

薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
91 (7) 770 - 772 (1971)

UDC 547.92.02.07

7 α -Alkylthio および 7 α -Arylthio-17 α -acetoxyprogesterone の合成とその黄体ホルモン作用について

大和 譲, 増田義信, 金子秀彦

大日本製薬株式会社総合研究所¹⁾

Synthesis and Progestational Activity of 7 α -Alkylthio- and 7 α -Arylthio-17 α -acetoxyprogesterones

YUZURU YAMATO, YOSHINOBU MASUDA and HIDEHIKO KANEKO

Research Laboratories, Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.¹⁾

(Received December 11, 1970)

In order to examine the relationship between the structure and activity in progestational steroids, 17 α -acetoxyprogesterone derivatives having 7 α -alkylthio and/or 7 α -arylthio group were synthesized. Among these compounds, 7 α -methylthio derivative (IIb) showed the most potent progestational activity.

Progesterone の 1, 6, 9, 17 位に種々の置換基を有する化合物が合成され, その構造と生物活性について検討されているが,²⁾ 17 α -acetoxyprogesterone の 7 α 位における置換基とその黄体ホルモン作用との関係についてはまだ検討されていない. 著者らはすでに 17 α -methyltestosterone の 7 位に種々のアルキルチオ基を導入し, アルキル基の大きさとその生物活性との関係を明らかにしたが,³⁾ これに引続き経口投与で活性な progestational steroid を得るため 17 α -acetoxyprogesterone についても同様の研究を行なったので報告する.

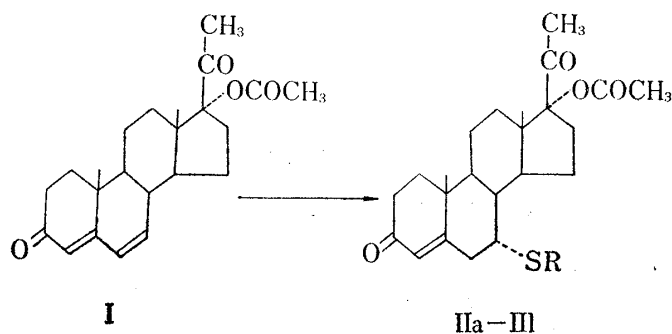


Chart 1

合成法は MeONa の存在下 6-dehydro-17 α -acetoxyprogesterone (I)⁴⁾ に alkyl および aryl mercaptan を反応させるもので, 好収率で対応する 7 α -置換体 (IIb-III) を得た. また 7 α -mercapto 体 (IIa) は 7 α -acetylthio 体 (IIb) をアルカリで緩和に加水分解して得られた. 以上合成した化合物の物理恒数と元素分析値を Table I に示した.

Table II はこれら誘導体の黄体ホルモン活性をまとめたものである. 薬物は経口投与で

Clauberg-McPhail 法⁵⁾ に準じて行なった. ED₅₀ は close response curve で McPhail Index + 2 に対応する投与量 (mg/rabbit/day) を示している. また ratio は 17 α -acetoxyprogesterone の活性を 1 とした場合の各薬物の活性比である.

これらのうち最も活性の強い化合物は 7 α -methylthio 体 (IIb) であるが, 7 α -alkylthio 基の alkyl の大きさと黄体ホルモン活性との間に明確な構造-活性相関はみられない. なお Schaub ら⁶⁾ は 7 α -methylthio および 7 α -

1) Location: 33, Enoki-cho, Suita, Osaka.

2) H.J. Ringold, "Mechanism of Action of Steroid Hormones," ed. by C.A. Villee and L.L. Engel, Pergamon Press, New York, N.Y., 1961, p. 218.

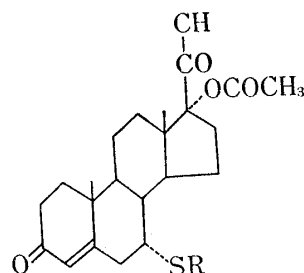
3) H. Kaneko, K. Nakamura, Y. Yamato, M. Kurokawa, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), 17, 11 (1969).

4) K. Syhora, R. Mazac, Belg. Patent 664224 (1965).

5) M.K. McPhail, *J. Physiol.* (London), 83, 145 (1934).

6) R.E. Schaub, M.J. Weiss, *J. Org. Chem.*, 26, 3915 (1961).

TABLE I



Com- pound No.	R	mp (°C)	Formula	Analysis (%)						$[\alpha]_D^{CHCl_3}$	λ_{max}^{EtOH} (ϵ)
				Calcd.			Found				
				C	H	S	C	H	S		
IIa	H	244—246 (decomp.)	C ₂₃ H ₃₂ O ₄ S	68.28	7.97	7.93	67.99	8.14	8.00	+45.0 (<i>c</i> = 0.81)	237.5 (14490)
IIb	CH ₃	200—203	C ₂₄ H ₃₄ O ₄ S	68.86	8.19	7.66	68.70	8.21	7.56	-4.90 (<i>c</i> = 1.40)	240 (15400)
IIc	C ₂ H ₅	224—227	C ₂₅ H ₃₆ O ₄ S	69.40	8.32	7.41	69.45	8.25	7.28	-19.9 (<i>c</i> = 1.00)	241 (16700)
IId	<i>n</i> -C ₃ H ₇	191—193	C ₂₆ H ₃₈ O ₄ S	69.91	8.58	7.18	69.80	8.38	6.98	-29.8 (<i>c</i> = 0.99)	241 (16800)
IIe	iso-C ₃ H ₇	215—218	C ₂₆ H ₃₈ O ₄ S	69.91	8.58	7.18	69.83	8.59	6.88	-27.9 (<i>c</i> = 1.11)	241 (16710)
IIf	<i>n</i> -C ₄ H ₉	132—133	C ₂₇ H ₄₀ O ₄ S	70.39	8.75	6.96	70.65	8.87	6.80	-29.7 (<i>c</i> = 1.19)	241 (16780)
IIg	<i>tert</i> -C ₄ H ₉	254—256 (decomp.)	C ₂₇ H ₄₀ O ₄ S	70.39	8.75	6.96	70.67	8.74	6.92	-22.9 (<i>c</i> = 1.19)	242 (16400)
IIh	COCH ₃	252—255 (decomp.)	C ₂₅ H ₃₄ O ₅ S	67.23	7.67	7.18	67.18	7.73	7.08	-50.4 (<i>c</i> = 1.03)	239 (14090)
IIi	CH ₂ CH ₂ OH	177—180	C ₂₅ H ₃₆ O ₅ S 1/2 H ₂ O	65.62	8.15	7.01	65.24	8.09	7.22	-26.3 (<i>c</i> = 1.16)	241 (1600)
IIj	CH ₂ COOC ₂ H ₅	140—143	C ₂₇ H ₃₈ O ₆ S	66.09	7.81	6.53	66.11	7.84	6.46	-48.2 (<i>c</i> = 1.32)	240 (16300)
IIk	C ₆ H ₅	217—220	C ₂₉ H ₃₆ O ₄ S	72.46	7.55	6.67	72.61	7.76	6.64	-71.7 (<i>c</i> = 1.03)	244 (18000)
III	CH ₂ C ₆ H ₅	210—212	C ₃₀ H ₃₈ O ₄ S	72.84	7.74	6.48	72.61	7.54	6.38	-70.4 (<i>c</i> = 1.03)	242 (17700)

All melting points are uncorrected. Specific rotations were measured at 20°.

TABLE II. Progestational Activity of 7 α -Substituted 17 α -Acetoxypregesterones

Compound	Endometrial proliferation	
	ED ₅₀	Ratio
17 α -Acetoxypregesterone	1.5	1.00
IIa	0.34	4.11
IIb	0.15	10.00
IIc	0.36	4.16
IId	0.30	5.00
IIe	0.36	4.16
IIf	0.30	5.00
IIh	0.29	5.17

acetylthiopregesteron の黄体ホルモン作用をくらべ、total dose 1.0 mg で全く活性を示さなかったと報告しているが、⁷⁾ 今回合成した 17 α -acetoxypregesterone の 7 α -alkylthio 誘導体が経口で比較的強い黄体ホルモン活性を示したことに興味をもたれる。なお市販の Norethynodrel は ED₅₀: 0.45, ratio: 3.33 を示した。7 α -

7) 投与方法について記載はないが皮下注射によるものと思われる。

Methylthio-17 α -acetoxyprogesterone (IIb) の黄体ホルモン作用については別に詳しく報告する予定である。

実 験 の 部

7 α -Alkylthio および 7 α -Arylthio-17 α -acetoxyprogesterone (IIb—IIg, Ii—III) I 1 g を MeOH 30 ml と DMF 10 ml に溶解し、対応するメルカプタン 5 ml, MeONa 0.5 g を加え室温で 5 時間攪拌後水を加え沝取。粗結晶を acetone あるいは acetone-hexane より再結晶。収率 80—90%。

7 α -Acetylthio-17 α -acetoxyprogesterone (IIh) I 3 g に AcSH 14 ml を加え 2 時間還流。AcSH を留去、残渣を acetone より再結晶。収率 90%。

7 α -Mercapto-17 α -acetoxyprogesterone (IIa) IIh 1.9 g テトラヒドロフラン 100 ml に溶解し、N₂ 気流下に無水 MeOH 14 ml に Na 0.32 g を加えた溶液を滴下。室温で 20 min 攪拌後 AcOH 3 ml を加え、溶液を留去。残渣をエーテルで洗い、アセトンより再結晶。収率 70%。

謝辞 本研究にあたり御鞭撻をいただいた当所副所長 高松秀二博士、元素分析を担当された分析センターの諸氏に深謝する。

薬 学 雑 誌
YAKUGAKU ZASSHI
91 (7) 772 — 774 (1971)

UDC 547.823.04.07

Ketene およびその誘導体の研究 (第 44 報¹⁾) β -Aminocinnamitrile と Ethyl Acetoacetate とから得られるピリドン誘導体の構造について

加藤鉄三, 山中 宏, 穂積豊治
東北大学医学部薬学科²⁾

Studies on Ketene and Its Derivatives. XLIV.¹⁾ On the Structure of the Pyridone Compound Prepared from β -Aminocinnamitrile and Ethyl Acetoacetate

TETSUZO KATO, HIROSHI YAMANAKA and TOYOHARU HOZUMI
Pharmaceutical Institute, Tohoku University²⁾

(Received February 19, 1971)

The structure of 2-phenyl-3-cyano-6-methyl-4-pyridinol (III), proposed by von Meyer in 1908 for the crystalline product of mp 244° obtained by the reaction of β -aminocinnamitrile (I) with ethyl acetoacetate, is pointed out as an error and the correct structure for it proposed as 4-methyl-5-cyano-6-phenyl-2-pyridinone (IV). The compound corresponding to III is obtained by the reaction of I with diketene.

前報¹⁾において著者らは 3-aminocinnamitrile (I) と diketene とを反応させると I の N-acetoacetate (II) のほかに 2-phenyl-3-cyano-6-methyl-4-pyridinol (III), mp 303° (decomp.), が得られること、また II をアルカリで処理すると III の異性体である 4-methyl-5-cyano-6-phenyl-2-pyridone (IV), mp 244°, が生成することを報告した。II, III および IV の構造は機器分析的に矛盾がなく、IV が II より誘導されることから確実であるといえる。

一方、1908 年 von Meyer³⁾ は I と ethyl acetoacetate とを塩化水素を導入しながら反応せしめたところ mp 244° の結晶を得、このものの構造として III 式を与えた。この報告に注目した著者らは、追試再検討を行なった結果、von Meyer の得た結晶、mp 244°, はすべての点で著者らの得た IV に全く一致することを認めたので、その間の経過を報告する。

1) 第 43 報：加藤鉄三, 山中 宏, 穂積豊治, 薬誌, 91, 740 (1971).

2) Location: Aobayama, Sendai.

3) E. von Meyer, J. prakt. Chem., 78, 524 (1908).