# 明　細　書

## 発明の名称 ： 抗白癬菌症外用液剤

## 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外用液剤に関する。

## 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、日本での爪真菌症の原因菌の90％以上といわれる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液剤としては、強い抗白癬菌活性があるだけではなく、爪に対して高い透過性を有することが必要だが、そのような外用液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、WO2003/005999（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：WO2003/005999

### 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），ｐ42-45

非特許文献2：病原真菌と真菌症（南山堂、改訂２版），ｐ184-187

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

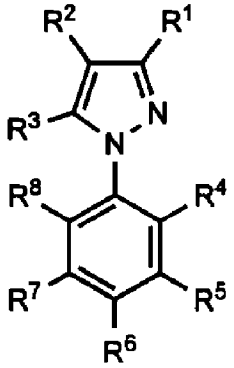
[0014] 上述したように、爪白癬などの表在性真菌症の外用液剤としては、抗真菌活性があるだけでなく、爪に対して高い透過性を有する外用液剤の開発が切望されている。従って、本発明の目的は、抗白癬菌活性を有し、さらに高い爪透過性を有する爪および／または皮膚用外用液剤を提供することである。

### 課題を解決するための手段

[0015] 本発明者らは、下記式（Ｉ）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およびポリマーを含有する外用液剤が、爪および／または皮膚に適用されると皮膜を形成し、高い爪透過性、高い保存安定性、および高い抗白癬菌活性を有し、かつ、薬物の析出抑制効果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、皮膜形成剤と、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[a]Ｒ[b]、ニトロ、ヒドロキシＣ$_{1-6}$アルキル、－ＣＯＮＲ[a]Ｒ[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と、を含有する、白癬菌症の予防または

治療用の爪および／または皮膚用外用液剤に関する。

## 発明の効果

[0017] 本発明の外用液剤は、白癬菌に対して高い抗真菌活性を示すだけではなく、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／または皮膚用外用液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「$C_{1-6}$アルキル」、基の一部の「$C_{1-6}$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ーブチル、tertーブチル、ペンチル、ヘキシルなどの$C_{1-6}$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$C_{3-6}$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「$C_{1-6}$アシル」、基の一部の「$C_{1-6}$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。

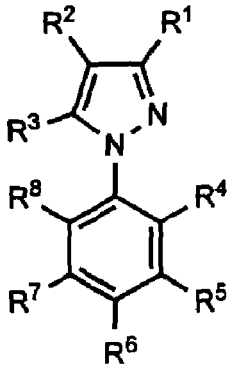
[0021] 本明細書中で用いられる基または基の一部である「－ＯＲ（Ｒは、水素原子または$C_{1-6}$アルキルを表す）」は、水酸基、または$C_{1-6}$アルキルオキシを表す。ここで、「$C_{1-6}$アルキル」は、前記「$C_{1-6}$アルキル」と同義である。

[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、$C_{1-6}$アルキル、または$C_{1-6}$アシルを表し、「－ＯＲ$^a$」は、水酸基、$C_{1-6}$アルキルオキシ、または$C_{1-6}$アシルオキシを表す。ここで、「$C_{1-6}$アルキル」は、前記「$C_{1-6}$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、皮膜形成剤と、一般式

[化2]



（Ｉ）

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

[0024] 一般式（Ｉ）中、Ｒ[1]は、水素原子、Ｃ$_{1-6}$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Ｃ$_{1-6}$アルキルであり、さらに好ましくはＣ$_{1-6}$アルキルである。Ｒ[1]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、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、好ましくは水素原子、Ｃ$_{1-6}$アルキル、またはハロゲンを表す。Ｒ[2]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、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、－ＯＲ（Ｒは、水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキルを表す）を表し、好ましくは水素原子、またはＣ$_{1-6}$アルキルを表し、更に好ましくはＣ$_{1-6}$アルキルを表す。Ｒ[3]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、Ｒ[4]は、水酸基を表す。

[0028] 一般式（Ｉ）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（Ｉ）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$^{a}$Ｒ$^{b}$、ニトロ、ヒドロキシＣ$_{1-6}$アルキル、－ＣＯＮＲ$^{a}$Ｒ$^{b}$、－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$^{a}$Ｒ$^{b}$、ニトロ、ヒドロキシＣ$_{1-6}$アルキル、－ＣＯＮＲ$^{a}$Ｒ$^{b}$、－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／または皮膚用外用液剤においては、好ましい一般式（Ｉ）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、

$R^3$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、

$R^7$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化合物である（請求項２に対応）。

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

$R^1$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、

$R^6$が、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）を表し、

$R^7$が、水素原子であり、

$R^8$が、水素原子である化合物である（請求項３に対応）。

[0034] 本発明の白癬菌症の予防または治療用の爪および／または皮膚用外用液剤においては、更に好ましい一般式（Ｉ）の化合物は、$R^1$が、$C_{1-6}$アルキルであり、$R^2$が、水素原子であり、$R^3$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、$R^6$が、$C_{1-6}$アルキルであり、$R^7$が、水素原子であり、$R^8$が、水素原子である化合物である（請求項４に対応）。

[0035] 本発明の白癬菌症の予防または治療用の爪および／または皮膚用外用液剤

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ができる。

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-ブロモ-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-ブロモ-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-ブロモ-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]　好ましくは、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挙げることができる。

[0037]　本発明の白癬菌症の予防または治療用の爪および／または皮膚用外用液剤に含有される一般式（Ｉ）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－ヒドロキシエタンスルホン酸塩、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・精製過程中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／または皮膚用外用液剤に含有される一般式（Ｉ）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（Ｉ）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

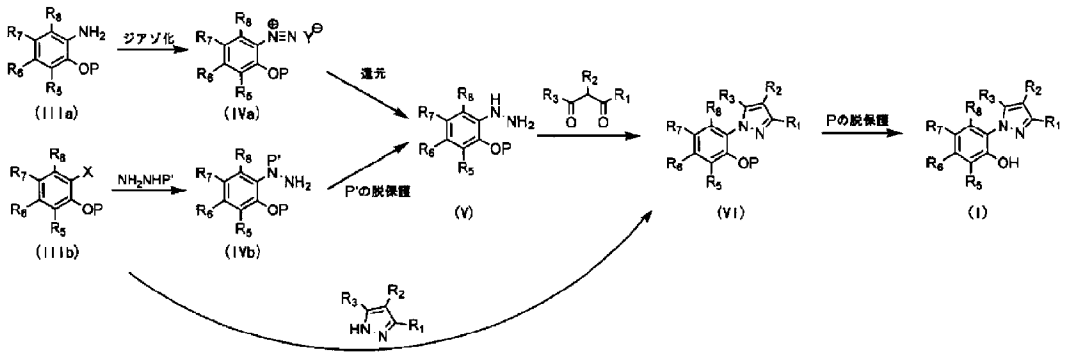
い。溶媒和物のための適当な溶媒の例としては、水、メタノール、エタノール、エチレングリコール、プロピレングリコール、酢酸エチルおよび酢酸ブチルが挙げられるが、これらに限定されない。溶媒和物のための溶媒として、好ましくは、水、エタノールおよび酢酸エチルが挙げられる。

[0040] 一般式（Ｉ）で表される化合物の製造方法

本発明の外用液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、WO2007/083320、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℃～50℃が好ましく、-30℃～10℃の間で行うことがより好ましい。さらに好ましくは-10℃から5℃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、WO2007/083320、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℃～120℃が好ましく、-10℃～70℃の間で行うことがより好ましい。さらに好ましくは-10℃から30℃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、ｐ5164-5173、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当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℃～200℃が好ましく、20℃～150℃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 Wieley & 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-tert-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℃～200℃が好ましく、40℃～120℃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 Wieley & 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

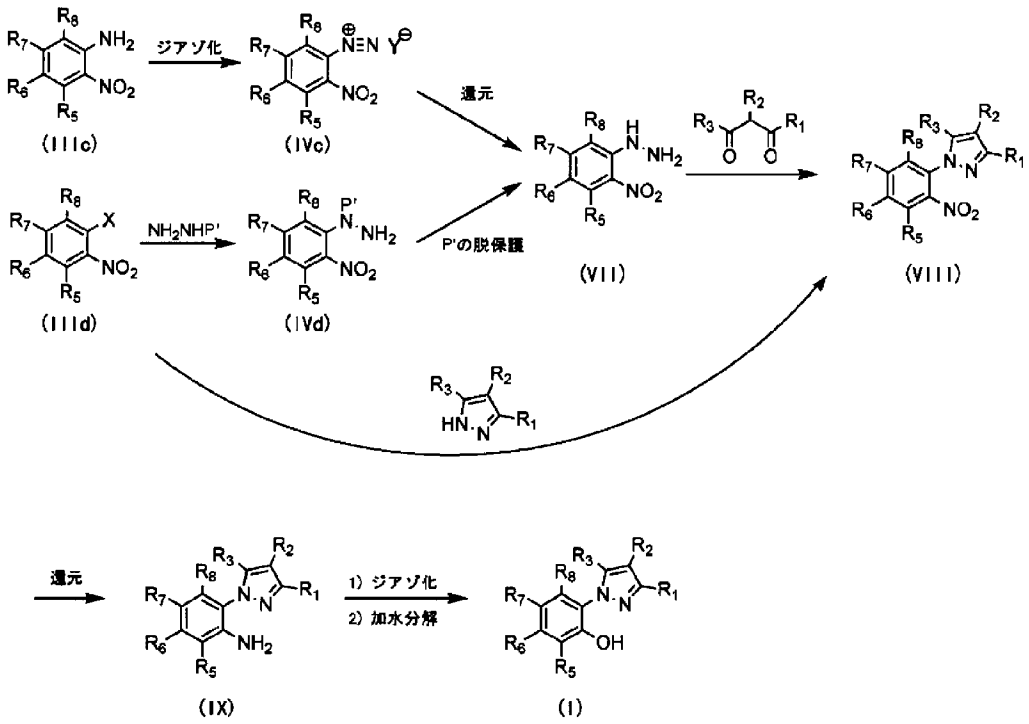
接触水素化還元など、Ｐがｐ－トルエンスルホニル基の場合には、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウムなどを用いることが好ましい。

[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(IIId)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(IIId)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℃～100℃が好ましく、10℃～50℃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℃～100℃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（IVa）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℃～200℃が好ましく、50℃～150℃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] 皮膜形成剤について

本発明の白癬菌症の予防または治療用の爪および／または皮膚用外用液剤

は、上述の一般式（Ｉ）で示される化合物またはその塩を皮膜形成剤と共に含有する。このような皮膜形成剤としては、爪または皮膚用外用液剤において一般的に使用される任意の皮膜形成剤を用いることができる。このような皮膜形成剤としては、溶媒および添加剤を含有する。添加剤としては、例えばポリマーが挙げられ、溶媒としては有機溶媒などを挙げることができる。

ポリマーとしては、水溶性ポリマーおよび水不溶性ポリマーなどが挙げられる。

水溶性ポリマーとしては、コポリビドン、ポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、または、ヒプロメロース、ポリビニルアルコールなどが挙げられ、水不溶性ポリマーとしては、アクリル樹脂アルカノールアミン、または、アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートなどが挙げられる。

溶媒としては、低級アルコール、酢酸エチル、酢酸ブチルなどが挙げられ、低級アルコールとしてはメタノール、エタノール、イソプロパノールなどが挙げられる。好ましくはエタノールが挙げられる。

[0111] （１）水溶性ポリマー含有皮膜形成剤

水溶性ポリマー含有皮膜形成剤としては、例えば、コポリビドン（Ashland社製 プラスドンS-630、または、BASF社製 コリドンVA64）、ポビドン（Ashland社製　プラスドンK-12、プラスドンK-17、 プラスドンK-25、プラスドンK-29/32、プラスドンK-90、プラスドンK-90D）、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達製　HPC-SSL、HPC-SL、HPC-L）、ヒプロメロース（信越化学工業製　TC-5E、TC-5R、TC-5M）、ポリビニルアルコール（日本合成化学製 ゴーセノール）が挙げられる。

[0112] （２）水不溶性ポリマー含有皮膜形成剤

水不溶性ポリマー含有皮膜形成剤としては、例えば、アクリル樹脂アルカノールアミン（互応化学工業製　プラスサイズ L-53シリーズ、プラスサイズ L-9000シリーズ）、アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS（エボニッ

ク社製 オイドラギットRS、オイドラギットRL等）、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE（エボニック社製 オイドラギットE）、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート（三共製 AEA三共）などが挙げられる。

[0113] 一般式（Ｉ）の化合物またはその塩の液剤量全体に対する配合割合

本発明の爪および／または皮膚用外用液剤における一般式（Ｉ）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（Ｉ）の化合物またはその塩を水溶性ポリマー含有皮膜形成剤、または、水不溶性皮膜形成剤と共に配合する場合には、一般式（Ｉ）の化合物またはその塩を、該液剤量全体に対して、全質量基準で好ましくは１～５０質量％、より好ましくは１～３０質量％、更により好ましくは１～２０質量％、特に好ましくは５～１５質量％配合する。

その他の添加剤

本発明の爪および／または皮膚用外用液剤には、上記皮膜形成剤の他に、通常外用剤等に用いられる防腐剤、溶解剤、透過促進剤、酸化防止剤、粘稠剤などを含有させることができる。

[0114] 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ビタン、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。

[0115] 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。

[0116] 酸化防止剤としては、例えば、1,3-ブチレングリコール、クエン酸水和物（一水和物）、トコフェロール、トコフェロール酢酸エステル、パルミチン酸アスコルビン酸、ブチルヒドロキシアニゾール(BHA)、ジブチルヒドロキシトルエン（BHT）、没食子酸プロピルなどが挙げられる。

触感を向上させる粘稠剤としては、例えば、シリコーン誘導体（環状シリコーン、ジメチルポリシロキサン等）、疎水化ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポロクサマーなどが挙げられる。したがって、１つの実施形態において、本発明の爪および／または皮膚用外用液剤は、粘稠剤、好ましくはシリコーン誘導体、疎水化ヒドロキシプロピルメチルセルロース、またはポロクサマーを含む。

[0117] 本発明の外用液剤の製法

本発明の外用液剤を製造するには、溶媒の一部に有効成分である一般式（Ｉ）の化合物またはその塩、および、皮膜形成剤等を順に溶解させ、溶媒で

量を調整し製剤を得た。また、本発明の外用液剤を製造するには、通常の外用液剤を製造する方法を適宜用いることができる。以下で、本発明を実施例によって説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。なお、実施例中、「%」は、「質量%」を意味する。また、実施例中の「室温」は通常約1℃から約40℃を示す。

## 実施例

[0118] 1．一般式（Ｉ）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。

$^1$H-NMR($CDCl_3$); 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$(M+H)^+$

[0119] 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。

$^1$H-NMR($CDCl_3$); 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$(M+H)^+$

[0120] 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。

$^1$H-NMR(DMSO-d6);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)$^+$

[0121] 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℃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℃にて滴下し、0℃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81μl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。

$^1$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)$^+$

[0122] 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)189μl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。

$^1$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)$^+$

[0123] 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。

$^1$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)$^+$

[0124] 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93μlより製造例1a)と同様の方法にて表題化合物を55.1mg得た。

$^1$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)$^+$

[0125] 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。

$^1$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)$^+$

[0126] 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208μl

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。

$^1$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$(M+H)^+$

[0127] 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。

$^1$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$(M+H)^+$

[0128] 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243μlより製造例5a)と同様の方法にて表題化合物を得た。

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

MS(ESI); m/z 311$(M+H)^+$

[0129] 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。

$^1$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$(M+H)^+$

[0130] 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151μlより製造例1a)と同様の方法にて表題化合物を115.1mg得た。

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

MS(FAB); m/z 189$(M+H)^+$

[0131] 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。

$^1$H-NMR($CDCl_3$);δ(ppm) 2.36(3H, s), 6.24(1H, d, J=2.4Hz), 6.85-6.89(1H, m), 7.05-7.14(2H, m), 7.29-7.31(1H, m), 7.86(1H, d, J=2.4Hz).

MS(FAB); m/z 175$(M+H)^+$

[0132] 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151μlより製造例1a)と同様の方法にて表題化合物を70mg得た。

$^1$H-NMR($CDCl_3$);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$(M+H)^+$

[0133] 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。

$^1$H-NMR($CDCl_3$);δ(ppm) 2.41(3H, s), 6.27(1H, d, J=1.6Hz), 6.90-6.94(1H, m), 7.10-7.12(1H, m), 7.19-7.24(2H, m), 7.66(1H, d, J=1.6Hz).

MS(FAB); m/z 175$(M+H)^+$

[0134] 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134μl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。

$^1$H-NMR($CDCl_3$);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$(M+H)^+$

[0135] 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。

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

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

[0136] 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40μlより製造例1a)と同様の方法にて表題化合物を310.3mg得た。

$^1$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).

MS(FAB); m/z 246$(M+H)^+$

[0137] 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。

$^1$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, 8.0Hz), 7.08(1H, dd, J=1.6, 8.0Hz), 7.17(1H, dt, J=1.6, 8.0Hz), 7.47(1H, dd, J=1.6, 8.0Hz), 10.39(1H, brs).

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

[0138] 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。

$^1$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, 7.2Hz), 7.33-7.35(2H, m).

MS(FAB); m/z 237(M+H)$^+$

[0139] 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。

$^1$H-NMR($CDCl_3$);δ(ppm) 2.30(3H, s), 2.43(3H, s), 6.05(1H, s), 7.02(1H, d, J=8.8Hz), 7.14-7.20(2H, m), 10.08(1H, s).

MS(FAB); m/z 223(M+H)$^+$

[0140] 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。

$^1$H-NMR($CDCl_3$);δ(ppm) 2.14(3H, s), 2.29(3H, s), 3.49(3H, s), 5.99(1H,s), 7.12(1H, t, J=8.0Hz), 7.27-7.31(1H, m), 7.43-7.46(1H, m).

MS(ESI); m/z 236(M+H)$^+$

[0141] 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。

$^1$H-NMR($CDCl_3$);δ(ppm) 2.30(3H, s), 2.40(3H, s), 6.05(1H, s), 6.86(1H, t, J=8.0Hz),7.13-7.15(1H, m), 7.26-7.31(1H, m), 10.66(1H, s).

MS(FAB); m/z 223(M+H)$^+$

[0142] 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114μlより、製造例1a)と同様の方法にて表題化合物を193.9mg得た。

$^1$H-NMR($CDCl_3$);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, 7.6Hz), 7.38-7.43(1H, m).

MS(FAB); m/z 237$(M+H)^+$

[0143] 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。

$^1$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, 8.0Hz), 7.17(1H, dd, J=1.6, 8.0Hz), 7.21-7.25(1H, m), 9.23(1H, s).

MS(FAB); m/z 223$(M+H)^+$

[0144] 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135.5μlより、製造例1a)と同様の方法にて表題化合物を209.8mg得た。

$^1$H-NMR($CDCl_3$);δ(ppm) 1.14-1.18(3H, m), 1.25-1.31(3H, m), 2.42(2H, q, J=7.2Hz), 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$(M+H)^+$

[0145] 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。

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

MS(FAB); m/z 217(M+H)+

[0146] 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。

$^1$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=8.0Hz).

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

[0147] 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。

$^1$H-NMR($CDCl_3$); 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)+

[0148] 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。

$^1$H-NMR($CDCl_3$); 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).

[0149] 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。

$^1$H-NMR(DMSO-d6); δ (ppm) 2.07(3H, s), 2.14(3H, s), 5.93(1H, s), 6.56(1H, d, J=2.8Hz), 6.66-6.69(1H, m), 6.80(1H, d, J=8.8Hz), 9.02(1H, s), 9.17(1H, s).

MS(FAB); m/z 205(M+H)+

[0150] 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155μlより、製造例1a)と同様の方法にて表題化合物を236.6mg得た。

$^1$H-NMR($CDCl_3$);δ(ppm) 1.13(3H, t, J=7.6Hz), 2.03(3H, s), 2.27(3H, s), 2.42(2H, q, J=7.6Hz), 3.79(3H, s), 6.99-7.04(2H, m), 7.30-7.39(2H, m).

MS(FAB); m/z 231$(M+H)^+$

[0151] 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。

$^1$H-NMR($CDCl_3$);δ(ppm) 1.12(3H, t, J=7.6Hz), 2.27(3H, s), 2.33(3H, s), 2.43(2H, q, J=7.6Hz), 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$(M+H)^+$

[0152] 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184μlより製造例1b)と同様の方法にて表題化合物を114.7mg得た。

$^1$H-NMR($CDCl_3$);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$(M+H)^+$

[0153] 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228μlより製造例2b)と同様の方法にて表題化合物を333.7mg得た。

$^1$H-NMR($CDCl_3$);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)+

[0154] 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。

$^1$H-NMR(DMSO-d6); δ (ppm) 2.05(3H, s), 2.15(3H, s), 6.58(1H, d, J=2.8Hz), 6.72(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 6.82(1H, d, J=8.8Hz), 9.11(1H, s), 9.33(1H, s).

MS(FAB); m/z 239(M+H)+

[0155] 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102μlより製造例2b)と同様の方法にて表題化合物を84.8mg得た。

$^1$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)+

[0156] 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90μlより製造例2b)と同様の方法にて表題化合物を62mg得た。

$^1$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)+

[0157] 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156μlより、製造例1a)と同様の方法にて表題化合物を82.6mg得た。

$^1$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$(M+H)^+$

[0158] 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。

$^1$H-NMR($CDCl_3$);δ(ppm) 1.39(3H, t, J=7.2Hz), 2.50(3H, s), 2.61(3H, s), 4.34(2H, q, J=7.2Hz), 6.96(1H, t, J=8.4Hz), 7.10(1H, d, J=8.4Hz), 7.17(1H, d, J=8.4Hz), 7.26-7.30(1H, m), 8.76(1H, s).

MS(FAB); m/z 261$(M+H)^+$

[0159] 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175μlより、製造例1a)と同様の方法にて表題化合物を96mg得た。

$^1$H-NMR($CDCl_3$);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$(M+H)^+$

[0160] 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。

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

MS(ESI); m/z 275(M+H)$^+$

[0161] 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168μlより、製造例1a)と同様の方法にて表題化合物を273mg得た。

$^1$H-NMR(CDCl$_3$);δ(ppm) 0.94(3H, t, J=7.2Hz), 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=7.2Hz), 3.79(3H, s), 6.99-7.04(2H, m), 7.30-7.38(2H, m).

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

[0162] 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。

$^1$H-NMR(CDCl$_3$);δ(ppm) 0.95(3H, t, J=7.6Hz), 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=7.6Hz), 6.88-6.92(1H, m), 7.08(1H, d, J=8.4Hz), 7.16-7.20(2H, m), 9.93(1H, s).

MS(FAB); m/z 245(M+H)$^+$

[0163] 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。

$^1$H-NMR(DMSO-d6);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)$^+$

[0164] 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。

$^1$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$(M+H)^+$

[0165] 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。

$^1$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$(M+H)^+$

[0166] 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。

$^1$H-NMR($CD_3OD$);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$(M+H)^+$

[0167] 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。

$^1$H-NMR($CDCl_3$);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).

M S(ESI); m/z 234$(M+H)^+$

[0168] 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)プロパン酸メチル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。

$^1$H-NMR($CDCl_3$); 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$(M+H)^+$

[0169] 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233μlより製造例2b)と同様の方法にて表題化合物を152mg得た。

$^1$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$(M+H)^+$

[0170] 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。

$^1$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, 8.4Hz), 6.40(1H, d, J=2.4Hz), 6.97(1H, d, J=8.4Hz), 9.27(1H, s).

MS(FAB); m/z 204$(M+H)^+$

[0171] 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233μlより製造例2b)と同様の方法にて表題化合物を289.5mg得た。

$^1$H-NMR($CDCl_3$); δ (ppm) 2.02(3H, s), 2.24(3H, s), 2.40(3H, s), 7.33(1H,

d, J=8.8Hz), 7.79(1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.94(1H, d, J=2.4Hz).

MS(FAB); m/z 248(M+H)+

[0172] 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-ブロモ-2,4-ジメトキシベンゼン576μl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℃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℃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。

$^1$H-NMR($CDCl_3$); 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, 8.4Hz), 7.77(1H, d, J=8.4Hz).

[0173] 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948μl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。

$^1$H-NMR($CDCl_3$); 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)+

[0174] 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。

$^1$H-NMR($CDCl_3$); δ (ppm) 2.29(3H, s), 2.33(3H,s), 6.01(1H, s), 6.37(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 6.53(1H, d, J=2.8Hz), 7.03(1H, d, J=8.8Hz).

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

[0175] 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。

$^1$H-NMR($CDCl_3$); 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, 8.4Hz), 6.40(1H, d, J=2.4Hz), 6.95(1H, d, J=8.4Hz), 9.34(1H, s).

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

[0176] 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。

$^1$H-NMR($CDCl_3$); 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, 8.0Hz), 7.76(1H, d, J=1.6Hz).

MS(ESI); m/z 247$(M+H)^+$

[0177] 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。

$^1$H-NMR($CDCl_3$); 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=8.0Hz).

MS(FAB); m/z 204$(M+H)^+$

[0178] 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。

$^1$H-NMR($CD_3OD$); δ (ppm) 2.16(3H, s), 2.24(3H, s), 6.04(1H, s), 7.30(1H, d, J=8.4Hz), 7.59(1H, dd, J=2.0, 8.4Hz), 7.64(1H, d, J=2.0Hz).

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

[0179] 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）93μl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11.4mg得た。

$^1$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=8.0Hz), 7.23(1H, d, J=8.0Hz), 7.26(1H, s).

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

[0180] 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38μlより製造例38と同様の方法にて、表題化合

物を34.3mg得た。

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

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

[0181] 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116μlより製造例2b)と同様の方法にて表題化合物を110.4mg得た。

$^1$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$(M+H)^+$

[0182] 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。

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

MS(ESI); m/z 247$(M+H)^+$

[0183] 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32μlより製造例38と同様の方法にて、表題化合物を33.3mg得た。

$^1$H-NMR($CD_3OD$); δ (ppm) 1.99(3H, s), 2.09(3H, s), 2.19(3H, s), 7.27(1H,

d, J=8.0Hz),7.40(1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 7.57(1H, d, J=2.0Hz).

MS(ESI); m/z 246(M+H)+

[0184] 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114μlより製造例2b)と同様の方法にて表題化合物を69.1mg得た。

$^1$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).

[0185] 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。

$^1$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)+

[0186] 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1 7μlより製造例38と同様の方法にて、表題化合物を12.3mg得た。

$^1$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)+

[0187] 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。

$^1$H-NMR(DMSO-d6);δ(ppm) 6.20-6.28(3H, m).

MS(ESI); m/z 126(M+H)$^+$

[0188] 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 234μl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。

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

MS(ESI); m/z 434(M+H)$^+$

[0189] 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66μl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。

$^1$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=8.0Hz), 7.18-7.26(1H, m), 7.35(2H, d, J=8.0Hz).

MS(ESI); m/z 359(M+H)+

[0190] 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。

1H-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)+

[0191] 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 476μl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($CDCl_3$);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)+

[0192] 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℃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℃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167μl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。

$^1$H-NMR($CDCl_3$); 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$(M+H)^+$

[0193] 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4ml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。

$^1$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=8.0Hz), 6.90(1H, s), 7.07(1H, d, J=8.0Hz), 9.64(1H, brs).

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

[0194] 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。

$^1$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=8.8Hz), 7.79(2H, d, J=8.8Hz).

[0195] 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。

$^1$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, 8.4Hz), 7.06(1H, d, J=2.4Hz), 7.17(2H, d, J=8.4Hz), 7.20-7.24(1H, m), 7.39(2H, d, J=8.4Hz).

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

[0196] 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30.1mg得た。

$^1$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, 8.4Hz), 6.61(1H, d, J=2.8Hz), 7.08(1H, d, J=8.4Hz), 9.67(1H, brs).

MS(ESI); m/z 219$(M+H)^+$

[0197] 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。

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

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

[0198] 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。

$^1$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=5.2Hz), 7.51(2H, d, J=8.4Hz).

MS(ESI); m/z 357(M+H)+

[0199] 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。

$^1$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=7.6Hz), 7.18(1H, t, J=7.6Hz).

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

[0200] 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℃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。

$^1$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=8.0Hz), 7.02(1H, s), 7.17(1H, d, J=8.0Hz).

MS(ESI); m/z 219(M+H)+

[0201] 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。

$^1$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=8.4Hz), 7.89(1H, d, J=2.0Hz), 7.95(1H, dd, J=2.0, 8.4Hz).

MS(ESI); m/z 248(M+H)+

[0202] 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。

$^1$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=8.4Hz).

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

[0203] 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160μl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。

$^1$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=2.4Hz), 6.21(1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 7.09(1H, d, J=8.4Hz).

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

[0204] 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。

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

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

[0205] 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。

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

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

[0206] 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。

$^1$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=8.4Hz).

MS(ESI); m/z 357$(M+H)^+$

[0207] 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。

$^1$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).

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

[0208] 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。

$^1$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=8.0Hz), 7.46(1H, d, J=8.0Hz).

MS(ESI); m/z 271$(M+H)^+$

[0209] 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。

$^1$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).

MS(ESI); m/z 257$(M+H)^+$

[0210] 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。

$^1$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=7.6Hz), 7.37(2H, d, J=8.0Hz), 7.90(2H, d, J=8.0Hz).

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

[0211] 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。

$^1$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=8.0Hz).

MS(ESI); m/z 357$(M+H)^+$

[0212] 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12m

g得た。

$^1$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=8.0Hz), 7.03-7.09(2H, m), 9.79(1H, s).

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

[0213] 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156μlおよびメタンスルホニルクロライド69μl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。

$^1$H-NMR($CDCl_3$); δ (ppm) 1.28(3H, t, J=7.6Hz), 2.83(2H, q, J=7.6Hz), 3.37(3H, s), 7.42(1H, s), 8.09(1H, s).

[0214] b) 2-アミノ-5-エチルフェニル メタンスルホネート

4-クロロ-5-エチル-2-ニトロフェニル メタンスルホネート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。

$^1$H-NMR($CD_3OD$); δ (ppm) 1.26(3H, t, J=7.6Hz), 2.73(2H,q, J=7.6Hz), 3.47(3H, s), 7.28-7.46(3H, m).

MS(ESI); m/z 216$(M+H)^+$

[0215] 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 メタンスルホネート

2-アミノ-5-エチルフェニル メタンスルホネート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。

$^1$H-NMR($CDCl_3$); δ (ppm) 1.28(3H, t, J=7.6Hz), 2.17(3H, s), 2.26(3H, s), 2.65(3H, s), 2.73(2H, q, J=7.6Hz), 6.00(1H, s), 7.24-7.26(1H, m), 7.33-7.37(2H, m).

MS(ESI); m/z 295(M+H)$^+$

[0216] 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　メタンスルホネート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。

$^1$H-NMR($CDCl_3$); δ (ppm) 1.24(3H, t, J=7.6Hz), 2.29(3H, s), 2.38(3H, s), 2.63(2H, q, J=7.6Hz), 6.02(1H, s), 6.73-6.75(1H, m), 6.94(1H, s), 7.10(1H, d, J=8.0Hz), 9.67(1H, s).

MS(ESI); m/z 217(M+H)$^+$

[0217] 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。

$^1$H-NMR($CDCl_3$); 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)$^+$

[0218] 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。

$^1$H-NMR($CDCl_3$); 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)+

[0219] 製造例54　5-ブロモ-2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

a) 5-ブロモ-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-ブロモフェノール1.0gをエタノール7mlに懸濁し、-10℃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℃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℃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。

[0220] b) 5-ブロモ-2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

5-ブロモ-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。

1H-NMR($CDCl_3$)；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)+

[0221] 製造例55　5-ブロモ-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-ブロモ-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。

1H-NMR($CDCl_3$)；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)$^+$

[0222] 製造例56　5-ブロモ-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-ブロモ-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。

1H-NMR($CDCl_3$)；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)$^+$

[0223] 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。

1H-NMR($CDCl_3$)；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).

[0224] 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。

1H-NMR($CDCl_3$):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)$^-$

[0225] 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渣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。

1H-NMR(DMSO-d6)；δ(ppm) 2.17(3H, s), 4.45(2H, brs), 6.28(1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 6.40(1H, d, J=2.4Hz), 6.53(1H, d, J=8.4Hz), 9.26(1H, brs).

MS(ESI)；m/z 167(M$^+$)

[0226] 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($CDCl_3$)；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)$^+$

[0227] 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($CDCl_3$)；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)$^+$

[0228] 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($CDCl_3$)；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)$^+$

[0229] 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℃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)$^+$

[0230] 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℃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($CDCl_3$)；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$(M-H)^-$

[0231] 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-トルエンスルホニルクロライド9.15gを室温で加え、0℃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。

1H-NMR($CDCl_3$)；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=8.4Hz), 7.77(2H, d, J=8.4Hz).

MS(ESI)；m/z 336$(M-H)^-$

[0232] 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。

1H-NMR($DMSO-d_6$)；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=8.4Hz), 7.79(2H, d, J=8.4Hz).

MS(ESI)；m/z 308$(M+H)^+$

[0233] 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。

1H-NMR($CDCl_3$)；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=8.4Hz), 7.27(1H, s), 7.35(2H, d, J=8.4Hz).

MS(ESI)；m/z 387$(M+H)^+$

[0234] f) 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-4-メトキシ-5-メチルフェノール

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。

1H-NMR($CDCl_3$)；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$(M+H)^+$

[0235] 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℃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($DMSO-d_6$)；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$(M)^+$

[0236] 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($CDCl_3$)；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)$^+$

[0237] 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($CDCl_3$)；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)$^+$

[0238] 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。

1H-NMR($CD_3OD$)；δ(ppm) 2.07(3H, s), 2.20(3H, s), 6.36(1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 6.42(1H, d, J=2.4Hz), 6.98(1H, d, J=8.4Hz).

MS(ESI)；m/z 239(M+H)$^+$

[0239] ２．本発明の外用液剤の製造例

実施例１

以下で、本発明を実施例によって説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。なお、以下において「製造例４４」とは、「製造例４４の化合物」を意味する。

| | |
|---|---|
| 製造例４４ | 10 g |
| コポリビドン | 10 g |
| エタノール | 100mL |

エタノールの一部に製造例４４及びコポリビドンを順に溶解させ、エタノールで合計100mLにして製剤を得た。

また上記方法を参照に、コポリビドンの代わりに下記ポリマーを含有する外用液剤を製造した。

[0240] ３．本発明の外用液剤の配合適正（残存率による安定性の確認）

製造例４４(1w/v%)と各種添加剤(5w/v%)をエタノール（またはエタノール/酢酸エチル混液（7:3））に溶解させ、ガラスバイアルに入れ、施栓したものの保存試験を行った。40℃/75%RHで3箇月間保存した後、表１の通り、製造例４４の残存率はいずれの場合も90%以上であり、製造例４４残存率を低下させる添加剤は認められなかった。

[0241] [表1]

表１　製造例４４と各添加剤との保存試験

| 試料 | | 製造例４４残存率 |
|---|---|---|
| 粘稠剤 | コポリビドン | ≧ 90% |
| | ポビドン | ≧ 90% |
| | ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート | ≧ 90% |
| | アクリル樹脂アルカノールアミン液 | ≧ 90% |
| | ヒプロメロース [a)] | ≧ 90% |
| | ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール [a)] | ≧ 90% |
| | アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS | ≧ 90% |
| | アミノアルキルメタクリレートコポリマーE | ≧ 90% |
| | ヒドロキシプロピルセルロース | ≧ 90% |
| 可塑剤 | 炭酸プロピレン | ≧ 90% |
| | プロピレングリコール | ≧ 90% |
| | トリアセチン | ≧ 90% |
| | クエン酸トリエチル | ≧ 90% |
| | マクロゴール400 | ≧ 90% |
| | アジピン酸ジイソプロピル | ≧ 90% |
| 透過促進剤 | N-アセチル-L-システイン | ≧ 90% |

a)溶媒はエタノール/酢酸エチル混液とした。

[0242] ４．本発明の外用液剤の薬物析出防止効果確認

本発明の外用液剤を爪に塗布した際に、爪上で薬物が析出することを防止するため、薬物と高分子の相溶性を示差走査熱量測定（DSC）により評価した。高分子と薬物を各比率でエタノールに溶解し、DSC用アルミパン中に溶液50μLを滴下し、60℃で1時間乾燥した。乾燥物（皮膜）を示差走査熱量計により測定した（DSC測定条件：クリンプパン、測定範囲40℃～120℃、昇温速度は製造例４４粉末の場合は3℃/min、その他の試料は5℃/min、n=1）。各試料において、105℃付近の製造例４４融解ピークにつきエンタルピーを算出し、製造例４４粉末単独で測定した際の融解エンタルピーと比較した。

表２に示した通り、いずれの高分子についても、薬物量に対する高分子添加量の増加に伴い、皮膜中において結晶状態で存在する薬物量が減少する傾

向が認められた。

[0243] [表2]

表２　製造例４４の結晶化に対するポリマーの影響

| 添加剤<br>一般名（商品名） | 薬物量：添加剤の重量比率 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 4:1 | 2:1 | 1:1 | 1:1.5 | 1:2 |
| コポリビドン<br>（プラスドンS-630） | ○ | ○ | ○ | △ | ○ |
| ポビドン<br>（プラスドンK-29/32） | △ | △ | △ | ○ | △ |
| ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート<br>（AEA三共） | △ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS<br>（オイドラギットRL100） | × | × | ○ | ○ | ○ |
| アミノアルキルメタクリレートコポリマーE<br>（オイドラギットE100） | × | ○ | ○ | ○ | ○ |
| ヒドロキシプロピルセルロース<br>（HPC-L） | × | × | × | × | ○ |
| アクリル樹脂アルカノールアミン液<br>（プラスサイズL-53P） | ○ | × | △ | ○ | ○ |
| ヒプロメロース[b)] | × | △ | △ | a) | a) |
| ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール[b)] | × | × | ○ | ○ | ○ |

判定基準

○：融解ピークを認めない

△：融解エンタルピーが粉末測定（134.07 J/g)の 10%以下

×：融解エンタルピーが粉末測定（134.07 J/g)の 10%以上

a) 溶解しないため、実施せず

b) エタノール/酢酸エチル　7/3 混液（w/w%)に溶解

[0244] ５．本発明の外用液剤の爪透過性の評価

ウシ爪を用いて、本発明の外用液剤の爪透過性について調べた。

[0245] １）試験製剤の調製

[0246]

[表3]

表３　爪透過性評価に使用する試験製剤

| 試験製剤 No. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 製造例 44 | 50mg | 50mg | 50mg | 50mg | 50mg | 50mg | 50mg | 50mg | 50mg |
| ﾌﾟﾗｽﾄﾞﾝ S-630 | 12.5mg | 50mg | 100mg | − | − | − | − | − | − |
| ﾌﾟﾗｽﾄﾞﾝ K-29/32 | − | − | − | 50mg | − | − | − | − | − |
| ｵｲﾄﾞﾗｷﾞｯﾄ RL100 | − | − | − | − | 12.5mg | 50mg | 100mg | − | − |
| ｵｲﾄﾞﾗｷﾞｯﾄ E100 | − | − | − | − | | − | − | 50mg | − |
| ﾌﾟﾗｽｻｲｽﾞ L-53P | − | − | − | − | − | − | − | − | 50mg |
| ｴﾀﾉｰﾙ | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 |
| 合計 | 1mL | 1mL | 1mL | 1mL | 1mL | 1mL | 1mL | 1mL | 1mL |

| 試験製剤 No. | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 |
|---|---|---|---|---|---|
| 製造例 44 | 100mg | 100mg | 100mg | 100mg | 100mg |
| ﾌﾟﾗｽﾄﾞﾝ S-630 | 100mg | − | 50mg | 50mg | 25mg |
| ｵｲﾄﾞﾗｷﾞｯﾄ RL100 | − | 100mg | − | − | − |
| ｼｸﾛﾒﾁｺｰﾝ | − | − | 100mg | − | − |
| ﾎﾟﾘｿﾙﾍﾞｰﾄ 20 | − | − | 100mg | − | − |
| ﾎﾟﾛｸｻﾏｰ 407 | − | − | − | 25mg | − |
| 疎水化ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙﾒﾁﾙｾﾙﾛｰｽ | − | − | − | − | 2mg |
| 水 | − | − | − | − | 50mg |
| ｴﾀﾉｰﾙ | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 |
| 合計 | 1mL | 1mL | 1mL | 1mL | 1mL |

[0247] ２）ウシ蹄スライスの調製

厚み0.1mmのウシ爪を適当な大きさに切り、消毒用エタノールに浸す。乾燥させた後、ウシ蹄上に筒状のプラスチック（高さ約2.5mm、幅約5mm、厚み約1mm）を載せ、接着剤で固定し一晩放置して、完全に接着させる。

[0248] ３）方法

1%低融点アガロースをオートクレーブした後、シャーレに80mLずつ分注して固める。そこから金属製のコルクホールボーラーでアガロース片を円柱形にくりだし（高さ約1.5cm、直径約2cm、容量約5mL）、その上にプラスチックを固定したウシ蹄をのせる。調製した試験製剤1μLを筒状プラスチック内のウシ爪に塗布し、パラフィルムで上部をカバーしたのち、28℃7日間放置し、ウシ蹄を取り除く。低融点アガロースに蒸留水35mLを添加し、70℃にてゲルを溶解させ、溶液をLC-MSにて製造例４４の爪透過量を定量する。

[0249] ４）結果

表４に示したように、いずれの試験製剤においても、製造例４４の高い爪

透過性が認められた。

[0250] [表4]

表４　製造例４４の爪透過試験結果

| 試験製剤No. | 高分子 | 高分子濃度 | 爪透過量 (μg) | 爪透過率 (%) |
|---|---|---|---|---|
| 1 | プラスドン S-630 | 1.25% w/v | 9.9 | 19.7 |
| 2 | プラスドン S-630 | 5% w/v | 12.8 | 25.7 |
| 3 | プラスドン S-630 | 10% w/v | 14.1 | 28.3 |
| 4 | プラスドン K-29/32 | 5% w/v | 13.3 | 26.7 |
| 5 | オイドラギット RL100 | 1.25% w/v | 11.4 | 22.8 |
| 6 | オイドラギット RL100 | 5% w/v | 12.2 | 24.4 |
| 7 | オイドラギット RL100 | 10% w/v | 9.4 | 18.9 |
| 8 | オイドラギット E100 | 5% w/v | 8.9 | 17.7 |
| 9 | プラスサイズ L-53P | 5% w/v | 15.6 | 31.2 |
| 10 | プラスドン S-630 | 10% w/v | 30.2 | 30.2 |
| 11 | オイドラギット RL100 | 10% w/v | 32.7 | 32.7 |
| 12 | プラスドン S-630<br>シクロメチコーン<br>ポリソルベート 20 | 5% w/v<br>10% w/v<br>10% w/v | 44.5 | 44.5 |
| 13 | プラスドン S-630<br>ﾎﾟﾛｸｻﾏｰ407 | 5% w/v<br>2.5% w/v | 32.8 | 32.8 |
| 14 | プラスドン S-630<br>疎水化ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ ﾒﾁﾙｾﾙﾛｰｽ | 2.5% w/v<br>0.2% w/v | 38.2 | 38.2 |

[0251] ６．本発明の外用液剤の速乾性の評価

[0252]

[表5]

表５　皮膜乾燥状態及び皮膜外観

| 添加剤<br>一般名（商品名） | 水溶性・水不溶性の別 | 速乾性[a)]<br>高分子濃度(mg/mL) | | | 皮膜の外観[b)] | 皮膜のべたつき[b)] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 50 | 100 | 150 | | |
| コポリビドン<br>（プラスドンS-630） | 水溶性 | ◎ | ◎ | ○ | 無色透明 | なし |
| ポビドン<br>（プラスドンK-29/32） | 水溶性 | ◎ | ◎ | ○ | 無色透明 | なし |
| ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート<br>（AEA三共） | 水溶性 | × | × | × | やや黄色/透明 | なし |
| ヒドロキシプロピルセルロース<br>（HPC-L） | 水溶性 | × | × | 実施せず[c)] | 無色透明 | なし |
| アクリル樹脂アルカノールアミン液<br>（プラスサイズL-53P） | 水溶性 | ◎ | △ | × | 無色透明 | なし |
| アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS<br>（オイドラギットRL100） | 水不溶性 | ○ | △ | × | 無色透明 | なし |
| アミノアルキルメタクリレートコポリマーE<br>（オイドラギットE100） | 水不溶性 | ○ | △ | × | 無色透明 | なし |

a) ポリマー濃度を 50~150 mg/mL としたエタノール溶液をガラスプレートに滴下し、5 分後の状態を官能試験により評価し、以下の基準で分類した。
◎：乾いている、○：表面は乾いている、△：べたつきがある、×：液状
b) 2 日間静置した後、残存した皮膜の外観、べたつきの有無を官能試験により評価した。
c) 調製した液の粘性が高く、不適と判断した。

[0253] ７．製剤の官能試験評価

表６に示した試験製剤について、爪に塗布し使用感の官能試験を実施した。官能試験ではべたつき、速乾性及び皮膜の外観（薬物析出の有無）の観点から総合的な使用感を評価した。

[表6]

表６　官能評価に使用する試験製剤

| 試験製剤 No. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 製造例 44 | 100mg | 100mg | 100mg | 100mg | 100mg | 100mg |
| ｺﾎﾟﾘﾋﾞﾄﾞﾝ | 100mg | 50mg | 25mg | 50mg | 50mg | 25mg |
| ｼｸﾛﾒﾁｺｰﾝ | − | − | − | 100mg | − | − |
| ﾎﾟﾘｿﾙﾍﾞｰﾄ 20 | − | − | − | 100mg | − | − |
| ﾎﾟﾛｸｻﾏｰ 407 | − | − | − | − | 25mg | − |
| 疎水化ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙﾒﾁﾙｾﾙﾛｰｽ | − | − | − | − | − | 2mg |
| 水 | − | − | − | − | − | 50mg |
| ｴﾀﾉｰﾙ | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 |
| 合計 | 1mL | 1mL | 1mL | 1mL | 1mL | 1mL |
| 官能試験の結果 | ○ | ○ | ◎ | ◎ | ○ | △ |

◎：非常に良い、○：良い、△：やや使用感が悪い、×：使用感が悪い

[0254] ８．抗白癬菌活性試験

本発明の外用液剤に含有される一般式（Ｉ）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・メンタグロファイテス（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$1\times10^4$ conidia/mlの濃度で100μl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℃にて3日間（トリコフィトン・メンタグロファイテス）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　Ｋｉｔ８（ＷＳＴ８）を5μl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℃にて5時間（トリコフィトン・メンタグロファイテス）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（μg/ml）とした。

[0255]

[表7]

表７　抗白癬菌活性

| 製造例番号 | MIC (T. mentagrophytes) | MIC (T. rubrum) | 製造例番号 | MIC (T. mentagrophytes) | MIC (T. rubrum) |
|---|---|---|---|---|---|
| 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) | | MIC (T. rubrum) |
|---|---|---|---|
| A | ≦1μg/ml | A | ≦2μg/ml |
| B | 2－8μg/ml | B | 4－16μg/ml |
| C | 16－32μg/ml | C | 16－32μg/ml |
| D | 32μg/mlで50%以上80%未満阻害 | D | ＞32-64μg/ml |
| E | 32μg/mlで50%未満阻害 | E | ＞64μg/ml |

[0256] ９．外用液剤の抗白癬菌活性

本発明外用液剤のヒト爪に対する透過性抗白癬菌活性はメドファーマ社のターチューブモデルを用いて以下のように測定した。

まず始めに被験製剤を調製した。被験製剤は製造例44の外用液剤であり、製造例44の濃度を0%(プラセボ)、2%、5%、10%および15%とし、コポリビドン（10%）およびエタノールを添加して調製した。

被験製剤をターチューブセル上部のヒト爪上に2μl適用したのち、ターチューブセルを20℃から25℃で7日間培養した。その後、ターチューブセル下部レシーバー内の寒天上に接種した白癬菌（トリコフィトン ルブラム）の発育

に対する阻止円長を測定し、ヒト爪を透過した被験製剤の抗白癬菌活性を確認した。

その結果、製造例44の外用液剤は活性物質の濃度（2%、5%、10%および15%）に依存した大きさの阻止円を形成した。一方、シクロピロックスの臨床製剤、アモロルフィンの臨床製剤を適用した際にはまったく阻止円を形成しなかった。

以上により、本願外用液剤は、ヒト爪を透過し、抗白癬菌活性を濃度依存的に示すことがわかった。

[0257] [表8]

表８　抗白癬菌活性

| 被験製剤 | 阻止円長（ｃｍ） |
|---|---|
| 製剤例44　液剤、0%（プラセボ） | 0.00 |
| 製剤例44　液剤、2% | 1.23 |
| 製剤例44　液剤、5% | 1.78 |
| 製剤例44　液剤、10% | 2.48 |
| 製剤例44　液剤、15% | 3.00 |
| アモロルフィン臨床製剤（Loceryl（登録商標）） | 0.00 |
| シクロピロックス臨床製剤（Penlac（登録商標）） | 0.00 |

[0258] １０．外用液剤の抗白癬菌活性

本発明外用液剤のウシ爪に対する透過性抗白癬菌活性は以下のように測定した。5（2）で調製した厚み0.1mmのウシ爪に調製した試験製剤2μLを筒状プラスチック内のウシ爪に塗布し、パラフィルムでカバーした後、試験菌としてトリコフィトン・メンタグロファイテス（T. mentagrophytes）ATCC18748を接種した寒天培地上に静置して、培養温度28℃にて4日間トリコフィトン・メンタグロファイテスを培養した。その後、その発育に対する阻止円長を測定し、ウシ爪を透過した被験製剤の抗白癬菌活性を確認した。

[0259]

[表9]

| 試験製剤No. | 高分子 | 高分子濃度 | 阻止円長(cm) |
|---|---|---|---|
| 10 | プラスドン S-630 | 10% w/v | 5.27 |
| 11 | オイドラギット RL100 | 10% w/v | 5.03 |
| 12 | プラスドン S-630<br>シクロメチコーン<br>ポリソルベート 20 | 5% w/v<br>10% w/v<br>10% w/v | 5.45 |
| 13 | プラスドン S-630<br>ﾎﾟﾛｸｻﾏｰ407 | 5% w/v<br>2.5% w/v | 5.05 |
| 14 | プラスドン S-630<br>疎水化ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙﾒﾁﾙｾﾙﾛｰｽ | 2.5% w/v<br>0.2% w/v | 5.11 |

[0260] 結果

上記２から１０の評価結果より、有効成分である一般式（Ｉ）およびポリマーを含有する外用液剤は、皮膚等に塗布することによって容易に皮膜を形成し、強い抗白癬菌活性を有し、かつ、高い安定性、爪透過性、有効成分の析出抑制効果を有することが確認された。また速乾性も有しており、添加剤であるポリマーとしては、水溶性ポリマーおよび、水不溶性ポリマーともに好ましいことが示された。とりわけ、コポリビドン、ポビドン、アクリル樹脂アルカノールアミン、および、アミノアルキルメタクリレートコポリマーが好ましい。また、さらに粘稠剤を添加することも好ましく、とりわけ、シリコーン誘導体が好ましい。

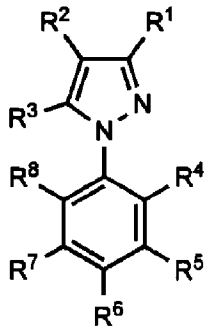
## 産業上の利用可能性

[0261] 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／または皮膚用外用液剤が提供される。

# 請求の範囲

［請求項1］ 皮膜形成剤と、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[a]Ｒ[b]、ニトロ、ヒドロキシＣ$_{1-6}$アルキル、－ＣＯＮＲ[a]Ｒ[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と、を含有する、白癬菌症の予防または治療用の爪および／または皮膚用外用液剤。

［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$^a$Ｒ$^b$、ニトロ、ヒドロキシ$C_{1-6}$アルキル、－ＣＯＮＲ$^a$Ｒ$^b$、－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、

$R^7$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／または皮膚用外用液剤。

［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、

$R^6$が、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）を表し、

$R^7$が、水素原子であり、

$R^8$が、水素原子である、

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／または皮膚用外用液剤。

［請求項4］ $R^1$が、$C_{1-6}$アルキルであり、$R^2$が、水素原子であり、$R^3$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、$R^6$が、$C_{1-6}$アルキルであり、$R^7$が、水素原子であり、$R^8$が、水素原子である一般式（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／または皮膚用外用液剤。

［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／または皮膚用外用液剤。

［請求項6］ 皮膜形成剤がポリマーを含んでなる、請求項１～５のいずれか１項記載の爪および／または皮膚用外用液剤。

［請求項7］ ポリマーが、コポリビドン、ポビドン、アクリル樹脂アルカノールアミン、または、アミノアルキルメタクリレートコポリマーである、請求項６記載の爪および／または皮膚用外用液剤。

［請求項8］ 低級アルコールを含んでなる、請求項１～７のいずれか１項記載の爪および／または皮膚用外用液剤。

［請求項9］ 粘稠剤を含んでなる、請求項１～８のいずれか１項記載の爪および／または皮膚用外用液剤。

［請求項10］ 粘稠剤がシリコーン誘導体、疎水化ヒドロキシプロピルメチルセルロース、またはポロクサマーである請求項９記載の爪および／または皮膚用外用液剤。

［請求項11］ 一般式（Ｉ）で示される化合物またはその塩を、液剤量全体に対して１～３０質量％の割合で含有する、請求項１～１０のいずれか１項

記載の爪および／または皮膚用外用液剤。

[請求項12] 一般式（Ｉ）で示される化合物またはその塩を、液剤量全体に対して１～２０質量％の割合で含有する、請求項１～１０のいずれか１項記載の爪および／または皮膚用外用液剤。

[請求項13] 一般式（Ｉ）で示される化合物またはその塩を、液剤量全体に対して５～１５質量％の割合で含有する、請求項１～１０のいずれか１項記載の爪および／または皮膚用外用液剤。

[請求項14] 爪白癬の予防または治療用である、請求項１～１３のいずれか１項記載の爪および／または皮膚用外用液剤。