薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
94 (5) 571-576 (1974)

UDC 547.853.3.057.09 : 615.212.011.5.015.11

ピリミジン誘導体とその関連化合物について (第 21 報¹⁾) 5-Dimethyl-
amino-6-methyl-4-oxodihydropyrimidine 誘導体の

合成とその鎮痛消炎作用について

千田重男, 広田耕作, 大谷脩

岐阜薬科大学²⁾

Pyrimidine Derivatives and Related Compounds. XXI.¹⁾ Synthesis and Analgetic
and Antiinflammatory Activities of 5-Dimethylamino-6-methyl-
4-oxodihydropyrimidine Derivatives

SHIGEO SENDA, KOSAKU HIROTA, and OSAMU OTANI

Gifu College of Pharmacy²⁾

(Received September 29, 1973)

Synthesis of 1 (or 3)-phenyl-4-oxodihydropyrimidine (11 or 12) from the corresponding 2-thiouracil derivative (4 or 5) was investigated. These compounds (11, 12) and 3,6-dimethyl-2-phenyl-4-oxo-3,4-dihydropyrimidine (17) were brominated to give the 5-bromo compounds (14, 15, 19), which were allowed to react with dimethylamine. The desired 5-dimethylamino compounds (2, 3) were not obtained from 15 and 19, but 5-dimethylamino-6-methyl-3-phenyl-4-oxo-3,4-dihydropyrimidine (1) was obtained from 14. Analgetic and antiinflammatory activities and acute toxicity of 1 were tested to be compared with those of 1,3-disubstituted 5-dimethylamino-6-methyluracil (A) and aminopyrine.

著者らはアミノピリジンと化学構造的に関連性の深い 1,3-置換 5-dialkylamino-6-methyluracil 誘導体 (A) の鎮痛作用, 消炎作用について, その構造活性相関に関する詳細な研究を実施してきた。その結果, アミノピリジンと同等またはそれ以上の薬理活性を示すためには, ウラシル環の 1 位あるいは 3 位のいずれか一方にフェニル基が置換していることが必要であり, 5 位のアミノ基としては dimethylamino 基が優れており, 6 位のメチル基は必須であることを報告してきた。^{1,3)}

今回は未検討部分であるウラシル環の 2 位のカルボニル基をメチン基に変えた 4-oxodihydropyrimidine を基本骨格とし, 上記知見に関連して, フェニル基を 1 位, 2 位または 3 位に置換した 3 種の化合物, すなわち 5-dimethylamino-6-methyl-3-phenyl-4-oxo-3,4-dihydropyrimidine (1), 5-dimethylamino-3,6-dimethyl-2-phenyl-4-oxo-3,4-dihydropyrimidine (2) および 5-dimethylamino-6-methyl-1-phenyl-4-oxo-1,4-dihydropyrimidine (3) を設定し, その合成法を検討するとともに, 得られた化合物類の鎮痛作用, 消炎作用などにつき, その構造活性相関を追求する目的で, 本研究を実施した。

まず 4-oxodihydropyrimidine 誘導体については多数の合成法が知られているが,⁴⁾ N-フェニル置換誘導体については, 2, 3 の報告があるにすぎない。⁵⁾

著者らは, まず Lacey の方法⁶⁾ に従って, ジケテンとフェニルチオ尿素とを酢酸中で加熱, 閉環して, 6-me-

1) 第 20 報: S. Senda, K. Hirota, J. Notani, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **22**, 1179 (1974).

2) Location: 492-36, Mitakora. Gifu.

3) a) S. Senda, A. Suzui, M. Honda, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **6**, 487 (1958); b) S. Senda, K. Hirota, K. Banno, *J. Med. Chem.*, **15**, 471 (1972); c) S. Senda, K. Hirota, T. Asao, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **22**, 189 (1974).

4) D.J. Brown, "The Pyrimidines," John Wiley and Sons, Inc., New York, 1962, p. 522.

5) B. Staskun, H. Stephen, *J. Chem. Soc.*, **1956**, 4708; A.-G. Geigy, Belg. Patent 619275 (1962) [*Chem. Abstr.*, **59**, 7537 (1963)]; H. Ruschig, K. Schmitt, L. Ther, W. Meixner, U.S. Patent 3185689 (1965) [*Chem. Abstr.*, **63**, 298513 (1965)].

6) R.N. Lacey, *J. Chem. Soc.*, **1954**, 893.

Chart 1

thyl-3-phenyl-2-thiouracil (4), および 6-methyl-1-phenyl-2-thiouracil (5) を単離した。この内、5 の単離については、Lacey の報告には未記載である。4 および 5 の化学構造を確認するため、これらの化合物を、それぞれモノクロル酢酸の水溶液中で加熱、脱硫して、6-methyl-3-phenyluracil (6)^{3a)} および 6-methyl-1-phenyluracil (7)^{3a)} に誘導して、赤外線吸収 (IR) スペクトルにて同定した。さて、4 を水酸化ナトリウム水溶液中でジメチル硫酸でメチル化すれば、6-methyl-2-methylthio-3-phenyl-4-oxo-3,4-dihydropyrimidine (8) が好収量で得られるが、5 を同様にメチル化すれば、6-methyl-2-methylthio-1-phenyl-4-oxo-1,4-dihydropyrimidine (9) と、副生物として 3,6-dimethyl-1-phenyl-2-thiouracil (10) が生成した。これらの化合物の構造は IR スペクトルより、ともにカルボニル基の吸収 (9: 1645 cm⁻¹, 10: 1690 cm⁻¹) を示すこと、および核磁気共鳴 (NMR) スペクトル (Table I) から確認した。5 のメチル化で 10 が副生したことは、構造的に cross conjugate (交差共役) した 1,4-dihydro 型が不安定なためと考えられる。つぎに、8 および 9 を、それぞれメタノール中 Raney Ni で反応処理すれば、目的とする 1 および 3 の中間原料として 6-methyl-3-phenyl-4-oxo-3,4-dihydropyrimidine (11) および 6-methyl-1-phenyl-4-oxo-1,4-dihydropyrimidine (12) が生成した。別法として、4 および 5 を直接 Raney Ni で脱硫しても、それぞれ 11 および 12 が得られ、この脱硫反応の方が、前者の合成法よりも収量的に良好であった。なお 11 の直接閉環法として、β-aminocrotonanilide (13) と dimethylformamide (DMF)-diethylacetal とを加熱、反応すれば、ほとんど定量的に 11 を生成した。

11 および 12 を酢酸中臭素を作用すれば、それぞれ 5-bromo-6-methyl-3-phenyl-4-oxo-3,4-dihydropyrimidine (14) および 5-bromo-6-methyl-1-phenyl-4-oxo-1,4-dihydropyrimidine (15) が得られる。この反応におけ

TABLE I. NMR Spectral Data^{a)}

Compd. No.	Solvent	Position				
		1	2	3	5	6-Me
1 ^{b)}	D ₂ O	—	8.54(H)	7.40—7.75(Ph)	3.42(NMe ₂)	2.67
4	DMSO- <i>d</i> ₆	12.65(H)	—	7.10—7.60(Ph)	5.97(H)	2.17
5	DMSO- <i>d</i> ₆	7.27—7.70(Ph)	—	12.73(H)	6.06(H)	1.82
8	CDCl ₃	—	2.44(SMe)	7.17—7.63(Ph)	6.18(H)	2.32
9	CDCl ₃	7.23—7.70(Ph)	2.46(SMe)	—	6.02(H)	1.89
10	CDCl ₃	7.10—7.63(Ph)	—	3.78(Me)	6.00(H)	1.90
11	CDCl ₃	—	8.13(H)	7.25—7.63(Ph)	6.40(H)	2.36
12	CDCl ₃	7.28—7.70(Ph)	8.12(H)	—	6.14(H)	2.04
14	CDCl ₃	—	8.05(H)	7.25—7.60(Ph)	—	2.35
15	CDCl ₃	7.40—7.75(Ph)	8.13(H)	—	—	2.27
17	CDCl ₃	—	7.52(Ph)	3.42(Me)	6.34(H)	2.33
18	DMSO- <i>d</i> ₆	—	7.53—7.72(Ph) 8.08—8.25(Ph)	? ^{c)}	—	2.52
19	CDCl ₃	—	7.50(Ph)	3.49(Me)	—	2.52
20	CCl ₄	—	7.30—7.45(Ph) 8.27—8.46(Ph)	4.11(OMe) ^{d)}	—	2.62

a) Chemical shifts are given in ppm from TMS as an internal standard.

b) Compound (1) was measured in the form of 2HBr salt.

c) overlapped with H₂O signal

d) 4-position

Chart 2

るブロム化の位置は、NMR スペクトル (Table I) において、5 位プロトンシグナル (11: 6.40 ppm, 12: 6.14 ppm) がブロム化により消失したことで確認した。つぎに、14 を DMF 中で dimethylamine と封管中、120° で反応すれば、目的の 5-dimethylamino-6-methyl-3-phenyl-4-oxo-3,4-dihydropyrimidine (1) が生成し、二臭化水素酸塩として単離した。15 と dimethylamine との縮合反応では、種々反応条件を検討しながら実施したが、目的の化合物 3 は得られなかった。

つぎに、ピリミジン環の 2 位にフェニル基を持つ B 型誘導体の合成を実施した。すなわち 6-methyl-2-phenyl-4-oxo-3,4-dihydropyrimidine (16)^{6,7)}を出発原料とし、これにジメチル硫酸を作用して、3,6-dimethyl-2-phenyl-4-oxo-3,4-dihydropyrimidine (17)⁸⁾を得た。17 を酢酸中で臭素を作用すれば、5-bromo-3,6-dimethyl-2-phenyl-4-oxo-3,4-dihydropyrimidine (19) が生成した。別法合成法として、16 を、まずブロム化して 5-bromo-6-methyl-2-phenyl-4-oxo-3,4-dihydropyrimidine (18) を得た後、これをジメチル硫酸でメチル化しても 19 が得られ、収量的にも両者の合成法の優劣はなかった。なお、18 のメチル化剤としてジアゾメタンを用い、テトラヒドロフ

7) A. Pinner, *Chem. Ber.*, **22**, 1612 (1889).

8) A. Sitte, H. Paul, *Chem. Ber.*, **102**, 615 (1969).

ラン (THF) 中で反応すれば、O-メチル化と N-メチル化反応がともに進行し、目的の **19** は収量的に 15% に止まり、主生成物は 5-bromo-4-methoxy-6-methyl-2-phenylpyrimidine (**20**) で、収量 75% で得られた。この化合物 **20** のメチル化の位置は、IR スペクトルでカルボニル基の吸収を示さないこと、および NMR スペクトルで 4.12 ppm に methoxy 基に帰属される吸収があることにより決定した。最後に、**19** は DMF 中で dimethylamine と封管中で加熱、反応したが、目的の 5-dimethylamino-3,6-dimethyl-2-phenyl-4-oxo-3,4-dihydropyrimidine (**2**) は得られなかった。

薬理作用

上記合成法の検討の結果、目的とした B 型 (**1,2**) および C 型 (**3**) の化合物のうち、B 型の 5-dimethylamino-6-methyl-3-phenyl-4-oxo-3,4-dihydropyrimidine (**1**) の二臭化水素酸塩しか合成できなかった。この化合物と 5-dimethylamino-1,6-dimethyl-3-phenyluracil (**21**, A 型)⁹⁾ およびアミノピリンの急性毒性 [LD₅₀, マウス (*i.p.*)], 鎮痛作用 [Haffner 変法, マウス (*i.p.*)],⁹⁾ 消炎作用 [カラゲニン法, ラット (*p.o.*)]¹⁰⁾ などについて試験した (Table II)。

その結果、**1** は急性毒性、鎮痛および消炎作用について、ともに A 型の **21** と同程度の作用を示した。

TABLE II. Acute Toxicity and Analgetic and Antiinflammatory Activities

Compound	Acute toxicity ^{a)} LD ₅₀ (mg/kg)	Analgetic ^{b)} activity ED ₅₀ (mg/kg)	Antiinflammatory ^{c)} (%) 200 mg/kg
1	708	122	49
21	885	102	43
Aminopyrine	269	123	72

a) in male mice (*i.p.*)

b) Modified Haffner's method (Haffner's method with a threshold dose of morphine in male mice, *i.p.*)⁹⁾

c) Carrageenin method (inhibitory effect (%) on the rat hind edema induced by carrageenin, *p.o.*)¹⁰⁾

実験の部¹¹⁾

6-Methyl-3-phenyl-2-thiouracil (4) と 6-Methyl-1-phenyl-2-thiouracil (5) の合成 Phenylthiouracil 3.4 g (0.2 mole) を氷酢酸 50—60 ml に溶解し、加熱還流下、ジケテン 30 g を滴下する。1 時間還流後、一夜放置すると **4** の針状晶を析出、吸引ろ取し、メタノールで洗浄する。収量 20.5 g (46%)、水-酢酸より再結晶して、mp

9) H. Fujimura, K. Nakajima, *Bull. Inst. Chem. Res. (Kyoto Univ.)*, **25**, 36 (1951).

10) C.A. Winter, G.W. Nuss, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **111**, 544 (1962).

11) 融点はすべて未補正。

264° (lit.⁶⁾ mp 266°) の淡黄色針状晶を得る。Anal. Calcd. $C_{11}H_{10}ON_2S$: C, 60.53; H, 4.61; N, 12.83. Found: C, 60.74; H, 4.86; N, 12.97. 一方, 4 をろ取した酢酸母液を 1/4 まで減圧濃縮した後, 残渣にメタノール 200—300 ml を加えて溶解し, 一夜放置する。析出した結晶をろ取, メタノールで洗浄して, 5 を得る。メタノールより再結晶して, mp 247—248° の淡黄色針状晶を 5 g (11.5%) 得る。Anal. Calcd. $C_{11}H_{10}ON_2S$: C, 60.53; H, 4.61; N, 12.83. Found: C, 60.77; H, 4.65; N, 12.68.

6-Methyl-3-phenyluracil (6) 6-Methyl-3-phenyl-2-thiouracil (4) 0.2 g に monochloroacetic acid 1 g, 水 50 ml を加えて水浴で 3 時間加温する。反応液を $NaHCO_3$ 水溶液で中和後, クロロホルムで抽出する。乾燥後, クロロホルムを留去し, 残渣をメタノールで再結晶して, mp 255° の生成物 0.4 g を得る。本品は標品^{3b)}と混融試験, IR スペクトルにおいて一致した。

6-Methyl-1-phenyluracil (7) 6-Methyl-1-phenyl-2-thiouracil (5) 0.2 g と monochloroacetic acid 1 g を水 50 ml に溶解し, 上記 6 の合成と同様に反応, 処理し, メタノールより再結晶して, mp 281° の生成物 0.5 g を得る。本品は標品^{3b)}と混融試験, IR スペクトルにおいて一致した。

6-Methyl-2-methylthio-3-phenyl-4-oxo-3,4-dihydropyrimidine (8) 6-Methyl-3-phenyl-2-thiouracil (4) 2.2 g (0.01 mole) を 5% 水酸化ナトリウム水溶液 10 ml に溶解し, ジメチル硫酸 1.5 g (0.012 mole) を加えて, 10 分間攪拌する。水浴で 5 分間加温後, 冷却し, 析出した結晶をろ取する。粗収量 2.2 g (95%)。酢酸エチルより再結晶して, mp 150° の無色プリズム晶を 1.6 g 得る。(lit.⁹⁾ mp 147°) Anal. Calcd. $C_{12}H_{12}ON_2S$: C, 62.04; H, 5.20; N, 12.06. Found: C, 62.05; H, 5.04; N, 11.91.

6-Methyl-1-phenyl-2-thiouracil (5) のメチル化 5 3.2 g (0.015 mole) を水酸化ナトリウム水溶液 ($NaOH$ 0.7 g を水 30 ml に溶解) に溶かし, ジメチル硫酸 2.0 g (0.016 mole) を加えて室温で 3 時間攪拌する。反応後, 析出した結晶をろ取する。これに酢酸エチル 100 ml を加えて加温し, 不溶分をろ取して, 6-methyl-2-methylthio-1-phenyl-4-oxo-1,4-dihydropyrimidine (9) の粗結晶を得る。これと別に, ろ液をアルミナを用いたカラムクロマトグラフィーにより分離精製する。まず, 酢酸エチル流出分より 3,6-dimethyl-1-phenyl-2-thiouracil (10) の無色プリズム晶 0.3 g (8.6%) を得る。mp 171°。つぎに, メタノールを展開溶媒として用いて, 9 を 0.2 g 得る。先の酢酸エチル不溶分と合わせて酢酸エチルより再結晶して, mp 222° の無色針状晶 2.4 g (68.6%) を得る。Anal. Calcd. $C_{12}H_{12}ON_2S$ (9): C, 62.04; H, 5.20; N, 12.06. Found: C, 62.21; H, 5.26; N, 11.81. Anal. Calcd. $C_{12}H_{12}ON_2S$ (10): C, 62.04; H, 5.20; N, 12.06. Found: C, 62.17; H, 5.27; N, 12.02. IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 9, 1645 ($C=O$); 10, 1690 ($C=O$)。

6-Methyl-3-phenyl-4-oxo-3,4-dihydropyrimidine (11) a) メタノール 100 ml に, 活性化した Raney Ni (Al-Ni 25 g より調製) を加え, 続いて, 攪拌下に 6-methyl-3-phenyl-2-thiouracil (4) 4 g を加える。50° で 1 時間, ついで 2 時間攪拌下, 還流加熱する。反応後, Raney Ni をろ去し, ろ液を減圧留去して, 粗結晶 3.5 g を得る。メタノールより再結晶して, mp 139—140° の無色針状晶 2.7 g (79%) を得る。Anal. Calcd. $C_{11}H_{10}ON_2$: C, 70.95; H, 5.41; N, 15.05. Found: C, 71.10; H, 5.53; N, 15.19.

b) 6-Methyl-2-methylthio-3-phenyl-4-oxo-3,4-dihydropyrimidine (8) 3.7 g を上記 a 法と同様に反応, 処理して, mp 138—140° の無色針状晶 2.0 g (66%) を得る。本品は, 上記 a 法にて得た 11 と IR スペクトル, および混融試験において同定確認した。

c) β -Aminocrotonanilide (13) 2.2 g (0.0125 mole) に DMF-diethylacetal 2.2 g を加え, 水浴上 3 時間加温する。反応後, 過剰の acetal を減圧留去し, 残渣にエーテルを加えて結晶化する。これをろ取して, 粗結晶 2.3 g (99%) を得る。メタノールより再結晶して, mp 137° の無色針状晶を得る。本品は, 上記 a 法より得られた 11 と IR スペクトルにおいて一致した。

6-Methyl-1-phenyl-4-oxo-1,4-dihydropyrimidine (12) a) 6-Methyl-1-phenyl-2-thiouracil (5) 3.2 g を Raney Ni (Al-Ni 15 g より調製) とメタノール 100 ml 中で, 11 の合成の a 法と同様に反応, 処理して, 粗結晶 2.0 g を得る。酢酸エチルより再結晶して, mp 176—179° の無色針状晶 1.5 g (54%) を得る。Anal. Calcd. $C_{11}H_{10}ON_2$: C, 70.95; H, 5.41; N, 15.05. Found: C, 71.01; H, 5.50; N, 15.23.

b) 6-Methyl-2-methylthio-1-phenyl-4-oxo-1,4-dihydropyrimidine (9) 3.5 g を 11 の合成の a 法と同様に反応, 処理して, 粗生成物 2.0 g を得る。酢酸エチルより再結晶して, mp 177—179° の無色針状晶を得る。本品は, 上記 a 法で得た 12 と IR スペクトルにおいて一致した。

5-Bromo-6-methyl-3-phenyl-4-oxo-3,4-dihydropyrimidine (14) 6-Methyl-3-phenyl-4-oxo-3,4-dihydropyrimidine (11) 1.9 g (0.01 mole) を氷酢酸 15 ml に溶解し, 室温で臭素 1.6 g (0.01 mole) を攪拌下徐々に滴下する。1 時間放置後, 大量の水を加えると, 粗生成物が析出する。(赤い結晶が混在している時は, チオ硫酸ナトリウム水溶液中で洗浄する) ろ取, 水洗, 風乾後, メタノールより再結晶して mp 182.5° の無色針状晶 2.2 g (83%) を得る。Anal. Calcd. $C_{11}H_9ON_2Br$: C, 49.83; H, 3.42; N, 10.56. Found: C, 50.03; H, 3.54; N, 10.41.

5-Bromo-6-methyl-1-phenyl-4-oxo-1,4-dihydropyrimidine (15) 6-Methyl-1-phenyl-4-oxo-1,4-dihydropyrimidine (12) 1.9 g (0.01 mole) を臭素 1.6 g と酢酸 15 ml 中で, 上記 14 の合成法と同様に反応, 処理する。酢酸エチルから再結晶して, mp 235° の無色針状晶 1.8 g (68%) を得る。Anal. Calcd. $C_{11}H_9ON_2Br$: C, 49.83; H, 3.42; N, 10.56. Found: C, 50.08; H, 3.49; N, 10.29.

5-Dimethylamino-6-methyl-3-phenyl-4-oxo-3,4-dihydropyrimidine (1) Dihydrobromide 5-Bromo-6-methyl-3-phenyl-4-oxo-3,4-dihydropyrimidine (14) 8.2 g と 5% dimethylamine の DMF 溶液 60 ml をオートクレーブ中, 100—120° で 12 時間加熱する。反応後, DMF を減圧留去し, 残渣をソックスレー抽出器でエーテル抽出する。エーテルを留去し, 残渣をアセトン 100 ml に溶かし, 48% 臭化水素酸 5 g を加え, 水浴で加温すると, 結晶が析出する。粗収量 2.1 g。少量のメタノールに溶かし, 大量のアセトンを加え放置すれば, 二臭化水素酸塩の白色針状晶 (mp 208°) 1.8 g (15%) を得る。Anal. Calcd. $C_{13}H_{17}ON_3Br_2$: C, 39.92; H, 4.38, N; 10.74. Found: C, 40.33; H, 4.33; N, 10.82.

3,6-Dimethyl-2-phenyl-4-oxo-3,4-dihydropyrimidine (17) 6-Methyl-2-phenyl-4-oxo-3,4-dihydropyrimidine (16)^{6,7)} 14.9 g (0.08 mole) を 10% 水酸化ナトリウム水溶液 40 ml に溶かし, ジメチル硫酸 12 g を加えて, 室温で 30 分攪拌する。反応後, 析出した結晶を吸引ろ取して, 粗結晶 11.5 g を得る。さらに, ろ液をクロロホルム抽出して, 2 g を得。合わせてリグロインより再結晶すると, mp 89—91° (lit.⁸⁾ mp 84.5—86° の無色針状晶 8.7 g (54%) を得る。Anal. Calcd. $C_{12}H_{12}ON_2$: C, 71.98; H, 6.04; N, 13.99. Found: C, 72.07; H, 6.20; N, 14.16.

5-Bromo-6-methyl-2-phenyl-4-oxo-3,4-dihydropyrimidine (18) 6-Methyl-2-phenyl-4-oxo-3,4-dihydropyrimidine (16)^{6,7)} 1.9 g (0.01 mole) を氷酢酸 15 ml 中に溶かし, 臭素 1.6 g を加えて, 14 の合成法と同様に処理する。酢酸エチルあるいはメタノールより再結晶して, mp 268° の無色針状晶 2.3 g (86%) を得る。Anal. Calcd. $C_{11}H_9ON_2Br$: C, 49.83; H, 3.43; N, 10.56. Found: C, 50.37; H, 3.42; N, 10.28.

5-Bromo-3,6-dimethyl-2-phenyl-4-oxo-3,4-dihydropyrimidine (19) a) 3,6-Dimethyl-2-phenyl-4-oxo-3,4-dihydropyrimidine (17) を 2.0 g (0.01 mole) を酢酸 15 ml に溶かし, 臭素 1.6 g を加えて, 14 の合成法と同様に操作し, 石油ベンジンあるいはリグロインより再結晶する。mp 113° の無色針状晶 1.3 g (46%) 得る。Anal. Calcd. $C_{12}H_{11}ON_2Br$: C, 51.63; H, 3.97; N, 10.03. Found: C, 52.01; H, 4.16; N, 9.79.

b) 5-Bromo-6-methyl-2-phenyl-4-oxo-3,4-dihydropyrimidine (18) 11 g (0.04 mole) を 10% 水酸化ナトリウム水溶液 60 ml に溶かし, ジメチル硫酸 8 g を加えて 30 分間室温で攪拌する。水浴で 5 分間加熱した後, 冷却して, 析出した結晶をろ取, 粗結晶 10.5 g を得る。リグロインより再結晶して, mp 113° の無色針状晶 6 g (54%) を得る。なお, 本品は, 上記 a 法で得た 19 と IR スペクトルにて同定確認した。一方, リグロイン再結晶の時の不溶分をメタノールより再結晶して, 原料 (18) 1.8 g を回収する。

5-Bromo-6-methyl-2-phenyl-4-oxo-3,4-dihydropyrimidine (18) とジアゾメタンとの反応 THF 200 ml に 18 5.2 g (0.02 mole) を懸濁し, 0° に冷却する。これに攪拌下ジアゾメタンのエーテル溶液を滴下し, 0° で 1 時間, 室温で 3 時間攪拌する。反応後, 不溶物をろ取し, ろ液を減圧留去し, 粗結晶を得る。これをエーテルに溶解し, アルミナを用いたカラムクロマトグラフィーで分離精製する。エーテルで展開して, 最初の流出分から, 5-bromo-4-methoxy-6-methyl-2-phenylpyrimidine (20) 4.2 g (75%) を得る。*n*-ヘキサンより再結晶して, mp 67° の無色プリズム晶を得る。Anal. Calcd. $C_{12}H_{11}ON_2Br$: C, 51.63; H, 3.97; N, 10.03. Found: C, 51.72; H, 4.08; N, 9.68. ついで, 5-bromo-3,6-dimethyl-2-phenyl-4-oxo-3,4-dihydropyrimidine (19) を 0.9 g (16%) 得る。mp 107°, 無色プルズム晶。本品は, 19 の合成の a 法で得た標品と IR スペクトルにて同定確認した。

謝辞 終わりに本研究の薬理試験を実施していただきました日本新薬株式会社研究所, 大幡勝也氏およびその協力者に感謝いたします。