薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
107 (1) 28-36 (1987)

3-Aminoindazole 誘導体の抗炎症、鎮痛及び下熱作用

川久保 弘,^{*,a} 曾根孝範,^a 脇川耕一,^b 成田 勉

旭化成工業(株)技術研究所医薬研究室,^a 医薬開発研究部薬理研究室^b

Anti-inflammatory, Analgesic Properties and Antipyretic Action of 3-Aminoindazole Derivatives

HIROMU KAWAKUBO,^{*,a} TAKANORI SONE,^a KOUICHI WAKIGAWA,^b
and TSUTOMU NARITA^b

Synthetic Section, Technical Research Institute^a and Pharmaceutical Research,
Development Department,^b Asahi Chemical Industry Co., Ltd.,
6-2700, Asahi-machi, Nobeoka-shi, Miyazaki, 882, Japan

(Received July 2, 1986)

We reported an interesting anti-inflammatory effect of one of 3-aminoindazole derivatives in the proceeding paper. We wish to report the anti-inflammatory, analgesic and antipyretic effect of 3-aminoindazole derivatives. Several new derivatives of 3-aminoindazole were synthesized. They were examined for their anti-inflammatory effect by the method of anti-inflammatory assays by using carrageenin edema, dextran edema, serotonin edema, histamine edema and bradykinin edema. The analgesic effect in mice was examined by using the acetic acid writhing test and the antipyretic effect in rats was examined with yeast. 3-(3-Morpholinopropylamino)indazole which is a representative compound was found to possess three times more effective anti-inflammatory property with the carrageenin edema than the reference drug, tiaramide and the same analgesic property as tiaramide. 3-(3-Morpholinopropylamino)indazole is thought to possess different mechanism of acidic non-steroidal anti-inflammatory drugs such as indomethacin and mefenamic acid because this compound inhibited the hind paw edema induced with histamine, serotonin, bradykinin and dextran. It was found that this compound at 50 mg/kg, *p.o.* was as effective in its antipyretic action as indomethacin at 10 mg/kg, *p.o.* Among other 15 new derivatives, 3-[3-(2,6-dimethylpiperidino)propylamino]indazole was also found to possess a similar degrees of anti-inflammatory, analgesic and antipyretic effect as 3-(3-morpholinopropylamino)indazole.

Keywords—3-aminoindazole derivative; anti-inflammatory effect; analgesic effect; antipyretic effect; 3-(3-morpholinopropylamino)indazole; 3-[3-(2-6-dimethylpiperidino)-propylamino]indazole

前報^{1,2)}において、著者らは 3-aminoindazole 誘導体の一化合物について興味ある抗炎症活性及び合成反応について報告している。今回種々の 3-aminoindazole 誘導体 (5a—n) を合成し、抗炎症、鎮痛並びに下熱作用を指標に検討したのでその結果について報告する。

目的物 (5a 及び 5b) の代表化合物 3-(3-morpholinopropylamino)indazole (5b) は 3-aminoindazole (1a) と *N*-acryloylmorpholine (2b) を無溶媒中 80°C, 1 日反応させ 3-(3-morpholinopropionylamino)indazole (3b) を収率 85% で得、次に P₂S₅ を反応させる事によって 3-(3-morpholino-3-thiopropionylamino)indazole (4b) を収率 89% で得、最後に電解還元³⁾ によってクロマト精製をすることなく収率 92% で純品として得ることができた。

目的物 (5c—i 及び 5n) の代表化合物 3-(3-diethylaminopropylamino)indazole (5c) は 3-aminoindazole⁴⁾ (1a) と 3-ブロモプロピルジエチルアミン臭化水素酸塩⁵⁾ (6c) をジメチルホルムアミド (DMF) 中、80°C, 1 日反応させる事によって収率 52% で合成できた。他の新規化合物 (5j—m) は 3-aminoindazole (1a) と無水フタル酸 (7) をジオキサン中で反応させ 3-フタルイミドインダゾール (8) を得、これに対応するアミノアルキルハライド臭化水素塩 (6h 及び 6c) 又はフェニルエチルブロミド (9l) やヨウ化プロピル (9m) を DMF 中で反応させた後、抱水

Chart 1

ヒドラジンで処理する事により合成できた (Chart 1).

実験材料及び方法

1) **ラット足浮腫試験** Winter の方法⁶⁾により, 体重 120—150 g の Wistar ラットの雄を 1 群 6 匹として 16—24 時間絶食して用いた. 薬物を 0.5% カルボキシメチルセルロース (CMC) 溶液に懸濁させ経口投与し, 1 時間後に起炎物質 1% カラゲニン, 1% デキストラン, 0.01% セロトニンクレアチニン硫酸塩, 0.1% ヒスタミン 2 塩酸塩及び 0.01% ブラジキニン 3 酢酸各々 0.1 ml を右後肢皮下投与した. 浮腫量 (ml) は各時間の測定値と起炎物質投与前値との差で求めた. 浮腫抑制率はそれぞれの測定時間内における総浮腫量について対照群に対する薬物投与群の抑制率で示した (Table I, Fig. 1—5).

2) **酢酸 Writhing 法**⁷⁾ 体重 20—25 g の ddY 雄性マウスを 1 群 10 匹として実験を行った. 被検薬物を経口投与した後 30 分後に 0.6% 酢酸水溶液を 0.1 ml/10 g の割合で腹腔内に注射し, 酢酸注射後 5 分より 10 分間の Writhing 数の回数を測定した (Fig. 6).

3) **下熱作用** Winter の方法⁸⁾により, ドンリュウ系雄性ラット体重 170 g 前後のものを 1 群 6 匹を用いた. 発熱物質として 15% 乾燥酵母 (オリエンタル酵母 KK) 2 ml/body 背部皮下に注射した. 5 時間後に体温が 38.7°C 以上になったラットを選んで被検薬物を経口投与して下熱作用を調べた (Fig. 7).

4) **急性毒性試験** 1 群 10 匹の ddY マウスの雄及び Wistar ラットの雄を用い Probit 法により LD₅₀ 値の算出を行った (Table II).

統計処理 得られた結果は、平均値±標準偏差で表示し、有意差検定には、Student の t-検定を用いて検定した。

実験結果及び考察

Table I 及び Fig. 1 に示したように **5a—k** 100 mg/kg, *p.o.* は比較対照薬である tiaramide 100 mg/kg, *p.o.* と比較するとカラゲニン浮腫においては約3倍の活性を示し、比較対照薬である mefenamic acid 100 mg/kg, *p.o.* 及び indomethacin 10 mg/kg, *p.o.* とはほぼ同等の活性を示した。**5l** 及び **5m** の1位にアルキル基を導入した化合物は活性の低下が認められた。

Fig. 3—5 に示すように **5a** 及び **5b** は serotonin, histamine 及び bradykinin などの炎症初期に関与する chemical mediators による浮腫に対しても比較的強い抑制作用を示し、Fig. 2 に示すように indomethacin 又は mefenamic acid などの酸性抗炎症薬が抑制しにくい dextran による浮腫に対しても indomethacin より強力な抑制作用を示し、酸性抗炎症薬とは明らかに異なった作用態度が認められ

TABLE I. Anti-inflammatory Effect of 3-Aminoindazole Derivatives on Swelling of Rat Hind Paw Induced by Carrageenin

Compd. No.	Dose (mg/kg, <i>p.o.</i>)	Inhibition (%)
Tiaramide	100	10.2
Tiaramide	300	47.7 ^{a)}
Indomethacin	10	30.2 ^{a)}
Mefenamic acid	100	31.2 ^{a)}
5a	100	35.1 ^{a)}
5b	100	36.4 ^{a)}
5c	100	51.5 ^{a)}
5d	100	37.2 ^{a)}
5e	100	47.4 ^{a)}
5f	100	40.0 ^{a)}
5g	100	29.3 ^{a)}
5h	100	38.9 ^{a)}
5i	100	18.4 ^{a)}
5j	100	49.4 ^{a)}
5k	100	40.9 ^{a)}
5l	100	7.0
5m	100	7.2
5n	100	47.5 ^{a)}

Significantly different from control at a) $p < 0.01$.

Fig. 1. Effect of 3-Aminoindazole Derivatives (**5a** and **5b**) and Reference Compounds on Swelling of Rat Hind Paw Induced by Carrageenin

Fig. 2. Effect of 3-Aminoindazole Derivatives (**5a** and **5b**) and Reference Compounds on Swelling of Rat Hind Paw Induced by Dextran

Fig. 3. Effect of 3-Aminoindazole Derivatives (**5a** and **5b**) and Reference Compounds on Swelling of Rat Hind Paw Induced by Serotonin

Fig. 4. Effect of 3-Aminoindazole Derivatives (**5a** and **5b**) and Reference Compound on Swelling of Rat Hind Paw Induced by Histamine

た。鎮痛作用に関しても Fig. 6 で明らかなように **5a**—**c** 及び **5n** は比較対照薬である tiaramide 及び aspirin と比較すると tiaramide よりもやや活性が弱く, aspirin よりも活性が約 2 倍ほど強いものであった。Fig. 7 は乾燥酵母発熱に対する下熱作用に対する **5a** 及び **5b** の結果であるが, 投与群 50 mg/kg, *p.o.* から下熱作用を示し, **5b** 50 mg/kg, *p.o.* と indomethacin 10 mg/kg, *p.o.* はほぼ同等の下熱作用を示した。

急性毒性に関しても Table II で明らかなように **5a** 及び **5b** は比較対照薬である tiaramide と比較すると

Fig. 5. Effect of 3-Aminoindazole Derivatives (**5a** and **5b**) and Reference Compounds on Swelling of Rat Hind Paw Induced by Bradykinin

Fig. 6. Analgesic Activity of 3-Aminoindazole Derivatives and Reference Compounds in the Acetic Acid Writhing Test in Mice

Fig. 7. Effect of 3-Aminoindazole Derivatives (**5a** and **5b**) and Indomethacin on Body Temperature of Febrile Rats

○, control; □, **5a** 50 mg/kg p.o.; ■, **5a** 100 mg/kg p.o.; △, **5b** 50 mg/kg p.o.; ▲, **5b** 100 mg/kg p.o.; ●, indomethacin 10 mg/kg p.o.

マウスではほぼ同等かそれ以下の急性毒性値を示し、ラットでは4倍から5倍の強い急性毒性値を示した。

これらのことから既知化合物である **5a** 及び **5b** には tiaramide と比較して同等又はそれ以上の抗炎症活性及び鎮痛作用を示し、酸性抗炎症薬とは異なった作用機序を有している。また下熱作用も認められ、他の化合物に関しても活性の期待されるものもみられ、目下更に検討中である。

TABLE II. Acute Toxicity of **5a** and **5b** in Mice and Rats after Oral Administration

Compounds	LD ₅₀ mg/kg (95% confidence limit)	
	Mice (male)	Rats (male)
5a	642 (598—689)	700 (670—731)
5b	958 (903—1016)	912 (885—939)
Tiaramide ^{a)}	564	3600

a) N. Watanabe, T. Takashima, N. Ito, T. Fujii, K. Miyazaki, *Arzneim.-Forsch.*, **23**, 504 (1973).

実験の部

融点はブュヒ融点測定装置によって測定した未補正值である。赤外 (IR) 吸収スペクトルは日立 260-10 型分光光度計を使用して測定した。¹H 核磁気共鳴 (¹H-NMR) スペクトルは日本電子 JNM-PMX60 (60 MHz) を用いて測定し、chemical shift は tetramethylsilane を内部標準とした α 値 (ppm) で示した。質量スペクトル (MS) は日本電子 01-SG 型を使用して測定した。アルミナカラムクロマトグラフィーは活性アルミナ、塩基性、W-200 和光純薬工業 (株) を使用し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーはシリカゲル 60 0.063—0.200 mm, 和光純薬工業 (株) を使用した。

1. 3-Substituted 3-Aminoindazole Derivatives 方法 1 (**5a** 及び **5b**)—3-アミノインダゾール (**1a**) 9.43 g と *N*-アクリロイル-2,6-ジメチルピペラジン (**2a**) 12.3 g を 80°C, 2 日間反応させ冷却後、メチルアルコール 10 ml

を加え、結晶を得た。結晶をろ過し減圧乾燥によって 3-[3-(2,6-ジメチルピペラジノ)-3-プロピオニルアミノ]インダゾール (3a) 16.2 g を得た (収率 77%)。mp: 163—164°C. IR (KBr): 3310, 3210, 3030, 1630, 1550 cm⁻¹. ¹H-NMR [5% solution in (CD₃)₂SO] δ: 1.00 (d, *J*=6 Hz, 6H), 1.17 (m, 6H), 2.03 (m, 2H), 2.63 (m, 4H), 4.17 (t, *J*=5 Hz, 2H), 7.17 (m, 4H). MS *m/z*: 300 (M⁺), 282, 205, 174, 160, 143.

3-[3-(2,6-ジメチルピペラジノ)-3-プロピオニルアミノ]インダゾール (3a) 10 g と 5 硫化リン 3.70 g を乾燥ジオキサン 200 ml に加えて 60°C, 2 時間加温した後, ジオキサンを減圧留去し残さをクロロホルム 200 ml に溶解し, 水 100 ml で洗浄した後, クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥し, 溶媒を減圧留去後シリカゲル (150 g) カラムクロマトグラフィーによって 3-[3-(2,6-ジメチルピペラジノ)-3-チオプロピオニルアミノ]インダゾール (4a) 7.46 g を得た (収率 71%)。mp: 168—171°C. IR (KBr): 3300, 3170, 2930, 1625, 1540 cm⁻¹. ¹H-NMR (5% solution in CDCl₃) δ: 1.33 (m, 14H), 3.52 (m, 2H), 4.23 (t, *J*=5 Hz, 2H), 7.25 (m, 4H). MS *m/z*: 316 (M⁺), 282, 205, 174, 160, 143.

電解槽は容量 100 ml の H 型セル, 電極は鉛 (4 cm²), 陽極電極は 20 v/v% 硫酸水溶液, 隔膜はジビニルベンゼンスチレン-ブタジエン-共重合ポリマーをスルホン化して得られた陽イオン交換膜を用いた。陰極側反応容器に 3-[3-(2,6-ジメチルピペラジノ)-3-チオプロピオニルアミノ]インダゾール (4a) 0.38 g, 濃硫酸 2.5 ml を加えて攪拌した。水 47.5 ml, 硫酸エチルテトラエチルアンモニウム水溶液 (24.5 w/w%) 20 ml を加え, 14 時間, 反応温度 27—30°C, 電流密度 2.5 A/cm² により電解還元を行った。反応液を水酸化ナトリウム水溶液で pH 10 に調整した後, クロロホルム 60 ml で 3 回抽出した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し, 減圧下溶媒を留去すると, 3-[3-(2,6-ジメチルピペラジノ) プロピルアミノ]インダゾール (5a) 0.31 g の白色結晶を得た (収率 96%)。

3-(3-モルホリノプロピルアミノ) インダゾール (5b) は *N*-アクリロイル-2,6-ジメチルピペラジン (2a) の代りに *N*-アクリロイルモルホリン (2b) を用いる事によって合成できた。

方法 2 (5c—5i)——3-アミノインダゾール (1a) 4.0 g, 3-ブromoプロピルジエチルアミン臭化水素塩 (6c) 8.3 g, 乾燥トリエチルアミン 16.8 ml を乾燥ジメチルホルムアミド 80 ml に加え, 80°C, 1 日反応させた後, 溶媒を減圧留去した。残さにクロロホルム 100 ml, 水 50 ml を加え, 抽出後クロロホルム層は硫酸マグネシウムにより乾燥し溶媒を減圧留去した。残さをアルミナ (200 g) カラムクロマトグラフィーを行い単離精製し 3-(3-ジエチルアミノプロピルアミノ) インダゾール (5c) 4.03 g (収率 52%) を得た。5d—f, h, i は 3-ブromoプロピルジエチルアミン臭化水素塩 (6c) の代りに対応するブromoアルキルアミン臭化水素塩 (6d—f, h, i) を使用する以外は 5c の合成法と全く同様にして合成できた (Table III, IV)。

2. 1-Substituted 3-Aminoindazole Derivatives (5j—m) 3-アミノインダゾール (1a) 5.0 g と無水フタル酸 (7) 6.68 g をジオキサン 50 ml 中, 120°C で 5 時間攪拌した。減圧濃縮後, エーテル 30 ml を加え, 氷水で冷却下 30 分攪拌して 3-フタルイミドインダゾール (8) 8.6 g を得た (収率 87%)。mp: 237—239°C. IR (KBr): 3310, 1790, 1735, 1625 cm⁻¹. ¹H-NMR [5% solution in (CD₃)₂SO] δ: 7.57 (m, 8H), 13.35 (br s, 1H). MS *m/z*: 264, 263 (M⁺), 236, 219, 207, 192, 179. 3-フタルイミドインダゾール (8) 4.0 g, 3-ブromoプロピルピペリジン臭化水素塩 (6h) 5.0 g, 無水ジメチルホルムアミド 60 ml 中, 80°C にて 12 時間攪拌した。冷却後, 水 80 ml を加え, エーテルで抽出した。エーテル層より 2 規定塩酸で 3 回抽出した。塩酸層はエーテルで洗浄後, 炭酸カリウムで pH 14 とし, クロロホルムで 3 回抽出した。クロロホルム層は硫酸ナトリウムで乾燥し, クロロホルムを減圧留去し, 1-(3-ピペリジノプロピル)-3-フタルイミドインダゾール (10j) 3.4 g を得た (収率 57%)。mp: 199—201°C. IR (KBr): 3060, 2940, 2850, 1785, 1730, 1615 cm⁻¹. ¹H-NMR (5% solution in CDCl₃) δ: 1.50 (m, 6H), 2.30 (m, 8H), 4.50 (t, *J*=5 Hz, 4H), 7.60 (m, 8H). MS *m/z*: 390, 389 (M⁺+1), 304, 290, 277, 264. 1-(3-ピペリジノプロピル)-3-フタルイミドインダゾール (10j) 3.34 g をエタノール 70 ml に加え, 氷冷下 85% 抱水ヒドラジン 2.5 g を加え, 氷冷下 3 時間攪拌した。反応液をろ過し, ろ液を減圧留去し, 水 20 ml を加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層より 2 規定塩酸で抽出した。塩酸水層を炭酸カリウムで pH 10 とし, クロロホルムで 3 回抽出した。クロロホルム層は硫酸ナトリウムで乾燥し, クロロホルムを減圧留去し, 1-(3-ピペリジノプロピル)-3-アミノインダゾール (5j) 1.35 g を得た (収率 66%)。5k は 3-ブromoプロピルピペリジン臭化水素塩 (6h) の代りに対応する 3-ブromoプロピルジエチルアミン臭化水素塩 (6c) を使用する以外は 5j の合成法と全く同様にして合成できた。また 5l 及び 5m は 3-ブromoプロピルピペリジン臭化水素塩 (6h) の代りに対応するフェニルエチルブロミド (9l) 及びヨウ化プロピル (9m) を使用する以外は 5j の合成法と全く同様にして合成できた (Table V)。

3. 5-Chloro-3-(3-diethylaminopropylamino)indazole (5n) 5-クロロ-3-(3-ジエチルアミノプロピルアミノ) インダゾール (5n) は 3-アミノインダゾール (1a) の代りに 5-クロロ-3-アミノインダゾール⁹⁾ (1b) を使用する以外

TABLE III.

Compd. No.	N $\begin{smallmatrix} R' \\ R'' \end{smallmatrix}$	Synthetic method ^{a)}	Yield (%)	mp (°C)	IR (KBr, cm ⁻¹)	¹ H-NMR (CDCl ₃)	MS (m/z)
5a		1	52	163—164	3310	1.00 (d, <i>J</i> =6 Hz, 6H)	287
					3210	1.17 (m, 6H)	286 (M ⁺)
					3030	2.03 (m, 2H)	271
					1630	2.63 (m, 4H)	243
					1550	4.17 (t, <i>J</i> =5 Hz, 2H)	174
						4.37 (br s, 1H)	160
						7.17 (m, 4H)	143
5b		1	51	155—156	3200	2.10 (m, 4H)	261
					2975	2.34 (m, 4H)	260 (M ⁺)
					1630	3.70 (m, 4H)	242
					1615	4.30 (t, <i>J</i> =5 Hz, 2H)	230
					1560	5.20 (br s, 1H)	211
						7.20 (m, 4H)	199
							173
5c		2	52	81—82.5	3310	0.99 (t, <i>J</i> =5 Hz, 6H)	246 (M ⁺)
					3160	2.34 (m, 4H)	174
					2975	2.47 (q, <i>J</i> =5 Hz, 4H)	146
					1620	4.27 (t, <i>J</i> =5 Hz, 4H)	132
					1550	5.06 (br s, 1H)	112
						7.10 (m, 4H)	
5d		2	59	171—173	3400	1.50 (br s, 4H)	
					3310	2.11 (m, 3H)	292 (M ⁺)
					2925	2.95 (m, 6H)	257
					1620	4.25 (t, <i>J</i> =5 Hz, 2H)	174
					1550	5.11 (br s, 1H)	146
						7.15 (m, 4H)	132
5e		2	53	160—161	3400	1.52 (br s, 4H)	275 (M ⁺)
					3300	2.10 (m, 3H)	175
					2925	2.98 (m, 6H)	146
					1630	4.23 (t, <i>J</i> =5 Hz, 2H)	132
					1550	5.20 (br s, 1H)	112
						7.20 (m, 4H)	
5f		2	55	163—165	3340	1.53 (m, 8H)	272 (M ⁺)
					3210	2.13 (m, 2H)	174
					3050	2.47 (m, 6H)	146
					1630	4.20 (t, <i>J</i> =5 Hz, 2H)	132
					1550	5.60 (br s, 1H)	112
						7.07 (m, 4H)	

^{a)} See Chart 1.

TABLE IV.

Compd. No.	<i>n</i>	Synthetic method ^{a)}	Yield (%)	mp (°C)	IR (KBr, cm ⁻¹)	¹ H-NMR (CDCl ₃)	MS (<i>m/z</i>)
5g	2	2	56	130—132	3310	1.50 (m, 6H)	
					3180	2.47 (m, 4H)	244 (M ⁺)
					3070	2.74 (t, <i>J</i> =5 Hz, 2H)	132
					2948	4.35 (t, <i>J</i> =5 Hz, 2H)	116
					1620	5.20 (br s, 1H)	104
5h	3	2	59	135—138		7.05 (m, 4H)	
					3320	1.58 (m, 8H)	258 (M ⁺)
					3250	2.23 (m, 6H)	243
					1608	4.23 (t, <i>J</i> =5 Hz, 2H)	175
					1560	5.20 (br s, 1H)	160
5i	6	2	45	139—141		7.23 (m, 4H)	147
					3300	1.40 (m, 14H)	300 (M ⁺)
					3180	2.32 (m, 6H)	240
					3060	4.27 (t, <i>J</i> =5 Hz, 2H)	226
					1630	5.12 (br s, 1H)	132
					1550	7.27 (m, 4H)	117

^{a)} See Chart 1.

TABLE V.

Compd. No.	R	Synthetic method ^{a)}	Yield (%)	mp (°C)	IR (KBr, cm ⁻¹)	¹ H-NMR (CDCl ₃)	MS (<i>m/z</i>)
5j		3	32	91—93	3310	1.43 (m, 6H)	
					3180	2.17 (m, 8H)	258 (M ⁺)
					2940	4.25 (m, 4H)	173
					1645	5.10 (br s, 3H)	160
					1615	7.20 (m, 4H)	146
5k		3	33	77—79	3320	0.97 (t, <i>J</i> =6 Hz, 6H)	246 (M ⁺)
					3220	2.34 (m, 4H)	217
					2930	2.47 (q, <i>J</i> =6 Hz, 4H)	188
					2850	4.25 (t, <i>J</i> =5 Hz, 2H)	174
					1615	5.00 (br s, 3H)	160
5l		3	35	91—93	1580	7.11 (m, 4H)	146
					3430	3.05 (m, 2H)	238 (M ⁺ +1)
					3300	4.05 (br s, 2H)	160
					1625	4.33 (t, <i>J</i> =6 Hz, 2H)	146
					1615	7.15 (m, 9H)	132
5m		3	34	69—73	1575		117
					3180	0.98 (t, <i>J</i> =6 Hz, 3H)	175 (M ⁺)
					3060	1.86 (m, 2H)	160
					2950	4.20 (t, <i>J</i> =5 Hz, 2H)	146
					1615	5.15 (br s, 2H)	132
					1560	7.55 (m, 4H)	117

^{a)} See Chart 1.

TABLE VI.

Compd. No.	Synthetic method ^{a)}	Yield (%)	mp (°C)	IR (KBr, cm ⁻¹)	¹ H-NMR (CDCl ₃)	MS (m/z)
5n	2	51	94—96	3310	0.98 (t, <i>J</i> =6 Hz, 6H)	281 (M ⁺)
				3210	2.33 (m, 4H)	
				2950	2.48 (q, <i>J</i> =6 Hz, 4H)	
				2870	4.23 (t, <i>J</i> =5 Hz, 2H)	
				1610	7.27 (s, 1H)	
					7.69 (s, 2H)	

a) See Chart 1.

は方法 2 の 5c と全く同様にして合成できた (Table VI).

謝辞 本研究に御協力下さいました旭化成工業株式会社技術研究所医薬研究室 (合成) の諸氏に深謝いたします。

引用文献及び注

- 1) 第 4 会日本炎症学会, 東京, 1983 年 7 月.
- 2) 成田 勉, 脇川耕一, 長谷 忠, 杉原太助, 川久保 弘, 伊吹忠元, 小平了二, 炎症, **3**, No. 4, 407 (1983).
- 3) a) K. Kindler, *Ann.*, **431**, 187 (1923); b) K. Kindler, *Arch. Pharm.*, **265**, 390 (1927); c) W. J. Settineri, L. D. McKeever, "Technique of Electroorganic Synthesis," Part II, ed by N. L. Weissberger, John Wiley & Sons, 1975, pp. 244—247.
- 4) 3-アミノインダゾールは BASF Akiengesellschaft から購入した.
- 5) a) H. C. Brill, *J. Am. Chem. Soc.*, **47**, 1134 (1925); b) C. S. Marvel, W. H. Zartman, O. D. Bluthardt, *J. Am. Chem. Soc.*, **49**, 2299 (1927).
- 6) C. A. Winter, "Progress in Drug Research," Vol. 10, ed. by E. Jucker, 1966, p. 139.
- 7) 亀山 勉, 佐々木健一, "薬効の評価 (1), 医薬品開発基礎講座 V," 地人書館, 1971. p. 283.
- 8) C. A. Winter, "Anti-inflammatory Testing Methods; Comparative Evaluation of Indomethacin and Other Agents. In Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs," ed. by S. Garattini, M. N. G. Dukes, Excerpta Med. Found., Amsterdam, 1964.
- 9) C. E. Kwartler, P. Lucas, *J. Am. Chem. Soc.*, **65**, 1804 (1943).