

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6754779号  
(P6754779)

(45) 発行日 令和2年9月16日(2020.9.16)

(24) 登録日 令和2年8月26日(2020.8.26)

(51) Int. Cl.	F I		
<b>C07C 317/50</b> (2006.01)	C O 7 C	317/50	C S P
<b>A61K 45/00</b> (2006.01)	A 6 1 K	45/00	
<b>A61P 1/04</b> (2006.01)	A 6 1 P	1/04	
<b>A61P 25/00</b> (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
<b>A61P 17/06</b> (2006.01)	A 6 1 P	17/06	

請求項の数 22 (全 39 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-563241 (P2017-563241)  
 (86) (22) 出願日 平成28年6月3日(2016.6.3)  
 (65) 公表番号 特表2018-524293 (P2018-524293A)  
 (43) 公表日 平成30年8月30日(2018.8.30)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2016/062696  
 (87) 国際公開番号 W02016/193459  
 (87) 国際公開日 平成28年12月8日(2016.12.8)  
 審査請求日 令和1年5月29日(2019.5.29)  
 (31) 優先権主張番号 15170763.5  
 (32) 優先日 平成27年6月5日(2015.6.5)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 欧州特許庁(EP)

(73) 特許権者 517419629  
 リード ファーマ ホールディング ビー  
 . プイ.  
 オランダ国5349アーベール オス. クロ  
 ーステル ストラート9エールカー  
 (73) 特許権者 504456798  
 サノファイ  
 SANOFI  
 フランス国、エフ-75008・パリ、リ  
 ュ・ラ・ボエティ・54  
 54 rue La Boeetie,  
 F-75008 Paris, France  
 (74) 代理人 100085545  
 弁理士 松井 光夫

最終頁に続く

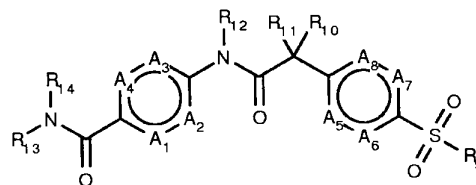
(54) 【発明の名称】 RORガンマ (ROR $\gamma$ ) モジュレーター

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iに従う化合物又はその医薬的に許容される塩、

【化1】



(式I)

ここで、

A<sub>1</sub> ~ A<sub>8</sub>はそれぞれ、N又はCR<sub>1</sub> ~ CR<sub>8</sub>であり、ただし、A<sub>1</sub> ~ A<sub>4</sub>の4つのうちの2つ以下が同時にNであり得、A<sub>5</sub> ~ A<sub>8</sub>の4つのうちの2つ以下が同時にNであり得る；

R<sub>1</sub> ~ R<sub>8</sub>は、独立にH、ハロゲン、アミノ、C(1~3)アルコキシ、(ジ)C(1~3)アルキルアミノ又はC(1~6)アルキルである；

R<sub>9</sub>は、C(1~6)アルキルである；

R<sub>10</sub>及びR<sub>11</sub>は、独立にH、F、メチル、エチル、ヒドロキシ又はメトキシであり、又はR<sub>10</sub>及びR<sub>11</sub>が一緒になってカルボニルであり、アルキル基は、存在するならば、該アルキル

基にそれぞれ結合している 1 以上の水素原子が任意的に1以上のFで置換されていてもよい ;

$R_{12}$  は、H又はC(1~6)アルキルである ;

$R_{13}$  は、C(3~6)シクロアルキル、C(3~6)シクロアルキルC(1~3)アルキル、C(2~5)ヘテロシクロアルキル、C(2~5)ヘテロシクロアルキルC(1~3)アルキル、C(6~10)アリーール、C(6~10)アリーールC(1~3)アルキル、C(1~9)ヘテロアリーール又はC(1~9)ヘテロアリーールC(1~3)アルキルであり、全ての基は任意的に、1以上のハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、C(1~3)アルコキシ、C(1~3)アルコキシカルボニル、(ジ)C(1~3)アルキルアミノ又はC(1~3)アルキルで置換されていてもよい ;

$R_{14}$  は、H、C(1~6)アルキル、C(2~6)アルケニル、C(3~6)シクロアルキル、C(3~6)シクロアルキルC(1~3)アルキル、C(2~5)ヘテロシクロアルキル、C(2~5)ヘテロシクロアルキルC(1~3)アルキル、C(6~10)アリーール、C(6~10)アリーールC(1~3)アルキル、C(1~9)ヘテロアリーール又はC(1~9)ヘテロアリーールC(1~3)アルキルであり、全ての基は任意的に、1以上のハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、C(1~3)アルコキシ、C(1~3)アルコキシカルボニル、(ジ)C(1~3)アルキルアミノ又はC(1~3)アルキルで置換されていてもよい ;

又は $R_{13}$ 及び $R_{14}$ は、縮合され、そして、C(1~6)アルキル又はC(2~6)アルケニルである $R_{13}$ を $R_{14}$ の定義における独立の置換基と結合することにより、5~7個の原子を有する環を形成し、全ての基は任意的に、1以上のハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、C(1~3)アルコキシ、C(1~3)アルコキシカルボニル、(ジ)C(1~3)アルキルアミノ又はC(1~3)アルキルで置換されていてもよい、

ここで、

i) 語「C(1~9)ヘテロアリーール」は、1~9個の炭素原子及び1~4個のヘテロ原子を有する芳香族基を意味し、該基は、可能ならば窒素原子を介して、又は炭素原子を介して結合されていてもよく、該基において、炭素原子にそれぞれ結合している 1 以上の水素原子は任意的に、1以上のハロゲン原子又はメチル基で置換されていてもよい ;

ii) 語「C(2~5)ヘテロシクロアルキル」は、2~5個の炭素原子及び1~3個のヘテロ原子を有する飽和環状炭化水素を意味し、該基は、可能ならば窒素原子を介して、又は炭素原子を介して結合されていてもよく、該基において、炭素原子にそれぞれ結合している 1 以上の水素原子は任意的に、1以上のハロゲン原子又はメチル基で置換されていてもよい ;並びに、

iii) 語「ヘテロ原子」は、窒素原子、硫黄原子又は酸素原子を意味する。

【請求項 2】

$A_1 \sim A_8$  がそれぞれ、 $CR_1 \sim CR_8$  である、請求項 1 に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 3】

$A_1 \sim A_8$  のうちの 1 つがNであり、残りがそれぞれ $CR_1 \sim CR_8$  である、請求項 1 に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 4】

$A_1$  又は $A_2$  がNであり、 $A_1 \sim A_8$  における残りがそれぞれ $CR_1 \sim CR_8$  である、請求項 1 に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 5】

$A_6$  又は $A_7$  がNであり、 $A_1 \sim A_8$  における残りがそれぞれ $CR_1 \sim CR_8$  である、請求項 1 に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 6】

$R_1 \sim R_8$  が独立にH、ハロゲン又はメチルである、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 7】

$R_9$  がC(1~3)アルキルである、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

10

20

30

40

50

## 【請求項 8】

$R_{10}$ 及び $R_{11}$ が両方ともHである、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

## 【請求項 9】

$R_{12}$ がHである、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

## 【請求項 10】

$R_{13}$ がC(3~6)シクロアルキル、C(3~6)シクロアルキルC(1~3)アルキル、C(2~5)ヘテロシクロアルキル、C(4)ヘテロシクロアルキルC(1~3)アルキル、C(6)アリーール、C(6)アリーールC(1~3)アルキル、C(1~5)ヘテロアリーール又はC(1~5)ヘテロアリーールC(1~3)アルキルであり、全ての基は任意的に1以上のハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、C(1~3)アルコキシ、C(1~3)アルコキシカルボニル、(ジ)C(1~3)アルキルアミノ又はC(1~3)アルキルで置換されていてもよい、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

10

## 【請求項 11】

$R_{14}$ がH、C(1~6)アルキル、C(2~6)アルケニル、C(3~6)シクロアルキル、C(3~6)シクロアルキルC(1~3)アルキル、C(4)ヘテロシクロアルキル、C(2~5)ヘテロシクロアルキルC(1~3)アルキル、C(6)アリーール、C(6)アリーールC(1~3)アルキル、C(1~5)ヘテロアリーール又はC(1~5)ヘテロアリーールC(1~3)アルキルであり、全ての基は任意的に1以上のハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、C(1~3)アルコキシ、C(1~3)アルコキシカルボニル、(ジ)C(1~3)アルキルアミノ又はC(1~3)アルキルで置換されていてもよい、

20

ここで、語「C(1~5)ヘテロアリーール」は、1~5個の炭素原子及び1~4個のヘテロ原子を有する芳香族基を意味し、該基は、可能ならば窒素原子を介して、又は炭素原子を介して結合されていてもよく、該基において、炭素原子にそれぞれ結合している1以上の水素原子は任意的に、1以上のハロゲン原子又はメチル基で置換されていてもよい、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

## 【請求項 12】

$R_{13}$ 及び $R_{14}$ が縮合され、そして、C(1~6)アルキル又はC(2~6)アルケニルである $R_{13}$ を、C(3~6)シクロアルキル、C(3~6)シクロアルキルC(1~3)アルキル、C(2~5)ヘテロシクロアルキル、C(2~5)ヘテロシクロアルキル-C(1~3)アルキル、C(6)アリーール、C(6)アリーールC(1~3)アルキル、C(1~5)ヘテロアリーール又はC(1~5)ヘテロアリーール-C(1~3)アルキルから選択される独立の $R_{14}$ 置換基と結合することにより、5~7個の原子を有する環を形成し、全ての基は任意的に1以上のハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、C(1~3)アルコキシ、C(1~3)アルコキシカルボニル、(ジ)C(1~3)アルキルアミノ又はC(1~3)アルキルで置換されていてもよい、

30

ここで、語「C(1~5)ヘテロアリーール」は、1~5個の炭素原子及び1~4個のヘテロ原子を有する芳香族基を意味し、該基は、可能ならば窒素原子を介して、又は炭素原子を介して結合されていてもよく、該基において、炭素原子にそれぞれ結合している1以上の水素原子は任意的に、1以上のハロゲン原子又はメチル基で置換されていてもよい、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

40

## 【請求項 13】

下記群から選択される、請求項 1 に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩、

4-{2-[4-(エタンシルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-メチル-N-(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)ベンズアミド；

N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-{2-[4-(エタンシルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-エチルベンズアミド；

4-{2-[4-(エタンシルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-エチル-N-(3-メチル-1,2-オキサゾール-5-イル)ベンズアミド；

4-{2-[4-(エタンシルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-エチル-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ベンズアミド；

50

4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-  
 イル)-N-プロピルベンズアミド ;  
 N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセト  
 アミド}-N-プロピルベンズアミド ;  
 4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-エチル-2-フルオロ-N-フェニル  
 ベンズアミド ;  
 4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-エチル-3-フルオロ-N-フェニル  
 ベンズアミド ;  
 2-クロロ-4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-エチル-N-フェニルベ  
 ンズアミド ; 10  
 4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-エチル-N-(1,2-オキサゾール-3-  
 イル)ベンズアミド ;  
 4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-フェニル-N-(2,2,2-トリフルオ  
 ロエチル)ベンズアミド ;  
 4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-エチル-3-メチル-N-フェニルベ  
 ンズアミド ;  
 N-(4-メチル-5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]  
 アセトアミド}-N-エチルベンズアミド ;  
 N-(ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトア  
 ミド}-N-エチルベンズアミド ; 20  
 4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-エチル-2-メチル-N-フェニルベ  
 ンズアミド ;  
 N-tert-ブチル-4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-フェニルベンズ  
 アミド ;  
 4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-(4-メチルフェニル)-N-[2-(オキ  
 ソラン-2-イル)プロパン-2-イル]ベンズアミド ;  
 4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-[2-(オキサラン-2-イル)プロパ  
 ン-2-イル]-N-フェニルベンズアミド ;  
 N-シクロプロピル-4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-フェニルベン  
 ズアミド ; 30  
 N-シクロブチル-4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-フェニルベンズ  
 アミド ;  
 N-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-  
 N-フェニルベンズアミド ;  
 4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-フェニル-N-(1,1,1-トリフルオ  
 ロプロパン-2-イル)ベンズアミド  
 4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-メチル-N-(ピリジン-2-イル)ベ  
 ンズアミド ;  
 6-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-エチル-N-フェニルピリジン-3-  
 カルボキサミド ; 40  
 N-ベンジル-4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-プロピルベンズアミ  
 ド ;  
 N-ベンジル-4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-メチルベンズアミド  
 ;  
 N-(シクロプロピルメチル)-4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-プロ  
 ピルベンズアミド ;  
 2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]-N-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-カルボニル  
 )フェニル]アセトアミド ;  
 2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]-N-[4-(2-フェニルピロリジン-1-カルボニル)フェニ  
 ル]アセトアミド ; 50

- 4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-メチル-N-フェニルベンズアミド ;
- 4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-プロピル-N-(ピリジン-3-イル)ベンズアミド ;
- 4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-エチル-N-(ピリジン-3-イル)ベンズアミド ;
- 2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]-N-[4-(2-フェニルピペリジン-1-カルボニル)フェニル]アセトアミド ;
- 4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-エチル-N-フェニルベンズアミド ;
- N,N-ジシクロブチル-4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}ベンズアミド ;
- 4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-エチル-N-[(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)メチル]ベンズアミド ;
- 4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-(フラン-2-イルメチル)-N-メチルベンズアミド ;
- N,N-ジベンジル-4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}ベンズアミド ;
- 4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-(オキサラン-3-イル)-N-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド ;
- N-シクロプロピル-4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド ;
- N-シクロブチル-4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド ;
- 4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-N-(4-メチルフェニル)ベンズアミド ;
- 4-{2-[6-(エタンスルホニル)ピリジン-3-イル]アセトアミド}-N-エチル-2-フルオロ-N-フェニルベンズアミド ;
- N-tert-ブチル-4-{2-[6-(エタンスルホニル)ピリジン-3-イル]アセトアミド}-N-フェニルベンズアミド ; 及び
- 2-クロロ-4-{2-[6-(エタンスルホニル)ピリジン-3-イル]アセトアミド}-N-エチル-N-フェニルベンズアミド。

【請求項 1 4】

治療での使用のための、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 1 5】

ROR 媒介性の疾病又は症状の処置のための、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 1 6】

ROR 媒介性の自己免疫疾患、ROR 媒介性の炎症疾患、又はROR 媒介性の感染疾患の処置のための、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 1 7】

関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患、クローン病及び多発性硬化症の処置のための、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 1 8】

変形性関節症及び喘息の処置のための、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 1 9】

粘膜リーシュマニア症の処置のための、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

## 【請求項 20】

川崎病及び橋本甲状腺炎の処置のための、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

## 【請求項 21】

請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物又はその医薬的に許容される塩と 1 以上の医薬的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

## 【請求項 22】

少なくとも 1 つの追加の治療的に活性な剤をさらに含む、請求項 21 に記載の医薬組成物。

## 【発明の詳細な説明】

10

## 【技術分野】

## 【0001】

レチノイン酸受容体関連オーファン受容体 (ROR $\alpha$ ) は、T<sub>H</sub>17 細胞の成長の主要な調節因子として作用するが、T<sub>H</sub>17 でない IL-17 産生細胞、例えば T-細胞における重要な成分としても作用する。ROR 遺伝子ファミリーは、核内ホルモン受容体スーパーファミリーの一部であり、3 のメンバー (ROR $\alpha$ 、ROR $\beta$  及び ROR $\gamma$ ) から成る。各遺伝子は、第一に N-末端配列が異なる、種々のアイソフォームで発現される。ROR $\alpha$  の 2 のアイソフォーム、すなわち ROR $\alpha$ 1 及び ROR $\alpha$ 2 (ROR $\alpha$  としても知られる) が同定されている。用語 ROR は、本明細書では、ROR $\alpha$ 1 及び / 又は ROR $\alpha$ 2 の両方を記載するために使用される。

20

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0002】

本発明は、4-[2-(4-スルホニルフェニル)アセトアミド]ベンズアミド骨格を有する新規の ROR モジュレーター、それを含む医薬組成物、及び上記化合物を ROR 媒介性の疾病又は症状、特に自己免疫疾患及び炎症疾患の処置に使用する方法に関する。

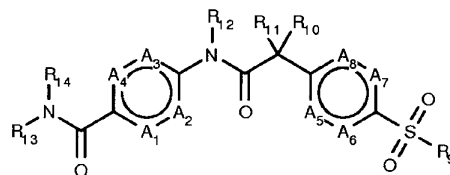
## 【課題を解決するための手段】

## 【0003】

本発明は、式 I に従う化合物又はその医薬的に許容される塩に関する。

## 【0004】

30



(式 I)

## 【0005】

式 I 中、

40

- A<sub>1</sub> ~ A<sub>8</sub> はそれぞれ、N 又は CR<sub>1</sub> ~ CR<sub>8</sub> であり、ただし、A<sub>1</sub> ~ A<sub>4</sub> の 4 つのうちの 2 つ以下が同時に N であり得、A<sub>5</sub> ~ A<sub>8</sub> の 4 のうちの位置 A の 2 つ以下が同時に N であり得る；
- R<sub>1</sub> ~ R<sub>8</sub> は、独立に H、ハロゲン、アミノ、C(1~3)アルコキシ、(ジ)C(1~3)アルキルアミノ又は C(1~6)アルキルである；
- R<sub>9</sub> は、C(1~6)アルキルである；
- R<sub>10</sub> 及び R<sub>11</sub> は、独立に H、F、メチル、エチル、ヒドロキシ又はメトキシであり、又は R<sub>10</sub> 及び R<sub>11</sub> が一緒になってカルボニルであり、アルキル基は、存在するならば、該アルキル基にそれぞれ結合している 1 以上の水素原子が任意的に 1 以上の F で置換されていてもよい；
- R<sub>12</sub> は、H 又は C(1~6)アルキルである；

50

-  $R_{13}$ は、C(3~6)シクロアルキル、C(3~6)シクロアルキルC(1~3)アルキル、C(2~5)ヘテロシクロアルキル、C(2~5)ヘテロシクロアルキルC(1~3)アルキル、C(6~10)アリーール、C(6~10)アリーールC(1~3)アルキル、C(1~9)ヘテロアリーール又はC(1~9)ヘテロアリーールC(1~3)アルキルであり、全ての基は任意的に、1以上のハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、C(1~3)アルコキシ、C(1~3)アルコキシカルボニル、(ジ)C(1~3)アルキルアミノ又はC(1~3)アルキルで置換されていてもよい；

-  $R_{14}$ は、H、C(1~6)アルキル、C(2~6)アルケニル、C(3~6)シクロアルキル、C(3~6)シクロアルキルC(1~3)アルキル、C(2~5)ヘテロシクロアルキル、C(2~5)ヘテロシクロアルキルC(1~3)アルキル、C(6~10)アリーール、C(6~10)アリーールC(1~3)アルキル、C(1~9)ヘテロアリーール又はC(1~9)ヘテロアリーールC(1~3)アルキルであり、全ての基は任意的に、1以上のハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、C(1~3)アルコキシ、C(1~3)アルコキシカルボニル、(ジ)C(1~3)アルキルアミノ又はC(1~3)アルキルで置換されていてもよい；

- 又は $R_{13}$ 及び $R_{14}$ は、縮合され、そして、C(1~6)アルキル又はC(2~6)アルケニルである $R_{13}$ を $R_{14}$ の定義における独立の置換基と結合することにより、5~7個の原子を有する環を形成し、全ての基は任意的に、1以上のハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、C(1~3)アルコキシ、C(1~3)アルコキシカルボニル、(ジ)C(1~3)アルキルアミノ又はC(1~3)アルキルで置換されていてもよい。

#### 【0006】

本明細書において使用される場合に、C(1~6)アルキルと言う語は、1~6個の炭素原子を有する分岐された又は分岐されていないアルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル及びn-ヘキシルを意味する。炭素原子にそれぞれ結合している1以上の水素原子は任意的に、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよい。

#### 【0007】

本明細書において使用される場合に、C(1~3)アルキルと言う語は、1~3個の炭素原子を有するアルキル基、すなわちメチル、エチル、プロピル又はイソプロピルを意味する。炭素原子にそれぞれ結合している1以上の水素原子は任意的に、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよい。

#### 【0008】

本明細書において使用される場合に、C(2~6)アルケニルと言う語は、2~6個の炭素原子を有する分岐された又は分岐されていないアルケニル基、例えば4-ヘキセニル、ブタ-2-エニル、1-メチレンプロピル、2-プロペニル(アリル)及びエテニル(ビニル)を意味する。炭素原子にそれぞれ結合している1以上の水素原子は任意的に、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよい。

#### 【0009】

本明細書において使用される場合に、C(6~10)アリーールと言う語は、6~10個の炭素原子を有する芳香族炭化水素基、例えばフェニル又はナフチルを意味する。炭素原子にそれぞれ結合している1以上の水素原子は任意的に、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよい。

#### 【0010】

本明細書において使用される場合に、C(6~10)アリーールC(1~3)アルキルと言う語は、C(6~10)アリーール基が結合したC(1~3)アルキル基を意味し、両方の基は、先に定義されたのと同じ意味を有する。

#### 【0011】

本明細書において使用される場合に、C(6)アリーールと言う語は、6個の炭素原子を有する芳香族炭化水素基、すなわちフェニルを意味する。炭素原子にそれぞれ結合している1以上の水素原子は任意的に、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよい。

#### 【0012】

本明細書において使用される場合に、C(6)アリーールC(1~3)アルキルと言う語は、C(6)

アリール基が結合したC(1~3)アルキル基を意味し、両方の基は、先に定義されたのと同じ意味を有する。

【0013】

本明細書において使用される場合に、ヘテロ原子と言う語は、窒素原子、硫黄原子又は酸素原子を指す。

【0014】

本明細書において使用される場合に、アミノと言う語は、NH<sub>2</sub>基を指す。

【0015】

本明細書において使用される場合に、C(1~9)ヘテロアリールと言う語は、1~9個の炭素原子及び1~4個のヘテロ原子を有する芳香族基を意味し、可能ならば窒素原子を介して、又は炭素原子を介して結合され得る。例は、イミダゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、フリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、テトラゾリル、オキサゾール、チアゾール及びキノリルを包含する。炭素原子にそれぞれ結合している1以上の水素原子は任意的に、1以上のハロゲン原子又はメチル基で置換されていてもよい。

10

【0016】

本明細書において使用される場合に、C(1~9)ヘテロアリールC(1~3)アルキルと言う語は、C(1~9)ヘテロアリール基が結合したC(1~3)アルキル基を意味し、両方の基は、先に定義されたのと同じ意味を有する。

【0017】

本明細書において使用される場合に、C(1~5)ヘテロアリールと言う語は、1~5個の炭素原子及び1~4個のヘテロ原子を有する芳香族基を意味し、可能ならば窒素原子を介して、又は炭素原子を介して結合され得る。例は、イミダゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、フリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル及びテトラゾリルを包含する。炭素原子にそれぞれ結合している1以上の水素原子は任意的に、1以上のハロゲン原子又はメチル基で置換されていてもよい。

20

【0018】

本明細書において使用される場合に、C(1~5)ヘテロアリールC(1~3)アルキルと言う語は、C(1~5)ヘテロアリール基が結合したC(1~3)アルキル基を意味し、両方の基は、先に定義されたのと同じ意味を有する。

【0019】

本明細書において使用される場合に、C(3~6)シクロアルキルと言う語は、3~6個の炭素原子を有する飽和環状炭化水素、すなわちシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルを意味する。炭素原子にそれぞれ結合している1以上の水素原子は任意的に、1以上のハロゲン原子又はメチル基で置換されていてもよい。

30

【0020】

本明細書において使用される場合に、C(3~6)シクロアルキルC(1~3)アルキルと言う語は、C(3~6)シクロアルキル基が結合したC(1~3)アルキル基を意味し、両方の基は、先に定義されたのと同じ意味を有する。例は、シクロプロピルメチルである。

【0021】

本明細書において使用される場合に、C(2~5)ヘテロシクロアルキルと言う語は、2~5個の炭素原子及び1~3個のヘテロ原子を有する飽和環状炭化水素を意味し、可能ならば窒素原子を介して、又は炭素原子を介して結合され得る。例は、ピペラジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、モルフォリニル、オキサニル及びピロリジニルを包含する。炭素原子にそれぞれ結合している1以上の水素原子は任意的に、1以上のハロゲン原子又はメチル基で置換されていてもよい。

40

【0022】

本明細書において使用される場合に、C(4)ヘテロシクロアルキルと言う語は、4個の炭素原子及び1~3個のヘテロ原子を有する飽和環状炭化水素を意味し、可能ならば窒素原子を介して、又は炭素原子を介して結合され得る。例は、ピペラジニル、オキサニル及びピロリジニルを包含する。炭素原子にそれぞれ結合している1以上の水素原子は任意的に

50



、1以上のハロゲン原子又はメチル基で置換されていてもよい。

【0023】

本明細書において使用される場合に、C(2~5)ヘテロシクロアルキルC(1~3)アルキルと言う語は、C(2~5)ヘテロシクロアルキル基が結合したC(1~3)アルキル基を意味し、両方の基は、先に定義されたのと同じ意味を有する。

【0024】

本明細書において使用される場合に、C(4)ヘテロシクロアルキルC(1~3)アルキルと言う語は、C(4)ヘテロシクロアルキル基が結合したC(1~3)アルキル基を意味し、両方の基は、先に定義されたのと同じ意味を有する。

【0025】

本明細書において使用される場合に、(ジ)C(1~3)アルキルアミノと言う語は、C(1~3)アルキル基でモノ置換された又はジ置換されたアミノ基を意味し、C(1~3)アルキル基は、先に定義されたのと同じ意味を有する。

【0026】

C(1~3)アルコキシと言う語は、1~3個の炭素原子を有するアルコキシ基を意味し、アルキル部分は、分岐され又は分岐されていない。炭素原子にそれぞれ結合している1以上の水素原子は任意的に、1以上のFで置換されていてもよい。

【0027】

C(1~3)アルコキシカルボニルと言う語は、C(1~3)アルコキシで置換されたカルボニル基を意味し、C(1~3)アルコキシは、先に定義されたのと同じ意味を有する。

【0028】

本明細書において使用される場合に、ハロゲンと言う語は、Cl又はFを意味する。

【0029】

多官能基に関する上記定義において、結合点は最後の基にある。

【0030】

置換基の定義において、上記置換基の「アルキル基の全て」が任意的に置換されていてもよいことが示されるとき、これはまた、アルコキシ基のアルキル部分を包含する。

【0031】

用語「置換された」は、指定された1又は複数の原子上の1以上の水素が、示された基から選択されるものによって置き換えられることを意味する。ただし、存在する状況下での上記指定された原子の通常の原子価は超えられず、また、上記置換は、安定な化合物を結果する。置換基及び/又は変数の組合せは、そのような組合せが安定な化合物を結果する場合にのみ許される。「安定な化合物」又は「安定な構造」は、反応混合物から有用な純度への単離及び有効な治療剤への調合に耐えるのに十分強い(robust)化合物又は構造として定義される。

【0032】

用語「任意的に置換されていてもよい」は、特定の基、ラジカル又は部分による任意的な置換を意味する。

【0033】

用語「医薬的に許容される塩」は、医学的判断の範囲内で、ヒト及びそれより下等の動物の組織のために、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などを伴わないで接触使用するのに適し、かつ妥当なベネフィット/リスク比に見合う塩を表わす。医薬的に許容される塩は、当該分野において周知である。上記塩は、本発明の化合物の最終の単離及び精製の間で得られ得、又は遊離塩基の官能性を、適切な無機酸、例えば塩酸、リン酸又は硫酸と、あるいは有機酸、例えばアスコルビン酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、マレイン酸、マロン酸、フマル酸、グリコール酸、コハク酸、プロピオン酸、酢酸、メタンスルホン酸などと反応させることにより別個に得られ得る。上記酸の官能性は、有機又は無機塩基、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムと反応され得る。

【0034】

1つの実施態様において、本発明は、式Iに従う化合物に関し、ここで、

10

20

30

40

50

- $A_1 \sim A_4$ はそれぞれ $CR_1 \sim CR_4$ である；
- 又は、 $A_1$ 及び $A_4$ はそれぞれ $CR_1$ 及び $CR_4$ であり、 $A_2$ 又は $A_3$ はNであり、残りがそれぞれ $CR_2$ 又は $CR_3$ である；
- $A_5 \sim A_8$ はそれぞれ $CR_5 \sim CR_8$ である、
- 又は $A_5$ 及び $A_8$ はそれぞれ $CR_1$ 及び $CR_4$ であり、 $A_6$ 又は $A_7$ はNであり、残りがそれぞれ $CR_6$ 又は $CR_7$ である；
- $R_1 \sim R_4$ は、独立にH、ハロゲン又はC(1~6)アルキルである；
- $R_5 \sim R_8$ は、独立にHである；
- $R_9$ は、C(1~3)アルキルである；
- $R_{10}$ 及び $R_{11}$ は、独立にHである；
- $R_{12}$ は、Hである；
- $R_{13}$ は、C(3~6)シクロアルキル、C(3~6)シクロアルキルC(1~3)アルキル、C(2~5)ヘテロシクロアルキルC(1~3)アルキル、C(6~10)アリール、C(6~10)アリールC(1~3)アルキル、C(1~9)ヘテロアリール又はC(1~9)ヘテロアリールC(1~3)アルキルであり、全ての基は任意的に1以上のC(1~3)アルキルで置換されていてもよい；
- $R_{14}$ は、C(1~6)アルキル、C(2~6)アルケニル、C(3~6)シクロアルキル、C(2~5)ヘテロシクロアルキル、C(6~10)アリール又はC(6~10)アリールC(1~3)アルキルであり、全ての基は任意的に1以上のハロゲン、ヒドロキシ又はC(1~3)アルキルで置換されていてもよい；
- 又は $R_{13}$ 及び $R_{14}$ は、縮合され、そして、C(1~6)アルキル又はC(2~6)アルケニルである $R_{13}$ をC(6~10)アリール又はC(6~10)アリールC(1~3)アルキルである $R_{14}$ の定義内の独立した置換基と結合することにより、5~7の原子を有する環を形成する。

10

20

## 【0035】

他の実施態様において、本発明は、式Iに従う化合物に関し、ここで、

- $A_1 \sim A_4$ はそれぞれ $CR_1 \sim CR_4$ である；
- 又は、 $A_1$ 及び $A_4$ はそれぞれ $CR_1$ 及び $CR_4$ であり $A_2$ 又は $A_3$ がNであり、残りがそれぞれ $CR_2$ 又は $CR_3$ である；
- $A_5 \sim A_8$ はそれぞれ $CR_5 \sim CR_8$ である；
- 又は、 $A_5$ 及び $A_8$ はそれぞれ $CR_1$ 及び $CR_4$ であり、 $A_6$ 又は $A_7$ がNであり、残りがそれぞれ $CR_6$ 又は $CR_7$ であり； $R_1 \sim R_4$ が独立にH、Cl、F又はメチルであり；
- $R_5 \sim R_8$ は、独立にHである；
- $R_9$ は、エチルである；
- $R_{10}$ 及び $R_{11}$ は、独立にHである；
- $R_{12}$ は、Hである；
- $R_{13}$ は、シクロブチル、シクロプロピルメチル、オキサニルプロパニル、フェニル、ベンジル、オキサゾリル、ピラゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、ピリジニル、オキサゾリルメチル又はフラニルメチルであり、全ての基は任意的に1以上のメチルで置換されていてもよい；
- $R_{14}$ は、メチル、エチル、tert-ブチル、ヒドロキシプロピル、プロピル、シクロプロピル、シクロブチル、オキサニル、フェニル又はベンジルであり、全ての基は任意的に1以上のF又はメチルで置換されていてもよい；
- 又は、 $R_{13}$ 及び $R_{14}$ は、縮合され、そして1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、フェニルピロリジン又はフェニルピペリジンを形成する。

30

40

## 【0036】

1つの実施態様において、本発明は、式Iに従う化合物に関し、ここで、

- $A_1 \sim A_4$ はそれぞれ $CR_1 \sim CR_4$ である；
- $A_5$ 及び $A_8$ はそれぞれ $CR_5$ 及び $CR_8$ である；
- $A_6$ 又は $A_7$ はNであり、残りがそれぞれ $CR_6$ 又は $CR_7$ である；
- $R_1 \sim R_4$ は独立にH又はハロゲンである；
- $R_5 \sim R_8$ は独立にHである；

50

- R<sub>9</sub>はC(1~3)アルキルである；
- R<sub>10</sub>及びR<sub>11</sub>は独立にHである；
- R<sub>12</sub>は、Hである；
- R<sub>13</sub>は、C(6~10)アリールである；及び
- R<sub>14</sub>は、C(1~6)アルキルである。

## 【0037】

他の実施態様において、本発明は、式Iに従う化合物に関し、ここで、

- A<sub>1</sub>~A<sub>4</sub>はそれぞれCR<sub>1</sub>~CR<sub>4</sub>である；
- A<sub>5</sub>及びA<sub>8</sub>はそれぞれCR<sub>5</sub>及びCR<sub>8</sub>である；
- A<sub>6</sub>又はA<sub>7</sub>はNであり、残りがそれぞれCR<sub>6</sub>又はCR<sub>7</sub>である；
- R<sub>1</sub>~R<sub>4</sub>は、独立にH、Cl又はFである；
- R<sub>5</sub>~R<sub>8</sub>は、独立にHである；
- R<sub>9</sub>はエチルである；
- R<sub>10</sub>及びR<sub>11</sub>は独立にHである；
- R<sub>12</sub>は、Hである；
- R<sub>13</sub>は、フェニルである；及び
- R<sub>14</sub>は、エチル又はtert-ブチルである。

10

## 【0038】

1つの実施態様において、本発明は、式Iに従う化合物に関し、ここでA<sub>1</sub>~A<sub>4</sub>がそれぞれCR<sub>1</sub>~CR<sub>4</sub>である。

20

## 【0039】

他の実施態様において、本発明は、式Iに従う化合物に関し、ここでA<sub>5</sub>~A<sub>8</sub>がそれぞれCR<sub>5</sub>~CR<sub>8</sub>である。

## 【0040】

他の実施態様において、本発明は、式Iに従う化合物に関し、ここでA<sub>1</sub>~A<sub>8</sub>がそれぞれ、CR<sub>1</sub>~CR<sub>8</sub>である。

## 【0041】

他の実施態様において、本発明は、式Iに従う化合物に関し、ここで、A<sub>1</sub>~A<sub>8</sub>のうちの1つがNであり、残りがそれぞれCR<sub>1</sub>~CR<sub>8</sub>である。他の実施態様において、本発明は、式Iに従う化合物に関し、ここで、A<sub>1</sub>又はA<sub>2</sub>がNであり、A<sub>1</sub>~A<sub>8</sub>の残りがそれぞれCR<sub>1</sub>~CR<sub>8</sub>である。

30

## 【0042】

他の実施態様において、本発明は、式Iに従う化合物に関し、ここで位置A<sub>6</sub>又はA<sub>7</sub>がNであり、A<sub>1</sub>~A<sub>8</sub>における残りの位置AがCR<sub>1</sub>~CR<sub>8</sub>である。他の実施態様において、本発明は、式Iに従う化合物に関し、ここでR<sub>1</sub>~R<sub>8</sub>は独立にH、ハロゲン、メトキシ又はメチルである。

## 【0043】

さらに他の実施態様において、本発明は、式Iに従う化合物に関し、ここでR<sub>1</sub>~R<sub>8</sub>が独立にH、ハロゲン又はメチルである。

## 【0044】

他の実施態様において、本発明は、式Iに従う化合物に関し、ここでR<sub>1</sub>~R<sub>4</sub>における全ての位置RがHである。

40

## 【0045】

他の実施態様において、本発明は、式Iに従う化合物に関し、ここでR<sub>1</sub>~R<sub>4</sub>における全ての位置Rがハロゲン又はメチルである。

## 【0046】

さらに他の実施態様において、本発明は、式Iに従う化合物に関し、ここでR<sub>8</sub>がメチルであり、R<sub>5</sub>~R<sub>7</sub>における全ての位置RがHである。

## 【0047】

他の実施態様において、本発明は、式Iに従う化合物に関し、ここでR<sub>5</sub>~R<sub>8</sub>における全

50

ての位置RがHである。

【0048】

さらに他の実施態様において、本発明は、式Iに従う化合物に関し、ここで $R_1 \sim R_8$ における全ての位置RがHである。

【0049】

1つの実施態様において、本発明はまた、式Iに従う化合物に関し、ここで $R_9$ がC(1~3)アルキルである。

【0050】

他の実施態様において、本発明はまた、式Iに従う化合物に関し、ここで $R_9$ がエチルである。

10

【0051】

1つの実施態様において、本発明は、式Iに従う化合物に関し、ここで $R_{10}$ 及び $R_{11}$ が独立にH、メチル又はヒドロキシルである。

【0052】

他の実施態様において、本発明は、式Iに従う化合物に関し、ここで $R_{10}$ 及び $R_{11}$ が両方ともHである。

【0053】

本発明はまた、式Iに従う化合物に関し、ここで $R_{12}$ がH又はC(1~3)アルキルである。

【0054】

他の実施態様において、本発明は、式Iに従う化合物に関し、ここで $R_{12}$ がHである。

20

【0055】

1つの実施態様において、本発明は、式Iに従う化合物に関し、ここで $R_{13}$ がC(3~6)シクロアルキル、C(3)シクロアルキルC(1~3)アルキル、C(2~5)ヘテロシクロアルキル、C(4)ヘテロシクロアルキルC(1~3)アルキル、C(6)アリール、C(6)アリールC(1~3)アルキル、C(1~5)ヘテロアリール又はC(1~5)ヘテロアリールC(1~3)アルキルであり、全ての基は任意的に1以上のハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、C(1~3)アルコキシ、C(1~3)アルコキシカルボニル、(ジ)C(1~3)アルキルアミノ又はC(1~3)アルキルで置換されていてもよい。

【0056】

他の実施態様において、本発明は、式Iに従う化合物に関し、ここで $R_{13}$ がC(3~6)シクロアルキル、C(3)シクロアルキルC(1~3)アルキル、C(4)ヘテロシクロアルキルC(1~3)アルキル、C(6)アリール、C(6)アリールC(1~3)アルキル、C(1~5)ヘテロアリール又はC(1~5)ヘテロアリールC(1~3)アルキルであり、全ての基は任意的に1以上のC(1~3)アルキルで置換されていてもよい。

30

【0057】

さらに他の実施態様において、本発明は、式Iに従う化合物に関し、ここで $R_{14}$ がH、C(1~6)アルキル、C(2~6)アルケニル、C(3~6)シクロアルキル、C(3~6)シクロアルキルC(1~3)アルキル、C(4)ヘテロシクロアルキル、C(2~5)ヘテロシクロアルキルC(1~3)アルキル、C(6)アリール、C(6)アリールC(1~3)アルキル、C(1~5)ヘテロアリール又はC(1~5)ヘテロアリールC(1~3)アルキルであり、全ての基は任意的に1以上のハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、C(1~3)アルコキシ、C(1~3)アルコキシカルボニル、(ジ)C(1~3)アルキルアミノ又はC(1~3)アルキルで置換されていてもよい。

40

【0058】

さらに他の実施態様において、本発明は、式Iに従う化合物に関し、ここで $R_{14}$ がC(1~6)アルキル、C(3~6)シクロアルキル、C(4)ヘテロシクロアルキル、C(6)アリール又はC(6)アリールC(1~3)アルキルであり、全ての基は任意的に1以上のハロゲン、ヒドロキシ又はC(1~3)アルキルで置換されていてもよい。

【0059】

他の実施態様において、本発明は、式Iに従う化合物に関し、ここで $R_{14}$ がH又はC(1~6)アルキルであり、全てのアルキル鎖は任意的に1以上のハロゲンで置換されていてもよい

50

## 【0060】

さらに他の実施態様において、本発明は、式Iに従う化合物に関し、ここで $R_{13}$ 及び $R_{14}$ が縮合され、そして、C(1~6)アルキル又はC(2~6)アルケニルである $R_{13}$ をC(3~6)シクロアルキル、C(3~6)シクロアルキルC(1~3)アルキル、C(2~5)ヘテロシクロアルキル、C(2~5)ヘテロシクロアルキルC(1~3)アルキル、C(6)アリール、C(6)アリールC(1~3)アルキル、C(1~5)ヘテロアリール又はC(1~5)ヘテロアリールC(1~3)アルキルから選択される独立の $R_{14}$ 置換基と結合することにより、5~7個の原子を有する環を形成し、全ての基は任意的に1以上のハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、C(1~3)アルコキシ、C(1~3)アルコキシカルボニル、(ジ)C(1~3)アルキルアミノ又はC(1~3)アルキルで置換されていてもよい。

10

## 【0061】

さらに他の実施態様において、本発明は、式Iに従う化合物に関し、ここで $R_{13}$ 及び $R_{14}$ が縮合され、そして、プロピルである $R_{13}$ をC(1~6)アルキル、C(2~6)アルケニル、C(2~5)ヘテロシクロアルキル、C(2~5)ヘテロシクロアルキルC(1~3)アルキル、C(6)アリール、C(6)アリールC(1~3)アルキル、C(1~5)ヘテロアリール又はC(1~5)ヘテロアリールC(1~3)アルキルから選択される $R_{14}$ と結合することにより、5~7個の原子を有する環を形成し、ここで全ての基は任意的に1以上のハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、C(1~3)アルコキシ、C(1~3)アルコキシカルボニル、(ジ)C(1~3)アルキルアミノ又はC(1~3)アルキルで置換されていてもよい。

20

## 【0062】

さらに他の実施態様において、本発明は、式Iに従う化合物に関し、ここで $R_{13}$ 及び $R_{14}$ が縮合され、そして、プロピルである $R_{13}$ をC(6)アリール又はC(6)アリールC(1~3)アルキルから選択される $R_{14}$ と結合することにより、5~7個の原子を有する環を形成する。本発明はまた、上記で定義された本発明の種々の局面における $A_1 \sim A_8$ 、 $R_1 \sim R_{14}$ 及び全ての置換基のための全ての特定の定義が、式Iの化合物の定義における任意の組合せにおいて生じる化合物に関する。

## 【0063】

他の局面では、本発明は、5以上のp I C 5 0を有する式Iの化合物に関する。さらに他の局面では、本発明は、6超のp I C 5 0を有する式Iの化合物に関する。さらに他の局面では、本発明は、7超のp I C 5 0を有する式Iの化合物に関する。さらに他の局面では、本発明は、8超のp I C 5 0を有する式Iの化合物に関する。

30

## 【0064】

さらに他の局面では、本発明は、実施例1~45に記載されたように選択された式Iの化合物にある。

## 【0065】

式Iの化合物は、塩を形成し得、これも本発明の範囲内である。特に断らない限り、本明細書における式Iの化合物への参照は、その塩への参照を包含すると理解される。

## 【0066】

式Iの化合物は、不斉中心又はキラル中心を有し得、従って、種々の立体異性体で存在し得る。式Iの化合物の全ての立体異性体及びそれらの混合物、例えばラセミ混合物は、本発明の一部を形成することが意図される。

40

## 【0067】

ジアステレオマー混合物は、物理化学的相違に基づいて、当業者に周知の方法、例えばクロマトグラフィー及び/又は分別晶析によって個々のジアステレオマーに分離され得る。エナンチオマーは、エナンチオマー混合物を適切な光学活性化合物(例えば、キラル補助剤、例えばキラルアルコール又はモッシャー酸クロリド)との反応によってジアステレオマー混合物に転化し、ジアステレオマーを分離し、そして個々のジアステレオマーを対応する純粋なエナンチオマーに転化する(例えば、加水分解する)ことにより分離され得る。エナンチオマーはまた、キラルHPLCカラムの使用によって分離され得る。

50

## 【0068】

当業者は、所望のIC50値が、試験される化合物に依存することを認めるだろう。例えば、 $10^{-5}$  M未満のIC50値を有する化合物は一般に、医薬選択のための候補として考慮される。好ましくは、この値が $10^{-6}$  M未満である。しかし、より高いIC50値を有するが特定の受容体に対して選択的である化合物は、より好ましい候補ですらあり得る。

## 【0069】

本発明の化合物は、ROR 活性を阻害する。ROR 活性の調節は、例えば $T_H 17$  分裂条件下で培養されたマウス脾臓細胞又はヒト末梢血単核球(PBMCs: Peripheral blood mononuclear cells)を使用して、例えば生物物理学的(天然)リガンド置換研究、生化学AlphaScreen又はFRETアッセイ、細胞GAL4レポーター遺伝子アッセイ、細胞IL-17プロモーターレポーターアッセイ又は機能的IL-17 ELISAアッセイを使用して測定され得る。

10

## 【0070】

そのようなアッセイでは、リガンドとROR との相互作用が、例えばコファクター誘導されるペプチドとROR リガンド結合ドメインとのリガンド調節性相互作用を測定することにより、又はリガンド調節性ROR 媒介性転写の遺伝子産物を例えばルシフェラーゼレポーターアッセイ又はIL-17 ELISAアッセイを使用して測定することにより決定され得る。

## 【0071】

本発明はまた、一般式Iを有する化合物又はその医薬的に許容される塩を医薬的に許容される賦形剤及び任意的に他の治療的に活性な剤との混合で含む医薬組成物に関する。

20

## 【0072】

本発明はまた、一般式Iを有する化合物又はその医薬的に許容される塩を医薬的に許容される賦形剤及び1以上の医薬的に許容される賦形剤との混合で含む医薬組成物に関する。

## 【0073】

賦形剤は、上記組成物の他の成分と相容性でありかつその受取人に有害でないという意味で「許容され」なければならない。

## 【0074】

本発明はまた、少なくとも1の追加の治療的に活性な剤を含む医薬組成物に関する。

30

## 【0075】

本発明はさらに、1以上の他の薬物と組み合わせた式Iの化合物を包含する。

## 【0076】

組成物は、例えば経口、舌下、皮下、静脈内、筋肉内、鼻内、局所又は直腸投与のために適するものを包含し、何れも投与のための単位剤形である。

## 【0077】

経口投与に関して、活性成分は、分離した単位、例えば錠剤、カプセル、粉末、顆粒、溶液、懸濁物などとして提供され得る。

## 【0078】

非経口投与に関して、本発明の医薬組成物は、単一投与又はマルチ投与容器で、例えば密封されたバイアル及びアンプルにおける所定量の注射剤で提供され得、また、無菌の液体担体、例えば水を使用前に添加することのみを必要とする凍結乾燥条件で貯蔵され得る。

40

## 【0079】

活性剤は、そのような医薬的に許容される賦形剤と混合されて、固体の投与単位、例えば錠剤、錠剤に圧縮され得、又はカプセル又は座薬に加工され得る。活性剤は、医薬的に許容される液体によって、溶液、懸濁物、エマルジョンの形態の液体組成物、例えば注射剤として、又は噴霧剤、例えば鼻スプレーとして適用され得る。

## 【0080】

50

固体の投与単位を作るために、慣用の添加剤、例えばフィラー、着色剤、ポリマー状結合剤などの使用が意図される。一般に、活性化合物の機能を妨害しない任意の医薬的に許容される添加剤が使用され得る。本発明の活性剤と一緒に固体組成物として投与され得るところの適する担体は、ラクトース、デンプン、セルロース誘導体など、又はそれらの混合物を包含し、適する量で使用される。非経口投与に関して、水性懸濁物、等張食塩水及び無菌注射剤が使用され得、医薬的に許容される分散剤及び/又は湿潤剤、例えばプロピレングリコール又はブチレングリコールを含有する。

【0081】

本発明はさらに、上述した医薬組成物を、上記組成物に適する包装材料と組み合わせて含む。上記包装材料は、上記組成物を上述した用途のために使用するための説明書を含む。

10

【0082】

活性成分又はその医薬組成物の投与の正確な用量及び処方、特定の化合物、投与方法、及び薬剤が投与されるべき個人の年齢及び症状によって変わり得る。

【0083】

一般に、非経口投与は、吸収により多く依存するところの他の投与方法よりも低い用量を必要とする。しかし、ヒトのための用量は、好ましくは体重1kgにつき0.0001~100mgである。所望の用量が、1つの用量として、又は一日にわたって適する間隔で投与される多数のサブ用量として提供され得る。

【0084】

本発明に従う化合物は、治療において使用され得る。

20

【0085】

本発明のさらなる局面は、本発明に従う化合物又はその医薬的に許容される塩をROR媒介性疾患又はROR媒介性症状の処置のために使用する方法にある。

【0086】

本発明の他の局面は、一般式Iを有する化合物又はその医薬的に許容される塩を自己免疫疾患、特に、 $T_H17$ の目印サイトカインを発現する $T_H17$ 細胞及び非 $T_H17$ 細胞(non- $T_H17$  cells)が重要な役割を果たすところの疾患の処置のために使用する方法にある。これらは、関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患、クローン病及び多発性硬化症の処置を包含するが、これらに限定されない。

30

【0087】

他の局面では、一般式Iを有する化合物又はその医薬的に許容される塩が、 $T_H17$ の目印サイトカインを発現する $T_H17$ 細胞及び/又は非 $T_H17$ 細胞が重要な役割を果たすところの炎症性疾患、例えば、それらに限定されないが、呼吸器疾患、変形性関節症及び喘息の処置に使用され得る。また、一般式Iを有する化合物又はその医薬的に許容される塩が、 $T_H17$ の目印サイトカインを発現する $T_H17$ 細胞及び/又は非 $T_H17$ 細胞が重要な役割を果たすところの感染症、例えば、それに限定されないが、粘膜リーシュマニア症の処置に使用され得る。

【0088】

一般式Iを有する化合物又はその医薬的に許容される塩はまた、 $T_H17$ の目印サイトカインを発現する $T_H17$ 細胞及び/又は非 $T_H17$ 細胞が重要な役割を果たすところの他の疾患、例えば、それらに限定されないが、川崎病及び橋本甲状腺炎の処置に使用され得る。

40

【0089】

さらに他の局面では、本発明は、一般式Iを有する化合物を多発性硬化症、炎症性腸疾患、クローン病、乾癬、関節リウマチ、喘息、変形性関節症、川崎病、橋本甲状腺炎、癌及び粘膜リーシュマニア症の処置に使用する方法にある。

【0090】

他の局面では、本発明に従う化合物が、多発性硬化症、炎症性腸疾患、クローン病、乾癬及び関節リウマチ、喘息、変形性関節症、川崎病、橋本甲状腺炎、癌及び粘膜リーシュ

50

マニア症を処置又は予防するための治療において使用され得る。

【0091】

他の局面では、本発明に従う化合物が、乾癬を処置又は予防するために使用され得る。

【0092】

さらに他の局面では、本発明に従う化合物が、炎症性腸疾患を処置するために使用され得る。

【0093】

本発明は、下記の実施例によって示される。

【実施例】

【0094】

下記実施例に示されるように、いくつかの典型的な実施態様において、化合物が、下記の一般的手順に従って調製される。一般的方法は、本発明のいくつかの化合物の合成を示すが、下記一般的方法及び当業者に知られている他の方法が、本明細書に記載された全ての化合物ならびにこれらの化合物の各々のサブ群及び種に適用され得ることが理解されるだろう。

【0095】

#### 一般的調製法

本明細書に記載された化合物、例えば一般式 I の化合物が、下記の反応スキーム及び実施例又はそれらの変形にしたがって、容易に入手可能な出発物質、試薬及び慣用の合成手順を使用して、容易に調製され得る。反応の多くがまた、マイクロ波条件下で、又は慣用の加熱を使用して、又は他の技術、例えば固相試薬/スカベンジャー又はフローケミストリーを使用して行われ得る。これらの反応では、当業者に知られている（しかし、より詳細には言及されない）変形を使用することも可能である。例えば、特定の酸、塩基、試薬、カップリング剤、溶媒などが言及される場合には、他の適する酸、塩基、試薬、カップリング剤、溶媒などが使用され得、そして本発明の範囲に包含されることが理解される。さらに、本発明の化合物を調製する他の方法は、下記の反応スキーム及び実施例を考慮して、当業者に容易に明らかであろう。合成中間体及び最終生成物が潜在的に反応性の官能基、例えば所望の反応を妨害し得るアミノ、ヒドロキシル、チオール及びカルボン酸基を有する場合には、上記中間体の保護された形態を使用することが有利であり得る。保護基の選択、導入及びその後の除去の方法は、当業者に周知である。上記一般的反応順序を使用して得られた化合物は、不十分な純度のものであり得る。上記化合物は、有機化合物の精製法のいずれか、例えば結晶化又はシリカゲルもしくはアルミナカラムクロマトグラフィーを使用して、種々の溶媒を適する比率で使用して精製され得る。全てのあり得る立体異性体は、本発明の範囲内である。下記の記載において、可変のものは、特に断らない限り、上記で示された意味を有する。

【0096】

これらの実験の詳細において使用される略号が下記に記載され、追加の略号は、合成化学の分野の当業者に公知であるものが考慮されるべきである。

【0097】

本明細書で使用される略号は、以下の通りである。

r. t. : 室温 ; HATU : 2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート ; DMF : ジメチルホルムアミド ; DiPEA : ジイソプロピルエチルアミン ; DMAP : 4-(ジメチルアミノ)ピリジン ; DCC : N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド ; mCPBA : 3-クロロペルオキシ安息香酸 ; TFA : トリフルオロ酢酸 ; THF : テトラヒドロフラン ; DMSO : ジメチルスルホキシド ; PyBOP : (ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート ; EtOH : エタノール ; EDCI : 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド ; AIBN : アゾビスイソブチロニトリル ; NBS : N-ブロモコハク酸イミド ; TBAF : テトラ-N-ブチルアンモニウムフルオリド ; TMSCN : トリメチルシリルシアニド

【0098】

10

20

30

40

50



化学名は、MarvinSketch version 6.3.0を使用して示された好ましいIUPAC名である。

【0099】

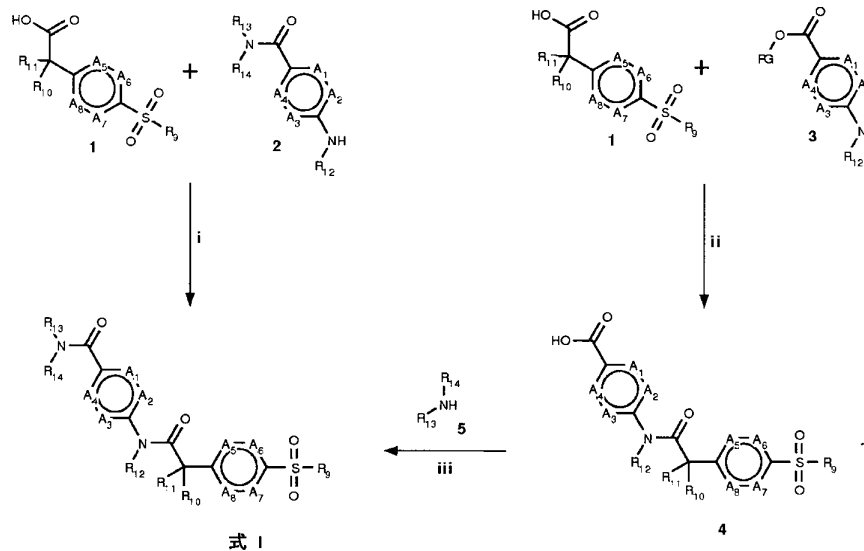
化学化合物が、化学構造および化学名の両方を使用して参照され、そして上記構造と上記名前との間に曖昧さが存在するならば、構造が支配的である。

【0100】

一般的手順

【0101】

スキーム1:



【0102】

スキーム1に示されるように、式Iを有する本発明の誘導体は、有機化学の分野において公知の方法によって調製され得る。本発明の化合物は例えば、カップリング剤、例えばEDCI、HATU、DCC又はPyBOPなどを使用して、適する塩基、例えばDiPEA又は触媒、例えばDMAPIの存在下で、(ヘテロ)アリアル酢酸誘導体1(ここで、 $A_5$ 、 $A_6$ 、 $A_7$ 、 $A_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 及び $R_{11}$ は上述した意味を有する)と(ヘテロ)アリアルアミノ誘導体2(ここで、 $A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$ 、 $A_4$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 及び $R_{14}$ は上述した意味を有する)(これらは有機化学の分野の当業者によって容易に調製され得る)との間のアミドカップリング反応によって得られ得る。

【0103】

別の方法では、(ヘテロ)アリアル酢酸誘導体1が、例えばSOCl<sub>2</sub>又は塩化オキソリルを使用して酸クロリドに転化され得、次いで適する塩基、例えばEt<sub>3</sub>Nなどの存在下で(ヘテロ)アリアルアミノ誘導体2とカップリングされて式Iの誘導体得られ得る。

【0104】

あるいは、(ヘテロ)アリアル酢酸誘導体1が、適する酸保護された(ヘテロ)アリアルアミノ誘導体3(ここで、 $A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$ 、 $A_4$ 及び $R_{12}$ は上述した意味を有する)と、上述した方法を使用して縮合され得る。保護基の除去後に、得られたカルボン酸誘導体4が、適切なアミン5(ここで、 $R_{13}$ 及び $R_{14}$ は上述した意味を有する)と、上述した方法を使用して縮合されて、式Iの誘導体得られ得る。

【0105】

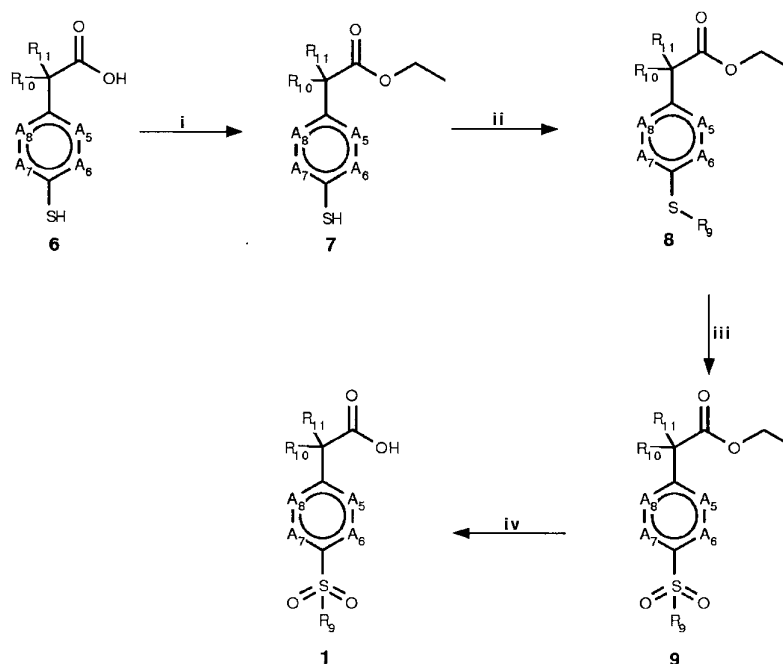
10

20

30

40

## スキーム 2:



10

20

## 【 0 1 0 6 】

条件：i)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ 、 $\text{EtOH}$ 、 $60^\circ\text{C}$ ；ii) アルキルハライド、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{CH}_3\text{CN}$ 、 $\text{r.t.}$ ；iii) mCPBA、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{r.t.}$ ；iv) 2N  $\text{NaOH}$ 、 $\text{EtOH}$ 、 $\text{r.t.}$

## 【 0 1 0 7 】

スキーム 2 は、構築ブロック 1 (ここで、 $\text{R}_9$ 、 $\text{R}_{10}$ 、 $\text{R}_{11}$ 、 $\text{A}_5$ 、 $\text{A}_6$ 、 $\text{A}_7$  及び  $\text{A}_8$  は上述した意味を有する) の 2-[4-(アルキルスルホニル)フェニル]酢酸誘導体を調製する一般的方法を示す。

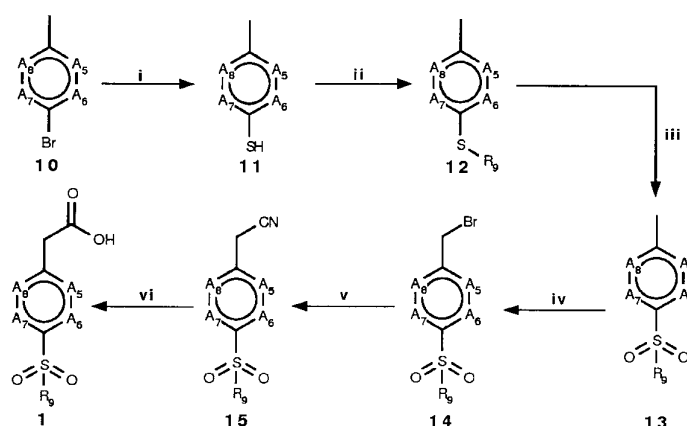
## 【 0 1 0 8 】

例えばエタノール中の  $\text{H}_2\text{SO}_4$  を使用する酸性条件下での 4-メルカプトフェニル酢酸誘導体 6 のエステル化が、2-(4-メルカプトフェニル)酢酸エチル誘導体 7 を与える。塩基、例えば  $\text{K}_2\text{CO}_3$  の存在下でアルキルハライドを使用する硫黄基のアルキル化が、対応する 2-[4-(アルキルスルファニル)フェニル]酢酸エチル誘導体 8 を与える。例えば mCPBA を使用する酸化が、2-(4-アルキルスルホニルフェニル)酢酸エチル誘導体 9 を与え、これは、塩基性条件下、例えばエタノール中の  $\text{NaOH}$  下でのエステル部分の鹸化後に、対応する 2-[4-(アルキルスルホニル)フェニル]酢酸誘導体 1 を与える。

30

## 【 0 1 0 9 】

## スキーム 3:



10

## 【 0 1 1 0 】

条件 ( $A_6=N$ ) : i) チオ尿素、HCl(aq)、還流 ; ii) アルキルハライド、 $K_2CO_3$ 、 $CH_3CN$ 、r.t. ; iii) mCPBA、 $CH_2Cl_2$ 、 $0 \sim >RT$  ; iv) NBS、AIBN、 $CH_3CN$ 、60 ; v) TMSCN、TBAF、 $CH_3CN$ 、還流 ; vi) NaOH、EtOH、還流

## 【 0 1 1 1 】

スキーム3は、構築ブロック1 (ここで、 $A_6$ はNであり、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $A_5$ 、 $A_7$ 及び $A_8$ は上述した意味を有する) の2-(6-アルキルスルホニルピリジン-3-イル)酢酸誘導体を調製する一般的方法を示す。

20

## 【 0 1 1 2 】

酸性条件下での2-プロモ-5-メチルピリジン誘導体10とチオ尿素との反応が、5-メチルピリジン-2-チオール誘導体11を与え、それは、適切な塩基、例えば炭酸カリウムの存在下でアルキル化されて、対応する2-(アルキルスルファニル)-5-メチルピリジン誘導体12を与え得る。例えば対応するスルホン誘導体13へのmCPBAを使用する酸化は、ラジカル開始剤、例えばAIBNの存在下でNBSを用いるラジカル臭素化の後に、5-(プロモアルキル)-2-(エチルスルファニル)ピリジン誘導体14を与える。これらの臭化物誘導体は、それらをシアン化物源、例えばTMSCN又はシアン化カリウムなどで処理することにより、対応するニトリル誘導体15に転化され得る。TMSCNが使用されるならば、フッ化物源、例えばTBAFなどを添加してシアン化物求核剤をインシチューで生じさせる必要がある。ニトリル誘導体15の加水分解が、構築ブロック1 (ここで、 $A_6$ はNである) の対応するカルボン酸誘導体を与え得る。

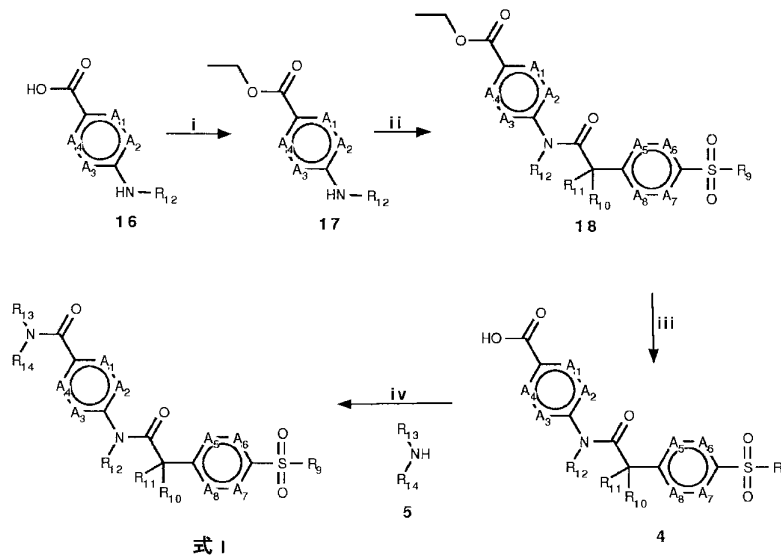
30

## 【 0 1 1 3 】

構築ブロック1のいくつかは市販されており、公知であり、又は当業者に公知の方法に従って調製される。

## 【 0 1 1 4 】

## スキーム 4:



10

## 【 0 1 1 5 】

20

条件 : i) エタノール、濃HCl、r.t. ; ii) 適する誘導体1、EDCI、DMAP、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、60 ; i  
ii) 2N NaOH、EtOH、還流 ; iv) 適切なアミン5、EDCI、DMAP、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、60

## 【 0 1 1 6 】

スキーム4は、式Iのアミド誘導体(ここで、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>、A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、A<sub>3</sub>、A<sub>4</sub>、A<sub>5</sub>、A<sub>6</sub>、A<sub>7</sub>及びA<sub>8</sub>は上述した意味を有する)を調製する一般的方法を示す。

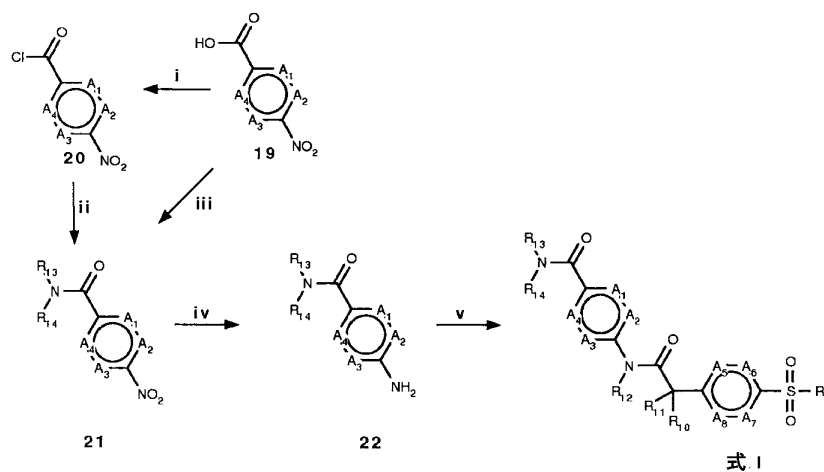
## 【 0 1 1 7 】

カルボン酸誘導体16とエタノールとの酸性条件下での反応が、対応するエチルエステル誘導体17を与え、これは、例えばEDCI及びDMAPの存在下で2-[4-(アルキルスルホニル)フェニル]酢酸誘導体1と縮合されて誘導体18を与え得る。塩基性条件下、例えばエタノール中のNaOH下でのエステル化部分の鹸化の後に、得られた誘導体4が、例えばEDCI及びDMAPの存在下でアミン誘導体5と縮合されて式Iの誘導体を与え得る。

30

## 【 0 1 1 8 】

## スキーム 5:



40

## 【 0 1 1 9 】

条件 : i) SOCl<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、r.t. ; ii) 適切なアミン5、トリエチルアミン、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、r.t.

50

; iii)適切なアミン5、EDCI、DMAP、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、60 ; iv)亜鉛粉末、NH<sub>4</sub>Cl、THF、水65 ;  
v)適切な誘導体1、EDCI、DMAP、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、60

【0120】

スキーム5は、式Iのアミド誘導体(ここで、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>、A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、A<sub>3</sub>、A<sub>4</sub>、A<sub>5</sub>、A<sub>6</sub>、A<sub>7</sub>及びA<sub>8</sub>は上述した意味を有する)を調製する代替方法を示す。

【0121】

例えばEDCI及びDMAPの存在下で、4-ニトロ安息香酸誘導体19が適切なアミンと縮合されて4-ニトロベンズアミド誘導体21を与え得る。あるいは、例えばSOCl<sub>2</sub>又は塩化オキサリルを使用して、4-ニトロ安息香酸誘導体が、対応する4-ニトロ塩化ベンゾイル誘導体20に容易に転化され得、それは次いで、塩基、例えばEt<sub>3</sub>Nなどの存在下で、適切なアミンとカップリングされ得る。

10

【0122】

誘導体21のニトロ基は、亜鉛又は鉄の存在下で例えばNH<sub>4</sub>Clを使用して還元されて4-アミノベンズアミド誘導体22を与え得、それは、例えばEDCI及びDMAPの存在下で誘導体1と縮合されて式Iの誘導体(ここで、R<sub>12</sub>は水素である)を与え得る。

【0123】

使用された全ての構築ブロックは、市販されており、公知であり、又は当業者に公知の方法にしたがって調製される。

【0124】

実施例1~45

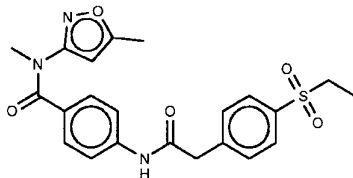
20

【0125】

1: 4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-メチル-N-(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)ベンズアミド

【0126】

【化1】



30

【0127】

i) N,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-3-アミン(0.5 g)とトリエチルアミン(1.9mL)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5 mL)中での溶液に、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5 mL)中の4-ニトロ塩化ベンゾイル(0.91g)が添加された。反応混合物が室温で窒素雰囲気下で一晩攪拌された。反応混合物が水、1M HCl水性溶液、水、NaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液、水、ブラインで洗浄され、そしてMgSO<sub>4</sub>で乾燥された。一緒にされた有機相が減圧下で濃縮され、そして残渣が、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の0%~6%CH<sub>3</sub>OH/酢酸エチル(1:1)を溶離液として使用してSiO<sub>2</sub>で精製されて、N-メチル-N-(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミド(824 mg)を得た。

【0128】

40

ii)先の工程で得られた生成物(0.82 g)のエタノール(20mL)中での溶液に、SnCl<sub>2</sub>(2.99 g)が添加された。反応混合物が70 °Cで1時間攪拌された。室温に冷却した後、反応混合物が、それを氷上に注入することにより急冷され、そしてpHが2M NaOH水溶液の添加により14に調整された。水性相が酢酸エチルで洗浄され、また、一緒にされた有機相がブラインで洗浄され、そしてMgSO<sub>4</sub>で乾燥された。溶媒が減圧除去されて、4-アミノ-N-メチル-N-(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)ベンズアミド(687 mg)を得た。生成物が更なる精製なしに次の工程で使用された。

【0129】

iii)先の工程で得られた生成物(45 mg)、2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]酢酸(54mg)及びDMAP(5 mg)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2mL)中での溶液に、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のEDCI(45 mg)の溶液が0 °Cで

50

滴下された。反応混合物が室温で一晩攪拌された。有機相がNaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液、水、次いでブラインで洗浄され、MgSO<sub>4</sub>で乾燥され、そして減圧濃縮された。残渣がCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の1%~10%メタノールを溶離液として使用してSiO<sub>2</sub>で精製されて、標記化合物4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-メチル-N-(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)ベンズアミド(42mg)を白色固体として得た。MS(ES<sup>+</sup>) m/z442.1 (M+H)<sup>+</sup>

【0130】

実施例1と類似の手順にしたがって、下記化合物が調製された。

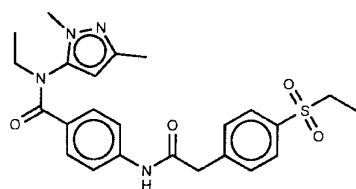
【0131】

2 : N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-エチルベンズアミド

10

【0132】

【化2】



MS(ES<sup>+</sup>) m/z 469.2 [M+H]<sup>+</sup>

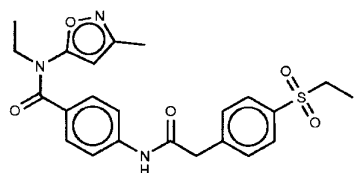
【0133】

3 : 4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-エチル-N-(3-メチル-1,2-オキサゾール-5-イル)ベンズアミド

20

【0134】

【化3】



MS(ES<sup>+</sup>) m/z 456.2 [M+H]<sup>+</sup>

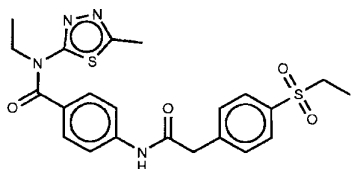
30

【0135】

4 : 4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-エチル-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ベンズアミド

【0136】

【化4】



MS(ES<sup>+</sup>) m/z 473.1 [M+H]<sup>+</sup>

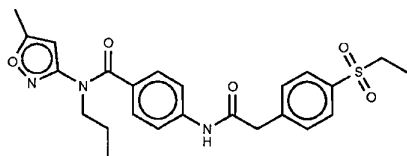
40

【0137】

5 : 4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)-N-プロピルベンズアミド

【0138】

【化5】

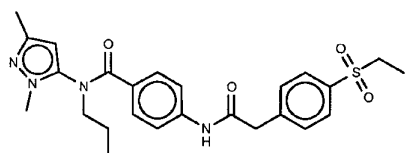
MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 470.2 [M+H]<sup>+</sup>

【0139】

6: N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-プロピルベンズアミド 10

【0140】

【化6】

MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 483.2 [M+H]<sup>+</sup>

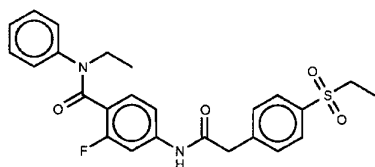
20

【0141】

7: 4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-エチル-2-フルオロ-N-フェニルベンズアミド

【0142】

【化7】

MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 469.2 [M+H]<sup>+</sup>

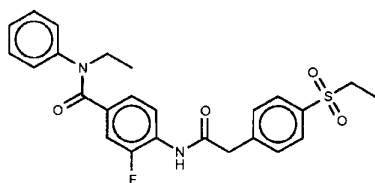
30

【0143】

8: 4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-エチル-3-フルオロ-N-フェニルベンズアミド

【0144】

【化8】

MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 469.2 [M+H]<sup>+</sup>

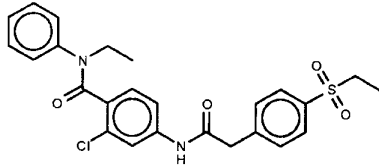
40

【0145】

9: 2-クロロ-4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-エチル-N-フェニルベンズアミド

【0146】

【化9】

MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 486.2 [M+H]<sup>+</sup>

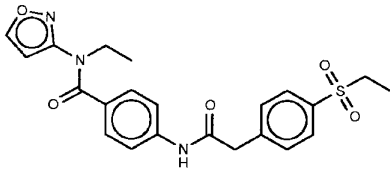
【0147】

10: 4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-エチル-N-(1,2-オキサゾール-3-イル)ベンズアミド

10

【0148】

【化10】

MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 442.2 [M+H]<sup>+</sup>

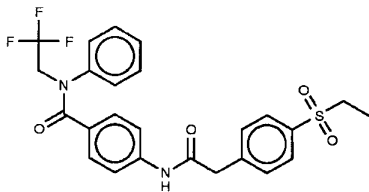
20

【0149】

11: 4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-フェニル-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド

【0150】

【化11】

MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 505.2 [M+H]<sup>+</sup>

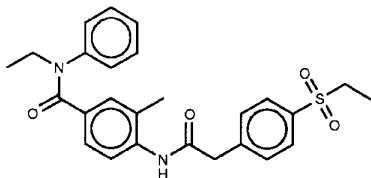
30

【0151】

12: 4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-エチル-3-メチル-N-フェニルベンズアミド

【0152】

【化12】

MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 465.2 [M+H]<sup>+</sup>

40

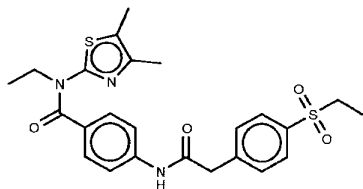
【0153】

13: N-(4-メチル-5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-エチルベンズアミド

【0154】



## 【化13】

MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 486.2 [M+H]<sup>+</sup>

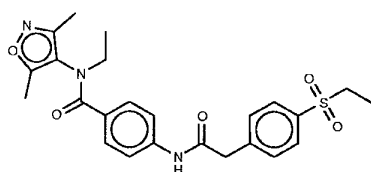
## 【0155】

10

14 : N-(ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-エチルベンズアミド

## 【0156】

## 【化14】

MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 470.2 [M+H]<sup>+</sup>

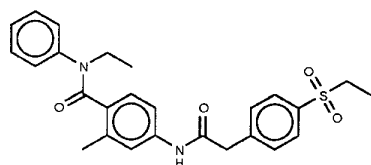
20

## 【0157】

15 : 4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-エチル-2-メチル-N-フェニルベンズアミド

## 【0158】

## 【化15】

MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 465.2 [M+H]<sup>+</sup>

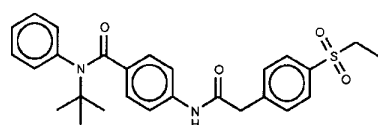
30

## 【0159】

16 : N-tert-ブチル-4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-フェニルベンズアミド

## 【0160】

## 【化16】

MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 479.2 [M+H]<sup>+</sup>

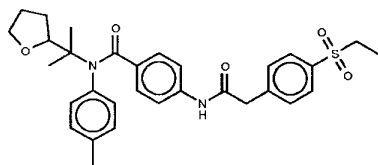
40

## 【0161】

17 : 4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-(4-メチルフェニル)-N-[2-(オキサラン-2-イル)プロパン-2-イル]ベンズアミド

## 【0162】

【化17】

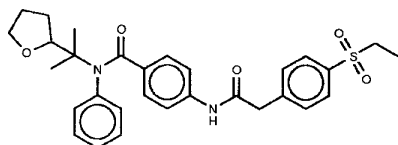
MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 549.2 [M+H]<sup>+</sup>

【0163】

18 : 4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-[2-(オキシラン-2-イル)プロパン-2-イル]-N-フェニルベンズアミド 10

【0164】

【化18】

MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 536.2 [M+H]<sup>+</sup>

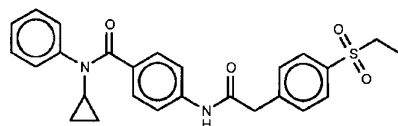
20

【0165】

19 : N-シクロプロピル-4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-フェニルベンズアミド

【0166】

【化19】

MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 463.1 [M+H]<sup>+</sup>

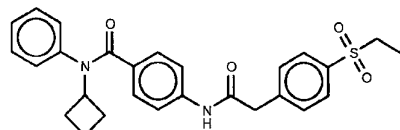
30

【0167】

20 : N-シクロブチル-4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-フェニルベンズアミド

【0168】

【化20】

MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 477.2 [M+H]<sup>+</sup>

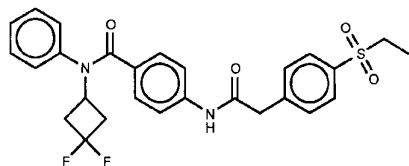
40

【0169】

21 : N-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-フェニルベンズアミド

【0170】

## 【化21】

MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 513.1 [M+H]<sup>+</sup>

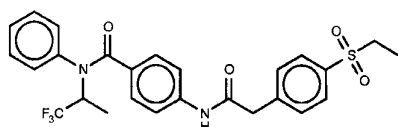
## 【0171】

22 : 4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-フェニル-N-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)ベンズアミド

10

## 【0172】

## 【化22】

MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 519.2 [M+H]<sup>+</sup>

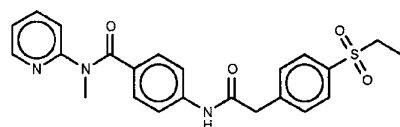
20

## 【0173】

23 : 4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-メチル-N-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド

## 【0174】

## 【化23】



30

## 【0175】

i)メタノール(150 mL)中の4-アミノ安息香酸(20 g)の懸濁物に濃HCl (25 mL)が添加され、得られた混合物が室温で一晩攪拌された。反応混合物が、NaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液の添加によりクエンチされた。有機溶媒が減圧除去され、そして水性相が酢酸エチルで抽出された。一緒にされた有機相が、水、ブラインで洗浄され、MgSO<sub>4</sub>で乾燥され、そして減圧濃縮されて、4-アミノ安息香酸メチルをオフホワイト色の固体(20 g)として得た。生成物が、更なる精製なしに次の工程で使用された。

## 【0176】

ii)実施例1、工程iiiと類似の手順に従って、先の工程で得られた生成物(390 mg)及び2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]酢酸(500mg)を出発物質として使用して、4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}安息香酸メチル(560 mg)が合成された。

40

## 【0177】

iii)先の工程で得られた生成物(560 mg)のエタノール中での溶液に、2N NaOH水溶液(5 mL)が添加され、得られた混合物が室温で一晩攪拌された。水(100 mL)を添加した後、混合物がCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で洗浄され、そして6M HCl水溶液の添加によりpH=6に酸性化された。沈殿がろ別され、水で洗浄され、そして減圧下で40 °Cで乾燥された。得られた4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}安息香酸(390 mg)が、更なる精製なしに次の工程で使用された。

## 【0178】

iv)実施例1、工程iiiと類似の手順にしたがって、先の工程で得られた生成物(40 mg)及

50

び2-(メチルアミノ)ピリジン(15 mg)を出発物質として使用して、4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}安息香酸メチル(19 mg)が合成された。MS(ES<sup>+</sup>) m/z438.2 [M+H]<sup>+</sup>

【0179】

実施例23と類似の手順にしたがって、下記の化合物が調製された。

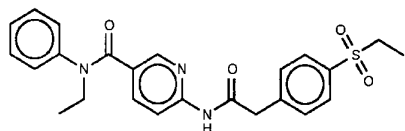
【0180】

24 : 6-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-エチル-N-フェニルピリジン-3-カルボキサミド

【0181】

【化24】

10



MS(ES<sup>+</sup>) m/z 452.2 [M+H]<sup>+</sup>

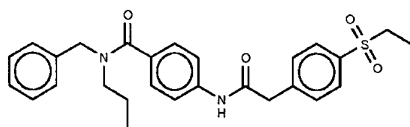
【0182】

25 : N-ベンジル-4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-プロピルベンズアミド

【0183】

【化25】

20



MS(ES<sup>+</sup>) m/z 479.3 [M+H]<sup>+</sup>

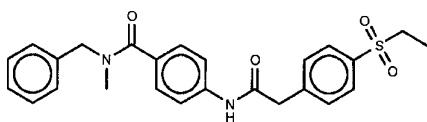
【0184】

26 : N-ベンジル-4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-メチルベンズアミド

【0185】

【化26】

30



MS(ES<sup>+</sup>) m/z 451.2 [M+H]<sup>+</sup>

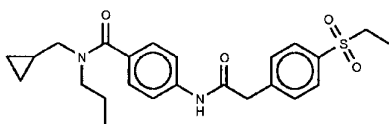
【0186】

27 : N-(シクロプロピルメチル)-4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-プロピルベンズアミド

【0187】

【化27】

40



MS(ES<sup>+</sup>) m/z 443.2 [M+H]<sup>+</sup>

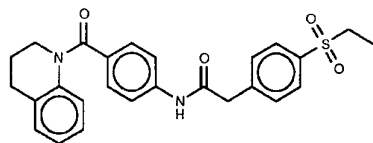
【0188】

50

28 : 2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]-N-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-カルボニル)フェニル]アセトアミド

【 0 1 8 9 】

【 化 2 8 】



MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 463.2 [M+H]<sup>+</sup>

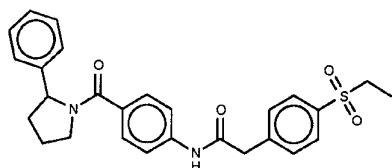
10

【 0 1 9 0 】

29 : 2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]-N-[4-(2-フェニルピロリジン-1-カルボニル)フェニル]アセトアミド

【 0 1 9 1 】

【 化 2 9 】



MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 477.2 [M+H]<sup>+</sup>

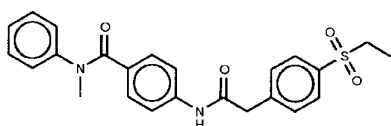
20

【 0 1 9 2 】

30 : 4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-メチル-N-フェニルベンズアミド

【 0 1 9 3 】

【 化 3 0 】



MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 437.2 [M+H]<sup>+</sup>

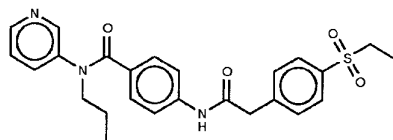
30

【 0 1 9 4 】

31 : 4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-プロピル-N-(ピリジン-3-イル)ベンズアミド

【 0 1 9 5 】

【 化 3 1 】



MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 466.2 [M+H]<sup>+</sup>

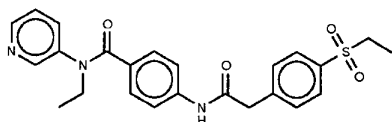
40

【 0 1 9 6 】

32 : 4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-エチル-N-(ピリジン-3-イル)ベンズアミド

【 0 1 9 7 】

【化32】

MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 452.2 [M+H]<sup>+</sup>

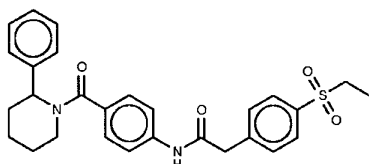
【0198】

33 : 2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]-N-[4-(2-フェニルピペリジン-1-カルボニル)フェニル]アセトアミド

10

【0199】

【化33】

MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 491.2 [M+H]<sup>+</sup>

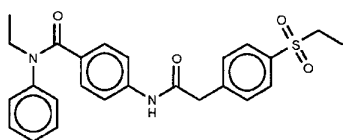
【0200】

34 : 4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-エチル-N-フェニルベンズアミド

20

【0201】

【化34】

MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 451.2 [M+H]<sup>+</sup>

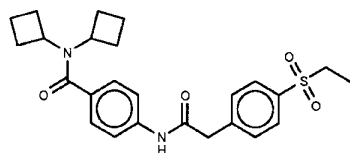
30

【0202】

35 : N,N-ジシクロブチル-4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}ベンズアミド

【0203】

【化35】

MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 455.2 [M+H]<sup>+</sup>

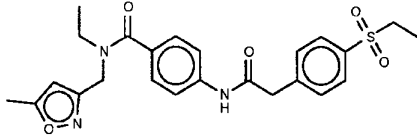
40

【0204】

36 : 4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-エチル-N-[(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)メチル]ベンズアミド

【0205】

【化36】

MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 470.2 [M+H]<sup>+</sup>

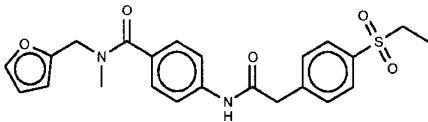
【0206】

37 : 4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-(フラン2-イルメチル)-N-  
メチルベンズアミド

10

【0207】

【化37】

MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 441.2 [M+H]<sup>+</sup>

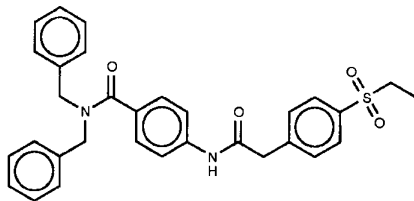
【0208】

38 : N,N-ジベンジル-4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}ベンズアミ  
ド

20

【0209】

【化38】

MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 527.2 [M+H]<sup>+</sup>

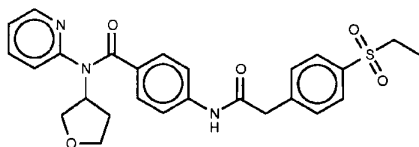
30

【0210】

39 : 4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-(オキサラン-3-イル)-N-(  
ピリジン-2-イル)ベンズアミド

【0211】

【化39】

MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 494.1 [M+H]<sup>+</sup>

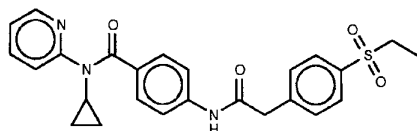
40

【0212】

40 : N-シクロプロピル-4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-(ピリ  
ジン-2-イル)ベンズアミド

【0213】

【化40】

MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 494.1 [M+H]<sup>+</sup>

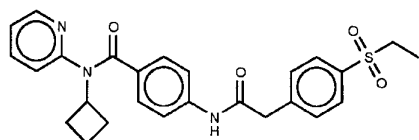
【0214】

41: N-シクロブチル-4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド

10

【0215】

【化41】

MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 478.2 [M+H]<sup>+</sup>

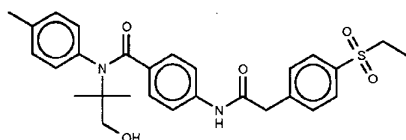
20

【0216】

42: 4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-N-(4-メチルフェニル)ベンズアミド

【0217】

【化42】



30

【0218】

i) 実施例1と類似の手順にしたがって、適切な出発物質を使用して、N-{1-[(tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ]-2-メチルプロパン-2-イル}-4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-(4-メチルフェニル)ベンズアミドが調製された。

【0219】

ii) 先の工程で得られた生成物(82 mg)とNH<sub>4</sub>F (41 mg)のメタノール(20 mL)中での懸濁物が60 で一晩攪拌された。反応混合物が減圧下で濃縮され、残渣が酢酸エチルに溶解された。この溶液が水、ブラインで洗浄され、硫酸マグネシウムで乾燥され、そして減圧濃縮された。残渣が、逆相HPLCで精製されて、標記化合物4-{2-[4-(エタンスルホニル)フェニル]アセトアミド}-N-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-N-(4-メチルフェニル)ベンズアミド(10 mg)を得た。MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 509.2 (M+H)<sup>+</sup>

40

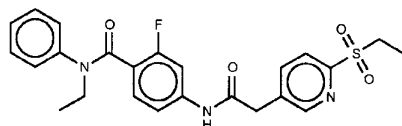
【0220】

43: 4-{2-[6-(エタンスルホニル)ピリジン-3-イル]アセトアミド}-N-エチル-2-フルオロ-N-フェニルベンズアミド

【0221】



## 【化43】



## 【0222】

i) 2-プロモ-5-メチルピリジン(10 g)の水(70ml)中での懸濁物に、室温で25% HCl水溶液が添加され、その後、反応混合物が透明な溶液になるまで、チオ尿素(9.6)が添加された。反応混合物が還流温度で48時間攪拌され、その間にさらなるチオ尿素(7.3 g)が、完全な転化まで少しずつ添加された。反応混合物が0 に冷却され、4N NaOH水溶液(51 ml)の添加によりクエンチされた。形成された沈殿がCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(200 mL)に溶解され、有機相が水で洗浄された。水性相がpH=3に酸性化され、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で3回抽出された。一緒にされた有機相がMgSO<sub>4</sub>で乾燥され、減圧濃縮された。残渣がエタノールから再結晶されて、5-メチルピリジン-2-チオール(4.5 g)を白色固体として得た。

10

## 【0223】

ii) 先の工程で得られた生成物(2.3 g)及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (600mg)のアセトニトリル(45 mL)中での懸濁物に室温でプロモエタン(1.7 mL)が添加された。17時間攪拌した後、反応混合物が濾過され、濾液が減圧濃縮された。粗生成物(2.8 g)が酸-塩基抽出によって精製された。有機相がMgSO<sub>4</sub>で乾燥され、そして減圧濃縮されて、2-(エチルスルファニル)-5-メチルピリジン(2.6 g)を得た。

20

## 【0224】

iii) m-CPBA (8.9 g)が、先の工程で得られた生成物(2.6 g)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (75 mL)中での氷冷溶液に添加された。反応混合物を週末にかけて室温で攪拌した後、反応混合物が濾過され、濾液がNaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液、水及びブラインで洗浄された。有機相がMgSO<sub>4</sub>で乾燥され、そして減圧濃縮された。粗生成物が、ヘプタン中の0%~50%酢酸エチルを溶離液として使用してSiO<sub>2</sub>で精製されて、2-(エタンスルホニル)-5-メチルピリジン(2.0 g)を白色固体として得た。

## 【0225】

iv) 先の工程で得られた生成物(990 mg)のアセトニトリル(25mL)中での溶液にNBS(950 mg)及びAIBN (44 mg)が添加された。反応混合物が窒素雰囲気下で還流温度で17時間攪拌された。冷却後、反応混合物が濾過され、濾液が減圧濃縮された。粗生成物が、ヘプタン中の0%~50%酢酸エチルを溶離液として使用してSiO<sub>2</sub>で精製されて、5-(プロモメチル)-2-(エタンスルホニル)ピリジン(817mg)を得た。

30

## 【0226】

v) 先の工程で得られた生成物(684 mg)が、トリメチルシリルシアニド(486 μL)及びTBAF (3375 μL)のアセトニトリル(25 mL)中での窒素パージされた溶液に添加された。反応混合物がマイクロ波反応器中で85 で4時間攪拌された。室温に冷却した後、反応混合物が、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>と2-プロパノールとの3対1混合物で希釈された。得られた混合物が、水、ブラインで洗浄され、MgSO<sub>4</sub>で乾燥され、濾過され、濾液が減圧下で濃縮された。粗生成物が、ヘプタン中の0%~70%酢酸エチルを溶離液として使用してSiO<sub>2</sub>で精製されて、2-[6-(エタンスルホニル)ピリジン-3-イル]アセトニトリル(315 mg)を白色固体として得た。

40

## 【0227】

vi) 先の工程で得られた生成物(315 mg)のエタノール(3mL)中での溶液に、2N水性NaOH溶液が添加された。反応混合物がマイクロ波反応器中で100 で2時間攪拌された。室温に冷却した後、反応混合物がCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で洗浄された。水性相がpH=3に酸性化され、そして酢酸エチルで抽出された。一緒にされた有機相が水、ブラインで洗浄され、MgSO<sub>4</sub>で乾燥され、そして減圧濃縮されて2-[6-(エタンスルホニル)ピリジン-3-イル]酢酸を粗生成物として得た。生成物が、更なる精製なしに次の工程で使用された。

## 【0228】

50

vii) 実施例1と類似の手順に従って、先の工程で得られた生成物及び適切な出発物質を使用して、標記化合物4-{2-[6-(エタンスルホニル)ピリジン-3-イル]アセトアミド}-N-エチル-2-フルオロ-N-フェニルベンズアミド(61 mg)が調製された。MS(ES<sup>+</sup>) m/z 470.2 (M+H)<sup>+</sup>

【0229】

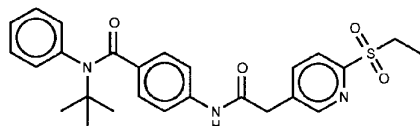
実施例43と類似の手順にしたがって、下記の化合物が調製された。

【0230】

44 : N-tert-ブチル-4-{2-[6-(エタンスルホニル)ピリジン-3-イル]アセトアミド}-N-フェニルベンズアミド。

【0231】

【化44】



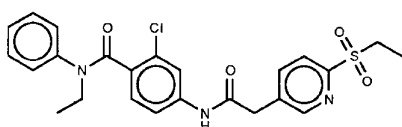
MS(ES<sup>+</sup>) m/z 480.2 [M+H]<sup>+</sup>

【0232】

45 : 2-クロロ-4-{2-[6-(エタンスルホニル)ピリジン-3-イル]アセトアミド}-N-エチル-N-フェニルベンズアミド。

【0233】

【化45】



MS(ES<sup>+</sup>) m/z 486.2 [M+H]<sup>+</sup>

【0234】

#### 実施例46

【0235】

ROR GAL4レポーター遺伝子アッセイ

【0236】

実施例の阻害剤1~45がROR GAL4レポーター遺伝子アッセイにおいて、ROR 活性を阻害する能力について試験された。アッセイ手順及び結果が以下に記載される。

【0237】

ROR GAL4レポーター遺伝子アッセイの説明

293FT細胞におけるROR の阻害を決定するために、ルシフェラーゼ読み出しを使用する GAL4ワンハイブリッドレポーターシステムが確立された。発現ベクターpFN26A(Promega)及び標準組み換えDNAクロニング方法を使用して、ROR リガンド結合ドメイン(LBD)が酵母GAL4 DNA結合ドメイン(DBD)に融合され、そしてヒトサイトメガロウイルス(CMV)最初期プロモーターの制御下に置かれた。アッセイにおける対照として役立つために、上記GAL4-DBDが単純ヘルペスウイルスタンパク質16(VP16) (構成型転写アクチベーター)に融合されるところの同様のベクターが生成された。

【0238】

化合物のROR に対する阻害効果をモニターするために、転写レポーター構築物が使用された。pGL4.35ベクター(Promega)は、GAL4上流アクチベーター配列(UAS)の9コピーを含む。この配列は、例えば上述したGAL4-ROR -LBD及びGAL4-VP16発現ベクターによって

10

20

30

40

50

発現されるとき、GAL4 DNA結合ドメインを含む融合タンパク質の結合に応答してルシフェラーゼレポーター遺伝子 luc2P の転写を駆動する。GAL4 融合タンパク質にルシフェラーゼレポーターの発現を駆動させるために、標準的なトランスフェクション技術を使用して、pGL4.35 発現ベクター及び適切な GAL4 融合タンパク質発現ベクターが 293FT 細胞においてバルクトランスフェクションされた。

【0239】

トランスフェクションの翌日、細胞が 96 ウェルプレートに播種され、試験化合物が添加され、上記プレートが一晩インキュベートされた。次いで、ルシフェラーゼ検出試薬及び蛍光読み取りを使用して、ホタルルシフェラーゼ活性が定量された。

【0240】

アッセイの詳細な説明

【0241】

293FT 細胞 (Invitrogen) が、GAL4 融合タンパク質発現ベクター (上述) 及び転写レポーター構築物 (pGL4.35, Promega) でトランスフェクションされた。60  $\mu$ L の TransIT-293 トランスフェクション試薬 (Mirus Bio) が 1500  $\mu$ l の Opti-MEM I Reduced Serum Medium (Invitrogen) に滴下され、そして室温 (RT) で 5 ~ 20 分間インキュベートされた。1500  $\mu$ L のこの試薬混合物が 5  $\mu$ g の GAL4 融合タンパク質発現ベクター及び 5  $\mu$ g の転写レポーター構築物に添加され、そして RT で 20 分間インキュベートされた。

【0242】

293FT 細胞を T75 フラスコから採取するために、最初に培養培地が細胞から取り除かれた。次いで、細胞がリン酸緩衝食塩水 (PBS) (Lonza) で洗浄され、その後、PBS が除去された。細胞を解離するために、1ml の TrypLE Express (Invitrogen) が上記フラスコに添加され、次いで細胞が視覚的に分離し始めるまで、RT でインキュベートされた。細胞が、5mL のアッセイ培地 (DMEM 培養培地 (Lonza)、10% 透析 FBS (Invitrogen) 及び Pen/Strep (Lonza) 中に集められて、単細胞懸濁物を達成した。10 $\times$ 10<sup>6</sup> の細胞が沈降され、そして 10mL のアッセイ培地中に再懸濁された。次いで、細胞懸濁物がトランスフェクション混合管に添加された後、全体として T75 フラスコ (Greiner) に移され、次いで 37 °C 及び 5%CO<sub>2</sub> で一晩 (16 ~ 24 時間) インキュベートされた。

【0243】

化合物のスクリーニングのために、細胞が採取され (上述)、そしてカウントされた。13 $\times$ 10<sup>6</sup> の細胞が沈降され、上清が吸引され、細胞が 17.3mL のアッセイ培地に再懸濁されて、0.75 $\times$ 10<sup>6</sup> 細胞/mL の細胞懸濁物を得た。1 ウェルにつき 80  $\mu$ L の細胞懸濁物 (60,000 細胞) が、白色で平底の組織培養処理された 96 ウェルスクリーニングプレート (Greiner) に播種された。

【0244】

試験化合物が、10mM ジメチルスルホキシド (DMSO) ストック溶液から出発して、DMSO での逐次希釈で 500x 最終試験濃度に希釈された。次いで、これらの溶液が、アッセイ培地での 2 回の 10 倍希釈工程において、5x 最終試験濃度に希釈された。5x 試験化合物溶液の最終 DMSO 濃度は 1% であった。5x 試験化合物溶液の 20  $\mu$ L が、予め 80  $\mu$ l の細胞懸濁物で播種された 96 ウェルプレートの各試験ウェルに添加されて、0.2% DMSO を有する最終試験濃度を結果

【0245】

上記プレートが 37 °C 及び 5%CO<sub>2</sub> で一晩 (16 ~ 24 時間) インキュベートされた。

【0246】

ルシフェラーゼ読み取りのために、ルシフェラーゼ試薬 (Britelite Plus, Perkin Elmer) が RT にされた。スクリーニングプレートの各試験ウェルに、100  $\mu$ L の 2.5 倍希釈された Britelite Plus 試薬が添加され、次いで RT で 10 分間インキュベートされた。ルシフェラーゼ蛍光信号が Wallac Victor Microplate Reader (Perkin Elmer) を使用して測定された。

【0247】

試験化合物の 50% 阻害濃度 (IC<sub>50</sub>) 値が、GraphPad Prism ソフトウェア (GraphPad Soft

10

20

30

40

50

ware)を使用してルシフェラーゼ信号から計算された。

【0248】

式Iの全ての例示化合物(実施例1~45)が、5超の平均 $pIC_{50}$ 値を有することが分かった。

【0249】

実施例1~22、23~35、37、38及び実施例40~44が、6以上の平均 $pIC_{50}$ 値を有することが分かった。

【0250】

実施例2、3、5、6、7~9、11、13、16~22、25、28、30、31、33、34、38、42及び44が、7以上の平均 $pIC_{50}$ 値を有することが分かった。

【0251】

実施例11、13、16、18及び34が、8以上の平均 $pIC_{50}$ 値を有することが分かった。

【0252】

#### 実施例47

【0253】

末梢血単核球(PBMC)IL-17アッセイ

実施例の阻害剤2、5、6、11、13、16、17、18、21及び44が、ヒト血液から分離された抗-CD3/抗-CD28刺激された末梢血単核球(PBMCs)におけるIL-17A産生を阻害する能力について試験された。アッセイ手順及び結果が以下に記載される。

【0254】

PBMC IL-17アッセイの説明

【0255】

このアッセイは、IL-17A産生のROR 媒介性阻害を測定する目的で、抗-CD3/抗-CD28刺激されたPBMCsから分泌されたIL-17Aのレベルを測定するために設計されている。

【0256】

アッセイ培地は、90% RPMI 1640(Lonza)、10%の熱不活性化されたウシ胎児血清(FBS, Lonza)及び100U/mLペニシリン/ストレプトマイシン溶液から成る。

【0257】

#### アッセイの説明

【0258】

抗-CD3抗体(BD Pharmingen)が、PBS(Lonza)中で10  $\mu$ g/mlに希釈された。30  $\mu$ Lの10  $\mu$ g/ml 抗-CD3溶液が、96-ウェルの細胞培養処理されたU底プレート(Greiner)の内側の60ウェル(任意の陰性対照ウェルを除く)に添加された。プレートが、37 及び5%CO<sub>2</sub>で一晩(16~24時間)インキュベートされた。

【0259】

末梢血単核球が、Ficoll-Paque PREMIUM分離培地(GE Healthcare LifeSciences)を使用して製造者のプロトコルにしたがってバフィーコート(Sanquin)から分離され、そしてアッセイ培地に37 で再懸濁された。

【0260】

試験化合物が、10mM ジメチルスルホキシド(DMSO)ストック溶液から出発して、DMSOでの逐次希釈で200x最終試験濃度に希釈された。次いで、これらの溶液が、アッセイ培地での2回の希釈段階で10x最終試験濃度に希釈された。10x試験化合物溶液のDMSO濃度は5%であった。

【0261】

抗-CD28抗体(BD Pharmingen)がPBS中で20  $\mu$ g/mLに希釈された。PBMCsが、37 でアッセイ培地中で2.5x10<sup>6</sup>細胞/mLの濃度に希釈された。

【0262】

化合物のスクリーニングのために、抗-CD3被覆されたプレートが、PBSで3回洗浄され、次いでウェルが、減圧を使用して吸引された。各スクリーニングウェルに、80  $\mu$ LのPBMC懸濁物、10  $\mu$ Lの抗-CD28溶液及び10  $\mu$ Lの10x試験化合物溶液が添加されて、0.5%DMSOを有する最終試験濃度を結果した。全ての外側のウェルがアッセイ培地で満たされて蒸発を

10

20

30

40

50

防止した。プレートが、37 °C及び5%CO<sub>2</sub>で5日間インキュベートされた。

【0263】

インキュベート後に、プレートが1500rpmで4分間沈降され、上清が集められた。次いで、上清におけるIL-17Aレベルが、IL-17 ELISAキット(ヒトIL-17DuoSet, R&D systems)を使用して製造者のプロトコルに従って決定された。

【0264】

試験化合物の50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>)値が、GraphPad Prismソフトウェア(GraphPad Software)を使用してIL-17A信号から計算された。

【0265】

試験された実施例2、5、6、11、13、16、17、18、21及び44が、7以上の平均pIC<sub>50</sub>値を有することが分かった。

10

【0266】

試験された実施例11及び16が、8以上の平均pIC<sub>50</sub>値を有することが分かった。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 5/14	(2006.01)	A 6 1 P 5/14	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 33/02	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 33/02	
C 0 7 D 261/14	(2006.01)	A 6 1 P 37/06	
C 0 7 D 231/40	(2006.01)	C 0 7 D 261/14	
C 0 7 D 285/135	(2006.01)	C 0 7 D 231/40	
C 0 7 D 277/44	(2006.01)	C 0 7 D 285/135	
C 0 7 D 307/14	(2006.01)	C 0 7 D 277/44	
C 0 7 D 215/08	(2006.01)	C 0 7 D 307/14	
C 0 7 D 207/06	(2006.01)	C 0 7 D 215/08	
C 0 7 D 211/56	(2006.01)	C 0 7 D 207/06	
C 0 7 D 307/52	(2006.01)	C 0 7 D 211/56	
C 0 7 D 405/12	(2006.01)	C 0 7 D 307/52	
C 0 7 D 211/54	(2006.01)	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 213/75	(2006.01)	C 0 7 D 211/54	
A 6 1 K 31/42	(2006.01)	C 0 7 D 213/75	
A 6 1 K 31/415	(2006.01)	A 6 1 K 31/42	
A 6 1 K 31/433	(2006.01)	A 6 1 K 31/415	
A 6 1 K 31/426	(2006.01)	A 6 1 K 31/433	
A 6 1 K 31/341	(2006.01)	A 6 1 K 31/426	
A 6 1 K 31/4402	(2006.01)	A 6 1 K 31/341	
A 6 1 K 31/44	(2006.01)	A 6 1 K 31/4402	
A 6 1 K 31/47	(2006.01)	A 6 1 K 31/44	
A 6 1 K 31/40	(2006.01)	A 6 1 K 31/47	
A 6 1 K 31/4406	(2006.01)	A 6 1 K 31/40	
A 6 1 K 31/451	(2006.01)	A 6 1 K 31/4406	
A 6 1 K 31/443	(2006.01)	A 6 1 K 31/451	
A 6 1 K 31/167	(2006.01)	A 6 1 K 31/443	
		A 6 1 K 31/167	

(74)代理人 100118599

弁理士 村上 博司

(72)発明者 カルス, ジョゼフ マリア ゲラルダス バーバラ

オランダ国, 5 3 4 9 エーシー オス, モレンウエヒ 7 9, リード ファーマ 気付

(72)発明者 デ キンペ, ベラ

オランダ国, 5 3 4 9 エーシー オス, モレンウエヒ 7 9, リード ファーマ 気付

(72)発明者 ナブルス, サンダー ベルナルダス

オランダ国, 5 3 4 9 エーシー オス, モレンウエヒ 7 9, リード ファーマ 気付

審査官 高橋 直子

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 3 / 1 7 1 7 2 9 (WO, A 1)

国際公開第2013/029338 (WO, A1)

国際公開第2014/125426 (WO, A1)

ACS Medicinal Chemistry Letters, 2014年, 5(1), 65-68

ACS Medicinal Chemistry Letters, 2015年, 6(7), 787-792

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 317/50  
A61K 31/167  
A61K 31/341  
A61K 31/40  
A61K 31/415  
A61K 31/42  
A61K 31/426  
A61K 31/433  
A61K 31/44  
A61K 31/4402  
A61K 31/4406  
A61K 31/443  
A61K 31/451  
A61K 31/47  
A61K 45/00  
A61P 1/04  
A61P 5/14  
A61P 9/00  
A61P 11/06  
A61P 17/06  
A61P 19/02  
A61P 25/00  
A61P 29/00  
A61P 33/02  
A61P 35/00  
A61P 37/06  
C07D 207/06  
C07D 211/54  
C07D 211/56  
C07D 213/75  
C07D 215/08  
C07D 231/40  
C07D 261/14  
C07D 277/44  
C07D 285/135  
C07D 307/14  
C07D 307/52  
C07D 405/12  
CAplus/REGISTRY (STN)