



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201410273 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：102127226

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 07 月 30 日

(51)Int. Cl.：

A61K9/70 (2006.01)

A61K31/415 (2006.01)

A61K47/32 (2006.01)

A61P31/10 (2006.01)

(30)優先權：2012/07/30

世界智慧財產權組織

PCT/JP2012/069285

(71)申請人：明治製菓藥業股份有限公司 (日本) MEIJI SEIKA PHARMA CO., LTD. (JP)

日本

日絆股份有限公司 (日本) NICHIBAN COMPANY LIMITED (JP)

日本

(72)發明人：川原康慈 KAWAHARA, KOJI (JP)；菅紀子 KAN, NORIKO (JP)；野澤信穗子

NOZAWA, SHIHOKO (JP)；松尾恭平 MATSUO, KYOHEI (JP)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：11 項 圖式數：0 共 97 頁

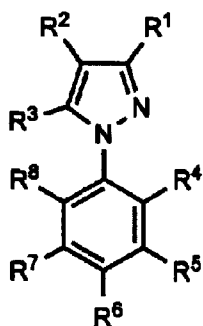
(54)名稱

抗白癬菌症貼附劑

PATCH FOR ANTI-DERMATOPHYTOSIS

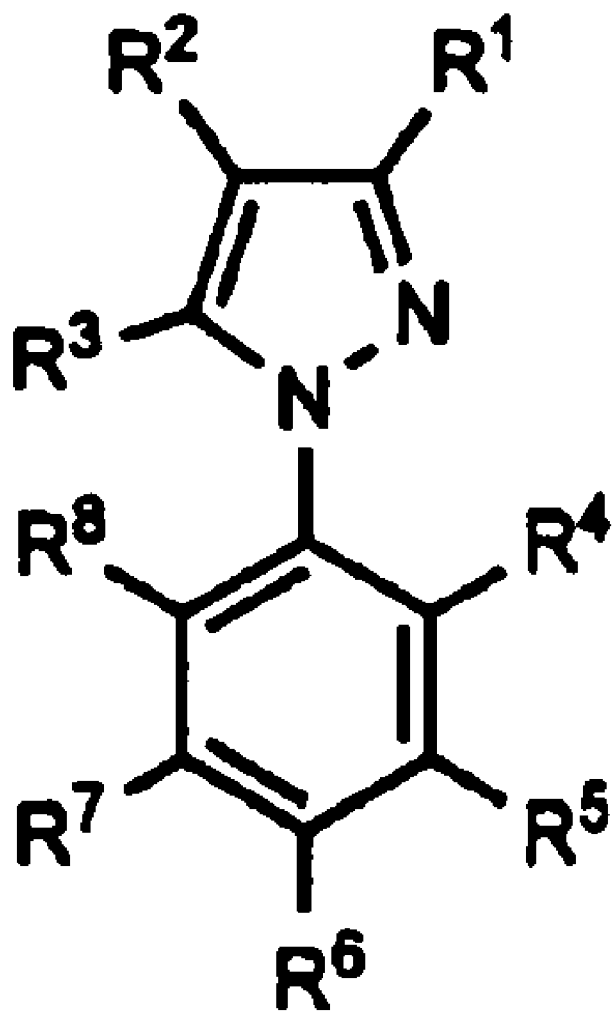
(57)摘要

本發明係提供具有抗白癬菌活性、且有高指甲透過性的指甲及/或皮膚用貼附劑。該白癬菌症之預防或治療用指甲及/或皮膚用貼附劑，係在黏著劑層中，含有通式(I)所示之化合物或其鹽。



(I)

(式中，R¹ 表示氫原子、C₁₋₆ 烷基、或三氟甲基；R² 表示氫原子、C₁₋₆ 烷基、鹵素、-COO (C₁₋₆ 烷基)、或(CH₂)₁₋₃COOR(R 表示氫原子或 C₁₋₆ 烷基)；R³ 表示氫原子、C₁₋₆ 烷基、胺基、三氟甲基、或 OR(R 表示氫原子或 C₁₋₆ 烷基)；R⁴ 表示羥基；R⁵ 表示氫原子、C₁₋₆ 烷基、羥基、或鹵素；R⁶ 表示氫原子、C₁₋₆ 烷基、三氟甲基、鹵素、胺基、-NR^aR^b、硝基、羥基 C₁₋₆ 烷基、-CONR^aR^b、-COO(C₁₋₆ 烷基)、-COOH、-(CH₂)₁₋₃COOR、或 OR^a(R 表示氫原子或 C₁₋₆ 烷基，R^a 與 R^b 可相同亦可不同，表示氫原子、C₁₋₆ 烷基、或 C₁₋₆ 鹼基)；R⁷ 表示氫原子、C₁₋₆ 烷基、-OR (R 表示氫原子或 C₁₋₆ 烷基)、或鹵素；R⁸ 表示氫原子、C₁₋₆ 烷基、羥基、胺基、或硝基。)



(I)



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201410273 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：102127226

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 07 月 30 日

(51)Int. Cl.：

A61K9/70 (2006.01)

A61K31/415 (2006.01)

A61K47/32 (2006.01)

A61P31/10 (2006.01)

(30)優先權：2012/07/30

世界智慧財產權組織

PCT/JP2012/069285

(71)申請人：明治製菓藥業股份有限公司 (日本) MEIJI SEIKA PHARMA CO., LTD. (JP)

日本

日絆股份有限公司 (日本) NICHIBAN COMPANY LIMITED (JP)

日本

(72)發明人：川原康慈 KAWAHARA, KOJI (JP)；菅紀子 KAN, NORIKO (JP)；野澤信穗子

NOZAWA, SHIHOKO (JP)；松尾恭平 MATSUO, KYOHEI (JP)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：11 項 圖式數：0 共 97 頁

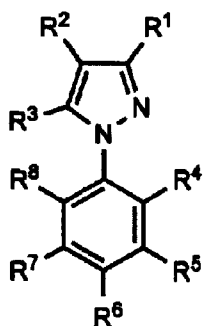
(54)名稱

抗白癬菌症貼附劑

PATCH FOR ANTI-DERMATOPHYTOSIS

(57)摘要

本發明係提供具有抗白癬菌活性、且有高指甲透過性的指甲及/或皮膚用貼附劑。該白癬菌症之預防或治療用指甲及/或皮膚用貼附劑，係在黏著劑層中，含有通式(I)所示之化合物或其鹽。



(I)

(式中，R¹ 表示氫原子、C₁₋₆ 烷基、或三氟甲基；R² 表示氫原子、C₁₋₆ 烷基、鹵素、-COO (C₁₋₆ 烷基)、或(CH₂)₁₋₃COOR(R 表示氫原子或 C₁₋₆ 烷基)；R³ 表示氫原子、C₁₋₆ 烷基、胺基、三氟甲基、或 OR(R 表示氫原子或 C₁₋₆ 烷基)；R⁴ 表示羥基；R⁵ 表示氫原子、C₁₋₆ 烷基、羥基、或鹵素；R⁶ 表示氫原子、C₁₋₆ 烷基、三氟甲基、鹵素、胺基、-NR^aR^b、硝基、羥基 C₁₋₆ 烷基、-CONR^aR^b、-COO(C₁₋₆ 烷基)、-COOH、-(CH₂)₁₋₃COOR、或 OR^a(R 表示氫原子或 C₁₋₆ 烷基，R^a 與 R^b 可相同亦可不同，表示氫原子、C₁₋₆ 烷基、或 C₁₋₆ 鹼基)；R⁷ 表示氫原子、C₁₋₆ 烷基、-OR (R 表示氫原子或 C₁₋₆ 烷基)、或鹵素；R⁸ 表示氫原子、C₁₋₆ 烷基、羥基、胺基、或硝基。)

發明摘要

※ 申請案號：102127226

※ 申請日：102. 7. 30

 ※IPC 分類：A61K 9/00 (2006.01)
 A61K 31/415 (2006.01)
 A61K 47/32 (2006.01)
 A61P 31/10 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

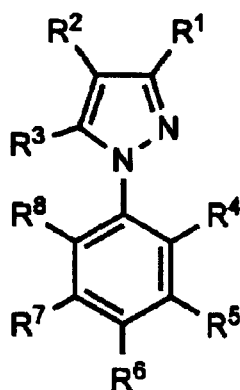
抗白癬菌症貼附劑

PATCH FOR ANTI-DERMATOPHYTOSIS

【中文】

本發明係提供具有抗白癬菌活性、且有高指甲透過性的指甲及/或皮膚用貼附劑。

該白癬菌症之預防或治療用指甲及/或皮膚用貼附劑，係在黏著劑層中，含有通式(I)所示之化合物或其鹽。



(I)

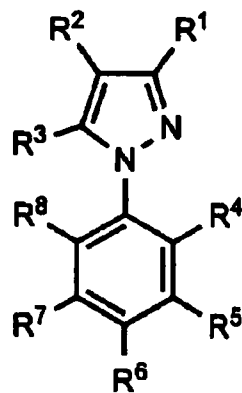
(式中， R^1 表示氫原子、 C_{1-6} 烷基、或三氟甲基； R^2 表示氫原子、 C_{1-6} 烷基、鹵素、 $-COO(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、或 $(CH_2)_{1-3}COOR$ (R 表示氫原子或 C_{1-6} 烷基)； R^3 表示氫原子、 C_{1-6} 烷基、胺基、三氟甲基、或 OR (R 表示氫原子或 C_{1-6} 烷基)； R^4 表示羥基； R^5 表示氫原子、 C_{1-6} 烷基、羥基、或鹵素； R^6 表示氫原子、 C_{1-6} 烷基、三氟甲基、鹵素、胺基、 $-NR^aR^b$ 、硝基、羥基 C_{1-6} 烷基、 $-CONR^aR^b$ 、 $-COO(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-COOH$ 、

$-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{COOR}$ 、或 OR^a (R 表示氫原子或 C_{1-6} 烷基， R^a 與 R^b 可相同亦可不同，表示氫原子、 C_{1-6} 烷基、或 C_{1-6} 鹽基)； R^7 表示氫原子、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{OR}$ (R 表示氫原子或 C_{1-6} 烷基)、或鹵素； R^8 表示氫原子、 C_{1-6} 烷基、羥基、胺基、或硝基。)

【英文】

This invention provides a nail and /or skin patch which has anti-trichophyton activity and further exhibits high nail permeability.

The adhesive layer of this nail and /or skin patch for prophylaxis or treatment of trichophyton diseases comprises a compound represented by the general formula (I):



(I)

(wherein R¹ represents a hydrogen atom, C₁₋₆ alkyl, or trifluoromethyl, R² represents a hydrogen atom, C₁₋₆ alkyl, a halogen atom, -COO (C₁₋₆ alkyl), or (CH₂)₁₋₃COOR (R represents a hydrogen atom or C₁₋₆ alkyl), R³ represents a hydrogen atom, C₁₋₆ alkyl, amino, trifluoromethyl, or OR (R represents a hydrogen atom or C₁₋₆ alkyl), R⁴ represents hydroxy, R⁵ represents a hydrogen atom, C₁₋₆ alkyl, hydroxy, or a halogen atom, R⁶ represents a hydrogen atom, C₁₋₆ alkyl, trifluoromethyl, a halogen atom, amino, -NR^aR^b, nitro, hydroxyC₁₋₆ alkyl, -CONR^aR^b, -COO(C₁₋₆ alkyl), -COOH, -(CH₂)₁₋₃COOR, or OR^a (R represents a hydrogen atom or C₁₋₆ alkyl; and R^a and R^b are the same or different, which represent a hydrogen atom, C₁₋₆ alkyl, or C₁₋₆ acyl), R⁷ represents a hydrogen atom, C₁₋₆ alkyl, -OR (R represents a hydrogen atom or C₁₋₆ alkyl), or a halogen atom, R⁸ represents a hydrogen atom, C₁₋₆ alkyl, hydroxy, amino, or nitro); or salts thereof.

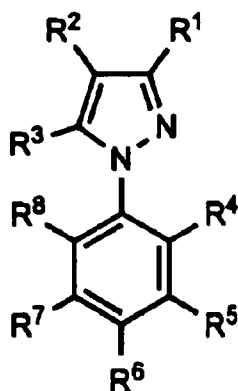
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第()圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

本案無圖式

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



(I)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

抗白癬菌症貼附劑

PATCH FOR ANTI-DERMATOPHYTOSIS

【技術領域】

【0001】本發明係關於白癬菌症的預防或治療用之貼附劑，其有效成分為適於作為抗白癬菌劑的新穎之 2-(1H-吡唑-1-基)酚衍生物或其醫藥上容許之鹽。

【先前技術】

【0002】真菌症係起因於人類及動物受真菌感染的疾病。在人類中代表性的真菌症已知有：念珠菌(*Candida*)引起之念珠菌症(candidiasis)、隱球菌(*Cryptococcus*)引起之隱球菌症(cryptococcosis)、麴菌(*Aspergillus*)引起之麴菌症(aspergillosis)、接合菌(Zygomycetes)引起之接合菌症(zygomycosis)、白癬菌(*Trichophyton*)引起之皮膚絲狀菌症(dermatophytosis)(白癬(ringworm))等(病原真菌與真菌症(南山堂，修訂 2 版)，p 42-45；非專利文獻 1)。

【0003】真菌症病原菌之一的白癬菌係能成為白癬之起因菌的皮膚絲狀菌，具有角質分解能之性質。藉由該能力可侵入皮膚、指甲、毛髮，因而引起白癬(病原真菌與真菌症(南山堂，修訂 2 版)，p 184-187；非專利文獻 2)。

【0004】指甲白癬，係由皮膚絲狀菌所誘發之指甲疾病，係伴隨指甲混濁、增厚、破壞、變形等症狀的疾病。目前據稱，日

本人每 10 人中有 1 人，即，有約 1200 萬人之患者。其為高齡者較多之疾病，除擔心今後患者人數會更增加之外，亦有報告指出糖尿病患者易罹患，並有引起嚴重併發症之可能性。

【0005】目前在日本之指甲真菌症的治療方法，只認可抗真菌劑(依塔可那唑(itraconazole)及特比萘芬(terbinafine)等)之內服藥。然而，內服之抗真菌劑被指出有藥物之相互作用、損傷肝臟、長期投藥時之副作用。再者，指甲白癬罹患率高的高齡者、糖尿病患者等大多係服用多種藥劑，使治療指甲白癬的抗真菌藥多難以經口投藥(Br. J. of Dermatol., vol.139(4), p665, 1998 年;非專利文獻 3。)。

【0006】就外用抗白癬菌劑來看，為了發揮外用抗白癬菌劑之藥效，除藥物本身具有強的抗白癬菌活性之外，對感染部位之表皮角質層及指甲，亦必須使藥物達到高濃度程度。但是，一般在皮膚真菌症中所使用的外用抗真菌劑，在指甲角質及內部、指甲根部無法達到充分的濃度，因此無法得到充分的效果。

【0007】雖在國外已認可、使用阿莫洛芬(amorolfine)及環吡酮胺(ciclopirox)之外用指甲塗劑。然而其對指甲之滲透性極低，亦無法期待可以透過而到達指甲母細胞。

【0008】因此，在指甲白癬等白癬菌症的外用貼附劑方面，不只要有強的抗白癬菌活性，亦必須對指甲具有高透過性，然而此種外用貼附劑仍未出現。

【0009】另一方面，具有 2-(1H-吡唑-1-基)酚骨架之化合物，已知有在吡唑環之 3-位置及 5-位置具有甲基的 2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)酚(武田研究所年報(1963 年)22, p27; 非專利文獻 4)。

此化合物之目的為抑制人類結核菌增殖。然而，在非專利文獻 4 中，並未揭示 2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)酚以外之 2-(1H-吡啶-1-基)酚化合物。

【0010】 除了 2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)酚以外，具有 2-(1H-吡啶-1-基)酚骨架的化合物，已知有 2-(1H-吡啶-1-基)酚、2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-1,4-苯二醇、2-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-1,4-苯二醇等。此等化合物係利用在各種化學反應、電場發光元件化合物之原料(日本專利第 4284169 號；專利文獻 1)、光安定劑(西班牙專利公開公報第 20158648 號；專利文獻 2)等方面。再者，WO 2003/005999(專利文獻 3)中係揭示 2-(5-胺基-3-第三丁基-1H-吡啶-1-基)-5-甲基酚。

【0011】 然而，在此些先前技術文獻中並未教示或揭示關於具有 2-(1H-吡啶-1-基)酚骨架之化合物之抗白癬菌活性。

[先前技術文獻]

專利文獻

【0012】

[專利文獻 1]日本專利第 4284169 號

[專利文獻 2]西班牙專利公開公報第 20158648 號

[專利文獻 3]WO 2003/005999 號

非專利文獻

【0013】

[非專利文獻 1]病原真菌與真菌症(南山堂，修訂 2 版)，p 42-45

[非專利文獻 2]病原真菌與真菌症(南山堂，修訂 2 版)，p
184-187

[非專利文獻 3] Br. J. of Dermatol., vol.139(4), p665, 1998 年

[非專利文獻 4] 武田研究所年報(1963 年)22, p 27

【發明內容】

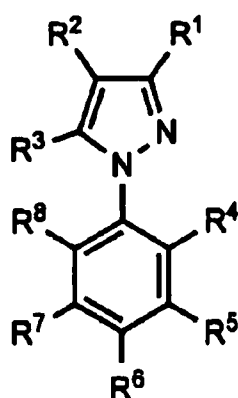
發明欲解決之課題

【0014】如上所述，對指甲白癬等淺層性真菌症的外用貼附劑而言，目前所急切期待開發的為不只具有抗真菌活性，且對指甲具有高透過性的外用貼附劑。因此，本發明之目的係提供具有抗白癬菌活性，更具有高指甲透過性的指甲及/或皮膚用貼附劑。

解決課題之手段

【0015】本發明人等發現在黏著劑層中含具有下述通式(I)所示的 2-(1H-吡唑-1-基)酚骨架之化合物或其鹽的貼附劑，具有高指甲透過性及留存存性，藉此完成本發明。

【0016】亦即，本發明係關於一種白癬菌症之預防或治療用指甲及/或皮膚用貼附劑，其在黏著劑層中，含有通式(I)所示之化合物或其鹽：



(I)

式中，

R¹ 表示氫原子、C₁₋₆ 烷基、或三氟甲基；

R^2 表示氫原子、 C_{1-6} 烷基、鹵素、 $-COO(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、或 $(CH_2)_{1-3}COOR$ (R 表示氫原子或 C_{1-6} 烷基)；

R^3 表示氫原子、 C_{1-6} 烷基、胺基、三氟甲基、或 OR (R 表示氫原子或 C_{1-6} 烷基)；

R^4 表示羥基；

R^5 表示氫原子、 C_{1-6} 烷基、羥基、或鹵素；

R^6 表示氫原子、 C_{1-6} 烷基、三氟甲基、鹵素、胺基、 $-NR^aR^b$ 、硝基、羥基 C_{1-6} 烷基、 $-CONR^aR^b$ 、 $-COO(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-COOH$ 、 $-(CH_2)_{1-3}COOR$ 、或 OR^a (R 表示氫原子或 C_{1-6} 烷基， R^a 與 R^b 可相同亦可不同，表示氫原子、 C_{1-6} 烷基、或 C_{1-6} 醯基)；

R^7 表示氫原子、 C_{1-6} 烷基、 $-OR$ (R 表示氫原子或 C_{1-6} 烷基)、或鹵素；

R^8 表示氫原子、 C_{1-6} 烷基、羥基、胺基、或硝基。

發明之效果

【0017】本發明之外用貼附劑不只顯示對白癬菌有高抗真菌活性，因對指甲具有高透過性，而有用於作為白癬菌症，特別是指甲白癬的預防或治療用之指甲及/或皮膚用貼附劑。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

發明之實施形態

【0018】本說明書中所使用之用語「 C_{1-6} 烷基」、基之一部分之「 C_{1-6} 烷基」表示碳數 1 至 6 之烷基。該烷基可為鏈狀、支鏈狀、環狀。其例可列舉如：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁

基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基等 C_{1-6} 烷基；環丙基、環丁基、環戊基、及環己基等 C_{3-6} 環烷基等。

【0019】本說明書中所使用之用語「 C_{1-6} 醯基」、基之一部分之「 C_{1-6} 醯基」表示碳數 1 至 6 之醯基。該醯基可為鏈狀、支鏈狀、環狀。其例可列舉如：甲醯基、乙醯基、丙醯基、丁醯基、異丁醯基等。較佳者可列舉甲醯基、乙醯基、丙醯基、丁醯基等。

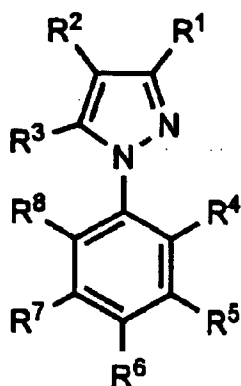
【0020】本說明書中所使用之「鹵素」，可列舉如：氟、氯、溴、碘等。

【0021】本說明書中所使用之基或基之一部分之「-OR(R 表示氫原子或 C_{1-6} 烷基)」表示羥基、或 C_{1-6} 烷氧基。當中，「 C_{1-6} 烷基」，係與前述「 C_{1-6} 烷基」同義。

【0022】本說明書中所使用之基或基之一部分之「-OR^a」中，R^a 表示氫原子、 C_{1-6} 烷基、或 C_{1-6} 醯基，「-OR^a」表示羥基、 C_{1-6} 烷氧基、或 C_{1-6} 醯氧基。當中，「 C_{1-6} 烷基」，係與前述「 C_{1-6} 烷基」同義。

【0023】通式(I)化合物或其鹽、溶劑和物

如上所述，本發明係關於白癬菌症之預防或治療用指甲及/或皮膚用貼附劑，其在黏著劑層中，含有具有下述通式(I) 所示的化合物或其鹽。



(I)

【0024】通式(I)中， R^1 表示氫原子、 C_{1-6} 烷基、三氟甲基，而以氫原子、或 C_{1-6} 烷基較佳，以 C_{1-6} 烷基更佳。 R^1 之例，具體而言，可列舉如：氫原子、甲基、乙基等。

【0025】通式(I)中， R^2 表示氫原子、 C_{1-6} 烷基、鹵素、 $-COO(C_{1-6}$ 烷基)、或 $(CH_2)_{1-3}COOR$ (R 表示氫原子或 C_{1-6} 烷基)，而以氫原子、 C_{1-6} 烷基、或鹵素較佳。 R^2 之例，具體而言，可列舉如：氫原子、甲基、乙基、丙基、丁基、氯原子、或 2-羧基乙基等。

【0026】通式(I)中， R^3 表示氫原子、 C_{1-6} 烷基、胺基、三氟甲基、 $-OR$ (R 表示氫原子或 C_{1-6} 烷基)，而以氫原子、或 C_{1-6} 烷基較佳，以 C_{1-6} 烷基更佳。 R^3 之例，具體而言，可列舉如：甲基、或乙基。

【0027】通式(I)中， R^4 表示羥基。

【0028】通式(I)中， R^5 表示氫原子、 C_{1-6} 烷基、羥基、或鹵素，而以氫原子較佳。

【0029】通式(I)中， R^6 表示氫原子、 C_{1-6} 烷基、三氟甲基、鹵素、胺基、 $-NR^aR^b$ 、硝基、羥基 C_{1-6} 烷基、 $-CONR^aR^b$ 、 $-COO(C_{1-6}$ 烷基)、 $-COOH$ 、 $-(CH_2)_{1-3}COOR$ 、或 OR^a (R 表示氫原子或 C_{1-6} 烷基，

R^a 與 R^b 可相同亦可不同，表示氫原子、 C_{1-6} 烷基、或 C_{1-6} 鹵基)，而以氫原子、 C_{1-6} 烷基、三氟甲基、鹵素、胺基、 $-NR^aR^b$ 、硝基、羥基 C_{1-6} 烷基、 $-CONR^aR^b$ 、 $-COOH$ 、或 OR^a (R^a 與 R^b 可相同亦可不同，表示氫原子、 C_{1-6} 烷基、或 C_{1-6} 鹵基)較佳，以氫原子、 C_{1-6} 烷基、鹵素、或 OR^a (R^a 表示氫原子、 C_{1-6} 烷基、或 C_{1-6} 鹵基)更佳。 R^6 之例，具體而言，可列舉如：氫原子、甲基、乙基、甲氧基、氯原子、溴原子、氟原子、羥基、乙醯氧基、胺基、硝基、羧基、羥基甲基、三氟甲基、甲基胺基、胺甲鹵基、或 N,N -二甲基胺甲鹵基。

【0030】 R^7 表示氫原子、 C_{1-6} 烷基、 $-OR$ (R 表示氫原子或 C_{1-6} 烷基)、或鹵素，而以氫原子較佳。

【0031】 R^8 表示氫原子、 C_{1-6} 烷基、羥基、胺基、或硝基，而以氫原子、 C_{1-6} 烷基、胺基、或硝基較佳，以氫原子更佳。 R^8 之例，具體而言，可列舉如：氫原子、甲基、硝基、或胺基。

【0032】本發明之白癬菌症之預防或治療用指甲及/或皮膚用貼附劑中，以通式(I)之化合物較佳，為：

R^1 係氫原子或 C_{1-6} 烷基，

R^2 係氫原子、 C_{1-6} 烷基、鹵素、或 $-(CH_2)_{1-3}COOR$ (R 表示氫原子或 C_{1-6} 烷基)，

R^3 係氫原子、或 C_{1-6} 烷基，

R^4 係羥基，

R^5 係氫原子，

R^6 係氫原子、 C_{1-6} 烷基、三氟甲基、鹵素、胺基、 $-NR^aR^b$ 、硝基、羥基 C_{1-6} 烷基、 $-CONR^aR^b$ 、 $-COOH$ 、或 OR^a (R^a 與 R^b 可相同亦可

可不同，表示氫原子、C₁₋₆ 烷基、或 C₁₋₆ 醯基)，

R⁷ 係氫原子，

R⁸ 係氫原子、C₁₋₆ 烷基、胺基、或硝基

之化合物。

【0033】本發明之白癬菌症之預防或治療用指甲及/或皮膚用貼附劑中，以通式(I)之化合物更佳，為：

R¹ 係 C₁₋₆ 烷基，

R² 係氫原子、C₁₋₆ 烷基、或鹵素，

R³ 係 C₁₋₆ 烷基，

R⁴ 係羥基，

R⁵ 係氫原子，

R⁶ 係氫原子、C₁₋₆ 烷基、鹵素、或 OR^a(R^a 表示氫原子、C₁₋₆ 烷基、或 C₁₋₆ 醯基)，

R⁷ 係氫原子，

R⁸ 係氫原子

之化合物。

【0034】本發明之白癬菌症之預防或治療用指甲及/或皮膚用貼附劑中，又以通式(I)之化合物又更佳，為：R¹ 係 C₁₋₆ 烷基，R² 係氫原子，R³ 係 C₁₋₆ 烷基，R⁴ 係羥基，R⁵ 係氫原子，R⁶ 係 C₁₋₆ 烷基，R⁷ 係氫原子，R⁸ 係氫原子之化合物。

【0035】本發明的白癬菌症之預防或治療用指甲及/或皮膚用貼附劑中所含的通式(I)化合物，可例舉下述化合物。

製造例 1 2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)酚

製造例 2 2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-4-氟酚

製造例 3 2-(1H-吡啶-1-基)酚

製造例 4 2-(5-羥基-3-甲基-1H-吡啶-1-基)酚

製造例 5 2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡啶-1-基)酚

製造例 6 2-(3,5-雙三氟甲基-1H-吡啶-1-基)酚

製造例 7 2-(3-甲基-1H-吡啶-1-基)酚

製造例 8 2-(5-甲基-1H-吡啶-1-基)酚

製造例 9 2-(3,4,5-三甲基-1H-吡啶-1-基)酚

製造例 10 2-(5-胺基-3-第三丁基-1H-吡啶-1-基)酚

製造例 11 4-氯-2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)酚

製造例 12 2-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)酚

製造例 13 2-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)酚

製造例 14 2-(3,5-二乙基-1H-吡啶-1-基)酚

製造例 15 3-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)苯-1,2-二醇

製造例 16 2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)苯-1,4-二醇

製造例 17 2-(4-乙基-3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)酚

製造例 18 5-氟-2-(3,4,5-三甲基-1H-吡啶-1-基)酚

製造例 19 2-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)苯-1,4-二醇

製造例 20 4-氟-2-(3,4,5-三甲基-1H-吡啶-1-基)酚

製造例 21 2-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-5-氟酚

製造例 22 1-(2-羥基苯基)-3,5-二甲基-1H-吡啶-4-羧酸乙酯

製造例 23 3-(1-(2-羥基苯基)-3,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)丙酸甲酯

製造例 24 2-(4-丁基-3,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)酚

製造例 25 2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-5-氟酚

製造例 26 5-氯-2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)酚

- 製造例 27 2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-3-硝基酚
- 製造例 28 2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-5-硝基酚
- 製造例 29 3-(1-(2-羥基苯基)-3,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)丙酸
- 製造例 30 5-氯-2-(3,4,5-三甲基-1H-吡啶-1-基)酚
- 製造例 31 5-胺基-2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)酚
- 製造例 32 5-硝基-2-(3,4,5-三甲基-1H-吡啶-1-基)酚
- 製造例 33 4-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)苯-1,3-二醇
- 製造例 34 5-胺基-2-(3,4,5-三甲基-1H-吡啶-1-基)酚
- 製造例 35 4-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-3-羥基苯羧酸甲酯
- 製造例 36 3-胺基-2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)酚
- 製造例 37 4-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-3-羥基苯羧酸
- 製造例 38 4-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-3-羥基-N,N-二甲基苯甲醯胺
- 製造例 39 4-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-3-羥基苯甲醯胺
- 製造例 40 3-羥基-4-(3,4,5-三甲基-1H-吡啶-1-基)苯羧酸
- 製造例 41 3-羥基-4-(3,4,5-三甲基-1H-吡啶-1-基)苯甲醯胺
- 製造例 42 4-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-3-羥基苯甲醯胺
- 製造例 43 2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)苯-1,3-二醇
- 製造例 44 2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-5-甲基酚
- 製造例 45 2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-5-甲氧基酚
- 製造例 46 2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-3-甲基酚
- 製造例 47 2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-5-羥基甲基酚
- 製造例 48 2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-5-甲基胺基酚
- 製造例 49 2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-4-甲基酚

製造例 50 2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-5-三氟甲基酚

製造例 51 2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-6-甲基酚

製造例 52 2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-5-乙基酚

製造例 53 2-(4-氟-3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)酚

製造例 54 5-溴-2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)酚

製造例 55 5-溴-2-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)酚

製造例 56 5-溴-2-(3,4,5-三甲基-1H-吡啶-1-基)酚

製造例 57 乙酸-4-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-3-羥基苯酯

製造例 58 乙酸-4-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-3-羥基苯酯

製造例 59 乙酸-3-羥基-4-(3,4,5-三甲基-1H-吡啶-1-基)苯酯

製造例 60 2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-4-甲氧基-5-甲基酚

製造例 61 4-氯-2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-5-甲基酚

製造例 62 2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-4,5-二甲基酚

製造例 63 4-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-苯-1,3-二醇

【0036】當中，可列舉以 2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-5-甲基酚較佳。

【0037】本發明之白癬菌症之預防或治療用指甲及/或皮膚用貼附劑中所含有之通式(I)之化合物亦可使用其鹽。此類鹽，可使用其醫藥上可容許的任意之鹽，具體而言，可例舉如：由無機酸、有機酸或鹼所衍生之醫藥上可容許的鹽。「醫藥上可容許之鹽」，即本業界中之習知者。例如，S. M. Berge 等人在 Journal of Pharmaceutical Science, 66 p.1 以後(1977年)中對醫藥上可容許之鹽的詳細之記載。代表之酸加成鹽可例舉如：鹽酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、磷酸鹽等無機酸鹽；乙酸鹽、三氟

乙酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽、草酸鹽、琥珀酸鹽、戊二酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、反丁烯二酸鹽、苦杏仁酸鹽、順丁烯二酸鹽、苯甲酸鹽、菸鹼酸鹽、鄰苯二甲酸鹽等有機羧酸鹽；甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、樟腦磺酸鹽等有機磺酸鹽；天冬胺酸鹽、麩胺酸鹽等酸性胺基酸鹽等，但並不限定於此。酸加成鹽較佳可列舉如：鹽酸、氫溴酸、硫酸及磷酸之類無機酸；及草酸、順丁烯二酸、甲烷磺酸、對甲苯磺酸及檸檬酸之類有機酸等之鹽。更佳可列舉鹽酸、氫溴酸、硫酸及甲烷磺酸等之鹽。

【0038】鹼加成鹽係可在製造時於本發明化合物之最終分離/精製過程中，藉由使羧酸或含有酚性羥基部分與適當之鹼反應而得到者。醫藥上可容許之鹽，可例舉如：鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽等鹼金屬鹽；鈣鹽、鎂鹽等鹼土類金屬鹽；鋁鹽、銨鹽、及甲基胺鹽、二甲基胺鹽、乙基胺鹽、二乙基胺鹽、三甲基胺鹽、三乙基胺鹽、四甲基銨鹽、四乙基銨鹽、吡啶鹽、甲基吡啶鹽、乙醇胺鹽、二乙醇胺鹽、三乙醇胺鹽、參羥基甲基胺基甲烷鹽、六氫吡啶鹽、哌啶鹽、二環己基胺鹽、N,N-二苯甲基乙二胺鹽等有機鹼鹽；精胺酸鹽、離胺酸鹽、鳥胺酸鹽等鹼性胺基酸鹽等，但並不限定於此。鹼加成鹽較佳可列舉：鈉、鉀、鈣、乙醇胺及參羥基甲基胺基甲烷之加成鹽。更佳可列舉鈉、鉀及參羥基甲基胺基甲烷之加成鹽。

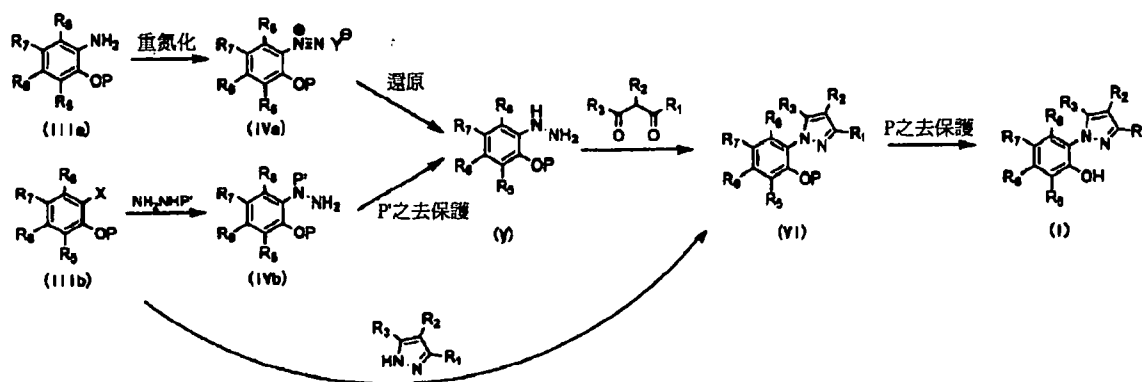
【0039】再者，本發明的白癬菌症之預防或治療用指甲及/或皮膚用貼附劑中所含有的通式(I)之化合物，亦可使用其溶劑和物之形態者。本發明中所使用之用語「溶劑和物」，意指以溶質(本

發明中之通式(I)之化合物或其鹽)與溶劑所形成之各種化學量理論上的錯合物。用於本發明目的之該類溶劑係不妨礙上述溶質的生物學活性，以醫藥上容許之溶劑較佳。用於溶劑和物的適當之溶劑，可例舉如：水、甲醇、乙醇、乙二醇、丙二醇、乙酸乙酯及乙酸丁酯，但並不限定於此。用於溶劑和物的溶劑較佳可列舉水、乙醇及乙酸乙酯。

【0040】通式(I)所示化合物之製造方法

本發明貼附劑中所含有的通式(I)所示之 2-(1H-吡唑-1-基)酚衍生物可以任意之方法合成，例如可依照流程圖 1 中所示的方法或以其為依據的方法合成。又，流程圖 1 中，化合物之各記號係如前所述，P 及 P' 係表示氫或適當的保護基，X 表示鹵素或適當之硼酸基，Y 表示反應中所使用之酸的游離離子。本說明書中，所謂「適當之硼酸」，表示硼酸或硼酸酯。

【0041】流程圖 1



【0042】由 2-羥基苯胺衍生物(III a)或其鹽經由重氮化合物(IV a)而得到胼衍生物(V)或其鹽的方法，可依照 Organic Synthesis Collective Volume 1, p. 442-445、J. Org. Chem., 第 21 卷, p. 394-399, 1956 年、WO 2007/083320、US 6852890 中記載的方法實施。

【0043】重氮化反應，可使用：亞硝酸鉀、亞硝酸鈣、亞硝酸銀、亞硝酸鈉、亞硝酸鋇等亞硝酸鹽；亞硝酸鹽硫酸或亞硝酸乙酯、亞硝酸異戊酯、亞硝酸異丁酯、亞硝酸異丙酯、亞硝酸第三丁酯、亞硝酸正丁酯、亞硝酸正丙酯等亞硝酸酯等進行。較佳可列舉：亞硝酸鈉、或亞硝酸異戊酯、亞硝酸第三丁酯等亞硝酸酯。

【0044】在使用保護基時，任何在去保護以外之步驟中為無活性者均可使用，P 及 P' 之例可列舉：甲基、異丙基、烯丙基、第三丁基、甲氧基甲基、甲基硫甲基、苯甲基及 9-蒎基甲基等烷基；或三甲基乙醯基及苯甲醯基等醯基；或對甲苯磺醯基及甲烷磺醯基等磺醯基，但並不限定於此。較佳之保護基方面，可列舉：甲基、對甲苯磺醯基及甲烷磺醯基。

【0045】重氮化反應中所使用的藥劑之量，相對於 2-羥基苯胺衍生物(III a)，以 1 至 10 當量為佳，1 至 3 當量更佳。

【0046】上述重氮化反應，在使用亞硝酸鹽時，可使用水、以任意之比例與水混合之有機溶劑，例如：甲醇、乙醇、2-丙醇、乙酸、三氟乙酸、四氫呋喃、1,4-二噁烷、二甲基甲醯胺及二甲基亞砷。而且亦可混合多種此等溶劑使用。較佳可列舉水、水-甲醇混合液、水-甲醇-乙酸混合液。再者，為確保對基質之苯胺衍生物之溶解性，而且，使反應系內產生亞硝酸，係在酸性條件下進行重氮化反應。所使用之酸，可列舉：鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、乙酸、三氟乙酸及磷酸。而以鹽酸、乙酸及三氟乙酸為佳。再者，此類酸亦可兼作為溶劑使用。

【0047】上述重氮化反應，在使用亞硝酸酯時，可使用：甲醇、乙醇、甲氧基乙醇、乙氧基乙醇、1-丙醇、2-丙醇、1-丁醇、

2-丁醇及 2-甲基-2-丙醇之類的醇類；二乙基醚、二異丙基醚、四氫呋喃、甲基第三丁基醚、二苯基醚及 1,4-二噁烷之類醚系溶劑；乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯及乙酸丁酯之類的乙酸酯類；N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮及二甲基亞砷之類的非質子性溶劑；二氯甲烷、氯仿及 1,2-二氯乙烷等的鹵素系溶劑。再者，亦可混合多種此類溶劑使用。而以甲醇、乙醇及乙醇-二乙基醚之混合液較佳。

【0048】上述重氮化反應的溫度，在使用亞硝酸鹽、使用亞硝酸酯之任一者時，均以-50℃至 50℃為佳，而在-30℃至 10℃之間進行更佳。在-10℃至 5℃之間又更佳。

【0049】上述重氮化反應，雖依照基質、反應條件而不同，但係於 5 分鐘至 12 小時之內完成，一般多在 3 小時之內完成。

【0050】上述重氮化之反應液中，基質的濃度並無特別之限定，可在 0.1mM 至 10M 範圍下進行。以 1mM 至 1M 之範圍較佳。

【0051】在由重氮化合物(IV a)還原為肼衍生物(V)方面，可使用：氯化亞錫或其水和物、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、二亞硫酸鹽、或三苯基膦等(Organic Synthesis Collective Volume 1, p. 442-445、J. Org. Chem., 第 21 卷, p. 394-399, 1956 年、WO 2007/083320、US 6852890、US 2007/0105866、J. Am. Chem. Soc., 第 92 卷, p. 853-859, 1970 年)。而以使用氯化亞錫、二亞硫酸鹽、或亞硫酸鹽的方法較佳。

【0052】上述還原反應可接在重氮化反應後進行。亦即無須分離通常不安定之重氮化合物，藉由在反應液中加入還原藥劑，或在還原藥劑之溶液中加入重氮化反應液即可合成肼衍生物(V)

或其鹽。

【0053】上述還原劑之量方面，相對於對應之重氮化合物，以 1 至 30 當量為佳，1 至 10 當量更佳。

【0054】上述還原反應中所使用之溶劑，可與重氮化反應中所使用的溶劑相同，或者，亦可適當地追加，但以與重氮化反應相同者為佳。

【0055】上述還原反應的溫度，係視還原劑的種類而異，但以 -50℃ 至 120℃ 為佳，在 -10℃ 至 70℃ 之間進行更佳。在 -10℃ 至 30℃ 之間又更佳。

【0056】胼衍生物(V)或其鹽可由化合物(III b)而不經由重氮化合物(IV a)合成。亦即，在適當的催化劑存在下、或不存在下，亦可藉由使化合物(III b)與胼或以 P' 保護之胼反應而得到胼衍生物(V)或其鹽。

【0057】苯基吡啶衍生物(VI)同樣亦可在適當之催化劑存在下、或不存在下，使化合物(III b)與適當之吡啶反應而合成。

【0058】在使用鍵結保護基 P' 的胼時，任何在去保護以外的步驟中為無活性者均可，P' 之例可列舉如：甲氧基羰基、乙氧基羰基、第三丁氧基羰基、苯甲氧基羰基等烷氧基羰基；或三甲基乙醯基及苯甲醯基等醯基；或對甲苯磺醯基及甲烷磺醯基等磺醯基，但並不限定於此。較佳之保護基，可列舉第三丁氧基羰基。

【0059】在化合物(III b)的 X 為鹵素時，可依照：Organic Letters, Vol.3, p. 3803-3805, 2001 年、J. Org. Chem., 第 72 卷, p. 6190-6199, 2007 年、J. Org. Chem., 第 70 卷, p. 5164-5173, 2005 年中記載之方法實施。在化合物(III b)的 X 為硼酸時，可依照：Bioorg. Med. Chem.

Lett., 第 18 卷, p. 4438-4441, 2008 年中記載之方法實施。

【0060】在上述反應中所使用之肼或以 P' 保護之肼、或吡啶的量，相對於化合物(III b)，以 1 至 30 當量為佳，以 1 至 5 當量更佳。

【0061】適合上述反應的溶劑，係視基質、反應條件而異，但可列舉：N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砜、環丁砜(sulfolane)、乙腈及丙腈之類的非質子性溶劑；1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷及 1,2-二乙氧基乙烷之類的醚系溶劑；氯仿、1,2-二氯乙烷、1,1,2,2-四氯乙烷及 1,1,1-三氯乙烷之類的鹵素系溶劑，但並不限定於此。再者，亦可混合多種此類溶劑使用。在基質為液體時，亦可不使用溶劑反應。較佳為使用 N,N-二甲基甲醯胺、N-甲基吡咯啉酮、丙腈、二甲基亞砜，或在無溶劑下進行反應。

【0062】上述反應中，亦可使用催化劑之量或理論上之化學計量以上之銅、鈀之鹽以外的，在銅或鈀上以適當的配位基配位者。此時，以使用：1,4-二氮雜二環[2,2,2]辛烷、1,8-二氮雜二環[5,4,0]癸烯、吡啶、N,N-二甲基胺基吡啶之類的有機鹼；第三丁醇鉀、第三丁醇鈉、或碳酸鉀、碳酸鈉、磷酸鉀之類的無機鹼為佳。以吡啶、碳酸鉀、碳酸鈉、磷酸鉀等更佳。

【0063】作為配位基之適當者，可列舉：三丁基膦、三苯基膦、N-甲基甘胺酸、N,N-二甲基甘胺酸、1,2-二胺基環己烷、1,10-啡啉衍生物、8-羥基醌、吡啶甲酸及 2,2'-聯吡啶等，但並不限定於此。較佳為 N,N-二甲基甘胺酸、1,2-二胺基環己烷、8-羥基醌。

【0064】當添加少量的水、聚乙二醇等時，可使上述反應有

良好的結果。

【0065】在化合物(III b)之 X 爲硼酸時，以空氣或氧適當地充入反應系內可使上述反應有良好的結果。

【0066】上述反應之溫度係視基質種類、催化劑之有無及種類而異，但以 10°C 至 200°C 爲佳，20°C 至 150°C 更佳。此時，以微波照射可使反應加速。

【0067】上述反應係視基質種類、催化劑之有無及種類而異，但係在 15 分鐘至 96 小時以內完成，一般多在 48 小時以內完成。

【0068】上述反應的基質之濃度，並無特別之限定，但一般以 1mM 至純物質(neat)進行。而以 10mM 至 10M 較佳。

【0069】由化合物(IV b)至(V)或其鹽的去保護反應，可參考在 Green, Protective Groups in Organic Synthesis (5th), 1999 年, John Wiley & Sons.中所使用的對應 P' 之適當的方法而使用。具體而言，在 P' 爲第三丁氧基羰基之情形時，以使用鹽酸或三氟乙酸等的酸爲佳。此時，與苯甲醚或硫苯甲醚共存可給予良好的結果。

【0070】藉由使所得的胍衍生物(V)或其鹽與 1,3-二酮或其化學上等價體反應，可合成形成有吡唑環的苯基吡唑衍生物(VI)。當中之化學等價體意指可將羰基經以縮醛基所保護之，如吡唑環形成反應中存在於反應系內的酸等而可容易地轉變爲酮基之化合物。

【0071】在上述反應中所使用的 1,3-二酮或其化學上等價體之量，相對於化合物(V)，以 1 至 20 當量爲佳，以 1 至 5 當量更佳。

【0072】適合於上述反應之溶劑，係視基質、反應條件而異，但可列舉：甲醇、乙醇、甲氧基乙醇、乙氧基乙醇、1-丙醇、2-

丙醇、1-丁醇、2-丁醇、2-甲基-2-丙醇、丙三醇及 1,3-丙二醇之類的醇類；二乙基醚、二異丙基醚、四氫呋喃、甲基第三丁基醚、二苯基醚、1,4-二噁烷、二乙二醇二甲基醚、1,2-二甲氧基乙烷及 1,2-二乙氧基乙烷之類的醚系溶劑；乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯及乙酸丁酯之類的乙酸酯類；N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砷、乙腈及丙腈之類的非質子性溶劑；二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、1,1,2,2-四氯乙烷及 1,1,1-三氯乙烷之類的鹵素系溶劑，但並不限定於此。再者，亦可混合多種此類溶劑使用。而以使用甲醇、乙醇、2-丙醇、1,2-二甲氧基乙烷及 N,N-二甲基甲醯胺較佳。

【0073】在上述反應中使用游離態肼衍生物(V)時，可添加催化劑之適當之量或 1 當量以上的適當的酸。

【0074】該適當之酸，可列舉：鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、乙酸、三氟乙酸及磷酸。而以鹽酸及三氟乙酸較佳。

【0075】上述反應之溫度，係視基質種類而異，但以 10℃ 至 200℃ 為佳，40℃ 至 120℃ 更佳。

【0076】上述反應，係視基質種類而異，但係在 15 分鐘至 24 小時以內完成，一般多在 12 小時以內完成。

【0077】上述反應基質之濃度，並無特別之限定，一般係在 0.1mM 至 1M 進行。而以在 10mM 至 1M 較佳。

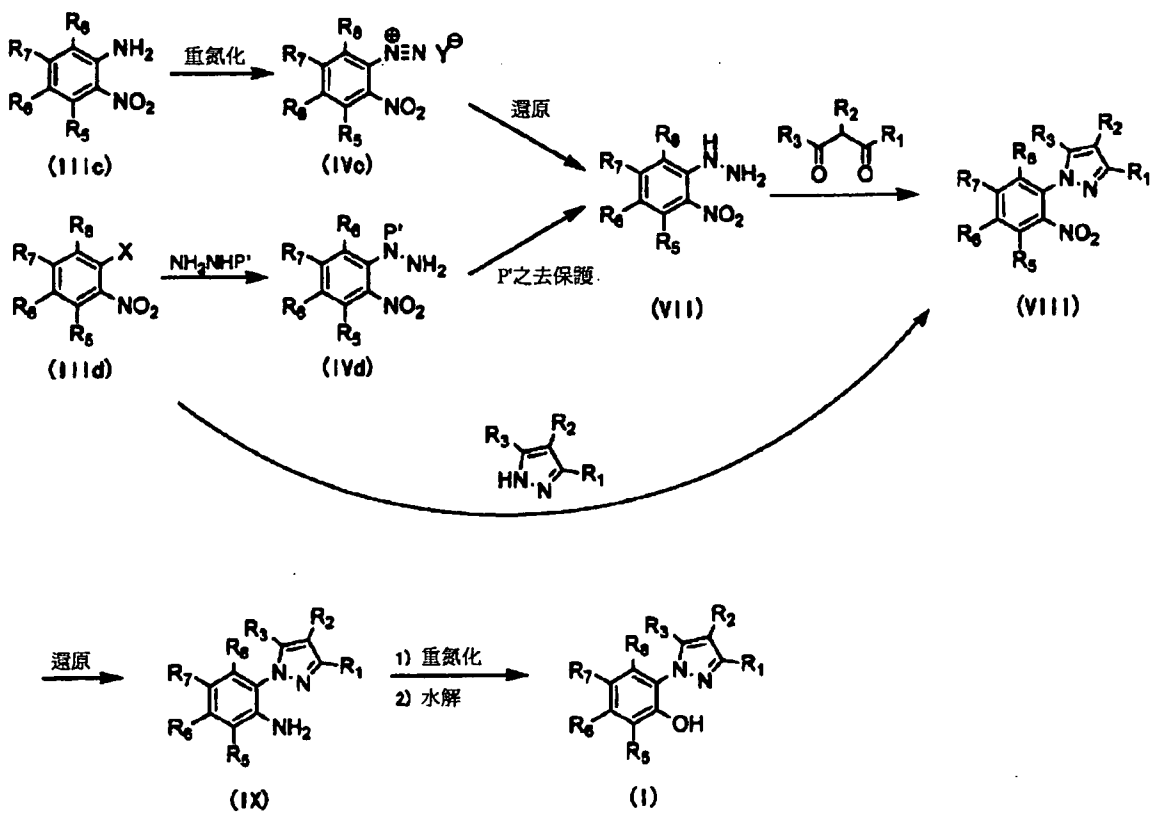
【0078】所得之苯基吡啶衍生物(VI)，必要時可經由保護基之去保護而轉換為本發明化合物(I)。去保護反應，可參考在 Green, Protective Groups in Organic Synthesis (5th), 1999 年, John Wiley & Sons.中，所使用的對應 P 之適當方法而使用。P 為甲基時，以使

用三溴化硼、氯化鋁等較佳；P 為苯甲基時，以催化氫化還原 (catalytic hydrogenation) 等較佳；P 為對甲苯磺醯基時，以使用氫氧化鈉或氫氧化鉀等較佳。

【0079】本發明化合物(I)亦可再藉由一般常用的有機化學反應施行苯環支鏈或吡啶環支鏈的一方或兩方之化學修飾。例如，亦可施行，具有羧基的化合物之酯化、醯胺化、還原為醇等；具有胺基的化合物之烷化、醯化、胺甲酸酯化等的具有有機化學知識的本業從業者所可容易想到的反應。

【0080】再者，本發明化合物(I)亦可如流程圖 2 所示，使用 2-硝基苯胺衍生物(III c)、或於 2-位置具有鹵素或硼酸基之硝基苯衍生物(III d)而合成。又，流程圖 2 中，P' 表示氫或適當之保護基，X 表示鹵素或適當之硼酸基，Y 表示反應中所使用之酸的游離離子。

【0081】 流程圖 2



【0082】 2-硝基苯胺衍生物(III c)之重氮化、所得之重氮鹽化合物之還原、吡唑環之環化反應可依照前述(III a)至(V)、及(V)至(VI)的製造方法合成。

【0083】 由硝基苯衍生物(III d)至 2-硝基苯基吡唑衍生物(VIII)的反應可依照前述(III b)至(VI)的製造方法合成。或是，可依照 J. Org. Chem., vol. 76, p. 654-660, 2011 年中所記載之方法合成。

【0084】 由 2-硝基苯基吡唑衍生物(VIII)還原為 2-胺基苯基吡唑衍生物(IX)，可參考實驗化學講座第 4 版, p. 159-266，利用催化氫化還原、在酸存在下，藉由金屬還原、由金屬氫化物還原等。

【0085】 在催化氫化還原反應時，實施之氫化氣壓為 1 至 80 氣壓，以 1 至 5 氣壓較佳。

【0086】 適合於上述反應的溶劑，係視基質、反應條件而異，

但可列舉：甲醇、乙醇、甲氧基乙醇、乙氧基乙醇、1-丙醇、2-丙醇、1-丁醇、2-丁醇及 2-甲基-2-丙醇之類的醇類；二乙基醚、二異丙基醚、四氫呋喃、甲基第三丁基醚、二苯基醚、二乙二醇二甲基醚及 1,4-二噁烷之類的醚系溶劑；乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯及乙酸丁酯之類的乙酸酯類；N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砷、丙三醇、1,3-丙烷二醇、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷、水及乙酸，但並不限定於此。再者，亦可混合多種此類溶劑使用。而以使用甲醇、乙醇、2-丙醇及 1,2-二甲氧基乙烷較佳。

【0087】催化氫化還原反應中所使用之催化劑，可使用：鈹、鉑、銻、鎳等金屬及其錯合物，吸附於活性碳之此類化合物或其鹽等。而以鈹碳及雷尼鎳(Raney nickel)較佳。

【0088】上述催化氫化還原反應之溫度，係視基質、催化劑之種類而異，但以 0℃ 至 100℃ 為佳，以 10℃ 至 50℃ 更佳。

【0089】上述催化氫化還原反應，係視基質之種類而異，但係在 15 分鐘至 24 小時以內完成，一般多在 12 小時以內完成。

【0090】上述催化氫化還原反應基質之濃度，並無特別之限定，一般係在 0.1mM 至 1M 進行。而以 1mM 至 100mM 較佳。

【0091】在使用金屬作為還原劑使用時，所使用之金屬係鐵、錫、鋅等，且必須添加酸。當中所使用之酸，可使用：鹽酸、硫酸、乙酸、三氟乙酸及磷酸，而以鹽酸較佳。再者，此類酸亦可兼作為溶劑使用。

【0092】上述反應中所使用之金屬的量，相對於化合物(VIII)，以 1 至 100 當量為佳，以 3 至 15 當量更佳。

【0093】適合於上述反應的溶劑，係視基質、反應條件而異，但可列舉：水、乙酸、甲醇、乙醇、甲氧基乙醇、乙氧基乙醇、1-丙醇、2-丙醇、1-丁醇、2-丁醇及 2-甲基-2-丙醇之類的醇類；二乙基醚、二異丙基醚、四氫呋喃、二苯基醚、二乙二醇二甲基醚及 1,4-二噁烷之類的醚系溶劑；乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯及乙酸丁酯之類的乙酸酯類；N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砷、丙三醇、1,3-丙烷二醇、1,2-二甲氧基乙烷及 1,2-二乙氧基乙烷，但並不限定於此。再者，亦可混合多種此類溶劑以使用。而以使用鹽酸、乙酸、乙醇、2-丙醇及其混合液為佳。

【0094】上述反應之溫度，係視基質之種類、條件而異，但以 0℃ 至 100℃ 為佳，20℃ 至 50℃ 更佳。

【0095】上述反應，係視基質之種類、條件而異，但係在 1 小時至 24 小時以內完成，一般多在 12 小時以內完成。

【0096】上述反應基質之濃度，並無特別之限定，一般係在 0.1mM 至 1M 進行。而以 1mM 至 100mM 較佳。

【0097】在為金屬氫化物之還原反應時，其藥劑可使用：氫硼化鋰、氫硼化鈉、氫硼化鉀、氫硼化鋅、三乙氧基硼化鋰及氫化二異丁烷鋁等，而以氫硼化鋰或氫硼化鈉較佳。此時，使氯化亞錫、氯化鎳(II)等共存可有良好的結果。

【0098】上述反應中所使用之還原劑的量，相對於化合物(VIII)，以 1 至 50 當量為佳，以 1 至 5 當量更佳。

【0099】適合於上述反應之溶劑，係視基質、還原劑之種類而異，可列舉：二乙基醚、二異丙基醚、四氫呋喃、二苯基醚、

1,4-二噁烷、二乙二醇二甲基醚、1,2-二甲氧基乙烷及 1,2-二乙氧基乙烷之類的醚系溶劑；甲醇、乙醇、甲氧基乙醇、乙氧基乙醇、1-丙醇、2-丙醇、1-丁醇、2-丁醇及 2-甲基-2-丙醇之類的醇類，但並不限定於此。再者，亦可混合多種此類溶劑使用。而以使用甲醇及甲醇與二乙二醇二甲基醚之混合液較佳。

【0100】上述反應之溫度，係視基質種類、條件而異，但以 -80°C 至 100°C 為佳， -20°C 至 80°C 更佳。

【0101】上述反應，視基質種類、條件而異，但係在 15 分鐘至 24 小時以內完成，一般多在 12 小時以內完成。

【0102】上述反應基質之濃度，並無特別之限定，一般係在 0.1mM 至 1M 進行。而以 1mM 至 100mM 較佳。

【0103】所得之 2-胺基苯基吡啶衍生物(IX)，可依照前述(III a)至(IV a)的製造方法及日本專利特開平 8-53401 號重氮化。

【0104】由重氮鹽化合物至(I)之反應，可依照日本專利特開平 8-188545 號及日本專利特開平 11-60528 號中所記載之方法實施。

【0105】上述重氮鹽之水解，可在酸性條件下，以在水或含水溶劑中加熱而實施。

【0106】適合於上述反應的溶劑，係視基質、反應條件而異，但可列舉：水、乙酸、三氟乙酸、甲醇、乙醇、甲氧基乙醇、乙氧基乙醇、丙三醇、1,3-丙二醇、1-丙醇、2-丙醇、1-丁醇、2-丁醇及 2-甲基-2-丙醇之類的醇類；四氫呋喃、二乙二醇二甲基醚、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷及 1,4-二噁烷之類的醚系溶劑；N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮及

二甲基亞砷之類的非質子性溶劑，但並不限定於此。再者，亦可混合多種此類溶劑使用。而以使用水、硫酸、鹽酸、三氟乙酸、乙酸、甲醇、乙醇及此類物種中任意之混合液為佳。

【0107】上述反應之溫度，係視基質種類、條件而異，但以 20℃ 至 200℃ 為佳，50℃ 至 150℃ 更佳。

【0108】上述反應，視基質種類、條件而異，但係在 10 分鐘至 24 小時以內完成，一般多在 12 小時以內完成。

【0109】上述反應基質之濃度，並無特別之限定，一般係在 0.1mM 至 1M 進行。而以在 1mM 至 100mM 較佳。

【0110】黏著劑

本發明的白癬菌症之預防或治療用指甲及/或皮膚用貼附劑係在黏著劑層中含有上述通式(I)所示之化合物或其鹽。此類黏著劑層係可使用在指甲或皮膚用貼附劑中之一般所使用之任意的黏著劑。此類黏著劑，可舉例如：丙烯酸系黏著劑、聚矽氧烷系黏著劑、膠系黏著劑、胺甲酸乙酯系黏著劑等。

【0111】(1)丙烯酸系黏著劑

丙烯酸系黏著劑係可使用在指甲或皮膚用貼附劑中之一般使用之任意的聚丙烯酸系黏著劑。其中，以包含單體成分為碳數為 4 至 12 烷基之(甲基)丙烯酸烷基酯的(甲基)丙烯酸酯共聚物為基劑者為佳。此類(甲基)丙烯酸烷基酯之單體成分，可列舉：丙烯酸正丁酯、丙烯酸正己酯、丙烯酸正辛酯、丙烯酸-2-乙基己酯、丙烯酸異辛酯、丙烯酸異壬酯、丙烯酸正癸酯、丙烯酸異癸酯、二丙烯酸-1,6-己烷二醇酯等丙烯酸烷基酯；甲基丙烯酸-2-乙基己酯、甲基丙烯酸正癸酯、甲基丙烯酸異癸酯、甲基丙烯酸十二烷

酯、甲基丙烯酸月桂酯等甲基丙烯酸烷基酯。

【0112】在該類丙烯酸系黏著劑中，除了以上述(甲基)丙烯酸烷基酯作為單體成分之外，亦可再調配如具有官能基之乙烯基單體。其具體之例可舉：丙烯酸-2-羥基乙酯、丙烯酸-3-羥基丙酯、及丙烯酸-4-羥基丁酯等具有羥基之單體；丙烯酸、甲基丙烯酸等具有羧基之單體；丙烯醯胺、二甲基丙烯醯胺、二乙基丙烯醯胺、甲基丙烯醯胺及 N-羥甲基丙烯醯胺等具有胺基之單體；丙烯酸環氧丙酯及甲基丙烯酸環氧丙酯等具有環氧基之單體；無官能基型之單體等。

【0113】丙烯酸系黏著劑之單體成分，特別以丙烯酸-2-乙基己酯、丙烯酸、二甲基丙烯酸-1,6-己烷二醇酯、甲基丙烯酸-2-乙基己酯、甲基丙烯酸十二烷酯等為佳。

【0114】此類單體成分，可各單獨使用，或以 2 種以上組合使用。

【0115】其他可含有之單體成分

該丙烯酸系黏著劑中，除了上述單體成分之外，亦可調配其他可含有之單體成分。該種成分之例，可列舉：N-乙烯基吡咯啉酮等具有內醯胺環之乙烯基單體；乙酸乙烯酯等乙烯酯；丙烯腈及甲基丙烯腈等不飽和腈；及苯乙烯等乙烯基芳族化合物等。其他可含有之單體成分，可各單獨使用，或以 2 種以上組合使用。

【0116】丙烯酸系黏著劑之較佳配合例

丙烯酸系黏著劑之具體例，以丙烯酸-2-乙基己酯與丙烯酸之共聚物較佳，調配比以 99：1 至 90：10(質量比)較佳。以丙烯酸-2-乙基己酯與 N-乙烯基吡咯啉酮之共聚物更佳，調配比以 70：

30 至 90：10(質量比)更佳。

以丙烯酸-2-乙基己酯、甲基丙烯酸-2-乙基己酯與甲基丙烯酸十二烷酯之共聚物又更佳，調配比以 5：90：5 至 20：60：20(莫耳比)又更佳。

【0117】丙烯酸系黏著劑之合成

丙烯酸系黏著劑一般可藉由自由基聚合而合成。其聚合法可列舉：溶液聚合法、乳化聚合法或塊狀聚合法等，因可得到良好黏著特性而以溶液聚合法較佳。

【0118】 聚合反應，係以相對全單體成分質量之 0.1 至 1 質量%左右之比例添加聚合起始劑，再於通氮氣，40 至 90℃ 左右之溫度下，攪拌數小時至數十小時，使之聚合。又，當中所使用之聚合起始劑，可列舉：過氧化苯甲醯及過氧化月桂醯等有機過氧化物、偶氮雙異丁腈等偶氮系起始劑等。

【0119】(2)聚矽氧烷系黏著劑

聚矽氧烷系黏著劑方面，可使用例如，日本專利特開 2006-213650 號公報記載之聚矽氧烷系黏著劑。該類聚矽氧烷系黏著劑之例，可舉如：聚矽氧烷膠與聚矽氧烷樹脂之混合物或部分縮合物。聚矽氧烷膠，可列舉兩末端具有如矽烷醇基的矽官能基之高分子量的直鏈狀聚有機矽氧烷，聚矽氧烷樹脂，可列舉包含 1 個官能性之矽氧烷單元及 4 個官能性之矽氧烷單元，且分子中具有如矽烷醇基或甲氧基之矽官能基之分支狀或網狀結構的聚有機矽氧烷。更具體而言，此類聚矽氧烷膠之例，可列舉聚二甲基矽氧烷之長鏈共聚物，而其聚矽氧烷樹脂，可列舉包含 MQ 樹脂(M 單元 $((\text{CH}_3)_3\text{SiO}_{1/2})$ 及 Q 單元 $(\text{SiO})_2$ 之 3 維結構的聚矽氧烷樹脂)。

【0120】構成聚矽氧烷系黏著劑之聚矽氧烷膠/聚矽氧烷樹脂的構成比並無特別之限定，而以 30：70 至 60：40 為佳，35：65 至 45：55(質量比)更佳。本發明中聚矽氧烷膠/聚矽氧烷樹脂的構成比，可列舉 40/60(w/w)(BIO-PSA7-4501，Dow Corning Toray 公司)、45/55(w/w)(BIO-PSA7-4601，Dow Corning Toray 公司)等。

【0121】聚矽氧烷系黏著劑係由於分子中存在矽官能基而具有感壓接著性之黏著劑。鍵結在矽原子之有機基，可列舉甲基、乙基、乙烯基、苯基等各種 1 價之烴基，可藉由選擇其取代基之種類調節黏著性。聚矽氧烷系黏著劑，由於其主成分之聚有機矽氧烷的分子間之距離大，因此富有透氣性及透濕性。

【0122】(3)膠系黏著劑

膠系黏著劑，可例舉如於天然橡膠、苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物、聚異丁烯、聚丁烯、聚異戊二烯等膠狀彈性體中，添加有可例舉如：氫化松脂酯(rosin ester)樹脂、萜烯樹脂、香豆噁(coumarone)-茚樹脂、石油系樹脂等增黏劑之基劑。以調配膠狀彈性體之苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物、增黏之劑之氫化松脂酯樹脂或萜烯樹脂的膠系黏著劑較佳。具體而言，以在苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物中以 1：1 之比率調配氫化松脂酯樹脂或萜烯樹脂的橡膠系黏著劑較佳。

【0123】(4)胺甲酸乙酯系黏著劑

胺甲酸乙酯系黏著劑方面，例如，以往用於經皮吸收貼附劑中之任意之胺甲酸乙酯系黏著劑均可使用，並無特別之限定。具體而言，以使聚醚聚醇及聚醚單元醇在胺甲酸乙酯化催化劑之存在下反應所得之胺甲酸乙酯系黏著劑較佳。

【0124】相對於通式(I)化合物或其鹽的黏著劑層之調配比率

在黏著劑層中之通式(I)之化合物或其鹽的調配比例，可依化合物之種類適當地決定。在將通式(I)之化合物或其鹽調配在丙烯酸系黏著劑層中時，相對於丙烯酸系黏著劑層全體，以全質量為基準，以調配 5 至 50 質量%之通式(I)化合物或其鹽為佳，以 5 至 30 質量%更佳，以 5 至 20 質量%又更佳，特別以 5 至 15 質量%為佳。

【0125】在將通式(I)之化合物或其鹽調配在聚矽氧烷系黏著劑層中時，相對於聚矽氧烷系黏著劑層全體，以全質量為基準，以調配 5 至 50 質量%之通式(I)化合物或其鹽為佳，以 5 至 30 質量%更佳，以 5 至 20 質量%又更佳，特別以 5 至 15 質量%為佳。

【0126】在將通式(I)之化合物或其鹽調配在膠系黏著劑層中時，相對於膠系黏著劑層全體，以全質量為基準，以調配 5 至 50 質量%之通式(I)化合物或其鹽為佳，以 5 至 30 質量%更佳，以 5 至 20 質量%又更佳，特別以 5 至 15 質量%為佳。

【0127】在將通式(I)之化合物或其鹽調配在胺甲酸乙酯系黏著劑層中時相對於胺甲酸乙酯系黏著劑層全體，以全質量為基準，以調配 5 至 50 質量%之通式(I)化合物或其鹽為佳，以 5 至 30 質量%更佳，以 5 至 20 質量%又更佳，特別以 5 至 15 質量%為佳。

【0128】其他添加劑

本發明之指甲及/或皮膚用貼附劑的黏著劑層中，除了上述黏著劑成分之外，可含有一般貼附劑等之中所使用之防腐劑、溶解劑、滲透增強劑、填充劑、抗氧化劑、硬化劑等。

【0129】防腐劑之例，可調配如：有機系防腐劑類(陽離子活

化劑、酚類、山梨酸鹽、水楊酸鹽、乙酸酐鹽及苯甲酸鹽等)、無機系防腐劑類(使銀、銅、鋅等抗菌性金屬離子在沸石經離子交換的抗菌性沸石等)。溶解劑之例，可例舉如：多價醇類(丙三醇、山梨糖醇、乙二醇、丙二醇、二丙二醇、1,3-丁二醇、1,3-四亞甲基二醇、聚乙二醇等)、酚類(瑞香草酚(thymol)、黃樟素(safrole)、異黃樟素、丁香酚(eugenol)、異丁香酚等)、高級醇類(苯甲醇、十八烯醇、十六烷醇、硬脂醇、十六碳硬脂醇混合物、十八烷醇等)、酯系界面活性劑(去水山梨醇倍半油酸酯(sorbitan sesquioleate)、聚氧乙烯硬化蓖麻油、硬脂酸聚氧乙烯酯等)、脂肪酸酯類(肉豆蔻酸異丙酯、肉豆蔻酸十八烷酯、油酸油酯、鄰苯二甲酸二乙酯、鄰苯二甲酸二丁酯等)、(甲基)丙烯酸酯類(甲基丙烯酸胺基烷基酯共聚物等)、及有機酸類(乳酸、檸檬酸、酒石酸、順丁烯二酸、蘋果酸等)等溶解劑。

【0130】滲透增強劑之例，可例舉如：脂肪酸、脂肪酸酯(肉豆蔻酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、癸二酸二異丙酯、癸二酸二乙酯、己二酸二異丙酯、己二酸二乙酯等)、脂肪酸醯胺、脂肪醇、2-(2-乙氧基乙氧基)-乙醇、丙三醇之酯、丙三醇單月桂酯、丙二醇、聚乙二醇、不飽和聚二醇化丙三醇酯、飽和聚丙三醇酯、 α -羥酸、二甲基亞砷、癸基甲基亞砷、吡咯啉酮、水楊酸、乳酸、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、十二烷基硫酸鈉、磷脂質、油酸、油酸/2-(2-乙氧基乙氧基)-乙醇、蛋白質分解酶、N-乙醯基半胱胺酸等滲透增強劑。

【0131】再者，填充劑方面，具體而言可調配：碳酸鈣、碳酸鎂、矽酸鹽、氧化鋅、氧化鈦、硫酸鎂、硫酸鈣等；抗氧化劑，

具體而言如：二丁基羥基甲苯等。

【0132】硬化劑，可調配：聚異氰酸酯(如：Coronate L(苯亞甲基二異氰酸酯之三羥甲基丙烷加成物，日本 Polyurethane 工業公司製造)等。

【0133】再者，為增加本發明之指甲及/或皮膚用貼附劑黏著劑層中所使用之丙烯酸系黏著劑的凝集力之目的，亦可於黏著劑層中再添加各種交聯劑。交聯劑方面，可列舉多官能性異氰酸酯化合物、多官能性環氧化合物及多價金屬鹽等。具體而言，以聚異氰酸酯(如：CoronateHL(六亞甲基二異氰酸酯之三羥甲基丙烷加成物，日本 Polyurethane 工業公司製造))較佳。

【0134】再者，為使本發明之指甲及/或皮膚用貼附劑黏著劑層中所使用之聚矽氧烷系黏著劑的附著性提高之目的，亦可添加各種聚矽氧烷液。可調配之此類聚矽氧烷液係分子鏈兩末端以三甲基矽氧烷基所保護的聚二甲基矽氧烷液、二甲基矽氧烷·甲基苯基矽氧烷共聚物液、二甲基矽氧烷·甲基乙基矽氧烷共聚物液、二甲基矽氧烷·二苯基矽氧烷共聚物液、二甲基矽氧烷·甲基(2-苯基丙基)矽氧烷共聚物液、二甲基矽氧烷·甲基(2-苯基丙基)矽氧烷·甲基辛基矽氧烷共聚物液、聚氧烯改質聚二甲基矽氧烷共聚物液。

【0135】本發明貼附劑之製法

本發明貼附劑之製造方面，可將有效成分之通式(I)之化合物或其鹽、及黏著劑以及所欲之其他添加劑之混合物，塗布在適當的防黏襯墊(release liner)上，再於其上方貼合適當支持體，視須要再裁切成適當的大小，而成為最終之製品。

【0136】可在本發明之貼附劑中使用的支持體，除了對患部之在位性及貼附時容易貼附等之外，再考慮柔軟性、伸縮性以及厚度等，可視目的而適當選擇。該類支持體之例，可列舉：浸漬紙、塗料紙、道林紙、牛皮紙、日本紙及玻璃紙等紙；聚乙烯對苯二甲酸酯、聚酯膜、聚乙烯膜、聚丙烯膜、聚氯乙烯膜、聚碳酸酯膜、聚胺甲酸乙酯膜及賽璐玢膜等塑料膜；發泡體；包含聚酯纖維、聚乙烯纖維及聚丙烯纖維等之不織布、紡織布及編織布等布之基材；此類物種之積層體等。

【0137】使用之支持體的厚度，以 $1\ \mu\text{m}$ 至 $200\ \mu\text{m}$ 為佳，以 $10\ \mu\text{m}$ 至 $100\ \mu\text{m}$ 更佳，以 20 至 $50\ \mu\text{m}$ 又更佳。

【0138】本發明之貼附劑中可使用的防黏襯墊，考慮到自黏著劑層之剝離性、透氣性、透水性以及柔軟性等方面，可依目的適當地選擇。以使用包含聚乙烯、聚丙烯及聚酯等高分子材料之厚度 10 至 $200\ \mu\text{m}$ 左右之膜，而為提高其剝離性，膜表面亦可經過聚矽氧烷處理或碳氟化合物處理而使用。當中，以使用單面經過聚矽氧烷處理而厚度為 $75\ \mu\text{m}$ 之聚乙烯對苯二甲酸酯膜較佳。

【0139】本發明之貼附劑之製造方面，可適用一般製造貼附劑之方法。具體而言，可列舉以下所述之製造方法。

【0140】在使用丙烯酸系黏著劑時，先將丙烯酸系黏著劑以例如前述之溶液聚合法合成，再使用所得的丙烯酸系黏著劑之溶液，以溶液塗布法製造貼附劑。

【0141】溶液塗布法中，首先，將所調製之丙烯酸系黏著劑之溶液及通式(I)之化合物或其鹽、及所欲之再添加之滲透增強劑、溶解劑、防腐劑、交聯劑之其他添加劑調製成溶液。於該溶

液中，亦可添加作為稀釋劑之有機溶劑而調製成適當之濃度。

【0142】當中所使用的有機溶劑，可列舉正己烷、甲苯、乙酸乙酯、丙酮、甲基乙基酮等。在添加此類有機溶劑作為稀釋劑時，可使用此類有機溶劑，調製成包含丙烯酸系黏著劑及通式(I)之化合物或其鹽的溶液，係相對於溶液之全體質量，以 10 至 50 質量%為佳，以 20 至 40 質量%更佳。

【0143】該溶液中所調配的通式(I)之化合物或其鹽之量，可視通式(I)化合物之種類、最終所得貼附劑中通式(I)化合物所欲之調配量、丙烯酸系黏著劑之量而適當地決定。

【0144】滲透增強劑、溶解劑、防腐劑、交聯劑之其他添加劑的量，可視各成分之量，而適當地決定。

【0145】其次，攪拌含有各成分的上述溶液(稀釋液)，使各成分均一溶解、分散。如此操作所得的溶液係使用刀式塗布機、缺角輪塗布機(comma coater)、或逆向塗布機等塗布機，均一塗布在例如防黏襯墊(經過聚矽氧烷處理的聚乙烯對苯二甲酸酯等)上。上述溶液之塗布量，可依照目的之黏著劑層的厚度、所使用之黏著劑的種類、通式(I)化合物之種類、及其量而適當地決定。例如，在含有丙烯酸系黏著劑相對於溶液全體之質量為 30 質量%，而通式(I)化合物相對於溶液全體之質量為 3.5 質量%之溶液時，以塗布成厚度 10 至 300 μm 為佳，以 20 至 200 μm 更佳。

【0146】塗布後，保持於約 40°C 至 130°C 的溫度之乾熱環境下約 30 秒至 10 分鐘，使有機溶劑揮發。可依照所使用的有機溶劑之種類及所塗布的黏著劑之厚度選擇適當的乾燥條件。

【0147】藉由將支持體積層於以前述方法所得之黏著劑層的

表面上，可得到貼附劑。視支持體的種類，亦可在支持體上形成黏著劑層之後，於黏著劑層表面積層防黏襯墊。

實施例

【0148】以下，係舉實施例，更詳細說明本發明，惟本發明，並不限定於此等實施例。又，實施例中，「%」、「份」，各意指「質量%」、「質量份」。再者，實施例中所表示之「室溫」一般為約 1°C 至約 40°C。

【0149】1.通式(I)化合物之製造

製造例 1 2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)酚

a)1-(2-甲氧基苯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑

先將 2-甲氧基苯基肼鹽酸鹽 3.50g 溶於乙醇 60mL 中，再加入乙醯丙酮 2.06mL 並加熱循環 1 小時。之後於反應混合物中加入水 150mL，並以飽和碳酸鈉水溶液中和，再以乙酸乙酯 150mL 萃取。其有機層經過脫水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾去除溶劑，並經過矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=2：1)精製，即可得標題化合物 3.88g。

¹H-NMR (CDCl₃); δ (ppm) 2.08 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.78 (3H, s), 5.95 (1H, s), 6.98-7.03 (2H, m), 7.29-7.32 (1H, m), 7.34-7.39 (1H, m).

MS (ESI); *m/z* 203 (M+H)⁺

【0150】b)2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)酚

先將 1-(2-甲氧基苯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑 3.88g 溶於二氯甲烷 40mL 中，再加入三溴化硼之 1M 二氯甲烷溶液 32mL 並於室溫下攪拌 1.5 小時。之後於反應混合物中加入水 150mL，並以 1N-氫氧化鈉中和，再以乙酸乙酯 150mL 萃取。其有機層再經過脫水

硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾去除溶劑，並經過矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=3：1)精製，即可得標題化合物 2.83g。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 2.29 (3H, s), 2.38 (3H, s), 6.02 (1H, s), 6.87-6.91 (1H, m), 7.06-7.09 (1H, m), 7.16-7.20 (1H, m).

MS (ESI); m/z 189 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0151】製造例 2 2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-4-氟酚

a) 2-胺基-4-氟酚

先將 4-氟-2-硝基酚 300mg 溶於乙醇 3mL 中，再加入 10%鈀/碳 120mg，並於氫氣氣體、室溫下攪拌 1 小時。在過濾出不溶物之後，該濾液再於減壓下蒸餾去除溶劑，即可得標題化合物 211mg。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$); δ (ppm) 4.80 (2H, s), 6.09-6.14 (1H, m), 6.34-6.37 (1H, m), 6.53-6.57 (1H, m), 8.93 (1H, s).

MS (FAB); m/z 128 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0152】 b) 2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-4-氟酚

先在 2-胺基-4-氟酚 100mg 中加入 5N-鹽酸 0.8mL，再於 0°C 下滴入以亞硝酸鈉 65mg 溶於水 0.2mL 中之溶液，並攪拌 30 分鐘。其次，再於 0°C 下滴入以氯化亞錫 249mg 溶於 5N-鹽酸 0.46mL 中之溶液，再以 0°C 下 30 分鐘、其次以室溫下 2 小時攪拌。於減壓下蒸餾去除溶劑，並加入乙醇 2.5mL 及乙醯丙酮 81 μL 並加熱循環 4 小時。再於反應混合物中加入水 50mL，並以飽和碳酸氫鈉溶液中和，再以乙酸乙酯 50mL 萃取。其有機層經過脫水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾去除溶劑，並經過矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=2：1)精製，即可得標題化合物 20.6mg。

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

【0153】製造例 3 2-(1H-吡唑-1-基)酚

a) 1-(2-甲氧基苯基)-1H-吡唑

先將 2-甲氧基苯基肼鹽酸鹽 200mg 溶於乙醇 5mL 中，再加入丙二醛雙(二甲基乙醛)189 μL 並加熱循環 2 小時。之後於反應混合物中加入水 50mL，並以飽和碳酸鈉水溶液中中和，再以乙酸乙酯 60mL 萃取。其有機層經過脫水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾去除溶劑，即可得標題化合物 179.4mg。

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

【0154】b) 2-(1H-吡唑-1-基)酚

將 1-(2-甲氧基苯基)-1H-吡唑 178mg 以與製造例 1b)同樣的方法操作可得標題化合物 121mg。

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

【0155】製造例 4 2-(5-羥基-3-甲基-1H-吡唑-1-基)酚

a) 5-羥基-1-(2-甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡唑

將 2-甲氧基苯基肼鹽酸鹽 150mg 及乙醯基乙酸甲酯 93 μL 以

與製造例 1a)同樣的方法操作可得標題化合物 55.1mg。

¹H-NMR (CDCl₃); δ (ppm) 2.11 (3H, s), 3.76 (3H, s), 6.88-6.94 (3H, m), 7.19-7.34 (2H, m).

MS (ESI); m/z 204 (M+H)⁺

【0156】 b)2-(5-羥基-3-甲基-1H-吡啶-1-基)酚

將 5-羥基-1-(2-甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶 52mg 以與製造例 1b)同樣的方法操作可得標題化合物 32.4mg。

¹H-NMR (CDCl₃); δ (ppm) 2.17 (3H, s), 5.30 (1H, s), 6.88-6.95 (2H, m), 7.15 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.37 (1H, d, $J=7.6$ Hz).

MS (FAB); m/z 191 (M+H)⁺

【0157】 製造例 5 2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡啶-1-基)酚

a)1-(2-甲氧基苯基)-5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡啶

先將 2-甲氧基苯基胍鹽酸鹽 300mg 溶於 2-甲氧基乙醇 1.3mL 中，再加入乙酸 2.5mL 及 1,1,1-三氟-2,4-戊烷二酮 208 μ L 並加熱循環 1 小時 40 分鐘。之後於減壓下蒸餾去除溶劑，並加入乙酸乙酯 50mL，使經過飽和碳酸氫鈉溶液 50mL、及飽和食鹽水 50mL 洗淨的有機層以脫水硫酸鎂乾燥，於減壓下蒸餾去除溶劑，即可得標題化合物 485.6mg。

¹H-NMR (CDCl₃); δ (ppm) 2.14 (3H, s), 3.78 (3H, s), 6.40 (1H, s), 7.00-7.07 (2H, m), 7.31-7.33 (1H, m), 7.41-7.45 (1H, m).

MS (ESI); m/z 257 (M+H)⁺

【0158】 b)2-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)酚

將 1-(2-甲氧基苯基)-5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡啶以與製造例 1b)同樣的方法操作可得標題化合物 320.1mg。

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

MS (FAB); m/z 243 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0159】製造例 6 2-(3,5-雙三氟甲基-1H-吡啶-1-基)酚

a)1-(2-甲氧基苯基)-3,5-雙三氟甲基-1H-吡啶

將 2-甲氧基苯基胼鹽酸鹽 300mg 及六氟乙醯丙酮 243 μL 以與製造例 5a)同樣的方法操作可得標題化合物。

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

MS (ESI); m/z 311 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0160】b)2-(3,5-雙三氟甲基-1H-吡啶-1-基)酚

將 a)中所得之 1-(2-甲氧基苯基)-3,5-雙三氟甲基-1H-吡啶以與製造例 1b)同樣的方法操作可得標題化合物 455.6mg。

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

MS (FAB); m/z 297 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0161】製造例 7 2-(3-甲基-1H-吡啶-1-基)酚

a)1-(2-甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶

將 2-甲氧基苯基胼鹽酸鹽 200mg 及 4,4-二甲氧基丁烷-2-酮 151 μL 以與製造例 1a)同樣的方法操作可得標題化合物 115.1mg。

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

【0162】 b)2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)酚

將 1-(2-甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡唑 115mg 以與製造例 1b)同樣的方法操作可得標題化合物 76mg。

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

【0163】 製造例 8 2-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)酚

a)1-(2-甲氧基苯基)-5-甲基-1H-吡唑

將 2-甲氧基苯基胼鹽酸鹽 200mg 及 4,4-二甲氧基丁烷-2-酮 151 μL 以與製造例 1a)同樣的方法操作可得標題化合物 70mg。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 2.07 (3H, s), 3.71 (3H, s), 6.09 (1H, s), 6.94-6.99 (2H, m), 7.24-7.26 (1H, m), 7.31-7.35 (1H, m), 7.52 (1H, s).

MS (FAB); m/z 189 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0164】 b)2-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)酚

將 1-(2-甲氧基苯基)-5-甲基-1H-吡唑 69mg 以與製造例 1b)同樣的方法操作可得標題化合物 45.5mg。

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

【0165】 製造例 9 2-(3,4,5-三甲基-1H-吡唑-1-基)酚

a)1-(2-甲氧基苯基)-3,4,5-三甲基-1H-吡唑

先將 2-甲氧基苯基胼鹽酸鹽 200mg 溶於乙醇 4mL 中，再加入

3-甲基-2,4-戊烷二酮 134 μ L 並加熱循環 3 小時。之後於反應混合物中加入水 50mL，並以飽和碳酸鈉溶液中中和，再以乙酸乙酯 60mL 萃取。其有機層經過脫水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾去除溶劑，即可得標題化合物 209.8mg。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 1.98 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.80 (3H, s), 6.99-7.04 (2H, m), 7.29-7.31 (1H, m), 7.34-7.39 (1H, m).

MS (FAB); m/z 217 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0166】 b)2-(3,4,5-三甲基-1H-吡啶-1-基)酚

將 1-(2-甲氧基苯基)-3,4,5-三甲基-1H-吡啶 209mg 以與製造例 1b)同樣的方法操作可得標題化合物 104mg。

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

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

【0167】 製造例 10 2-(5-胺基-3-第三丁基-1H-吡啶-1-基)酚

a)3-第三丁基-1-(2-甲氧基苯基)-1H-吡啶-5-胺

將 2-甲氧基苯基胼鹽酸鹽 300mg 及 4,4-二甲基-3-酮基戊腓 215mg 及乙酸 40 μ L 以與製造例 1a)同樣的方法操作可得標題化合物 310.3mg。

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

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

【0168】 b)2-(5-胺基-3-第三丁基-1H-吡啶-1-基)酚

將 3-第三丁基-1-(2-甲氧基苯基)-1H-吡啶-5-胺 100mg 以與製

造例 1b)同樣的方法操作可得標題化合物 66.2mg。

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

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

【0169】製造例 11 4-氯-2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)酚

a)1-(5-氯-2-甲氧基苯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑

將 5-氯-2-甲氧基苯胺鹽酸鹽 388mg 以與製造例 2b)同樣的方法操作可得標題化合物 104.8mg。

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

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

【0170】b)4-氯-2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)酚

將 1-(5-氯-2-甲氧基苯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑 104.8mg 以與製造例 1b)同樣的方法操作可得標題化合物 67.3mg。

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

【0171】製造例 12 2-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)酚

a)1-(3-氯-2-甲氧基苯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑

將 3-氯鄰甲氧苯胺(anisidine)158mg 以與製造例 2b)同樣的方法操作可得標題化合物 30.6mg。

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

m).

MS (ESI); m/z 236 (M+H)⁺

【0172】 b)2-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)酚

將 1-(3-氯-2-甲氧基苯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑 63.4mg 以與製造例 1b)同樣的方法操作可得標題化合物 27.4mg。

¹H-NMR (CDCl₃); δ (ppm) 2.30 (3H, s), 2.40 (3H, s), 6.05 (1H, s), 6.86 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.13-7.15 (1H, m), 7.26-7.31 (1H, m), 10.66 (1H, s).

MS (FAB); m/z 223 (M+H)⁺

【0173】 製造例 13 2-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)酚

a)4-氯-1(2-甲氧基苯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑

將 2-甲氧基苯基胼鹽酸鹽 174.6mg、及 3-氯戊烷-2,4-二酮 114 μ L, 以與製造例 1a)同樣的方法操作可得標題化合物 193.9mg。

¹H-NMR (CDCl₃); δ (ppm) 2.09 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.81 (3H, s), 7.00-7.06 (2H, m), 7.30 (1H, dd, $J=1.6, 7.6$ Hz), 7.38-7.43 (1H, m).

MS (FAB); m/z 237 (M+H)⁺

【0174】 b)2-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)酚

將 4-氯-1-(2-甲氧基苯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑 193mg 以與製造例 1b)同樣的方法操作可得標題化合物 151.9mg。

¹H-NMR (CDCl₃); δ (ppm) 2.30 (3H, s), 2.37 (3H, s), 6.91-6.95 (1H, m), 7.09 (1H, dd, $J=1.6, 8.0$ Hz), 7.17 (1H, dd, $J=1.6, 8.0$ Hz), 7.21-7.25 (1H, m), 9.23 (1H, s).

MS (FAB); m/z 223 (M+H)⁺

【0175】 製造例 14 2-(3,5-二乙基-1H-吡唑-1-基)酚

a)3,5-二乙基-1-(2-甲氧基苯基)-1H-吡啶

將 2-甲氧基苯基肼鹽酸鹽 174.6mg、及 3,5-庚烷二酮 135.5 μ L，以與製造例 1a)同樣的方法操作可得標題化合物 209.8mg。

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

MS (FAB); m/z 231 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0176】 b)2-(3,5-二乙基-1H-吡啶-1-基)酚

將 3,5-二乙基-1-(2-甲氧基苯基)-1H-吡啶 207mg 以與製造例 1b)同樣的方法操作可得標題化合物 159.2mg。

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

MS (FAB); m/z 217 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0177】 製造例 15 3-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)苯-1,2-二醇

a)1-(2,3-二甲氧基苯基)-3,5-二甲基-1H-吡啶

將 2,3-二甲氧基苯胺 306mg 以與製造例 2b)同樣的方法操作可得標題化合物 189mg。

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

MS (FAB); m/z 233 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0178】 b)3-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)苯-1,2-二醇

將 1-(2,3-二甲氧基苯基)-3,5-二甲基-1H-吡啶 186mg 以與製造例 1b)同樣的方法操作可得標題化合物 28.9mg。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 2.26 (3H, s), 2.38 (3H, s), 5.99 (1H, s), 6.75-6.85 (3H, m).

MS (FAB); m/z 205 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0179】製造例 16 2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)苯-1,4-二醇

a)1-(2,5-二甲氧基苯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑

將 2,5-二甲氧基苯胺 306mg 以與製造例 2b)同樣的方法操作可得標題化合物 260.3mg。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 2.11 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.78 (3H, s), 5.96 (1H, s), 6.91-6.93 (3H, m).

【0180】b)2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)苯-1,4-二醇

將 1-(2,5-二甲氧基苯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑 260.3mg 以與製造例 1b)同樣的方法操作可得標題化合物 162.6mg。

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

【0181】製造例 17 2-(4-乙基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)酚

a)4-乙基-1-(2-甲氧基苯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑

將 2-甲氧基苯基胼鹽酸鹽 200mg、及 3-乙基-2,4-戊烷二酮 155 μL 以與製造例 1a)同樣的方法操作可得標題化合物 236.6mg。

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

【0182】 b)2-(4-乙基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)酚

將 4-乙基-1-(2-甲氧基苯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑 232mg 以與製造例 1b)同樣的方法操作可得標題化合物 196.2mg。

¹H-NMR (CDCl₃); δ (ppm) 1.12 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 2.27 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.43 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 6.88-6.92 (1H, m), 7.08-7.10 (1H, m), 7.06-7.19 (2H, m), 9.90 (1H, s).

MS (FAB); m/z 217 (M+H)⁺

【0183】 製造例 18 5-氟-2-(3,4,5-三甲基-1H-吡唑-1-基)酚

將 2-胺基-5-氟酚 201.2mg 及 3-甲基-2,4-戊烷二酮 184 μ L 以與製造例 1b)同樣的方法操作可得標題化合物 114.7mg。

¹H-NMR (CDCl₃); δ (ppm) 1.99 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.28 (3H, s), 6.59-6.64 (1H, m), 6.78-6.81 (1H, m), 7.10-7.14 (1H, m).

MS (ESI); m/z 221 (M+H)⁺

【0184】 製造例 19 2-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)苯-1,4-二醇**a)4-氯-1-(2,5-二甲氧基苯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑**

將 2,5-二甲氧基苯胺 306mg 及 3-氯戊烷-2,4-二酮 228 μ L 以與製造例 2b)同樣的方法操作可得標題化合物 333.7mg。

¹H-NMR (CDCl₃); δ (ppm) 2.10 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.78 (3H, s), 6.94-6.97 (2H, m), 7.26 (1H, s).

MS (FAB); m/z 267 (M+H)⁺

【0185】 b)2-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)苯-1,4-二醇

將 4-氯-1-(2,5-二甲氧基苯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑 329mg 以與製造例 1b)同樣的方法操作可得標題化合物 184.8mg。

¹H-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)⁺

【0186】製造例 20 4-氟-2-(3,4,5-三甲基-1H-吡唑-1-基)酚

將 2-胺基-4-氟酚 111mg 及 3-甲基-2,4-戊烷二酮 102 μL 以與製造例 2b)同樣的方法操作可得標題化合物 84.8mg。

¹H-NMR (CDCl₃); δ (ppm) 1.99 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.34 (3H, s), 6.87-6.95 (2H, m), 7.00-7.03 (1H, m), 9.90 (1H, s).

MS (FAB); m/z 221 (M+H)⁺

【0187】製造例 21 2-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-5-氟酚

將 2-胺基-5-氟酚 100mg 及 3-氯戊烷-2,4-二酮 90 μL 以與製造例 2b)同樣的方法操作可得標題化合物 62mg。

¹H-NMR (CDCl₃); δ (ppm) 2.29 (3H, s), 2.35 (3H, s), 6.62-6.67 (1H, m), 6.78-6.81 (1H, m), 7.10-7.14 (1H, m), 9.44 (1H, s).

MS (FAB); m/z 241 (M+H)⁺

【0188】製造例 22 1-(2-羥基苯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯
a)1-(2-甲氧基苯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯

將 2-甲氧基苯基肼鹽酸鹽 175mg、及 2-乙醯基-3-酮基丁酸乙酯 156 μL ，以與製造例 1a)同樣的方法操作可得標題化合物 82.6mg。

¹H-NMR (CDCl₃); δ (ppm) 1.38 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.33 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.80 (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 (M+H)⁺

【0189】 b)1-(2-羥基苯基)-3,5-二甲基-1H-吡啶-4-羧酸乙酯

將 1-(2-甲氧基苯基)-3,5-二甲基-1H-吡啶-4-羧酸乙酯 82mg 以與製造例 1b)同樣的方法操作可得標題化合物 21mg。

¹H-NMR (CDCl₃); δ (ppm) 1.39 (3H, t, *J*=7.2Hz), 2.50 (3H, s), 2.61 (3H, s), 4.34 (2H, q, *J*=7.2Hz), 6.96 (1H, t, *J*=8.4Hz), 7.10 (1H, d, *J*=8.4Hz), 7.17 (1H, d, *J*=8.4Hz), 7.26-7.30 (1H, m), 8.76 (1H, s).

MS (FAB); *m/z* 261 (M+H)⁺

【0190】 製造例 23 3-(1-(2-羥基苯基)-3,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)丙酸甲酯

a)3-(1-(2-甲氧基苯基)-3,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)丙酸甲酯

將 2-甲氧基苯基肼鹽酸鹽 174.6mg、及 4-乙醯基-5-酮基己酸甲酯 175 μL，以與製造例 1a)同樣的方法操作可得標題化合物 96mg。

¹H-NMR (CDCl₃); δ (ppm) 2.04 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.49-2.54 (2H, m), 2.74-2.78 (2H, m), 3.68 (3H, s), 3.79 (3H, s), 6.99-7.02 (2H, m), 7.28-7.31 (1H, m), 7.35-7.39 (1H, m).

MS (FAB); *m/z* 289 (M+H)⁺

【0191】 b)3-(1-(2-羥基苯基)-3,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)丙酸甲酯

將 3-(1-(2-甲氧基苯基)-3,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)丙烷酸甲酯 96mg 以與製造例 1b)同樣的方法操作可得標題化合物 36.8mg。

¹H-NMR (CDCl₃); δ (ppm) 2.28 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.51 (2H, t, *J*=8.0Hz), 2.77 (2H, t, *J*=8.0Hz), 3.69 (3H, s), 6.91 (1H, t, *J*=6.8Hz), 7.08-7.10 (1H, m), 7.17-7.26 (2H, m), 9.73 (1H, s).

MS (ESI); *m/z* 275 (M+H)⁺

【0192】製造例 24 2-(4-丁基-3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)酚

a)4-丁基-1-(2-甲氧基苯基)-3,5-二甲基-1H-吡啶

將 2-甲氧基苯基胼鹽酸鹽 175mg、及 3-正丁基-2,4-戊烷二酮 168 μ L 以與製造例 1a)同樣的方法操作可得標題化合物 273mg。

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

MS (FAB); m/z 259 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0193】b)2-(4-丁基-3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)酚

將 4-丁基-1-(2-甲氧基苯基)-3,5-二甲基-1H-吡啶 273mg 以與製造例 1b)同樣的方法操作可得標題化合物 208.8mg。

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

MS (FAB); m/z 245 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0194】製造例 25 2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-5-氟酚

a)2-胺基-5-氟酚

將 5-氟-2-硝基酚 314mg 以與製造例 2a)同樣的方法操作可得標題化合物 252.5mg。

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

【0195】b)2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-5-氟酚

將 2-胺基-5-氟酚 150mg 以與製造例 2b)同樣的方法操作可得

標題化合物 89.6mg。

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

MS (ESI); m/z 207 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0196】製造例 26 5-氯-2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)酚

將 2-胺基-5-氟酚 287mg 以與製造例 2b)同樣的方法操作可得標題化合物 168.8mg。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 2.30 (3H, s), 2.40 (3H, s), 6.05 (1H, s), 6.87-6.90 (1H, m), 7.10-7.14 (2H, m), 10.23 (1H, s).

MS (FAB); m/z 223 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0197】製造例 27 2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-3-硝基酚

將 2-胺基-3-硝基酚 308mg 以與製造例 2b)同樣的方法操作可得標題化合物 75.4mg。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD); δ (ppm) 2.14 (3H, s), 2.19 (3H, s), 6.04 (1H, s), 7.27 (1H, dd, $J=1.6, 7.6\text{Hz}$), 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0198】製造例 28 2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-5-硝基酚

將 2-胺基-5-硝基酚 308mg 以與製造例 2b)同樣的方法操作可得標題化合物 101mg。

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

【0199】製造例 29 3-(1-(2-羥基苯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)丙

酸

先將 3-(1-(2-羥基苯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)丙酸甲酯 29.9mg 溶於甲醇 0.6mL 中，再加入 1N-氫氧化鈉 0.29mL 並於室溫下攪拌 3.5 小時。之後於該反應混合物中加入水 20mL，並以 1N-鹽酸中和，再以乙酸乙酯 20mL 萃取。其有機層經過脫水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾去除溶劑，即可得標題化合物 7.5mg。

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

【0200】製造例 30 5-氯-2-(3,4,5-三甲基-1H-吡唑-1-基)酚

將 2-胺基-5-氯酚 287mg 及 3-甲基-2,4-戊烷二酮 233 μL 以與製造例 2b)同樣的方法操作可得標題化合物 152mg。

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

MS (FAB); m/z 227 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0201】製造例 31 5-胺基-2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)酚

先將 2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-5-硝基酚 86mg 溶於乙醇 1.7mL 中，再加入 10%鈰/碳 43mg，並於氫氣氣體、室溫下攪拌 45 分鐘。在過濾出不溶物之後，於減壓下蒸餾去除溶劑，即可得標題化合物 30.4mg。

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

MS (FAB); m/z 204 ($M+H$)⁺

【0202】製造例 32 5-硝基-2-(3,4,5-三甲基-1H-吡啶-1-基)酚

將 2-胺基-5-硝基酚 308mg 及 3-甲基-2,4-戊烷二酮 233 μ L，以與製造例 2b)同樣的方法操作可得標題化合物 289.5mg。

¹H-NMR (CDCl₃); δ (ppm) 2.02 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.40 (3H, s), 7.33 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.79 (1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 7.94 (1H, d, $J=2.4$ Hz).

MS (FAB); m/z 248 ($M+H$)⁺

【0203】製造例 33 4-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)苯-1,3-二醇

a)2,4-二甲氧基苯基硼酸

先將 1-溴-2,4-二甲氧基苯 576 μ L 溶於四氫呋喃 5.8mL 中，於氬氣、-78℃下滴入正丁烷鋰 1.6mol/L 之己烷溶液 3mL。其次，再加入硼酸三異丙酯 1.1mL，於-78℃下攪拌 40 分鐘後，再於室溫下攪拌 2 小時。之後於反應混合物中加入水 40mL 及 5N-鹽酸 1mL，並以乙酸乙酯 50mL 萃取。其有機層經過脫水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾去除溶劑，並經過矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=2：1)精製，即可得標題化合物 610.2mg。

¹H-NMR (CDCl₃); δ (ppm) 3.85 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.81 (2H, s), 6.46 (1H, s), 6.56 (1H, dd, $J=2.0, 8.4$ Hz), 7.77 (1H, d, $J=8.4$ Hz).

【0204】b)1-(2,4-二甲氧基苯基)-3,5-二甲基-1H-吡啶

先將 2,4-二甲氧基苯基硼酸 610.2mg 溶於二氯甲烷 6mL 中，並加入 3,5-二甲基吡啶 387mg、乙酸銅(II)730mg 及吡啶 948 μ L，並於室溫下攪拌一夜。之後於反應混合物中加入水 60mL，並以乙酸乙酯 60mL 萃取。其有機層經過脫水硫酸鎂乾燥後，於減壓下

蒸餾去除溶劑，並經過矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=3：2)精製，即可得標題化合物 81.7mg。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 2.07 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.85 (3H, s), 5.94 (1H, s), 6.52-6.54 (2H, m), 7.22-7.24 (1H, m).

MS (FAB); m/z 233 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0205】 c)4-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)苯-1,3-二醇

先將 1-(2,4-二甲氧基苯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑 118.4mg 溶於二氯甲烷 2.3mL 中，再加入三溴化硼 1M 二氯甲烷溶液 1.7mL 並於室溫下攪拌 1 小時。之後於反應混合物中加入水 30mL，並以 1N-氫氧化鈉中和，再以乙酸乙酯 50mL 萃取。其有機層經過脫水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾去除溶劑，並以分離用薄層矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=1：2)精製即可得標題化合物 71.7mg。

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

MS (ESI); m/z 205 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0206】 製造例 34 5-胺基-2-(3,4,5-三甲基-1H-吡唑-1-基)酚

將 5-硝基-2-(3,4,5-三甲基-1H-吡唑-1-基)酚 200mg 以與製造例 31 同樣的方法操作，可得標題化合物 118.4mg。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 1.97 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.70 (2H, s), 6.22 (1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0207】 製造例 35 4-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-3-羥基苯羧酸甲酯

將 4-胺基-3-羥基苯羧酸甲酯 334mg 以與製造例 2b)同樣的方法操作可得標題化合物 239.4mg。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 2.31 (3H, s), 2.45 (3H, s), 3.92 (3H, s), 6.08 (1H, s), 7.26-7.29 (1H, m), 7.60 (1H, dd, $J=1.6, 8.0\text{Hz}$), 7.76 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$).

MS (ESI); m/z 247 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0208】製造例 36 3-胺基-2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)酚

將 2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-3-硝基酚 56.6mg 以與製造例 31 同樣的方法操作，可得標題化合物 38.9mg。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 2.14 (3H, s), 2.25 (3H, s), 3.57 (2H, s), 6.02 (1H, s), 6.32-6.37 (2H, m), 7.02 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$).

MS (FAB); m/z 204 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0209】製造例 37 4-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-3-羥基苯羧酸

先將 4-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-3-羥基苯羧酸甲酯 100mg 溶於甲醇 1mL 中，再加入 1N-氫氧化鈉 1.6mL 並於室溫下攪拌 3.5 小時。於反應混合物中加入水 20mL，並以 1N-鹽酸中和，再以乙酸乙酯 20mL 萃取。其有機層經過脫水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾去除溶劑，即可得標題化合物 40.8mg。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD); 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0210】製造例 38 4-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-3-羥基-N,N-二甲基苯甲醯胺

先將 4-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-3-羥基苯羧酸 36mg 溶於二甲基甲醯胺 0.4mL 中，再加入 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二醯亞胺鹽酸鹽 36mg、1-羥基苯并三唑 25mg、二甲基胺(2.0M THF 溶液)93 μ L 並於室溫下攪拌 4 小時。於反應混合物中加入水 10mL，並以乙酸乙酯 15mL 萃取。其有機層經過脫水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾去除溶劑，並以分離用薄層矽膠管柱層析(乙酸乙酯)精製即可得標題化合物 11.4mg。

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

MS (ESI); m/z 259 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0211】製造例 39 4-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-3-羥基苯甲醯胺

將 4-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-3-羥基苯羧酸 73.1mg 及氨水 38 μ L 以與製造例 38 同樣的方法操作，可得標題化合物 34.3mg。

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

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

【0212】製造例 40 3-羥基-4-(3,4,5-三甲基-1H-吡啶-1-基)苯羧酸
a)3-羥基-4-(3,4,5-三甲基-1H-吡啶-1-基)苯羧酸甲酯

將 4-胺基-3-羥基苯羧酸甲酯 167mg 及 3-甲基-2,4-戊烷二酮 116 μ L 以與製造例 2b)同樣的方法操作可得標題化合物 110.4mg。

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

(1H, s).

MS (ESI); m/z 261 (M+H)⁺

【0213】 b)3-羥基-4-(3,4,5-三甲基-1H-吡啶-1-基)苯羧酸

將 3-羥基-4-(3,4,5-三甲基-1H-吡啶-1-基)苯羧酸甲酯 110mg 以與製造例 37 同樣的方法操作，可得標題化合物 68.7mg。

¹H-NMR (CD₃OD); δ (ppm) 1.99 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.20 (3H, s), 7.28(1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.59(1H, dd, $J=2.0, 8.0$ Hz), 7.63(1H, d, $J=2.0$ Hz).

MS (ESI); m/z 247 (M+H)⁺

【0214】 製造例 41 3-羥基-4-(3,4,5-三甲基-1H-吡啶-1-基)苯甲醯胺

將 3-羥基-4-(3,4,5-三甲基-1H-吡啶-1-基)苯羧酸 65mg 及氨水 32 μ L 以與製造例 38 同樣的方法操作，可得標題化合物 33.3mg。

¹H-NMR (CD₃OD); δ (ppm) 1.99 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.19 (3H, s), 7.27(1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.40(1H, dd, $J=2.0, 8.0$ Hz), 7.57(1H, d, $J=2.0$ Hz).

MS (ESI); m/z 246 (M+H)⁺

【0215】 製造例 42 4-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-3-羥基苯甲醯胺

a)4-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-3-羥基苯甲酸甲酯

將 4-氨基-3-羥基苯甲酸甲酯 167mg 及 3-氯戊烷-2,4-二酮 114 μ L 以與製造例 2b)同樣的方法操作可得標題化合物 69.1mg。

¹H-NMR (CDCl₃); δ (ppm) 2.32 (3H, s), 2.42 (3H, s), 3.93 (3H, s), 7.24-7.26 (1H, m), 7.60-7.66 (1H, m), 7.77 (1H, s).

【0216】 b)4-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-3-羥基苯甲酸

將 4-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-3-羥基苯甲酸甲酯 69.1mg 以與製造例 37 同樣的方法操作，可得標題化合物 39.2mg。

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

MS (ESI); m/z 267 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0217】 c)4-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-3-羥基苯甲醯胺

將 4-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-3-羥基苯甲酸 37.9mg 及氨水 17 μL 以與製造例 38 同樣的方法操作，可得標題化合物 12.3mg。

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

MS (ESI); m/z 266 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0218】 製造例 43 2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)苯-1,3-二醇

a)2-胺基苯-1,3-二醇

先將 2-硝基間苯二酚 465mg 溶於乙醇 9.3mL 中，再加入 10% 鈀/碳 230mg，並於氫氣氣體、室溫下攪拌 1 小時。在過濾出不溶物之後，於減壓下蒸餾去除溶劑，即可得標題化合物 338.5mg。

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

MS (ESI); m/z 126 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0219】 b)2-胺基-1,3-伸苯基雙(4-甲基苯磺酸)酯

先將 2-胺基苯-1,3-二醇 100mg 溶於二氯甲烷 2mL 中，並加入三乙胺 234 μL 及對甲苯磺醯氯 320mg，並於室溫下攪拌 1.5 小時。於反應混合物中加入水 20mL，並以乙酸乙酯 20mL 萃取。其有機層經過脫水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾去除溶劑，並經過矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=4：1)精製即可得標題化合物 278.1mg。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($M+H$)⁺

【0220】 c) 4-甲基苯磺酸-2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-3-羥基苯酯

先在雙(4-甲基苯磺酸)-2-胺基-1,3-伸苯酯 278mg 中加入 5N-鹽酸 0.64mL，於 0℃ 下滴入亞硝酸鈉 58mg 溶於水 0.4mL 之溶液，並攪拌 30 分鐘。其次，再於 0℃ 下滴入以氯化亞錫 289mg 溶於 5N-鹽酸 0.32mL 之溶液，並攪拌 1 小時。之後在減壓下蒸餾去除溶劑，再加入乙醇 1.3mL 及乙醯丙酮 66 μL ，並加熱循環 2 小時。於反應混合物中加入水 50mL，並以飽和碳酸氫鈉溶液中中和，再以乙酸乙酯 50mL 萃取。其有機層經過脫水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾去除溶劑，並經過矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=4：1 至 1：1)精製即可得標題化合物 62.9mg。

¹H-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 ($M+H$)⁺

【0221】 d) 2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)苯-1,3-二醇

先在 4-甲基苯磺酸-2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-3-羥基苯酯 62mg 中加入以氫氧化鉀 97mg 溶於乙醇 1.5mL 及水 1.5mL 之溶液中，並加熱循環 3.5 小時。之後於反應混合物中加入水 20mL，並以乙酸乙酯 20mL 萃取。其有機層經過脫水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾去除溶劑，並經過分離用薄層矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=1：1)精製，即可得標題化合物 20.8mg。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 2.15 (3H, s), 2.16 (3H, s), 5.98 (1H, s), 6.45 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.00 (1H, t, $J=8.4\text{Hz}$).

MS (ESI); m/z 205 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0222】製造例 44 2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-5-甲基酚
a)4-甲基苯磺酸-2-胺基-5-甲基苯酯

先將 2-胺基-5-甲基酚 400mg 溶於二氯甲烷 6.5mL 中，並加入三乙胺 476 μL 及對甲苯磺醯氯 619mg，並於室溫下攪拌 1 小時。之後於反應混合物中加入水 60mL，並以乙酸乙酯 60mL 萃取。其有機層經過脫水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾去除溶劑，並經過矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=3：1)精製即可得標題化合物 730.1mg。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 2.15 (3H, s), 2.46 (3H, s), 3.63 (2H, brs), 6.61-6.63 (1H, m), 6.67 (1H, s), 6.82-6.85 (1H, m), 6.33 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.78 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

MS (ESI); m/z 278 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0223】b)4-甲基苯磺酸-2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-5-甲基苯酯

先在 4-甲基苯磺酸-2-胺基-5-甲基苯酯 453mg 中加入 5N-鹽酸 1.6mL，再於 0°C 下滴入以亞硝酸鈉 146mg 溶於水 1mL 之溶液中，並攪拌 30 分鐘。其次，再於 0°C 下滴入以氯化亞錫 736mg 溶於 5N-鹽酸 0.8mL 之溶液，並攪拌 1 小時。之後在減壓下蒸餾去除溶劑，再加入乙醇 3.2mL 及乙醯丙酮 167 μL ，並加熱循環 2 小時。之後於反應混合物中加入水 50mL，並以飽和碳酸氫鈉溶液中和，再以乙酸乙酯 80mL 萃取。其有機層經過脫水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾去除溶劑，並經過矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=2：1)精

製即可得標題化合物 199.6mg。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 2.09 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.43 (3H, s), 5.82 (1H, s), 7.15-7.21 (4H, m), 7.36-7.38 (3H, m).

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

【0224】 c)2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-5-甲基酚

先在 4-甲基苯磺酸-2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-5-甲基苯酯 199.6mg 中加入以氫氧化鉀 314mg 溶於乙醇 4mL 及水 4mL 之溶液中，並加熱循環 1 小時。之後於反應混合物中加入水 20mL，並以乙酸乙酯 20mL 萃取。其有機層經過脫水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾去除溶劑，並經過分離用薄層矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=4：1)精製，在將所欲之部分溶於 1,4-二噁烷後，再冷凍乾燥即可得標題化合物 66.2mg。

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

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

【0225】 製造例 45 2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-5-甲氧基酚

a)4-甲基苯磺酸-2-胺基-5-甲氧基苯酯

將 2-羥基-4-甲氧基苯胺鹽酸鹽 176mg，以與製造例 44a)同樣的方法操作可得標題化合物 220.1mg。

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

【0226】 b)4-甲基苯磺酸-2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-5-甲氧基苯酯

將 4-甲基苯磺酸-2-胺基-5-甲氧基苯酯 220mg，以與製造例 44b) 同樣的方法操作可得標題化合物 93.7mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; 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, $J=2.4$ 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0227】 c)2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-5-甲氧基酚

將 4-甲基苯磺酸-2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-5-甲氧基苯酯 93mg 以與製造例 44c)同樣的方法操作可得標題化合物 30.1mg。

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

【0228】 製造例 46 2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-3-甲基酚

a)4-甲基苯磺酸-2-胺基-3-甲基苯酯

將 2-胺基-3-甲基酚 200mg，以與製造例 43b)同樣的方法操作，可得標題化合物 374.1mg。

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

【0229】 b)4-甲基苯磺酸-2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-3-甲基苯酯

將 4-甲基苯磺酸-2-胺基-3-甲基苯酯 374mg 以與製造例 43c) 同樣的方法操作，可得標題化合物 269.9mg。

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

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

【0230】 c)2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-3-甲基酚

將 4-甲基苯磺酸-2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-3-甲基苯酯 269mg 以與製造例 43d)同樣的方法操作，可得標題化合物 79.2mg。

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

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

【0231】 製造例 47 2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-5-羥基甲基酚

將 4-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-3-羥基苯羧酸甲酯 132mg 溶於四氫呋喃 2.6mL 中，再加入硼氫化鋰 58mg 並於 50°C 下攪拌 3.5 小時。於反應混合物中加入水 20mL，並以乙酸乙酯 20mL 萃取。其有機層經過脫水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾去除溶劑，並經過分離用薄層矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=1：2)精製即可得標題化合物 12.4mg。

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

MS (ESI); m/z 219 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0232】 製造例 48 2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-5-甲基胺基酚

a)1-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-3,5-二甲基-1H-吡啶

將 2-甲氧基-4-硝基苯胺 700mg，以與製造例 43c)同樣的方法操作可得標題化合物 498mg。

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

MS (ESI); m/z 248 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0233】 b)4-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-3-甲氧基苯胺

將 1-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-3,5-二甲基-1H-吡啶 495mg，以與製造例 31 同樣的方法操作可得標題化合物 417.6mg。

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

MS (ESI); m/z 218 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0234】 c)4-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-3-甲氧基-N-甲基苯胺

先將 4-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-3-甲氧基苯胺 200mg 溶於二甲基甲醯胺 6mL 中，再加入碘化甲烷 $160\mu\text{L}$ 及碳酸鉀 636mg 並於室溫下攪拌 2.5 小時。於反應混合物中加入水 50mL 並以乙酸乙酯 50mL 萃取。其有機層經過脫水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾去除溶劑，並經過分離用薄層矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯 =1：3)精製即可得標題化合物 48.7mg。

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

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

【0235】 d)2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-5-甲基胺基酚

將 4-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-3-甲氧基-N-甲基苯胺 58.7mg，以與製造例 33c)同樣的方法操作可得標題化合物 25mg。

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

MS (ESI); m/z 218 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0236】 製造例 49 2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-4-甲基酚

a)4-甲基苯磺酸-2-胺基-4-甲基苯酯

將 2-胺基-4-甲基酚鹽酸鹽 479mg，以與製造例 43b)同樣的方法操作，可得標題化合物 770.1mg。

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

MS (ESI); m/z 278 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0237】 b)4-甲基苯磺酸-2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-4-甲基苯酯

將 4-甲基苯磺酸-2-胺基-4-甲基苯酯 400mg 以與製造例 43c)同樣的方法操作，可得標題化合物 137.3mg。

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

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

【0238】 c)2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-4-甲基酚

將 4-甲基苯磺酸-2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-4-甲基苯酯 167mg 以與製造例 43d)同樣的方法操作，可得標題化合物 60.4mg。

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

MS (ESI); m/z 203 (M+H)⁺

【0239】製造例 50 2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-5-三氟甲基酚

a)1-(2-甲氧基-4-(三氟甲基苯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑

將 2-甲氧基-4-三氟甲基苯胺 191mg，以與製造例 43c)同樣的方法操作可得標題化合物 95.5mg。

¹H-NMR (CDCl₃); 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)⁺

【0240】 b)2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-5-三氟甲基酚

將 1-(2-甲氧基-4-三氟甲基苯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑 95.5mg 以與製造例 33c)同樣的方法操作可得標題化合物 25.7mg。

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)⁺

【0241】製造例 51 2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-6-甲基酚

a)4-甲基苯磺酸-2-胺基-6-甲基苯酯

將 6-胺基鄰甲苯酚鹽酸鹽 200mg，以與製造例 43b)同樣的方法操作，可得標題化合物 159.9mg。

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, $J=7.6\text{Hz}$), 7.37 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.90 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$).

MS (ESI); m/z 278 (M+H)⁺

【0242】 b)4-甲基苯磺酸-2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-6-甲基苯酯

將 4-甲基苯磺酸-2-胺基-6-甲基苯酯 159.5mg 以與製造例 43c)

同樣的方法操作，可得標題化合物 48.8mg。

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

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

【0243】 c)2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-6-甲基酚

將 4-甲基苯磺酸-2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-6-甲基苯酯 48.5mg 以與製造例 43d)同樣的方法操作，可得標題化合物 12mg。

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

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

【0244】 製造例 52 2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-5-乙基酚

a) 甲磺酸-4-氯-5-乙基-2-硝基苯酯

先將 4-氯-5-乙基-2-硝基酚 150mg 溶於二氯甲烷 1.5mL 中，並加入三乙胺 156 μL 及甲磺酸鹽氯 69 μL 並於室溫下攪拌 30 分鐘。於反應混合物中加入水 50mL，並以乙酸乙酯 60mL 萃取。其有機層經過脫水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾去除溶劑，即可得標題化合物 200.7mg。

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

【0245】 b) 甲磺酸-2-胺基-5-乙基苯酯

先將甲磺酸-4-氯-5-乙基-2-硝基苯酯 200mg 溶於乙醇 4mL 中，再加入 10% 鈀/碳 200mg，並於氫氣氣體、室溫下攪拌 4 小時。在過濾出不溶物之後，於減壓下蒸餾去除溶劑，即可得標題化合物 74.9mg。

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

MS (ESI); m/z 216 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0246】 c) 甲烷磺酸-2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-5-乙基苯酯

將甲烷磺酸-2-胺基-5-乙基苯酯 74.5mg，以與製造例 43c) 同樣的方法操作可得標題化合物 28.1mg。

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

MS (ESI); m/z 295 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0247】 d) 2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-5-乙基酚

先將甲烷磺酸-2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-5-乙基苯酯 28mg 溶於甲醇 0.1mL 中，加入 5N-鹽酸 0.07mL 並加熱循環 30 分鐘。之後於反應混合物中加入水 15mL，並以乙酸乙酯 15mL 萃取。其有機層經過脫水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾去除溶劑，並經過分離用薄層矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=4：1)精製即可得標題化合物 7.4mg。

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

【0248】 製造例 53 2-(4-氟-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)酚

a) 1-(2-苯甲氧基苯基)-4-氟-3,5-二甲基-1H-吡唑

先將 2-苯甲氧基苯基肼鹽酸鹽 500mg 及 3-氟戊烷-2,4-二酮

251mg 溶於乙醇 12mL 中，並加熱循環 1.5 小時。再將反應液直接於減壓下濃縮，並經過矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=6：1 至 5：1)精製即可得標題化合物 417mg。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 2.07 (3H, s), 2.30 (3H, s), 5.04 (2H, s), 7.03-7.07 (2H, m), 7.24-7.37 (7H, m).

MS (ESI); m/z 297 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0249】 b)2-(4-氟-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)酚

將 1-(2-苯甲氧基苯基)-4-氟-3,5-二甲基-1H-吡唑 416mg 溶於甲醇 16mL 中，再加入 10%鈀/碳 42.6mg，並於氫氣氣體、室溫下攪拌 1 日夜。之後過濾出不溶物，並將濾液減壓下蒸餾去除所留之餘渣經過矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=5：1)精製即可得標題化合物 290mg。

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

【0250】 製造例 54 5-溴-2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)酚

a)4-甲基苯磺酸-5-溴-2-肼基酚酯

將 2-胺基-5-溴酚 1.0g 懸浮於乙醇 7mL 中，再於-10℃下滴入濃鹽酸 1.5mL。之後於同溫度下滴入亞硝酸第三丁酯 636mg，並於同溫度下攪拌 1 小時，得到重氮鹽溶液。再於另外之燒瓶中加入氯化亞錫 2 水和物 2.49g、對甲苯磺酸 1 水和物 1.08g、乙醇 15mL，並於-10℃下攪拌 15 分鐘。之後於該溶液中，於-10℃下滴入預先調配之重氮鹽溶液，並於同溫度下攪拌 1 小時。再加入第三丁基

- 甲基醚 30mL，經過攪拌 15 分鐘後，過濾收取所得之沉澱，即得 0.9g 之標題化合物。

· **【0251】** b)5-溴-2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)酚

· 先將 4-甲基苯磺酸-5-溴-2-肼基酚酯 0.9g、乙醯丙酮 0.8g 加入乙醇 25mL 中，並加熱循環 1 小時。冷卻至室溫，並將直接在減壓下濃縮所得之餘渣溶於乙酸乙酯 50mL 中，再以飽和碳酸氫鈉水 20mL 洗淨 2 次。其有機層經過脫水硫酸鈉脫水後，將減壓濃縮所得之餘渣經過矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=4：1)精製即可得標題化合物 650mg。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 2.30 (3H, s), 2.40 (3H, s), 6.05 (1H, s), 7.01-7.08 (2H, m), 7.26 (1H, s).

MS (ESI): m/z 267 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

【0252】 製造例 55 5-溴-2-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)酚

將如製造例 54a)同樣調配之 4-甲基苯磺酸-5-溴-2-肼基酚酯 0.9g 及 3-氯戊烷-2,4-二酮 1.07g 以與製造例 54b)同樣的方法操作可得標題化合物 558mg。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 2.30 (3H, s), 2.38 (3H, s), 7.02-7.08 (2H, m), 7.27 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 9.62 (1H, s).

MS (ESI): m/z 303 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

【0253】 製造例 56 5-溴-2-(3,4,5-三甲基-1H-吡唑-1-基)酚

將如製造例 54a)同樣調配之 4-甲基苯磺酸-5-溴-2-肼基酚酯 0.9g 及 3-甲基戊烷-2,4-二酮 0.9g 以與製造例 54b)同樣的方法操作可得標題化合物 320mg。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 1.98 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.31 (3H, s),

7.00-7.06 (2H, m), 7.25 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 10.34 (1H, s).

MS (ESI) : m/z 281 ($M+H$)⁺

【0254】製造例 57 乙酸-4-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-3-羥基苯酯
a)二乙酸-4-硝基-1,3-伸苯酯

在氮氣氣體下，將 4-硝基苯-1,3-二醇 5.0g 溶於二氯甲烷 50mL 中，再於冰浴下依序加入吡啶 5.35g、4-二甲基胺基吡啶 0.39g、乙酸酐 8.12g。之後升溫至室溫，並攪拌 1 小時。該反應液再依序以水 50mL、1N-鹽酸 100mL、飽和碳酸氫鈉水 100mL、飽和食鹽水 100mL 洗淨，再經過脫水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮，可得標題化合物 7.4g。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ (ppm) 2.33 (3H, s), 2.37 (3H, s), 7.09 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.18 (1H, dd, $J=2.4, 9.2\text{Hz}$), 8.16 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$).

【0255】b)乙酸-3-羥基-4-硝基苯酯

在氮氣氣體下，將二乙酸-4-硝基-1,3-伸苯酯 1.0g 溶於氯仿 25mL 中，再於冰浴下，加入氯化鋁 2.23g。之後升溫至室溫，並攪拌 3 小時。再加入水 100mL，並以二氯甲烷 30mL 萃取 3 次。將有機層合併，依序以 1N-鹽酸 25mL、飽和食鹽水 25mL 洗淨，再經過脫水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。其所得之餘渣經過矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=20：1)精製即可得標題化合物 610mg。

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 2.32 (3H, s), 6.77 (1H, dd, $J=2.4\text{Hz}$, $J=9.2\text{Hz}$), 6.95 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.14 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 10.70 (1H, s).

MS (ESI) : m/z 196 ($M-H$)⁻

【0256】c)乙酸-4-胺基-3-羥基苯酯

先將乙酸-3-羥基-4-硝基苯酯 3.0g 溶於乙酸乙酯 50mL 中，再

- 加入 10% 鈦/碳 300mg，並於氫氣氣體、室溫下攪拌 10 小時。之後過濾出不溶物，將濾液減壓下蒸餾去除溶劑所得之餘渣經過矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=1：1)精製即可得標題化合物 2.48g。

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

【0257】 d) 乙酸-4-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-3-羥基苯酯

以乙酸-4-胺基-3-羥基苯酯 1.0g，與以如製造例 54a) 同樣調配之乙酸-4-肼基-3-羥基苯酯-4-甲基苯磺酸酯 0.9g 及乙醯丙酮 0.9g 以與製造例 54b) 同樣的方法操作可得標題化合物 330mg。

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

【0258】 製造例 58 乙酸-4-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-3-羥基苯酯

使用乙酸-4-胺基-3-羥基苯酯 1.0g，與以如製造例 54a) 同樣調配之 4-甲基苯磺酸 4-肼基-3-羥基苯基乙酸酯 0.9g 及 3-氯戊烷-2,4-二酮 1.2g，以與製造例 54b) 同樣的方法操作可得標題化合物 30mg。

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

【0259】製造例 59 乙酸-3-羥基-4-(3,4,5-三甲基-1H-吡啶-1-基)苯酯

使用乙酸-4-胺基-3-羥基苯酯 1.0g，與以如製造例 54a)同樣調配之 4-甲基苯磺酸-4-胼基-3-羥基苯基乙酸酯 0.6g 及 3-甲基戊烷-2,4-二酮 1.0g，以與製造例 54b)同樣的方法操作可得標題化合物 230mg。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ (ppm) 1.99 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.32 (3H, s), 6.66 (1H, dd, $J=2.8, 8.4\text{Hz}$), 6.83 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.17 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 10.22 (1H, s).

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

【0260】製造例 60 2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-4-甲氧基-5-甲基酚

a)1,4-二甲氧基-2-甲基-5-硝基苯

將 2,5-二甲氧基甲苯 6.0g 溶於乙酸 20mL 中，再於 40°C 下於 5 分鐘中滴入發煙硝酸($d=1.50$)4.32g 之乙酸 10mL 溶液。於同溫度下攪拌 30 分鐘，冷卻至室溫後，再攪拌 30 分鐘。該反應液以冷水 300mL 稀釋，並過濾收取生成之沉澱，以冷水 100mL 洗淨。於減壓下乾燥後，可得標題化合物 7.5g。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 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 ($\text{M}+\text{H}^+$)

【0261】b)4-甲氧基-5-甲基-2-硝基酚

先將 1,4-二甲氧基-2-甲基-5-硝基苯 6.0g 之二氯甲烷 30mL 溶液冷卻至 -20°C，再於同溫度下滴入三氯化硼 1M 二氯甲烷溶液

30mL。在先升溫至室溫之後，再攪拌 16 小時，反應液中並加入飽和碳酸氫鈉水 50mL，並以乙酸乙酯 100mL 萃取 3 次。合併該有機層，再以水 100mL、飽和食鹽水 50mL 洗淨後，經過脫水硫酸鈉脫水，並減壓濃縮。該所得之餘渣再經過矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=9：1)精製，即可得標題化合物 4.25g。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ (ppm) 2.26 (3H, s), 3.84 (3H, s), 6.94 (1H, s), 7.39 (1H, s), 10.46 (1H, s).

MS (ESI) : m/z 182 (M-H)

【0262】 c)4-甲基苯磺酸-4-甲氧基-5-甲基-2-硝基苯酯

先於氮氣下，在 4-甲氧基-5-甲基-2-硝基酚 8.0g 之二氯甲烷 80mL 溶液中，於室溫下加入對甲苯磺醯氯 9.15g，再冷卻至 0℃。之後再於其中加入三乙胺 4.86g，並攪拌 2 小時。然後將反應液倒入水 150mL 中，並以二氯甲烷 150mL 萃取。其有機層再以水 100mL、飽和食鹽水 50mL 洗淨，經過脫水硫酸鈉乾燥後，再減壓濃縮。所得之餘渣經過矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=9：1)精製即可得標題化合物 12.0g。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ (ppm) 2.26 (3H, s), 2.46 (3H, s), 3.87 (3H, s), 7.19 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.34 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.77 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

MS (ESI) : m/z 336 (M-H)

【0263】 d)4-甲基苯磺酸-2-胺基-4-甲氧基-5-甲基苯酯

將 4-甲基苯磺酸-4-甲氧基-5-甲基-2-硝基苯酯 4.0g 以與製造例 57c)同樣的方法操作可得標題化合物 3.2g。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ (ppm) 1.91 (3H, s), 2.41 (3H, s), 3.64 (3H, s),

4.73 (2H, brs), 6.25 (1H, s), 6.64 (1H, s), 7.43 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.79 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

MS (ESI) : m/z 308 (M+H)⁺

【0264】 e) 4-甲基苯磺酸-2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-4-甲氧基-5-甲基苯酯

使用 4-甲基苯磺酸-2-胺基-4-甲氧基-5-甲基苯酯 1.0g，以與製造例 54a)、54b)同樣的方法操作可得標題化合物 400mg。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ (ppm) 2.10 (6H, s), 2.25 (3H, s), 2.41 (3H, s), 3.79 (3H, s), 5.80 (1H, s), 6.71 (1H, s), 7.15 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.27 (1H, s), 7.35 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

MS (ESI) : m/z 387 (M+H)⁺

【0265】 f) 2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-4-甲氧基-5-甲基酚

使用 4-甲基苯磺酸-2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-4-甲氧基-5-甲基苯酯 200mg，以與製造例 29 同樣的方法操作可得標題化合物 70mg。

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)⁺

【0266】 製造例 61 4-氯-2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-5-甲基酚
a) 2-胺基-4-氯-5-甲基酚

先在 0℃ 下在 4-氯-5-甲基-2-硝基酚 5.0g 之甲醇 100mL 溶液中加入以鹽酸活化之錫粉 8.71g 及氯化銨 7.1g 之水 20mL 溶液。該懸浮液再於室溫下攪拌 4 小時之後，使用矽藻土過濾不純物，並以乙酸乙酯 100mL 洗淨。之後將濾液及洗淨液合併並於減壓下濃

- 縮。所得之餘渣再經過矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=3：2)精製後即可得標題化合物 1.4g。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) : δ (ppm) 2.10 (3H, s), 4.57 (2H, brs), 6.54 (1H, s), 6.58 (1H, s), 9.11 (1H, s).

MS (ESI) : m/z 157 (M)⁺

【0267】 b)4-氯-2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-5-甲基酚

使用 2-胺基-4-氯-5-甲基酚 1.0g，以與製造例 54a)、54b)同樣的方法操作，可得標題化合物 120mg。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ (ppm) 2.29 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.41 (3H, s), 6.03 (1H, s), 6.96 (1H, s), 7.19 (1H, s), 9.88 (1H, s).

MS (ESI) : m/z 237 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

【0268】 製造例 62 2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-4,5-二甲基酚

使用 2-胺基-4,5-二甲基酚 1.0g，以與製造例 54a)、54b)同樣的方法操作，可得標題化合物 630mg。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ (ppm) 2.21 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.38 (3H, s), 6.00 (1H, s), 6.88 (1H, s), 6.94 (1H, s), 9.28 (1H, s).

MS (ESI) : m/z 217 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

【0269】 製造例 63 4-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-苯-1,3-二醇

以製造例 58 中之在矽膠管柱層析精製中所得到的副產物而得到標題化合物 200mg。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 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 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

【0270】 2.本發明貼附劑中黏著劑之製造例

本發明貼附劑中所使用的各種黏著劑之製造例如下所示。再者，所謂「%」、「份」，各意指「質量%」、「質量份」。

【0271】黏著劑製造例 1：丙烯酸系黏著劑 A

先在丙烯酸-2-乙基己酯 99%、丙烯酸 1%中使用聚合起始劑過氧化月桂醯 0.5 份，在乙酸乙酯中以 50%濃度，以常法之溶液聚合法進行聚合，即得丙烯酸系黏著劑 A。

【0272】黏著劑製造例 2：丙烯酸系黏著劑 B

先在丙烯酸-2-乙基己酯 96%、丙烯酸 4%中使用聚合起始劑過氧化月桂醯 0.5 份，在乙酸乙酯中以 50%濃度，並以常法之溶液聚合法進行聚合，即得丙烯酸系黏著劑 B。

【0273】黏著劑製造例 3：丙烯酸系黏著劑 C

先在丙烯酸-2-乙基己酯 92%、丙烯酸 8%中使用聚合起始劑過氧化月桂醯 0.5 份，在乙酸乙酯中以 50%濃度，並以常法之溶液聚合法進行聚合，即得丙烯酸系黏著劑 C。

【0274】黏著劑製造例 4：丙烯酸系黏著劑 D

先在丙烯酸-2-乙基己酯·N-乙基吡咯啉酮共聚物溶液(醫藥品添加物規格(Japanese Pharmaceutical Excipients)列項品)中加入乙酸乙酯即得其固體成分濃度為 35%之丙烯酸系黏著劑 D。

【0275】黏著劑製造例 5：丙烯酸系黏著劑 E

先在丙烯酸-2-乙基己酯、甲基丙烯酸-2-乙基己酯、甲基丙烯酸十二烷酯之 1：8：1 莫耳比的混合物 99.5%，使用聚合起始劑過氧化月桂醯 0.5%，以在乙酸乙酯中為 35%濃度，並以常法之溶液聚合法進行聚合，即得丙烯酸系黏著劑 E。

【0276】黏著劑製造例 6：丙烯酸系黏著劑 F

無官能基型之丙烯酸系黏著劑 GMS3253(Cytec)

【0277】黏著劑製造例 7：丙烯酸系黏著劑 G

含有羥基型之丙烯酸系黏著劑 GMS7883(Cytec)

【0278】黏著劑製造例 8：丙烯酸系黏著劑 H

含有羧基型之丙烯酸系黏著劑 GMS9083(Cytec)

【0279】黏著劑製造例 9：丙烯酸系黏著劑 I

含有羧基型之丙烯酸系黏著劑 GMS9073(Cytec)

【0280】黏著劑製造例 10：聚矽氧烷系黏著劑

聚矽氧烷系黏著劑 Bio-PSA 7-4501(Dow Corning Toray 公司)

【0281】黏著劑製造例 11：膠系黏著劑 A

使用苯乙烯/異戊二烯/苯乙烯嵌段共聚物(SIS5002、JSR)50%、
氫化松脂酯樹脂(PINECRYSTAL KE-311，荒川化學工業公司製造)
50%，並使用甲苯/己烷(構成比為 2/1)溶液調整其固體成分濃度為
40%後，攪拌至均一為止，即得膠系黏著劑 A。

【0282】黏著劑製造例 12：橡膠系黏著劑 B

使用苯乙烯/異戊二烯/苯乙烯嵌段共聚物(SIS5002、JSR)50%、
萜烯樹脂(YS 樹脂 PX 1150N，YASUHARA 化學公司)50%，並使用
甲苯/己烷(構成比為 2/1)調整其固體成分濃度為 40%後，攪拌至均
一為止，即得膠系黏著劑 B。

【0283】黏著劑製造例 13：胺甲酸乙酯系黏著劑

先在聚醚聚醇(1)(以丙三醇為起始劑之乙烯氧化物單元及丙
烯氧化物單元之共聚物，數量平均分子量 10,000，平均官能基數
3)43%、聚醚聚醇(2)(丙烯氧化物單元之共聚物，數量平均分子量
10,000，平均官能基數 2)21%、聚醚單元醇(以甲醇為起始劑之丙

烯氧化物單元之共聚物，數量平均分子量 3,500，平均官能基數 1)36%中，加入甲苯及乙酸乙酯調整其固體成分為 50%，其次加入相對於前述固體成分而為 0.02%的二月桂酸二丁烷酯錫作為胺甲酸乙酯化催化劑、二異氰酸伸己酯預聚物(重量平均分子量 600，平均官能基數 2)作為有機二異氰酸酯反應，使相對於活性氫化合物中之羥基 100 之異氰酸酯預聚物中的異氰酸酯基莫耳比變為 90，即得胺甲酸乙酯系黏著劑。

【0284】3.本發明貼附劑之製造例

使用丙烯酸系黏著劑的貼附劑之製造例 1 至 33

先秤取製造例 44 中所調製之 2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-5-甲基酚(以下，稱為製造例 44 化合物)、黏著劑製造例 1 至 9 中所調製之丙烯酸系黏著劑 A 至 I(固體成分)後，再以乙酸乙酯調製成全體固體成分為 35%，並攪拌至均一。為使乾燥後黏著劑層之厚度為 $70\mu\text{m}$ ，在 $75\mu\text{m}$ 單面之經過聚矽氧烷處理之 PET(聚乙烯對苯二甲酸酯)膜(FILMBYNA 75E-0010BD，藤森工業公司製造)上塗布黏著液，並於 85°C 下乾燥 3 分鐘。其次，再於黏著劑層之單面貼合 $12\mu\text{m}$ 之 PET 膜(Lumirror S10，Toray 公司製造)即可得到使用於丙烯酸系黏著劑之貼附劑。

【0285】使用聚矽氧烷系黏著劑的貼附劑之製造例 34、35

除了將丙烯酸系黏著劑 A 變更為黏著劑製造例 10 中所調製之聚矽氧烷系黏著劑、並以乙酸乙酯將全體固體成分調配為 65% 以外，如上述使用丙烯酸系黏著劑之貼附劑的製造例同樣之方法操作，即可得到使用聚矽氧烷系黏著劑之貼附劑。

【0286】使用膠系黏著劑的貼附劑之製造例 36、37

除了將丙烯酸系黏著劑 A 變更爲黏著劑製造例 11、12 中所調製之膠系黏著劑 A、B，並添加抗氧化劑之二丁基羥基甲苯 (SWANOX BHT，精工化學公司製造)(相對固體成分全體之 1%)、並以甲苯/己烷(構成比 2/1)溶液調整全體固體成分濃度爲 40%以外，以如上述使用丙烯酸系黏著劑之貼附劑的製造例同樣之方法操作，即可得到使用膠系黏著劑之貼附劑。

【0287】使用聚胺酯系黏著劑的貼附劑之製造例 38

除了將聚丙烯酸系黏著劑 A 變更爲黏著劑製造例 13 中所調製之聚胺酯系黏著劑，並添加硬化劑之聚異氰酸酯(Coronate L，日本 Polyurethane 工業公司製造)(相對固體成分全體之 1.7%)以外，以如上述使用丙烯酸系黏著劑之貼附劑的製造例同樣之方法操作，即可得到使用胺甲酸乙酯系黏著劑之貼附劑。

【0288】上述貼附劑製造例中所調製的貼附劑之具體配方如下表所示。

【0289】[表 1]

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
貼附劑編號																			
藥物	5	5	5	5	5	5	5	5	5	10	10	10	10	10	10	10	10	30	30
黏著劑	95									90								70	
丙烯酸系黏著劑A																			
丙烯酸系黏著劑B		95									90								
丙烯酸系黏著劑C			95									90							
丙烯酸系黏著劑D				95									90						
丙烯酸系黏著劑E					95									90					
丙烯酸系黏著劑F						95									90				
丙烯酸系黏著劑G							95									90			
丙烯酸系黏著劑H								95									90		
丙烯酸系黏著劑I									95										
聚矽氧烷系黏著劑																			
膠系黏著劑A																			
膠系黏著劑B																			
胺甲酸酯系黏著劑																			
抗氧化劑																			
硬化劑																			
膏體厚度 (μm)	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70

	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38
貼附劑編號																			
藥物	30	30	30	30	30	30	30	50	50	50	50	50	50	50	5	10	10	10	10
黏著劑							50												
丙烯酸系黏著劑A								50											
丙烯酸系黏著劑B									50										
丙烯酸系黏著劑C	70								50										
丙烯酸系黏著劑D		70								50									
丙烯酸系黏著劑E			70								50								
丙烯酸系黏著劑F				70								50							
丙烯酸系黏著劑G					70								50						
丙烯酸系黏著劑H						70								50					
丙烯酸系黏著劑I							70												
聚矽氧烷系黏著劑															95	90			
膠系黏著劑A																	89		
膠系黏著劑B																		89	
胺甲酸酯系黏著劑																			88.3
BHT																	1	1	
聚異氰酸酯																			
膏體厚度 (μm)	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70

【0290】4.抗白癬菌活性試驗

本發明之貼附劑中所含有之通式(I)化合物的抗白癬菌活性之

測量係以如下之方法實施。當中評估化合物係溶解在二甲基亞砜(DMSO)中而使用。試驗用培養基，係使用含有 0.165M 之 3- N-嗎啉基丙烷磺酸(MOPS)的 RPMI 1640 培養基。試驗菌係使用 *Trichophyton mentagrophytes* ATCC 18748 或 *Trichophyton rubrum* ATCC 10218。先將試驗菌以 1×10^4 分生孢子數(conidia)/mL 濃度分注 $100 \mu\text{L}$ ，再以使 DMSO 之濃度成為 1%，在 96 孔分析盤上與評估化合物混合，之後於培養溫度 28°C 下培養 3 日(*Trichophyton mentagrophytes*)或 4 日(*Trichophyton rubrum*)。其後，再添加 $5 \mu\text{L}$ 之 Cell Counting Kit 8(WST 8)，並測量 450nm 及 595nm 下之吸光度，作為背景值。然後，再於 28°C 下培養 5 小時(*Trichophyton mentagrophytes*)或一晚(*Trichophyton rubrum*)使其呈色，並再次測量 450nm 及 595nm 下之吸光度，同時計算與背景值之差即為生長抑制率，以 80%生長抑制濃度為 MIC 值($\mu\text{g/mL}$)。

【0291】[表 2]

製造例編號	MIC (<i>T. mentagrophytes</i>)	MIC (<i>T. rubrum</i>)	製造例編號	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	鹽酸阿莫洛芬	A	A
34	B	B	鹽酸特比萘芬	A	A

MIC
(*T. mentagrophytes*)
A ≤1 μg/ml
B 2-8 μg/ml
C 16-32 μg/ml
D 32 μg/ml 下抑制為50%以上未達80%
E 32 μg/ml 下抑制未達50%

MIC
(*T. rubrum*)
A ≤2 μg/ml
B 4-16 μg/ml
C 16-32 μg/ml
D >32-64 μg/ml
E >64 μg/ml

【0292】5.指甲透過性試驗方法

使用與貼附劑製造例 1 至 33 同樣之方法，調配製造例 44 之化合物，調製下述表中所示配方之本發明之貼附劑，評估該化合物對人類指甲之透過性。

在成形為直徑 9mm 之圓形的人類指甲之中央處，貼附成形為直徑 4mm 之圓形的貼附劑，並在貼附劑上覆蓋覆蓋用膠帶(cover tape)^{*1}，之後再置放於吸收層^{*2}上，在溫度 32℃、相對濕度 85%之環境下靜置 1 週。在靜置第 2 日及第 5 日時，再於吸收層上添加 20%聚乙二醇水溶液 30 μL。

【0293】在靜置 1 週之後，由人類指甲去除貼附劑及覆蓋用膠帶。以氫氧化鈉水溶液溶解人類指甲並萃取出製造例 44 之化合物，以高速液相層析定量，即為指甲留存量。該指甲留存量，再以預先經測量之各指甲重量校正為每 1g 指甲重量之化合物量，計算 3 檢體之平均值。

【0294】再者，以甲醇萃取出在吸收層之該化合物，並以高速液相層析定量，即為指甲透過量。該指甲透過量校正為每 1cm^2 指甲之化合物量，並計算 3 檢體之平均值。

*1：係在厚度為 $12\ \mu\text{m}$ 之 PET 膜上將塗布有丙烯酸系黏著劑之膠帶成形為直徑 6.5mm 之圓形後，在黏著面之中央處，貼上成形為直徑 4.5mm 之圓形而厚度為 $12\ \mu\text{m}$ 的 PET 膜所作成者。

*2：係成形為與人類指甲同樣大小之圓形，且添加 20% 聚乙二醇水溶液 $30\ \mu\text{L}$ 之脫脂棉。

【0295】結果

如下表所示，已確定在所有貼附劑中，化合物係以充分之量移動至指甲。

【0296】[表 3]

配方(質量%)	試驗例 1	試驗例 2	試驗例 3	試驗例 4	試驗例 5	試驗例 6
製造例44之化合物	5	10	10	10	20	20
丙烯酸黏著劑D	—	90	70	—	53.3	—
丙烯酸黏著劑H	63.3	—	—	46.7	—	46.7
丙烯酸黏著劑I	31.7	—	—	23.3	26.7	23.3
N-乙醯基半胱氨酸	—	—	10	10	—	10
甲基丙烯酸胺基烷基酯共聚物E	—	—	10	10	—	—
指甲留存量 (μg/g)	427	466	837	593	1080	1204
指甲透過量 (μg/cm ²)	2.6	4.0	4.0	3.5	4.2	7.0

【0297】6.貼附劑之抗菌力試驗

使用與貼附劑製造例 1 至 38 相同之方法調配製造例 44 之化合物，以調製如下表所示配方之本發明的貼附劑，確定貼附劑對人類指甲的抗菌力。

【0298】在成形為直徑 6mm 的圓形之人類指甲之中央處，貼附成形為直徑 3mm 之圓形的貼附劑，於貼附劑上覆蓋覆蓋用膠帶^{*1}後再負載於吸收層^{*2}上，並在溫度 32℃，相對濕度 85%之環境下靜置 1 週。在靜置第 2 日及第 5 日時，於吸收層上添加 20%聚乙二醇水溶液 30 μL。在靜置 1 週後且由人類指甲去除貼附劑並更換覆蓋用膠帶後，將人類指甲放置於試驗培養基^{*3}中央處，並在溫度 28℃之環境下培養 1 週。其評估係觀察人類指甲及其周圍之培養基，測量抑菌帶之長度^{*4}。

*1：係在厚度為 12 μm 之 PET 膜上將塗布有黏著劑之膠帶，成形為直徑 6.5mm 之圓形後，在黏著面之中央處貼上成形為直徑 4.5mm 之圓形之厚度為 12 μm 的 PET 膜所作成者。

*2：係成形為與人類指甲同樣大小之圓形，且添加 20%聚乙二醇水溶液 30 μ L 之脫脂棉。

*3：係在薩浦洛氏平板瓊脂培養基(Sabouraud agar plate)(日本 Becton Dickinson 股份有限公司)之表面上，均一塗布白癬菌 (*Trichophyton mentagrophytes*)NBRC 32410)的分生孢子 1×10^7 個/mL 之懸浮液 50 μ L。

*4：抑菌帶之長度，係測量白癬菌之增殖受抑制，而在人類指甲周圍為透明的部分，再計算 3 檢體之平均值。

【0299】結果

在所有貼附含有製造例 44 化合物的貼附劑之人類指甲中，顯示可抑制白癬菌增殖而形成抑菌帶，且展現抗菌力之充分量的化合物由貼附劑移行至指甲並留存。另一方面，在貼附不含有製造例 44 化合物的貼附劑(安慰劑貼附劑)之指甲、及未貼附貼附劑之指甲方面，並未形成抑菌帶。

【0300】[表 4]

配方(質量%)	試驗例 7	試驗例 8	試驗例 9	試驗例 10	試驗例 11	試驗例 12	試驗例 13
製造例44之化合物	10	10	10	10	10	10	10
丙烯酸黏著劑D	90	—	75	—	—	—	—
丙烯酸黏著劑E	—	90	—	—	—	—	—
丙烯酸黏著劑I	—	—	15	—	—	—	—
聚矽氧烷黏著劑	—	—	—	90	—	—	—
膠系黏著劑A	—	—	—	—	90	—	—
膠系黏著劑B	—	—	—	—	—	90	—
胺甲酸乙酯黏著劑	—	—	—	—	—	—	90
抑菌帶 (mm)	6.9	6.1	5.5	4.9	10.7	8.1	2.2

【0301】7.貼附劑之附著性試驗

使用與貼附劑製造例 1 至 13 的相同之方法調製含有製造例 44 化合物之如下表所示配方之貼附劑，且以日本工業規格之 JIS Z0237 所訂定之方法測量其黏著力及附著性。具體而言，係於表面磨光之 BA 不銹鋼試驗板上貼附寬度 10mm 的貼附劑，以 Instron 型抗拉試驗機，測量在以拉開角度 180° 拉開時之黏著力。依照該所測量之黏著力，以以下之基準進行評估。

- I：黏著力為 2.0N/10mm 以上
- II：黏著力為 0.1N/10mm 以上
- III：黏著力未達 0.1N/10mm

【0302】再者，將裁切成 10mm×10mm 大小之貼附劑試驗片貼附在 4 名受試者之腳指甲，以附著與否(良好)、或脫落與否，評估貼附 7 日中之貼附狀態。

【0303】結果

如下表所示，在所有的貼附劑中，均顯示作為貼附劑之充分的黏著力。再者，在 7 日之長期間，均附著而未脫落，係在實際使用上有優越的附著性者。

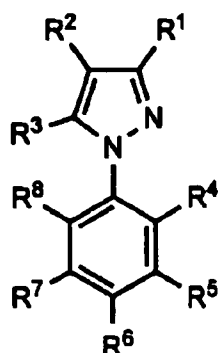
【0304】[表 5]

配方(質量%)	試驗例	試驗例	試驗例	試驗例	試驗例	試驗例	試驗例
	1 4	1 5	1 6	1 7	1 8	1 9	2 0
製造例44之化合物	10	10	10	10	15	20	20
丙烯酸黏著劑D	85	75	60	45	46.7	53.3	46.7
丙烯酸黏著劑I	5	15	30	25	23.3	26.7	23.3
N-乙酰基半胱氨酸	—	—	—	10	10	—	10
甲基丙烯酸胺基烷基酯共聚物E	—	—	—	10	5	—	—
黏著力	I	I	I	I	I	I	I
指甲附著性	良好	良好	良好	良好	良好	良好	良好

- 產業上利用之可能性
 - 【0305】根據本發明，可提供具有抗白癬菌活性、並且具有高指甲透過性之指甲及/或皮膚用貼附劑。
- 【符號說明】
 - 無

申請專利範圍

1. 一種白癬菌症之預防或治療用指甲及/或皮膚用貼附劑，其在黏著劑層中含有通式(I)所示之化合物或其鹽：



(I)

式中，

R¹ 表示氫原子、C₁₋₆ 烷基、或三氟甲基；

R² 表示氫原子、C₁₋₆ 烷基、鹵素、-COO(C₁₋₆ 烷基)、或 (CH₂)₁₋₃COOR(R 表示氫原子或 C₁₋₆ 烷基)；

R³ 表示氫原子、C₁₋₆ 烷基、胺基、三氟甲基、或 OR(R 表示氫原子或 C₁₋₆ 烷基)；

R⁴ 表示羥基；

R⁵ 表示氫原子、C₁₋₆ 烷基、羥基、或鹵素；

R⁶ 表示氫原子、C₁₋₆ 烷基、三氟甲基、鹵素、胺基、-NR^aR^b、硝基、羥基 C₁₋₆ 烷基、-CONR^aR^b、-COO(C₁₋₆ 烷基)、-COOH、-(CH₂)₁₋₃COOR、或 OR^a(R 表示氫原子或 C₁₋₆ 烷基，R^a 與 R^b 可相同亦可不同，表示氫原子、C₁₋₆ 烷基、或 C₁₋₆ 醯基)；

R⁷ 表示氫原子、C₁₋₆ 烷基、-OR(R 表示氫原子或 C₁₋₆ 烷基)、或鹵素；

R⁸ 表示氫原子、C₁₋₆ 烷基、羥基、胺基、或硝基。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之指甲及/或皮膚用貼附劑，其含有通式(I)所示之化合物或其鹽，

式中，

R^1 為氫原子或 C_{1-6} 烷基；

R^2 為氫原子、 C_{1-6} 烷基、鹵素、或 $-(CH_2)_{1-3}COOR$ (R 表示氫原子或 C_{1-6} 烷基)；

R^3 為氫原子、或 C_{1-6} 烷基；

R^4 為羥基；

R^5 為氫原子；

R^6 為氫原子、 C_{1-6} 烷基、三氟甲基、鹵素、胺基、 $-NR^aR^b$ 、硝基、羥基 C_{1-6} 烷基、 $-CONR^aR^b$ 、 $-COOH$ 、或 OR^a (R^a 與 R^b 可相同亦可不同，表示氫原子、 C_{1-6} 烷基、或 C_{1-6} 鹽基)；

R^7 為氫原子；

R^8 為氫原子、 C_{1-6} 烷基、胺基、或硝基。

3. 如申請專利範圍第 1 項所述之指甲及/或皮膚用貼附劑，其含有通式(I)所示之化合物或其鹽，

式中，

R^1 為 C_{1-6} 烷基；

R^2 為氫原子、 C_{1-6} 烷基、或鹵素；

R^3 為 C_{1-6} 烷基；

R^4 為羥基；

R^5 為氫原子；

R^6 為氫原子、 C_{1-6} 烷基、鹵素、或 OR^a (R^a 表示氫原子、 C_{1-6} 烷基、或 C_{1-6} 鹽基)；

R^7 爲氫原子；

R^8 爲氫原子。

4. 如申請專利範圍第 1 項所述之指甲及/或皮膚用貼附劑，其含有通式(I)所示之化合物或其鹽，式中，

R^1 爲 C_{1-6} 烷基； R^2 爲氫原子； R^3 爲 C_{1-6} 烷基； R^4 爲羥基； R^5 爲氫原子； R^6 爲 C_{1-6} 烷基； R^7 爲氫原子； R^8 爲氫原子。

5. 如申請專利範圍第 1 項所述之指甲及/或皮膚用貼附劑，其含有 2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-5-甲基酚。
6. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任 1 項所述之指甲及/或皮膚用貼附劑，其中，黏著劑層包含丙烯酸系黏著劑。
7. 如申請專利範圍第 6 項所述之指甲及/或皮膚用貼附劑，其中，丙烯酸系黏著劑包含丙烯酸-2-乙基己酯與 N-乙基吡咯啉酮之共聚物。
8. 如申請專利範圍第 1 至 7 項中任 1 項所述之指甲及/或皮膚用貼附劑，其所含之通式(I)所示的化合物或其鹽之比率，相對於丙烯酸系黏著劑層全體爲 5 至 30 質量%。
9. 如申請專利範圍第 1 至 7 項中任 1 項所述之指甲及/或皮膚用貼附劑，其所含之通式(I)所示的化合物或其鹽之比率，相對於丙烯酸系黏著劑層全體爲 5 至 20 質量%。
10. 如申請專利範圍第 1 至 7 項中任 1 項所述之指甲及/或皮膚用貼附劑，其所含之通式(I)所示的化合物或其鹽之比率，相對於丙烯酸系黏著劑層全體爲 5 至 15 質量%。
11. 如申請專利範圍第 1 至 10 項中任 1 項所述之指甲及/或皮膚用貼附劑，其係指甲白癬之預防或治療用者。