

明 細 書

発明の名称：外用抗真菌剤

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、及びこれらの化合物を有効成分とする抗白癬菌剤に関する。

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よって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] 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] 爪白癬症は、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治療方法は、抗真菌剤（イトラコナゾールおよびテルビナフィン）の内服薬しか承認されていない。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、爪床まで浸透できないため十分な効果が期待できない。また、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。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、爪白癬症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] 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までへの到達は期待できない。よって経口薬に比較して効果は十分とはいえない。近年では爪透過性向上を目的とした抗真菌剤や製剤の検討がなされているが、治療に十分な爪透過性を有した抗真菌剤や製剤は見出されていない。

[0007] 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。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。

[0008] 2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール以外に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。

[0009] また、W02003/005999(特許文献3)において、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。

[0010] 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

[0011] 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

[0012] 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

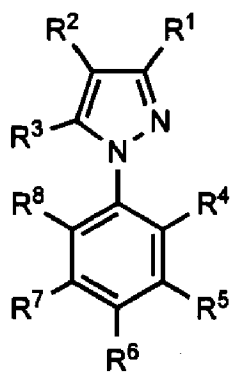
発明が解決しようとする課題

[0013] 上記で述べたように、爪白癬症の外用治療剤としては抗白癬菌活性があるだけでなく、爪に対して高い透過性がある化合物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、さらに爪透過性を有する化合物を提供することである。

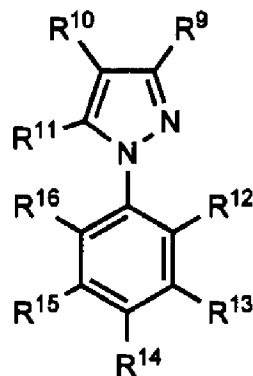
課題を解決するための手段

[0014] 本発明者らは、下記式（I）または（II）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が予想外にも強い抗白癬菌活性を有し、さらに高い爪透過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。

[化1]



(I)



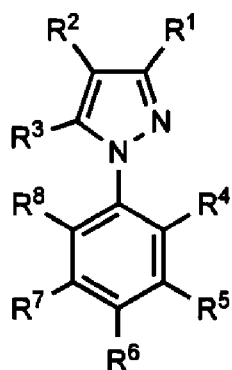
(II)

[0015] すなわち本発明は以下に示すとおりである。

[0016] (1) 下記式 (I) で表わされる化合物、またはその塩：(式中、 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、 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)、 $-(CH_2)_{1-3}COOR$ (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、 $-OR$ (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、ハロゲンを表し、 R^6 は、 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)、 $-COOH$ 、 $-(CH_2)_{1-3}COOR$ 、 $-OR^a$ (R は水素原子または C_{1-6} アルキルを、 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、 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)、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、ニトロを表す、ただし、 R^1 が水素原子の場合は、 R^3 は水素原子を除く、かつ、 R^1 がtert-ブチル基であり、 R^3 がアミノ基であり、 R^4 が水酸基であり、 R^6 がメチル基である化合物を除く。)

、

[化2]



(I)

[0017] (2) R^1 が、 C_{1-6} アルキル、トリフルオロメチルを表し、 R^3 が、 C_{1-6} アルキル、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)を表す、(1)記載の化合物またその塩、

[0018] (3) R^1 が、 C_{1-6} アルキルを表し、 R^3 が、 C_{1-6} アルキルを表す、(1)記載の化合物またはその塩、

[0019] (4) R^1 は、 C_{1-4} アルキルを表し、 R^2 は、水素原子、 C_{1-4} アルキル、ハロゲンを表し、 R^3 は、 C_{1-4} アルキルを表し、 R^4 は、水酸基を表し、 R^5 は、水素原子を表し、 R^6 は、 C_{1-4} 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_{1-4} アルキル、 $-CONR^aR^b$ 、 $-COO(C_{1-4}$ アルキル)、 $-COOH$ 、 $-(CH_2)_{1-3}COOR$ 、 $-OR^a$ (R は水素原子または C_{1-4} アルキルを、 R^a および R^b は同一でも異なってもよく、水素原子、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アシルを表す)を表し、 R^7 は、水素原子を表し、 R^8 は、水素原子、 C_{1-4} アルキル、水酸基、アミノ、ニトロを表す(1)記載の化合物またその塩、

[0020] (5) R^1 は、メチルを表し、 R^2 は、水素原子、メチル、ハロゲンを表し、 R^3 は、メチルを表し、 R^4 は、水酸基を表し、 R^5 は、水素原子を表し、 R^6 は、 C_{1-3} 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_{1-3} アルキル、 $-CONR^aR^b$ 、 $-COO(C_{1-3}$ アルキル)、 $-COOH$ 、 $-(CH_2)_{1-3}COOR$ 、 $-OR^a$ (R は水素原子または C_{1-3} アルキルを、 R^a および R^b は同一でも異なってもよく、水素原子、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アシルを表す)を表し、 R^7 は、水素原子を表し、 R^8 は、水素原子を表す、(1)記載の化合物またその塩。

[0021] さらに、(6) 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-(5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

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

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

2-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

2-(5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

2-(3,4,5-トリメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

2-(5-アミノ-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール
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
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
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
2-(3,5-ジエチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール
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
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
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
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-(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
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
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
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
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
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-(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-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-ニトロフェノール
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
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
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
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
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
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
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

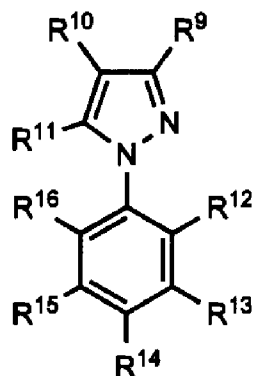
3-アミノ-2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール
4-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-ヒドロキシベンゼンカルボン酸
4-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンズアミド
4-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-ヒドロキシベンズアミド
3-ヒドロキシ-4-(3,4,5-トリメチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼンカルボン酸
3-ヒドロキシ-4-(3,4,5-トリメチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンズアミド
4-(4-クロロ-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-ヒドロキシベンズアミド
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)-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-メトキシフェノール
2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-メチルフェノール
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
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
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)-5-トリフルオロメチルフェノール
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-エチルフェノール、
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、
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-(4-クロロ-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール、
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、
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-(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、

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、
 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、
 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-(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、または
 、
 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
 である化合物またはその塩を提供するものである。

[0022] 別の態様では、本発明は、

(7) 下記式 (I I) で表される化合物、またはその塩を含有することを特徴とする、抗白癬菌剤：(式中、 R^9 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、トリフルオロメチルを表し、 R^{10} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 $-COO(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-(CH_2)_{1-3}COOR$ (R は水素原子または C_{1-6} アルキルを表す) 表し、 R^{11} 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、 R^{12} は水酸基を表し、 R^{13} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、水酸基、ハロゲンを表し、 R^{14} 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、 $-CONR^aR^b$ 、 $-COO(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-COOH$ 、 $-(CH_2)_{1-3}COOR$ 、 $-OR^a$ (R は水素原子または C_{1-6} アルキルを、 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、 C_{1-6} アシルを表す)、 R^{15} 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)、ハロゲンを表し、 R^{16} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、水酸基、アミノ、ニトロを表す。)

[化3]



(I I)

[0023] (8) (1) または (7) 記載の化合物またはその塩を含有することを特徴とする抗爪白癬菌剤、(9) 外用剤である (7) 記載の抗白癬菌剤、(10) 外用剤である (9) 記載の抗爪白癬菌剤を提供するものである。

[0024] 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。

[0025] 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。

[0026] 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。

[0027] 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。「C₁₋₆アルキル」は前記「C₁₋₆アルキル」と同義である。

[0028] 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、 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、 C_{1-6} アシルオキシを表す。「 C_{1-6} アルキル」は前記「 C_{1-6} アルキル」と同義である。

[0029] 前記式(1)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す。好ましくは C_{1-6} アルキル、トリフルオロメチルを表し、さらに好ましくは C_{1-6} アルキル、さらに好ましくは C_{1-3} アルキルが挙げられる。

具体的には、水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、トリフルオロメチルなどが挙げられる。さらに好ましくは、水素原子、メチル、エチル、ブチル、tert-ブチル、トリフルオロメチルなどが挙げられる。最も好ましくはメチルなどが挙げられる。

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)、 $-(CH_2)_{1-3}COOR$ (R は水素原子または C_{1-6} アルキルを表す)を表す。好ましくは、水素原子、 C_{1-6} アルキル、ハロゲンを表し、さらに好ましくは、水素原子、 C_{1-3} アルキル、ハロゲンを表す。

[0030] 具体的には、水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、塩素、臭素、フッ素、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、メチルオキシカルボニルエチル、エチルオキシカルボニルエチル、メチルオキシカルボニルメチル、エチルオキシカルボニルメチル、ヒドロキシカルボニルメチル、ヒドロキシカルボニルエチルなどが挙げられる。さらに好ましくは、水素原子、メチル、エチル、ブチル、tert-ブチル、塩素、エチルオキシカルボニル、メチルオキシカルボニルメチル、ヒドロキシカルボニルエチルなどが挙げられる。最も好ましくは水素原子、メチル、ハロゲンなどが挙げられる。

[0031] 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)を表す。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、 $-OR$ (R は水素原子または C_{1-6} アルキルを表す)を表し、さらに好ましくは C_{1-6} アルキルなどを挙げられ、

さらに好ましくは、 C_{1-3} アルキルが挙げられる。

[0032] 具体的には、水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、アミノ、トリフルオロメチル、水酸基、メトキシ、エトキシなどが挙げられる。さらに好ましくは、水素原子、メチル、エチル、アミノ、トリフルオロメチル、水酸基などが挙げられる。最も好ましくはメチルが挙げられる。

[0033] R^4 は、水酸基を表す。

R^5 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、水酸基、ハロゲンを表す。好ましくは、水素原子、 C_{1-4} アルキルを表す。

[0034] 具体的には、水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、水酸基、塩素原子、臭素原子、フッ素原子などが挙げられる。さらに好ましくは、水素原子、メチル、塩素原子、水酸基などが挙げられる。さらに好ましくは、水酸基、塩素原子、メチルなどが挙げられ、最も好ましくは水素原子を表す。

[0035] R^6 は、 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)、 $-COOH$ 、 $-(CH_2)_{1-3}COOR$ 、 $-OR^a$ (R は水素原子または C_{1-6} アルキルを、 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、 C_{1-6} アシルを表す)を表す。好ましくは、 C_{1-4} アルキル、トリフルオロメチル、アミノ、 $-NR^aR^b$ 、ニトロ、ヒドロキシ C_{1-4} アルキル、 $-CONR^aR^b$ 、 $-COO(C_{1-4}$ アルキル)、 $-COOH$ 、 $-(CH_2)_{1-3}COOR$ 、 $-OR^a$ (R は水素原子または C_{1-4} アルキルを、 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_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アシルを表す)などが挙げられる。

[0036] さらに好ましくは、 C_{1-3} アルキル、トリフルオロメチル、アミノ、 $-NR^aR^b$ 、ニトロ、ヒドロキシ C_{1-3} アルキル、 $-CONR^aR^b$ 、 $-COO(C_{1-3}$ アルキル)、 $-COOH$ 、 $-(CH_2)_{1-3}COOR$ 、 $-OR^a$ (R は水素原子または C_{1-3} アルキルを、 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_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アシルを表す)などが挙げられる。

[0037] 具体的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、トリフルオロメチル、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ニトロ、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、カルバモイル、N-メチルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイル、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、 $-COOH$ 、メチルオキシカルボニルエチル、エチルオキシカルボニルエチル、メチルオキシカルボニルメチル、エチルオキシカルボニルメチル、ヒドロキシカルボニルメチル、ヒドロキシカルボニルエチル、メトキシ、エトキシ、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、水酸基などが挙げられる。さらに好ましくは、メチル、エチル、トリフルオロメチル、塩素原子、フッ素原子、アミノ、メチルアミノ、ニトロ、ヒドロキシメチル、カルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、メチルオキシカルボニル、 $-COOH$ 、メトキシ、アセチルオキシ、水酸基などが挙げられる。

[0038] 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)、ハロゲンを表し、好ましくは、水素原子、 C_{1-4} アルキル、 $-OR$ (R は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す)を表す。

[0039] 具体的には、水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、水酸基、塩素原子、臭素原子、フッ素原子などが挙げられる。好ましくは、水素原子、メチル、メトキシ、プロピルオキシ、tert-ブチルオキシ、塩素原子、フッ素原子、水酸基などが挙げられる。さらに好ましくは、水素原子、メチル、メトキシ、塩素原子などが挙げられ、最も好ましくは水素原子が挙げられる。

[0040] R^8 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、水酸基、アミノ、ニトロを表し、好ましくは水素原子、 C_{1-4} アルキル、水酸基、アミノ、ニトロを表し、さらに好ましくは水素原子、 C_{1-3} アルキル、水酸基、アミノ、ニトロを表す。

[0041] 具体的には、水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチ

ル、tert-ブチル、水酸基、アミノ、ニトロなどが挙げられる。さらに好ましくは、水素原子、メチル、水酸基、アミノ、ニトロなどが挙げられる。最も好ましくは水素原子でが挙げられる。

[0042] ただし、 R^1 が水素原子の場合は、 R^3 は水素原子を除く、かつ、 R^1 がtert-ブチル基であり、 R^3 がアミノ基であり、 R^4 が水酸基であり、 R^6 がメチル基である化合物を除く。

[0043] 前記式 (I I) 中、 R^9 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、トリフルオロメチルを表す。好ましくは水素原子、 C_{1-4} アルキル、トリフルオロメチルなどが挙げられる。具体的には、水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、トリフルオロメチルなどが挙げられる。さらに好ましくは、水素原子、メチル、エチル、ブチル、tert-ブチル、トリフルオロメチルなどが挙げられる。

[0044] R^{10} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 $-COO$ (C_{1-6} アルキル)、 $-(CH_2)_{1-3}COOR$ (R は水素原子または C_{1-6} アルキルを表す)を表す。好ましくは、水素原子、 C_{1-4} アルキル、ハロゲン、 $-COO$ (C_{1-4} アルキル)、 $-(CH_2)_{1-3}COOR$ (R は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す)などが挙げられる。

[0045] 具体的には、水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、塩素、臭素、フッ素、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、メチルオキシカルボニルエチル、エチルオキシカルボニルエチル、メチルオキシカルボニルメチル、エチルオキシカルボニルメチル、ヒドロキシカルボニルメチル、ヒドロキシカルボニルエチルなどが挙げられる。さらに好ましくは、水素原子、メチル、エチル、ブチル、tert-ブチル、塩素、エチルオキシカルボニル、メチルオキシカルボニルメチル、ヒドロキシカルボニルエチルなどが挙げられる。

[0046] R^{11} 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)を表す。好ましくは、水素原子、 C_{1-4} 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C₁₋₄アルキルを表す)などが挙げられる。具体的には、水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、アミノ、トリフルオロメチル、水酸基、メトキシ、エトキシなどが挙げられる。さらに好ましくは、水素原子、メチル、エチル、アミノ、トリフルオロメチル、水酸基などが挙げられる。

[0047] R¹²は、水酸基を表す。

[0048] R¹³は、水素原子、C₁₋₆アルキル、水酸基、ハロゲンを表す。好ましくは、水素原子、C₁₋₄アルキル、水酸基、ハロゲンなどが挙げられる。具体的には、水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、水酸基、塩素、臭素、フッ素などが挙げられる。さらに好ましくは、水素原子、メチル、塩素、水酸基などが挙げられる。

[0049] R¹⁴は、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、-COO(C₁₋₆アルキル)、-COOH、-(CH₂)₁₋₃COOR、-OR^a(Rは水素原子またはC₁₋₆アルキルを、R^aおよびR^bは同一でも異なってもよく、水素原子、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アシルを表す)を表す。

[0050] 好ましくは、水素原子、C₁₋₄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C₁₋₄アルキル、-CONR^aR^b、-COO(C₁₋₄アルキル)、-COOH、-(CH₂)₁₋₃COOR、-OR^a(Rは水素原子またはC₁₋₄アルキルを、R^aおよびR^bは同一でも異なってもよく、水素原子、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アシルを表す)などが挙げられる。

[0051] 具体的には、水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、トリフルオロメチル、塩素、臭素、フッ素、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ニトロ、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、カルバモイル、N-メチルカルバモイル、N,N-ジメチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N,N-ジエチルカルバモイル、メチルオキシカルボニル、エチ

ルオキシカルボニル、 $-\text{COOH}$ 、メチルオキシカルボニルエチル、エチルオキシカルボニルエチル、メチルオキシカルボニルメチル、エチルオキシカルボニルメチル、ヒドロキシカルボニルメチル、ヒドロキシカルボニルエチル、メトキシ、エトキシ、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、水酸基などが挙げられる。さらに好ましくは、水素原子、メチル、エチル、トリフルオロメチル、塩素、フッ素、アミノ、メチルアミノ、ニトロ、ヒドロキシメチル、カルバモイル、 N 、 N -ジメチルカルバモイル、メチルオキシカルボニル、 $-\text{COOH}$ 、メトキシ、アセチルオキシ、水酸基などが挙げられる。

[0052] R^{15} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、 $-\text{OR}$ (R は水素原子または C_{1-6} アルキルを表す)、ハロゲンを表す。好ましくは、水素原子、 C_{1-4} アルキル、 $-\text{OR}$ (R は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す)、ハロゲンなどが挙げられる。具体的には、水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、 tert -ブチル、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、 tert -ブチルオキシ、水酸基、塩素、臭素、フッ素などが挙げられる。さらに好ましくは、水素原子、メチル、塩素、フッ素、水酸基などが挙げられる。

[0053] R^{16} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、水酸基、アミノ、ニトロを表す。好ましくは、水素原子、 C_{1-4} アルキル、水酸基、アミノ、ニトロなどが挙げられる。具体的には、水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、 tert -ブチル、水酸基、アミノ、ニトロなどが挙げられる。さらに好ましくは、水素原子、メチル、水酸基、アミノ、ニトロなどが挙げられる。

[0054] 本発明は、式(1)で表される化合物、またはその塩である。別の態様として式(11)で表される化合物、またはその塩を含有することを特徴とする、抗白癬菌剤である。好ましくは抗爪白癬菌剤が挙げられ、さらに好ましくは外用抗白癬菌剤または、外用抗爪白癬菌剤などが挙げられる。

[0055] 本発明は、前記式(1)で表される化合物、またはその塩であり、式中、 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、 R^2 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 $-\text{COO}$ (C_{1-6} アルキル)、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{COOR}$ (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、 $-OR$ (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、ハロゲンを表し、 R^6 は、 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)、 $-COOH$ 、 $-(CH_2)_{1-3}COOR$ 、 $-OR^a$ (R は水素原子または C_{1-6} アルキルを、 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、 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)、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、ニトロを表す、ただし、 R^1 が水素原子の場合は、 R^3 は水素原子を除く、かつ、 R^1 がtert-ブチル基であり、 R^3 がアミノ基であり、 R^4 が水酸基であり、 R^6 がメチル基である化合物を除く。

- [0056] 好ましくは、前記式(1)中、 R^1 は、水素原子、 C_{1-4} アルキル、トリフルオロメチルを表し、 R^2 は、水素原子、 C_{1-4} アルキル、ハロゲン、 $-COO$ (C_{1-4} アルキル)、 $-(CH_2)_{1-3}COOR$ (R は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す)を表し、 R^3 は、水素原子、 C_{1-4} 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_{1-4} 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_{1-4} アルキル、水酸基、ハロゲンを表し、 R^6 は、 C_{1-4} 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_{1-4} アルキル、 $-CONR^aR^b$ 、 $-COO$ (C_{1-4} アルキル)、 $-COOH$ 、 $-(CH_2)_{1-3}COOR$ 、 $-OR^a$ (R は水素原子または C_{1-4} アルキルを、 R^a および R^b は同一でも異なってもよく、水素原子、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アシルを表す)を表し、 R^7 は、水素原子、 C_{1-4} アルキル、 $-OR$ (R は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す)、ハロゲンを表し、 R^8 、水素原子、 C_{1-4} アルキル、水酸基、アミノ、ニトロを表す(ただし、 R^1 が水素原子の場合は、 R^3 は水素原子を除く、かつ、 R^1 がtert-ブチル基であり、 R^3 がアミノ基であり、 R^4 が水酸基であり、

R⁶がメチル基である化合物を除く)。

[0057] 好ましい式(1)の具体的な置換基例は、式中、R¹は、水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、トリフルオロメチルを表し、R²は、水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、メチルオキシカルボニルエチル、エチルオキシカルボニルエチル、メチルオキシカルボニルメチル、エチルオキシカルボニルメチル、ヒドロキシカルボニルメチル、ヒドロキシカルボニルエチルを表し、R³は、水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、アミノ、トリフルオロメチル、水酸基、メトキシ、エトキシを表し、R⁴は、水酸基を表し、R⁵は、水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、水酸基、塩素原子、臭素原子、フッ素原子を表し、R⁶は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、トリフルオロメチル、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ニトロ、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、カルバモイル、N-メチルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイル、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、-COOH、メチルオキシカルボニルエチル、エチルオキシカルボニルエチル、メチルオキシカルボニルメチル、エチルオキシカルボニルメチル、ヒドロキシカルボニルメチル、ヒドロキシカルボニルエチル、メトキシ、エトキシ、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、水酸基を表し、R⁷は、水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、tert-ブチルオキシ、水酸基、塩素原子、臭素原子、フッ素原子を表し、R⁸は、水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、水酸基、アミノ、ニトロを表す(ただし、R¹が水素原子の場合は、R³は水素原子を除く、かつ、R¹がtert-ブチル基であり、R³がアミ

ノ基であり、 R^4 が水酸基であり、 R^6 がメチル基である化合物を除く）。

[0058] さらに好ましくは、 R^1 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、トリフルオロメチルを表し、 R^2 は、水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、メチルオキシカルボニルエチル、エチルオキシカルボニルエチル、メチルオキシカルボニルメチル、エチルオキシカルボニルメチル、ヒドロキシカルボニルメチル、ヒドロキシカルボニルエチルを表し、 R^3 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、トリフルオロメチル、水酸基、メトキシ、エトキシを表し、 R^4 は、水酸基を表し、 R^5 は、水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、水酸基、塩素原子、臭素原子、フッ素原子を表し、 R^6 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、トリフルオロメチル、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ニトロ、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、カルバモイル、N-メチルカルバモイル、N，N-ジメチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N，N-ジエチルカルバモイル、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、-COOH、メチルオキシカルボニルエチル、エチルオキシカルボニルエチル、メチルオキシカルボニルメチル、エチルオキシカルボニルメチル、ヒドロキシカルボニルメチル、ヒドロキシカルボニルエチル、メトキシ、エトキシ、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、水酸基を表し、 R^7 は、水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、tert-ブチルオキシ、水酸基、塩素原子、臭素原子、フッ素原子を表し、 R^8 は、水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、水酸基、アミノ、ニトロを表す（ただし、 R^1 がtert-ブチル基であり、 R^3 がアミノ基であり、 R^4 が水酸基であり、 R^6 がメチル基である化合物を除く）。

[0059] より好ましくは、 R^1 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルを表し、 R^2 は、水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、メチルオキシカルボニルエチル、エチルオキシカルボニルエチル、メチルオキシカルボニルメチル、エチルオキシカルボニルメチル、ヒドロキシカルボニルメチル、ヒドロキシカルボニルエチルを表し、 R^3 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルを表し、 R^4 は、水酸基を表し、 R^5 は、水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、水酸基、塩素原子、臭素原子、フッ素原子を表し、 R^6 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、トリフルオロメチル、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ニトロ、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、カルバモイル、N-メチルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイル、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、-COOH、メチルオキシカルボニルエチル、エチルオキシカルボニルエチル、メチルオキシカルボニルメチル、エチルオキシカルボニルメチル、ヒドロキシカルボニルメチル、ヒドロキシカルボニルエチル、メトキシ、エトキシ、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、水酸基を表し、 R^7 は、水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、tert-ブチルオキシ、水酸基、塩素原子、臭素原子、フッ素原子を表し、 R^8 は、水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、水酸基、アミノ、ニトロを表す。

[0060] さらに好ましい式(1)は、 R^1 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルを表し、 R^2 は、水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、塩素原子、臭素原子、フッ素原子を表し、 R^3 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、

tert-ブチルを表し、 R^4 は、水酸基を表し、 R^5 は、水素原子を表し、 R^6 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、トリフルオロメチル、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ニトロ、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、カルバモイル、N-メチルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイル、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、 $-COOH$ 、メチルオキシカルボニルエチル、エチルオキシカルボニルエチル、メチルオキシカルボニルメチル、エチルオキシカルボニルメチル、ヒドロキシカルボニルメチル、ヒドロキシカルボニルエチル、メトキシ、エトキシ、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、水酸基を表し、 R^7 は、水素原子を表し、 R^8 は、水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、水酸基、アミノ、ニトロを表す。

[0061] 最も好ましくは、 R^1 は、メチルを表し、 R^2 は、水素原子、メチル、塩素原子を表し、 R^3 は、メチルを表し、 R^4 は、水酸基を表し、 R^5 は、水素原子を表し、 R^6 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、トリフルオロメチル、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ニトロ、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、カルバモイル、N-メチルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイル、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、 $-COOH$ 、メチルオキシカルボニルエチル、エチルオキシカルボニルエチル、メチルオキシカルボニルメチル、エチルオキシカルボニルメチル、ヒドロキシカルボニルメチル、ヒドロキシカルボニルエチル、メトキシ、エトキシ、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、水酸基を表し、 R^7 は、水素原子を表し、 R^8 が水素原子を表す。

[0062] 本発明は、前記式 (I I) で表される化合物、またはその塩を含有することを特徴とする、抗白癬菌剤である (式中、 R^9 は、水素原子、 C_{1-6} アルキ

ル、トリフルオロメチルを表し、 R^{10} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 $-COO$ (C_{1-6} アルキル)、 $-(CH_2)_{1-3}COOR$ (R は水素原子または C_{1-6} アルキルを表す)を表し、 R^{11} 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、 R^{12} は、水酸基を表し、 R^{13} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、水酸基、ハロゲンを表し、 R^{14} 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)、 $-COOH$ 、 $-(CH_2)_{1-3}COOR$ 、 $-OR^a$ (R は水素原子または C_{1-6} アルキルを、 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、 C_{1-6} アシルを表す)を表し、 R^{15} 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)、ハロゲンを表し、 R^{16} は、水素原子、 C_{1-4} アルキル、水酸基、アミノ、ニトロを表す)。

[0063] 好ましくは、 R^9 は、水素原子、 C_{1-4} アルキル、トリフルオロメチルを表し、 R^{10} は、水素原子、 C_{1-4} アルキル、ハロゲン、 $-COO$ (C_{1-4} アルキル)、 $-(CH_2)_{1-3}COOR$ (R は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す)を表し、 R^{11} は、水素原子、 C_{1-4} 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_{1-4} アルキルを表す)を表し、 R^{12} は、水酸基を表し、 R^{13} は、水素原子、 C_{1-4} アルキル、水酸基、ハロゲンを表し、 R^{14} は、水素原子、 C_{1-4} 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_{1-4} アルキル、 $-CONR^aR^b$ 、 $-COO$ (C_{1-4} アルキル)、 $-COOH$ 、 $-(CH_2)_{1-3}COOR$ 、 $-OR^a$ (R は水素原子または C_{1-4} アルキルを、 R^a および R^b は同一でも異なってもよく、水素原子、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アシルを表す)を表し、 R^{15} は、水素原子、 C_{1-4} アルキル、 $-OR$ (R は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す)、ハロゲンを表し、 R^{16} は、水素原子、 C_{1-4} アルキル、水酸基、アミノ、ニトロを表す。

[0064] さらに好ましい式 (I I) は、 R^9 が、水素原子、メチル、エチル、プロピ

ル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、トリフルオロメチルを表し、 R^{10} は、水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、メチルオキシカルボニルエチル、エチルオキシカルボニルエチル、メチルオキシカルボニルメチル、エチルオキシカルボニルメチル、ヒドロキシカルボニルメチル、ヒドロキシカルボニルエチルを表し、 R^{11} は、水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、アミノ、トリフルオロメチル、水酸基、メトキシ、エトキシを表し、 R^{12} は、水酸基を表し、 R^{13} は、水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、水酸基、塩素原子、臭素原子、フッ素原子を表し、 R^{14} は、水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、トリフルオロメチル、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ニトロ、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、カルバモイル、N-メチルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイル、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、-COOH、メチルオキシカルボニルエチル、エチルオキシカルボニルエチル、メチルオキシカルボニルメチル、エチルオキシカルボニルメチル、ヒドロキシカルボニルメチル、ヒドロキシカルボニルエチル、メトキシ、エトキシ、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、水酸基を表し、 R^{15} は、水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、tert-ブチルオキシ、水酸基、塩素原子、臭素原子、フッ素原子を表し、 R^{16} は、水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、水酸基、アミノ、ニトロを表す。

[0065] より好ましくは、 R^9 は、水素原子、メチル、エチル、ブチル、tert-ブチル、トリフルオロメチルを表し、 R^{10} は、水素原子、メチル、エチル、ブチル、tert-ブチル、フッ素原子、塩素原子、エチルオキシカルボニル、メチル

ルオキシカルボニルメチル、ヒドロキシカルボニルエチル表し、 R^{11} は、水素原子、メチル、エチル、アミノ、トリフルオロメチル、水酸基を表し、 R^{12} は、水酸基表し、 R^{13} は、水素原子、メチル、塩素原子、水酸基を表し、 R^{14} は、水素原子、メチル、エチル、トリフルオロメチル、塩素原子、フッ素原子、アミノ、メチルアミノ、ニトロ、ヒドロキシメチル、カルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、メチルオキシカルボニル、 $-COOH$ 、メトキシ、アセチルオキシ、水酸基を表し、 R^{15} は、水素原子、メチル、メトキシ、塩素原子、フッ素原子、水酸基を表し、 R^{16} は、水素原子、メチル、水酸基、アミノ、ニトロを表す。

[0066] 式 (I) または (II) の具体的な化合物は、

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-(5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

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

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

2-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

2-(5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

2-(3,4,5-トリメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

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

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

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

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

2-(3,5-ジエチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

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

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

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

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-(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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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-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

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

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

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)-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-メトキシフェノール
2-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-メチルフェノール
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
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
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)-5-トリフルオロメチルフェノール
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-エチルフェノール、
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、
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-(4-クロロ-3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール、
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、
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-(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、
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、
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、
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-(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、または
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
である化合物またはその塩である。

[0067] また、式 (I I) において R¹⁴が水素原子である具体的な化合物は、

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)-4-フルオロフェノール
2-(1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

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
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
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
2-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール
2-(5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール
2-(3,4,5-トリメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール
2-(5-アミノ-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール
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
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
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
2-(3,5-ジエチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール
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
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
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
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-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
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
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
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
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
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-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)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-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-メチルフェノール

2-(4-フルオロ-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノールまたはその塩である。

[0068] また、さらに別の態様としては、前記(1)から(6)のいずれか一項に記載の化合物、またはその塩を含有することを特徴とする、抗白癬菌剤である。さらに好ましくは、前記(1)から(6)のいずれか一項に記載の化合物、またはその塩を含有することを特徴とする、抗爪白癬菌剤である。

[0069] 本発明化合物は、塩の形態を取ることができる。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の形態で使用し得る。「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. B e r g e 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。代表的な酸付加塩には、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、硫酸及びリン酸のような無機酸、及びシュウ酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸及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、硫酸及びメタンスルホン酸との塩である。

[0070] 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には、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、エタノールアミン及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、カリウム及びトリスヒドロキシメチルアミノメタンとの付加塩である。

[0071] さらに本発明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）又は式（II）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。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、酢酸エチル及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、エタノール及び酢酸エチルが挙げられる。

[0072] 本発明の化合物（I）または（II）は公知の方法に従って、薬理学的に許容される担体を混合した医薬組成物、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤、（ソフトカプセルを含む）、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤、ローション剤、リニメント剤、パップ剤、軟膏剤、貼付剤、酒精剤、懸濁剤、乳剤、経皮吸収型製剤、液剤、クリーム剤、エアゾール剤、ネイルラッカー剤など、経口的または非経口的に安全

に投与することができる。

- [0073] 本発明製剤の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質があげられ、例えば固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などがあげられる。また、必要に応じて、通常の防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤などの添加物を用いることもできる。
- [0074] 賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。
- [0075] 滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。
- [0076] 結合剤としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどが挙げられる。
- [0077] 崩壊剤としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。
- [0078] 溶剤としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油などが挙げられる。
- [0079] 溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。
- [0080] 懸濁化剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン、などの界面活性

剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。

[0081] 等張化剤としては、例えばブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。

[0082] 緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。

[0083] 無痛化剤としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。

[0084] 防腐剤としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。

[0085] 抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸、 α -トコフェロールなどが挙げられる。

[0086] 本発明は、好ましくは外用剤であり、外用の医薬組成物で使用されている剤形であれば特段の限定無く適用することが出来、例えば、ローション剤、リニメント剤、パップ剤、軟膏剤、貼付剤、酒精剤、懸濁剤、乳剤、経皮吸収型製剤、液剤、クリーム剤、エアゾール剤、ネイルラッカー剤などが好適に例示できる。特に好ましいものはネイルラッカー剤、ローション剤、液剤、クリーム剤、貼付剤などである。

[0087] 本発明の外用抗白癬菌剤は、通常医薬組成物で使用する任意の成分を本発明の効果を損ねない範囲において含有することが出来る。かかる成分としては、例えば、ワセリンやマイクロクリスタリンワックス等のような炭化水素類、ホホバ油、ゲイロウ、トリアセチン、クエン酸トリエチル、酢酸ブチル等のエステル類、牛脂、オリーブ油等のトリグリセライド類、セタノール、オレイルアルコール等の高級アルコール類、ステアリン酸、オレイン酸等の脂肪酸、エタノールやイソプロパノールなどのアルコール類、グリセリンや1, 3-ブタンジオール等の多価アルコール類、水、非イオン界面活性剤

、アニオン界面活性剤、カチオン界面活性剤、両性界面活性剤、ポリビニルピロリドン、カーボポール等の増粘剤、防腐剤、紫外線吸収剤、抗酸化剤、色素、粉体類等が挙げられる。

[0088] これらの任意成分と、前記式（Ⅰ）または（ⅠⅠ）とを常法に従って処理することにより、本発明の外用の医薬組成物を製造することが出来る。

[0089] 化合物（Ⅰ）または（ⅠⅠ）の本発明製剤中の含有量は、製剤全体の約0.01ないし100重量%である。

[0090] 該投与量は、投与対象、投与ルート、疾患などによっても異なるが、例えば抗白癬剤として、成人に対し、外用として投与する場合、有効成分化合物（Ⅰ）または（ⅠⅠ）として0.5-15%、1日1ないし数回に分けて投与することができる。また、2日ないし7日に1回、投与することもできる。

[0091] 投与は連日行われることが好ましい。特に、爪白癬に対しては、本発明は高い透過性を有していることから、従来の外用剤より顕著に有効成分を爪内に移行することが可能となる。これにより、長期間抗真菌剤を内服することなく、外用のみによって爪白癬を治療することが可能となる。又、再発や再感染が爪白癬では大きな問題となっているが、本発明の外用抗白癬菌剤を、症状鎮静後1～2週間投与することにより、このような再発や再感染を防ぐことができる。このような形態で本発明の外用抗白癬菌剤は予防効果を奏する。

発明の効果

[0092] 強い抗白癬菌活性を有する抗白癬菌剤を提供することができた。また、本発明化合物は爪透過性に対し顕著な効果を有していることから、従来治療が困難であった爪白癬に有用な外用の抗爪白癬剤を提供することができた。

[0093] これにより従来経口投与の抗真菌剤で課題となっている、薬物相互作用、肝障害、長期投与による副作用を回避でき、複数の薬剤を服用している可能性のある高齢者や糖尿病患者等にも爪白癬の治療が可能となった。

発明を実施するための最良の形態

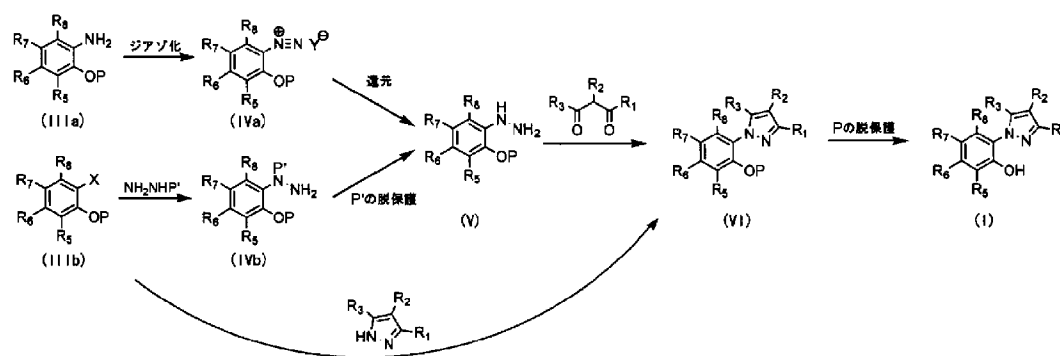
[0094] 本発明の式（Ⅰ）および式（ⅠⅠ）またはそれらの塩は、例えば以下の反応式で表される方法またはこれに準じた方法などにより得られる。以下の図

にその製造方法を示すが、図中の化合物の各記号は前記と同意義を示す。また、式 (I) は一部の置換基の定義を除き同義であり、式 (I) は式 (I) と同様に製造できることから、本項では式 (I) にて説明する。

[0095] 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、スキーム 1 に示す方法によって合成することができる。なお、スキーム 1 中、P 及び 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。

[化4]

スキーム 1



[0096] 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。

[0097] 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。

[0098] 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、ベンジル基及び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及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及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及びメタンスルホニル基が挙げられる。

[0099] 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。

[0100] 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及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、トリフルオロ酢酸及びリン酸が挙げられる。好ましくは塩酸、酢酸及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。

[0101] 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-ブタノール及び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及び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、酢酸プロピル及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-メチルピロリドン及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、クロロホルム及び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、エタノール及びエタノール-ジエチルエーテルの混液である。

[0102] 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。

[0103] 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。

[0104] 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。

[0105] 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。

[0106] 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。

[0107] 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。

[0108] 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。

[0109] 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。

[0110] 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ヒドラジン誘導体 (V) またはその塩を得ることができる。

[0111] 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合成することができる。

[0112] 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及びベンゾイル基などのアシル基、または p-トルエンスルホン基及びメタンスルホン基などのスルホン基が挙げられるが、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。

[0113] 化合物 (IIIb) の X がハロゲンの場合には、Organic Letters Vol. 3, p. 38 03-3805, 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。

[0114] 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。

[0115] 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、アセトニトリル及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-ジメトキシエタン及び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及び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。

[0116] 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。

[0117] 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、ピコリン酸及び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。

[0118] 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。

[0119] 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。

[0120] 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。

[0121] 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。

[0122] 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。

[0123] 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。

[0124] 得られたヒドラジン誘導体（V）またはその塩は、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。

[0125] 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。

[0126] 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、グリセロール及び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-ジメトキシエタン及び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、酢酸プロピル及び酢酸ブ

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、アセトニトリル及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及び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-ジメトキシエタン及びN,N-ジメチルホルムアミドを用いることが好ましい。

[0127] 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。

[0128] 酸として適当なものは、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、酢酸、トリフルオロ酢酸及びリン酸が挙げられる。好ましくは塩酸及びトリフルオロ酢酸である。

[0129] 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。

[0130] 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。

[0131] 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。

[0132] 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。

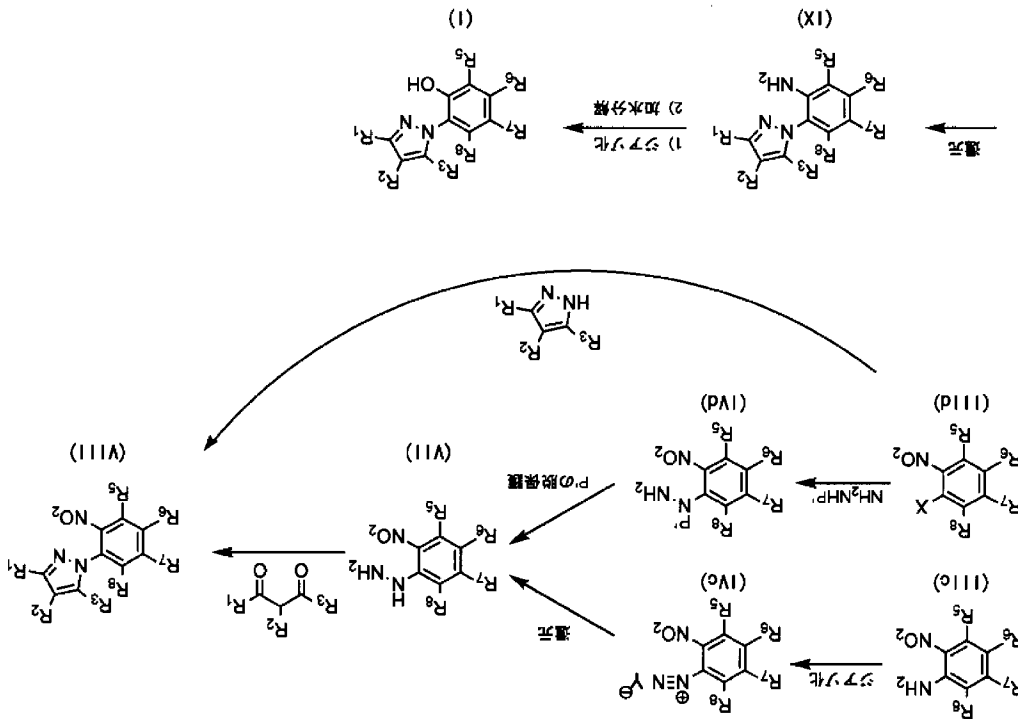
[0133] 本発明化合物 (I) は、さらに通常用いられるような有機化学反応によりベンゼン環側鎖あるいはピラゾール環側鎖の一方もしくは両方のさらなる化学

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シル化、カ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。

[0134] 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ソ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ソ酸基を表し、Yは反応に用いた酸の解離イオンを表す。

[化5]

スキーム2



[0135] 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(IIId)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。

[0136] ニトロベンゼン誘導体(IIId)から2-ニトロピラゾール誘導体(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。

[0137] 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。

[0138] 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。

[0139] 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-ブタノール及び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及び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、酢酸プロピル及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、水及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-プロパノール及び1,2-ジメトキシエタンを用いることが好ましい。

[0140] 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及びその錯体、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及びラネーニッケルである。

[0141] 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。

- [0142] 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。
- [0143] 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。
- [0144] 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、トリフルオロ酢酸及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。
- [0145] 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。
- [0146] 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-ブタノール及び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及び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、酢酸プロピル及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-ジメトキシエタン及び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-プロパノール及びこれらの混液を用いることが好ましい。
- [0147] 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。
- [0148] 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。

- [0149] 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。
- [0150] 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及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。
- [0151] 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。
- [0152] 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-ジメトキシエタン及び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-ブタノール及び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及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。
- [0153] 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。
- [0154] 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。
- [0155] 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。
- [0156] 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。

- [0157] ジアゾニウム化合物から(I)への反応は、特開平8-188545および特開平11-60528に記載の方法に準じて実施することができる。
- [0158] 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。
- [0159] 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-ブタノール及び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-ジエトキシエタン及び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-メチルピロリドン及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、エタノール及びこれらのうちの任意の混液を用いることが好ましい。
- [0160] 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。
- [0161] 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。
- [0162] 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。
- [0163] 以下、評価方法について記載する。

(1) 抗真菌活性測定

抗真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 $100 \mu\text{l}$ 分注し、DM SO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 $5 \mu\text{l}$ 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 ($\mu\text{g/ml}$) とした。

[0164] (2) 爪透過性試験

評価化合物を酢酸エチル：プロピレングリコール (1 : 1) の溶液またはジメチルスルホキシドに 10mg/ml の濃度に溶解し、低融点アガロース上に設置したウシ爪スライスに $2 \mu\text{l}$ 添加した。 28°C のインキュベーター内で5日間静置した後、低融点アガロースを回収し蒸留水を加えて加熱溶解した。その溶液中の薬剤濃度を高速液体クロマトグラフィー/質量分析装置にて定量し、爪を透過した薬物量を求め、透過率を算出した。

[0165] J. Pharma. Pharmacol., vol. 49, p 866-872, 1997年に記載の通り、ウシ爪とヒト爪の薬物透過性は相関があることから、本発明ではウシ爪を用いた爪透過性試験を実施した。

[0166] また、以下の方法においても爪透過性を確認することができる。

[0167] 評価化合物を酢酸エチル：プロピレングリコール (1 : 1) の溶液に 50mg/ml の濃度に溶解、ヒト爪をセットしたフランツセルのドナー側（爪甲側）に $20 \mu\text{l}$ 添加し、 37°C のインキュベーター中で6日間以上静置した。6日間および10日間静置後、レセプターチャンバーからレセプター溶液（リン酸緩衝液； $\text{pH} 7.4$ ）をサンプリングして、溶出してきた薬剤量を高速液体クロマトグラフィー/質量分析装置にて定量する。

実施例

[0168] 本発明はさらに、実施例によって詳しく説明されるが、これらの例は単なる実施であって、本発明を限定するものではない。また、実施例中の「室温」は通常約1℃から約40℃を示す。

[0169] 実施例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) $^+$

[0170] 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) $^+$

[0171] 実施例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。

$^1\text{H-NMR}$ (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) $^+$

[0172] 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及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) $^+$

[0173] 実施例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, $J=2.4\text{Hz}$), 7.02-7.07(2H, m), 7.27-7.32(1H, m), 7.68-7.72(2H, m), 8.01(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$).

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

[0174] 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より実施例1b)と同様の方法にて表題化合物を121mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; δ (ppm) 6.49(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 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, $J=2.4\text{Hz}$).

MS(ESI); m/z 161(M+H) $^+$

[0175] 実施例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 μl より実施例1a)と同様の方法にて表題化合物を55.1mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; 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) $^+$

[0176] 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より実施例1b)と同様の方法にて表題化合物を32.4mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; δ (ppm) 2.17(3H, s), 5.30(1H, s), 6.88-6.95(2H, m), 7.15(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.37(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$).

MS(FAB); m/z 191(M+H) $^+$

[0177] 実施例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 μl 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。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; 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) $^+$

[0178] 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-ピラゾールより実施例1b)と同様の方法にて表題化合物を320.1mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; 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) $^+$

[0179] 実施例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 より実施例5a)と同様の方法にて表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; 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) $^+$

[0180] 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-ピラゾールより実施例1b)と同様の方法にて表題化合物を455.6mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; 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) $^+$

[0181] 実施例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 μ lより実施例1a)と同様の方法にて表題化合物を115.1mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; δ (ppm) 2.31(3H, s), 3.80(3H, s), 6.14(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.95-6.99(2H, m), 7.18-7.22(1H, m), 7.61-7.63(1H, m), 7.84(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$).

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

[0182] 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より実施例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) $^+$

[0183] 実施例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 μ lより実施例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) $^+$

[0184] 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より実施例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) $^+$

[0185] 実施例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 μ l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) $^+$

[0186] 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より実施例1b)と同様の方法にて表題化合物を104mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; 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).

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

[0187] 実施例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 より実施例1a)と同様の方法にて表題化合物を310.3mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; 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) $^+$

[0188] 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より実施例1b)と同様の方法にて表題化合物を66.2mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; 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).

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

[0189] 実施例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より実施2b)と同様の方法にて表題化合物を104.8mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; 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).

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

[0190] 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より実施例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) $^+$

[0191] 実施例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より実施例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) $^+$

[0192] 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より実施例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) $^+$

[0193] 実施例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 μ lより、実施例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) $^+$

[0194] 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より実施例1b)と同様の方法にて表題化合物を151.9mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; 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) $^+$

[0195] 実施例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 μ lより、実施例1a)と同様の方法にて表題化合物を209.8mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; 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) $^+$

[0196] 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より実施例1b)と同様の方法にて表題化合物を159.2mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; 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) $^+$

[0197] 実施例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より実施例2b)と同様の方法にて表題化合物を189mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; 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) $^+$

[0198] 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より実施例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) $^+$

[0199] 実施例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より実施例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).

[0200] 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より実施例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) $^+$

[0201] 実施例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 μ lより、実施例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)⁺

[0202] 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より実施例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)⁺

[0203] 実施例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及び3-メチル-2,4-ペンタンジオン184 μ lより実施例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)⁺

[0204] 実施例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 μ lより実施例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)⁺

[0205] 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より実施例1b)と同様の方法にて表題化合物を184.8mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (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) $^+$

[0206] 実施例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及び3-メチル-2,4-ペンタンジオン10 μl より実施例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) $^+$

[0207] 実施例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及び3-クロロペンタン-2,4-ジオン90 μl より実施例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) $^+$

[0208] 実施例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 μl より、実施例1a)と同様の方法にて表題化合物を82.6mg

得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; δ (ppm) 1.38(3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.33(3H, s), 2.50(3H, s),
.80(3H, s), 4.32(2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 7.02–7.08(2H, m), 7.30–7.32(1H, m),
7.41–7.45(1H, m).

MS(ESI); m/z 275($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0209] 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より実施例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, $J=8.4\text{Hz}$), 7.1
7(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.26–7.30(1H, m), 8.76(1H, s).

MS(FAB); m/z 261($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0210] 実施例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、実施例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($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0211] 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より実施例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) $^+$

[0212] 実施例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、実施例1a)と同様の方法にて表題化合物を273mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; 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) $^+$

[0213] 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より実施例1b)と同様の方法にて表題化合物を208.8mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; 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) $^+$

[0214] 実施例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、実施例2a)と同様の方法にて表題化合物を252.5mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$; 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) $^+$

[0215] 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より実施例2b)と同様の方法にて表題

化合物を89.6mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; 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)⁺

[0216] 実施例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より実施例2b)と同様の方法にて表題化合物を168.8mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; 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)⁺

[0217] 実施例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より実施例2b)と同様の方法にて、表題化合物を75.4mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$; δ (ppm) 2.14(3H, s), 2.19(3H, s), 6.04(1H, s), 7.27(1H, dd, $J=1.6, 7.6\text{Hz}$), 7.44(1H, dd, $J=1.6, 7.6\text{Hz}$), 7.50(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$).

MS(FAB); m/z 234(M+H)⁺

[0218] 実施例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より実施例2b)と同様の方法にて表題化合物を101mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; δ (ppm) 2.33(3H, s), 2.50(3H, s), 6.13(1H, s), 7.38(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.79–7.81(1H, m), 7.95(1H, s).

MS(ESI); m/z 234(M+H)⁺

[0219] 実施例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。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; δ (ppm) 2.29(3H, s), 2.34(3H, s), 2.56(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.78(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 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) $^+$

[0220] 実施例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及び3-メチル-2,4-ペンタンジオン233 μl より実施例2b)と同様の方法にて表題化合物を152mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; 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) $^+$

[0221] 実施例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。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; 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) $^+$

[0222] 実施例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及び3-メチル-2,4-ペンタンジオン233 μl より実施例2b)と同様の方法にて表題化合物を289.5mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; 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) $^+$

[0223] 実施例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及び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, $J=8.4\text{Hz}$).

[0224] 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及びピリジン948 μ l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) $^{+}$

[0225] 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) $^+$

[0226] 実施例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より実施例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) $^+$

[0227] 実施例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より実施例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) $^+$

[0228] 実施例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より実施例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) $^+$

[0229] 実施例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) $^+$

[0230] 実施例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 μl 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。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; 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) $^+$

[0231] 実施例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 μl より実施例38と同様の方法にて、表題化合物を34.3mg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), 7.29(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)⁺

[0232] 実施例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より実施例2b)と同様の方法にて表題化合物を110.4mg得た。

¹H-NMR(CDCl₃); 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)⁺

[0233] 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より実施例37と同様の方法にて、表題化合物を68.7mg得た。

¹H-NMR(CD₃OD); 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)⁺

[0234] 実施例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 μ lより実施例38と同様の方法にて、表題化合物を33.3mg得た。

¹H-NMR(CD₃OD); 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)⁺

[0235] 実施例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 μ lより実施例2b)と同様の方法にて表題化合物を69.1mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; 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).

[0236] 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 9.1mgより実施例37と同様の方法にて、表題化合物を39.2mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$; 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) $^+$

[0237] 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 μ lより実施例38と同様の方法にて、表題化合物を12.3mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$; 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) $^+$

[0238] 実施例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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0239] 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, $J=8.3\text{Hz}$).

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

[0240] 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及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, $J=8.0\text{Hz}$).

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

[0241] 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及び水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。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; δ (ppm) 2.15(3H, s), 2.16(3H, s), 5.98(1H, s), 6.45(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.00(1H, t, $J=8.4\text{Hz}$).

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

[0242] 実施例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 μl 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。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; 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, $J=8.4\text{Hz}$), 7.78(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$). MS(ESI); m/z 278(M+H) $^+$

[0243] 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及びアセチルアセトン167 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。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; 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)⁺

[0244] 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及び水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。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; 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)⁺

[0245] 実施例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、実施例44 a)と同様の方法にて表題化合物を220.1mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; 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, $J=8.8\text{Hz}$).

[0246] 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、

実施例44b)と同様の方法にて表題化合物を93.7mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; 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) $^+$

[0247] 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より実施例44c)と同様の方法にて表題化合物を30.1mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; 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) $^+$

[0248] 実施例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、実施例43b)と同様の方法にて、表題化合物を374.1mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; 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) $^+$

[0249] 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より実施例43c)と同様の方法にて、表題化合物を269.9mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; 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)⁺

[0250] 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より実施例43d)と同様の方法にて、表題化合物を79.2 mg得た。

¹H-NMR(CD₃OD); 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)⁺

[0251] 実施例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-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。

¹H-NMR(CDCl₃); 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)⁺

[0252] 実施例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、実施例43c)と同様の方法にて表題化合物を498mg得た。

¹H-NMR(CDCl₃); 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)⁺

[0253] 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、実施例31と同様の方法にて表題化合物を417.6mg得た。

¹H-NMR(CDCl₃); 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)⁺

[0254] 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及び炭酸カリウム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。

¹H-NMR(CDCl₃); 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)⁺

[0255] 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、実施例33c)と同様の方法にて表題化合物を25mg得た。

¹H-NMR(CDCl₃); 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)⁺

[0256] 実施例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、実施例43b)と同様の方法

にて、表題化合物を770.1mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; 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) $^+$

[0257] 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より実施例43c)と同様の方法にて、表題化合物を137.3mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; 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, $J=8.4\text{Hz}$).

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

[0258] 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より実施例43d)と同様の方法にて、表題化合物を60.4mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; 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) $^+$

[0259] 実施例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、実施例43c)と同様の方法にて表題化合物を95.5mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; 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, $J=8.0\text{Hz}$).

MS(ESI); m/z 271(M+H)⁺

[0260] 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より実施例33c)と同様の方法にて表題化合物を25.7mg得た。

¹H-NMR(CDCl₃); 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)⁺

[0261] 実施例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、実施例43b)と同様の方法にて、表題化合物を159.9mg得た。

¹H-NMR(CDCl₃); 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)⁺

[0262] 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より実施例43c)と同様の方法にて、表題化合物を48.8mg得た。

¹H-NMR(CDCl₃); 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)⁺

[0263] 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より実施例43d)と同様の方法にて、表題化合物を12mg得た。

¹H-NMR(CDCl₃); 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)⁺

[0264] 実施例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 μ lおよびメタンスルホンクロライド69 μ l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。

¹H-NMR(CDCl₃); 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).

[0265] 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。

¹H-NMR(CD₃OD); 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)⁺

[0266] 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、実施例43c)と同様の方法にて表題化合物を28.1mg得た。

¹H-NMR(CDCl₃); 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)⁺

[0267] 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。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; 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), 7.10(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 9.67(1H, s).

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

[0268] 実施例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。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; 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) $^+$

[0269] 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。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; δ (ppm) 2.28(3H, s), 2.33(3H, s), 6.90(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.06(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.15(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.19(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$).

MS(ESI); m/z 207(M+H) $^+$

[0270] 実施例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。

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。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; 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)⁺

[0271] 実施例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

実施例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から実施例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, $J=2.0\text{Hz}$), 9.62(1H, s).

MS(ESI) ; m/z 303(M+H)⁺

[0272] 実施例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

ル

実施例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から実施例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)⁺

[0273] 実施例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).

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)⁻

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。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ; δ (ppm) 2.17(3H, s), 4.45(2H, brs), 6.28(1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 6.40(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.53(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 9.26(1H, brs)

MS(ESI) ; m/z 167(M^+)

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、実施例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から実施例54b)と同様の方法にて表題化合物330mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 2.29(3H, s), 2.30(3H, s), 2.41(3H, s), 6.04(1H, s), 6.68(1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 6.85(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.19(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 10.14(1H, s).

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

[0274] 実施例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、実施例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から実施例54b)と同様の方法にて表題化合物30mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 2.30(3H, s), 2.31(3H, s), 2.39(3H, s), 6.70(1H, dd, $J=2.8, 8.8\text{Hz}$), 6.86(1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.17(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 9.50(1H, s).

MS(ESI) ; m/z 281(M+H)⁺

[0275] 実施例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、実施例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から実施例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)⁺

[0276] 実施例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)⁺

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。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; 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)⁻

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を室温に加え、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にあげ、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=8.4Hz), 7.77(2H, d, J=8.4Hz).

MS(ESI) ; m/z 336(M-H)⁻

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、実施例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=8.4Hz), 7.79(2H, d, J=8.4Hz).

MS(ESI) ; m/z 308(M+H)⁺

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、実施例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=8.4Hz), 7.27(1H, s), 7.3

5(2H, d, J=8.4Hz).

MS(ESI) ; m/z 387(M+H)⁺

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、実施例29と同様の方法にて表題化合物70mgを得た。

¹H-NMR(CDCl₃) ; 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)⁺

[0277] 実施例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及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-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)⁺

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、実施例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)⁺

[0278] 実施例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、実施例54a)、54b)と同様の方法にて表題化合物630mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; 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)⁺

[0279] 実施例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

実施例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)⁺

[0280] 試験例1 抗真菌活性測定

抗真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 μl 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 μl 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トス) もしくは一晩 (トリコフィトンルブラム) 培養し発色させ、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 ($\mu\text{g/ml}$) とした。

[0281] [表1]

実施例番号	MIC (<i>T. mentagrophytes</i>)	MIC (<i>T. rubrum</i>)	実施例番号	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 $>64 \mu\text{g/ml}$

[0282] 試験例2 爪透過性試験

実施例化合物および比較化合物（塩酸アモロフィン、塩酸テルビナフィン、シクロピロックス）を酢酸エチル：プロピレングリコール（1：1）の溶液またはジメチルスルホキシドに10mg/mlの濃度に溶解し、低融点アガロース上に設置したウシ爪スライス（厚さ約100 μm ）に2 μl 添加した。28℃のインキュベーター内で5日間静置した後、低融点アガロースを回収し蒸留水を加えて加熱溶解した。その溶液中の薬剤濃度を高速液体クロマトグラフィー/質量分析装置にて定量し、爪を透過した薬物量を求め、透過率を算出した。

その結果、実施例化合物は塩酸アモロルフィン、塩酸テルビナフィンに比較してはるかに高い爪透過性を示すことが確認された。

[0283] [表2]

実施例番号	爪透過率	実施例番号	爪透過率
1	B	32	C
2	B	33	B
3	B	34	B
4	D	35	C
5	C	36	A
6	D	37	B
7	C	38	B
8	A	39	A
9	C	40	C
10	C	41	B
11	C	42	C
12	C	43	C
13	C	44	B
14	C	45	B
15	C	46	B
16	C	47	A
17	C	48	B
18	C	49	C
19	C	50	D
20	C	51	C
21	D	52	C
22	C	53	C
23	C	54	C
24	D	55	D
25	B	56	D
26	C	60	C
27	B	61	C
28	C	62	C
29	B	63	C
30	D	塩酸アモロルフィン	E
31	A	塩酸テルビナフィン	E

	爪透過率
A	35-60%
B	10-35%未満
C	1-10%未満
D	0.1-1%未満
E	<0.1%

産業上の利用可能性

[0284] 上記で述べたように、爪白癬症の外用治療剤としては、抗白癬菌活性があるだけでなく、爪に対して高い透過性がある化合物の開発が切望されている。本発明者らは、強い抗白癬菌活性を有し、高い爪透過性を有する式(1)で表される化合物またはその塩を有効成分とした抗白癬菌剤を提供することができた。また本発明は外用薬として使用することができ、承認済みの内服抗真菌剤で課題となっている、薬物相互作用、肝障害、長期投与による副作用

用について本発明外用薬を使用することで克服でき、経口投与できない白癬菌に感染の患者に投薬可能となった。

請求の範囲

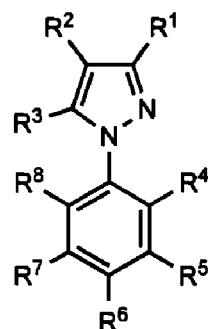
[請求項1]

下記式 (I) で表わされる化合物、またはその塩。

(式中、

 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、 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)、 $-(CH_2)_{1-3}COOR$ (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、 $-OR$ (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、ハロゲンを表し、 R^6 は、 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)、 $-COOH$ 、 $-(CH_2)_{1-3}COOR$ 、 $-OR^a$ (R は水素原子または C_{1-6} アルキルを、 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、 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)、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、ニトロを表す、ただし、 R^1 が水素原子の場合は、 R^3 は水素原子を除く、かつ、 R^1 が tert-ブチル基であり、 R^3 がアミノ基であり、 R^4 が水酸基であり、 R^6 がメチル基である化合物を除く。)

[化6]



(I)

- [請求項2] R¹が、C₁₋₆アルキル、トリフルオロメチルを表し、
 R³が、C₁₋₆アルキル、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）を表す、請求項1記載の化合物またその塩。
- [請求項3] R¹が、C₁₋₆アルキルを表し、
 R³が、C₁₋₆アルキルを表す、請求項1記載の化合物またその塩。
- [請求項4] R¹は、C₁₋₄アルキルを表し、
 R²は、水素原子、C₁₋₄アルキル、ハロゲンを表し、
 R³は、C₁₋₄アルキルを表し、
 R⁴は、水酸基を表し、
 R⁵は、水素原子を表し、
 R⁶は、C₁₋₄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C₁₋₄アルキル、-CONR^aR^b、-COO（C₁₋₄アルキル）、-COOH、-(CH₂)₁₋₃COOR、-OR^a（Rは水素原子またはC₁₋₄アルキルを、R^aおよびR^bは同一でも異なってもよく、水素原子、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アシルを表す）を表し、
 R⁷は、水素原子を表し、
 R⁸は、水素原子、C₁₋₄アルキル、水酸基、アミノ、ニトロを表す。

す、請求項 1 記載の化合物またその塩。

[請求項5]

R¹は、メチルを表し、

R²は、水素原子、メチル、ハロゲンを表し、

R³は、メチルを表し、

R⁴は、水酸基を表し、

R⁵は、水素原子を表し、

R⁶は、C₁₋₃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C₁₋₃アルキル、-CONR^aR^b、
-COO(C₁₋₃アルキル)、-COOH、-(CH₂)₁₋₃COOR、
-OR^a(Rは水素原子またはC₁₋₃アルキルを、R^aおよびR^b
は同一でも異なってもよく、水素原子、C₁₋₃アルキル、C₁₋₃
アシルを表す)を表し、

R⁷は、水素原子を表し、

R⁸は、水素原子を表す、請求項 1 記載の化合物またその塩。

[請求項6]

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-(5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

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

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

2-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

2-(5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

2-(3,4,5-トリメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

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

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

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

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

2-(3,5-ジエチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール

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

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

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

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

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)-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-メトキシフェノール

2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-メチルフェノール

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

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

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)-5-トリフルオロメチルフェノール

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-エチルフェノール、

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、

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-(4-クロロ-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール、

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、

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-(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、
 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、
 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、
 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-(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、
 または、
 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-ジオールである化合物またはその塩。

[請求項7] 下記式 (I I) で表される化合物、またはその塩を含有することを特徴とする、抗白癬菌剤。

(式中、

R^9 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、トリフルオロメチルを表し、

R^{10} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 $-COO(C_{1-6}$ アルキル)、 $-(CH_2)_{1-3}COOR$ (R は水素原子または C_{1-6} アルキルを表す)を表し、

R^{11} 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、

R^{12} は水酸基を表し、

R^{13} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、水酸基、ハロゲンを表し、

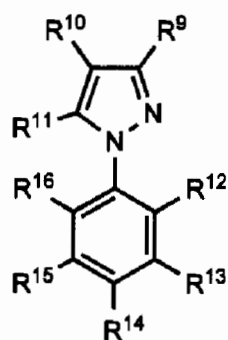
R^{14} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、トリフルオロメチル、ハロゲン、アミノ、 $-NR^aR^b$ 、ニトロ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 $-CONR^aR^b$ 、 $-COO(C_{1-6}$ アルキル)、 $-COOH$ 、 $-(CH_2)_{1-3}COOR$ 、 $-OR^a$ (R は水素原子または C_{1-6} アルキルを、 R^a および R^b は同一でも異なっていてもよく、水素原子、 C_{1-6} アルキ

ル、 C_{1-6} アシルを表す)を表し、

R^{15} 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)、ハロゲンを表し、

R^{16} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、水酸基、アミノ、ニトロを表
 す。)

[化7]



(I I)

[請求項8] 請求項1、請求項6または請求項7記載の化合物またはその塩を含有することを特徴とする抗爪白癬菌剤。

[請求項9] 外用剤である請求項7記載の抗白癬菌剤。

[請求項10] 外用剤である請求項8または9記載の抗爪白癬菌剤。