薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
107 (2) 111-122 (1987)

(2-Pyrimidinylamino)phenylacetic Acid 誘導体の合成と抗炎症作用¹⁾

小川信男,* 吉田敏彦, 牧野栄一, 越中栄一,
加藤日出男, 伊藤安夫
北陸製薬株式会社 中央研究所

Synthesis and Anti-inflammatory Activity of (2-Pyrimidinylamino)-phenylacetic Acid Derivatives¹⁾

NOBUO OGAWA,* TOSHIHIKO YOSHIDA, EIICHI MAKINO,
EIICHI KOSHINAKA, HIDEO KATO, and YASUO ITO
Research Laboratories, Hokuriku Seiyaku Co., Ltd.,
Inokuchi Katsuyama, Fukui, 911, Japan

(Received August 15, 1986)

A series of (2-pyrimidinylamino)phenylacetic acids was synthesized and tested for anti-inflammatory activity and analgesic activity. These compounds were prepared by the condensation of anilines with 2-chloropyrimidines. Among them, 2-[3-fluoro-4-(2-pyrimidinylamino)phenyl]propionic acid (**3i**) showed potent anti-inflammatory activity. The structure-activity relationships are discussed.

Keywords—(2-pyrimidinylamino)phenylacetic acid; 2-chloropyrimidine; anti-inflammatory activity; analgesic activity; structure-activity relationship

非ステロイド性抗炎症剤として, ibuprofen (**1**) を始め, 多数の化合物が臨床に供されている. これら薬剤は化学構造上から酸性あるいは塩基性タイプに分類することができ, 特にフェニル酢酸系化合物が主流を占める酸性タイプでは, 胃腸障害の副作用が臨床使用上の大きな欠点の1つとなっている.

著者らは新しい抗炎症剤の開発を意図するにあたり, フェニル酢酸母核に塩基性置換基を導入して両性化合物とすることで, 上記副作用を軽減できるのではないかと考え, 2-pyrimidinylamino 基を有する一般式 **3** をデザインした. なお, 同系統の化合物として, 近年, 日野らは 2-pyridinylamino 基を有する AD-1491 (**2**) を合成し, 胃腸障害の少ない抗炎症剤として有用であると報告している.²⁾ 以下, 一般式 **3** で示される化合物の合成と抗炎症作用及び鎮痛作用について検討し, 若干の知見を得たので報告する.

Chart 1

合成

まず, 一般式 **3** におけるベンゼン環上の 2-pyrimidinylamino 基の置換位置 (3 位あるいは 4 位), 及びフェニル酢酸タイプ ($R_1 = \text{H}$) あるいはフェニルプロピオン酸タイプ ($R_1 = \text{Me}$) のいずれが有効であるかを検討するため, Chart 2 に示す A 又は B 法の 2 法により化合物 **3a-d** を合成した (Table I). A 法はアミノエステル (**4**) と 2-chloropyrimidine (**5**) とを *n*-butanol 中で加熱縮合して **6** となし,³⁾ **6** は単離することなく水酸化ナトリウム水溶液でエステルを加水分解して **3** に導く方法である. B 法はアミノニトリル (**7**) と **5** を *n*-butanol 中で加熱縮合

Chart 2

TABLE I. Chemical and Pharmacological Data of (2-Pyrimidinylamino)phenylacetic Acid Derivatives

Compd. No.	R_1	Method	Yield (%)	mp ($^{\circ}C$) (Recryst. solv.)	Formula	Analysis (%)			ED ₅₀ mg/kg <i>p.o.</i>	
						Calcd	(Found)		CPE ^{a)}	AAW ^{b)}
						C	H	N		
3a	H	A	61.7	187—188 (CHCl ₃ -MeOH)	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O ₂	62.87 (62.73)	4.84 (4.68)	18.33 (18.46)	>100	>100
3b	Me	B	42.9	172—174 (EtOH-H ₂ O)	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₂	64.19 (64.10)	5.39 (5.32)	17.27 (16.95)	>100	56
3c	H	B	31.9	231—232 (MeOH-H ₂ O)	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O ₂	62.87 (62.85)	4.84 (4.84)	18.33 (18.15)	>100	74
3d	Me	A	40.3	190—191	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₂	64.19	5.39	17.27	13	9
		B	50.1	(DMF-H ₂ O)						
						(64.12)	(5.24)	(17.04)		

a) Carrageenin paw edema in rats. b) Acetic acid writhing in mice.

して 8 となし、次いで濃塩酸でシアノ基を加水分解して 3 に導く方法である。両方法を比較すると、共に縮合反応では差異は見られないが、次の加水分解反応では B 法には着色等の難点があり、また収率的にも A 法の方が若干優れていた。

合成した 3a—d のうち薬理活性がみられたのは 3d のみであったことから以後、フェニルプロピオン酸タイプ ($R_1=Me$) で、2-pyrimidinylamino 基の置換位置を 4 位に固定して合成を進めた。すなわち、ベンゼン環上の置換基 (R_2)、N-置換基 (R_3) 及び pyrimidine 環上の置換基 (R_4) の効果を検討するため、対応する化合物 (3e—y) をそれぞれ A 法にて合成した (Chart 3, Table III)。このうち R_4 が水酸基である 3r については対応するメトキシ体 (3q) を塩酸で脱メチル化して合成した。

なお、縮合原料となった 4, 5, 7 のうち既知化合物 (4a,⁴⁾ 4d,⁵⁾ 4e,²⁾ 4h,²⁾ 4j,²⁾ 4k,²⁾ 5a,⁶⁾ 5o,⁷⁾ 5q,⁸⁾ 5s,⁹⁾ 5t,¹⁰⁾

TABLE II. Chemical Data of (2-Pyrimidinylamino)phenylacetonitrile Derivatives

8b				8c, d			

Compd. No.	R ₁	Yield (%)	mp (°C) (Recryst. solv.)	Formula	Analysis (%)		
					Calcd	Found	N
8b	Me	72.7	110—111	C ₁₃ H ₁₂ N ₄	69.62	5.39	24.98
			(Benzene-hexane)	(69.91	5.58	24.87)	
8c	H	60.3	163—165	C ₁₂ H ₁₀ N ₄	68.56	4.79	26.65
			(AcOEt)	(68.78	4.87	26.45)	
8d	Me	60.3	89— 90	C ₁₃ H ₁₂ N ₄	69.62	5.39	24.98
			(Benzene-hexane)	(69.45	5.12	24.95)

Chart 3

5u,¹¹⁾ **5v**,¹²⁾ **5x**,¹³⁾ **5y**,¹⁴⁾ **7c**,¹⁵⁾ **7d**¹⁶⁾ については文献に従って合成し, 新規化合物 (**4f**, **4g**, **4i**, **4l**, **4m**, **4n**, **5p**, **5w**, **7b**) については Chart 4 に示す方法により合成した.

すなわち, **4f** 及び **4g** はそれぞれ malonate (**9**,¹⁷⁾ **10**¹⁷⁾ を加水分解後, 脱炭酸して **11** 及び **12** とし, 次いでエステル化した後ニトロ基を還元して得た. **4l** については 2,3,4-trifluoronitrobenzene¹⁸⁾ (**16**) を水素化ナトリウム存在下メチルマロン酸ジエチルと縮合させ, 加水分解, 脱炭酸, 次いでエステル化して **18** とし, 更にニトロ基を還元して合成した. 同様に **4i** は **17**¹⁹⁾ を還元して得た. また, **4m** 及び **4n** はそれぞれ **4d** 及び **4i** を無水トリフルオロ酢酸と処理して **19** 及び **20** とし, 更にヨウ化メチルによるメチル化後, ナトリウムアルコールで脱アシル化して合成した. また **7b** はニトロ体 (**23**)²⁰⁾ を接触還元して得た. 他方, chloropyrimidine (**5p**, **5w**) はそれぞれ **24**²¹⁾ 及び **25**²²⁾ を亜鉛末で還元して合成した.

TABLE III. Chemical and Pharmacological Data of 2-[4-(2-Pyrimidinylamino)phenyl]propionic Acid Derivatives

Compd. No.	R ₂	R ₃	R ₄	Yield (%)	mp (°C) (Recryst. solv.)	Formula	Analysis (%)			ED ₅₀ mg/kg <i>p.o.</i>	
							Calcd	Found	N	CPE ^{a)}	AAW ^{b)}
3e	2-Cl	H	H	33.9	207—209 (MeOH)	C ₁₃ H ₁₂ ClN ₃ O ₂	56.23 (56.14)	4.35 4.59	15.13 15.00	11.5	26
3f	2-F	H	H	76.8	219—220 (EtOH)	C ₁₃ H ₁₂ FN ₃ O ₂	59.77 (59.88)	4.63 4.90	16.08 16.23	15	15
3g	2-Me	H	H	60.5	177—179 (EtOH)	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₂	65.36 (65.47)	5.88 6.16	16.33 16.22	22	>100
3h	3-Cl	H	H	77.2	129—130 (EtOH)	C ₁₃ H ₁₂ ClN ₃ O ₂	56.23 (56.39)	4.35 4.25	15.13 15.02	28	23
3i	3-F	H	H	63.1	155—157 (EtOH)	C ₁₃ H ₁₂ FN ₃ O ₂	59.77 (59.54)	4.63 4.59	16.08 16.02	4.3	23
3j	3-Me	H	H	64.5	191—193 (MeOH)	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₂	65.36 (65.10)	5.88 5.94	16.33 16.42	78	19
3k	3-OMe	H	H	23.0	171—172 (Dioxane)	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₃	61.53 (61.51)	5.53 5.73	15.38 15.24	74	>100
3l	2,3-di-F	H	H	69.4	223—224 (EtOH)	C ₁₃ H ₁₁ F ₂ N ₃ O ₂	55.92 (55.72)	3.97 4.22	15.05 15.04	48	>100
3m	H	Me	H	54.4	135—136 (Et ₂ O)	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₂	65.36 (65.52)	5.88 5.87	16.33 16.32	60	>100
3n	3-F	Me	H	43.5	111—113 (Et ₂ O)	C ₁₄ H ₁₄ FN ₃ O ₂	61.08 (61.09)	5.13 5.40	15.26 15.23	29	>100

TABLE III. (Continued)

Compd. No.	R ₂	R ₃	R ₄	Yield (%)	mp (°C) (Recryst. solv.)	Formula	Analysis (%) Calcd (Found)			ED ₅₀ mg/kg <i>p.o.</i>	
							C	H	N	CPE ^{a)}	AAW ^{b)}
3o	3-F	H	4'-Me	39.2	138—139 (AcOEt)	C ₁₄ H ₁₄ FN ₃ O ₂	61.08 (60.98)	5.13 5.22	15.26 15.09	54	>100
3p	3-F	H	4'-Pr	18.7	142—144 (Benzene)	C ₁₆ H ₁₈ FN ₃ O ₂	63.35 (63.25)	5.98 5.95	13.85 13.59	>100	33
3q	3-F	H	4'-OMe	31.1	153—154 (MeOH)	C ₁₄ H ₁₄ FN ₃ O ₈	57.73 (57.84)	4.84 4.92	14.42 14.19	61	10
3r ^{c)}	3-F	H	4'-OH	63.6	264—267 (MeOH)	C ₁₃ H ₁₂ FN ₃ O ₈	56.32 (56.46)	4.36 4.19	15.16 15.18	>100	>100
3s	3-F	H	4'-NH	55.7	276—278 (DMF-H ₂ O)	C ₁₃ H ₁₃ FN ₄ O ₂ ·1/2H ₂ O	54.73 (54.72)	4.95 5.13	19.63 20.06	>100	>100
3t	3-F	H	4'-NHMe	54.3	142—144 (H ₂ O) ^{d)}	C ₁₄ H ₁₅ FN ₄ O ₂ ·1/2H ₂ O	56.18 (56.36)	5.39 5.50	18.72 19.03	>100	52
3u	3-F	H	4'-N(Me) ₂	50.3	202—204 (H ₂ O) ^{d)}	C ₁₅ H ₁₇ FN ₄ O ₂	59.20 (58.75)	5.63 5.90	18.41 18.31	>100	>100
3v	3-F	H	5'-Me	56.3	156—158 (MeOH)	C ₁₄ H ₁₄ FN ₃ O ₂	61.08 (60.97)	5.13 5.12	15.26 15.33	42	33
3w	3-F	H	5'-Et	53.2	174—175 (EtOH)	C ₁₅ H ₁₆ FN ₃ O ₂	62.27 (62.14)	5.57 5.64	14.52 14.79	>100	>100
3x	3-F	H	4',5'-di-Me	26.9	174—176 (EtOH)	C ₁₅ H ₁₆ FN ₃ O ₂	62.27 (62.19)	5.57 5.79	14.52 14.77	>100	28
3y	3-F	H	4',6'-di-Me	70.0	176—177 (CHCl ₃ -benzene)	C ₁₅ H ₁₆ FN ₃ O ₂	62.27 (62.05)	5.57 5.77	14.52 14.39	>100	28
2 (AD-1491)										17	24
Indomethacin										4.8	1.85

a) Carrageenin paw edema in rats. b) Acetic acid writhing in mice. c) Synthesized from 3q. d) Method of reprecipitation.

Chart 4

薬理作用

抗炎症作用は Wistar 系雄性ラットを用いた carrageenin 足浮腫法により、また、鎮痛作用は ddY 系雄性マウスを用いた酢酸 writhing 法により検定し、経口投与による ED₅₀ 値を求めた (Table I, III).

まず、抗炎症作用では、2-pyrimidinylamino 基の置換位置、及びフェニル酢酸タイプあるいはフェニルプロピオン酸タイプのいずれが有効であるかを検討した化合物 (3a—d) において活性がみられたものは 3d のみであり、このことから pyrimidinylamino 基がベンゼン環の 4 位に存在しかつフェニルプロピオン酸構造が作用発現に必要であることが分かった。次に 3d のベンゼン環に種々の置換基を導入した化合物 (3e—l) を検討したところ、活性の増減が見られ、ハロゲンを導入した化合物は比較的強い作用を示した。特に 3 位にフッ素原子を導入した 3i は 3d に比べ抗炎症作用が約 3 倍増強し、indomethacin に匹敵する強い活性を示した。しかし、作用の強かった 3d 及び 3i に N-メチル基を導入した 3m 及び 3n では活性は低下した。

更に、ベンゼン環の置換基を 3 位フッ素原子に固定し、pyrimidine 環に種々の置換基を導入した化合物 (3o—y) では、無置換体 3i に比較して活性は大きく減弱した。

以上のことから化合物 3 の構造活性相関をまとめてみると、以下のことが明らかとなった。

(1) 抗炎症作用の発現には、2-pyrimidinylamino 基はベンゼン環の 4 位に存在し、かつ R₁ がメチル基でなければならない。

(2) ベンゼン環上の置換基 R₂ では 3-F > H, 2-Cl, 2-F > 2-Me, 3-Cl > 2,3-di-F > 3-Me, 3-OMe の順に活性が低下する。

(3) N-置換基 R₃ は水素が良く、メチル基では活性が低下する。

(4) pyrimidine 環上の置換基 R₄ は水素が最も良く、水素以外の基では活性は低下する。

他方、鎮痛作用については 3d, 3f や 3q などに強い活性が見られたが、今回検討した化合物群からは作用と構造との関係は明確にならなかった。

次に、合成化合物中で最も強い抗炎症作用を示した 3i につき、その副作用である胃腸障害の程度を調べるた

め、潰瘍形成作用について検討した。ラット経口投与による潰瘍形成作用を **3i**, indomethacin 及び **2** と比較したところ、それぞれの UD_{50} は 25, 9.6 及び 85 mg/kg であり、抗炎症作用に対する安全係数の比は 5.8 : 2 : 5 となり、**3i** は indomethacin の約 3 倍、**2** とほぼ同等の安全性を有することが分かった。

以上、著者らは当初の期待通り、胃腸障害の少ない抗炎症剤として **3i** を見い出すことができた。現在 **3i** については、抗炎症剤としての有用性を更に検討中である。

実 験 の 部

融点は柳本微量融点測定装置によって測定し、未補正である。赤外線吸収 (IR) スペクトルは日本分光 A-202 型、マスマスペクトル (MS) は日立 RMU-6M 型を用いて測定した。 ^1H -核磁気共鳴 (NMR) スペクトルは日本電子 FX-90Q 型 (90 MHz) を用いて測定し、内部標準として tetramethylsilane を使用した。

A 法による合成: 2-[3-Fluoro-4-(2-pyrimidinylamino)phenyl]propionic Acid (3i**)** Methyl 2-(4-amino-3-fluorophenyl)propionate (**4i**) 25.0 g 及び 2-chloropyrimidine (**5a**) 15.3 g の *n*-BuOH 80 ml 溶液を 1 時間加熱還流する。溶媒を減圧留去し、残渣に MeOH 100 ml 及び 20% aq. NaOH 60 ml を加え、室温で 30 分間攪拌する。溶媒を留去し、残渣に水を加えて AcOEt で洗浄する。水層を aq. HCl で pH 4 とし、析出結晶を吸引ろ取する。EtOH から再結晶して淡黄色プリズム晶 (**3i**) 20.9 g (63.1%) を得る。

同様の方法により、**3a**, **3d**—**h**, **3j**—**q** 及び **3s**—**y** を合成した。これら化合物の物性値は Table I, III 及び IV に示す。

TABLE IV. Spectral Data of (2-Pyrimidinylamino)phenylacetic Acid Derivatives

Compd. No.	MS m/z	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}	NMR δ^a (DMSO- d_6)
3a	229 (M^+)	1706 (CO)	3.52 (2H, s, CH_2), 6.82 (1H, t, $J=5$ Hz, Py- H_5), 7.21 (1H, t, $J=7.5$ Hz, Ph- H_5), 8.47 (2H, d, $J=5$ Hz, Py- $\text{H}_{4,6}$)
3b	243 (M^+)	1695 (CO)	1.36 (3H, d, $J=7$ Hz, CH_3), 3.60 (1H, q, $J=7$ Hz, CH), 6.82 (1H, t, $J=5$ Hz, Py- H_5), 7.23 (1H, t, $J=7.5$ Hz, Ph- H_5), 8.47 (2H, d, $J=5$ Hz, Py- $\text{H}_{4,6}$)
3c	229 (M^+)	1690 (CO)	3.50 (2H, s, CH_2), 6.78 (1H, t, $J=5$ Hz, Py- H_5), 7.17, 7.68 (each 2H, d, $J=8.5$ Hz, Ph-H), 8.43 (2H, d, $J=5$ Hz, Py- $\text{H}_{4,6}$)
3d	243 (M^+)	1701 (CO)	1.36 (3H, d, $J=7$ Hz, CH_3), 3.60 (1H, q, $J=7$ Hz, CH), 6.82 (1H, t, $J=5$ Hz, Py- H_5), 7.19, 7.67 (each 2H, d, $J=8.5$ Hz, Ph-H), 8.45 (2H, d, $J=5$ Hz, Py- $\text{H}_{4,6}$)
3e	279, 277 (M^+ , 1 : 3)	1690 (CO)	1.37 (3H, d, $J=7$ Hz, CH_3), 3.96 (1H, q, $J=7$ Hz, CH), 6.88 (1H, t, $J=5$ Hz, Py- H_5), 7.25 (1H, d, $J=9$ Hz, Ph- H_6), 7.63 (1H, dd, $J=9, 2$ Hz, Ph- H_5), 7.99 (1H, d, $J=2$ Hz, Ph- H_3), 8.51 (2H, d, $J=5$ Hz, Py- $\text{H}_{4,6}$)
3f	261 (M^+)	1700 (CO)	1.38 (3H, d, $J=7.5$ Hz, CH_3), 3.81 (1H, q, $J=7.5$ Hz, CH), 6.84 (1H, t, $J=4.5$ Hz, Py- H_5), 7.18 (1H, t, $J=8.5$ Hz, Ph- H_6), 7.44 (1H, dd, $J=8.5, 2$ Hz, Ph- H_5), 7.71 (1H, dd, $J=14, 2$ Hz, Ph- H_3), 8.46 (2H, d, $J=4.5$ Hz, Py- $\text{H}_{4,6}$)
3g	257 (M^+)	1690 (CO)	1.34 (3H, d, $J=7$ Hz, CH_3), 2.28 (3H, s, CH_3), 3.79 (1H, q, $J=7$ Hz, CH), 6.76 (1H, t, $J=4.5$ Hz, Py- H_5), 7.10 (1H, d, $J=8.5$ Hz, Ph- H_6), 8.41 (2H, d, $J=4.5$ Hz, Py- $\text{H}_{4,6}$)
3h	279, 277 (M^+ , 1 : 3)	1710 (CO)	1.39 (3H, d, $J=7$ Hz, CH_3), 3.69 (1H, q, $J=7$ Hz, CH), 6.81 (1H, t, $J=5$ Hz, Py- H_5), 7.23 (1H, dd, $J=8.5, 2$ Hz, Ph- H_6), 7.38 (1H, d, $J=2$ Hz, Ph- H_2), 7.78 (1H, d, $J=8.5$ Hz, Ph- H_5), 8.40 (2H, d, $J=5$ Hz, Py- $\text{H}_{4,6}$)
3i	261 (M^+)	1710 (CO)	1.37 (3H, d, $J=7$ Hz, CH_3), 3.69 (1H, t, $J=7$ Hz, CH), 6.80 (1H, t, $J=5$ Hz, Py- H_5), 7.61 (1H, t, $J=8.5$ Hz, Ph- H_5), 8.39 (2H, d, $J=5$ Hz, Py- $\text{H}_{4,6}$)
3j	257 (M^+)	1690 (CO)	1.36 (3H, d, $J=7$ Hz, CH_3), 2.18 (3H, s, CH_3), 3.60 (1H, q, $J=7$ Hz, CH), 6.69 (1H, t, $J=5$ Hz, Py- H_5), 7.38 (1H, d, $J=8.5$ Hz, Ph- H_5), 8.31 (2H, d, $J=5$ Hz, Py- $\text{H}_{4,6}$)

TABLE IV. (Continued)

Compd. No.	MS m/z	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}	NMR δ^a (DMSO- d_6)
3k	273 (M^+)	1700 (CO)	1.39 (3H, d, $J=7$ Hz, CH_3), 3.64 (1H, q, $J=7$ Hz, CH), 3.84 (3H, s, OCH_3), 6.79 (1H, t, $J=5$ Hz, Py- H_5), 6.85 (1H, dd, $J=8.5$, 2 Hz, Ph- H_6), 6.95 (1H, d, $J=2$ Hz, Ph- H_2), 8.04 (1H, d, $J=8.5$ Hz, Ph- H_5), 8.41 (2H, d, $J=5$ Hz, Py- $\text{H}_{4,6}$)
3l	279 (M^+)	1690 (CO)	1.43 (3H, d, $J=7.5$ Hz, CH_3), 3.90 (1H, q, $J=7.5$ Hz, CH), 6.82 (1H, t, $J=5$ Hz, Py- H_5), 7.07, 7.49 (each 1H, ddd, $J=10.5$, 7.5, 2 Hz, Ph-H), 8.41 (2H, d, $J=5$ Hz, Py- $\text{H}_{4,6}$)
3m	257 (M^+)	1715 (CO)	1.50 (3H, d, $J=7$ Hz, CH_3), 3.50 (3H, s, NCH_3), 3.72 (1H, q, $J=7$ Hz, CH), 6.58 (1H, t, $J=4.5$ Hz, Py- H_5), 8.36 (2H, d, $J=4.5$ Hz, Py- $\text{H}_{4,6}$)
3n	275 (M^+)	1715 (CO)	1.50 (3H, d, $J=7$ Hz, CH_3), 3.45 (3H, s, NCH_3), 3.71 (1H, q, $J=7$ Hz, CH), 6.61 (1H, t, $J=5$ Hz, Py- H_5), 8.38 (2H, d, $J=5$ Hz, Py- $\text{H}_{4,6}$)
3o	275 (M^+)	1700 (CO)	1.37 (3H, d, $J=7$ Hz, CH_3), 2.30 (3H, s, CH_3), 3.68 (1H, q, $J=7$ Hz, CH), 6.69, 8.23 (each 1H, d, $J=5.5$ Hz, Py-H), 7.66 (1H, t, $J=8.5$ Hz, Ph- H_5)
3p	303 (M^+)	1705 (CO)	0.92 (3H, t, $J=7$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.39 (3H, d, $J=7$ Hz, CH_3), 1.68 (2H, ses, $J=7$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.56 (2H, t, $J=7$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.67 (1H, q, $J=7$ Hz, CH), 6.68, 8.25 (each 1H, d, $J=5$ Hz, Py-H), 7.76 (1H, t, $J=8.5$ Hz, Ph- H_5)
3q	291 (M^+)	1715 (CO)	1.37 (3H, d, $J=7$ Hz, CH_3), 3.68 (1H, q, $J=7$ Hz, CH), 3.84 (3H, s, OCH_3), 6.26, 8.12 (each 1H, d, $J=5.5$ Hz, Py-H), 7.71 (1H, t, $J=8.5$ Hz, Ph- H_5)
3r	277 (M^+)	1723 (CO)	1.36 (3H, d, $J=7$ Hz, CH_3), 3.68 (1H, q, $J=7$ Hz, CH), 5.79, 7.68 (each 1H, d, $J=6.5$ Hz, Py- H_5), 7.08 (1H, dd, $J=8.5$, 2 Hz, Ph- H_6), 7.19 (1H, dd, $J=10.5$, 2 Hz, Ph- H_2), 8.03 (1H, t, $J=8.5$ Hz, Ph- H_5)
3s	276 (M^+)	1630 (CO)	1.37 (3H, d, $J=7$ Hz, CH_3), 3.64 (1H, q, $J=7$ Hz, CH), 5.93, 7.78 (each 1H, d, $J=6$ Hz, Py-H), 7.92 (1H, t, 8.5 Hz, Ph- H_5)
3t	290 (M^+)	1650 (CO)	1.37 (3H, dd, $J=7$ Hz, CH_3), 2.78 (3H, d, $J=5$ Hz, NCH_3), 3.64 (1H, q, $J=7$ Hz, CH), 5.92, 7.76 (each 1H, d, $J=6$ Hz, Py-H), 7.98 (1H, t, $J=8.5$ Hz, Ph- H_5)
3u	304 (M^+)	1655 (CO)	1.36 (3H, d, $J=7$ Hz, CH_3), 3.01 (6H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.65 (1H, q, $J=7$ Hz, CH), 6.11, 7.88 (each 1H, d, $J=6$ Hz, Py-H), 7.94 (1H, t, $J=8.5$ Hz, Ph- H_5)
3v	275 (M^+)	1695 (CO)	1.37 (3H, d, $J=7$ Hz, CH_3), 2.11 (3H, s, CH_3), 3.67 (1H, q, $J=7$ Hz, CH), 7.65 (1H, t, $J=8$ Hz, Ph- H_5), 8.25 (2H, s, Py- $\text{H}_{4,6}$)
3w	289 (M^+)	1695 (CO)	1.15 (3H, t, $J=7.5$ Hz, CH_2CH_3), 1.38 (3H, d, $J=7$ Hz, CH_3), 2.48 (2H, q, $J=7.5$ Hz, CH_2CH_3), 3.66 (1H, q, $J=7$ Hz, CH), 7.69 (1H, t, $J=8$ Hz, Ph- H_5), 8.27 (2H, s, Py- $\text{H}_{4,6}$)
3x	289 (M^+)	1710 (CO)	1.38 (3H, d, $J=7$ Hz, CH_3), 2.09 (3H, s, CH_3), 2.30 (3H, s, CH_3), 3.66 (1H, q, $J=7$ Hz, CH), 7.82 (1H, t, $J=8.5$ Hz, Ph- H_5), 8.07 (1H, s, Py- H_6)
3y	289 (M^+)	1715 (CO)	1.51 (3H, d, $J=7$ Hz, CH_3), 2.35 (6H, s, $\text{CH}_3 \times 2$), 3.71 (1H, q, $J=7$ Hz, CH), 6.48 (1H, s, Py- H_5), 8.32 (1H, t, $J=8.5$ Hz, Ph- H_5)

a) Ph, benzene ring; Py, pyrimidine ring.

B 法による合成: 2-[3-(2-Pyrimidinylamino)phenyl]propionitrile (8b) 2-(3-Aminophenyl)propionitrile (7b) 2.00 g 及び 2-chloropyrimidine (5a) 1.73 g の *n*-BuOH 8 ml 溶液を 3.5 時間加熱還流する. 溶媒を減圧留去し, 残渣に aq. NaOH を加えてアルカリ性とし AcOEt で抽出する. AcOEt 層は水洗, 脱水後, 溶媒を留去する. 残渣を benzene-hexane から再結晶して淡黄色針状晶 (8b) 2.23 g (72.7%) を得る.

同様の方法により 8c 及び 8d を合成した. これら化合物の物性値は Table II 及び V に示す.

TABLE V. Spectral Data of (2-Pyrimidinylamino)phenylpropionitrile Derivatives

Compd. No.	MS m/z	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}	NMR δ^a (CDCl ₃)
8b	224 (M ⁺)	2240 (CN)	1.66 (3H, d, $J=7$ Hz, CH ₃), 3.91 (1H, q, $J=7$ Hz, CH), 6.75 (1H, t, $J=4.5$ Hz, Py-H ₅), 7.02 (1H, dd, $J=7.5, 1.5$ Hz, Ph-H), 8.44 (2H, d, $J=4.5$ Hz, Py-H _{4,6})
8c	210 (M ⁺)	2240 (CN)	3.72 (2H, s, CH ₂), 6.74 (1H, t, $J=5$ Hz, Py-H ₅), 7.29, 7.64 (each 2H, d, $J=8.5$ Hz, Ph-H), 8.43 (2H, d, $J=5$ Hz, Ph-H _{4,6})
8d	224 (M ⁺)	2240 (CN)	1.63 (3H, d, $J=7$ Hz, CH ₃), 3.88 (1H, q, $J=7$ Hz, CH), 6.74 (1H, t, $J=5$ Hz, Py-H ₅), 7.30, 7.64 (each 2H, d, $J=8.5$ Hz, Ph-H), 8.43 (2H, d, $J=5$ Hz, Py-H _{4,6})

a) Ph, benzene ring; Py, pyrimidine ring.

2-[3-(2-Pyrimidinylamino)phenyl]propionic Acid (3b) 8b 2.00 g に conc. HCl 21 ml を加え 140°C で 2.5 時間攪拌する. 冷後, 20% aq. NaOH で pH 5 とし析出結晶をろ取する. aq. EtOH から再結晶して黄色針状晶 (3b) 0.92 g (42.9%) を得る.

同様の方法により 3c 及び 3d を合成した. これら化合物の物性値は Table I 及び IV に示す.

2-[3-Fluoro-4-(4-hydroxy-2-pyrimidinylamino)phenyl]propionic Acid (3r) 2-[3-Fluoro-4-(4-methoxy-2-pyrimidinylamino)phenyl]propionic acid (3q) 7.50 g に conc. HCl 30 ml を加え 140°C で 40 分間攪拌する. 冷後, 20% aq. NaOH で pH 3 とし析出結晶をろ取する. MeOH から再結晶して淡黄色針状晶 (3r) 5.01 g (63.6%) を得る. 物性値は Table III 及び IV に示す.

2-(2-Fluoro-4-nitrophenyl)propionic Acid (11) Diethyl 2-(2-fluoro-4-nitrophenyl)-2-methylmalonate¹⁷⁾ (9) 38.9 g, 酢酸 230 ml, 水 160 ml 及び濃硫酸 60 ml の混合物を攪拌下 17 時間加熱還流する. 冷後, 反応液を減圧濃縮し, 残渣に水を加えて ether で抽出する. Ether 層を 5% aq. NaOH で抽出し, その水層を aq. HCl で酸性となし ether で抽出する. Ether 層は水洗, 脱水後, 溶媒を留去して褐色液体 (11) 21.7 g (81.9%) を得る. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liq}}$ cm^{-1} : 1710 (CO). MS m/z : 213 (M⁺). NMR (CDCl₃) δ : 1.59 (3H, d, $J=7$ Hz, CH₃), 4.13 (1H, q, $J=7$ Hz, CH), 7.53 (1H, t, $J=8$ Hz, Ar-H₆), 7.94 (1H, dd, $J=10.5, 2$ Hz, Ar-H₃), 8.05 (1H, dd, $J=8, 2$ Hz, Ar-H₅), 9.04 (1H, br s, CO₂H).

2-(2-Methyl-4-nitrophenyl)propionic Acid (12) 上記 11 の場合と同様にして diethyl 2-methyl-2-(2-methyl-4-nitrophenyl)malonate¹⁷⁾ (10) 51.5 g より mp 108–111°C の淡黄色針状晶 (12, benzene-hexane から再結晶) 20.4 g (58.6%) を得る. Anal. Calcd C₁₀H₁₁NO₄: C, 57.41; H, 5.30; N, 6.70. Found: C, 57.60; H, 5.50; N, 6.65. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1710 (CO). MS m/z : 209 (M⁺). NMR (CDCl₃) δ : 1.54 (3H, d, $J=7$ Hz, CH₃), 2.48 (3H, s, CH₃), 4.06 (1H, q, $J=7$ Hz, CH), 6.95 (1H, br s, CO₂H), 7.45 (1H, d, $J=9$ Hz, Ar-H₆), 7.96–8.11 (2H, m, Ar-H).

Methyl 2-(2-Fluoro-4-nitrophenyl)propionate (13) 11 21.7 g の MeOH 140 ml 溶液に氷冷下 SOCl₂ 14.5 g を滴下した後, 50 分間加熱還流する. 冷後, 溶媒を留去し, 残渣に水を加えて ether で抽出する. Ether 層は水洗, 脱水後, 溶媒を留去する. 残渣を減圧蒸留して bp 139–147°C (10 mmHg) の淡黄色液体 (13) 20.8 g (90.0%) を得る. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liq}}$ cm^{-1} : 1742 (CO). MS m/z : 227 (M⁺). NMR (CDCl₃) δ : 1.58 (3H, d, $J=7$ Hz, CH₃), 3.73 (3H, s, OCH₃), 4.14 (1H, q, $J=7$ Hz, CH), 7.57 (1H, t, $J=8.5$ Hz, Ar-H₆), 7.91 (1H, dd, $J=11.5, 2$ Hz, Ar-H₃), 8.04 (1H, dd, $J=8.5, 2$ Hz, Ar-H₅).

Methyl 2-(2-Methyl-4-nitrophenyl)propionate (14) 上記 13 の場合と同様にして 12 20.4 g より bp 145–152°C (8 mmHg) の淡黄色液体 (14) 16.8 g (77.1%) を得る. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liq}}$ cm^{-1} : 1740 (CO). MS m/z : 223 (M⁺). NMR (CDCl₃) δ : 1.52 (3H, d, $J=7$ Hz, CH₃), 2.47 (3H, s, CH₃), 3.69 (2H, s, OCH₃), 4.04 (1H, q, $J=7$ Hz, CH), 7.43 (1H, d, $J=9$ Hz, Ar-H₆), 7.92–8.13 (3H, m, Ar-H).

Methyl 2-(2,3-Difluoro-4-nitrophenyl)propionate (18) 50% NaH 10.9 g の乾燥 dimethyl sulfoxide (DMSO) 200 ml 懸濁液に、氷冷下 diethyl methylmalonate 43.2 g を滴下し、室温で1時間攪拌する。再び氷冷し、2,3,4-trifluoronitrobenzene¹⁸⁾ (16) 40.0 g を滴下後1時間攪拌する。反応液を10% aq. NH_4Cl 800 ml 中に注ぎ ether で抽出する。Ether 層は水洗、脱水後、溶媒を留去して diethyl 2-(2,3-difluoro-4-nitrophenyl)-2-methylmalonate の黄色液体 74.0 g を得る。

上記で得た malonate 74.0 g、酢酸 270 ml、水 190 ml 及び硫酸 75.6 ml の混合物を攪拌下8時間加熱還流する。冷後、溶媒を減圧留去し、残渣に水を加え ether で抽出する。Ether 層を10% aq. K_2CO_3 で抽出する。水層に aq. HCl を加えて酸性となし ether で抽出する。Ether 層は水洗、脱水後、溶媒を留去して 2-(2,3-difluoro-4-nitrophenyl)propionic acid の黄色液体 35.7 g を得る。

上記で得た propionic acid 35.7 g の MeOH 200 ml 溶液に SOCl_2 22.1 g を滴下し、1時間加熱還流する。冷後、溶媒を減圧蒸留し、残渣に水を加えて ether で抽出する。Ether 層は水洗、脱水後、溶媒を留去する。残渣を減圧蒸留して bp 76—83°C (9 mmHg) の黄色液体 (18) 19.3 g (34.9%) を得る。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liq}}$ cm^{-1} : 1740 (CO). MS m/z : 245 (M^+). NMR (CDCl_3) δ : 1.58 (3H, d, $J=7$ Hz, CH_3), 3.73 (3H, s, OCH_3), 4.12 (1H, q, $J=7$ Hz, CH), 7.28, 7.87 (各 1H, ddd, $J=9, 6.5, 2$ Hz, Ar-H).

Methyl 2-(4-Amino-2-fluorophenyl)propionate (4f) 13 20.0 g の 50% aq. MeOH 200 ml 溶液に NH_4Cl 28.3 g 及び鉄粉 11.6 g を加え 60—70°C で1時間攪拌する。冷後、不溶物を吸引ろ過し、ろ液を減圧下濃縮する。残渣に水を加え、ether で抽出する。Ether 層は水洗、脱水後、溶媒を留去する。残渣を減圧蒸留して bp 139—144°C (9 mmHg) の淡黄色液体 (4f) 11.8 g (96.6%) を得る。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liq}}$ cm^{-1} : 1725 (CO). MS m/z : 197 (M^+). NMR (CDCl_3) δ : 1.44 (3H, d, $J=7$ Hz, CH_3), 3.40 (2H, br s, NH_2), 3.66 (3H, s, OCH_3), 3.90 (1H, q, $J=7$ Hz, CH), 6.35 (1H, dd, $J=12, 2$ Hz, Ar- H_8), 6.41 (1H, dd, $J=9, 2$ Hz, Ar- H_5), 7.03 (1H, t, $J=9$ Hz, Ar- H_6).

Methyl 2-(4-Amino-2-methyl)propionate (4g) 上記 4f の場合と同様にして 14 16.0 g より bp 153—155°C (10 mmHg) の淡黄色液体 (4g) 11.7 g (84.5%) を得る。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liq}}$ cm^{-1} : 1730 (CO). MS m/z : 193 (M^+). NMR (CDCl_3) δ : 1.42 (3H, d, $J=7$ Hz, CH_3), 2.27 (3H, s, CH_3), 3.10 (2H, br s, NH_2), 3.64 (3H, s, OCH_3), 3.84 (1H, q, $J=7$ Hz, CH), 6.43—6.60 (2H, m, Ar-H), 7.04 (1H, d, $J=9$ Hz, Ar- H_6).

Methyl 2-(4-Amino-3-fluorophenyl)propionate (4i) 4f の場合と同様にして methyl 2-(3-fluoro-4-nitrophenyl)propionate¹⁹⁾ (17) 40.0 g より bp 140—143°C (9 mmHg) の淡黄色液体 (4i) 31.0 g (89.3%) を得る。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liq}}$ cm^{-1} : 1730 (CO). MS m/z : 197 (M^+). NMR (CDCl_3) δ : 1.44 (3H, d, $J=7$ Hz, CH_3), 3.60 (1H, t, $J=7$ Hz, CH), 3.64 (3H, s, OCH_3), 6.68 (1H, t, $J=8.5$ Hz, Ar- H_6), 6.86 (1H, dd, $J=8.5, 2$ Hz, Ar- H_5), 6.94 (1H, dd, $J=12, 2$ Hz, Ar- H_2).

Methyl 2-(4-Amino-2,3-difluorophenyl)propionate (4l) 4f の場合と同様にして 18 15.3 g より bp 120—125°C (6 mmHg) の無色液体 (4l) 10.4 g (77.3%) を得る。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liq}}$ cm^{-1} : 1740 (CO). MS m/z : 215 (M^+). NMR (CDCl_3) δ : 1.58 (3H, d, $J=7$ Hz, CH_3), 3.67 (3H, s, OCH_3), 3.71 (2H, br s, NH_2), 3.91 (1H, q, $J=7$ Hz, CH), 6.49, 6.81 (各 1H, ddd, $J=8.5, 7.5, 2$ Hz, Ar-H).

Ethyl 2-[4-(*N*-Trifluoroacetylaminophenyl)]propionate (19) Ethyl 2-(4-aminophenyl)propionate⁹⁾ (4d) 6.00 g の CH_2Cl_2 36 ml 溶液に $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ 6.22 g を滴下し、室温で 50 分間攪拌する。溶媒を留去し、残渣に ether を加えて aq. HCl 及び aq. K_2CO_3 で順次洗浄する。Ether 層は水洗、脱水後、溶媒を留去して淡黄色結晶 (19) 5.41 g (60.2%) を得る。Ether から再結晶して mp 95—96°C の無色プリズム晶を得る。Anal. Calcd $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_3$: C, 53.98; H, 4.88; N, 4.84. Found: C, 53.86; H, 4.45; N, 4.74. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1730, 1715 (CO). MS m/z : 289 (M^+). NMR (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, t, $J=7$ Hz, CH_2CH_3), 1.49 (3H, d, $J=7$ Hz, CH_3), 3.71 (1H, q, $J=7$ Hz, CH), 4.13 (2H, q, $J=7$ Hz, CH_2CH_3), 7.31, 7.52 (各 2H, d, $J=8$ Hz, Ar-H), 8.08 (1H, br s, NH).

Methyl 2-(3-Fluoro-4-trifluoroacetylaminophenyl)propionate (20) 上記 19 の場合と同様にして 4i 5.00 g より mp 65—66°C の無色針状晶 (20, ether から再結晶) 6.93 g (93.2%) を得る。Anal. Calcd $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{NO}_3$: C, 49.16; H, 3.78; N, 4.78. Found: C, 49.03; H, 3.83; N, 4.80. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1720 (CO). MS m/z : 293 (M^+). NMR (CDCl_3) δ : 1.50 (3H, d, $J=7$ Hz, CH_3), 3.68 (3H, s, OCH_3), 3.72 (1H, q, $J=7$ Hz, CH), 7.04—7.30 (2H, m, Ar-H), 8.16 (1H, t, $J=8.5$ Hz, Ar- H_5), 8.05—8.25 (1H, br, NH).

Ethyl 2-[4-(*N*-Methyl-*N*-trifluoroacetylaminophenyl)]propionate (21) 19 5.21 g 及び無水 K_2CO_3 2.74 g の無水 *N,N*-dimethylformamide 30 ml 懸濁液に MeI 3.07 g を滴下し、4時間攪拌する。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮する。残渣に ether を加え aq. HCl 及び水で洗浄する。Ether 層は乾燥後、溶媒を留去して褐色液体

(21) 4.82 g (88.2%) を得る. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liq}}$ cm^{-1} : 1730, 1700 (CO). MS m/z : 303 (M^+). NMR (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, t, $J=7$ Hz, CH_2CH_3), 1.52 (3H, d, $J=7$ Hz, CH_3), 3.34 (3H, s, NCH_3), 3.75 (1H, q, $J=7$ Hz, CH), 4.14 (2H, q, $J=7$ Hz, CH_2CH_3), 7.19, 7.38 (各 2H, d, $J=8.5$ Hz, Ar-H).

Methyl 2-[3-Fluoro-4-(*N*-methyl-*N*-trifluoroacetyl-amino)phenyl]propionate (22) 上記 21 の場合と同様にして 20 6.30 g より黄色液体 (22) 6.35 g (96.2%) を得る. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liq}}$ cm^{-1} : 1740, 1710 (CO). MS m/z : 307 (M^+). NMR (CDCl_3) δ : 1.53 (3H, d, $J=7$ Hz, CH_3), 3.32 (3H, s, NCH_3), 3.71 (3H, s, OCH_3), 3.77 (1H, q, $J=7$ Hz, CH), 7.10—7.28 (3H, m, Ar-H).

Ethyl 2-(4-Methylaminophenyl)propionate (4m) 21 4.82 g を NaOEt 溶液 (金属 Na 0.36 g を無水 EtOH 28 ml に溶解して調製) に加え, 室温で 30 分間攪拌する. 溶媒を留去し残渣に水を加え ether で抽出する. Ether 層は水洗, 脱水後, 溶媒を留去する. 残渣を減圧蒸留して bp 140—149°C (12 mmHg) の淡黄色液体 (4m) 2.78 g (84.4%) を得る. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liq}}$ cm^{-1} : 1730, (CO). MS m/z : 207 (M^+). NMR (CDCl_3) δ : 1.19 (3H, t, $J=7$ Hz, CH_2CH_3), 1.44 (3H, d, $J=7$ Hz, CH_3), 2.80 (3H, s, NCH_3), 3.30 (1H, br s, NH), 3.59 (1H, q, $J=7$ Hz, CH), 4.09 (2H, q, $J=7$ Hz, CH_2CH_3), 6.55, 7.12 (各 2H, d, $J=8.5$ Hz, Ar-H).

Methyl 2-(3-Fluoro-4-methylaminophenyl)propionate (4n) 上記 4m の場合と同様にして 22 5.40 g を NaOMe 溶液で処理する. 抽出物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 , CHCl_3) で精製して淡黄色液体 (4n) 1.85 g (49.9%) を得る. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liq}}$ cm^{-1} : 1735 (CO). MS m/z : 211 (M^+). NMR (CDCl_3) δ : 1.44 (3H, d, $J=7$ Hz, CH_3), 2.84 (3H, s, NCH_3), 3.60 (1H, q, $J=7$ Hz, CH), 3.64 (3H, s, OCH_3), 3.81 (1H, s, NH), 6.60 (1H, t, $J=9$ Hz, Ar-H), 6.82—7.02 (2H, m, Ar-H).

2-(3-Aminophenyl)propionitrile (7b) 2-(3-Nitrophenyl)propionitrile²⁰⁾ (23) 19.6 g の EtOH 200 ml 溶液を 5% Pd-C 10.0 g を触媒として常圧接触還元する. 触媒をろ去後, 溶媒を留去して得た残渣を減圧蒸留して bp 126—128°C (2 mmHg) の淡黄色液体 (7b) 14.7 g (90.4%) を得る. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liq}}$ cm^{-1} : 2230 (CN). MS m/z : 146 (M^+). NMR (CDCl_3) δ : 1.60 (3H, d, $J=7$ Hz, CH_3), 3.51 (1H, q, $J=7$ Hz, CH), 6.50—7.30 (4H, m, Ar-H).

2-Chloro-5-ethylpyrimidine (5p) 5-Ethyl-2,4,6-trichloropyrimidine²¹⁾ (24) 35.9 g, Zn 粉末 78.6 g, NH_4Cl 27.3 g 及び 50% MeOH 1200 ml の混合物を 1 時間加熱還流攪拌する. 冷後, 不溶物をろ去し, ろ液を減圧下濃縮する. 残渣に水を加え CHCl_3 で抽出する. CHCl_3 層は水洗, 脱水後, 溶媒を留去し, 残渣を減圧蒸留して bp 90—101°C (11 mmHg) の無色液体 (5p) 8.8 g (36.4%) を得る. MS m/z : 144, 142 (M^+ , 1:3). NMR (CDCl_3) δ : 1.29 (3H, t, $J=7.5$ Hz, CH_3), 2.67 (2H, q, $J=7.5$ Hz, CH_2), 8.48 (2H, s, pyrimidine-H).

2-Chloro-4-propylpyrimidine (5w) 4-Propyl-2,6-dichloropyrimidine²²⁾ (25) 1.00 g, Zn 粉末 1.53 g, NH_4Cl 0.30 g 及び水-MeOH-acetone (3:2:1) 混液 30 ml の混合物を 4 時間加熱還流攪拌する. 冷後, 不溶物をろ去し, ろ液に水 100 ml を加え NaCl で飽和させ ether で抽出する. Ether 層は脱水後, 溶媒を留去し, 残渣を減圧蒸留して bp 35—66°C (125 mmHg) の無色揮発性液体 (5w) 0.15 g (18.3%) を得る. MS m/z : 158, 156 (M^+ , 1:3). NMR (CDCl_3) δ : 0.99 (3H, t, $J=7$ Hz, CH_3), 1.81 (2H, ses, $J=7$ Hz, CH_2), 2.75 (2H, t, $J=7$ Hz, CH_2), 7.12, 8.49 (各 1H, $J=5$ Hz, pyrimidine-H).

薬理試験: 被験物質の調製法 被験物質はすべて 0.5% CMC に懸濁して使用した.

Carrageenin 足浮腫法²³⁾ 16—18 時間絶食した体重 160—180 g の Wistar 系雄性ラットを 1 群 7 匹として使用した. あらかじめ左後肢足蹠容積を測定後, 被験物質を経口投与し, 30 分後に 1% carrageenin 溶液の 0.1 ml を左後肢足蹠に皮下投与した. 起炎剤投与後 1 時間毎に 5 時間まで左後肢足蹠容積を測定し, 起炎剤投与前の値から浮腫率を求め, 更に対照群の浮腫率から抑制率を算出した. 各用量における 3 時間後の抑制率より Litchfield-Wilcoxon 法²⁴⁾を用いて ED_{50} 値を算出した.

酢酸 Writhing 法 Koster らの方法²⁵⁾を一部変更して行った. 16—18 時間絶食した体重 16—20 g の ddY 系雄性マウスを 1 群 8 匹として使用した. 被験物質経口投与 30 分後に 1% 酢酸水溶液を 0.1 ml/10 g 腹腔内投与し, 5 分後から 10 分間の writhing 数を測定した. Control 群の writhing 数より抑制率を算出し, 各用量の抑制率より Litchfield-Wilcoxon 法を用いて ED_{50} 値を算出した.

潰瘍形成試験法 24 時間絶食した体重 150—170 g の Wistar 系雄性ラットを 1 群 5—11 匹として使用した. 被験物質経口投与 6 時間後に ether 麻酔下に胃を摘出した. 胃内に 5% ホルマリン液を注入し, 5% ホルマリン液に 5 分間浸して固定後切開してガラス板に伸展させ, 10 倍率の解剖顕微鏡下にて潰瘍の発生の有無を検討し, 発生率より probit 法を用いて UD_{50} 値を算出した.

引用文献及び注

- 1) 日本薬学会第 105 年会で発表, 金沢, 1985 年 4 月.
- 2) K. Hino, H. Nakamura, Y. Nagai, H. Uno, H. Nishimura, *J. Med. Chem.*, **26**, 222 (1983).
- 3) この際, 一部 butanol とのエステル交換反応が起こり, **6** は混合物となるため単離せず次の加水分解反応に付した.
- 4) S. Klaus, E. Ludwig, Ger. Offen. Patent 2423536 (1975) [*Chem. Abstr.*, **84**, 121506n (1976)].
- 5) M. Perchinunno, A. Guerrato, F. Pregnolato, *Org. Prep. Proced. Int.*, **9**, 303 (1977) [*Chem. Abstr.*, **88**, 22314z (1978)].
- 6) G. M. Kosolapoff, C. H. Roy, *J. Org. Chem.*, **26**, 1895 (1961).
- 7) N. B. Chapman, H. Taylor, *J. Chem. Soc.*, **1961**, 1908.
- 8) H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull.*, **7**, 297 (1959).
- 9) H. Ballweg, *Ann. Chem.*, **673**, 153 (1964).
- 10) D. J. Brown, N. W. Jacobsen, *J. Chem. Soc.*, **1962**, 3172.
- 11) K. Westphal, U. S. Patent 2219858 [*Chem. Abstr.*, **35**, 1805 (1941)].
- 12) D. J. Brown, J. A. Hoskins, *J. Chem. Soc. (B)*, **1971**, 2214.
- 13) 菅沢重彦, 山田俊一, 奈良橋益子, 薬誌, **71**, 1345 (1951).
- 14) 松川泰三, 太田武八郎, 薬誌, **69**, 489 (1949).
- 15) J. Jadot, R. Braine, H. Roynet, *Bull. Soc. Roy. Sci. Liege.*, **25**, 79 (1956) [*Chem. Abstr.*, **50**, 16654e (1956)].
- 16) D. Evans, D. W. Dunwell, T. A. Hicks, Ger. Offen. Patent 2324443 (1973) [*Chem. Abstr.*, **80**, 70798s (1974)].
- 17) R. Maeda, E. Ohsugi, T. Fujioka, K. Hirose, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 3424 (1983).
- 18) G. C. Finger, M. J. Gortatowski, R. H. Shiley, R. H. White, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 94 (1959).
- 19) P. G. Stahly, B. C. Stahly, Eur. Patent 77662 (1983) [*Chem. Abst.*, **99**, 87827r (1983)].
- 20) E. Felder, D. Pitre, L. Fumagalli, E. Lorenzotti, *J. Med. Chem.*, **13**, 559 (1970).
- 21) H. Gershon, R. Braun, A. Scala, R. Rodin, *J. Med. Chem.*, **7**, 808 (1964).
- 22) H. Gershon, R. Braun, A. Scala, *J. Med. Chem.*, **6**, 87 (1963).
- 23) C. A. Winter, E. A. Risely, G. W. Nuss, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **111**, 544 (1962).
- 24) J. T. Litchfield, F. Wilcoxon, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **96**, 99 (1949).
- 25) R. Koster, M. Anderson, E. J. Beer, *Fed. Proc.*, **18**, 412 (1959).