



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2019년01월10일  
 (11) 등록번호 10-1937496  
 (24) 등록일자 2019년01월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07F 9/32* (2006.01) *A61K 31/662* (2006.01)  
*C07F 9/36* (2006.01)  
 (21) 출원번호 10-2013-7018476  
 (22) 출원일자(국제) 2013년12월09일  
 심사청구일자 2016년12월07일  
 (85) 번역문제출일자 2013년07월15일  
 (65) 공개번호 10-2014-0003464  
 (43) 공개일자 2014년01월09일  
 (86) 국제출원번호 PCT/US2011/064242  
 (87) 국제공개번호 WO 2012/082568  
 국제공개일자 2012년06월21일  
 (30) 우선권주장  
 61/423,940 2010년12월16일 미국(US)  
 (56) 선행기술조사문헌  
 WO2010005922 A1\*  
 \*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
**알러간, 인코포레이티드**  
 미합중국92612  
 캘리포니아알바인두폰트드라이브2525  
 (72) 발명자  
**유안, 하이칭**  
 미합중국 캘리포니아주 92606, 알바인, 샌 가린 8  
**비어드, 리차드, 엘.**  
 미합중국 캘리포니아주 92660, 뉴포트 비치, 애주  
 어 애비뉴 2341  
 (뒷면에 계속)  
 (74) 대리인  
**최경준**

전체 청구항 수 : 총 14 항

심사관 : 방성철

(54) 발명의 명칭 **케모카인 수용체 조절제로서의 인 유도체**

**(57) 요약**

본 발명은 신규한 인 유도체들, 이들을 제조하는 방법, 이들을 함유하는 약제학적 조성물 및 케모카인 수용체의 조절제로서의 약제로서의 그들의 용도에 관한 것이다.

(72) 발명자

**리우, 시아오시아**

미합중국 캘리포니아주 92630, 레이크 포레스트,  
뉴브릿지 드라이브 22212

**도넬로, 존, 이.**

미합중국 캘리포니아주 92629, 다나 포인트, 페퀴  
토 드라이브 34041

**비스워나스, 비나**

미합중국 캘리포니아주 92602, 얼바인, 폴레나 3

**가스트, 마이클, 이.**

미합중국 캘리포니아주 92660, 뉴포트 비치, 라퀘  
타 드라이브 2627

---

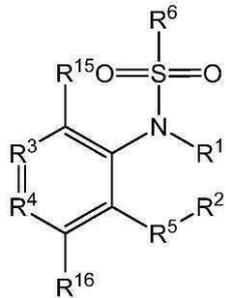
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I을 가진 화합물, 그의 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 기하 이성질체, 호변이성질체 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염:

[화학식 I]



식 중,

R<sup>1</sup>은 H 또는 치환 혹은 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬이고;

R<sup>2</sup>는 치환 혹은 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 치환 혹은 비치환된 OC<sub>1-6</sub> 알킬, 치환 혹은 비치환된 헤테로사이클, 치환 혹은 비치환된 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬, 치환 혹은 비치환된 C<sub>3-8</sub> 사이클로알케닐 또는 치환 혹은 비치환된 C<sub>6-10</sub> 아릴이며;

R<sup>3</sup>은 C-R<sup>7</sup>이고;

R<sup>4</sup>는 C-R<sup>8</sup>이며;

R<sup>5</sup>는 -P(O)R<sup>10</sup>이고;

R<sup>6</sup>은 치환 혹은 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 치환 혹은 비치환된 헤테로사이클, 치환 혹은 비치환된 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬, 치환 혹은 비치환된 C<sub>3-8</sub> 사이클로알케닐 또는 치환 혹은 비치환된 C<sub>6-10</sub> 아릴이며;

R<sup>7</sup>은 H, 치환 혹은 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 치환 혹은 비치환된 헤테로사이클, 치환 혹은 비치환된 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬, 치환 혹은 비치환된 C<sub>3-8</sub> 사이클로알케닐, 치환 혹은 비치환된 C<sub>6-10</sub> 아릴, 할로젠, 치환 혹은 비치환된 -OC<sub>1-6</sub> 알킬, CN, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐, C(O)R<sup>12</sup>, NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> 또는 하이드록실이고;

R<sup>8</sup>은 H, 치환 혹은 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 할로젠, - 치환 혹은 비치환된 OC<sub>1-6</sub> 알킬, CN, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐 또는 C(O)R<sup>12</sup>이며;

R<sup>10</sup>은 H, 치환 혹은 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, OH, OC<sub>1-6</sub> 알킬 또는 HNC<sub>1-3</sub> 알킬;

R<sup>12</sup>는 H 또는 치환 혹은 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬이고;

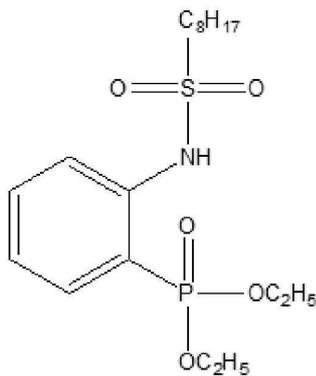
R<sup>13</sup>은 H 또는 치환 혹은 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬이며;

R<sup>14</sup>는 H 또는 치환 혹은 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬이고;

R<sup>15</sup>는 H, 치환 혹은 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 할로젠, -OC<sub>1-6</sub> 알킬, CN, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐, C(O)R<sup>12</sup>, NR<sup>13,14</sup> 또는 하이드록실이며;

R<sup>16</sup>은 H, 치환 혹은 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 할로젠, -OC<sub>1-6</sub> 알킬, CN, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐, C(O)R<sup>12</sup>, NR<sup>13,14</sup> 또는 하이드록실이며,

여기서 상기 알킬기는 할로젠, -OH, C<sub>3-6</sub> 시클로알킬, 비방향족 헤테로사이클, 방향족 헤테로사이클, -OC<sub>1-6</sub> 알킬, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, 아마이드, 카르복실산, 케톤, 에터, 에스터, 알데히드, 설펜아미드 기를 포함하는 기로 치환될 수 있으며, 헤테로사이클, 사이클로알케닐 및 아릴은 할로젠, -OH, C<sub>3-6</sub> 시클로알킬, 비방향족 헤테로사이클, 방향족 헤테로사이클, -OC<sub>1-6</sub> 알킬, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, 아마이드, 카르복실산, 케톤, 에터, 에스터, 알데히드, 설펜아미드 기를 포함하는 기로 치환될 수 있으며, 단 다음의 화합물은 배제된다:



**청구항 2**

제1항에 있어서,

R<sup>1</sup>은 H이고;

R<sup>2</sup>는 치환 혹은 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 치환 혹은 비치환된 OC<sub>1-6</sub> 알킬, 치환 혹은 비치환된 헤테로사이클 또는 치환 혹은 비치환된 페닐이며;

R<sup>3</sup>은 C-R<sup>7</sup>이고;

R<sup>4</sup>는 C-R<sup>8</sup>이며;

R<sup>5</sup>는 -P(O)R<sup>10</sup>이고;

R<sup>6</sup>은 치환 혹은 비치환된 페닐이며;

R<sup>7</sup>은 H, 치환 혹은 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 할로젠이고;

R<sup>8</sup>은 H, 치환 혹은 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 할로젠이며;

R<sup>10</sup>은 치환 혹은 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, OH 또는 치환 혹은 비치환된 OC<sub>1-6</sub> 알킬이고;

R<sup>15</sup>는 H이며;

R<sup>16</sup>은 H인 것인 화합물.

**청구항 3**

제2항에 있어서,

$R^2$ 는 *m*-뷰톡시, 4-옥소피페리딘-1-일, 몰폴린-4-일, 페닐, 메틸, 2,5-다이메틸페닐 또는 메톡시인 것인 화합물.

**청구항 4**

제2항에 있어서,

$R^{10}$ 은 *n*-뷰톡시, OH, 에톡시 또는 메틸인 것인 화합물.

**청구항 5**

제2항에 있어서,

$R^7$ 은 할로젠인 것인 화합물.

**청구항 6**

제5항에 있어서,

$R^7$ 은 염소인 것인 화합물.

**청구항 7**

제2항에 있어서,

$R^6$ 은 치환 혹은 비치환된 페닐인 것인 화합물.

**청구항 8**

제7항에 있어서,

$R^6$ 은 4-클로로-3-트라이플루오로메틸페닐인 것인 화합물.

**청구항 9**

제2항에 있어서,

$R^1$ 은 H이고;

$R^2$ 는 *m*-뷰톡시, 4-옥소피페리딘-1-일, 몰폴린-4-일, 페닐, 메틸, 2,5-다이메틸페닐 또는 메톡시이며;

$R^3$ 은 C- $R^7$ 이고;

$R^4$ 는 C- $R^8$ 이며;

$R^5$ 는 -P(O) $R^{10}$ 이고;

$R^6$ 은 4-클로로-3-트라이플루오로메틸페닐이며;

$R^7$ 은 염소이고;

$R^8$ 은 H이며;

$R^{10}$ 은 *n*-뷰톡시, OH, 에톡시 또는 메틸이고;

$R^{15}$ 는 H이며;

R<sup>16</sup>은 H인 것인 화합물.

**청구항 10**

제1항에 있어서,

에틸 [4-클로로-2-({[4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐] 설포닐}아미노)페닐]메틸포스피네이트;

다이뷰틸 [4-클로로-2-({[4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐]설포닐}아미노)페닐]포스포네이트;

다이에틸 (4-클로로-2-(4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐설폰아마이드)페닐) 포스포네이트;

메틸 하이드로젠 [4-클로로-2-({[4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐]설포닐}아미노)페닐]포스포네이트;

[4-클로로-2-({[4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐]설포닐}아미노) 페닐]메틸포스핀산;

4-클로로-N-{5-클로로-2-[메틸(몰폴린-4-일)포르포릴]페닐}-3-(트라이플루오로메틸)벤젠설포아마이드;

4-클로로-N-{5-클로로-2-[메틸(4-옥소피페리딘-1-일)포르포릴]페닐}-3-(트라이플루오로메틸)벤젠설포아마이드;

뷰틸 하이드로젠 [4-클로로-2-({[4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐]설포닐}아미노)페닐]포스포네이트;

에틸 하이드로젠 (4-클로로-2-(4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐설폰아마이드)페닐)포스포네이트;

뷰틸 [4-클로로-2-({[4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐]설포닐}아미노)페닐](4-옥소피페리딘-1-일)포스피네이트;

에틸 [4-클로로-2-({[4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐]설포닐}아미노)페닐]몰폴린-4-일포스피네이트;

메틸 [4-클로로-2-({[4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐]설포닐}아미노)페닐](4-옥소피페리딘-1-일)포스피네이트;

에틸 (4-클로로-2-(4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐설폰아마이드)페닐)(페닐)포스피네이트;

에틸 [4-클로로-2-({[4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐]설포닐}아미노)페닐](2,5-다이메틸페닐)포스피네이트;

4-클로로-N-[5-클로로-2-(다이메틸포르포릴)페닐]-3-(트라이플루오로메틸)벤젠설포아마이드;

[4-클로로-2-({[4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐] 설포닐}아미노)페닐]페닐포스핀산; 및

[4-클로로-2-({[4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐]설포닐}아미노)페닐](2,5-다이메틸페닐)포스핀산으로부터 선택된 것인 화합물.

**청구항 11**

활성 성분으로서 치료적 유효량의 제1항에 따른 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 보조제, 희석제 또는 담체를 포함하는 케모카인 수용체 조절과 관련된 안구 염증 질환 및 피부 염증 질환을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

**청구항 12**

제11항에 있어서, 상기 화합물은

에틸 [4-클로로-2-({[4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐]설포닐}아미노)페닐]메틸포스피네이트;

다이뷰틸 [4-클로로-2-({[4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐]설포닐}아미노)페닐]포스포네이트;

다이에틸 (4-클로로-2-(4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐설폰아마이드)페닐) 포스포네이트;

메틸 하이드로젠 [4-클로로-2-({[4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐]설포닐}아미노)페닐]포스포네이트;

[4-클로로-2-({[4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐]설포닐}아미노) 페닐]메틸포스핀산;

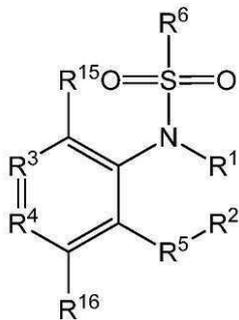
4-클로로-N-{5-클로로-2-[메틸(몰폴린-4-일)포르포릴]페닐}-3-(트라이플루오로메틸)벤젠설포아마이드;

4-클로로-N-{5-클로로-2-[메틸(4-옥소피페리딘-1-일)포르포릴]페닐}-3-(트라이플루오로메틸)벤젠설포나미드;  
 뷰틸 하이드로젠 [4-클로로-2-({[4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐]설포닐}아미노)페닐]포스포네이트;  
 에틸 하이드로젠 (4-클로로-2-(4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐설포나미도)페닐)포스포네이트;  
 뷰틸 [4-클로로-2-({[4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐]설포닐}아미노)페닐](4-옥소피페리딘-1-일)포스피네이트;  
 에틸 [4-클로로-2-({[4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐]설포닐}아미노)페닐]몰폴린-4-일포스피네이트;  
 메틸 [4-클로로-2-({[4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐]설포닐}아미노)페닐](4-옥소피페리딘-1-일)포스피네이트;  
 에틸 (4-클로로-2-(4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐설포나미도)페닐)(페닐)포스피네이트;  
 에틸 [4-클로로-2-({[4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐]설포닐}아미노)페닐](2,5-다이메틸페닐)포스피네이트;  
 4-클로로-N-[5-클로로-2-(다이메틸포르포릴)페닐]-3-(트라이플루오로메틸)벤젠설포나미드;  
 [4-클로로-2-({[4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐] 설포닐}아미노)페닐]페닐포스핀산; 및  
 [4-클로로-2-({[4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐]설포닐}아미노)페닐](2,5-다이메틸페닐)포스핀산으로부터  
 선택된 것인 약제학적 조성물.

**청구항 13**

하기 화학식 I의 적어도 하나의 화합물을 포함하는 포유동물에서 케모카인 수용체 조절과 관련된 안구 염증 질환 및 피부 염증 질환을 치료하는 약제학적 조성물:

[화학식 I]



식 중,

R<sup>1</sup>은 H이고;

R<sup>2</sup>는 치환 혹은 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 치환 혹은 비치환된 OC<sub>1-6</sub> 알킬, 치환 혹은 비치환된 헤테로사이클 또는 치환 혹은 비치환된 페닐이며;

R<sup>3</sup>은 C-R<sup>7</sup>이고;

R<sup>4</sup>는 C-R<sup>8</sup>이며;

R<sup>5</sup>는 -P(O)R<sup>10</sup>이고;

R<sup>6</sup>은 치환 혹은 비치환된 페닐이며;

R<sup>7</sup>은 H, 치환 혹은 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 할로젠이고;

R<sup>8</sup>은 H, 치환 혹은 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 할로겐이고;

R<sup>10</sup>은 치환 혹은 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, OH 또는 치환 혹은 비치환된 OC<sub>1-6</sub> 알킬이며;

R<sup>15</sup>는 H이고;

R<sup>16</sup>은 H이고;

여기서 상기 알킬기는 할로겐, -OH, C<sub>3-6</sub> 시클로알킬, 비방향족 헤테로사이클, 방향족 헤테로사이클, -OC<sub>1-6</sub> 알킬, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, 아마이드, 카르복실산, 케톤, 에터, 에스터, 알데히드, 설펜아미드 기를 포함하는 기로 치환될 수 있으며, 헤테로사이클 및 페닐은 할로겐, -OH, C<sub>3-6</sub> 시클로알킬, 비방향족 헤테로사이클, 방향족 헤테로사이클, -OC<sub>1-6</sub> 알킬, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, 아마이드, 카르복실산, 케톤, 에터, 에스터, 알데히드, 설펜아미드 기를 포함하는 기로 치환될 수 있다.

**청구항 14**

삭제

**청구항 15**

제13항에 있어서, 상기 포유동물은 인간인 것인 약제학적 조성물.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] **관련 출원**

[0002] 본 출원은 미국 특허 가출원 제61/423,940호(출원일: 2011년 12월 16일)의 이득을 주장하며, 이 기초 출원의 개시내용은 그의 전문이 본 명세서에 참조로 병합된다.

[0003] **발명의 기술분야**

[0004] 본 발명은 신규한 인 유도체들, 이들을 제조하는 방법, 이들을 함유하는 약제학적 조성물 및 케모카인 수용체의 조절제로서의 이들의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 구체적으로는 이들 화합물의 용도 및 케모카인 수용체(chemokine receptor: CCR) 조절과 관련된 장애를 치료하는 이들의 약제학적 용도에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0005] 케모카인류는 염증 동안 백혈구 동원 및 이동을 조정하는데 중요한 역할을 하는 7- 내지 14-kd 펩타이드의 군이므로, 항염증 요법을 위한 중요한 표적을 나타낸다(Wells et al., 2006). 이들은 7-막관통, G 단백질-결합된 수용체인 케모카인 수용체에 결합함으로써 작용한다. 케모카인 시스템은 복잡하며, 약 ~50개의 케모카인과 20개의 케모카인 수용체가 인간에서 확인되었고, 이들은 종종 융장적으로 작용하여, 특정 길항제의 선택을 어렵게 만든다(Gerard and Rollins, 2001). 유전적 녹아웃 전략이 면역 기능의 조절제로서 케모카인의 중요성을 확인하였지만, 특정 케모카인의 기여는 면역 반응에서 단지 특유의 비교적 온화한 결합을 초래하여 상기 시스템의 복잡한 융장성을 더욱 강조한다. 선택성은, 면역 기능에 대해서 미묘하고 특이적인 제어를 가능하게 하기 위하여 대식세포/단핵 시스템이 주된 기능자인 죽상동맥경화증 등에 단일의 케모카인-수용체 시스템이 연루되어 있는 전신 질환에서의 케모카인 수용체 길항제의 이용을 위하여 중요하다(Weisberg et al., 2006; Fera and Diaz Gonzalez et al., 2006).

[0006] 많은 안구 병태는 안구 구조에 대한 유해 효과를 가진 채 안구 내로 백혈구 및 내피 세포 등의 세포의 부적절한 이동과 침윤을 특징으로 한다(Wallace et al., 2004). 케모카인은 이러한 질환에서 확인된 바 있고, 케모카인 시스템의 잘못된 조절은 각막 이식편 거부, 당뇨 망막병증, 연령 관련 황반 변성(age-related macular degeneration: ARMD), 만성 염증 질환, 예컨대, 포도막염, 안구 건조 등에서 명확하다. CCR2 혹은 MCP-1을 결합하는 마우스는 이 케모카인 및 그의 수용체 신호전달에서 결정적인 역할을 나타내는 광수용체 위축, 맥락막 혈관신생 및 드루젠 침전물(drusen deposit)을 포함하는 연령에 따른 ARMD의 특성을 전개시킨다(Amabati et

al., 2003). 이와 같이 해서, CCR2 수용체-특이적 억제제는 ARMD와 같은 안구 질환에서 잠재적인 치료 이득을 지닐 수 있다. 이에 대해서, 다양한 인간 및 동물 연구는, 상주 및 침윤 세포 둘 모두에 의해 생성되는 상이한 형태의 포도막염에서 수개의 케모카인을 확인한 바 있으며, 이는 그의 발병에서 이들 분자에 대한 두드러진 역할을 강력하게 시사하고 있다. 포도막염의 래트 및 마우스 모델의 연구는, 단핵 및 T-세포에 대해서 강력한 화학주성인자인 단핵 화학주성인자 단백질-1(monocyte chemoattractant protein-1: MCP-1), 대식세포 염증 단백질-1(macrophage inflammatory protein-1: MIP-1), RANTES, 기질 유래 인자-1(stromal derived factor-1: SDF-1)의 상향 조절을 입증하고 있다(Fang et al., 2004; Keino et al., 2003). 유사한 결과가 인간 포도막염의 가장 흔한 형태인 급성 전방 포도막염(acute anterior uveitis: AAU)을 가진 환자의 말초 단핵 세포에서 보고된 바 있다(Klitgaard et al., 2004). MCP-1 녹아웃 마우스 및 CCR5 녹아웃 마우스는 저감된 내독소-유발 포도막염을 보이며, 이는 AAU에 대한 동물 모델이다(Takeuchi et al., 2005; Tuallion et al., 2002). 또한, NF- $\kappa$ B 블로커의 사용으로 엡스트림의 케모카인 시스템을 차단하는 것은 래트에서 실험적 AAU를 유의하게 감소시키는 것이 입증되었다(Yang et al., 2005). NF- $\kappa$ B의 봉쇄는 다수의 케모카인의 전사 억제를 초래한다. 포도막염의 발병의 복잡성을 고려해볼 때, 단일요법에서의 케모카인 수용체의 선택적 억제가 치료 유익을 제공할 것으로 생각되지 않는다. 다수의 케모카인의 유사한 역할은 당뇨 망막병증 및 안구 건조에서의 질환의 임상적 단계와 상관이 있는 것을 나타내었다(Meleth et al., 2005; Yamagami et al., 2005). 이들 안구 질환에서, 광범위한 케모카인의 기능을 억제하는 광범위 케모카인 수용체 억제제의 이용은 유익할 수 있다.

[0007] 보고된 1차 광범위 케모카인 억제제(broad spectrum chemokine inhibitor: BSCI)는 펩타이드 3이라고 지칭되며, 이는 인간 케모카인 MCP-1의 서열로부터 유래되어 MCP-1, MIP-1, RANTES 및 SDF-1에 반응하여 단핵의 이동을 차단하는 것으로 판명되었다(Reckless and Grainger. 1999). NR58-3.14.3이라고 불리는, 역순 서열의 D-아미노산으로 구성된 펩타이드 3의 환식 레트로 역전 유사체는, 더욱 강력한 케모카인 억제제인 것으로 관찰되었다(Beech et al., 2001). NR58-3.14.3은 죽상 동맥 경화증, 폐 염증, 과민성 대장 증후군 등의 동물 모델에서 항염증 활성을 위한 테스트에 이용되었다(Beech et al., 2001; Grainger and Reckless. 2003; Tokuyama et al., 2005). 그러나, 이들 BSCI를 장기 치료 전략으로서 이용하는 데는 몇가지 단점이 있다. 비교적 낮은 효능, 불량한 약동학을 지니는 펩타이드인 공지된 BSCI는 생체내에서 불안정하다. 또한, 광범위 케모카인 수용체 억제제의 전신 사용은 그들의 전신의 항염증 활성으로 인해 유해한 부작용으로 잠재적으로 초래할 수 있었다. 그러나, 안구 질환에 있어서, 국부 혹은 국소 적용은 광범위 억제제를 전신에 흡수시키는 것을 방지하였다. 수 개의 케모카인 수용체의 소분자 억제제의 식별은 염증 안구 질환의 치료를 위하여 매우 유용할 수 있었다. 몇 가지 안구 질환에서의 다수의 케모카인의 역할 및 이들 결과에 대한 증거를 고려할 때, 본 발명자들은, 소 및 대 분자 광범위 케모카인 수용체 억제제의 이용이 포도막염, 안구 건조, 당뇨 망막병증, 알레르기성 안 질환 및 증식성 망막증을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 안구 염증 질환의 국소 치료에서의 유용성을 지닐 것을 제안하고 있다. 따라서, 다수의 케모카인의 조절은 안구 질환을 치료하는데 있어서 신규한 치료적 접근법을 나타낸다.

[0008] 국제 특허 공개 제W02008008374호 공보는 CCR2 억제제 및 그의 이용 방법을 개시하고 있다.

[0009] 국제 특허 공개 제W003/099773호 공보는 CCR9 억제제 및 그의 이용 방법을 개시하고 있다.

[0010] 미국 특허 제7622583호 공보는 CCR2 수용체의 길항제로서의 헤테로아릴 설폰아마이드를 개시하고 있다.

[0011] 미국 특허 제2008/0293720호 공보는 케모카인 수용체의 피리디닐 설폰아마이드 조절제를 개시하고 있다.

[0012] 미국 특허 제7393873호 공보는 아릴설폰아마이드 유도체를 개시하고 있다.

**발명의 내용**

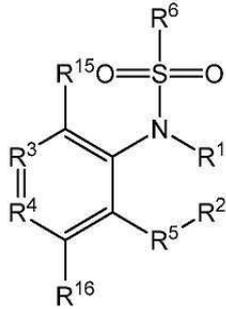
[0013] 강력하고 선택적인 케모카인 수용체 조절제인 신규한 인 유도체의 군이 이제 발견되었다. 이와 같이, 본 명세서에 기재된 화합물은 케모카인 수용체의 조절과 관련된 광범위한 장애를 치료하는데 유용하다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "조절제"란 용어는 수용체 작용제, 길항제, 역 작용제, 역 길항제, 부분 작용제, 부분 길항제를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0014] 본 발명은 케모카인 수용체 생물학적 활성을 지니는 화학식 I의 화합물을 기재한다. 본 발명에 따른 화합물은, 이와 같이 해서 약물에서, 예를 들어, CCR 조절에 의해 완화되는 질환 및 병태를 지니는 인간의 치료에서 이용된다.

[0015] 일 양상에 있어서, 본 발명은 하기 **화학식 I**을 지닌 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 그의

입체이성질체 형태, 또는 개별의 기하 이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 쯔비터이온 (zwitterion) 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[0016] [화학식 I]



[0017] 식 중,

[0019] R<sup>1</sup>은 H 또는 치환 혹은 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬이고;

[0020] R<sup>2</sup>는 치환 혹은 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 치환 혹은 비치환된 OC<sub>1-6</sub> 알킬, 치환 혹은 비치환된 헤테로사이클, 치환 혹은 비치환된 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬, 치환 혹은 비치환된 C<sub>3-8</sub> 사이클로알케닐 또는 치환 혹은 비치환된 C<sub>6-10</sub> 아릴 이며;

[0021] R<sup>3</sup>은 C-R<sup>7</sup>이고;

[0022] R<sup>4</sup>는 C-R<sup>8</sup>이며;

[0023] R<sup>5</sup>는 -P(O)R<sup>10</sup>이고;

[0024] R<sup>6</sup>은 치환 혹은 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 치환 혹은 비치환된 헤테로사이클, 치환 혹은 비치환된 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬, 치환 혹은 비치환된 C<sub>3-8</sub> 사이클로알케닐이거나 또는 치환 혹은 비치환된 C<sub>6-10</sub> 아릴이며;

[0025] R<sup>7</sup>은 H, 치환 혹은 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 치환 혹은 비치환된 헤테로사이클, 치환 혹은 비치환된 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬, 치환 혹은 비치환된 C<sub>3-8</sub> 사이클로알케닐, 치환 혹은 비치환된 C<sub>6-10</sub> 아릴, 할로젠, 치환 혹은 비치환된 -OC<sub>1-6</sub> 알킬, CN, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐, C(O)R<sup>12</sup>, NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> 또는 하이드록실이고;

[0026] R<sup>8</sup>은 H, 치환 혹은 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 할로젠, -OC<sub>1-6</sub> 알킬, CN, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐 또는 C(O)R<sup>12</sup>이며;

[0027] R<sup>10</sup>은 H, 치환 혹은 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, OH, 치환 혹은 비치환된 OC<sub>1-6</sub> 알킬이거나 또는 치환 혹은 비치환된 HNC<sub>1-3</sub> 알킬이고;

[0028] R<sup>12</sup>는 H 또는 치환 혹은 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬이며;

[0029] R<sup>13</sup>은 H 또는 치환 혹은 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬이고;

[0030] R<sup>14</sup>는 H 또는 치환 혹은 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬이며;

[0031] R<sup>15</sup>는 H, 치환 혹은 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 할로젠, -OC<sub>1-6</sub> 알킬, CN, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐, C(O)R<sup>12</sup>, NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> 또는 하이드록실이고;

[0032] R<sup>16</sup>은 H, 치환 혹은 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 할로젠, -OC<sub>1-6</sub> 알킬, CN, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐, C(O)R<sup>12</sup>, NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> 또는

는 하이드록실이다.

[0033] 다른 양상에 있어서, 본 발명은 **화학식 I**을 지닌 화합물을 제공하되, 식 중,

[0034]  $R^1$ 은 H이고;

[0035]  $R^2$ 는 치환 혹은 비치환된  $C_{1-6}$  알킬, 치환 혹은 비치환된  $OC_{1-6}$  알킬, 치환 혹은 비치환된 헤테로사이클 또는 치환 혹은 비치환된 페닐이며;

[0036]  $R^3$ 은  $C-R^7$ 이고;

[0037]  $R^4$ 는  $C-R^8$ 이며;

[0038]  $R^5$ 는  $-P(O)R^{10}$ 이고;

[0039]  $R^6$ 은 치환 혹은 비치환된 페닐이며;

[0040]  $R^7$ 은 H, 치환 혹은 비치환된  $C_{1-6}$  알킬 또는 할로젠이고;

[0041]  $R^8$ 은 H, 치환 혹은 비치환된  $C_{1-6}$  알킬 또는 할로젠이며;

[0042]  $R^{10}$ 은 치환 혹은 비치환된  $C_{1-6}$  알킬, OH 또는 치환 혹은 비치환된  $OC_{1-6}$  알킬이고;

[0043]  $R^{15}$ 는 H이며;

[0044]  $R^{16}$ 은 H이다.

[0045] 다른 양상에 있어서, 본 발명은 **화학식 I**을 지닌 화합물을 제공하되, 식 중,

[0046]  $R^1$ 은 H이고;

[0047]  $R^2$ 는 치환 혹은 비치환된  $C_{1-6}$  알킬, 치환 혹은 비치환된  $OC_{1-6}$  알킬, 치환 혹은 비치환된 헤테로사이클 또는 치환 혹은 비치환된 페닐이며;

[0048]  $R^3$ 은  $C-R^7$ 이고;

[0049]  $R^4$ 는  $C-R^8$ 이며;

[0050]  $R^5$ 는  $-P(O)R^{10}$ 이고;

[0051]  $R^6$ 은 치환 혹은 비치환된 페닐이며;

[0052]  $R^7$ 은 H 또는 할로젠이고;

[0053]  $R^8$ 은 H이며;

[0054]  $R^{10}$ 은 치환 혹은 비치환된  $C_{1-6}$  알킬, OH 또는 치환 혹은 비치환된  $OC_{1-6}$  알킬이고;

[0055]  $R^{15}$ 는 H이며;

[0056]  $R^{16}$ 은 H이다.

[0057] 다른 양상에 있어서, 본 발명은 **화학식 I**을 지닌 화합물을 제공하되, 식 중,

[0058]  $R^1$ 은 H이고;

- [0059]  $R^2$ 는 치환 혹은 비치환된  $C_{1-6}$  알킬, 치환 혹은 비치환된  $OC_{1-6}$  알킬, 치환 혹은 비치환된 헤테로사이클 또는 치환 혹은 비치환된 페닐이며;
- [0060]  $R^3$ 은  $C-R^7$ 이고;
- [0061]  $R^4$ 는  $C-R^8$ 이며;
- [0062]  $R^5$ 는  $-P(O)R^{10}$ 이고;
- [0063]  $R^6$ 은 치환 혹은 비치환된 페닐이며;
- [0064]  $R^7$ 은 할로젠이고;
- [0065]  $R^8$ 은 H이며;
- [0066]  $R^{10}$ 은 치환 혹은 비치환된  $C_{1-6}$  알킬, OH 또는 치환 혹은 비치환된  $OC_{1-6}$  알킬이고;
- [0067]  $R^{15}$ 은 H이며;
- [0068]  $R^{16}$ 은 H이다.
- [0069] 다른 양상에 있어서, 본 발명은 **화학식 I**을 지닌 화합물을 제공하되, 식 중,
- [0070]  $R^1$ 은 H이고;
- [0071]  $R^2$ 는 *m*-부톡시, 4-옥소피페리딘-1-일, 몰폴린-4-일, 페닐, 메틸, 2,5-다이메틸페닐 또는 메톡시이며;
- [0072]  $R^3$ 은  $C-R^7$ 이고;
- [0073]  $R^4$ 는  $C-R^8$ 이며;
- [0074]  $R^5$ 는  $-P(O)R^{10}$ 이고;
- [0075]  $R^6$ 은 4-클로로-3-트라이플루오로메틸페닐이며;
- [0076]  $R^7$ 은 염소이고;
- [0077]  $R^8$ 은 H이며;
- [0078]  $R^{10}$ 은 *n*-부톡시, OH, 에톡시 또는 메틸이고;
- [0079]  $R^{15}$ 는 H이며;
- [0080]  $R^{16}$ 은 H이다.
- [0081] 본 명세서에 이용되는 바와 같은 "알킬"이란 용어는 직쇄형 또는 분지쇄형 모이어티들 또는 그들의 조합을 갖고 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 포화된 1가 또는 2가의 탄화수소 모이어티를 지칭한다. 알킬 중의 하나의 메틸렌(-CH<sub>2</sub>-)기는 산소, 황, 설풍사이드, 질소, 카보닐, 카복실, 설포닐에 의해, 또는 2가의 C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬에 의해 치환될 수 있다. 알킬기 상의 수소 원자는 할로젠, -OH, C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬, 비방향족 헤테로사이클, 방향족 헤테로사이클, -OC<sub>1-6</sub> 알킬, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, 아마이드, 카복실산, 케톤, 에터, 에스터, 알데하이드, 설포아마이드기를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아닌 기에 의해 치환될 수 있다.
- [0082] 본 명세서에 이용되는 바와 같은 "사이클로알킬"이란 용어는, 포화 환식 탄화수소로부터 유래된 3 내지 8개의 탄소 원자의 1가 또는 2가의 기를 지칭한다. 사이클로알킬기는 단환식 혹은 다환식일 수 있다. 사이클로알킬은 할로젠, -OH, C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬, 비방향족 헤테로사이클, 방향족 헤테로사이클, -OC<sub>1-6</sub> 알킬, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, 아

마이드, 에터, 에스터, 카복실산, 알데하이드, 케톤, 설펜아마이드기를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아닌 기에 의해 치환될 수 있다.

[0083] 명세서에서 이용되는 바와 같은 "사이클로알케닐"이란 용어는, 1개 이상의 이중 결합을 지니는 포화된 사이클로알킬로부터 유래된, 3 내지 8개의 탄소 원자의 1가 혹은 2가기를 지칭한다. 사이클로알케닐기는 단환식 혹은 다환식일 수 있다. 사이클로알케닐기는 할로젠, -OH, C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬, 비방향족 헤테로사이클, 방향족 헤테로사이클, -OC<sub>1-6</sub> 알킬, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, 아마이드, 에터, 에스터, 알데하이드, 케톤, 카복실산, 설펜아마이드기를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아닌 기에 의해 치환될 수 있다.

[0084] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "할로젠"이란 용어는 염소, 브롬, 불소, 요오드의 원자를 지칭한다.

[0085] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "알케닐"이란 용어는, 포화 알킬로부터 유래된, 적어도 하나의 이중 결합을 가지는, 2 내지 6개의 탄소 원자를 지니는 1가 혹은 2가의 탄화수소 라디칼을 지칭한다. C<sub>2-6</sub> 알케닐은 E 또는 Z 입체 배치될 수 있다. 알케닐기는 C<sub>1-6</sub> 알킬로 치환될 수 있다.

[0086] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "알킬닐"이란 용어는 적어도 하나의 3중 결합을 지니는, 포화된 알킬로부터 유래된, 2 내지 6개의 탄소 원자를 지니는 1가 또는 2가의 탄화수소 라디칼을 지칭한다.

[0087] 본 명세서에 이용되는 바와 같은 "헤테로사이클"이란 용어는, 탄소환 고리 구조를 중단(interrupting)시키는 O 혹은 N 혹은 S로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자 또는 이들 중 적어도 2개의 조합을 함유하는, 방향족 혹은 비방향족, 포화 혹은 비포화되어 있을 수 있는 3 내지 10원(membered) 고리를 지칭한다. 헤테로사이클 고리는 C=O에 의해 중단될 수 있고; S 헤테로원자는 산화될 수 있다. 헤테로사이클은 단환식 혹은 다환식일 수 있다. 헤테로사이클 고리 모이어티는 할로젠, -OH, C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬, 비방향족 헤테로사이클, 방향족 헤테로사이클, -OC<sub>1-6</sub> 알킬, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, 아마이드, 에터, 에스터, 알데하이드, 카복실산, 케톤, 설펜아마이드기를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아닌 기에 의해 치환될 수 있다.

[0088] 통상, 본 경우에 있어서, 헤테로사이클 기는 피리딘, 퓨란, 아제티딘, 티아졸, 티오펜, 옥사졸, 피라졸, 벤조퓨란, 아이소옥사졸, 2-옥소인돌린, 2-옥소-2,3-다이하이드로-1,3-벤즈옥사졸, 2-옥소-2H-크로멘, 이미다졸[2,1-b]티아졸1-H-피라졸, 인돌, 이미다졸, 퀴놀린, 몰폴린, 피페리딘-4-온이다.

[0089] 본 명세서에 이용되는 바와 같은 "아릴"이란 용어는, 1개의 수소의 제거에 의해 6 내지 10개의 탄소 원자를 함유하는 고리로 이루어진 방향족 탄화수소로부터 유래된 유기 모이어티를 포함하는 것으로 정의된다. 아릴은 단환식 또는 이환식일 수 있다. 아릴은 할로젠, -OH, C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬, 비방향족 헤테로사이클, 방향족 헤테로사이클, -OC<sub>1-6</sub> 알킬, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, 아마이드, 에터, 에스터, 카복실산, 케톤, 알데하이드, 설펜아마이드기를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아닌 기에 의해 치환될 수 있다.

[0090] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "아마이드"란 용어는, 식 "-C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>"의 기를 나타내되, 여기서 R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>는 동일할 수 있거나 또는 독립적으로 H 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이다.

[0091] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "케톤"이란 용어는, 식 "-C(O)R<sup>x</sup>"의 기를 나타내되, 여기서 R<sup>x</sup>는 C<sub>1-6</sub> 알킬이다.

[0092] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "에스터"란 용어는, "-C(O)O(R<sup>x</sup>)"의 기를 나타내되, 여기서 R<sup>x</sup>는 C<sub>1-6</sub> 알킬이다.

[0093] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "에터"란 용어는, "-OR<sup>x</sup>"의 기를 나타내되, 여기서 R<sup>x</sup>는 C<sub>1-6</sub> 알킬이다.

[0094] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "알데하이드"란 용어는 식 "-C(O)H"의 기를 나타낸다.

[0095] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "설펜아마이드"란 용어는 식 "-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>"의 기를 나타내되, 여기서, R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>는 R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>는 동일할 수 있거나 또는 독립적으로 H 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이다.

[0096] 본 명세서에 이용되는 바와 같은 "하이드록실"이란 용어는 식 "-OH"의 기를 나타낸다.

- [0097] 본 명세서에 이용되는 바와 같은 "아미노"란 용어는 식 "-NH<sub>2</sub>"의 기를 나타낸다.
- [0098] 본 명세서에 이용되는 바와 같은 "카보닐"이란 용어는 식 "-C(O)"의 기를 나타낸다.
- [0099] 본 명세서에 이용되는 바와 같은 "카복실"이란 용어는 식 "-C(O)O-"의 기를 나타낸다.
- [0100] 본 명세서에 이용되는 바와 같은 "설퍼닐"이란 용어는 식 "-SO<sub>2</sub>"의 기를 나타낸다.
- [0101] 본 명세서에 이용되는 바와 같은 "설페이트"란 용어는 식 "-O-S(O)<sub>2</sub>-O-"의 기를 나타낸다.
- [0102] 본 명세서에 이용되는 바와 같은 "카복실산"이란 용어는 식 "-C(O)OH"의 기를 나타낸다.
- [0103] 본 명세서에 이용되는 바와 같은 "설펡사이드"란 용어는 식 "-S(O)-"의 기를 나타낸다.
- [0104] 본 명세서에 이용되는 바와 같은 "포스폰산"이란 용어는 식 "-P(O)(OH)<sub>2</sub>"의 기를 나타낸다.
- [0105] 본 명세서에 이용되는 바와 같은 "인산"이란 용어는 식 "-(O)P(O)(OH)<sub>2</sub>"의 기를 나타낸다.
- [0106] 본 명세서에 이용되는 바와 같은 "설펡산"이란 용어는 식 "-S(O)<sub>2</sub>OH"의 기를 나타낸다.
- [0107] 본 명세서에 이용되는 바와 같은 식 "H"는 수소 원자를 나타낸다.
- [0108] 본 명세서에 이용되는 바와 같은 식 "O"는 산소 원자를 나타낸다.
- [0109] 본 명세서에 이용되는 바와 같은 식 "N"은 질소 원자를 나타낸다.
- [0110] 본 명세서에 이용되는 바와 같은 식 "S"는 황 원자를 나타낸다.
- [0111] 본 발명의 몇몇 화합물은 다음과 같다:
- [0112] 에틸 [4-클로로-2-([4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐] 설퍼닐)아미노]페닐]메틸포스피네이트;
- [0113] 다이뷰틸 [4-클로로-2-([4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐] 설퍼닐)아미노]페닐]포스포네이트;
- [0114] 디에틸 (4-클로로-2-(4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐설펡아마이드)페닐) 포스포네이트;
- [0115] 메틸 하이드로젠 [4-클로로-2-([4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐] 설퍼닐)아미노]페닐]포스포네이트;
- [0116] [4-클로로-2-([4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐] 설퍼닐)아미노] 페닐]메틸포스핀산;
- [0117] 4-클로로-N-{5-클로로-2-[메틸(몰폴린-4-일)포르포릴]페닐}-3-(트라이플루오로메틸)벤젠설펡아마이드;
- [0118] 4-클로로-N-{5-클로로-2-[메틸(4-옥소피페리딘-1-일)포르포릴]페닐}-3-(트라이플루오로메틸)벤젠설펡아마이드;
- [0119] 뷰틸 하이드로젠 [4-클로로-2-([4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐] 설퍼닐)아미노]페닐]포스포네이트;
- [0120] 에틸 하이드로젠 (4-클로로-2-(4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐설펡아마이드)페닐)포스포네이트;
- [0121] 뷰틸 [4-클로로-2-([4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐] 설퍼닐)아미노]페닐](4-옥소피페리딘-1-일)포스피네이트;
- [0122] 에틸 [4-클로로-2-([4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐] 설퍼닐)아미노]페닐]몰폴린-4-일포스피네이트;
- [0123] 메틸 [4-클로로-2-([4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐] 설퍼닐)아미노]페닐](4-옥소피페리딘-1-일)포스피네이트;
- [0124] 에틸 (4-클로로-2-(4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐설펡아마이드)페닐)(페닐)포스피네이트;
- [0125] 에틸 [4-클로로-2-([4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐] 설퍼닐)아미노]페닐](2,5-다이메틸페닐)포스피네이트;
- [0126] 4-클로로-N-[5-클로로-2-(다이메틸포르포릴)페닐]-3-(트라이플루오로메틸)벤젠설펡아마이드;
- [0127] [4-클로로-2-([4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐] 설퍼닐)아미노]페닐]페닐포스핀산;
- [0128] [4-클로로-2-([4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐] 설퍼닐)아미노]페닐](2,5-다이메틸페닐)포스핀산.
- [0129] 화학식 I의 몇몇 화합물 및 그들의 중간생성물은 그들의 구조에 적어도 하나의 입체생성 중심(stereogenic

center)을 지닌다. 이 입체생성 중심은 R 또는 S 입체 배치로 존재할 수 있고, 상기 R 및 S 표기는 문헌[Pure Appli. Chem. (1976), 45, 11-13]에 기재된 규칙에 대응하여 이용된다.

- [0130] "약제학적으로 허용가능한 염"이란 상기 확인된 화합물의 소량의 생물학적 활성을 유지하고 독성학 효과를 최소로 혹은 원치않는 것이 없도록 발현하는 염 혹은 복합체를 지칭한다. 본 발명에 따른 "약제학적으로 허용가능한 염"은 치료적으로 활성이고 비독성인 염기 혹은 산 염 형태를 포함하며, 이는 화학식 I의 화합물을 형성하는 것이 가능하다.
- [0131] 염기로서 유리 형태로 생성되는 화학식 I의 화합물의 산 부가염 형태는 무기산, 예를 들어, 염화수소산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 질산 등; 또는 유기 산, 예를 들어, 아세트산, 하이드록시아세트산, 프로판산, 락트산, 피루브산, 말론산, 푸마르산, 말레산, 옥살산, 타르타르산, 숙신산, 말산, 아스코르브산, 벤조산, 탄닌산, 파모산, 시트르산, 메틸설포산, 에탄설포산, 벤젠설포산, 포름산 등과 같은 적절한 산으로 유리 염기를 처리함으로써 얻어질 수 있다(Handbook of Pharmaceutical Salts, P.Heinrich Stahl& Camille G. Wermuth (Eds), Verlag Helvetica Chemica Acta-- **Zürich**, 2002, 329-345).
- [0132] 산 형태로 생기는 화학식 I의 화합물의 염기 부가염 형태는 무기 염기, 예를 들어, 수산화나트륨, 수산화마그네슘, 수산화칼륨, 수산화칼슘, 암모니아 등; 또는 유기 염기, 예를 들어, L-아르기닌, 에탄올아민, 베타인, 벤자틴, 몰폴린 등과 같은 적절한 염기로 상기 산을 처리함으로써 얻어질 수 있다(Handbook of Pharmaceutical Salts, P.Heinrich Stahl& Camille G. Wermuth (Eds), Verlag Helvetica Chemica Acta- **Zürich**, 2002, 329-345).
- [0133] 화학식 I의 화합물들 및 그들의 염은 본 발명의 범위 내에 포함된 용매화물의 형태일 수 있다. 이러한 용매화물은 예를 들어 수소화물, 알콜레이트 등을 포함한다.
- [0134] 본 발명에 관하여, 화합물 또는 화합물들이란, 특정 이성질체 형태가 구체적으로 지칭되지 않는 한 그의 가능한 이성질체 형태 및 그의 혼합물의 각각의 그 화합물을 망라하도록 의도된다.
- [0135] 본 발명에 따른 화합물은 상이한 다형체 형태로 존재할 수 있다. 상기 화학식에 명시적으로 표시되지는 않았지만, 이러한 형태는 본 발명의 범위 내에 포함되도록 의도된다.
- [0136] 본 발명의 화합물은 케모카인 수용체와 연관된 성분이 있는 것으로 여겨질 수 있는 병태를 치료 혹은 예방하는데 이용하기 위하여 표시된다.
- [0137] 다른 실시형태에 있어서, 약제학적으로 허용가능한 담체 중에 본 발명의 적어도 하나의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0138] 본 발명의 추가의 실시형태에 있어서, 케모카인 수용체의 조절과 연관된 장애를 치료하는 방법이 제공된다. 이러한 방법은, 예를 들어, 치료적 유효량의 적어도 1종의 본 발명의 화합물을 함유하는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써 수행될 수 있다.
- [0139] 이들 화합물은 CCR 조절에 의해 완화되는 병태 및 질환의 범위를 지니는 인간을 비롯한 포유동물의 치료에 유용하다. CCR 조절제의 치료적 유용성은, 예를 들어, 이하의 것들 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 피부 염증 질환 및 병태이다: 주사(rosacea)(피부 바로 아래의 혈관의 팽창), 햇볕으로 인한 화상, 만성 태양광 손상, 신중환 홍반(discreet erythemas), 건선, 아토피성 피부염, 폐경관련 안면홍조, 고환적출술아토피성 피부염으로부터 초래된 안면홍조, 광노화, 지루성 피부염, 여드름, 알레르기성 피부염, 자극성 피부염, 안면의 모세혈관확장증(이미 존재하는 소혈관의 팽창), 비류(rhinophyma)(소낭 팽창을 지니는 코의 비대), 적색 주먹코, 여드름-유사 피부 발진(스며나오거나 딱지가 앉을 수 있음), 안면의 작열감 혹은 자통 감각, 자극적이고 충혈되며 수양성의 눈, 피부의 혈관의 팽창을 지니는 피부 과민반응, 리엘 증후군(Lyell's syndrome), 스티븐스-존슨 증후군, 가벼운 다형홍반, 심한 다형홍반 및 기타 염증성 피부 질환, 광선 각화증, 비소 각질증, 염증성 및 비염증성 여드름, 어린선 및 기타 피부의 각질화 및 과다증식성 장애, 습진, 상처 치유.
- [0140] CCR 조절제의 치료적 유용성은 이하의 것들을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 안구 염증 질환이다: 포도막염, 안구 건조, 각막염, 눈의 후방 부분에 유발되는 알레르기성 안 질환 및 병태, 예컨대, 황반증 및 망막 변성, 예를 들어, 비삼출성 연령 관련 황반변성, 삼출성 연령 관련 황반변성, 맥락막 혈관신생, 당뇨 망막병증, 급성 황반 신경망막병증, 중심성 장액 맥락막병증, 낭종성 황반부종 및 당뇨병성 황반부종 등; 포도막염, 망막염, 및 맥락막염, 예컨대, 급성 다발성 관형상 색소 상피증, 베제트병, 버드샷 망막맥락막증, 전염병(매독,

라임, 결핵, 독소플라스마증), 중간 포도막염(평면 부염(pars planitis)), 다발성 맥락막염, 다발성 소실성 백반증후군(multiple evanescent white dot syndrome: mewds), 눈의 사르코이드증, 후공막염, 사행성 맥락막염, 안저 섬유증 및 포도막염 증후군, 포크트-코야나기-하라다 증후군(Vogt-Koyanagi-and Harada syndrome); 혈관 질환/삼출성 질환, 예컨대, 망막 동맥 폐색 질환, 중심성 망막 정맥 폐색, 과중성 혈관내 응고증, 분지성 망막 정맥 폐색, 고혈압성 안저 변화, 안허혈 증후군, 망막 동맥성 미세동맥류, 코츠병(Coat's disease), 중심오목부근 모세혈관확장증, 반구 망막 정맥 폐쇄, 유두정맥염, 망막 중심 동맥 폐쇄, 분지 망막 동맥 폐쇄, 경동맥 질환(carotid artery disease: CAD), 서리 가지 동맥염, 겸상 적혈구망막병증 및 기타 이상혈색소증, 망막색소선조, 가족성 삼출 유리체망막병증, 및 이일즈병(Eales disease); 외상성/수술적 병태, 예컨대, 교감성 안염, 포도막염성 망막 질환(uveitic glaucoma), 망막 박리, 외상, 레이저에 의해 초래된 병태, 광역동 치료에 의해 초래된 병태, 광응고화, 수술 중의 관류저하, 방사선 망막병증, 및 골수 이식 망막병증; 증식성 장애, 예컨대, 증식성 유리체 망막병증 및 망막 전막(epiretinal membrane), 및 증식성 당뇨 망막병증; 감염 질환, 예컨대, 안구 히스토플라스마증, 안구 독소카라증, 추정된 안구 히스토플라스마증 증후군(presumed ocular histoplasmosis syndrome: POHS), 안구내막염, 독소플라스마증, HIV 감염과 관련된 망막 질환, HIV 감염과 관련된 맥락막 질환, HIV 감염과 관련된 포도막 질환, 바이러스 망막염, 급성 망막 괴사, 진행성 외망막 괴사, 진균 망막 질환, 안구 매독, 안구 결핵, 광범위 일측 아급성 신경망막염, 및 구더기증; 유전자 질환, 예컨대, 망막염 색소변성증, 망막 이영양증, 선천성 야맹증, 추체 이영양증, 스타가르트병 및 황반 안저와 관련된 전신 장애, 베스트병, 망막 색소 상피의 패턴 이영양증(pattern dystrophy), X-연관성 망막층간분리, 솔스비 안저 이상증, 양성 동심성 황반병증, 비티 결정 이영양증(Bietti's crystalline dystrophy), 및 탄력섬유성 가황색증; 망막 열공/구멍, 예컨대, 망막 박리, 황반 천공 및 거대 망막 열공; 종양, 예컨대, 종양과 관련된 망막 질환, 망막 색소 상피의 선천성 비대증, 후방 포도막 흑색종, 맥락막 혈관종, 맥락막 골종, 맥락막 전이, 망막 및 망막 색소 상피의 동반된 과오종, 망막모세포종, 안저의 혈관증식성 종양, 망막 별아교세포종, 및 안구내 림프 종양; 및 안구의 후방 부분에 유발되는 여러 종류의 기타 질환, 예컨대, 점상 내층 맥락막병증, 급성 후부 다발성 관형상 색소 상피증, 근시성 망막 변성 및 급성 망막 색소 상피염.

[0141] 본 발명의 또 다른 실시형태에 있어서, 케모카인 수용체의 조절과 연관된 장애를 치료하는 방법이 제공된다. 이러한 방법은, 예를 들어, 치료적 유효량의 본 발명의 적어도 1종의 화합물 또는 그의 임의의 조합물, 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 수소화물, 용매화물, 결정 형태 및 개별의 이성질체, 거울상이성질체, 및 그의 부분 입체이성질체를 이를 필요로 하는 대상체에 투여함으로써 수행될 수 있다.

[0142] 본 발명은, 포도막염, 안구 건조, 각막염, 눈의 후방 부분에 유발되는 알레르기성 안 질환 및 병태, 예컨대, 황반증 및 망막 변성, 예를 들어, 비삼출성 연령 관련 황반변성, 삼출성 연령 관련 황반변성, 맥락막 혈관신생, 당뇨 망막병증, 급성 황반 신경망막병증, 중심성 장액 맥락막병증, 낭종성 황반부종, 및 당뇨병성 황반부종; 포도막염, 망막염, 및 맥락막염, 예컨대, 급성 다발성 관형상 색소 상피증, 베스트병, 버드샷 망막맥락막증, 전염병(매독, 라임, 결핵, 독소플라스마증), 중간 포도막염(평면 부염), 다발성 맥락막염, 다발성 소실성 백반증후군(mewds), 눈의 사르코이드증, 후공막염, 사행성 맥락막염, 안저 섬유증 및 포도막염 증후군, 포크트-코야나기-하라다증후군; 혈관 질환/삼출성 질환, 예컨대, 망막 동맥 폐색 질환, 중심성 망막 정맥 폐색, 과중성 혈관내 응고증, 분지성 망막 정맥 폐색, 고혈압성 안저 변화, 안허혈 증후군, 망막 동맥성 미세동맥류, 코츠병, 중심오목부근 모세혈관확장증, 반구 망막 정맥 폐쇄, 유두정맥염, 망막 중심 동맥 폐쇄, 분지 망막 동맥 폐쇄, 경동맥 질환(CAD), 서리 가지 동맥염, 겸상 적혈구망막병증 및 기타 이상혈색소증, 망막색소선조, 가족성 삼출 유리체망막병증 및 이일즈병; 외상성/수술적 병태, 예컨대, 교감성 안염, 포도막염성 망막 질환, 망막 박리, 외상, 레이저에 의해 초래된 병태, 광역동 치료에 의해 초래된 병태, 광응고화, 수술 중의 관류저하, 방사선 망막병증, 및 골수 이식 망막병증; 증식성 장애, 예컨대, 증식성 유리체 망막병증 및 망막 전막, 및 증식성 당뇨 망막병증; 감염 질환, 예컨대, 안구 히스토플라스마증, 안구 독소카라증, 추정된 안구 히스토플라스마증 증후군(POHS), 안구내막염, 독소플라스마증, HIV 감염과 관련된 망막 질환, HIV 감염과 관련된 맥락막 질환, HIV 감염과 관련된 포도막 질환, 바이러스 망막염, 급성 망막 괴사, 진행성 외망막 괴사, 진균 망막 질환, 안구 매독, 안구 결핵, 광범위 일측 아급성 신경망막염, 및 구더기증; 유전자 질환, 예컨대, 망막염 색소변성, 망막 이영양증, 선천성 야맹증, 추체 이영양증, 스타가르트병 및 황반안저와 관련된 전신 장애, 베스트병, 망막 색소 상피의 패턴 이영양증, X-연관성 망막층간분리, 솔스비 안저 이상증, 양성 동심성 황반병증, 비티 결정 이영양증, 및 탄력섬유성 가황색증; 망막 열공/구멍, 예컨대, 망막 박리, 황반 천공 및 거대 망막 열공; 종양, 예컨대, 종양과 관련된 망막 질환, 망막 색소 상피의 선천성 비대증, 후방 포도막 흑색종, 맥락막 혈관종, 맥락막 골종, 맥락막 전이, 망막 및 망막 색소 상피의 동반된 과오종, 망막모세포종, 안저의 혈관증식성 종양, 망막 별아교세포종, 및 안구내 림프 종양; 및 눈의 후방 부분에 유발되는 여러 종류의 기타 질환, 예컨대, 점상 내층 맥락막

병증, 급성 후부 다발성 관형상 색소 상피증, 근시성 망막 변성 및 급성 망막 색소 상피염을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 안구 염증 질환의 치료용의 약제의 제조를 위한, 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도에 관한 것이다.

- [0143] 임의의 주어진 경우에서 투여될 화합물의 실제량은 관련된 환경, 예컨대, 병태의 중증도, 환자의 연령과 체중, 환자의 일반적 신체 상태, 병태의 원인 및 투여 경로를 고려해서 의사에 의해 결정될 것이다.
- [0144] 환자는 정제, 액체, 캡슐, 분말 등과 같은 임의의 허용가능한 형태로 상기 화합물을 투여받을 것이거나, 또는 특히 환자가 구역질을 겪는다면 다른 경로가 바람직하거나 필요할 수 있다. 그러한 다른 경로는, 예외 없이, 경피, 비경구, 피하, 비강내, 이식 스텐트(implant stent)를 통하여, 척추관내, 유리체내, 안구에 대한 국소투여, 안구 후방 투여, 근육내, 정맥내, 및 직장내 전달 모드를 포함할 수 있다. 또한, 제형들은 상기 활성 화합물을 소정 기간의 시간에 걸쳐 지연 방출하도록 고안되거나, 또는 치료 과정 동안 주어진 시간에 방출되는 약물의 양을 세심하게 제어하도록 설계될 수 있다.
- [0145] 본 발명의 다른 실시형태에 있어서, 약제학적으로 허용가능한 담체 내에 적어도 1종의 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. "약제학적으로 허용가능한"이라는 구절은 담체, 희석제 또는 부형제가 제형의 다른 성분과 상용성(compatible)이어야 하고 그의 수용자에게 유해하지 않아야 함을 의미한다.
- [0146] 본 발명의 약제학적 조성물은 고체, 용액, 에멀전, 분산액, 패치, 마이셀(micelle), 리포솜 등의 형태로 사용될 수 있고, 얻어진 조성물은 장관내 또는 비경구 적용에 적합한 유기 또는 무기 담체 또는 부형제와 혼합된 활성 성분으로서 하나 이상의 본 발명의 화합물을 함유한다. 본 발명의 화합물은 정제, 펠릿, 캡슐, 좌약, 용액, 에멀전, 현탁액, 및 사용하기에 적합한 임의의 다른 형태에 대한 통상의 비독성, 약제학적으로 허용가능한 담체와 조합될 수 있다. 사용될 수 있는 담체는 글루코스, 락토스, 아카시아 검, 젤라틴, 만니톨, 전분 페이스트, 삼규산 마그네슘, 툴크, 옥수수 전분, 케라틴, 콜로이드성 실리카, 감자 전분, 유레아, 중간 사슬 길이의 트라이글라이세라이드, 텍스트란, 및 제조하는 제제에 사용하기에 적합한 고체, 반고체, 또는 액체 형태의 다른 담체를 포함한다. 또한 보조제, 안정화제, 증점제 및 착색제와 향수가 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 공정 또는 질환 상태에 대해서 목적으로 하는 효과를 내기에 충분한 양으로 약제학적 조성물에 포함된다.
- [0147] 본 발명의 화합물을 함유하는 약제학적 조성물은, 예를 들어, 정제, 트로키제(troche), 로젠지(lozenge), 수성 또는 오일성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀전, 경질 또는 연질 캡슐, 또는 시럽 또는 엘릭서(elixir)와 같은 경구 사용에 적합한 형태일 수 있다. 경구 사용을 위해 의도된 조성물은 약제학적 조성물의 제조를 위해 당업계에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있으며, 이러한 조성물은 약제학적으로 적합하고 (pharmaceutically elegant) 또 맛이 좋은(palatable) 제제를 제공하기 위하여 수크로스, 락토스, 또는 사카린과 같은 감미제, 페퍼민트, 윈터그린 또는 체리의 오일과 같은 향미제, 착색제 및 방부제로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 물질을 함유할 수 있다. 비독성의 약제학적으로 허용가능한 부형제와 혼합된 본 발명의 화합물을 함유하는 정제는 공지된 방법에 의해 또한 제조될 수 있다. 사용된 부형제는 예를 들어, (1) 탄산칼슘, 락토스, 인산칼슘 또는 인산나트륨과 같은 불활성 희석제; (2) 옥수수 전분, 감자 전분 또는 알긴산과 같은 과립제 및 봉해제; (3) 트래거캔트 검, 옥수수 전분, 젤라틴 또는 아카시아와 같은 결합제 및 (4) 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 또는 툴크와 같은 윤활제일 수 있다. 상기 정제는 코팅되지 않거나 또는 이들은 위장관에서 봉해 및 흡수를 지연시키기 위해 공지 수법에 의해 코팅되어 장기간에 걸쳐 서방 활성을 제공할 수 있다. 예를 들어, 글라이세릴 모노스테아레이트 또는 글라이세릴 다이스테아레이트와 같은 시간 지연 물질이 이용될 수 있다.
- [0148] 몇몇 경우에 있어서, 경구 사용을 위한 제형은 경질 젤라틴 캡슐 형태일 수 있고, 이때 본 발명의 화합물은 예를 들어, 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 같은 불활성 고체 희석제와 혼합된다. 이들은 연질 젤라틴 캡슐 형태일 수 있고, 이때 본 발명의 화합물은 물 또는 예를 들어 땅콩유, 액체 파라핀, 또는 올리브유와 같은 오일 매질과 혼합된다.
- [0149] 약제학적 조성물은 멸균의 주사가능한 현탁액 형태일 수 있다. 이 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 공지 방법에 따라 제형화될 수 있다. 멸균의 주사가능한 제제는 비독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사가능한 용액 또는 현탁액, 예를 들어, 1,3-부탄다이올 중의 용액일 수 있다. 멸균, 고정유(fixed oil)가 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용된다. 이 목적을 위하여 합성 모노- 또는 다이글라이세라이드, 지방산(올레산 포함), 참기름, 코코넛유, 땅콩유, 면실유 등과 같은 천연 유래 식물유, 또는 올레산 에틸 등과 같은 합성 지방 비히클(vehicle)을 비롯한 임의의 완하성 지방유(bland fixed oil)가 사용될 수 있다. 필요에 따라 완충액, 방부제, 산화방지제 등이 포함될 수 있다.

[0150] 본 발명의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 국소 점안액, 직접 주입, 눈의 뒤쪽에서의 적용, 또는 서방형 팹릿, 현탁제, 겔 또는 지속 전달 장치, 예컨대, 당업계에 공지된 임의의 적절한 약물 전달 시스템(drug delivery system: DDS) 등과 같은 장기간 작용을 더욱 증대시킬 수 있는 제형을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 상이한 경로를 통해서 투여될 수 있다. 국소 투여가 바람직하지만, 이 화합물은 미국 특허 제7,931,909 호에 기재된 바와 같은 안구내 이식물에 이용될 수도 있다.

[0151] 본 발명의 화합물은 또한 약물의 직장 투여를 위해 좌약 형태로 투여될 수 있다. 이들 조성물은 본 발명의 화합물을 통상의 온도에서 고체이지만 직장 강에서 액화 및/또는 용해시켜 약물을 방출하는, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글라이콜의 합성 글라이세라이드 에스테르와 같은 적합한 비자극성 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있다.

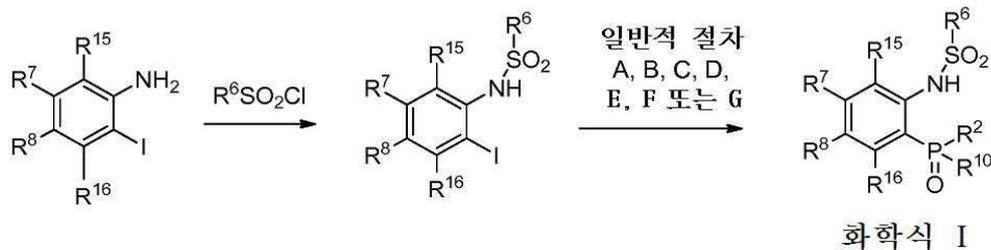
[0152] 개별 대상체는 증상의 중증도에서 큰 폭의 변화를 제공할 수 있고 각 약물은 그의 독특한 치료 특징을 지니기 때문에, 각 대상체에 대하여 이용되는 정확한 투여 모드 및 투여량은 의사의 재량에 따른다.

[0153] 본 명세서에 기재된 화합물 및 약제학적 조성물은 케모카인 수용체의 효능제 또는 기능적 길항제에 의한 치료에 반응하는 질환의 치료 및/또는 상태의 완화를 위한 인간을 비롯한 포유동물에서 의약으로서 유용하다. 따라서, 본 발명의 추가의 실시형태에서, 케모카인 수용체의 조절과 관련된 장애를 치료하는 방법이 제공된다. 이러한 방법은 예를 들어 치료를 필요로 하는 대상체에게 적어도 1종의 본 발명의 화합물을 함유하는 약제학적 조성물을 치료적 유효량 투여함으로써 수행될 수 있다. 본 명세서에 기재된 바와 같이, "치료적 유효량"이란 용어는 연구자, 수의과 의사, 의사 또는 기타 임상학들이 찾고 있는, 치료를 필요로 하는 대상체의 생물학적 또는 의학적 반응을 유발하는 약제학적 조성물의 양을 의미한다. 몇몇 실시형태에서, 치료를 필요로 하는 상기 대상체는 포유동물이다. 몇몇 실시형태에서, 상기 포유동물은 인간이다.

[0154] 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다. 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물은 합성 유기 화학의 분야에서 당업자가 이해하고 있는 바와 같은 통상의 방법과 마찬가지로 제조될 수 있다. 상기 인 유도체는 반응식 1에 표시된 바와 같은 방법에 의해 제조되었다. 당업자라면 화학식 I로 커버되는 본 발명의 임의의 화합물을 합성하기 위하여 반응식 1을 통상적으로 변형 및/또는 적용시킬 수 있을 것이다.

[0155] 하나의 경로에서, 적절하게 치환된 2-아닐린을 방향족 설포닐클로라이드와 반응시켜 대응하는 설포나마이드를 제조할 수 있다. 설포나마이드를 에틸 메틸포스피네이트와 반응시켜 본 발명의 인 화합물을 형성한다.

[0156] [반응식 1]



[0157]

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0158] 전술한 일반적인 설명 및 이하의 상세한 설명은 모두 예시적으로 설명하기 위한 것일 뿐 청구된 본 발명을 제한하려는 것이 아님을 이해해야 한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 단수의 이용은 특별히 다르게 기술되지 않는 한 복수도 포함한다.

[0159] 본 발명의 몇몇 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있어, 상기 화합물이 거울상 이성질체 형태뿐만 아니라 부분입체이성질체 형태로 존재할 수 있다는 것은 당업자에게 명백할 것이다. 특별하게 달리 언급되지 않는 한, 본 발명의 범위는 모든 거울상 이성질체, 부분입체이성질체 및 라세미 혼합물을 포함한다. 본 발명의 몇몇 화합물은 약제학적으로 허용가능한 산 또는 염기와 함께 염을 형성할 수 있고, 본 명세서에 기재된 화합물의 이러한 약제학적으로 허용가능한 염은 또한 본 발명의 범위 내이다.

[0160] 본 발명은 모든 약제학적으로 허용가능한 동위원소 농축(isotopically enriched) 화합물을 포함한다. 본 발명의 임의의 화합물은 농축되거나 또는 프로튬 <sup>1</sup>H(또는 H) 대신 중수소 <sup>2</sup>H(또는 D)와 같이 천연 비율과는 상이한 하나 이상의 동위원소성 원자를 함유할 수 있거나 또는 <sup>12</sup>C 대신 <sup>13</sup>C 농축 물질을 사용할 수 있다. 유사한 치환기가 N, O 및 S에 대해서 이용될 수 있다. 동위원소의 사용은 본 발명의 분석적 양상뿐만 아니라 치료적 양상

에서 도움을 줄 수 있다. 예를 들어, 중수소의 사용은 본 발명의 화합물의 대사(속도)를 변경함으로써 생체내 반감기를 증가시킬 수 있다. 이들 화합물은 동위원소적으로 농축된 시약을 사용하여 제법에 따라서 제조될 수 있다.

- [0161] 당업자에게 명백한 바와 같이, 개별적 이성질체 형태는 통상의 방식으로 그의 혼합물의 분리에 의해 얻어질 수 있다. 예를 들어, 부분입체 이성질체성 이성질체의 경우, 크로마토그래피 분리가 이용될 수 있다.
- [0162] 화합물명은 ACD 버전 8에 따라 생성되었고, 실시예에 이용된 중간생성물 및 시약 명명은 MDL ISIS Draw 2.5 SP1로부터의 Auto Nom 2000 또는 켐 바이오 드로 울트라 버전 12.0(Chem Bio Draw Ultra version 12.0) 등과 같은 소프트웨어로 생성되었다. 일반적으로, 화합물의 특성규명은 이하의 방법에 따라서 수행된다:
- [0163] NMR 스펙트럼은 표시된 용매 중에서 주위 온도에서 바리안(Varian) 600 또는 바리안(Varian) 300 상에 기록되되; 화학적 이동은 [ppm]으로, 결합 상수는 [Hz]로 기록된다.
- [0164] 합성이 기재되지 않은 모든 시약, 용매, 촉매는 시그마 알드리치(Sigma Aldrich), 플루카(Fluka), 바이오-블록스(Bio-Blocks), 콤비-블록스(Combi-blocks), TCI, VWR, 란캐스터(Lancaster), 오크우드(Oakwood), 트랜스 월드 케미컬(Trans World Chemical), 알파(Alfa), 피셔(Fisher), 메이브리지(Maybridge), 프론티어(Frontier), 매트릭스(Matrix), 우크로그신스(Ukrorgsynth), 토론토(Toronto), 리안 사이언티픽(Ryan Scientific), 실리사이클(SiliCycle), 아나스펙(Anaspec), 신 켐(Syn Chem), 켐-임팩스(Chem-Impex), MIC-사이언티픽 리미티드(MIC-scientific, Ltd)와 같은 화학약품 판매상으로부터 구입되지만; 몇몇 기지의 중간생성물은 공개된 절차에 따라서 제조되었다. 용매는 적절한 품질로 상업적 공급원으로부터 구입하고 입수한 그대로 사용되었다. 공기 및/또는 수분 민감성 반응은 Ar- 또는 N<sub>2</sub>-분위기 하에 수행되었다.
- [0165] 통상 본 발명의 화합물은 크로마토그래피: 콤피플래시 컴패니온(CombiFlash Companion) 및 레디셉 알에프(RediSep Rf) 실리카겔 60(0.04-0.063 mm); 분취용 박층 크로마토그래피(Preparative thin layer chromatography: PTLC): 아날테크(Analtech)(실리카겔 60 F<sub>254</sub>, 500 또는 1000 μm)에 의해 정제되었다.
- [0166] 이하의 약어가 실시예에서 이용된다:
- [0167] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>           다이클로로메탄
- [0168] NaOH               수산화나트륨
- [0169] MeOH               메탄올
- [0170] CD<sub>3</sub>OD           중수소화 메탄올
- [0171] HCl                 염화수소산(염산)
- [0172] Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>           황산나트륨
- [0173] HBTU              2-(1H-벤조트라이아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트)
- [0174] CuI                 요오드화구리
- [0175] Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>           탄산세슘
- [0176] TMSI               N-트라이메틸실릴이미다졸
- [0177] DMF                다이메틸포름아마이드
- [0178] MgSO<sub>4</sub>            황산마그네슘
- [0179] EtOAc             에틸 아세테이트
- [0180] CDCl<sub>3</sub>            중수소화 클로로포름
- [0181] CHCl<sub>3</sub>            클로로포름
- [0182] DMSO-d<sub>6</sub>         중수소화 다이메틸 설펝사이드

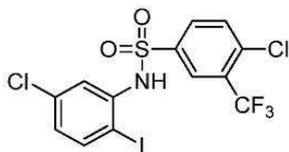
- [0183] THF           테트라하이드로퓨란
- [0184] K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>       탄산칼륨
- [0185] N<sub>2</sub>           질소
- [0186] NaHSO<sub>3</sub>   중아황산나트륨
- [0187] Et<sub>3</sub>N        트라이에틸아민
- [0188] SOCl<sub>2</sub>      티오닐 클로라이드
- [0189] Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>   테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐
- [0190] Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>    황산나트륨
- [0191] TMSBr       브로모트라이메틸실란
- [0192] Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>    아황산나트륨
- [0193] MeMgCl    메틸 마그네슘 클로라이드
- [0194] D<sub>2</sub>O        중수소화수(deuterated water)

[0195] 이하의 실시예는 단지 예시적인 목적을 위한 것으로 어떠한 방식으로든 본 발명을 제한하는 것으로 의도된 것으로 아니고 그와 같이 해석되어서도 안 된다. 당업자라면 본 발명의 정신이나 범위를 넘는 일 없이 이하의 실시예의 변화와 변경이 행해질 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다.

[0196] **실시예 1**

[0197] **중간생성물 1**

[0198] **4-클로로-N-(5-클로로-2-아이오도페닐)-3-(트리플루오로메틸)벤젠설포나마이드**



[0199]

[0200] 피리딘(10ml) 중 5-클로로-2-아이오도아닐린(CAS 6828-35-9)(1.1g, 4.33 mmol) 및 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)벤젠설포닐 클로라이드(CAS 32333-53-2)(1.21g, 4.33 mmol)의 용액을 100℃에서 하룻밤 교반하였다. 용매를 진공 중 제거하고, 잔류물을 실리카겔 상에서의 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 **중간생성물 1**을 담황색 고체로서 수득하였다(1.3g, 60%).

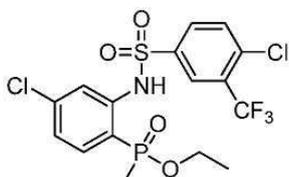
[0201] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.03 (s, 1H), 7.84 - 7.93 (m, 1H), 7.68 - 7.84 (m, 2H), 7.47 (d, J = 2.34 Hz, 1H), 7.04 (dd, 1H).

[0202] **일반적 절차 A**

[0203] **실시예 2**

[0204] **화합물 1**

[0205] **에틸 [4-클로로-2-({[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]설포닐}아미노)페닐]메틸포스퍼네이트**



[0206]

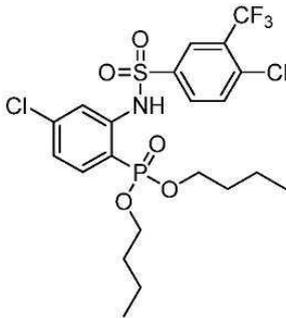
[0207] 밀봉된 관 내에서 톨루엔(3ml) 중 **중간생성물 1**(500mg, 1.01 mmol), 에틸 메틸포스피네이트(CAS# 16391-07-4)(0.3ml, 과잉량), CuI(10mg, 0.050 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(657mg, 2.02 mmol) 및 N,N'-다이메틸에틸렌다이아민(27mg, 0.30 mmol)의 혼합물을 110℃까지 하룻밤 가열하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카겔(헥산 중 30% 에틸 아세테이트) 상에서의 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 **화합물 1**(279mg, 57%)을 수득하였다.

[0208] <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, 아세톤-d<sub>6</sub>) δ 11.70 (br. s., 1H), 8.19 (d, J = 2.05 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 2.35, 8.51 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 2.05, 4.11 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.36, 13.06 Hz, 1H), 7.26 (dt, J = 1.76, 8.22 Hz, 1H), 3.77 - 3.91 (m, 1H), 3.52 - 3.67 (m, 1H), 1.63 (d, J = 15.26 Hz, 3H), 1.16 (t, 3H).

[0209] 실시예 2에 기재된 바와 같이, 절차 A에 따라서 **화합물 2, 3 및 4**를 제조하였다.

[0210] **화합물 2**

[0211] 다이부틸 [4-클로로-2-({[4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐]설포닐}아미노)페닐]포스포네이트



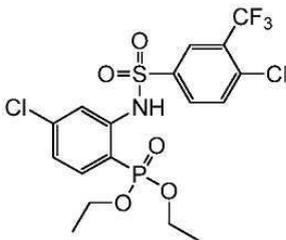
[0212]

[0213] 톨루엔(3ml) 중 **중간생성물 1**(423mg, 0.85 mmol), 다이-부틸포스파이트(248mg, 1.28 mmol), CuI(8mg, 0.043 mmol), N,N'-다이메틸 에틸렌다이아민(23mg, 0.26 mmol) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(556mg, 1.71 mmol)로부터 **화합물 2**(412mg, 86%)를 제조하였다.

[0214] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.92 - 8.29 (m, 2H), 7.83 (d, J = 8.20 Hz, 2H), 7.39 - 7.62 (m, 1H), 7.17 - 7.39 (m, 1H), 3.64 - 4.03 (m, 4H), 1.44 - 1.65 (m, 4H), 1.17 - 1.40 (m, 4H), 0.88 (t, J = 7.33 Hz, 6H).

[0215] **화합물 3**

[0216] 다이에틸 (4-클로로-2-(4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐설포닐아미노)페닐) 포스포네이트



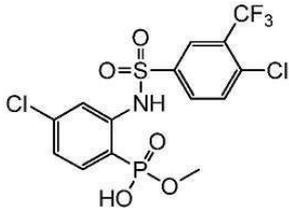
[0217]

[0218] 톨루엔(3ml) 중 **중간생성물 1**(359 mg, 0.72 mmol), 다이-에틸포스파이트(150mg, 1.08 mmol), CuI(7mg, 0.036 mmol), N,N'-다이메틸 에틸렌다이아민(23mg, 0.26 mmol) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(460mg, 1.44 mmol)로부터 **화합물 3**(184mg, 50%)을 제조하였다.

[0219] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.59 (br. s., 1H), 8.17 (d, J = 1.76 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 2.05, 8.50 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 1.47, 5.57 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.50 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.35, 13.92 Hz, 1H), 7.12 (dt, J = 2.01, 8.28 Hz, 1H), 3.67 - 4.14 (m, 4H), 1.23 (t, J = 7.03 Hz, 6H).

[0220] **화합물 4**

[0221] 메틸 하이드로겐 [4-클로로-2-({[4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐]설폰닐}아미노)페닐]포스포네이트



[0222]

[0223] 톨루엔(5ml) 중 **중간생성물 1**(758 mg, 1.53 mmol), 다이메틸 포스포네이트(253mg, 2.29 mmol), CuI(15mg, 0.076 mmol), N,N'-다이메틸에틸렌다이아민(40mg, 0.46 mmol) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(996mg, 3.06 mmol)로부터 **화합물 4**(336mg, 47%)를 제조하였다.

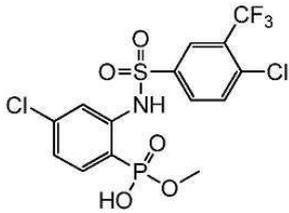
[0224] <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.13 (d, 1H), 8.04 (dd, J = 2.20, 8.36 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 1.76, 4.11 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.07, 12.77 Hz, 1H), 7.03 - 7.19 (m, 1H), 3.12 (d, J = 11.15 Hz, 3H).

[0225] 일반적 절차 B

[0226] 실시예 3

[0227] **화합물 5**

[0228] [4-클로로-2-({[4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐]설폰닐}아미노) 페닐]메틸포스핀산



[0229]

[0230] CHCl<sub>3</sub> 중 **화합물 1**(250mg, 0.525 mmol)의 용액에 TMSI(525mg, 2.63 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이 반응물을 물로 반응중지시켜 다이클로로메탄(2×10ml)으로 추출하였다. 유기층을 합하여 물, 수성 NaHSO<sub>3</sub>로 세척하고, 농축시켰다. 조질의 생성물을 실리카겔(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 10% MeOH) 상에서의 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 **화합물 5**(210mg, 89%)를 수득하였다.

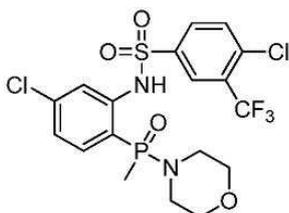
[0231] <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.16 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 2.35, 8.51 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 1.76, 4.11 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.22, 13.21 Hz, 1H), 7.23 (dt, J = 1.87, 8.29 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 15.0 Hz, 3H).

[0232] 일반적 절차 C

[0233] 실시예 4

[0234] **화합물 6**

[0235] 4-클로로-N-{5-클로로-2-[메틸(몰폴린-4-일)포르포릴]페닐}-3-(트라이플루오로메틸)벤젠설포나마이드



[0236]

[0237] DMF(2ml) 중 **화합물 5**(56mg, 0.13 mmol), 몰폴린(11mg, 0.13 mmol), O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HBTU)(47mg, 0.13 mmol) 및 다이-아이소프로필 에틸 아민(48mg, 0.38 mmol)의

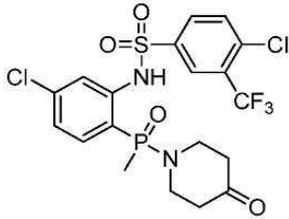
혼합물을 실온에서 2일간 교반하였다. 물을 첨가하고, 이 혼합물을 에틸 아세테이트(2×10ml)로 추출하였다. 유기층을 합하여 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 나서 진공 중 농축시켰다. 조질의 생성물을 실리카겔(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 10% MeOH) 상에서의 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 **화합물 6**(38mg, 59%)을 수득하였다.

[0238] <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.76 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 1.47 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J* = 1.91, 8.36 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 1.76, 3.81 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 8.36, 13.35 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 3.54 - 3.70 (m, 4H), 2.85 - 3.05 (m, 4H), 1.60 (d, *J* = 14.09 Hz, 3H).

[0239] 실시예 4에 기재된 바와 같이, 절차 C에 따라서 **화합물 7**을 제조하였다.

[0240] **화합물 7**

[0241] 4-클로로-N-{5-클로로-2-[메틸(4-옥소피페리딘-1-일)포르포릴]페닐}-3-(트라이플루오로메틸)벤젠설포나마이드



[0242]

[0243] DMF(2ml) 중 **화합물 5**(50mg, 0.11 mmol), 피페리딘-4-온 1수화물 하이드로클로라이드(17mg, 0.11 mmol), O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HBTU)(42mg, 0.11 mmol) 및 다이-아이소프로필 에틸 아민(43mg, 0.34 mmol)으로부터 **화합물 7**(29mg)을 제조하였다.

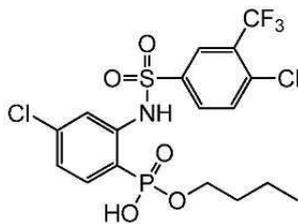
[0244] <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.72 (br. s., 1H), 8.22 (d, *J* = 1.76 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 1.91, 8.36 Hz, 1H), 7.74 - 7.85 (m, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 7.19 - 7.31 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 3.22 - 3.40 (m, 4H), 2.34 - 2.58 (m, *J* = 6.16, 6.16, 17.90 Hz, 4H), 1.70 (d, *J* = 14.09 Hz, 3H).

[0245] 일반적 절차 D

[0246] 실시예 5

[0247] **화합물 8**

[0248] 뷰틸 하이드로젠 [4-클로로-2-({[4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐]설포닐}아미노)페닐]포스포네이트



[0249]

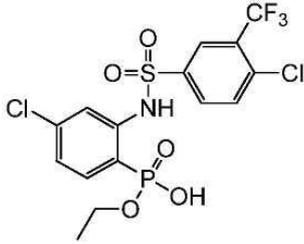
[0250] NaOH(5M, 1ml) 중 **화합물 2**(170mg, 0.30 mmol)의 용액을 하룻밤 환류시켰다. 이 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 10% HCl(수성)로 pH ~ 1로 산성화시키고 나서, EtOAc(2×50ml)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 나서 진공 중 농축시켰다. **화합물 8**을 실리카겔(EtOAc 중 0-5% MeOH) 상에서의 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켰다.

[0251] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.89 - 8.24 (m, 2H), 7.66 - 7.87 (m, 2H), 7.53 (dd, *J* = 8.35, 13.63 Hz, 1H), 7.13 - 7.27 (m, 1H), 3.51 - 3.73 (m, 2H), 1.34 - 1.53 (m, 2H), 1.12 - 1.33 (m, 2H), 0.83 (t, *J* = 7.33 Hz, 3H).

[0252] 실시예 5에 기재된 바와 같이, 절차 D에 따라서 **화합물 9**를 제조하였다.

[0253] **화합물 9**

[0254] 에틸 하이드로젠 (4-클로로-2-(4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐)설포닐)아미노)페닐)포스포네이트



[0255]

[0256] **화합물 3**로부터 **화합물 9**(161mg, 92%)를 제조하였다.

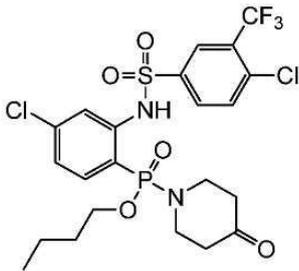
[0257]  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.21 (d,  $J = 1.76$  Hz, 1H), 8.02 (dd,  $J = 2.05, 8.50$  Hz, 1H), 7.48 - 7.72 (m, 3H), 7.05 (dt,  $J = 1.87, 8.28$  Hz, 1H), 3.47 (quin,  $J = 7.03$  Hz, 2H), 1.00 (t,  $J = 7.03$  Hz, 3H).

[0258] **일반적 절차 E**

[0259] **실시예 6**

[0260] **화합물 10**

[0261] 부틸 [4-클로로-2-((4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐)설포닐)아미노)페닐](4-옥소피페리딘-1-일)포스피네이트



[0262]

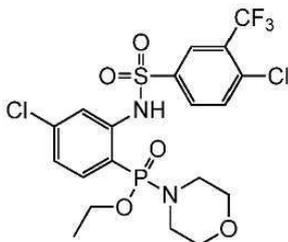
[0263]  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1ml) 중 **화합물 8**(65mg, 0.13 mmol),  $\text{SOCl}_2$ (1ml)의 용액을 2시간 동안 환류시켰다. 용매를 제거하고, 잔류물을 진공 중 건조시켰다.  $\text{Et}_3\text{N}$ (39mg, 0.39 mmol) 및  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1ml) 중 조질의 생성물 및 피페리딘-4-온을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 용매를 제거하고, **화합물 10**을 실리카겔( $\text{EtOAc}$  중 5% MeOH) 상에서의 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켰다.

[0264]  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  11.4 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.18(d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.95 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.77 (dd,  $J = 1.8, 5.1$  Hz, 1H), 7.60 (dd,  $J = 8.2, 13.6$  Hz, 1H), 7.24(d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 3.86 - 4.05 (m, 2H), 3.34 - 3.40 (m, 4H), 2.32 (t,  $J = 6.0$  Hz, 4H), 1.59 - 1.65 (m, 2H), 1.31 - 1.39 (m, 2H), 0.88 (t,  $J = 7.33$  Hz, 3H).

[0265] **실시예 6**에 기재된 바와 같이, **절차 E**에 따라서 **화합물 11** 및 **12**를 제조하였다.

[0266] **화합물 11**

[0267] 에틸 [4-클로로-2-((4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐)설포닐)아미노)페닐]몰폴린-4-일포스피네이트



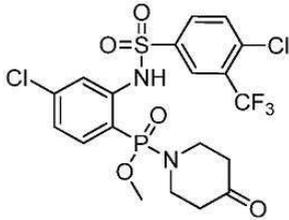
[0268]

[0269] **화합물 9**로부터 **화합물 11**(21mg)을 제조하였다.

[0270]  $^1\text{H}$  NMR(600MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 10.98 (br. s., 1H), 8.23 (s, 1H), 8.03 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 7.75 (d,  $J=5.0$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 7.18 - 7.40 (m, 2H), 7.10 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 3.77 - 4.09 (m, 2H), 3.41 - 3.71 (m, 4H), 2.78 - 3.18 (m, 4H), 1.12 - 1.45 (m,  $J=7.0$ , 7.0 Hz, 3H).

[0271] **화합물 12**

[0272] 메틸 [4-클로로-2-({[4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐]설포닐}아미노)페닐](4-옥소피페리딘-1-일)포스피네이트



[0273]

[0274] **화합물 4**로부터 **화합물 12**(8mg, 4%)를 제조하였다.

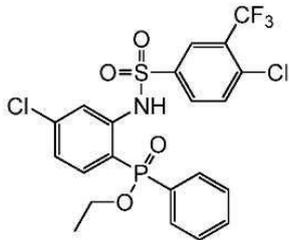
[0275]  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.22 (d, 1H), 8.03 (dd,  $J = 2.05$ , 8.51 Hz, 1H), 7.71 (dd,  $J = 1.91$ , 5.14 Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 8.51$  Hz, 1H), 7.32 (dd,  $J = 8.22$ , 13.50 Hz, 1H), 7.11 (dt,  $J = 2.05$ , 8.22 Hz, 1H), 3.63 (d,  $J = 11.44$  Hz, 3H), 3.27 - 3.40 (m, 4H), 2.38 (t,  $J = 6.02$  Hz, 4H).

[0276] 일반적 절차 F

[0277] 실시예 7

[0278] **화합물 13**

[0279] 에틸 (4-클로로-2-(4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐설포닐아미노)페닐)(페닐)포스피네이트



[0280]

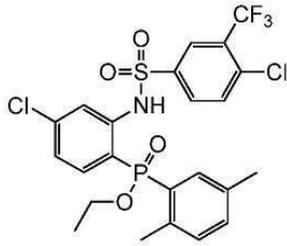
[0281] 밀봉된 관에서 톨루엔(3mℓ) 중 **중간생성물 1**(214 mg, 0.43 mmol), 에틸 페닐포스피네이트(73mg, 0.43 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (50mg, 0.043 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$ (131mg, 1.29 mmol)의 용액을 100℃에서 하룻밤 가열하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카겔 상에서의 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 **화합물 13**(81mg, 35%)을 수득하였다.

[0282]  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 11.23 (br. s., 1H), 8.14 (d,  $J = 2.05$  Hz, 1H), 7.74 - 7.96 (m, 2H), 7.59 - 7.73 (m, 1H), 7.33 - 7.57 (m, 5H), 7.29 (dd,  $J = 8.22$ , 12.91 Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 8.22$  Hz, 1H), 3.98 - 4.08 (m, 1H), 3.80 - 3.93 (m, 1H), 1.30 (t,  $J = 7.04$  Hz, 3H).

[0283] 실시예 7에 기재된 바와 같이, 절차 F에 따라서 **화합물 14** 및 **15**를 제조하였다.

[0284] **화합물 14**

[0285] 에틸 [4-클로로-2-({[4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐]설포닐}아미노)페닐](2,5-다이메틸페닐)포스피네이트



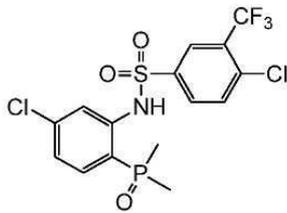
[0286]

[0287] **중간생성물 1**(200mg, 0.403 mmol) 및 에틸 (2,5-다이메틸페닐)포스피네이트(CAS 16391-16-5)(80mg, 0.403 mmol)로부터 **화합물 14**(78mg, 34%)를 제조하였다.

[0288]  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.54 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.05 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 2.20, 8.36 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 1.76, 4.40 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.22 Hz, 1H), 7.17 - 7.35 (m, 2H), 6.92 - 7.14 (m, 3H), 4.00 - 4.10 (m, 1H), 3.62 - 3.85 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.04 Hz, 3H).

[0289] **화합물 15**

[0290] 4-클로로-N-[5-클로로-2-(다이메틸포르포릴)페닐]-3-(트라이플루오로메틸)벤젠설포나미드



[0291]

[0292] **중간생성물 1**(210 mg, 0.423 mmol) 및 다이메틸포스핀 옥사이드(CAS 7211-39-4)(과잉량)로부터 **화합물 15**(34mg, 18%)를 제조하였다.

[0293]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.15 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 1.76, 8.50 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.50 Hz, 1H), 7.64 (br. s., 1H), 7.47 (dd, J = 8.35, 13.33 Hz, 1H), 7.22 (br. s., 1H), 1.68 (d, J = 13.77 Hz, 6H).

[0294] 일반적 절차 G

[0295] 실시예 8

[0296] **화합물 16**

[0297] [4-클로로-2-({[4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐] 설포닐}아미노)페닐]페닐포스핀산



[0298]

[0299]  $\text{CHCl}_3$ (3ml) 중 **화합물 13**(32mg, 0.059 mmol)의 용액에 TMSBr(1.5ml)을 실온에서 첨가하였다. 이 혼합물을 70°C에서 2시간 동안 가열한 후, 이 반응물을 수성  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ 로 반응중지시키고  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2×5ml)로 추출하였다. 유기층을 합하여 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고 나서 진공 중 농축시켰다. 조질의 잔류물을 실리카겔( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중 10% MeOH) 상에서의 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 **화합물 16**을 백색 고체로서 수득하였다(25mg, 83%).

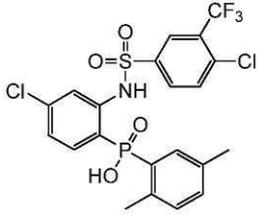
[0300]  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  8.13 (d, J = 1.76 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 1.91, 8.36 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.22 Hz, 1H), 7.52 - 7.63 (m, 2H), 7.40 - 7.50 (m, 2H), 7.24 - 7.34 (m, 1H), 7.17 (d, J = 5.28 Hz,

2H), 6.92 (d, J = 7.63 Hz, 1H).

[0301] 실시예 8에 기재된 바와 같이, 절차 G에 따라서 **화합물 17**을 제조하였다.

[0302] **화합물 17**

[0303] **[4-클로로-2-({[4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐]설포닐}아미노)페닐](2,5-다이메틸페닐)포스핀산**



[0304]

[0305] **화합물 14**로부터 **화합물 17**(38mg, 100%)을 제조하였다.

[0306]  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.09 (br. s., 1H), 7.96 (br. s., 1H), 7.77 (br. s., 1H), 7.67 (d, J = 8.22 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 12.91 Hz, 1H), 7.24 - 7.34 (m, 1H), 7.21 (d, J = 7.34 Hz, 1H), 6.98 - 7.14 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.15 (s., 3H).

[0307] **생물학적 데이터**

[0308]  $\text{CCR}_2$ 를 안정적으로 발현하는 HEK-Gqi5 세포를 (DMEM 고농도 글루코스, 10% FBS, 1% PSA, 400  $\mu\text{g}/\text{ml}$  제네티신 (geneticin) 및 50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  하이그로마이신 중에서 배양하였다. 적절한 양성 대조군인 케모카인(MCP-1, MIP1A 또는 RANTES)을 FLIPR<sup>Tetra</sup> 상에서 검정된 화합물-유발 칼슘 활성을 선별하기 위한 양성 대조군 작용제로서 이용하였다. EP3 및 멀티프로브(MultiPROBE) 로봇 액체 취급 시스템을 이용해서 384-웰 마이크로플레이트에 약물 플레이트를 준비하였다. 화합물을 합성하고  $\text{CCR}_2$  활성에 대해서 테스트하였다.

[0309] 표 1은 활성:  $\text{CCR}_2$  수용체 ( $\text{IC}_{50}$ )nM을 나타낸다.

표 1

화합물명	CCR <sub>2</sub> IC50 (nM)	CCR <sub>2</sub> %길항작용
에틸 [4-클로로-2-({[4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐]설폰일}아미노)페닐]메틸포스피네이트	159	80
4-클로로-N-{5-클로로-2-[메틸(몰폴린-4-일)포르포릴]페닐}-3-(트라이플루오로메틸)벤젠설폰아마이드	15	93
4-클로로-N-{5-클로로-2-[메틸(4-옥소피페리딘-1-일)포르포릴]페닐}-3-(트라이플루오로메틸)벤젠설폰아마이드	25	87
뷰틸 [4-클로로-2-({[4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐]설폰일}아미노)페닐](4-옥소피페리딘-1-일)포스피네이트	537	84
에틸 [4-클로로-2-({[4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐]설폰일}아미노)페닐]몰폴린-4-일포스피네이트	150	65
메틸 [4-클로로-2-({[4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐]설폰일}아미노)페닐](4-옥소피페리딘-1-일)포스피네이트	124	95
4-클로로-N-[5-클로로-2-(다이메틸포르포릴)페닐]-3-(트라이플루오로메틸)벤젠설폰아마이드	125	92

[0310]