R₂ 및 R₃이 H이고 R₄가 (CF₃)_n알킬인 화합물.

청구항 17.

제1항에 있어서, T가 C(OH)R₁R₂이고, R₁이 CH₃이고, R₂가 H, R₃이 H이고 R₄가 (CF₃)_n알킬인 화합물.

청구항 18.

제1항에 있어서, T가 CHO이고, R₃이 H이고 R₄가 (CF₃)_n알킬인 화합물.

청구항 19.

제1항에 있어서, T가 C(OH)R₁R₂이고, R₁, R₂ 및 R₃이 H이고 R₄가 S-입체 구조의 (CF₃)₂CH인 화합물.

청구항 20.

제1항에 있어서, T가 CHO이고, R₃이 H이고 R₄가 S-입체 구조의 CH(CH₃)CH₂CF₃인 화합물.

청구항 21.

제1항에 있어서, T가 C(O)R₈이고, R₃이 H이고 R₄가 S-입체 구조의 CH(CH₃)CH₂CF₃이고, R₈이 CH₃인 화합물.

청구항 22.

제1항에 있어서, T가 C(OH)R₁R₂이고, R₁, R₂ 및 R₃이 H이고 R₄가 S-입체 구조의 CH(CH₂CF₃)₂인 화합물.

청구항 23.

제1항에 있어서, T가 C(OH)R₁R₂이고, R₁, R₂ 및 R₃이 H이고 R₄가 S-입체 구조의 CH(CH₃)CH₂CF₃인 화합물.

청구항 24.

제1항에 있어서, T가 C(OH)R₁R₂이고, R₁이 CH₃이고, R₂ 및 R₃이 H이고 R₄가 S-입체 구조의 CH(CF₃)₂인 화합물.

청구항 25.

제1항에 있어서, T가 C(OH)R₁R₂이고, R₁, R₂ 및 R₃이 H이고 R₄가 (F)_n사이클로알킬인 화합물.

청구항 26.

제1항에 있어서, 약제학적으로 허용되는 염이 유기산 염, 무기산 염, 염기 염, 및 이의 혼합물로 이루어진 그룹에서 선택되는 화합물.

청구항 27.

제26항에 있어서, 유기 및 무기산 염이 아세트산, 젖산, 구연산, 주석산, 석신산, 푸마르산, 말레산, 말론산, 만델산, 말산, 염산, 브롬산, 인산, 질산, 황산, 메탄설폰산, 톨루엔설폰산 및 이의 혼합물로 이루어진 그룹에서 선택되는 화합물.

청구항 28.

제26항에 있어서, 염기 염이 수산화나트륨, 수산화리튬 및 수산화칼륨 및 이의 혼합물로 이루어진 그룹에서 선택되는 화합물.

청구항 29.

제1항 내지 제28항 중의 어느 한 항에 따른 화합물과 생리적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 30.

제1항 내지 제28항 중의 어느 한 항에 따른 화합물의 전구 약물과 생리적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 31.

제1항 내지 제28항 중의 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 제29항 또는 제30항에 따른 약제학적 조성물을 대상체에게 전달하는 단계를 포함하는, 베타 아밀로이드 생산의 억제 방법.

청구항 32.

제31항에 있어서, 당해 화합물이 경구, 주입 또는 흡입으로 전달되는 방법.

청구항 33.

제1항 내지 제28항 중의 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 제29항 또는 제30항에 따른 조성물을, 하기 증상이나 질환의 진행을 경감시키기에 충분한 양으로 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체의 알츠하이머 질환, 아밀로이드 혈관병증, 아밀로이드 뇌혈관병증, 전신성 아밀로이드증, 더치 타입(Dutch type)의 아밀로이드증과 함께 유전성 뇌출혈, 봉입체 근염, 가벼운 인지력 손상(MCI) 및 다운 증후군으로 이루어진 그룹에서 선택된 질환을 치료하는 방법.

청구항 34.

제29항 또는 제30항에 따른 약제학적 조성물을 포함하는 콘테이너를 포함하는 약제학적 키트.

청구항 35.

(a) 하나 이상의 키랄 중심과, 알킬 그룹을 통해 하나 이상의 키랄 중심에 부착된 하나 이상의 트리플루오로 메틸 또는 플루오로 그룹을 함유하는 아미노에스테르의 부분입체이성체 혼합물을 여과시키는 단계;

(b) 당해 아미노에스테르를 톨루엔에 녹인 DIBAL-H로 처리하여 N-벤질 아미노 알코올을 수득하는 단계;

(c) 수득된 N-벤질 아미노 알코올을 촉매로 수소화시켜 아미노 알코올을 수득하는 단계;

(d) (c)의 아미노 알코올을 헤테로사이클릭 설폰일 클로라이드로 설폰일화하는 단계; 및

(e) (d)의 설폰일화된 생성물을 결정화하여 키랄적으로 순수한 트리플루오로메틸화된 또는 불소화된 헤테로사이클릭 설폰아미드 화합물을 수득하는 단계를 포함하여, 트리플루오로메틸화된 또는 불소화된 헤테로사이클릭 설폰아미드 화합물을 제조하는 방법.

청구항 36.

제35항에 있어서, 트리플루오로메틸화된 헤테로사이클릭 설폰아미드 화합물이 제1항에 따른 화합물인 방법.

청구항 37.

제36항에 있어서, 결정화 단계를 에틸 아세테이트 및 헥산을 사용하여 실시하는 방법.

청구항 38.

(a) 트리플루오로메틸화된 또는 불소화된 알데하이드를 탈수소화제 및 키랄 설펜아미드로 처리하여 트리플루오로메틸화된 또는 불소화된 키랄 설펜아미드를 수득하는 단계;

(b) 수득된 트리플루오로메틸화된 또는 불소화된 키랄 설펜아미드를 시안화제로 처리하여 트리플루오로메틸화된 또는 불소화된 부분입체이성체 α -아미노 니트릴을 수득하는 단계;

(c) 수득된 트리플루오로메틸화된 또는 불소화된 부분입체이성체 α -아미노 니트릴을 트리플루오로메틸화된 α -아미노 산으로 가수분해하는 단계;

(d) 당해 트리플루오로메틸화된 또는 불소화된 α -아미노산을 트리플루오로메틸화된 또는 불소화된 β -아미노 알코올로 환원시키는 단계;

(e) 당해 트리플루오로메틸화된 또는 불소화된 β -아미노 알코올을 헤테로사이클릭 설폰일 클로라이드와 반응시켜 트리플루오로메틸화된 또는 불소화된 헤테로사이클릭 설폰아미드를 수득하는 단계를 포함하여, 트리플루오로메틸화된 또는 불소화된 헤테로사이클릭 설폰아미드 화합물을 제조하는 방법.

청구항 39.

제38항에 있어서, (f) 당해 트리플루오로메틸화된 또는 불소화된 헤테로사이클릭 설폰아미드를 추출하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 40.

제38항 또는 제39항에 있어서, 당해 트리플루오로메틸화된 또는 불소화된 헤테로사이클릭 설폰아미드를 정제하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 41.

제40항에 있어서, 당해 트리플루오로메틸화된 또는 불소화된 헤테로사이클릭 설폰아미드를 크로마토그래피를 사용하여 정제하는 방법.

청구항 42.

제38항에 있어서, 당해 탈수소화제가 티타늄 에톡사이드, 황산마그네슘, 또는 4 Å 분자체인 방법.

청구항 43.

제38항에 있어서, 당해 키랄 설파이드가 S-(+)-톨루엔설파이드 또는 t-부탄설파이드인 방법.

청구항 44.

제38항에 있어서, 당해 시안화제가 에틸 이소프로폭시 알루미늄 시아니드인 방법.

청구항 45.

제38항에 있어서, 당해 탈수소화제가 티타늄 에톡사이드이고, 당해 키랄 설파이드가 S-(+)-톨루엔설파이드이고 당해 시안화제가 에틸 이소프로폭시 알루미늄 시아니드인 방법.

청구항 46.

의약품을 제조하는 데 있어, 제1항 내지 제28항 중의 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제29항 또는 제30항의 조성물 또는 이의 허용되는 염의 용도.

청구항 47.

베타 아밀로이드 생산을 억제하기 위해 포유류 대상체에게 투여시 유용한 의약품을 제조하는 데 있어, 제1항 내지 제28항 중의 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제29항 또는 제30항의 조성물의 용도.

청구항 48.

제47항에 있어서, 당해 화합물을 경구, 주입 또는 흡입으로 투여하는 용도.

청구항 49.

알츠하이머 질환, 아밀로이드 혈관병증, 아밀로이드 뇌혈관병증, 전신성 아밀로이드증, 더치 타입의 아밀로이드증과 함께 유전성 뇌출혈, 봉입체 근염, 가벼운 인지력 손상(MCI) 및 다운 증후군으로 이루어진 그룹에서 선택된 질환을 치료하기 위한 의약품을 제조하는 데 있어, 제1항 내지 제28항 중의 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제29항 또는 제30항에 따른 조성물의 용도.