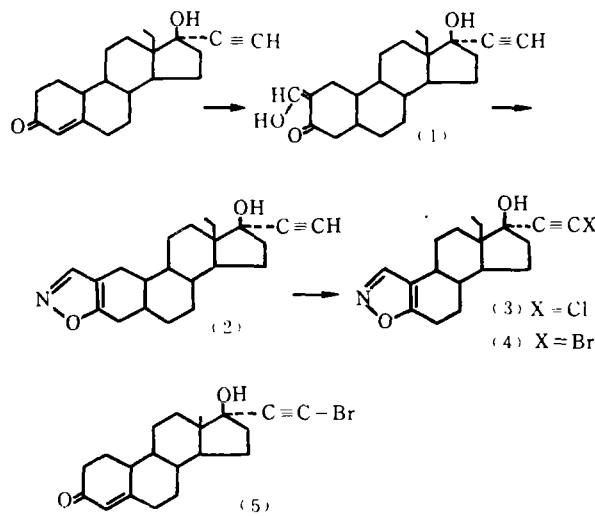


dl-18-甲基炔诺酮-[2, 3 d]-异恶唑及其卤代物的合成

李芳 徐芳 廖清江

(计划生育药物研究中心)

dl-18-甲基炔诺酮是现用的避孕药之一。甾体化合物引入[2, 3 d]-异恶唑环或C₂₁卤代后生物活性均有不同程度的提高^[1, 2]。我们参考文献方法^[3, 4], 合成了dl-18-甲基炔诺酮-[2, 3 d]-异恶唑2; 并采用简便的方法^[5, 6], 合成了化合物2的卤代物3、4及炔诺酮的C₂₁位溴代物5; 由dl-18-甲基炔诺酮合成了化合物1。化合物1, 3, 4未见文献报道, 经元素分析, 红外、紫外、核磁共振结构。它们的合成路线如下:



我们还利用放射免疫法测定了化合物与孕酮受体、雌激素受体及雄激素受体的相对亲合力(RBA), 以及与标准物竞争受体、阻碍标准物与受体结合的有效浓度IC₅₀。

实验部分

一、化合物合成

熔点未经校正。红外光谱仪为Shimadzu

IR-440型; 紫外光谱仪为Shimadzu UV 254型; 核磁共振光谱仪为Varian XE-200型。

1. 2-羟甲基-dl-18-甲基炔诺酮(1)的制备

消旋18-甲基炔诺酮1g与甲酸乙酯2ml, 甲醇钠0.5g在无水吡啶中反应3~4h, 产物倒入冰水中, 用6mol/L盐酸中和, 得淡黄色沉淀, 用甲醇重结晶后得淡黄色晶体: mp 124~126℃; Anal C₂₂H₂₉O₃, C 77.42, H 8.50 (Req C 77.43, H 8.24); UV (C₂H₅OH) λ_{max} 305, 247 nm; IR (KBr) ν 3556, 3477, 3277, 1649 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0.99 (t, 3H), 1.02 (q, 2H), 2.95 (s, 1H), 5.82 (s, 2H), 10.3 (s, 1H) ppm。

2. dl-18-甲基炔诺酮-[2, 3 d]-异恶唑(2)的制备

参见文献[4], 由1制得2。丙酮/石油醚精制得纯品。Anal C₂₂H₂₇NO₂, C 78.30, H 8.08, N 4.15 (Req C 77.98, H 8.29, N 4.20); UV (C₂H₅OH) λ_{max} 286 (log_e 4.01) nm; IR (KBr) ν 3500, 3430, 2978, 1649 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0.94 (t, 3H), 1.45 (q, 2H), 2.95 (s, 1H), 3.70 (s, 1H) ppm。

3. 21-氯-dl-18-甲基炔诺酮-[2, 3 d]-异恶唑(3)的制备

将化合物2 100mg, CuCl₂ 50mg溶于氯仿-甲醇-丙酮(2:1:2)中, 回流20h, 用氯仿萃取产物, 干燥后蒸出溶剂, 丙酮/石油醚重结晶得产物70mg; mp 83~85℃; Anal C₂₂H₂₆O₂ClN, C 71.06, H 7.05, N 3.77, Cl 9.56 (Req C 70.97, H 7.70, N 3.99, Cl 9.93); UV (CHCl₃) λ_{max} 297.2, 246.4; IR (KBr) ν 3474, 2857, 2217, 1778, 618 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0.95 (t, 3H), 1.67 (q, 2H), 3.58 (s, 1H) ppm。

4. 21-溴-dl-18-甲基炔诺酮-[2, 3 d]-异恶唑(4)的制备

将化合物2 230mg溶于丙酮中, 加入N-溴代丁二酰亚胺170mg, AgNO₃ 50mg, 反应80min后倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 蒸出溶剂, 丙酮/石油醚

重结晶得产品 190 mg; mp 77~79℃; Anal C₂₂H₂₆O₂BrN, C 63.46, H 6.25, N 3.36, Br 19.23 (Req C 62.90, H 6.63, N 3.47, Br 18.32); UV (CH₃OH) λ_{max} 287.7, 213 nm; IR (KBr) ν 3450, 3400, 2910, 620 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0.99 (t, 3H), 1.25 (q, 2H), 2.17 (s, 1H) ppm.

二、受体测试结果

合成的化合物与孕酮受体、雌激素受体、雄激素受体的亲合力及 IC₅₀ 见表 1。

Tab 1. The affinity data to progesterone, estrogen androgen receptor

Compd.	RBA	IC ₅₀ (mmol/L)
Progesterone	100	1.17 × 10 ⁻⁹
5	99	1.14 × 10 ⁻⁹
4	6.3	1.80 × 10 ⁻⁸
2	2.4	4.66 × 10 ⁻⁸
3	0.09	1.29 × 10 ⁻⁶
Estradiol	100	5.59 × 10 ⁻¹⁰
5	7.49 × 10 ⁻¹	7.94 × 10 ⁻⁷
3	3.80 × 10 ⁻²	1.56 × 10 ⁻⁶
2	7.98 × 10 ⁻³	7.46 × 10 ⁻⁶
R 1881 ^a	100	1.70 × 10 ⁻⁹
2	58	2.95 × 10 ⁻⁹
5	35	4.83 × 10 ⁻⁹
4	27	6.38 × 10 ⁻⁹
3	19	8.87 × 10 ⁻⁹

^aMethyltrienolone

受体测试结果与设计目的不一致, 原因可能是所设计的化合物为 3 β -羟甾脱氢酶抑制剂, 它们的生物活性主要表现为对 3 β -羟甾脱氢酶的抑制作用。由于条件所限, 暂未进行这项测试。

致谢 激素受体亲合力的测试由上海药物研究所王伟成等同志完成。

参 考 文 献

- 1 Newman HC, Potts GO, Ryan WT, et al. Steroidal heterocycles X. 4 α , 5-epoxy-5-androst-2-eno (2, 3d) isoxazoles and related compounds. *J Med Chem* 1970; 13(5): 948~51
- 2 Fried JU, Bry TS, Oberster AE, et al. Novel gonadotrophin inhibitors in the 19-norsteroid series. *J Am Chem Soc* 1961; 83: 4663~4
- 3 Manson AJ, Stonner FW, Newman HC, et al. Steroidal heterocycles VII, androstano (2, 3d) isoxazoles and related compounds. *J Med Chem* 1963; 6: 1~9
- 4 施菊芳, 徐芳, 廖清江. 达那唑衍生物的合成. 药学学报 1988; 23(2): 148~51
- 5 Hofmeister H, Annen K, Laurent H, et al. A novel entry to 17-bromo and 17-iodo ethynyl steroids. *Angew Chem Int Ed (Engl)* 1984; 21: 72~3
- 6 施菊芳, 廖清江, 徐芳. 21-氯代达那唑及其C₆脱氯物的合成. 药学学报 1988; 23(11): 860~2

Synthesis of Norgestrel-(2, 3d) isoxazole and Its Halo Derivatives

Li Fang, Xu Fang, Liao Qingjiang

Family planning drug research center

The article reports the synthesis of Norgestrel-(2, 3d) isoxazole and its halo-derivatives, and the determination of the affinity data of RBA and IC₅₀ of these compounds to progesterone receptor, estrogen receptor and androgen receptor.

Key words Norgestrel; Isoxazole; Progesterone receptor; Estrogen receptor; Androgen receptor