

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成 18 年 7 月 27 日 (2006.7.27)

【公表番号】特表 2002-516909 (P2002-516909A)

【公表日】平成 14 年 6 月 11 日 (2002.6.11)

【出願番号】特願 2000-552097 (P2000-552097)

【国際特許分類】

C 07 D 231/12 (2006.01)

A 61 K 31/415 (2006.01)

A 61 K 31/4155 (2006.01)

A 61 K 31/4184 (2006.01)

A 61 K 31/422 (2006.01)

A 61 K 31/423 (2006.01)

A 61 K 31/427 (2006.01)

A 61 K 31/4439 (2006.01)

A 61 K 31/454 (2006.01)

A 61 K 31/4709 (2006.01)

A 61 K 31/4725 (2006.01)

A 61 K 31/496 (2006.01)

A 61 K 31/497 (2006.01)

A 61 K 31/498 (2006.01)

A 61 K 31/501 (2006.01)

A 61 K 31/502 (2006.01)

A 61 K 31/506 (2006.01)

A 61 K 31/517 (2006.01)

A 61 K 31/5377 (2006.01)

A 61 P 29/00 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

C 07 D 231/14 (2006.01)

C 07 D 231/16 (2006.01)

C 07 D 231/38 (2006.01)

C 07 D 401/04 (2006.01)

C 07 D 401/10 (2006.01)

C 07 D 401/12 (2006.01)

C 07 D 401/14 (2006.01)

C 07 D 403/12 (2006.01)

C 07 D 405/04 (2006.01)

C 07 D 405/12 (2006.01)

C 07 D 405/14 (2006.01)

C 07 D 409/04 (2006.01)

C 07 D 409/12 (2006.01)

C 07 D 409/14 (2006.01)

C 07 D 413/12 (2006.01)

C 07 D 413/14 (2006.01)

C 07 D 417/12 (2006.01)

C 07 D 417/14 (2006.01)

C 07 D 495/04 (2006.01)

【 F I 】

C 07 D 231/12 E

A 6 1 K	31/415	
A 6 1 K	31/4155	
A 6 1 K	31/4184	
A 6 1 K	31/422	
A 6 1 K	31/423	
A 6 1 K	31/427	
A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K	31/454	
A 6 1 K	31/4709	
A 6 1 K	31/4725	
A 6 1 K	31/496	
A 6 1 K	31/497	
A 6 1 K	31/498	
A 6 1 K	31/501	
A 6 1 K	31/502	
A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	31/517	
A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 D	231/14	
C 0 7 D	231/16	
C 0 7 D	231/38	A
C 0 7 D	401/04	
C 0 7 D	401/10	
C 0 7 D	401/12	
C 0 7 D	401/14	
C 0 7 D	403/12	
C 0 7 D	405/04	
C 0 7 D	405/12	
C 0 7 D	405/14	
C 0 7 D	409/04	
C 0 7 D	409/12	
C 0 7 D	409/14	
C 0 7 D	413/12	
C 0 7 D	413/14	
C 0 7 D	417/12	
C 0 7 D	417/14	
C 0 7 D	495/04	1 0 1

## 【手続補正書】

【提出日】平成18年6月1日(2006.6.1)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

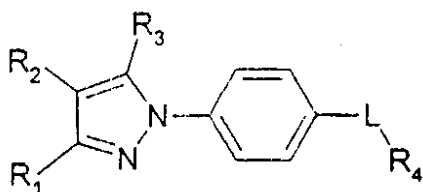
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式Iの化合物。

【化1】



(式中、

$R_1$  及び  $R_3$  は、同じでも異なっても良く、それぞれ、OH、CN又はメトキシにより置換されていてもよい、 $CF_3$ 、ハロゲン、CN、 $C_{1-8}$ アルキル又は分岐アルキル又は $C_{1-8}$ アルケニル又は分岐アルケニル又は $C_{3-8}$ シクロアルキル；カルボ環式基又はヘテロ環式基により置換されていてもよい、 $C_{1-8}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ アルキルオキシアルキル、 $C_{1-8}$ アルキルチオ、 $C_{1-4}$ アルキルチオアルキル、 $C_{1-8}$ ジアルキルアミノ、 $C_{1-4}$ ジアルキルアミノアルキル、 $CO_2R_5$  ( $R_5$  は  $C_{1-4}$ アルキル又は $C_{1-4}$ アルケニルである)；ハロゲン、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルケニル、CN、 $Me_2N$ 、 $CO_2Me$ 、OMe、アリール、ヘテロ環式基又は $R_5$ により置換されていてもよい、安定な結合を形成するいずれかの位置においてピラゾールに結合しているアリール又はヘテロ環式基であり、

$R_2$  は、H、ハロゲン又はメチルであり、

L は、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-NHC(O)C(O)-$ 、 $-NHC(S)-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHC(O)NH$ 、 $NHC(S)NH$ 、 $NHCH_2$ 、 $-NHCH(R_6)-$  (式中、 $R_6$  は、ハロゲン、 $C_{1-4}$ アルキル、CN、 $Me_2N$ 、 $CO_2Me$ 又はOMeにより置換されていてもよい、H、CN、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキルオキシアルキル、 $C_{1-6}$ アルキルチオアルキル、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニルアルキル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、又はヘテロ環式基又はアリールである)、或いは $-NHC(R_6)-$  低級アルキルであり、

$R_4$  は、一以上のハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $SO_2NH_2$ 又は $R_7$  (式中、 $R_7$  は、ハロゲン、OH、アルキルオキシ、CN、 $COO$ -低級アルキル、 $-CONH$ -低級アルキル、 $-CON$ (低級アルキル) $_2$ 、ジアルキルアミノ、フェニル又はヘテロ環式基により置換されていてもよい、フェニル、ヘテロ環式基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{1-6}$ アルキルオキシアルキル、 $C_{1-6}$ アルキルチオアルキル、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニルアルキル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアルキル又は $C_{2-6}$ アルキニルである)により置換されていてもよい、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ アルキルオキシ、 $C_{1-8}$ アルキルチオ、 $C_{1-8}$ アルキルアミノ、 $C_{1-4}$ アルコキシアルキル、 $C_{1-4}$ アルキルチオアルキル、 $C_{1-4}$ アルキルアミノアルキル、 $C_{1-4}$ ジアルキルアミノアルキル、カルボ環式基又はヘテロ環式基； $CO_2R_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-NH(R_7)$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-OR_7$ 、 $S(O)_nR_7$  ( $n$  は 0、1 又は 2 である)、 $-SO_2NHR_7$ 、 $-SO_2N(R_7)_2$  である。

但し、式 I の化合物において、L が  $-NHC(O)-$  であり、 $R_4$  が Me であり、 $R_2$  が H であり、 $R_1$  が Me であり、 $R_3$  が Me、Cl、メチルチオ又はエトキシである場合；L が  $-NHC(O)-$  であり、 $R_2$  が H であり、 $R_4$  がフェニルであり、 $R_1$  がメチルであり、 $R_3$  がフェニルである場合；L が  $-NHC(O)-$  であり、 $R_2$  が H であり、 $R_1$  及び  $R_3$  が  $CF_3$  であり、 $R_4$  が 3, 5 - ジメチル - 4 - イソオキサゾリル、又は 4 - メチル - 1, 2, 3 - チアジアゾール - 5 - イル、又は 4 - クロロフェニル、又は 4 - トリフルオロメトキシフェニルである場合；L が  $-NH-$  であり、 $R_4$  が Me であり、 $R_2$  が H であり、 $R_3$  が 4 - メチルスルホニルフェニルであり、及び  $R_1$  がトリフルオロメチル又はジフルオロメチルである場合；L が  $-NH-$  であり、 $R_1$  が CN であり、 $R_2$  が H であり、 $R_3$  が 4 - メチルスルホニルフェニルであり、及び  $R_4$  が 4 - メチルアミノフェニル又は 4 - エチルアミノフェニルである場合；L が  $-NH-$  であり、及び  $R_1$  及び  $R_3$  が Me であり、 $R_2$  が H であり、及び  $R_4$  が 4 - メトキシベンジル又は 4 - ニトロベンジルである場合；L が  $-NHC(O)NH-$  であり、 $R_1$  及び  $R_3$  が  $CF_3$  であり、 $R_2$  が H であり、及び  $R_4$  が 3, 5 - ジクロロフェニル、3, 5 - ジフルオロフェニル、又は  $n$  - プロピルである場合；L が  $-C(O)NH-$  であり、 $R_1$ 、 $R_3$  及び  $R_4$  が Me である場合；L が  $-NHCH(R_6)$

- であり、 $R_1$ 及び $R_3$ がMeであり、 $R_6$ がCN又はHであり、及び $R_4$ が4-メトキシフェニル又は4-ニトロフェニルである場合；Lが-NHC(O)-又は-NH-であり、 $R_2$ がHであり、 $R_4$ が $C_{1-6}$ アルキル又は分岐アルキルであり、 $R_1$ 又は $R_3$ のいずれかが $CF_3$ 、ハロゲン、ジメチルアミノメチル、CN、 $C_{1-4}$ アルキルチオ、又は $CO_2R_5$ であり、もう一方の $R_1$ 又は $R_3$ が置換又は非置換フェニル又はヘテロ環式環である場合を除く。)

#### 【請求項2】

$R_1$ が、直鎖、分岐又はシクロ- $C_{3-8}$ アルキル、アルケニル、又はアルキニル； $C_{1-3}$ アルキルオキシアルキル、 $C_{1-5}$ アルキルオキシ、 $C_{1-3}$ アルキルチオアルキル、 $C_{1-5}$ アルキルチオ、 $CF_3$ ；ハロゲン、 $C_{1-4}$ アルキル、CN、アルコキシ又は $Me_2N$ で置換されているいてもよい、ヘテロ環式基又はアリールであり；

$R_2$ がHであり；及び

$R_3$ がハロゲン、Me、Et、 $CF_3$ 、CN、シクロプロピル、ビニル、SMe、OMe；ハロゲン、 $C_{1-4}$ アルキル、CN、アルコキシ又は $Me_2N$ により置換されているいてもよいヘテロ環式基又はアリールであり、

Lが-NHC(O)-、-NH-、-NHC(O)NH、-C(O)NH、又は-NHCH( $R_6$ )-( $R_6$ はH、 $C_{1-4}$ アルキル、又はCNである)であり、及び

$R_4$ が、一以上のハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、又は $R_7$ ( $R_7$ は、OH、CN、-COO-低級アルキル、-CONH-低級アルキル、-CON(低級アルキル)<sub>2</sub>、ジアルキルアミノ、又はヘテロ環式基により置換されているいてもよい $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{1-6}$ アルキルオキシアルキル、 $C_{1-6}$ アルキルチオアルキル、又は $C_{2-6}$ アルキニルである)により置換されているいてもよい、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルキルオキシアルキル、 $C_{1-4}$ アルキルチオアルキル、シクロヘキシル、シクロペンチル、インダニル、インドリル、フェニル、チエニル、ナフチル、イソオキサゾリル又はピリジル； $CO_2R_7$ 、-N( $R_7$ )<sub>2</sub>、-NH( $R_7$ )、-C(O) $R_7$ 、-OR<sub>7</sub>、S(O)<sub>n</sub> $R_7$ (nは0、1又は2である)-SO<sub>2</sub>NHR<sub>7</sub>、-SO<sub>2</sub>N( $R_7$ )<sub>2</sub>である、

請求項1記載の化合物。

#### 【請求項3】

$R_1$ がEt、i-Pr、n-Pr、t-Bu、シクロペンチル、 $CF_3$ 、-OEt、MeOCH<sub>2</sub>-、2-又は3-テトラヒドロフラニル、2-、3-、又は4-ピリジル、2-フラニル、又は2-チアゾリルであり；

$R_2$ がHであり；

$R_3$ がCN、 $CF_3$ 、Cl、Me、Et、SMe、シクロプロピル、ビニル、又は2-フラニルであり；

LがNHC(O)-、-NH-又はNHCH<sub>2</sub>-であり；及び

$R_4$ が、 $C_{1-3}$ アルキル、クロロ、フルオロ、 $CF_3$ 、OC<sub>1-4</sub>アルキル、OC<sub>3-5</sub>アルケニル、CO<sub>2</sub>C<sub>1-2</sub>アルキル、SMe、CN、NO<sub>2</sub>、NMe<sub>2</sub>及びO(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> $R_{13}$ (pは3又は4であり、 $R_{13}$ はCN、CO<sub>2</sub>Me、2-(1,3-ジオキサニル)、OH、又はOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>である)から選ばれる1~3の基により置換されているいてもよいフェニル環；Cl、Br、Me、CN、 $CF_3$ 、OCF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、又はO(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> $R_{13}$ (pは3又は4であり、 $R_{13}$ はCN、CO<sub>2</sub>Me、2-(1,3-ジオキサニル)、OH、又はOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>である)から選ばれる1~3の基により置換されているいてもよい、1-若しくは2-インダニル、2-テトラヒドロピラニル、又は2-チエニル、3-フラニル、3-若しくは4-ピリジル、4-イソオキサゾリル、1-イソキノリニル、2-インドリル、2-ベンゾチエニル及び4-ピラゾリルからなる群から選ばれるヘテロ環； $C_{5-6}$ アルキル、 $C_{5-6}$ シクロアルキル、又はシクロヘキセニルである；

請求項1記載の化合物。

#### 【請求項4】

$R_1$ がi-Pr、 $CF_3$ 、3-ピリジル又は4-ピリジルであり；

$R_2$ がHであり；

$R_3$ がCN、 $CF_3$ 、Cl、Me、SMe又はEtであり；

LがNHCO-、-NH-又はNHCH<sub>2</sub>-であり；及び

$R_4$ が、 $O(CH_2)_3R_{13}$  ( $R_{13}$ はCN、OH又は2-(1,3-ジオキサニル)である)により置換されていてもよいフェニル環； $OC_{3-4}$ アルキル、 $O(CH_2)_4OH$ 、1-ペンテニル；Me、Cl、F及びCNから選ばれる1～3つの基；6位で $O(CH_2)_2OEt$ 又は $O(CH_2)_3R_{13}$  ( $R_{13}$ はCN、OH又は2-(1,3-ジオキサニル)である)により置換されていてもよい3-ピリジル；塩素により置換されていてもよい4-ピリジニル；Me又はBrにより置換されていてもよい2-チエニル；3,5-ジメチル-4-イソオキサゾリル、1-メチル-2-インドリル、シクロペンチル、シクロヘキシル、1-インダニル又はn-ペンチル-3-イルである、請求項1記載の化合物。

【請求項5】 以下からなる群から選ばれる化合物：

N-[4-(5-エチル-3-ピリジン-3-イル-ピラゾール-1-イル)フェニル]ピリジン-3-カルボキサミド；

(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-[4-(5-エチル-3-ピリジン-3-イル-ピラゾール-1-イル)フェニル]アミン；

(2-メチルベンジル)-[4-(5-エチル-3-ピリジン-3-イル-ピラゾール-1-イル)フェニル]アミン；

[6-(3-シアノプロポキシ)ピリジン-3-イルメチル]-[4-(5-シアノ-3-ピリジン-3-イル-ピラゾール-1-イル)フェニル]アミン；

[6-(3-[1,3]ジオキサラン-2-イルプロポキシ)ピリジン-3-イルメチル]-[4-(5-シアノ-3-ピリジン-3-イル-ピラゾール-1-イル)フェニル]アミン；

N-[4-(5-エチル-3-ピリジン-3-イル-ピラゾール-1-イル)フェニル]-1-メチルインドール-2-カルボキサミド；

(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-[4-(5-シアノ-3-ピリジン-3-イル-ピラゾール-1-イル)フェニル]アミン；

[4-(5-シアノ-3-ピリジン-3-イル-ピラゾール-1-イル)フェニル]-(2,6-ジメチルベンジル)-アミン；

(2-クロロ-6-メチルベンジル)-[4-(5-シアノ-3-ピリジン-3-イル-ピラゾール-1-イル)フェニル]アミン；

[4-(5-シアノ-3-ピリジン-3-イル-ピラゾール-1-イル)フェニル]-(2-インダニルメチル)アミン；

[4-(5-エチル-3-ピリジン-3-イル-ピラゾール-1-イル)フェニル]-(2-インダニルメチル)アミン；

[4-(5-エチル-3-ピリジン-3-イル-ピラゾール-1-イル)フェニル]-(2-フルオロ-6-メチルベンジル)アミン；

4-(3-シアノプロポキシ)-N-[4-(5-シアノ-3-ピリジン-3-イル-ピラゾール-1-イル)フェニル]ベンズアミド；

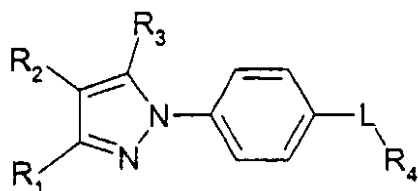
N-[4-(5-シアノ-3-ピリジン-3-イル-ピラゾール-1-イル)フェニル]-4-(3-[1,3]ジオキソラン-2-イル-プロボキシ)ベンズアミド；

[4-(3-シアノプロボキシ)ベンジル]-[4-(5-エチル-3-ピリジン-3-イル-ピラゾール-1-イル)フェニル]アミン；及び

[4-(3-シアノプロボキシ)ベンジル]-[4-(5-シアノ-3-ピリジン-3-イル-ピラゾール-1-イル)フェニル]アミン。

【請求項6】 治療上有効な量の式Iの化合物を含む、炎症性疾患を治療するための医薬組成物。

【化2】



(式中、

$R_1$ 及び $R_3$ は同じでも異なっても良く、それぞれ、OH、CN又はメトキシにより置換されていてもよい、 $CF_3$ 、ハロゲン、CN、 $C_{1-8}$ アルキル又は分岐アルキル又は $C_{1-8}$ アルケニル又は分岐アルケニル又は $C_{3-8}$ シクロアルキル；カルボ環式基又はヘテロ環式基により置換されていてもよい、 $C_{1-8}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ アルキルオキシアルキル、 $C_{1-8}$ アルキルチオ、 $C_{1-4}$ アルキルチオアルキル、 $C_{1-8}$ ジアルキルアミノ、 $C_{1-4}$ ジアルキルアミノアルキル、 $CO_2R_5$  ( $R_5$ は $C_{1-4}$ アルキル又は $C_{1-4}$ アルケニルである)；ハロゲン、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルケニル、CN、 $Me_2N$ 、 $CO_2Me$ 、OMe、アリール、ヘテロ環式基又は $R_5$ により置換されていてもよい、安定な結合を形成するいずれかの位置でピラゾールに結合しているアリール又はヘテロ環式基であり、

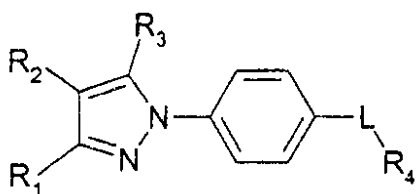
$R_2$ はH、ハロゲン、又はメチルであり、

Lは、-NHC(O)-、-NHC(O)O-、-NHC(O)C(O)-、-NHC(S)-、-NH-、-NHC(O)NH、NHC(S)NH、NHCH<sub>2</sub>、-NHCH( $R_6$ )- ( $R_6$ は、ハロゲン、 $C_{1-4}$ アルキル、CN、 $Me_2N$ 、 $CO_2Me$ 又はOMeにより置換されていてもよい、H、CN、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキルオキシアルキル $C_{1-6}$ アルキチオアルキル、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニルアルキル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、又はヘテロ環式基又はアリールである)、或いは-NHC( $R_6$ )-低級アルキルであり、

$R_4$ は、一以上のハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、又は $R_7$  ( $R_7$ は、ハロゲン、OH、アルキルオキシ、CN、COO-低級アルキル、-CONH-低級アルキル、-CON(低級アルキル)<sub>2</sub>、ジアルキルアミノ、フェニル又はヘテロ環式基により置換されていてもよい、フェニル、ヘテロ環式基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{1-6}$ アルキルオキシアルキル、 $C_{1-6}$ アルキルチオアルキル、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニルアルキル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアルキル又は $C_{2-6}$ アルキニルである)により置換されていてもよい、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ アルキルオキシ、 $C_{1-8}$ アルキルチオ、 $C_{1-8}$ アルキルアミノ、 $C_{1-4}$ アルコキシアルキル、 $C_{1-4}$ アルキルチオアルキル、 $C_{1-4}$ アルキルアミノアルキル、 $C_{1-4}$ ジアルキルアミノアルキル、カルボ環式基又はヘテロ環式基； $CO_2R_7$ 、-N( $R_7$ )<sub>2</sub>、-NH( $R_7$ )、-C(O) $R_7$ 、-OR<sup>7</sup>、S(O)<sub>n</sub>R (nは0、1又は2である)、-SO<sub>2</sub>NHR<sub>7</sub>、-SO<sub>2</sub>N( $R_7$ )<sub>2</sub>である。)

【請求項7】 治療上有効な量の式Iの化合物を含む、自己免疫疾患を治療するための医薬組成物。

【化3】



(式中、 $R_1$ 及び $R_3$ は同じでも異なっても良く、それぞれ、OH、CN又はメトキシにより置換されていてもよい、 $CF_3$ 、ハロゲン、CN、 $C_{1-8}$ アルキル又は分岐アルキル又は $C_{1-8}$ アルケニル又は分岐アルケニル又は $C_{3-8}$ シクロアルキル；カルボ環式基又はヘテロ環式基により置換されていてもよい、 $C_{1-8}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ アルキルオキシアルキル、 $C_{1-8}$ アルキルチオ、 $C_{1-4}$ アルキルチオアルキル、 $C_{1-8}$ ジアルキルアミノ、 $C_{1-4}$ ジアルキルアミノアルキル、 $CO_2R_5$  ( $R_5$ は $C_{1-4}$ アルキル又は $C_{1-4}$ アルケニルである)；ハロゲン、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルケニル、CN、 $Me_2N$ 、 $CO_2Me$ 、OMe、アリール、ヘテロ環式基又は $R_5$ により置換されていてもよい、安定な結合を形成するいずれかの位置でピラゾールに結合しているアリール又はヘテロ環式基であり；

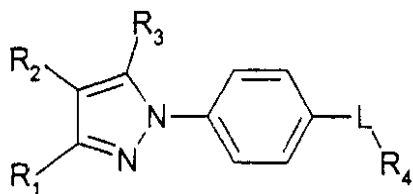
$R_2$ は、H、ハロゲン、又はメチルであり、

Lは、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-NHC(O)C(O)-$ 、 $-NHC(S)-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHC(O)NH$ 、 $NHC(S)NH$ 、 $NHCH_2$ 、 $-NHCH(R_6)-$  ( $R_6$ は、ハロゲン、 $C_{1-4}$ アルキル、CN、 $Me_2N$ 、 $CO_2Me$ 又はOMeにより置換されていてもよい、H、CN、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキルオキシアルキル、 $C_{1-6}$ アルキチオアルキル、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニルアルキル、 $C_{1-6}$ アルキスルホニルアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、又はヘテロ環式基又はアリールである)、或いは $-NHC(R_6)-$  低級アルキルであり、

$R_4$ は、一以上のハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $SO_2NH_2$ 、又は $R_7$  ( $R_7$ は、ハロゲン、OH、アルキルオキシ、CN、 $COO-$  低級アルキル、 $-CONH-$  低級アルキル、 $-CON$  (低級アルキル) $_2$ 、ジアルキルアミノ、フェニル又はヘテロ環式基により置換されていてもよい、フェニル、ヘテロ環式基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{1-6}$ アルキルオキシアルキル、 $C_{1-6}$ アルキルチオアルキル、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニルアルキル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアルキル又は $C_{2-6}$ アルキニルである)により置換されていてもよい、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ アルキルオキシ、 $C_{1-8}$ アルキルチオ、 $C_{1-8}$ アルキルアミノ、 $C_{1-4}$ アルコキシアルキル、 $C_{1-4}$ アルキルチオアルキル、 $C_{1-4}$ アルキルアミノアルキル、 $C_{1-4}$ ジアルキルアミノアルキル、カルボ環式基又はヘテロ環式基； $CO_2R_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-NH(R_7)$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-OR^7$ 、 $S(O)_nR_7$  ( $n$ は0、1又は2である)、 $-SO_2NHR_7$ 、 $-SO_2N(R_7)_2$ である。)

【請求項8】 治療上有効な量の式Iの化合物を含む、過剰のIL-2生産が寄因する疾患を治療するための医薬組成物。

#### 【化4】



(式中、

$R_1$ 及び $R_3$ は同じでも異なっても良く、それぞれ、OH、CN又はメトキシにより置換されていてもよい、 $CF_3$ 、ハロゲン、CN、 $C_{1-8}$ アルキル又は分岐アルキル又は $C_{1-8}$ アルケニル又は分岐アルケニル又は $C_{3-8}$ シクロアルキル；カルボ環式基又はヘテロ環式基により置換されていてもよい、 $C_{1-8}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ アルキルオキシアルキル、 $C_{1-8}$ アルキルチオ、 $C_{1-4}$ アルキルチオアルキル、 $C_{1-8}$ ジアルキルアミノ、 $C_{1-4}$ ジアルキルアミノアルキル、 $CO_2R_5$  ( $R_5$ は $C_{1-4}$ アルキル又は $C_{1-4}$ アルケニルである)；ハロ

ゲン、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルケニル、 $CN$ 、 $Me_2N$ 、 $CO_2Me$ 、 $OMe$ 、アリール、ヘテロ環式基又は $R_5$ により置換されていてもよい、安定な結合を形成するいずれかの位置でピラゾールに結合しているアリール又はヘテロ環式基であり、

$R_2$ は $H$ 、ハロゲン、又はメチルであり、

$L$ は、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-NHC(O)C(O)-$ 、 $-NHC(S)-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHC(O)NH$ 、 $NHC(S)NH$ 、 $NHCH_2$ 、 $-NHCH(R_6)-$  ( $R_6$ は、ハロゲン、 $C_{1-4}$ アルキル、 $CN$ 、 $Me_2N$ 、 $CO_2Me$ 又は $OMe$ により置換されていてもよい、 $H$ 、 $CN$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキルオキシアルキル、 $C_{1-6}$ アルキチオアルキル、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニルアルキル、 $C_{1-6}$ アルキスルホニルアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、又はヘテロ環式基又はアリールである)、或いは $-NHC(R_6)-$  低級アルキルであり、

$R_4$ は、一以上のハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $SO_2NH_2$ 、又は $R_7$  ( $R_7$ は、ハロゲン、 $OH$ 、アルキルオキシ、 $CN$ 、 $COO-$  低級アルキル、 $-CONH-$  低級アルキル、 $-CON$  (低級アルキル) $_2$ 、ジアルキルアミノ、フェニル又はヘテロ環式基により置換されていてもよい、フェニル、ヘテロ環式基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{1-6}$ アルキルオキシアルキル、 $C_{1-6}$ アルキルチオアルキル、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニルアルキル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアルキル又は $C_{2-6}$ アルキニルである)により置換されていてもよい、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ アルキルオキシ、 $C_{1-8}$ アルキルチオ、 $C_{1-8}$ アルキルアミノ、 $C_{1-4}$ アルコキシアルキル、 $C_{1-4}$ アルキルチオアルキル、 $C_{1-4}$ アルキルアミノアルキル、 $C_{1-4}$ ジアルキルアミノアルキル、カルボ環式基又はヘテロ環式基； $CO_2R_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-NH(R_7)$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-OR_7$ 、 $S(O)_nR_7$  ( $n$ は0、1又は2である)、 $-SO_2NHR_7$ 、 $-SO_2N(R_7)_2$ である。)

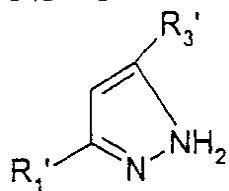
【請求項9】 請求項1記載の化合物及び医薬的に許容できる担体又はアジュバントを含有する医薬組成物。

【請求項10】 1-(4-ニトロフェニル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル。

【請求項11】 1-(4-ニトロフェニル)-3-(ピリジン-3-イル)-5-エチル-1H-ピラゾール。

【請求項12】 医薬化合物を製造するのに有用なピラゾール中間体の製造方法であって、3,5-二置換-1H-ピラゾールと、

【化5】



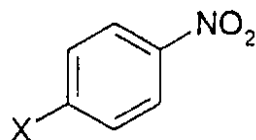
(式中、

$R_1'$ は、アルキルカルボニル又はエーテル $CH(R_a)OR_b$  ( $R_a$ は水素又はメチルであり、 $R_b$ は適当な保護基である)であり、及び

$R_3'$ は $C_{1-4}$ アルキルである)

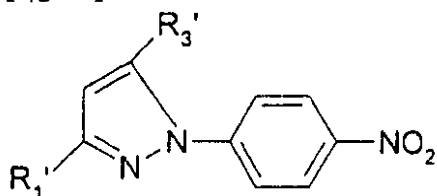
脱離基 $X$ で4位で置換したニトロベンゼンとを、

【化6】



塩基と共に溶媒中で、約75℃において約1時間反応させて、主生成物として1-(4-ニトロフェニル)-3,5-二置換-1H-ピラゾールを得、及び

## 【化 7】



微量生成物として異性体の1-(4-ニトロフェニル)-3,5-二置換-1H-ピラゾールを得る工程を含む前記製造方法。

【請求項 13】 医薬化合物を製造する際の間体として有用な3-アルキル-1-(4-アミノフェニル)-5-置換-1H-ピラゾールを製造する方法であって、

(a) 1-(4-ニトロフェニル)-3-[1-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)アルキル]-5-置換-1H-ピラゾールと酸とを溶媒中で反応させて、アルコール3-(1-ヒドロキシアルキル)-1-(4-ニトロフェニル)-5-置換-1H-ピラゾールを得る工程；

(b) 該アルコールを酸化剤で処理してケトン3-アルカノイル-1-(4-ニトロフェニル)-5-置換-1H-ピラゾールを得る工程；

(c) メチル-トリフェニルホスホニウムブロミドから誘導されるリンイリドによるウィッティッヒ反応を使用して、ケトンをおレフィン3-(1-アルキルビニル)-1-(4-ニトロフェニル)-5-置換-1H-ピラゾールに変換する工程；及び

(d) 該おレフィンを還元条件下で反応させて3-アルキル-1-(4-アミノフェニル)-5-置換-1H-ピラゾールを得る工程；

を含む前記製造方法。

【請求項 14】 医薬化合物を製造する際の間体として有用な5-シアノピラゾールを製造する方法であって、

(a) 3-アセチルピリジンとジエチルオキサレートとを、適当な溶媒中、塩基の存在下で反応させて2,4-ジオキソ-4-ピリジン-3-イル酪酸エチルエステルを得る工程；

(b) 該エステルとヒドラジンとを適当な溶媒中で縮合させて3,5-二置換ピラゾール, 3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチルエステルを形成する工程；

(c) 該3,5-二置換ピラゾールエチルエステルと適当な塩基とを、適当な溶媒中で反応させてピラゾールの1位でアニオンを形成する工程；

(d) 得られた1位にアニオンを有するピラゾールとフルオロニトロベンゼンとを反応させて、1-ニトロフェニル-3,5-二置換ピラゾールエチルエステル, 1-(4-ニトロフェニル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチルエステルを製造する工程；

(e) 1-ニトロフェニル-3,5-二置換ピラゾールエチルエステルを適当な溶媒中で適当な塩基により加水分解して、1-ニトロフェニル-3,5-二置換ピラゾールカルボン酸, 1-(4-ニトロフェニル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を形成する工程；

(f) 1-ニトロフェニル-3,5-二置換ピラゾールカルボン酸と適当なクロロホルメートとを適当な塩基の存在下で反応させ、次いで水酸化アンモニウムを添加することにより、1-ニトロフェニル-3,5-二置換ピラゾールカルボキシアミド, 1-(4-ニトロフェニル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシアミドを形成する工程；及び

(g) 得られたカルボキシアミドを適当な溶媒中で適当な脱水剤により脱水することにより、1-ニトロフェニル-3,5-二置換ピラゾールカルボニトリル, 1-(4-ニトロフェニル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボニトリルを提供する工程；

を含む前記製造方法。