

氏 名	吉 岡 晃 一 よし おか こう いち
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	論 薬 博 第 164 号
学位授与の日付	昭 和 51 年 9 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	ホルモン作用を有するアルキル置換 estrane 系ステロイドの 合成研究

論文調査委員 (主 査) 教授 犬伏康夫 教授 藤田栄一 教授 井上博之

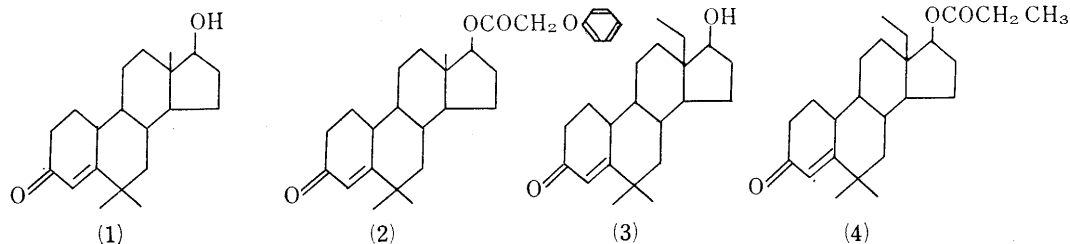
論 文 内 容 の 要 旨

著者はステロイドの全合成法の特徴を生かして、6位、16位、17位あるいは18位にアルキル置換基を有する新しい estrane 系ステロイドを多数合成し、これらのなかに、アナボリック（タンパク同化）ホルモン、プロゲステロン（黄体ホルモン）ならびにアンチアンドロゲン（抗男性ホルモン）作用を有する化合物を見いだし、それらの構造-活性相関について新しい知見を加えることができた。

1) 6,6-Dimethylestrane 類の合成

norbolethone は18位にメチル基を有する19-nortestosterone 誘導体であるが、強力な作用を持ち良好な経口アナボリックホルモン剤である。一方 estr-4-en-3-one 構造のステロイドは 6α 位あるいは 6β 位に置換基があると生体内で4位2重結合の還元が抑制されるため活性が増加することが知られている。

著者は強力で経口投与可能なアナボリックホルモンとして 6α 位と 6β 位の両方同時にメチル基を導入した 6,6-dimethyloestr-4-en-3-one 構造を有する化合物の合成を計画した。加えるに norbolethone にみられる18位メチル基の効果の組み合わせにも興味を持たれた。このような構造を有する化合物は全合成法によってはいじめて製造できる。すなわち 6-methoxy-4,4-dimethyl-1-tetralone を出発原料に選り数工程を経て 6,6-dimethylestrane に導いた。また作用持続性をもたせるため、17位のエステル同族体も合成した。そのなかで 17 β -hydroxy-6,6-dimethylestr-4-en-3-one (1), phenoxyacetate (2), 17 β -hydroxy-6,6

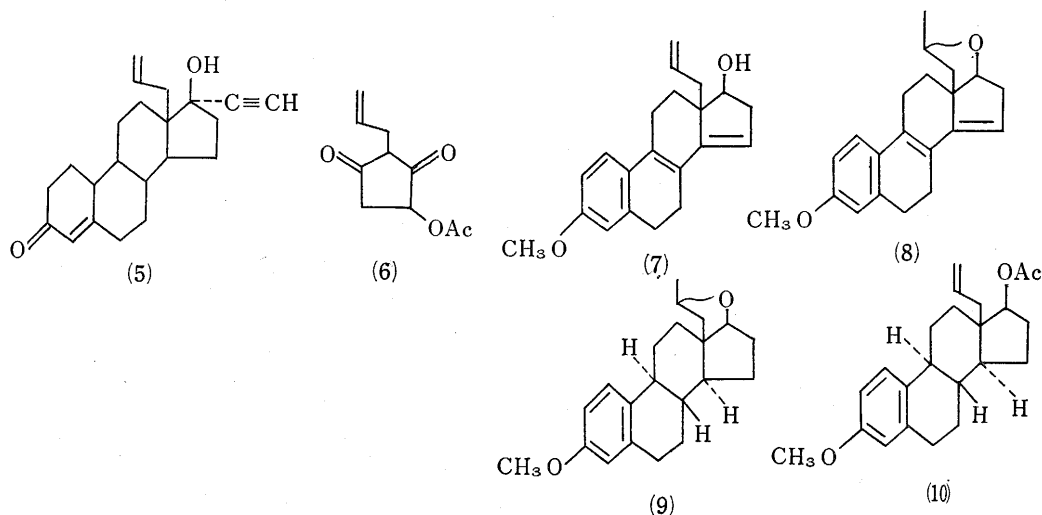


18-trimethylestr-4-en-3-one (3) および propionate (4) は強力な (testosterone の 1 ~ 8 倍) アナボリック作用を示した。中でも(2)は優れたアナボリック作用を示したのでつぎにその光学活性体を合成した。

2) 18-Vinylestrane 類の合成

著者は強力で経口的に有効なプロゲスチンを期待して18位にビニル基を導入した(13位にアリル基を導入したとも考えられる) 17 α -ethynyl-17 β -hydroxy-18-vinylestr-4-en-3-one (5)の合成を計画した。13位にアリル基を考えた理由はアリル基を部分構造として持つ薬理活性物質が天然界および医薬品に数多く見受けられること、2重結合があれば生体内受容体との反応が強くなり作用も強化されることを期待したためである。

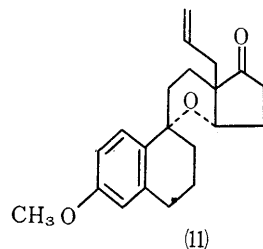
出発原料としては 4-acetoxy-2-allylcyclopentane-1, 3-dione (6)を選んだがステロイド全合成の過程では接触還元や Birch 還元が行なわれるので、その際18位ビニル基の保護法の検討が必要となった。その1

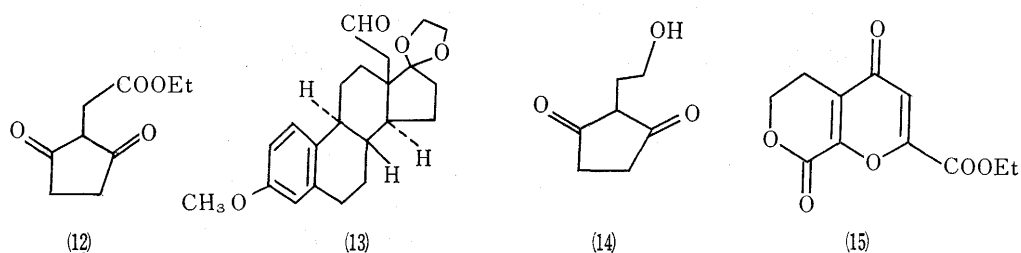


つの方法として 18-vinylestrapentaen-17 β -ol 体(7)の17位水酸基とアリル基でエーテル環を形成させた(8)に導き、ついで常法にしたがい8位、14位2重結合を順次還元し estratriene 体(9)を合成した。本品は無水酢酸とパラトルエンスルホン酸で加熱処理すると1段階で13位にアリル基が再生した17 β -acetoxy 体(10)を与えた。最終に得られた(5)は極めて強力 (norgestrel と同程度) な黄体ホルモン活性を示した。

つぎにアリル基の保護法として 19 α , 14 α -epoxy-3-methoxy-18-vinyl-8, 14-secoestra-1, 3, 5 (10)-trien-17-one (11) を経由する合成法について検討した。(11)のアリル基を水酸化あるいは臭素化して保護した後目的とする 18-vinylestrane へ導くことが可能となった。

18-vinylestrane の別途合成法として 2-ethoxycarbonylmethylcyclopentane-1, 3-dione (12) を出発原料として数工程を経て 18-formyl 体(13)に導き Wittig 反応に付して 18-vinylestrane とした。本法はさきの方法に比べて一貫収率が著しく改善された。



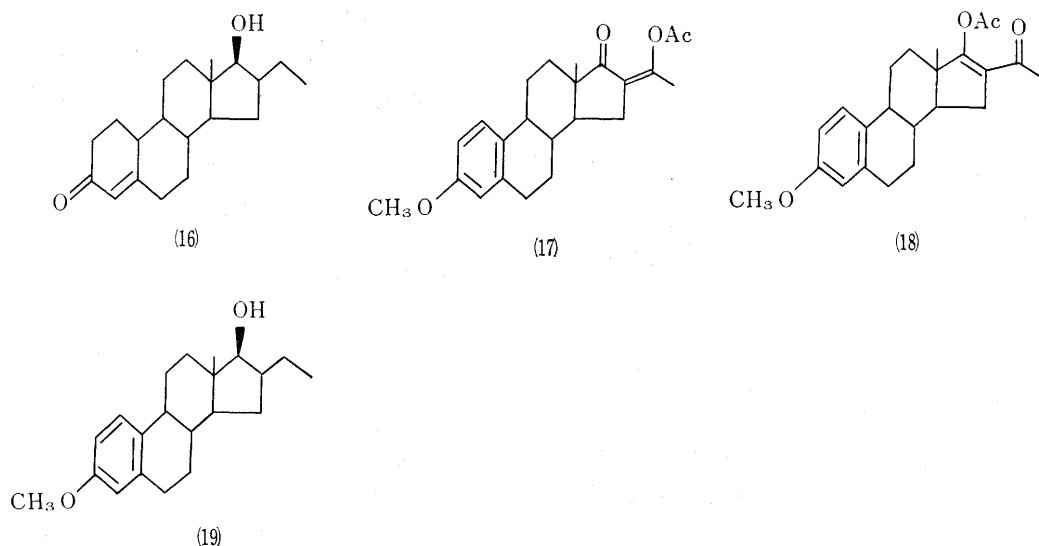


さらに収率の良い合成ルートを検討するために 2-(2-hydroxy)ethylcyclopentane-1,3-dione (14) を得る目的で常法にしたがい γ -ketoamylalcohol と diethyl oxalale とを反応させたところ得られたものは予想に反し 5,6-dihydro-2-ethoxycarboxyl-4H,8H-pyrano-[3,4-b]-pyran-4,8-dione (15) であった。

3) 16 β -Ethylestrane 類の合成

内分泌学においてアンチアンドロゲンの研究は比較的新しい領域であり、アンドロゲン依存性疾患である前立腺肥大症、前立腺癌、ニキビ、多毛症、男性化症等の治療予防剤となる可能性がある。

著者は生物部門と協同して合成品のアンチアンドロゲン作用スクリーニングを行ない強力な活性を示す 17 β -hydroxy-16 β -ethylestr-4-en-3-one (16) を見いだした。(16)は全合成法によっても製造可能であるが estrone を原料とする合成ルートを検討した。estrone から 3 工程で得られる enol acetate 体 (17および 18) を混合物のままラネーニッケルで高圧還元すると一挙に 17 β -hydroxy-3-methoxy-16 β -ethylestr-1,3,5 (10)-triene (19) が高収率で得られた。この反応は 16 位、17 位に関して立体選択的に進行している。(19)は Birch 還元ついで酸処理することにより目的とする(16)へ収率良く導くことができた。



論文審査の結果の要旨

本論文はアナボリック、プロゲステロン、アンチアンドロゲン作用を有するアルキル置換 estrane 系ステロイドの合成に関するものである。

著者はこれまでのステロイド全合成法の特徴を生かした方法により6位, 16位, 17位, 18位に種々のアルキル置換基をもつ estrane 系ステロイドを多数合成した。すなわち, 18位にメチル基をもつ 19-nortestosterone は良好な経口アナボリックホルモン剤であるがその作用の増強と持続性をもたせる目的で 6α , 6β の両方にメチル基をもち17位に種々のエステル基をもつ化合物を合成そのうち優れた作用をもつものについてはその光学活性体をも合成した。ついで黄体ホルモン作用を増強させ経口的に有効なプロゲステロン作用をもつステロイドをうる目的で18位に vinyl 基をもつ estrane 誘導体を合成した。この合成では合成過程中 vinyl 基の保護方法が問題となるが著者は3種の方法によりその目的を達した。さらにアンチアンドロゲン作用をもつ 16β -ethylestrane 誘導体を estrone を出発原料にその 16 -acetyl 体の enol-acetate をニッケル触媒下高圧還元して立体選択的に好収率で 16β -ethylestrane 誘導体をうる新しい合成法を確立した。

以上はホルモン作用をもつ estrane 系ステロイドの合成ならびに構造と活性相関に新しい知見を加えたものである。

よって, 本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。