H 4.30, 実験値 C 69.63, H 4.21.

2-{2-[2-Pyridyl(2-carboxyphenylazo)methylene]hydrazino}pyridine 2-ピリジンアルデハイド, ピリジールヒドラゾン 2 g を MeOH 200 cc に溶解し, NaOH 1 g を加え氷冷. これにアントラニル酸 1.37 g を塩酸 2.5 cc, NaNO₂ 0.75 g でジアゾ化した液を氷冷下徐々に加えれば, 液は赤変. なお冷所で 1 時間攪拌し生じた結晶をろ取, MeOH から再結晶. このものはモノナトリウム塩であるが 2 分子の結晶水を有し, この結晶水は加熱により除き得るも, 脱水したものは空气中で直ちに結晶水を回復する. mp 207°(decomp). C₁₈H₁₇O₄N₆Na 計算値 C 53.46, H 4.24, 実験値 C 53.17, H 4.54.

長崎大学薬学部

UDC 577.176.3/.5 : 615-015

山田穠治: 17 α -Methyl-19-nortestosterone および 17 α -Ethinyltestosterone
の数種エステルの合成および黄体ホルモン作用の持続性について

Jōji Yamada: Studies on the Long-acting Progestational Substances.

17 α -Methyl-19-nortestosterone Esters and 17 α -Ethinyl-
testosterone Esters.

(Research Laboratory, Teikoku Hormone Mfg. Co., Ltd.*)

For the purpose of finding progestational substances of long duration, several esters of 17 α -methyl-19-nortestosterone and 17 α -ethinyltestosterone were prepared and their follicular hormonal activity was examined by the modified method of Clauberg and of Allen-Corner methods. No increase in efficacy or its duration was found by the esterification of these compounds, in oral administration.

(Received November 13, 1958)

testosterone および estradiol などのステロイド性ホルモンは, これらをエステル化することにより効力が持続するようになることは既に知られている事実である. 著者は持続性効果のある黄体ホルモンの探究を目的として 17 α -methyl-19-nortestosterone (I) および 17 α -ethinyltestosterone (II) のエステル (acetate, benzoate, caproate, enanthate 等) を合成し, その効力を Clauberg 法および Allen-Corner 法の変法で調べた結果, 両化合物ともにエステル化しても経口投与では効力およびその持続性の増加は認められなかつた.

本実験を指導賜わった研究部長新延信吉博士並びに和田俊洋氏に深謝し, 生物試験を担当された第三研究室の各位に厚くお礼を申し述べる.

実 験 の 部^{*1}

17 α -Methyl-19-nortestosterone acetate (I) 2 g, 乾燥ピリジン 15 cc, Ac₂O 7 cc の混液を油浴中で 3 時間加熱還流し, 冷後 10% H₂SO₄ 100 cc を加え 30 分間攪拌後 Et₂O で抽出, Et₂O 層を 10% H₂SO₄, N NaOH, 水の順に洗浄, 無水 Na₂SO₄ で乾燥, Et₂O を留去. 残渣をヘキサン・ベンゼン (2:3) に溶解し, アルミナクロマトにかけ, ヘキサンより再結. 収量 0.4 g, 白色鱗片晶, mp 100~103°. [α]_D²⁵+21.2° (c=1, ジオキサン). C₂₁H₃₀O₃ 計算値 C 76.32, H 9.15, 実験値 C 76.55, H 9.43.

17 α -Methyl-19-nortestosterone benzoate (I) の 1 g を乾燥ピリジン 15 cc に溶解し, 攪拌しながら BzCl 2 cc を滴下後, 室温で 2 日間放置, 反応液を 10% H₂SO₄ 中に投入, ベンゼンで抽出, ベンゼン層を 10% H₂SO₄, N NaOH, 水の順で洗浄, 無水 Na₂SO₄ で脱水, ベンゼンを留去. 残渣をベンゼンに溶解し, アルミナクロマトにかけ, Me₂CO より再結晶, 収量 0.3 g, 白色結晶, mp 170~178°. [α]_D²⁵+59.9° (c=1.005, ジオキサン). C₂₆H₃₂O₃ 計算値 C 79.55, H 8.22, 実験値 C 79.51, H 8.37.

17 α -Methyl-19-nortestosterone enanthate (I) の 2 g, 乾燥ベンゼン 50 cc およびエナント酸クロライド 2 cc の混液を 1 時間加熱還流し, 冷後 N NaOH, 次に水で洗浄, 無水 Na₂SO₄ にて脱水後, ベンゼン層を濃縮し, アルミナクロマト. 油状物 630 mg を得 (油状物のまま生物試験に使用). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ mp (log ϵ) 240 (4.26). IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ μ : 5.76 (エステル), 5.95 (α, β -不飽和ケトン).

* Shimosakunobe, Kawasaki, Kanagawa-Ken.

*1 融点は未補正.

17 α -Ethinyltestosterone acetate¹⁾ (II) 3 g, 乾燥ピリジン 15 cc および Ac₂O 10 cc の混液を 4 日間加熱還流. 冷後 10% H₂SO₄ 中に投入, ベンゼンで抽出, ベンゼン層を 10% H₂SO₄, N NaOH, 次に水で順次に洗浄, 無水 Na₂SO₄ で脱水, ベンゼン層を濃縮し, アルミナクロマトにかけ, Me₂CO より再結晶. 収量 0.86 g, 白色針状晶, mp 158~160°. [α]_D²⁵+10.6° (c=1.015, ジオキサン). C₂₃H₃₀O₃ 計算値 C 77.93, H 8.53, 実験値 C 77.88, H 8.81.

17 α -Ethinyltestosterone caproate (II) 3 g, 乾燥ピリジン 50 cc および無水カプロン酸 20 cc の混液を油浴中で 14 時間加熱還流. 冷後 10% H₂SO₄ 50 cc を加え 2 時間攪拌. Et₂O で抽出. Et₂O 層を 10% H₂SO₄, N NaOH, 次に水の順で洗浄, 無水 Na₂SO₄ で脱水後溶媒を留去. 残渣をヘキサン・ベンゼン (2:3) に溶解し, アルミナクロマトにかけ, Me₂CO・ヘキサン混液より再結晶. 収量 1.04 g, 白色鱗片晶, mp 97~100°. [α]_D²⁵+14.6° (c=0.9866, ジオキサン). C₂₇H₃₈O₃ 計算値 C 78.98, H 9.33, 実験値 C 78.99, H 9.16.

Clauberg 法の変法による黄体ホルモン作用の試験 幼若雌家兎 (体重 600~800 g) に estrone 1 日量 3 μ g を 5 日間投与し, 6 日目より検体を油溶液として 5 日間経口投与または皮下注射し, 翌日子宮を摘出し鏡検する. 結果は Table I に示す.

Allen-Corner 法の変法による黄体ホルモン作用の試験 成熟家兎を去勢し, 検体を油溶液として 1 日量 5 mg を 4 日間経口投与または 1 回 20 mg を皮下注射し, 投与日より 5 日目から 5 日間隔で 3 回子宮の一部を摘出し鏡検する. 結果は table II に示す.

Table I. Comparative Progestational Activity of Various Derivatives
(Modification of Clauberg's Test)

Compound	Total Dose (mg.)	Route	Response
17 α -Methyl-19-nortestosterone	2	Oral	+++
	2	"	++++
	4	"	++++
	4	"	+++
17 α -Methyl-19-nortestosterone acetate	2	"	+++
	2	"	++
	4	"	++
	4	"	+++
17 α -Methyl-19-nortestosterone benzoate	2	"	+
	2	"	±
	4	"	±
	4	"	±
17 α -Methyl-19-nortestosterone enanthate	4	"	+++
	4	"	++++
17 α -Ethinyltestosterone	4	"	++
	6	"	+++
17 α -Ethinyltestosterone acetate	4	"	+
	4	"	±
Progesterone	2	Subcut.	++++
	2	"	++++

Sub.=Subcutaneous

Table II. Comparative Progestational Activity of Various Derivatives
(Modification of Allen-Corner's Test)

Compound	Total Dose (mg.)	Route	Response (days after administration)		
			5	10	15
17 α -Methyl-19-nortestosterone	20	Oral	++	±	±
	20	"	+++	±	—
17 α -Methyl-19-nortestosterone acetate	20	"	±	—	—
	20	"	±	—	—
17 α -Methyl-19-nortestosterone benzoate	20	"	±	±	—
	20	"	±	±	—
17 α -Methyl-19-nortestosterone enanthate	20	"	++	±	±
	20	"	+++	±	±
17 α -Ethinyltestosterone caproate	40	"		±	±
	40	"		±	±
	40	"		±	±
Progesterone	20	Subcut.	+++	++	±

Sub.=Subcutaneous

帝国臓器製薬株式会社研究部

1) L. Ruzicka, H.F. Meidahl: Helv. Chim. Acta 21, 1760 (1938).