ウラシル誘導体とその関連化合物について (第8報¹⁾) Bucolome 関連化合物の合成と
消炎作用 その 3¹⁾

千田重男,^{2a)} 和泉 弘,^{2a,c)} 藤村 一^{2b)}

岐阜薬科大学,^{2a)} 岐阜大学医学部^{2b)}

Uracil Derivatives and Related Compounds. VIII.¹⁾ Synthesis and Anti-inflammatory Activity of Bucolome's Related Compounds. (3¹⁾)

SHIGEO SENDA,^{2a)} HIROSHI IZUMI,^{2a,c)} and HAJIME FUJIMURA^{2b)}

Gifu College of Pharmacy^{2a)} and Faculty of Medicine, Gifu University^{2b)}

(Received July 30, 1968)

As the assumed metabolites of bucolome (I), the compounds (III to VI) formed by the oxidation of 5-butyl to 5-(3-oxobutyl), the compounds (XXI to XXIV) formed by the oxidation of 5-butyl to 5-(3-hydroxybutyl), and the compounds (XXVII and XXVIII) formed by the oxidation of 5-butyl to 5-(4-hydroxybutyl) group were synthesized. At the same time, a series of related compounds were systematically synthesized and the relationship between their chemical structure and their pharmacological action (anti-inflammatory activity) and acute toxicity was examined.

XXII was identified as the main metabolite of bucolome by collaborators and details of this work will be published elsewhere.

前報¹⁾ に引き続き, Bucolome (I) の代謝推定構造のうち主として5位のブチル基が酸化された場合を想定して一連の化合物を合成した. すなわち phenylbutazone²⁾ やバルビツール酸系催眠剤⁴⁾ の代謝研究などより類推して, I の各種体内酸化生成物が考えられるが, 本報においては I の5-位ブチル基のγ位に水酸基が導入された 1-cyclohexyl-5-(3-hydroxybutyl) perhydropyrimidine-2,4,6-trione (XXII⁵⁾), これがさらに酸化されて 3-oxo-

Chart 1

- 1) 第7報, その2: 千田重男, 和泉弘, 谷本丈夫, 藤村一, 薬誌 89, 252 (1969).
- 2) Location: a) Mitahora, Gifu; b) Tsukasa-machi, Gifu; c) Present address: Gifu Women's Junior College, Nagara, Gifu.
- 3) J.J. Burns, R.K. Rose, S. Goodwin, J. Reichenthal, E.C. Horning, B.B. Brodie, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, 113, 481 (1955); T.F. Yü, J.J. Burns, B.C. Paton, A.B. Gutman, B.B. Brodie, *ibid.*, 123, 63 (1958).
- 4) L.C. Mark, *Clin. Pharmacol. Therap.*, 4, 504 (1963).
- 5) XXII は Bucolome (I) の体内代謝物として確認された化合物の1種であるが, その詳細については共同研究者等により別に発表される予定である.

butyl 基になった化合物 (IV) および 6 位に水酸基が導入されて 4-hydroxybutyl 基になった化合物 (XXVII) などの可能性を考え, その合成を実施した. また 5 位のブチル基が上記のように水酸基, カルボニル基に体内酸化されると同時に, 1 位のシクロヘキシル基も酸化されて 4-hydroxycyclohexyl 基やフェニル基になった化合物 (V, VI, XXIII, XXIV) や, シクロヘキシル基が脱離された化合物 (III, XXI) なども I の代謝推定化合物として合成した. またこの種の化学構造と関連性の深い一連の化合物類も同時に合成するとともに, その主なものについては薬理作用もあわせて検討した.

5-(3-Oxobutyl) perhydropyrimidine-2,4,6-trione 誘導体 (III)–(XI) および 5-(3-hydroxybutyl) perhydropyrimidine-2,4,6-trione 誘導体 (XXI)–(XXV) の合成についてはまずつぎの方法にしたがった. すなわち diethyl (3-ethylenedioxybutyl)malonate (II⁶⁾) と尿素または各種のアルキル尿素類 (alkylurea→alkyl: cyclohexyl, 4-hydroxycyclohexyl, phenyl, methyl; 1,3-dialkylurea→alkyl: methyl) とを無水アルコール中またはベンゼン中で sodium alkoxide の存在下で加熱縮合してそれぞれ 5-(3-oxobutyl)perhydropyrimidine-2,4,6-trione 類 (III)–(XI) を得る (Table II 参照).

つぎに III–XI の別法合成として, perhydropyrimidine-2,4,6-trione 類の活性メチレン基に Michael 反応

Chart 2

6) R. Denss, F. Häfliger, S. Goodwin, *Helv. Chim. Acta*, **40**, 402 (1957); M. Kühn, *J. Prakt. Chem.*, [II] **156**, 103 (1940).

を適用して methyl vinyl ketone を縮合した。すなわち 1-cyclohexylperhydropyrimidine-2,4,6-trione (XII) および 1,3-dicyclohexylperhydropyrimidine-2,4,6-trione (XIII⁷⁾) を酢酸エチル中、炭酸カリウムの存在下で methyl vinyl ketone を加え加熱して、それぞれ 1-cyclohexyl-5-(3-oxobutyl)perhydropyrimidine-2,4,6-trione (IV) および 1,3-dicyclohexyl-5-(3-oxobutyl)perhydropyrimidine-2,4,6-trione (XIV) を比較的好収量で合成した。前者の合成法では原料 (II) の製造行程が比較的煩雑であるため、Michael 反応を利用した後者の合成法の方が好都合である。また perhydropyrimidine-2,4,6-trione (XV⁸⁾), 1-phenylperhydropyrimidine-2,4,6-trione (XVI⁹⁾), 1,3-dimethylperhydropyrimidine-2,4,6-trione (XVII¹⁰⁾) の場合において酢酸エチル中炭酸カリウムの存在下または溶媒なしにトリメチルアミンの存在下で methyl vinyl ketone を過剰に作用して、5,5-bis-(3-oxobutyl)perhydropyrimidine-2,4,6-trione 類 (XVIII)–(XX) を得た。

これら一連の 5-(3-oxobutyl)perhydropyrimidine-2,4,6-trione 類を水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウムあるいは接触還元法により 5-(3-hydroxybutyl)perhydropyrimidine-2,4,6-trione 類 (XXI)–(XXV) を合成した (Table III 参照)。

5-(4-Hydroxybutyl)perhydropyrimidine-2,4,6-trione 誘導体の合成については diethyl [4-(2-tetrahydropyranloxy)butyl]malonate (XXVI⁹⁾) と cyclohexylurea または phenylurea を sodium methoxide の存在下で加熱縮合した後、希硫酸で加水分解して目的の化合物 XXVII, XXVIII を得た。

ここに合成された一連の化合物の中主なもの薬理作用については、Bucolome (I) と比較して消炎作用も弱くなるが、その毒性は著しく弱くなる傾向を示した (Table I 参照)。

なおこれら化合物の詳細な薬理作用の検討および Bucolome の生体内代謝物質との関連性については、別に報告する予定である。

TABLE I. Anti-inflammatory Action and Acute Toxicity

Compound No.	R ₁	R ₃	R ₅	Inhibitory action of rat hind paw edema induced by carrageenin ^{a)}	LD ₅₀ (95% C.L.) mg/kg <i>i.p.</i> in mice
IV		H	CH ₃ COCH ₂ CH ₂ -	++ ^{b)}	960 (860–1070)
VI		H	CH ₃ COCH ₂ CH ₂ -	+	4850 (4370–5390)
XIV			CH ₃ COCH ₂ CH ₂ -	++	360 (320–410)
XXII		H	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}_2- \end{array}$	++	910 (790–1040)
XXIV		H	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}_2- \end{array}$	+	3000 (1996–4509)
XXVII		H	HOCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	++	810 (794–824)
XXVIII		H	HOCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	±	ca. 3000
I		H	C ₄ H ₉	###	550 (515–589)

a) each drug 200 mg/kg. p.o. administ 60 min before carrageenin

b) inhibitory grade: 0–15% ±, 16–25% +, 26–50% ++, 51–65% ###, >66% ###

7) A.K. Bose, S. Garratt, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 1310 (1962).

8) J.B. Dickey, A.R. Gray, *Org. Syn.*, Coll. Vol. **2**, 60 (1943).

9) A.K. Macbeth, T.H. Nunan, D. Trail, *J. Chem. Soc.*, **1926**, 1248.

10) W. Pfeleiderer, K.H. Schündehütte, *Ann.*, **612**, 158 (1958).

実 験 の 部

A) 5-(3-Oxobutyl)perhydropyrimidine-2,4,6-trione (III) II 27.4 g, 尿素 6 g, MeONa 5.4 g およびベンゼン 10 ml を混合し, 8 hr 加熱還流後水を加えて溶解し, 水層を分離し, 冷時脱色炭処理後母液を HCl で弱酸性とし, 析出物を母液し, 水から再結晶. mp 190°, 収量 17 g (Table II).

B) 1-Cyclohexyl-5-methyl-5-(3-oxobutyl)perhydropyrimidine-2,4,6-trione (X) BuOH 80 ml に Na 2.3 g を溶解し, これに diethyl (3-ethylenedioxybutyl) methylmalonate 28.8 g および cyclohexylurea 14.2 g を混合し, 8 hr 加熱還流後 BuOH を留去, 残留物を水に溶解し, 冷時脱色炭処理後母液を HCl で弱酸性とし, 析出物を母液し, エーテル-石油エーテルから再結晶. mp 110°, 収量 11.1 g (Table II).

5-(3-Oxobutyl)perhydropyrimidine-2,4,6-trione 類 (III—XI) の合成 (Table II 参照) Diethyl 3-ethylenedioxybutylmalonate 誘導体 0.1 mole および尿素誘導体 0.1 mole を用い, 上記 AB いずれかの方法で反応処理する.

TABLE II. 5-(3-Oxobutyl)perhydropyrimidine-2,4,6-triones

$ \begin{array}{c} \text{R}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2 \diagdown \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{CO}-\text{N} \diagdown \\ \diagdown \text{CO}-\text{N} \diagup \end{array} \text{CO} \\ \\ \text{R}_5 \quad \quad \quad \text{R}_1 \end{array} $						
Compd. No.	R ₁	R ₃	R ₅	mp (°C)	Appearance (colorless)	Recryst. solvent ^{a)}
III	H	H	H	190	needles	H ₂ O
IV		H	H	103	prisms	Et ₂ O-PB
V		H	H	190	needles	MeOH
VI		H	H	158	leaflets	MeOH
VII	CH ₃	H	H	57	leaflets	Et ₂ O-PE
VIII	CH ₃	CH ₃	H	92	needles	Et ₂ O
IX	H	H	CH ₃	168	needles	MeOH
X		H	CH ₃	110	prisms	Et ₂ O-PE
XI		H	C ₂ H ₅	120	prisms	Et ₂ O-PE

Compd. No.	Yield (%)	Formula	Analysis (%)					
			Calcd.			Found		
			C	H	N	C	H	N
III	86	C ₈ H ₁₀ O ₄ N ₂	48.48	5.09	14.14	48.33	5.15	13.89
IV	45	C ₁₄ H ₂₀ O ₄ N ₂	59.98	7.19	9.99	59.87	7.19	9.80
V	38	C ₁₄ H ₂₀ O ₅ N ₂	56.74	6.80	9.45	56.85	6.65	9.39
VI	49	C ₁₄ H ₁₄ O ₄ N ₂	61.31	5.15	10.21	61.43	5.18	10.38
VII	48	C ₉ H ₁₂ O ₄ N ₂	50.94	5.70	13.20	50.79	5.81	13.02
VIII	50	C ₁₀ H ₁₄ O ₄ N ₂	53.09	6.24	12.38	53.28	6.21	12.48
IX	33	C ₉ H ₁₂ O ₄ N ₂	50.94	5.70	13.20	50.74	5.73	13.21
X	37	C ₁₅ H ₂₂ O ₄ N ₂	61.20	7.53	9.52	61.04	7.42	9.36
XI	32	C ₁₆ H ₂₄ O ₄ N ₂	62.31	7.85	9.09	62.47	8.20	9.21

a) Et₂O: ether, PB: petroleum benzene, PE: petroleum ether

1-Cyclohexylperhydropyrimidine-2,4,6-trione (XII) EtOH 120 ml に Na 4.6 g を溶解し, これに diethyl malonate 32 g および cyclohexylurea 28.4 g を加え 8 hr 加熱還流し, EtOH を留去し, 残留物に水を加えて溶解し, 冷時脱色炭処理した後 HCl で弱酸性とし, 析出物を母液し, MeOH から再結晶する. 無色プリズム晶, mp 192°.

収量 33.7 g, *Anal.* Calcd. $C_{10}H_{14}O_5N_2$: C, 57.13; H, 6.71; N, 13.33. Found: C, 56.96; H, 6.78; N, 13.44.

1-Cyclohexyl-5-(3-oxobutyl)perhydropyrimidine-2,4,6-trione (IV) XII 11.5 g, AcOEt 120 ml, K_2CO_3 15.2 g および methyl vinyl ketone 8.4 g を混合し, 6 hr 加熱還流後熱時濾過, 濾液を留去し, 残留物を水 140 ml に溶解し, 冷時脱色炭処理後濾液を HCl で酸性とし, 析出物を濾取し, エーテル-石油エーテルから再結晶する. 無色プリズム晶, mp 103°, 収量 10 g. 前記別法 A で得た物質と混融, 融点降下なし, IR スペクトル (in Nujol) も一致.

1,3-Dicyclohexyl-5-(3-oxobutyl)perhydropyrimidine-2,4,6-trione (XIV) XIII 35 g, AcOEt 280 ml, K_2CO_3 33.1 g および methyl vinyl ketone 9.1 g を混合し上記 IV 合成と同様に反応処理する. 析出した結晶は EtOH から再結晶する. 無色針状晶, mp 108°, 収量 24 g, *Anal.* Calcd. $C_{20}H_{30}O_4N_2$: C, 66.27; H, 8.34; N, 7.73. Found: C, 66.24; H, 8.18; N, 8.01.

5,5-Bis(3-oxobutyl)perhydropyrimidine-2,4,6-trione (XVIII) XV 12.8 g, methyl vinyl ketone 7 g および trimethylamine 1 ml を混合し, 水浴上 2 hr 加熱の後水から再結晶する. 無色針状晶, mp 192°, 収量 9.7 g. *Anal.* Calcd. $C_{12}H_{16}O_5N_2$: C, 53.72; H, 6.01; N, 10.44. Found: C, 53.59; H, 6.20; N, 10.45.

5,5-Bis(3-oxobutyl)-1-phenylperhydropyrimidine-2,4,6-trione (XIX) XVI 102 g, AcOEt 1liter, K_2CO_3 138 g および methyl vinyl ketone 35 g を混合し, 16 hr 加熱還流の後析出物を濾取し, 水に溶解し, 冷時脱色炭処理後濾液を HCl 酸性とし, 析出物を MeOH から再結晶する. 無色葉状晶, mp 186°, 収量 33 g, *Anal.* Calcd. $C_{18}H_{20}O_5N_2$: C, 62.78; H, 5.85; N, 8.14. Found: C, 62.70; H, 5.94; N, 8.13.

また XVI 20.4 g, methyl vinyl ketone 7 g および trimethylamine 1 ml を混合し, 水浴上 1 hr 加熱の後 MeOH から再結晶しても XIX 9.3 g を得る.

1,3-Dimethyl-5,5-bis(3-oxobutyl)perhydropyrimidine-2,4,6-trione (XX) および 1,3-Dimethyl-5-(3-oxobutyl)-perhydropyrimidine-2,4,6-trione (VIII) XVII 4.7 g, K_2CO_3 8.7 g, methyl vinyl ketone 4.9 g および AcOEt 50 ml を混じり加熱還流 6 hr の後濾過, 濾液を留去し, 残留物を EtOH から再結晶して XX を得る. 無色プリズム晶, mp 102°, 収量 2 g. *Anal.* Calcd. $C_{14}H_{20}O_5N_2$: C, 56.74; H, 6.80; N, 9.45. Found: C, 57.08; H, 6.77; N, 9.46.

反応液を濾別した結晶は水 50 ml に溶解し, 冷時脱色炭処理し, 濾液を HCl で酸性とし, 減圧で溶媒を留去, 残留した固形物を熱時 EtOH で抽出し, EtOH を留去, 残留物をエーテルから再結晶する. 無色針状晶, mp 92°, 収量 2 g. 前記別法で得た VIII と混融, 融点降下なし.

1-Cyclohexyl-5-(3-hydroxybutyl)perhydropyrimidine-2,4,6-trione (XXII) a) 水素化リチウムアルミニウムによる還元——無水エーテル 10 ml に $LiAlH_4$ 1 g を加え, 室温で攪拌下に IV 1.3 g を 100 ml の無水エーテルに溶解した溶液を徐々に加え, 6 hr 攪拌後一夜放置し, AcOEt 5 ml を加え 1 hr の後飽和 Na_2SO_4 溶液 10 ml を加え濾過, 固形物を氷冷下に 10% HCl で溶解し, $CHCl_3$ で抽出し, $CHCl_3$ を留去, 残留物をエーテル-石油エーテルから再結晶する. 無色針状晶, mp 131°, 収量 0.7 g (Table III).

b) 水素化ホウ素ナトリウムによる還元——水 5 ml, NaOH 1.5 g, MeOH 70 ml の溶液に IV 10.4 g を溶解し攪拌下に $NaBH_4$ 2.8 g を 30—45° で徐々に加え, 1 hr 室温で攪拌を続けた後 60° で 5 min 加温し, 減圧で大部分の MeOH を留去し, 残留物を 100 ml の水に溶解し, 氷冷下 20% HCl で微弱酸性とし, 析出物を濾取し MeOH- H_2O から再結晶する. mp 131°, 収量 9.3 g.

c) 接触還元による方法——1N NaOH 140 ml, EtOH 200 ml に IV 22.4 g を溶解し, Raney Ni 約 20 g を

TABLE III. 5-(3-Hydroxybutyl)perhydropyrimidine-2,4,6-triones

Compd. No.	R ₁	R ₃	R ₅	mp (°C)	Appearance (colorless)	Recryst. solvent ^{a)}	Method
XXI	H	H	H	>270	needles	EtOH-Et ₂ O	c
XXII		H	H	131	needles	Et ₂ O-PE	b
XXIII		H	H	196	needles	MeOH-Et ₂ O	b
XXIV		H	H	123	leaflets	H ₂ O	b
XXV	CH ₃	CH ₃		110	sticks	Bz-PB	c

Compd. No.	Yield (%)	Formula	Analysis (%)					
			Calcd.			Found		
			C	H	N	C	H	N
XXI	58	$C_8H_{12}O_4N_2$	47.99	6.04	13.99	48.31	5.80	14.20
XXII	70	$C_{14}H_{22}O_4N_2$	59.55	7.85	9.92	59.30	7.75	9.79
XXIII	68	$C_{14}H_{22}O_5N_2$	56.36	7.34	9.39	56.59	7.74	9.45
XXIV	59	$C_{14}H_{16}O_4N_2$	60.86	5.84	10.14	61.17	5.73	10.18
XXV	40	$C_{14}H_{24}O_5N_2$	55.98	8.05	9.32	55.86	7.81	9.48

a) Bz: benzene, Et₂O: ether, PB: petroleum benzine, PE: petroleum ether

加えて常圧接触還元する。理論量の水素 (1792 ml) を吸収後濾過し、濾液を減圧で約 100 ml に濃縮し、0° で HCl 弱酸性とし、析出物を濾取、MeOH から再結晶する。mp 131°, 収量 17.5 g.

5-(3-Hydroxybutyl)perhydropyrimidine-2,4,6-trione 類 (XXI—XXV) の合成 (Table III 参照) 5-(3-Oxo-butyl)perhydropyrimidine-2,4,6-trione 類 (III—VI) および (XX) を用いて上記 b, c いずれかの方法で反応処理する。

1-Cyclohexyl-5-(4-hydroxybutyl)perhydropyrimidine-2,4,6-trione (XXVII) XXVI 15.8 g, cyclohexylurea 7.1 g, MeONa 2.7 g およびベンゼン 10 ml を混じ、13 hr 加熱還流し、反応物を水に溶解し、冷時脱色炭処理後濾液を HCl で弱酸性とし、析出物に EtOH 200 ml と 2N H₂SO₄ 20 ml とを加え一夜放置後減圧で EtOH を留去し、残留物に水 50 ml を加え析出した結晶を濾取し、MeOH-H₂O から再結晶する。無色針状晶, mp 121°, 収量 7.2 g. *Anal.* Calcd. $C_{14}H_{22}O_4N_2$: C, 59.55; H, 7.85; N, 9.92. Found: C, 59.63; H, 7.78; N, 10.12.

5-(4-Hydroxybutyl)-1-phenyl perhydropyrimidine-2,4,6-trione (XXVIII) XXVI 31.6g, phenylurea 13.6g, MeONa 5.3 g およびベンゼン 20 ml を混じ、上記 XXVII の合成と同様に反応処理する。水から再結晶、無色プリズム晶, mp 151°, 収量 14.2 g. *Anal.* Calcd. $C_{14}H_{16}O_4N_2$: C, 60.86; H, 5.84; N, 10.14. Found: C, 61.04; H, 5.84; N, 10.13.