

【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 0 7 D 231/12	(2006.01)
A 6 1 K 31/415	(2006.01)
A 6 1 K 31/4155	(2006.01)
A 6 1 K 31/4184	(2006.01)
A 6 1 K 31/422	(2006.01)
A 6 1 K 31/423	(2006.01)
A 6 1 K 31/427	(2006.01)
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)
A 6 1 K 31/454	(2006.01)
A 6 1 K 31/4709	(2006.01)
A 6 1 K 31/4725	(2006.01)
A 6 1 K 31/496	(2006.01)
A 6 1 K 31/497	(2006.01)
A 6 1 K 31/498	(2006.01)
A 6 1 K 31/501	(2006.01)
A 6 1 K 31/502	(2006.01)
A 6 1 K 31/506	(2006.01)
A 6 1 K 31/517	(2006.01)
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)
A 6 1 P 29/00	(2006.01)
A 6 1 P 43/00	(2006.01)
C 0 7 D 231/14	(2006.01)
C 0 7 D 231/16	(2006.01)
C 0 7 D 231/38	(2006.01)
C 0 7 D 401/04	(2006.01)
C 0 7 D 401/10	(2006.01)
C 0 7 D 401/12	(2006.01)
C 0 7 D 401/14	(2006.01)
C 0 7 D 403/12	(2006.01)
C 0 7 D 405/04	(2006.01)
C 0 7 D 405/12	(2006.01)
C 0 7 D 405/14	(2006.01)
C 0 7 D 409/04	(2006.01)
C 0 7 D 409/12	(2006.01)
C 0 7 D 409/14	(2006.01)
C 0 7 D 413/12	(2006.01)
C 0 7 D 413/14	(2006.01)
C 0 7 D 417/12	(2006.01)
C 0 7 D 417/14	(2006.01)
C 0 7 D 495/04	(2006.01)

【F I】

C 0 7 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

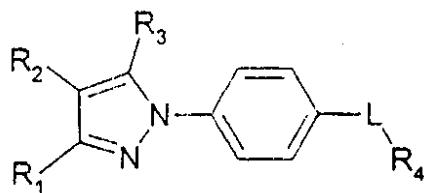
【補正方法】変更

【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、同じでも異なっていても良く、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、 $-NHCO(O)-$ 、 $-NHCO(O)O-$ 、 $-NHCO(O)C(O)-$ 、 $-NHCS-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHCO(O)NH$ 、 $NHCSNH$ 、 $NHCH_2$ 、 $-NHCH(R_6)-$ （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 $-NHCO(R_6)-$ 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 $-NHCO(O)-$ 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 、C1、メチルチオ又はエトキシである場合； L が $-NHCO(O)-$ 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 $-NHCO(O)-$ 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 $-NHCO(O)NH-$ 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、R₁及びR₃がMeであり、R₆がCN又はHであり、及びR₄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、R₂がHであり、R₄がC₁₋₆アルキル又は分岐アルキルであり、R₁又はR₃のいずれかがCF₃、ハロゲン、ジメチルアミノメチル、CN、C₁₋₄アルキルチオ、又はCO₂R₅であり、もう一方のR₁又はR₃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】

R₁が、直鎖、分岐又はシクロ-C₃₋₈アルキル、アルケニル、又はアルキニル；C₁₋₃アルキルオキシアルキル、C₁₋₅アルキルオキシ、C₁₋₃アルキルチオアルキル、C₁₋₅アルキルチオ、CF₃；ハロゲン、C₁₋₄アルキル、CN、アルコキシ又はMe₂Nで置換されてもよい、ヘテロ環式基又はアリールであり；

R₂がHであり；及び

R₃がハロゲン、Me、Et、CF₃、CN、シクロプロピル、ビニル、SM₂、OMe；ハロゲン、C₁₋₄アルキル、CN、アルコキシ又はMe₂Nにより置換され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(R₆)-（R₆はH、C₁₋₄アルキル、又はCNである）であり、及び

R₄が、一以上のハロゲン、-CN、-NO₂、SO₂NH₂、又はR₇（R₇は、OH、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、又はヘテロ環式基により置換されてもよいC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₁₋₆アルキルオキシアルキル、C₁₋₆アルキルチオアルキル、又はC₂₋₆アルキニルである）により置換されてもよい、C₁₋₆アルキル、C₁₋₄アルキルオキシアルキル、C₁₋₄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；CO₂R₇、-N(R₇)₂、-NH(R₇)、-C(O)R₇、-OR₇、S(O)_nR₇（nは0、1又は2である）-SO₂NHR₇、-SO₂N(R₇)₂である、

請求項1記載の化合物。

【請求項3】

R₁がEt、i-Pr、n-Pr、t-Bu、シクロペンチル、CF₃、-OEt、MeOC₂H₂-、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；

R₂がHであり；

R₃がCN、CF₃、Cl、Me、Et、SM₂、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NHC₂H₂-であり；及び

R₄が、C₁₋₃アルキル、クロロ、フルオロ、CF₃、OC₁₋₄アルキル、OC₃₋₅アルケニル、CO₂C₁₋₂アルキル、SM₂、CN、NO₂、NMe₂及びO(CH₂)_pR₁₃（pは3又は4であり、R₁₃はCN、CO₂Me、2-（1,3-ジオキソラニル）、OH、又はOC₆H₅である）から選ばれる1~3の基により置換されてもよいフェニル環；C₁、Br、Me、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、又はO(CH₂)_pR₁₃（pは3又は4であり、R₁₃はCN、CO₂Me、2-（1,3-ジオキソラニル）、OH、又はOC₆H₅である）から選ばれる1~3の基により置換されてもよい、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；C₅₋₆アルキル、C₅₋₆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】

R₁がi-Pr、CF₃、3-ピリジル又は4-ピリジルであり；

R₂がHであり；

R_3 が CN 、 CF_3 、 Cl 、 Me 、 SMe 又は Et であり；
 L が $NHC(O)-$ 、 $-NH-$ 又は $NHC(H_2)-$ であり；及び
 R_4 が、 $O(CH_2)_3R_{13}$ (R_{13} は CN 、 OH 又は $2-(1,3-$ ジオキソラニル) 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 $2-(1,3-$ ジオキソラニル) 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 - ペント - 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：

$N-[4-(5-Et-3-Pyridin-3-yl-Pyrazole-1-yl)Phenyl]Pyridin-3-Carbonyl$ アミド；

(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]ジオキソラン-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；

$N-[4-(5-Et-3-Pyridin-3-yl-Pyrazole-1-yl)Phenyl]-1-Methylindole-2-Carbonyl$ アミド；

(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)- $N-[4-(5-シアノ-3-ピリジン-3-イル-ピラゾール-1-イル)フェニル]Benzimidazole$ ；

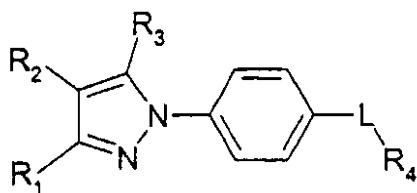
N-[4-(5-シアノ-3-ピリジン-3-イル-ピラゾール-1-イル)フェニル]-4-(3-[1,3]ジオキソラン-2-イル-プロポキシ)ベンズアミド；

[4-(3-シアノプロポキシ)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-シアノプロポキシ)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、

R₁及びR₃は同じでも異なっていても良く、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、CF₃、ハロゲン、CN、C₁₋₈アルキル又は分岐アルキル又はC₁₋₈アルケニル又は分岐アルケニル又はC₃₋₈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、C₁₋₈アルコキシ、C₁₋₄アルキルオキシアルキル、C₁₋₈アルキルチオ、C₁₋₄アルキルチオアルキル、C₁₋₈ジアルキルアミノ、C₁₋₄ジアルキルアミノアルキル、CO₂R₅ (R₅はC₁₋₄アルキル又はC₁₋₄アルケニルである)；ハロゲン、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルケニル、CN、Me₂N、CO₂Me、OMe、アリール、ヘテロ環式基又はR₅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、

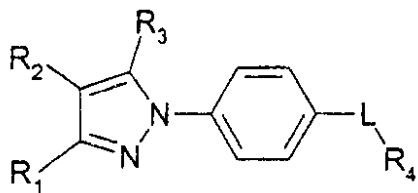
R₂はH、ハロゲン、又はメチルであり、

Lは、-NHC(O)-、-NHC(O)O-、-NHC(O)C(O)-、-NHC(S)-、-NH-、-NHC(O)NH、NHC(S)NH、NHC₂、-NHCH(R₆)-(R₆は、ハロゲン、C₁₋₄アルキル、CN、Me₂N、CO₂Me又はOMeにより置換されていてもよい、H、CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシアルキルC₁₋₆アルキチオアルキル、C₁₋₆アルキルスルフィニルアルキル、C₁₋₆アルキスルホニルアルキル、C₃₋₆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(R₆)-低級アルキルであり、

R₄は、一以上のハロゲン、-CN、-NO₂、SO₂NH₂、又はR₇(R₇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、C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₁₋₆アルキルオキシアルキル、C₁₋₆アルキルチオアルキル、C₁₋₆アルキルスルフィニルアルキル、C₁₋₆アルキルスルホニルアルキル又はC₂₋₆アルキニルである)により置換されていてもよい、C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルキルオキシ、C₁₋₈アルキルチオ、C₁₋₈アルキルアミノ、C₁₋₄アルコキシアルキル、C₁₋₄アルキルチオアルキル、C₁₋₄アルキルアミノアルキル、C₁₋₄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；CO₂R₇、-N(R₇)₂、-NH(R₇)、-C(O)R₇、-OR⁷、S(O)_nR(nは0、1又は2である)、-SO₂NHR₇、-SO₂N(R₇)₂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、R₁及びR₃は同じでも異なっていても良く、それぞれ、O H、C N又はメトキシにより置換されていてもよい、C F₃、ハロゲン、C N、C₁₋₈アルキル又は分岐アルキル又はC₁₋₈アルケニル又は分岐アルケニル又はC₃₋₈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、C₁₋₈アルコキシ、C₁₋₄アルキルオキシアルキル、C₁₋₈アルキルチオ、C₁₋₄アルキルチオアルキル、C₁₋₈ジアルキルアミノ、C₁₋₄ジアルキルアミノアルキル、C O₂R₅ (R₅はC₁₋₄アルキル又はC₁₋₄アルケニルである)；ハロゲン、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルケニル、C N、Me₂N、C O₂Me、OMe、アリール、ヘテロ環式基又はR₅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；

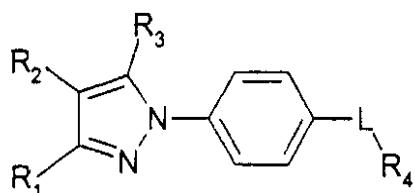
R₂は、H、ハロゲン、又はメチルであり、

Lは、-NHC(O)-、-NHC(O)O-、-NHC(O)C(O)-、-NHC(S)-、-NH-、-NHC(O)NH、NHC(S)NH、NHCH₂、-NHCH(R₆) (R₆は、ハロゲン、C₁₋₄アルキル、C N、Me₂N、C O₂Me又はOMeにより置換されていてもよい、H、C N、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシアルキルC₁₋₆アルキチオアルキル、C₁₋₆アルキルスルフィニルアルキル、C₁₋₆アルキスルホニルアルキル、C₃₋₆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(R₆)-低級アルキルであり、

R₄は、一以上のハロゲン、-C N、-NO₂、SO₂NH₂、又はR₇ (R₇は、ハロゲン、O H、アルキルオキシ、C N、C O O-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、C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₁₋₆アルキルオキシアルキル、C₁₋₆アルキルチオアルキル、C₁₋₆アルキルスルフィニルアルキル、C₁₋₆アルキルスルホニルアルキル又はC₂₋₆アルキニルである)により置換されていてもよい、C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルキルオキシ、C₁₋₈アルキルチオ、C₁₋₈アルキルアミノ、C₁₋₄アルコキシアルキル、C₁₋₄アルキルチオアルキル、C₁₋₄アルキルアミノアルキル、C₁₋₄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；C O₂R₇、-N(R₇)₂、-NH(R₇)、-C(O)R₇、-OR⁷、S(O)_nR₇ (nは0、1又は2である)、-SO₂NHR₇、-SO₂N(R₇)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、

R₁及びR₃は同じでも異なっていても良く、それぞれ、O H、C N又はメトキシにより置換されていてもよい、C F₃、ハロゲン、C N、C₁₋₈アルキル又は分岐アルキル又はC₁₋₈アルケニル又は分岐アルケニル又はC₃₋₈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、C₁₋₈アルコキシ、C₁₋₄アルキルオキシアルキル、C₁₋₈アルキルチオ、C₁₋₄アルキルチオアルキル、C₁₋₈ジアルキルアミノ、C₁₋₄ジアルキルアミノアルキル、C O₂R₅ (R₅はC₁₋₄アルキル又はC₁₋₄アルケニルである)；ハロ

ゲン、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルケニル、CN、Me₂N、CO₂Me、OMe、アリール、ヘテロ環式基又はR₅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、

R₂はH、ハロゲン、又はメチルであり、

Lは、-NHCO(=O)-、-NHCO(=O)O-、-NHCO(=O)C(=O)-、-NHCS(=S)-、-NH-、-NHCO(=O)NH、NHCS(=S)NH、NHCH₂、-NHCH(R₆)-（R₆は、ハロゲン、C₁₋₄アルキル、CN、Me₂N、CO₂Me又はOMeにより置換されていてもよい、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシアルキルC₁₋₆アルキチオアルキル、C₁₋₆アルキルスルフィニルアルキル、C₁₋₆アルキスルホニルアルキル、C₃₋₆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(R₆)-低級アルキルであり、

R₄は、一以上のハロゲン、-CN、-NO₂、SO₂NH₂、又はR₇（R₇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、C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₁₋₆アルキルオキシアルキル、C₁₋₆アルキルチオアルキル、C₁₋₆アルキルスルフィニルアルキル、C₁₋₆アルキルスルホニルアルキル又はC₂₋₆アルキニルである）により置換されていてもよい、C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルキルオキシ、C₁₋₈アルキルチオ、C₁₋₈アルキルアミノ、C₁₋₄アルコキシアルキル、C₁₋₄アルキルチオアルキル、C₁₋₄アルキルアミノアルキル、C₁₋₄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；CO₂R₇、-N(R₇)₂、-NH(R₇)、-C(O)R₇、-OR₇、S(O)nR₇（nは0、1又は2である）、-SO₂NHR₇、-SO₂N(R₇)₂である。）

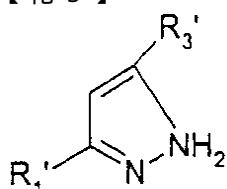
【請求項9】 請求項1記載の化合物及び医薬的に許容できる担体又はアジュバントを含有する医薬組成物。

【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つて、3,5-二置換-1H-ピラゾールと、

【化5】



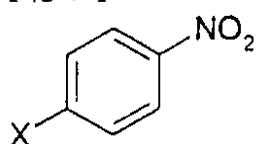
（式中、

R₁'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

R₃'はC₁₋₄アルキルである）

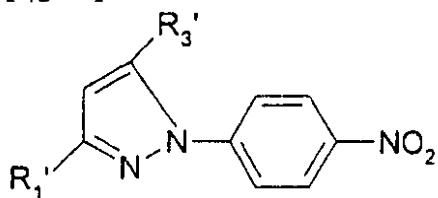
脱離基Xで4位で置換したニトロベンゼンとを、

【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中間体として有用な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プロミドから誘導されるリンイリドによるウイッティッヒ反応を使用して、ケトンをオレフィン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) 該オ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中間体として有用な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-イル酷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。