薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
106 (11) 1002-1007 (1986)

2,3-Dihydro-1*H*-pyrazolo[1,2-*a*]indazolium 誘導体の合成と薬理活性について

藤村保夫,* 白木弥寿之, 縄田喜治, 松永 功

中外製薬新薬研究所

Synthesis and Pharmacological Activities of 2,3-Dihydro-1*H*-pyrazolo[1,2-*a*]indazolium Derivatives

YASUO FUJIMURA,* YASUYUKI SHIRAKI, YOSHIHARU NAWATA,
and ISAO MATSUNAGA

Central Research Laboratories, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.,
Takada 3-41-8, Toshima-ku, Tokyo, 171, Japan

(Received April 7, 1986)

2,3-Dihydro-1*H*-pyrazolo[1,2-*a*]indazolium halides were synthesized and their bronchodilating activities were studied. 2,3-Dihydro-7-methyl-9-phenyl-1*H*-pyrazolo[1,2-*a*]indazolium bromide (**7m**, FKK) was found to be effective in reducing the tracheal intraluminal pressure (bronchodilation).

Keywords—2,3-dihydro-1*H*-pyrazolo[1,2-*a*]indazolium derivative; structure-activity-relationship; bronchodilation; 2,3-dihydro-7-methyl-9-phenyl-1*H*-pyrazolo[1,2-*a*]indazolium bromide; bronchodilator; X-ray analysis

著者らは先に 1-[3-(alkylamino)propyl]-3-phenyl-1*H*-indazole (**2**) の合成と、その生理活性について報告した。¹⁾ その中で述べた 1-(3-halogenopropyl)-3-phenyl-1*H*-indazole (**1**) と amine の反応検討時、**1** が容易に閉環し、pyrazolo[1,2-*a*]indazole 骨格を生成する事を見出した (Chart 1). Elguero²⁾ らは indazole に chloropropanol を 150°C, 3 d 反応させ、2,3-dihydro-1*H*-pyrazolo[1,2-*a*]indazolium chloride を得たと報告している (Chart 1). しかし彼らの得た indazolium 塩は、吸湿性で、核磁気共鳴 (NMR) スペクトルデータを提示しているのみであり、生理活性についても述べられていない。今回、我々が見出した方法では容易に閉環反応が起こり、かつ安定な indazolium 塩が単離された。著者らはこの indazolium 塩について種々の生物試験を行い、これらが興味ある気

管筋拡張作用を有している事を見出した. 更には各種置換基を有する pyrazolo[1,2-*a*]indazole 誘導体を合成し, 気管筋拡張作用との構造活性相関の検討を行い, 若干の知見を得たので報告する.

合成

原料の indazole 類については, 3 位が alkyl 基, phenyl 基の化合物は Auwers³⁾ らの方法, 3 位が H の化合物は Ruechardt⁴⁾ らの方法, 3 位が Br の化合物は Pozharskii⁵⁾ らの方法に準じて合成した.

Chart 2

7a-m は次のようにして合成した (Chart 2). 5-Benzoyloxyindazole (4) に dimethyl formamide (DMF) 中, sodium hydride (NaH) 存在下, 1-bromo-3-chloropropane を反応させ, 1 位置換体 (5) と 2 位置換体 (6) を 78 : 22 の比率で得た. 尚, 5 は X 線解析により, その構造を確認した (Fig. 1). 5 及び 6 を, それぞれ融点以上に加熱すると, 一旦溶解, 再び固化し, 同一物質 7e を与えた. 7e を 10% Pd-C を触媒とする接触還元で脱 benzyl 化し 7f を得た.

Fig. 1. ORTEP Drawing of 5

DMF 中 NaH の存在下, 又は phase transfer catalyst 及び NaOH 水溶液存在下, indazole 類に 1,3-dihalogenopropane を反応させることにより halogenopropyl 体を得た. 5, 6 から同一閉環体 7e が得られた事により, 5-benzoyloxyindazole (4) 以外の反応では, 5, 6 に相当する中間体を単離精製せず, 閉環反応を行った. 閉環反応は halogenopropyl 体 (1) を neat のままで加熱, 又は適当な溶媒中で加熱する事により, 容易に進行した.

7n-r は次のようにして合成した (Chart 3). 5-Methyl-3-phenylindazole (8) を Ac₂O-pyridine で acetyl 体 (9) とし, N-bromosuccinimide (NBS) を用いて dibromo 体 (10) とした. 10 を HCOONa で formyl 体 (11), 次いで HCl で脱 acetyl 化し 5-formyl-3-phenylindazole (12) を得た. 12 を NaOH 水溶液と tetrabutylammonium bromide の存在下, 1,3-dibromopropane と反応させ, 次いで加熱閉環し 7n を得た. 7n を 10% Pd-C を触媒とする接触還元で alcohol 体 (7p) とした. 一方, 11 を NH₂OH·HCl-HCOONa⁶⁾ で 5-cyano-3-phenylindazole (13) とし, 13 を DMF 中 NaH 存在下, 1,3-dibromopropane と反応させ, 次いで加熱閉環し 7o を得

た. **7o** を 6N HCl 中, 加熱加水分解し **7q** を得, 更に **7q** を EtOH-HCl で ester 化し **7r** を得た (Table II).

薬理試験

実験方法 11.0—13.5 kg の雌雄の beagle 犬を pentobarbital-Na 35 mg/kg 静注麻酔下で背位に保定した. 気管筋の反応は Himori⁷⁾ らが考案した tracheal tube を気管内に挿入し, cuff を水でふくらませ, その圧をトランジューサ (MPU-0.1, 日本光電) に直結して測定した. なお, 最初に cuff に加える圧は 25—35 cm H₂O とした. 実験中は麻酔の状態を一定に保つため pentobarbital-Na 5 mg/kg/h の割合で上腕静脈を介して注入した.

すべての検体は生理食塩液に溶解し, あらかじめ上腕静脈に挿入したポリエチレンチューブから 1 mg/0.1 ml/kg を 10 秒で注入した. また, 対照薬物として noradrenaline 1 μg/kg, isoproterenol 0.3 μg/kg を投与した. 活性の強さは, noradrenaline 投与時の内圧の変化 (intraluminal pressure change) の最大値 (%) × 持続時間 (prolonged time) を 1.00 とし, それとの比率で表した.

結果 Table I に示した. $R_2=H$ の時は拡張作用は見られず, むしろ **7b, c** では収縮が起こった. $R_2=Br$ の **7g** では弱い拡張作用が見られ, $R_2=alkyl$ の **7h, i, j** では炭素数が増すに従い活性が強くなる傾向は見られたが, それほど強くなかった. $R_2=Ph$ で強い活性が見られ, このうち, $R_1=CH_3$ の時, 最も強く, かつ持続時間の長い拡張作用を示した. 以上の結果より, 気管筋拡張作用発現の為には, $R_2=Ph$ が必須条件で, その時の R_1 による影響は, $CH_3 > CH_2OH > Cl \geq CN, COOH > CHO > COOEt > H$ の順で活性を示した.

最も強い活性を示した 2,3-dihydro-7-methyl-9-phenyl-1H-pyrazolo[1,2-a]indazolium bromide (**7m**) を FKK と命名し, 詳細な生物試験を行い, その一部については先に報告した.⁸⁾

TABLE I. Pharmacological Activity of 7a—r

No.	R ₁	R ₂	X	Intraluminal pressure change (%)	Prolonged time (min)	Ratio ^{e)}
7a	6-Me	H	Cl		NE ^{a)}	
7b	7-Me	H	Cl		(↓) ^{b)}	
7c	8-Me	H	Cl		(↓)	
7d	7-OMe	H	Cl		NE	
7e	7-OCH ₂ -	H	Cl		NE	
7f	7-OH	H	Cl		NE	
7g	7-Br	Br	Cl	40	2	0.26
7h	7-Me	Me	Br	60	3	0.58
7i	7-Me	Et	Br	100	6.5	2.11
7j	7-Me	n-Pr	Br	94	7.5	2.29
7k	H	Ph	Cl	56	6.33	1.14
7l	7-Cl	Ph	Cl	98	15	4.77
7m	7-CH ₃	Ph	Br	100	60	20
7n	7-CHO	Ph	Br	100	10	3.22
7o	7-CN	Ph	Br	100	12	3.90
7p	7-CH ₂ OH	Ph	Br	100	24	7.80
7q	7-COOH	Ph	Br	100	12	3.90
7r	7-COOEt	Ph	Br	100	5	1.63
	Isoproterenol ^{c)}			100	6	1.95
	Noradrenaline ^{d)}			93	3.33	1.00

a) None effect; b) contraction; c) 1 μg/kg, i.v.; d) 0.3 μg/kg, i.v.; e) described in the text.

TABLE II. 2,3-Dihydro-1H-pyrazolo[1,2-a]indazolium Halides (7a—r)

No.	mp (°C)	Formula	Analysis (%)		
			Calcd (Found)		
			C	H	N
7a	228—229	C ₁₁ H ₁₈ ClN ₂	63.31 (63.49)	6.28 (6.11)	13.42 (13.39)
7b	212—214	C ₁₁ H ₁₈ ClN ₂	63.31 (63.41)	6.28 (6.18)	13.42 (13.33)
7c	257—258	C ₁₁ H ₁₈ ClN ₂	63.31 (63.50)	6.28 (6.30)	13.42 (13.41)
7d	180—182	C ₁₁ H ₁₈ ClN ₂ O	58.80 (58.70)	5.83 (5.88)	12.47 (12.49)
7e	166—168	C ₁₇ H ₁₇ ClN ₂ O	67.88 (67.73)	5.70 (5.85)	9.31 (9.17)
7f	278—279	C ₁₀ H ₁₁ ClN ₂ O	57.01 (57.16)	5.26 (5.21)	13.30 (13.18)
7g	224—226	C ₁₀ H ₉ Br ₂ ClN ₂	34.08 (34.26)	2.57 (2.60)	7.95 (8.01)
7h	252—254	C ₁₂ H ₁₅ BrN ₂	53.95 (53.99)	5.66 (5.68)	10.49 (10.31)
7i	180—182	C ₁₈ H ₁₇ BrN ₂	55.53 (55.60)	6.09 (6.11)	9.96 (9.88)
7j	152—155	C ₁₄ H ₁₉ BrN ₂	56.96 (56.81)	6.49 (6.53)	9.49 (9.41)
7k	218—220	C ₁₆ H ₁₅ ClN ₂	70.98 (70.83)	5.58 (5.51)	10.35 (10.40)
7l	235—236	C ₁₆ H ₁₄ ClN ₂	62.97 (63.01)	4.62 (4.70)	9.18 (9.30)
7m	239	C ₁₇ H ₁₇ BrN ₂ ·1/2H ₂ O	60.37 (60.62)	5.36 (5.07)	8.28 (8.22)
7n	252	C ₁₇ H ₁₅ BrN ₂ O·1/4H ₂ O	58.72 (58.77)	4.49 (4.35)	8.06 (8.06)
7o	234	C ₁₇ H ₁₄ BrN ₃	60.02 (59.79)	4.15 (4.06)	12.35 (12.28)
7p	188—190	C ₁₇ H ₁₇ BrN ₂ O	59.14 (58.94)	4.96 (5.11)	8.11 (7.98)
7q	300<	C ₁₇ H ₁₅ BrN ₂ O ₂	56.84 (56.73)	4.21 (4.19)	7.80 (7.74)
7r	212—214	C ₁₉ H ₁₉ BrN ₂ O ₂ ·1/2H ₂ O	57.59 (57.34)	5.09 (5.01)	7.07 (6.80)

実 験 の 部

融点はすべて未補正である。NMR スペクトルは tetramethylsilane を内部標準とし、Hitachi RB-24 spectrometer 及び JEOL JNM-FX200 を用いて測定した。赤外吸収 (IR) スペクトルは Hitachi 260—30 infrared spectrophotometer で、紫外吸収 (UV) スペクトルは Shimadzu UV-24 spectrophotometer で、mass spectrum (MS) は Shimadzu LKB-9000 instrument で、X-ray analysis は Philips-PW1100 を用いて測定した。

7-Benzoyloxy-2,3-dihydro-1H-pyrazolo[1,2-a]indazolium Chloride (7e) 1) 5-Benzoyloxyindazole (4, 30 g) の DMF (150 ml) 溶液に NaH (50% 含有, 6.7 g) を加え室温 10 min 攪拌, この溶液を 1-bromo-3-chloropropane (30 g)-DMF (150 ml) に氷冷下滴下し室温 30 min 攪拌, benzene で抽出, 抽出液を水洗, 芒硝乾燥後減圧濃縮し, 残渣をシリカゲルカラムクロマトに付し (CHCl_3), 1-(3-chloropropyl)-5-benzoyloxy-1H-indazole (5, 16.0 g) を得, EtOH で再結晶, mp 65—66°C, NMR (CDCl_3) δ : 2.33 (2H, q, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 3.45 (2H, t, $-\text{CH}_2\text{Cl}$), 4.48 (2H, t, $\text{N}-\text{CH}_2-$), 5.07 (2H, s, $-\text{OCH}_2-$), 7.1—8.0 (8H, m, aromatic H), 8.89 (1H, s, H_8). MS m/z : 300 (M^+). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (ϵ): 208 (42700), 255 (6400), 262 (5500), 310 (4700). 結晶データ: $a=9.810$ (1); $b=34.253$ (5); $c=4.482$ (1) Å; $\beta=90.970$ (2)°; $V=1506.07$ (Å³); 空間群: $P 2_1/a$ (単斜晶系); 単位格子中の分子数 $Z=4$; D (計算値)=1.326 gcm⁻³; 線吸収係数=22.48 cm⁻¹ ($\text{CuK}\alpha$ 線). MULTAN を用いて解析後, 最少二乗法で精密化し, 最終 R 因子 6.6% を得. ORTEP drawing を Fig. 1 に示した. 更に, 2-(3-chloropropyl)-5-benzoyloxy-2H-indazole (6, 4.5 g) を得, EtOH より再結晶, mp 97—98°C. NMR (CDCl_3) δ : 2.42 (2H, q, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 3.46 (2H, t, $-\text{CH}_2\text{Cl}$), 4.45 (2H, t, $\text{N}-\text{CH}_2-$), 5.08 (2H, s, $-\text{OCH}_2-$), 6.9—7.8 (8H, m, aromatic H), 8.81 (1H, s, H_8). MS m/z : 300 (M^+). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (ϵ): 212 (49000), 263 (6700), 272 (5900), 309 (5100). 2) 5 (15.0 g) を加熱, 熔融後再び固化する物を acetone に懸濁, ろ過し, 7-benzoyloxy-2,3-dihydro-1H-pyrazolo[1,2-a]indazolium chloride (7e, 14.5 g) を得, iso-BuOH より再結晶, mp 166—168°C. IR (KBr): 3450, 3380, 1530, 820, 750 cm⁻¹. 3) 6 (3.5 g) を同様に処理して 7e (3.0 g) を得た. 2) で合成した 7e との混融試験でも融点降下は起こさず, IR も両者完全に一致した.

2,3-Dihydro-7-hydroxy-1H-pyrazolo[1,2-a]indazolium Chloride (7f) 7e (6.0 g) を MeOH (100 ml) に溶解し, 10% Pd-C を用いて接触還元を行い, 7f (3.5 g) を得. iso-BuOH より再結晶, mp 278—279°C.

2,3-Dihydro-7-formyl-9-phenyl-1H-pyrazolo[1,2-a]indazolium Bromide (7n) 1) 5-Methyl-3-phenylindazole (8, 10 g), pyridine (10 ml), Ac₂O (10 ml) の混合物を室温 1 h 攪拌, 水 (100 ml) 加え析出物をろ取, 1-acetyl-5-methyl-3-phenyl-1H-indazole (9, 11 g) を得, Acetone-hexane から再結晶, mp 99—100°C. Anal. Calcd C₁₆H₁₄N₂O: C, 76.78; H, 5.64; N, 11.19. Found: C, 76.92; H, 5.55; N, 11.23. 2) 9 (10 g), NBS (14.4 g), benzoylperoxid (0.5 g), benzene (100 ml) の混合物を加熱攪拌 4 h, benzene 層を水洗, 芒硝乾燥後, 減圧濃縮し, 残渣を hexane で懸濁, ろ過し 1-acetyl-5-dibromomethyl-3-phenyl-1H-indazole (10, 12.2 g) を得, acetone から再結晶, mp 140—142°C. Anal. Calcd C₁₆H₁₂Br₂NO: C, 47.09; H, 2.96; N, 6.86. Found: C, 47.13; H, 2.88; N, 6.90. 3) 10 (8.9 g), HCOONa (3.5 g), EtOH (50 ml), H₂O (10 ml) の混合物を加熱還流 15 min, 反応液を氷冷し, 析出物をろ取, 1-acetyl-5-formyl-3-phenyl-1H-indazole (11, 4.2 g) を得, MeOH から再結晶, mp 142—146°C. Anal. Calcd C₁₆H₁₂N₂O₂: C, 72.72; H, 4.58; N, 10.60. Found: C, 72.47; H, 4.59; N, 10.62. 4) 11 (50 g), AcOH (250 ml), conc. HCl (125 ml) の混合物を加熱還流 1 h, H₂O (1 l) 加え析出物をろ取し, 5-formyl-3-phenylindazole (12, 39.5 g) を得, MeOH から再結晶, mp 145—147°C. Anal. Calcd C₁₄H₁₀N₂O: C, 75.66; H, 4.54; N, 12.60. Found: C, 75.55; H, 4.37; N, 12.50. 5) 12 (20.9 g), 1,3-dibromopropane (80 ml), tetrabutylammonium bromide (2.6 g), 30% NaOH 水溶液 (30 ml) 及び toluene (80 ml) の混合物を 70°C 15 min 攪拌, 有機層を水洗, 芒硝乾燥後, 減圧濃縮し, 残渣を 130°C 10 min 加熱し, 固化させる. MeOH (100 ml) を加え加熱し, 不溶物を除く. MeOH を減圧濃縮し, 残渣を benzene に懸濁させ, ろ過, 2,3-dihydro-7-formyl-9-phenyl-1H-pyrazolo[1,2-a]indazolium bromide (7n, 16.0 g) を得, H₂O から再結晶, mp 252°C.

2,3-Dihydro-7-hydroxymethyl-9-phenyl-1H-pyrazolo[1,2-a]indazolium Bromide (7p) 7n (4.0 g) を H₂O (100 ml) に溶かし, 10% Pd-C (0.8 g) を触媒とした接触還元を行う. 反応液をろ過, 減圧濃縮し, 残渣をカラムクロマトグラフィー (HP-20, H₂O) 処理し 7p (1.8 g) を得, H₂O から再結晶, mp 188—190°C.

7-Cyano-2,3-dihydro-9-phenyl-1H-pyrazolo[1,2-a]indazolium Bromide (7o) 1) 11 (22 g), NH₂OH·HCl (8.0 g), HCOONa (12.5 g) 及び HCOOH (150 ml) の混合物を 2 h 加熱還流, CHCl_3 で抽出, CHCl_3 層を水洗, 芒硝で乾燥後, 減圧濃縮し, 5-cyano-3-phenylindazole (13, 16.5 g) を得, MeOH から再結晶, 150—151°C. Anal. Calcd C₁₄H₈N₃: C, 76.70; H, 4.14; N, 19.17. Found: C, 76.55; H, 4.13; N, 19.25. 2) 13 (4.2 g) を DMF (30 ml) に溶かし, NaH (60% 含有, 0.8 g) を加え室温 10 min 攪拌, 次いで 1,3-dibromopropane

(7 ml) 滴下し, 室温 10 min 攪拌, benzene で抽出, 有機層を水洗, 芒硝乾燥後, 減圧濃縮し残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (CHCl_3) に付し, 1-(3-bromopropyl)-5-cyano-3-phenyl-1*H*-indazole (3.5 g) を得, これを 120°C に加熱すると一旦溶解, 再び結晶化する. そのまま 10 min 加熱し, 結晶を benzene に懸濁, ろ取し **7o** (2.4 g) を得, H_2O から再結晶, mp 234°C .

7-Carboxy-2,3-dihydro-9-phenyl-1*H*-pyrazolo[1,2-*a*]indazolium Bromide (7q) **7o** (2.0 g) を 6*N* HCl (20 ml) に懸濁させ, 6 h 加熱還流, 冷却後, 析出物をろ取して 7-carboxy-2,3-dihydro-9-phenyl-1*H*-pyrazolo[1,2-*a*]indazolium chloride 及び bromide (**7q**) の混合物 (1.7 g) を得. これをイオン交換樹脂 (IRA-401) で処理し, **7q** (1.3 g) を得, H_2O から再結晶, mp 300°C 以上.

7-Ethoxycarbonyl-2,3-dihydro-9-phenyl-1*H*-pyrazolo[1,2-*a*]indazolium Bromide (7r) **7q** (3.8 g) を飽和塩化水素 EtOH (50 ml) に懸濁させ, 1 h 加熱還流, 減圧濃縮し残渣をイオン交換樹脂 (IRA-401) で処理し, **7r** (3.2 g) を得, H_2O から再結晶, mp $212\text{--}214^\circ\text{C}$.

2,3-Dihydro-7-methyl-9-phenyl-1*H*-pyrazolo[1,2-*a*]indazolium Bromide (7m) 5-Methyl-3-phenylindazole (40 g), 1,3-dibromopropane (60 ml), tetrabutylammonium bromide (4 g), 30% NaOH 水溶液 (80 ml) 及び toluene (100 ml) の混合物を 60°C 30 min 攪拌, 有機層を水洗, 芒硝で乾燥後, 3 h 加熱還流する. 析出物をろ取し, **7m** (31.9 g) を得, H_2O より再結晶, mp 239°C . NMR (CDCl_3) δ : 2.48 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 3.15–3.42 (2H, m, H_2), 4.94–5.21 (4H, overlapping multiplets, H_1 , H_8), 7.32–7.93 (8H, m, aromatic H). ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ : 21.66 (q), 27.65 (t), 47.42 (t), 49.68 (t), 111.25, 120.71, 123.28, 124.98, 129.26, 129.87, 131.51, 135.05, 135.48, 135.66, 137.31. MS m/z : 328 (M^+), 221. IR (KBr): 3450, 2975, 1510, 1305, 803, 775, 735, 695 cm^{-1} . UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (ϵ): 210 (31600), 244 (14200), 323 (11600).

同様に **7a–d**, **7g–l** を得た (Table II).

引用文献

- 1) Y. Fujimura, Y. Ikeda, I. Matsunaga, *Yakugaku Zasshi*, **106**, 995 (1986).
- 2) J. Elguero, A. Fruchier, R. Jacouier, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1969**, 2064.
- 3) K. Auwers, *Ber.*, **29**, 1255 (1896).
- 4) C. Ruechardt, V. Hassmann, H. J. Quadbeck-Seeger, H. Armbrust, Ger. Patent 2155545 (1971) [*Chem. Abstr.*, **79**, 42499 (1973)].
- 5) F. T. Pozharskii, V. G. Sayapin, B. K. Martsokha, *Zh. Obshch. Khim.*, **34**, 2777 (1964).
- 6) T. VAN ES, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 1564.
- 7) N. Himori, N. Taira, *Brit. J. Pharmacol.*, **56**, 293 (1976).
- 8) Y. Shiraki, K. Sakai, *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, **262**, 150 (1983).