



(21)申請案號：105117766

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 06 月 04 日

(51)Int. Cl.：

C07C317/32 (2006.01)

C07D207/325(2006.01)

C07D211/16 (2006.01)

C07D213/75 (2006.01)

C07D215/08 (2006.01)

C07D231/40 (2006.01)

C07D261/08 (2006.01)

C07D261/14 (2006.01)

C07D277/46 (2006.01)

C07D285/135(2006.01)

C07D307/52 (2006.01)

A61K31/167 (2006.01)

A61K31/341 (2006.01)

A61K31/401 (2006.01)

A61K31/415 (2006.01)

A61K31/42 (2006.01)

A61K31/426 (2006.01)

A61K31/433 (2006.01)

A61K31/435 (2006.01)

A61K31/438 (2006.01)

A61K31/445 (2006.01)

(30)優先權：2015/06/05

歐洲專利局

15170763.5

(71)申請人：利德製藥模型有限公司 (荷蘭) LEAD PHARMA CEL MODELS IP B. V. (NL)

荷蘭

賽諾菲公司 (法國) SANOFI (FR)

法國

(72)發明人：卡爾斯 約瑟夫 瑪莉亞 傑拉德斯 芭芭拉 CALS, JOSEPH MARIA GERARDUS

BARBARA (NL)；德金普 薇拉 DE KIMPE, VERA (NL)；那布爾斯 山德 柏

那德斯 NABUURS, SANDER BERNARDUS (NL)

(74)代理人：陳長文

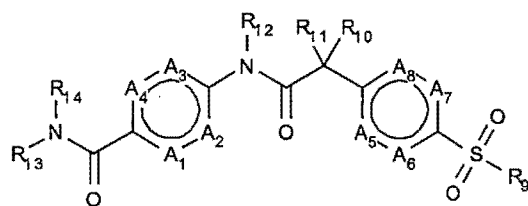
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：0 共 47 頁

(54)名稱

R O R γ 調節劑ROR GAMMA (ROR γ) MODULATORS

(57)摘要

本發明係關於式 I 化合物，



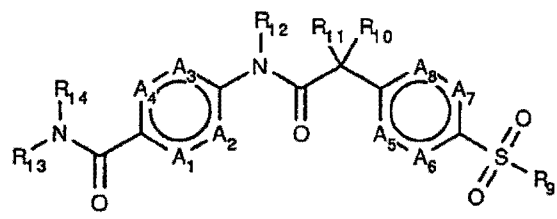
(式I)

或其醫藥上可接受之鹽，其中-A₁至A₈分別係N或CR₁-CR₈，條件係A₁至A₄中之4個位置A中之不多於兩者可同時係N且A₅至A₈中之4個位置A中之不多於兩者可同時係N；-R₁至R₈獨立地係H、鹵素、胺基、C(1-3)烷氧基、(二)C(1-3)烷基胺基或C(1-6)烷基；-R₉係C(1-6)烷

基；-R₁₀ 及 R₁₁ 獨立地係 H、F、甲基、乙基、羥基或甲氧基或 R₁₀ 及 R₁₁ 一起係羰基，所有烷基 (若存在)視情況經一或多個 F 取代；-R₁₂ 係 H 或 C(1-6)烷基；-R₁₃ 係 C(3-6)環烷基、C(3-6)環烷基 C(1-3)烷基、C(2-5)雜環烷基、C(2-5)雜環烷基 C(1-3)烷基、C(6-10)芳基、C(6-10)芳基 C(1-3)烷基、C(1-9)雜芳基或 C(1-9)雜芳基 C(1-3)烷基；-R₁₄ 係 H、C(1-6)烷基、C(2-6)烯基、C(3-6)環烷基、C(3-6)環烷基 C(1-3)烷基、C(2-5)雜環烷基、C(2-5)雜環烷基 C(1-3)烷基、C(6-10)芳基、C(6-10)芳基 C(1-3)烷基、C(1-9)雜芳基或 C(1-9)雜芳基 C(1-3)烷基；- 或藉由將為 C(1-6)烷基或 C(2-6)烯基之 R₁₃ 與在 R₁₄ 定義內之獨立取代基接合來使 R₁₃ 及 R₁₄ 融合且形成具有 5 至 7 個原子之環，所有基團視情況經一或多個鹵素、胺基、羥基、氰基、C(1-3)烷氧基、C(1-3)烷氧基羰基、(二)C(1-3)烷基胺基或 C(1-3)烷基取代。

該等化合物可用作 ROR γ 之抑制劑且用於治療 ROR γ 介導之疾病。

The present invention relates to compounds according to Formula I:

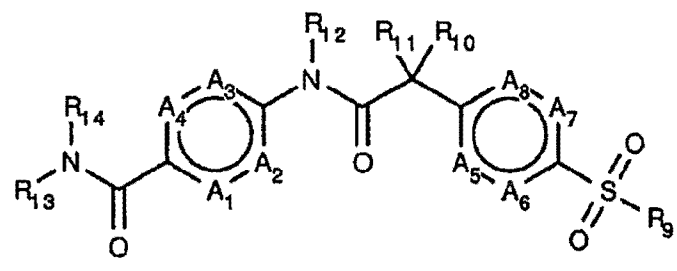


(Formula I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein - A₁-A₈ are N or CR₁-CR₈, respectively, with the proviso that no more than two of the four positions A in A₁-A₄ can be simultaneously N and that no more than two of the four positions A in A₅-A₈ can be simultaneously N; - R₁-R₈ are independently H, halogen, amino, C(1-3)alkoxy, (di)C(1-3)alkylamino or C(1-6)alkyl; - R₉ is C(1-6)alkyl; - R₁₀ and R₁₁ are independently H, F, methyl, ethyl, hydroxyl or methoxy or R₁₀ and R₁₁ together is carbonyl, all alkyl groups, if present, optionally being substituted with one or more F; - R₁₂ is H or C(1-6)alkyl; - R₁₃ is C(3-6)cycoloalkyl, C(3-6)cycloalkylC(1-3)alkyl, C(2-5)heterocycloalkyl, C(2-5)heterocycloalkylC(1-3)alkyl, C(6-10)aryl, C(6-10)arylC(1-3)alkyl, C(1-9)hetero-aryl or C(1-9)heteroarylC(1-3)alkyl; - R₁₄ is H, C(1-6)alkyl, C(2-6)alkenyl, C(3-6)oycloalkyl, C(3-6)cycloalkylC(1-3)alkyl, C(2-5)heterocycloalkyl, C(2-5)heterocycloalkylC(1-3)alkyl, C(6-10)aryl, C(6-10)arylC(1-3)alkyl, C(1-9)heteroaryl or C(1-9)heteroarylC(1-3)alkyl; - or R₁₃ and R₁₄ are fused and form a ring having 5 to 7 atoms by joining R₁₃ being C(1-6)alkyl or C(2-6)alkenyl with an independent substituent within the definition of R₁₄, all groups optionally substituted with one or more halogen, amino, hydroxy, cyano, C(1-3)alkoxy, C(1-3)alkoxycarbonyl, (di)C(1-3)alkylamino or C(1-3)alkyl.

The compounds can be used as inhibitors of ROR γ and are useful for the treatment of ROR γ mediated diseases.

特徵化學式：



(式I)

發明摘要

※ 申請案號：105117766

※ 申請日：105.6.4

C07C 31/32 (2006.01)

※IPC 分類：C07D 207/325, 21/16, 21/45 (2006.01)

21/58, 21/40, 21/68 (2006.01)

21/44, 21/46, 21/35 (2006.01)

207/32 (2006.01)

A61K 31/167, 31/341, 31/401 (2006.01)

31/415, 31/42, 31/426 (2006.01)

31/437, 31/435, 31/438 (2006.01)

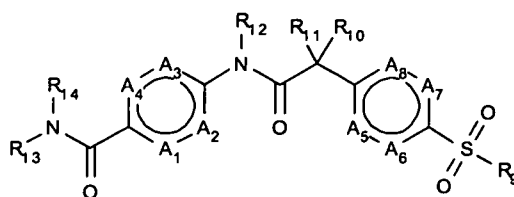
31/445 (2006.01)

【發明名稱】

ROR γ 調節劑ROR GAMMA (ROR γ) MODULATORS

【中文】

● 本發明係關於式I化合物，



(式I)

或其醫藥上可接受之鹽，其中

- A₁至A₈分別係N或CR₁-CR₈，條件係A₁至A₄中之4個位置A中之不多於兩者可同時係N且A₅至A₈中之4個位置A中之不多於兩者可同時係N；

- R₁至R₈獨立地係H、鹵素、胺基、C(1-3)烷氧基、(二)C(1-3)烷基胺基或C(1-6)烷基；

- R₉係C(1-6)烷基；

- R₁₀及R₁₁獨立地係H、F、甲基、乙基、羥基或甲氧基或R₁₀及R₁₁一起係羰基，所有烷基(若存在)視情況經一或多個F取代；

- R₁₂係H或C(1-6)烷基；

- R₁₃係C(3-6)環烷基、C(3-6)環烷基C(1-3)烷基、C(2-5)雜環烷基、C(2-5)雜環烷基C(1-3)烷基、C(6-10)芳基、C(6-10)芳基C(1-3)烷

基、C(1-9)雜芳基或C(1-9)雜芳基C(1-3)烷基；

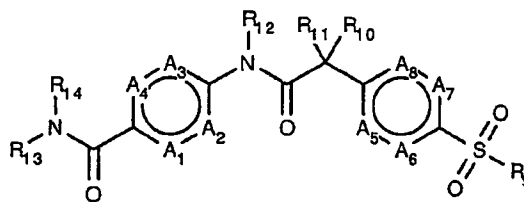
- R_{14} 係H、C(1-6)烷基、C(2-6)烯基、C(3-6)環烷基、C(3-6)環烷基C(1-3)烷基、C(2-5)雜環烷基、C(2-5)雜環烷基C(1-3)烷基、C(6-10)芳基、C(6-10)芳基C(1-3)烷基、C(1-9)雜芳基或C(1-9)雜芳基C(1-3)烷基；

- 或藉由將為C(1-6)烷基或C(2-6)烯基之 R_{13} 與在 R_{14} 定義內之獨立取代基接合來使 R_{13} 及 R_{14} 融合且形成具有5至7個原子之環，所有基團視情況經一或多個鹵素、胺基、羥基、氰基、C(1-3)烷氧基、C(1-3)烷氧基羰基、(二)C(1-3)烷基胺基或C(1-3)烷基取代。

該等化合物可用作ROR γ 之抑制劑且用於治療ROR γ 介導之疾病。

【英文】

The present invention relates to compounds according to Formula I:



(Formula I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein

- A₁-A₈ are N or CR₁-CR₈, respectively, with the proviso that no more than two of the four positions A in A₁-A₄ can be simultaneously N and that no more than two of the four positions A in A₅-A₈ can be simultaneously N;
- R₁-R₈ are independently H, halogen, amino, C(1-3)alkoxy, (di)C(1-3)alkylamino or C(1-6)alkyl;
- R₉ is C(1-6)alkyl;
- R₁₀ and R₁₁ are independently H, F, methyl, ethyl, hydroxyl or methoxy or R₁₀ and R₁₁ together is carbonyl, all alkyl groups, if present, optionally being substituted with one or more F;
- R₁₂ is H or C(1-6)alkyl;
- R₁₃ is C(3-6)cycloalkyl, C(3-6)cycloalkylC(1-3)alkyl, C(2-5)heterocycloalkyl, C(2-5)heterocycloalkylC(1-3)alkyl, C(6-10)aryl, C(6-10)arylC(1-3)alkyl, C(1-9)hetero-aryl or C(1-9)heteroarylC(1-3)alkyl;
- R₁₄ is H, C(1-6)alkyl, C(2-6)alkenyl, C(3-6)cycloalkyl, C(3-6)cycloalkylC(1-3)alkyl, C(2-5)heterocycloalkyl, C(2-5)heterocycloalkylC(1-3)alkyl, C(6-10)aryl, C(6-10)arylC(1-3)alkyl, C(1-9)heteroaryl or C(1-9)heteroarylC(1-3)alkyl;
- or R₁₃ and R₁₄ are fused and form a ring having 5 to 7 atoms by joining R₁₃ being C(1-6)alkyl or C(2-6)alkenyl with an independent substituent within the definition of R₁₄, all groups optionally substituted with one or more halogen, amino, hydroxy, cyano, C(1-3)alkoxy, C(1-3)alkoxycarbonyl, (di)C(1-3)alkylamino or C(1-3)alkyl.

The compounds can be used as inhibitors of ROR γ and are useful for the treatment of ROR γ mediated diseases.

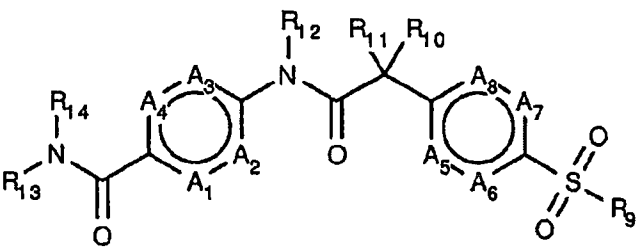
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



(式I)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

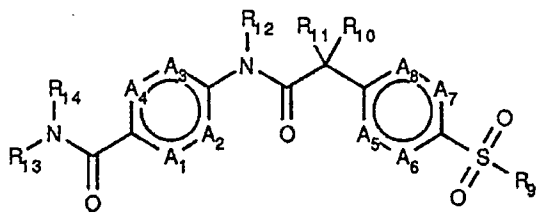
ROR γ 調節劑

ROR GAMMA (ROR γ) MODULATORS

視網酸受體相關之孤兒受體 γ t (ROR γ t)用作產生T_H17細胞之主要調節劑，而且用作非T_H17 IL-17產生細胞(例如 $\gamma\delta$ T細胞)中之關鍵組份。ROR基因家族係細胞核激素受體超家族之部分且由3個成員(ROR α 、ROR β 及ROR γ)組成。各基因係表現為不同同種型，首要區別在於其N-末端序列。已鑑別ROR γ 之兩個同種型：ROR γ 1及ROR γ 2 (亦稱為ROR γ t)。此處使用術語ROR γ 以闡述ROR γ 1及/或ROR γ 2二者。

本發明係關於含有4-[2-(4-磺醯基苯基)乙醯胺基]苯甲醯胺支架之ROR γ 調節劑化合物、包含其之醫藥組合物及該等化合物用於治療ROR γ 介導之疾病或病況、具體而言自體免疫疾病及發炎性疾病之用途。

本發明係關於式I化合物



(式I)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

- A₁-A₈分別係N或CR₁-CR₈，條件係A₁-A₄中4個位置A中之不多於兩者可同時係N且A₅-A₈中4個位置A中之不多於兩者可同時係N；
- R₁至R₈獨立地係H、鹵素、胺基、C(1-3)烷氧基、(二)C(1-3)烷

基胺基或C(1-6)烷基；

- R₉係C(1-6)烷基；

- R₁₀及R₁₁獨立地係H、F、甲基、乙基、羥基或甲氧基或R₁₀及R₁₁一起係羰基，所有烷基(若存在)視情況經一或多個F取代；

- R₁₂係H或C(1-6)烷基；

- R₁₃係C(3-6)環烷基、C(3-6)環烷基C(1-3)烷基、C(2-5)雜環烷基、C(2-5)雜環烷基C(1-3)烷基、C(6-10)芳基、C(6-10)芳基C(1-3)烷基、C(1-9)雜芳基或C(1-9)雜芳基C(1-3)烷基，所有基團視情況經一或多個鹵素、胺基、羥基、氰基、C(1-3)烷氧基、C(1-3)烷氧基羰基、(二)C(1-3)烷基胺基或C(1-3)烷基取代；

- R₁₄係H、C(1-6)烷基、C(2-6)烯基、C(3-6)環烷基、C(3-6)環烷基C(1-3)烷基、C(2-5)雜環烷基、C(2-5)雜環烷基C(1-3)烷基、C(6-10)芳基、C(6-10)芳基C(1-3)烷基、C(1-9)雜芳基或C(1-9)雜芳基C(1-3)烷基，所有基團視情況經一或多個鹵素、胺基、羥基、氰基、C(1-3)烷氧基、C(1-3)烷氧基羰基、(二)C(1-3)烷基胺基或C(1-3)烷基取代；

- 或藉由將為C(1-6)烷基或C(2-6)烯基之R₁₃與在R₁₄定義內之獨立取代基接合來使R₁₃及R₁₄融合且形成具有5至7個原子之環，所有基團視情況經一或多個鹵素、胺基、羥基、氰基、C(1-3)烷氧基、C(1-3)烷氧基羰基、(二)C(1-3)烷基胺基或C(1-3)烷基取代。

如本文所用術語C(1-6)烷基意指具有1-6個碳原子之具支鏈或無支鏈烷基，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第三丁基、正戊基及正己基。所有碳原子均可視情況經一或多個鹵素取代。

如本文所用術語C(1-3)烷基意指具有1-3個碳原子之烷基，即甲基、乙基、丙基或異丙基。所有碳原子均可視情況經一或多個鹵素取代。

如本文所用術語C(2-6)烯基意指具有2-6個碳原子之具支鏈或無

支鏈烯基，例如4-己烯基、丁-2-烯基、1-亞甲基丙基、2-丙烯基(烯丙基)及乙烯基(ethenyl) (乙烯基(vinyl))。所有碳原子均可視情況經一或多個鹵素取代。

如本文所用術語C(6-10)芳基意指具有6-10個碳原子之芳香族烴基，例如苯基或萘基。所有碳原子均可視情況經一或多個鹵素取代。

如本文所用術語C(6-10)芳基C(1-3)烷基意指附接至C(1-3)烷基之C(6-10)芳基，二者皆具有如先前所定義之相同含義。

如本文所用術語C(6)芳基意指具有6個碳原子之芳香族烴基，即苯基。所有碳原子均可視情況經一或多個鹵素取代。

如本文所用術語C(6)芳基C(1-3)烷基意指附接至C(1-3)烷基之C(6)芳基，二者皆具有如先前所定義之相同含義。

如本文所用術語雜原子係指氮、硫或氧原子。

如本文所用術語胺基係指NH₂基團。

如本文所用術語C(1-9)雜芳基意指具有1-9個碳原子及1-4個雜原子之芳香族基團，其可經由氮原子(若可行)或碳原子附接。實例包括咪唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、呋喃基、吡唑基、異噁唑基、四唑基、噁唑基、噻唑基及喹啉基。所有碳原子均可視情況經一或多個鹵素或甲基取代。

如本文所用術語C(1-9)雜芳基C(1-3)烷基意指附接至C(1-3)烷基之C(1-9)雜芳基，二者皆具有如先前所定義之相同含義。

如本文所用術語C(1-5)雜芳基意指具有1-5個碳原子及1-4個雜原子之芳香族基團，其可經由氮原子(若可行)或碳原子附接。實例包括咪唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、呋喃基、吡唑基、異噁唑基及四唑基。所有碳原子均可視情況經一或多個鹵素或甲基取代。

如本文所用術語C(1-5)雜芳基C(1-3)烷基意指附接至C(1-3)烷基之C(1-5)雜芳基，二者皆具有如先前所定義之相同含義。

如本文所用術語C(3-6)環烷基意指具有3-6個碳原子之飽和環烴，即環丙基、環丁基、環戊基或環己基。所有碳原子均可視情況經一或多個鹵素或甲基取代。

如本文所用術語C(3-6)環烷基C(1-3)烷基意指附接至C(1-3)烷基之C(3-6)環烷基，二者皆具有如先前所定義之相同含義。一實例係環丙基甲基。

如本文所用術語C(2-5)雜環烷基意指具有2-5個碳原子及1-3個雜原子之飽和環烴，其可經由氮原子(若可行)或碳原子附接。實例包括六氫吡嗪基、吡啶啟基、六氫吡啶基、嗎啉基、氧雜戊環基及吡咯啟基。所有碳原子均可視情況經一或多個鹵素或甲基取代。

如本文所用術語C(4)雜環烷基意指具有4個碳原子及1-3個雜原子之飽和環烴，其可經由氮原子(若可行)或碳原子附接。實例包括六氫吡嗪基、氧雜戊環基及吡咯啟基。所有碳原子均可視情況經一或多個鹵素或甲基取代。

如本文所用術語C(2-5)雜環烷基C(1-3)烷基意指附接至C(1-3)烷基之C(2-5)雜環烷基，二者皆具有如先前所定義之相同含義。

如本文所用術語C(4)雜環烷基C(1-3)烷基意指附接至C(1-3)烷基之C(4)雜環烷基，二者皆具有如先前所定義之相同含義。

如本文所用術語(二)C(1-3)烷基胺基意指經C(1-3)烷基單取代或二取代之胺基，該C(1-3)烷基具有如先前所定義之相同含義。

術語C(1-3)烷氧基意指具有1-3個碳原子之烷氧基，烷基部分具支鏈或無支鏈。所有碳原子可視情況經一或多個F取代。

術語C(1-3)烷氧基羰基意指經C(1-3)烷氧基取代之羰基，該C(1-3)烷氧基具有如先前所定義之相同含義。

如本文所用術語鹵素意指Cl或F。

在上述具有多官能基之定義中，附接點係於最後基團處。

當在取代基之定義中指示該取代基之「所有烷基」視情況經取代時，此亦包括烷氧基之烷基部分。

術語「經取代」意指所指定原子上之一或多個氫係經選自所指示之基團替代，條件係不超過在現有情形下所指定原子之正常化合價且該取代產生穩定化合物。取代基及/或變量之組合僅在此等組合產生穩定化合物時才容許。「穩定化合物」或「穩定結構」係定義為足夠穩健以經受自反應混合物分離至可用程度之純度及調配為有效治療劑之化合物或結構。

術語「視情況經取代」意指經所指定基團、自由基或部分之可選取代。

術語醫藥上可接受之鹽表示彼等在醫學判斷範圍內適用於接觸人類及較低級動物組織而無過度毒性、刺激、過敏性反應及諸如此類且與合理益處/風險比相稱之鹽。醫藥上可接受之鹽係業內眾所周知的。其可在本發明化合物之最後分離及純化期間獲得，或藉由使游離鹼官能基與適宜礦酸(例如鹽酸、磷酸或硫酸)或與有機酸(例如抗壞血酸、檸檬酸、酒石酸、乳酸、馬來酸、丙二酸、富馬酸、乙醇酸、琥珀酸、丙酸、乙酸、甲磺酸及諸如此類)反應來單獨獲得。酸官能基可與有機鹼或礦鹼(如氫氧化鈉、氫氧化鉀或氫氧化鋰)反應。

在一實施例中，本發明係關於式I化合物，其中：

- A_1 - A_4 分別係 CR_1 - CR_4 ；
- 或 A_1 及 A_4 分別係 CR_1 及 CR_4 且 A_2 或 A_3 係N，其餘位置A係 CR_2 或 CR_3 ；
- A_5 - A_8 分別係 CR_5 - CR_8 ；
- 或 A_5 及 A_8 分別係 CR_1 及 CR_4 且 A_6 或 A_7 係N，其餘位置A係 CR_6 或 CR_7 ；
- R_1 - R_4 獨立地係H、鹵素或C(1-6)烷基；

- R_5 - R_8 獨立地係H；

- R_9 係C(1-3)烷基；

- R_{10} 及 R_{11} 獨立地係H；

- R_{12} 係H；

- R_{13} 係C(3-6)環烷基、C(3-6)環烷基C(1-3)烷基、C(2-5)雜環烷基C(1-3)烷基、C(6-10)芳基、C(6-10)芳基C(1-3)烷基、C(1-9)雜芳基或C(1-9)雜芳基C(1-3)烷基，所有基團視情況經一或多個C(1-3)烷基取代；

- R_{14} 係C(1-6)烷基、C(2-6)烯基、C(3-6)環烷基、C(2-5)雜環烷基、C(6-10)芳基或C(6-10)芳基C(1-3)烷基，所有基團視情況經一或多個鹵素、羥基或C(1-3)烷基取代；

- 或藉由使為C(1-6)烷基或C(2-6)烯基之 R_{13} 與在為C(6-10)芳基或C(6-10)芳基C(1-3)烷基之 R_{14} 定義內之獨立取代基接合來使 R_{13} 及 R_{14} 融合且形成具有5至7個原子之環。

在另一實施例中，本發明係關於式I化合物，其中：

- A_1 - A_4 分別係 CR_1 - CR_4 ；

- 或 A_1 及 A_4 分別係 CR_1 及 CR_4 且 A_2 或 A_3 係N，其餘位置A係 CR_2 或 CR_3 ；

- A_5 - A_8 分別係 CR_5 - CR_8 ；

- 或 A_5 及 A_8 分別係 CR_1 及 CR_4 且 A_6 或 A_7 係N，其餘位置A係 CR_6 或 CR_7 ； R_1 - R_4 獨立地係H、Cl、F或甲基；

- R_5 - R_8 獨立地係H；

- R_9 係乙基；

- R_{10} 及 R_{11} 獨立地係H；

- R_{12} 係H；

- R_{13} 係環丁基、環丙基甲基、氧雜戊環基丙基、苯基、苄基、

噁唑基、吡唑基、噻二唑基、噻唑基、吡啶基、噁唑基甲基或呋喃基甲基，所有基團視情況經一或多個甲基取代；

- R_{14} 係甲基、乙基、第三丁基、羥基丙基、丙基、環丙基、環丁基、氧雜戊環基、苯基或苄基，所有基團視情況經一或多個F或甲基取代；

- 或 R_{13} 及 R_{14} 融合且形成1,2,3,4-四氫喹啉、苯基吡咯啉或苯基六氫吡啶。

在一實施例中，本發明係關於式I化合物，其中：

- A_1 - A_4 分別係 CR_1 - CR_4 ；
- A_5 及 A_8 分別係 CR_5 及 CR_8 ；
- A_6 或 A_7 係N，其餘位置A係 CR_6 或 CR_7 ；
- R_1 - R_4 獨立地係H或鹵素；
- R_5 - R_8 獨立地係H；
- R_9 係C(1-3)烷基；
- R_{10} 及 R_{11} 獨立地係H；
- R_{12} 係H；
- R_{13} 係C(6-10)芳基；
- 且 R_{14} 係C(1-6)烷基。

在另一實施例中，本發明係關於式I化合物，其中：

- A_1 - A_4 分別係 CR_1 - CR_4 ；
- A_5 及 A_8 分別係 CR_5 及 CR_8 ；
- A_6 或 A_7 係N，其餘位置A係 CR_6 或 CR_7 ；
- R_1 - R_4 獨立地係H、Cl或F；
- R_5 - R_8 獨立地係H；
- R_9 係乙基；
- R_{10} 及 R_{11} 獨立地係H；

- R_{12} 係H；
- R_{13} 係苯基；
- 且 R_{14} 係乙基或第三丁基。

在一實施例中，本發明係關於式I化合物，其中 A_1 - A_4 中所有位置A均係 CR_1 - CR_4 。

在另一實施例中，本發明係關於式I化合物，其中 A_5 - A_8 中之所有位置A均係 CR_5 - CR_8 。

在另一實施例中，本發明係關於式I化合物，其中 A_1 - A_8 中之所有位置A均係碳。

在另一實施例中，本發明係關於式I化合物，其中 A_1 - A_8 中位置A中之一者係N，其餘位置A係碳。在另一實施例中，本發明係關於式I化合物，其中位置 A_1 或 A_2 係N且 A_1 - A_8 中之其餘位置A係 CR_1 - CR_8 。

在另一實施例中本發明係關於式I化合物，其中位置 A_6 或 A_7 係N且 A_1 - A_8 中之其餘位置A係 CR_1 - CR_8 。在另一實施例中，本發明係關於式I化合物，其中 R_1 - R_8 獨立地係H、鹵素、甲氧基或甲基。

在又一實施例中，本發明係關於式I化合物，其中 R_1 - R_8 獨立地係H、鹵素或甲基。

在另一實施例中，本發明係關於式I化合物，其中 R_1 - R_4 中之所有位置R均係H。

在另一實施例中，本發明係關於式I化合物，其中 R_1 - R_4 中之所有位置R均係鹵素或甲基。

在又一實施例中，本發明係關於式I化合物，其中 R_8 係甲基且 R_5 - R_7 中之所有位置R均係H。

在另一實施例中，本發明係關於式I化合物，其中 R_5 - R_8 中之所有位置R均係H。

在又一實施例中，本發明係關於式I化合物，其中 R_1 - R_8 中之所有

位置R均係H。

在一實施例中，本發明亦係關於式I化合物，其中R₉係C(1-3)烷基。

在另一實施例中，本發明亦係關於式I化合物，其中R₉係乙基。

在一實施例中，本發明係關於式I化合物，其中R₁₀及R₁₁獨立地係H、甲基或羥基。

在另一實施例中，本發明係關於式I化合物，其中R₁₀及R₁₁皆係H。

本發明亦係關於式I化合物，其中R₁₂係H或C(1-3)烷基。

在另一實施例中，本發明係關於式I化合物，其中R₁₂係氫。

在一實施例中，本發明係關於式I化合物，其中R₁₃係C(3-6)環烷基、C(3)環烷基C(1-3)烷基、C(2-5)雜環烷基、C(4)雜環烷基C(1-3)烷基、C(6)芳基、C(6)芳基C(1-3)烷基、C(1-5)雜芳基或C(1-5)雜芳基C(1-3)烷基，所有基團視情況經一或多個鹵素、胺基、羥基、氰基、C(1-3)烷氧基、C(1-3)烷氧基羰基、(二)C(1-3)烷基胺基或C(1-3)烷基取代。

在另一實施例中，本發明係關於式I化合物，其中R₁₃係C(3-6)環烷基、C(3)環烷基C(1-3)烷基、C(4)雜環烷基C(1-3)烷基、C(6)芳基、C(6)芳基C(1-3)烷基、C(1-5)雜芳基或C(1-5)雜芳基C(1-3)烷基，所有基團視情況經一或多個C(1-3)烷基取代。

在又一實施例中，本發明係關於式I化合物，其中R₁₄係H、C(1-6)烷基、C(2-6)烯基、C(3-6)環烷基、C(3-6)環烷基C(1-3)烷基、C(4)雜環烷基、C(2-5)雜環烷基C(1-3)烷基、C(6)芳基、C(6)芳基C(1-3)烷基、C(1-5)雜芳基或C(1-5)雜芳基C(1-3)烷基，所有基團視情況經一或多個鹵素、胺基、羥基、氰基、C(1-3)烷氧基、C(1-3)烷氧基羰基、(二)C(1-3)烷基胺基或C(1-3)烷基取代。

在又一實施例中，本發明係關於式I化合物，其中 R_{14} 係C(1-6)烷基、C(3-6)環烷基、C(4)雜環烷基、C(6)芳基或C(6)芳基C(1-3)烷基，所有基團視情況經一或多個鹵素、羥基或C(1-3)烷基取代。

在另一實施例中，本發明係關於式I化合物，其中 R_{14} 係H或C(1-6)烷基，所有烷基鏈視情況經一或多個鹵素取代。

在又一實施例中，本發明係關於式I化合物，其中藉由使為C(1-6)烷基或C(2-6)烯基之 R_{13} 與選自以下之獨立 R_{14} 取代基接合來使 R_{13} 及 R_{14} 融合且形成具有5至7個原子之環：C(3-6)環烷基、C(3-6)環烷基C(1-3)烷基、C(2-5)雜環烷基、C(2-5)雜環烷基-C(1-3)烷基、C(6)芳基、C(6)芳基C(1-3)烷基、C(1-5)雜芳基或C(1-5)雜芳基-C(1-3)烷基，所有基團視情況經一或多個鹵素、胺基、羥基、氰基、C(1-3)烷氧基、C(1-3)烷氧基羰基、(二)C(1-3)烷基胺基或C(1-3)烷基取代。

在又一實施例中，本發明係關於式I化合物，其中藉由使為丙基之 R_{13} 與選自以下之 R_{14} 接合來使 R_{13} 及 R_{14} 融合且形成具有5至7個原子之環：C(1-6)烷基、C(2-6)烯基、C(2-5)雜環烷基、C(2-5)雜環烷基C(1-3)烷基、C(6)芳基、C(6)芳基C(1-3)烷基、C(1-5)雜芳基或C(1-5)雜芳基C(1-3)烷基，其中所有基團視情況經一或多個鹵素、胺基、羥基、氰基、C(1-3)烷氧基、C(1-3)烷氧基羰基、(二)C(1-3)烷基胺基或C(1-3)烷基取代。

在又一實施例中，本發明係關於式I化合物，其中藉由使為丙基之 R_{13} 與選自C(6)芳基或C(6)芳基C(1-3)烷基之 R_{14} 接合來使 R_{13} 及 R_{14} 融合且形成具有5至7個原子之環。本發明亦係關於彼等化合物，其中上文定義之本發明之各態樣中之 A_1 至 A_8 、 R_1 至 R_{14} 及所有取代基之所有具體定義均在式I化合物定義內以任何組合出現。

在另一態樣中，本發明係關於式I化合物，其具有5或更高之 pIC_{50} 。在另一態樣中，本發明係關於具有大於6之 pIC_{50} 之式I化合

物。在又一態樣中，本發明係關於具有大於7之 pIC_{50} 之式I化合物。在又一態樣中，本發明係關於具有大於8之 pIC_{50} 之式I化合物。

在又一態樣中，本發明係關於如實例1-45中所述經選擇之式I化合物。

式I化合物可形成鹽，該等鹽亦在本發明範圍內。除非另有指示，否則本文中提及式I化合物時應理解為包括提及其鹽。

式I化合物可含有不對稱或手性中心，且因此以不同立體異構形式存在。式I化合物之所有立體異構形式以及其包括外消旋混合物之混合物意欲形成本發明之部分。

可基於非鏡像異構物之物理化學差異藉由熟習此項技術者所熟知之方法(例如，層析及/或分步結晶)將非鏡像異構混合物分離為其各別非鏡像異構物。鏡像異構物可藉由以下方式來分離：藉由與適當光學活性化合物(例如，手性助劑，例如手性醇或Mosher's 鹽)反應來將鏡像異構混合物轉化為非鏡像異構混合物，分離非鏡像異構物且將個別非鏡像異構物轉化(例如，水解)為相應的純鏡像異構物。鏡像異構物亦可藉由使用手性HPLC管柱來分離。

熟習此項技術者將認識到合意之 IC_{50} 值依賴於所測試化合物。舉例而言，通常將具有小於 10^{-5} M之 IC_{50} 值之化合物視為藥物選擇之候選者。較佳地，此值低於 10^{-6} M。然而，具有較高 IC_{50} 值、但對特定受體具有選擇性之化合物可係甚至更佳之候選者。

本發明化合物抑制 $ROR\gamma$ 活性。 $ROR\gamma$ 活性之調節可使用(例如)生物物理(天然)配體置換研究、生物化學AlphaScreen或FRET分析、細胞GAL4報導基因分析、細胞IL-17啟動子報導基因分析或功能IL-17 ELISA分析使用(例如)在 T_H17 極化條件下培養之小鼠脾細胞或人類末梢血單核細胞(PBMC)來量測。

在此等分析中，配體與 $ROR\gamma$ 之相互作用可藉由量測(例如)輔因

子衍生之肽與ROR γ 配體結合域之配體調節之相互作用，或使用(例如)螢光素酶報導基因分析或IL-17 ELISA分析來量測配體調節之ROR γ 介導之轉錄之基因產物來測定。

本發明亦係關於包含具有通式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽與醫藥上可接受之賦形劑及視情況其他治療活性劑混合之醫藥組合物。

本發明亦係關於包含具有通式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽與一或多種醫藥上可接受之賦形劑混合之醫藥組合物。

該等賦形劑必須在與組合物之其他成份相容且對其接受者無害的意義上係「可接受的」。

本發明亦係關於包含至少一種其他治療活性劑之醫藥組合物。

本發明進一步包括與一或多種其他藥物組合之式I化合物。

組合物包括(例如)適用於經口、舌下、皮下、靜脈內、肌內、經鼻、局部或經直腸投與及諸如此類之彼等，所有組合物均呈投與用單位劑型。

對於經口投與，活性成份可以離散單位存在，例如錠劑、膠囊、粉末、顆粒、溶液、懸浮液及諸如此類。

對於非經腸投與，本發明醫藥組合物可存於單位劑量或多劑量容器中，例如於密封小瓶及安瓿中之(例如)預定量之注射液，且亦可儲存於冷凍乾燥(凍乾)條件中，在使用前僅需要添加無菌液體載劑，例如水。

可將與此等醫藥上可接受之賦形劑混合之活性劑壓縮為固體劑量單位(例如丸劑、錠劑)，或經處理為膠囊或栓劑。活性劑可藉助醫藥上可接受之液體作為流體組合物(例如作為呈溶液、懸浮液、乳液形式之注射製劑)或作為噴霧劑(例如鼻噴霧劑)來施加。

對於製作固體劑量單位，涵蓋使用習用添加劑，例如填充劑、

著色劑、聚合黏合劑及諸如此類。通常，可使用不干擾活性化合物功能之任何醫藥上可接受之添加劑。可與本發明活性劑一起作為固體組合物投與之適宜載劑包括以適宜量使用之乳糖、澱粉、纖維素衍生物及諸如此類或其混合物。對於非經腸投與，可使用水性懸浮液、等滲鹽水溶液及無菌可注射溶液，其含有醫藥上可接受之分散劑及/或潤濕劑，例如丙二醇或丁二醇。

本發明進一步包括醫藥組合物，如上文所述，其與適用於該組合物之包裝材料組合，該包裝材料包括使用該組合物用於如上文所述用途之說明書。

投與活性成份或其醫藥組合物之準確劑量及方案可隨具體化合物、投與途徑及藥劑欲投與之個別個體之年齡及狀況而變化。

通常，相較於更依賴於吸收之其他投與方法，非經腸投與需要劑量較低。然而，用於人類之劑量較佳含有0.0001-100 mg/kg體重。期望劑量可呈現為一次劑量或在全天以適當間隔投與之多次子劑量。

本發明化合物可用於療法中。

本發明之另一態樣係關於本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽用於治療ROR γ 介導之疾病或ROR γ 介導之病況之用途。

本發明之另一態樣係關於具有通式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽用於治療自體免疫疾病、具體而言彼等其中T_H17細胞及表現T_H17標誌性細胞介素之非T_H17細胞起主要作用之疾病之用途。該等用途包括(但不限於)治療類風濕性關節炎、牛皮癬、發炎性腸病、克隆氏病(Crohn's disease)及多發性硬化。

在另一態樣中，具有通式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽可用於治療其中T_H17細胞及/或表現T_H17標誌性細胞介素之非T_H17細胞起主要作用之發炎性疾病，例如(但不限於)呼吸疾病、骨關節炎及氣喘。同樣，具有通式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽可用於治療其

中 T_H17 細胞及/或表現 T_H17 標誌性細胞介素之非 T_H17 細胞起主要作用之傳染病，例如(但不限於)黏膜利什曼病(mucosal leishmaniasis)。

具有通式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽亦可用於治療其中 T_H17 細胞及/或表現 T_H17 標誌性細胞介素之非 T_H17 細胞起主要作用之其他疾病，例如(但不限於)川崎氏病(Kawaski disease)及橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)。

在又一態樣中，本發明係關於具有通式I之化合物用於治療多發性硬化、發炎性腸病、克隆氏病、牛皮癬、類風濕性關節炎、氣喘、骨關節炎、川崎氏病、橋本氏甲狀腺炎、癌症及黏膜利什曼病之用途。

在另一態樣中，本發明化合物可用於治療或預防多發性硬化、發炎性腸病、克隆氏病、牛皮癬及類風濕性關節炎、氣喘、骨關節炎、川崎氏病、橋本氏甲狀腺炎、癌症及黏膜利什曼病之療法中。

在另一態樣中，本發明化合物可用於治療或預防牛皮癬。

在又一態樣中，本發明化合物可用於治療發炎性腸病。

藉由以下實例來闡釋本發明。

示例

如以下實例中所描述，在某些實例性實施例中，根據以下一般程序來製備化合物。應瞭解，儘管一般方法描述本發明某些化合物之合成，但可將熟習此項技術者已知的以下一般方法及其他方法應用於如本文所述之所有化合物及該等化合物中之每一者之亞類及種類。

一般製備方法.

可根據以下反應方案及實例或其修改形式，使用容易獲得的起始材料、試劑及習用合成程序容易地製備本文所述化合物，包括通式I化合物。許多反應亦可在微波條件下或使用習用加熱或利用其他技術(例如固相試劑/清除劑或流動化學)來實施。在該等反應中，亦可能

利用自身為熟習此項技術者已知但未經更詳細提及之變體。舉例而言，當提及特定酸、鹼、試劑、偶合劑、溶劑等時，應理解可使用其他適宜酸、鹼、試劑、偶合劑、溶劑等且其包括在本發明範圍內。此外，熟習此項技術者根據以下反應方案及實例將容易地明瞭製備本發明化合物之其他方法。在合成中間體及終產物含有可干擾期望反應之潛在反應性官能基(例如胺基、羥基、硫醇及羧酸基團)之情形中，採用中間體之經保護形式可係有利的。選擇、引入及隨後移除保護基團之方法為熟習此項技術者所熟知。藉由使用一般反應序列所獲得之化合物之純度可能不足。化合物可藉由使用任何有機化合物之純化方法來純化，例如結晶或使用適宜比率之不同溶劑之矽膠或氧化鋁管柱層析。預期所有可能立體異構物均在本發明範圍內。除非另外指示，否則在以下討論中，變量具有上文所指示之含義。

該等實驗詳細說明中所用縮寫係列示於下文中且其他縮寫應視為熟習合成化學之技術者所已知。

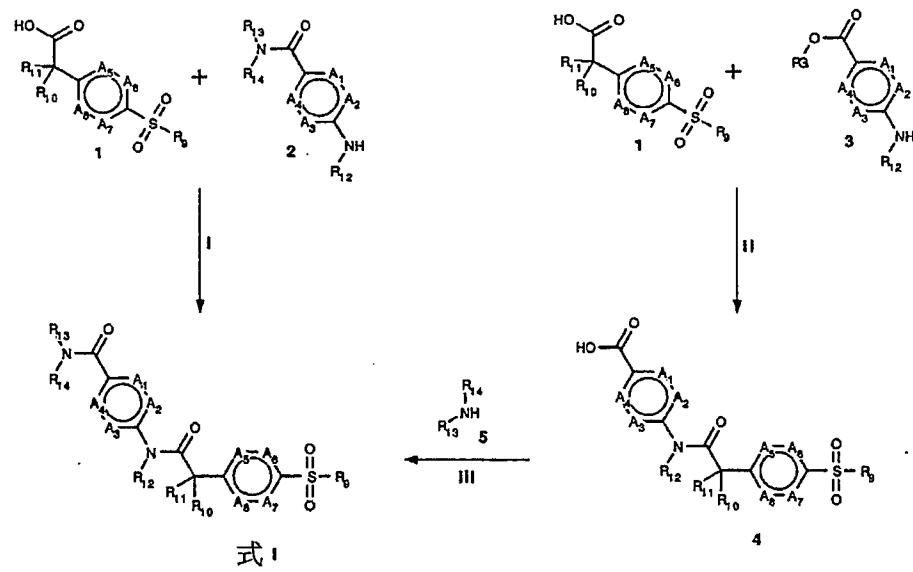
本文所用縮寫係如下：**r.t.**：室溫；**HATU**：六氟磷酸2-(7-氮雜-1*H*-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎗鹽；**DMF**：二甲基甲醯胺；**DiPEA**：二異丙基乙胺；**DMAP**：4-(二甲基胺基)吡啶；**DCC**：*N,N'*-二環己基碳二亞胺；**mCPBA**：3-氯過氧苯甲酸；**TFA**：三氟乙酸；**THF**：四氫呋喃；**DMSO**：二甲亞砜；**PyBOP**：六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶基鎗鹽；**EtOH**：乙醇；**EDCI**：1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺；**AIBN**：偶氮二異丁腈；**NBS**：*N*-溴琥珀醯亞胺；**TBAF**：四正丁基氟化銨；**TMSCN**：三甲基氰矽烷。

化學名稱較佳係使用MarvinSketch (6.3.0版)生成之IUPAC名稱。

若化學化合物係使用化學結構及化學名稱二者來提及且結構與名稱之間存在歧義，則以結構為準。

一般程序

方案1：

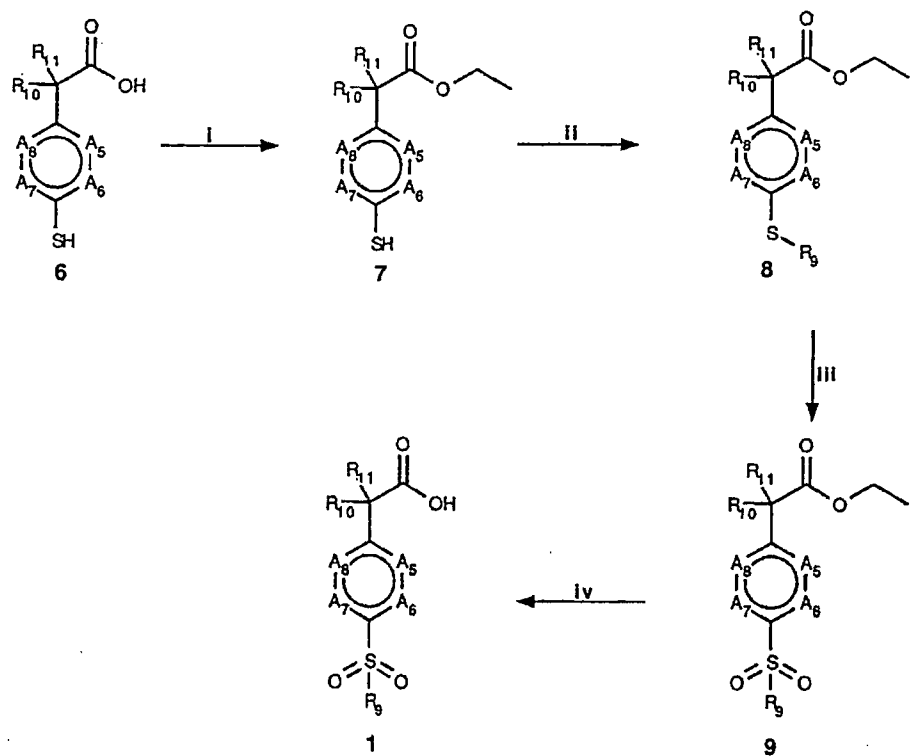


如方案1中所繪示，可藉由有機化學領域中已知方法來製備具有式I之本發明之衍生物。本發明化合物可(例如)藉由(雜)芳基乙酸衍生物1 (其中A₅、A₆、A₇、A₈、R₉、R₁₀及R₁₁具有如先前所述之含義)與(雜)芳基胺衍生物2 (其中A₁、A₂、A₃、A₄、R₁₂、R₁₃及R₁₄具有如先前所述之含義，其可由熟習有機化學技術者容易地製備)之間之醯胺偶合反應使用偶合劑(例如EDCI、HATU、DCC或PyBOP或諸如此類)在適宜鹼(例如DiPEA)或觸媒(例如DMAP)之存在下獲得。

在另一方式中，可使用(例如) SOCl₂或草醯氯將(雜)芳基乙酸衍生物1轉化為醯氯，然後可使其在適宜鹼(例如Et₃N或諸如此類)之存在下與(雜)芳基胺衍生物2偶合，從而獲得式I衍生物。

或者，可使(雜)芳基乙酸衍生物1與適宜酸保護之(雜)芳基胺衍生物3 (其中A₁、A₂、A₃、A₄及R₁₂具有如先前所述之含義)使用如上文所述之方法縮合。在移除保護基團之後，可使所獲得之羧酸衍生物4與適宜胺5 (其中R₁₃及R₁₄具有如先前所述之含義)使用如上文所述之方法縮合，從而產生式I衍生物。

方案2：

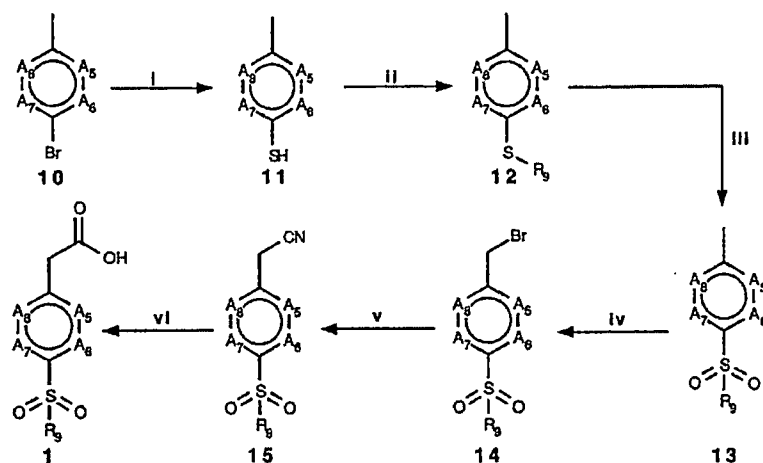


條件：i) H_2SO_4 ， EtOH ， 60°C ；ii) 鹵代烷， K_2CO_3 ， CH_3CN ，室溫；iii) mCPBA ， CH_2Cl_2 ，室溫；iv) 2N NaOH ， EtOH ，室溫。

方案2闡釋製備建構單元1之2-[4-(烷基磺醯基)苯基]乙酸衍生物之一般方法，其中 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 A_5 、 A_6 、 A_7 及 A_8 具有如先前所述之含義。

在酸性條件下使用(例如)乙醇中之 H_2SO_4 使4-巯基苯基乙酸衍生物6酯化，從而提供2-(4-巯基苯基)乙酸乙酯衍生物7。使用鹵代烷在鹼(例如 K_2CO_3)之存在下使含硫基團烷基化，產生相應2-[4-(烷基硫基)苯基]乙酸乙酯衍生物8。使用(例如) mCPBA 氧化，產生2-(4-烷基磺醯基苯基)乙酸乙酯衍生物9，其在酯部分於鹼性條件下(例如乙醇中之 NaOH)皂化後，產生相應2-[4-(烷基磺醯基)苯基]乙酸衍生物1。

方案3：



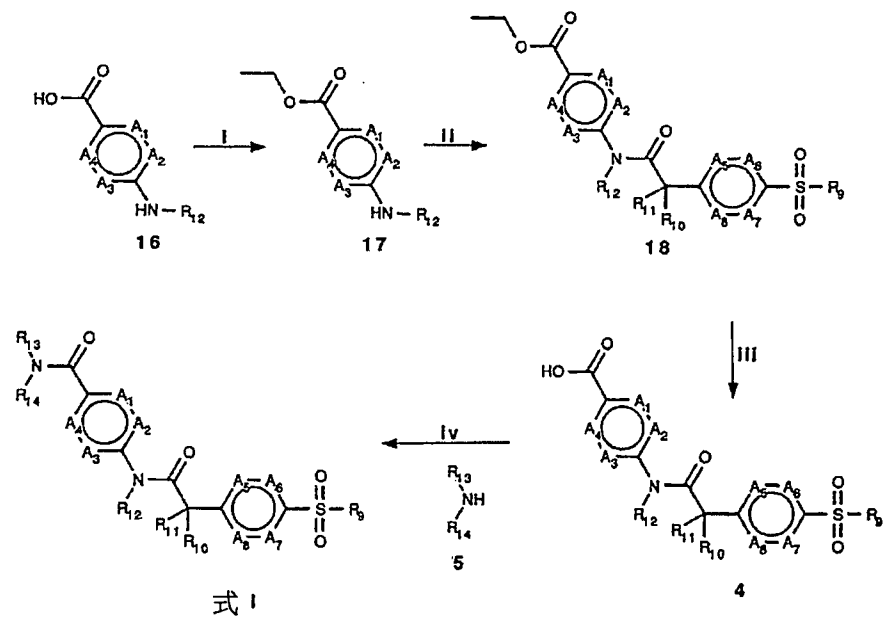
條件 ($A_6 = N$)：i) 硫脲，HCl (水溶液)，回流；ii) 鹵代烷， K_2CO_3 ， CH_3CN ，室溫；iii) mCPBA， CH_2Cl_2 ， $0^\circ C \rightarrow$ 室溫；iv) NBS，AIBN， CH_3CN ， $60^\circ C$ ；v) $TMSCN$ ，TBAF， CH_3CN ，回流；vi) NaOH，EtOH，回流。

方案3顯示用於製備建構單元**1**之2-(6-烷基磺醯基吡啶-3-基)乙酸衍生物之一般方法，其中 A_6 係N，且 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 A_5 、 A_7 及 A_8 具有如先前所述之含義。

使2-溴-5-甲基吡啶衍生物**10**與硫脲在酸性條件下反應，產生5-甲基吡啶-2-硫醇衍生物**11**，其可在適宜鹼(例如碳酸鉀)之存在下烷基化，以產生相應2-(烷基硫基)-5-甲基吡啶衍生物**12**。使用(例如)mCPBA氧化為相應磺衍生物**13**，其在自由基起始劑(例如AIBN)之存在下使用NBS進行自由基溴化後，提供5-(溴烷基)-2-(乙基硫基)吡啶衍生物**14**。該等溴化物衍生物可藉由將其用氰化物源(例如， $TMSCN$ 或氰化鉀或諸如此類)處理來轉化為相應腈衍生物**15**。若使用 $TMSCN$ ，則需要添加氟化物源(例如TBAF或諸如此類)以原位產生氰化物親核劑。腈衍生物**15**之水解可提供建構單元**1**之相應羧酸衍生物，其中 A_6 係N。

建構單元**1**中之一些係市面有售，為熟習此項技術者已知或根據熟習此項技術者已知的方法來製備。

方案4：

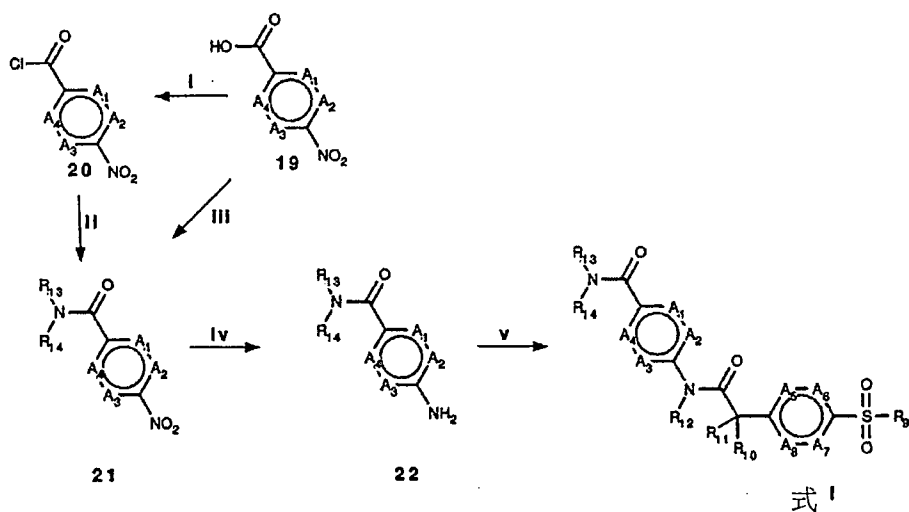


條件：i) 乙醇，HCl (濃)，室溫；ii) 適宜衍生物 1，EDCI，DMAP，CH₂Cl₂，60°C；iii) 2N NaOH，EtOH，回流；iv) 適宜胺 5，EDCI，DMAP，CH₂Cl₂，60°C。

方案4展示用於製備式I醯胺衍生物之一般方法，其中R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、A₁、A₂、A₃、A₄、A₅、A₆、A₇及A₈具有如先前所述之含義。

使羧酸衍生物16與乙醇在酸性條件下反應，產生相應乙酯衍生物17，其可在(例如) EDCI及DMAP之存在下與2-[4-(烷基磺醯基)苯基]乙酸衍生物1縮合，從而產生衍生物18。在藉由使用(例如)乙醇中之NaOH在鹼性條件下使酯部分皂化後，可在(例如) EDCI及DMAP之存在下使所獲得之衍生物4與胺衍生物5縮合，從而產生式I衍生物。

方案5：



條件：i) SOCl_2 ， CH_2Cl_2 ，室溫；ii)適宜胺5，三乙胺， CH_2Cl_2 ，室溫；iii)適宜胺5，EDCI，DMAP， CH_2Cl_2 ， 60°C ；iv)鋅粉末， NH_4Cl ，THF，水 65°C ；v)適宜衍生物1，EDCI，DMAP， CH_2Cl_2 ， 60°C 。

方案5展示用於製備式I醯胺衍生物之另一途徑，其中 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 、 A_5 、 A_6 、 A_7 及 A_8 具有如先前所述之含義。

可將4-硝基苯甲酸衍生物19在(例如) EDCI及DMAP之存在下與適宜胺縮合，產生4-硝基苯甲醯胺衍生物21。或者，可藉由使用(例如) SOCl_2 或草醯氯將4-硝基苯甲酸衍生物容易地轉化為相應4-硝基苯甲醯氯衍生物20，然後其可在鹼(例如 Et_3N 或諸如此類)之存在下與適宜胺偶合。

可藉由使用(例如) NH_4Cl 在鋅或鐵之存在下使衍生物21之硝基還原，產生4-胺基苯甲醯胺衍生物22，其可在(例如) EDCI及DMAP之存在下與衍生物1縮合，產生式I衍生物，其中 R_{12} 係氫。

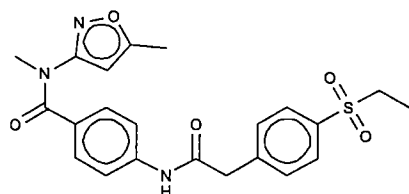
實例

所用之所有建構單元均為市面有售，為熟習此項技術者已知或

根據熟習此項技術者已知的方法來製備。

實例1-45

1：4-{2-[4-(乙烷磺基)苯基]乙醯胺基}-*N*-甲基-*N*-(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)苯甲醯胺。



i) 向*N*,5-二甲基-1,2-噁唑-3-胺(0.5 g)及三乙胺(1.9 mL)於CH₂Cl₂ (5 mL)中之溶液中添加CH₂Cl₂ (5 mL)中之4-硝基苯甲醯氯(0.91 g)。將反應混合物在室溫下在氮氣氛下攪拌過夜。將反應混合物用水、1M HCl水溶液、水、飽和NaHCO₃水溶液、水、鹽水洗滌且經MgSO₄乾燥。將合併之有機層在減壓下濃縮且使用CH₂Cl₂中之0%至6% CH₃OH/乙酸乙酯(1:1)作為溶析液於SiO₂上純化殘留物，產生*N*-甲基-*N*-(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)-4-硝基苯甲醯胺(824 mg)。

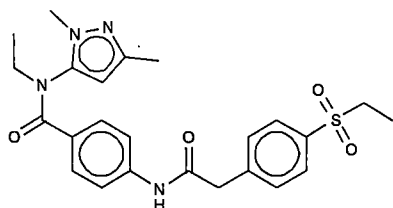
ii)向先前步驟中所獲得之產物(0.82 g)於乙醇(20 mL)中之溶液中添加SnCl₂ (2.99 g)。將反應混合物在70°C下攪拌1小時。在冷卻至室溫後，藉由將反應混合物傾倒於冰上將其淬滅且藉由添加2M NaOH水溶液將pH設為14。用乙酸乙酯洗滌水層且用鹽水洗滌合併之有機層且經MgSO₄乾燥。在減壓下移除溶劑，產生4-胺基-*N*-甲基-*N*-(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)苯甲醯胺(687 mg)。產物不經進一步純化即用於下一步驟中。

iii)在0°C下向先前步驟中所獲得之產物(45 mg)、2-[4-(乙烷磺基)苯基]乙酸(54 mg)及DMAP (5 mg)於CH₂Cl₂ (2 mL)中之溶液中逐滴添加EDCI (45 mg)於CH₂Cl₂中之溶液。在室溫下將反應混合物攪拌過夜。將有機層用飽和NaHCO₃水溶液、水然後鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥並在減壓下濃縮。使用CH₂Cl₂中之1%至10%甲醇作為溶析液於SiO₂

上純化殘留物，產生呈白色固體形式之標題化合物**4**-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-*N*-甲基-*N*-(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)苯甲醯胺 (42 mg)。MS(ES⁺) m/z 442.1 (M+H)⁺。

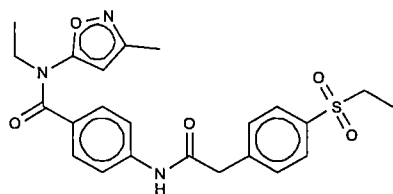
已根據類似於針對實例**1**所述之程序來製備以下化合物。

2：*N*-(1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5-基)-4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-*N*-乙基苯甲醯胺。



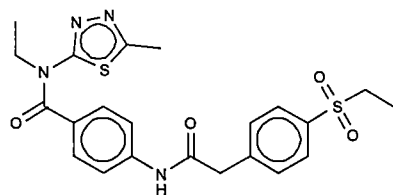
MS(ES⁺) m/z 469.2 [M+H]⁺。

3：4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-*N*-乙基-*N*-(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)苯甲醯胺。



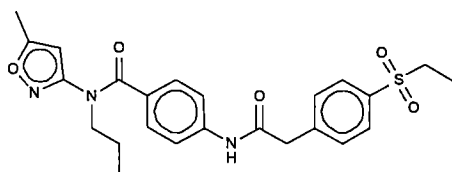
MS(ES⁺) m/z 456.2 [M+H]⁺。

4：4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-*N*-乙基-*N*-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯甲醯胺。



MS(ES⁺) m/z 473.1 [M+H]⁺。

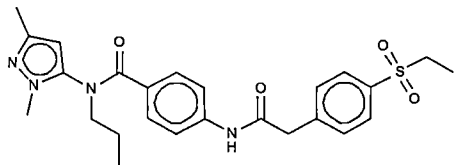
5：4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-*N*-(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)-*N*-丙基苯甲醯胺。



MS(ES⁺) m/z 470.2 [M+H]⁺。

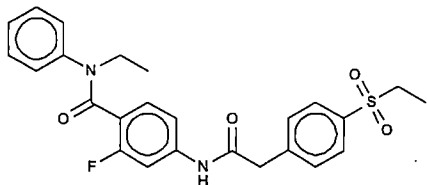
6：*N*-(1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5-基)-4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯

胺基}-*N*-丙基苯甲醯胺。



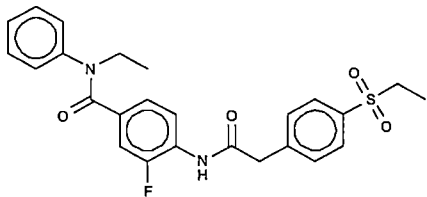
MS(ES^+) m/z 483.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

7：4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-*N*-乙基-2-氟-*N*-苯基苯甲醯胺。



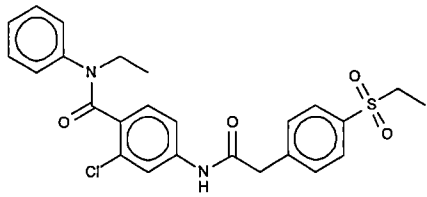
MS(ES^+) m/z 469.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

8：4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-*N*-乙基-3-氟-*N*-苯基苯甲醯胺。



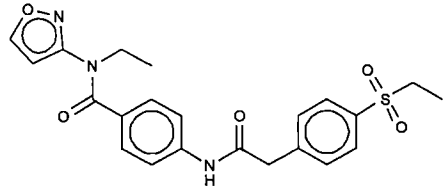
MS(ES^+) m/z 469.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

9：2-氯-4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-*N*-乙基-*N*-苯基苯甲醯胺。



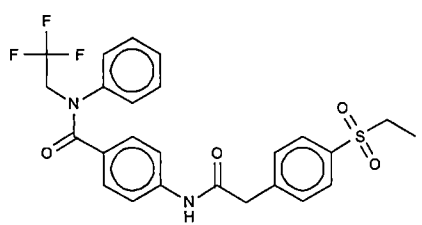
MS(ES^+) m/z 486.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

10：4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-*N*-乙基-*N*-(1,2-噁唑-3-基)苯甲醯胺。



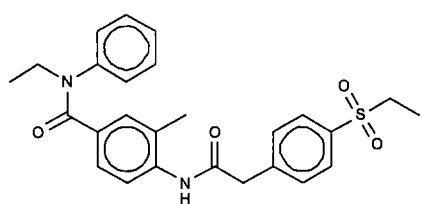
MS(ES^+) m/z 442.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

11：4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-*N*-苯基-*N*-(2,2,2-三氟乙基)苯甲醯胺。



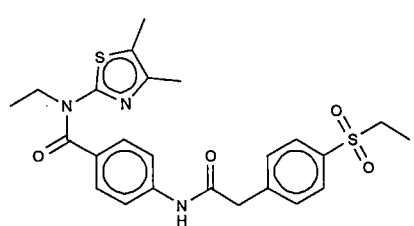
MS(ES⁺) *m/z* 505.2 [M+H]⁺。

12：4-{2-[4-(乙烷磺酰基)苯基]乙酰胺基}-*N*-乙基-3-甲基-*N*-苯基苯甲酰胺。



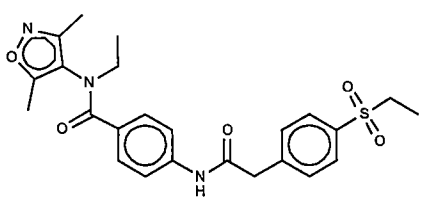
MS(ES⁺) *m/z* 465.2 [M+H]⁺。

13：*N*-(4-甲基-5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-4-{2-[4-(乙烷磺酰基)苯基]乙酰胺基}-*N*-乙基苯甲酰胺。



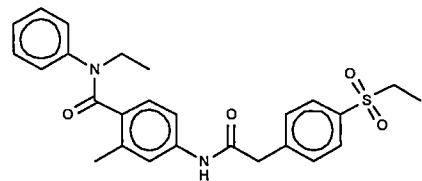
MS(ES⁺) *m/z* 486.2 [M+H]⁺。

14：*N*-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-4-{2-[4-(乙烷磺酰基)苯基]乙酰胺基}-*N*-乙基苯甲酰胺。



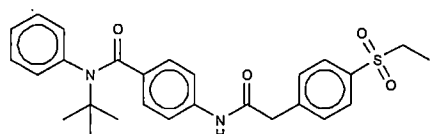
MS(ES⁺) *m/z* 470.2 [M+H]⁺。

15：4-{2-[4-(乙烷磺酰基)苯基]乙酰胺基}-*N*-乙基-2-甲基-*N*-苯基苯甲酰胺。



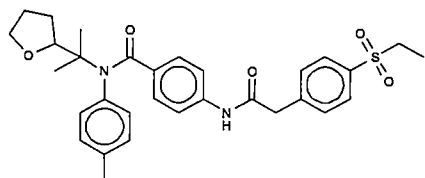
MS(ES⁺) *m/z* 465.2 [M+H]⁺。

16：*N*-第三丁基-4-{2-[4-(乙烷磺酰基)苯基]乙酰胺基}-*N*-苯基苯甲酰胺。



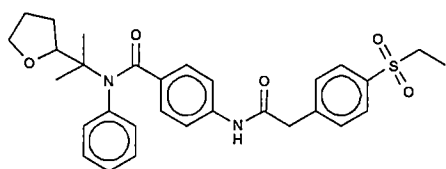
MS(ES⁺) *m/z* 479.2 [M+H]⁺。

17：4-{2-[4-(乙烷磺酰基)苯基]乙酰胺基}-*N*-(4-甲基苯基)-*N*-[2-(氧杂戊环-2-基)丙-2-基]苯甲酰胺。



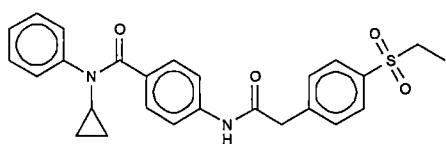
MS(ES⁺) *m/z* 549.2 [M+H]⁺。

18：4-{2-[4-(乙烷磺酰基)苯基]乙酰胺基}-*N*-[2-(氧杂戊环-2-基)丙-2-基]-*N*-苯基苯甲酰胺。



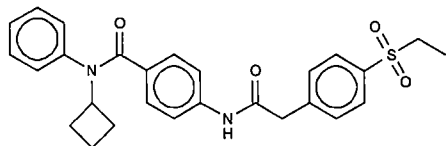
MS(ES⁺) *m/z* 536.2 [M+H]⁺。

19：*N*-环丙基-4-{2-[4-(乙烷磺酰基)苯基]乙酰胺基}-*N*-苯基苯甲酰胺。



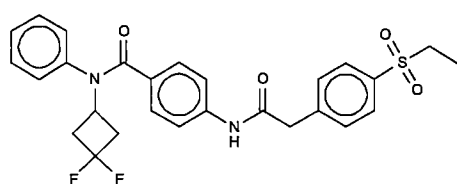
MS(ES⁺) *m/z* 463.1 [M+H]⁺。

20：*N*-环丁基-4-{2-[4-(乙烷磺酰基)苯基]乙酰胺基}-*N*-苯基苯甲酰胺。



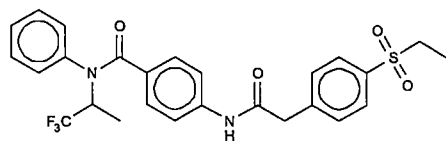
MS(ES⁺) *m/z* 477.2 [M+H]⁺。

21：*N*-(3,3-二氟环丁基)-4-{2-[4-(乙烷磺酰基)苯基]乙酰胺基}-*N*-苯基苯甲酰胺。



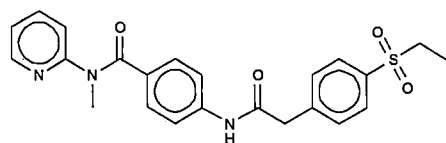
MS(ES⁺) *m/z* 513.1 [M+H]⁺。

22 : 4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-N-苯基-N-(1,1,1-三氟丙-2-基)苯甲醯胺。



MS(ES⁺) m/z 519.2 [M+H]⁺。

23 : 4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-N-甲基-N-(吡啶-2-基)苯甲醯胺。



i)在室溫下向4-胺基苯甲酸(20 g)於甲醇(150 mL)中之懸浮液中添加濃HCl (25 mL)並將所得混合物攪拌過夜。藉由添加飽和NaHCO₃水溶液來淬滅反應混合物。在減壓下移除有機溶劑且使用乙酸乙酯萃取水層。將合併之有機相經水、鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體形式之4-胺基苯甲酸甲酯(20 g)。產物不經進一步純化即用於下一步驟中。

ii)根據類似於實例1，步驟iii中所述之程序，使用先前步驟中所獲得之產物(390 mg)及2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙酸(500 mg)作為起始材料來合成4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}苯甲酸甲酯(560 mg)。

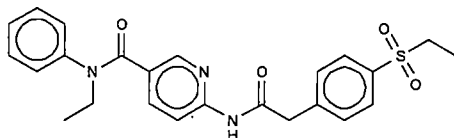
iii)在室溫下向先前步驟中所獲得之產物(560 mg)於乙醇中之溶液中添加2N NaOH水溶液(5 mL)且將所得混合物攪拌過夜。在添加水(100 mL)後，將混合物用CH₂Cl₂洗滌且藉由添加6M HCl水溶液酸化至pH=6。過濾出沈澱，用水洗滌且在40°C下在減壓下乾燥。所獲得之4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}苯甲酸(390 mg)不經進一步純化即用於下一步驟中。

iv)根據類似於實例1，步驟iii中所述之程序使用先前步驟中所獲

得之產物(40 mg)及2-(甲基胺基)吡啶(15 mg)作為起始材料來合成**4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}苯甲酸甲酯**(19 mg)。MS(ES⁺) m/z 438.2 [M+H]⁺。

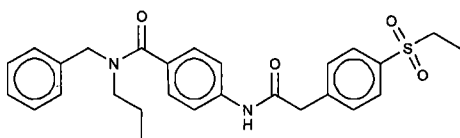
已根據類似於針對實例**23**所述之程序來製備以下化合物。

24：6-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-*N*-乙基-*N*-苯基吡啶-3-甲醯胺。



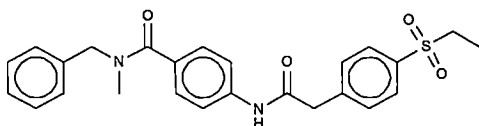
MS(ES⁺) m/z 452.2 [M+H]⁺。

25：*N*-苄基-4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-*N*-丙基苯甲醯胺。



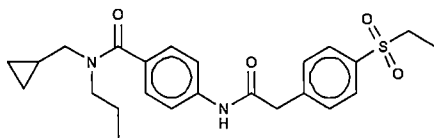
MS(ES⁺) m/z 479.3 [M+H]⁺。

26：*N*-苄基-4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-*N*-甲基苯甲醯胺。



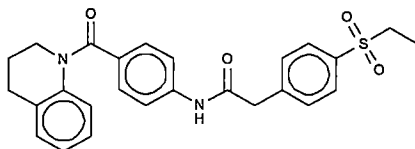
MS(ES⁺) m/z 451.2 [M+H]⁺。

27：*N*-(環丙基甲基)-4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-*N*-丙基苯甲醯胺。



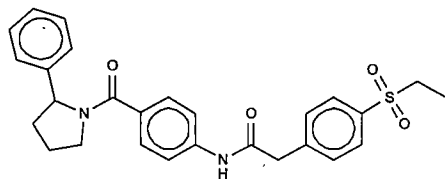
MS(ES⁺) m/z 443.2 [M+H]⁺。

28：2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]-*N*-[4-(1,2,3,4-四氫喹啉-1-羰基)苯基]乙醯胺。



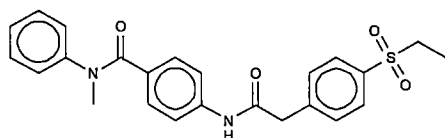
MS(ES⁺) m/z 463.2 [M+H]⁺。

29 : 2-[4-(乙烷磺酰基)苯基]-*N*-[4-(2-苯基吡咯啉-1-羰基)苯基]乙酰胺。



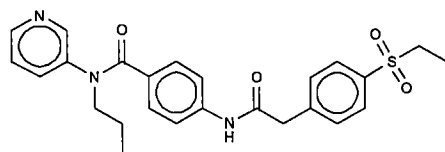
MS(ES⁺) *m/z* 477.2 [M+H]⁺。

30 : 4-{2-[4-(乙烷磺酰基)苯基]乙酰胺基}-*N*-甲基-*N*-苯基苯甲酰胺。



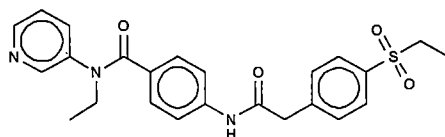
MS(ES⁺) *m/z* 437.2 [M+H]⁺。

31 : 4-{2-[4-(乙烷磺酰基)苯基]乙酰胺基}-*N*-丙基-*N*-(吡啶-3-基)苯甲酰胺。



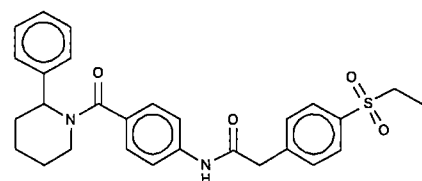
MS(ES⁺) *m/z* 466.2 [M+H]⁺。

32 : 4-{2-[4-(乙烷磺酰基)苯基]乙酰胺基}-*N*-乙基-*N*-(吡啶-3-基)苯甲酰胺。



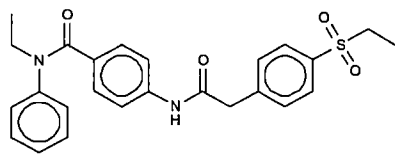
MS(ES⁺) *m/z* 452.2 [M+H]⁺。

33 : 2-[4-(乙烷磺酰基)苯基]-*N*-[4-(2-苯基六氢吡啶-1-羰基)苯基]乙酰胺。



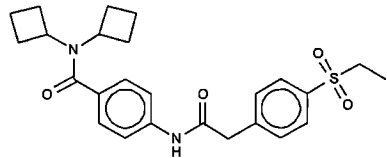
MS(ES⁺) *m/z* 491.2 [M+H]⁺。

34 : 4-{2-[4-(乙烷磺酰基)苯基]乙酰胺基}-*N*-乙基-*N*-苯基苯甲酰胺。



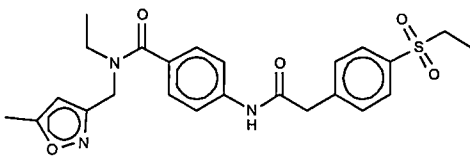
MS(ES⁺) *m/z* 451.2 [M+H]⁺。

35：N,N-二環丁基-4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}苯甲醯胺。



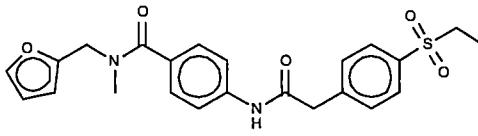
MS(ES⁺) *m/z* 455.2 [M+H]⁺。

36：4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-N-乙基-N-[(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)甲基]苯甲醯胺。



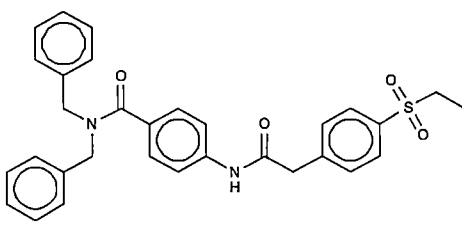
MS(ES⁺) *m/z* 470.2 [M+H]⁺。

37：4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-N-(呋喃-2-基甲基)-N-甲基苯甲醯胺。



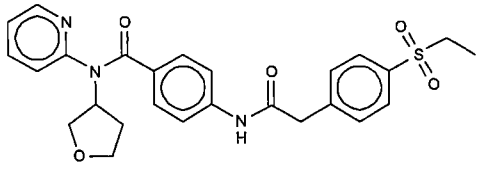
MS(ES⁺) *m/z* 441.2 [M+H]⁺。

38：N,N-二苄基-4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}苯甲醯胺。



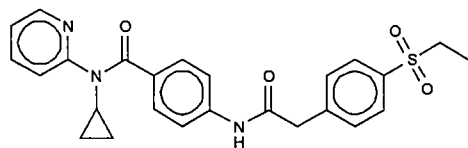
MS(ES⁺) *m/z* 527.2 [M+H]⁺。

39：4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-N-(氧雜戊環-3-基)-N-(吡啶-2-基)苯甲醯胺。



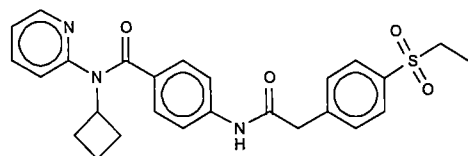
MS(ES⁺) *m/z* 494.1 [M+H]⁺。

40 : *N*-環丙基-4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-*N*-(吡啶-2-基)苯甲醯胺。



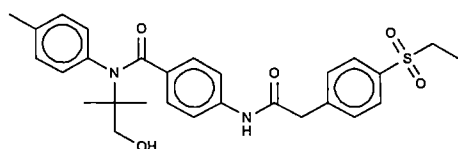
MS(ES⁺) *m/z* 494.1 [M+H]⁺。

41 : *N*-環丁基-4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-*N*-(吡啶-2-基)苯甲醯胺。



MS(ES⁺) *m/z* 478.2 [M+H]⁺。

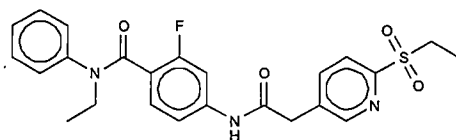
42 : 4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-*N*-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-*N*-(4-甲基苯基)苯甲醯胺。



i)根據類似於針對實例1所述之程序使用適當起始材料來製備*N*-{1-[(第三丁基二苯基矽基)氧基]-2-甲基丙-2-基}-4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-*N*-(4-甲基苯基)苯甲醯胺。

ii)將先前步驟中所獲得之產物(82 mg)及NH₄F (41 mg)於甲醇(20 mL)中之懸浮液在60°C下攪拌過夜。在真空下濃縮反應混合物且將殘留物溶於乙酸乙酯中。用水、鹽水洗滌此溶液，經硫酸鎂乾燥且在降低真空下濃縮。於反相HPLC上純化殘留物，產生標題化合物4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-*N*-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-*N*-(4-甲基苯基)苯甲醯胺(10 mg)。MS(ES⁺) *m/z* 509.2 (M+H)⁺。

43 : 4-{2-[6-(乙烷磺醯基)吡啶-3-基]乙醯胺基}-*N*-乙基-2-氟-*N*-苯基苯甲醯胺。



i) 在室溫下向2-溴-5-甲基吡啶(10 g)於水(70 ml)中之懸浮液中添加25% HCl水溶液，然後添加硫脲(9.6 g)直至反應混合物變為澄清溶液為止。將反應混合物在回流溫度下攪拌48小時，在此期間逐份添加更多硫脲(7.3 g)，直至完全轉化為止。將反應混合物冷卻至0°C並藉由添加4N NaOH水溶液(51 ml)來淬滅。將所形成之沈澱溶解於CH₂Cl₂ (200 mL)中並用水洗滌有機層。將水層酸化至pH=3且使用CH₂Cl₂萃取3次。合併之有機層經MgSO₄乾燥並在真空下濃縮。將殘留物自乙醇再結晶以產生呈白色固體形式之**5-甲基吡啶-2-硫醇**(4.5 g)。

ii) 在室溫下向先前步驟中所獲得之產物(2.3 g)及K₂CO₃ (600 mg)於乙腈(45 mL)中之懸浮液中添加溴乙烷(1.7 mL)。在攪拌17小時後，過濾反應混合物並在減壓下濃縮濾液。經由酸鹼萃取來純化粗產物(2.8 g)。將有機層在MgSO₄上乾燥且在減壓下濃縮以產生**2-(乙基硫基)-5-甲基吡啶**(2.6 g)

iii) 將*m*-CPBA (8.9 g)添加至先前步驟中所獲得之產物(2.6 g)於CH₂Cl₂ (75 mL)中之冰冷溶液中。在室溫下攪拌反應混合物經週末後，過濾反應混合物且用飽和NaHCO₃水溶液、水及鹽水洗滌濾液。在MgSO₄上乾燥有機層並在減壓下濃縮。使用庚烷中之0%至50%乙酸乙酯作為溶析液於SiO₂上純化粗產物，以產生呈白色固體形式之**2-(乙烷磺基)-5-甲基吡啶**(2.0 g)。

iv) 向先前步驟中所獲得之產物(990 mg)於乙腈(25 mL)中之溶液中添加NBS (950 mg)及AIBN (44 mg)。將反應混合物在回流溫度下在氮氣氛下攪拌17小時。在冷卻後，過濾反應混合物並在減壓下濃縮濾液。使用庚烷中之0%至50%乙酸乙酯作為溶析液於SiO₂上純化粗產

物，以產生**5-(溴甲基)-2-(乙烷磺基)吡啶**(817 mg)。

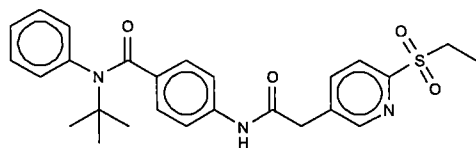
v)將先前步驟中所獲得之產物(684 mg)添加至三甲基氟矽烷(486 uL)及TBAF (3375 uL)於乙腈(25 mL)中之經氮吹掃之溶液中。將反應混合物在85°C下在微波反應器中攪拌4小時。在冷卻至室溫後，將反應混合物用CH₂Cl₂及2-丙醇之3:1混合物稀釋。將所得混合物用水、鹽水洗滌，在MgSO₄上乾燥，過濾且將濾液在減壓下濃縮。使用庚烷中之0%至70%乙酸乙酯作為溶析液於SiO₂上純化粗產物，以產生呈白色固體形式之**2-[6-(乙烷磺基)吡啶-3-基]乙腈**(315 mg)。

vi)向先前步驟中所獲得之產物(315 mg)於乙醇(3 mL)中之溶液中添加2N NaOH水溶液。將反應混合物在100°C下於微波反應器中攪拌2小時。在冷卻至室溫後，用CH₂Cl₂洗滌反應混合物。將水層酸化至pH=3且用乙酸乙酯萃取。將合併之有機層用水、鹽水洗滌，在MgSO₄上乾燥，過濾且在減壓下濃縮以產生呈粗產物形式之**2-[6-(乙烷磺基)吡啶-3-基]乙酸**。產物不經進一步純化即用於下一步驟中。

vii)已根據類似於針對實例1所述之程序，使用先前步驟中所獲得之產物及適當起始材料來製備標題化合物**4-{2-[6-(乙烷磺基)吡啶-3-基]乙酰胺基}-N-乙基-2-氟-N-苯基苯甲酰胺**(61 mg)。MS(ES⁺) *m/z* 470.2 (M+H)⁺。

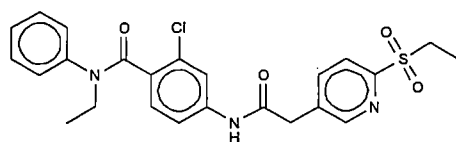
已根據類似於針對實例43所述之程序製備以下化合物。

44：*N*-第三丁基-4-{2-[6-(乙烷磺基)吡啶-3-基]乙酰胺基}-*N*-苯基苯甲酰胺。



MS(ES⁺) *m/z* 480.2 [M+H]⁺。

45：2-氯-4-{2-[6-(乙烷磺基)吡啶-3-基]乙酰胺基}-*N*-乙基-*N*-苯基苯甲酰胺。



MS(ES⁺) m/z 486.2 [M+H]⁺。

實例46

ROR γ GAL4報導基因分析

於ROR γ GAL4報導基因分析中測試實例抑制劑**1-45**抑制ROR γ 活性之能力。分析程序及結果係闡述於下文中。

ROR γ GAL4報導基因分析說明

建立採用螢光素酶讀出之GAL4單雜交報導基因系統以測定在293FT細胞中對ROR γ 之抑制。使用表現載體pFN26A (Promega)及標準重組DNA選殖方法將ROR γ 配體結合域(LBD)融合至酵母GAL4 DNA結合域(DBD)且置於人類巨細胞病毒(CMV)立即早期啟動子之控制下。為用作分析中之對照，生成類似載體，其中GAL4-DBD融合至組成型轉錄活化子單純胞疹病毒(Herpes simplex virus)蛋白16 (VP16)。

為監測化合物對ROR γ 之抑制效應，使用轉錄報導基因構築體。pGL4.35載體(Promega)含有GAL4上游活化子序列(UAS)之9個拷貝。此序列驅動因應含有GAL4 DNA結合域之融合蛋白之結合而轉錄螢光素酶報導基因 *luc2P*，如(例如)藉由上文所述 GAL4-ROR γ -LBD 及 GAL4-VP16表現載體所表現。為容許GAL4融合蛋白驅動螢光素酶報導基因之表現，使用標準轉染技術在293FT細胞中批量轉染pGL4.35表現載體及適當GAL4融合蛋白表現載體。

在轉染後1天，將細胞平鋪於96孔板中，添加測試化合物並將該等板培育過夜。隨後，使用螢光素酶檢測試劑及發光讀出來量化螢火蟲螢光素酶活性。

詳細分析說明

使用GAL4融合蛋白表現載體(如上文所述)及轉錄報導基因構築

體 (pGL4.35, Promega) 來轉染 293FT 細胞 (Invitrogen)。將 60 μL TransIT-293轉染試劑(Mirus Bio)逐滴添加至1500 μL Opti-MEM I減血清培養基(Invitrogen)中且在室溫下(RT)培育5至20分鐘。將1500 μL 之此試劑混合物添加至5 μg 之GAL4融合蛋白表現載體及5 μg 之轉錄報導基因構築體中並在室溫下培育20分鐘。

為自T75燒瓶收穫293FT細胞，首先使細胞脫離培養基。隨後，用磷酸鹽緩衝鹽水(PBS) (Lonza)洗滌細胞，然後移除PBS。為使細胞解離，將1 ml TrypLE Express (Invitrogen)添加至燒瓶中，隨後在室溫下培育直至目測細胞開始脫離為止。將細胞收集於5 mL分析培養基(DMEM培養基(Lonza)、10%經透析之FBS (Invitrogen)及Pen/Strep (Lonza))中以獲得單細胞懸浮液。將 10×10^6 個細胞旋降並重懸浮於10 mL分析培養基中。隨後，將細胞懸浮液添加至轉染混合管中，且然後作為整體轉移至T75燒瓶(Greiner)中，隨後在 37°C 及5% CO_2 下培育過夜(16-24小時)。

對於化合物篩選，收穫(如上文所述)並計數細胞。將 13×10^6 個細胞旋降，抽出上清液且將細胞重懸浮於17.3 mL之分析培養基中以獲得 0.75×10^6 個細胞/mL之細胞懸浮液。以80 μL 細胞懸浮液(60,000個細胞)/孔平鋪於白色平底之經組織培養處理之96孔篩選板(Greiner)中。

自10 mM DMSO原液開始，將測試化合物以500 $\times$ 最終測試濃度稀釋至DMSO中之連續稀釋液中。隨後，將該等溶液於分析培養基中以2個10倍稀釋步驟稀釋至5 $\times$ 最終測試濃度。5 $\times$ 測試化合物溶液之最終DMSO濃度係1%。將20 μL 5 $\times$ 測試化合物溶液添加至先前平鋪有80 μL 細胞懸浮液之96孔板之每一測試孔中，得到具有0.2% DMSO之最終測試濃度。

將板在 37°C 及5% CO_2 下培育過夜(16-24小時)。

對於螢光素酶讀出，將螢光素酶試劑(Britelite Plus, Perkin

Elmer)達到室溫。向篩選板之每一測試孔中添加100 μ L經2.5倍稀釋之 Britelite Plus試劑，隨後在室溫下培育10分鐘。使用Wallac Victor微板讀數儀(Perkin Elmer)來量測螢光素酶發光信號。

使用GraphPad Prism軟體(GraphPad Software)自螢光素酶信號來計算測試化合物之半數最大抑制濃度(IC₅₀)值。

發現所有例示之式I化合物(實例**1-45**)均具有大於5之平均pIC₅₀值。

發現實例**1-22**、**23-35**、**37**、**38**及實例**40-44**具有大於或等於6之平均pIC₅₀值。

發現實例**2**、**3**、**5**、**6**、**7-9**、**11**、**13**、**16-22**、**25**、**28**、**30**、**31**、**33**、**34**、**38**、**42**及**44**具有大於或等於7之平均pIC₅₀值。

發現實例**11**、**13**、**16**、**18**及**34**具有大於或等於8之平均pIC₅₀值。

實例47

末梢血單核細胞(PBMC) IL-17分析

測試實例抑制劑**2**、**5**、**6**、**11**、**13**、**16**、**17**、**18**、**21**及**44**在自人類血液分離之抗CD3/抗CD28刺激之末梢血單核細胞(PBMC)中抑制IL-17A產生之能力。分析程序及結果係闡述於下文中。

PBMC IL-17分析說明

此分析係經設計以量測自抗CD3/抗CD28刺激之PBMC分泌之IL-17A含量，旨在量測ROR γ 介導之對IL-17A產生之抑制。

分析培養基由90% RPMI 1640 (Lonza)、10%熱不活化之胎牛血清(FBS, Lonza)及100 U/mL青黴素/鏈黴素溶液組成。

分析說明

將抗CD3抗體(BD Pharmingen)於PBS (Lonza)中稀釋至10 μ g/ml。將30 μ L之10 μ g/ml抗CD3溶液添加至96孔經細胞培養處理之U型底板(Greiner)之內部60個孔中(不包括任何陰性對照孔)。將板在37°C及5% CO₂下培育過夜(16-24小時)。

根據製造商之方案，使用Ficoll-Paque PREMIUM分離培養基(GE Healthcare Life Sciences)自血沉棕黃層(Sanquin)分離末梢血單核細胞且在37℃下重懸浮於分析培養基中。

自10 mM二甲亞砜(DMSO)原液開始，將測試化合物以200×最終測試濃度稀釋至DMSO中之連續稀釋液中。隨後，以2個稀釋步驟於分析培養基中將該等溶液稀釋至10×最終測試濃度。10×測試化合物溶液之DMSO濃度係5%。

將抗CD28抗體(BD Pharmingen)於PBS中稀釋至20 µg/mL。在37℃下將PBMC於分析培養基中稀釋至 2.5×10^6 個細胞/mL之濃度。

對於化合物篩選，將抗CD3塗佈之板用PBS洗滌3次，隨後用真空抽吸各孔。向每一篩選孔中添加80 µL PBMC懸浮液、10 µL抗CD28溶液及10 µL 10×測試化合物溶液，得到具有0.5% DMSO之最終測試濃度。用分析培養基填充所有外部孔以防止蒸發。將板在37℃及5% CO₂下培育5天。

在培育之後，將板在1500 rpm下旋降4分鐘並收集上清液。隨後，根據製造商之方案，使用IL-17 ELISA套組(人類IL-17 DuoSet，R&D systems)來測定上清液中之IL-17A含量。

使用GraphPad Prism軟體(GraphPad Software)自IL-17A信號來計算測試化合物之半數最大抑制濃度(IC₅₀)值。

發現經測試之實例**2、5、6、11、13、16、17、18、21及44**具有大於或等於7之平均pIC₅₀值。

發現經測試之實例**11及16**具有大於或等於8之平均pIC₅₀值。

【圖式簡單說明】

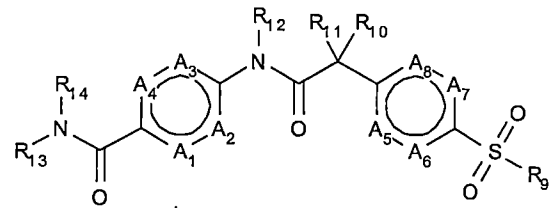
無

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種式I化合物，



(式I)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A₁至A₈分別係N或CR₁至CR₈，條件係A₁至A₄中之4個位置A中之不多於兩者可同時係N且A₅至A₈中之4個位置A中之不多於兩者可同時係N；

R₁至R₈獨立地係H、鹵素、胺基、C(1-3)烷氧基、(二)C(1-3)烷基胺基或C(1-6)烷基；

R₉係C(1-6)烷基；

R₁₀及R₁₁獨立地係H、F、甲基、乙基、羥基或甲氧基或R₁₀及R₁₁一起係羰基，所有烷基(若存在)視情況經一或多個F取代；

R₁₂係H或C(1-6)烷基；

R₁₃係C(3-6)環烷基、C(3-6)環烷基C(1-3)烷基、C(2-5)雜環烷基、C(2-5)雜環烷基C(1-3)烷基、C(6-10)芳基、C(6-10)芳基C(1-3)烷基、C(1-9)雜芳基或C(1-9)雜芳基C(1-3)烷基，所有基團視情況經一或多個鹵素、胺基、羥基、氰基、C(1-3)烷氧基、C(1-3)烷氧基羰基、(二)C(1-3)烷基胺基或C(1-3)烷基取代；

R₁₄係H、C(1-6)烷基、C(2-6)烯基、C(3-6)環烷基、C(3-6)環烷基C(1-3)烷基、C(2-5)雜環烷基、C(2-5)雜環烷基C(1-3)烷

基、C(6-10)芳基、C(6-10)芳基C(1-3)烷基、C(1-9)雜芳基或C(1-9)雜芳基C(1-3)烷基，所有基團視情況經一或多個鹵素、胺基、羥基、氰基、C(1-3)烷氧基、C(1-3)烷氧基羰基、(二)C(1-3)烷基胺基或C(1-3)烷基取代；

或藉由將為C(1-6)烷基或C(2-6)烯基之 R_{13} 與在 R_{14} 定義內之獨立取代基接合來使 R_{13} 及 R_{14} 融合且形成具有5至7個原子之環，所有基團視情況經一或多個鹵素、胺基、羥基、氰基、C(1-3)烷氧基、C(1-3)烷氧基羰基、(二)C(1-3)烷基胺基或C(1-3)烷基取代。

2. 如請求項1之化合物，其中 A_1 至 A_8 中之所有位置A均係碳。
3. 如請求項1之化合物，其中 A_1 至 A_8 中之位置A中之一者係N，其餘位置A係碳。
4. 如請求項1之化合物，其中位置 A_1 或 A_2 係N且 A_1 至 A_8 中之其餘位置A係 CR_1-CR_8 。
5. 如請求項1之化合物，其中位置 A_6 或 A_7 係N且 A_1 至 A_8 中之其餘位置A係 CR_1-CR_8 。
6. 如請求項1至3之化合物，其中 R_1 至 R_8 獨立地係H、鹵素或甲基。
7. 如請求項1至4之化合物，其中 R_9 係C(1-3)烷基。
8. 如請求項1至5之化合物，其中 R_{10} 及 R_{11} 二者皆為H。
9. 如請求項1至6之化合物，其中 R_{12} 係H。
10. 如請求項1至7之化合物，其中 R_{13} 係C(3-6)環烷基、C(3-6)環烷基C(1-3)烷基、C(2-5)雜環烷基、C(4)雜環烷基-C(1-3)烷基、C(6)芳基、C(6)芳基C(1-3)烷基、C(1-5)雜芳基或C(1-5)雜芳基-C(1-3)烷基，所有基團視情況經一或多個鹵素、胺基、羥基、氰基、C(1-3)烷氧基、C(1-3)烷氧基羰基、(二)C(1-3)烷基胺基或C(1-3)烷基取代。

11. 如請求項1至8之化合物，其中 R_{14} 係H、C(1-6)烷基、C(2-6)烯基、C(3-6)環烷基、C(3-6)環烷基C(1-3)烷基、C(4)雜環烷基、C(2-5)雜環烷基C(1-3)烷基、C(6)芳基、C(6)芳基C(1-3)烷基、C(1-5)雜芳基或C(1-5)雜芳基C(1-3)烷基，所有基團視情況經一或多個鹵素、胺基、羥基、氰基、C(1-3)烷氧基、C(1-3)烷氧基羰基、(二)C(1-3)烷基胺基或C(1-3)烷基取代。
12. 如請求項1至7之化合物，其中藉由使為C(1-6)烷基或C(2-6)烯基之 R_{13} 與選自以下之獨立 R_{14} 取代基接合來使 R_{13} 及 R_{14} 融合且形成具有5至7個原子之環：C(3-6)環烷基、C(3-6)環烷基C(1-3)烷基、C(2-5)雜環烷基、C(2-5)雜環烷基-C(1-3)烷基、C(6)芳基、C(6)芳基C(1-3)烷基、C(1-5)雜芳基或C(1-5)雜芳基-C(1-3)烷基，所有基團視情況經一或多個鹵素、胺基、羥基、氰基、C(1-3)烷氧基、C(1-3)烷氧基羰基、(二)C(1-3)烷基胺基或C(1-3)烷基取代。
13. 如請求項1之化合物，其選自以下之群：
- 4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-*N*-甲基-*N*-(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)苯甲醯胺；
- N*-(1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5-基)-4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-*N*-乙基苯甲醯胺；
- 4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-*N*-乙基-*N*-(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)苯甲醯胺；
- 4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-*N*-乙基-*N*-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲醯胺；
- 4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-*N*-(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)-*N*-丙基苯甲醯胺；
- N*-(1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5-基)-4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯

胺基}-*N*-丙基苯甲醯胺；

4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-*N*-乙基-2-氟-*N*-苯基苯甲醯胺；

4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-*N*-乙基-3-氟-*N*-苯基苯甲醯胺；

2-氯-4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-*N*-乙基-*N*-苯基苯甲醯胺；

4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-*N*-乙基-*N*-(1,2-噁唑-3-基)苯甲醯胺；

4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-*N*-苯基-*N*-(2,2,2-三氟乙基)苯甲醯胺；

4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-*N*-乙基-3-甲基-*N*-苯基苯甲醯胺；

N-(4-甲基-5-甲基-1,3-噁唑-2-基)-4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-*N*-乙基苯甲醯胺；

N-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-*N*-乙基苯甲醯胺；

4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-*N*-乙基-2-甲基-*N*-苯基苯甲醯胺；

N-第三丁基-4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-*N*-苯基苯甲醯胺；

4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-*N*-(4-甲基苯基)-*N*-[2-(氧雜戊環-2-基)丙-2-基]苯甲醯胺；

4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-*N*-[2-(氧雜戊環-2-基)丙-2-基]-*N*-苯基苯甲醯胺；

N-環丙基-4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-*N*-苯基苯甲醯

胺；

N-環丁基-4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-*N*-苯基苯甲醯胺；

N-(3,3-二氟環丁基)-4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-*N*-苯基苯甲醯胺；

4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-*N*-苯基-*N*-(1,1,1-三氟丙-2-基)苯甲醯胺；

4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-*N*-甲基-*N*-(吡啶-2-基)苯甲醯胺；

6-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-*N*-乙基-*N*-苯基吡啶-3-甲醯胺；

N-苄基-4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-*N*-丙基苯甲醯胺；

N-苄基-4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-*N*-甲基苯甲醯胺；

N-(環丙基甲基)-4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-*N*-丙基苯甲醯胺；

2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]-*N*-[4-(1,2,3,4-四氫喹啉-1-羰基)苯基]乙醯胺；

2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]-*N*-[4-(2-苯基吡咯啶-1-羰基)苯基]乙醯胺；

4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-*N*-甲基-*N*-苯基苯甲醯胺；

4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-*N*-丙基-*N*-(吡啶-3-基)苯甲醯胺；

4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-*N*-乙基-*N*-(吡啶-3-基)苯

甲醯胺；

2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]-*N*-[4-(2-苯基六氫吡啶-1-羰基)苯基]乙醯胺；

4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-*N*-乙基-*N*-苯基苯甲醯胺；

N,N-二環丁基-4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}苯甲醯胺；

4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-*N*-乙基-*N*-[(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)甲基]苯甲醯胺；

4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-*N*-(呋喃-2-基甲基)-*N*-甲基苯甲醯胺；

N,N-二苄基-4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}苯甲醯胺；

4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-*N*-(氧雜戊環-3-基)-*N*-(吡啶-2-基)苯甲醯胺；

N-環丙基-4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-*N*-(吡啶-2-基)苯甲醯胺；

N-環丁基-4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-*N*-(吡啶-2-基)苯甲醯胺；

4-{2-[4-(乙烷磺醯基)苯基]乙醯胺基}-*N*-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-*N*-(4-甲基苯基)苯甲醯胺；

4-{2-[6-(乙烷磺醯基)吡啶-3-基]乙醯胺基}-*N*-乙基-2-氟-*N*-苯基苯甲醯胺；

N-第三丁基-4-{2-[6-(乙烷磺醯基)吡啶-3-基]乙醯胺基}-*N*-苯基苯甲醯胺及

2-氯-4-{2-[6-(乙烷磺醯基)吡啶-3-基]乙醯胺基}-*N*-乙基-*N*-苯基苯甲醯胺。

14. 如請求項1至11中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於療法中。
15. 如請求項1至11中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療ROR γ 介導之疾病或病況。
16. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至15中任一項之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽及一或多種醫藥上可接受之賦形劑。
17. 如請求項16之醫藥組合物，其進一步包含至少一種其他治療活性劑。