

〔日化, 721 (1981)〕

イソキサゾロ〔3,4-*d*〕ピリミジン類およびイソチアゾロ〔5,4-*d*〕ピリミジン類の合成と鎮痛作用\*\*\*

広田耕作, 浅尾哲次, 藤岡孝文, 千田重男

**Synthesis and Analgesic Activity of Isoxazolo〔3,4-*d*〕pyrimidines and Isothiazolo〔5,4-*d*〕pyrimidines**

KOSAKU HIROTA, TETSUJI ASAO, TAKAFUMI FUJIOKA, SHIGEO SENDA

標題化合物の新規合成法ならびにそれらの薬理作用について検討した。

isoxazolo〔3,4-*d*〕pyrimidine 類を 6-chloro-5-formyluracil 類 (1) と 2 当量の hydroxylamine との反応による新しい方法により合成した。さらに, この反応の中間体が (1) の oxime (2) であることを明らかにした。また (2) に hydrazine を反応させれば pyrazolo〔3,4-*d*〕pyrimidine が生成した。一方, 6-chloro-5-cyanouracil 類と hydroxylamine との反応では 3-aminoisoxazolo〔3,4-*d*〕pyrimidine が生成した。isothiazolo〔5,4-*d*〕pyrimidine の簡便な合成法として, 6-mercaptopuracil と DMF-POCl<sub>3</sub> との反応により得られる Vilsmeier 中間体と hydroxylamine との反応, および (2) と NaHS との反応などによる二つの方法を見出した。ここで合成された isoxazolo および isothiazolo 縮合 pyrimidine 類の薬理試験では, 特に 5,7-dimethylisoxazolo〔3,4-*d*〕pyrimidine-4,6 (5H,7H)-dione および 5,7-dimethylisothiazolo〔5,4-*d*〕pyrimidine-4,6 (5H,6H)-dione が強い鎮痛作用を示した。

\* この報文を "ピリミジン誘導体とその関連化合物について (第35報)" とする。\*\* 前報 (第34報), K. Hirota, Y. Kitade, S. Senda, M. J. Halat, K. A. Watanabe, J. J. Fox, J. Org. Chem., 46, 846 (1981).

〔J. Chem. Soc. Perkin I, 1981, 1896〕

**Pyrimidine Derivatives and Related Compounds. Part 36. Nucleophilic Addition Reaction of a Cyanide Ion to 6-Substituted 1,3-Dimethyl-5-nitrouracils. Synthesis of 5,6-Dihydrouracil and 5,6-Dihydrocyclothyamine Derivatives**

KOSAKU HIROTA, YOSHIHIRO YAMADA, TETSUJI ASAO, SHIGEO SENDA

ピリミジン誘導体とその関連化合物について。(第36報)。6-置換 1,3-ジメチル-5-ニトウラシル誘導体へのシアンイオンの求核付加反応。5,6-ジヒドロウラシルおよび 5,6-ジヒドロサイクロチミン誘導体の合成

広田耕作, 山田喜広, 浅尾哲次, 千田重男

6-置換 1,3-dimethyl-5-nitrouracil 誘導体と求核試薬としてシアンアニオンとの反応を検討した結果, 従来単離困難であった 5,6-dihydrouracil (1) および 5,6-dihydrocyclothyamine 誘導体の生成を見出した。

1,3,6-trimethyl-5-nitrouracil と KCN を DMF 中室温下反応すれば立体特異的に単一な付加体 6-cyano-1,3,6-trimethyl-5-nitro-5,6-dihydrouracil (1a) を95%の収率で与えた。この付加体 (1a) の化学構造が 5,6-dihydrouracil 構造をとることは UV 吸収で末端吸収のみを示し, <sup>1</sup>H-NMR および <sup>13</sup>C-NMR で特有の吸収を示したことより確認された。その他の 6-置換体 (6-ethyl, 6-styryl) (1b,c) も同様シアン付加体を生成した。またこれら (1) の diastereoisomer の存在を種々の溶媒中で <sup>1</sup>H-NMR を測定することにより明らかにした。一方, 6-bromo-methyl-1,3-dimethyl-5-nitrouracil を用い同様に CN<sup>-</sup>を反応すれば5,6-dihydro 体からさらに脱 HBr して閉環した 6-cyano-1,3-dimethyl-5-nitro-5,6-dihydrocyclothyamine を得た。