

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号
特許第4926402号
(P4926402)

(45) 発行日 平成24年5月9日 (2012.5.9)

(24) 登録日 平成24年2月17日 (2012.2.17)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 249/06 (2006.01)

C O 7 D 249/06 5 O 2

C O 7 D 401/12 (2006.01)

C O 7 D 249/06 5 O 4

C O 7 D 403/12 (2006.01)

C O 7 D 401/12 C S P

A 6 1 K 31/4192 (2006.01)

C O 7 D 403/12

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/4192

請求項の数 11 (全 88 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2004-557232 (P2004-557232)	(73) 特許権者	500091335
(86) (22) 出願日	平成15年11月20日 (2003.11.20)		ベーリンガー インゲルハイム ファーマ
(65) 公表番号	特表2006-514940 (P2006-514940A)		シューティカルズ インコーポレイテッド
(43) 公表日	平成18年5月18日 (2006.5.18)		アメリカ合衆国 コネチカット州 068
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/037104		77 リッジフィールド リッジバリー
(87) 国際公開番号	W02004/050642		ロード 900
(87) 国際公開日	平成16年6月17日 (2004.6.17)	(74) 代理人	100082005
審査請求日	平成18年11月20日 (2006.11.20)		弁理士 熊倉 禎男
(31) 優先権主張番号	60/430,519	(74) 代理人	100084009
(32) 優先日	平成14年11月27日 (2002.11.27)		弁理士 小川 信夫
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100084663
			弁理士 箱田 篤
		(74) 代理人	100093300
			弁理士 浅井 賢治
		最終頁に続く	

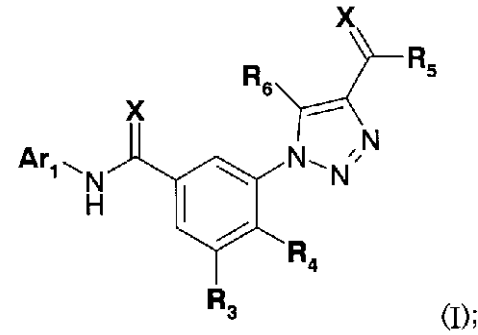
(54) 【発明の名称】 サイトカインインヒビターとしての1, 2, 3-トリアゾールアミド誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩。

【化1】



(式中：

Ar₁は、任意に1個のR₁で置換されていてもよい炭素環であり、かつAr₁は、独立的に2個のR₂基で置換されており；

R₁は、水素、NO₂、-N(R^o)₂、J-C(O)-N(R^o)-又はJ-S(O)_m-N(R^o)-であり、
mは、0、1又は2であり、

かつ R^c は、水素又は C1-5アルキルから選択され；

J は、C1-10アルキル及び炭素環から選択され（それぞれ任意に R^b で置換されていてもよい）；

R_2 は、C1-6アルキル又は C3-7シクロアルキル（任意に部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい）、C1-4アシル、アロイル、C1-4アルコキシ（任意に部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい）、ハロゲン、C1-6アルコシカルボニル、炭素環スルホニル及び $-SO_2-CF_3$ から選択され；

R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 及び R_8 は、それぞれ独立的に、水素、ハロゲン、C1-5アルキル、C1-5アルコキシ、C1-5アルキルC1-5アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシC1-5アルキル又はアミノ（任意に C1-5アルキル、アリール若しくはアリールC1-5アルキルで一若しくは二置換されていてもよい）から選択され；

R_5 は、 $-R^a$ 、 $-O-R^a$ 、 $-S-R^a$ 、 $-N(CH_3)-R^a$ 、 $-NH-R^a$ 、 $-C(O)-R^a$ 、直鎖 $-(NH(CR_7R_8))_n-R^a$ 、 $-(CR_7R_8)_n-R^a$ 、 $-O(CR_7R_8)_n-R^a$ 、 $-C(O)-O(CR_7R_8)_n-R^a$ 、 $-S(CR_7R_8)_n-R^a$ 、 $-C(O)(CR_7R_8)_n-R^a$ 及び $-C(O)NH(CR_7R_8)_n-R^a$ から選択され、 n は 1 ~ 5 である）から選択され；

或いは R_5 は、アリール、ヘテロアリール又はヘテロ環（それぞれ任意に R^a で置換されていてもよい）から選択される環系であり；

R^a 及び R^b は、それぞれ独立的に、水素、C1-5アルキル、ヒドロキシC1-5アルキル、C2-5アルケニル、C2-5アルキニル、炭素環、ヘテロ環、ヘテロアリール、C1-5アルコキシ、C1-5アルキルチオ、アミノ、C1-5アルキルアミノ、C1-5ジアルキルアミノ、C1-5アシル、C1-5アルコシカルボニル、C1-5アシルオキシ、C1-5アシルアミノから選択され（上記基は、それぞれ任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい）、或いは R^a 及び R^b は、C1-5アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ及びニトリルから選択され、かつ

各 X は、独立的に O 又は S であり；

ヘテロアリールは、窒素、酸素及び硫黄からなる群から選ばれる 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む、芳香族 5 ~ 8 員単環式又は 8 ~ 11 員二環式環を意味し；

ヘテロ環は、窒素、酸素及び硫黄からなる群から選ばれる 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む、非芳香族 4 ~ 8 員単環式又は非芳香族 8 ~ 11 員二環式ヘテロ環基を意味する。）

【請求項 2】

式中：

J が、C1-10アルキル、アリール又は C3-7シクロアルキル（それぞれ任意に R^b で置換されていてもよい）から選択され；

R_2 が、独立的に、C1-6アルキル（任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい）、アセチル、アロイル、C1-4アルコキシ（任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい）、ハロゲン、メトシカルボニル、フェニルスルホニル及び $-SO_2-CF_3$ から選択され；

n が 1 ~ 4 であり；

R^a 及び R^b が、それぞれ独立的に、水素、C1-5アルキル、C2-5アルケニル、C2-5アルキニル、C3-8シクロアルキル、アリール、C1-5アルコキシ、C1-5アルキルチオ、アミノ、C1-5アルキルアミノ、C1-5ジアルキルアミノ、C1-5アシル、C1-5アルコシカルボニル、C1-5アシルオキシ、C1-5アシルアミノ、C1-5スルホニルアミノ、ヒドロキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、ニトリルから選択され、

或いは R^a 及び R^b が、ヘテロ環（ピロリジニル、ピロリニル、モルフォリニル、チオモルフォリニル、チオモルフォリニルスルホキシド、チオモルフォリニルスルホン、ジオキサラニル、ペペリジニル、ペペラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、1,3-ジオキサソラン、1,3-ジオキサソノン、1,4-ジオキサニル、ペペリジノニル、テトラヒドロピリミドニル、ペンタメチレンスルフィド、ペンタメチレンスルホキシド、ペンタメチレンスルホン、テトラメチレンスルフィド、テトラメチレンスルホキシド及びテトラメチレンスルホンから選択される）

及びヘテロアリアル（チエニル、フラニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラニル、キノキサリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、インダゾリル、トリアゾリル、ピラゾロ[3,4-b]ピリミジニル、プリニル、ピロロ[2,3-b]ピリジニル、ピラゾロ[3,4-b]ピリジニル、オキサゾ[4,5-b]ピリジニル及びイミダゾ[4,5-b]ピリジニルから選択される）から選択され；

R_7 が水素であり；

かつ各XがOである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

式中：

R_5 が、 $-O-R^a$ 、 $-S-R^a$ 、 $-NH-R^a$ 、 $-C(O)-R^a$ 、直鎖 $(-NH(CR_7R_8)_n-R^a$ 、 $-(CR_7R_8)_n-R^a$ 、 $-O(CR_7R_8)_n-R^a$ 、 $-C(O)-O(CR_7R_8)_n-R^a$ 、 $-S(CR_7R_8)_n-R^a$ 、 $-C(O)(CR_7R_8)_n-R^a$ 及び $-C(O)NH(CR_7R_8)_n-R^a$ から選択され、 n は1～3である）から選択される、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

式中：

Ar^1 が、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチル、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル及びインデニルから選択され、各 Ar^1 は、1個の R^1 で置換され、かつ独立的に2個の R^2 基で置換されており；

R^1 が、 NO_2 、 NH_2 、C1-3アシルNH-又は下記式：

$J-S(O)_m-N(R^c)-$ であり；

Jが、C1-10アルキルであり；

R_2 が、独立的に、C1-6アルキル（任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい）及びC1-3アルコキシ（任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい）から選択され；

R_3 及び R_4 が、それぞれ独立的に、水素、C1-3アルキル及びクロロから選択され；

R_6 が、水素及びアミノから選択され；

R_5 が、 $-NH-R^a$ 、 $-C(O)-R^a$ 、直鎖 $(-NH(CR_7R_8)_n-R^a$ 、 $-(CR_7R_8)_n-R^a$ 、 $-O(CR_7R_8)_n-R^a$ 、 $-C(O)-O(CR_7R_8)_n-R^a$ 、 $-C(O)(CR_7R_8)_n-R^a$ 及び $-C(O)NH(CR_7R_8)_n-R^a$ から選択され、 n は1～2である）から選択され；

R^a 及び R^b が、それぞれ独立的に、水素、C1-5アルキル、C3-7シクロアルキル、アリアル、C1-5アルコキシ、アミノ、C1-5アルキルアミノ、C1-3ジアルキルアミノ、C1-3アシル、C1-5アルコキシカルボニル、C1-3アシルオキシ、C1-3アシルアミノ、C1-3スルホニルアミノ、ヒドロキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、ニトリルから選択され；

或いは R^a が、ピロリジニル、ピロリニル、モルフォリニル、チオモルフォリニル、チオモルフォリニルスルホキシド、チオモルフォリニルスルホン、ピペリジニル、ピペラジニル、ピペリジノニル、テトラヒドロピリミドニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル及びピリダジニルから選択される、請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

式中：

Ar^1 が下記式であり；

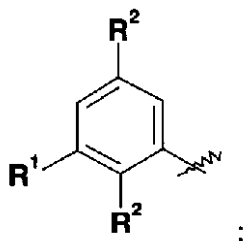
10

20

30

40

【化 2】



R^1 が下記式：

$J-S(O)_2-NH-$ であり；

J がC1-5アルキルであり；

R_2 が、独立的に、C1-5アルキル（任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてよい）及びC1-2アルコキシ（任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてよい）から選択され；

R_3 が水素であり；

R_4 が水素及びメチルから選択され；

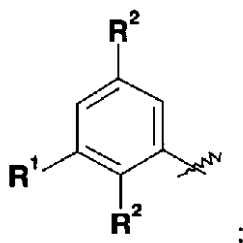
R_8 が水素、メチル、エチル、 CH_2OH 及び CH_2OCH_3 から選択される、請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

式中：

Ar^1 が下記式であり；

【化 3】



R^1 が下記式：

$J-S(O)_2-NH-$ であり；

J がC1-5アルキルであり；

R_2 が、独立的に、C1-5アルキル（任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてよい）及びC1-2アルコキシ（任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてよい）から選択され；

R_3 が水素であり；

R_4 がメチルであり；

R_8 が水素、メチル、エチル、 CH_2OH 及び CH_2OCH_3 から選択され、

R^a が、水素、C1-5アルキル、C3-6シクロアルキル、フェニル、C1-5アルコキシ、アミノ、C1-5アルキルアミノ、C1-3ジアルキルアミノ、C1-3アシル、C1-5アルコシカルボニル、C1-3アシルオキシ、C1-3アシルアミノ、ヒドロキシ、ハロゲンから選択され；

或いは R^a が、モルフォリニル、チオモルフォリニル、チオモルフォリニルスルホキシド、チオモルフォリニルスルホン、ピペリジニル、ピペリジノニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル及びピリダジニルから選択される、請求項4に記載の化合物。

【請求項7】

式中：

R^a が、水素、C1-5アルキル、C3-6シクロアルキル、フェニル、C1-5アルコキシ、C1-5アルコシカルボニル、C1-3アシルオキシ、C1-3アシルアミノ、ヒドロキシ、ハロゲンから選択され；

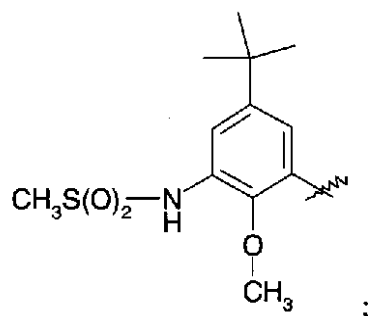
或いは R^a が、モルフォリニル、ピペリジニル及びピリジニルから選択される、請求項 5 又は 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

式中：

Ar^1 が下記式であり；

【化 4】



10

R_5 が $-NH(CR_7R_8)_n-R^a$ (R^a は、フェニル、モルフォリニル、ピペリジニル、ピリジニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、C1-5アルキル及びC1-3アルコキシから選択される)である、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

下記化合物：

20

- 1-[5-(3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-5-トリフルオロメチル-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチルエステル；
- 1-[5-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸((R)-1-フェニル-エチル)-アミド；
- 1-[5-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(2-モルフォリン-4-イル-エチル)-アミド；
- 1-[5-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸ベンジルアミド；
- 1-[5-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチルエステル；
- 1-[3-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸((R)-1-フェニル-エチル)-アミド；
- 1-[3-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸ベンジルアミド；
- 1-[3-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸(2,2-ジメチル-プロピル)-アミド；
- 1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2,3-ジメチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(2-モルフォリン-4-イル-エチル)-アミド；
- 1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2,3-ジメチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸ベンジルアミド；
- 1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2,3-ジメチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチルエステル；
- 1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-クロロ-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸((R)-1-フェニル-エチル)-アミド；
- 1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-クロロ-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸((R)-1-フェニル-プロピル)-アミド；
- 1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-

30

40

50

クロロ-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(2,2-ジメチル-プロピル)-アミド ;

1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-クロロ-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(ピリジン-3-イルメチル)-アミド ;

1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-クロロ-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルエステル ;

1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-クロロ-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチルエステル ;

1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-フルオロ-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸ベンジルアミド ;

1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-フルオロ-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸(2,2-ジメチル-プロピル)-アミド ;

1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-3-フルオロ-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸(2,2-ジメチル-プロピル)-アミド ;

1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 ;

1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸((R)-1,2,2-トリメチル-プロピル)-アミド ;

1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸(1-ピリジン-3-イル-エチル)-アミド ;

1-{5-[3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-5-(2,2,2-トリフルオロ-1-トリフルオロメチル-エチル)-フェニルカルバモイル]-2-メチル-フェニル}-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸((R)-1-フェニル-エチル)-アミド ;

1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸((R)-1-シクロヘキシル-エチル)-アミド ;

1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸((R)-1-フェニル-プロピル)-アミド ;

1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸((S)-1,2,2-トリメチル-プロピル)-アミド ;

1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸((S)-1-シクロヘキシル-エチル)-アミド ;

1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸((S)-1-フェニル-エチル)-アミド ;

1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸((S)-2-ジメチルアミノ-1-フェニル-エチル)-アミド ;

1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸((R)-3-ジメチルアミノ-1-フェニル-プロピル)-アミド ;

1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-

10

20

30

40

50

メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸((S)-2-メトキシ-1-フェニル-エチル)-アミド;

1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(1-メチル-1-フェニル-エチル)-アミド;

1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(2,2-ジメチル-プロピル)-アミド;

1-[5-(3-アミノ-5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸(2,2-ジメチル-プロピル)-アミド;

10

1-{5-[3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-5-(1-メチル-シクロプロピル)-フェニルカルバモイル]-2-メチル-フェニル}-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸(2,2-ジメチル-プロピル)-アミド;

1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(2-ジメチルアミノ-エチル)-アミド;

1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-アミド;

1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(2-モルフォリン-4-イル-エチル)-アミド;

20

1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-アミド;

1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(3-ジメチルアミノ-2,2-ジメチル-プロピル)-アミド;

1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(ピペリジン-4-イルメチル)-アミド;

30

1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸(1-メチル-ピペリジン-4-イルメチル)-アミド;

1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸((S)-1-エチル-ピロリジン-2-イルメチル)-アミド;

1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸((R)-1-エチル-ピロリジン-2-イルメチル)-アミド;

40

1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸(1-メチル-ピペリジン-3-イルメチル)-アミド;

1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸(2-ジメチルアミノ-2-メチル-プロピル)-アミド;

1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(ピリジン-3-イルメチル)-アミド;

1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-

50

リジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル；

3-[(1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボニル)-アミノ)-メチル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル；

5-アミノ-1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(ピリジン-3-イルメチル)-アミド；

5-アミノ-1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸((R)-1-フェニル-エチル)-アミド；

10

5-アミノ-1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(2,2-ジメチル-プロピル)-アミド；

5-アミノ-1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸((S)-1,2,2-トリメチル-プロピル)-アミド

5-アミノ-1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸(3-ジメチルアミノ-2,2-ジメチル-プロピル)-アミド；

5-アミノ-1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチルエステル；

20

N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-3-(4-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-4-メチル-ベンズアミド；

N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-((S)-3-ヒドロキシ-2-フェニル-プロピオニル)-1,2,3-トリアゾール-1-イル]-4-メチル-ベンズアミド；

N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(2,6-ジクロロ-ベンゾイル)-1,2,3-トリアゾール-1-イル]-4-メチル-ベンズアミド；

N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(2,6-ジメチル-ベンゾイル)-1,2,3-トリアゾール-1-イル]-4-メチル-ベンズアミド；

30

N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-4-メチル-3-[4-((R)-2-フェニル-プロピオニル)-1,2,3-トリアゾール-1-イル]-ベンズアミド；

N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-4-メチル-3-[4-(2-メチル-ベンゾイル)-1,2,3-トリアゾール-1-イル]-ベンズアミド；及び

N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-4-メチル-3-[4-(モルフォリン-4-カルボニル)-1,2,3-トリアゾール-1-イル]-ベンズアミドから選択される化合物、

又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 10】

下記化合物：

40

1-[5-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸((R)-1-フェニル-エチル)-アミド；

1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-クロロ-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸((R)-1-フェニル-エチル)-アミド；

1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-クロロ-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸((R)-1-フェニル-プロピル)-アミド；

1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸((R)-1,2,2-トリメチル-プロピ

50

ル)-アミド ;

1-[5-(3-アミノ-5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸(2,2-ジメチル-プロピル)-アミド ;

1-{5-[3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-5-(1-メチル-シクロプロピル)-フェニルカルバモイル]-2-メチル-フェニル}-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸(2,2-ジメチル-プロピル)-アミド ;

1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸((R)-1-シクロヘキシル-エチル)-アミド ;

1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸((R)-1-フェニル-プロピル)-アミド ;

1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸(1-ピリジン-3-イル-エチル)-アミド ;

1-{5-[3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-5-(2,2,2-トリフルオロ-1-トリフルオロメチル-エチル)-フェニルカルバモイル]-2-メチル-フェニル}-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸((R)-1-フェニル-エチル)-アミド ;

1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸((S)-2-メトキシ-1-フェニル-エチル)-アミド ;

1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-アミド ;

1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(3-ジメチルアミノ-2,2-ジメチル-プロピル)-アミド ;

1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸シクロヘキシルメチル-アミド ;

1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸シクロペンチルアミド ;

1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸シクロペンチルメチル-アミド ;

5-アミノ-1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(ピリジン-3-イルメチル)-アミド ;

5-アミノ-1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸((R)-1-フェニル-エチル)-アミド ;

5-アミノ-1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(2,2-ジメチル-プロピル)-アミド ;

5-アミノ-1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸((S)-1,2,2-トリメチル-プロピル)-アミド ;

5-アミノ-1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸(3-ジメチルアミノ-2,2-ジメチル-プロピル)-アミド ;

1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸o-トリルアミド ;

10

20

30

40

50

N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-3-(4-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-4-メチル-ベンズアミド；

N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-((S)-3-ヒドロキシ-2-フェニル-プロピオニル)-1,2,3-トリアゾール-1-イル]-4-メチル-ベンズアミド；

N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-4-メチル-3-[4-((R)-2-フェニル-プロピオニル)-1,2,3-トリアゾール-1-イル]-ベンズアミド；及び

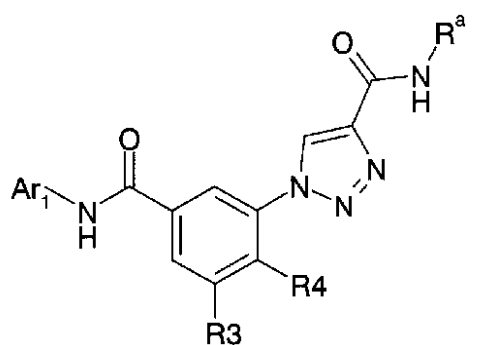
1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 ((S)-2-ジメチルアミノ-1-フェニル-エチル)-アミドから選択される化合物、

又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 11】

下記式の化合物：

【化 5】



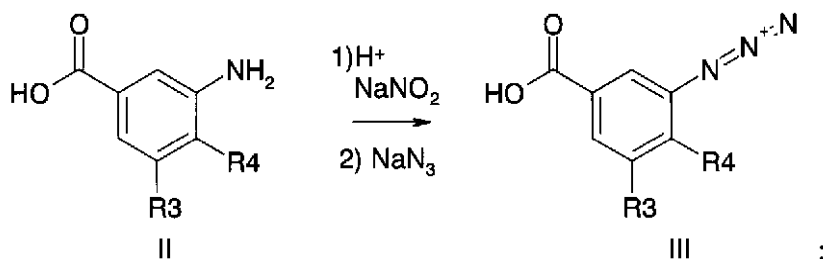
I ($R_5 = -NHR^a$)

(式中、 Ar_1 、 R_3 、 R_4 及び R^a は請求項 1 で定義したとおりであり、かつ R_5 は $-NHR^a$ である)の製造方法であって、以下の工程：

水性酸中、0 で3-アミノ安息香酸(II)を $NaNO_2$ と反応させる工程；

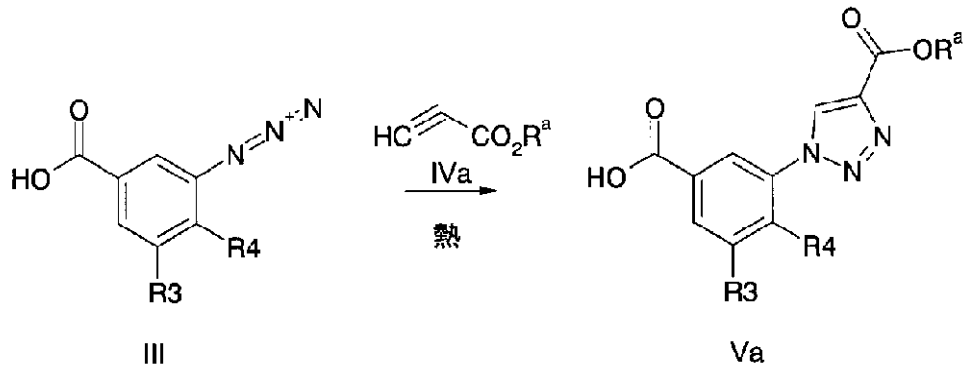
生成したジアゾニウム塩を0 で NaN_3 の冷水溶液とインサイツ反応させて下記式のアジドIIIを与える工程；

【化 6】



このアジドIIIを、適切な溶媒中、100～120 でアルキンエステルIVaと、又は銅触媒と反応させて下記式のトリアゾールVaとその位置異性体を与える工程；

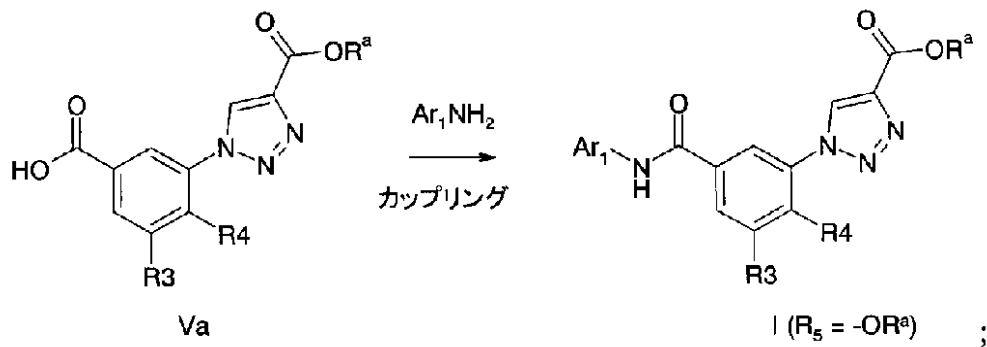
【化 7】



10

この中間体 Va と Ar_1NH_2 中間体を適切な条件下でカップリングさせて下記式 I (R_5 が $-\text{OR}^a$) のエステルを与える工程 ;

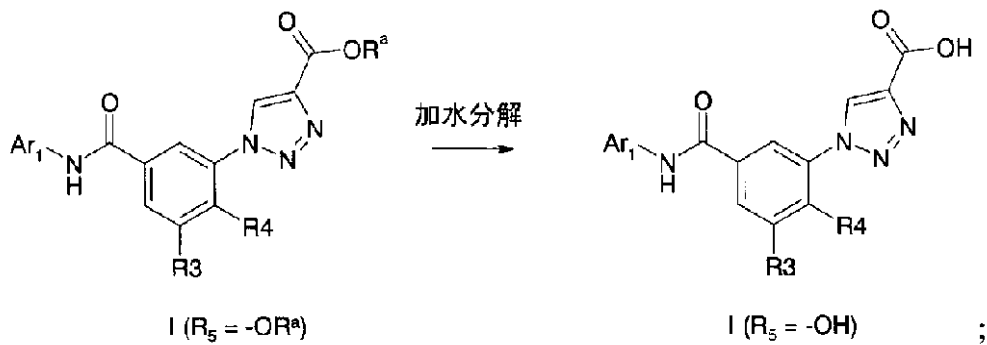
【化 8】



20

適切な溶媒中、式 I の前記エステルを水性塩基と反応させて下記式 I (R_5 が $-\text{OH}$) のカルボン酸を与える工程 ;

【化 9】

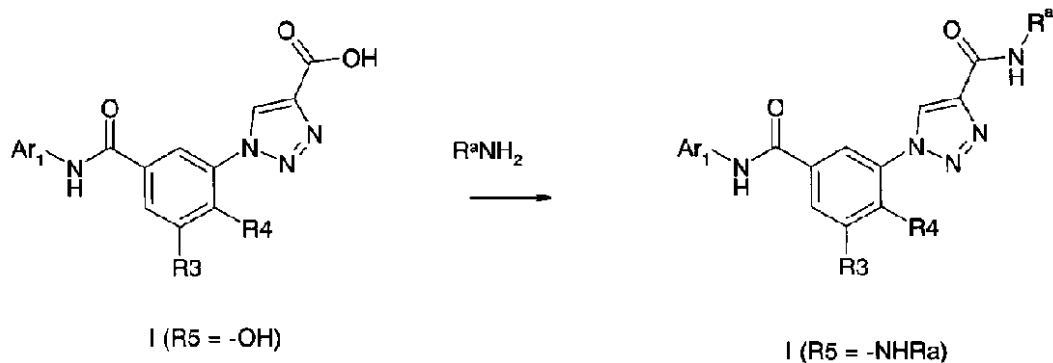


30

適切なカップリング条件下、式 I の前記カルボン酸をアミン R^aNH_2 とカップリングさせて下記式 I ($\text{R}_5 = -\text{NHR}^a$) の製品化合物を与える工程 ;

40

【化 1 0】



10

を含む方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【 0 0 0 1】

(関連出願データ)

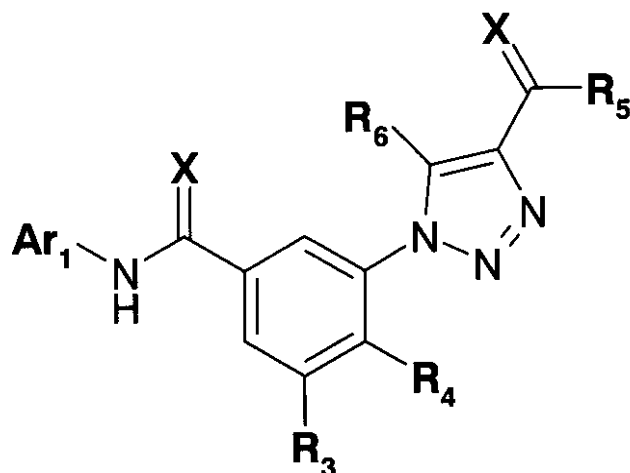
この出願は2002年11月27日提出の米国仮出願番号60/430,519に対する利益を主張する。

1. 技術分野

この発明は、下記式 (I) の化合物に関する。

20

【化 1】



30

本発明の化合物は、炎症プロセスに關与するサイトカインの産生を阻害するので、慢性炎症性疾患のような炎症に關わる病氣及び病的状態の治療に有用である。この発明は、これら化合物の製造方法及びこれら化合物を含む医薬組成物にも關する。

【 0 0 0 2】

2. 背景情報

40

腫瘍壊死因子 (TNF) 及びインターロイキン-1 (IL-1) は、総称して炎症誘発性サイトカインと呼ばれ、サイトカイン媒介病で役割を果たす重要な生物学的エンティティーである。これらは、いくつかの他の関連分子と共に感染因子の免疫認識と關係ある炎症反応を媒介する。炎症反応は、病原性感染症の制限及び制御で重要な役割を果たす。

炎症誘発性サイトカインのレベル上昇は、毒性ショック症候群、リウマチ性關節炎、骨關節炎、糖尿病及び炎症性腸疾患のようないくつかの自己免疫の病氣とも関連する (Dinarello, C.A.ら, 1984, Rev. Infect. Disease 6:51)。これらの病氣では、觀察される病態生理学のほとんどを炎症の慢性的上昇が惡化させ或いは引き起こす。例えば、リウマチ様滑液膜組織は炎症細胞で浸潤され、結果として軟骨及び骨の破壊となる (Koch, A.Eら, 1995, J. Invest. Med. 43: 28-38)。研究は、サイトカインによって媒介される炎症性

50

変化が、経皮的血管内冠動脈形成術（PTCA）後の再狭窄を含む内皮細胞病原に関与しうることを示唆している（Tashiro, H.ら, 2001 Mar, Coron Artery Dis 12(2):107-13）。これら病気で可能な薬物措置の重要かつ一般に認められている治療アプローチは、TNF（その分泌した細胞フリー形態でTNFとも呼ばれる）及びIL-1のような炎症誘発性サイトカインの低減である。いくつかの抗-サイトカイン療法が現在臨床実験中である。いくつかの自己免疫疾患においてTNFに向けたモノクローナル抗体で効力が実証されている（Heath, P., “CDP571：操作したヒトIgG4抗-TNF抗体” サイトカインアンタゴニストに関する会合, Philadelphia, PA, 1997年4月24～25日）。これにはリウマチ性関節炎、クローン病及び潰瘍性結腸炎の治療が含まれる（Rankin, E.C.C.ら, 1997, British J. Rheum. 35: 334-342及びStack, W.A.ら, 1997, Lancet 349: 521-524）。モノクローナル抗体は、可溶性TNFと膜結合TNFの両方に結合することによって機能すると考えられる。

10

【0003】

TNFと相互作用する可溶性TNF受容体は操作されている。このアプローチは、TNFに向けたモノクローナル抗体について上述したアプローチと同様であり；両物質は可溶性TNFに結合してその濃度を低減する。最近Enbrel（Immunex, Seattle, WA）と呼ばれるこの構成の一変形がリウマチ性関節炎の治療のIII期臨床実験で効力を実証した（Browerら, 1997, Nature Biotechnology 15: 1240）。TNF受容体の別の変形、Ro 45-2081（Hoffman-LaRoche Inc., Nutley, NJ）は、アレルギー性肺炎及び急性肺損傷の種々の動物モデルで効力を実証した。Ro 45-2081は、重鎖IgG1遺伝子のヒンジ領域に融合した55kDaの可溶性ヒトTNF受容体から構築した組換えキメラ分子であり、真核生物細胞内で発現される（Renzettiら, 1997, Inflamm. Res. 46: S143）。

20

【0004】

IL-1は、多数の病気プロセスで免疫エフェクター分子として関係があるとされている。IL-1受容体アンタゴニスト（IL-1ra）はヒト臨床実験で試験されていた。リウマチ性関節炎の治療で効力が実証されている（Antril, Amgen）。III期ヒト臨床実験で、IL-1raは敗血症性ショック症候群の患者の死亡率を下げた（Dinarello, 1995, Nutrition 11, 492）。骨関節炎は、関節軟骨の破壊を特徴とする緩徐な進行性疾患である。IL-1は、骨関節炎の関節の滑液内及び軟骨基質内で検出される。関節炎の種々の実験モデルでIL-1のアンタゴニストが軟骨基質成分の分解を減らすことが示された（Chevalier, 1997, Biomed Pharmacother. 51, 58）。酸化窒素（NO）は心臓血管ホメオスタシス、神経伝達及び免疫機能の媒介物質であり；最近、骨再構築の調節で重要な効果を有することが示された。IL-1及びTNFのようなサイトカインはNO産生の強力な刺激因子である。NOは、骨芽細胞及び骨芽細胞系統の細胞に影響を及ぼす骨中の重要な調節分子である（Evansら, 1996, J Bone Miner Res. 11, 300）。インスリン依存性糖尿病につながる β -細胞破壊の促進はIL-1についての依存性を示す。この障害は、プロスタグランジン及びトロンボキサンのような他のエフェクターによって媒介されることもある。シクロオキシゲナーゼIIと誘導性酸化窒素シンセターゼ発現の両レベルを制御することによって、IL-1はこのプロセスを果たすことができる（McDanielら, 1996, Proc Soc Exp Biol Med. 211, 24）。

30

【0005】

サイトカイン産生のインヒビターは、誘導性シクロオキシゲナーゼ（COX-2）発現を遮断すると予想される。COX-2発現はサイトカインによって増加することが分かっており、炎症の原因であるシクロオキシゲナーゼのイソ型であると考えられる（M.K. O'Banionら, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A, 1992, 89, 4888）。従って、IL-1のようなサイトカインのインヒビターは、よく知られているNSAIDのようなCOXインヒビターで現在治療している当該障害に対して効力を示すと予想される。これら障害としては、急性及び慢性疼痛並びに炎症及び心臓血管疾患の症候が挙げられる。

40

炎症性腸疾患（IBD）の進行中に数種のサイトカインの上昇が示されている。IBD患者には腸のIL-1とIL-1raの粘膜不均衡が存在する。内在性IL-1raの不十分な産生はIBDの病原に寄与しうる（Cominelliら, 1996, Aliment Pharmacol Ther. 10, 49）。アルツハイマー病は、海馬領域全体にわたる β -アミロイドタンパク質沈着、神経原線維変化及びコリン

50

作動性機能障害の存在を特徴とする。アルツハイマー病で見られる構造的及び代謝的障害は、おそらくIL-1の持続的な上昇によるだろう (Holdenら, 1995, Med Hypotheses, 45, 559)。ヒト免疫不全症ウイルス (HIV) の病原におけるIL-1の役割が確認されている。IL-1raは、急性炎症事象のみならずHIV感染の病態生理学における種々の病気状態に対して明白な関係を示した (Kreuzerら, 1997, Clin Exp Immunol. 109, 54)。IL-1及びTNFは、両方とも歯周病に関係する。歯周病に関連する破壊プロセスは、IL-1とTNFの両方の非制御に起因しうる (Howells, 1995, Oral Dis. 1, 266)。

【 0 0 0 6 】

TNF 及びIL-1 のような炎症誘発性サイトカインは、敗血性ショック及び関連する心肺機能障害、急性呼吸不全症候群 (ARDS) 及び多臓器不全の重要な媒介物質でもある。来院する敗血症患者の研究では、TNF とIL-6のレベルと敗血症の合併症の間に関係が見つかった (Terreginoら, 2000, Ann. Emerg. Med., 35, 26)。TNF は、HIV感染に関連する悪液質と筋肉低下にも関係している (Lahdivertaら, 1988, Amer. J. Med., 85, 289)。肥満症は、感染症、糖尿病及び心臓血管疾患の発症率の上昇に関係している。上記状態のそれぞれでTNF 発現の異常が注目されている (Loffredaら, 1998, FASEB J. 12, 57)。TNF のレベル上昇は拒食症及び大食症のような他の摂食関連障害に関与すると報告された (Holdenら, 1996, Med Hypotheses 47, 423)。TNF 産生のインヒビターであるHU-211は、実験動物で閉鎖脳損傷の成果を改善することが分かった (Shohamiら, 1997, J Neuroimmunol. 72, 169)。アテローム性動脈硬化症は炎症成分を有することが分かっており、IL-1やTNFのようなサイトカインがこの病気を促進すると示唆されている。動物モデルでは、IL-1受容体アンタゴニストが脂肪線条形成を阻害することが分かった (Elhageら, 1998, Circulation, 97, 242)。

【 0 0 0 7 】

慢性閉塞性肺疾患の患者の気道内ではTNF レベルが上昇しており、この病気の原因に寄与しているかもしれない (M.A. Highamら, 2000, Eur. Respiratory J., 15, 281)。循環TNF は、この病気に伴う体重減少にも寄与しうる (N. Takabatakeら, 2000, Amer. J. Resp. & Crit. Care Med., 161 (4 Pt 1), 1179)。TNF レベルの上昇は、うっ血性心不全にも関連することが分かっており、このレベルはこの病気の重症度と関係している (A.M. Feldmanら, 2000, J. Amer. College of Cardiology, 35, 537)。さらに、TNF は、肺 (Borjessonら, 2000, Amer. J. Physiol., 278, L3-12)、腎臓 (Lemayら, 2000, Transplantation, 69, 959)、及び神経系 (Mitsuiら, 1999, Brain Res., 844, 192) の再灌流傷害にも関係があるとされている。

TNF は、強力な破骨細胞原性物質でもあり、骨再吸収及び骨再吸収を含む病気に関与する (Abu-Amerら, 2000, J. Biol. Chem., 275, 27307)。TNF は外傷性関節炎の患者の軟骨細胞内で高度に発現されることも分かった (Melchiorriら, 2000, Arthritis and Rheumatism, 41, 2165)。TNF は、糸球体腎炎の発症でも重要な役割を果たすことが示されている (Le Hirら, 1998, Laboratory Investigation, 78, 1625)。

誘導性酸化窒素シンセターゼ (iNOS) の異常発現は、自然発症高血圧ラットの高血圧と関係している (Chouら, 1998, Hypertension, 31, 643)。IL-1はiNOSの発現で役割を有するので、高血圧症の病原にも役割がありうる (Singhら., 1996, Amer. J. Hypertension, 9, 867)。

【 0 0 0 8 】

IL-1は、IL-1ブロッカーで阻害できるラットのブドウ膜炎を誘発することも分かっている (Xuanら, 1998, J. Ocular Pharmacol. and Ther., 14, 31)。IL-1、TNF及びGM-CSFを含むサイトカインは、急性骨髄性白血病芽細胞の増殖を刺激することが示されている (Bruserud, 1996, Leukemia Res. 20, 65)。IL-1は刺激性及びアレルギー性の両接触皮膚炎の発症に必須であることが分かった。アレルゲンの上皮接触前に抗-IL-1モノクローナル抗体を投与することで上皮感作を阻害できる (Mullerら, 1996, Am J Contact Dermat. 7, 177)。IL-1ノックアウトマウスから得たデータは、このサイトカインの発熱での重大な関与を示している (Klugerら, 1998, Clin Exp Pharmacol Physiol. 25, 141)。TNF、

IL-1、IL-6及びIL-8を含む種々のサイトカインは、発熱、倦怠感、筋肉痛、頭痛、細胞異化亢進及び多発性内分泌及び酵素応答で典型的な急性期炎症反応を惹起する (Beisel, 1995, Am J Clin Nutr. 62, 813)。これら炎症性サイトカインの産生は、外傷又は病原生物侵入に続いて急速に起こる。

【 0 0 0 9 】

種々の病気状態に他の炎症誘発性サイトカインが関係している。IL-8は、炎症又は損傷の部位中への好中球の流入に関係する。IL-8に対する遮断抗体が、急性炎症における好中球関連組織損傷のIL-8の役割を実証した (Haradaら., 1996, Molecular Medicine Today 2, 482)。従って、IL-8産生のインヒビターは、脳卒中及び心筋梗塞、単独又は血栓溶解療法後の熱傷害、成人呼吸窮迫症候群 (ARDS)、外傷後多臓器損傷、急性糸球体腎炎、急性炎症成分による皮膚炎、急性化膿性髄膜炎又は他の中枢神経系障害、血液透析、白血球交換療法、顆粒球輸血関連症候群、及び壊死性全腸炎のような主に好中球によって媒介される病気の治療で役立ちうる。

ライノウイルスは、種々の炎症誘発性サイトカイン、主にIL-8の産生を誘発し、急性鼻炎のような症候性病気をもたらす (Wintherら, 1998, Am J Rhinol. 12, 17)。

IL-8によって影響を受ける他の病気として、心筋虚血及び再灌流、炎症性腸疾患その他多くの病気が挙げられる。

炎症誘発性サイトカインIL-6は、急性期炎症反応に関係があるとされている。IL-6は、多発性骨髄腫及びプラズマ細胞疾患を含む腫瘍学的病気のいくつかの成長因子である (Treanら, 1998, Current Opinion in Hematology 5: 42)。IL-6は、中枢神経系内の炎症の重要な媒介物質であることも分かっている。IL-6のレベル上昇は、AIDS痴呆症候群、アルツハイマー病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、CNS外傷及びウイルス性髄膜炎と細菌性髄膜炎を含むいくつかの神経障害で見られる (Gruolら, 1997, Molecular Neurobiology 15: 307)。IL-6は、骨粗しょう症でも重要な役割を果たす。ウマモデルで、IL-6が骨再吸収をもたらし、かつ破骨細胞活性を誘発することが分かった (Ershlerら, 1997, Development and Comparative Immunol. 21: 487)。IL-6レベルのような顕著なサイトカインの差異は、正常な骨とページェット病患者の骨の破骨細胞間に生体内で存在する (Millsら, 1997, Calcif Tissue Int. 61, 16)。いくつかのサイトカインが癌悪液質に関与することが分かっている。悪液質のキーパラメーターの重大度は、抗IL-6抗体又はIL-6受容体アンタゴニストによる治療で減らすことができる (Strassmannら, 1995, Cytokines Mol Ther. 1, 107)。インフルエンザのようないくつかの伝染病は、症候形成と宿主防御の両方で重要な因子としてIL-6とIFN を暗示している (Haydenら, 1998, J Clin Invest. 101, 643)。多発性骨髄腫、リウマチ性関節炎、カストルマン病、乾癬及び閉経後骨粗しょう症を含むいくつかの病気の原因にIL-6の過剰発現が関係するとされている (Simpsonら, 1997, Protein Sci. 6, 929)。IL-6、及びTNFを含むサイトカインの産生を妨げる化合物がマウスの受動皮膚アナフィラキシーの遮断に有効だった (Scholzら, 1998, J. Med. Chem., 41, 1050)。

【 0 0 1 0 】

GM-CSFは、いくつかの治療疾患に関連する別の炎症誘発性サイトカインである。GM-CSFは、幹細胞の増殖と分化に影響を及ぼすのみならず、急性及び慢性炎症に関与する他のいくつかの細胞を制御する。GM-CSFによる治療が、熱傷創治癒、皮膚-移植片消散並びに細胞静止及び放射線療法誘発粘膜炎を含むいくつかの病気状態で試みられた (Masucci, 1996, Medical Oncology 13: 149)。GM-CSFは、AIDS治療に関連するマクロファージ系統の細胞内におけるヒト免疫不全症ウイルス (HIV) の複製でも役割を果たすようである (Croweら, 1997, Journal of Leukocyte Biology 62, 41)。気管支喘息は、肺の炎症プロセスを特徴とする。関与するサイトカインとしては、とりわけGM-CSFが挙げられる (Lee, 1998, J R Coll Physicians Lond 32, 56)。

【 0 0 1 1 】

インターフェロン (IFN) は、いくつかの病気に関係があるとされている。それは、移植片対宿主病の中心的な組織病理学的特徴であるコラーゲン沈着の増加に関連してい

10

20

30

40

50

る (Parkman, 1998, Curr Opin Hematol. 5, 22)。腎臓移植後、ある患者は急性骨髄性白血病と診断された。末梢血サイトカインの遡及分析によってGM-CSFとIFN のレベル上昇が明らかになった。このレベル上昇は末梢血の白血球数の増加と同時発生した (Burkeら, 1995, Leuk Lymphoma. 19, 173)。インスリン依存性糖尿病 (I 型) の発症は、IFN を産生するT細胞の膵島細胞内での蓄積と関係しうる (Ablumunitsら, 1998, J Autoimmun. 11, 73)。IFN は、多発性硬化症 (MS) やAIDS痴呆症候群のような病気の中樞神経系内の病変の発生前に、TNF、IL-2及びIL-6と共に大部分の末梢T細胞の活性化を引き起こす (Martinoら, 1998, Ann Neurol. 43, 340)。アテローム性硬化病変の結果、動脈疾患となり、心臓及び大脳の閉塞につながりうる。この病変内には、多くの活性化した免疫細胞、主にT細胞とマクロファージが存在する。これら細胞が、TNF、IL-1及びIFN のような大量の炎症誘発性サイトカインを産生する。これらサイトカインは、周囲の血管平滑筋細胞のアポトーシス又はプログラム細胞死の促進に関与し、アテローム性硬化病変をもたらす (Geng, 1997, Heart Vessels Suppl 12, 76)。アレルギー被験者はVesputa毒液による誘発後IFN に特異的なmRNAを産生する (Bonayら, 1997, Clin Exp Immunol. 109, 342)。IFN を含むいくつかのサイトカインの発現が、遅延型過敏性反応後に増加していることが分かり、アトピー性皮膚炎におけるIFN の役割を示した (Szepietowskiら, 1997, Br J Dermatol. 137, 195)。致命的な大脳マラリアの場合に組織病理学的及び免疫組織学的研究を行った。他のサイトカインのうちINF 上昇の証拠が観察され、この病気での役割を示している (Udomsangpetchら, 1997, Am J Trop Med Hyg. 57, 501)。種々の感染疾患の病原でのフリーラジカル種の重要さが確立されている。酸化窒素合成経路は、特定ウイルスによる感染に反応してIFN のような炎症誘発性サイトカインの誘導によって活性化される (Akaike, et al., 1998, Proc Soc Exp Biol Med. 217, 64)。B型肝炎ウイルス (HBV) に慢性的に感染している患者は、肝硬変及び肝細胞癌を発症しうる。HBVトランスジェニックマウスにおけるウイルス遺伝子発現及び複製は、INF 、TNF及びIL-2によって媒介される転写後メカニズムによって抑制されうる (Chisariら, 1995, Springer Semin Immunopathol. 17, 261)。IFN は、サイトカイン誘発骨再吸収を選択的に阻害できる。IFN は、骨再構築で重要な調節分子である酸化窒素 (NO) の媒介によってこれを行うようである。NOは、リウマチ性関節炎、腫瘍関連骨溶解及び閉経後骨粗しょう症のような病気の骨疾患の媒介物質として関与しうる (Evansら, 1996, J Bone Miner Res. 11, 300)。遺伝子欠失マウスによる研究は、IFN のIL-12依存性産生が初期の寄生虫成長の制御に重要であることを実証した。このプロセスは酸化窒素には無関係であるが、慢性感染症の制御はNO依存性のものである (Alexanderら, 1997, Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 352, 1355)。NOは重要な血管拡張薬であり、心臓血管ショックでその役割について確証的な証拠がある (Kilbournら, 1997, Dis Mon. 43, 277)。IFN は、多分TH1表現型のおそらくCD4+リンパ球の媒介を通じてクローン病及び炎症性腸疾患 (IBD) のような病気で慢性腸管炎症の進行に必要である (Sartor 1996, Aliment Pharmacol Ther. 10 Suppl 2, 43)。血清IgEのレベル上昇は、気管支喘息及びアトピー性皮膚炎のような種々のアトピー性疾患に関連する。IFN のレベルは、血清IgEと負の関係があり、アトピー患者のIFN の役割を示唆している (Teramotoら, 1998, Clin Exp Allergy 28, 74)。

【 0 0 1 2 】

WO 01/01986は、特定の化合物を開示してTNF- α を阻害する能力を有すると主張している。WO 01/01986で開示されている特定化合物は、以下の病気：HIV感染関連痴呆、緑内障、眼-ニューロパシー、眼神経炎、網膜虚血、レーザー誘発眼障害、手術又は外傷-誘発増殖性硝子体網膜症、脳虚血症、低酸素-虚血症、低血糖症、ドモン酸 (domoic acid) 中毒、無酸素症、一酸化炭素若しくはマンガン若しくはシアニド中毒、ハンチントン舞蹈病、アルツハイマー病、パーキンソン病、髄膜炎、多発性硬化症及び他の脱髄疾患、筋萎縮性側索硬化症、頭及び脊髄外傷、発作、てんかん、オリーブ橋小脳萎縮症、神経痛症候群、糖尿病性ニューロパシー、HIV-関連ニューロパシー、MERRF及びMELAS症候群、レーバー病、ウェルニッケの脳疾患、レット (Rett) 症候群、ホモシスチン尿症、高プロリン血症、高ホモシスチン血症、非ケトン性低血糖症、ヒドロキシ酪酸アミノ酸尿症、亜硫酸酸化酵素欠

10

20

30

40

50

損症、複合系統病、鉛脳症、トゥーレット症候群、肝性脳症、薬物中毒、薬物耐性、薬物依存症、うつ病、不安及び精神分裂症の治療で効力があると示されている。WO 02/32862は、TNF を含む炎症誘発性サイトカインのインヒビターがタバコ煙のような煙の吸入によって引き起こされる肺の急性及び慢性炎症の治療に有用であると主張している。TNF アンタゴニストは子宮内膜症の治療にも明らかに有用である (EP 1022027 A1参照)。RA の臨床実験では、インフリキシマブ (Infliximab) がベーチェット病、ブドウ膜炎及び強直性脊椎炎を含む種々の炎症性疾患の治療に有用であることも示された。膵臓炎も炎症媒介物質産生によって制御されうる (J Surg Res 2000 May 15 90(2)95-101; Shock 1998 Sep. 10(3):160-75参照)。p38MAPキナーゼ経路はB.burgdorferi-誘発炎症で役割を果たし、ライム病薬で誘発される炎症の治療に役立つ (Anguita, J.ら, The Journal of Immunology, 2002, 168:63526357)。

10

【 0 0 1 3 】

1 種以上の上記炎症性サイトカインの放出を調節する化合物は、これらサイトカインの放出に関連する病気の治療で役立つ。例えば、WO 98/52558はヘテロアリール尿素化合物を開示し、サイトカイン媒介病の治療で有用であると指摘している。WO 99/23091は、抗炎症薬として有用な別分類の尿素化合物を開示している。WO 99/32463は、アリール尿素と、そのサイトカイン疾患及びタンパク質分解酵素媒介疾患の治療における使用に関する。WO 00/41698はアリール尿素を開示し、p38 MAPキナーゼ疾患の治療で有用であると述べている。

p38 MAPキナーゼに対して活性な化合物は、WO 03/068223に記載されているように種々のタイプの癌の治療にも役立つ。

20

米国特許第5,162,360号は、N-置換アリール-N'-ヘテロ環式置換尿素化合物を開示し、高コレステロール血症及びアテローム性動脈硬化症の治療に有用であると述べている。二置換アリール及びヘテロアリール化合物も米国特許第6,080,763号；第6,319,921号；第6,297,381号及び第6,358,945号で開示されている。これら特許の化合物は、抗-サイトカイン活性を有するので、炎症関連疾患の治療に有用であると主張されている。

上で引用した研究は、サイトカイン産生の障害がサイトカイン媒介病の治療で有益であるという原則を支持する。従って、これらの病気を治療するための最適な効率、薬物速度論及び安全プロファイルを有する小分子インヒビターが要望されている。

【 0 0 1 4 】

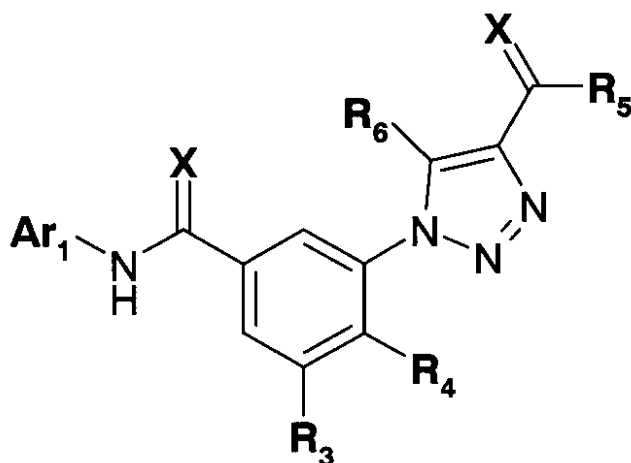
30

(発明の簡単な概要)

上で引用した研究は、小分子化合物によるサイトカイン産生の障害が種々の病気状態の治療で有益であるという原則を支持する。

従って、本発明の目的は、下記式 (I) の化合物を提供することである。

【 化 2 】



40

本発明のさらなる目的は、本発明の新規化合物を用いて、慢性炎症性疾患のような炎症

50

に関わるサイトカイン媒介病及び病的状態を治療する方法を提供することである。

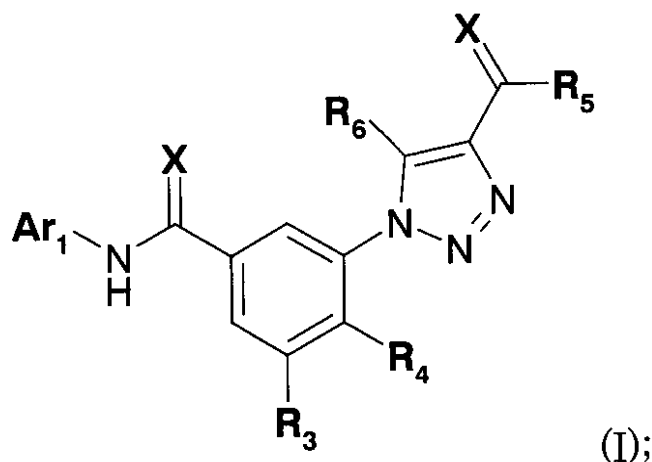
さらに本発明の目的は、上記新規化合物の医薬組成物及び製造方法を提供することである。

【0015】

(発明の詳細な説明)

最も広い包括的实施形態において、下記式(I)の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩、酸、エステル若しくは異性体が提供される。

【化3】



式中：

Ar₁は、任意に1個のR₁で置換されていてもよい炭素環であり、かつAr₁は、独立的に2個のR₂基で置換されており；

R₁は、水素、NO₂、-N(R^o)₂、J-C(O)-N(R^o)-又はJ-S(O)_m-N(R^o)-であり、
mは、0、1又は2であり、

かつR^oは、水素又はC1-5アルキルから選択され；

Jは、C1-10アルキル及び炭素環から選択され（それぞれ任意にR^bで置換されていてもよい）；

R₂は、C1-6アルキル又はC3-7シクロアルキル（任意に部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい）、C1-4アシル、アロイル、C1-4アルコキシ（任意に部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい）、ハロゲン、C1-6アルコシカルボニル、炭素環スルホニル及び-SO₂-CF₃から選択され；

R₃、R₄、R₆、R₇及びR₈は、それぞれ独立的に、水素、ハロゲン、C1-5アルキル、C1-5アルコキシ、C1-5アルキルC1-5アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシC1-5アルキル又はアミノ（任意にC1-5アルキル、アリール若しくはアリールC1-5アルキルで一若しくは二置換されていてもよい）から選択され；

R₅は、結合、-O-、-S-、-N<、-NH-、C(O)、直鎖(-NH(CR₇R₈)_n-、-(CR₇R₈)_n-、-O(CR₇R₈)_n-、-C(O)-O(CR₇R₈)_n-、-S(CR₇R₈)_n-、C(O)(CR₇R₈)_n-及び-C(O)NH(CR₇R₈)_n-から選択され、nは1～5である）から選択され、かつ上記R₅は、それぞれさらにR^aで置換されており；

或いはR₅は、アリール、ヘテロアリール又はヘテロサイクリル（それぞれ任意にR^aで置換されていてもよい）から選択される環系であり；

R^a及びR^bは、それぞれ独立的に、水素、C1-5アルキル、ヒドロキシC1-5アルキル、C2-5アルケニル、C2-5アルキニル、炭素環、ヘテロ環、ヘテロアリール、C1-5アルコキシ、C1-5アルキルチオ、アミノ、C1-5アルキルアミノ、C1-5ジアルキルアミノ、C1-5アシル、C1-5アルコシカルボニル、C1-5アシルオキシ、C1-5アシルアミノから選択され（上記基は、それぞれ任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい）、或いはR^a及びR^bは、C1-5アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシ、オキソ、ハ

ロゲン、ニトロ及びニトリルから選択され、かつ

各Xは、独立的にO又はSである。

【0016】

別の実施形態では、上述したとおりの式(I)の化合物であって、式中、

Jが、C1-10アルキル、アリール又はC3-7シクロアルキル(それぞれ任意にR^bで置換されていてもよい)から選択され；

R₂が、独立的に、C1-6アルキル(任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい)、アセチル、アロイル、C1-4アルコキシ(任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい)、ハロゲン、メトキシカルボニル、フェニルスルホニル及び-SO₂-CF₃から選択され；

nが1~4であり；

R^a及びR^bが、それぞれ独立的に、水素、C1-5アルキル、C2-5アルケニル、C2-5アルキニル、C3-8シクロアルキルC0-2アルキル、アリール、C1-5アルコキシ、C1-5アルキルチオ、アミノ、C1-5アルキルアミノ、C1-5ジアルキルアミノ、C1-5アシル、C1-5アルコキシカルボニル、C1-5アシルオキシ、C1-5アシルアミノ、C1-5スルホニルアミノ、ヒドロキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、ニトリルから選択され、

或いはR^a及びR^bが、ヘテロ環(ピロリジニル、ピロリニル、モルフォリニル、チオモルフォリニル、チオモルフォリニルスルホキシド、チオモルフォリニルスルホン、ジオキサラニル、ペペリジニル、ペペラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、1,3-ジオキサソラノン、1,3-ジオキサソノン、1,4-ジオキサニル、ペペリジノニル、テトラヒドロピリミドニル、ペンタメチレンスルフィド、ペンタメチレンスルホキシド、ペンタメチレンスルホン、テトラメチレンスルフィド、テトラメチレンスルホキシド及びテトラメチレンスルホンから選択される)

及びヘテロアリール(アジリジニル、チエニル、フラニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラニル、キノキサリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、インダゾリル、トリアゾリル、ピラゾロ[3,4-b]ピリミジニル、プリニル、ピロロ[2,3-b]ピリジニル、ピラゾロ[3,4-b]ピリジニル、ツベルシジニル、オキサゾ[4,5-b]ピリジニル及びイミダゾ[4,5-b]ピリジニルから選択される)から選択され；

R₇が水素であり；

かつ各XがOである、化合物が提供される。

【0017】

さらに別の実施形態では、直前で述べたとおりの式(I)の化合物であって、式中、

R₅が、-O-、-S-、-NH-、C(O)、直鎖(-NH(CR₇R₈)_n-、-(CR₇R₈)_n-、-O(CR₇R₈)_n-、-C(O)-O(CR₇R₈)_n-、-S(CR₇R₈)_n-、C(O)(CR₇R₈)_n-及び-C(O)NH(CR₇R₈)_n-から選択され、nは1~3である)から選択され、かつ上記R₅が、それぞれさらにR^aで置換されている、化合物が提供される。

さらに別の実施形態では、直前で述べたとおりの式(I)の化合物であって、式中、

Ar¹が、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチル、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル及びインデニルから選択され、各Ar¹が、1個のR¹で置換され、かつ独立的に2個のR²基で置換されており、

R¹が、NO₂、NH₂、C1-3アシルNH-又は下記式：

J-S(O)_m-N(R^c)-であり；

Jが、C1-10アルキルであり；

R₂が、独立的に、C1-6アルキル(任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい)及びC1-3アルコキシ(任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい)から選択され；

10

20

30

40

50

R_3 及び R_4 が、それぞれ独立的に、水素、C1-3アルキル及びクロロから選択され；
 R_6 が、水素及びアミノから選択され；
 R_5 が、 $-NH-$ 、 $C(O)$ 、直鎖 $(-NH(CR_7R_8)_n-$ 、 $-(CR_7R_8)_n-$ 、 $-O(CR_7R_8)_n-$ 、 $-C(O)-O(CR_7R_8)_n-$ 、 $C(O)(CR_7R_8)_n-$ 及び $-C(O)NH(CR_7R_8)_n-$ から選択され、 n は 1 ~ 2 である) から選択され、かつ上記 R_5 は、それぞれさらに R^a で置換されており；

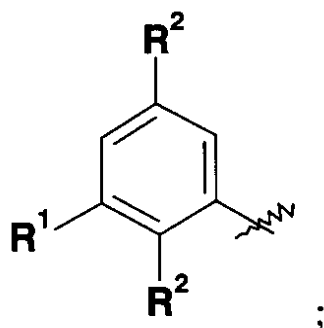
R^a 及び R^b が、それぞれ独立的に、水素、C1-5アルキル、C3-7シクロアルキルC0-2アルキル、アリール、C1-5アルコキシ、アミノ、C1-5アルキルアミノ、C1-3ジアルキルアミノ、C1-3アシル、C1-5アルコキシカルボニル、C1-3アシルオキシ、C1-3アシルアミノ、C1-3スルホニルアミノ、ヒドロキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、ニトリルから選択され；

或いは R^a が、ピロリジニル、ピロリニル、モルフォリニル、チオモルフォリニル、チオモルフォリニルスルホキシド、チオモルフォリニルスルホン、ピペリジニル、ピペラジニル、ピペリジノニル、テトラヒドロピリミドニル、アジリジニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル及びピリダジニルから選択される、化合物が提供される。

【0018】

さらになお別の実施形態では、直前で述べたとおりの式(I)の化合物であって、式中、 Ar^1 が、下記式であり；

【化4】



R^1 が下記式：

$J-S(O)_2-NH-$ であり；

J が C1-5アルキルであり；

R_2 が、独立的に、C1-5アルキル（任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい）及びC1-2アルコキシ（任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい）から選択され；

R_3 が水素であり；

R_4 が水素及びメチルから選択され；

R_8 が水素、メチル、エチル、 CH_2OH 及び CH_2OCH_3 から選択される、化合物が提供される。

【0019】

さらになお別の実施形態では、直前で述べたとおりの式(I)の化合物であって、式中、

R_3 が水素であり；

R_4 がメチルであり；

R^a が、水素、C1-5アルキル、C3-6シクロアルキルC0-2アルキル、フェニル、C1-5アルコキシ、アミノ、C1-5アルキルアミノ、C1-3ジアルキルアミノ、C1-3アシル、C1-5アルコキシカルボニル、C1-3アシルオキシ、C1-3アシルアミノ、ヒドロキシ、ハロゲンから選択され；

或いは R^a が、モルフォリニル、チオモルフォリニル、チオモルフォリニルスルホキシド

、チオモルフォリニルスルホン、ピペリジニル、ピペリジノニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル及びピリダジニルから選択される、化合物が提供される。

【 0 0 2 0 】

さらに別の実施形態では、直前で述べたとおりの式 (I) の化合物であって、式中、

R^a が、水素、C 1-5 アルキル、C 3-6 シクロアルキル、フェニル、C 1-5 アルコキシ、C 1-5 アルコキシカルボニル、C 1-3 アシルオキシ、C 1-3 アシルアミノ、ヒドロキシ、ハロゲンから選択され；

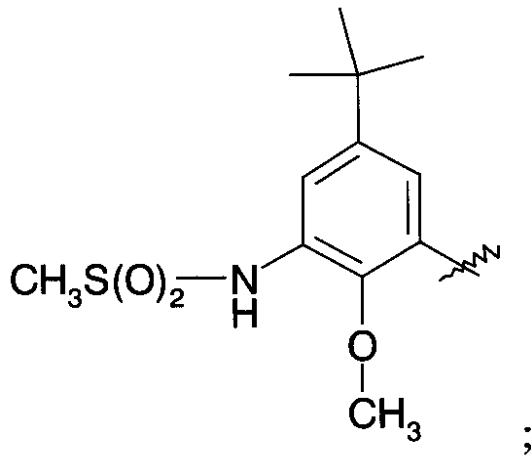
或いは R^a が、モルフォリニル、ピペリジニル及びピリジニルから選択される、化合物が提供される。

【 0 0 2 1 】

さらに別の実施形態では、直前で述べたとおりの式 (I) の化合物であって、式中、

Ar^1 が、下記式であり；

【 化 5 】



R_5 が $-NH(CR_7R_8)_n-R^a$ (R^a は、フェニル、モルフォリニル、ピペリジニル、ピリジニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、C 1-5 アルキル及び C 1-3 アルコキシから選択される) である、化合物が提供される。

【 0 0 2 2 】

以下は本発明の代表的化合物であり、後述する一般スキームと実施例に従って調製することができる。

10

20

30

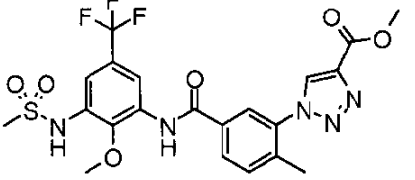
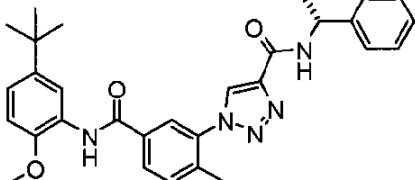
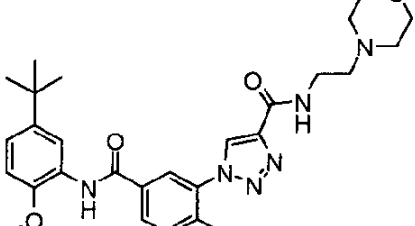
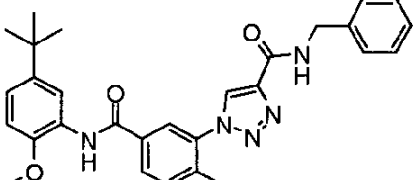
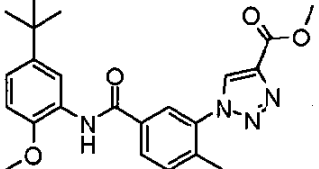
40

50

【 0 0 2 3 】

【 表 1 】

表 I

	1-[5-(3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-5-トリフルオロメチル-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 メチルエステル
	1-[5-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 ((R)-1-フェニル-エチル)-アミド
	1-[5-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (2-モルフォリン-4-イル-エチル)-アミド
	1-[5-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 ベンジルアミド
	1-[5-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 メチルエステル

10

20

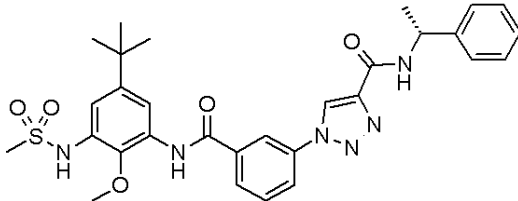
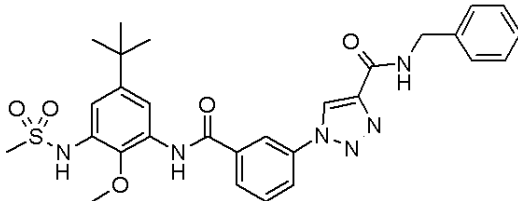
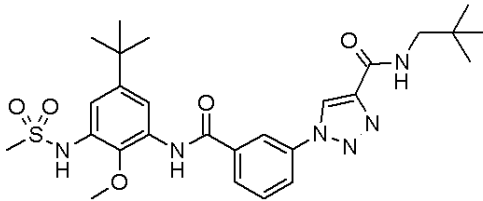
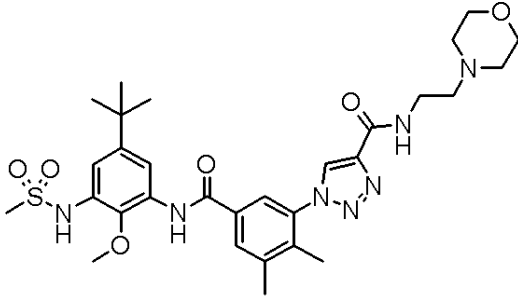
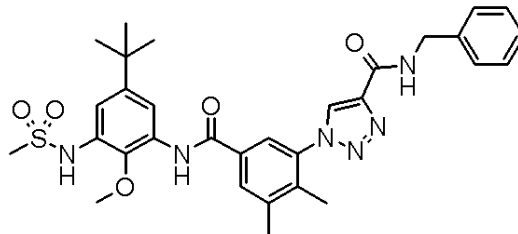
30

40

50

【 0 0 2 4 】

【 表 2 】

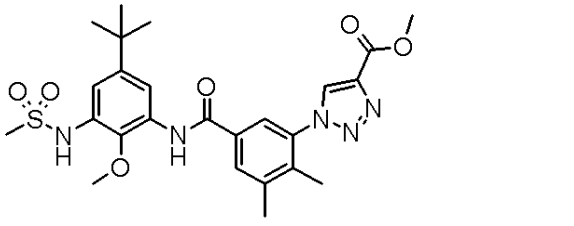
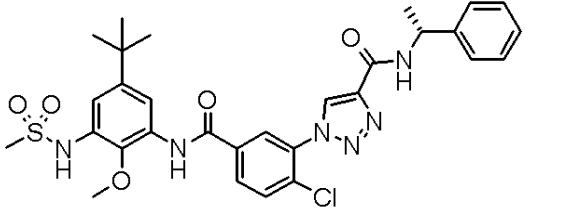
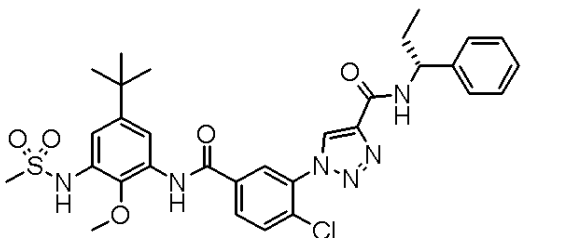
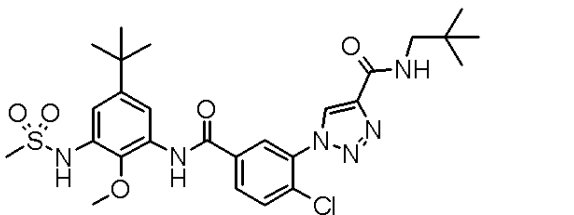
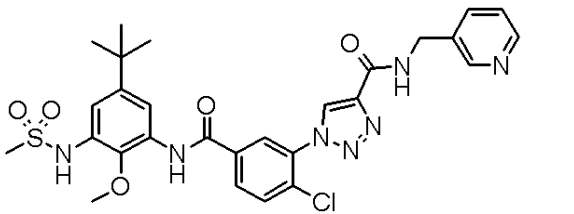
	1-[3-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸 ((R)-1-フェニル-エチル)-アミド
	1-[3-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸 ベンジルアミド
	1-[3-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸 (2,2-ジメチル-プロピル)-アミド
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2,3-ジメチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (2-モルフォリン-4-イル-エチル)-アミド
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2,3-ジメチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 ベンジルアミド

40

50

【 0 0 2 5 】

【 表 3 】

	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2,3-ジメチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 メチルエステル	10	
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-クロロ-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 ((R)-1-フェニル-エチル)-アミド		20
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-クロロ-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 ((R)-1-フェニル-プロピル)-アミド	30	
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-クロロ-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (2,2-ジメチル-プロピル)-アミド		
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-クロロ-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (ピリジン-3-イルメチル)-アミド		50

【 0 0 2 6 】

【 表 4 】

	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタン スルホニルアミノ-2-メトキシ-フェ ニルカルバモイル)-2-クロロ-フェ ニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4- カルボン酸 エチルエステル
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタン スルホニルアミノ-2-メトキシ-フェ ニルカルバモイル)-2-クロロ-フェ ニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4- カルボン酸 メチルエステル
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタン スルホニルアミノ-2-メトキシ-フェ ニルカルバモイル)-2-フルオロ-フェ ニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール- 4-カルボン酸 ベンジルアミド
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタン スルホニルアミノ-2-メトキシ-フェ ニルカルバモイル)-2-フルオロ-フェ ニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール- 4-カルボン酸 (2,2-ジメチル-プロ ピル)-アミド
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタン スルホニルアミノ-2-メトキシ-フェ ニルカルバモイル)-3-フルオロ-2- メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリ アゾール-4-カルボン酸 (2,2-ジメ チル-プロピル)-アミド

10

20

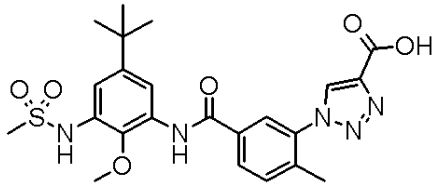
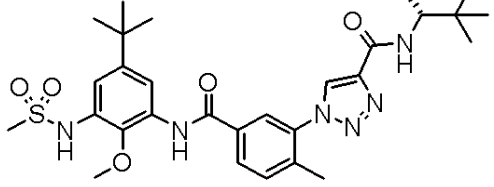
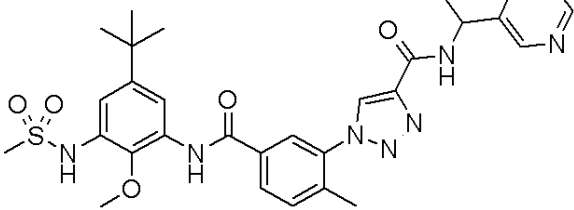
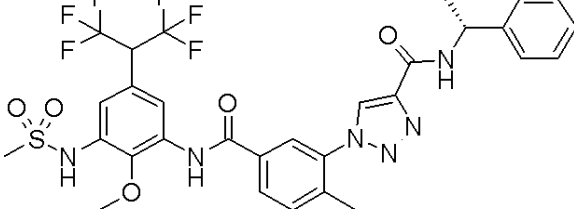
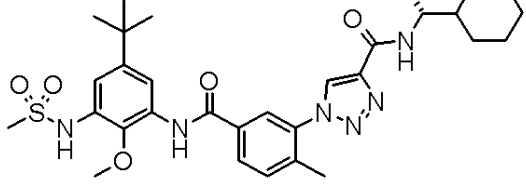
30

40

【 0 0 2 7 】

50

【表 5】

	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタン スルホニルアミノ-2-メトキシ-フェ ニルカルバモイル)-2-メチル-フェ ニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4- カルボン酸
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタン スルホニルアミノ-2-メトキシ-フェ ニルカルバモイル)-2-メチル-フェ ニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4- カルボン酸 ((R)-1,2,2-トリメチ ル-プロピル)-アミド
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタン スルホニルアミノ-2-メトキシ-フェ ニルカルバモイル)-2-メチル-フェ ニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4- カルボン酸 (1-ピリジン-3-イル- エチル)-アミド
	1-{5-[3-メタン スルホニルアミノ- 2-メトキシ-5-(2,2,2-トリフルオ ロ-1-トリフルオロメチル-エチル)- フェニルカルバモイル]-2-メチル- フェニル}-1H-[1,2,3]トリアゾール- 4-カルボン酸 ((R)-1-フェニル- エチル)-アミド
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタン スルホニルアミノ-2-メトキシ-フェ ニルカルバモイル)-2-メチル-フェ ニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4- カルボン酸 ((R)-1-シクロヘキシ ル-エチル)-アミド

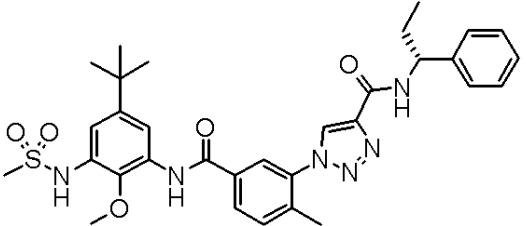
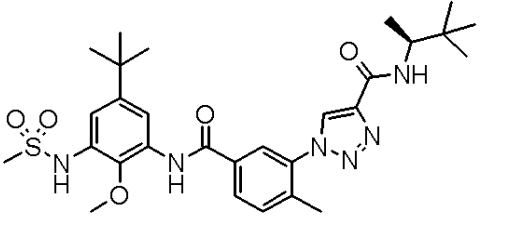
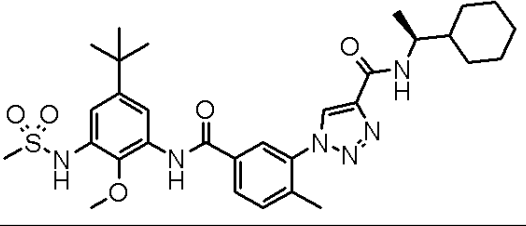
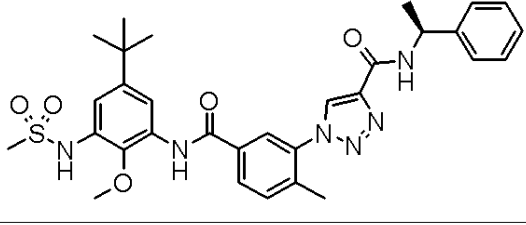
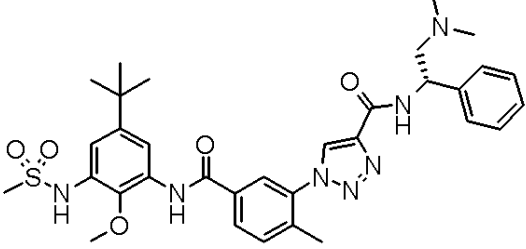
10

20

30

40

【表 6】

	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタン スルホニルアミノ-2-メトキシ-フェ ニルカルバモイル)-2-メチル-フェ ニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4- カルボン酸 ((R)-1-フェニル-プロ ピル)-アミド
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタン スルホニルアミノ-2-メトキシ-フェ ニルカルバモイル)-2-メチル-フェ ニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4- カルボン酸 ((S)-1,2,2-トリメチ ル-プロピル)-アミド
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタン スルホニルアミノ-2-メトキシ-フェ ニルカルバモイル)-2-メチル-フェ ニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4- カルボン酸 ((S)-1-シクロヘキシ ル-エチル)-アミド
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタン スルホニルアミノ-2-メトキシ-フェ ニルカルバモイル)-2-メチル-フェ ニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4- カルボン酸 ((S)-1-フェニル-エチ ル)-アミド
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタン スルホニルアミノ-2-メトキシ-フェ ニルカルバモイル)-2-メチル-フェ ニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4- カルボン酸 ((S)-2-ジメチルアミ ノ-1-フェニル-エチル)-アミド

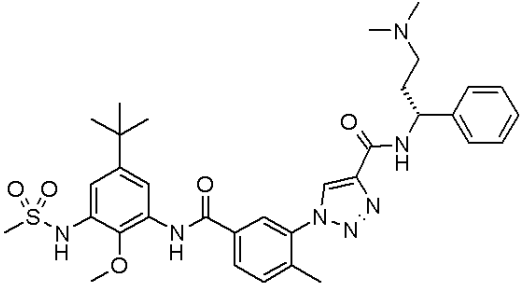
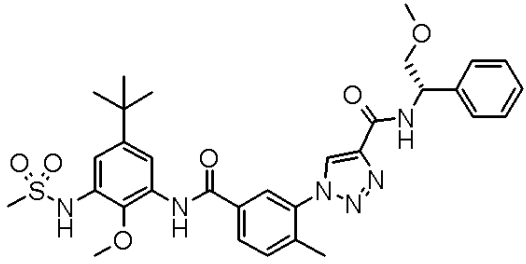
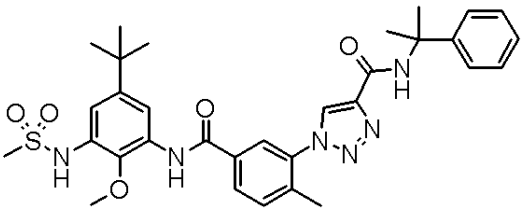
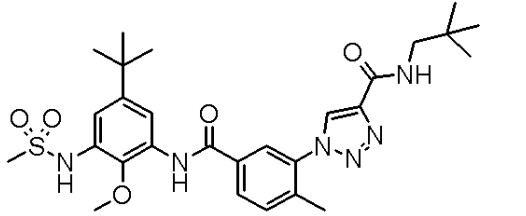
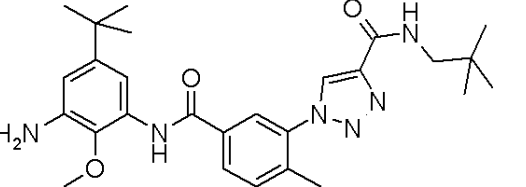
10

20

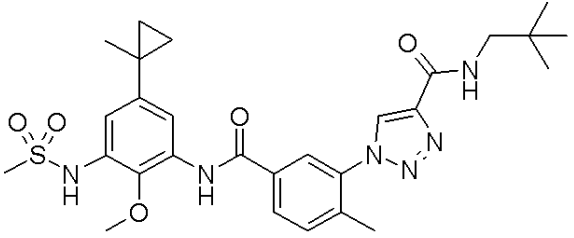
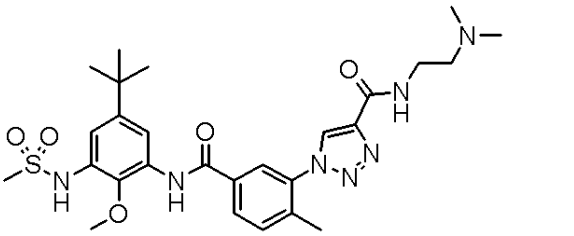
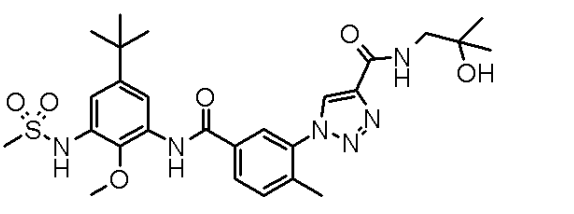
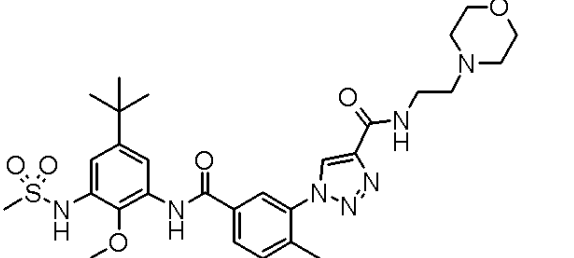
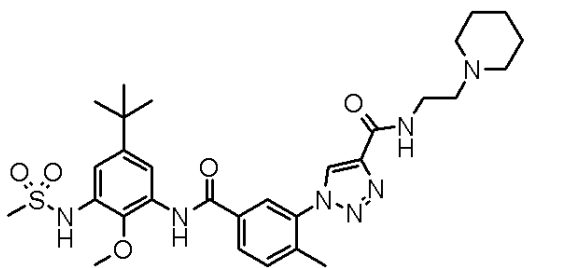
30

40

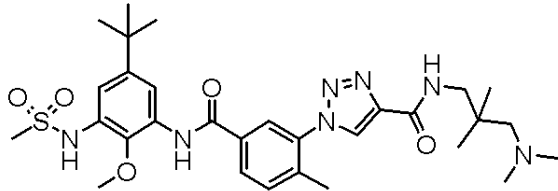
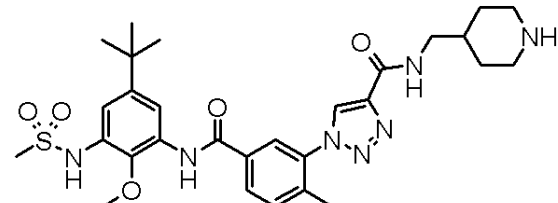
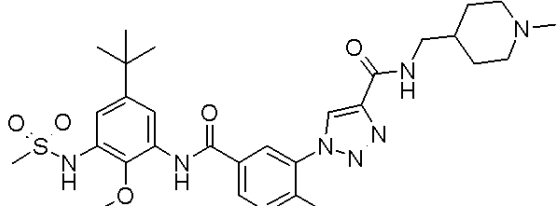
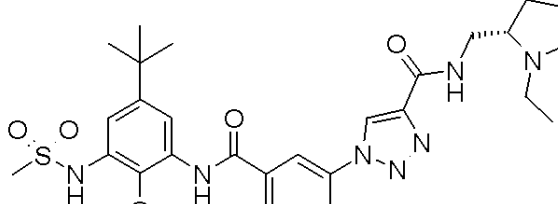
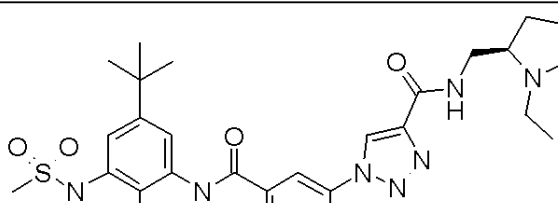
【表 7】

	<p>1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタン スルホニルアミノ-2-メトキシ-フェ ニルカルバモイル)-2-メチル-フェ ニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4- カルボン酸 ((R)-3-ジメチルアミ ノ-1-フェニル-プロピル)-アミド</p>	10
	<p>1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタン スルホニルアミノ-2-メトキシ-フェ ニルカルバモイル)-2-メチル-フェ ニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4- カルボン酸 ((S)-2-メトキシ-1-フ ェニル-エチル)-アミド</p>	
	<p>1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタン スルホニルアミノ-2-メトキシ-フェ ニルカルバモイル)-2-メチル-フェ ニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4- カルボン酸 (1-メチル-1-フェニル -エチル)-アミド</p>	20
	<p>1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタン スルホニルアミノ-2-メトキシ-フェ ニルカルバモイル)-2-メチル-フェ ニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4- カルボン酸 (2,2-ジメチル-プロピ ル)-アミド</p>	30
	<p>1-[5-(3-アミノ-5-tert-ブチル-2- メトキシ-フェニルカルバモイル)- 2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]ト リアゾール-4-カルボン酸 (2,2-ジ メチル-プロピル)-アミド</p>	

【表 8】

	<p>1-[5-[3-メタンズルホニルアミノ-2-メトキシ-5-(1-メチル-シクロプロピル)-フェニルカルバモイル]-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸 (2,2-ジメチル-プロピル)-アミド</p>	10
	<p>1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンズルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (2-ジメチルアミノ-エチル)-アミド</p>	
	<p>1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンズルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-アミド</p>	20
	<p>1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンズルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (2-モルフォリン-4-イル-エチル)-アミド</p>	30
	<p>1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンズルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (2-ピペリジン-1-イル-エチル)-アミド</p>	

【表 9】

	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (3-ジメチルアミノ-2,2-ジメチル-プロピル)-アミド
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (ピペリジン-4-イルメチル)-アミド
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸 (1-メチル-ピペリジン-4-イルメチル)-アミド
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸 ((S)-1-エチル-ピロリジン-2-イルメチル)-アミド
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸 ((R)-1-エチル-ピロリジン-2-イルメチル)-アミド

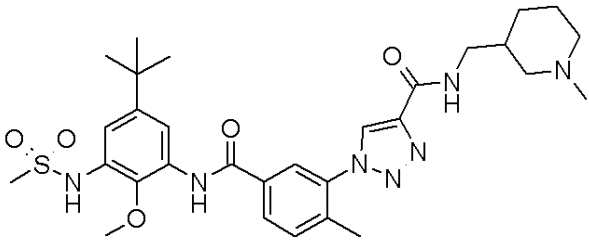
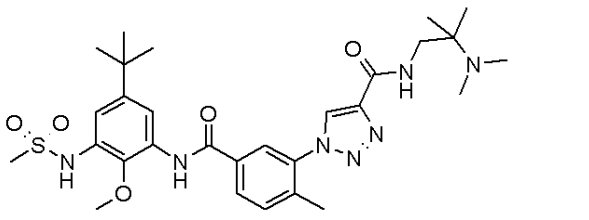
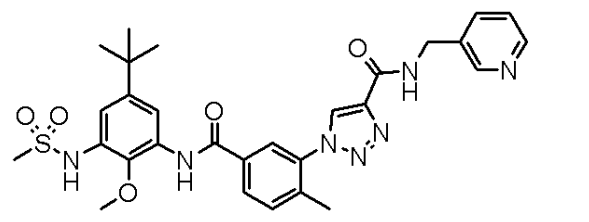
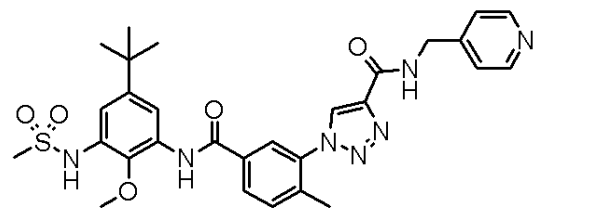
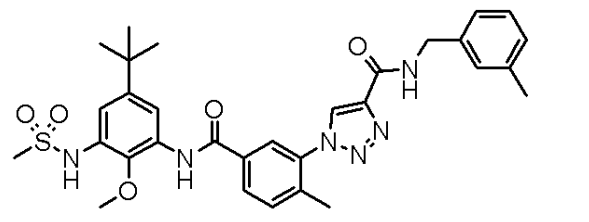
10

20

30

40

【表 10】

	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸 (1-メチル-ピペリジン-3-イルメチル)-アミド
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸 (2-ジメチルアミノ-2-メチル-プロピル)-アミド
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (ピリジン-3-イルメチル)-アミド
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (ピリジン-4-イルメチル)-アミド
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 3-メチル-ベンジルアミド

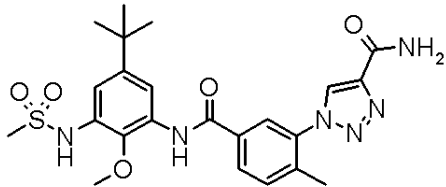
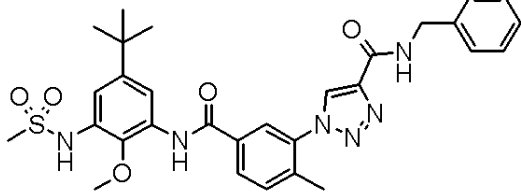
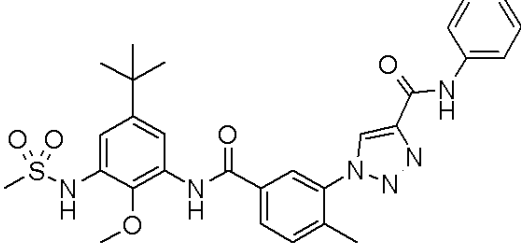
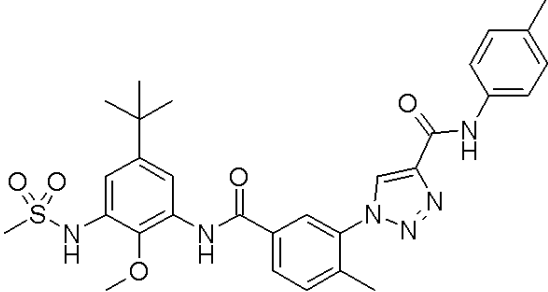
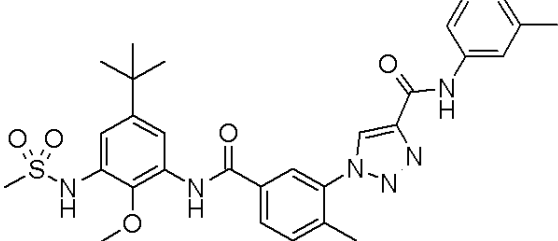
10

20

30

40

【表 1 1】

	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 アミド
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 ベンジルアミド
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸 フェニルアミド
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸 p-トリルアミド
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸 m-トリルアミド

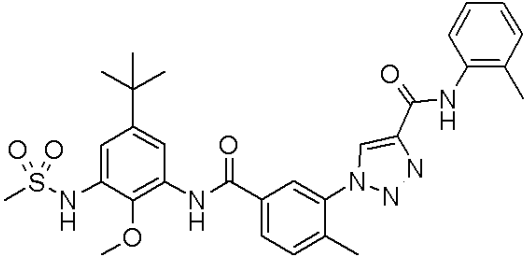
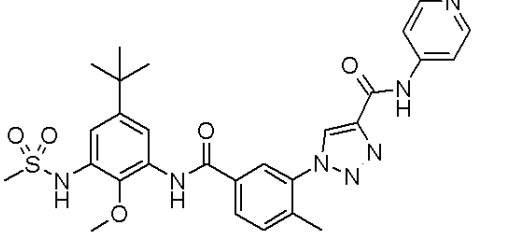
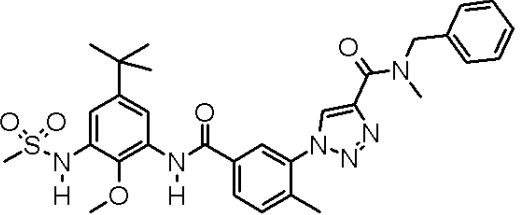
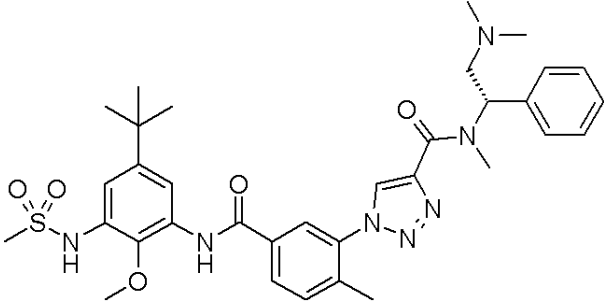
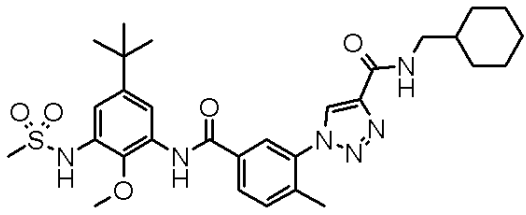
10

20

30

40

【表 1 2】

	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸 o-トリルアミド
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸 ピリジン-4-イルアミド
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 ベンジル-メチル-アミド
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸 ((S)-2-ジメチルアミノ-1-フェニル-エチル)-メチル-アミド
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 シクロヘキシルメチル-アミド

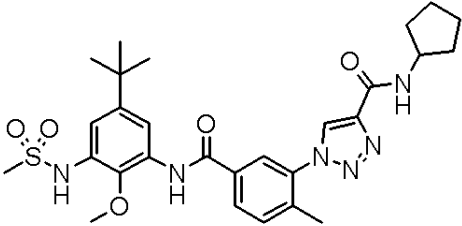
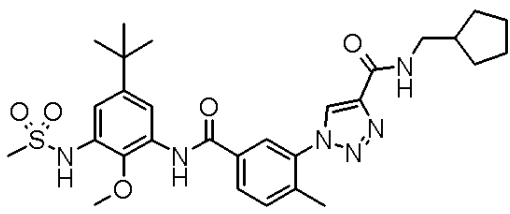
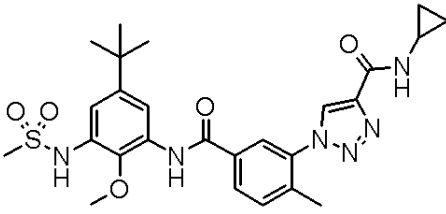
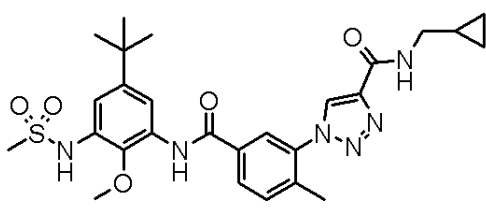
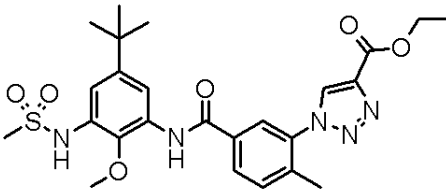
10

20

30

40

【表 1 3】

	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタン スルホニルアミノ-2-メトキシ-フェ ニルカルバモイル)-2-メチル-フェ ニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4- カルボン酸 シクロペンチルアミド
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタン スルホニルアミノ-2-メトキシ-フェ ニルカルバモイル)-2-メチル-フェ ニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4- カルボン酸 シクロペンチルメチル -アミド
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタン スルホニルアミノ-2-メトキシ-フェ ニルカルバモイル)-2-メチル-フェ ニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4- カルボン酸 シクロプロピルアミド
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタン スルホニルアミノ-2-メトキシ-フェ ニルカルバモイル)-2-メチル-フェ ニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4- カルボン酸 シクロプロピルメチル -アミド
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタン スルホニルアミノ-2-メトキシ-フェ ニルカルバモイル)-2-メチル-フェ ニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4- カルボン酸 エチルエステル

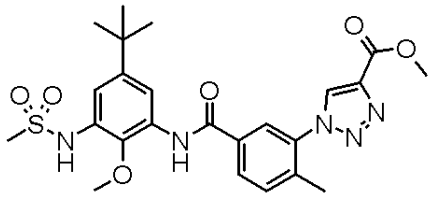
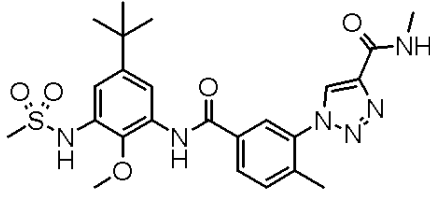
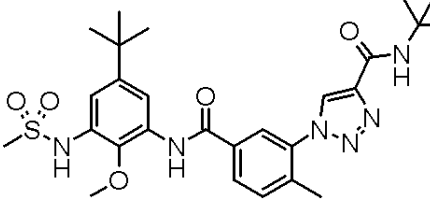
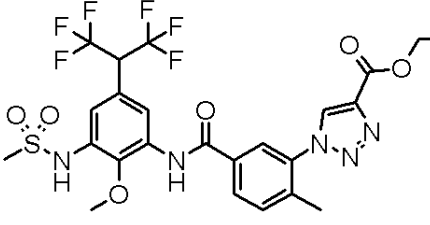
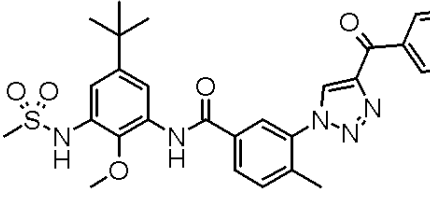
10

20

30

40

【表 1 4】

	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタン スルホニルアミノ-2-メトキシ-フェ ニルカルバモイル)-2-メチル-フェ ニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4- カルボン酸 メチルエステル
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタン スルホニルアミノ-2-メトキシ-フェ ニルカルバモイル)-2-メチル-フェ ニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4- カルボン酸 メチルアミド
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタン スルホニルアミノ-2-メトキシ-フェ ニルカルバモイル)-2-メチル-フェ ニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4- カルボン酸 tert-ブチルアミド
	1-{5-[3-メタン スルホニルアミノ- 2-メトキシ-5-(2,2,2-トリフルオ ロ-1-トリフルオロメチル-エチル) -フェニルカルバモイル]-2-メチル -フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾー ル-4-カルボン酸 エチルエステル
	3-(4-ベンゾイル-1,2,3-トリアゾ ール-1-イル)-N-(5-tert-ブチル-3 -メタン スルホニルアミノ-2-メト キシ-フェニル)-4-メチル-ベンズ アミド

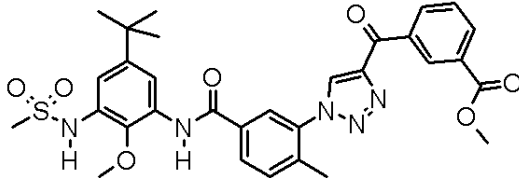
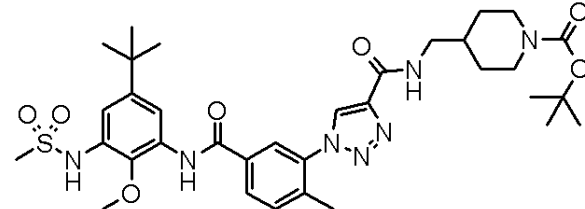
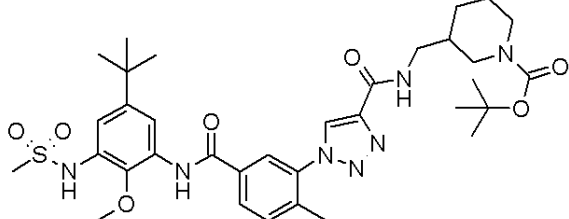
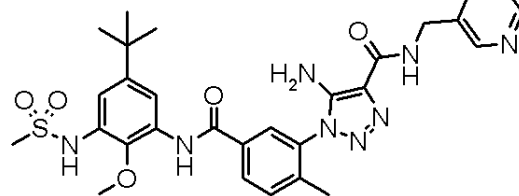
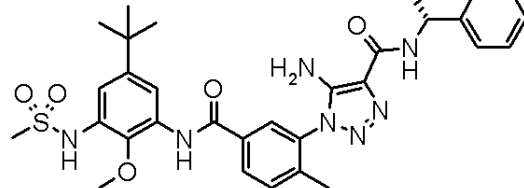
10

20

30

40

【表 15】

	3-{1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタン スルホニルアミノ-2-メトキシ-フ ェニルカルバモイル)-2-メチル-フ ェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4 -カルボニル}-安息香酸 メチルエ ステル
	4-[(1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタ ンスルホニルアミノ-2-メトキシ- フェニルカルバモイル)-2-メチル- フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール -4-カルボニル}-アミノ)-メチル]- ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブ チルエステル
	3-[(1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタ ンスルホニルアミノ-2-メトキシ- フェニルカルバモイル)-2-メチル- フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾー ル-4-カルボニル}-アミノ)-メチル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert- ブチルエステル
	5-アミノ-1-[5-(5-tert-ブチル-3- メタンスルホニルアミノ-2-メトキ シ-フェニルカルバモイル)-2-メチ ル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾ ール-4-カルボン酸 (ピリジン-3- イルメチル)-アミド
	5-アミノ-1-[5-(5-tert-ブチル-3- メタンスルホニルアミノ-2-メトキ シ-フェニルカルバモイル)-2-メチ ル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾ ール-4-カルボン酸 ((R)-1-フェニ ル-エチル)-アミド

【表 16】

	5-アミノ-1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (2,2-ジメチル-プロピル)-アミド
	5-アミノ-1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸 ((S)-1,2,2-トリメチル-プロピル)-アミド
	5-アミノ-1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸 (3-ジメチルアミノ-2,2-ジメチル-プロピル)-アミド
	5-アミノ-1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 メチルエステル
	N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-3-(4-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-4-メチル-ベンズアミド

10

20

30

40

【表 17】

	N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-((S)-3-ヒドロキシ-2-フェニル-プロピオニル)-1,2,3-トリアゾール-1-イル]-4-メチル-ベンズアミド
	N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(2,6-ジクロロ-ベンゾイル)-1,2,3-トリアゾール-1-イル]-4-メチル-ベンズアミド
	N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(2,6-ジメチル-ベンゾイル)-1,2,3-トリアゾール-1-イル]-4-メチル-ベンズアミド
	N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-4-メチル-3-[4-((R)-2-フェニル-プロピオニル)-1,2,3-トリアゾール-1-イル]-ベンズアミド
	N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-4-メチル-3-[4-(2-メチル-ベンゾイル)-1,2,3-トリアゾール-1-イル]-ベンズアミド
	N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-4-メチル-3-[4-(モルフォリン-4-カルボニル)-1,2,3-トリアゾール-1-イル]-ベンズアミド

10

20

30

又はその薬学的に許容しうる塩、酸、エステル若しくは異性体。

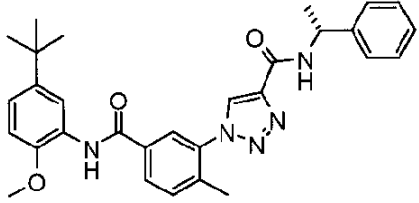
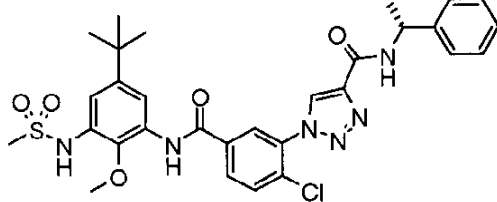
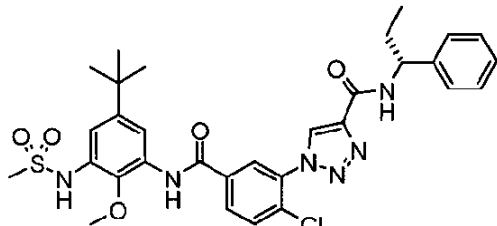
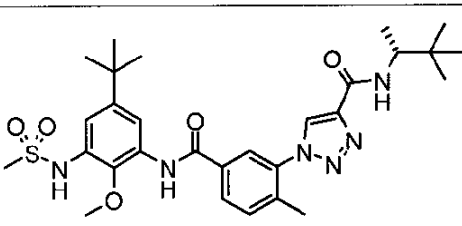
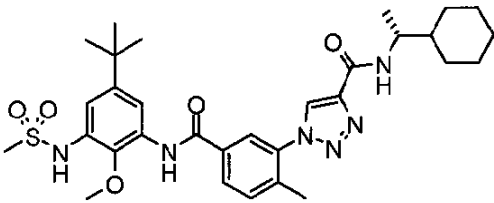
40

【0040】

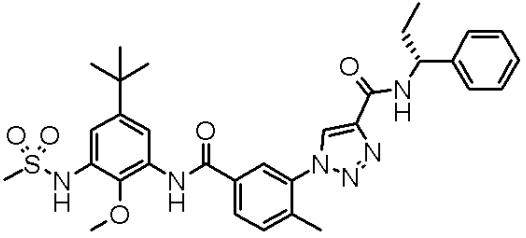
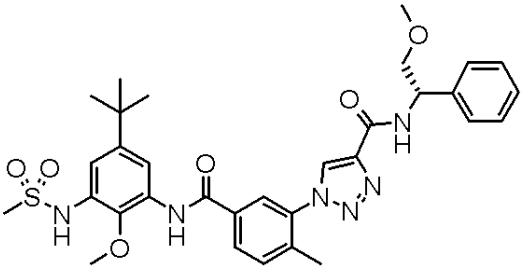
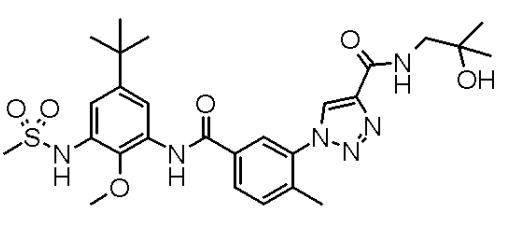
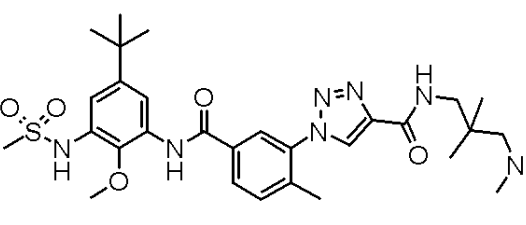
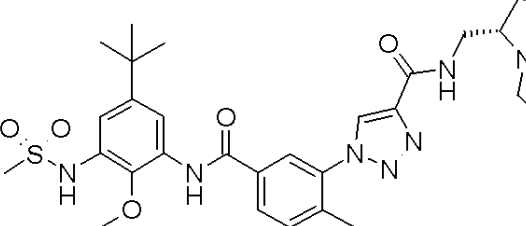
本発明の好ましい化合物を下表IIに列挙する。

【表 18】

表II

	1-[5-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 ((R)-1-フェニル-エチル)-アミド	
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-クロロ-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 ((R)-1-フェニル-エチル)-アミド	10
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-クロロ-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 ((R)-1-フェニル-プロピル)-アミド	20
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 ((R)-1,2,2-トリメチル-プロピル)-アミド	
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 ((R)-1-シクロヘキシル-エチル)-アミド	30

【表 19】

	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 ((R)-1-フェニル-プロピル)-アミド
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 ((S)-2-メトキシ-1-フェニル-エチル)-アミド
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-アミド
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (3-ジメチルアミノ-2,2-ジメチル-プロピル)-アミド
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸 ((S)-1-エチル-ピロリジン-2-イルメチル)-アミド

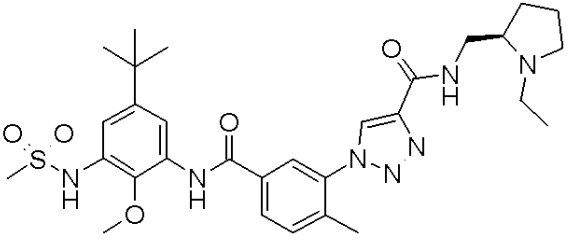
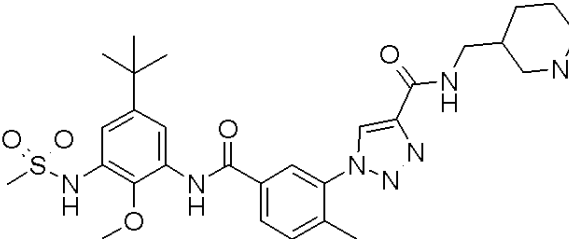
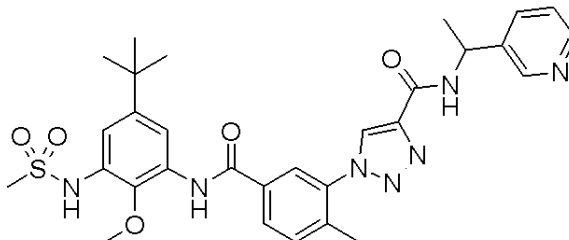
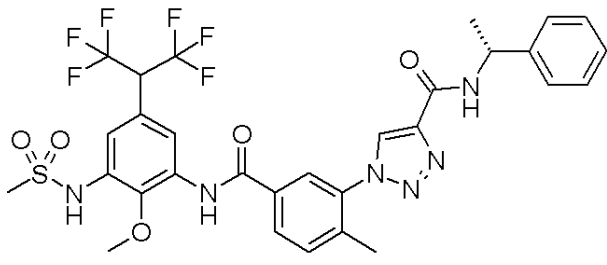
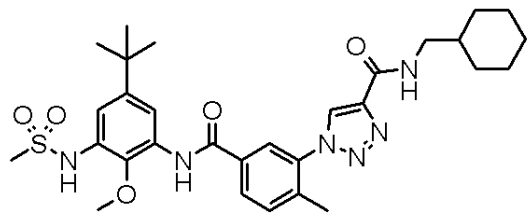
10

20

30

40

【表 20】

	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸 ((R)-1-エチル-ピロリジン-2-イルメチル)-アミド
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸 (1-メチル-ピペリジン-3-イルメチル)-アミド
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸 (1-ピリジン-3-イル-エチル)-アミド
	1-{5-[3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-5-(2,2,2-トリフルオロ-1-トリフルオロメチル-エチル)-フェニルカルバモイル]-2-メチル-フェニル}-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸 ((R)-1-フェニル-エチル)-アミド
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 シクロヘキシルメチル-アミド

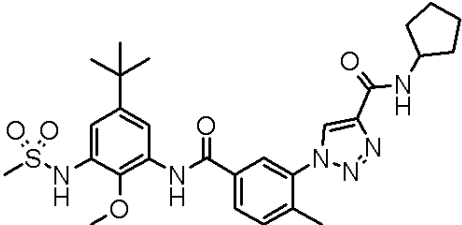
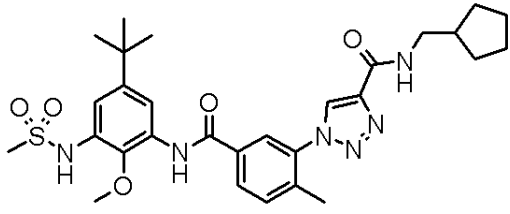
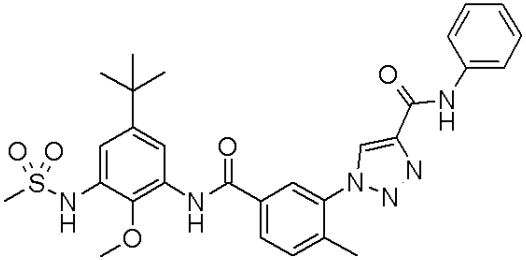
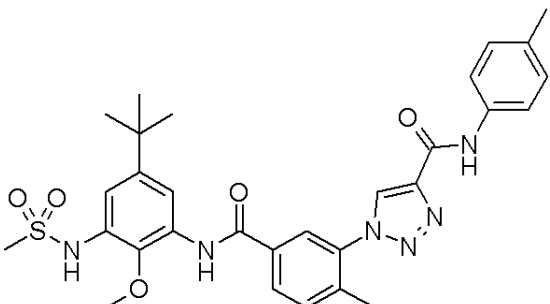
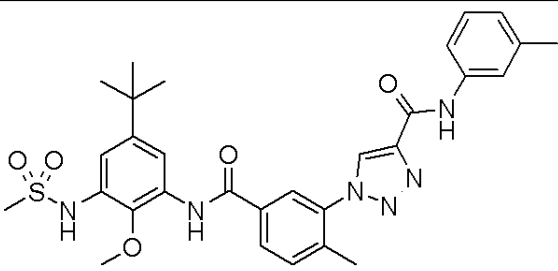
10

20

30

40

【表 2 1】

	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタン スルホニルアミノ-2-メトキシ-フェ ニルカルバモイル)-2-メチル-フェ ニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4- カルボン酸 シクロペンチルアミド
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタン スルホニルアミノ-2-メトキシ-フェ ニルカルバモイル)-2-メチル-フェ ニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4- カルボン酸 シクロペンチルメチル -アミド
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタン スルホニルアミノ-2-メトキシ-フェ ニルカルバモイル)-2-メチル-フェ ニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4- カルボン酸 フェニルアミド
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタン スルホニルアミノ-2-メトキシ-フェ ニルカルバモイル)-2-メチル-フェ ニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4- カルボン酸 p-トリルアミド
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタン スルホニルアミノ-2-メトキシ-フェ ニルカルバモイル)-2-メチル-フェ ニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4- カルボン酸 m-トリルアミド

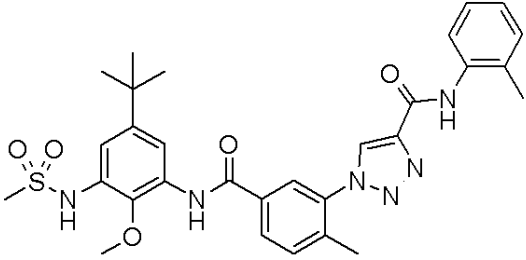
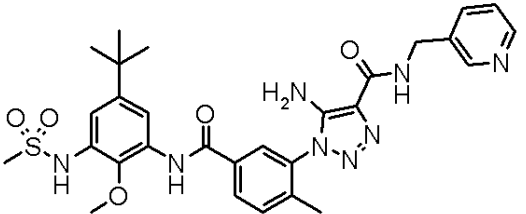
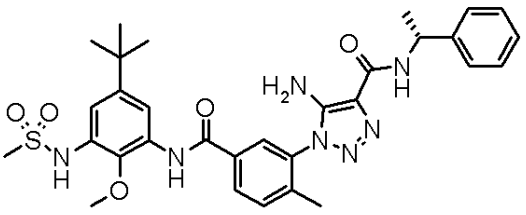
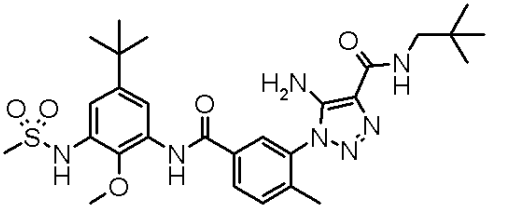
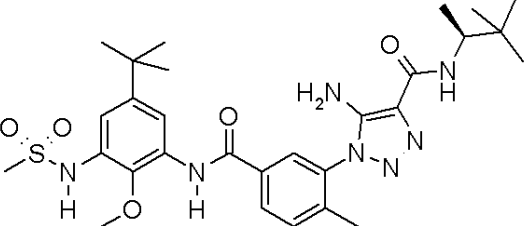
10

20

30

40

【表 2 2】

	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボン酸 o-トリルアミド
	5-アミノ-1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 (ピリジン-3-イルメチル)-アミド
	5-アミノ-1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 ((R)-1-フェニル-エチル)-アミド
	5-アミノ-1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 (2, 2-ジメチル-プロピル)-アミド
	5-アミノ-1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボン酸 ((S)-1, 2, 2-トリメチル-プロピル)-アミド

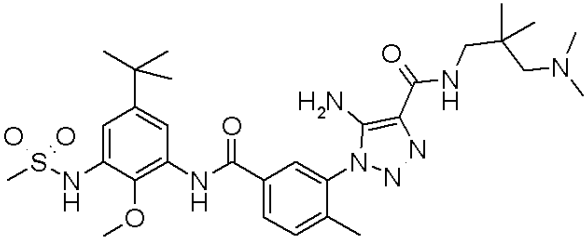
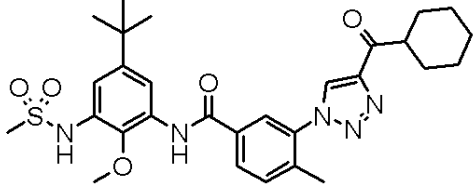
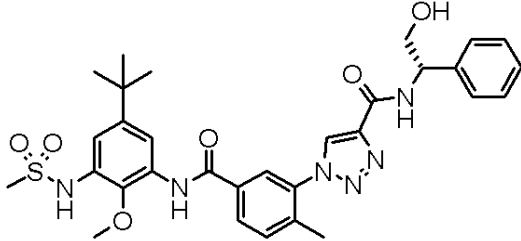
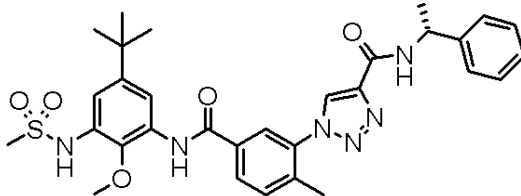
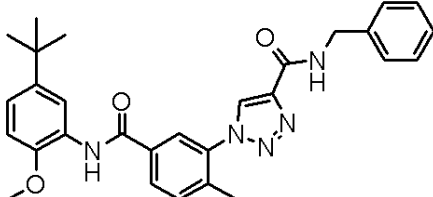
10

20

30

40

【表 2 3】

	5-アミノ-1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸 (3-ジメチルアミノ-2,2-ジメチル-プロピル)-アミド
	N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-3-(4-シクロヘキササンカルボニル-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-4-メチル-ベンズアミド
	N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-((S)-3-ヒドロキシ-2-フェニル-プロピオニル)-1,2,3-トリアゾール-1-イル]-4-メチル-ベンズアミド
	N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-4-メチル-3-[4-((R)-2-フェニル-プロピオニル)-1,2,3-トリアゾール-1-イル]-ベンズアミド
	1-[5-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 ベンジルアミド

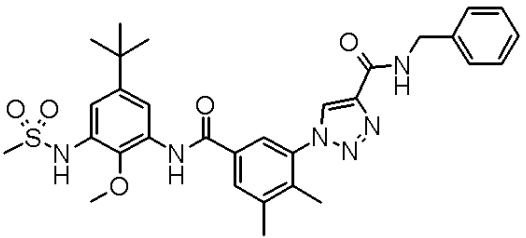
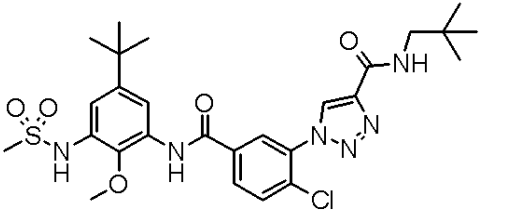
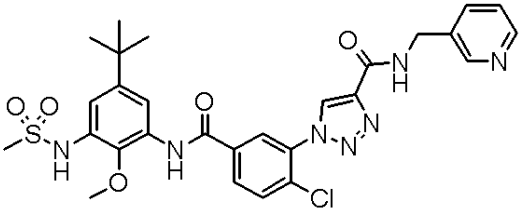
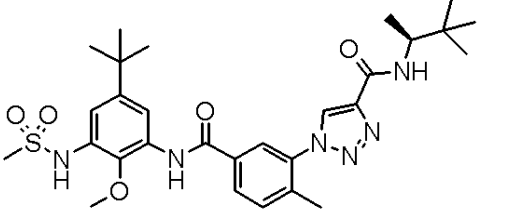
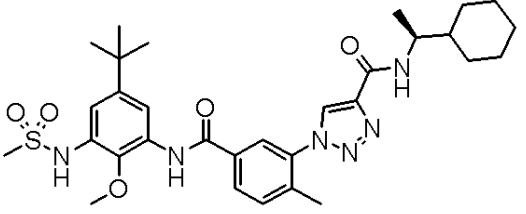
10

20

30

40

【表 2 4】

	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2,3-ジメチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 ベンジルアミド
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-クロロ-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (2,2-ジメチル-プロピル)-アミド
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-クロロ-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (ピリジン-3-イルメチル)-アミド
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 ((S)-1,2,2-トリメチル-プロピル)-アミド
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 ((S)-1-シクロヘキシル-エチル)-アミド

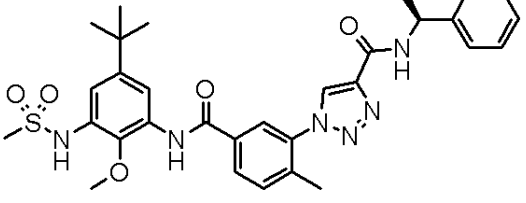
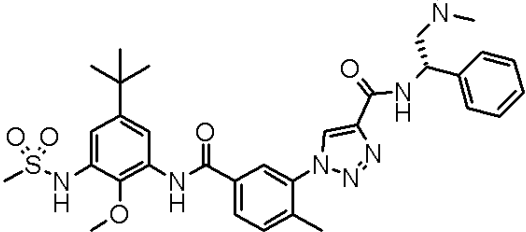
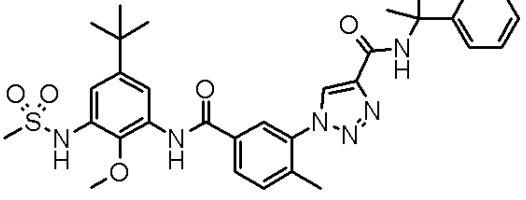
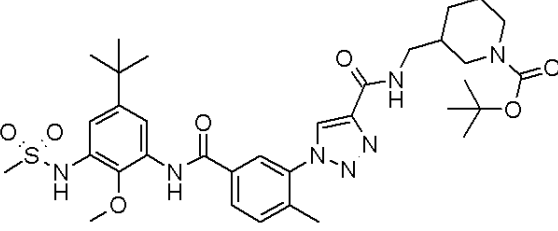
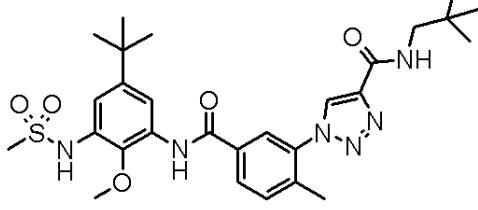
10

20

30

40

【表 25】

	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタン スルホニルアミノ-2-メトキシ-フェ ニルカルバモイル)-2-メチル-フェ ニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4- カルボン酸 ((S)-1-フェニル-エチ ル)-アミド
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタン スルホニルアミノ-2-メトキシ-フェ ニルカルバモイル)-2-メチル-フェ ニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4- カルボン酸 ((S)-2-ジメチルアミ ノ-1-フェニル-エチル)-アミド
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタン スルホニルアミノ-2-メトキシ-フェ ニルカルバモイル)-2-メチル-フェ ニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4- カルボン酸 (1-メチル-1-フェニル -エチル)-アミド
	3-[(1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタン スルホニルアミノ-2-メトキシ- フェニルカルバモイル)-2-メチル- フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾー ル-4-カルボニル)-アミノ)-メチル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert- ブチルエステル
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタン スルホニルアミノ-2-メトキシ-フェ ニルカルバモイル)-2-メチル-フェ ニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4- カルボン酸 (2,2-ジメチル-プロピ ル)-アミド

10

20

30

40

【表 26】

	1-[5-(3-アミノ-5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸 (2,2-ジメチル-プロピル)-アミド
	1-{5-[3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-5-(1-メチル-シクロプロピル)-フェニルカルバモイル]-2-メチル-フェニル}-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸 (2,2-ジメチル-プロピル)-アミド
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (ピリジン-3-イルメチル)-アミド
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (ピリジン-4-イルメチル)-アミド
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 3-メチル-ベンジルアミド

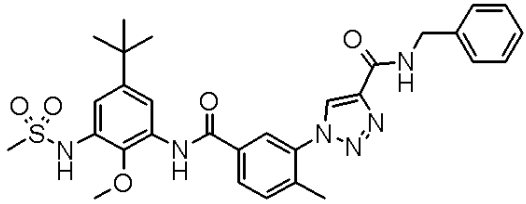
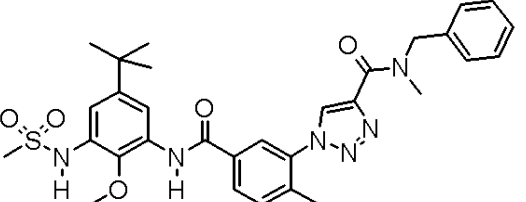
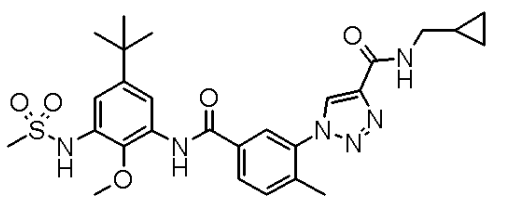
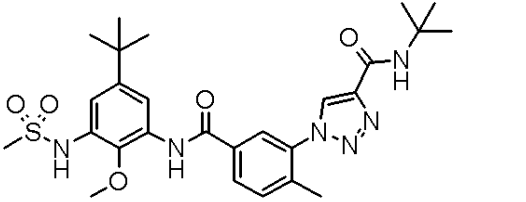
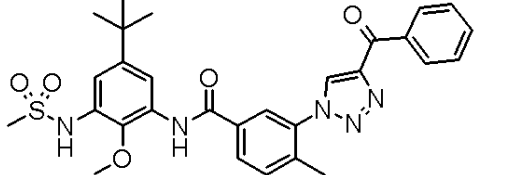
10

20

30

40

【表 27】

	<p>1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 ベンジルアミド</p>	10
	<p>1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 ベンジル-メチル-アミド</p>	
	<p>1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 シクロプロピルメチル-アミド</p>	20
	<p>1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 tert-ブチルアミド</p>	30
	<p>3-(4-ベンゾイル-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-4-メチル-ベンズアミド</p>	

【表 28】

	5-アミノ-1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 メチルエステル
	N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(2,6-ジクロロ-ベンゾイル)-1,2,3-トリアゾール-1-イル]-4-メチル-ベンズアミド
	N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-4-メチル-3-[4-(2-メチル-ベンゾイル)-1,2,3-トリアゾール-1-イル]-ベンズアミド

10

20

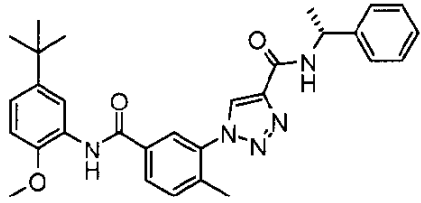
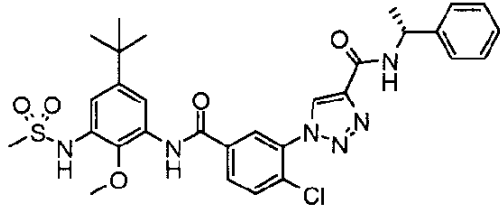
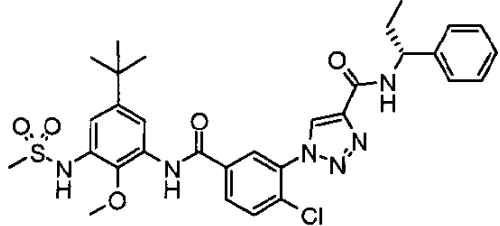
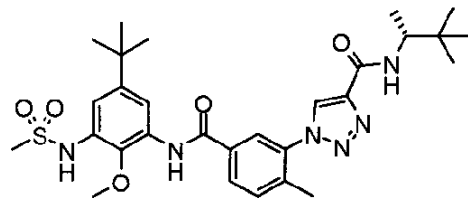
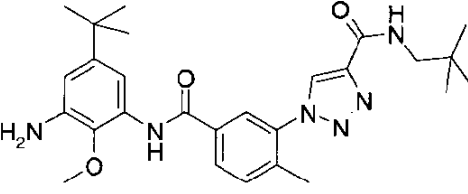
又はその薬学的に許容しうる塩、酸、エステル若しくは異性体。

【0051】

本発明の最も好ましい化合物を下表IIIに列挙する。

【表 29】

表III

	1-[5-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 ((R)-1-フェニル-エチル)-アミド	
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-クロロ-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 ((R)-1-フェニル-エチル)-アミド	10
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-クロロ-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 ((R)-1-フェニル-プロピル)-アミド	20
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 ((R)-1,2,2-トリメチル-プロピル)-アミド	
	1-[5-(3-アミノ-5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸 (2,2-ジメチル-プロピル)-アミド	30

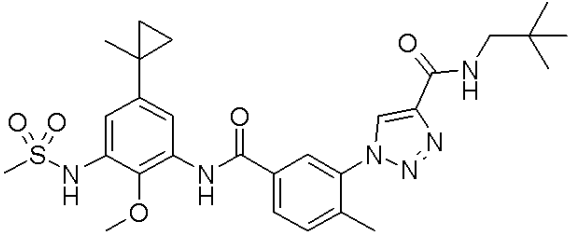
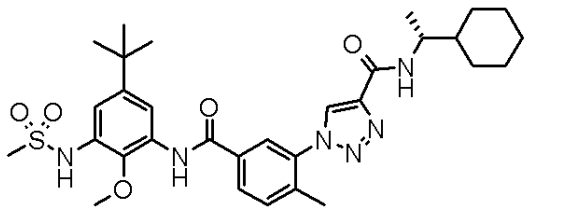
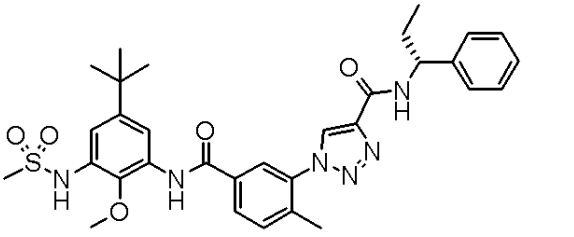
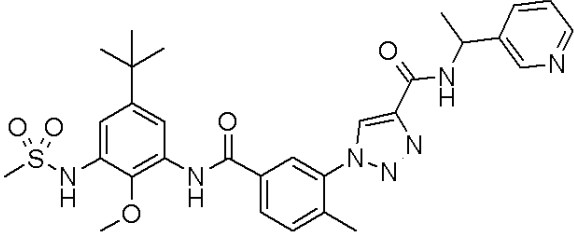
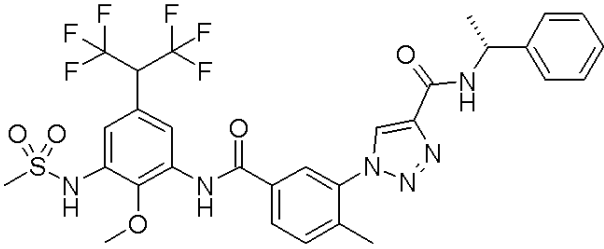
10

20

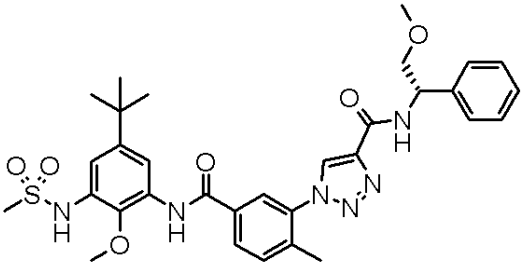
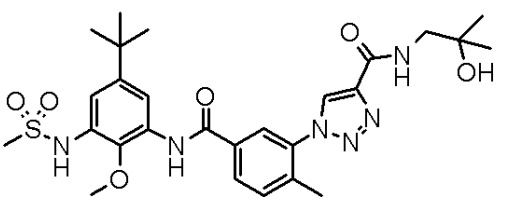
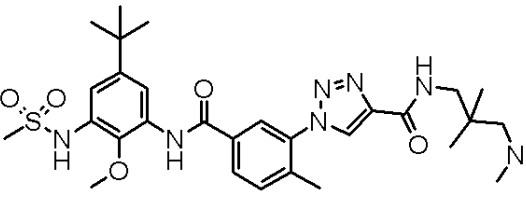
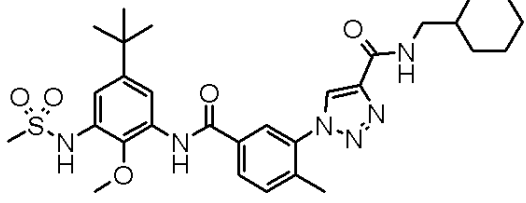
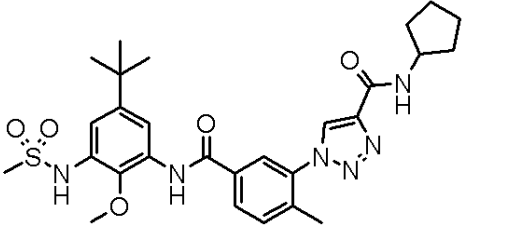
30

40

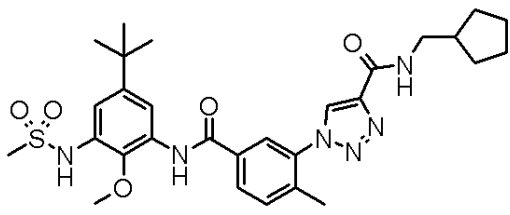
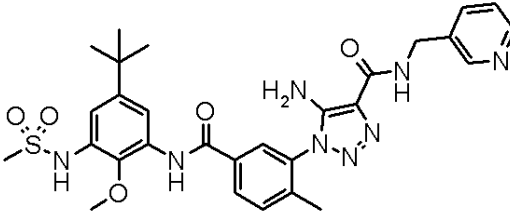
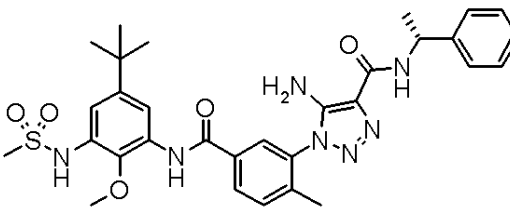
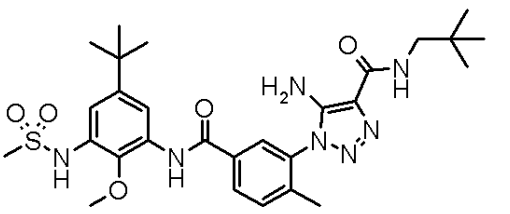
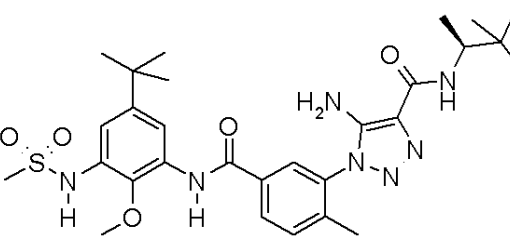
【表 30】

	1-{5-[3-メタンズルホニルアミノ-2-メトキシ-5-(1-メチル-シクロプロピル)-フェニルカルバモイル]-2-メチル-フェニル}-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸 (2,2-ジメチル-プロピル)-アミド	
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンズルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 ((R)-1-シクロヘキシル-エチル)-アミド	10
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンズルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 ((R)-1-フェニル-プロピル)-アミド	20
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンズルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸 (1-ピリジン-3-イル-エチル)-アミド	
	1-{5-[3-メタンズルホニルアミノ-2-メトキシ-5-(2,2,2-トリフルオロ-1-トリフルオロメチル-エチル)-フェニルカルバモイル]-2-メチル-フェニル}-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸 ((R)-1-フェニル-エチル)-アミド	30

【表 3 1】

	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 ((S)-2-メトキシ-1-フェニル-エチル)-アミド	
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-アミド	10
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (3-ジメチルアミノ-2,2-ジメチル-プロピル)-アミド	20
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 シクロヘキシルメチル-アミド	
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 シクロペンチルアミド	30

【表 3 2】

	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタン スルホニルアミノ-2-メトキシ-フェ ニルカルバモイル)-2-メチル-フェ ニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4- カルボン酸 シクロペンチルメチル -アミド
	5-アミノ-1-[5-(5-tert-ブチル-3- メタンスルホニルアミノ-2-メトキ シ-フェニルカルバモイル)-2-メチ ル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾ ール-4-カルボン酸 (ピリジン-3- イルメチル)-アミド
	5-アミノ-1-[5-(5-tert-ブチル-3- メタンスルホニルアミノ-2-メトキ シ-フェニルカルバモイル)-2-メチ ル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾ ール-4-カルボン酸 ((R)-1-フェニ ル-エチル)-アミド
	5-アミノ-1-[5-(5-tert-ブチル-3- メタンスルホニルアミノ-2-メトキ シ-フェニルカルバモイル)-2-メチ ル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾ ール-4-カルボン酸 (2,2-ジメチル -プロピル)-アミド
	5-アミノ-1-[5-(5-tert-ブチル-3- メタンスルホニルアミノ-2-メトキ シ-フェニルカルバモイル)-2-メチ ル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾ ール-4-カルボン酸 ((S)-1,2,2-ト リメチル-プロピル)-アミド

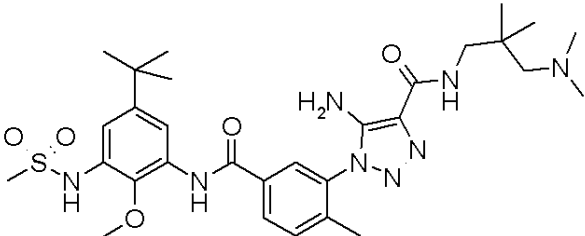
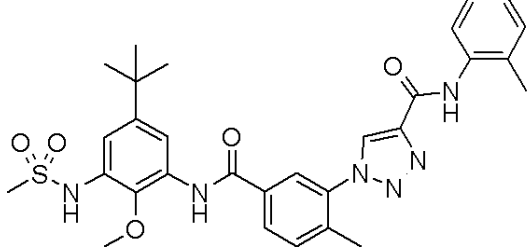
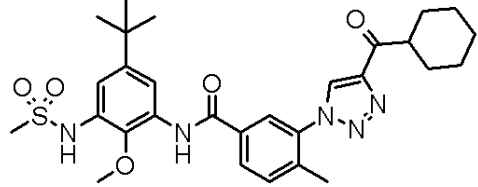
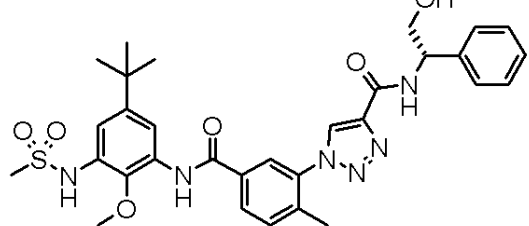
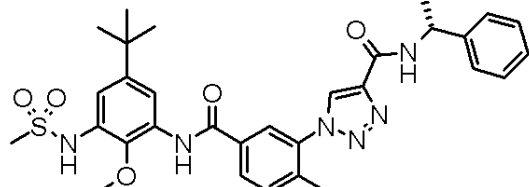
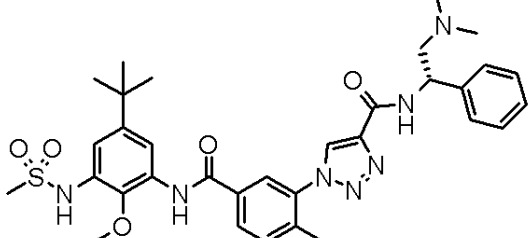
10

20

30

40

【表 3 3】

	5-アミノ-1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボン酸 (3-ジメチルアミノ-2, 2-ジメチル-プロピル)-アミド	
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボン酸 o-トリルアミド	10
	N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-3-(4-シクロヘキサニル)-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-4-メチル-ベンズアミド	20
	N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-((S)-3-ヒドロキシ-2-フェニル-プロピオニル)-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]-4-メチル-ベンズアミド	
	N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-4-メチル-3-[4-((R)-2-フェニル-プロピオニル)-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]-ベンズアミド	30
	1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 ((S)-2-ジメチルアミノ-1-フェニル-エチル)-アミド	40

又はその薬学的に許容しうる塩、酸、エステル若しくは異性体。

【0056】

この出願で上述したすべての化合物において、命名法が構造と矛盾する場合、その化合物は構造で定義されるものと解釈するものとする。

本発明の特に重要な化合物は、抗-サイトカイン活性を有する医薬組成物として使用するためのAr₁、X、R₃、R₄、R₅及びR₆が指定した意味を有する式(I)の化合物である。

本発明は、 Ar_1 、 X 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 が指定した意味を有する式(I)の化合物の、サイトカイン媒介病又は状態の治療及び/又は予防用医薬組成物を製造するための使用にも関する。

本発明は、活性物質として、 Ar_1 、 X 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 が指定した意味を有する式(I)の1種以上の化合物、又はその薬学的に許容しうる誘導体を、場合によっては通常の賦形剤及び/又は担体と組み合わせて含有する医薬製剤にも関する。

本発明は、ラセミ化合物及びラセミ混合物、単一のエナンチオマー、ジアステレオマー混合物及び個々のジアステレオマーとして存在しうる、1個以上の不斉炭素原子を含有する上記いずれの化合物の使用をも包含する。これら化合物のこのようなすべての異性形態は明白に本発明に包含される。各ステレオジェン炭素は、 R 若しくは S 配置、又は組合せ配置でよい。

式(I)の化合物のいくつかは、1つより多くの互変異性形態で存在しうる。本発明は、このようなすべての互変異性体を用いる方法を包含する。

【0057】

この明細書で使用するすべての用語は、別に明記しない限り、当該技術で知られているとおりのその用語の普通の意味で解釈するものとする。例えば、“ C_{1-4} アルコキシ”は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシのような、末端酸素を有する C_{1-4} アルキルである。すべてのアルキル、アルケニル及びアルキニル基は、構造的に可能かつ別に規定していない限り、分岐若しくは不分岐として解釈するものとする。他のさらに特有の定義は以下のとおりである。

本明細書において、用語“アロイル”は、“ベンゾイル”又は“ナフトイル”を意味するものと解釈する。

炭素環は、3～12個の炭素原子を含有する炭化水素環を含む。これら炭素環は、芳香族又非芳香族環系のいずれでもよい。非芳香族環系は一又は多不飽和でよい。好ましい炭素環としては、限定するものではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプタニル、シクロヘプテニル、フェニル、インダニル、インデニル、ベンゾシクロブタニル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、ナフチル、デカヒドロナフチル、ベンゾシクロヘプタニル及びベンゾシクロヘプテニルが挙げられる。シクロブタニル及びシクロブチルのようなシクロアルキルの特定用語は交換可能に使用するものとする。

用語“ヘテロ環”は、安定な非芳香族4～8員（好ましくは、5又は6員）単環式又は非芳香族8～11員二環式ヘテロ環基を意味し、飽和又は不飽和でよい。各ヘテロ環は、炭素原子と、1個以上、好ましくは1～4個の、窒素、酸素及びイオウから選択されるヘテロ原子から成る。ヘテロ環は、安定構造の生成をもたらす、該環のいずれの原子によって結合していてもよい。別に明記しない限り、ヘテロ環は、限定するものではないが、例えばピロリジニル、ピロリニル、モルフォリニル、チオモルフォリニル、チオモルフォリニルスルホキシド、チオモルフォリニルスルホン、ジオキサニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロフランニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフランニル、1,3-ジオキサノン、1,3-ジオキサノン、1,4-ジオキサニル、ピペリジノニル、テトラヒドロピリミドニル、ペンタメチレンスルフィド、ペンタメチレンスルホキシド、ペンタメチレンスルホン、テトラメチレンスルフィド、テトラメチレンスルホキシド及びテトラメチレンスルホンを含む。

【0058】

用語“ヘテロアリアル”は、 N 、 O 及び S のような1～4個のヘテロ原子を含有する芳香族5～8員単環式又は8～11員二環式環を意味するものと解釈する。別に明記しない限り、該ヘテロアリアルは、アジリジニル、チエニル、フランニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラニル、キノキサリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、インダゾリル、トリアゾリル

、ピラゾロ[3,4-b]ピリジニル、プリニル、ピロロ[2,3-b]ピリジニル、ピラゾロ[3,4-b]ピリジニル、ツベルシジニル、オキサゾ[4,5-b]ピリジニル及びイミダゾ[4,5-b]ピリジニルを含む。

本明細書において、用語“ヘテロ原子”は、O、N、S及びPのような炭素意外の原子を意味するものと解釈する。

【0059】

すべてのアルキル基又は炭素鎖において、1個以上の炭素原子は、任意にヘテロ原子：O、S又はNで置換されることがあり、Nが置換されていない場合、それはNHであると解釈し、またヘテロ原子は、分岐若しくは不分岐炭素鎖内の末端炭素又は内部炭素のどちらかと置換しうるものと解釈する。このような基は、オキソのような基で上述したように置換されて、限定するものではないが、アルコキシカルボニル、アシル、アミド及びチオオキソのような定義となりうる。

10

本明細書において、用語“アリール”は、ここで定義したような芳香族炭素環又はヘテロアリールを意味するものと解釈する。各アリール又はヘテロアリールは、別に明記しない限り、その部分的若しくは全体的水素化誘導体を包含する。例えば、キノリニルは、デカヒドロキノリニル及びテトラヒドロキノリニルを含み、ナフチルは、テトラヒドロナフチルのようなその水素化誘導体を包含する。当業者には、本明細書で述べるアリール及びヘテロアリールの他の部分的若しくは全体的水素化誘導体が明白だろう。

本明細書において、“窒素”及び“イオウ”は、いずれの酸化形態の窒素及びイオウ、並びにいずれの塩基性窒素の四級形態も包含する。例えば、 $-S-C_{1-6}$ アルキル基では、別に明記しない限り、これは $-S(O)-C_{1-6}$ アルキル及び $-S(O)_2-C_{1-6}$ アルキルを含むものと解釈する。

20

本明細書において、用語“ハロゲン”は、臭素、塩素、フッ素又はヨウ素、好ましくはフッ素を意味するものと解釈する。定義“部分的若しくは全体的にハロゲン化”；部分的若しくは全体的にフッ素化；“1個以上のハロゲン原子で置換”は、例えば1個以上の炭素原子についてのモノ、ジ又はトリハロ誘導体を含む。アルキルでは、非限定例は $-CH_2CH_2F$ 、 $-CF_3$ などである。

【0060】

本発明の化合物は、当業者に認められるように‘化学的に安定’であると考えられる化合物だけである。例えば、‘ダングリング原子価’又は‘カルボアニオン’を有するであろう化合物は、本明細書で開示する本発明の方法によって予想される化合物ではない。

30

本発明は、式(I)の化合物の薬学的に許容しうる誘導体を包含する。“薬学的に許容しうる誘導体”は、薬学的に許容しうる塩若しくはエステル、又は患者に投与すると、本発明で有用な化合物、又はその薬理学的に活性な代謝物若しくは薬理学的に活性な残基を（直接的又は間接的に）与える他のいずれの化合物をも意味する。薬理学的に活性な代謝物は、酵素的又は化学的に代謝しうる本発明のいずれの化合物をも意味するものと解釈する。これには、例えば、式(I)のヒドロキシシル化又は酸化誘導化合物が挙げられる。

【0061】

薬学的に許容しうる塩としては、薬学的に許容しうる無機又は有機酸及び塩基から誘導される塩が挙げられる。好適な酸の例として、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、過塩素酸、フマル酸、マレイン酸、リン酸、グリコール酸、乳酸、サリチル酸、コハク酸、トルエン-p-硫酸、酒石酸、酢酸、クエン酸、メタンスルホン酸、ギ酸、安息香酸、マロン酸、ナフタレン-2-硫酸及びベンゼンスルホン酸が挙げられる。シュウ酸のような他の酸は、それ自体は薬学的に許容しえないが、本化合物及びその薬学的に許容しうる酸付加塩を得るときの中間体として有用な塩の調製で利用しうる。適切な塩基から誘導される塩としては、アルカリ金属（例えば、ナトリウム）、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）、アンモニウム及びN-(C_1-C_4 アルキル) $_4^+$ 塩が挙げられる。

40

さらに、式(I)の化合物のプロドラッグの使用は本発明の範囲内である。プロドラッグは、簡単な化学変換によって本発明の化合物を生成するように改変された当該化合物を含む。簡単な化学変換としては、加水分解、酸化及び還元が挙げられる。具体的には、プロ

50

ドラッグを患者に投与すると、プロドラッグは本明細書で上述した化合物に変換し、それによって所望の薬理学的効果を与える。

【 0 0 6 2 】

一般的合成方法

本発明は、さらに式(I)の化合物の製造方法を提供する。本発明の化合物は、以下の示す一般的方法と実施例、及び当該技術の当業者に周知の方法で調製することができる。以下のスキームでは、別に規定しない限り、以下に示す式中の Ar_1 、 $R_1 \sim R_6$ 及び X は、上述した本発明の式(I)の定義中のこれらの基について定義した意味を有するものとする。以下の合成で使用する中間体は商業的に入手可能であり、或いは当業者に周知の方法で容易に調製される。この点に関してはさらに米国特許第6,358,945号、米国出願番号09/714,539、09/834,797、10/120,028、10/143,322及び10/147,675を参照することができる。上記各参考文献はその全体が取り込まれる。

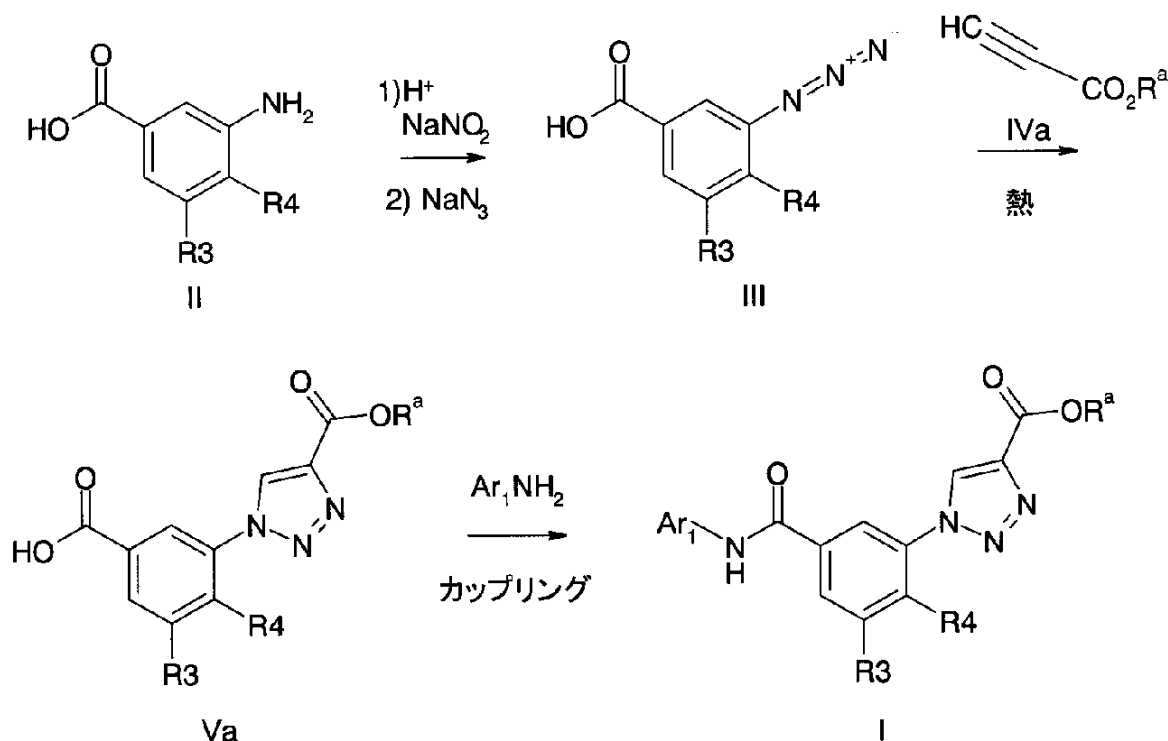
反応の進行は、薄層クロマトグラフィー(TLC)のような通常の方法でモニターすることができる。中間体及び生成物は、カラムクロマトグラフィー、HPLC又は再結晶を含む当業者に周知の方法で精製することができる。

【 0 0 6 3 】

$R_5 = -OR^a$ を有する式(I)の化合物は、下記スキームIに示すように調製することができる。

スキーム I

【 化 6 】



【 0 0 6 4 】

スキームIに示されるように、2N HClのような水性酸中、約0 で、任意に置換されていてもよい3-アミノ安息香酸(II)を $NaNO_2$ と反応させる。生成したジアゾニウム塩を約0 で NaN_3 の冷水溶液とインサイツ反応させてアジドIIIを与える。封管中約80 ~ 120 で加熱しながら、ジメチルアセトアミド(DMA)、エタノール、又はトルエンのような適切な溶媒中のアジドとアルキレンエステルIVaの反応がトリアゾールVとその位置異性体を与える。代わりに、Cu I (Perez-Balderas, F.ら, Org. Lett. 2003, 1951-1954)又は $CuSO_4$ のような適切な銅塩及びアスコルビン酸ナトリウム(Rostovtsev, V. V.ら, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2002, 41, 2596-2599)がアジドIIIとアルキレンIVaの反応を触媒してトリアゾールVを与える。中間体Vを当業者に周知の方法で所望アニリン Ar_1

NH_2 と反応させて、 $\text{R}_5 = \text{OR}^a$ を有する式(I)の所望化合物を生成する。カップリング法は、例えばジクロロメタン又はTHFのような適切な溶媒中、塩化オキサリル及びDMFとの処理後、ジクロロメタンのような適切な溶媒中、2,6-ルチジンのような適切な塩基の存在下、所望アニリン Ar_1NH_2 との反応によって、安息香酸Vの酸塩化物への変換を含みうる。代わりに、技術的に周知の標準的なペプチドカップリング条件下、例えば、DMFのような適切な溶媒中、Vと1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(EDC)及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)との処理後、 Ar_1NH_2 を添加することによって、安息香酸Vを Ar_1NH_2 と反応させることができる。最初に生成した(I)をさらに技術的に周知の方法で改変して本発明のさらなる化合物を与えることができる。これら方法のいくつかについて、後述する合成例セクションで説明する。

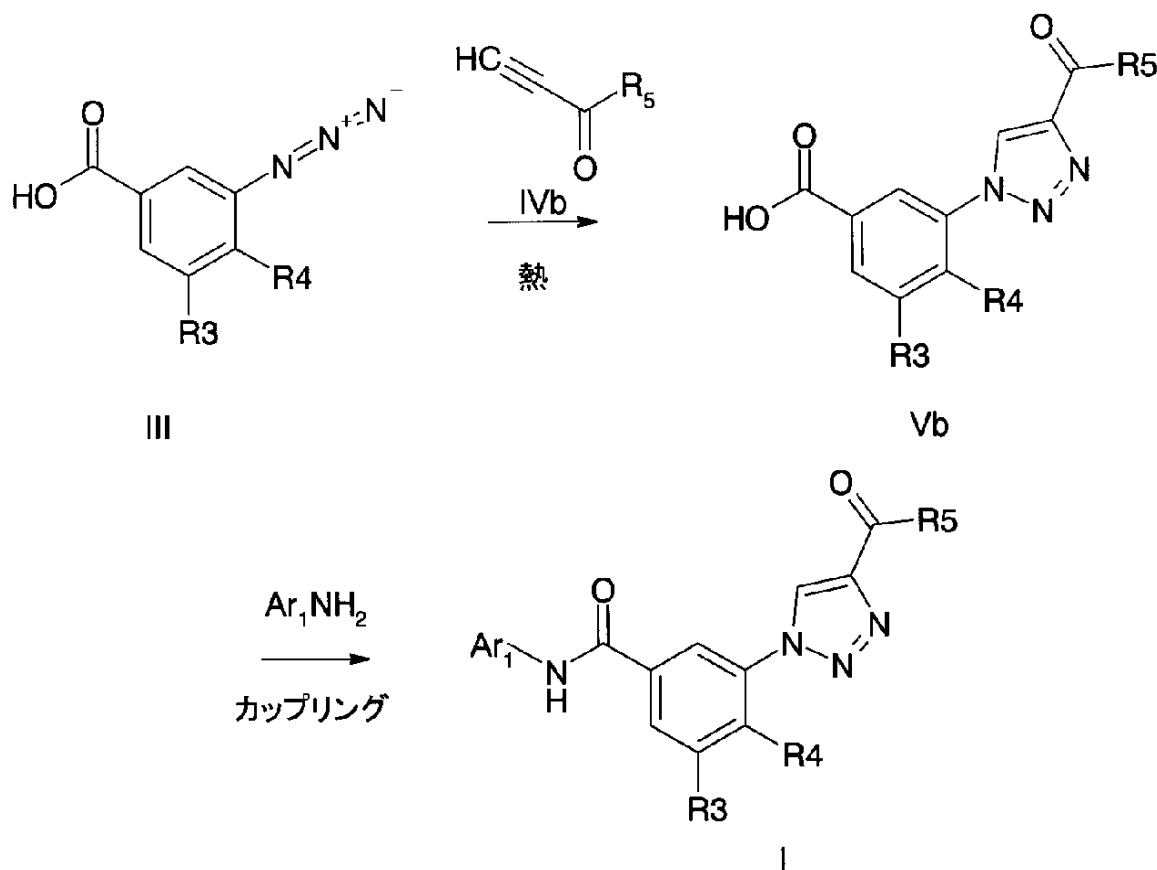
10

【0065】

R_5 がアリール、シクロアルキル、ヘテロアリール又はヘテロサイクリル基である式(I)の化合物は、下記スキームIIに示すようにIIIから調製することができる。

スキームII

【化7】



20

30

アルキレンエステル(IVa)について上述したように、IIIと、所望の R_5 で置換されているアルキレン(IVb)との反応が所望のVbを与える。上述したように Ar_1NH_2 とのカップリングが式(I)の所望化合物を与える。

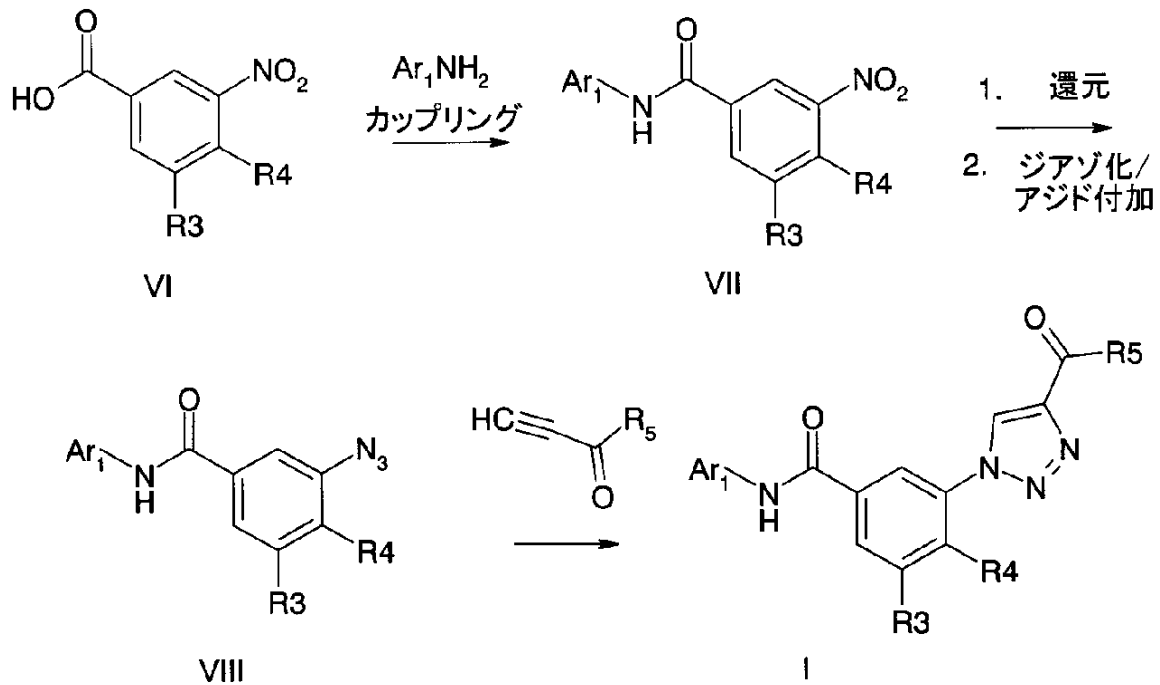
40

【0066】

スキームIの手順の変形をスキームIIIに示し、以下に述べる。

スキームIII

【化 8】



10

20

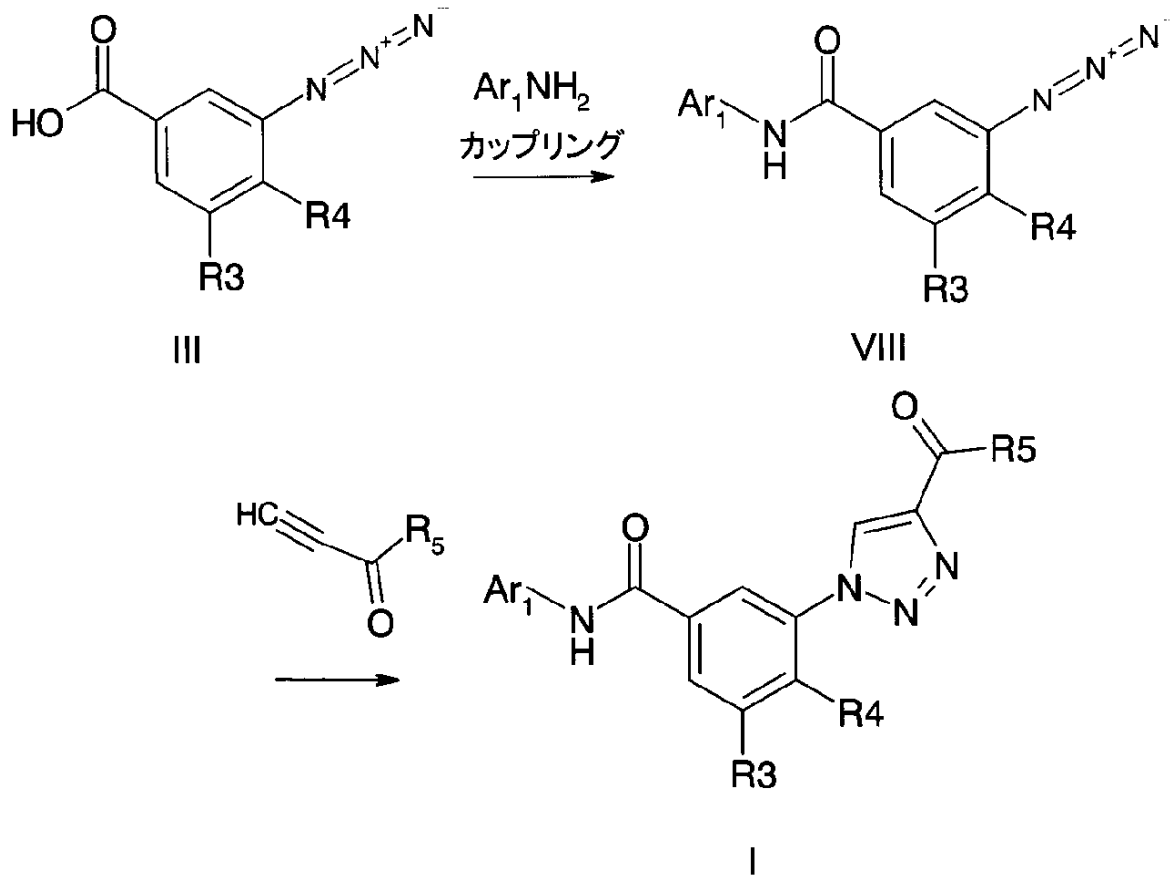
【 0 0 6 7 】

この変形では、上記カップリング工程で述べたように、3-ニトロ安息香酸VIを所望のAr₁NH₂とカップリングさせてアミドVIIを形成する。次いで、技術的に周知の方法、例えば1%のHOAcを含むMeOHのような適切な溶媒中、炭素上パラジウムのような適切な触媒の存在下、水素雰囲気下で撹拌することによって、ニトロ基を還元してアニリンVIIIを与える。アジドの形成後、上述したような所望のアルキレン中間体との反応が式(I)の所望化合物を与える。

【 0 0 6 8 】

スキームIの手順の別の変形を下記スキームに示し、以下に述べる。

【化 9】



10

20

この変形では、上記カップリング工程で述べたように、3-アジド安息香酸IIIを所望の Ar_1NH_2 とカップリングさせてアミドVIIIを形成する。上述したようなVIIIと所望のアルキン中間体の反応が式(I)の所望化合物を与える。

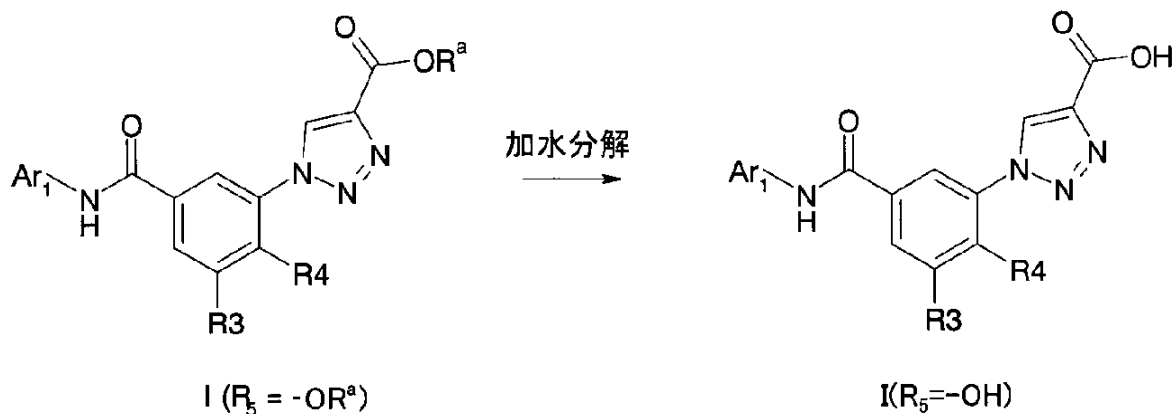
【0069】

$\text{R}_5 = -\text{NHR}^a$ を有する式(I)の化合物は、技術的に周知かつ下記スキームIVに示される方法で、 $\text{R}_5 = -\text{OR}^a$ を有する式(I)の化合物から調製することができる。

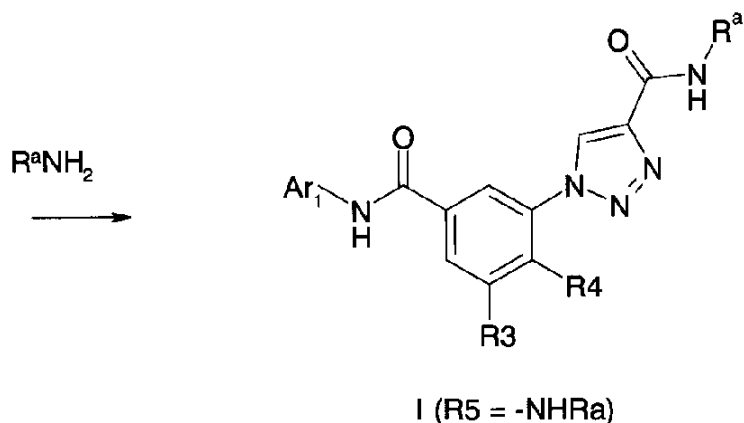
30

スキームIV

【化10】



10



20

【0070】

I ($R = OR^a$) の、例えば MeOH のような適切な溶媒中、水性塩基との処理による加水分解がカルボン酸 I ($R^5 = -OH$) を与える。技術的に周知の上述し、かつ合成例セクションで後述する方法でこのカルボン酸を所望のアミン R^aNH_2 とカップリングさせて所望化合物を与える。

アニリン化合物 Ar_1NH_2 は、商業的に入手可能な中間体から技術的に周知の方法で容易に調製される。この点に関し、このセクションの第1パラグラフで引用した参考文献を参照することができる。

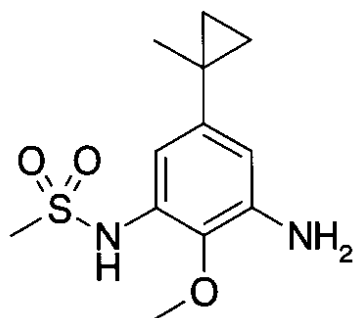
30

【0071】

(合成例)

化合物1: N-[3-アミノ-2-メトキシ-5-(1-メチル-シクロプロピル)-フェニル]-メタンサルホンアミド

【化11】



40

【0072】

DMF (74 mL) 中の 4-ヒドロキシアセトフェノン (10.0 g, 73.5 mmol) の溶液にイミダゾール (12.0 g, 176.3 mmol) と tert-ブチルジメチルシリルクロライド (13.3 g, 88.1 mmol) を加えた。この無色溶液を室温で 0.75 時間攪拌してから飽和 $NaHCO_3$ 水溶液でクエンチした。水相をヘキ

50

サンで抽出し、混ぜ合わせた有機層を飽和 NaHCO_3 で洗浄した。この有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過かつ濃縮して1-[4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-フェニル]-エタン(18.0g, 98%)を白色固体として得、さらに精製せずに利用した。ESI MS (m/z 251, $M+H$)。

【0073】

臭化メチル(トリフェニルホスホニウム)(17.1g, 48.0mmol)をTHF(96mL)中で懸濁させ、0 に冷却した。この混合物にn-ブチルリチウム(ヘキサン中2.5M, 19.2mL, 48.0mmol)を1滴ずつ加えた。赤色溶液を室温で0.5時間撹拌した。1-[4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-フェニル]-エタノン(10.0g, 40.0mmol)を添加した。溶液は明黄色に変わり、白色沈殿が生じた。この混合物を室温で1時間撹拌してから溶液を飽和 NaHCO_3 でクエンチした。水相をジエチルエーテルで抽出し、混ぜ合わせた有機層を飽和 NaHCO_3 で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過かつ濃縮した。残留混合物をシリカゲル(ヘキサン)の充填物で溶出し、ろ液を濃縮してtert-ブチル-(4-イソプロペニル-フェノキシ)-ジメチル-シラン(8.36g, 84%)を無色油として得た。ESI MS (m/z 249, $M+H$)。

【0074】

ジエチル亜鉛(ヘキサン中1.0M, 69mL, 69mmol)を0 でジクロロエタン中のtert-ブチル-(4-イソプロペニル-フェノキシ)-ジメチル-シラン(6.85g, 27.6mmol)の溶液に添加した。この溶液にジヨードメタン(11.2mL, 138mmol)を1滴ずつ加え、結果混合物を0 で0.5時間撹拌し、2時間室温に温めた。この不透明混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液でクエンチした。水相を CH_2Cl_2 で抽出し、混ぜ合わせた有機層を飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、セリットを通してろ過し、濃縮した。粗製TBSエーテルをTHF(50mL)に溶かし、室温でTBAF(THF中1.0M, 28mL, 28mmol)を加えた。この溶液を2時間撹拌してから1.0M HCl 水溶液でクエンチした。水相を酢酸エチルで抽出し、混ぜ合わせた有機層を飽和 NaHCO_3 で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過かつ濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(1%の2-プロパノール/12%の酢酸エチル, ヘキサン中)で精製して4-(1-メチル-シクロプロピル)-フェノール(2.77g, 68%)を白色固体として得た。

【0075】

(NO) $18\text{-クラウン-6} \cdot \text{H}(\text{NO}_3)_2$ (18.0g, 43.0mmol)を酢酸エチル中の4-(1-メチル-シクロプロピル)-フェノール(2.77g, 18.7mmol)のフェノール溶液に加えた。反応混合物を5分間加熱還流させてから室温に冷ました。混合物を1.0M HCl 上に注いだ。水相をジエチルエーテルで抽出した。混ぜ合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過かつ濃縮した。残留物を再びアセトニトリル/メタノール(9:1, 62mL)に溶かし、0 に冷却し、かつN,N-ジイソプロピルエチルアミン(13mL, 74.8mmol)をゆっくり添加した。この深赤色溶液を室温に戻し、トリメチルシリルジアゾメタン(ヘキサン中2.0M, 18.7mL, 37.4mmol)をゆっくり添加して窒素の発生を制御した。室温で0.5時間撹拌後、混合物を濃縮し、塩化メチレンと飽和 NH_4Cl に分配した。水層を塩化メチレンで抽出し、混ぜ合わせた抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過かつ濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中6%の酢酸エチル)で精製して2-メトキシ-5-(1-メチル-シクロプロピル)-1,3-ジニトロ-ベンゼン(2.21g, 47%)を赤色油として得た。

【0076】

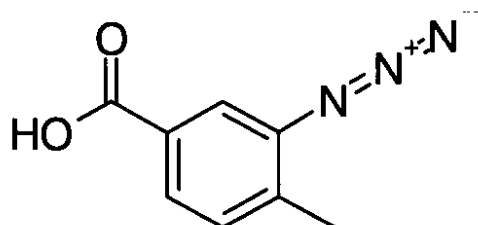
塩化スズ(II)二水和物(11.9g, 52.6mmol)を酢酸エチル(30mL)中の2-メトキシ-5-(1-メチル-シクロプロピル)-1,3-ジニトロ-ベンゼン(2.21g, 8.76mmol)の溶液に添加した。混合物を0.25時間加熱還流させると、溶液が赤色になった。溶液を室温に冷まし、2.0M NaOH 水溶液上に注いだ。水相を酢酸エチルで抽出し、混ぜ合わせた有機層を飽和 NaHCO_3 で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、シリカゲル(塩化メチレン中1%の水酸化アンモニウム)の充填物を通して溶出し、ろ液を濃縮した。残留物を再び Et_2O に溶かし、1.0M HCl で抽出した(3回)。混ぜ合わせた水層のpHを2.0M NaOH でpH=12に調整し、塩化メチレンで抽出した。混ぜ合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過かつ濃縮して2-メトキシ-5-(1-メチル-シクロプロピル)-ベンゼン-1,3-ジアミン(860mg, 52%)を赤色油として得た。ESI MS (m/z 193, $M+H$)。

トリエチルアミン (521 μ L, 3.74mmol) を -10 で塩化メチレン中の2-メトキシ-5-(1-メチル-シクロプロピル)-ベンゼン-1,3-ジアミン (718mg, 3.74mmol) の溶液に加えた。塩化メタンスルホニル (290 μ L, 3.74mmol) を10分かけて1滴ずつ加え、結果溶液を2時間かけてゆっくり室温に戻した。混合物を飽和NaHCO₃水溶液でクエンチし、水層を塩化メチレンで抽出した。混ぜ合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過かつ濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (1%水酸化アンモニウム/35%酢酸エチル, ヘキサン中 1%水酸化アンモニウム/50%酢酸エチル, ヘキサン中) で精製して赤色固体を得、ジエチルエーテル/ヘキサン (1:1) とこねて化合物 1 (510mg, 51%) を淡褐色固体として得た：融点144 ~ 146 。ESI MS (m/z 271, M+H)。

【0077】

化合物 2 : 3-アジド-4-メチル安息香酸

【化12】



【0078】

3-アミノ-4-メチル安息香酸 (2.28g, 15.1mmol) を65mLの2N HCl中で懸濁させ、0 に冷却した。5mLの水中の1.25g (18.1mmol) のNaNO₂の冷却溶液をゆっくり加え、溶液を30分間攪拌した。混合物をケイソウ土の充填物でろ過してから0 浴に戻し、約5mLの水に溶かした1.08g (16.6mmol) のNaN₃をゆっくり加えた。即座にガスが発生し、沈殿が生じた。沈殿をろ過し、水洗し、空気流下で乾燥させて2.34g (13.4mmol; 88%) の化合物 2 を白色固体として得た。

【0079】

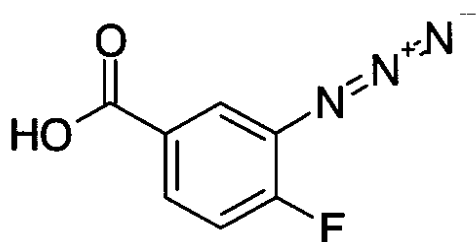
化合物 2 と類似のやり方で以下の化合物を調製した。

【化13】

	化合物 3 : 3-アジド-5-フルオロ-4-メチル 安息香酸
	化合物 4 : 3-アジド-4-クロロ-安息香酸
	化合物 5 : 3-アジド-4,5-ジメチル-安息香酸
	化合物 6 : 3-アジド 安息香酸

【0080】

化合物 7 : 3-アジド-4-メチル-安息香酸
【化 1 4】



10

【 0 0 8 1 】

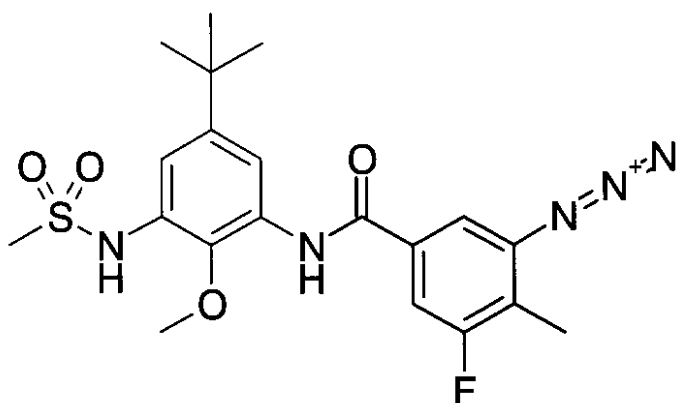
10mLのTFA中の1.04g(5.62mmol)の3-ニトロ-4-フルオロ安息香酸と105mgのPd/Cの混合物をH₂雰囲気下で12時間撹拌した。混合物をセリットでろ過し、フィルターケーキを20mLのTFAで洗浄した。この淡黄色溶液をN₂下、0℃で10分間撹拌し、405mg(5.87mmol)のNaN₂O₂を15分かけて少しずつ添加した。さらに15分後、400mg(6.15mmol)のNaN₃を少しずつ慎重に加えた。ゆっくりガスが発生し、1時間後20mLの水と50mLの氷上に混合物を注いだ。氷が融けた後、生じた沈殿をろ過し、水とヘキサンで洗浄してから真空下で乾燥させ、白色粉末として964mgの化合物 7 を得た。

【 0 0 8 2 】

化合物 8 : 3-アジド-N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-5-フルオロ-4-メチル-ベンズアミド

20

【化 1 5】



30

【 0 0 8 3 】

化合物 3 (241mg, 1.24mmol) を3mLのジクロロメタンと3mLのTHF中で懸濁させた。塩化オキサリル(0.14mL, 1.5mmol)を添加後、THF中の10% DMFを1滴加えた。即座にガスが発生し、混合物は10分以内で均質になった。混合物を全部で1時間撹拌してから濃縮してオフホワイトの固体を得た。残留物を再び乾燥ジクロロメタン(5mL)に溶かし、391mg(1.27mmol)のN-(3-アミノ-5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-メタンスルホンアミド塩酸塩を添加後、0.44mL(2.5mmol)のiPr₂EtNを加えた。混合物は均質になり、4時間撹拌してから10mLのジクロロメタンを加え、この溶液を1M NaHSO₄と飽和NaHCO₃で洗浄した。抽出液をNa₂SO₄で乾燥させ、ろ過かつ濃縮して516mgの化合物 8 を淡褐色粉末として得た。

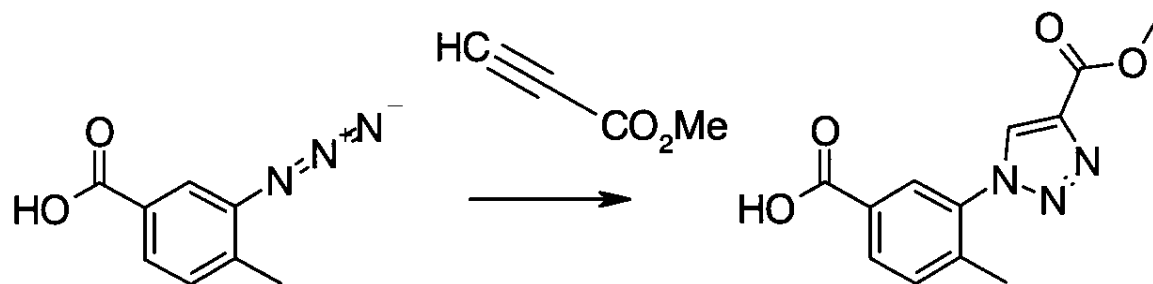
40

【 0 0 8 4 】

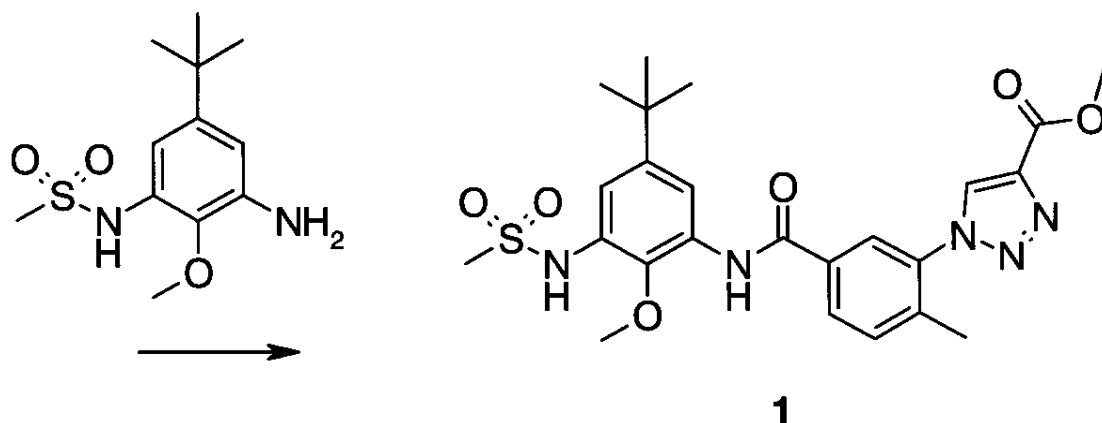
化合物 9 : 3-アジド-N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-4-フルオロ-ベンズアミドは、化合物 8 と類似のやり方で化合物 7 から調製した。

実施例 1 : 1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチルエステルの合成

【化 16】



10



20

【0085】

1.11g(6.27mmol)の3-アジド-4-メチル安息香酸(化合物2)と1.12mL(12.5mmol)のプロピオール酸メチルの混合物を封管内4.2mLのDMA中110℃で一晩中撹拌した。結果の褐色溶液を水中に注ぎ、生じた沈殿をろ過し、EtOH/水から再結晶させて1.02g(62.3%)の1-(5-カルボキシ-2-メチル-フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチルエステルを黄褐色結晶として得た。ESI MS (m/z 262, 100, M+1)

1-(5-カルボキシ-2-メチル-フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチルエステル(0.444g, 1.70mmol)を15mLのジクロロメタンと5mLのTHF中で懸濁させた。この撹拌スラリーに塩化オキサリル(0.185mL, 2.13mmol)、次いで2滴のDMFを添加した。30分後、清澄な黄褐色溶液を濃縮してオフホワイトの固体を得た。この残留物を15mLのジクロロメタンに取り、0.50g(1.62mmol)のN-(3-アミノ-5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-メタンサルホンアミド塩酸塩を加えてスラリーを得た。次に、2,6-ルチジン(0.50mL, 4.9mmol)を添加して混合物を均質にした。2時間後、混合物を15mLのジクロロメタンで希釈してから1M NaHSO₄と飽和NaHCO₃で洗浄した。ジクロロメタン分を乾燥させ、濃縮してからジクロロメタン中の0~7.5%のMeOHでクロマトグラフ処理して789mg(1.53mmol; 95%)の実施例1を融点198℃の綿毛様白色固体として得た。ESI MS (m/z 514, 100, M-H)。

30

【0086】

実施例1と類似のやり方で適宜の酸とアニリンカップリングパートナーから以下の化合物を調製した。

40

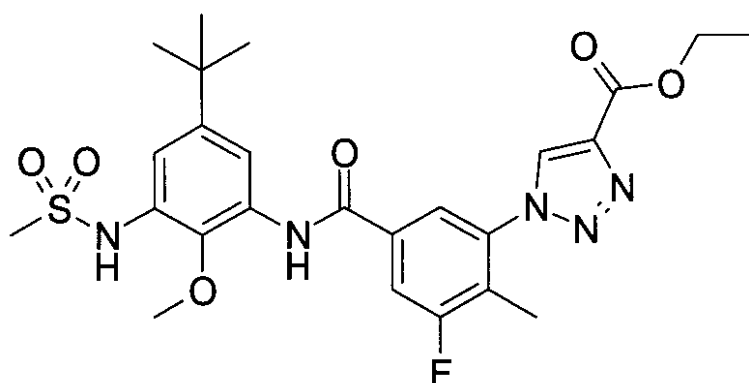
【化17】

	<p>実施例2：1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニルカルバモイル)-2-メチルフェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルエステル ESI MS (m/z 528, 100, M-H)</p>
	<p>実施例3：1-[5-(5-tert-ブチル-2-メトキシフェニルカルバモイル)-2-メチルフェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチルエステル, ESI MS(m/z 423, 100, M-H)</p>
	<p>実施例4：1-[5-[3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-5-(2,2,2-トリフルオロ-1-トリフルオロメチル-エチル)-フェニルカルバモイル]-2-メチルフェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルエステル, 融点103~109°C. ESI MS (m/z 608, 100, M-H)</p>
	<p>実施例5：1-[5-[3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-5-(1-メチルシクロプロピル)-フェニルカルバモイル]-2-メチルフェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸メチルエステル</p>
	<p>実施例6：1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニルカルバモイル)-2-クロロフェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルエステル</p>

【0087】

実施例7：1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニルカルバモイル)-3-フルオロ-2-メチルフェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【化18】



10

20

30

40

50

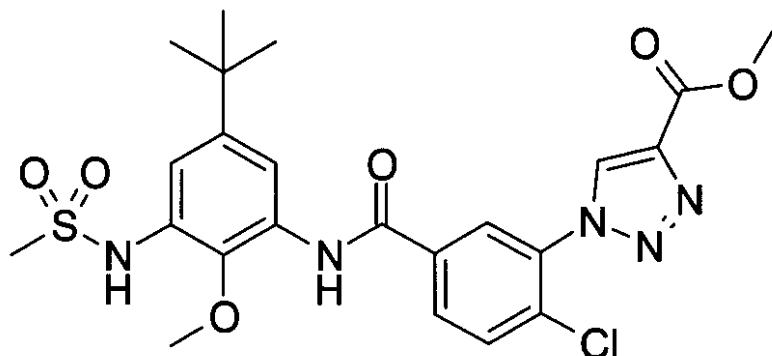
【 0 0 8 8 】

化合物 8 (252mg, 0.561mmol) を 1.5mL の EtOH と 1mL の 水中で懸濁させた。溶液が均質になるまで、4N NaOH を 1 滴ずつ加えた。次に 111mg の Na-アスコルビン酸塩、0.06mL (0.58mmol) のプロピオール酸エチル、及び 0.56mL の 0.1M CuSO₄ 水溶液を、迅速に攪拌する溶液に順次添加した。結果の黄色懸濁液を 4 時間迅速に攪拌した。この混合物を氷冷水中に注ぎ、HOAc を添加して pH を 4 にした。生じた沈殿をろ過し、乾燥させて 117mg の実施例 7 を得た。ESI MS (m/z 546, 100, M-H)。

【 0 0 8 9 】

実施例 8 : 1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル-カルバモイル)-2-クロロ-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチルエステル
【化 1 9】

10



20

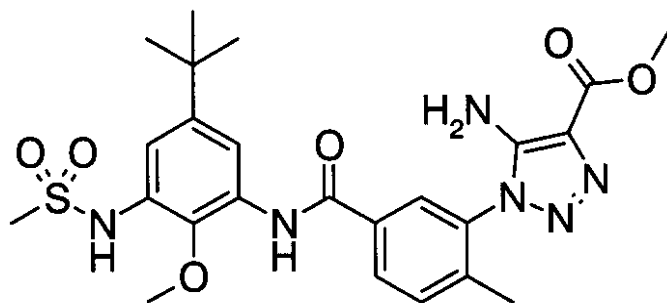
封管内 60 で実施例 6 (115mg, 209mmol)、4mL の MeOH 及び 0.4mL の 4M HCl (ジオキサン中) を 6 時間攪拌した。約 55 で慎重に容器を通気させ、1mL の水を添加した。溶液をゆっくり冷却し、生じた沈殿をろ過し、水洗して融点 251 ~ 252 (dec.) の 68.3mg (127mmol, 61%) の実施例 8 を得た。ESI MS (m/z 534, 100, M-H)。

【 0 0 9 0 】

実施例 9 : 5-アミノ-1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチルエステル

【化 2 0】

30



窒素下、金属ナトリウム (241mg, 10.5mmol) を乾燥 MeOH (3.4mL) に溶かした。メチルシアノアセテート (0.31mL, 3.5mmol) を加えると、フラスコ内に固体が生じた。3-アジド-N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-4-メチルベンズアミド (1.50g, 3.5mmol) を少しずつ添加した。反応を 60 で約 1 時間加熱した。反応を飽和 NH₄Cl 溶液でクエンチし、水で希釈した。1N HCl で pH を 8 に調整した。生じた固体を真空ろ過で収集し、水洗した。この固体を CH₂Cl₂ に溶かし、食塩水で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。結果残留物を MeOH と酢酸エチルから再結晶させた。生じた固体を真空ろ過で収集し、ヘキサンで洗浄して実施例 9 (1.14g, 61%) を白色固体として得た：融点 204 ~ 205 。ESI MS (m/z 531, 100, M+H)。

40

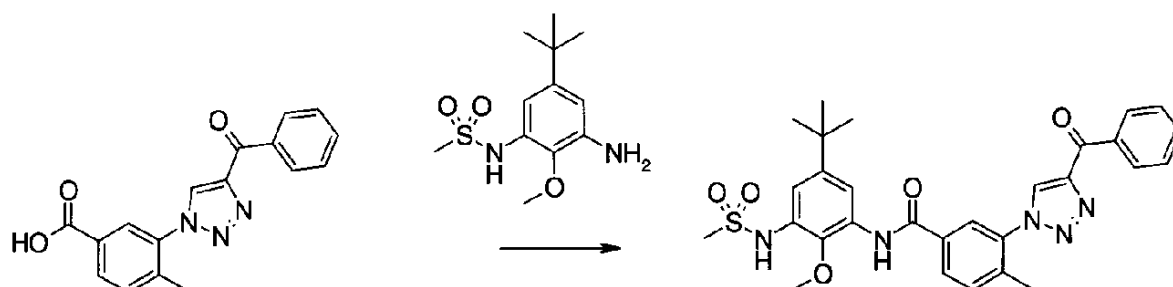
【 0 0 9 1 】

実施例 10 : 3-(4-ベンゾイル-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-N-(5-tert-ブチル-3-メタン

50

スルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-4-メチル-ベンズアミドの合成

【化21】



10

【0092】

実施例1で述べた1-(5-カルボキシ-2-メチル-フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチルエステルの調製と類似のやり方で1-フェニルプロピノンから収率53.6%で3-(4-ベンゾイル-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-4,5-ジメチル-安息香酸を調製した。

3-(4-ベンゾイル-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-4,5-ジメチル-安息香酸(57mg, 0.185mmol)と42mg(0.277mmol)の1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(HOBt)を0.5mLのDMFに溶かした。1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDC)39(0.204mmol)を加え、混合物を20分間攪拌後、50mg(0.185mmol)のN-(3-アミノ-5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-メタンスルホンアミドを添加した。混合物を水中に注ぎ、生じた沈殿をろ過し、真空中乾燥させ、クロマトグラフ処理して(CH₂Cl₂中0~4%のMeOH)28mg(26.7%収率)の実施例10をオフホワイトの固体として得た。融点: 212~124。ESI MS (m/z 560, 100, M-H)。

20

【0093】

以下の化合物は、適宜のプロピノンとアジドを用いて、実施例10と類似の方法で調製した。

【化22】

	<p>実施例11: N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-4-メチル-3-[4-(2-メチル-ベンゾイル)-1,2,3-トリアゾール-1-イル]-ベンズアミド, ESI MS (m/z 576, 100, M+H)</p>
	<p>実施例12: N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(2,6-ジクロロ-ベンゾイル)-1,2,3-トリアゾール-1-イル]-4-メチル-ベンズアミド, ESI MS (m/z 630, 100, M+H)</p>
	<p>実施例13: N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-3-(4-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-4-メチル-ベンズアミド, ESI MS (m/z 568, 100, M+H)</p>
	<p>実施例14: N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(2,6-ジメチル-ベンゾイル)-1,2,3-トリアゾール-1-イル]-4-メチル-ベンズアミド, 融点: 238~240°C. ESI MS (m/z 590, 100, M+1)</p>

30

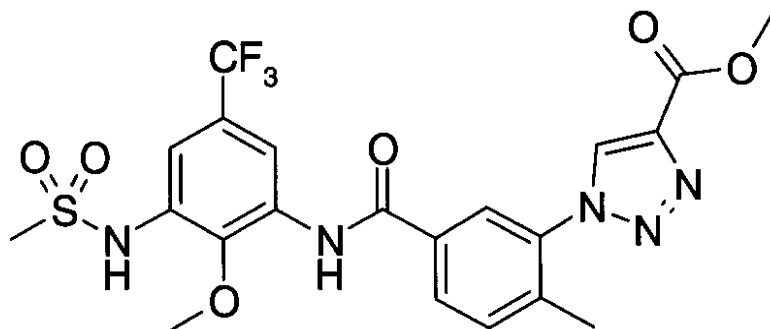
40

50

【 0 0 9 4 】

実施例15：1-[5-(3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-5-トリフルオロメチル-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチルエステルの合成

【 化 2 3 】



10

【 0 0 9 5 】

1-(5-カルボキシ-2-メチル-フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチルエステル(26mg, 0.101mmol)を1mLのDMF中の21mg(0.153mmol)の1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(HOAt)と攪拌し、24mg(0.126mmol)のEDCを添加した。約10 で1時間攪拌後、30mg(0.106mmol)のN-(3-アミノ-2-メトキシ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-メタン

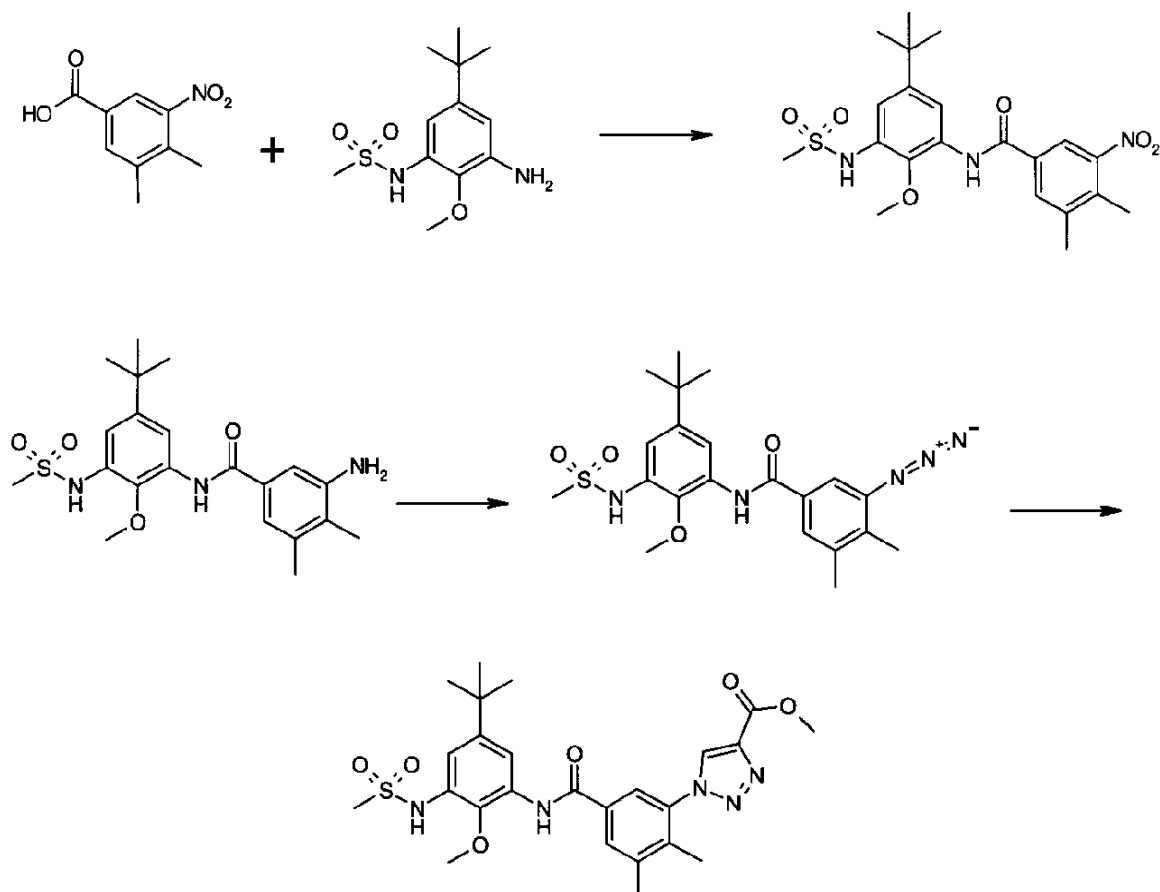
20

スルホンアミドを加えた。混合物を一晩中攪拌してから60 に6時間加熱した。反応を冷まし、水を加えた。沈殿を収集し、分取TLC(CH₂Cl₂中5%のMeOH)で2回及びフラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン中0~4.5%のMeOH)で1回クロマトグラフ処理した。純粋フラクションから3mg(5.6%)の表題化合物を得た。ESI MS (m/z 526, 100, M-H)。

【 0 0 9 6 】

実施例16：1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2,3-ジメチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチルエステルの合成

【化 2 4】



10

20

【0097】

2mLのジクロロメタン(10%THF)中の0.133g(0.681mmol)の3-ニトロ-4,5-ジメチル安息香酸の溶液に89 μ L(1.02mmol)の塩化オキサリルを加えた。この攪拌溶液にジクロロメタン中の25%DMF1滴を加えると、急速にガスを放出した。30分後、溶媒を除去し、残留物を真空中乾燥させた。結果の酸塩化物を再び乾燥ジクロロメタンに溶かし、N-(3-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-メタンスルホンアミド(0.177g,0.650mmol)、次いで79 μ L(0.681mmol)の2,6-ルチジンを添加した。混合物を一晩中攪拌してから濃縮し、クロマトグラフ処理(ヘキサン中10~50%のEtOAc)して234mg(0.521mmol,80%)の(N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-3,4-ジメチル-5-ニトロ-ベンズアミド)、融点189 (dec)を得た。ESI MS (m/z 448, 100, M-H)。

30

N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-3,4-ジメチル-5-ニトロ-ベンズアミド(0.198,0.440mmol)を、1%HOAcを有する温MeOHに溶かし、20mgのPd/Cを加えた。混合物を室温に冷まし、H₂の雰囲気下で6時間攪拌した。ケイソウ土で混合物をろ過し、濃縮した。結果残留物をEtOAcに取り、NaHCO₃と食塩水で洗浄した。有機部分をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物をジクロロメタン中の0~7.5%のMeOHでクロマトグラフ処理して184mg(0.439,99.7%)のアニリン生成物を得た。結果のアニリン(0.186g,0.443mmol)を1MのH₂SO₄(約5mL)中で懸濁させ、37mg(0.53mmol)のNaNO₂溶液をゆっくり加えた。10分後アニリンが溶けなかったため、均質溶液が得られるまでMeOHをゆっくり添加した。混合物を20mLの水で希釈し、2mLの水中のNaN₃(32mg,0.49mmol)溶液をゆっくり加えた。ガスが発生し、沈殿が生じた。混合物を1時間攪拌してから0℃に冷却した。沈殿をろ過し、水洗してから乾燥させて3-アジド-N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-ベンズアミド(121mg,0.272mmol)を得た。

40

【0098】

0.112g(0.252mmol)の3-アジド-N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-ベンズアミドと0.069mL(0.756mmol)のプロピオル酸メチルの

50

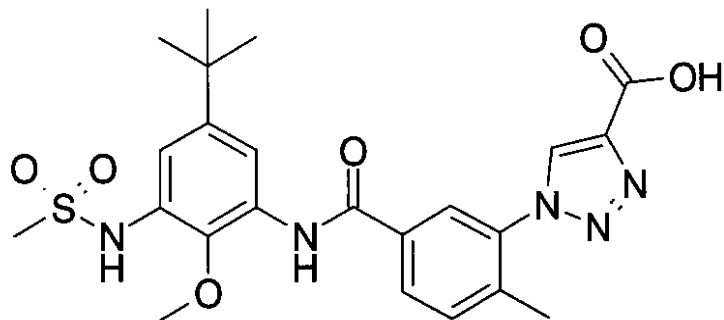
混合物を0.5mLのDMA中、110℃で一晩中撹拌した。バイアルを室温に冷まし、中身を撹拌水中に注いだ。沈殿を収集し、クロマトグラフ処理した(ヘキサン中10～60%のEtOAc)。大部分主生成物を含有するフラクションを収集し、ヘキサンを有するジクロロメタンから沈殿させることによってさらに精製して57mgの白色粉末を得た。ろ液を最初のクロマトグラフィーからの混合フラクションと混ぜ合わせ、結果混合物を再びクロマトグラフ処理して22mgの表題化合物を淡黄色固体として得た。総収量79mg(0.149mmol;59%)、融点：199℃。ESI MS (m/z 528, 100, M-H)。

【 0 0 9 9 】

実施例17：1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成

10

【 化 2 5 】



20

実施例1 (0.271g, 0.525mmol) を2mLのMeOH中で懸濁させ、10mLの10% NaOH溶液をゆっくり加えた。固体は迅速に溶解、この溶液を速やかに約1時間撹拌した。pHが2未満に達するまで濃HClを1滴ずつ添加し、生じた白色スラリーが室温に冷めるまで撹拌した。沈殿をろ過し、水洗し、空気流下で乾燥させて0.250g(0.498mmol)の実施例17を白色固体として得た。融点：222～224℃。ESI MS (m/z 500, 100, M-H)。

【 0 1 0 0 】

以下の中間体はそのメチル又はエチルエステルから実施例17と類似の手順で調製した。

【化 2 6】

	<p>実施例18：1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2,3-ジメチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸：MS (m/z 514, 100, M-H)</p>
	<p>実施例19：1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-クロロ-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸：MS (m/z 520, 100, M-H)</p>
	<p>実施例20：1-{5-[3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-5-(1-メチル-シクロプロピル)-フェニルカルバモイル]-2-メチル-フェニル}-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸，ESI MS (m/z 498, M-H)</p>
	<p>実施例21：1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-3-フルオロ-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸，ESI MS (m/z 518, 20, M-H)</p>

10

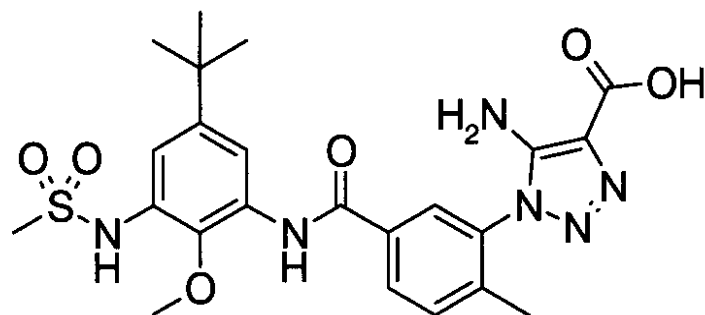
20

【0101】

実施例22(中間体)：5-アミノ-1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸

30

【化 2 7】



40

【0102】

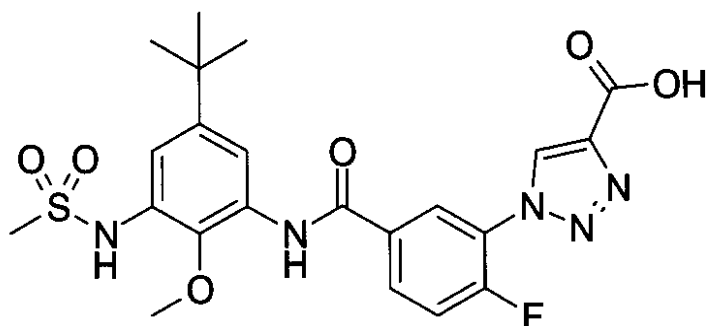
5-アミノ-1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチルエステル(実施例9)(500mg)をMeOH(4mL)に溶かした。10%水酸化ナトリウム(20mL)溶液を加えた。反応を5時間撹拌してから濃塩酸でpH4に酸性化した。この懸濁液を氷内で冷却し、固体を真空ろ過で収集し、水洗し、真空下で一晩中乾燥させた。この固体をシリカゲル上でクロマトグラフ処理して(6:3:1のクロロホルム/MeOH/水酸化アンモニウム)実施例22(375mg, 77%)を白色固体として得た。

50

【 0 1 0 3 】

実施例23(中間体) : 1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-フルオロ-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【 化 2 8 】



10

【 0 1 0 4 】

化合物 9 (500mg, 1.15mmol) を 4mL の EtOH 中で懸濁させ、pH が約 10 になり、かつすべてのアジドが溶解するまで 4N NaOH を添加した。この迅速に攪拌する混合物に、3mL の水中の Na-アスコルビン酸塩の新鮮溶液、0.14mL (1.38mmol) のアクリル酸エチル及び 1.15mL の 0.1M CuSO₄ 水溶液を順次添加した。必要に応じて MeOH を加えて攪拌を容易にした。30 分後、10mL の水を加え、pH が 2 に達するまで濃 HCl を加えた。生じた沈殿(エチルエステルとメチルエステルの混合物)をろ過し、乾燥させた。固体を 10mL の MeOH 中で懸濁させ、3mL の 4N NaOH を添加した。30 分間攪拌後、懸濁液をセリットでろ過し、フィルターケーキを MeOH で洗浄した。ろ液を約 5mL まで濃縮してから 100mL の氷-水に添加した。濃 HCl で pH を約 2 に調整し、結果の綿毛様白色沈殿をろ過かつ水洗して 472mg の実施例 23 を、20% のそのトリアゾール異性体と共に得た。MeOH からの再結晶によって、異性体的に富化した生成物を得た (> 10:1)。

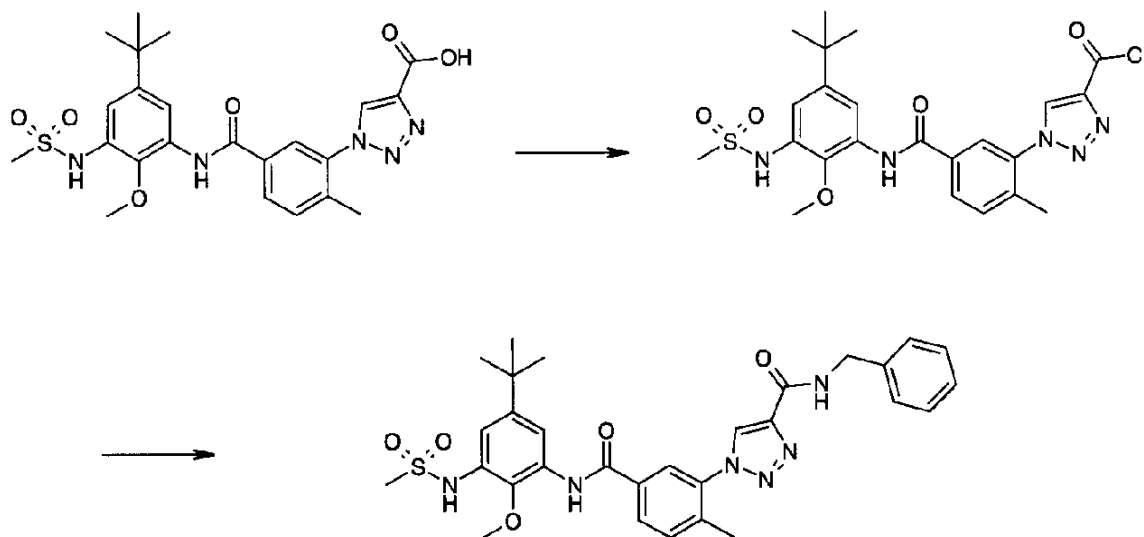
20

【 0 1 0 5 】

実施例24 : 1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸ベンジルアミドの合成

30

【 化 2 9 】



40

【 0 1 0 6 】

実施例17を 0 で CH₂Cl₂ 中で懸濁させた。塩化オキサリルを添加後、THF 中の 10% DMF を 1 滴添加した。混合物を 30 分間攪拌し、結果の黄色溶液を濃縮して 1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-

50

1,2,3-トリアゾール-4-カルボニルクロライドを得た。

0.5mLのCH₂Cl₂中の上記酸塩化物0.065g(0.125mmol)に0.028mL(0.260mmol)のベンジルアミンと0.029mL(0.260mmol)のN-メチルモルフォリンを加えた。混合物を2時間攪拌してから濃縮し、CH₂Cl₂中の0~5%のMeOHでクロマトグラフ処理して融点：205~207 の実施例24を得た。ESI MS (m/z 589, 100, M-H)。

【0107】

以下の実施例は、適宜の酸とアミンカップリングパートナーから実施例24と類似のやり方で調製した。

実施例25：N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-4-メチル-3-[4-(モルフォリン-4-カルボニル)-1,2,3-トリアゾール-1-イル]-ベンズアミド、
融点：244~245 。ESI MS (m/z 569, 100, M-H)

10

実施例26：1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(1-メチル-1-フェニル-エチル)-アミド、融点：209~210 。ESI MS (m/z 619, 100, M+H)

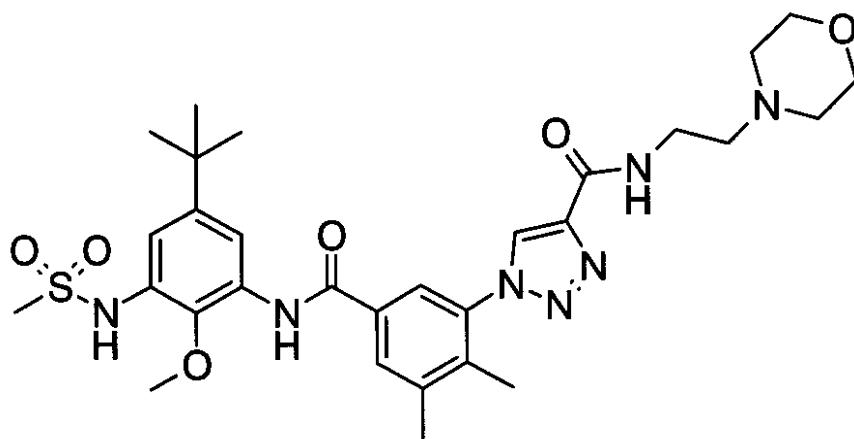
実施例27：1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-フルオロ-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸(2,2-ジメチル-プロピル)-アミド、融点：124~216 。ESI MS (m/z 575, 100, M+H; 597, 60, M+Na)

【0108】

実施例28：1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2,3-ジメチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(2-モルフォリン-4-イル-エチル)-アミドの合成

20

【化30】



30

【0109】

1mLのDMF中の0.075g(0.145mmol)の実施例18の溶液に33mg(0.174mmol)のHOBtと33mg(0.217mmol)のEDCを加えた。20分後、0.044mL(0.290)のアミノエチルモルフォリンを加えた。混合物を12時間攪拌してから水中に注ぎ、結果混合物をEtOAcで抽出した。有機部分を収集し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過かつ濃縮した。結果の残留物をクロマトグラフ処理(CH₂Cl₂中0~10%MeOH)して実施例28を得た。融点：>200 (dec)。ESI MS (m/z 628, 100, M+H)。

40

【0110】

以下の化合物は、適宜のカルボン酸とアミンから実施例28と類似の手順で調製した。

実施例29：1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(2-モルフォリン-4-イル-エチル)-アミド、融点：210(dec)。ESI MS (m/z 614, 100, M+H)

実施例30：1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチルアミド、融点：224~225 。ESI MS (m/z 515, 100, M+1)

50

実施例31：1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(2,2-ジメチル-プロピル)-アミド，融点：230～234。ESI MS (m/z 571, 100, M+H)；

実施例32：1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 シクロペンチルメチル-アミド，融点：248～251。ESI MS (m/z 583, 100, M+H)；

実施例33：1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(ピリジン-3-イルメチル)-アミド，融点：220～222。ESI MS (m/z 592, 100, M+H)；

実施例34：1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(ピリジン-4-イルメチル)-アミド，融点：186～189。ESI MS (m/z 592, 100, M+H)；

実施例35：1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(2-ジメチルアミノ-エチル)-アミド，融点：224～226。ESI MS (m/z 572, 100, M+H)；

実施例36：1-[5-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸ベンジルアミド，融点：106～109。ESI MS (m/z 498, 100, M+H)；

実施例37：1-[5-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(2-モルフォリン-4-イル-エチル)-アミド，融点：198～200。ESI MS (m/z 521, 100, M+H)；

実施例38：1-[5-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸((R)-1-フェニル-エチル)-アミド，融点：128～131。ESI MS (m/z 512, 100, M+H)；

実施例39：N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-((S)-3-ヒドロキシ-2-フェニル-プロピオニル)-1,2,3-トリアゾール-1-イル]-4-メチル-ベンズアミド，融点：147～150。ESI MS (m/z 621100, M+H)；

実施例40：1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸((R)-1-シクロヘキシル-エチル)-アミド，融点：266～268。ESI MS (m/z 611, 100, M+H)；

実施例41：1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸((R)-1,2,2-トリメチル-プロピル)-アミド，融点：234～236。ESI MS (m/z 585, 100, M+H)；

実施例42：1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸((S)-2-メトキシ-1-フェニル-エチル)-アミド，融点：229～231。ESI MS (m/z 635, 100, M+H)；

実施例43：4-[(1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボニル}-アミノ)-メチル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル，融点：202。ESI MS (m/z 698, 100, M+H)；

実施例44：1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2,3-ジメチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸ベンジルアミド，融点：191(dec.)。ESI MS (m/z 605, 100, M+H)；

実施例45：1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸シクロプロピルメチル-アミド，融点：247～248。ESI MS (m/z 555, 100, M+H)；

実施例46：N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-4-メチル-3-[4-((R)-2-フェニル-プロピオニル)-1,2,3-トリアゾール-1-イル]-ベンズアミド，融点：227～232。ESI MS (m/z 605, 100, M+H)；

実施例47：1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカル

10

20

30

40

50

バモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸((S)-1-フェニル-エチル)-アミド, 融点: 227~230 。ESI MS (m/z 605, 100, M+H);

実施例48: 1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸シクロヘキシルメチル-アミド, 融点: 245~247 。ESI MS (m/z 597, 100, M+H);

実施例49: 1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸シクロプロピルアミド, 融点: 245~248 。ESI MS (m/z 541, 100, M+H);

実施例50: 1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-アミド, 融点: 226~231 。ESI MS (m/z 612, 100, M+H);

10

実施例51: 1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸3-メチル-ベンジルアミド, 融点: 200~202 。ESI MS (m/z 605, 100, M+H)

実施例52: 1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチルアミド, 融点: 219~222 。ESI MS (m/z 557, 100, M+H)

実施例53: 1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸シクロペンチルアミド, 融点: 264~266 。ESI MS (m/z 569, 100, M+H)

20

実施例54: 1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-アミド, 242-243 。ESI MS (m/z 571, 100, M-H)

実施例55: 1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-クロロ-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸((R)-1-フェニル-プロピル)-アミド, ESI MS (m/z 637, 100, M+H)

実施例56: 1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸((R)-1-フェニル-プロピル)-アミド, ESI MS (m/z 619, 100, M+H)

実施例57: 1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-クロロ-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(ピリジン-3-イルメチル)-アミド, ESI MS (m/z 612, 100, M+H)

30

実施例58: 1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-クロロ-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(2,2-ジメチル-プロピル)-アミド, ESI MS (m/z 591, 100, M+H)

実施例59: 1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸((S)-1,2,2-トリメチル-プロピル)-アミド, 融点: 230~232 。ESI MS (m/z 585, 100, M+H)

実施例60: 1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸((S)-1-シクロヘキシル-エチル)-アミド, 融点: 256~258 。ESI MS (m/z 611, 100, M+H)

40

実施例61: 1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-クロロ-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸((R)-1-フェニル-エチル)-アミド, ESI MS (m/z 625, 21, M+H)

実施例62: 1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸((S)-2-ジメチルアミノ-1-フェニル-エチル)-アミド, 融点: 206~209 (dec)。ESI MS (m/z 648, 100, M+H)

実施例63: 1-[5-(5-tert-ブチル-3-ジベンジルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸(2,2-ジメチル-プロピル)-アミド。ESI MS (m/z 673, M+H)

50

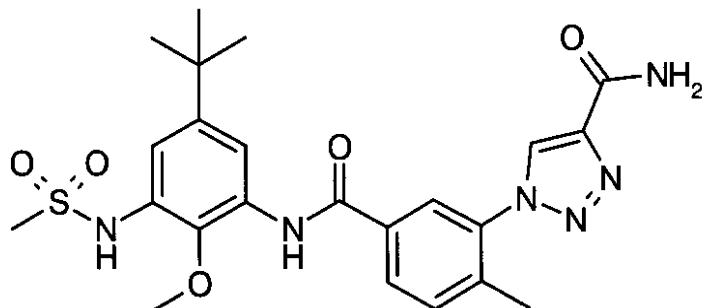
実施例64：1-〔5-[3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-5-(2,2,2-トリフルオロ-1-トリフルオロメチル-エチル)-フェニルカルバモイル]-2-メチル-フェニル〕-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸 ((R)-1-フェニル-エチル)-アミド，融点：126～129。ESI MS (m/z 699, 100, M+H)

実施例65：1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-3-フルオロ-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸(2,2-ジメチル-プロピル)-アミド，融点：226～229。ESI MS (m/z 587, 100, M-H)

【0111】

実施例66：1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル-カルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸アミド

【化31】



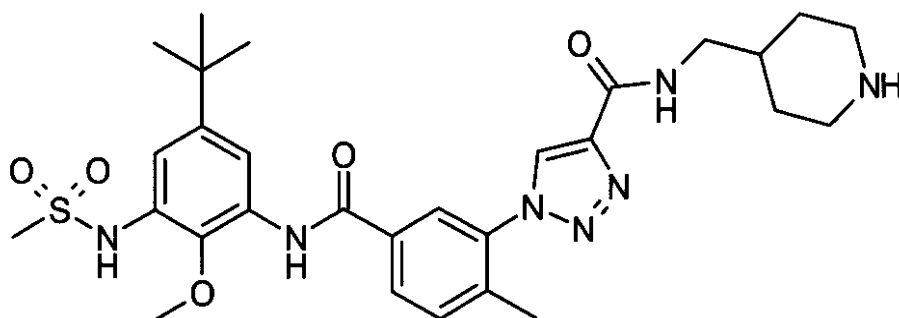
【0112】

1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチルエステル(実施例1)(10.8mg, 0.209mmol)を封管内4mLの0.5M NH_3 (MeOH中)中で懸濁させた。管を65℃に36時間加熱した。室温に冷ました後、懸濁液をろ過し、フィルターケーキをMeOHで洗浄した。フィルターケーキを20mLの熱EtOH中で懸濁させ、均質溶液が生成されるまでDMFをゆっくり添加した。混合物がわずかに曇るまで水をゆっくり加え、混合物を熱から移し、放置して冷ました。生じた沈殿をろ過し、EtOHと水で洗浄し、真空中乾燥させて75mg(71%収率)の実施例66を白色の綿毛様粉末を得た。融点：>250。ESI MS (m/z 499, 100, M-H)。

【0113】

実施例67：1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル-カルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(ピペリジン-4-イルメチル)-アミド

【化32】



【0114】

4-[(1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボニル)-アミノ]-メチル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(実施例43；93mg, 133mmol)を約5mLの CH_2Cl_2 に溶かしてから0.7mLの4M HCl(ジオキサン中)を攪拌しながら加えた。約10分後、白色沈殿が生じ、0.5mLのMeOHを加えた。混濁溶液が清澄になった。全部で30分後、真空中で溶媒を除去し、残留物をEtOAcと飽和 NaHCO_3 に分配した。水層をEtOAcで2回抽出し、混ぜ合

10

20

30

40

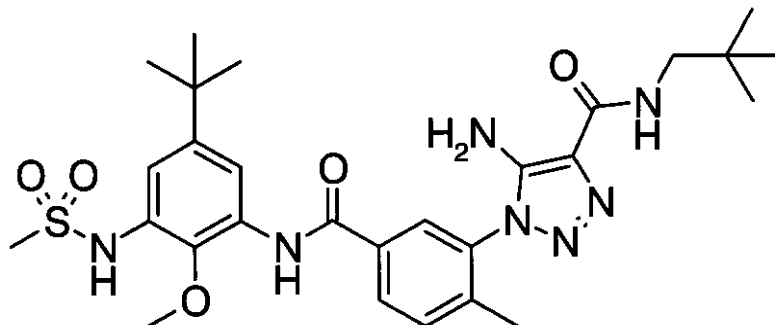
50

わせた有機抽出液を Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、クロマトグラフ処理して(ジクロロメタン中0~10%のB : B = 2%の水性 NH_4OH 、18%の MeOH 、80%のジクロロメタン)50mg(63.3%収率)の実施例67を白色粉末として得た。ESI MS (m/z 598, 25, $\text{M}+\text{H}$)。

【0115】

実施例68 : 5-アミノ-1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(2,2-ジメチル-プロピル)-アミド

【化33】



10

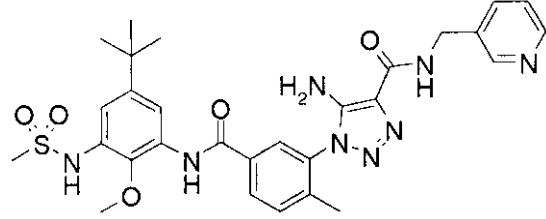
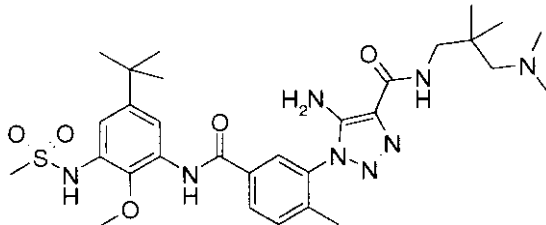
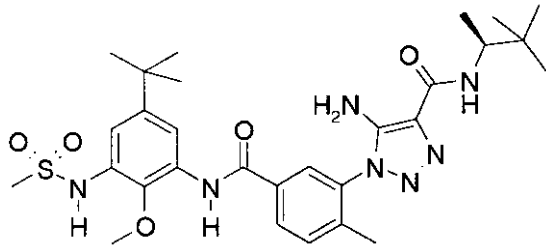
0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU)(85mg, 0.23mmol)と実施例22(75mg, 0.15mmol)を乾燥DMF(1.5mL)に溶かした。ネオペンチルアミン(18 μL , 0.23mmol)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(78 μL , 0.45mmol)を加え、反応を20分間撹拌した。水(5mL)を加え、濁った溶液を CH_2Cl_2 で抽出した(4 \times 15mL)。混ぜ合わせた有機抽出液を5%塩化リチウム溶液(2回)と食塩水で洗浄した。有機溶液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過かつ濃縮した。結果の残留物を Et_2O とこね、真空下55 $^\circ\text{C}$ で一晩中乾燥させて実施例68(75mg, 88%)を白色固体として得た。融点 : 189~193 $^\circ\text{C}$ 。ESI MS (m/z 586, 100, $\text{M}+\text{H}$)。

20

【0116】

以下の化合物は、実施例68と類似のやり方で適宜の酸とアミンパートナーによるアミド結合形成反応によって調製した。

【化 3 4】

	<p>実施例69：5-アミノ-1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(ピリジン-3-イルメチル)-アミド，融点：207～209℃．ESI MS (m/z 607, 100, M+H)</p>
	<p>実施例70：5-アミノ-1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸(3-ジメチルアミノ-2,2-ジメチル-プロピル)-アミド，融点：194～197℃．ESI MS (m/z 629, M+H)．</p>
	<p>実施例71：5-アミノ-1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸((S)-1,2,2-トリメチル-プロピル)-アミド，融点：208～210℃．ESI MS (m/z 600, M+H)．</p>

【 0 1 1 7】

実施例72：3-[(1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボニル}-アミノ)-メチル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル，融点：200～202℃．ESI MS (m/z 696, M-H)

実施例73：1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(3-ジメチルアミノ-2,2-ジメチル-プロピル)-アミド，ESI MS (m/z 614, 62, M+H)

実施例74：1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸(2-ジメチルアミノ-2-メチル-プロピル)-アミド，融点：190～293℃．ESI MS (m/z 600, M+H)

実施例75：1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸((R)-1-エチル-ピロリジン-2-イルメチル)-アミド，融点：209～211℃．ESI MS (m/z 612, 100, M+H)

実施例76：1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸((S)-1-エチル-ピロリジン-2-イルメチル)-アミド，融点：205～207℃．ESI MS (m/z 612, 100, M+H)

実施例77：1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸ベンジル-メチル-アミド，ESI MS (m/z 603, 100, M-H)

実施例78：1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル-カルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸((R)-3-ジメチル

アミノ-1-フェニル-プロピル)-アミド, 融点: 110~199。ESI MS (m/z 662, 100, M+H)

実施例79: 1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸フェニルアミド, 融点: 263~264。ESI MS (m/z 557, 100, M+H)

実施例80: 1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸m-トリルアミド, 融点: 214~217。ESI MS (m/z 591, 100, M+H)

実施例81: 1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸ピリジン-4-イルアミド, 融点: 237~240。ESI MS (m/z 578, 100, M+H)

10

実施例82: 1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸o-トリルアミド, 融点: 220~222。ESI MS (m/z 591, 100, M+H)

実施例83: 1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸p-トリルアミド, 融点: 268~270。ESI MS (m/z 591, 100, M+H)

実施例84: 1-{5-[3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-5-(1-メチル-シクロプロピル)-フェニルカルバモイル]-2-メチル-フェニル}-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸(2,2-ジメチル-プロピル)-アミド, 融点: 226~228 (dec)。ESI MS (m/z 569, 100, M+H)

20

実施例85: 1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-フルオロ-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸ベンジルアミド, 融点: 209~210。ESI MS (m/z 595, 100, M+H)

実施例86: 1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸(1-ピリジン-3-イル-エチル)-アミドトリフルオロ酢酸塩, 融点: 220~223 (dec)。ESI MS (m/z 606, 100, M+H)

実施例87: 1-[3-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸(2,2-ジメチル-プロピル)-アミド, 融点: 228~230。ESI MS (m/z 555, 100, M-H)

30

実施例88: 1-[3-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸ベンジルアミド, 融点: 176~179。ESI MS (m/z 577, 100, M+H)

実施例89: 1-[3-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸((R)-1-フェニル-エチル)-アミド, 融点: 226~229。ESI MS (m/z 591, 100, M+H)

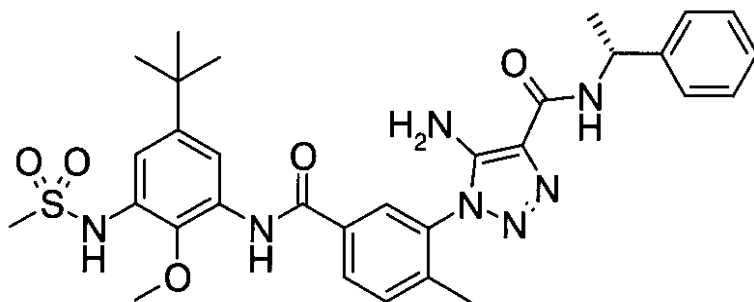
実施例90: 1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸((S)-2-ジメチルアミノ-1-フェニル-エチル)-メチル-アミド, 融点: 101~111。ESI MS (m/z 662, 100, M-H)

40

【0118】

実施例91: 5-アミノ-1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸((R)-1-フェニル-エチル)-アミド

【化 3 5】



10

【 0 1 1 9 】

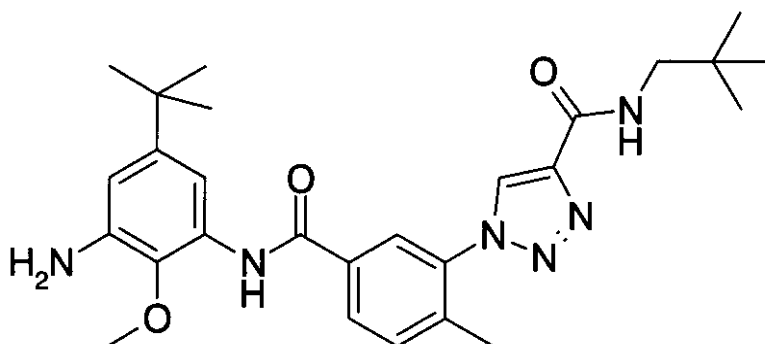
実施例22(50mg, 0.1mmol)、EDC(21mg, 0.11mmol)、及びHOBt(16mg, 0.12mmol)を乾燥DMF(0.75mL)に溶かした。(R)-(+)-1-メチルベンジルアミン(39 μ L, 0.3mmol)を加え、反応を一晚中撹拌した。水を加えると沈殿が生じた。真空ろ過で沈殿を収集し、水洗した。この固体を CH_2Cl_2 に溶かし、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過かつ濃縮した。残留物をシリカゲル上(CH_2Cl_2 中5%のMeOH)クロマトグラフ処理して実施例91を得た。ESI MS (m/z 620, 100, $M+H$)。

【 0 1 2 0 】

実施例92：1-[5-(3-アミノ-5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸(2,2-ジメチル-プロピル)-アミド

20

【化 3 6】



30

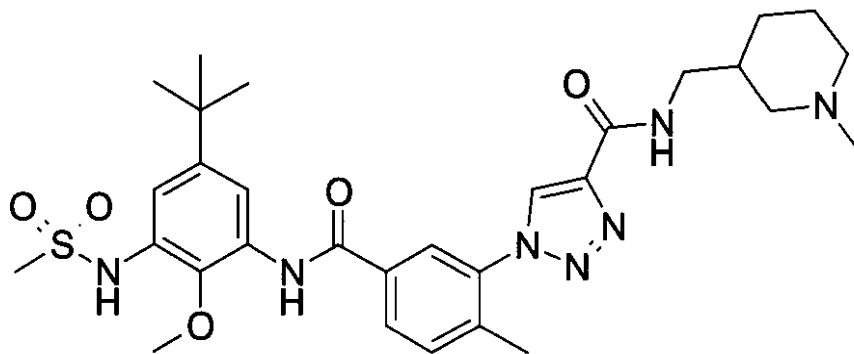
10mLのMeOH中の161mgの1-[5-(5-tert-ブチル-3-ジベンジルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸(2,2-ジメチル-プロピル)-アミドの溶液に80mgのPd/Cと1.0mLの96%ギ酸を加えた。この混合物を室温で16時間撹拌してからセリットでろ過し、MeOH洗浄した。ろ液を濃縮し、20mLの CH_2Cl_2 に再び溶かし、1M NaOH(10mL)で洗浄した。洗浄液をさらに CH_2Cl_2 で抽出した(3 \times 20mL)。抽出液を乾燥させ、濃縮し、 MgSO_4 で乾燥させ、ろ過かつ濃縮した。ヘキサン中の0~80%のEtOAcでクロマトグラフ処理して44mgの実施例92を白色泡として得た。ESI MS (m/z 593, 100, $M+H$)。

【 0 1 2 1 】

40

実施例93：1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸(1-メチル-ピペリジン-3-イルメチル)-アミド

【化 3 7】



10

【 0 1 2 2 】

5mLの CH_2Cl_2 中の336mg(0.481mmol)の3-[(1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボニル}-アミノ)-メチル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(実施例72)の溶液に1.2mLの4N HCl(ジオキサン中)を1滴ずつ加えた。フラスコ内にゴム性黄色沈殿が生成し始めたとき、10滴のMeOHを添加し、溶液を一晩中撹拌した。混合物を CH_2Cl_2 (75mL)と50%飽和 NaHCO_3 水溶液(50mL)に分配した。層を分け、水性部分を CH_2Cl_2 で抽出した(2×30mL)。混ぜ合わせた抽出液を水(30mL)、食塩水(30mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、ろ過かつ濃縮して190mgの1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸(ピペリジン-3-イルメチル)-アミドを淡黄色固体として得た。

20

1%のHOAcを含有する2mLのMeOH中の106mg(0.268mmol)の1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸(ピペリジン-3-イルメチル)-アミドの0.5懸濁液に70 μL のホルムアルデヒド水溶液を加えた。この懸濁液を0.5で5分間撹拌してから18mg(0.281mmol)のシアノ水素化ホウ素ナトリウムを加え、混合物を室温に戻した。約1時間撹拌後、反応混合物を40mLの CH_2Cl_2 で希釈し、25mLの水で洗浄した。水性洗浄液を CH_2Cl_2 (2×25mL)で抽出し、混ぜ合わせた有機抽出液を乾燥させ(Na_2SO_4)、ろ過かつエバポレートして黄色固体を得た。クロマトグラフィーにより42mgの生成物を得た。融点：209~211 $^{\circ}\text{C}$ 。ESI MS (m/z 612, 100, M+H)。

30

【 0 1 2 3 】

実施例94：1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸(1-メチル-ピペリジン-4-イルメチル)-アミドは、4-[(1-[5-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボニル}-アミノ)-メチル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから実施例93と類似のやり方で調製した。融点：202~203 $^{\circ}\text{C}$ 。ESI MS (m/z 612, M+H)。

【 0 1 2 4 】

40

(使用方法)

本発明により、式(I)の化合物の新規使用方法が提供される。本明細書で開示した化合物は、細胞からの炎症性サイトカイン産生を効率的に遮断する。サイトカイン産生の阻害は、過剰なサイトカイン産生に関連する種々のサイトカイン媒介病又は状態、例えば、炎症に関わる病気及び病的状態の予防及び治療にとって魅力的な手段である。従って、本化合物は、以下の状態及び病気を含む背景セクションで述べたような病気及び状態の治療に有用である：

骨関節炎、アテローム性動脈硬化症、接触皮膚炎、骨吸収疾患、再灌流傷害、喘息、多発性硬化症、ギラン-バレー症候群、クローン病、潰瘍性結腸炎、乾癬、移植片対宿主病、全身性エリテマトーデス及びインスリン依存性糖尿病、リウマチ性関節炎、毒性ショック

50

症候群、アルツハイマー病、糖尿病、炎症性腸疾患、急性及び慢性疼痛並びに炎症及び心臓血管疾患の症候、脳卒中、心筋梗塞、単独又は血栓溶解療法後の熱傷害、成人呼吸窮迫症候群（ARDS）、外傷後多臓器損傷、急性糸球体腎炎、急性炎症成分による皮膚炎、急性化膿性髄膜炎又は他の中枢神経系障害、血液透析関連症候群、白血球交換療法、顆粒球輸血関連症候群、及び壊死性全腸炎、経皮的血管内冠動脈形成術後の再狭窄を含む合併症、外傷性関節炎、敗血症、慢性閉塞性肺疾患及びうつ血性心不全。本発明の化合物は、仮出願番号60/403,422に記載されているような抗凝血療法又は線溶療法（及び該療法に関連する病気又は状態）にも役立つ。

【 0 1 2 5 】

本発明の化合物は、p38 MAPキナーゼインヒビターでもある。従って、発明の背景で述べたように、本発明の化合物は、腫瘍学的疾患の治療に有用だろう。これら病気として、限定するものではないが、乳房、気道、脳、生殖器、消化管、尿路、眼、肝臓、皮膚、頭頸部、甲状腺、副甲状腺の癌のような固形腫瘍及びそれらの遠隔転移が挙げられる。当該障害は、リンパ腫、肉腫、及び白血病も包含する。

10

乳癌の例としては、限定するものではないが、浸潤性管癌、浸潤性小葉癌、インサイツ管癌、及びインサイツ小葉癌が挙げられる。

気道癌の例としては、限定するものではないが、小細胞及び非小細胞肺癌、並びに気管支腺腫及び胸膜肺の芽腫及び中皮腫が挙げられる。

脳癌の例としては、限定するものではないが、脳幹、視神経膠腫及びハイポフトラルミク(hypophthalmic)神経膠腫、小脳及び大脳星細胞腫、髄芽細胞腫、上皮細胞腫、並びに下垂体、神経外胚葉性及び松果体腫瘍が挙げられる。

20

末梢神経系腫瘍の例としては、限定するものではないが、神経芽細胞腫、神経節芽細胞腫、及び末梢神経鞘腫瘍が挙げられる。

内分泌及び外分泌系腫瘍の例としては、限定するものではないが、甲状腺癌、副腎皮質癌、クロム親和細胞腫、及びカルチノイド腫瘍が挙げられる。

男性生殖器の腫瘍としては、限定するものではないが、前立腺癌及び睾丸癌が挙げられる。

女性生殖器の腫瘍としては、限定するものではないが、子宮内膜、頸部、卵巣、膣、及び外陰の癌、並びに子宮の肉腫が挙げられる。

消化管の腫瘍としては、限定するものではないが、肛門、結腸、結腸直腸、食道、胆嚢、胃、膵臓、直腸、小腸、及び唾液腺の癌が挙げられる。

30

尿路の腫瘍としては、限定するものではないが、膀胱、陰茎、腎臓、腎盂、骨盤、尿管、及び尿道の癌が挙げられる。

眼癌としては、限定するものではないが、眼内黒色腫及び網膜芽細胞腫が挙げられる。

肝臓癌の例としては、限定するものではないが、肝細胞癌（線維層状変形があるか又はない肝細胞癌腫）、肝芽腫、胆管癌（肝内胆管癌腫）、及び混合肝細胞胆管癌が挙げられる。

皮膚癌としては、限定するものではないが、扁平上皮癌、カボジ肉腫、悪性黒色腫、メルケル細胞皮膚癌、及び非黒色腫皮膚癌が挙げられる。

頭頸部癌としては、限定するものではないが、喉頭/下咽頭/鼻咽頭/口咽頭癌、並びに唇及び口腔癌が挙げられる。

40

リンパ腫としては、限定するものではないが、AIDS-関連リンパ腫、非-ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、及び中枢神経系のリンパ腫が挙げられる。

肉腫としては、限定するものではないが、軟組織の肉腫、骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性線維性組織球腫、リンパ肉腫、血管肉腫、及び横紋筋肉腫が挙げられる。白血病としては、限定するものではないが、急性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、及びヘアリー・セル白血病が挙げられる。

プラズマ細胞疾患としては、限定するものではないが、多発性骨髄腫、及びヴァルデンストレームマクログロブリン血症が挙げられる。

これら障害は、人でよく特徴づけされているが、他の哺乳類でも同様の病因が存在し、

50

本発明の医薬組成物で治療することができる。

【0126】

治療用途では、本化合物はいずれかの通常剤形で、いずれかの通常のやり方で投与することができる。投与経路としては、限定するものではないが、静脈内、筋肉内、皮下、滑液内、注入液による、舌下、経皮、経口、局所的又は吸入による投与が挙げられる。好ましい投与態様は、経口及び静脈内投与である。

本化合物は、単独で或いはインヒビターの安定性を向上させ、特定実施態様で本化合物を含有する医薬組成物の投与を容易にし、溶解若しくは分散を促進し、阻害活性を高め、補助的療法を与えるなど、他の活性成分も含むアジュバントと組み合わせて投与することができる。有利には、このような併用療法は、より低い用量の通常治療薬を利用するので、当該薬剤を単療法として使用する場合に被る可能性のある毒性や副作用を回避する。上述した化合物は、通常の治療薬又は他のアジュバントと物理的に組み合わせて単一の医薬組成物にすることができる。この点に関して、Cappolaら：米国特許出願番号09/902,822、PCT/US 01/21860及び米国特許出願番号10/214,782を参照することができる。各文献は参照によってその全体が本明細書に取り込まれる。有利には、本化合物を単一剤形で一緒に投与しうる。いくつかの実施形態では、化合物のこのような組合せを含む医薬組成物は、少なくとも約5%、さらに好ましくは少なくとも20%の式(I)の化合物(W/W)又はその組合せを含有する。本発明の化合物の最適割合(W/W)は変化し、当業者の理解範囲内である。代わりに、本化合物を別々に投与することができる(連続的又は並行して)。個別投薬は投与計画のより高いフレキシビリティを考慮する。

【0127】

上述したように、本明細書で述べる化合物の剤形は、当該技術の当業者に周知の薬学的に許容しうる担体及びアジュバントを含む。この担体及びアジュバントとしては、例えば、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、緩衝物質、水、塩又は電解液及びセルロース系物質が挙げられる。このましい剤形として、錠剤、カプセル剤、液体、溶液、懸濁液、エマルジョン、ロゼンジ剤、シロップ剤、再構成性散剤、顆粒、座剤及び経皮パッチが挙げられる。このような剤形の調製方法は周知である(例えば、H.C. Ansel and N.G. Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 5th ed., Lea and Febiger (1990)参照)。投薬レベル及び必要条件は技術的によく認識されており、当業者は特定患者に適した利用可能な方法と技術から選択することができる。いくつかの実施形態では、投薬レベルは、体重70kgの患者で約1~1000mg/1服の範囲である。1日に1服で十分であるが、1日5服まで与えてよい。経口投与では、2000mg/日まで必要としうる。この点に関して、米国出願番号60/339,249も参照することができる。当業者には明白なように、特定要因によって、より低用量又は高用量が必要なこともある。例えば、特有の投薬及び治療計画は、患者の一般的な健康プロフィール、患者の障害の重症度と過程又は障害に対する素因、及び治療医師の判断のような因子によって決まる。

【0128】

(生物学的アッセイ)

THP細胞内におけるTNF産生の阻害

サイトカイン産生の阻害は、リポ多糖刺激型THP細胞内におけるTNFの阻害を測定することによって観察することができる(例えば、W. Prichettら, 1995, *J. Inflammation*, 45, 97参照)。すべての細胞と試薬は、フェノールレッドとL-グルタミンを有し、さらなるL-グルタミン(総量:4mM)、ペニシリンとストレプトマイシン(それぞれ50単位/ml)及びウシ胎児血清(FBS,3%)(GIBCO,すべての濃度は最終)で補充したRPMI 1640内で希釈した。アッセイは無菌条件下で行い;試験化合物標本だけが無菌でなかった。最初の原液をDMSO中で調製後、RPMI 1640中で所望最終アッセイ濃度より2倍高い濃度に希釈した。125µlの試験化合物(2倍濃縮)又はDMSO媒体(対照、ブランク)を含有する96ウェルポリプロピレン丸底培養プレート(Costar 3790;無菌)に集密的THP.1細胞(2×10^6 細胞/ml,最終濃度;American Type Culture Company, Rockville, MD)を添加した。DMSO濃度は、0.2%

最終を超えなかった。細胞混合物を30分間、37℃、5%CO₂で予備インキュベートした後、リポ多糖（LPS；1μg/ml最終；Siga L-2630，大腸菌血清型0111:B4由来；1mg/ml -80℃で内毒素遮蔽蒸留H₂O中の原料として保存）で刺激した。ブランク（刺激せず）はH₂O媒体を受けた；最終インキュベーション体積は250μl。上述したように終夜インキュベーション（18～24時間）が進行した。室温、1600rpm(400xg)で5分間プレートを遠心分離機にかけてアッセイを終了し；上清をきれいな96ウェルプレートに移し、市販のELISAキット（Bio source #KHC3015, Camarillo, CA）でヒトTNF-αを分析するまで-80℃で保存した。SASソフトウェアシステム（SAS institute, Inc., Cary, NC）を用いて非線形回帰（Hill方程式）で用量応答曲線を生成してデータを分析した。計算したIC₅₀値は、最大TNF-α産生の50%減少をもたらす該試験化合物の濃度である。

10

好ましい化合物は、このアッセイで1μM未満のIC₅₀を有する。

【0129】

他のサイトカインの阻害

特定のサイトカインでは、抹消血単球細胞、適切な刺激、及び市販のELISAキット（又はラジオイムノアッセイのような他の検出法）を用いる同様の方法によって、IL-1、GM-CSF、IL-6及びIL-8の阻害を好ましい化合物について実証することができる（例えば、J. C. Leeら，1988，Int. J. Immunopharmacol.，10，835参照）。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 19/08 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 37/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 5/50 (2006.01)	A 6 1 P 37/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 5/50	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 11/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 7/08 (2006.01)	A 6 1 P 11/16	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 7/08	
A 6 1 P 7/02 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
C 0 7 B 61/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/04	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1
	C 0 7 B 61/00	3 0 0

(74)代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72)発明者 コーガン デレク エイ

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロ
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ
カルズ インコーポレイテッド内

(72)発明者 ハオ ミン ホン

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロ
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ
カルズ インコーポレイテッド内

(72)発明者 キアン ケヴィン チュンゲン

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロ
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ
カルズ インコーポレイテッド内

(72)発明者 スウィネイマー アラン ディー

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロ
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ
カルズ インコーポレイテッド内

審査官 富永 保

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D

A61K

CA/REGISTRY(STN)