

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2014年2月6日(06.02.2014)



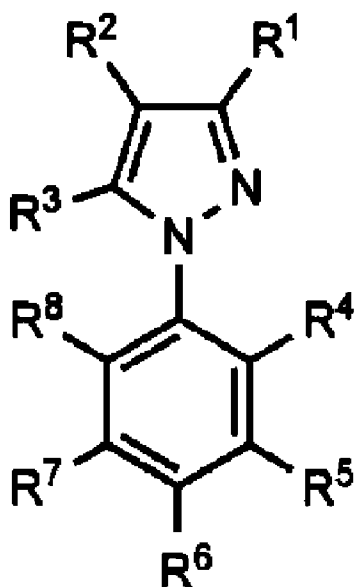
(10) 国際公開番号
WO 2014/021284 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/415 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01) A61P 31/10 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2013/070527
- (22) 国際出願日: 2013年7月30日(30.07.2013)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
PCT/JP2012/069285 2012年7月30日(30.07.2012) JP
- (71) 出願人: Meiji Seikaファルマ株式会社(MEIJISEIKA PHARMA CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1048002 東京都中央区京橋二丁目4番16号 Tokyo (JP). ニチバン株式会社(NICHIBAN COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒1128663 東京都文京区関口二丁目3番3号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 川原 康慈(KAWAHARA, Koji); 〒1128663 東京都文京区関口二丁目3番3号 ニチバン株式会社内 Tokyo (JP). 菅 紀子(KAN, Noriko); 〒1128663 東京都文京区関口二丁目3番3号 ニチバン株式会社内 Tokyo (JP). 野澤 信穂子(NOZAWA, Shihoko); 〒1128663 東京都文京区関口二丁目3番3号 ニチバン株式会社内 Tokyo (JP). 松尾 恭平(MATSUO, Kyohel); 〒1128663 東京都文京区関口二丁目3番3号 ニチバン株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人 津国, 外(TSUKUNI & ASSOCIATES et al.); 〒1000013 東京都千代田区霞が関3-7-1 霞が関東急ビル Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,

[続葉有]

(54) Title: ANTI-TRICHOPHYTIC ADHESIVE PATCH

(54) 発明の名称: 抗白癬菌症貼付剤



(57) Abstract: The present invention provides an adhesive patch for nails and/or skin, which has anti-trichophyton activity and high nail permeability. An adhesive patch for nails and/or skin for prophylaxis or treatment of trichophytosis, which contains a compound represented by general formula (I) or a salt thereof in an adhesive layer. (In the formula, R¹ represents a hydrogen atom, a C₁₋₆ alkyl group or a trifluoromethyl group; R² represents a hydrogen atom, a C₁₋₆ alkyl group, a halogen atom, a -COO(C₁₋₆ alkyl) group or a (CH₂)₁₋₃COOR group (wherein R represents a hydrogen atom or a C₁₋₆ alkyl group); R³ represents a hydrogen atom, a C₁₋₆ alkyl group, an amino group, a trifluoromethyl group or an OR group (wherein R represents a hydrogen atom or a C₁₋₆ alkyl group); R⁴ represents a hydroxyl group; R⁵ represents a hydrogen atom, a C₁₋₆ alkyl group, a hydroxyl group or a halogen atom; R⁶ represents a hydrogen atom, a C₁₋₆ alkyl group, a trifluoromethyl group, a halogen atom, an amino group, an -NR^aR^b group, a nitro group, a hydroxy C₁₋₆ alkyl group, a -CONR^aR^b group, a -COO(C₁₋₆ alkyl) group, a -COOH group, a -(CH₂)₁₋₃COOR group or an OR^a group (wherein R represents a hydrogen atom or a C₁₋₆ alkyl group; and R^a and R^b may be the same or different, and each represents a hydrogen atom, a C₁₋₆ alkyl group or a C₁₋₆ acyl group); R⁷ represents a hydrogen atom, a C₁₋₆ alkyl group, an -OR group (wherein R represents a hydrogen atom or a C₁₋₆ alkyl group) or a halogen atom; and R⁸ represents a hydrogen atom, a C₁₋₆ alkyl group, a hydroxyl group, an amino group or a nitro group.)

(57) 要約:

[続葉有]

(I)

WO 2014/021284 A1



MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

パ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

本発明により、抗白癬菌活性を有し、さらに高い爪透過性を有する爪および/または皮膚用貼付剤が提供される。粘着剤層に、一般式 (式中、 R^1 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、またはトリフルオロメチルを表し、 R^2 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 $-COO$ (C_{1-6} アルキル)、または $(CH_2)_{1-3}COOR$ (R は、水素原子または C_{1-6} アルキルを表す)を表し、 R^3 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、アミノ、トリフルオロメチル、または OR (R は、水素原子または C_{1-6} アルキルを表す)を表し、 R^4 は、水酸基を表し、 R^5 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、水酸基、またはハロゲンを表し、 R^6 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、トリフルオロメチル、ハロゲン、アミノ、 $-NR^aR^b$ 、ニトロ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 $-CONR^aR^b$ 、 $-COO$ (C_{1-6} アルキル)、 $-COOH$ 、 $-(CH_2)_{1-3}COOR$ 、または OR^a (R は、水素原子または C_{1-6} アルキルを表し、 R^a および R^b は、同一でも異なっていてもよく、水素原子、 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} アシルを表す)を表し、 R^7 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、 $-OR$ (R は、水素原子または C_{1-6} アルキルを表す)、またはハロゲンを表し、 R^8 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、水酸基、アミノ、またはニトロを表す。)で示される化合物またはその塩を含有する、白癬菌症の予防または治療用の爪および/または皮膚用貼付剤。

明 細 書

発明の名称：抗白癬菌症貼付剤

技術分野

[0001] 本発明は、抗白癬菌剤として好適な新規な2-(1H-ピラゾール-1-イル)フェノール誘導体またはその製薬学的に許容される塩を有効成分とする白癬菌症の予防または治療用の貼付剤に関する。

背景技術

[0002] 真菌症は、真菌がヒトや動物に感染することに起因する疾患である。ヒトにおける代表的な真菌症としてカンジダによるカンジダ症、クリプトコックスによるクリプトコックス症、アスペルギルスによるアスペルギルス症、接合菌による接合菌症、白癬菌による皮膚糸状菌症（白癬）などが知られている（病原真菌と真菌症（南山堂、改訂2版），p42-45；非特許文献1）。

[0003] 真菌症の病原菌の一つである白癬菌は、白癬の起因菌となりうる皮膚糸状菌であり、角質分解能という性質を持っている。この能力により皮膚、爪、毛髪に侵入し白癬を引き起こす（病原真菌と真菌症（南山堂、改訂2版），p184-187；非特許文献2）。

[0004] 爪白癬は、皮膚糸状菌により惹起される爪の疾患で、爪甲の混濁、肥厚、破壊、変形などの症状を伴う疾患である。現在、日本人の10人に1人、約1200万人の患者がいるといわれている。高齢者に多い疾患であり、今後更なる患者数の増加が懸念されるほか、糖尿病患者は罹患しやすいとの報告もあり、重篤な合併症を引き起こす可能性も指摘されている。

[0005] 現在の日本における爪真菌症の治療方法としては、抗真菌剤（イトラコナゾールおよびテルビナフィン等）の内服薬しか承認されていない。しかし、内服の抗真菌剤は薬物相互作用、肝障害、長期投与による副作用が指摘されている。また、爪白癬の罹患率が高い高齢者、糖尿病患者等は、複数の薬剤を服用していることも多く、爪白癬治療のために抗真菌薬を経口投与することが難しいことも多い（Br. J. of Dermatol., vol.139(4), p665,1998年；

非特許文献3)。

- [0006] 外用抗白癬菌剤についてみると、外用の抗白癬菌剤に薬効を発揮させるためには、薬物自体が強い抗白癬菌活性を有することに加え、感染部位である表皮角質層および爪に、薬物濃度を高いレベルで到達させることが必要である。しかし、通常の皮膚真菌症に使用される外用抗真菌剤では、爪の角質や内部、爪床まで十分な濃度で到達することができず、十分な効果が得られていない。
- [0007] 海外ではアモロルフィンやシクロピロックスの外用ネイルラッカー剤が承認、使用されている。しかし爪への浸透性は非常に低く、さらに透過して爪母細胞へ到達することは期待できない。
- [0008] このため、爪白癬などの白癬菌症の外用貼付剤としては、強い抗白癬菌活性があるだけでなく、爪に対して高い透過性を有することが必要だが、そのような外用貼付剤はまだ見いだされていない。
- [0009] 一方、2-(1H-ピラゾール-1-イル)フェノール骨格を有する化合物としては、ピラゾール環の3位と5位にメチル基を有する2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノールが知られている(武田研究所年報(1963年)22, p27; 非特許文献4)。これらはヒト結核菌の増殖阻止を目的としている。しかし、非特許文献4には、2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール以外の2-(1H-ピラゾール-1-イル)フェノール化合物の開示はない。
- [0010] 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール以外には、2-(1H-ピラゾール-1-イル)フェノール骨格を有する化合物として2-(1H-ピラゾール-1-イル)フェノール、2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-1,4-ベンゼンジオール、2-(4-クロロ-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-1,4-ベンゼンジオールなどが知られている。これらは、各種化学反応や、電界発光素子化合物の原料(特許第4284169号:特許文献1)、光安定剤(スペイン公開公報第20158648号:特許文献2)などに利用されている。また、W02003/005999(特許文献3)においては、2-(5-アミノ-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-メチルフェノールの開示がある。

[0011] しかし、これら先行技術文献には2-(1H-ピラゾール-1-イル)フェノール骨格を有する化合物の抗白癬菌活性に関する示唆および開示はない。

先行技術文献

特許文献

[0012] 特許文献1：特許第4284169号

特許文献2：スペイン公開公報第20158648号

特許文献3：W02003/005999

非特許文献

[0013] 非特許文献1：病原真菌と真菌症（南山堂、改訂2版），p 42-45

非特許文献2：病原真菌と真菌症（南山堂、改訂2版），p 184-187

非特許文献3：Br. J. of Dermatol., vol.139(4), p665, 1998年

非特許文献4：武田研究所年報（1963年）22, p27

発明の開示

発明が解決しようとする課題

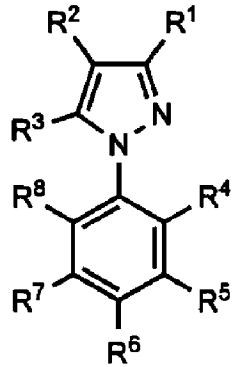
[0014] 上述したように、爪白癬などの表在性真菌症の外用貼付剤としては、抗真菌活性があるだけでなく、爪に対して高い透過性を有する外用貼付剤の開発が切望されている。従って、本発明の目的は、抗白癬菌活性を有し、さらに高い爪透過性を有する爪および／または皮膚用貼付剤を提供することである。

課題を解決するための手段

[0015] 本発明者らは、下記式（1）で示す2-(1H-ピラゾール-1-イル)フェノール骨格を有する化合物またはその塩を粘着剤層に含有させた貼付剤が、高い爪透過性および貯留性を有していることを見出し、これらの知見に基づいて本発明を完成させた。

[0016] すなわち、本発明は、粘着剤層に、一般式

[化1]



(I)

(式中、

R^1 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、またはトリフルオロメチルを表し、

R^2 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 $-COO$ (C_{1-6} アルキル)、または $(CH_2)_{1-3}COOR$ (R は、水素原子または C_{1-6} アルキルを表す)を表し、

R^3 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、アミノ、トリフルオロメチル、または OR (R は、水素原子または C_{1-6} アルキルを表す)を表し、

R^4 は、水酸基を表し、

R^5 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、水酸基、またはハロゲンを表し、

R^6 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、トリフルオロメチル、ハロゲン、アミノ、 $-NR^aR^b$ 、ニトロ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 $-CONR^aR^b$ 、 $-COO$ (C_{1-6} アルキル)、 $-COOH$ 、 $-(CH_2)_{1-3}COOR$ 、または OR^a (R は、水素原子または C_{1-6} アルキルを表し、 R^a および R^b は、同一でも異なってもよく、水素原子、 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} アシルを表す)を表し、

R^7 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、 $-OR$ (R は、水素原子または C_{1-6} アルキルを表す)、またはハロゲンを表し、

R^8 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、水酸基、アミノ、またはニトロを表す。)で示される化合物またはその塩を含有する、白癬菌症の予防または治療

用の爪および／または皮膚用貼付剤に関する。

発明の効果

[0017] 本発明の貼付剤は、白癬菌に対して高い抗真菌活性を示すだけでなく、爪に対して高い透過性を有するため、白癬菌症、特に爪白癬の予防または治療用の爪および／または皮膚用貼付剤として有用である。

発明を実施するための最良の形態

[0018] 本明細書中で用いられる用語「C₁₋₆アルキル」、基の一部の「C₁₋₆アルキル」とは、炭素数1から6のアルキル基を表す。このアルキル基は、鎖状、分岐状、環状でもよい。例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどのC₁₋₆アルキル基、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルなどのC₃₋₆シクロアルキル基などが挙げられる。

[0019] 本明細書中で用いられる用語「C₁₋₆アシル」、基の一部の「C₁₋₆アシル」とは、炭素数1から6のアシル基を表す。このアシル基は、鎖状、分岐状、環状でもよい。例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなどが挙げられる。好ましくは、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリルなどが挙げられる。

[0020] 本明細書中で用いられる「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。

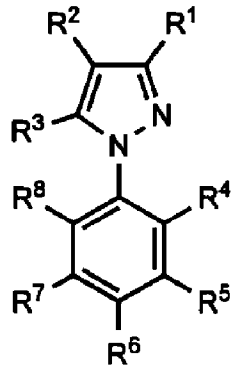
[0021] 本明細書中で用いられる基または基の一部である「-OR（Rは、水素原子またはC₁₋₆アルキルを表す）」は、水酸基、またはC₁₋₆アルキルオキシを表す。ここで、「C₁₋₆アルキル」は、前記「C₁₋₆アルキル」と同義である。

[0022] 本明細書中で用いられる基または基の一部である「-OR^a」においては、R^aは、水素原子、C₁₋₆アルキル、またはC₁₋₆アシルを表し、「-OR^a」は、水酸基、C₁₋₆アルキルオキシ、またはC₁₋₆アシルオキシを表す。ここで、「C₁₋₆アルキル」は、前記「C₁₋₆アルキル」と同義である。

[0023] 一般式（I）の化合物またはその塩、溶媒和物について

上述のとおり、本発明は、粘着剤層に、一般式

[化2]



(I)

で示される化合物またはその塩を含有する、白癬菌症の予防または治療用の爪および／または皮膚用貼付剤に関する。

[0024] 一般式 (I) 中、R¹は、水素原子、C₁₋₆アルキル、トリフルオロメチルを表し、好ましくは、水素原子、またはC₁₋₆アルキルであり、さらに好ましくはC₁₋₆アルキルである。R¹としては、具体的には、水素原子、メチル、エチルなどが挙げられる。

[0025] 一般式 (I) 中、R²は、水素原子、C₁₋₆アルキル、ハロゲン、-COO (C₁₋₆アルキル)、または-(CH₂)₁₋₃COOR (Rは、水素原子またはC₁₋₆アルキルを表す)を表し、好ましくは水素原子、C₁₋₆アルキル、またはハロゲンを表す。R²としては、具体的には、水素原子、メチル、エチル、プロピル、ブチル、塩素原子、または2-カルボキシエチルなどが挙げられる。

[0026] 一般式 (I) 中、R³は、水素原子、C₁₋₆アルキル、アミノ、トリフルオロメチル、-OR (Rは、水素原子またはC₁₋₆アルキルを表す)を表し、好ましくは水素原子、またはC₁₋₆アルキルを表し、更に好ましくはC₁₋₆アルキルを表す。R³としては、具体的には、メチル、またはエチルが挙げられる。

[0027] 一般式 (I) 中、R⁴は、水酸基を表す。

[0028] 一般式(1)中、 R^5 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、水酸基、またはハロゲンを表し、好ましくは水素原子を表す。

[0029] 一般式(1)中、 R^6 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、トリフルオロメチル、ハロゲン、アミノ、 $-NR^aR^b$ 、ニトロ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 $-CONR^aR^b$ 、 $-COO(C_{1-6}$ アルキル)、 $-COOH$ 、 $-(CH_2)_{1-3}COOR$ 、または OR^a (R は、水素原子または C_{1-6} アルキルを表し、 R^a および R^b は、同一でも異なっていてもよく、水素原子、 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} アシルを表す)を表し、好ましくは水素原子、 C_{1-6} アルキル、トリフルオロメチル、ハロゲン、アミノ、 $-NR^aR^b$ 、ニトロ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 $-CONR^aR^b$ 、 $-COOH$ 、または OR^a (R^a および R^b は、同一でも異なっていてもよく、水素原子、 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} アシルを表す)を表し、更に好ましくは、水素原子、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン、または OR^a (R^a は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} アシルを表す)を表す。 R^6 としては、具体的には、水素原子、メチル、エチル、メトキシ、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、水酸基、アセトキシ、アミノ、ニトロ、カルボキシル、ヒドロキシメチル、トリフルオロメチル、メチルアミノ、カルバモイル、または N 、 N -ジメチルカルバモイルが挙げられる。

[0030] R^7 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、 $-OR$ (R は、水素原子または C_{1-6} アルキルを表す)、またはハロゲンを表し、好ましくは水素原子を表す。

[0031] R^8 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、水酸基、アミノ、またはニトロを表し、好ましくは水素原子、 C_{1-6} アルキル、アミノ、またはニトロを表し、更に好ましくは水素原子を表す。 R^8 としては、具体的には水素原子、メチル、ニトロ、またはアミノが挙げられる。

[0032] 本発明の白癬菌症の予防または治療用の爪および／または皮膚用貼付剤においては、好ましい一般式(1)の化合物は、

R^1 が、水素原子または C_{1-6} アルキルであり、

R^2 が、水素原子、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン、または $-(CH_2)_{1-3}COOR$ (R は、水素原子または C_{1-6} アルキルを表す)であり、

R³が、水素原子、またはC₁₋₆アルキルであり、
R⁴が、水酸基であり、
R⁵が、水素原子であり、
R⁶が、水素原子、C₁₋₆アルキル、トリフルオロメチル、ハロゲン、アミノ、-NR^aR^b、ニトロ、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、-CONR^aR^b、-COOH、またはOR^a（R^aおよびR^bは同一でも異なっていてもよく、水素原子、C₁₋₆アルキル、またはC₁₋₆アシルを表す）を表し、
R⁷が、水素原子であり、
R⁸が、水素原子、C₁₋₆アルキル、アミノ、またはニトロである化合物である。

[0033] 本発明の白癬菌症の予防または治療用の爪および／または皮膚用貼付剤においては、より好ましい一般式（I）の化合物は、

R¹が、C₁₋₆アルキルであり、
R²が、水素原子、C₁₋₆アルキル、またはハロゲンであり、
R³が、C₁₋₆アルキルであり、
R⁴が、水酸基であり、
R⁵が、水素原子であり、
R⁶が、水素原子、C₁₋₆アルキル、ハロゲン、またはOR^a（R^aは、水素原子、C₁₋₆アルキル、またはC₁₋₆アシルを表す）を表し、
R⁷が、水素原子であり、
R⁸が、水素原子である化合物である。

[0034] 本発明の白癬菌症の予防または治療用の爪および／または皮膚用貼付剤においては、更に好ましい一般式（I）の化合物は、R¹が、C₁₋₆アルキルであり、R²が、水素原子であり、R³が、C₁₋₆アルキルであり、R⁴が、水酸基であり、R⁵が、水素原子であり、R⁶が、C₁₋₆アルキルであり、R⁷が、水素原子であり、R⁸が、水素原子である化合物である。

[0035] 本発明の白癬菌症の予防または治療用の爪および／または皮膚用貼付剤に含有される一般式（I）の化合物としては、下記の化合物を挙げることで

きる。

- 製造例1 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール
- 製造例2 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-4-フルオロフェノール
- 製造例3 2-(1H-ピラゾール-1-イル)フェノール
- 製造例4 2-(5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール
- 製造例5 2-(5-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール
- 製造例6 2-(3,5-ビストリフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール
- 製造例7 2-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール
- 製造例8 2-(5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール
- 製造例9 2-(3,4,5-トリメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール
- 製造例10 2-(5-アミノ-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール
- 製造例11 4-クロロ-2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール
- 製造例12 2-クロロ-6-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール
- 製造例13 2-(4-クロロ-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール
- 製造例14 2-(3,5-ジエチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール
- 製造例15 3-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼン-1,2-ジオール
- 製造例16 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼン-1,4-ジオール
- 製造例17 2-(4-エチル-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール
- 製造例18 5-フルオロ-2-(3,4,5-トリメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール
- 製造例19 2-(4-クロロ-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼン-1,4-ジオール
- 製造例20 4-フルオロ-2-(3,4,5-トリメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール
- 製造例21 2-(4-クロロ-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-フルオロフェノール

製造例22 1-(2-ヒドロキシフェニル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル

製造例23 3-(1-(2-ヒドロキシフェニル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)プロパン酸メチル

製造例24 2-(4-ブチル-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

製造例25 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-フルオロフェノール

製造例26 5-クロロ-2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

製造例27 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-ニトロフェノール

製造例28 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-ニトロフェノール

製造例29 3-(1-(2-ヒドロキシフェニル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)プロピオン酸

製造例30 5-クロロ-2-(3,4,5-トリメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

製造例31 5-アミノ-2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

製造例32 5-ニトロ-2-(3,4,5-トリメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

製造例33 4-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼン-1,3-ジオール

製造例34 5-アミノ-2-(3,4,5-トリメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

製造例35 4-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-ヒドロキシベンゼンカルボン酸メチル

製造例36 3-アミノ-2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

製造例37 4-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-ヒドロキシベンゼンカルボン酸

製造例38 4-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンズアミド

製造例39 4-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-ヒドロキシベンズアミド

- 製造例40 3-ヒドロキシ-4-(3,4,5-トリメチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼンカルボン酸
- 製造例41 3-ヒドロキシ-4-(3,4,5-トリメチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンズアミド
- 製造例42 4-(4-クロロ-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-ヒドロキシベンズアミド
- 製造例43 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼン-1,3-ジオール
- 製造例44 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-メチルフェノール
- 製造例45 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-メトキシフェノール
- 製造例46 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-メチルフェノール
- 製造例47 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-ヒドロキシメチルフェノール
- 製造例48 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-メチルアミノフェノール
- 製造例49 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-4-メチルフェノール
- 製造例50 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-トリフルオロメチルフェノール
- 製造例51 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-6-メチルフェノール
- 製造例52 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-エチルフェノール
- 製造例53 2-(4-フルオロ-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール
- 製造例54 5-ブromo-2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール
- 製造例55 5-ブromo-2-(4-クロロ-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール
- 製造例56 5-ブromo-2-(3,4,5-トリメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール
- 製造例57 4-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-ヒドロキシフェニルアセテート
- 製造例58 4-(4-クロロ-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-ヒドロキシ

フェニル アセテート

製造例59 3-ヒドロキシ-4-(3,4,5-トリメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル アセテート

製造例60 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-4-メトキシ-5-メチルフェノール

製造例61 4-クロロ-2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-メチルフェノール

製造例62 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-4,5-ジメチルフェノール

製造例63 4-(4-クロロ-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-ベンゼン-1,3-ジオール

[0036] なかでも、2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-メチルフェノールを好ましく挙げるができる。

[0037] 本発明の白癬菌症の予防または治療用の爪および／または皮膚用貼付剤に含有される一般式(1)の化合物は、塩としても使用することができる。このような塩としては、製薬学的に許容され得る任意の塩を用いることができ、具体的には、無機酸、有機酸または塩基から誘導される製薬学的に許容され得る塩を挙げることができる。「製薬学的に許容され得る塩」は、当業界で公知である。例えば、S. M. Bergeらが製薬学的に許容され得る塩について *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66 p.1以降(1977年)に詳細に記載している。代表的な酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩などの無機酸塩；酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、グルタル酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マンデル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、ニコチン酸塩、フタル酸塩などの有機カルボン酸塩；メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、2-ヒドロキシアタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩などの有機スルホン酸塩；アスパラギン酸塩、グルタミン

酸塩などの酸性アミノ酸塩などが挙げられるが、これらに限定されない。酸付加塩として好ましくは、塩酸、臭化水素酸、硫酸およびリン酸のような無機酸；およびシュウ酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸およびクエン酸のような有機酸との塩が挙げられる。さらに好ましくは、塩酸、臭化水素酸、硫酸およびメタンスルホン酸との塩が挙げられる。

[0038] 塩基付加塩は、本発明化合物の最終単離・精製過程にカルボン酸もしくはフェノール性水酸基含有部分を適当な塩基と反応させることによりその場で製造され得る。製薬学的に許容され得る塩としては、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩、アンモニウム塩、さらにはメチルアミン塩、ジメチルアミン塩、エチルアミン塩、ジエチルアミン塩、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、テトラメチルアンモニウム塩、テトラエチルアンモニウム塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、トリスヒドロキシメチルアミノメタン塩、ピペリジン塩、ピペラジン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N-ジベンジルエチレンジアミン塩などの有機塩基塩；アルギニン塩、リジン塩、オルニチン塩などの塩基性アミノ酸塩などが挙げられるが、これらに限定されない。塩基付加塩として好ましくは、ナトリウム、カリウム、カルシウム、エタノールアミンおよびトリスヒドロキシメチルアミノメタンとの付加塩が挙げられる。さらに好ましくは、ナトリウム、カリウムおよびトリスヒドロキシメチルアミノメタンとの付加塩が挙げられる。

[0039] さらに本発明の白癬菌症の予防または治療用の爪および／または皮膚用貼付剤に含有される一般式(1)の化合物は、溶媒和物の形態としても使用し得る。本明細書に使用される用語「溶媒和物」とは、溶質（本発明における、式(1)の化合物またはそれらの塩）と溶媒により形成される様々な化学量論の複合体を意味する。本発明の目的のためのかかる溶媒は、上記溶質の生物学的活性を妨害せず、製薬学的に許容される溶媒であることが好ましい。溶媒和物のための適当な溶媒の例としては、水、メタノール、エタノール

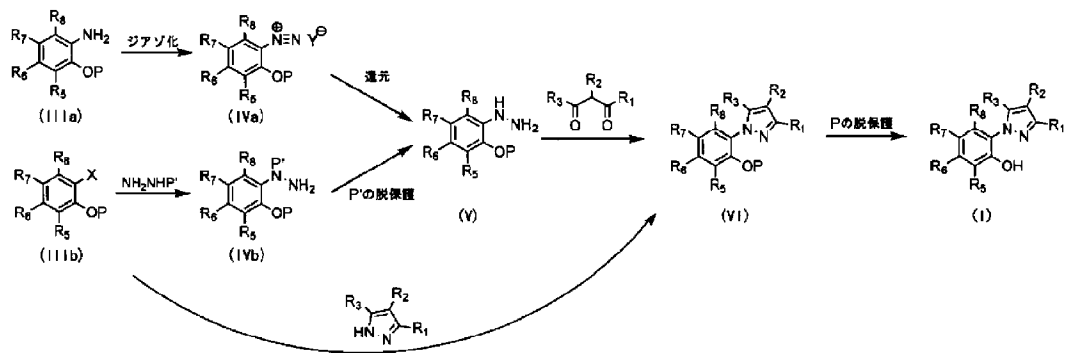
、エチレングリコール、プロピレングリコール、酢酸エチルおよび酢酸ブチルが挙げられるが、これらに限定されない。溶媒和物のための溶媒として、好ましくは、水、エタノールおよび酢酸エチルが挙げられる。

[0040] 一般式 (I) で表される化合物の製造方法

本発明の貼付剤に含有される一般式 (I) で表される2-(1H-ピラゾール-1-イル)フェノール誘導体は、任意の方法で合成することができるが、例えばスキーム 1 に示す方法またはこれに準じた方法によって合成することができる。なお、スキーム 1 中、化合物の各記号は、前述のとおりであり、P および P' は水素または適当な保護基を表し、X はハロゲンまたは適当なボロン酸基を表し、Y は反応に用いた酸の解離イオンを表す。本明細書中、「適当なボロン酸」とは、ボロン酸またはボロン酸エステルを表す。

[0041] [化3]

スキーム 1



[0042] 2-ヒドロキシアニリン誘導体 (IIIa) またはその塩からジアゾニウム化合物 (IVa) を経由してヒドラジン誘導体 (V) またはその塩を得る方法は、Organic Synthesis Collective Volume 1, p. 442-445、J.Org.Chem.、21巻、p. 394-399、1956年、W02007/083320、US6852890に記載の方法に準じて実施することが可能である。

[0043] ジアゾ化反応は、亜硝酸カリウム、亜硝酸カルシウム、亜硝酸銀、亜硝酸ナトリウム、亜硝酸バリウムなどの亜硝酸塩、ニトロシル硫酸または亜硝酸エチル、亜硝酸イソアミル、亜硝酸イソブチル、亜硝酸イソプロピル、亜硝酸tert-ブチル、亜硝酸n-ブチル、亜硝酸n-プロピルなどの亜硝酸エステルな

どを用いて行うことができる。好ましくは、亜硝酸ナトリウム、または亜硝酸イソアミル、亜硝酸tert-ブチルなどの亜硝酸エステルが挙げられる。

[0044] 保護基を用いる場合、脱保護以外の工程で不活性なものであれば何でもよく、PおよびP'としては例えばメチル基、イソプロピル基、アリル基、tert-ブチル基、メトキシメチル基、メチルチオメチル基、ベンジル基および9-アンスリルメチル基などのアルキル基、またはピバロイル基およびベンゾイル基などのアシル基、またはp-トルエンスルホニル基およびメタンスルホニル基などのスルホニル基が挙げられるが、これらに限定されるものではない。好ましい保護基としては、メチル基、p-トルエンスルホニル基およびメタンスルホニル基が挙げられる。

[0045] ジアゾ化反応に用いる試薬の量は、2-ヒドロキシアニリン誘導体(IIIa)に対し、1~10当量が好ましく、1~3当量がより好ましい。

[0046] 上記ジアゾ化反応は、亜硝酸塩を用いる場合、水、水と任意の割合で混和させた有機溶媒、例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール、酢酸、トリフルオロ酢酸、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメチルホルムアミドおよびジメチルスルホキシドを用いることができる。さらにこれらの溶媒を複数混和させて用いることもできる。好ましくは水、水-メタノール混液、水-メタノール-酢酸混液が挙げられる。さらに基質であるアニリン誘導体の溶解性を確保し、また、反応系内で亜硝酸を生じさせるため、ジアゾ化反応は酸性条件下で行われる。用いる酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、酢酸、トリフルオロ酢酸およびリン酸が挙げられる。好ましくは塩酸、酢酸およびトリフルオロ酢酸である。さらにはこれらの酸は溶媒と兼ねて使用することもできる。

[0047] 上記ジアゾ化反応は、亜硝酸エステルを用いる場合、メタノール、エタノール、メトキシエタノール、エトキシエタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノールおよび2-メチル-2-プロパノールのようなアルコール類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、メチル-tert-ブチルエーテル、ジフェニルエーテルおよび1,4-

ジオキサンのようなエーテル系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピルおよび酢酸ブチルのような酢酸エステル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセタミド、N-メチルピロリドンおよびジメチルスルホキシドのような非プロトン性溶媒、ジクロロメタン、クロロホルムおよび1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒を用いることができる。さらにこれらの溶媒を複数混和させて用いることもできる。好ましくはメタノール、エタノールおよびエタノール-ジエチルエーテルの混液である。

- [0048] 上記ジアゾ化反応の温度は、亜硝酸塩を用いる場合、亜硝酸エステルを用いる場合のどちらであっても -50°C ~ 50°C が好ましく、 -30°C ~ 10°C の間で行うことがより好ましい。さらに好ましくは -10°C から 5°C の間である。
- [0049] 上記ジアゾ化反応は、基質、反応条件により異なるが、5分から12時間、通常は3時間以内に完結することが多い。
- [0050] 上記ジアゾ化反応液中の、基質の濃度は特に限定されないが、 0.1mM ~ 10M の範囲で行うことができる。好ましくは、 1mM ~ 1M の範囲である。
- [0051] ジアゾニウム化合物 (IVa) からヒドラジン誘導体 (V) への還元については、塩化第一スズまたはその水和物、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、亜ジチオン酸塩、またはトリフェニルホスフィンなどを用いることができる (Organic Synthesis Collective Volume 1, p. 442-445, J. Org. Chem., 21巻, p. 394-399, 1956年, W02007/083320, US6852890, US2007/0105866, J. Am. Chem. Soc., 92巻, p. 853-859, 1970年)。好ましくは塩化第一スズ、亜ジチオン酸塩、または亜硫酸塩を用いる方法である。
- [0052] 上記還元反応は、ジアゾ化反応に引き続き行うことが可能である。すなわち一般的に不安定なジアゾニウム化合物を単離することなく、反応液中に還元試薬を加え、もしくは還元試薬の溶液中にジアゾ化反応液を加えることによりヒドラジン誘導体 (V) またはその塩を合成することが可能である。
- [0053] 上記還元剤の量としては、対応するジアゾニウム化合物に対し、1~30当量が好ましく、1~10当量がさらに好ましい。
- [0054] 上記還元反応に使用される溶媒は、ジアゾ化反応に用いられる溶媒と同一

でもよく、また、適宜追加することも可能であるが、ジアゾ化反応と同一である方が好ましい。

[0055] 上記還元反応の温度は、還元剤の種類によっても異なるが、 -50°C ~ 120°C が好ましく、 -10°C ~ 70°C の間で行うことがより好ましい。さらに好ましくは -10°C から 30°C の間である。

[0056] ヒドラジン誘導体 (V) またはその塩は、化合物 (IIIb) からジアゾニウム化合物 (IVa) を経由しないで合成することも可能である。すなわち化合物 (IIIb) を適当な触媒の存在下、もしくは非存在下、ヒドラジンまたは P' で保護されたヒドラジンと反応させることによってもヒドラジン誘導体 (V) またはその塩を得ることができる。

[0057] フェニルピラゾール誘導体 (VI) は同様に化合物 (IIIb) を適当な触媒の存在下、もしくは非存在下、適当なピラゾールと反応させることによっても合成することができる。

[0058] 保護基 P' を結合したヒドラジンをを用いる場合、脱保護以外の工程で不活性なものであれば何でもよく、P' としては例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基などのアルキルオキシカルボニル基、またはピバロイル基およびベンゾイル基などのアシル基、または p-トルエンスルホニル基およびメタンスルホニル基などのスルホニル基が挙げられるが、これらに限定されるものではない。好ましい保護基としては、t-ブトキシカルボニル基が挙げられる。

[0059] 化合物 (IIIb) の X がハロゲンの場合には、Organic Letters Vol.3、p.3803-3805、2001年 J.Org.Chem.、72巻、p.6190-6199、2007年、J.Org.Chem.、70巻、p.5164-5173、2005年に記載された方法に準じて実施することが可能である。化合物 (IIIb) の X がボロン酸の場合には、Bioorg. Med. Chem. Lett. 18巻、p.4438-4441、2008年に記載された方法に準じて実施することが可能である。

[0060] 上記の反応に用いるヒドラジンまたは P' で保護されたヒドラジン、もしくはピラゾールの量は、化合物 (IIIb) に対し、1~30当量が好ましく、1~5当量

がさらに好ましい。

- [0061] 上記の反応に適した溶媒は、基質や反応条件によっても異なるが、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセタミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、スルホラン、アセトニトリルおよびプロピオニトリルのような非プロトン性溶媒、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンおよび1,2-ジエトキシエタンのようなエーテル系溶媒、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタンおよび1,1,1-トリクロロエタンのようなハロゲン系溶媒が挙げられるがこれに限定されるものではない。さらにこれらの溶媒を複数混和させて用いることもできる。基質が液体の場合には、溶媒を用いずに反応させることも可能である。好ましくは、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、プロピオニトリル、ジメチルスルホキシドを用いるか、無溶媒で反応を行うことである。
- [0062] 上記の反応には、銅やパラジウムの塩の他、銅またはパラジウムに適切な配位子を配位させたものを触媒量もしくは化学量論以上用いて使用することができる。その際、1,4-ジアザビシクロ[2,2,2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデセン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジンのような有機塩基、tert-ブトキシカリウム、tert-ブトキシナトリウム、または炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウムのような無機塩基を用いることが好ましい。より好ましくはピリジン、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウムなどである。
- [0063] 配位子として適当なものは、トリブチルホスフィン、トリフェニルホスフィン、N-メチルグリシン、N,N-ジメチルグリシン、1,2-ジアミノシクロヘキサン、1,10-フェナンスロリン誘導体、8-ヒドロキシキノリン、ピコリン酸および2,2'-ビピリジンなどが挙げられるがこれらに限定されるものではない。好ましくは、N,N-ジメチルグリシン、1,2-ジアミノシクロヘキサン、8-ヒドロキシキノリンである。
- [0064] 少量の水、ポリエチレングリコールなどを添加すると、上記の反応に好結果を与えることがある。

- [0065] 化合物(IIIb)のXがボロン酸の場合、空気または酸素を反応系内に適宜吹き込むことで好結果を与えることがある。
- [0066] 上記の反応の温度は、基質の種類、触媒の有無や種類によっても異なるが、10°C~200°Cが好ましく、20°C~150°Cがさらに好ましい。このとき、マイクロ波を照射すると反応が加速されることがある。
- [0067] 上記の反応は、基質の種類、触媒の有無や種類によっても異なるが、15分~96時間、通常は48時間以内に完結することが多い。
- [0068] 上記の反応の基質の濃度は、特に限定されないが、通常1mM~ニート（無溶媒）で行われる。好ましくは10mM~10Mである。
- [0069] 化合物(IVb)から(V)またはその塩への脱保護反応は、Green, Protective Groups in Organic Synthesis (5th), 1999年、John Wiley & Sons.を参考に、用いたP'に応じて適切な方法を用いればよい。具体的には、P'がtert-ブトキシカルボニル基の場合には、塩酸またはトリフルオロ酢酸などのような酸を用いることが好ましい。その際、アニソールまたはチオアニソールを共存させると好結果を与えることがある。
- [0070] 得られたヒドラジン誘導体(V)またはその塩を、1,3-ジケトンもしくはその化学的等価体と反応させることによりピラゾール環を形成したフェニルピラゾール誘導体(VI)を合成することができる。ここで化学的等価体とは、カルボニル基をアセタール基で保護したような、ピラゾール環形成反応中に系内に存在する酸などで容易にケトン基に変換され得るような化合物を意味する。
- [0071] 上記の反応に用いる1,3-ジケトンもしくはその化学的等価体の量は、化合物(V)に対し、1~20当量が好ましく、1~5当量がさらに好ましい。
- [0072] 上記の反応に適した溶媒は、基質や反応条件によっても異なるが、メタノール、エタノール、メトキシエタノール、エトキシエタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、2-メチル-2-プロパノール、グリセロールおよび1,3-プロパンジオールのようなアルコール類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、メチル-te

rt-ブチルエーテル、ジフェニルエーテル、1,4-ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、1,2-ジメトキシエタンおよび1,2-ジエトキシエタンのようなエーテル系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピルおよび酢酸ブチルのような酢酸エステル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセタミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルおよびプロピオニトリルのような非プロトン性溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタンおよび1,1,1-トリクロロエタンのようなハロゲン系溶媒が挙げられるがこれに限定されるものではない。さらにこれらの溶媒を複数混和させて用いることもできる。メタノール、エタノール、2-プロパノール、1,2-ジメトキシエタンおよびN,N-ジメチルホルムアミドを用いることが好ましい。

[0073] ヒドラジン誘導体 (V) をフリー体として上記の反応に使用する場合は、適当な酸を触媒量もしくは1当量以上添加することができる。

[0074] 酸として適当なものは、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、酢酸、トリフルオロ酢酸およびリン酸が挙げられる。好ましくは塩酸およびトリフルオロ酢酸である。

[0075] 上記の反応の温度は、基質の種類によっても異なるが、10°C~200°Cが好ましく、40°C~120°Cがさらに好ましい。

[0076] 上記の反応は、基質の種類によっても異なるが、15分~24時間、通常は12時間以内に完結することが多い。

[0077] 上記の反応の基質の濃度は、特に限定されないが、通常0.1mM~1Mで行われる。好ましくは10mM~1Mである。

[0078] 得られたフェニルピラゾール誘導体(VI)は、必要な場合は保護基の脱保護により本発明化合物 (I) に導くことができる。脱保護反応は、Green, Protective Groups in Organic Synthesis (5th), 1999年、John Wiley & Sons. を参考に、用いたPに応じて適切な方法を用いればよい。Pがメチル基の場合には、三臭化ホウ素、塩化アルミニウムなど、Pがベンジル基の場合には接触水素化還元など、Pがp-トルエンシルホニル基の場合には、水酸化ナ

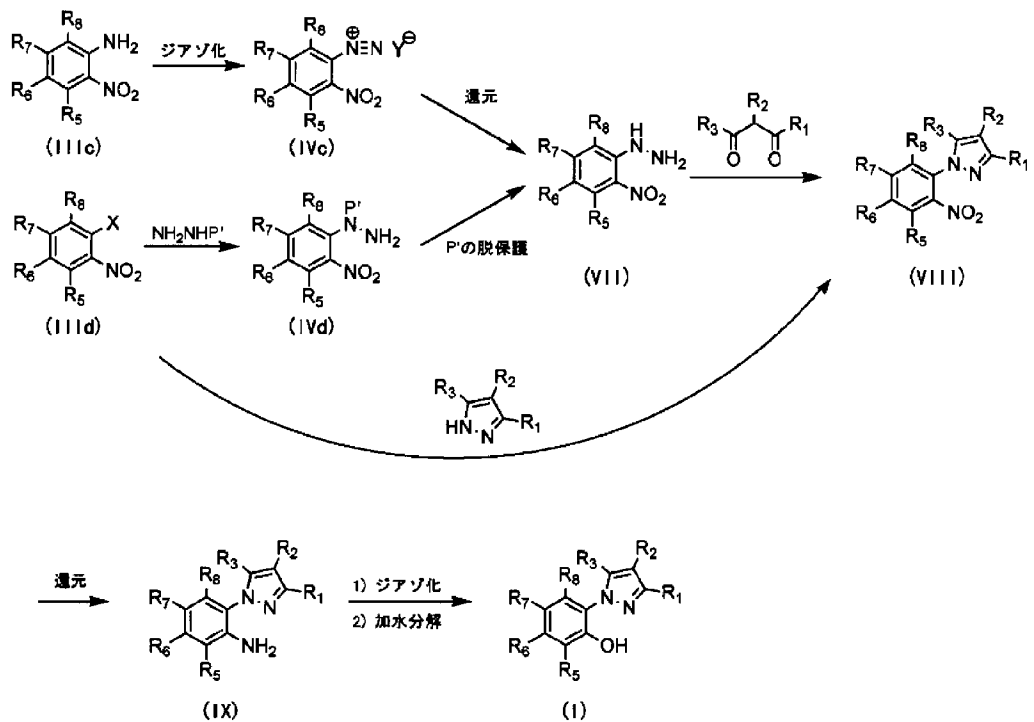
トリウムもしくは水酸化カリウムなどを用いることが好ましい。

[0079] 本発明化合物 (I) は、さらに通常用いられるような有機化学反応によりベンゼン環側鎖あるいはピラゾール環側鎖の一方もしくは両方のさらなる化学修飾を施すことも可能である。例えばカルボキシル基を有する化合物はエステル化、アミド化、アルコールへの還元など、アミノ基を有する化合物はアルキル化、アシル化、カーバメート化など有機化学的知識を有する当業者が容易に想定するような反応を施すことも可能である。

[0080] また、本発明化合物 (I) は、スキーム2に示すように、2-ニトロアニリン誘導体(IIIc)、または2位にハロゲンもしくはボロン酸基を有するニトロベンゼン誘導体(IIIId)を用いて合成することもできる。なお、スキーム2中、P'は水素または適当な保護基を表し、Xはハロゲンまたは適当なボロン酸基を表し、Yは反応に用いた酸の解離イオンを表す。

[0081] [化4]

スキーム 2



[0082] 2-ニトロアニリン誘導体(IIIc)のジアゾ化、得られるジアゾニウム化合物

の還元、ピラゾール環の環化反応は前述の(IIIa)から(V)、および、(V) から(VI)の製造方法に準じて合成することができる。

[0083] ニトロベンゼン誘導体(IIIId)から2-ニトロフェニルピラゾール誘導体(VIII)への反応は前述の(IIIb)から(VI)の製造方法に準じて合成することができる。もしくは、J. Org. Chem., vol.76, P654-660、2011年に記載された方法に準じて合成することができる。

[0084] 2-ニトロフェニルピラゾール誘導体(VIII)から2-アミノフェニルピラゾール誘導体(IX)への還元は、実験化学講座第4版、p.159~266を参考に、接触水素化還元、酸存在下、金属による還元、金属水素化物による還元などを利用することができる。

[0085] 接触水素化還元反応の場合、水素化圧は1~80気圧、好ましくは1~5気圧で実施される。

[0086] 上記の反応に適した溶媒は、基質や反応条件によっても異なるが、メタノール、エタノール、メトキシエタノール、エトキシエタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノールおよび2-メチル-2-プロパノールのようなアルコール類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、メチル-t-ブチルエーテル、ジフェニルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテルおよび1,4-ジオキサンのようなエーテル系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピルおよび酢酸ブチルのような酢酸エステル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセタミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、グリセロール、1,3-プロパンジオール、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン、水および酢酸が挙げられるがこれに限定されるものではない。さらにこれらの溶媒を複数混和させて用いることもできる。メタノール、エタノール、2-プロパノールおよび1,2-ジメトキシエタンを用いることが好ましい。

[0087] 接触水素化還元反応に用いる触媒は、パラジウム、白金、ロジウム、ニッケルなどの金属およびその錯体、活性炭に吸着させたこれらの化合物またはその塩などが用いられる。好ましくはパラジウム炭素およびラネーニッケル

である。

- [0088] 上記接触水素化還元反応の温度は、基質、触媒の種類によっても異なるが、 0°C ~ 100°C が好ましく、 10°C ~ 50°C がさらに好ましい。
- [0089] 上記接触水素化還元反応は、基質の種類によっても異なるが、15分~24時間、通常は12時間以内に完結することが多い。
- [0090] 上記接触水素化還元反応の基質の濃度は、特に限定されないが、通常 0.1mM ~ 1M で行われる。好ましくは 1mM ~ 100mM である。
- [0091] 金属を還元剤として使用する場合、用いられる金属は、鉄、スズ、亜鉛などであり、ともに酸を加えることが必要である。使用する酸としては、塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸およびリン酸を用いることができるが、好ましくは塩酸である。さらにはこれらの酸は溶媒と兼ねて使用することもできる。
- [0092] 上記の反応に使用する金属の量は、化合物(VIII)に対し、1~100当量が好ましく、3~15当量がさらに好ましい。
- [0093] 上記の反応に適した溶媒は、基質や反応条件によっても異なるが、水、酢酸、メタノール、エタノール、メトキシエタノール、エトキシエタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノールおよび2-メチル-2-プロパノールのようなアルコール類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジフェニルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテルおよび1,4-ジオキサンのようなエーテル系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピルおよび酢酸ブチルのような酢酸エステル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセタミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、グリセロール、1,3-プロパンジオール、1,2-ジメトキシエタンおよび1,2-ジエトキシエタンが挙げられるがこれに限定されるものではない。さらにこれらの溶媒を複数混和させて用いることもできる。塩酸、酢酸、エタノール、2-プロパノールおよびこれらの混液を用いることが好ましい。
- [0094] 上記の反応の温度は、基質の種類や条件によっても異なるが、 0°C ~ 100°C

が好ましく、20℃～50℃がさらに好ましい。

[0095] 上記の反応は、基質の種類や条件によっても異なるが、1時間～24時間、通常は12時間以内に完結することが多い。

[0096] 上記の反応の基質の濃度は、特に限定されないが、通常0.1mM～1Mで行われる。好ましくは1mM～100mMである。

[0097] 金属水素化物による還元反応の場合、試薬として水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素カリウム、水素化ホウ素亜鉛、リチウムトリエトキシボランおよび水素化ジイソブチルアルミニウムなどが用いられるが、好ましくは水素化ホウ素リチウムまたは水素化ホウ素ナトリウムである。その際、塩化第一スズ、塩化ニッケル(II)などを共存させると好結果を与えることがある。

[0098] 上記の反応に使用する還元剤の量は、化合物(VIII)に対し、1～50当量が好ましく、1～5当量がさらに好ましい。

[0099] 上記の反応に適した溶媒は、基質や還元剤の種類によっても異なるが、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジフェニルエーテル、1,4-ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、1,2-ジメトキシエタンおよび1,2-ジエトキシエタンのようなエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、メトキシエタノール、エトキシエタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノールおよび2-メチル-2-プロパノールのようなアルコール類が挙げられるがこれに限定されるものではない。さらにこれらの溶媒を複数混和させて用いることもできる。好ましくはメタノールおよびメタノールとジエチレングリコールジメチルエーテルの混液である。

[0100] 上記の反応の温度は、基質の種類や条件によっても異なるが、-80℃～100℃が好ましく、-20℃～80℃がさらに好ましい。

[0101] 上記の反応は、基質の種類や条件によっても異なるが、15分～24時間、通常は12時間以内に完結することが多い。

[0102] 上記の反応の基質の濃度は、特に限定されないが、通常0.1mM～1Mで行われ

る。好ましくは1mM~100mMである。

[0103] 得られた2-アミノフェニルピラゾール誘導体(IX)は、前述の(IIIa)から (I Va) への製造方法および特開平8-53401に準じてジアゾ化することができる。

[0104] ジアゾニウム化合物から(I)への反応は、特開平8-188545号および特開平11-60528号に記載の方法に準じて実施することができる。

[0105] 上記ジアゾニウム塩の加水分解は、酸性条件下、水または水を含む溶媒中で加熱することで実施することができる。

[0106] 上記の反応に適した溶媒は、基質や反応条件によっても異なるが、水、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタノール、エタノール、メトキシエタノール、エトキシエタノール、グリセロール、1,3-プロパンジオール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノールおよび2-メチル-2-プロパノールのようなアルコール類、テトラヒドロフラン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタンおよび1,4-ジオキサンのようなエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセタミド、N-メチルピロリドンおよびジメチルスルホキシドのような非プロトン性溶媒が挙げられるがこれに限定されるものではない。さらにこれらの溶媒を複数混和させて用いることもできる。水、硫酸、塩酸、トリフルオロ酢酸、酢酸、メタノール、エタノールおよびこれらのうちの任意の混液を用いることが好ましい。

[0107] 上記の反応の温度は、基質の種類や条件によっても異なるが、20°C~200°Cが好ましく、50°C~150°Cがさらに好ましい。

[0108] 上記の反応は、基質の種類や条件によっても異なるが、10分~24時間、通常は12時間以内に完結することが多い。

[0109] 上記の反応の基質の濃度は、特に限定されないが、通常0.1mM~1Mで行われる。好ましくは1mM~100mMである。

[0110] 粘着剤について

本発明の白癬菌症の予防または治療用の爪および／または皮膚用貼付剤は、上述の一般式(1)で示される化合物またはその塩を粘着剤層に含有する

。このような粘着剤層としては、爪または皮膚用貼付剤において一般的に使用される任意の粘着剤を用いることができる。このような粘着剤としては、例えばアクリル系粘着剤、シリコン系粘着剤、ゴム系粘着剤、ウレタン系粘着剤などを挙げるることができる。

[0111] (1) アクリル系粘着剤

アクリル系粘着剤としては、爪または皮膚用貼付剤において一般的に使用される任意のアクリル系粘着剤を用いることができる。なかでも、アルキル基の炭素原子数が4から12の(メタ)アクリル酸アルキルエステルを単量体成分として含む(メタ)アクリル酸エステル共重合体をベースとするものが好ましい。このような(メタ)アクリル酸アルキルエステルの単量体成分としては、アクリル酸n-ブチル、アクリル酸n-ヘキシル、アクリル酸n-オクチル、アクリル酸-2-エチルヘキシル、アクリル酸イソオクチル、アクリル酸イソノニル、アクリル酸n-デシル、アクリル酸イソデシル、ジアクリル酸1,6-ヘキサンジオールなどのアクリル酸アルキルエステル；メタクリル酸2-エチルヘキシル、メタクリル酸-n-デシル、メタクリル酸イソデシル、メタクリル酸ドデシル、メタクリル酸ラウリルなどのメタクリル酸アルキルエステルが挙げられる。

[0112] 係るアクリル系粘着剤においては、単量体成分として上記(メタ)アクリル酸アルキルエステルのほか、例えば官能基を有するビニルモノマーもまた配合することができる。具体例としては、アクリル酸-2-ヒドロキシエチル、アクリル酸-3-ヒドロキシプロピル、およびアクリル酸-4-ヒドロキシブチルなどの水酸基を有するモノマー；アクリル酸、メタクリル酸などのカルボキシル基を有するモノマー；アクリルアミド、ジメチルアクリルアミド、ジエチルアクリルアミド、メタクリルアミドおよびN-メチロールアクリルアミドなどのアミノ基を有するモノマー；アクリル酸グリシジルおよびメタクリル酸グリシジルなどのエポキシ基を有するモノマー；無官能基タイプのモノマーなどを挙げるることができる。

[0113] アクリル系粘着剤の単量体成分としては、アクリル酸-2-エチルヘキシ

ル、アクリル酸、ジメタアクリル酸 1, 6-ヘキサングリコール、メタクリル酸 2-エチルヘキシル、メタクリル酸ドデシルなどが特に好ましい。

[0114] これら単量体成分は、それぞれ単独で、あるいは 2 種類以上を組み合わせることができる。

[0115] その他含有可能な単量体成分

該アクリル系粘着剤には、上述した単量体成分に加えて、その他含有可能な単量体成分を配合することができる。かかる成分としては、N-ビニルピロリドンなどのラクタム環を有するビニルモノマー；酢酸ビニルなどのビニルエステル、アクリロニトリルおよびメタクリロニトリルなどの不飽和ニトリル；並びに、スチレンなどのビニル芳香族化合物などが挙げられる。その他含有可能な単量体成分は、それぞれ単独で、あるいは 2 種類以上を組み合わせることができる。

[0116] アクリル系粘着剤の好ましい配合例

アクリル系粘着剤として具体的には、アクリル酸 2-エチルヘキシルおよびアクリル酸の共重合体が好ましく、配合比は、99 : 1 ~ 90 : 10 (質量比) が好ましい。また、アクリル酸 2-エチルヘキシル、およびN-ビニルピロリドンの共重合体が好ましく、配合比は、70 : 30 ~ 90 : 10 (質量比) が好ましい。

アクリル酸 2-エチルヘキシル、メタクリル酸 2-エチルヘキシルおよびメタクリル酸ドデシルの共重合体もまた好ましく、配合比は、5 : 90 : 5 ~ 20 : 60 : 20 (モル比) が好ましい。

[0117] アクリル系粘着剤の合成

係るアクリル系粘着剤は、一般にラジカル重合により合成することができる。重合法としては、溶液重合法、乳化重合法または塊状重合法などが挙げられるが、良好な粘着特性を得られることから溶液重合法が好ましい。

[0118] 重合反応は、全単量体成分質量に対して 0.1 ~ 1 質量%程度の割合でラジカル重合開始剤を加え、窒素気流下、40 から 90 °C 程度の温度下にて、数時間から数十時間攪拌して重合させる。なおここで用いる重合開始剤とし

ては、ベンゾイルパーオキサイドおよびラウロイルパーオキサイドなどの有機過酸化物、アゾビスイソブチロニトリルなどのアゾ系開始剤などが挙げられる。

[0119] (2) シリコーン系粘着剤

シリコーン系粘着剤としては、例えば、特開2006-213650号公報記載のシリコーン系粘着剤を用いることができる。係るシリコーン系粘着剤としては、シリコーンゴムとシリコーンレジンとの混合物または部分縮合物が挙げられる。シリコーンゴムとしては、両末端にシラノール基のようなケイ素官能基を有する高分子量の直鎖状ポリオルガノシロキサンが挙げられ、シリコーンレジンとしては、1官能性シロキサン単位と4官能性シロキサン単位を含み、分子中にシラノール基またはメトキシ基のようなケイ素官能基を有する分岐状もしくは網状構造を有するポリオルガノシロキサンが挙げられる。より具体的には、このようなシリコーンゴムとしては、ポリジメチルシロキサンの長鎖の共重合体を、シリコーンレジンとしては、MQレジン（M単位($(\text{C}\text{H}_3)_3\text{SiO}_{1/2}$)とQ単位(SiO_2)からなる3次元構造のシリコーンレジン)を挙げることができる。

[0120] シリコーン系粘着剤を構成するシリコーンゴム／シリコーンレジンの構成比は特に限定されるものではないが、好ましくは30：70～60：40、より好ましくは35：65～45：55である（質量比）。本発明において特に好ましいシリコーンゴム／シリコーンレジンの構成比としては、40／60（w/w）（BIO-PSA7-4501、ダウコーニング社）、45／55（w/w）（BIO-PSA7-4601、ダウコーニング社）などを挙げることができる。

[0121] シリコーン系粘着剤は、分子中に存在するケイ素官能基によって、感圧接着性を有する粘着剤である。ケイ素原子に結合した有機基としては、メチル、エチル、ビニル、フェニルなど各種の1価の炭化水素基が挙げられ、置換基の種類を選ぶことによって粘着性を調節することができる。シリコーン系粘着剤は、その主成分であるポリオルガノシロキサンの分子間距離が大きい

ので、通気性および透湿性に富む。

[0122] (3) ゴム系粘着剤

ゴム系粘着剤としては、例えば、天然ゴム、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体、ポリイソブチレン、ポリブテン、ポリイソプレンなどのゴム状弾性体に、例えば、水添ロジンエステル樹脂、テルペン樹脂、クマロン-インデン樹脂、石油系樹脂などの粘着付与剤を添加した基剤を挙げることができる。ゴム状弾性体としては、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体、粘着付与剤としては、水添ロジンエステル樹脂またはテルペン樹脂を配合したゴム系粘着剤が好ましい。具体的には、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体に水添ロジンエステル樹脂またはテルペン樹脂を1 : 1の割合で配合したゴム系粘着剤が好ましい。

[0123] (4) ウレタン系粘着剤

ウレタン系粘着剤としては、例えば、従来から経皮吸収貼付剤の粘着剤に用いられてきたウレタン系粘着剤のいずれをも使用可能であり、特に限定されない。具体的には、ポリエーテルポリオールおよびポリエーテルモノオールを、ウレタン化触媒の存在下反応させて得られるウレタン系粘着剤が好ましい。

[0124] 一般式(1)の化合物またはその塩の粘着剤層に対する配合割合

粘着剤層における一般式(1)の化合物またはその塩の配合割合は、化合物の種類によって適宜決定することができる。一般式(1)の化合物またはその塩をアクリル系粘着剤層に配合する場合には、一般式(1)の化合物またはその塩を、アクリル系粘着剤層全体に対して、全質量基準で好ましくは5~50質量%、より好ましくは5~30質量%、更により好ましくは5~20質量%、特に好ましくは5~15質量%配合する。

[0125] 一般式(1)の化合物またはその塩をシリコーン系粘着剤層に配合する場合には、一般式(1)の化合物またはその塩を、シリコーン系粘着剤層全体に対して、全質量基準で好ましくは5~50質量%、より好ましくは5~30質量%、更により好ましくは5~20質量%、特に好ましくは5~15質

量%配合する。

[0126] 一般式(1)の化合物またはその塩をゴム系粘着剤層に配合する場合には、一般式(1)の化合物またはその塩を、ゴム系粘着剤層全体に対して、全質量基準で好ましくは5~50質量%、より好ましくは5~30質量%、更により好ましくは5~20質量%、特に好ましくは5~15質量%配合する。

[0127] 一般式(1)の化合物またはその塩をウレタン系粘着剤層に配合する場合には、一般式(1)の化合物またはその塩を、ウレタン系粘着剤層全体に対して、全質量基準で好ましくは5~50質量%、より好ましくは5~30質量%、更により好ましくは5~20質量%、特に好ましくは5~15質量%配合する。

[0128] その他の添加剤

本発明の爪および／または皮膚用貼付剤の粘着剤層には、上記粘着剤成分の他に、通常貼付剤等に用いられる防腐剤、溶解剤、透過促進剤、充填剤、酸化防止剤、硬化剤などを含有させることができる。

[0129] 防腐剤としては、例えば、有機系防腐剤類（カチオン活性剤、フェノール類、ソルビン酸塩、サリチル酸塩、デヒドロ酢酸塩及び安息香酸塩など）、無機系防腐剤類（銀、銅、亜鉛などの抗菌性金属イオンをゼオライトにイオン交換させた抗菌性ゼオライトなど）を配合することができる。溶解剤としては、例えば、多価アルコール類（グリセリン、ソルビトール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、1,3-テトラメチレングリコール、ポリエチレングリコール等）、フェノール類（チモール、サフロール、イソサフロール、オイゲノール、イソオイゲノール等）、高級アルコール類（ベンジルアルコール、オレイルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール、オクチルドデカノール等）、エステル系界面活性剤（セスキオレイン酸ソルピタン、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ステアリン酸ポリオキシル等）、脂肪酸エステル類（ミリスチン酸イソプロピル、ミリス

チン酸オクチルドデシル、オレイン酸オレイル、フタル酸ジエチル、フタル酸ジブチル等)、(メタ)アクリル酸エステル類(アミノアルキルメタクリレートコポリマー等)、および有機酸類(乳酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸、リンゴ酸等)などの溶解剤を挙げることができる。

[0130] 透過促進剤としては、例えば、脂肪酸、脂肪酸エステル(ミリスチン酸イソプロピル、パルミチンイソプロピル、セバシン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、アジピン酸ジエチル等)、脂肪酸アミド、脂肪アルコール、2-(2-エトキシエトキシ)エタノール、グリセロールのエステル、グリセロールモノラウレート、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、不飽和ポリグリコール化グリセリド、飽和ポリグリセリド、 α -ヒドロキシ酸、ジメチルスルホキシド、デシルメチルスルホキシド、ピロリドン類、サリチル酸、乳酸、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ドデシル硫酸ナトリウム、リン脂質、オレイン酸、オレイン酸/2-(2-エトキシエトキシ)エタノール、蛋白質分解酵素、N-アセチルシステインなどの透過促進剤を挙げることができる。

[0131] また、充填剤としては、具体的には、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、珪酸塩、酸化亜鉛、酸化チタン、硫酸マグネシウム、硫酸カルシウムなどを、酸化防止剤として、具体的には、ジブチルヒドロキソトルエンなどを配合することができる。

[0132] 硬化剤としては、ポリイソシアネート(例えば、コロネートL(トリレンジイソシアネートのトリメチロールプロパン付加物、日本ポリウレタン工業社))などを配合することができる。

[0133] また、本発明の爪および/または皮膚用貼付剤の粘着剤層に用いるアクリル系粘着剤の凝集力を増大させる目的で、各種架橋剤を粘着剤層に更に添加することができる。架橋剤としては、多官能イソシアネート化合物、多官能エポキシ化合物および多価金属塩などが挙げられる。具体的にはポリイソシアネート(例えば、コロネートHL(ヘキサメチレンジイソシアネートのトリメチロールプロパン付加物、日本ポリウレタン工業社))が好ましい。

[0134] 更にまた、本発明の爪および／または皮膚用貼付剤の粘着剤層に用いるシリコーン系粘着剤の付着性を向上させる目的で、各種シリコーンフルイドを添加することもできる。このようなシリコーンフルイドとしては、分子鎖両末端がトリメチルシロキシ基で封鎖された、ポリジメチルシロキサンフルイド、ジメチルシロキサン・メチルフェニルシロキサン共重合体フルイド、ジメチルシロキサン・メチルビニルシロキサン共重合体フルイド、ジメチルシロキサン・ジフェニルシロキサン共重合体フルイド、ジメチルシロキサン・メチル(2-フェニルプロピル)シロキサン共重合体フルイド、ジメチルシロキサン・メチル(2-フェニルプロピル)シロキサン・メチルオクチルシロキサン共重合体フルイド、ポリオキシアルキレン変性ポリジメチルシロキサンフルイドを配合することができる。

[0135] 本発明の貼付剤の製法

本発明の貼付剤を製造するには、有効成分である一般式(1)の化合物またはその塩、および粘着剤並びに所望によりその他の添加剤の混合物を、適当な剥離ライナー上に塗布し、その上に適当な支持体を貼り合わせ、必要により適当な大きさに裁断して、最終的な製品とすることができる。

[0136] 本発明の貼付剤に使用しうる支持体は、患部への追従性ならびに貼付時の貼りやすさなどを加味して、柔軟性、伸縮性ならびに厚さなどを考慮し、目的に応じて適宜選択することができる。このような支持体として、含浸紙、コート紙、上質紙、クラフト紙、和紙およびグラシン紙などの紙；ポリエチレンテレフタレート、ポリエステルフィルム、ポリエチレンフィルム、ポリプロピレンフィルム、ポリ塩化ビニルフィルム、ポリカーボネートフィルム、ポリウレタンフィルムおよびセロハンフィルムなどのプラスチックフィルム；発泡体；ポリエステル繊維、ポリエチレン繊維およびポリプロピレン繊維などからなる不織布、織布および編布などの布基材；これらの積層体などが挙げられる。

[0137] 用いる支持体の厚さは、好ましくは $1\ \mu\text{m}$ から $200\ \mu\text{m}$ 、より好ましくは $10\ \mu\text{m}$ から $100\ \mu\text{m}$ 、更に好ましくは $20\sim 50\ \mu\text{m}$ である。

- [0138] 本発明の貼付剤に使用しうる剥離ライナーは、粘着剤層からの剥離性、通気性、通水性ならびに柔軟性を考慮して、目的に応じて適宜選択することができる。好ましくはポリエチレン、ポリプロピレンおよびポリエステル等の高分子材料からなる、厚さ10～200 μm 程度のフィルムが使用され、剥離性を高めるためにフィルム表面をシリコーン処理またはフルオロカーボン処理して用いることもできる。なかでも、片面をシリコーン処理した厚さ75 μm のポリエチレンテレフタレートフィルムを好ましく用いることができる。
- [0139] 本発明の貼付剤を製造するには、通常の貼付剤を製造する方法を適宜用いることができる。具体的には、以下に述べる製造方法を挙げることができる。
- [0140] アクリル系粘着剤を用いる場合には、まずアクリル系粘着剤を、例えば前述の溶液重合法で合成し、得られたアクリル系粘着剤の溶液を用いて、溶液塗工法により、貼付剤の製造を行う。
- [0141] 溶液塗工法では、まず、調製したアクリル系粘着剤溶液および一般式(1)の化合物またはその塩、さらに所望により透過促進剤、溶解剤、防腐剤、架橋剤その他の添加剤を添加した溶液を調製する。この溶液には、希釈剤として有機溶媒を添加して適宜濃度を調製することもできる。
- [0142] ここで用いられる有機溶媒としては、*n*-ヘキサン、トルエン、酢酸エチル、アセトン、メチルエチルケトンなどが挙げられる。これらの有機溶媒を希釈剤として添加する場合には、これらの有機溶媒を用いて、アクリル系粘着剤および一般式(1)の化合物またはその塩を、溶液全体の質量に対して好ましくは10～50質量%、より好ましくは20～40質量%含む溶液を調製する。
- [0143] 当該溶液中に配合する一般式(1)の化合物またはその塩の量は、一般式(1)の化合物の種類、最終的に得られる貼付剤における一般式(1)の化合物の所望の配合量、アクリル系粘着剤の量に応じて適宜決定することができる。

- [0144] 透過促進剤、溶解剤、防腐剤、架橋剤その他の添加剤の量は、各成分の量に応じて、適宜決定することができる。
- [0145] 次に、各成分を含有する上記溶液（希釈液）を攪拌して、各成分を均一に溶解、分散させる。このようにして得られた溶液をナイフコーター、コンマコーターまたはリバースコーターなどの塗工機を用いて、たとえば剥離ライナー（シリコン処理したポリエチレンテレフタレートフィルムなど）上に均一に塗布する。上記溶液の塗布量は、目的とする粘着剤層の厚さ、用いる粘着剤の種類、一般式（1）の化合物の種類、およびそれらの量に応じて適宜決定することができる。例えばアクリル系粘着剤を、溶液全体の質量に対して30質量%、一般式（1）の化合物を溶液全体の質量に対して3.5質量%含有する溶液の場合、好ましくは、10～300 μm 、より好ましくは20～200 μm の厚さに塗布する。
- [0146] 塗布後、約40 $^{\circ}\text{C}$ ～130 $^{\circ}\text{C}$ の温度に保持した乾熱雰囲気下に約30秒から10分間保持して有機溶媒を揮散させる。使用する有機溶媒の種類および塗布する粘着剤の厚みにより、乾燥条件を適宜選択する。
- [0147] 前記の方法にて得られた粘着剤層の表面に支持体をラミネートすることにより、貼付剤を得ることができる。支持体の種類によっては、支持体上に粘着剤層を形成した後、粘着剤層の表面に剥離ライナーをラミネートしても良い。

実施例

- [0148] 以下、実施例を挙げて、本発明を更に詳しく説明するが、本発明は、これら実施例に限定されるものでない。なお、実施例中、「%」「部」は、それぞれ「質量%」「質量部」を意味する。また、実施例中の「室温」は通常約1 $^{\circ}\text{C}$ から約40 $^{\circ}\text{C}$ を示す。
- [0149] 1. 一般式（1）の化合物の製造
- 製造例1 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール
- a) 1-(2-メトキシフェニル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール
- 2-メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩 3.50gをエタノール60mlに溶解し、

アセチルアセトン2.06mlを加えて1時間加熱還流した。反応混合物に水150mlを加え、飽和炭酸ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチル150mlで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=2：1）で精製し、表題化合物3.88gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; δ (ppm) 2.08(3H, s), 2.29(3H, s), 3.78(3H, s), 5.95(1H, s), 6.98-7.03(2H, m), 7.29-7.32(1H, m), 7.34-7.39(1H, m).

MS(ESI); m/z 203(M+H)⁺

[0150] b) 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

1-(2-メトキシフェニル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール3.88gを塩化メチレン40mlに溶解し、三臭化ホウ素1M塩化メチレン溶液32mlを加えて室温にて1.5時間攪拌した。反応混合物を水150mlに加え、1N-水酸化ナトリウムで中和し、酢酸エチル150mlで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=3：1）で精製し、表題化合物2.83gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; δ (ppm) 2.29(3H, s), 2.38(3H, s), 6.02(1H, s), 6.87-6.6.91(1H, m), 7.06-7.09(1H, m), 7.16-7.20(1H, m).

MS(ESI); m/z 189(M+H)⁺

[0151] 製造例2 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-4-フルオロフェノール

a) 2-アミノ-4-フルオロフェノール

4-フルオロ-2-ニトロフェノール300mgをエタノール3mlに溶解し、10%パラジウム／炭素120mgを加え、水素雰囲気下、室温にて1時間攪拌した。不溶物を濾過した後、濾液を減圧下留去して、表題化合物を211mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$; δ (ppm) 4.80(2H, s), 6.09-6.14(1H, m), 6.34-6.37(1H, m), 6.53-6.57(1H, m), 8.93(1H, s).

MS(FAB); m/z 128(M+H)⁺

[0152] b) 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-4-フルオロフェノール

2-アミノ-4-フルオロフェノール100mgに5N-塩酸0.8mlを加え、亜硝酸ナト

リウム 65mgを水 0.2mlに溶解した溶液を0°Cにて滴下し、30分攪拌した。次いで、塩化第一スズ 249mgを5N-塩酸0.46mlに溶解した溶液を0°Cにて滴下し、0°Cにて30分、次いで室温にて2時間攪拌した。溶媒を減圧下にて留去し、エタノール2.5mlおよびアセチルアセトン81 μ lを加えて4時間加熱還流した。反応混合物に水50mlを加え、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で中和し、酢酸エチル50mlで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=2：1）で精製し、表題化合物を20.6mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 2.24(3H, s), 2.33(3H, s), 5.99(1H, s), 6.82-6.90(2H, m), 6.95-6.98(1H, m).

MS(FAB); m/z 207(M+H)⁺

[0153] 製造例3 2-(1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

a) 1-(2-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール

2-メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩 200mgをエタノール5mlに溶解し、マロンアルデヒド ビスジメチルアセタール 189 μ lを加えて2時間加熱還流した。反応混合物に水50mlを加え、飽和炭酸ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチル60mlで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去して、表題化合物179.4mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 3.87(3H, s), 6.42(1H, d, J=2.4Hz), 7.02-7.07(2H, m), 7.27-7.32(1H, m), 7.68-7.72(2H, m), 8.01(1H, d, J=2.4Hz).

MS(FAB); m/z 175(M+H)⁺

[0154] b) 2-(1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

1-(2-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール178mgより製造例1b)と同様の方法にて表題化合物を121mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 6.49(1H, d, J=2.4Hz), 6.88-6.92(1H, m), 7.08-7.10(1H, m), 7.14-7.18(1H, m), 7.35-7.37(1H, m), 7.72(1H, s), 7.99(1H, d, J=2.4Hz).

MS(ESI); m/z 161(M+H)⁺

[0155] 製造例4 2-(5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

a) 5-ヒドロキシ-1-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール

2-メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩150mgおよびアセト酢酸メチル93 μ lより製造例1a)と同様の方法にて表題化合物を55.1mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 2.11(3H, s), 3.76(3H, s), 6.88-6.94(3H, m), 7.19-7.34(2H, m).

MS(ESI); m/z 204(M+H)⁺

[0156] b) 2-(5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

5-ヒドロキシ-1-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール52mgより製造例1b)と同様の方法にて表題化合物を32.4mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 2.17(3H, s), 5.30(1H, s), 6.88-6.95(2H, m), 7.15(1H, t, J=7.6Hz), 7.37(1H, d, J=7.6Hz).

MS(FAB); m/z 191(M+H)⁺

[0157] 製造例5 2-(5-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

a) 1-(2-メトキシフェニル)-5-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール

2-メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩300mgを2-メトキシエタノール1.3mlに溶解し、酢酸2.5mlおよび1,1,1-トリフルオロ-2,4-ペンタンジオン208 μ lを加えて1時間40分加熱還流した。溶媒を減圧下留去し、酢酸エチル50mlを加え、飽和炭酸水素ナトリウム溶液50mlおよび、飽和食塩水50mlで洗浄した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下溶媒を留去して、表題化合物485.6mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 2.14(3H, s), 3.78(3H, s), 6.40(1H, s), 7.00-7.07(2H, m), 7.31-7.33(1H, m), 7.41-7.45(1H, m).

MS(ESI); m/z 257(M+H)⁺

[0158] b) 2-(5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

1-(2-メトキシフェニル)-5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾールより製造例1b)と同様の方法にて表題化合物を320.1mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 2.41 (3H, s), 6.52 (1H, s), 6.95–6.99 (1H, m), 7.11–7.13 (1H, m), 7.20–7.24 (1H, m), 7.28–7.32 (1H, m).

MS (FAB); m/z 243 (M+H)⁺

[0159] 製造例6 2-(3,5-ビストリフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

a) 1-(2-メトキシフェニル)-3,5-ビストリフルオロメチル-1H-ピラゾール

2-メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩300mgおよびヘキサフルオロアセチルアセトン243 μl より製造例5a)と同様の方法にて表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 3.77 (3H, s), 7.01–7.06 (3H, m), 7.33 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.49 (1H, d, $J=7.6$ Hz).

MS (ESI); m/z 311 (M+H)⁺

[0160] b) 2-(3,5-ビストリフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

上記a)で得られた1-(2-メトキシフェニル)-3,5-ビストリフルオロメチル-1H-ピラゾールより製造例1b)と同様の方法にて表題化合物を455.6mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 6.99–7.04 (1H, m), 7.07–7.08 (1H, m), 7.10 (1H, s), 7.32–7.41 (2H, m).

MS (FAB); m/z 297 (M+H)⁺

[0161] 製造例7 2-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

a) 1-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール

2-メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩200mgおよび4,4-ジメトキシブタン-2-オン151 μl より製造例1a)と同様の方法にて表題化合物を115.1mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 2.31 (3H, s), 3.80 (3H, s), 6.14 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 6.95–6.99 (2H, m), 7.18–7.22 (1H, m), 7.61–7.63 (1H, m), 7.84 (1H, d, $J=2.4$ Hz).

MS (FAB); m/z 189 (M+H)⁺

[0162] b) 2-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

1-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール115mgより製造例1b)と同様の方法にて表題化合物を76mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; δ (ppm) 2.36(3H, s), 6.24(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.85–6.89(1H, m), 7.05–7.14(2H, m), 7.29–7.31(1H, m), 7.86(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$).

MS(FAB); m/z 175(M+H)⁺

[0163] 製造例8 2-(5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

a) 1-(2-メトキシフェニル)-5-メチル-1H-ピラゾール

2-メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩200mgおよび4,4-ジメトキシブタン-2-オン151 μl より製造例1a)と同様の方法にて表題化合物を70mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; δ (ppm) 2.07(3H, s), 3.71(3H, s), 6.09(1H, s), 6.94–6.99(2H, m), 7.24–7.26(1H, m), 7.31–7.35(1H, m), 7.52(1H, s).

MS(FAB); m/z 189(M+H)⁺

[0164] b) 2-(5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

1-(2-メトキシフェニル)-5-メチル-1H-ピラゾール69mgより製造例1b)と同様の方法にて表題化合物を45.5mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; δ (ppm) 2.41(3H, s), 6.27(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 6.90–6.94(1H, m), 7.10–7.12(1H, m), 7.19–7.24(2H, m), 7.66(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$).

MS(FAB); m/z 175(M+H)⁺

[0165] 製造例9 2-(3,4,5-トリメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

a) 1-(2-メトキシフェニル)-3,4,5-トリメチル-1H-ピラゾール

2-メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩 200mgをエタノール4mlに溶解し、3-メチル-2,4-ペンタンジオン134 μl を加えて3時間加熱還流した。反応混合物に水50mlを加え、飽和炭酸ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチル60mlで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去して、表題化合物を209.8mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; δ (ppm) 1.98(3H, s), 2.02(3H, s), 2.24(3H, s), 3.80(3H, s), 6.99–7.04(2H, m), 7.29–7.31(1H, m), 7.34–7.39(1H, m).

MS(FAB); m/z 217(M+H)⁺

[0166] b) 2-(3,4,5-トリメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

1-(2-メトキシフェニル)-3,4,5-トリメチル-1H-ピラゾール209mgより製造

例1b)と同様の方法にて表題化合物を104mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 1.99(3H, s), 2.25(3H, s), 2.31(3H, s), 6.90(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.08(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.06–7.20(2H, m), 9.89(1H, s).

$\text{MS}(\text{ESI})$; m/z 203($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0167] 製造例10 2-(5-アミノ-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

a) 3-tert-ブチル-1-(2-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-5-アミン

2-メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩300mgおよび4,4-ジメチル-3-オキソペンタンニトリル215mgおよび酢酸40 μl より製造例1a)と同様の方法にて表題化合物を310.3mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 1.32(9H, s), 3.80(2H, s), 3.86(3H, s), 5.51(1H, s), 7.01–7.08(2H, m), 7.30–7.35(1H, m), 7.45–7.47(1H, m).

$\text{MS}(\text{FAB})$; m/z 246($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0168] b) 2-(5-アミノ-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

3-tert-ブチル-1-(2-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-5-アミン100mgより製造例1b)と同様の方法にて表題化合物を66.2mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 1.30(9H, s), 3.93(2H, s), 5.55(1H, s), 6.90(1H, dt, $J=1.6, 8.0\text{Hz}$), 7.08(1H, dd, $J=1.6, 8.0\text{Hz}$), 7.17(1H, dt, $J=1.6, 8.0\text{Hz}$), 7.47(1H, dd, $J=1.6, 8.0\text{Hz}$), 10.39(1H, brs).

$\text{MS}(\text{FAB})$; m/z 232($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0169] 製造例11 4-クロロ-2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

a) 1-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール

5-クロロ-2-メトキシアニリン塩酸塩 388mgより製造例2b)と同様の方法にて表題化合物を104.8mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 2.11(3H, s), 2.29(3H, s), 3.79(3H, s), 5.96(1H, s), 6.93(1H, dd, $J=2.4, 7.2\text{Hz}$), 7.33–7.35(2H, m).

$\text{MS}(\text{FAB})$; m/z 237($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0170] b) 4-クロロ-2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

1-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール104.8mgよ

り製造例1b)と同様の方法にて表題化合物を67.3mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; δ (ppm) 2.30(3H, s), 2.43(3H, s), 6.05(1H, s), 7.02(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.14–7.20(2H, m), 10.08(1H, s).

MS(FAB); m/z 223(M+H)⁺

[0171] 製造例12 2-クロロ-6-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

a) 1-(3-クロロ-2-メトキシフェニル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール

3-クロロ-*o*-アニシジン158mgより製造例2b)と同様の方法にて表題化合物を30.6mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; δ (ppm) 2.14(3H, s), 2.29(3H, s), 3.49(3H, s), 5.99(1H, s), 7.12(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.27–7.31(1H, m), 7.43–7.46(1H, m).

MS(ESI); m/z 236(M+H)⁺

[0172] b) 2-クロロ-6-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

1-(3-クロロ-2-メトキシフェニル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール63.4 mgより製造例1b)と同様の方法にて表題化合物を27.4mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; δ (ppm) 2.30(3H, s), 2.40(3H, s), 6.05(1H, s), 6.86(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.13–7.15(1H, m), 7.26–7.31(1H, m), 10.66(1H, s).

MS(FAB); m/z 223(M+H)⁺

[0173] 製造例13 2-(4-クロロ-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

a) 4-クロロ-1-(2-メトキシフェニル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール

2-メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩174.6mg、および3-クロロペンタン-2, 4-ジオン114 μl より、製造例1a)と同様の方法にて表題化合物を193.9mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; δ (ppm) 2.09(3H, s), 2.29(3H, s), 3.81(3H, s), 7.00–7.06(2H, m), 7.30(1H, dd, $J=1.6, 7.6\text{Hz}$), 7.38–7.43(1H, m).

MS(FAB); m/z 237(M+H)⁺

[0174] b) 2-(4-クロロ-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

4-クロロ-1-(2-メトキシフェニル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール193mgより製造例1b)と同様の方法にて表題化合物を151.9mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 2.30(3H, s), 2.37(3H, s), 6.91–6.95(1H, m), 7.09(1H, dd, $J=1.6, 8.0\text{Hz}$), 7.17(1H, dd, $J=1.6, 8.0\text{Hz}$), 7.21–7.25(1H, m), 9.23(1H, s).

MS(FAB); m/z 223(M+H)⁺

[0175] 製造例14 2-(3,5-ジエチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

a) 3,5-ジエチル-1-(2-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール

2-メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩174.6mg、および3,5-ヘプタンジオン135.5 μl より、製造例1a)と同様の方法にて表題化合物を209.8mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 1.14–1.18(3H, m), 1.25–1.31(3H, m), 2.42(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 2.67–2.73(2H, m), 3.78(3H, s), 6.03(1H, s), 6.99–7.04(2H, m), 7.31–7.40(2H, m).

MS(FAB); m/z 231(M+H)⁺

[0176] b) 2-(3,5-ジエチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

3,5-ジエチル-1-(2-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール207mgより製造例1b)と同様の方法にて表題化合物を159.2mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 1.24–1.31(6H, m), 2.69(2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 2.76(2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 6.11(1H, s), 6.90(1H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 7.09(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.19–7.22(2H, m), 9.69(1H, s).

MS(FAB); m/z 217(M+H)⁺

[0177] 製造例15 3-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼン-1,2-ジオール

a) 1-(2,3-ジメトキシフェニル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール

2,3-ジメトキシアニリン306mgより製造例2b)と同様の方法にて表題化合物を189mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 2.14(3H, s), 2.29(3H, s), 3.53(3H, s), 3.91(3H, s), 5.96(1H, s), 6.96–6.70(2H, m), 7.12(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$).

MS(FAB); m/z 233(M+H)⁺

[0178] b) 3-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼン-1,2-ジオール

1-(2,3-ジメトキシフェニル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール186mgより製造

例1b)と同様の方法にて表題化合物を28.9mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; δ (ppm) 2.26(3H, s), 2.38(3H, s), 5.99(1H, s), 6.75–6.85 (3H, m).

MS(FAB); m/z 205(M+H)⁺

[0179] 製造例16 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼン-1,4-ジオール

a) 1-(2,5-ジメトキシフェニル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール

2,5-ジメトキシアニリン306mgより製造例2b)と同様の方法にて表題化合物を260.3mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; δ (ppm) 2.11(3H, s), 2.30(3H, s), 3.73(3H, s), 3.78(3H, s), 5.96(1H, s), 6.91–6.93(3H, m).

[0180] b) 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼン-1,4-ジオール

1-(2,5-ジメトキシフェニル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール260.3mgより製造例1b)と同様の方法にて表題化合物を162.6mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$; δ (ppm) 2.07(3H, s), 2.14(3H, s), 5.93(1H, s), 6.56(1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 6.66–6.69(1H, m), 6.80(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 9.02(1H, s), 9.17(1H, s).

MS(FAB); m/z 205(M+H)⁺

[0181] 製造例17 2-(4-エチル-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

a) 4-エチル-1-(2-メトキシフェニル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール

2-メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩200mg、および3-エチル-2,4-ペンタンジオン155 μl より、製造例1a)と同様の方法にて表題化合物を236.6mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; δ (ppm) 1.13(3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.03(3H, s), 2.27(3H, s), 2.42(2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 3.79(3H, s), 6.99–7.04(2H, m), 7.30–7.39(2H, m).

MS(FAB); m/z 231(M+H)⁺

[0182] b) 2-(4-エチル-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

4-エチル-1-(2-メトキシフェニル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール232mgより

製造例1b)と同様の方法にて表題化合物を196.2mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; δ (ppm) 1.12(3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.27(3H, s), 2.33(3H, s), 2.43(2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 6.88-6.92(1H, m), 7.08-7.10(1H, m), 7.06-7.19(2H, m), 9.90(1H, s).

MS(FAB); m/z 217(M+H)⁺

[0183] 製造例18 5-フルオロ-2-(3,4,5-トリメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

2-アミノ-5-フルオロフェノール201.2mgおよび3-メチル-2,4-ペンタンジオン184 μl より製造例1b)と同様の方法にて表題化合物を114.7mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; δ (ppm) 1.99(3H, s), 2.23(3H, s), 2.28(3H, s), 6.59-6.64(1H, m), 6.78-6.81(1H, m), 7.10-7.14(1H, m).

MS(ESI); m/z 221(M+H)⁺

[0184] 製造例19 2-(4-クロロ-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼン-1,4-ジオール

a) 4-クロロ-1-(2,5-ジメトキシフェニル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール

2,5-ジメトキシアニリン306mgおよび3-クロロペンタン-2,4-ジオン228 μl より製造例2b)と同様の方法にて表題化合物を333.7mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; δ (ppm) 2.10(3H, s), 2.29(3H, s), 3.74(3H, s), 3.78(3H, s), 6.94-6.97(2H, m), 7.26(1H, s).

MS(FAB); m/z 267(M+H)⁺

[0185] b) 2-(4-クロロ-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼン-1,4-ジオール

4-クロロ-1-(2,5-ジメトキシフェニル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール329mgより製造例1b)と同様の方法にて表題化合物を184.8mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$; δ (ppm) 2.05(3H, s), 2.15(3H, s), 6.58(1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 6.72(1H, dd, $J=2.8, 8.8\text{Hz}$), 6.82(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 9.11(1H, s), 9.33(1H, s).

MS(FAB); m/z 239(M+H)⁺

[0186] 製造例20 4-フルオロ-2-(3,4,5-トリメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

2-アミノ-4-フルオロフェノール111mgおよび3-メチル-2,4-ペンタンジオン102 μ lより製造例2b)と同様の方法にて表題化合物を84.8mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 1.99(3H, s), 2.23(3H, s), 2.24(3H, s), 2.34(3H, s), 6.87-6.95(2H, m), 7.00-7.03(1H, m), 9.90(1H, s).

MS(FAB); m/z 221(M+H)⁺

[0187] 製造例21 2-(4-クロロ-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-フルオロフェノール

2-アミノ-5-フルオロフェノール100mgおよび3-クロロペンタン-2,4-ジオン90 μ lより製造例2b)と同様の方法にて表題化合物を62mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 2.29(3H, s), 2.35(3H, s), 6.62-6.67(1H, m), 6.78-6.81(1H, m), 7.10-7.14(1H, m), 9.44(1H, s).

MS(FAB); m/z 241(M+H)⁺

[0188] 製造例22 1-(2-ヒドロキシフェニル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル

a) 1-(2-メトキシフェニル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル

2-メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩175mg、および2-アセチル-3-オキソブタン酸エチル156 μ lより、製造例1a)と同様の方法にて表題化合物を82.6mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 1.38(3H, t, J=7.6Hz), 2.33(3H, s), 2.50(3H, s), .80(3H, s), 4.32(2H, q, J=7.6Hz), 7.02-7.08(2H, m), 7.30-7.32(1H, m), 7.41-7.45(1H, m).

MS(ESI); m/z 275(M+H)⁺

[0189] b) 1-(2-ヒドロキシフェニル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル

1-(2-メトキシフェニル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル

ル82mgより製造例1b)と同様の方法にて表題化合物を21mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; δ (ppm) 1.39(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.50(3H, s), 2.61(3H, s), 4.34(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 6.96(1H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 7.10(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.17(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.26–7.30(1H, m), 8.76(1H, s).

MS(FAB); m/z 261(M+H)⁺

[0190] 製造例23 3-(1-(2-ヒドロキシフェニル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)プロパン酸メチル

a) 3-(1-(2-メトキシフェニル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)プロパン酸メチル

2-メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩174.6mg、および4-アセチル-5-オキソヘキサン酸メチル175 μl より、製造例1a)と同様の方法にて表題化合物を96mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; δ (ppm) 2.04(3H, s), 2.27(3H, s), 2.49–2.54(2H, m), 2.74–2.78(2H, m), 3.68(3H, s), 3.79(3H, s), 6.99–7.02(2H, m), 7.28–7.31(1H, m), 7.35–7.39(1H, m).

MS(FAB); m/z 289(M+H)⁺

[0191] b) 3-(1-(2-ヒドロキシフェニル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)プロパン酸メチル

3-(1-(2-メトキシフェニル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)プロパン酸メチル96mgより製造例1b)と同様の方法にて表題化合物を36.8mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; δ (ppm) 2.28(3H, s), 2.34(3H, s), 2.51(2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 2.77(2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 3.69(3H, s), 6.91(1H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 7.08–7.10(1H, m), 7.17–7.26(2H, m), 9.73(1H, s).

MS(ESI); m/z 275(M+H)⁺

[0192] 製造例24 2-(4-ブチル-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

a) 4-ブチル-1-(2-メトキシフェニル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール

2-メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩175mg、および3-n-ブチル2,4-ペンタンジオン168 μl より、製造例1a)と同様の方法にて表題化合物を273mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 0.94(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.32-1.39(2H, m), 1.45-1.50(2H, m), 2.01(3H, m), 2.26(3H, s), 2.39(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 3.79(3H, s), 6.99-7.04(2H, m), 7.30-7.38(2H, m).

MS(FAB); m/z 259(M+H)⁺

[0193] b) 2-(4-ブチル-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

4-ブチル-1-(2-メトキシフェニル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール273mgより製造例1b)と同様の方法にて表題化合物を208.8mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 0.95(3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.33-1.39(2H, m), 1.43-1.48(2H, m), 2.26(3H, s), 2.32(3H, s), 2.40(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 6.88-6.92(1H, m), 7.08(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.16-7.20(2H, m), 9.93(1H, s).

MS(FAB); m/z 245(M+H)⁺

[0194] 製造例25 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-フルオロフェノール

a) 2-アミノ-5-フルオロフェノール

5-フルオロ-2-ニトロフェノール314mgより、製造例2a)と同様の方法にて表題化合物を252.5mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6); δ (ppm) 6.33-6.38(1H, m), 6.45-6.48(1H, m), 6.51-6.55(1H, m).

MS(FAB); m/z 128(M+H)⁺

[0195] b) 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-フルオロフェノール

2-アミノ-5-フルオロフェノール150mgより製造例2b)と同様の方法にて表題化合物を89.6mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 2.29(3H, s), 2.37(3H, s), 6.03(1H, s), 6.60-6.65(1H, m), 6.78-6.81(1H, m), 7.13-7.16(1H, m).

MS(ESI); m/z 207(M+H)⁺

[0196] 製造例26 5-クロロ-2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

2-アミノ-5-クロロフェノール287mgより製造例2b)と同様の方法にて表題化合物を168.8mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 2.30(3H, s), 2.40(3H, s), 6.05(1H, s), 6.87-6.90

(1H, m), 7.10-7.14(2H, m), 10.23(1H, s).

MS(FAB); m/z 223(M+H)⁺

[0197] 製造例27 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-ニトロフェノール

2-アミノ-3-ニトロフェノール308mgより製造例2b)と同様の方法にて、表題化合物を75.4mg得た。

¹H-NMR(CD₃OD); δ (ppm) 2.14(3H, s), 2.19(3H, s), 6.04(1H, s), 7.27(1H, dd, J=1.6, 7.6Hz), 7.44(1H, dd, J=1.6, 7.6Hz), 7.50(1H, t, J=7.6Hz).

MS(FAB); m/z 234(M+H)⁺

[0198] 製造例28 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-ニトロフェノール

2-アミノ-5-ニトロフェノール308mgより製造例2b)と同様の方法にて表題化合物を101mg得た。

¹H-NMR(CDCl₃); δ (ppm) 2.33(3H, s), 2.50(3H, s), 6.13(1H, s), 7.38(1H, d, J=7.6Hz), 7.79-7.81(1H, m), 7.95(1H, s).

MS(ESI); m/z 234(M+H)⁺

[0199] 製造例29 3-(1-(2-ヒドロキシフェニル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)プロピオン酸

3-(1-(2-ヒドロキシフェニル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)プロピオン酸メチル29.9mgをメタノール0.6mlに溶解し、1N-水酸化ナトリウム0.29mlを加えて室温にて3.5時間攪拌した。反応混合物に水20mlを加え、1N-塩酸で中和し、酢酸エチル20mlで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去して、表題化合物を7.5mg得た。

¹H-NMR(CDCl₃); δ (ppm) 2.29(3H, s), 2.34(3H, s), 2.56(2H, t, J=7.6Hz), 2.78(2H, t, J=7.6Hz), 6.89-6.93(1H, m), 7.08-7.10(1H, m), 7.16-7.22(2H, m).

MS(FAB); m/z 261(M+H)⁺

[0200] 製造例30 5-クロロ-2-(3,4,5-トリメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

2-アミノ-5-クロロフェノール287mgおよび3-メチル-2,4-ペンタンジオン2

33 μ lより製造例2b)と同様の方法にて表題化合物を152mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 1.99(3H, s), 2.24(3H, s), 2.31(3H, s), 6.86–6.89 (1H, m), 7.09–7.11(2H, m).

MS(FAB); m/z 227(M+H)⁺

[0201] 製造例31 5-アミノ-2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-ニトロフェノール 86mgをエタノール1.7mlに溶解し、10%パラジウム/炭素43mgを加え、水素雰囲気下、室温にて45分攪拌した。不溶物を濾過した後、溶媒を減圧下留去して、表題化合物を30.4mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 2.28(3H, s), 2.33(3H, s), 3.72(2H, s), 5.99(1H, s), 6.22(1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 6.40(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.97(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 9.27(1H, s).

MS(FAB); m/z 204(M+H)⁺

[0202] 製造例32 5-ニトロ-2-(3,4,5-トリメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

2-アミノ-5-ニトロフェノール308mgおよび3-メチル-2,4-ペンタンジオン233 μ lより製造例2b)と同様の方法にて表題化合物を289.5mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 2.02(3H, s), 2.24(3H, s), 2.40(3H, s), 7.33(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.79(1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.94(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$).

MS(FAB); m/z 248(M+H)⁺

[0203] 製造例33 4-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼン-1,3-ジオール
a) 2,4-ジメトキシフェニルボロン酸

1-ブromo-2,4-ジメトキシベンゼン576 μ lをテトラヒドロフラン5.8mlに溶解し、アルゴン雰囲気下 -78°C にて n -ブチルリチウム1.6mol/lヘキサン溶液3mlを滴下した。次いで、ホウ酸トリイソプロピル1.1mlを加え、 -78°C にて40分攪拌した後、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水40mlおよび5N-塩酸1mlを加え、酢酸エチル50mlで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (

ヘキサン：酢酸エチル=2：1) を用いて精製して表題化合物を610.2mg得た。
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; δ (ppm) 3.85(3H, s), 3.89(3H, s), 5.81(2H, s), 6.46(1H, s), 6.56(1H, dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$), 7.77(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

[0204] b) 1-(2,4-ジメトキシフェニル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール

2,4-ジメトキシフェニルボロン酸610.2mgを塩化メチレン6mlに溶解し、3,5-ジメチルピラゾール387mg、酢酸銅(II) 730mgおよびピリジン948 μl を加えて、室温にて終夜攪拌した。反応混合物に水60mlを加え、酢酸エチル60mlで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=3：2)を用いて精製して表題化合物を81.7mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; δ (ppm) 2.07(3H, s), 2.29(3H, s), 3.77(3H, s), 3.85(3H, s), 5.94(1H, s), 6.52-6.54(2H, m), 7.22-7.24(1H, m).

MS(FAB); m/z 233(M+H) $^+$

[0205] c) 4-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼン-1,3-ジオール

1-(2,4-ジメトキシフェニル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール 118.4mgを塩化メチレン2.3mlに溶解し、三臭化ホウ素1M塩化メチレン溶液1.7mlを加えて室温にて1時間攪拌した。反応混合物を水30mlに加え、1N-水酸化ナトリウムで中和し、酢酸エチル50mlで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、分取用薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=1：2)を用いて精製して表題化合物を71.7mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; δ (ppm) 2.29(3H, s), 2.33(3H, s), 6.01(1H, s), 6.37(1H, d, $J=2.8, 8.8\text{Hz}$), 6.53(1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.03(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

MS(ESI); m/z 205(M+H) $^+$

[0206] 製造例34 5-アミノ-2-(3,4,5-トリメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

5-ニトロ-2-(3,4,5-トリメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール200mgより製造例31と同様の方法にて、表題化合物を118.4mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; δ (ppm) 1.97(3H, s), 2.23(3H, s), 2.24(3H, s), 3.70(2H, s), 6.22(1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 6.40(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.95(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 9.34(1H, s).

MS(FAB); m/z 218(M+H)⁺

[0207] 製造例35 4-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-ヒドロキシベンゼンカルボン酸メチル

4-アミノ-3-ヒドロキシベンゼンカルボン酸メチル334mgより製造例2b)と同様の方法にて表題化合物を239.4mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; δ (ppm) 2.31(3H, s), 2.45(3H, s), 3.92(3H, s), 6.08(1H, s), 7.26-7.29(1H, m), 7.60(1H, dd, $J=1.6, 8.0\text{Hz}$), 7.76(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$).

MS(ESI); m/z 247(M+H)⁺

[0208] 製造例36 3-アミノ-2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-ニトロフェノール56.6mgより製造例31と同様の方法にて、表題化合物を38.9mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; δ (ppm) 2.14(3H, s), 2.25(3H, s), 3.57(2H, s), 6.02(1H, s), 6.32-6.37(2H, m), 7.02(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$).

MS(FAB); m/z 204(M+H)⁺

[0209] 製造例37 4-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-ヒドロキシベンゼンカルボン酸

4-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-ヒドロキシベンゼンカルボン酸メチル100mgをメタノール1mlに溶解し、1N-水酸化ナトリウム1.6mlを加えて室温にて3.5時間攪拌した。反応混合物に水20mlを加え、1N-塩酸で中和し、酢酸エチル20mlで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去して、表題化合物を40.8mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$; δ (ppm) 2.16(3H, s), 2.24(3H, s), 6.04(1H, s), 7.30(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.59(1H, dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$), 7.64(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$).

MS(ESI); m/z 233(M+H)⁺

[0210] 製造例38 4-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンズアミド

4-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-ヒドロキシベンゼンカルボン酸36mgをジメチルホルムアミド0.4mlに溶解し、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36mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール25mg、ジメチルアミン (2.0M THF溶液) 93 μ lを加えて室温で4時間攪拌した。反応混合物に水10mlを加え、酢酸エチル15mlで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、分取用薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) を用いて精製して表題化合物を1.4mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 2.31(3H, s), 2.41(3H, s), 3.02(3H, s), 3.11(3H, s), 6.06(1H, s), 6.97(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.23(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.26(1H, s).

MS(ESI); m/z 259(M+H) $^+$

[0211] 製造例39 4-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-ヒドロキシベンズアミド

4-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-ヒドロキシベンゼンカルボン酸73.1mgおよびアンモニア水38 μ lより製造例38と同様の方法にて、表題化合物を34.3mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD); δ (ppm) 2.16(3H, s), 2.24(3H, s), 6.04(1H, s), 7.29(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.41 (1H, dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$), 7.50(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$).

MS(ESI); m/z 232(M+H) $^+$

[0212] 製造例40 3-ヒドロキシ-4-(3,4,5-トリメチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼンカルボン酸

a) 3-ヒドロキシ-4-(3,4,5-トリメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-ベンゼンカルボン酸メチル

4-アミノ-3-ヒドロキシベンゼンカルボン酸メチル167mgおよび3-メチル-2,4-ペンタンジオン116 μ lより製造例2b)と同様の方法にて表題化合物を110.4mg

g得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 2.00(3H, s), 2.26(3H, s), 2.36(3H, s), 3.92(3H, s), 7.23–7.26(1H, m), 7.58–7.60(1H, m), 7.49(1H, s), 10.53(1H, s).

MS(ESI); m/z 261(M+H)⁺

[0213] b) 3-ヒドロキシ-4-(3,4,5-トリメチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼンカルボン酸

3-ヒドロキシ-4-(3,4,5-トリメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-ベンゼンカルボン酸メチル110mgより製造例37と同様の方法にて、表題化合物を68.7mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD); δ (ppm) 1.99(3H, s), 2.09(3H, s), 2.20(3H, s), 7.28(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.59(1H, dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$), 7.63(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$).

MS(ESI); m/z 247(M+H)⁺

[0214] 製造例41 3-ヒドロキシ-4-(3,4,5-トリメチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンズアミド

3-ヒドロキシ-4-(3,4,5-トリメチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼンカルボン酸65mgおよびアンモニア水32 μl より製造例38と同様の方法にて、表題化合物を33.3mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD); δ (ppm) 1.99(3H, s), 2.09(3H, s), 2.19(3H, s), 7.27(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.40(1H, dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$), 7.57(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$).

MS(ESI); m/z 246(M+H)⁺

[0215] 製造例42 4-(4-クロロ-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-ヒドロキシベンズアミド

a) 4-(4-クロロ-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-ヒドロキシ安息香酸メチル

4-アミノ-3-ヒドロキシ安息香酸メチル167mgおよび3-クロロペンタン-2,4-ジオン114 μl より製造例2b)と同様の方法にて表題化合物を69.1mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 2.32(3H, s), 2.42(3H, s), 3.93(3H, s), 7.24–7.26(1H, m), 7.60–7.66(1H, m), 7.77(1H, s).

[0216] b) 4-(4-クロロ-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-ヒドロキシ安息香酸

メチル 4-(4-クロロ-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-ヒドロキシ安息香酸69.1mgより製造例37と同様の方法にて、表題化合物を39.2mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD); δ (ppm) 2.15(3H, s), 2.24(3H, s), 7.32-7.35(1H, m), 7.59-7.66(2H, m).

MS(ESI); m/z 267(M+H)⁺

[0217] c) 4-(4-クロロ-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-ヒドロキシベンズアミド

4-(4-クロロ-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-ヒドロキシ安息香酸37.9mgおよびアンモニア水17 μl より製造例38と同様の方法にて、表題化合物を12.3mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD); δ (ppm) 2.14(3H, s), 2.24(3H, s), 7.29-7.32(1H, m), 7.41-7.44(1H, m), 7.50(1H, s).

MS(ESI); m/z 266(M+H)⁺

[0218] 製造例43 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼン-1,3-ジオール
a) 2-アミノベンゼン-1,3-ジオール

2-ニトロレゾルシノール465mgをエタノール9.3mlに溶解し、10%パラジウム/炭素230mgを加え、水素雰囲気下、室温にて1時間攪拌した。不溶物を濾過した後、溶媒を減圧下留去して、表題化合物を338.5mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6); δ (ppm) 6.20-6.28(3H, m).

MS(ESI); m/z 126(M+H)⁺

[0219] b) 2-アミノ-1,3-フェニレンビス(4-メチルベンゼンスルホネート)

2-アミノベンゼン-1,3-ジオール100mgをジクロロメタン2mlに溶解し、トリエチルアミン 234 μl およびp-トルエンスルホニルクロライド 320mgを加え、室温にて1.5時間攪拌した。反応混合物に水20mlを加え、酢酸エチル20mlで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1

) を用いて精製して表題化合物を278.1mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 2.46(6H, s), 3.83(2H, s), 6.48(1H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 6.79(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.32(4H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.72(4H, d, $J=8.3\text{Hz}$).

$\text{MS}(\text{ESI})$; m/z 434($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0220] c) 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-ヒドロキシフェニル 4-メチルベンゼンスルホネート

2-アミノ-1,3-フェニレンビス(4-メチルベンゼンスルホネート)278mgに5N-塩酸0.64mlを加え、亜硝酸ナトリウム 58mgを水 0.4mlに溶解した溶液を0℃にて滴下し、30分攪拌した。次いで、塩化第一スズ 289mgを5N-塩酸0.32mlに溶解した溶液を0℃にて滴下し、1時間攪拌した。溶媒を減圧下にて留去し、エタノール1.3mlおよびアセチルアセトン66 μl を加えて2時間加熱還流した。反応混合物に水50mlを加え、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で中和し、酢酸エチル50mlで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1~1:1) を用いて精製して表題化合物を62.9mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 2.15(3H, s), 2.17(3H, s), 2.41(3H, s), 5.91(1H, s), 6.93-6.96(2H, m), 7.14(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.18-7.26(1H, m), 7.35(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$).

$\text{MS}(\text{ESI})$; m/z 359($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0221] d) 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼン-1,3-ジオール

2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-ヒドロキシフェニル 4-メチルベンゼンスルホネート62mgに水酸化カリウム97mgをエタノール1.5mlおよび水1.5mlに溶解した溶液を加え、3.5時間加熱還流した。反応混合物に水20mlを加え、酢酸エチル20mlで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、分取用薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) を用いて精製し、表題化合物を20.8mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 2.15(3H, s), 2.16(3H, s), 5.98(1H, s), 6.45(2H,

d, J=8.4Hz), 7.00(1H, t, J=8.4Hz).

MS(ESI); m/z 205(M+H)⁺

[0222] 製造例44 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-メチルフェノール

a) 2-アミノ-5-メチルフェニル 4-メチルベンゼンスルホネート

2-アミノ-5-メチルフェノール 400mgをジクロロメタン 6.5mlに溶解し、トリエチルアミン 476 μ lおよびp-トルエンスルホニルクロライド 619mgを加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に水60mlを加え、酢酸エチル60mlで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=3：1）を用いて精製して表題化合物を730.1mg得た。

¹H-NMR(CDCl₃); δ (ppm) 2.15(3H, s), 2.46(3H, s), 3.63(2H, brs), 6.61-6.63(1H, m), 6.67(1H, s), 6.82-6.85(1H, m), 6.33(2H, d, J=8.4Hz), 7.78(2H, d, J=8.4Hz). MS(ESI); m/z 278(M+H)⁺

[0223] b) 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-メチルフェニル 4-メチルベンゼンスルホネート

2-アミノ-5-メチルフェニル 4-メチルベンゼンスルホネート 453mgに5N-塩酸1.6mlを加え、亜硝酸ナトリウム 146mgを水 1mlに溶解した溶液を0°Cにて滴下し、30分攪拌した。次いで、塩化第一スズ 736mgを5N-塩酸0.8mlに溶解した溶液を0°Cにて滴下し、1時間攪拌した。溶媒を減圧下にて留去し、エタノール3.2mlおよびアセチルアセトン167 μ lを加えて2時間加熱還流した。反応混合物に水50mlを加え、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で中和し、酢酸エチル80mlで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=2：1）を用いて精製して表題化合物を199.6mg得た。

¹H-NMR(CDCl₃); δ (ppm) 2.09(3H, s), 2.11(3H, s), 2.41(3H, s), 2.43(3H, s), 5.82(1H, s), 7.15-7.21(4H, m), 7.36-7.38(3H, m).

MS(ESI); m/z 357(M+H)⁺

[0224] c) 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-メチルフェノール

2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-メチルフェニル 4-メチルベンゼンスルホネート199.6mgに水酸化カリウム314 mgをエタノール4mlおよび水4 mlに溶解した溶液を加え、1時間加熱還流した。反応混合物に水20mlを加え、酢酸エチル20mlで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、分取用薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=4：1）を用いて精製し、所望の画分を1,4-ジオキサンにて溶解後、凍結乾燥することにより表題化合物を66.2mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 2.29(3H, s), 2.33(3H, s), 2.37(3H, s), 6.01(1H, s), 6.70 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.90(1H, s), 7.07(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 9.64(1H, brs).

MS(ESI); m/z 203(M+H) $^+$

[0225] 製造例45 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-メトキシフェノール
a) 2-アミノ-5-メトキシフェニル 4-メチルベンゼンスルホネート

2-ヒドロキシ-4-メトキシアニリン 塩酸塩176mgより、製造例44 a)と同様の方法にて表題化合物を220.1mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 2.46(3H, s), 3.62(3H, s), 6.41(1H, s), 6.65-6.66 (2H, m), 7.34(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.79(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

[0226] b) 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-メトキシフェニル 4-メチルベンゼンスルホネート

2-アミノ-5-メトキシフェニル 4-メチルベンゼンスルホネート220mgより、製造例44b)と同様の方法にて表題化合物を93.7mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 2.08(3H, s), 2.11(3H, s), 2.41(3H, s), 3.85(3H, s), 5.82(1H, s), 6.87(1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 7.06(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.17(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.20-7.24(1H, m), 7.39(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

MS(ESI); m/z 373(M+H) $^+$

[0227] c) 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-メトキシフェノール

2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-メトキシフェニル 4-メチルベンゼンスルホネート93mgより製造例44c)と同様の方法にて表題化合物を30.1m

g得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 2.27(3H, s), 2.33(3H, s), 3.80(3H, s), 6.00(1H, s), 6.45(1H, dd, $J=2.8, 8.4\text{Hz}$), 6.61(1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.08(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 9.67(1H, brs).

MS(ESI); m/z 219(M+H)⁺

[0228] 製造例46 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-メチルフェノール

a) 2-アミノ-3-メチルフェニル 4-メチルベンゼンスルホネート

2-アミノ-3-メチルフェノール 200mgより、製造例43b)と同様の方法にて、表題化合物を374.1mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 2.14(3H, s), 2.46(3H, s), 3.79(2H, s), 6.51(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 6.63(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.91(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.32(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.78(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

MS(ESI); m/z 278(M+H)⁺

[0229] b) 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-メチルフェニル 4-メチルベンゼンスルホネート

2-アミノ-3-メチルフェニル 4-メチルベンゼンスルホネート374mgより製造例43c)と同様の方法にて、表題化合物を269.9mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 2.01(3H, s), 2.02(3H, s), 2.16(3H, s), 2.43(3H, s), 5.88(1H, s), 7.19-7.24(3H, m), 7.32(2H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.51(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

MS(ESI); m/z 357(M+H)⁺

[0230] c) 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-メチルフェノール

2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-メチルフェニル 4-メチルベンゼンスルホネート269mgより製造例43d)と同様の方法にて、表題化合物を79.2mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD); δ (ppm) 1.92(3H, s), 2.01(3H, s), 2.24(3H, s), 6.02(1H, s), 6.79(2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.18(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$).

MS(ESI); m/z 203(M+H)⁺

[0231] 製造例47 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-ヒドロキシメチルフェノール

4-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-ヒドロキシベンゼンカルボン酸メチル 132mgをテトラヒドロフラン 2.6mlに溶解し、リチウムボロハイドライド 58mgを加えて50°Cにて3.5時間攪拌した。反応混合物に水20mlを加え、酢酸エチル20mlで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、分取用薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1：2）を用いて精製して表題化合物を12.4mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 2.28(3H, s), 2.44(3H, s), 4.64(2H, s), 6.02(1H, s), 6.90(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.02(1H, s), 7.17(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$).

MS(ESI); m/z 219(M+H)⁺

[0232] 製造例48 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-メチルアミノフェノール

a) 1-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール

2-メトキシ-4-ニトロアニリン700mgより、製造例43c)と同様の方法にて表題化合物を498mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 2.13(3H, s), 2.30(3H, s), 3.93(3H, s), 6.02(1H, s), 7.53(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.89(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.95(1H, dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$).

MS(ESI); m/z 248(M+H)⁺

[0233] b) 4-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-メトキシアニリン

1-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール495mgより、製造例31と同様の方法にて表題化合物を417.6mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 2.06(3H, s), 2.28(3H, s), 3.72(3H, s), 3.81(2H, brs), 5.92(1H, s), 6.28-6.31(2H, m), 7.06(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

MS(ESI); m/z 218(M+H)⁺

[0234] c) 4-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-メトキシ-N-メチルアニリン

4-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-メトキシアニリン200mgをジメチルホルムアミド6mlに溶解し、ヨウ化メチル160 μ lおよび炭酸カリウム636mgを加えて室温にて2.5時間攪拌した。反応混合物に水50mlを加えて酢酸エチル50mlで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、分取用薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1：3）を用いて精製して表題化合物を48.7mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 2.07(3H, s), 2.28(3H, s), 2.86(3H, s), 3.74(3H, s), 3.95(1H, brs), 5.92(1H, s), 6.17(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.21(1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 7.09(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

MS(ESI); m/z 232(M+H) $^+$

[0235] d) 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-メチルアミノフェノール

4-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-メトキシ-N-メチルアニリン58.7mgより、製造例33c)と同様の方法にて表題化合物を25mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 2.28(3H, s), 2.32(3H, s), 2.83(3H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 5.98(1H, s), 6.13-6.16(1H, m), 6.31-6.32(1H, m), 6.99(1H, dd, $J=1.2, 8.4\text{Hz}$).

MS(ESI); m/z 218(M+H) $^+$

[0236] 製造例49 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-4-メチルフェノール

a) 2-アミノ-4-メチルフェニル 4-メチルベンゼンスルホネート

2-アミノ-4-メチルフェノール塩酸塩 479mgより、製造例43b)と同様の方法にて、表題化合物を770.1mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 2.21(3H, s), 2.46(3H, s), 3.74(2H, brs), 6.39(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.53(1H, s), 6.62(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.32(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.77(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$).

MS(ESI); m/z 278(M+H) $^+$

[0237] b) 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-4-メチルフェニル 4-メチルベンゼンスルホネート

2-アミノ-4-メチルフェニル 4-メチルベンゼンスルホネート400mgより製造

例43c)と同様の方法にて、表題化合物を137.3mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 2.10(3H, s), 2.12(3H, s), 2.35(3H, s), 2.41(3H, s), 5.82(1H, s), 7.13–7.15(3H, m), 7.20–7.22(1H, m), 7.33–7.36(2H, m), 7.42(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

$\text{MS}(\text{ESI})$; m/z 357($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0238] c) 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-4-メチルフェノール

2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-4-メチルフェニル 4-メチルベンゼンスルホネート167mgより製造例43d)と同様の方法にて、表題化合物を60.4mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 2.29(3H, s), 2.31(3H, s), 2.39(3H, s), 6.02(1H, s), 6.97–7.02(3H, m), 9.43(1H, s).

$\text{MS}(\text{ESI})$; m/z 203($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0239] 製造例50 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-トリフルオロメチルフェノール

a) 1-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチルフェニル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール

2-メトキシ-4-トリフルオロメチルアニリン191mgより、製造例43c)と同様の方法にて表題化合物を95.5mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 2.05(3H, s), 2.30(3H, s), 3.86(3H, s), 5.99(1H, s), 7.22(1H, s), 7.31(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.46(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$).

$\text{MS}(\text{ESI})$; m/z 271($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0240] b) 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-トリフルオロメチルフェノール

1-(2-メトキシ-4-トリフルオロメチルフェニル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール95.5mgより製造例33c)と同様の方法にて表題化合物を25.7mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 2.31(3H, s), 2.45(3H, s), 6.08(1H, s), 7.15–7.18(1H, m), 7.30–7.35(2H, m), 10.64(1H, s).

$\text{MS}(\text{ESI})$; m/z 257($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0241] 製造例51 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-6-メチルフェノール

a) 2-アミノ-6-メチルフェニル 4-メチルベンゼンスルホネート

6-アミノ-*o*-クレゾール塩酸塩 200mgより、製造例43b)と同様の方法にて、表題化合物を159.9mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 2.06(3H, s), 2.48(3H, s), 3.96(2H, s), 6.53-6.55 (1H, m), 6.59-6.61(1H, m), 6.93(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.37(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.90(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$).

MS(ESI); m/z 278(M+H)⁺

[0242] b) 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-6-メチルフェニル 4-メチルベンゼンスルホネート

2-アミノ-6-メチルフェニル 4-メチルベンゼンスルホネート159.5mgより製造例43c)と同様の方法にて、表題化合物を48.8mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 2.09(3H, s), 2.10(3H, s), 2.43(3H, s), 2.49(3H, s), 5.67(1H, s), 7.13-7.32(5H, m), 7.48(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$).

MS(ESI); m/z 357(M+H)⁺

[0243] c) 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-6-メチルフェノール

2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-6-メチルフェニル 4-メチルベンゼンスルホネート48.5mgより製造例43d)と同様の方法にて、表題化合物を12mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 2.30(3H, s), 2.31(3H, s), 2.38(3H, s), 6.03(1H, s), 6.81(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.03-7.09(2H, m), 9.79(1H, s).

MS(ESI); m/z 203(M+H)⁺

[0244] 製造例52 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-エチルフェノール

a) 4-クロロ-5-エチル-2-ニトロフェニル メタンスルホネート

4-クロロ-5-エチル-2-ニトロフェノール150mgをジクロロメタン1.5mlに溶解し、トリエチルアミン156 μl およびメタンスルホニルクロライド69 μl を加えて室温で30分攪拌した。反応混合物に水50mlを加え、酢酸エチル60mlで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留

去して、表題化合物を200.7mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; δ (ppm) 1.28(3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.83(2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 3.37(3H, s), 7.42(1H, s), 8.09(1H, s).

[0245] b) 2-アミノ-5-エチルフェニル メタンサルホネート

4-クロロ-5-エチル-2-ニトロフェニル メタンサルホネート200mgをエタノール4mlに溶解し、10%パラジウム／炭素200mgを加えて、水素雰囲気下、室温にて4時間攪拌した。不溶物を濾過した後、溶媒を減圧下留去して、表題化合物を74.9mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$; δ (ppm) 1.26(3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.73(2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 3.47(3H, s), 7.28-7.46(3H, m).

MS(ESI); m/z 216(M+H)⁺

[0246] c) 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-エチルフェニル メタンサルホネート

2-アミノ-5-エチルフェニル メタンサルホネート74.5mgより、製造例43c)と同様の方法にて表題化合物を28.1mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; δ (ppm) 1.28(3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.17(3H, s), 2.26(3H, s), 2.65(3H, s), 2.73(2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 6.00(1H, s), 7.24-7.26(1H, m), 7.33-7.37(2H, m).

MS(ESI); m/z 295(M+H)⁺

[0247] d) 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-エチルフェノール

2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-エチルフェニル メタンサルホネート28mgをメタノール0.1mlに溶解し、5N-塩酸0.07mlを加えて30分加熱還流した。反応混合物に水15mlを加え、酢酸エチル15mlで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、分取用薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=4：1）を用いて精製して表題化合物を7.4mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; δ (ppm) 1.24(3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.29(3H, s), 2.38(3H, s), 2.63(2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 6.02(1H, s), 6.73-6.75(1H, m), 6.94(1H, s), 7.1

0(1H, d, J=8.0Hz), 9.67(1H, s).

MS(ESI); m/z 217(M+H)⁺

[0248] 製造例53 2-(4-フルオロ-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

a) 1-(2-ベンジルオキシフェニル)-4-フルオロ-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール

2-ベンジルオキシフェニルヒドラジン塩酸塩500mgと3-フルオロペンタン-2,4-ジオン 251mgをエタノール12mlに加え、1.5時間加熱還流した。反応液をそのまま減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=6：1～5：1）を用いて精製して表題化合物417mgを得た。

¹H-NMR(CDCl₃); δ (ppm) 2.07(3H, s), 2.30(3H, s), 5.04(2H, s), 7.03-7.07(2H, m), 7.24-7.37(7H, m).

MS(ESI); m/z 297(M+H)⁺

[0249] b) 2-(4-フルオロ-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

1-(2-ベンジルオキシフェニル)-4-フルオロ-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール

416mgをメタノール16mlに溶解し、10%パラジウム／炭素42.6mgを加え、水素雰囲気下、室温にて1昼夜攪拌した。不溶物を濾過した後、濾液を減圧下留去して得られた残滓をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=5：1）を用いて精製して表題化合物290mgを得た。

¹H-NMR(CDCl₃); δ (ppm) 2.28(3H, s), 2.33(3H, s), 6.90(1H, t, J=8.0Hz), 7.06(1H, d, J=8.0Hz), 7.15(1H, d, J=8.0Hz), 7.19(1H, t, J=8.0Hz).

MS(ESI); m/z 207(M+H)⁺

[0250] 製造例54 5-ブromo-2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

a) 5-ブromo-2-ヒドラジニルフェノール 4-メチルベンゼンスルホネート

2-アミノ-5-ブromoフェノール1.0gをエタノール7mlに懸濁し、-10°Cで濃塩酸1.5mlを滴下した。さらに同温度で亜硝酸tert-ブチル636mgを滴下し、同温度で1時間攪拌し、ジアゾニウム塩溶液を得た。別のフラスコに塩化第一スズ2水和物2.49g、p-トルエンスルホン酸1水和物1.08g、エタノール15mlを加え、-10°Cで15分攪拌した。この溶液中に、先に調製したジアゾニウム塩溶液を-10°Cで滴下し、同温度で1時間攪拌した。tert-ブチルメチルエーテル30mlを

加え、15分攪拌後、得られた沈殿を濾取し、0.9gの表題化合物を得た。

[0251] b) 5-ブromo-2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

5-ブromo-2-ヒドラジニルフェノール 4-メチルベンゼンスルホネート0.9g、アセチルアセトン0.8gをエタノール25ml中に加え、1時間加熱還流した。室温まで冷却し、そのまま減圧濃縮して得られた残滓を酢酸エチル50mlに溶解し、飽和重曹水20mlで2回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水後、減圧濃縮して得られた残滓をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=4：1）で精製して表題化合物650mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; δ (ppm) 2.30(3H, s), 2.40(3H, s), 6.05(1H, s), 7.01-7.08(2H, m), 7.26(1H, s).

MS(ESI) ; m/z 267(M+H)⁺

[0252] 製造例55 5-ブromo-2-(4-クロロ-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

製造例54a)と同様にして調製した5-ブromo-2-ヒドラジニルフェノール 4-メチルベンゼンスルホネート0.9gと3-クロロペンタン-2,4-ジオン1.07gから製造例54b)と同様の方法にて表題化合物558mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; δ (ppm) 2.30(3H, s), 2.38(3H, s), 7.02-7.08(2H, m), 7.27(1H, d, J=2.0Hz), 9.62(1H, s).

MS(ESI) ; m/z 303(M+H)⁺

[0253] 製造例56 5-ブromo-2-(3,4,5-トリメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

製造例54a)と同様にして調製した5-ブromo-2-ヒドラジニルフェノール 4-メチルベンゼンスルホネート0.9gと3-メチルペンタン-2,4-ジオン0.9gから製造例54b)と同様の方法にて表題化合物320mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; δ (ppm) 1.98(3H, s), 2.24(3H, s), 2.31(3H, s), 7.00-7.06(2H, m), 7.25(1H, d, J=1.6 Hz), 10.34(1H, s).

MS(ESI) ; m/z 281(M+H)⁺

[0254] 製造例57 4-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-ヒドロキシフェニル

アセテート

a) 4-ニトロ-1,3-フェニレン ジアセテート

窒素雰囲気下、4-ニトロベンゼン-1,3-ジオール5.0gを塩化メチレン50mlに溶解し、氷冷下ピリジン5.35g、4-ジメチルアミノピリジン0.39g、無水酢酸8.12gを順次加えた。室温まで昇温し、1時間攪拌した。反応液を水50ml、1N-塩酸100ml、飽和重曹水100ml、飽和食塩水100mlで順次洗い、無水硫酸ナトリウムで脱水後、減圧濃縮し、表題化合物7.4gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; δ (ppm) 2.33(3H, s), 2.37(3H, s), 7.09(1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.18(1H, dd, $J=2.4, 9.2$ Hz), 8.16(1H, d, $J=9.2$ Hz).

[0255] b) 3-ヒドロキシ-4-ニトロフェニル アセテート

窒素雰囲気下、4-ニトロ-1,3-フェニレン ジアセテート1.0gをクロロホルム25mlに溶解し、氷冷下、塩化アルミニウム2.23gを加えた。室温まで昇温し、3時間攪拌した。水100mlを加え、塩化メチレン30mlで3回抽出した。有機層を合わせ、1N-塩酸25ml、飽和食塩水25mlで順次洗い、無水硫酸ナトリウムで脱水後、減圧濃縮した。得られた残滓をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=20：1）で精製して表題化合物610mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 2.32(3H, s), 6.77(1H, dd, $J=2.4$ Hz, $J=9.2$ Hz), 6.95(1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.14(1H, d, $J=9.2$ Hz), 10.70(1H, s).

MS(ESI) ; m/z 196(M-H)⁻

[0256] c) 4-アミノ-3-ヒドロキシフェニル アセテート

3-ヒドロキシ-4-ニトロフェニル アセテート3.0gを酢酸エチル50mlに溶解し、10%パラジウム／炭素300mgを加え、水素雰囲気下、室温にて10時間攪拌した。不溶物を濾過した後、濾液を減圧下留去して得られた残滓をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1：1）で精製して表題化合物2.48gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$; δ (ppm) 2.17(3H, s), 4.45(2H, brs), 6.28(1H, dd, $J=2.4, 8.4$ Hz), 6.40(1H, d, $J=2.4$ Hz), 6.53(1H, d, $J=8.4$ Hz), 9.26(1H, brs)

MS(ESI) ; m/z 167(M⁺)

[0257] d) 4-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-ヒドロキシフェニル アセテート

4-アミノ-3-ヒドロキシフェニル アセテート1.0gを用い、製造例54a)と同様にして調製した4-ヒドラジニル-3-ヒドロキシフェニル アセテート 4-メチルベンゼンスルホネート0.9gとアセチルアセトン0.9gから製造例54b)と同様の方法にて表題化合物330mgを得た。

¹H-NMR(CDCl₃) ; δ (ppm) 2.29(3H, s), 2.30(3H, s), 2.41(3H, s), 6.04(1H, s), 6.68(1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 6.85(1H, d, J=2.4Hz), 7.19(1H, d, J=8.8 Hz), 10.14(1H, s).

MS(ESI) ; m/z 247(M+H)⁺

[0258] 製造例58 4-(4-クロロ-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-ヒドロキシフェニル アセテート

4-アミノ-3-ヒドロキシフェニル アセテート1.0gを用い、製造例54a)と同様にして調製した4-ヒドラジニル-3-ヒドロキシフェニル アセテート 4-メチルベンゼンスルホネート0.9gと3-クロロペンタン-2,4-ジオン1.2gから製造例54b)と同様の方法にて表題化合物30mgを得た。

¹H-NMR(CDCl₃) ; δ (ppm) 2.30(3H, s), 2.31(3H, s), 2.39(3H, s), 6.70(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 6.86(1H, d, J=2.8Hz), 7.17(1H, d, J=8.8 Hz), 9.50(1H, s).

MS(ESI) ; m/z 281(M+H)⁺

[0259] 製造例59 3-ヒドロキシ-4-(3,4,5-トリメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル アセテート

4-アミノ-3-ヒドロキシフェニル アセテート1.0gを用い、製造例54a)と同様にして調製した4-ヒドラジニル-3-ヒドロキシフェニル アセテート 4-メチルベンゼンスルホネート0.6gと3-メチルペンタン-2,4-ジオン1.0gから製造例54b)と同様の方法にて表題化合物230mgを得た。

¹H-NMR(CDCl₃) ; δ (ppm) 1.99(3H, s), 2.24(3H, s), 2.30(3H, s), 2.32(3H,

s), 6.66(1H, dd, J=2.8, 8.4Hz), 6.83(1H, d, J=2.8Hz), 7.17(1H, d, J=8.4 Hz), 10.22(1H, s).

MS(ESI) ; m/z 261(M+H)⁺

[0260] 製造例60 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-4-メトキシ-5-メチルフェノール

a) 1,4-ジメトキシ-2-メチル-5-ニトロベンゼン

2,5-ジメトキシトルエン6.0gを酢酸20mlに溶解し、40°Cで発煙硝酸 (d=1.50) 4.32gの酢酸10ml溶液を5分間かけて滴下した。同温度で30分攪拌し、室温まで冷却後、さらに30分攪拌した。反応液を冷水300mlで希釈し、生じた沈殿を濾取し、冷水100mlで洗浄した。減圧下乾燥し、表題化合物7.5gを得た。

¹H-NMR(CDCl₃) ; δ (ppm) 2.28(3H, s), 3.84(3H, s), 3.92(3H, s), 6.90(1H, s), 7.40(1H, s).

MS(ESI) ; m/z 198(M+H)⁺

[0261] b) 4-メトキシ-5-メチル-2-ニトロフェノール

1,4-ジメトキシ-2-メチル-5-ニトロベンゼン6.0gの塩化メチレン30ml溶液を-20°Cに冷却し、三塩化ホウ素1M塩化メチレン溶液30mlを同温度で滴下した。室温まで昇温後、16時間攪拌し、飽和重曹水50mlに反応液を加え、酢酸エチル100mlで3回抽出した。有機層を合わせ、水100ml、飽和食塩水50mlで洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。得られた残滓をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=9 : 1) で精製して表題化合物4.25gを得た。

¹H-NMR(CDCl₃) ; δ (ppm) 2.26(3H, s), 3.84(3H, s), 6.94(1H, s), 7.39(1H, s), 10.46(1H, s).

MS(ESI) ; m/z 182(M-H)⁻

[0262] c) 4-メトキシ-5-メチル-2-ニトロフェニル 4-メチルベンゼンスルホネート

窒素雰囲気下、4-メトキシ-5-メチル-2-ニトロフェノール8.0gの塩化メチレン80ml溶液にp-トルエンスルホンクロライド9.15gを室温に加え、0°Cまで冷却した。ここにトリエチルアミン4.86gを加え、2時間攪拌した。反応液

を水150mlにあけ、塩化メチレン150mlで抽出した。有機層を水100ml、飽和食塩水50mlで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水後、減圧濃縮した。得られた残滓をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=9：1）で精製して表題化合物12.0gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; δ (ppm) 2.26(3H, s), 2.46(3H, s), 3.87(3H, s), 7.19(1H, s), 7.33(1H, s), 7.34(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.77(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

MS(ESI) ; m/z 336(M-H)⁻

[0263] d) 2-アミノ-4-メトキシ-5-メチルフェニル 4-メチルベンゼンスルホネート
4-メトキシ-5-メチル-2-ニトロフェニル 4-メチルベンゼンスルホネート
4.0gを用い、製造例57c)と同様の方法にて表題化合物3.2gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$; δ (ppm) 1.91(3H, s), 2.41(3H, s), 3.64(3H, s), 4.73(2H, brs), 6.25(1H, s), 6.64(1H, s), 7.43(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.79(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

MS(ESI) ; m/z 308(M+H)⁺

[0264] e) 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-4-メトキシ-5-メチルフェニル
4-メチルベンゼンスルホネート
2-アミノ-4-メトキシ-5-メチルフェニル 4-メチルベンゼンスルホネート
1.0gを用い、製造例54a)、54b)と同様の方法にて表題化合物400mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; δ (ppm) 2.10(6H, s), 2.25(3H, s), 2.41(3H, s), 3.79(3H, s), 5.80(1H, s), 6.71(1H, s), 7.15(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.27(1H, s), 7.35(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

MS(ESI) ; m/z 387(M+H)⁺

[0265] f) 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-4-メトキシ-5-メチルフェニル
2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-4-メトキシ-5-メチルフェニル
4-メチルベンゼンスルホネート200mgを用い、製造例29と同様の方法にて表題化合物70mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; δ (ppm) 2.21(3H, s), 2.29(3H, s), 2.39(3H, s), 3.78(3H,

s), 6.02(1H, s), 6.67(1H, s), 6.89(1H, s), 8.87(1H, s).

MS(ESI) ; m/z 233(M+H)⁺

[0266] 製造例61 4-クロロ-2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-メチルフェノール

a) 2-アミノ-4-クロロ-5-メチルフェノール

4-クロロ-5-メチル-2-ニトロフェノール5.0gのメタノール100ml溶液中に塩酸で活性化した亜鉛末8.71gおよび塩化アンモニウム7.1gの水20ml溶液を0°Cで添加した。この懸濁液を室温で4時間攪拌後、不溶物をセライトを用いて濾過し、酢酸エチル100mlで洗浄した。濾液と洗液を合わせて減圧濃縮した。得られた残滓をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=3：2）で精製して表題化合物1.4gを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) ; δ (ppm) 2.10(3H, s), 4.57(2H, brs), 6.54(1H, s), 6.58(1H, s), 9.11(1H, s).

MS(ESI) ; m/z 157(M)⁺

[0267] b) 4-クロロ-2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-メチルフェノール
2-アミノ-4-クロロ-5-メチルフェノール1.0gを用い、製造例54a)、54b)と同様の方法にて表題化合物120mgを得た。

¹H-NMR(CDCl₃) ; δ (ppm) 2.29(3H, s), 2.34(3H, s), 2.41(3H, s), 6.03(1H, s), 6.96(1H, s), 7.19(1H, s), 9.88(1H, s).

MS(ESI) ; m/z 237(M+H)⁺

[0268] 製造例62 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-4,5-ジメチルフェノール

2-アミノ-4,5-ジメチルフェノール1.0gを用い、製造例54a)、54b)と同様の方法にて表題化合物630mgを得た。

¹H-NMR(CDCl₃) ; δ (ppm) 2.21(3H, s), 2.24(3H, s), 2.29(3H, s), 2.38(3H, s), 6.00(1H, s), 6.88(1H, s), 6.94(1H, s), 9.28(1H, s).

MS(ESI) ; m/z 217(M+H)⁺

[0269] 製造例63 4-(4-クロロ-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-ベンゼン-1,3

-ジオール

製造例58においてシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製中に副産物として表題化合物200mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$; δ (ppm) 2.07(3H, s), 2.20(3H, s), 6.36(1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 6.42(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.98(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

MS(ESI) ; m/z 239(M+H)⁺

[0270] 2. 本発明の貼付剤における粘着剤の製造例

本発明の貼付剤において使用する各種粘着剤の製造例を下記に示す。なお、「%」、「部」は、それぞれ「質量%」、「質量部」を意味する。

[0271] 粘着剤製造例1 : アクリル系粘着剤A

アクリル酸2-エチルヘキシル99%、アクリル酸1%を重合開始剤ラウロイルパーオキサイド0.5部を用いて、酢酸エチル中50%の濃度で、常法の溶液重合法により重合して、アクリル系粘着剤Aを得た。

[0272] 粘着剤製造例2 : アクリル系粘着剤B

アクリル酸2-エチルヘキシル96%、アクリル酸4%を重合開始剤ラウロイルパーオキサイド0.5部を用いて、酢酸エチル中50%の濃度で、常法の溶液重合法により重合して、アクリル系粘着剤Bを得た。

[0273] 粘着剤製造例3 : アクリル系粘着剤C

アクリル酸2-エチルヘキシル92%、アクリル酸8%を重合開始剤ラウロイルパーオキサイド0.5部を用いて、酢酸エチル中50%の濃度で、常法の溶液重合法により重合して、アクリル系粘着剤Cを得た。

[0274] 粘着剤製造例4 : アクリル系粘着剤D

アクリル酸2-エチルヘキシル・N-ビニルピロリドン共重合体溶液(医薬品添加物規格(Japanese Pharmaceutical Excipients)収載品)に酢酸エチルを加えて固形分濃度35%のアクリル系粘着剤Dを得た。

[0275] 粘着剤製造例5 : アクリル系粘着剤E

アクリル酸2-エチルヘキシル、メタクリル酸2-エチルヘキシル、メタクリル酸ドデシルを1:8:1のモル比で混合したもの99.5%、重合開

始剤ラウロイルパーオキサイド0.5%を用いて、酢酸エチル中35%の濃度で、常法の溶液重合法により重合して、アクリル系粘着剤Eを得た。

[0276] 粘着剤製造例6：アクリル系粘着剤F

無官能基タイプのアクリル系粘着剤GMS3253 (Cytec)

[0277] 粘着剤製造例7：アクリル系粘着剤G

水酸基含有タイプのアクリル系粘着剤GMS7883 (Cytec)

[0278] 粘着剤製造例8：アクリル系粘着剤H

カルボキシル基含有タイプのアクリル系粘着剤GMS9083 (Cytec)

[0279] 粘着剤製造例9：アクリル系粘着剤I

カルボキシル基含有タイプのアクリル系粘着剤GMS9073 (Cytec)

[0280] 粘着剤製造例10：シリコーン系粘着剤

シリコーン系粘着剤Bio-PSA 7-4501 (東レ・ダウコーニング)

[0281] 粘着剤製造例11：ゴム系粘着剤A

スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体 (SIS5002、JSR) 50%、水添ロジンエステル樹脂 (パインクリスタルKE-311、荒川化学工業) 50%を用いて、固形分濃度が40%となるようにトルエン／ヘキサン (構成比2／1) 溶液を調整し、均一になるまで攪拌して、ゴム系粘着剤Aを得た。

[0282] 粘着剤製造例12：ゴム系粘着剤B

スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体 (SIS5002、JSR) 50%、テルペン樹脂 (YSレジンPX1150N、ヤスハラケミカル) 50%を用いて、固形分濃度が40%となるようにトルエン／ヘキサン (構成比2／1) で調整し、均一になるまで攪拌して、ゴム系粘着剤Bを得た。

[0283] 粘着剤製造例13：ウレタン系粘着剤

ポリエーテルポリオール（１）（グリセリンを開始剤としたエチレンオキシド単位とプロピレンオキシド単位の共重合体、数平均分子量１０，０００、平均官能基数３）４３％、ポリエーテルポリオール（２）（プロピレンオキシド単位の共重合体、数平均分子量１０，０００、平均官能基数２）２１％、ポリエーテルモノオール（メタノールを開始剤としたプロピレンオキシド単位の重合体、数平均分子量３，５００、平均官能基数１）３６％に、トルエンおよび酢酸エチルを加えて固形分５０％になるように調整し、次いでウレタン化触媒としてジブチル錫ジラウレートの前記固形分に対して０．０２％、有機ジイソシアネートとしてヘキサメチレンジイソシアネートプレポリマー（重量平均分子量６００、平均官能基数２）をモル比が活性水素化合物中の水酸基１００に対してイソシアネートプレポリマー中のイソシアネート基の９０となるように加えて反応させ、ウレタン粘着剤を得た。

[0284] ３．本発明の貼付剤の製造例

アクリル系粘着剤を用いた貼付剤１～３３の製造例

製造例４４において調製した２-(３,５-ジメチル-１H-ピラゾール-１-イル)-５-メチルフェノール（以降、製造例４４の化合物と称する）、粘着剤製造例１～９において調製したアクリル系粘着剤Ａ～Ｉ（固形分）を秤量後、全体の固形分が３５％となるよう酢酸エチルで調製し、均一になるまで攪拌した。乾燥後の粘着剤層の厚みが７０μmとなるように、７５μm片面シリコーン処理PET（ポリエチレンテレフタレート）フィルム（フィルムバイナ７５E-0010BD、藤森工業(株)）上に粘着液を塗工し、８５℃で３分間乾燥させた。次いで、粘着剤層の片面に１２μmのPETフィルム（ルミラーS10、(株)東レ）を貼り合わせてアクリル系粘着剤を使用した貼付剤を得た。

[0285] シリコーン系粘着剤を用いた貼付剤３４、３５の製造例

アクリル系粘着剤Ａを、粘着剤製造例１０において調製したシリコーン系粘着剤に変更し、全体の固形分が６５％となるように酢酸エチルで調整した以外は上記アクリル系粘着剤を用いた貼付剤の製造例と同様の方法により、

シリコーン系粘着剤を用いた貼付剤を得た。

[0286] ゴム系粘着剤を用いた貼付剤 36、37の製造例

アクリル系粘着剤 A を、粘着剤製造例 11、12 において調製したゴム系粘着剤 A、B に変更し、酸化防止剤としてジブチルヒドロキシトルエン（スワノックス BHT、精工化学）（固形分全体に対して 1%）を加え、全体の固形分濃度が 40% となるようにトルエン／ヘキサン（構成比 2／1）溶液で調整した以外は上記アクリル系粘着剤を用いた貼付剤の製造例と同様の方法により、ゴム系粘着剤を用いた貼付剤を得た。

[0287] ウレタン系粘着剤を用いた貼付剤 38の製造例

アクリル系粘着剤 A を、粘着剤製造例 13 において調製したウレタン系粘着剤に変更し、硬化剤としてポリイソシアネート（コロネート L、日本ポリウレタン工業）（固形分全体に対して 1.7%）を加えた以外は上記アクリル系粘着剤を用いた貼付剤の製造例と同様の方法により、ウレタン系粘着剤を用いた貼付剤を得た。

[0288] 上記貼付剤製造例において調製した貼付剤の具体的処方を下記表に示す。

[0289]

[表1]

貼付剤番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
薬物	5	5	5	5	5	5	5	5	5	10	10	10	10	10	10	10	10	30	30
粘着剤	95	95								90								70	70
酸化防止剤					95									90					
硬化剤								95											
膏体厚さ (μm)	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
貼付剤番号	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38
薬物	30	30	30	30	30	30	50	50	50	50	50	50	50	50	5	10	10	10	10
粘着剤							50												
酸化防止剤									50										
硬化剤										50									
膏体厚さ (μm)	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	50								88.3
貼付剤番号																			
薬物																			
粘着剤																			
酸化防止剤																			
硬化剤																			
膏体厚さ (μm)	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70

[0290] 4. 抗白癬菌活性試験

本発明の貼付剤に含有される一般式 (1) の化合物の抗白癬菌活性測定は

以下の方法で実施した。評価化合物はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解して使用した。試験用培地としては、0.165Mの3-モルホリノプロパンスルホン酸 (MOPS) を含有するアールピーエムアイ1640 (RPMI1640) 培地を用いた。試験菌としてトリコフィトン・メンタグロファイトス (*T. mentagrophytes*) ATCC18748もしくはトリコフィトン・ルブラム (*T. rubrum*) ATCC10218を用いた。試験菌種を 1×10^4 conidia/mlの濃度で100 μ l分注し、DMSO濃度が1%となるように96ウェルハーフエリアプレート上で評価化合物と混合して、培養温度28°Cにて3日間 (トリコフィトン・メンタグロファイトス) もしくは4日間 (トリコフィトン・ルブラム) 培養した。その後、Cell Counting Kit 8 (WST 8) を5 μ l添加して、450nmと595nmでの吸光度を測定し、バックグラウンド値とした。その後、28°Cにて5時間 (トリコフィトン・メンタグロファイトス) もしくは一晩 (トリコフィトン・ルブラム) 培養して発色させ、再度450nmと595nmでの吸光度を測定し、バックグラウンド値との差で生育阻害率を計算、80%生育阻害濃度をMIC値 (μ g/ml) とした。

[0291]

[表2]

製造例番号	MIC (<i>T. mentagrophytes</i>)	MIC (<i>T. rubrum</i>)	製造例番号	MIC (<i>T. mentagrophytes</i>)	MIC (<i>T. rubrum</i>)
1	B	B	35	C	C
5	C	D	36	E	D
6	C	E	37	B	B
7	C	E	38	C	B
8	C	E	39	C	C
9	A	A	40	E	D
10	D	E	41	D	D
11	C	D	42	C	D
12	C	E	43	E	D
13	A	B	44	A	A
14	B	B	45	A	A
15	C	C	46	E	D
16	C	E	47	B	B
17	A	A	48	B	B
18	B	B	49	E	D
19	C	C	50	B	B
20	C	D	51	E	D
21	A	B	52	A	A
22	C	D	53	B	B
23	C	D	54	A	A
24	A	C	55	A	A
25	B	B	56	A	A
26	A	A	57	B	B
28	B	C	58	B	A
30	A	A	59	B	B
31	B	B	61	C	C
32	B	B	63	A	A
33	B	A	塩酸アモロルフィン	A	A
34	B	B	塩酸テルビナフィン	A	A

MIC
(*T. mentagrophytes*)
 A $\leq 1 \mu\text{g/ml}$
 B $2-8 \mu\text{g/ml}$
 C $16-32 \mu\text{g/ml}$
 D $32 \mu\text{g/ml}$ で50%以上80%未満阻害
 E $32 \mu\text{g/ml}$ で50%未満阻害

MIC
(*T. rubrum*)
 A $\leq 2 \mu\text{g/ml}$
 B $4-16 \mu\text{g/ml}$
 C $16-32 \mu\text{g/ml}$
 D $>32-64 \mu\text{g/ml}$
 E $>64 \mu\text{g/ml}$

[0292] 5. 爪透過性試験

方法

貼付剤製造例1～33と同様の方法を用いて、製造例44の化合物を配合した、下記表に示す処方の本発明の貼付剤を調製し、ヒト爪に対する当該化合物の透過性を評価した。

直径9mmの円形に成形したヒト爪の中央に、直径4mmの円形に成形した貼付剤を貼付し、貼付剤の上をカバーテープ*1で覆った後レシーバー層*2上に載せ、温度32℃、相対湿度85%の雰囲気下で1週間静置した。静置2日目および5日目に、レシーバー層に20%ポリエチレングリコール水溶液を30μl加えた。

[0293] 1週間静置後のヒト爪から貼付剤およびカバーテープを除去した。ヒト爪を水酸化ナトリウム水溶液で溶解して製造例44の化合物を抽出し、高速液体クロマトグラフィーで定量して、爪貯留量とした。爪貯留量は、あらかじめ測定しておいた各々の爪の重量1gあたりの化合物量として補正し、3検体の平均値を算出した。

[0294] また、レシーバー層の当該化合物をメタノールで抽出し、高速液体クロマトグラフィーで定量して、爪透過量とした。爪透過量は、1cm²あたりの化合物量として補正し、3検体の平均値を算出した。

*1：厚さ12μmのPETフィルムにアクリル系粘着剤を塗布したテープを、直径6.5mmの円形に成形した後、粘着面の中央に、直径4.5mmの円形に成形した厚さ12μmのPETフィルムを貼って作成した。

*2：ヒト爪と同じ大きさの円形に成形し20%ポリエチレングリコール水溶液を30μl添加した脱脂綿。

[0295] 結果

下記表に示すとおり、すべての貼付剤において、化合物が爪へ十分な量が移行していることが確認された。

[0296] [表3]

配合 (質量%)	試験例	試験例	試験例	試験例	試験例	試験例
	1	2	3	4	5	6
製造例44の化合物	5	10	10	10	20	20
アクリル粘着剤D	—	90	70	—	53.3	—
アクリル粘着剤H	63.3	—	—	46.7	—	46.7
アクリル粘着剤I	31.7	—	—	23.3	26.7	23.3
N-アセチルシステイン	—	—	10	10	—	10
アミノアルキルメタクリレートコホ [®] リマー-E	—	—	10	10	—	—
爪貯留量 (μg/g)	427	466	837	593	1080	1204
爪透過量 (μg/cm ²)	2.6	4.0	4.0	3.5	4.2	7.0

[0297] 6. 貼付剤の抗菌力試験

方法

貼付剤製造例 1～38 と同様の方法を用いて、製造例 44 の化合物を配合した、下記表に示す処方の本発明の貼付剤を調製し、ヒト爪に対する貼付剤の抗菌力を確認した。

[0298] 直径 6 mm の円形に成形したヒト爪の中央に、直径 3 mm の円形に成形した貼付剤を貼付し、貼付剤の上をカバーテープ^{*1}で覆った後レシーバー層^{*2}上に載せ、温度 32℃、相対湿度 85% の雰囲気下で 1 週間静置した。静置 2 日目および 5 日目に、レシーバー層に 20% ポリエチレングリコール水溶液を 30 μ l 加えた。1 週間静置後のヒト爪から貼付剤を除去しカバーテープを交換した後、ヒト爪を試験培地^{*3}の中央に設置し、温度 28℃ の雰囲気下で 1 週間培養した。評価のため、ヒト爪およびその周辺の培地を観察し、阻止帯の長さを測定した^{*4}。

*1：厚さ 12 μ m の PET フィルムに粘着剤を塗布したテープを、直径 6.5 mm の円形に成形した後、粘着面の中央に、直径 4.5 mm の円形に成形した厚さ 12 μ m の PET フィルムを貼って作成した。

*2：ヒト爪と同じ大きさの円形に成形し 20% ポリエチレングリコール水溶液を 30 μ l 添加した脱脂綿。

*3：サブロー寒天平板培地（日本ベクトン・ディッキンソン（株））の表面に、白癬菌（トリコフィトン・メンタグロファイトス（*T. mentagrophytes*）NBRC 32410）の分生子 1×10^7 個/mL 懸濁液 50 μ l を均一に塗布した。

*4：阻止帯の長さは、白癬菌の増殖が阻止された、ヒト爪周囲の透明な部分を計測し、3 検体の平均値を算出した。

[0299] 結果

製造例 44 の化合物を含有する貼付剤を貼付したすべてのヒト爪において、白癬菌の増殖が阻止された阻止帯が形成され、貼付剤から爪へ、抗菌力を示すに足る充分な量の化合物が移行し貯留していることが示された。一方、製造例 44 の化合物を含有しない貼付剤（プラセボ貼付剤）を貼付した爪、および貼付剤を貼付しなかった爪では、阻止帯は形成されなかった。

[0300] [表4]

配合 (質量%)	試験例 7	試験例 8	試験例 9	試験例 10	試験例 11	試験例 12	試験例 13
製造例 44 の化合物	10	10	10	10	10	10	10
アクリル粘着剤D	90	—	75	—	—	—	—
アクリル粘着剤E	—	90	—	—	—	—	—
アクリル粘着剤I	—	—	15	—	—	—	—
シリコーン粘着剤	—	—	—	90	—	—	—
ゴム系粘着剤A	—	—	—	—	90	—	—
ゴム系粘着剤B	—	—	—	—	—	90	—
ウレタン粘着剤	—	—	—	—	—	—	90
阻止帯 (mm)	6.9	6.1	5.5	4.9	10.7	8.1	2.2

[0301] 7. 貼付剤の付着性試験

方法

貼付剤製造例 1 ~ 13 と同様の方法を用いて、製造例 44 の化合物を含有し、下記表に示す処方 of 貼付剤を調製し、日本工業規格の J I S Z0237 に規定されている方法でその粘着力および付着性を測定した。具体的には、表面仕上げBAのステンレス試験板に幅 10mm の貼付剤を貼り付け、インストロン型引張試験機で、引きはがし角度 180° で引きはがすときの粘着力を測定した。この粘着力の測定に基づいて、次の基準で評価を行った。

I : 粘着力が 2.0 N / 10mm 以上

II : 粘着力が 0.1 N / 10mm 以上

III : 粘着力が 0.1 N / 10mm 未満

[0302] また、10mm × 10mm の大きさに裁断した貼付剤試験片を被験者 4 名の足の爪に貼付し、貼付 7 日間の付着状態を、付着していたか (良好)、または脱落したかで評価した。

[0303] 結果

下記表に示すとおり、すべての貼付剤において、貼付剤として十分な粘着力が示された。また、7日間という長時間、脱落することなく付着しており、実用的に付着性に優れるものであった。

[0304] [表5]

配合 (質量%)	試験例 1 4	試験例 1 5	試験例 1 6	試験例 1 7	試験例 1 8	試験例 1 9	試験例 2 0
製造例 4 4 の化合物	10	10	10	10	15	20	20
アクリル粘着剤D	85	75	60	45	46.7	53.3	46.7
アクリル粘着剤I	5	15	30	25	23.3	26.7	23.3
N-アセチルシステイン	—	—	—	10	10	—	10
アミノアルキルメタクリレートコホ [®] リマ-E	—	—	—	10	5	—	—
粘着力	I	I	I	I	I	I	I
爪付着性	良好	良好	良好	良好	良好	良好	良好

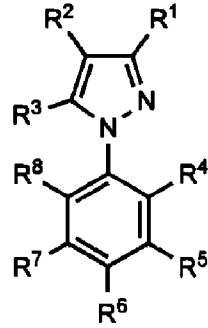
産業上の利用可能性

[0305] 本発明により、抗白癬菌活性を有し、さらに高い爪透過性を有する爪および／または皮膚用貼付剤が提供される。

請求の範囲

[請求項1] 粘着剤層に、一般式

[化5]



(I)

(式中、

R^1 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、またはトリフルオロメチルを表し、

R^2 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 $-COO$ (C_{1-6} アルキル)、または $(CH_2)_{1-3}COOR$ (R は、水素原子または C_{1-6} アルキルを表す)を表し、

R^3 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、アミノ、トリフルオロメチル、または OR (R は、水素原子または C_{1-6} アルキルを表す)を表し、

R^4 は、水酸基を表し、

R^5 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、水酸基、またはハロゲンを表し、

R^6 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、トリフルオロメチル、ハロゲン、アミノ、 $-NR^aR^b$ 、ニトロ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 $-CONR^aR^b$ 、 $-COO$ (C_{1-6} アルキル)、 $-COOH$ 、 $-(CH_2)_{1-3}COOR$ 、または OR^a (R は、水素原子または C_{1-6} アルキルを表し、 R^a および R^b は、同一でも異なっていてもよく、水素原子、 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} アシルを表す)を表し、

R^7 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、 $-OR$ (R は、水素原子または C_{1-6} アルキルを表す)、またはハロゲンを表し、

R^8 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、水酸基、アミノ、またはニトロを表す。)

で示される化合物またはその塩を含有する、白癬菌症の予防または治療用の爪および／または皮膚用貼付剤。

[請求項2]

R^1 が、水素原子または C_{1-6} アルキルであり、

R^2 が、水素原子、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン、または $-(CH_2)_{1-3}COOR$ (R は、水素原子または C_{1-6} アルキルを表す)であり、

、

R^3 が、水素原子、または C_{1-6} アルキルであり、

R^4 が、水酸基であり、

R^5 が、水素原子であり、

R^6 が、水素原子、 C_{1-6} アルキル、トリフルオロメチル、ハロゲン、アミノ、 $-NR^aR^b$ 、ニトロ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 $-CONR^aR^b$ 、 $-COOH$ 、または OR^a (R^a および R^b は同一でも異なってもよく、水素原子、 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} アシルを表す)を表し、

R^7 が、水素原子であり、

R^8 が、水素原子、 C_{1-6} アルキル、アミノ、またはニトロである

、

一般式 (I) で示される化合物またはその塩を含有する、請求項1記載の爪および／または皮膚用貼付剤。

[請求項3]

R^1 が、 C_{1-6} アルキルであり、

R^2 が、水素原子、 C_{1-6} アルキル、またはハロゲンであり、

R^3 が、 C_{1-6} アルキルであり、

R^4 が、水酸基であり、

R^5 が、水素原子であり、

R⁶が、水素原子、C₁₋₆アルキル、ハロゲン、またはOR^a（R^aは、水素原子、C₁₋₆アルキル、またはC₁₋₆アシルを表す）を表し

R⁷が、水素原子であり、

R⁸が、水素原子である、

一般式（1）で示される化合物またはその塩を含有する、請求項1記載の爪および／または皮膚用貼付剤。

[請求項4] R¹が、C₁₋₆アルキルであり、R²が、水素原子であり、R³が、C₁₋₆アルキルであり、R⁴が、水酸基であり、R⁵が、水素原子であり、R⁶が、C₁₋₆アルキルであり、R⁷が、水素原子であり、R⁸が、水素原子である一般式（1）で示される化合物またはその塩を含有する、請求項1記載の爪および／または皮膚用貼付剤。

[請求項5] 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-メチルフェノールを含有する、請求項1記載の爪および／または皮膚用貼付剤。

[請求項6] 粘着剤層が、アクリル系粘着剤を含む、請求項1～5のいずれか1項記載の爪および／または皮膚用貼付剤。

[請求項7] アクリル系粘着剤が、アクリル酸2-エチルヘキシルおよびN-ビニルピロリドンの共重合体を含む、請求項6記載の爪および／または皮膚用貼付剤。

[請求項8] 一般式（1）で示される化合物またはその塩を、アクリル系粘着剤層全体に対して5～30質量%の割合で含有する、請求項1～7のいずれか1項記載の爪および／または皮膚用貼付剤。

[請求項9] 一般式（1）で示される化合物またはその塩を、アクリル系粘着剤層全体に対して5～20質量%の割合で含有する、請求項1～7のいずれか1項記載の爪および／または皮膚用貼付剤。

[請求項10] 一般式（1）で示される化合物またはその塩を、アクリル系粘着剤層全体に対して5～15質量%の割合で含有する、請求項1～7のいずれか1項記載の爪および／または皮膚用貼付剤。

[請求項11] 爪白癬の予防または治療用である、請求項1～10のいずれか1項記載の爪および／または皮膚用貼付剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/070527

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K31/415(2006.01)i, A61K9/70(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i, A61P31/10(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K31/415, A61K9/08, A61K9/70, A61K47/32, A61P17/00, A61P31/10, C07D231/14, C07D231/22 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2013 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2013 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2013 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus/REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2012/102404 A1 (Meiji Seika Pharma Co., Ltd.), 02 August 2012 (02.08.2012), entire text (Family: none)	1-11
A	WO 2004/033432 A1 (Hisamitsu Medical Kabushiki Kaisha), 22 April 2004 (22.04.2004), entire text & AU 2003271117 A	1-11
A	JP 63-68569 A (Bayer AG.), 28 March 1988 (28.03.1988), entire text & US 4826867 A & EP 257479 A1	1-11
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: “A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed “T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention “X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone “Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art “&” document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 27 August, 2013 (27.08.13)		Date of mailing of the international search report 03 September, 2013 (03.09.13)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/070527

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ANANDARAJAGOPAL, K. et al, Antiepileptic and antimicrobial activities of novel 1-(unsubstituted/substituted)-3,5-dimethyl-1H-pyrazole derivatives, International Journal of ChemTech Research, 2010, Vol.2, No.1, p.45-49	1-11

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61K31/415(2006.01)i, A61K9/70(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i, A61P31/10(2006.01)i		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61K31/415, A61K9/08, A61K9/70, A61K47/32, A61P17/00, A61P31/10, C07D231/14, C07D231/22		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2013年 日本国実用新案登録公報 1996-2013年 日本国登録実用新案公報 1994-2013年		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAplus/REGISTRY(STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
P, X	WO 2012/102404 A1 (Meiji Seikaファルマ株式会社) 2012.08.02, 全文 (ファミリーなし)	1-11
A	WO 2004/033432 A1 (久光メディカル株式会社) 2004.04.22, 全文 & AU 2003271117 A	1-11
A	JP 63-68569 A (バイエル・アクチエンゲゼルシャフト) 1988.03.28, 全文 & US 4826867 A & EP 257479 A1	1-11
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 27.08.2013	国際調査報告の発送日 03.09.2013	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 澤田 浩平 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	4C 3338

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	ANANDARAJAGOPAL, K. et al, Antiepileptic and antimicrobial activities of novel 1-(unsubstituted/substituted)-3,5-dimethyl-1H-pyrazole derivatives, International Journal of ChemTech Research, 2010, Vol.2, No.1, p.45-49	1-11