薬 学 誌
YAKUGAKU ZASSHI
102 (3) 295-299 (1982)

ピラゾロン誘導体の合成研究 (第 40 報¹⁾) 4-Alkoxyimino (or alkylamino-
methylen)-3-methylcarbamoyl-1-methyl(or phenyl)-2-
pyrazolin-5-one-の合成と鎮痛作用について

植田泰誠,* 間瀬英志, 古田敦子, 織田範一, 伊藤磯雄
名古屋市立大学薬学部

Synthesis of Pyrazolone Derivatives. XXXX.¹⁾ Synthesis and Analgesic
Activity of 4-Alkoxyimino (or alkylaminomethylene)-3-methyl-
carbamoyl-1-methyl(or phenyl)-2-pyrazolin-5-ones

TAISEI UEDA,* HIDESHI MASE, ATSUKO FURUTA, NORIICHI ODA, and ISOO ITO

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University
3-1, Tanabe-dori, Mizuho-ku, Nagoya, 467, Japan

(Received August 26, 1981)

Syntheses of 4-alkoxyimino (or alkylaminomethylene)-3-methylcarbamoyl-1-methyl (or phenyl)-2-pyrazolin-5-ones were carried out to test their analgesic activity. The reaction of 3-ethoxycarbonyl-1-methyl (or phenyl)-5-hydroxypyrazole (Ia, b) with sodium nitrite in hydrochloric acid or acetic acid gave 3-ethoxycarbonyl-4-hydroxyimino-1-methyl (or phenyl)-2-pyrazolin-5-one (IIIa, b), which were converted to amides (Va, b). The reaction of Ib with *N,N'*-diphenylformamidine in acetic anhydride gave 4-anilino-methylene-3-ethoxycarbonyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one (VII), whose reaction with 30% methylamine methanol solution gave 4-anilinomethylene-3-methylcarbamoyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one (VIII) (9.4%) and 4-(*N*-methylaminomethylene)-3-methylcarbamoyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one (IX) (64.9%). VIII showed analgesic activity in mice.

Keywords—pyrazole; pyrazolone; reaction; diphenylformamidine; analgesic activity

ピラゾールおよびその誘導体には、解熱鎮痛作用、抗炎症作用等のすぐれた生理活性作用を示すものが多い、著者らの研究室でもピラゾール誘導体の反応性と薬理作用を検討しており、今までにいくつかの興味ある反応と薬理作用を示す化合物を見出している。²⁾ 今回著者らは 3-ethoxycarbonyl-1-methyl(or phenyl)-5-hydroxypyrazole (Ia, b)^{3,4)} を原料とし、4-alkoxyimino(or alkylaminomethylene)-3-methylcarbamoyl-1-methyl(or phenyl)-2-pyrazolin-5-one 類を合成し、それらの鎮痛作用を調べたので報告する。

4-Alkoxyimino(or alkylaminomethylene)-3-methylcarbamoyl-1-methyl(or phenyl)-2-pyrazolin-5-one
類の合成

一般に Ia, b のような化合物は 2-pyrazolin-5-one に異性化し 4 位が活性で、容易に縮合、置換反応が起こると考えられる。⁵⁾ そこで Ia, b を 10% 塩酸または酢酸のような酸性溶媒中、亜硝酸ナトリウムを反応させたところ 4 位がニトロ化され、続いて安定化した型⁶⁾ の 3-ethoxycarbonyl-4-hydroxyimino-1-methyl(or phenyl)-2-pyrazolin-5-one (IIIa, b) が得られた。これは赤外線吸収 (IR) スペクトルにより比較的鋭いオキシム OH の吸収が認められ、さらに核磁気共鳴 (NMR) スペクトルでは Ia, b で δ 6.0 ppm 付近に見られた 4 位プロトンが消失したことにより確認した。IIIa の =N-OH 基はジアゾメタンまたはアセチルクロライドによりそれぞれメチル化、アセチル化され、3-ethoxycarbonyl-4-methoxyimino-1-methyl-2-pyrazolin-5-one (IVa), 4-acetoxyimino-3-ethoxycarbonyl-1-methyl-2-pyrazolin-5-one (IVb) が得られた。また IIIa を 30% メチルアミンメタノール溶液と室温で反応させ、4-hydroxyimino-1-methyl-3-methylcarbamoyl-2-pyrazolin-5-one (Va) を 57.7%

Chart 1

TABLE I. 4-Alkoxyimino-3-ethoxycarbonyl(or methylcarbamoyl)-1-methyl(or phenyl)-2-pyrazolin-5-ones

Compd. No.	mp(°C)	Yield (%)	Formula	Analysis (%)		
				Calcd(Found)		
				C	H	N
IIIa	170—171	86.8	$\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4$	42.21 (42.21)	4.55 4.48	21.10 21.35
IIIb	174—176	80.0	$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$	55.17 (55.30)	4.24 4.13	16.09 16.26
IVa	85—86	22.7	$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$	45.07 (44.99)	5.20 5.14	19.71 20.00
IVb	86—87	97.7	$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_5$	44.81 (45.07)	4.60 4.75	17.42 17.70
Va	194—195	57.7	$\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_3$	39.13 (39.05)	4.38 4.33	30.43 30.65
Vb	188—189	87.3	$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$	53.66 (53.88)	4.09 4.04	22.76 23.01
VI	180—182	27.9	$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$	42.42 (42.14)	5.09 4.86	28.27 28.14

の収率で得た。Va はジアゾメタンにより 4-methoxyimino-1-methyl-3-methylcarbamoyl-2-pyrazolin-5-one (VI) を与えた。しかし IIIb について同様に 30% メチルアミンメタノール溶液と反応したが 4-hydroxyimino-3-methylcarbamoyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one (Vb) は得られなかった。そこで Ib のエステル基を先にメチルアミド化して IIa⁷⁾ とした後、亜硝酸ナトリウムと反応させて Vb を 87.3% の収率で得ることが出来た。

次に Ib または IIa の 4 位炭素の活性を利用して amidine 類との縮合を検討した⁸⁾ (Chart 2)。Ib を *N,N*-ジフェニルホルムアミジンと無水酢酸中 2 時間加熱還流して 4-anilinomethylene 体 (VII) を得た。IIa を同様にジフェニルホルムアミジンと反応したところ 4-anilinomethylene-3-methylcarbamoyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one (VIII) が 25.8% の収率で得られた。一方 VII を 30% メチルアミンメタノール溶液中で 1 日室温で放置

Chart 2

したところ少量の VIII (9.4%) と大部分の 4-methylaminomethylene-3-methylcarbamoyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one (IX) (64.9%) が得られた。IX は質量分析 (MS) スペクトルで分子イオンピーク $m/e=258(M^+)$ を示し, NMR スペクトルで VIII に比べてフェニル基 1 個分少なく, δ 3.00 ppm に *N*-メチル基の吸収が増加していることより VII とメチルアミンの反応中アニリンとメチルアミンが変換したものと思われる。

4-Alkoxyimino(or alkylaminomethylene)-3-methylcarbamoyl-1-methyl(or phenyl)-2-pyrazolin-5-one 類の鎮痛作用試験

上記合成した新規化合物の中でピラゾール環の 3 位が methylcarbamoyl 基となった Vb, VI, VIII, IX について鎮痛作用試験を行った。

1. 実験方法 a) 酢酸 Writhing 法——体重約 20 g の ddy 系雄性マウス 6 匹を一群とし, サンプルを 1.0% 割合で 0.5% CMC 溶液に懸濁させ, 100 mg/kg を経口投与した。30 分後 0.6% 酢酸 10 ml/kg を腹腔内投

Fig. 1. Analgesic Activity of Vb, VI, VIII and IX at a Dose of 100mg/kg on Acetic Acid-induced Writhing in Mice

The bars are standard errors.

a) $p < 0.01$.

Fig. 2. Pain Threshold Elevating Effects at a Dose of 100mg/kg

a) $p < 0.05$.

—▲—: control —●—: aminopyrine —○—: VIII.

与. その10分後から10分間に示す writhing 数を測定し, 0.5% CMC 液のみを投与したものおよびアミノピリンを投与したものと比較した.

b) 尾根部加圧法——圧刺激装置(夏目, KN-205 B 型)を用い, 上記と同様なマウスについて実験前に正常閾値を測定し, 閾値が 40—80 mmHg 内に入るマウスのみを選抜し, 一群 5 匹として使用した. サンプル 100 mg/kg を経口投与後 60 分間, 20 分間隔で仮性疼痛反応の閾値を測定し 0.5% CMC 液のみを投与したもの, およびアミノピリンを投与したものと比較した.

2. 実験結果 Vb, VI, VIII, IX の化合物について酢酸 writhing 法による鎮痛試験を行ったところ VIII はアミノピリンとほぼ同程度の抑制率(70%)を示した(Fig. 1). しかし VIII の尾根部加圧法による鎮痛試験では Fig. 2 に示す通りアミノピリンよりも弱い鎮痛作用を示した. しかも VIII の鎮痛作用は投与後 20 分が最も強く, 一過性であることを示した.

実験の部

融点はすべて Micro Melting Point Apparatus (Yanaco) により測定した未補正值である. IR スペクトルは日本分光 IR-S 型, NMR スペクトルは JNM-MH-100 (JEOL) を使用. 内部基準物質として tetramethylsilane を用いて測定した. Singlet は s, doublet は d, triplet は t, quartet は q, multiplet は m と略した.

5-Hydroxy-3-methylcarbamoyl-1-phenylpyrazole の Methylammonium 塩 (IIa) 3-Ethoxycarbonyl-5-hydroxyl-1-phenylpyrazole (Ib)⁴⁾ 10.9 g に過剰の 30% メチルアミンメタノール溶液を加えて 1 日放置. 溶媒留去し残渣をエタノールより再結晶して無色プリズム晶 6.68 g (57.3%) を得, mp 140—143°C. Anal. Calcd $C_{12}H_{16}N_4O_2$: C, 58.05; H, 6.50; N, 22.57. Found: C, 58.22; H, 6.50; N, 22.32. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 3300 (NH), 2400—3000 ($-NH_3^+$), 1610 (C=O). NMR (DMSO- d_6) δ : 2.32 (3H, s, NH_3CH_3), 2.73 (3H, d, $J=4$ Hz, CONHCH₃), 5.28 (1H, s, H₁₁), 7.00—8.20 (9H, m, NH, -Ph, $-NH_3^+$). MS m/e : 217 (遊離 IIa).

3-Ethoxycarbonyl-4-hydroxyimino-1-methyl-2-pyrazolin-5-one (IIIa) 3-Ethoxycarbonyl-5-hydroxy-1-methylpyrazole (Ia)³⁾ 3.0 g を氷冷下 10% 塩酸 40 ml に溶解し, 攪拌しながら亜硝酸ナトリウムを少量ずつ加える. 析出した黄色沈殿物を吸引ろ取, 水洗. メタノールより再結晶し黄色針状晶 3.05 g (86.8%) を得. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 3250 (OH), 1710 (C=O). NMR (pyridine- d_5) δ : 1.26 (3H, t, $J=7$ Hz, $-CH_2CH_3$), 3.40 (3H, s, N-CH₃), 4.39 (2H, q, $J=7$ Hz, $-CH_2CH_3$), 12.15 (1H, broad s, -OH). MS m/e : 199 (M^+). 融点, 元素分析値は Table I に示した.

3-Ethoxycarbonyl-4-hydroxyimino-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one (IIIb) Ib 300 mg を 10 ml の酢酸に溶解し, IIIa の合成法と同様に反応, 処理. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 3200 (OH), 1700 (C=O). NMR (pyridine- d_5) δ : 1.30 (3H, t, $J=7$ Hz, $-CH_2CH_3$), 4.42 (2H, q, $J=7$ Hz, $-CH_2CH_3$), 7.20—8.22 (5H, m, -Ph), 8.70 (1H, s, -OH). MS m/e : 261 (M^+). 収率, 融点, 元素分析値は Table I に示した.

3-Ethoxycarbonyl-4-methoxyimino-1-methyl-2-pyrazolin-5-one (IVa) IIIa 0.38 g を無水メタノールに溶解し, 過剰のジアゾメタンを含むエーテル溶液を加え一夜放置. 溶媒留去後クロロホルムを移動相としたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し黄色粉末を得. 石油エーテルより再結晶して黄色針状晶 97 mg (22.7%) を得. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 1700 (C=O). NMR (CDCl₃) δ : 1.40 (3H, t, $J=7$ Hz, $-CH_2CH_3$), 3.50 (3H, s, N-CH₃), 4.20 (3H, s, -OCH₃), 4.20 (2H, q, $J=7$ Hz, $-CH_2CH_3$). MS m/e : 213 (M^+). 融点, 元素分析値は Table I に示した.

4-Acetoxyimino-3-ethoxycarbonyl-1-methyl-2-pyrazolin-5-one (IVb) IIIa 200 mg に 4 ml のアセチルクロライドを加え 4 時間還流. アセチルクロライドを留去し, 残渣にエーテルを加えて結晶化し, イソプロパノールより再結晶して黄色針状晶 217 mg (97.7%) を得. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 1800, 1720 (C=O). NMR (CDCl₃) δ : 1.40 (3H, t, $J=7$ Hz, $-CH_2CH_3$), 2.39 (3H, s, -COCH₃), 3.50 (3H, s, N-CH₃), 4.41 (2H, q, $J=7$ Hz, $-CH_2CH_3$). MS m/e : 241 (M^+). 融点, 元素分析値は Table I に示した.

4-Hydroxyimino-1-methyl-3-methylcarbamoyl-2-pyrazolin-5-one (Va) IIIa 0.6 g に 30% メチルアミンメタノール溶液 30 ml を加え, 室温で 12 時間攪拌. 溶媒留去後赤色粉末 0.48 g を得. これを水に溶かし, 10% 塩酸を加えて酸性としクロロホルムで抽出. 有機層は硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒留去. 得られた黄色粉末をエタノールより再結晶して黄色板状晶 0.32 g (57.7%) を得. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 3250 (NH), 1720 (C=O). NMR (DMSO- d_6) δ : 2.72 (3H, d, $J=4$ Hz, -NHCH₃), 3.30 (3H, s, N-CH₃), 7.50 (1H, m, NH), 11.7 (1H, broad s, OH). MS m/e : 184 (M^+). 融点, 元素分析値は Table I に示した.

4-Hydroxyimino-3-methylcarbamoyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one (Vb) Ila 0.3 g を 10 ml の酢酸に溶解し, IIIa の合成と同様に亜硝酸ナトリウムを反応, 処理. エタノールより再結晶して橙色針状晶 260 mg (87.3%) を得. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3300 (NH), 1720 (C=O). NMR (DMSO- d_6) δ : 2.80 (3H, d, $J=4$ Hz, -NHCH $_3$), 7.20—8.00 (6H, m, -Ph, NH), 11.62 (1H, broad s, OH). MS m/e : 246 (M^+). 融点, 元素分析値は Table I に示した.

4-Methoxyimino-1-methyl-3-methylcarbamoyl-2-pyrazolin-5-one (VI) Va 100 mg を無水エタノールに溶かし IVa の合成と同様に反応, 処理. エタノールより再結晶して黄色針状晶 30 mg (27.9%) を得. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3300 (NH), 1700 (C=O). NMR (CDCl $_3$) δ : 3.00 (3H, d, $J=4$ Hz, -NH-CH $_3$), 3.44 (3H, s, N-CH $_3$), 4.22 (3H, s, OCH $_3$), 6.90 (1H, m, NH). MS m/e : 198 (M^+). 融点, 元素分析値は Table I に示した.

4-Anilinomethylene-3-ethoxycarbonyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one (VII) Ib 464 mg (2 mmol) に無水酢酸 5 ml を加え加熱して溶かし, 攪拌下に *N,N*-ジフェニルホルムアミジン 400 mg (2.04 mmol) を加え 2 時間加熱還流した後, クロロホルムを移動相としたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製. 得られた黄色粉末をエタノールから再結晶して黄色針状晶 340 mg (51.6%), mp 134—136°C を得. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1740 (C=O). NMR (CDCl $_3$) δ : 1.48 (3H, t, $J=7$ Hz, -CH $_2$ CH $_3$), 4.44 (2H, q, $J=7$ Hz, -CH $_2$ CH $_3$), 7.20—8.10 (11H, m, -Ph $\times 2$, =CH-), 8.90 (1H, br s, NH). MS m/e : 335 (M^+). Anal. Calcd C $_{19}$ H $_{17}$ N $_3$ O $_3$: C, 68.05; H, 5.11; N, 12.53. Found: C, 67.79; H, 4.93; N, 12.61.

4-Anilinomethylene-3-methylcarbamoyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one (VIII) および 4-(*N*-Methylamino-methylene)-3-methylcarbamoyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one (IX) VII 200 mg に 30% メチルアミンメタノール溶液 10 ml を加え, 1 日室温で放置. 溶媒留去後残渣をクロロホルム-メタノール-酢酸エチル (45:5:1) の混合溶媒を移動相とした分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselgel 60 PF $_{254}$ Art. 7747, Merck 社) で精製した. *R_f* 値の大きい層から黄色粉末 (VIII) 18 mg (9.4%) を得, mp 113—115°C (EtOH). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1670 (C=O). NMR (CDCl $_3$) δ : 3.25 (3H, d, $J=4$ Hz, NHCH $_3$), 7.20—8.40 (11H, m, 2 $\times$ Ph, =CH-), 9.90 と 11.00 (各々 1H, broad, CONHCH $_3$ および =CHNHPh). MS m/e : 320 (M^+). Anal. Calcd C $_{18}$ H $_{16}$ N $_4$ O $_2$: C, 67.48; H, 5.03; N, 17.49. Found: C, 67.14; H, 4.80; N, 17.29.

VIII は Ila 500 mg (2.03 mmol) と *N,N*-ジフェニルホルムアミジン 400 mg (2.04 mmol) より VII の合成と同様に反応, 処理しても得られた. 収量, 165 mg (25.8%).

上記分取用薄層クロマトグラフィーで *R_f* 値の小さい層より淡黄色粉末 (IX) 100 mg (64.9%) を得. mp 146—148°C (EtOH). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1690 (C=O). NMR (CDCl $_3$) δ : 3.00 (3H, m, =CH-NH-CH $_3$), 3.24 (3H, d, $J=4$ Hz, CONHCH $_3$), 7.10—8.10 (6H, m, -Ph および =CH-), 10.00 と 11.20 (各々 1H, m, CONHMe および =CHNHCH $_3$). MS m/e : 258 (M^+). Anal. Calcd C $_{18}$ H $_{14}$ N $_4$ O $_2$: C, 60.45; H, 5.46; N, 21.70. Found: C, 60.62; H, 5.37; N, 21.69.

謝辞 本研究に際し薬理試験の御指導を賜いました本学薬品作用教室渡辺稔教授, また NMR スペクトル, 元素分析を測定していただきました本学総合機器分析施設の方々に深謝致します.

引用文献および注

- 1) 第 39 報: T. Ueda, H. Mase, N. Oda, I. Ito, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 3522 (1981)
- 2) I. Ito, T. Ueda, *Tetrahedron*, **30**, 1027 (1974); I. Ito, T. Ueda, *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 1646 (1975); T. Ueda, I. Ito, Y. Iitaka, *Chem. Pharm. Bull.*, **24**, 596 (1976); T. Ueda, N. Oda, I. Ito, *Heterocycles*, **8**, 263 (1977); S. Nagai, N. Oda, I. Ito, Y. Kudo, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 1764 (1979); S. Nagai, N. Oda, I. Ito, Y. Kudo, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 1771 (1979); T. Ueda, N. Oda, I. Ito, *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 2144 (1980).
- 3) B. Graham, H.D. Porter, A. Weissberger, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 983 (1949).
- 4) E. Koike, H. Iida, M. Okawa, A. Kashioka, *J. Chem. Soc. Japan, Ind. Chem. Sect.*, **57**, 56 (1954) [*Chem. Abstr.*, **49**, 11629 (1955)].
- 5) R.H. Wiley, P. Wiley, "Pyrazolones, Pyrazolidones and Derivatives," Interscience Publishers, Inc., New York, 1964, pp. 13—46.
- 6) L. Knorr, P. Duden, *Chem. Ber.*, **25**, 759 (1892).
- 7) Ila はメチルアミン塩として得られた.
- 8) F.B. Dains, E.W. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, **31**, 1148 (1909).