薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
106 (11) 995—1001 (1986)

3-フェニルインダゾール誘導体の合成と薬理活性について

藤村保夫,* 池田勇五, 松永 功

中外製薬新薬研究所

Synthesis and Pharmacological Activities of 3-Phenylindazole Derivatives

YASUO FUJIMURA,* YUGO IKEDA, and ISAO MATSUNAGA

Central Research Laboratories, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.,

Takada 3-41-8, Toshima-ku, Tokyo, 171, Japan

(Received March 27, 1986)

3-Phenylindazoles with substituents at 1 and 5-positions were synthesized and their pharmacological activities (reversal of reserpine-induced hypothermia and barbiturate potentiation) were studied. 5-Methyl-1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-phenyl-1*H*-indazole (FS-32) and 5-methyl-1-[3-(methylamino)propyl]-3-phenyl-1*H*-indazole (FS-97) were found to be effective in preventing hypothermia induced by reserpine in analogy with Imipramine.

Keywords—3-phenylindazole derivative; structure-activity relationship; reserpine hypothermia; barbiturate potentiation; 5-methyl-1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-phenyl-1*H*-indazole; FS-32; 5-methyl-1-[3-(methylamino)propyl]-3-phenyl-1*H*-indazole; FS-97

著者らは先に 3,4-dihydro-1-methyl-6-phenyl-1,4,5-benzotriazocine-2(1*H*)-one が 1-(methylcarbamoyle)methyl-3-phenyl-1*H*-indazole に転位する事を報告した.¹⁾ 更に得られた 3-phenylindazole 誘導体の薬理試験の結果, これらが弱いながらも抗炎症作用, 中枢抑制作用を有する事を見出した.²⁾

Indazole 骨格を有する医薬品としては, Benzydamine,³⁾ Bendazac,⁴⁾ があるのみで, その数は少ない. 一方, 原料としての 2-aminobenzophenone 類 (**1**) はマイナートランキライザーとして使用されている 1,4-benzodiazepine 類の出発原料として知られている事より,⁵⁾ 著者らは同様に **1** から合成される 3-phenylindazole 誘導体にも生理活性が在る事を期待した. しかしながら 3-phenylindazole 誘導体に関する生理活性の報告は, ほとんど無く, 農薬としての合成報告⁶⁾ があるのみである. 今回著者らは 3-phenylindazole 誘導体の生理活性に興味を持ち, 1-(3-alkylaminoalkyl)-3-phenyl-1*H*-indazoles (**3**) を合成し, それらの薬理試験 (抗 reserpine 作用, barbiturate 増強作用) を行い, 構造活性相関について考察したので報告する.

合成

出発原料の 3-phenylindazole 類 (**2**) は文献未記載の 5-bromo 体 (**2c**), 5-methyl 体 (**2d**) を含め, 常法に従って対応する 2-aminobenzophenone のジアゾニウム塩の還元的閉環⁷⁾ によって合成した (Table I). **2** から **3** への誘導は 4 つの経路 (method A, B, C, D) によって行った (Chart 1).

Method A **2** に dialkylaminoalkyl halide を加熱反応させる方法. 一般に indazole 類のアルキル化は 1-置換体と 2-置換体の混合物を与えるが,⁸⁾ dimethylformamide (DMF) 中 sodium hydride (NaH) の存在下, 3-phenylindazole 類 (**2**) に dialkylaminoalkyl halide を反応させると 1-置換体が主生成物として得られた. この方法で, **3c—g**, **3o—x**, **3z** を合成した. 1-置換体である事を確認する為, 5-methyl-1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-phenyl-1*H*-indazole (**3r**) につき別途合成を行った (Chart 2). すなわち, Sternbach らの方法⁹⁾ に準じて合成した 5-methyl-2-tosylaminobenzophenone Na 塩 (**8**) を dimethylaminopropyl chloride でアルキル化し, 硫酸で脱 tosyl 化した後, NaNO₂ と反応させて対応する N-nitroso 体 (**9**) に導いた. この **9** を酢酸中亜鉛で還元的に閉環して得た **3r** は DMF 中 NaH の存在下, **2d** を直接 3-dimethylaminopropyl 化して得た標品と完全に一致した.

Method B 同様に DMF 中 NaH の存在下 **2** に ethyl 3-bromopropionate を作用させ, 1-ethoxycarbonylethyl 体 (**4**) を得, ついで methylamine によってアミド体 (**5**) (Table I) とし, **5** を LiAlH₄ で還元して 3 種の 1-[3-(methylamino)propyl]-3-phenyl-1*H*-indazoles (**3l, m, n**) を合成した.

Chart 1

Chart 2

Method C 2 を DMF 中 NaH の存在下 phthalimidopropyl chloride と反応させ phthalimidopropyl 体 (6) (Table I) とし, 6 を hydrazine hydrate と処理して 1-(3-aminopropyl)-3-phenyl-1H-indazoles (3i, j, k) を得た.

Method D 2 を同じく DMF 中 NaH の存在下 α,ω -dihalogenoalkylene と反応させ, 1-halogenoalkyl 置換体 (7) (Table I) とし, ついでアミンと処理し, 対応する 4 種のアミノ体 (3a, b, h, y) を得た.

以上の方法で得た 26 種の 3 の mp, 元素分析値, 薬理作用を Table II に示した.

薬理試験

抗 reserpine 作用 (Anti-RSP.): マウス (ddY 系, 雌性) に reserpin 5 mg/kg を腹腔内投与 (i.p.) し 3 h 後に直腸温を測定し, 各群の平均体温が出来るだけ等しくなるよう, 一群 5 匹に群分けした. Reserpine 投与 4 h 後,

検体, 対照薬 (Imipramine) 100 mg/kg 及び control (蒸留水) を経口投与 (*p.o.*) し, 投与後 1 h 及び 3 h における直腸温を測定した. Control との差の合計を求め, Imipramine における差と比較し, Imipramine との効力比を求めた.

Barbiturate 増強作用 (Barb.-Potent.) マウス (ddY 系, 雌性) を用い一群 5 匹とし, 検体 100 mg/kg, 対照薬 (Diazepam) 5 mg/kg 及び control (蒸留水) を経口投与 (*p.o.*) する. 30 min 後 hexobarbital 100 mg/kg を腹腔内投与 (*i.p.*) し, hexobarbital による正向反射の消失時間を測定, control 群との比を求めた.

結果 Table II に結果を示した. 抗 reserpine 作用は dimethylaminopropyl 基の 1-置換体が Imipramine と同程度の活性を示した. $n=2$ の時, $R=CH_3$ である **3e** が比較的強い活性を示し, また monomethylamino-propyl 誘導体 (**3l, m, n**) の中で $R=CH_3$ である **3n** が最も強い活性を示した. これらの結果より, 強い抗 reserpine 作用を発現させる為には 5 位置換基を $R=CH_3$ とする事が必要と思われる.

TABLE I. 3-Phenylindazole Derivatives

No.	R	R ₃	mp (°C)	Formula	Analysis (%)		
					Calcd (Found)	C	H
2a	H	H	107—108 ^{a)}	C ₁₃ H ₁₀ N ₂	80.39 (80.17)	5.19 4.97	14.42 14.42
2b	Cl	H	123—125 ^{b)}	C ₁₃ H ₉ ClN ₂	68.28 (62.28)	3.97 3.90	12.25 12.25
2c	Br	H	133—135	C ₁₃ H ₉ BrN ₂	57.17 (57.11)	3.32 3.25	10.26 10.33
2d	CH ₃	H	129—131	C ₁₄ H ₁₂ N ₂	80.74 (80.67)	5.81 5.85	13.45 13.65
5a	H	-(CH ₂) ₂ CONHCH ₃	111—112	C ₁₇ H ₁₇ H ₃ O	73.10 (73.38)	6.13 6.15	15.04 15.11
5b	Cl	-(CH ₂) ₂ CONHCH ₃	123—125	C ₁₇ H ₁₆ ClN ₃ O	65.07 (64.87)	5.14 5.05	13.39 13.57
5c	CH ₃	-(CH ₂) ₂ CONHCH ₃	128—130	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O	73.69 (73.49)	6.53 6.45	14.32 14.47
6a	H	-(CH ₂) ₃ -pht ^{c)}	129—130	C ₂₄ H ₁₉ N ₃ O ₂	75.57 (75.57)	5.02 4.99	11.02 11.10
6b	Cl	-(CH ₂) ₃ -pht	121—122	C ₂₄ H ₁₈ ClN ₃ O ₂	69.31 (69.33)	4.36 4.43	10.10 10.34
6c	CH ₃	-(CH ₂) ₃ -pht	131—132	C ₂₅ H ₂₁ N ₃ O ₂	75.93 (75.96)	5.35 5.27	10.63 10.61
7a	Cl	-(CH ₂) ₂ Br	97—98	C ₁₅ H ₁₂ BrClN ₂	53.68 (53.50)	3.60 3.56	8.35 8.27
7b	CH ₃	-(CH ₂) ₂ Br	Oil	NMR (CDCl ₃) δ: 2.47 (3H, s, -CH ₃), 3.84 (2H, t, -CH ₂ Br), 4.78 (2H, t, N-CH ₂ CH-), 7.30—8.10 (8H, m, aromatic H)			
7c	H	-(CH ₂) ₃ Cl	Oil	NMR (CDCl ₃) δ: 2.23 (2H, q, -CH ₂ CH ₂ -CH ₂ -), 3.35 (2H, t, -CH ₂ Cl), 4.38 (2H, t, N-CH ₂ -), 7.10—8.10 (9H, m, aromatic H)			

a) Lit. 7) 107—108°C; b) lit. 11) 125—127°C; c) pht =

TABLE II. Pharmacological Properties of 1-Substituted-3-phenyl-1*H*-indazoles (3a—z)

Compd. No.	R	n	N $\begin{smallmatrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{smallmatrix}$	mp (°C)	Method	Formula	Analysis (%)				Barb.-Potent.	Anti-RSP.
							Calcd (Found)	C	H	N		
3a	CH ₃	2	NH ₂	213—214	D	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ ·1/2C ₂ H ₂ O ₄ ^{c)}	64.95 (65.19)	64.95	6.41 (6.22)	13.37 (13.31)	2.58	(5/5) ^{a)}
3b	CH ₃	2	NHCH ₃	217—218	D	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ ·1/2C ₂ H ₂ O ₄	69.66 (69.76)	69.66	6.50 (6.48)	13.54 (13.60)	2.13	1.09 (2/5)
3c	H	2	N(CH ₃) ₂	163—165	A	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ ·HCl	67.65 (67.65)	67.65	6.68 (6.59)	13.92 (13.60)	3.00	NE ^{b)}
3d	Cl	2	N(CH ₃) ₂	200—201	A	C ₁₇ H ₁₈ N ₃ Cl·HCl	60.72 (60.99)	60.72	5.70 (5.74)	12.49 (12.49)	1.50	0.16
3e	CH ₃	2	N(CH ₃) ₂	191—192	A	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ ·HCl	68.45 (68.42)	68.45	7.02 (7.17)	13.30 (13.28)	1.50	0.72
3f	H	2	N(C ₂ H ₅) ₂	114—118	A	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ ·HCl·H ₂ O	65.60 (65.50)	65.60	7.53 (7.25)	12.08 (11.79)	1.67	NE
3g	CH ₃	2	N(C ₂ H ₅) ₂	131—133	A	C ₂₀ H ₂₅ N ₃ ·HCl	69.85 (69.81)	69.85	7.62 (7.59)	12.22 (12.01)	1.60	0.58
3h	Cl	2		226—229	D	C ₁₉ H ₂₀ N ₃ O·HCl	60.32 (60.55)	60.32	5.60 (5.59)	11.11 (11.22)	1.21	0.14
3i	H	3	NH ₂	209	C	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ ·1/2C ₃ H ₂ O ₄	68.90 (69.11)	68.90	6.12 (6.00)	14.18 (14.35)	1.68	0.31
3j	Cl	3	NH ₂	163—164	C	C ₁₈ H ₁₆ ClN ₃ ·HCl	59.64 (59.75)	59.64	5.32 (5.28)	13.04 (13.19)	1.29	0.60
3k	CH ₃	3	NH ₂	161—163	C	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ ·HCl	67.65 (67.64)	67.65	6.68 (6.76)	13.92 (13.63)	2.50	0.48
3l	H	3	NHCH ₃	197—198	B	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ ·C ₂ H ₂ O ₄	64.21 (64.26)	64.21	5.91 (5.95)	11.82 (11.97)	1.61	0.25
3m	Cl	3	NHCH ₃	203—204	B	C ₁₇ H ₁₈ ClN ₃ ·C ₂ H ₂ O ₄	58.54 (58.50)	58.54	5.17 (5.16)	10.78 (10.58)	0.96	0.54

3n	CH ₃	3	NHCH ₃	148—149	B	C ₁₈ H ₂₁ N ₈ ·HCl	68.45 (68.70)	7.02 (7.05)	13.30 (13.35)	1.70	1.00
3o	H	3	N(CH ₃) ₂	140—143	A	C ₁₈ H ₂₁ N ₈ ·HCl·2H ₂ O	61.44 (61.33)	7.44 (7.55)	11.94 (11.72)	1.90	1.00
3p	Cl	3	N(CH ₃) ₂	158—160	A	C ₁₈ H ₂₀ ClN ₈ ·HCl	61.72 (61.47)	6.04 (5.95)	12.00 (11.71)	1.30	0.77
3q	Br	3	N(CH ₃) ₂	149—150	A	C ₁₈ H ₂₀ BrN ₈ ·HCl	54.77 (54.81)	5.36 (5.46)	10.65 (10.55)	0.63	1.06
3r	CH ₃	3	N(CH ₃) ₂	139—140	A	C ₁₉ H ₂₈ N ₈ ·HCl	69.18 (69.01)	7.33 (7.28)	12.74 (12.68)	1.10	1.04
3s	CH ₃	3	N(C ₃ H ₅) ₂	127—129	A	C ₂₁ H ₂₇ N ₈ ·HCl	70.47 (70.24)	7.89 (7.80)	11.74 (11.66)	1.10	0.35
3t	CH ₃	3	N(CH ₂ CH=CH ₂) ₂	81—82	A	C ₂₃ H ₂₇ N ₈ ·HCl	72.33 (72.30)	7.39 (7.58)	11.00 (11.07)	1.08	0.43
3u	H	3		201—202	A	C ₂₁ H ₂₈ N ₈ ·HCl	70.87 (71.11)	7.36 (7.36)	11.81 (11.81)	1.30	0.02
3v	CH ₃	3		222—223	A	C ₂₂ H ₂₇ N ₈ ·HCl	71.43 (71.50)	7.63 (7.61)	11.36 (11.36)	1.00	0.35
3w	H	3		222—224	A	C ₂₁ H ₂₈ N ₂ ·2HCl·H ₂ O	59.29 (59.54)	7.11 (7.02)	13.17 (13.23)	1.15	0.52
3x	CH ₃	3		226—228	A	C ₂₂ H ₂₈ N ₄ ·2HCl·1/2H ₂ O	61.39 (61.10)	7.25 (7.01)	13.02 (13.05)	1.00	0.24
3y	H	3		187—189	D	C ₃₀ H ₂₈ N ₈ O·HCl	67.12 (67.09)	6.76 (6.78)	11.74 (11.41)	1.05	NE
3z	CH ₃	3		180—182	A	C ₂₁ H ₂₈ N ₈ O·HCl	67.82 (67.89)	7.05 (6.85)	11.30 (11.36)	1.40	NE
							Diazepam (5 mg/kg p.o.)		3.10		
							Imipramine (100 mg/kg p.o.)		1.00		

a) Mortality; b) none effect; c) C₂H₂O₄: oxalic acid.

Barbiturate 増強作用については, $n=2$ の化合物が比較的強い活性を示す傾向は見られたが明確な活性相関は見い出せなかった。

尚, 強い抗 reserpine 作用の見られた 5-methyl-1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-phenyl-1*H*-indazole (**3r**) を FS-32 及び 5-methyl-1-[3-(methylamino)propyl]-3-phenyl-1*H*-indazole (**3n**) を FS-97 と命名し, 詳細な薬理試験を行い, その結果については先に報告した。¹⁰⁾

実 験 の 部

融点はすべて未補正である。核磁気共鳴 (NMR) スペクトルは Hitachi RB-24 spectrometer で, 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-240 spectrophotometer を用いて測定した。

5-Methyl-3-phenylindazole (2d) 2-Amino-5-methylbenzophenone (25 g) の 6*N* HCl (80 ml) 溶液に NaNO₂ (9.0 g)–H₂O (30 ml) を 0°C 以下で滴下, 同温で 15 min 攪拌。この反応液に Na₂SO₃ (30 g)–H₂O (150 ml) を滴下し, 室温で 1 h 攪拌, 析出物をろ取, 水洗後 EtOH (100 ml) に懸濁させ, SnCl₂ (25 g)–HCl (20 ml) を加え 15 min 加熱還流する。反応液を減圧濃縮し, 残渣を CHCl₃ で抽出, CHCl₃ 層を水洗, 芒硝で乾燥後減圧濃縮し **2d** (15.5 g) を得, リグロインから再結晶, mp 129—131°C。同様にして **2a, b, c**, を得 (Table I)。

Method A 1) 5-Methyl-1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-phenyl-1*H*-indazole Hydrochloride (**3r**)—5-Methyl-3-phenylindazole (**2d**, 4.17 g) の DMF (60 ml) 溶液に NaH (50% 含有, 1.15 g) を加え室温で 15 min 攪拌, これに 3-dimethylaminopropyl chloride (3.0 g) の toluene 溶液 (30 ml) を加え, 70°C で 75 min 攪拌。水を加え benzene 抽出, 有機層を水洗, 芒硝で乾燥後減圧濃縮し, **3r** のフリー体を油状物として得, NMR (CDCl₃) δ : 1.80—2.40 (10H, overlapping multiplets, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.44 (3H, s, Ar-CH₃), 4.42 (2H, t, $\text{N}-\text{CH}_2-$), 7.10—8.10 (8H, m, Ar-H)。この油状物を ether-HCl で処理し **3r** (3.2 g) を得, EtOH-ether から再結晶, mp 139—140°C。UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ nm (ϵ): 218 (33200), 315 (11100)。IR cm^{-1} : 2950, 2610, 2470, 1500, 780, 700。

2) 同様にして **3c—g, 3o—x, 3z** を得 (Table II)。

3r の別途合成—5-Methyl-2-tosylaminobenzophenone Na 塩 (**8**, 20 g) の dimethylsulfoxide (150 ml) 溶液に 3-dimethylaminopropyl chloride (12.0 g) を含む toluene 溶液 (50 ml) を加え, この反応溶液を 100°C 4 h 加熱攪拌, 水を加え benzene 抽出, 有機層を水洗, 芒硝で乾燥後減圧濃縮し油状物 (18.0 g) を得, この油状物を濃硫酸 (100 ml) に溶かし室温 4 h 攪拌, NaOH 水溶液でアルカリ性とし benzene 抽出する。Benzene 層を水洗, 芒硝で乾燥後減圧濃縮し, 5-methyl-2-[3-(dimethylamino)propyl]aminobenzophenone (7.0 g) を油状物として得。
IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ cm^{-1} : 3320 ($-\text{NH}-$), 1625 (C=O), この油状物に 6*N* HCl (70 ml), CHCl₃ (70 ml) を加え, NaNO₂ (1.2 g)–H₂O (20 ml) を氷冷下滴下し, 20 min 攪拌する。NaHCO₃ 水溶液でアルカリ性とし, 有機層を分取, 水洗, 芒硝乾燥後減圧濃縮し, 5-methyl-2-[*N*-[3-(dimethylamino)propyl]-*N*-nitroso]aminobenzophenone (**9**, 6.0 g) を油状物として得。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ cm^{-1} : 1660 (C=O)。

9 (6.0 g) を AcOH (10 ml), H₂O (2 ml) に溶かし, 亜鉛末 (2.0 g) を加え室温 30 min 攪拌。ろ過し, ろ液を減圧濃縮, 残渣を NaOH 水溶液でアルカリ性とし benzene 抽出, benzene 層を水洗, 芒硝乾燥後減圧濃縮し, **3r** (3.2 g) のフリー体を油状物として得, これを ether-HCl で塩酸塩とし, THF で再結晶, mp 139—140°C。Method A で合成した **3r** 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。

Method B 1) 5-Methyl-1-[2-(methylcarbamoyl)ethyl]-3-phenyl-1*H*-indazole (**5c**)—5-Methyl-3-phenylindazole (**2d**, 7.7 g) を DMF (100 ml) に溶かし, NaH (50% 含有, 2.1 g) を加え室温 10 min 攪拌, β -bromopropionic acid ethylester (8.7 g) を滴下し室温 30 min 攪拌。水を加え benzene 抽出, benzene 層を水洗, 芒硝乾燥後減圧濃縮し, 1-[2-(ethoxycarbonyl)ethyl]-5-methyl-3-phenyl-1*H*-indazole (13.5 g) を油状物として得, これを EtOH (100 ml) に溶かし, メチルアミン水溶液 (40% 含有, 15 ml) を加え 50°C 20 h 攪拌。減圧濃縮し残渣に水を加え CHCl₃ 抽出, CHCl₃ 層を水洗, 芒硝乾燥後減圧濃縮し, **5c** (9.0 g) を得。MeOH から再結晶, mp 128—130°C。

同様にして **5a, b** を得 (Table I)。

2) 5-Methyl-1-[3-(methylamino)propyl]-3-phenyl-1*H*-indazole Hydrochloride (**3n**)—**5c** (5.0 g) を THF (40 ml) に溶かし, LiAlH₄ (1.5 g) を加え 20 min 加熱還流。氷冷下, 含水 ether (50 ml) 及び NaOH 水溶液を滴下, 有機層を分取, 水洗, 芒硝で乾燥後減圧濃縮し, **3n** のフリー体を油状物として得, NMR (CDCl₃) δ : 1.15

(1H, br, -NH), 2.37 (3H, s, Ar-CH₃ or N-CH₃), 2.46 (3H, s, Ar-CH₃ or N-CH₃), 1.82—2.70 (4H, overlapping multiplets, -CH₂CH₂NH), 4.45 (2H, t, CH₂-), 7.20—8.05 (8H, m, Ar-H). この油状物を ether-HCl で塩酸塩とし **3n** (1.8 g) を得。EtOH-ether から再結晶, mp 148—149°C. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ nm (ϵ): 217 (33100), 315 (11200).

同様にして **3l, m** を得 (Table II).

Method C 1) 5-Methyl-3-phenyl-1-(3-phthalimidopropyl)-1H-indazole (**6c**)—**2d** (4.17 g) を DMF (70 ml) に溶かし, NaH (50% 含有, 1.1 g) を加え室温 10 min 攪拌. これに 3-phthalimidopropyl chloride (4.47 g)-DMF (50 ml) を加え, 95°C で 6 h 攪拌, CHCl₃ 抽出, CHCl₃ 層を水洗, 芒硝で乾燥後減圧濃縮し **6c** (4.9 g) を得, MeOH から再結晶, mp 131—132°C.

同様にして **6a, b** を得 (Table I).

2) 1-(3-Aminopropyl)-5-methyl-3-phenyl-1H-indazole Hydrochloride (**3k**)—**6c** (5.0 g), hydrazine hydrate (1.5 g) 及び EtOH (100 ml) の混合物を 2 h 加熱還流, 溶媒を留去し, 残渣に benzene (100 ml), 10% NaOH 水溶液 (150 ml) を加え室温 10 min 攪拌, benzene 層を分取, 水洗, 芒硝で乾燥後減圧濃縮, 残渣を ether-HCl で塩酸塩とし **3k** (3.1 g) を得, EtOH-ether から再結晶, mp 161—163°C.

同様にして **3i, j** を得 (Table II).

Method D 1) 1-(2-Bromoethyl)-5-chloro-3-phenyl-1H-indazole (**7a**)—**2b** (4.6 g) の DMF (70 ml) 溶液に NaH (50% 含有, 1.1 g) を加え室温 10 min 攪拌, 次に 1,2-dibromoethane (8.0 g) を加え室温 1 h 攪拌, 水を加え benzene 抽出, benzene 層を水洗, 芒硝で乾燥後減圧濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理し, **7a** (4.8 g) を得. MeOH から再結晶, mp 97—98°C.

同様にして **7b, c** を得 (Table I).

2) 5-Chloro-1-(2-morpholinoethyl)-3-phenyl-1H-indazole Hydrochloride (**3h**)—**7a** (3.4 g), morpholine (1.83 g) を benzene (50 ml) に溶かし, これを 10 h 加熱還流, 水を加え benzene 層を水洗, 芒硝で乾燥後減圧濃縮, 残渣を ether-HCl で塩酸塩とし **3h** (2.8 g) を得, EtOH-ether から再結晶, mp 226—229°C.

同様にして **3a, b, y** を得 (Table II).

引用文献及び注

- 1) Y. Fujimura, H. Nagano, I. Matsunaga, M. Shindo, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 3252 (1984).
- 2) Unpublished data.
- 3) R. Lisciani, P. Scorza Barcellona, B. Silvestrini, *Eur. J. Pharmacol.*, **3**, 157 (1968).
- 4) B. Silvestrini, B. Catanese, R. Lisciani, A. Alessandrini, *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)*, **20**, 250 (1970).
- 5) G. A. Archer, L. Sternbach, *Chem. Rev.*, **68**, 747 (1968).
- 6) M. Sauli, Brit. Patent 1252111 (1971) [*Chem. Abstr.*, **76**, 25291 (1971)].
- 7) K. V. Auwers, *Ber.*, **29**, 1255 (1896).
- 8) L. C. Behr, "The Chemistry of Heterocyclic Compounds," Vol. 22, ed. R. H. Wiley, Interscience Publishers, Inc., New York, 1967, p. 309.
- 9) L. H. Sternbach, R. I. Fryer, W. Metlesics, A. Stempel, *J. Org. Chem.*, **27**, 3781 (1962).
- 10) Y. Ikeda, N. Takano, H. Matsushita, Y. Shiraki, T. Koide, R. Nagashima, Y. Fujimura, M. Shindo, S. Suzuki, T. Iwasaki, *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)*, **29**, 511 (1979); T. Koide, K. Uyemura, *Neuropharmacology*, **19**, 871 (1980); T. Koide, H. Matsushita, *Life Sci.*, **28**, 1139 (1981); *idem*, *Neuropharmacology*, **20**, 285 (1981).
- 11) K. Dziewonski, L. Sternbach, *Bull. Intern. Acad. Polon. Sci., Classe Med.*, A333 (1935) [*Chem. Abstr.*, **30**, 2972 (1936)].