



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년02월12일  
(11) 등록번호 10-0802863  
(24) 등록일자 2008년02월01일

(51) Int. Cl.  
C07D 239/38 (2006.01) C07D 239/32 (2006.01)  
C07D 413/04 (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2006-7017683  
(22) 출원일자 2006년08월31일  
심사청구일자 2006년09월01일  
번역문제출일자 2006년08월31일  
(65) 공개번호 10-2006-0116240  
(43) 공개일자 2006년11월14일  
(86) 국제출원번호 PCT/EP2005/001814  
국제출원일자 2005년02월22일  
(87) 국제공개번호 WO 2005/094828  
국제공개일자 2005년10월13일  
(30) 우선권주장  
04100830.1 2004년03월02일  
유럽특허청(EPO)(EP)  
(56) 선행기술조사문헌  
WO 02/083651 A  
WO 95/10506 A  
전체 청구항 수 : 총 18 항

(73) 특허권자  
에프. 호프만-라 로슈 아게  
스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124  
(72) 발명자  
말허베 파리  
스위스 체하-4132 뮌헨즈 파펜메트베그 45  
마스시아드리 라파엘로  
스위스 체하-4057 바젤 클리백스트라쎄 228  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
김창세

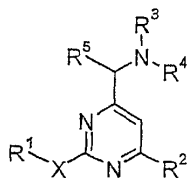
심사관 : 좌승관

(54) 불안중, 우울증 및 간질의 치료를 위한 GABA 수용체리간드로서 4-(설파닐-피리미딘-4-일메틸)-모폴린 유도체 및 관련 화합물

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 적합한 염에 관한 것이다:

화학식 I



상기 식에서,

X는 -S- 또는 -NH-이고;

R<sup>1</sup>은 알킬, 알켄일, 아릴알킬, 아릴알켄일 또는 아릴-O-알킬이고, 이때 아릴 기는 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠 및 저급 할로젠-알킬로 구성된 군에서 선택된 치환체 하나 이상으로 선택적으로 치환되고;

R<sup>2</sup>는 수소, 저급 알킬 또는 사이클로알킬이고;

R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 이들이 부착된 N 원자와 함께 비방향족 5, 6 또는 7원 고리를 형성할 수 있고, 이 고리는 N 원자 외에도 O, S 및 N으로 구성된 군에서 선택된 헤테로원자 하나를 추가로 함유할 수 있고 하이드록시, 저급 알킬, 저급 알콕시, -NR<sup>2</sup>, -CONR<sup>2</sup>, -CO-저급 알킬 또는 벤질로 선택적으로 치환되거나, 또는

R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 이들이 부착된 N 원자와 함께, 둘 이상의 고리를 함유하고 N 및 O로 구성된 군에서 선택된 헤테로원자 하나 또는 둘을 추가로 함유할 수도 있는 헤테로환 고리계를 형성할 수도 있고;

R은 수소 또는 저급 알킬이고;

R<sup>5</sup>는 수소 또는 저급 알킬이다.

상기 화합물은 GABA<sub>B</sub> 수용체상에 활성이 있고, 따라서 불안증, 우울증, 간질, 정신분열증, 인지 장애, 경직 및 골격근 경직, 척추 손상, 다중 경화증, 근위축성 측삭 경화증, 뇌성 마비, 신경병증성 통증 및 코카인 및 니코틴 연계된 갈망, 정신병, 공황 장애, 외상후 스트레스 장애 또는 위장 장애의 치료에 유용하다.

(72) 발명자

**프린센 에릭**

프랑스 에프-68500 퀘빌러 뒤 데 에클란틴스 2

**스푸렌 윌**

프랑스 에프-68130 프랑켄 뒤 드 자에신규 3비

**토마스 앤드류 윌리엄**

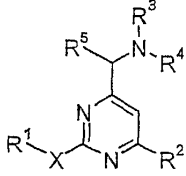
스위스 체하-4127 버스펠덴 즈윙글리스트라체 4

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 적합한 산 부가 염:

화학식 I



상기 식에서,

X는 -S- 또는 -NH-이고;

R<sup>1</sup>은 알킬, 알켄일, 아릴알킬, 아릴알켄일 또는 아릴-O-알킬이고, 이때 아릴 기는 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠 및 저급 할로젠-알킬로 구성된 군에서 선택된 치환체 하나 이상으로 선택적으로 치환되고;

R<sup>2</sup>는 수소, 저급 알킬 또는 사이클로알킬이고;

R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 이들이 부착된 N 원자와 함께 비방향족 5, 6 또는 7원 고리를 형성할 수 있고, 이 고리는 N 원자 외에도 O, S 및 N으로 구성된 군에서 선택된 헤테로원자 하나를 추가로 함유할 수 있고 하이드록시, 저급 알킬, 저급 알콕시, -NR<sup>2</sup>, -CONR<sup>2</sup>, -CO-저급 알킬 또는 벤질로 선택적으로 치환되거나, 또는

R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 이들이 부착된 N 원자와 함께, 둘 이상의 고리를 함유하고 N 및 O로 구성된 군에서 선택된 헤테로원자 하나 또는 둘을 추가로 함유할 수도 있는 헤테로환 고리계를 형성할 수도 있고;

R은 수소 또는 저급 알킬이고;

R<sup>5</sup>는 수소 또는 저급 알킬이다.

**청구항 2**

제 1 항에 있어서,

X가 -S-인 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 적합한 산 부가 염.

**청구항 3**

제 2 항에 있어서,

R<sup>1</sup>이 알킬이고;

R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>가 N 원자와 함께, 추가의 O-헤테로원자를 함유할 수 있고 치환되지 않거나 저급 알킬로 치환되는 5 또는 6원 고리를 형성하는 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 적합한 산 부가 염.

**청구항 4**

제 3 항에 있어서,

R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>가 N 원자와 함께 모폴린 고리를 형성하는 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 적합한 산 부가 염.

**청구항 5**

제 4 항에 있어서,

하기로 구성된 군에서 선택되는 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 적합한 산 부가 염:

- 4-(2-헥실설펜아닐-6-메틸-피리미딘-4-일메틸)-모폴린;
- 4-(6-메틸-2-펜틸설펜아닐-피리미딘-4-일메틸)-모폴린;
- 4-(2-헥실설펜아닐-6-트라이플루오로메틸-피리미딘-4-일메틸)-모폴린;
- 4-(2-헥실설펜아닐-6-에틸-피리미딘-4-일메틸)-모폴린; 및
- 4-[1-(2-헥실설펜아닐-6-메틸-피리미딘-4-일)-에틸]-모폴린.

**청구항 6**

제 3 항에 있어서,

$R^3$  및  $R^4$ 가 N 원자와 함께, 저급 알킬로 선택적으로 치환되는 피롤리딘 또는 피페리딘 고리를 형성하는 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 적합한 산 부가 염.

**청구항 7**

제 6 항에 있어서,

하기로 구성된 군에서 선택되는 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 적합한 산 부가 염:

- 2-헥실설펜아닐-4-메틸-6-피롤리딘-1-일메틸-피리미딘;
- 2-헥실설펜아닐-4-메틸-6-(2-메틸-피페리딘-1-일메틸)-피리미딘;
- 4-(2,6-다이메틸-피페리딘-1-일메틸)-2-헥실설펜아닐-6-메틸-피리미딘; 및
- 4-(시스-2,6-다이메틸-피페리딘-1-일메틸)-2-헥실설펜아닐-6-메틸-피리미딘.

**청구항 8**

제 2 항에 있어서,

$R^1$ 이 저급 알킬로 선택적으로 치환된 아릴알킬이고;

$R^3$  및  $R^4$ 는 N 원자와 함께 0-헤테로원자를 추가로 함유할 수 있는 5 또는 6원 고리를 형성하는 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 적합한 산 부가 염.

**청구항 9**

제 8 항에 있어서,

4-[2-(4-3급-부틸-벤질설펜아닐)-6-메틸-피리미딘-4-일메틸]-모폴린인 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 적합한 산 부가 염.

**청구항 10**

제 2 항에 있어서,

$R^3$  및  $R^4$ 가 N 원자와 함께, 둘 이상의 고리를 함유하고 N 및 0로 구성된 군에서 선택된 헤테로원자 하나 또는 둘을 함유할 수도 있는 헤테로환 고리계를 형성하는 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 적합한 산 부가 염.

**청구항 11**

제 10 항에 있어서,

(1S,5S)-3-(2-헥실설펜아닐-6-메틸-피리미딘-4-일메틸)-1,2,3,4,5,6-헥사하이드로-1,5-메타노-피리도[1,2-a][1,5]다이아조신-8-온인 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 적합한 산 부가 염.

**청구항 12**

제 1 항에 있어서,

R<sup>5</sup>가 수소인 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 적합한 산 부가 염.

**청구항 13**

제 1 항에 있어서,

R<sup>5</sup>가 메틸인 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 적합한 산 부가 염.

**청구항 14**

제 1 항에 있어서,

X가 -NH-인 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 적합한 산 부가 염.

**청구항 15**

GABA<sub>B</sub> 수용체에 관련된 질병의 치료를 위한, 제 1 항 내지 제 14 항중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 하나 이상 및 비활성 담체를 함유하는 약제.

**청구항 16**

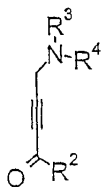
제 15 항에 있어서,

불안증, 우울증, 간질, 정신분열증, 인지 장애, 경직 및 골격근 경직, 척추 손상, 다중 경화증, 근위축성 측삭 경화증, 뇌성 마비, 신경병증성 통증 및 코카인 및 니코틴 연계된 갈망, 정신병, 공황 장애, 외상후 스트레스 장애 또는 위장 장애의 치료를 위한 약제.

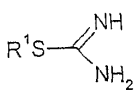
**청구항 17**

- a) 하기 화학식 V의 화합물을 하기 화학식 VIa의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 Ia의 화합물을 수득하는 단계;
  - b) 하기 화학식 A의 화합물을 하기 화학식 B의 아민과 반응시켜 하기 화학식 Ib의 화합물을 수득하는 단계;
  - c) 하기 화학식 XI의 화합물을 하기 화학식 II의 아민과 반응시켜 하기 화학식 Ia의 화합물을 수득하는 단계; 또는
  - d) 하기 화학식 C의 화합물을 하기 화학식 II의 아민과 반응시켜 하기 화학식 Ic의 화합물을 수득하는 단계; 및
  - e) 필요에 따라, 수득된 화학식 I의 화합물을 그의 약학적으로 허용가능한 염으로 전환시키는 단계
- 를 포함하는, 제 1 항에 따른 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 적합한 산 부가 염의 제조방법:

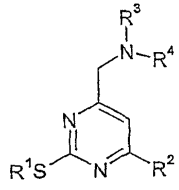
화학식 V



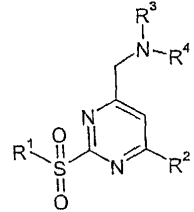
화학식 VIa



화학식 Ia



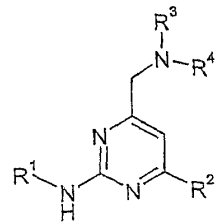
화학식 A



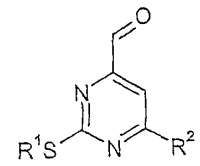
화학식 B



화학식 Ib



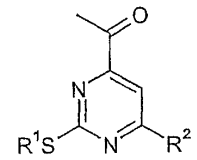
화학식 XI



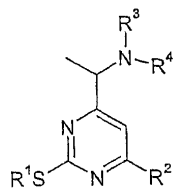
화학식 II



화학식 C



화학식 Ic



상기 식에서,

$R^1$  내지  $R^4$ 는 제 1 항에서 정의된 바와 같다.

**청구항 18**

제 1 항에 있어서,

제 17 항에 따른 제조방법 또는 등가의 제조방법에 의해 제조되는 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 적합한 산 부가 염.

**청구항 19**

삭제

**청구항 20**

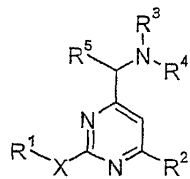
삭제

**명세서**

**기술분야**

<1> 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 적합한 산 부가 염에 관한 것이다:

**화학식 I**



<2>

<3> 상기 식에서,

<4> X는 -S- 또는 -NH-이고;

<5>  $R^1$ 은 알킬, 알켄일, 아릴알킬, 아릴알켄일 또는 아릴-O-알킬이고, 이때 아릴 기는 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠 및 저급 할로젠-알킬로 구성된 군에서 선택된 치환체 하나 이상으로 선택적으로 치환되고;

<6>  $R^2$ 는 수소, 저급 알킬 또는 사이클로알킬이고;

<7>  $R^3$  및  $R^4$ 는 이들이 부착된 N 원자와 함께 비방향족 5, 6 또는 7원 고리를 형성할 수 있고, 이 고리는 N 원자 외에도 O, S 및 N으로 구성된 군에서 선택된 헤테로원자 하나를 추가로 함유할 수 있고 하이드록시, 저급 알킬, 저급 알콕시,  $-NR^2$ ,  $-CONR^2$ ,  $-CO$ -저급 알킬 또는 벤질로 선택적으로 치환되거나, 또는

<8>  $R^3$  및  $R^4$ 는 이들이 부착된 N 원자와 함께, 둘 이상의 고리를 함유하고 N 및 O로 구성된 군에서 선택된 헤테로원자 하나 또는 둘을 추가로 함유할 수도 있는 헤테로환 고리계를 형성할 수도 있고;

<9> R은 수소 또는 저급 알킬이고;

<10>  $R^5$ 는 수소 또는 저급 알킬이다.

<11> 화학식 I의 화합물 및 그의 염은 귀중한 치료학적 특성으로 구별된다. 상기 화합물은  $GABA_B$  수용체상에 활성인 것으로 밝혀졌다.

**배경기술**

<12> 가장 풍부한 저해성 신경전달물질인  $\gamma$ -아미노부티르산(GABA)은 이온성(ionotropic)  $GABA_{A/C}$  수용체 및 대사성

(metabotropic) GABA<sub>B</sub> 수용체 둘 다를 활성화시킨다(문헌[Hill and Bowery, Nature, 290, 149-152, 1981]). 포유동물 뇌의 대부분의 영역에서 시냅스전 말단 및 시냅스후 뉴론상에 존재하는 GABA<sub>B</sub> 수용체는 저해성 시냅스 전달의 미세-튜닝에 연관된다. 고전압으로 활성화되는 Ca<sup>2+</sup> 채널(P/Q- 및 N-유형)의 조절을 통한 시냅스전 GABA<sub>B</sub> 수용체는 많은 신경전달물질의 방출을 저해한다. 시냅스후 GABA<sub>B</sub> 수용체는 G-단백질이 커플링된 내부로 정류되는 K+(GIRK) 채널을 활성화시키고 아데닐일 사이클레이즈를 조절한다(문헌[Billinton et al., Trends Neurosci., 24, 277-282, 2001; Bowery et al., Pharmacol Rev.. 54, 247-264, 2002]). GABA<sub>B</sub> 수용체가 다양한 신경전달물질 시스템의 활성을 조절하도록 전략적으로 위치하기 때문에, GABA<sub>B</sub> 수용체 리간드는 불안증, 우울증, 간질, 정신분열증 및 인지 장애의 치료를 위한 치료제로서의 잠재적인 용도를 가질 수 있었다(문헌[Vacher and Bettler, Curr. Drug Target, CNS Neurol. Disord. 2, 248-259, 2003; Bettler et al., Physiol Rev. 84, 835-867, 2004]).

<13> 본래의 GABA<sub>B</sub> 수용체는 GABA<sub>B</sub>R1 및 GABA<sub>B</sub>R2 아단위체의 두가지 유형으로 구성된 이형(heteromeric) 구조이다(문헌[Kaupmann et al., Nature, 386, 239-246, 1997 및 Nature, 396, 683-687, 1998]). GABA<sub>B</sub>R1 및 R2의 구조는 이들이 소위 3군으로 불리는 G-단백질 커플링 수용체(GPCR)의 군에 속한다는 것을 보여준다. 3군의 GPCR의 다른 구성요소는 대사성 글루타메이트(mGlu1-8), 칼슘-센싱, 서골코(vomeronasal), 페로몬 및 맛을 추정하는 수용체를 포함한다(문헌[Pin et al., Pharmacol. Ther. 98, 325-354, 2003]). 3군 수용체(GABA<sub>B</sub> 수용체 포함)는 두가지의 명백하게 별도의 위상(topological) 도메인을 특징으로 한다: 작용제 결합(오르토스테릭 부위)을 위한 파리지옥플(venus flytrap) 모듈을 함유하는, 예외적으로 긴 세포의 아미노-말단 도메인(ATD, 500-600 아미노산)(문헌[Galvez et al., J. Biol. Chem., 275, 41166-41174, 2000]); 및 수용체 활성화 및 G-단백 커플링에 관련된 7TM 나선형 분절+세포내 카복실-말단 도메인. GABA<sub>B</sub>R1R2 이종이량체(heterodimer)에서 작용제에 의한 수용체 활성화의 기전은 GPCR중에서 독특하다. 이종체(heteromer)에서, 오직 GABA<sub>B</sub>R1 아단위체만 GABA와 결합하지만, GABA<sub>B</sub>R2가 G-단백질의 커플링 및 활성을 초래한다(문헌[Havlickova et al., Mol. Pharmacol. 62,343-350, 2002; Kniazeff et al., J. Neurosci., 22,7352-7361, 2002]).

<14> 문헌[Schuler et al, Neuron, 31, 47-58, 2001]은 GABA<sub>B</sub>R1 녹아웃(knock-out, KO) 쥐가 자발적인 발병 및 통각 과민증을 나타낸다는 것을 설명한다. 이들 KO 쥐는 생물학적이고 전기생리학적인 GABA<sub>B</sub> 반응 모두를 나타내지 않았다. 흥미롭게도, GABA<sub>B</sub>R1 KO 쥐는 두 가지 불안증 패러다임, 즉 빛-어둠 박스(시간이 지남에 따라 빛이 감소) 및 계단 시험(후방이 감소하고 단계가 올라간다)에서 보다 불안해 했다. 이들은 감소된 기억 과정을 나타내는 성능 모델을 수동적으로 피하는 명백한 손상을 나타냈다. GABA<sub>B</sub>R1 KO는 또한 새로운 환경에서 증가된 과운동 및 과활성을 나타냈다. GABA<sub>B</sub>R1 유전자는 정신분열증, 간질 및 난독증과 연결된 지역인 HLA 분류 I 내의 크로모솨 6p21.3에 맵핑되어 있다(문헌[Peters et al., Neurogenetics, 2, 47-54, 1998]). 문헌[Mondabon et al., Am. J. Med. Genet 122B/1, 134, 2003]은 정신분열증을 갖는 GABA<sub>B</sub>R1 유전자의 A1a20Val 다형증과 약하게 연계되어 보고되었다. 더욱이, 문헌[Gassniam et al., J Neurosci. 24, 6086-6097, 2004]는 자발적인 간질, 통각 과민증, 파이동 활성화 및 심각한 기억 감소로 고통받는 GABA<sub>B</sub>R2KO 쥐는 GABA<sub>B</sub>R1KO 쥐와 필적할 만하다는 것을 보여줬다. 그러므로, 이종체의 GABA<sub>B</sub>R1R2 수용체는 이들 현상에 대한 원인이다.

<15> 본래의 수용체에서 EC<sub>50</sub>=210 nM인 선택적인 GABA<sub>B</sub> 수용체 작용제인 바클로펜(리오레살θ, β-클로로페닐 GABA)은 단지 리간드이고, 이는 1972년 이래로 척추 손상, 다중 경화증, 극위축성 측삭 경화증, 뇌성마비의 환자에게 경련 및 골격근 경직의 치료를 위해 임상 연구중에 있다. 바클로펜 및 GABA<sub>B</sub> 수용체 작용제로 수행되는 임상전 및 임상 연구의 대부분은 신경병 통증 및 코카인 및 니코틴과 연계된 갈망의 치료를 위한 것이었다(문헌[Misgeld et al., Prog. Neurobiol. 46, 423-462, 1995; Enna et al., Life Sci, 62, 1525-1530, 1998; McCarson and Enna, Neuropharmacology, 38, 1767-1773, 1999; Brebner et al., Neuropharmacology, 38, 1797-1804, 1999; Paterson et al., Psychopharmacology, 172, 179-186, 2004]). 통증 장애 환자에서, 바클로펜은 해밀턴(Hamilton) 불안증 규모, 정(Zung) 불안증 규모 및 카츠(Katz)-R 불안 야구규모로 측정되는 불안증의 많은 통증 간질 및 증상이 감소되는 현저한 효과를 나타냈다(문헌[Brelow et al., Am. J. Psychiatry, 146, 353-356, 1989]). 만성적 투쟁-관련 외상후 스트레스 장애(PTSD)를 갖는 노병들(적은 수의 군)의 연구에서, 바클로펜은 효과적이고 잘-내성된 치료로 밝혀졌다. PTSD의 전체적인 증상에서 현저한 증가를 초래했고, 감정적

으로 마비시키는 것 및 과자극 징후가 가장 주목할만하게 피해졌고, 불안증 및 우울증의 수반도 감소했다(문헌 [Drake et al., Ann. Pharmacother. 37, 1177-1181, 2003]). 임상전 연구에서, 바클로펜은 다이조실핀에 의해 유도된 청각 놀람 반응의 박동전 저해(PPI)의 감소를 역으로 할 수 있으나, 정신병의 PPI 모델 쥐에서 아포모핀에 의한 것이 아니다(문헌[Bortolato et al., Psychopharmacology, 171, 322-330, 2004]). 그러므로, GABA<sub>B</sub> 수용체 작용제는 정신병 장애의 약학 치료법에서 잠재적이다. 불행히도, 바클로펜은 그의 이용성을 제한하는 조악한 혈액-뇌-장벽 통과, 매우 짧은 작용 기간 및 협소한 치료학적 윈도우(근육 완화, 진정 작용 및 내성)를 포함하는 많은 부작용을 갖는다.

<16> 문헌[Urwyler et al., Mol. Pharmacol., 60, 963-971, 2001]은 GABA<sub>B</sub> 수용체 리간드, 소위 양성 알로스테릭 조절제라 불리는 CGP7930 [2,6-다이-3급-부틸-4-(3-하이드록시-2,2-다이메틸-프로필)-페놀] 및 그의 알데히드 유사체 CGP13501의 신규한 부류를 보고하고 있다. 이들 리간드는 GABA<sub>B</sub> 수용체에서 이들 자신의 효과가 없으나, 내인성 GABA와 협력하고, 이들은 GABA<sub>B</sub>R1R2에서 GABA의 잠재력 및 최대 효능 둘 다를 증가시킨다(문헌[Pin et al., Mol. Pharmacol., 60, 881-884, 2001]). 흥미롭게도, CGP7930과의 최근 연구(문헌[Binet et al., J Biol Chem., 279, 29085-29091, 2004])는 이 양성 조절제가 GABA<sub>B</sub>R2 아단위의 7 트랜스멤브레인 도메인(7TMD)를 직접 활성화시킨다는 것을 나타낸다. 문헌[Mombereau et al., Neuropsychopharmacology, 1-13, 2004]는 불안증의 상승된 제로 미로 시험 모델 및 빛-어둠 박스에서 GABA<sub>B</sub> 수용체 양성 조절제인 GS39783(N,N-다이사이클로헥실-2-메틸설페닐-5-니트로-피리미딘-4,6-다이아민)으로 급성 및 만성 치료의 불안증의 효과를 최근 보고하였다(문헌[Urwyler et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 307, 322-330, 2003]). GABA<sub>B</sub> 인헨서가 GABA 부재하에 수용체 효과를 갖지 않지만, 내인성 GABA를 위한 GABA<sub>B</sub> 수용체의 친화도를 알로스테릭하게 증강시키고, 이들 리간드는 바클로펜과 비교하여 개선된 부작용 특성을 가져야만 하는 것으로 기대된다. 정말로, GS39783 0.1 내지 200 mg/kg에서, PO는 자발적인 이동 활성화에 효과가 없고, 로타로드(rotarod), 신체 온도 및 인력 시험은 바클로펜과 비교하여 2.5 내지 15 mg/kg에서 부작용 효과를 나타냈다. GS39783은 쥐 및 생쥐에서 행동 시험을 수동적으로 피하는 것과 같은, 인지 성능에서 임의의 효과를 갖지 않았다. 추가로, GS39783은 상승된 플러스 미로(쥐), 상승된 제로 미로(쥐 및 생쥐), 및 스트레스-유도된 발열요법(생쥐) 시험 패러다임에서 불안증과 유사한 효과를 나타냈다. 그러므로, GS39783은 바클로펜 또는 벤조다이아제핀과 연계된 부작용 없이 신규한 불안증을 나타낸다(문헌[Cryan et al., J Pharmacol Exp Ther., 310, 952-963, 2004]). CGP7930 및 GS39783과의 임상전 조사는 둘 다의 화합물이 쥐에서 자가-투여 코카인을 감소시키는 효과를 보여줬다(문헌[Smith et al., Psychopharmacology, 173, 105-111, 2004]). 양성 조절제인 CG7930은 또한 위-식도 역류 질병(Gastro-Esophageal Reflux Disease (GERD))의 치료를 위한 임상전 연구였고 효과적인 것으로 밝혀졌다(국제 공개 공보 제 03/090731 호, 위장 장애에서 GABA<sub>B</sub> 수용체 양성 조절제의 용도).

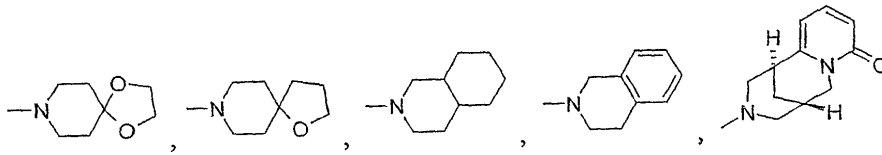
<17> 양성 알로스테릭 조절제는 mGlu1 수용체(문헌[Knoflach et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 98, 13402-13407, 2001; Wichmann et al., Farmaco, 57, 989-992, 2002]), 칼슘-센싱 수용체(NPS R-467 및 NPS R-568)(문헌[Hammerlarad et al., Mol. Pharmacol., 53, 1088, 1998])(미국 특허 제 6,313,146 호), mGlu2 수용체[LY487379, N-(4-(2-메톡시페녹시)-페닐-N-(2,2,2-트라이플루오로에틸설페닐)-피리드-3-일메틸아민 및 그의 유사체](국제 공개 공보 제 01/56990, 글루타메이트 수용체의 증진제) 및 mGlu5 수용체(CPPHA, N-(4-클로로-2-[(1,3-다이옥소-1,3-다이하이드로-2H-아이소인돌-2-일)메틸]페닐)-2-하이드록시벤즈아마이드)를 포함하는 다른 3군 GPCR에 보고되었다(문헌[O'Brien et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 27, Jan. 27, 2004]). 흥미롭게도, 이들 양성 조절제는 7 트랜스멤브레인 도메인(7TMD) 내에 위치하는 신규한 알로스테릭 부위에 결합하여, 7TMD 지역의 활성 상태를 안정화시킴으로써 작용제 친화도를 증강시키는 것으로 밝혀졌다(문헌[Knoflach et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA 98, 13402-13407, 2001; Schaffhauser et al., Mol. Pharmacol., 64, 798-810, 2003]). 더욱이, NPS R-467, NPS R-568(테칼셋(Tecalcet)) 및 관련 화합물은 제 1 양성 알로스테릭 조절제를 나타내고 이들의 알로스테릭 작용 방식 때문에 임상 단계에 들어섰다.

**발명의 상세한 설명**

<18> 본 발명의 목적은, 질병, 특히 상기 언급한 질병 및 장애, 예컨대 불안증, 간질, 정신분열증, 인지 장애, 경직 및 골격근 경직, 척추 손상, 다중 경화증, 근위축성 측삭 경화증, 신경병증성 통증 및 코카인 및 니코틴 연계된 갈망, 정신병, 공황 장애, 외상후 스트레스 장애 또는 위장 장애의 제어 또는 예방을 위한, 화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 화학식 I의 화합물 및 그의 염의 제조, 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학

적으로 허용가능한 염을 함유하는 약제, 그러한 약제의 제조 및 화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염의 용도 및 상응하는 약제의 제조에 관한 것이다.

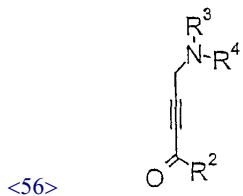
- <19> 본 발명에 사용되는 용어의 하기 정의는 단독형 또는 조합형에 관계없이 적용된다.
- <20> 본원에 사용된 용어 "알킬"은 탄소원자수 1 내지 12의 비분지형 또는 분지형 탄소쇄를 나타내고, 이 예로는 메틸, 에틸, 펜틸, 헥실, 옥틸, 노닐 등이 있다.
- <21> 용어 "저급 알킬"은 탄소원자수 1 내지 7의 비분지형 또는 분지형의 알킬 기를 나타낸다. 탄소원자수 1 내지 4의 저급 알킬 기가 바람직하다.
- <22> 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "알켄일"은 탄소원자수 2 내지 12의 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 비분지 또는 분지형 탄소쇄를 나타내고, 예로는 에텐일, 프로펜일, 아이소프로펜일, 부텐일 등이 있다.
- <23> 본원에 사용된 용어 "아릴알킬" 또는 "아릴알켄일"은 불포화된 방향족 고리를 나타내고, 예로는 상기 정의된 바와 같은 알킬 또는 알켄일 탄소와 결합한 페닐 또는 나프틸이 있다.
- <24> 용어 "할로젠"은 염소, 요오드, 플루오로 및 브롬을 나타낸다.
- <25> 용어 "할로젠-알킬"은 하나 이상의 할로젠 원자에 의해 치환된 상기 정의된 바와 같은 알킬 기를 나타낸다.
- <26> 용어 "저급 알콕시"는 산소 원자를 통해 연결된 상기 정의된 바와 같은 알킬 잔기 및 알킬 기를 나타낸다.
- <27> 용어 "사이클로알킬"은 탄소원자수 3 내지 6의 탄소 고리를 나타내고, 바람직한 것은 사이클로프로필이다.
- <28> 용어 "N 원자 외에도, 0, S 및 N으로 구성된 군에서 선택된 헤테로원자를 추가로 함유할 수도 있는 5, 6 또는 7 원 고리"는 비방향족 고리를 나타내고, 예로는 피롤리딘, 피페리딘, 모폴린, 싸이오모폴린, 1-옥소-싸이오모폴린, 1,1-다이옥소-싸이오모폴린, 피페라진, 1,4-다이아제판, 1,4-옥사제판 등이 있다.
- <29> 용어 " $R^3$  및  $R^4$ 는 N-원자와 함께 둘 이상의 고리를 함유하는 헤테로사이클릭 고리 시스템을 형성하고, 이는 N 및 0로 구성된 군에서 선택된 추가의 헤테로원자 하나 또는 두 개를 함유할 수도 있다"는 예를 들어 하기 기를 나타낸다:



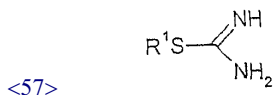
- <30>
- <31> 용어 "약학적으로 허용가능한 산 부가 염"은 무기 및 유기 산, 예컨대 염산, 질산, 황산, 인산, 시트르산, 포름산, 푸마르산, 말레산, 아세트산, 석신산, 타르타르산, 메탄-설폰산, p-톨루엔설폰산 등과의 염을 포함한다.
- <32> 본 발명의 바람직한 화합물로는 X가 -S-인 것이 있다. 이 군으로부터 특히 바람직한 화합물로는  $R^1$ 이 알킬이고  $R^3$  및  $R^4$ 가 N-원자와 함께 5 또는 6원 고리를 형성하고, 상기 고리는 추가의 0-헤테로원자를 함유할 수도 있고, 이는 치환되지 않거나 저급 알킬로 치환되는 화합물이 있다.
- <33> 이 군으로부터 바람직한 화합물은  $R^3$  및  $R^4$ 가 N-원자와 함께 예를 들어 하기 화합물인 모폴린 고리를 형성한다:
- <34> 4-(2-헥실설페닐-6-메틸-피리미딘-4-일메틸)-모폴린;
- <35> 4-(6-메틸-2-펜틸설페닐-피리미딘-4-일메틸)-모폴린;
- <36> 4-(2-헥실설페닐-6-트라이플루오로메틸-피리미딘-4-일메틸)-모폴린;
- <37> 4-(2-헥실설페닐-6-에틸-피리미딘-4-일메틸)-모폴린; 및
- <38> 4-[1-(2-헥실설페닐-6-메틸-피리미딘-4-일)-에틸]-모폴린.
- <39> 이 군으로부터 바람직한 화합물은  $R^3$  및  $R^4$ 가 N-원자와 함께 저급 알킬로 선택적으로 치환된 피롤리딘 또는 피페리딘 고리를 형성하고, 예를 들어 하기 화합물이다:
- <40> 2-헥실설페닐-4-메틸-6-피롤리딘-1-일메틸-피리미딘;

- <41> 2-헥실설펜-4-메틸-6-(2-메틸-피페리딘-1-일메틸)-피리미딘;
- <42> 4-(2,6-다이메틸-피페리딘-1-일메틸)-2-헥실설펜-6-메틸-피리미딘; 및
- <43> 4-(시스-2,6-다이메틸-피페리딘-1-일메틸)-2-헥실설펜-6-메틸-피리미딘.
- <44> 본 발명의 바람직한 화합물은 R<sup>1</sup>이 아릴알킬이고 저급 알킬로 선택적으로 치환되고, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>가 N-원자와 함께 추가의 O-원자를 함유할 수도 있는 5 또는 6원 고리를 형성하고, 예로는 하기 화합물이 있다:
- <45> 4-[2-(4-3급-부틸-벤질설펜)-6-메틸-피리미딘-4-일메틸]-모폴린.
- <46> 추가로 바람직하게는, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>가 N-원자와 함께 N 및 O로 구성된 군에서 선택된 추가의 헤테로원자 하나 또는 2 개를 함유할 수도 있는, 둘 이상의 고리를 함유하는 헤테로환 고리계를 형성하고, 예로는 하기 화합물이 있다:
- <47> (1S,5S)-3-(2-헥실설펜-6-메틸-피리미딘-4-일메틸)-1,2,3,4,5,6-헥사하이드로-1,5-메타노-피리도[1,2-a][1,5]다이아조신-8-온.
- <48> R<sup>5</sup>가 수소인 화학식 I의 화합물이 가장 바람직하다.
- <49> 본 발명의 추가의 목적은 R<sup>5</sup>가 메틸이거나 X가 -NH-인 화합물이다.
- <50> 상기 언급한 화학식 I의 화합물은 하기 공정의 변형으로 본 발명에 따라 제조될 수 있다:
- <51> a) 하기 화학식 V의 화합물을 하기 화학식 VIa의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 Ia의 화합물을 수득하는 단계;
- <52> b) 하기 화학식 A의 화합물을 하기 화학식 B의 아민과 반응시켜 하기 화학식 Ib의 화합물을 수득하는 단계;
- <53> c) 하기 화학식 XI의 화합물을 하기 화학식 II의 아민과 반응시켜 하기 화학식 Ia의 화합물을 수득하는 단계; 또는
- <54> d) 하기 화학식 C의 화합물을 하기 화학식 II의 아민과 반응시켜 하기 화학식 Ic의 화합물을 수득하는 단계; 및
- <55> e) 필요에 따라, 수득된 화학식 I의 화합물을 약학적으로 허용가능한 염으로 전환시키는 단계.

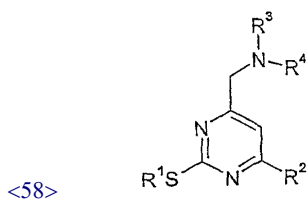
**화학식 V**



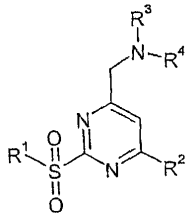
**화학식 VIa**



**화학식 Ia**



**화학식 A**

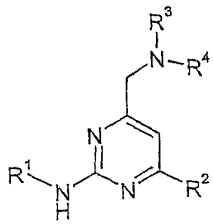


<59>

**화학식 B**

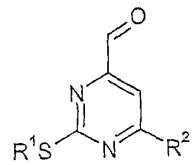
<60>  $R^1NH_2$

**화학식 Ib**



<61>

**화학식 XI**

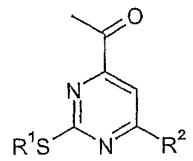


<62>

**화학식 II**

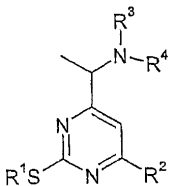
<63>  $HNR^3R^4$

**화학식 C**



<64>

**화학식 Ic**



<65>

<66> 상기 식에서,

<67>  $R^1$  내지  $R^4$ 는 상기 정의된 바와 같다.

<68> 화학식 I의 화합물의 하기 제조방법에서 보다 상세하게 기술한다.

<69> 반응식 1 내지 4는 통상적인 방법으로 제조될 수 있는 시판되는 생성물 또는 화합물로부터 공지된 화합물로부터 출발하여 화학식 I의 화합물의 제조방법을 기술하고 있다.

<70> 화학식 I의 화합물의 제조는 하기 실시예 1 내지 43에서 추가로 상세히 기술된다.

<71> 본 명세서에서, 하기 약어가 사용된다:

<72> TEA = 트라이에틸아민

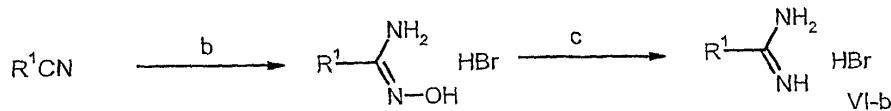
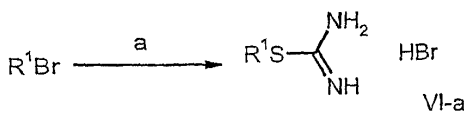
<73> THF = 테트라하이드로퓨란

<74> 옥손(OXONE, 등록상표) = 칼륨 모노퍼설페이트 삼중 염

<75> DCM = 4-(다이시아노메틸렌)-2-메틸-6-(4-다이메틸아미노스티릴)-4H-피란

<76> DMF = N,N-다이메틸포름아마이드

**반응식 1**



<77>

<78> a) 싸이오우레아, EtOH, 환류, 24시간;

<79> b) NH<sub>2</sub>OH HCl, TEA, EtOH, 환류, 24시간;

<80> c) MsOH, RaNi, EtOH, H<sub>2</sub>, 3시간.

<81> 반응식 1에 따라, 화학식 VIa 및 VIb의 중간체를 하기와 같이 제조한다:

<82> 단계 a

<83> 싸이오우레아 및 화학식 R<sup>1</sup>Br의 상응하는 화합물, 예를 들어 1-브로모헥산을 알콜, 예를 들어 에탄올중에 질소하에 20시간동안 환류에서 가열시킨다.

<84> 알콜을 증발시키고, 통상적인 단리 및 정제 후 화학식 VIa의 상응하는 아이소싸이오우레아 하이드로브로마이드를 수득한다.

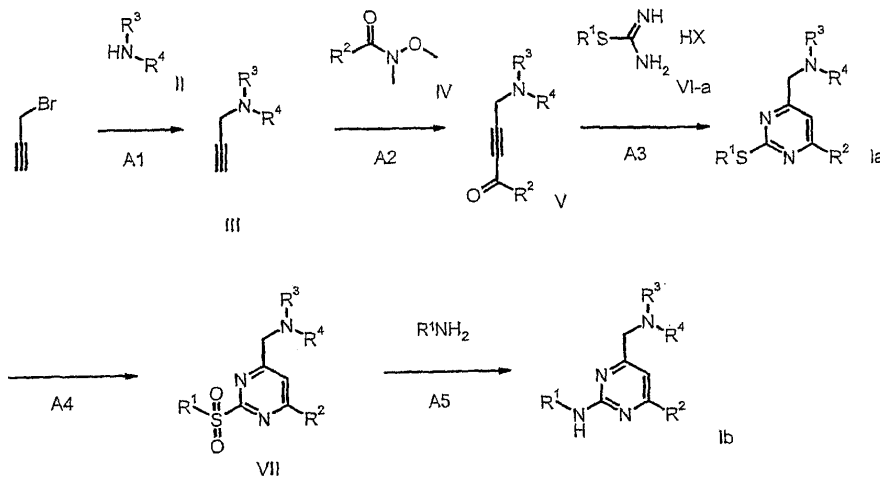
<85> 단계 b

<86> 화학식 R<sup>1</sup>CN의 시아나이드 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드는 알콜, 예를 들어 에탄올중에 용해시키고, 트라이에틸아민으로 처리한다. 단리 및 정제 후, 상응하는 N-하이드록시-아미딘을 수득한다.

<87> 단계 c

<88> 단계 b중에 수득되고 알콜, 예를 들어 에탄올중의 N-하이드록시-아미딘의 용액에, 신선한 라니 니켈 및 메탄설폰산(MsOH)을 첨가한다. 반응 혼합물을 수소 대기중에서 실온에서 약 3시간동안 교반한다. 단리 및 정제 후, 상응하는 아미딘 메실레이트를 수득한다.

반응식 2



- <89>
- <90> A1)  $K_2CO_3$ , MeOH, 0 내지  $20^\circ C$  ;
- <91> A2)  $iPrMgCl$ , THF,  $-20^\circ C$  또는  $BuLi$ , THF  $-70^\circ C$  ;
- <92> A3) TEA, THF,  $20^\circ C$  또는  $NaOMe$ , MeOH;
- <93> A4) 옥손(칼륨 모노퍼설페이트 삼중 염), MeOH;
- <94> A5) THF,  $20^\circ C$  .
- <95> 반응식 2에 따라, 화학식 VIa 및 VIb의 중간체를 하기와 같이 제조한다:

<96> 화학식 IV의 중간체 화합물

<97> N,O-다이메틸-하이드록실아민 HCl을 DCM중에서 질소하에 현탁하고 얼음중에 냉각시킨다. 트라이에틸아민을 천천히 첨가한 후, 아세틸 클로라이드를 천천히 첨가하나, 얼음 냉각 및 느린 첨가에도 불구하고 온도는 약  $20^\circ C$  에 달했다. 냉각 없이 교반을 약 30분동안 계속한다. 추출 및 정제 후, N-메톡시-N-메틸-아세트아마이드를 수득하거나; 또는

<98> N,O-다이메틸-하이드록실아민 HCl을 DCM중에서 질소하에 현탁하고 얼음중에 냉각시킨다. 트라이에틸아민을 천천히 첨가한 후, 사이클로프로판카본일 클로라이드를 천천히 첨가한다. 냉각 없이 1시간동안 계속 교반한다. 추출액:  $2 \times DCM$ ,  $1 \times 1N HCl$ ,  $1 \times NaCl$ . 회석:  $75^\circ C / 20 mbar$ . 사이클로프로판카복실산 메톡시메틸-아마이드를 수득한다.

<99> 단계 A1

<100> 화학식 II의 화합물( $HNR^3R^4$ ), 예를 들어 모폴린을 알콜, 예를 들어 MeOH중에 용해시키고 질소하에 얼음중에 냉각시킨 후, 탄산 칼륨 및 프로파길 브로마이드를 얼음중에 교반하면서 첨가한다. 냉각 없이 교반을 약 4시간동안 계속한다. 수득된 현탁액을 통상적인 방법으로 마무리 처리한다. 화학식 III의 화합물, 예를 들어 4-프로프-2-이닐-모폴린을 수득한다.

<101> 단계 A2

<102> 단계 A1중에 수득된 화합물을 THF중에 질소하에 용해시키고 약  $-40^\circ C$ 로 냉각한다. 그 후, THF중의 아이소프로필 염화 마그네슘을 온도를  $-20^\circ C$  미만으로 유지하면서 첨가한다.  $-40^\circ C$  내지  $-30^\circ C$ 에서 약 30분동안 계속 교반한다. 별도의 플라스크에서, 화학식 IV의 화합물, 예를 들어 N-메톡시-N-메틸아세트아마이드를 THF중에 질소하에 용해시키고 얼음/MeOH중에서  $-10^\circ C$ 로 냉각한다. 상기 제조된 그리나드 용액을 관(1)중에서 약간 양성의 질소 압하에서 테플론 튜빙을 통해  $-10^\circ C$ 에서 베인렘(Weinreb) 아마이드 용액으로 전달시킨다.  $-10^\circ C$  내지  $0^\circ C$ 에서 약 2시간동안 계속 교반한다. 생성된 현탁액을 통상적인 방법으로 마무리 작업한다. 화학식 V의 화합물, 예를 들어 5-모폴린-4-일-펜트-3-인-2-온을 수득한다.

<103> 단계 A3

<104> 단계 A2에서 수득된 화합물, 예를 들어 5-모폴린-4-일-펜트-3-인-2-온 및 화학식 VIa의 화합물, 예를 들어 2-헥실-아이소싸이오우레아 하이드로브로마이드를 DMF중에 용해시킨 후, N,N-다이아이소프로필 에틸아민을 첨가하고 실온에서 약 18시간동안 계속 교반한다. 생성된 현탁액을 통상적인 방법으로 마무리 작업한다. 화학식 Ia의 화합물, 예를 들어 4-(2-헥실설펜일-6-메틸-피리미딘-4-일메틸)-모폴린을 수득한다.

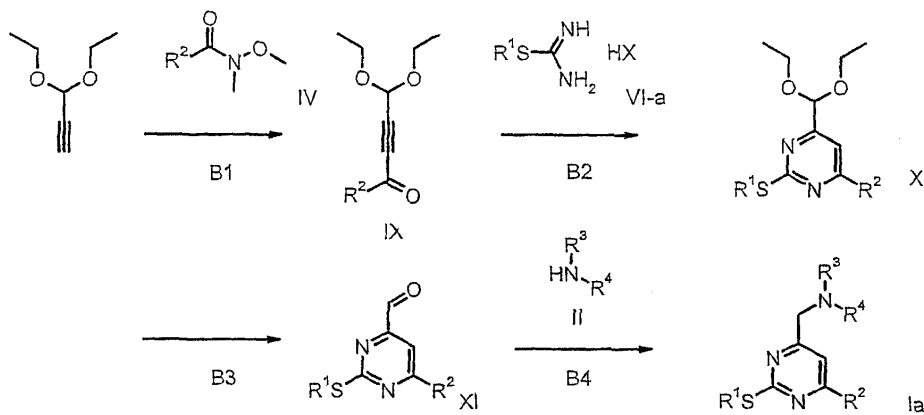
<105> 단계 A4

<106> 단계 A3에서 수득된 화학식 Ia의 화합물, 예를 들어 4-(2-헥실설펜일-6-메틸-피리미딘-4-일메틸)-모폴린을 MeOH 중에서 용해시키고 칼륨 모노퍼설펜이트 삼중 염(옥손)으로 약 2시간동안 처리한다. 화학식 VII의 화합물, 예를 들어 4-(2-헥실설펜일-6-메틸-피리미딘-4-일메틸)-모폴린을 수득한다.

<107> 단계 A5

<108> 단계 A4에서 수득된 화학식 VII의 화합물 및 화학식 R<sup>1</sup>NH<sub>2</sub>의 아민을 THF중에 용해시키고 20°C에서 밤새 교반한다. 화학식 Ib의 화합물을 수득한다:

**반응식 3**



<109>

<110> B1) BuLi, THF -70°C 내지 -30°C;

<111>

B2) TEA, THF 20°C;

<112>

B3) 4N HCl, TEA/H<sub>2</sub>O;

<113>

B4) NaBH<sub>3</sub>CN 또는 pyBH<sub>3</sub>, EtOH/AcOH 10:1, 20°C 또는 Ti(OiPr)<sub>4</sub>, 순수, NaBH<sub>3</sub>CN, iPrOH.

<114>

반응식 3에 따라, 화학식 Ia의 화합물을 하기와 같이 제조한다:

<115>

단계 B1

<116>

프로파라길알데히드 다이에틸아세탈을 아르곤하에 THF중에 용해시키고 -70°C로 냉각시킨다. 그 후, 헥산중의 부틸리튬의 용액을 첨가하고 30°C에서 약 30분동안 계속 교반한다. 그 후, THF중에서 화학식 IV의 상응하는 화합물, 예를 들어 N-메톡시-N-메틸아세트아마이드를 첨가한다. 30°C에서 30분 후, 반응을 포화된 NH<sub>4</sub>Cl 용액의 첨가로 식힌다. 통상적인 마무리 작업 후, 화학식 IX의 상응하는 화합물, 예를 들어 5,5-다이에톡시-펜트-3-인-2-온을 수득한다.

<117>

단계 B2

<118>

단계 B1에서 수득된 화합물, 예를 들어 5,5-다이에톡시-펜트-3-인-2-온, 및 화학식 VIa의 상응하는 화합물, 예를 들어 2-헥실-아이소싸이오우레아 하이드로브로마이드를 THF중에서 질소하에 용해시킨다. 그 후, 트라이에틸아민을 빙욕중에 냉각하면서 천천히 첨가하여 온도를 20°C에서 유지한다. 현탁액을 약 5시간동안 냉각 없이 교반한다. 수득된 생성물, 예를 들어 4-다이에톡시메틸-2-헥실설펜일-6-메틸-피리미딘을 통상적인 방법으로 마무리 작업한다.

<119>

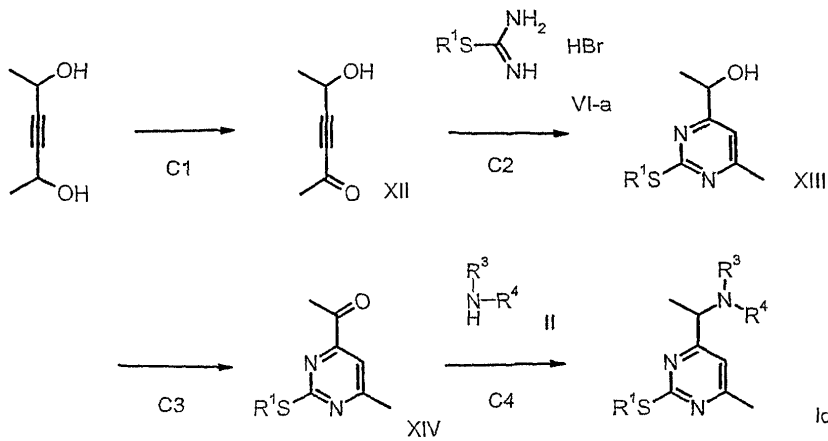
단계 B3

<120> 단계 B2의 화합물, 예를 들어 4-다이에톡시메틸-2-헥실설펜-6-메틸-피리미딘을 THF 및 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>중에서 용해시키고 약 33시간동안 50°C에서 가열한다. 그 후, 용액을 차가운 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액중에 붓고 통상적인 방법으로 마무리 작업한다. 화학식 XI의 화합물, 예를 들어 2-헥실설펜-6-메틸-피리미딘-4-카브알데히드를 수득한다.

<121> 단계 B4

<122> 단계 B3에서 수득된 화학식 XI의 화합물, 예를 들어 2-헥실설펜-6-메틸-피리미딘-4-카브알데히드를 에탄올 및 아세트산중에 용해시킨다. 그 후, 화학식 II의 화합물, 예를 들어 피롤리딘 및 나트륨 시아노보로하이드라이드를 20°C에서 천천히 첨가하고 약 24시간동안 계속 교반한다. 반응 혼합물을 통상적인 방법으로 마무리 작업한다. 화학식 Ia의 화합물, 예를 들어 2-헥실설펜-4-메틸-6-피롤리딘-1-일메틸-피리미딘을 수득한다.

**반응식 4**



- <123>
- <124> C1) 4N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>중의 CrO<sub>3</sub>, 아세톤, 0 내지 20°C;
- <125> C2) TEA, THF, 20°C;
- <126> C3) 4N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>중의 CrO<sub>3</sub>, 아세톤, 0 내지 20°C;
- <127> C4) Ti(OiPr)<sub>4</sub>, NaBH<sub>3</sub>CN, iPrOH.
- <128> 반응식 4에 따라, 화학식 Ic의 화합물을 하기와 같이 제조할 수도 있다:

<129> 단계 C1

<130> 아세톤중의 3-헥실-2,5-다이올 용액을 질소하에 얼음중에 냉각시킨다. 조네스(Jones) 시약(45 mmol, 4M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 중의 2M CrO<sub>3</sub>)을 20시간에 걸쳐 5°C에서 천천히 첨가한다. 생성된 녹색 용액을 크롬 염으로 따라 내고 AcOEt 및 포화된 NaCl 용액으로 추출한다. 조질의 생성물을 정제한다. 화학식 XII의 5-하이드록시-헥스-3-인-2-온을 수득한다.

<131> 단계 C2

<132> 5-하이드록시-헥스-3-인-2-온 및 화학식 VIa의 화합물, 예를 들어 2-헥실-아이소싸이오우레아 하이드로브로마이드를 THF중에서 용해시킨다. 그 후, 트라이에틸아민을 첨가하고 약 3시간동안 계속 교반한다. 수득된 생성물을 단리하고 정제한다. 화학식 XIII의 화합물, 예를 들어 1-(2-헥실설펜-6-메틸-피리미딘-4-일)-에탄올을 수득한다.

<133> 단계 C3

<134> 단계 C2중에 수득된 화합물, 예를 들어 1-(2-헥실설펜-6-메틸-피리미딘-4-일)-에탄올을 아세톤중에서 질소하에 용해시킨다. 그 후, 100 ml의 4M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>중의 20 g의 CrO<sub>3</sub>로부터 제조된 조네스 시약을 적가한다. 약 2시간동안 20°C에서 교반한 후, 생성된 용액을 단리하고 통상적인 방법으로 정제한다. 화학식 XIV의 화합물, 예를 들어 1-(2-헥실설펜-6-메틸-피리미딘-4-일)-에탄올을 수득한다.

- <135> 단계 C4
- <136> 화학식 XIV의 화합물, 예를 들어 1-(2-헥실설펜-6-메틸-피리미딘-4-일)-에탄온 및 화학식 II의 화합물, 예를 들어 모폴린을 테트라아이소프로필 오르토티타네이트중에서 용해시키고 16시간동안 약 80℃에서 가열시킨다. 용액을 2-프로판올로 희석하고 나트륨 시아노보로하이드라이드로 약 20℃에서 6시간동안 처리한다. 수득된 화학식 Ic의 생성물, 예를 들어 4-[1-(헥실설펜-6-메틸-피리미딘-4-일)-에틸]-모폴린을 단리하고 통상적인 방법으로 정제한다.
- <137> 상기 언급한 바와 같이, 화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 이용가능한 부가 염은 귀중한 약리학적 특성을 갖는다. 본 발명의 화합물은 GABA<sub>A</sub> 수용체에 대한 친화도를 갖는 것으로 밝혀졌다.
- <138> 상기 화합물을 하기 본원에 주어진 시험에 따라 조사하였다.
- <139> 세포내 Ca<sup>2+</sup> 이동 분석
- <140> 인간 GABA<sub>A</sub>R1aR2a 및 Gα16을 안정적으로 발현시키는 중국 햄스터 난소(CHO) 세포를 96-웰의 흑/선명한 바닥 플레이트의 처리된 폴리-D-리신중에서 5×10<sup>4</sup> 세포/웰에서 시드한다(미국 캘리포니아주 팔로 알토 소재의 비디 바이오사이언스(BD Bioscience)). 24시간 후, 적재 완충제중에서 세포를 4 μM 플로우(Flou)-4-아세톡시메틸 에스터(카탈로그 No. F-14202, 미국 오레건주 유진 소재의 몰레큘라 프롭스(Molecular Probes))상에서 90분동안 37℃에서 적재한다(1×HBSS, 20mM HEPES, 2.5 mM 프로벤시드(Probenecid)). 행크의 균형 잡힌 염 용액(HBSS)(10배)(카탈로그 No. 14065-049) 및 HEPES(1M)(카탈로그 No. 15630-056)을 미국 캘리포니아주 카를바드 소재의 인비트로젠(Invitrogen)으로부터 구입한다. 프로벤시드(250 mM)(카탈로그 No. P8761)는 스위스 부흐 소재의 시그마(Sigma)제다. 세포를 완충제를 적재하고 5회 세척하여 과량이 염료 및 세포내 칼슘 이동을 제거하고, [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>를 상기 기술된 바와 같이 형광 이미징 플레이트 판독기(미국 캘리포니아주 멘로 파크 소재의 폴리프 몰레큘라 디바이스(FLIPR Molecular Devices))를 사용하여 측정한다(문헌[Porter et al., Br. J. Paarmacol., 128, 13-20, 1999]). 인헨서를 GABA의 적용 15분전에 적용하였다. GABA 이동 분석을 위해, GABA의 농도-반응 곡선(0.0003 내지 30 μM)을 10 μM 인헨서의 존재 및 부재하에 측정하였다. GABA-이동은 로그[EC<sub>50</sub>(GABA + 10 μM 인헨서)/EC<sub>50</sub>(GABA 단독)]으로 정의된다. 각 인헨서의 최대 증강 효과(%E최대) 및 잠재력(EC<sub>50</sub> 값)을 10 mM GABA(EC<sub>10</sub>)의 존재하에 인헨서(0.001 내지 30 μM)의 농도-반응 곡선을 측정하였다. 반응을 형광에서 피크 증가 - 기본값으로 측정하고, 10 μM GABA 단독(100%로 간주됨) 및 10nM GABA 단독(0%로 간주됨)으로 유도된 최대 동시 효과로 정상화하였다. 자료를 하기 방정식에 맞추었다:
- <141> 
$$Y = 100 + (\text{최대} - 100) / (1 + (EC_{50} / [\text{약물}])^n)$$
- <142> 상기 식에서,
- <143> 최대는 최대 효과이고;
- <144> EC<sub>50</sub>은 반-최대 효과를 도출한 농도이고;

<145> n은 힐(Hill) 경사를 나타낸다.

실시예	CHO-GABA <sub>B</sub> R1aR2a-Gα16 세포에서 세포내 Ca <sup>2+</sup> 동원 분석		GABA 이동
	10nM GABA 단독 = 0% 10 μM GABA 단독 = 100% 에서 E <sub>최대</sub> (%)	10nM GABA 에서 EC <sub>50</sub> (μM)	Log [EC <sub>50</sub> (GABA + 10 μM cp)/EC <sub>50</sub> (GABA 단독)]
1	46	2.2	-0.75
2	52	1.7	-0.55
11	41	4.2	-0.60
16	48	8.5	-0.50
31	60	9.6	-0.69
35	62	1.8	-0.92
37	74.2	8.2	-0.76
38	61	6.3	-0.71
39	62	6.4	-0.48
41	60	4.1	-0.86
43	49	4.4	-0.70

<146>

<147> 화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 이용가능한 산 부가 염은 예를 들어 약학 제제의 형태로 약제로서 사용될 수 있다. 약학 제제는 경구로, 예를 들어 정제, 코팅된 정제, 당의정 경질 및 연질 젤라틴 캡슐, 용액, 에멀전 또는 현탁액의 형태로 투여될 수 있다. 또한 직장용으로, 예를 들어 좌약 형태로 또는 비경구적으로, 예를 들어 주사용액 형태로 투여될 수 있다.

<148> 화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 이용가능한 산 부가 염은 정제, 코팅된 정제, 당의정 및 경질 젤라틴 캡슐의 제조를 위해 약학적으로 비활성인 무기 또는 유기 부형제와 함께 가공될 수 있다. 락토스, 옥수수 전분 또는 그의 유도체, 활석, 스테아르산 또는 그의 염 등은 그러한 부형제, 예를 들어 정제, 당의정 및 경질 젤라틴 캡슐로서 사용될 수 있다.

<149> 연질 젤라틴 캡슐을 위한 적합한 부형제로는 예를 들어 식물유, 왁스, 지방, 반고체 및 액체 폴리올 등이 있다.

<150> 용액 및 시럽의 제조를 위한 적합한 부형제로는 예를 들어 물, 폴리올, 사카로스, 전환당, 글루코즈 등이 있다.

<151> 주사용액을 위한 적합한 부형제로는 예를 들어 천연 또는 경화된 오일, 왁스, 지방, 반액체 또는 액체 폴리올 등이 있다.

<152> 더욱이, 약학 제제는 보존제, 가용제, 안정제, 습윤제, 에멀전화제, 감미료, 착색제, 향미제, 다양한 삼투압을 위한 염, 완충제, 마스킹제 또는 항산화제를 함유할 수 있다. 또한, 이들은 여전히 다른 약학적으로 중요한 물질을 함유할 수 있다.

<153> 투여량은 물론 넓은 범위 내에서 각 경우에서 개개의 요건에 맞게 다양할 수 있다. 일반적으로 경구 투여의 경우, 1일 투여량은 1인당 화학식 I의 화합물 약 10 내지 1000 mg이 적절하나, 상기 상한선 또한 필요에 따라 초과될 수 있다.

정제 제형(습윤 과립)					
번호	성분	mg/정제			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1	화학식 Ia 또는 Ib의 화합물	5	25	100	500
2	무수 락토즈 DTG	125	105	30	150
3	스타(Sta)-Rx 1500	6	6	6	30
4	미세결정형 셀룰로스	30	30	30	150
5	스테아르산 마그네슘	1	1	1	1
	합계	167	167	167	831

<154>

<155> 제조 절차

- <156> 1. 1번, 2번, 3번 및 4번을 혼합하고 정제된 물로 과립화한다.
- <157> 2. 50℃에서 과립물을 건조시킨다.
- <158> 3. 과립물을 적합한 분쇄 장치에 통과시킨다.
- <159> 4. 5번을 첨가하고 3분동안 혼합하고, 적합한 압착기로 압축한다.

캡슐 제형					
번호	성분	mg/캡슐			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1	화학식 Ia 또는 Ib의 화합물	5	25	100	500
2	무수 락토즈	159	123	148	---
3	옥수수 전분	25	35	40	70
4	활석	10	15	10	25
5	스테아르산 마그네슘	1	2	2	5
	합계	200	200	300	600

<160>

<161> 제조 절차

- <162> 1. 1번, 2번 및 3번을 적합한 혼합기중에서 30분동안 혼합한다.
- <163> 2. 4번 및 5번을 첨가하고 3분동안 혼합한다.
- <164> 3. 적합한 캡슐에 충전시킨다.
- <165> 하기 실시예는 본 발명을 설명하고, 이로써 본 발명은 제한되지 않는다. 모든 온도는 섭씨이다.

**실시예**

<166> 중간체 IV

<167> N-메톡시-N-메틸-아세트아마이드

<168> N,O-다이메틸-하이드록실아민 HCl(100 g, 1025 mmol)을 질소하에 DCM(1000 ml)중에서 현탁하고 얼음으로 냉각시켰다. 트라이에틸아민(300 ml, 2152 mmol)을 천천히 첨가한 후, 염화 아세틸(76.5 ml, 1076 mmol)을 천천히 적가하였다. 얼음으로 냉각시키고 천천히 적가함에도 불구하고 온도는 20℃에 달했다. 냉각 없이 30분동안 교반하였다. 추출액: 1×DCM, 1×1N HCl, 2×포화된 NaCl 용액. 42℃/20mbar에서 증류하여 무색의 오일 69 g(65%)을 수득하였다.

<169> 사이클로프로판카복실산 메톡시-메틸-아마이드

<170> N,O-다이메틸-하이드록실아민 HCl(40 g, 410 mmol)을 DCM(400 ml) 및 냉각된 얼음중에서 질소하에 현탁시켰다. 트라이에틸아민(63 ml, 451 mmol)을 천천히 적가한 후, 염화 사이클로프로판카복실(41 ml, 451 mmol)을 천천히 적가하였다. 냉각 없이 1시간동안 연속하여 교반하였다. 추출액: 2×DCM, 1×1N HCl, 1×NaCl. 증류: 75℃

/20 mbar. 무색의 오일 32.5g(61%)을 수득하였다.

- <171> 중간체 VI
- <172> 2-헥실-아이소싸이오우레아 하이드로브로마이드
- <173> 싸이오우레아(50 g, 657 mmol) 및 1-브로모헥산(119 ml, 723 mmol)을 에탄올(500 ml)중에서 20시간동안 환류하였다. 에탄올을 증발시키고, 두꺼운 오일을 다이에틸 에터(500 ml)중에서 교반시켰다. 생성물을 자발적으로 침전시켰다. 여과 후 용융점이 75℃인 백색의 결정 144.5 g(91%)을 수득하였다.
- <174> 2-싸이오-2-(3,7,9-트라이메틸-2,6-데카다이에틸)슈도-우레아 하이드로브로마이드
- <175> (2E,6E)-1-브로모-3,7,9-트라이메틸-데카-2,6-다이에넬을 사용하여 유사한 방법으로 제조.
- <176> 2-(4-메틸-벤질)-아이소싸이오우레아 하이드로브로마이드
- <177> 4-메틸-벤질브로마이드를 사용하여 유사한 방법으로 제조.
- <178> 2-((E)-3-m-톨릴-알릴)-아이소싸이오우레아 하이드로브로마이드
- <179> 1-((E)-3-브로모-프로펜일)-3-메틸-벤젠을 사용하여 유사한 방법으로 제조.
- <180> 2-(4-3급-부틸-벤질)-아이소싸이오우레아 하이드로브로마이드
- <181> 4-3급-부틸-벤질브로마이드를 사용하여 유사한 방법으로 제조.
- <182> 2-(3-페닐-프로필)-아이소싸이오우레아 하이드로브로마이드
- <183> 1-브로모-3-페닐프로판과 유사한 방법으로 제조. 융점이 96℃인 백색 고체 25.9 g(72%)을 수득하였다.
- <184> 2-(1,3-다이메틸-부틸)-아이소싸이오우레아 하이드로브로마이드
- <185> 2-브로모-4-메틸-펜탄을 사용하여 유사한 방법으로 제조.
- <186> 2-부틸-아이소싸이오우레아 하이드로요오다이드
- <187> 1-요오도부탄을 사용하여 유사한 방법으로 제조.
- <188> 2-(4-페녹시-부틸)-아이소싸이오우레아 하이드로브로마이드
- <189> 4-페녹시부틸 브로마이드를 사용하여 유사한 방법으로 제조.
- <190> N-하이드록시-논아나미딘
- <191> 옥틸 시아나이드(2 g, 14 mmol) 및 하이드록시아민 하이드로클로라이드(2.495 g, 36 mmol)을 EtOH(10 ml)중에서 용해시키고 트라이에틸아민(5 ml, 36 mmol)으로 밤새 환류에서 처리하였다. 추출액: AcOEt/물/ 실리카 겔 크로마토그래피: 헵탄/AcOEt 1:2. 백색 고체(0.65 g, 26%)를 수득하였다. MS: m/z = 173 (M+H).
- <192> 논아나미딘 메실레이트
- <193> 에탄올(5 ml)중의 N-하이드록시-논아나미딘(0.6 g, 3.48 mmol)의 용액에 신선한 라니 니켈(0.05 g) 및 메탄설폰산(0.08 ml, 1.26 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 3시간동안 수소 대기중에서 교반하였다. 셀라이트상에 여과시키고 증발시켜 밝은 청색 오일(0.5 g, 56%)을 수득하였다. MS: m/z = 157(M+H).
- <194> 단계 A1
- <195> 4-프로프-2-인일-모폴린
- <196> 모폴린(100 ml, 1.148 mol)을 MeOH(1L)중에서 용해시키고 질소하에 얼음중에 냉각시킨 후, 탄산 칼륨(120 g, 0.63 mol) 및 프로파길 브로마이드(124 ml, 1.148 mol)을 얼음중에 교반하면서 첨가하였다. 냉각 없이 4시간동안 교반하였다. 백색 현탁액을 종이를 통과하여 여과하고 고체를 MeOH(100 ml)로 세척하고 MeOH를 조심스럽게 증발시켰다. 백색 침전물을 DCM(400 ml)중에 현탁하고, 종이를 통과하여 여과하고, 조심스럽게 증발시켰다. 최종적으로 오일을 60℃/16mbar에서 증류하였다. 무색의 오일 100 g(70%)을 수득하였다.
- <197> 단계 A2
- <198> 5-모폴린-4-일-펜트-3-인-2-온

- <199> 4-프로프-2-인일-모폴린(22 g, 176 mmol)을 질소하에 THF(40 ml)중에서 용해시키고 -40℃로 냉각시켰다. 그 후, 온도를 -20℃ 미만으로 유지하면서 THF(97 ml)중의 아이소프로필 마그네슘 클로라이드 2M 용액을 첨가하였다. -40℃ 내지 -30℃에서 30분동안 계속 교반하였다. 별도의 플라스크에서, N-메톡시-N-메틸아세트아마이드(20 g, 193 mmol)을 THF(40 ml)중에서 질소하에 용해시키고 얼음/MeOH중에서 -10℃로 냉각시켰다. 상기 제조된 그리나드(Grignard) 용액을 웨인렘(Weinreb) 아마이드 용액으로 -10℃에서 테플론 튜빙을 통해 약간 양성의 질소압하에서 관(1)중에서 전이시켰다. 발열은 없었다. -10℃ 내지 0℃에서 2시간동안 계속 교반하였다. 생성된 백색 현탁액을 얼음 및 포화된 NH<sub>4</sub>Cl 용액(400 ml)의 1:1 혼합물상에 부었다. 추출액: 2×AcOEt, 1×포화된 NaCl 용액. 황색 오일(26.1 g, 89%)을 수득하였다. 1:2의 헵탄/에틸 아세테이트중의 실리카 겔상에서 크로마토그래피하여 큐겔로(Kugelrohr)중에서 130℃/0.2mbar중에 회색된 갈색 오일 19.4 g(66%)을 수득하였다. 황색 오일 15.8 g(53%)을 수득하였다.
- <200> 단계 A3
- <201> 실시예 1
- <202> 4-(2-하이드록시설파닐-6-메틸-피리미딘-4-일메틸)-모폴린
- <203> 5-모폴린-4-일-펜트-3-인-2-온(1 g, 6 mmol) 및 2-헥실-아이소싸이오우레아
- <204> 하이드로브로마이드(1.06 g, 7 mmol)를 DMF(10 ml)중에서 질소하에 용해시킨 후, N,N-다이아이소프로필 에틸아민(4.1 ml, 24 mmol)을 첨가하고 실온에서 18시간동안 교반하였다.
- <205> DMF를 증발시켰다. 생성물을 AcOEt(2×50 ml) 및 포화된 NH<sub>4</sub>Cl(2×50 ml)의 용액으로 추출하고, 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 헵탄/에틸 아세테이트 구배를 갖는 아민화된 실리카 겔 컬럼상에 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 황색 액체 440 mg(24%)을 수득하였다. MS: m/z = 310 (M+H).
- <206> 실시예 2
- <207> 4-(6-메틸-2-펜틸설파닐-피리미딘-4-일메틸)-모폴린
- <208> N-펜틸아이소싸이오우로늄 하이드로클로라이드를 사용하여 유사한 방법으로 제조하였다. 갈색 오일 260 mg(29%)을 수득하였다. MS: m/z = 296 (M+H).
- <209> 실시예 3
- <210> 4-[6-메틸-2-((2E,6E)-3,7,9-트라이메틸-데카-2,6-다이에틸설파닐)-피리미딘-4-일메틸]-모폴린
- <211> 2-싸이오-2-(2,7,9-트라이메틸-2,6-데카다이에틸)슈도-우레아 하이드로브로마이드를 사용하여 유사한 방법으로 제조하였다. 무색 오일 300 mg(35%)을 수득하였다. MS: m/z = 404 (M+H).
- <212> 실시예 4
- <213> 4-[6-메틸-2-((E-3-펜닐-알릴설파닐)-피리미딘-4-일메틸)-모폴린
- <214> 2-((E)-3-펜닐-알릴)-아이소싸이오우레아를 사용하여 유사한 방식으로 제조하였다. 무색의 오일 300 mg(34%)을 수득하였다. MS: m/z = 342 (M+H).
- <215> 실시예 5
- <216> 4-[2-(4-메톡시-벤질설파닐)-6-메틸-피리미딘-4-일메틸]-모폴린
- <217> 2-(P-메톡시벤질)-2-싸이오슈도우레아를 사용하여 유사한 방식으로 제조하였다. 무색의 오일 414 mg(40%)을 수득하였다. MS: m/z = 346 (M+H).
- <218> 실시예 6
- <219> 4-[6-메틸-2-(4-메틸-벤질설파닐)-피리미딘-4-일메틸]-모폴린
- <220> 2-(4-메틸-벤질)-아이소싸이오우레아 하이드로브로마이드를 사용하여 유사한 방식으로 제조하였다. 무색의 오일 427 mg(48%)을 수득하였다. MS: m/z = 330 (M+H).
- <221> 실시예 7

- <222> 4-[6-메틸-2-((E)-3-m-톨릴-알릴설펜닐)-피리미딘-4-일메틸]-모폴린
- <223> 2-((E)-3-m-톨릴-알릴)-아이소싸이오우레아를 사용하여 유사한 방식으로 제조하였다. 황색 오일 100 mg(20%)을 수득하였다. MS: m/z = 356 (M+H).
- <224> 실시예 8
- <225> 4-[6-메틸-2-(4-페녹시-부틸설펜닐)-피리미딘-4-일메틸]-모폴린
- <226> 2-(4-페녹시-부틸)-아이소싸이오우레아 하이드로브로마이드를 사용하여 유사한 방식으로 제조하였다. 황색 오일 100 mg(18%)을 수득하였다. MS: m/z = 374 (M+H).
- <227> 실시예 9
- <228> 4-(2-부틸설펜닐-6-메틸-피리미딘-4-일메틸)-모폴린
- <229> 2-부틸-아이소싸이오우레아 하이드로요오다이드를 사용하여 유사한 방식으로 제조하였다. 황색 오일 100 mg(23%)을 수득하였다. MS: m/z = 282 (M+H).
- <230> 실시예 10
- <231> 4-[2-(1,3-다이메틸-부틸설펜닐)-6-메틸-피리미딘-4-일메틸]-모폴린
- <232> 2-(1,3-다이메틸-부틸)-아이소싸이오우레아 하이드로브로마이드를 사용하여 유사한 방식으로 제조하였다. 황색 오일 100 mg(20%)을 수득하였다. MS: m/z = 310 (M+H).
- <233> 실시예 11
- <234> 4-[(2-(4-3급-부틸-벤질설펜닐)-6-메틸-피리미딘-4-일메틸)-모폴린
- <235> 2-(4-3급-부틸-벤질)-아이소싸이오우레아 하이드로브로마이드를 사용하여 유사한 방식으로 제조하였다. 황색 오일 200 mg(32%)을 수득하였다. MS: m/z = 372 (M+H).
- <236> 실시예 12
- <237> 4-[6-메틸-2-(3-페닐-프로필설펜닐)-피리미딘-4-일메틸]-모폴린
- <238> 2-(3-페닐-프로필)-아이소싸이오우레아를 사용하여 유사한 방식으로 제조하였다. 황색 오일 300 mg(48%)을 수득하였다. MS: m/z = 344 (M+H).
- <239> 실시예 13
- <240> 4-(2-에틸설펜닐-6-메틸-피리미딘-4-일메틸)-모폴린
- <241> 2-에틸-2-싸이오슈도우레아 하이드로브로마이드를 사용하여 유사한 방식으로 제조하였다. 황색 오일 1.5 g(55%)을 수득하였다. MS: m/z = 254 (M+H).
- <242> 실시예 14
- <243> 4-(6-메틸-2-옥틸-피리미딘-4-일메틸)-모폴린
- <244> 5-모폴린-4-일-펜트-3-인-2-온(0.2 g, 1.2 mmol) 및 논아나마이딘 메실레이트(0.5 g, 3 mmol)을 MeOH(5 ml)중에서 용해시키고, MeOH(1.33 ml, 7 mmol)중에서 나트륨 메틸레이트의 5.4M 용액중에서 15시간동안 환류에서 처리하였다. MeOH를 증발시키고, 혼합물을 AcOEt 및 물로 추출하였다. 조질의 생성물을 헵탄/AcOEt 구배가 100:0 내지 80:20인 Si-아민상에서 크로마토그래피로 정제하여 밝은 황색 오일(0.2 g, 54%)을 수득하였다. MS: m/z = 306.4 (M+H).
- <245> 단계 A4
- <246> 4-(2-에탄설펜닐-6-메틸-피리미딘-4-일메틸)-모폴린
- <247> 4-(2-에틸설펜닐-6-메틸-피리미딘-4-일메틸)-모폴린(2g, 6.4 mmol)을 MeOH(20 ml)중에서 용해시키고, 2시간동안 칼륨 모노퍼설펜이트 3중 염(5.57 g, 9 mmol)으로 처리하였다. 여과하고, 여과액을 10% NaHSO<sub>3</sub> 수용액(10 ml)으로 5분동안 교반한 후 AcOEt/H<sub>2</sub>O로 추출하였다. 헵탄/AcOEt 구배 3:2 내지 2:3을 갖는 실리카 겔 상에서

크로마토그래피하여 무색 오일(0.6 g, 36%)을 수득하였다. MS: m/z = 286 (M+H).

<248> 단계 A5

<249> 실시예 15

<250> (2,5-비스-트라이플루오로메틸-벤질)-(4-메틸-6-모폴린-4-일메틸-피리미딘-2-일)-아민

<251> 4-(2-에탄설펜일-6-메틸-피리미딘-4-일메틸)-모폴린(0.2g, 0.55 mmol) 및 3,5-비스(트라이플루오로메틸)벤질아민(0.51 g, 2.1 mmol)을 THF(2 ml)중에서 용해시키고 20℃에서 밤새 교반하였다. 증발시키고 AcOEt(40 ml) 및 NaHCO<sub>3</sub>으로 추출하였다.

<252> 2:1의 AcOEt/헵탄중의 실리카 겔상에서 크로마토그래피하여 밝은 황색 오일을 수득하였다(60 mg, 20%). MS: m/z = 435 (M+H).

<253> 단계 B1

<254> 5,5-다이에톡시-펜-3-인-2-온

<255> 프로파길알데히드 다이에틸아세탈(40 g, 312 mmol)을 아르곤하에 THF(200 ml)중에서 용해시키고 -70℃로 냉각시켰다. 그 후, 헥산중의 n-부틸리튬 1.6M 용액(234 ml, 374 mmol)을 첨가하고 -30℃에서 30분동안 계속 교반하였다. 그 후, THF(10 ml)중의 N-메톡시-N-메틸아세트아마이드(38.6 g, 374 mmol)를 첨가하였다. -30℃에서 30분 후, 반응을 포화된 NH<sub>4</sub>Cl 용액(20 ml)의 첨가로 식혔다. 생성물을 AcOEt(2×200 ml), NH<sub>4</sub>Cl(2×200ml)로 추출하고, 건조시키고 농축시켰다. 100:0 내지 95:5의 구배의 헵탄/에틸 아세테이트로 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 무색의 오일 38.5 g(72%)을 수득하였다. GC/MS: m/z = 232(M)

<256> 5,5-다이에톡시-1,1,1-트라이플루오로-펜트-3-인-2-온

<257> 3,3-다이에톡시-1-프로핀(10 ml, 70 mmol)을 THF(200 ml)중에서 아르곤하에 용해시키고 -70℃로 냉각시켰다. 그 후, 헥산중의 n-부틸리튬 1.6 M 용액(48 ml, 77 mmol)을 -70℃에서 천천히 첨가한 후, -30℃로 가온하고 -30℃에서 3-분동안 교반한 후, 다시 -70℃로 냉각시켰다. 에틸 트라이플루오로아세테이트(9.2 ml, 77 mmol)을 -70℃(-50℃로 승온시킴)에서 부분적으로 첨가한 후 -30℃가 될 때까지 냉각시킨 후, 포화된 NH<sub>4</sub>Cl 용액(20 ml)으로 식혔다. 추출액: 2×AcOEt, 1×포화된 NH<sub>4</sub>Cl, 1×포화된 NaCl. 5:1의 헵탄/에틸 아세테이트중의 실리카 겔상에 크로마토그래피하여 오렌지 오일 4.94 g(31%)을 수득하였다. GC/MS: m/z = 223(M-H).

<258> 1-사이클로프로필-4,4-다이에톡시-부트-2-인-1-온

<259> 3,3-다이에톡시-1-프로핀(10 ml, 70 mmol)을 THF(150 ml)중에 아르곤하에 용해시키고 -70℃로 냉각시켰다. 그 후, 헥산중의 n-부틸리튬의 1.6M 용액(48 ml, 77mmol)을 -70℃에서 천천히 적가한 후, -30℃로 가온하고 -30℃에서 30분동안 교반한 후, -70℃로 다시 냉각시켰다. 사이클로프로판카복실산 메톡시-메틸-아마이드(10 g, 77 mmol)을 한번에 -70℃에서 첨가하고(온도를 -50℃까지 승온), 이어 0℃에 도달할 때까지 교반한 후, 포화된 NH<sub>4</sub>Cl 용액(20 ml)으로 식혔다. 추출액: 2×AcOEt, 1×포화된 NH<sub>4</sub>Cl, 1×포화된 NaCl. 조질의 갈색 오일(15 g)을 10:1의 헵탄/에틸 아세테이트중에서 실리카 겔상에 크로마토그래피로 정제하였다. 황색 오일 6g(43%)을 수득하였다. MS: m/z = 151(M).

<260> 4,4-다이에톡시-부트-2-이날

<261> 3,3-다이에톡시-1-프로핀(10 ml, 70 mmol)을 THF(50 ml)중에서 아르곤하에 용해시키고 -70℃로 냉각시켰다. 그 후, 헥산중의 n-부틸리튬 1.6M 용액(48 ml, 77 mmol)을 -70℃에서 천천히 첨가한 후, -40℃로 가온하고 -40℃에서 15분동안 교반한 후, 다시 -70℃로 냉각시켰다. DMF(6 ml, 77 mmol)을 -70℃에서 첨가한 후, -10℃에 도달할 때까지 냉각 없이 교반한 다음, 포화된 NH<sub>4</sub>Cl 용액(10 ml)으로 식혔다.

<262> 추출액: AcOEt, 포화된 NH<sub>4</sub>Cl 용액. 크로마토그래피: 95:5의 헵탄/에틸 아세테이트. 다음 단계에 직접적으로 사용되는 휘발성 무색 오일 300 mg(2.7%)을 수득하였다.

<263> 단계 B2

<264> 4-다이에톡시메틸-2-헥실설펜닐-6-메틸-피리미딘

- <265> 5,5-다이에톡시-펜트-3-인-2-온(15 g, 88 mmol) 및 2-헥실-아이소싸이오우레아 하이드로브로마이드(23 g, 97 mmol)을 THF(150 ml)중에 질소하에 용해시켰다. 그 후, 트라이에틸아민(27 ml, 194 mmol)을 빙욕으로 냉각하며 천천히 첨가하여 20℃에서 온도를 유지시켰다. 현탁액을 5시간동안 냉각 없이 교반하였다. 생성물을 AcOEt, 포화된 NH<sub>4</sub>Cl 용액으로 추출하고, 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 20:1 헵탄/ZcOEt중의 실리카 겔 크로마토그래피하여 정제하였다. 무색 오일 22.3 g(80%) 및 황색의 부산물 2.8 g을 수득하였다.
- <266> 4-다이에톡시메틸-2-헥실설펜닐-6-트라이플루오로메틸-피리미딘
- <267> 5,5-다이에톡시-1,1,1-트라이플루오로-펜트-3-인-2-온(2g, 8.9 mmol) 및 2-헥실-아이소싸이오우레아 하이드로브로마이드(2.4 g, 9.8 mmol)을 질소하에 THF(20 ml)중에서 용해시켰다. 그 후, 트라이에틸아민(2.7 ml, 19.6 mmol)을 천천히 첨가하였다. 반응은 발열이었다(40℃). 현탁액을 20℃에서 4시간동안 교반하였다. 생성물을 AcOEt, 포화된 NH<sub>4</sub>Cl 용액으로 추출하고, 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 헵탄/AcOEt 20:1중의 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 무색 오일 2.5 G(76%)을 수득하였다. ms: M/Z = 367 (m+h).
- <268> 4-사이클로프로필-6-다이에톡시메틸-2-헥실설펜닐-피리미딘
- <269> 1-사이클로프로필-4,4-다이에톡시-부트-2-인-1-온(2g, 10 mmol) 및 2-헥실-아이소싸이오우레아 하이드로브로마이드(2.7 g, 11.2 mmol)을 THF(20 ml)중에서 질소하에 용해시켰다. 그 후, 트라이에틸아민(3.1 ml, 22.4 mmol)을 천천히 첨가하였다. 반응은 약간 발열(28℃)였다. 현탁액을 20℃에서 5시간동안 교반하였다. 생성물을 AcOEt, 포화된 NH<sub>4</sub>Cl 용액으로 추출하고, 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 95:5의 헵탄/에틸 아세테이트중의 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 무색의 오일 2.86 g(83%)을 수득하였다. MS: m/z = 339 (M+H).
- <270> 4-다이에톡시메틸-2-헥실설펜닐-피리미딘
- <271> (4,4-다이에톡시-부트-2-이날 및 2-헥실-아이소싸이오우레아 하이드로브로마이드(300 mg, 1.9 mmol)(509 g, 2.1 mmol)을 THF(3 ml)중에서 질소하에 용해시켰다. 그 후, 현탁액을 20℃에서 밤새 교반하였다. 생성물을 AcOEt, 포화된 NH<sub>4</sub>Cl 용액으로 추출하고, 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 95:5의 헵탄/에틸 아세테이트중의 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 무색 오일 260 mg(45%)을 수득하였다. MS: m/z = 299 (M+H).
- <272> 단계 B3
- <273> 2-헥실설펜닐-6-메틸-피리미딘-4-카브알데히드
- <274> 4-다이에톡시메틸-2-헥실설펜닐-6-메틸-피리미딘(19 g, 60.8 mmol)을 THF(100 ml)중에 용해시키고 4N의 수성 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(100 ml)중에 용해시키고 33시간동안 50℃에서 가열시켰다. 10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액(400 ml)중에 붓고 에틸 아세테이트 및 포화된 NaCl 용액으로 추출하였다. 조질의 오일을 100:0 내지 67:33 구배의 헵탄/DCM으로 크로마토그래피하였다. 황색 오일 10.7 g(74%)을 수득하였다.
- <275> 2-헥실설펜닐-6-트라이플루오로메틸-피리미딘-4-카브알데히드
- <276> 4-다이에톡시메틸-2-헥실설펜닐-6-트라이플루오로메틸-피리미딘(1.6g, 4.4 mmol)을 트라이플루오로아세트산(15 ml) 및 물(1.5 ml)중에서 20℃에서 10시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 건조 증발시키고 잔사를 에틸 아세테이트, 포화된 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액 및 포화된 NaCl 용액으로 추출하였다. 황색 오일 1.18 g(92%)을 수득하였다. MS: m/z = 311 (M+H+H<sub>2</sub>O, 수화물).
- <277> 6-사이클로프로필-2-헥실설펜닐-피리미딘-4-카브알데히드
- <278> 4-사이클로프로필-6-다이에톡시메틸-2-헥실설펜닐-피리미딘(2.7g, 8 mmol)을 THF(13 ml) 및 4N HCl(13 ml)중에서 용해시키고 20℃에서 19시간동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 차가운 10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(100 ml)중에 붓고 AcOEt로 2회 추출하고 포화된 NaCl으로 1회 추출하였다. 조질의 생성물을 100:0 내지 67:33 구배의 헵탄/DCM중의 실리카 겔상에 크로마토그래피하였다. 황색 오일 2g(94%)을 수득하고, 이는 냉장고에서 방치시켜 고체화하였다. MS: m/z = 264(M).
- <279> 2-헥실설펜닐-피리미딘-4-카브알데히드
- <280> 4-다이에톡시메틸-2-헥실설펜닐-피리미딘(250mg, 0.8 mmol)을 THF(5 ml) 및 4N HCl(5 ml)중에 20℃에서 64시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 차가운 10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>중에 붓고 AcOEt로 2회 추출하고 포화된 NaCl 용액으로 1

회 추출하였다. 조질의 생성물을 10:1의 헵탄/AcOEt 중의 실리카 겔상에 크로마토그래피로 정제하였다. 황색 오일 138 mg(73%)을 수득하였다. MS: m/z = 224(M).

- <281> 단계 B4
- <282> 실시예 16
- <283> 2-핵심설펜닐-4-메틸-6-피롤리딘-1-일메틸-피리미딘
- <284> 2-핵심설펜닐-6-메틸-피리미딘-4-카브알데히드(0.1g, 0.42 mmol)을 에탄올(1 ml) 및 아세트산(0.1 ml)중에 용해시켰다. 그 후, 피롤리딘(0.07 ml, 1 mmol) 및 나트륨 시아노보로하이드라이드(26mg, 0.4 mmol)을 20℃에서 첨가하고 24시간동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 건조 증발시키고 DMF(0,8 ml)의 최소량중에 용해키시고 아세토니트릴-물 구배로 YMC 컴비프랩 ODS-AQ 컬럼(75×20mm iD, S-5 μM, 12 nm)상에 제조용 HPLC 크로마토그래피하였다. 황색 액체 34.7 mg(28%)을 수득하였다. MS: m/z = 294 (M+H).
- <285> 실시예 17
- <286> 1-(2-핵심설펜닐-6-메틸-피리미딘-4-일메틸)-피롤리딘-3-올
- <287> 3-피롤리딘올을 사용하여 유사한 방식으로 제조하였다. MS: m/z = 310 (M+H).
- <288> 실시예 18
- <289> [1-(2-핵심설펜닐-6-메틸-피리미딘-4-일메틸)-피롤리딘-3-일]-다이메틸-아민
- <290> 2-(다이메틸아미노)피롤리딘을 사용하여 유사한 방법으로 제조하였다. MS: m/z = 337 (M+H).
- <291> 실시예 19
- <292> 2-핵심설펜닐-4-메틸-6-피페리딘-1-일메틸-피리미딘
- <293> 피페리딘을 사용하여 유사한 방법으로 제조하였다. MS: m/z = 308 (M+H).
- <294> 실시예 20
- <295> 8-(2-핵심설펜닐-6-메틸-피리미딘-4-일메틸)-1,4-다이옥사-8-아자-스피로[4.5]데칸
- <296> 1,4 다이옥사-8-아자스피로(4.5)데칸을 사용하여 유사한 방식으로 제조하였다. MS: m/z = 366 (M+H).
- <297> 실시예 21
- <298> 1-(2-핵심설펜닐-6-메틸-피리미딘-4-일메틸)-피페리딘-3-카복실산 아마이드
- <299> 니페코타마이드를 사용하여 유사한 방식으로 제조하였다. MS: m/z = 351 (M+H).
- <300> 실시예 22
- <301> 4-(3,5-다이메틸-피페리딘-1-일메틸)-2-핵심설펜닐-6-메틸-피리미딘
- <302> 3,5-다이메틸-피페리딘을 사용하여 유사한 방식으로 제조하였다. MS: m/z = 336 (M+H).
- <303> 실시예 23
- <304> 1-(2-핵심설펜닐-6-메틸-피리미딘-4-일메틸)-피페리딘-4-올
- <305> 4-하이드록시피페리딘을 사용하여 유사한 방식으로 제조하였다. MS: m/z = 324 (M+H).
- <306> 실시예 24
- <307> 2-(2-핵심설펜닐-6-메틸-피리미딘-4-일메틸)-데카하이드로-아이소퀴놀린
- <308> 데카하이드로아이소퀴놀린을 사용하여 유사한 방식으로 제조하였다. MS: m/z = 362 (M+H).
- <309> 실시예 25
- <310> 1-(2-핵심설펜닐-6-메틸-피리미딘-4-일메틸)-4-메틸-4-메틸-[1,4]다이아제판
- <311> n-메틸호모피페라진을 사용하여 유사한 방식으로 제조하였다. MS: m/z = 337 (M+H).

- <312> 실시예 26
- <313> 2-(2-헥실설펜-6-메틸-피리미딘-4-일메틸)-1,2,3,4-테트라하이드로-아이소퀴놀린
- <314> 1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린을 사용하여 유사한 방식으로 제조하였다. MS: m/z = 356 (M+H).
- <315> 실시예 27
- <316> 1-(2-헥실설펜-6-메틸-피리미딘-4-일메틸)-아제판
- <317> 헥사메틸렌이민을 사용하여 유사한 방식으로 제조하였다. MS: m/z = 322 (M+H).
- <318> 실시예 28
- <319> (2S,6R)-4-(2-헥실설펜-6-메틸-피리미딘-4-일메틸)-2,6-다이메틸-모폴린
- <320> 시스-2,6-다이메틸모폴린을 사용하여 유사한 방식으로 제조하였다. MS: m/z = 338 (M+H).
- <321> 실시예 29
- <322> 1-(2-헥실설펜-6-메틸-피리미딘-4-일메틸)-피페리딘-3-올
- <323> 3-하이드록시피페리딘을 사용하여 유사한 방식으로 제조하였다. MS: m/z = 324 (M+H).
- <324> 실시예 30
- <325> 4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-2-헥실설펜-6-메틸-피리미딘
- <326> N-에틸피페라진을 사용하여 유사한 방식으로 제조하였다. MS: m/z = 337 (M+H).
- <327> 실시예 31
- <328> 2-헥실설펜-4-메틸-6-(2-메틸-피페리딘-1-일메틸)-피리미딘
- <329> 2-메틸피페리딘을 사용하여 유사한 방식으로 제조하였다. MS: m/z = 351 (M+H).
- <330> 실시예 32
- <331> 1-[4-(2-헥실설펜-6-메틸-피리미딘-4-일메틸)-[1,4]다이아제판-1-일]-에탄
- <332> N-아세틸호모피페라진을 사용하여 유사한 방식으로 제조하였다. MS: m/z = 365 (M+H).
- <333> 실시예 33
- <334> 4-(2-헥실설펜-6-메틸-피리미딘-4-일메틸)-[1,4]옥사제판
- <335> 호모모폴린 하이드로클로라이드를 사용하여 유사한 방식으로 제조하였다. MS: m/z = 323 (M+H).
- <336> 실시예 34
- <337> 2,6-다이메틸피페라진을 사용하여 유사한 방식으로 제조하였다. MS: m/z = 337 (M+H).
- <338> 실시예 35
- <339> (1S,5S)-3-(2-헥실설펜-6-메틸-피리미딘-4-일메틸)-1,2,3,4,5,6-헥사하이드로-1,5-메타노-피리도[1,2-a][1,5]다이아조신-8-온
- <340> (-)-사이티신을 사용하여 유사한 방식으로 제조하였다. MS: m/z = 413 (M+H).
- <341> 실시예 36
- <342> 1-벤질-4-(2-헥실설펜-6-메틸-피리미딘-4-일메틸)-[1,4]다이아제판
- <343> 1-벤질-헥사하이드로-1,4-다이아제판을 사용하여 유사한 방식으로 제조하였다. MS: m/z = 413 (M+H).
- <344> 실시예 37
- <345> 4-(2,6-다이메틸-피페리딘-1-일메틸)-2-헥실설펜-6-메틸-피리미딘
- <346> 2-헥실설펜-6-메틸-피리미딘-4-카브알데히드(0.2 g, 1 mmol) 및 2,6-다이메틸피페리딘(0.23 ml, 2 mmol)을

테트라아이소프로필 오르토티타네이트(0.5 ml)중에서 용해시키고 20℃에서 1시간동안 교반시켰다. 용액을 2-프로판올(5 ml)로 희석하고 나트륨 시아노보로하이드라이드(105 mg, 2 mmol)로 20℃에서 20시간동안 처리하였다. 물(1 ml)을 첨가하고, 생성된 첨가물을 여과 제거하고 증발시켰다. 생성물을 AcOEt, 포화된 NH<sub>4</sub>Cl 용액으로 추출하고, 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 아세토니트릴-물 구배를 갖는 YMC 컴비랩 ODS-AQ 컬럼(75×20mm iD, S-5 μM, 12 nm)상에 제조 HPLC 크로마토그래피로 정제하였다. 무색의 액체 37 mg(36%)을 수득하였다. MS: m/z = 336 (M+H).

<347> 실시예 38

<348> 3-(시스-2,6-다이메틸-피페리딘-1-일메틸)-2-헥실설페닐-6-메틸-피리미딘

<349> 시스-2,6-다이메틸피페리딘을 사용하여 유사한 방식으로 제조하였다. MS: m/z = 336 (M+H).

<350> 실시예 39

<351> 4-(2-헥실설페닐-6-트라이플루오로메틸-피리미딘-4-일메틸)-모폴린

<352> 2-헥실설페닐-6-트라이플루오로메틸-피리미딘-4-카르보알데히드(0.5g, 1.7 mmol) 및 모폴린(0.16 ml, 1.9 mmol)을 에탄올(5 ml) 및 모폴린(0.16 ml, 1.9 mmol)중에 용해시키고, 보란-피리딘 착물(0.19 ml, 1.9 mmol)로 4시간동안 20℃에서 처리하였다. 반응 혼합물을 건조 증발시켰다. 추출액: 2×AcOEt, 1×10% 수성 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. 기대되는 생성물의 혼합물을 수득하고 보다 극성인 알데히드로 환원시켰다. 이 혼합물을 10:1 내지 1:1의 헵탄/에틸 아세테이트의 구배로 실리사이클로부터 S-아민상에서 크로마토그래피로 분리하였다. 무색의 오일 220 mg(35%)을 수득하였다. MS: m/z = 364 (M+H)

<353> 실시예 40

<354> 4-(6-사이클로프로필-2-헥실설페닐-피리미딘-4-일메틸)-모폴린

<355> 6-사이클로프로필-2-헥실설페닐-피리미딘-4-카르보알데히드를 사용하여 유사한 방식으로 제조하였다. 무색 오일 342 mg(54%)을 수득하였다. MS: m/z = 336 (M+H).

<356> 실시예 41

<357> 4-(2-헥실설페닐-6-에틸-피리미딘-4-일메틸)-모폴린

<358> 6-에틸-2-헥실설페닐-피리미딘-4-카르보알데히드로부터 유사한 방법으로 제조하였다. 무색의 오일을 수득하였다. MS: m/z = 324 (M+H).

<359> 실시예 42

<360> 4-(2-헥실설페닐-피리미딘-4-일메틸)-모폴린

<361> 2-헥실설페닐-피리미딘-4-카르보알데히드를 사용하여 유사한 방법으로 제조하였다. 무색 오일 62 mg(36%)을 수득하였다. MS: m/z = 296 (M+H).

<362> 단계 C1

<363> 5-하이드록시-헥스-3-인-2-온

<364> 아세톤(50 ml)중의 3-헥신-2,5-다이올(5 ml, 45 mmol)의 용액을 질소하에 얼음으로 냉각시켰다. 조네스(Jones) 시약(22 ml, 45 mmol, 4M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>중의 2M CrO<sub>3</sub>)을 5℃에서 2시간에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 생성된 녹색 용액을 크롬 염으로부터 따라내었다. 조질의 생성물을 헵탄/AcOEt 구배의 실리카 겔상에 크로마토그래피로 정제하였다. 무색 오일 2.2 g(45%)을 수득하였다.

<365> 단계 C2

<366> 1-(2-헥실설페닐-6-메틸-피리미딘-4-일)-에탄올

<367> 5-하이드록시-헥스-3-인-2-온(2 g, 18 mmol) 및 2-헥실-아이소싸이오우레아 하이드로브로마이드(5.2 g, 21 mmol)을 THF(10 ml)중에 용해시켰다. 그 후, 트라이에틸아민(5.5 ml, 40 mmol)을 첨가하고 3시간동안 계속 교반하였다. 반응은 약간 발열성이었다. 혼합물을 AcOEt 및 포화된 NH<sub>4</sub>Cl 용액으로 추출하였다. 조질의 생성물을 헵탄/AcOEt 구배로 실리카 겔상에서 크로마토그래피로 정제하였다. 밝은 황색 오일 2.8 g(61%)을 수득하였

다. MS:  $m/z = 254$  (M)

<368> 단계 C3

<369> 1-(2-헥실설퍼닐-6-메틸-피리미딘-4-일)-에탄올

<370> 1-(2-헥실설퍼닐-6-메틸-피리미딘-4-일)-에탄올(2.2 g, 8.65 mmol)을 아세톤(20 ml)중에서 질소하에 용해시켰다. 그 후, 100 ml의 4M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(6.5 ml, 13 mmol)중의 20g의 CrO<sub>3</sub>으로부터 제조된 2M 조네스 시약을 적 가하였다. 2시간동안 20℃에서 교반한 후, 생성된 녹색 용액을 크롬 염으로부터 따라 내고 AcOEt 및 포화된 NaCl로 추출하였다. 조질의 생성물을 헵탄/AcOEt 구배의 실리카 겔상에 크로마토그래피로 정제하였다. 백색 결정 960 mg(44%)을 수득하였다. MS:  $m/z = 252$  (M).

<371> 단계 C4

<372> 실시예 43

<373> 4-[1-(2-헥실설퍼닐-6-메틸-피리미딘-4-일)-에틸]-모폴린

<374> 1-(2-헥실설퍼닐-6-메틸-피리미딘-4-일)-에탄올(200 mg, 0.79 mmol) 및 모폴린(138  $\mu$ l, 1.58 mol)을 테트라아 이소프로필 오르토티타네이트(0.5 ml)중에 용해시키고 80℃에서 16시간동안 가열시켰다. 갈색 용액을 2-프로판 올(5 ml)로 희석시키고 나트륨 시아노보로하이드라이드(32 mg, 0.5 mmol)로 20℃에서 6시간동안 처리하였다. 추출액: 2×AcOEt, 2×포화된 NH<sub>4</sub>Cl 용액. 크로마토그래피: Si-아민, 헵탄/에틸 아세테이트 85:15. 황색 오일 86 mg(34%)을 수득하였다. MS:  $m/z = 324$  (M+H).