

2(1H)-Pyridone 誘導体の合成研究 (第1報) 6-置換 2(1H)-Pyridone の合成と薬理作用

久保一夫, 伊藤徳樹, 磯村八州男, 僧都 勲, 有馬英樹, 本間弘茂, 村上増雄
山之内製薬株式会社中央研究所¹⁾

Studies on the Syntheses of 2(1H)-Pyridone Derivatives. I. Synthesis and Pharmacological Property of 6-Substitued 2(1H)-Pyridones

KAZUO KUBO, NORIKI ITO, YASUO ISOMURA, ISAO SOZU, HIDEKI ARIMA,
HIROSHIGE HOMMA, and MASUO MURAKAMI

Central Research Laboratories, Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.¹⁾

(Received December 22, 1978)

3- or 4-Substitued N-alkyl-6-chloro-2(1H)-pyridones (II) were prepared from the corresponding 6-chloro-2(1H)-pyridones (I) by alkylation. 4-Substitued N-aryl-6-halo-2(1H)-pyridones (XII) were prepared by the condensation of N-arylpropiolamide with diethyl malonate followed by the treatment with phosphorous oxychloride and hydrolysis. II and XII were converted to 2(1H)-pyridone derivatives having amino (III, XVIII), alkoxy (IV, XIX) or alkylthio (V) group at 6-position. Their anti-inflammatory activity and analgesic activity were examined by the inhibition of carrageenin foot edema and acetic acid writhing. Some of them showed strong activities as anti-inflammatory and analgesic agents.

Keywords—6-substitued 1-aryl-2(1H)-pyridone; 6-substitued 1-alkyl-2(1H)-pyridone; oxazolo[3,2-a]pyridone; ring closure to 6-hydroxy-2(1H)-pyridone; anti-inflammatory activity; analgesic activity

現在, 数多くの非ステロイド性抗炎症剤が開発され臨床的に応用されているが, その多くは酢酸基あるいはエノール酸構造を有する酸性抗炎症剤である。これらの酸性抗炎症剤は一般に効力は優れているが胃腸障害等の副作用の点で問題があり, さらに安全性の高い新しいタイプの薬剤の開発が望まれている。著者らは新しい抗炎症剤の探索の過程において 2(1H)-pyridone 系化合物に興味を持ちスクリーニングを続けてきた。従来, 2(1H)-pyridone 誘導体の生物活性に関する報告は比較的少なく, 抗炎症作用についても 2, 3 の例²⁾が見られるにすぎない。また, 2(1H)-pyridone の 6 位にヘテロ原子を置換した誘導体は文献上ほとんど知られていない。

今回, N-置換 2(1H)-pyridone の 6 位に amino 基, alkoxy 基および alkylthio 基を置換した 2(1H)-pyridone 誘導体を合成し, それらの構造と活性との関係に検討を加えた結果, 優れた効果をもつ化合物を見出したので報告する。

N-Alkyl-6-substitued-2(1H)-Pyridone

Simchen³⁾の方法に従って, β -ケトカルボン酸エステルとシアノ酢酸との縮合物から導かれる 4-cyano-3-butenylchloride に塩酸ガスを作用させて 4-置換 6-chloro-2(1H)-pyridone 誘導体 (I) を合成した。また 3-phenyl-6-chloro-2(1H)-pyridone (I') は 2-amino-6-chloro-3-phenylpyridine⁴⁾ に亜硝酸を反応させて合成した。ついで, Chart 1 に示すように I に塩基 (NaH, MeONa) の存在下 dimethyl sulfate あるいは alkyl halide を反応させて 1-substitued 6-chloro-2(1H)-pyridone 誘導体 (II) となし, II を amine, alkolate あるいは alkyl-

1) Location: No. 1-8, Azusawa-1-chome, Itabashi-ku Tokyo.

2) B.E. Witzel, C.P. Dorn, T. Shen, Ger. Offen. Patent 1810822 (1969) [C.A., 71, 124270y (1969)]; S.M. Gadekar, Ger. Offen. Patent 2362958 (1974) [C.A., 81, 152022u (1974)], Ger. Offen. Patent 25554111 (1976) [C.A., 85, 198163 b (1976)]; J.A. Canicio Chimeno, Belg. Patent 820576 (1975) [C.A., 83, 178847 h (1975)].

3) G. Simchen, Chem. Ber., 103, 389 (1970).

4) B.H. Chase, J. Walker, J. Chem. Soc., 1953, 3548.

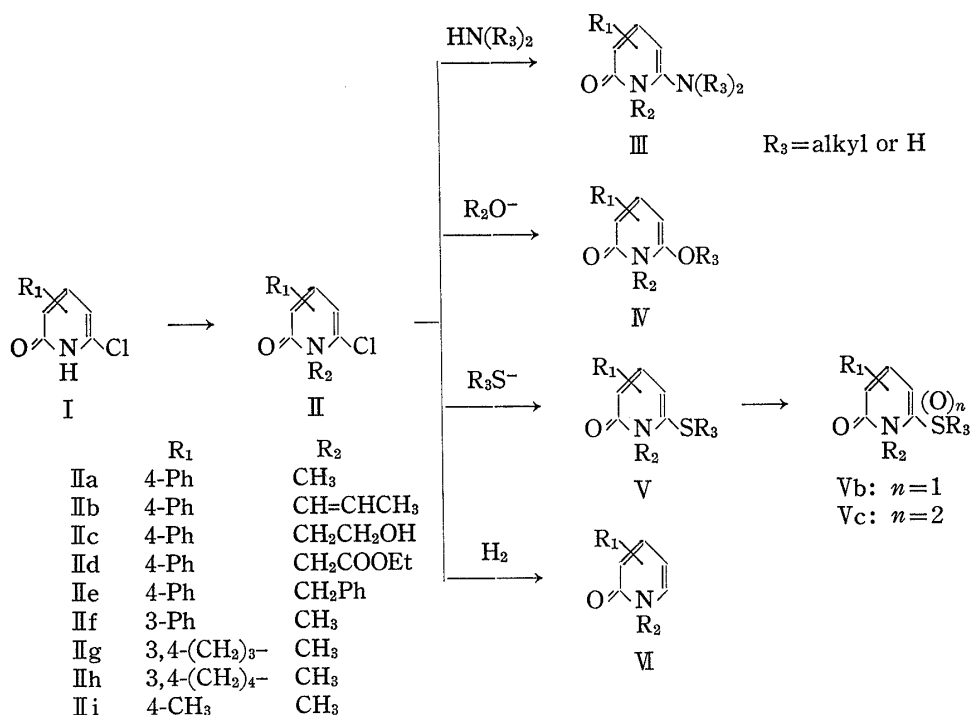


Chart 1

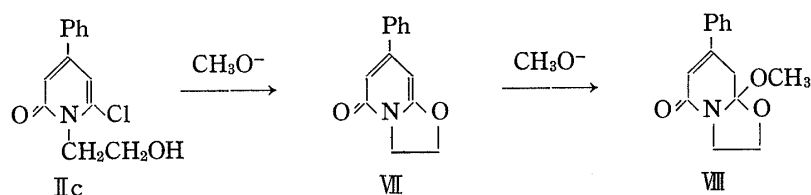


Chart 2

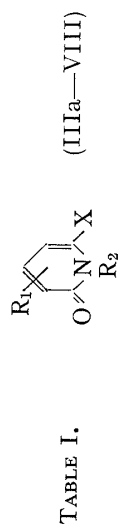
thiolate と加熱下処理して、それぞれに対応する 6-amino (III), 6-alkoxy (IV) あるいは 6-alkylthio-2(1H)-pyridone (V) 誘導体に導いた。さらに 1-methyl-6-methylthio-4-phenyl-2(1H)-pyridone (Va) を過酸化水素で酸化して sulfoxide (Vb) および sulfone (Vc) 誘導体を得た。また II を Pd-C 触媒の存在で接触還元することによって脱クロル化して 6 位に置換基のない 2-pyridone 誘導体 (VI) を合成した。

6-Chloro-1-(β-hydroxyethyl)-4-phenyl-2-(1H)-pyridone (IIc) に過剰の sodium methylate を作用させたところ、6-methoxy 体は得られず IIc より HCl が脱離した分子式を有する化合物 (VII) および VII と MeOH の付加体に相当する分子式を有する化合物 (VIII) が得られた。VII は赤外吸収 (IR) スペクトル (KBr) で 1705 cm⁻¹ に C=O 基に由来する吸収を示し、OH 基の吸収は認められなかった。また、核磁気共鳴 (NMR) スペクトル (CDCl₃) で 6.35 ppm および 5.90 ppm に各 1 H のオレフィンプロトンのシグナルが観察されることから IIc の分子内閉環した 2,3-dihydro-5-oxo-7-phenyl-5H-oxazolo[3,2-a]pyridine と認められた。VIII は NMR スペクトル (CDCl₃) で 1 H のオレフィンプロトン (6.30 ppm), 3 個の methylene 基 (4.15 ppm, 3.60 ppm; triplet, 3.80 ppm; singlet) および 1 個の methoxy 基 (3.34 ppm) のプロトンのシグナルが観察されることから 8a-methoxy-5-oxo-7-phenyl-2,3,8a-tetrahydro-5H-oxazolo[3,2-a]pyridine の構造を示唆している。また IIc に当モルの sodium methylate を反応させると主として VII を比較的好収率で与えた。

以上合成した化合物 (III—VIII) を Table I に一括して示す。

N-Aryl-6-substituted-2(1H)-Pyridone

N-Aryl 置換体の合成については、まず 1-aryl-6-hydroxy-2(1H)-pyridone 誘導体から 6-chloro 体に導くことを試みた。N-Phenylphenylpropiolamide (IXa) と diethyl sodiomalonate とをエタノール溶媒中加熱し、Michael 付加を経て閉環した化合物 6-hydroxy-1,4-diphenyl-2(1H)-pyridone-5-carboxylic acid ethyl ester



Compd. No.	R ₁	R ₂	X	mp(°C) (Cryst. Solvent)	Formula	Analysis (%)				Antiinflammatory activity	
						Calcd. (Found)	C	H	N	50 mg/kg	100 mg/kg
IIIa	4-Ph	CH ₃	NHCH ₃	164—165 (C ₆ H ₆ -hexane)	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O	72.87 (72.58)	6.59 (6.54)	13.07 (12.72)		84.2	
IIIb	4-Ph	CH ₃	N(CH ₃) ₂	126—127 (C ₆ H ₆ -hexane)	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O	72.06 (71.94)	7.46 (7.58)	14.83 (14.64)		37.5	
IIIc	4-Ph	CH ₃	NHCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	112—113 (C ₆ H ₆ -hexane)	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O	70.82 (70.44)	7.80 (7.82)	15.48 (15.35)		22.7	
IIId	3-Ph	H	N(CH ₃) ₂	254—257 (DMF)	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O	71.35 (71.07)	7.11 (7.09)	15.60 (15.58)		10>	
IIIe	3,4-(CH ₂) ₃ -	CH ₃	NHCH ₃	224—226 (C ₆ H ₆)	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O	67.05 (67.39)	7.73 (7.92)	15.43 (15.72)		71.2	
IIIf	4-CH ₃	CH ₃	NHCH ₃	137—138 (AcOEt-cyclohexane)	C ₈ H ₁₂ N ₂ O	63.13 (62.98)	7.95 (7.89)	18.41 (18.21)		50.1	
IVa	4-Ph	CH ₃	OCH ₃	136—138 (Hexane)	C ₁₃ H ₁₃ NO ₂	72.54 (72.36)	6.09 (5.93)	6.51 (6.31)		71.8	79.7
IVb	4-Ph	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	138—140 (Cyclohexane)	C ₁₄ H ₁₅ NO ₂	73.34 (73.25)	6.59 (6.44)	6.11 (5.98)		71.8	76.2
IVc	4-Ph	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂	54—56 (C ₆ H ₆ -cyclohexane)	C ₁₅ H ₁₇ NO ₂	74.05 (73.71)	7.04 (7.19)	5.76 (5.56)		26.2	
IVd	4-Ph	CH ₃	O-C ₆ H ₄ -C ₆ H ₄ -O	— ^b	C ₁₈ H ₂₁ NO ₂	76.30 (76.40)	7.47 (7.51)	4.94 (4.76)		10>	
IVe	4-Ph	CH ₃	OCH ₂ Ph	149—151 (C ₆ H ₆ -hexane)	C ₁₉ H ₁₇ NO ₂	78.33 (78.42)	5.88 (5.68)	4.81 (4.72)		10>	
IVf	4-Ph	CH ₃	OPh	109—110 (Hexane-cyclohexane)	C ₁₈ H ₁₅ NO ₂	77.96 (77.89)	5.45 (4.75)	5.05 (5.62)		10>	
IVg	4-Ph	CH ₂ CH=CH ₂	OCH ₃	93—94 (Hexane-cyclohexane)	C ₁₅ H ₁₅ NO ₂	74.67 (74.75)	6.27 (6.15)	5.80 (5.63)		48.7	71.8

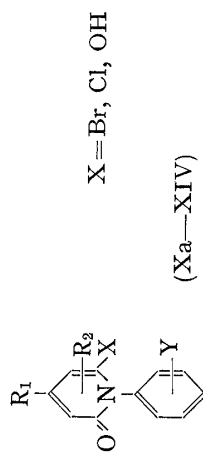
IVh	4-Ph	CH ₂ COOH	OCH ₃	221—223 (AcOEt)	C ₁₄ H ₁₃ NO ₄	65.11 (64.76)	4.68 5.10	5.48 5.42)	10>
IVi	4-Ph	CH ₂ Ph	OCH ₃	114—116 (Cyclohexane)	C ₁₉ H ₁₇ NO ₂	78.33 (78.41)	5.88 6.10	4.81 4.68)	10>
IVj	3-Ph	CH ₃	OCH ₃	86—87 (Hexane)	C ₁₃ H ₁₃ NO ₂	72.54 (72.44)	6.09 6.18	6.51 6.52)	48.8
IVk	3,4-(CH ₂) ₄	CH ₃	OCH ₃	89—91 (Hexane)	C ₁₁ H ₁₃ NO ₂	67.99 (68.37)	7.96 7.82	7.27 7.25)	26.9
Va	4-Ph	CH ₃	SCH ₃	104—105 (Cyclohexane)	C ₁₃ H ₁₃ NOS	67.05 (67.40)	5.05 5.66	6.48 6.07)	40.3
Vb	4-Ph	CH ₃	SOCH ₃	118—120 (Cyclohexane)	C ₁₃ H ₁₃ NO ₂ S	62.14 (62.57)	5.30 5.11	5.66 5.76)	19.2
Vc	4-Ph	CH ₃	SO ₂ CH ₃	158—159 (C ₆ H ₆ -hexane)	C ₁₃ H ₁₃ NO ₃ S	59.30 (58.98)	4.98 4.86	5.32 5.53)	16.2
VIa	4-Ph	CH ₃	H	74—75 (Acetone-hexane)	C ₁₂ H ₁₇ NO ₄ ^{e)}	60.24 (60.05)	7.16 7.10	5.85 5.76)	69.5
VIb	4-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	H	149—151 (AcOEt)	C ₁₃ H ₁₃ NO ₂	72.54 (72.56)	6.09 6.17	6.51 6.60)	10>
VIc	4-Ph	CH ₂ COOH	H	268—270 (EtOH)	C ₁₃ H ₁₁ NO ₃	68.11 (67.86)	4.84 4.98	6.11 5.87)	10>
VId	4-CH ₃	CH ₃	H	55—57 ^{d)} (Hexane)	C ₇ H ₉ NO	68.27 (68.05)	7.37 7.50	11.37 11.18)	41.1
VII				200—203 (C ₆ H ₆)	C ₁₃ H ₁₁ NO ₂	73.23 (73.40)	5.20 5.25	6.57 6.35)	60.8
VIII				100—102 (C ₆ H ₆ -cyclohexane)	C ₁₄ H ₁₅ NO ₃	68.56 (68.59)	6.16 6.19	5.71 5.83)	10>
Phenylbutazone									44.5
									51.2

a) Inhibition (%) of edema induced by carrageenin in rats.

b) Oil. c) Trihydrate. d) Lit. 55—57° 5a0

5) a) 加藤鉄三, 佐藤雅之, 薬誌, **92**, 1515 (1972); b) D.J. Cook, R.E. Bowen, P. Sorter, E. Daniels, *J. Org. Chem.*, **26**, 4949 (1961); c) R. Adams, A.W. Shreorker, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 1186 (1949).

TABLE II.

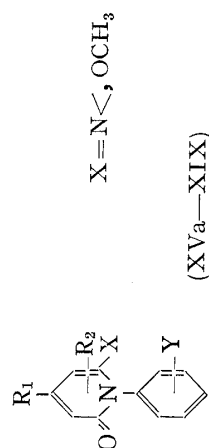


Compd. No.	R ₁	R ₂	X	Y	mp (°C) (Cryst. Solvent)	Analysis (%)					
						Calcd.			(Found)		
						C	H	N	C	H	N
Xa	Ph	5-COOEt	OH	H	134—136 (MeOH)	71.63	5.11	4.18	71.24	5.31	4.28
Xb	Ph	5-COOEt	OH	<i>p</i> -Cl	223—226 (EtOH)	64.96	4.36	3.79	64.81	4.37	3.73
Xc	Ph	5-COOEt	OH	<i>m</i> -Cl	161—162 (EtOH)	64.96	4.36	3.79	64.75	4.29	3.99
Xd	Ph	5-COOEt	OH	<i>m</i> -CF ₃	154—156 (EtOH)	62.53	4.00	3.47	62.45	3.95	3.29
XIa	Ph	H	OH	H	233—235 ^a (EtOH)	77.55	4.98	5.32	77.49	5.88	5.41
XIb	Ph	H	OH	<i>p</i> -Cl	253—255 (EtOH)	68.54	4.06	4.70	68.32	3.99	4.59
XIIa	Ph	H	Br	H	156—159 (EtOH)	62.60	3.71	4.29	63.04	3.87	4.23
XIIb	Ph	H	Cl	<i>p</i> -Cl	201—203 (EtOH)	64.58	3.51	4.43	64.43	3.35	4.55
XIIc	Ph	H	Br	<i>m</i> -Cl	142—144 (EtOH)	56.62	3.07	3.88	56.81	3.21	3.45
XIId	Ph	H	Br	<i>m</i> -CF ₃	129—130 (EtOH)	54.85	2.81	3.55	55.28	2.89	3.16
XIIf	CH ₃	H	Cl	H	202—203 (EtOH)	60.64	5.09	5.89	61.04	5.07	5.83
XIII	Ph	3-COOEt	Cl	<i>p</i> -Cl	195—197 (EtOH)	61.87	3.89	3.61	61.58	3.84	3.69
XIV	Ph	5-COOEt	Cl	<i>p</i> -Cl	144—146 (EtOH-H ₂ O)	61.87	3.89	3.61	62.08	3.85	3.48

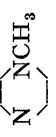
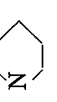
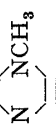
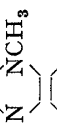
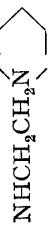
a) Lit. 232°.⁶

b) Monohydrate.

TABLE III.



Compd. No.	R ₁	R ₂	X	Y	mp (°C) (Cryst. Solvent)	Formula	Analysis (%)					
							Calcd. (Found)			Antiinflammatory ^{a)} activity		
							C	H	N	50 mg/kg	100 mg/kg	
XVa	Ph	3-COOEt	N(CH ₃)	<i>p</i> -Cl	218—220 (MeOH-H ₂ O)	C ₂₃ H ₂₆ ClN ₃ O ₃	66.44 (66.08)	5.80 5.75	9.30 9.14			19.0
XVb	Ph	3-COOEt	N	<i>p</i> -Cl	226—227 (MeOH)	C ₂₃ H ₂₅ ClN ₂ O ₃	68.72 (68.47)	5.77 5.73	6.41 6.34			10>

XVc	Ph	3-COOEt		<i>p</i> -Cl	175—176 (AcOEt-hexane)	$C_{26}H_{28}ClN_3O_3$	64.79 (64.50)	5.86 5.86	8.72 8.45)	45.3
XVd	Ph	3-COOEt	$NHCH_2CH_2N \begin{smallmatrix} \text{Et} \\ \text{Et} \end{smallmatrix}$	<i>p</i> -Cl	180—182 (C_6H_6 -hexane)	$C_{26}H_{30}ClN_3O_3$	66.73 (66.33)	6.46 6.36	8.98 8.98)	13.9
XVla	Ph	5-COOEt		<i>p</i> -Cl	157—159 (MeOH- H_2O)	$C_{25}H_{26}ClN_3O_3$	66.44 (66.31)	5.80 5.80	9.30 9.28)	16.7
XVlb	Ph	5-COOEt		<i>p</i> -Cl	167—170 (MeOH- H_2O)	$C_{25}H_{25}ClN_3O_3$	68.72 (68.50)	5.77 5.74	6.41 6.43)	$10 >$
XVlc	Ph	5-COOEt	$NHCH_2CH_2N \begin{smallmatrix} \text{Et} \\ \text{Et} \end{smallmatrix}$	<i>p</i> -Cl	138 (MeOH- H_2O)	$C_{26}H_{30}ClN_3O_3$	66.73 (66.98)	6.46 6.47	8.98 8.81)	25.1
XVII	Ph	H		<i>p</i> -Cl	196—198 (EtOH- H_2O)	$C_{22}H_{22}ClN_3O_3$	69.56 (69.24)	5.84 5.71	11.06 10.80)	51.3
XVIIa	Ph	H		H	162—165 (C_6H_6 -hexane)	$C_{22}H_{23}N_3O$	76.49 (76.36)	6.71 6.72	12.16 11.86)	62.4
XVIIb	Ph	H		H	140—142 (AcOEt)	$C_{23}H_{25}N_3O_2$	73.58 (73.26)	6.71 6.71	11.19 11.03)	19.8
XVIIc	Ph	H	$NHCH_2CH_2N \begin{smallmatrix} \text{Et} \\ \text{Et} \end{smallmatrix}$	H	138—139 (AcOEt-hexane)	$C_{23}H_{27}N_3O$	76.42 (76.12)	7.53 7.54	11.62 11.47)	19.9
XVIIId	Ph	H		<i>p</i> -Cl	200 (MeOH- H_2O)	$C_{24}H_{26}ClN_3O$	70.66 (70.58)	6.42 6.48	10.30 10.44)	73.7
XVIIe	Ph	H	$NHCH_2CH_2N \begin{smallmatrix} \text{Me} \\ \text{Me} \end{smallmatrix}$	<i>p</i> -Cl	156—157 (MeOH)	$C_{21}H_{22}ClN_3O$	68.56 (68.62)	6.03 6.07	11.42 11.31)	36.3
XVIIIf	Ph	H	$NHCH_2CH_2N \begin{smallmatrix} \text{Et} \\ \text{Et} \end{smallmatrix}$	<i>p</i> -Cl	155 (AcOEt-hexane)	$C_{23}H_{26}ClN_3O$	69.77 (69.31)	6.62 6.51	10.61 10.41)	33.6
XVIIIg	Ph	H	$NHCH_2CH_2NHCH \begin{smallmatrix} \text{Me} \\ \text{Me} \end{smallmatrix}$	<i>p</i> -Cl	144—146 (AcOEt)	$C_{22}H_{24}ClN_3O$	69.19 (68.66)	6.33 6.45	11.00 10.95)	$10 >$
XVIIh	Ph	H	$NHCH_2CH_2N \begin{smallmatrix} \text{Me} \\ \text{Me} \end{smallmatrix}$	<i>m</i> -CF ₃	120—122 (Cyclohexane)	$C_{22}H_{22}F_3N_3O_3$	65.83 (66.11)	5.52 5.69	10.47 10.14)	33.2
XVIIi	CH ₃	H		H	152—154 (C_6H_6 -hexane)	$C_{19}H_{25}N_3O$	73.28 (73.19)	8.09 8.04	13.49 13.29)	$10 >$
XIX	Ph	H	OCH ₃	<i>p</i> -Cl	233—235 (EtOH)	$C_{18}H_{14}ClNO_2$	69.35 (68.98)	4.53 4.44	4.49 4.25)	$10 >$
Phenylbutazone							44.5			51.2

a) Inhibition of edema induced by carrageenin in rats.

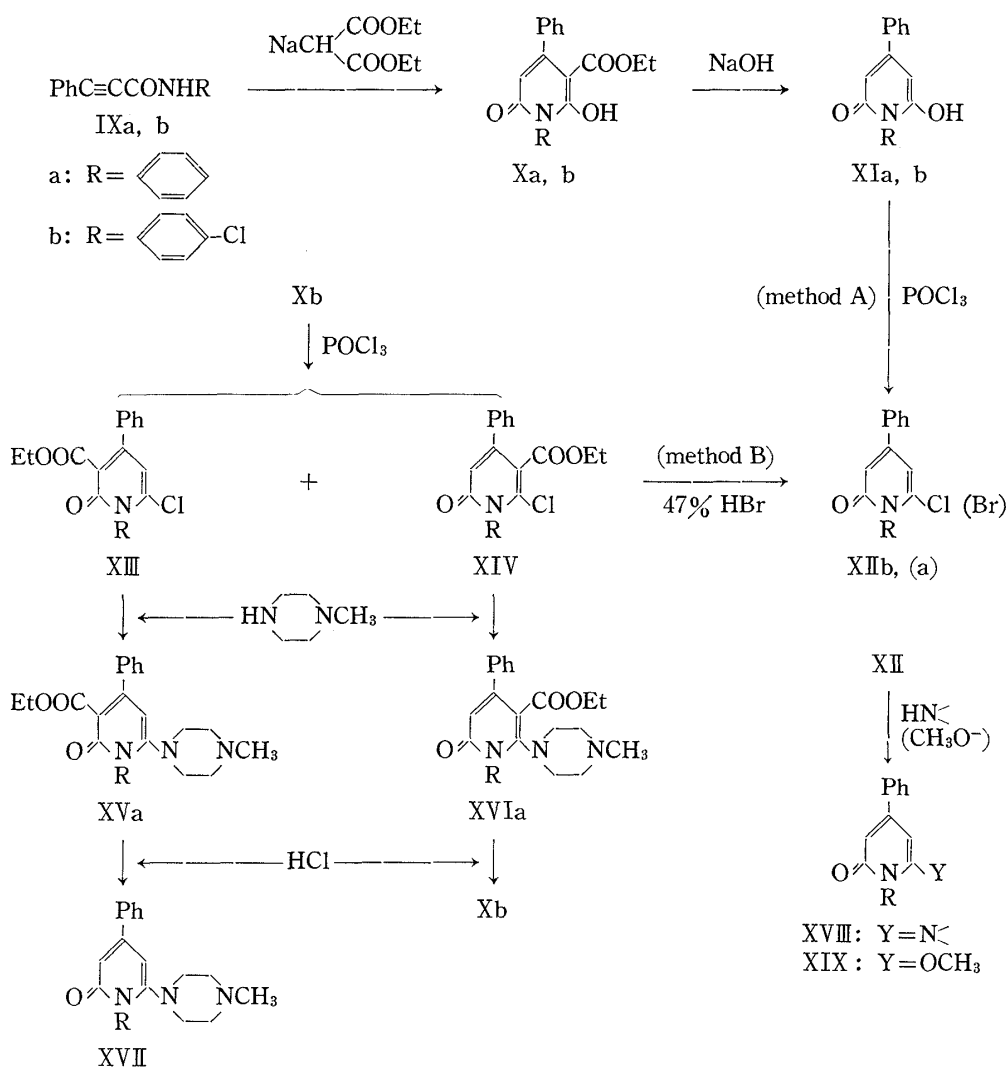


Chart 3

(Xa) を 57% の収率で得た。Xa はマス (Mass) スペクトルおよび元素分析より $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ の分子式を与え、NMR スペクトル (CDCl_3) では 10H の aromatic プロトン, ethylester に由来する 5H のプロトンおよび 1H のオレフィンプロトン (6.04 ppm) のシグナルが観察された。さらに Xa をアルカリで加水分解すると脱炭酸を起こし、6-hydroxy-1,4-diphenyl-2(1H)-pyridone (XIa) を 89% の収率で生成した。XIa は β -phenyl gluconic acid と aniline との反応から合成した化合物⁶⁾ と一致した。同様に、N-*p*-chlorophenylphenylpropiolamide (IXb) から 72% の収率で Xb を得、さらに脱 ethoxycarbonyl 化して XIIb を得た。

一般に、N-alkyl-2(1H)-pyridone はオキシ塩化リンと処理すると脱アルキル化を起こし、2-chloropyridine を生成することが知られている⁷⁾ が、XIb をオキシ塩化リンと還流したところ、脱 aryl 化は認められず好収率で 6-chloro-1-(*p*-chlorophenyl)-4-phenyl-2(1H)-pyridone (XIIb) を得た。同様に、1-phenyl-6-hydroxy-4-methyl-2(1H)-pyridone⁸⁾ より 6-chloro 体 (XIIe) を得た。また、Xb とオキシ塩化リンとの反応では 6 位クロル置換体に相当する同一分子式 ($\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}_3$) を有する 2 種の結晶 XIII, XIV がほぼ 1:2.5 の割合で単離された。XIII, XIV は、NMR スペクトル ($\text{DMSO}-d_6$) で Xb と同様に各 1H のオレフィンプロトンのシグナル

6) N. Bland, J.F. Thorpe, *J. Chem. Soc.*, **101**, 870 (1912).

7) H. Tieckelmann, "The Chemistry of Heterocyclic Compound," Vol. 14, Suppl. Pt. 3, ed. by R.A. Abramovitch, Interscience Publishers, New York, 1974, pp. 784—791.

8) P. W. Austin, F. Robinson, Ger. Offen. Patent 2045851 (1971) [*C.A.* **74**, 125448 *m* (1971)]; R.H. Wiley, C.L. deSilva, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 4683 (1956).

(6.80 ppm, 6.52 ppm) が認められる。従って XIII, XIV は ethoxycarbonyl 基が 3 位あるいは 5 位に置換した化合物と考えられる。この XIII および XIV に N-methylpiperazine を反応させ 6 位アミノ置換体 (XVa), (XVIa) に導き、ついで濃塩酸で加水分解すると XVa からは ethoxycarbonyl 基が脱離した 6-アミノ置換体 (XVII) が、また XVIa よりアミノ基が脱離した化合物 Xb が得られた。2(1H)-Pyridone の 6 位アミノ基はエナミンに相当する構造を有していることから、5 位にカルボニル基をもつ化合物は酸水解で容易にアミンが脱離すると考えられる。従って、XIII, XIV の構造は、それぞれ 6-chloro-1-(*p*-chlorophenyl)-4-phenyl-2(1H)-pyridone-3-carboxylic acid ethyl ester および 6-chloro-1-(*p*-chlorophenyl)-4-phenyl-2(1H)-pyridone-5-carboxylic acid ethyl ester と認めた。また Xb をオキシ塩化磷と処理して得られる XIII と XIV の混合物を 47% 臭化水素酸中加熱し、好収率で XIIb が得られた。この加水分解反応において 6 位のクロルがブロムによって置換された 6-bromo-2(1H)-pyridone 体の生成が認められた。以上のようにして合成した 1-aryl-2(1H)-pyridone 誘導体 (IX—XIV) は Table II に示す。なお抗炎症作用の認められた XV, XVI については Table III に一括して示す。

つぎに 1-aryl-6-halo-2(1H)-pyridone (XII) に amine あるいは methylate を反応させ、対応する 6-amino 置換体 (XVIII) および 6-methoxy 置換体 (XIX) を合成した。

薬理作用

上記方法によって合成した 2(1H)-pyridone 誘導体の抗炎症作用は carrageenin 浮腫法⁹⁾ (ラット) によって抑制率を求め、phenylbutazone と比較検討した。N-Alkyl-2(1H)-pyridone 誘導体 (Table I) の 3 位あるいは 4 位の置換基では、alkyl 基より phenyl 基が優れ、さらに 4-phenyl 置換体が最も強い作用を示した。1 位あるいは 6 位置換基では一般に低分子のものに強い効力が認められ、1 位置換基としては methyl 基、6 位置換基としては H, methoxy, ethoxy および methylamino 基を有する化合物において phenylbutazone に優る作用が観察された。また 1 位と 6 位で環を形成した VII に強い効力が認められたことは興味深い。N-Phenyl-2(1H)-pyridone 誘導体 (Table III) では N-alkyl 体とは異なる傾向を示し、6-methoxy 置換体では作用がなく、6 位に ethylenediamine 類あるいは piperazine 誘導体が置換した化合物に効力が認められたが、N-alkyl 体と比較すると低用量では効力は減少する。また 3 位あるいは 5 位の ethoxycarbonyl 基は効力を減少させる。

つぎに、一部の化合物を選び、絶食マウスを用いて鎮痛作用 (酢酸 writhing 法¹⁰⁾) 及び急性毒性について検討した。Table IV に示した如く鎮痛活性は抗浮腫活性とほぼ比例し、aminopyrine を上まわる効力を有する化合物も見い出された。また、毒性も比較的弱かった。以上の結果から、IVa, IVb, IVg, VII, XVIII d についてはさらに高次の生物試験を試みる予定である。

TABLE IV. Analgesic Activity and Acute Toxicity

Compd. No.	Analgesic activity ^{a)} (mice, <i>p. o.</i>)		Acute toxicity ^{b)} (mice, <i>p. o.</i>)	
	25 mg/kg	50 mg/kg	300 mg/kg	500 mg/kg
IVa	36.9	80.3		3/5
IVb	35.0	64.3	0/5	
IVg	58.8	72.5	4/5	
Va	54.0	84.5		
VII		59.8		0/5
XVIII d	35.8	76.1		
XVIII e	22.2	45.5		
XVIII f		34.6		0/5
Aminopyrine	29.6	58.1		

a) Inhibition (%) of writhing induced by acetic acid.

b) Died number/tested number.

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

10) R. Kostar, M. Anderson, E.J. Debbie, *Fed. Proc.*, **22**, 248 (1963).

実験の部¹¹⁾

6-Chloro-3-phenyl-2(1H)-pyridone (I') 2-Amino-6-chloro-3-phenylpyridine⁴⁾ 8.0 g を濃 H_2SO_4 に溶解し、0—10° で NaNO_2 の結晶 3.2 g を少量ずつ加え 15 分攪拌する。反応液を氷水中に注ぎ析出結晶を濾取、水洗、 AcOH から再結晶し I' 5.2 g を得る。mp 243—244°。Anal. Calcd. $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ClNO}$: C, 64.26; H, 3.92; N, 6.82. Found: C, 64.06; H, 3.87; N, 6.52.

1-Allyl-6-chloro-4-phenyl-2(1H)-pyridone (IIb) 6-Chloro-4-phenyl-2(1H)-pyridone³⁾ (Ia) 2.0 g を DMF 20 ml に溶解し、50% 油性 NaH 120 mg を加え、10 分攪拌。Allylbromide 5 ml を加え 80—90° で 3 時間加熱する。減圧下溶媒を留去、残渣を CHCl_3 に溶解し水洗、乾燥 (Na_2SO_4) 後溶媒留去、残渣をシリカゲルクロマトに付す。 CHCl_3 -MeOH (100:2) 溶出部を hexane から再結晶し、IIb 1.5 g を得る。mp 54—55°。Anal. Calcd. $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClNO}$: C, 68.44; H, 4.92; N, 5.70. Found: C, 68.33; H, 4.76; N, 5.47.

6-Chloro-1-(β -hydroxyethyl)-4-phenyl-2(1H)-pyridone (IIc) Ia 1.0 g および 2-bromoethanol 1.0 g から IIb と同様にして IIc 0.4 g (benzene-cyclohexane から再結晶) を得る。mp 123—124°。Anal. Calcd. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$: C, 62.28; H, 5.23; N, 5.59. Found: C, 62.17; H, 4.92; N, 5.50.

1-Ethoxycarbonylmethyl-6-chloro-4-phenyl-2(1H)-pyridone (IId) Ia 2.0 g および ethyl bromoacetate 1.7 g から IIb と同様にして IId 1.0 g (cyclohexane から再結晶) を得る。mp 101—103°。Anal. Calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3$: C, 61.76; H, 4.84; N, 4.80. Found: C, 61.57; H, 4.65; N, 4.78.

1-Benzyl-6-chloro-4-phenyl-2(1H)-pyridone (IIe) Ia 1.0 g および benzyl bromide 1.7 g から IIb と同様にして IIe 0.5 g (hexane から再結晶) を得る。mp 87—88°。Anal. Calcd. $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClNO}$: C, 73.10; H, 4.77; N, 4.74. Found: C, 73.24; H, 4.83; N, 4.70.

6-Chloro-1-methyl-3-phenyl-2(1H)-pyridone (IIf) Na 0.14 g を MeOH 5 ml に溶解し I' 0.7 g を加え氷冷下硫酸ジメチル 1.0 g を滴下する。2 時間室温で放置し、減圧下溶媒を留去、残渣に水を加え AcOEt 抽出、水洗、乾燥 (Na_2SO_4) 後溶媒を留去、残渣を hexane から再結晶し IIf 0.5 g を得る。mp 99—101°。Anal. Calcd. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClNO}$: C, 65.61; H, 4.59; N, 6.38. Found: C, 65.59; H, 4.20; N, 6.37.

[以下 Table I 参照]

1-Methyl-6-methylamino-4-phenyl-2(1H)-pyridone (IIIa) 6-Chloro-1-methyl-4-phenyl-2(1H)-pyridone³⁾ (IIa) 0.5 g, 40% CH_3NH_2 5 ml およびジオキサン 5 ml を封管中 100° で 1 日加熱、減圧下濃縮、残渣を再結晶し IIIa 0.3 g を得る。

6-Methoxy-1-methyl-4-phenyl-2(1H)-pyridone (IVa) Na 0.08 g を MeOH 5 ml に溶解し、IIa 0.5 g を加え 2 時間還流、減圧下溶媒留去、残渣に水を加え AcOEt 抽出、水洗、乾燥 (Na_2SO_4) 後溶媒を留去し残渣を再結晶し IVa 0.15 g を得る。

1-Methyl-6-phenoxy-4-phenyl-2(1H)pyridone (IVf) Phenol 0.3 g を DMF 10 ml に溶解し、50% 油性 NaH 0.15 g を加え、攪拌下加温し水素発生終了後 IIa 0.5 g を加え 2 時間還流。以下 IVa と同様に処理。収量 0.2 g。

6-Methoxy-4-phenyl-2(1H)-pyridone-1-acetic Acid (IVh) Na 0.3 g を MeOH 20 ml に溶解し、IId 0.3 g を加え 2 時間還流、溶媒を留去、残渣に水 10 ml を加え 1 時間攪拌、エーテル抽出後水層に conc. HCl を加え酸性となし CHCl_3 抽出、乾燥 (Na_2SO_4) 後溶媒を留去、残渣を再結晶し IVh 0.1 g を得る。

1-Methyl-6-methylthio-4-phenyl-2(1H)-pyridone (Va) IIa 0.3 g, 20% CH_3SNa 1 ml および DMF 2 ml の溶液を 2 時間 100° に加熱する。以下 IVa と同様に処理。収量 0.28 g。

1-Methyl-6-methylsulfinyl-4-phenyl-2(1H)-pyridone (Vb) Va 347 mg を AcOH 5 ml に溶解し、30% H_2O_2 0.15 ml を加え室温で 1 日放置。反応液を水に分散し CHCl_3 抽出、 Na_2SO_4 で乾燥後溶媒を留去、残渣を再結晶し Vb 130 mg を得る。

1-Methyl-6-methylsulfonyl-4-phenyl-2(1H)-pyridone (Vc) Va 347 mg を AcOH 5 ml に溶解し、30% H_2O_2 0.3 ml を加え 80—90° に 3 時間加熱、冷後析出結晶を再結晶し Vc 287 mg を得る。

1,4-Dimethyl-2(1H)-pyridone (VId) 6-Chloro-1,4-dimethyl-2(1H)-pyridone³⁾ (IIi) 473 mg をベンゼン 20 ml に溶解し、5% Pd-C 50 mg を加えて接触還元する。反応終了 (20 分) 後触媒を除去、溶媒を留去、残渣結晶を再結して VId 320 mg を得る。mp 55—57°。

2,3-Dihydro-5-oxo-7-phenyl-5H-oxazolo[3,2-a]pyridine (VII) および 8a-Methoxy-5-oxo-7-phenyl-2,3,8,8a-tetrahydro-5H-oxazolo[3,2-a]pyridine (VIII) Na 0.3 g を MeOH 20 ml に溶解し、IIc 1.0 g を加え 4 時間還流、希 HCl で中和後、減圧下溶媒を留去。残渣に水を加えて AcOEt 抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥後溶媒を留去、残渣をシリカゲルクロマトに付し CHCl_3 -MeOH (100:1) で溶出し再結晶して VII 0.29 g および VIII 0.28 g を得る。

VII Na 0.75 g を MeOH 50 ml に溶解し、IIc 6.45 g を加え、1 時間還流。反応液を減圧下濃縮、残留結晶を水洗後濾取。再結晶し VII 4.0 g を得る。

[以下 Table II 参照]

11) 融点は未補正。

6-Hydroxy-1,4-diphenyl-2(1H)-pyridone-5-carboxylic Acid Ethyl Ester (Xa) Na 0.72 g を EtOH 60 ml に溶解し、氷冷下マロン酸ジエチル 5.0 g ついで N-phenylphenylpropiolamide 6.6 g を加え 2 時間還流、反応液に 0.5N HCl 100 ml を加え析出する結晶を濾取し再結晶して Xa 5.7 g を得る。

1-(p-Chlorophenyl)-6-hydroxy-4-phenyl-2(1H)-pyridone-5-carboxylic Acid Ethyl Ester (Xb) Na 3.6 g を EtOH 300 ml に溶解し、氷冷下マロン酸ジエチル 37 g ついで N-(p-chlorophenyl)phenylpropiolamide 37 g を加え 2 時間還流、冷後析出する Na 塩を濾取しエーテルで洗浄。Na 塩を水 400 ml に懸濁し、70—80° に加温して AcOH 30 ml を加え攪拌、析出結晶を濾取して Xb 35 g を得る。

6-Hydroxy-1,4-diphenyl-2(1H)-pyridone (XIa) Xa 0.1 g を 5% NaOH 5 ml 中 1 時間還流、反応液に HCl を加え酸性となし、析出する結晶を濾取し再結晶して XIa 0.07 g を得る。(mp 232°)

1-(p-Chlorophenyl)-6-hydroxy-4-phenyl-2(1H)-pyridone (XIb) Xb 8.0 g を 3% NaOH 300 ml 中 5 時間還流。不溶物を濾去し、濾液に HCl を加えて酸性となし析出する結晶を濾取し再結晶して XIb 5.5 g を得る。

6-Chloro-1-(p-chlorophenyl)-4-phenyl-2(1H)-pyridone-3-carboxylic Acid Ethyl Ester (XIII) および 6-Chloro-1-(p-chlorophenyl)-4-phenyl-2(1H)-pyridone-5-carboxylic Acid Ethyl Ester (XIV) Xb 8.0 g を POCl₃ 30 ml 中 1.5 時間還流。反応液を減圧下濃縮、残渣に 200 ml の水を加え析出する結晶を EtOH から再結して XIII 2.0 g を得る。再結晶母液に水を加えて析出する結晶を濾取し再結晶して XIV 5.2 g を得る。

6-Chloro-1-(p-chlorophenyl)-4-phenyl-2(1H)-pyridone (XIIb) Method A—XIIb 4.6 g を POCl₃ 15 ml 中、3 時間還流、反応液を減圧下濃縮、残渣を水 100 ml に溶解し NaHCO₃ を加えて中和、析出する結晶を濾取、再結晶して XIIb 4.2 g を得る。

Method B—Xb 75 g を POCl₃ 210 ml 中 1.5 時間還流。反応液を減圧濃縮、残渣に水を加えて残留 POCl₃ を分解し析出結晶を 47% HBr 320 ml 中 10 時間還流、冷後水 400 ml を加え析出結晶を濾取、再結晶して XIIb 53 g を得る。再結晶母液を濃縮しさらに XIIb 7.5 g を得る。

[以下 Table III 参照]

1-(p-Chlorophenyl)-6-(4-methylpiperazino)-4-phenyl-2(1H)-pyridone-3-carboxylic Acid Ethyl Ester (XVa) XIII 1 g および N-methylpiperazine 1 ml をキシレン 10 ml 中 2.5 時間還流。反応液に AcOEt 20 ml を加え 2% HCl 100 ml で抽出。水層に Na₂CO₃ を加えてアルカリ性となし、析出する結晶を再結晶して XVa 0.85 g を得る。

1-(p-Chlorophenyl)-6-(4-methylpiperazino)-4-phenyl-2(1H)-pyridone-5-carboxylic Acid Ethyl Ester (XVIa) XIV 1.0 g および N-methylpiperazine 1 ml から XVa と同様にして XVIa 1.0 g を得る。

XVa の加水分解 XVa 0.4 g を conc. HCl 10 ml 中 1 時間還流。冷後析出結晶を濾取し XIb 0.07 g を得る。濾液を減圧下濃縮し残渣に 5% NaHCO₃ を加えアルカリ性となし AcOEt 抽出、Na₂SO₄ で乾燥後溶媒を留去、残留結晶を再結晶して 1-(p-chlorophenyl)-6-(4-methylpiperazino)-4-phenyl-2(1H)-pyridone (XVII) 0.23 g を得る。

XVIa の加水分解 XVIa 0.5 g を conc. HCl 12 ml 中 1 時間還流。冷後析出結晶を濾取し EtOH から再結晶して Xb 0.17 g を得る。濾液を減圧下濃縮し残渣に 5% NaHCO₃ を加えアルカリ性となし AcOEt 抽出。Na₂SO₄ で乾燥後溶媒を留去し、XVIa 0.1 g を回収する。

1-(p-Chlorophenyl)-4-phenyl-6-(β-piperidinoethylamino)-2(1H)-pyridone (XVIIIId) XIIb 3.0 g および N-2-aminoethylpiperidine 2.5 g をキシレン 10 ml 中 15 時間還流。冷後析出結晶を再結晶して XVIIIId 2.0 g を得る。

1-(p-Chlorophenyl)-6-(β-dimethylaminoethylamino)-4-phenyl-2(1H)-pyridone (XVIIIe) XIIb 2.0 g および N,N-dimethylethylenediamine 2.0 g をキシレン 10 ml 中 24 時間還流、冷後、水 10 ml および conc. HCl 2 ml を加えて攪拌し析出する塩酸塩を濾取、AcOEt で洗浄後、水 50 ml に加温溶解し、Na₂CO₃ を加えてアルカリ性となし CHCl₃ 抽出、Na₂SO₄ で乾燥後溶媒を留去し残渣を再結して XVIIIe 1.3 g を得る。

1-(p-Chlorophenyl)-6-methoxy-4-phenyl-2(1H)-pyridone (XIX) Na 0.2 g を MeOH 10 ml に溶解し、XIIb 1.0 g を加えて 2 時間還流、溶媒を留去し残渣に水を加えて析出する結晶を再結して XIX 0.6 g を得る。

謝辞 本研究に関し多大の御助言を頂きました中央研究所所長 高橋孝三博士に深謝致します。また元素分析および各種スペクトルを測定して頂きました測定室の諸氏に感謝致します。