薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
102 (1) 104-106 (1981)

2(1H)-ピリミジノン類およびその塩の抗炎症作用

鹿島長次,* 加藤明良, 表 美守

筑波大学化学系

Antiinflammatory Activity of 2(1H)-Pyrimidinones and Their Salts

CHOJI KASHIMA,* AKIRA KATOH, and YOSHIMORI OMOTE

Department of Chemistry, University of Tsukuba,
Sakura-mura, Niihari-gun, Ibaraki 305, Japan

(Received June 23, 1981)

The antiinflammatory activity of eighteen 1-aryl substituted 2(1H)-pyrimidinones (I and II) and five their salts of *p*-camphor-10-sulfonic acid was examined. Six 2(1H)-pyrimidinones (Ia, b, e, h, IIb, and d) exhibited potent antiinflammatory activity, but the safety area of these compounds was found to be narrow from the result of LD₅₀ value.

Keywords—Antiinflammatory activity; 1-aryl substituted 2(1H)-pyrimidinones; 2(1H)-pyrimidinethiones; salts of *p*-camphor-10-sulfonic acid; inhibition (%)

ピリミジン環の 1 位の置換基が、アルキル基または無置換である 2(1H)-ピリミジノン類の薬理作用については、これまでいくつかの報告がなされている。¹⁾ 本研究では、ピリミジン環の 1 位に種々のアリール基を有する 2(1H)-ピリミジノン類 (I, II) およびこれらの *p*-カンファ-10-スルホン酸塩 (III) の抗炎症作用について検討した。

各検体の抑制率 (%) は、Table に示す通りである。抗炎症作用の対照薬としては、アセチルサリチル酸 (アスピリン) を用いた。その結果、抑制率が 40% 以上と強い活性を示した 2(1H)-ピリミジノン類は、6 検体 (Ia, b, e, h, IIb, d) であった。検体 Ie では、抑制率が 80% 以上と非常に強い活性を示したが、実験に供したラットに下痢が出現し、脱水状態に陥ったため、起炎剤による浮腫が抑制されることが考えられ、真の抗炎症作用によるものか否かは不明である。1 位のアリール基に Cl, Br が置換した 3 検体 (If, g, IIg) では、痙攣が出現したため、Cl, Br の置換により副作用が強まることが考えられる。また 2(1H)-ピリミジノン類の *p*-カンファ-10-スルホン酸塩 (III) については、ほとんど抗炎症作用は認められなかった。最後に、強い抗炎症作用を示した 6 検体について、マウスにおける LD₅₀ 値の検討を行った。尚、投与量は 500 mg/kg 以上で死亡例がない場合に有望であるとの判断から、500 mg/kg を経口投与した。その結果いずれの検体も LD₅₀ 値が 500 mg/kg 以下と、安全域が狭いことがわかった。

Ia-j

IIa-e, g, k, l

IIIb, d, e, g, k

- a : R¹ = C₆H₅, R² = R³ = CH₃
 b : R¹ = *o*-CH₃C₆H₄, R² = R³ = CH₃
 c : R¹ = *o*-CH₃CH₂C₆H₄, R² = R³ = CH₃
 d : R¹ = *o*-CH₃OC₆H₄, R² = R³ = CH₃
 e : R¹ = *o*-CH₃CH₂OC₆H₄, R² = R³ = CH₃
 f : R¹ = *o*-BrC₆H₄, R² = R³ = CH₃

- g : R¹ = *o*-ClC₆H₄, R² = R³ = CH₃
 h : R¹ = *o*-FC₆H₄, R² = R³ = CH₃
 i : R¹ = *m*-CH₃C₆H₄, R² = R³ = CH₃
 j : R¹ = *m*-CH₃OC₆H₄, R² = R³ = CH₃
 k : R¹ = *o*-CH₃(*m*-Cl)C₆H₃, R² = R³ = CH₃
 l : R¹ = R³ = C₆H₅, R² = CH₃

Chart 1

TABLE I. Antiinflammatory Activity of 2 (1*H*)-Pyrimidinones (I and II) and Their Salts (III)

Sample No.	Inhibition (%)		Sample No.	Inhibition (%)	
	3 h	4 h		3 h	4 h
Ia	43.4	29.1	IIc	18.2	10.8
Ib	59.9	47.4	IId	69.3	45.7
Ic	34.8	25.1	IIe	0.9	3.1
Id	14.2	5.6	IIf	(Death)	
Ie	86.1	84.0	IIg		
	(Diarrhoea)		IIk	11.6	11.4
If	(Convulsion)		IIl	14.8	-1.4
Ig	(Convulsion)		IIIb	27.5	6.0
Ih	74.6	73.0	IIIc	-25.3	—
Ij	7.3	3.8	IIId	6.6	—
Ij	24.6	16.2	IIIe	(Death)	
IIa	9.9	20.3	IIIg		
IIb	43.3	38.0	IIIk	11.1	—
			Aspirin ^{a)}	25.9	20.7

a) Control experiment was carried out by using of aspirin.

以上のように、ピリミジン環の1位にアリール基を有する2(1*H*)-ピリミジノン類6検体では、強い抗炎症作用が認められたがいずれも安全域が狭いことが判明した。

実験の部

本研究に用いた化合物は、前報で報告した方法²⁾に従って合成した。Acetylacetone (0.14 mol) と urea (0.12 mol) を乾燥ベンゼン (100 ml) に懸濁し、加熱しながら濃硫酸 (13 ml) を注意深く滴下し、さらに5時間加熱還流した。反応混液をNaOH水溶液で中和し、CH₂Cl₂で抽出、無水MgSO₄で乾燥した。溶媒を減圧留去後、粗生成物をSiO₂カラムクロマトグラフィー (chloroform-acetone-ethanol (100:20:4)) により分離精製した。

1-(*o*-Ethoxyphenyl)-4,6-dimethyl-2(1*H*)-pyrimidinone (Ie) Benzene-hexane より再結。収率 11%。mp 122—124°C. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1660, 1610, 1020, 860, 800, 760. PMR (CDCl₃) δ : 1.29 (3H, t, *J*=7 Hz), 1.97 (3H, d, *J*=0.7 Hz), 2.40 (3H, s), 4.02 (2H, q, *J*=7 Hz), 6.12 (1H, q, *J*=0.7 Hz), 6.9—7.4 (4H, m). Anal. Calcd C₁₄H₁₆N₂O₂: C, 68.83; H, 6.60; N, 11.47. Found: C, 69.04; H, 6.62; N, 11.69.

1-(*o*-Bromophenyl)-4,6-dimethyl-2(1*H*)-pyrimidinone (If) Benzene-hexane より再結。収率 12%。mp 157—158°C. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1650, 1605, 1510, 1325, 750. PMR (CDCl₃) δ : 1.95 (3H, d, *J*=0.7 Hz), 2.40 (3H, s), 6.30 (1H, q, *J*=0.7 Hz), 7.3—7.9 (4H, m). Anal. Calcd C₁₂H₁₁BrN₂O: C, 51.64; H, 3.97; N, 10.04. Found: C, 52.02; H, 3.88; N, 10.0.

1-(*o*-Fluorophenyl)-4,6-dimethyl-2(1*H*)-pyrimidinone (Ih) Benzene より再結。収率 12%。mp 141—142°C. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1650, 1600, 1330, 1100, 1020, 805. PMR (CDCl₃) δ : 1.98 (3H, d, *J*=0.7 Hz), 2.38 (3H, s), 6.28 (1H, q, *J*=0.7 Hz), 7.2—7.6 (4H, m). Anal. Calcd C₁₂H₁₁FN₂O: C, 66.05; H, 5.06; N, 12.85. Found: C, 66.04; H, 5.08; N, 12.83.

1-(*o*-Ethoxyphenyl)-4,6-dimethyl-2(1*H*)-pyrimidinethione (IIe) Acetylacetone (4 g, 0.04 mol), *N*-(*o*-ethoxy) phenylthiourea (6.66 g, 0.034 mol) の95% EtOH (50 ml) 溶液に濃塩酸 (8.5 ml) を加え、3時間加熱還流した。NaOH水溶液で中和、CH₂Cl₂で抽出後、溶媒を減圧留去し、得られた粗結晶をethyl acetateより再結。収率 89%。mp 142°C (decomp.). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1600, 1430, 1260, 1215, 745. PMR (CDCl₃) δ : 1.27 (3H, t, *J*=7 Hz), 2.0 (3H, d, *J*=0.7 Hz), 2.41 (3H, s), 4.05 (2H, q, *J*=7 Hz), 6.50 (1H, q, *J*=0.7 Hz), 7.0—7.4 (4H, m). Anal. Calcd C₁₄H₁₆N₂OS: C, 64.58; H, 6.19; N, 10.75. Found: C, 64.72; H, 6.25; N, 10.73.

抗炎症試験 体重 120—150 g (6週令) の Wistar 系雄性ラットを1群5匹とし、18時間絶食 (水は自由摂取) 後、実験に供した。検体を経口投与し、1時間後に1%カラゲニン (Picnin-A®, パスコインターナショナル)

ナル) 0.05 ml を, 右後肢足蹠皮下に注射した. カラゲニン処理前および処理後 3, 4 時間に足容積測定装置 (Ugo-Basil) により右後肢足蹠容積を測定し浮腫率を求めた. さらに, 次式により各検体による抑制率 (%) を算出した.

$$\text{抑制率 (\%)} = \frac{a-b}{a} \times 100$$

a : 対照群の平均浮腫率

b : 検体投与群の平均浮腫率

検体は 1% トラガント溶液に懸濁し, 投与量 50 mg/kg を経口投与した.

謝辞 本研究にあたり, いろいろ御協力して頂きました三菱油化薬品株式会社研究所長榊田淑郎博士ならびに溝上進博士に深謝致します.

引用文献および注

- 1) a) G. E. Hardtmann, H. Ott, U.S. Patent 3,663,698 (1972) [C.A., 77, 52313 *p* (1972)]; b) C. H. Lipinski, J. G. Stam, G. G. DeAngelis, H. J. E. Hess, U.S. Patent 3,922,345 (1975) [C.A., 84, 59552 *u* (1976)].
- 2) a) C. Kashima, A. Katoh, *J. Heterocycl. Chem.*, 17, 913 (1980); b) C. Kashima, A. Katoh, *J. Chem. Soc., Perkin I*, 1980, 1599.