

Lactam類, Pyridone類, ならびに関連化合物74種の 抗腫瘍性について

著者	Fujii Tozo, Yoshifuji Shigeyuki, Hatanaka Yasumaru, Yoshida Kiyoshi, Ohba Masashi, Yamada Koichiro, Ohkuma Mihoko, Shinoda Hirotaka, Mizuno Denichi
雑誌名	薬学雑誌 97(6), 685-689
巻	97
号	6
ページ	685-689
発行年	1977-06-25
URL	http://hdl.handle.net/2297/7598

Lactam 類, Pyridone 類, ならびに関連化合物 74 種の抗腫瘍性について

藤井澄三, 吉藤茂行, 畑中保丸, 吉田清史, 大場正志, 山田幸一郎,^{1a)}
大熊美保子, 篠田泰誉, 水野伝一^{1b)}
金沢大学薬学部,^{1a)} 東京大学薬学部^{1b)}

Anti-tumor Activities of Some Seventy Compounds Related to Lactams and Pyridones

TOZO FUJII, SHIGEYUKI YOSHIFUJI, YASUMARU HATANAKA, KIYOSHI YOSHIDA,
MASASHI OHBA, KOICHIRO YAMADA,^{1a)} MIHOKO OHKUMA,
HIROTAKE SHINODA and DEN'ICHI MIZUNO^{1b)}
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kanazawa University^{1a)} and Faculty
of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo^{1b)}

(Received October 13, 1976)

Seventy-four compounds related to lactams and pyridones were synthesized and their anti-tumor activity was examined using Ehrlich carcinoma cells. 4-(2-Piperidyl)butyric acid hydrochloride was found to have some anti-tumor effect on the solid type of Ehrlich carcinoma cells, but no other substances were found to be effective. Correlation between the anti-tumor activity and structure of the tested compounds still remains uncertain.

Keywords—lactam; pyridone; amino acid; cyclic amine; 3-substituted pyridinium salt; anti-tumor activity; Ehrlich carcinoma cells

新合成物質による癌化学療法剤の実験的研究の一環として, 著者らは lactam 類, pyridone 類, ならびに関連化合物 74 種を合成し, 抗腫瘍性スクリーニングを行なった。

Table I に示した試供サンプルの中, 70 種は別報に記載した方法によって, また, 化合物 25, 30, 33, 34 は本報実験の部に記載した方法によって合成した。

抗腫瘍性スクリーニングには Ehrlich carcinoma 細胞の固型 (または腹水型) を用いる方法²⁾を採用し, Table I に示す結果を得たが, 化合物 27 に微弱な抗腫瘍性が見られるに留った。また, これらの試供化合物における構造—抗腫瘍性相関はとくに認めることができなかった。

実 験 の 部⁴⁾

試料の合成 本研究に使用したサンプルは, 次の 4 種のを除き, すべて Table I の合成操作法欄に引用した文献によって合成した。

2-(2-N-Benzylaminoethyl)succinic Acid Hydrochloride (25) 1-Benzyl-2-oxo-4-piperidinecarboxylic acid⁷⁾ (1.23 g, 5.28 mmol) と 20% 塩酸 (10 ml) の混合物を 20 hr 煮沸還流した後, 塩酸を減圧留去する。残渣に水を加えて CHCl_3 で抽出し, 水層を減圧濃縮, 油状の残留物を硫酸デングター中で乾燥後ガラス棒でこすると固化 (1.22 g), mp 147—152°. EtOH-エーテル (1: 3, v/v) より 3 回再結晶し無色鱗片状晶, mp 163—164°, を得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{NaCl}}$ cm^{-1} : 2300—2800 (NH_2^+), 1696 (b, CO_2H). NMR (D_2O) δ : 1.80—2.20 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+$), 2.60—3.00 [3H, m, $\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$], 3.16 (2H, t, $J=8$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+$), 4.21 (2H, s, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{N}^+$), 7.41 (5H, s, C_6H_5)。

2,2-Dibromo-3',4'-dimethoxyacetophenone (30) 3,4-Dimethoxyacetophenone (6.01 g, 30 mmol) を無水エーテル (150 ml) に溶かした溶液を室温で攪拌し, これに Br_2 (8.0 g, 50 mmol) の CHCl_3 溶液 (50 ml) を 2 hr にわたって滴加, さらに 1 hr 攪拌を続行する。暗褐色の反応液を水 (40 ml), 5% NaOH 水溶液 (30 ml)

1) Location: a) 13-1 Takara-machi, Kanazawa 920, Japan; b) 3-1 Hongo-7-chome, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan.

2) Y. Egashira, K. Takano, M. Yamada, Y. Hirokawa, D. Mizuno, M. Abe, Y. Masamune, *Jpn. J. Med. Sci. Biol.*, 12, 463 (1959).

TABLE I. Anti-tumor Activity of Lactams, Pyridones, and Related Compounds

Structure	Compound			Com- pound No.	Dose ^{a)} (mg/ mouse/ day)	Tox- icity ^{d)}	Average tumor ^{a)} weight(g) ^{b)}			Synthetic procedure (Ref. No.)	
	R ¹	R ²	R ³				Treated	Control	Ratio ^{e)} (%)		
	H	H ₂	—	1	1	0/4	2.65±0.71	1.36±0.26	195	(3)	
	H	H, OH	—	2	1	0/4	1.96±0.29	ditto	144	(3)	
	H	O	—	3	1	0/4	1.56±0.05	ditto	115	(3)	
	CH ₃ O	H, OH	—	4	1	0/4	1.60±0.20	ditto	118	(3)	
	CH ₃ O	O	—	5	1	0/4	1.62±0.45	ditto	119	(3)	
	H	H, OH	—	6	1	0/4	1.11±0.26	1.41±0.25	79	(3)	
	CH ₃ O	H ₂	—	7	1	0/5	1.11±0.20	1.16±0.15	96	(3, 4)	
	CH ₃ O	H, OH	—	8	1	0/5	1.20±0.26	ditto	103	(3, 4)	
	CH ₃ O	O	—	9	1	0/4	0.75±0.15	0.96±0.10	78	(3)	
	H	H, OH	C ₂ H ₅ ^{f)}	10	no effect on the ascitic type						(5)
	CH ₃ O	H ₂	C ₂ H ₅	11	2.5	0/4	1.06±0.06	1.41±0.25	75	(5)	
	CH ₃ O	H, OH	C ₂ H ₅ ^{f)}	12	1	0/4	1.16±0.12	ditto	82	(5)	
	CH ₃ O	H, OH	n-C ₄ H ₉ ^{f)}	13	1	0/4	1.00±0.13	0.96±0.10	104	(6)	
	—	H	CO ₂ H	14	1	0/5	1.30±0.18	1.16±0.15	112	(7)	
	—	CH(CO ₂ H) ₂	C ₂ H ₅	15	1	0/4	0.60±0.10	0.96±0.10	63	(8, 39)	
	H	H, OH	C ₂ H ₅ ^{f)}	16	1.5	0/4	1.28±0.22	1.41±0.25	91	(3, 5)	
	CH ₃ O	H ₂	COCH ₃	17	1	0/4	1.66±0.16	1.36±0.26	122	(9, 10, 39)	
	CH ₃ O	H ₂	CONH ₂	18	2	0/4	0.62±0.19	0.96±0.10	65	(9, 11, 39)	
	CH ₃ O	H, OH	C ₂ H ₅ ^{f)}	19	1	0/4	0.92±0.50	1.41±0.26	65	(5)	
	CH ₃ O	H, OH	n-C ₄ H ₉ ^{f)}	20	1	0/4	0.96±0.18	0.96±0.10	100	(6)	
	CH ₃ O	H, OH	COCH ₃ ^{f)}	21	1	1/4	1.26±0.45	1.36±0.26	93	(9, 12, 39)	
	H	H, OH	—	22	1	0/4	1.82±0.35	ditto	134	(3)	
	H	O	—	23	1	0/4	1.64±0.25	ditto	121	(3)	
	CH ₃ O	O	—	24	1	0/4	2.31±0.35	1.36±0.26	170	(3)	
	—	—	—	25	1	0/5	1.17±0.36	1.16±0.15	101	(13)	
	—	—	—	26	1	0/4	0.92±0.18	1.41±0.21	65	(14)	

3) T. Fujii, S. Yoshifuji, K. Yamada, *Chem. Ind. (London)*, **1975**, 177.4) T. Fujii, S. Yoshifuji, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **20**, 1451 (1972).5) T. Fujii, S. Yoshifuji, K. Michishita, M. Mitsukuchi, K. Yoshida, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **21**, 2695 (1973).

6) 藤井澄三, 吉田清史, 三口守公, 田中 泉, 吉藤茂行, 日本薬学会第 94 年会講演要旨集, 仙台, 1974 年 4 月, p. II-121.

7) T. Fujii, S. Yoshifuji, A. Tamai, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **19**, 369 (1971).

8) 1-Benzyl-5-ethyl-5,6-dihydro-2(1H)-pyridone [bp 146—147° (3 mmHg)] に diethyl malonate を Michael 付加させて得た diester 体をアルカリ性加水分解して合成. mp 152—153° (decomp.).

9) 類似体の一般合成法^{5,6)}に従って合成.

10) mp 59.5—61°.

11) mp 187—188°.

12) mp 83.5—85°.

13) 製法は本論文の実験の部に記載.

14) T. Fujii, S. Yoshifuji, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **19**, 1051 (1971).

Structure	Compound			Compound No.	Dose ^{a)} (mg/ mouse/ day)	Tox- icity ^{d)}	Average tumor ^{c)} weight(g) ^{b)}			Synthetic procedure (Ref. No.)
	R ¹	R ²	R ³				Treated	Control	Ratio ^{e)} (%)	
	—	—	—	27	1	0/4	0.76±0.11	ditto	54	(15)
	C ₆ H ₅ CH ₂ O CH ₃ O	H CO ₂ H	CO ₂ C ₂ H ₅ CO ₂ H	28	1	0/4	1.44±0.43	1.38±0.22	104	(16)
				29	1	0/4	1.52±0.71	1.41±0.25	108	(17)
	O -OCH ₂ CH ₂ O- H ₂	Br H H	Br Br NHCOCH ₃	30 31 32	1 1 1	0/5 0/4 no effect on the ascitic type	0.70±0.10 1.82±0.29	1.16±0.15 1.41±0.25	60 129	(13) (3) (18)
	CH ₃ C ₆ H ₅ C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₃ C ₆ H ₅ CH ₂	— — —	33 34 35	1 1 1	0/5 0/5 0/5	0.87±0.18 1.19±0.13 1.02±0.12	1.16±0.15 ditto ditto	75 103 88	(13) (13) (19)
	—	—	—	36	1	0/5	1.21±0.21	1.66±0.31	73	(20)
	H C ₆ H ₅ C ₆ H ₅ C ₆ H ₅ C ₆ H ₅ C ₆ H ₅	H H CO ₂ H CH ₂ CO ₂ H H	H H H H CO ₂ H	37 38 39 40 41	4.5 1 1 1 1	0/4 0/4 0/5 0/5 0/5	1.48±0.52 1.48±0.37 0.98±0.10 1.25±0.25 1.17±0.32	1.41±0.25 ditto 1.16±0.15 ditto ditto	105 105 84 103 101	(21) (22) (7) (23) (7)
	H CH ₃ O	— —	— —	42 43	1 1	0/4 0/4	1.27±0.15 1.11±0.49	1.41±0.25 1.03±0.13	90 108	(24) (25)
	CH ₃ C ₆ H ₅ π-C ₆ H ₅ H H	H H H H	H H H COCH ₃	44 45 46 47 48	1 4.2 1 1 1	0/4 0/4 0/4 0/4 0/4	1.11±0.04 1.52±0.42 1.14±0.27 1.08±0.14 1.81±0.36	1.41±0.25 ditto 1.03±0.13 1.36±0.26 ditto	79 108 111 79 133	(5) (5) (6) (26, 39) (9, 27, 39)
	H	H		49	1	0/4	0.96±0.15	ditto	71	(9, 28, 39)
	—	—	—	50	1	0/4	2.08±0.26	ditto	153	(29)

- 15) V. Boekelheide, S. Rothchild, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 879 (1949); W.E. Doering, R.A.N. Weil, *ibid.*, **69**, 2461 (1947).
- 16) S. Sugasawa, T. Fujii, *Pharm. Bull. (Japan)*, **3**, 47 (1955).
- 17) Y. Ban, *Pharm. Bull. (Japan)*, **3**, 53 (1955).
- 18) T. Fujii, M. Tashiro, K. Ohara, M. Kumai, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **8**, 266 (1960).
- 19) M.T.W. Hearn, A.D. Ward, *Aust. J. Chem.*, **22**, 161 (1969).
- 20) M. Rothstein, C.J. Claus, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 2981 (1953).
- 21) E.A. Prill, S.M. McElvain, "Organic Syntheses," Coll. Vol. 2, ed. by A.H. Blatt, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1943, p. 419.
- 22) O. Fischer, *Ber.*, **32**, 1297 (1899).
- 23) T. Fujii, S. Yoshifuji, *Tetrahedron*, **26**, 5953 (1970).
- 24) S. Sugasawa, S. Akahoshi, M. Suzuki, *Yakugaku Zasshi*, **72**, 1273 (1952).
- 25) a) S. Sugasawa, K. Mizukami, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **6**, 359 (1958); b) Y. Ban, O. Yonemitsu, M. Terashima, *ibid.*, **8**, 183 (1960).
- 26) 1-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-4-tert-butylpyridinium bromide を赤血塩酸化^{b)}して合成。mp 118—119°.
- 27) mp 90.5—91.5°.
- 28) mp 116—117°.
- 29) T. Fujii, S. Yoshifuji, K. Yoshida, M. Ohba, S. Ikegami, M. Kirisawa, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **23**, 993 (1975).
- 30) mp 198—199° (decomp.).

Structure	Compound			Compound No.	Dose ^{a)} (mg/ mouse/ day)	Tox- icity ^{d)}	Average tumor ^{b)} weight(g) ^{b)}		Ratio ^{e)} (%)	Synthetic procedure (Ref. No.)
	R ¹	R ²	R ³				Treated	Control		
	H	H ₂	H	51	no effect on the ascitic type				(24)	
	H	O	C ₂ H ₅	52	no effect on the ascitic type				(5)	
	CH ₃ O	O	H	53	1	0/5	0.84±0.16	1.16±0.15	72	(4)
	CH ₃ O	H ₂	CH ₃	54	1	0/4	1.30±0.29	1.41±0.25	92	(5)
	CH ₃ O	O	CH ₃	55	0.25	4/4	—	—	—	(5)
	CH ₃ O	H ₂	C ₂ H ₅	56	no effect on the ascitic type					(5)
	CH ₃ O	O	C ₂ H ₅	57	no effect on the ascitic type					(5)
	CH ₃ O	O	n-C ₄ H ₉	58	1	0/4	1.62±0.46	1.03±0.13	157	(6)
	CH ₃ O	O		59	1	0/4	1.30±0.72	1.26±0.07	103	(9, 30, 39)
	CH ₃ O	H ₂	CONH ₂	60	4	0/4	1.15±0.10	0.96±0.10	120	(9, 31, 39)
CH ₃ O	O	CONH ₂	61	2	0/4	0.66±0.19	ditto	69	(9, 32, 39)	
CH ₃ O	O	NHCOCH ₃	62	0.25	0/4	1.29±0.23	1.26±0.07	102	(9, 33, 39)	
	H	H, OH	H	63	1	0/5	1.55±0.34	1.16±0.15	134	(34)
	H	H, OH	C ₂ H ₅ ^{g)}	64	1	0/4	1.81±0.39	1.41±0.25	128	(5)
	CH ₃ O	H, OH	H	65	1	0/5	1.05±0.11	1.16±0.15	91	(4)
	CH ₃ O	H, OH	CH ₃ ^{f)}	66	1	0/4	1.01±0.05	1.41±0.25	72	(5)
	CH ₃ O	H, OH	C ₂ H ₅ ^{f)}	67	1.2	0/4	1.05±0.27	ditto	74	(5)
	CH ₃ O	H, OH	n-C ₄ H ₉ ^{f)}	68	1	0/4	1.74±0.39	1.03±0.13	169	(6)
	CH ₃ O	H, OH		69	1	0/4	1.93±0.34	1.26±0.07	153	(9, 35, 39)
	CH ₃ O	H, OH	CONH ₂ ^{f)}	70	2	0/4	0.74±0.03	0.96±0.10	77	(9, 36, 39)
	CH ₃ O	O	H ^{h)}	71	1	0/5	0.93±0.10	1.16±0.15	80	(4)
		—	—	— ^{d)}	72	no effect on the ascitic type				(37)
—		—	—	73	no effect on the ascitic type				(38)	
	—	—	—	74	no effect on the ascitic type				(4)	

a) implanted subcutaneously^{g)}

b) average tumor weight ± standard error

c) Sample drugs were given intraperitoneally from the 1st to the 7th day.

d) mortality within the first 14 days

e) ratio = $\frac{\text{sample tumor weight}}{\text{control tumor weight}} \times 100$

f) a diastereoisomeric mixture

g) as the hydriodide salt of one of the two possible diastereoisomers

h) as the hydronitride

i) as a mixture of the optically active hydrogen carbonate salts of two possible diastereoisomers due to the benzylic carbon atom

31) mp 213—214°.

32) mp 244—245° (decomp.).

33) mp 225—226° (decomp.).

34) H. Möhrle, *Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges.*, 297, 474 (1964).

35) 無色油状物質.

36) mp 140—172°.

37) T. Fujii, S. Yoshifuji (*Tetrahedron Letters*, 1975, 731) の方法で得た. mp 129—130°; $[\alpha]_D^{20} - 22.1^\circ$ ($c = 0.75$, $l = 1$, EtOH).38) N.J. Leonard, A.S. Hay, R.W. Fulmer, V.W. Gash, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 439 (1955).

39) 合成法その他の詳細は近く別誌に発表の予定.

40) 融点は補正值, 沸点は未補正值. IR スペクトルは JASCO-IR-S または JASCO-IRA-2, NMR スペクトルは JEOL-JNM-PS-100 [内部基準は TMS (CDCl₃ 溶媒) または DSS (D₂O 溶媒)] にて測定. 略語: b=broad, d=doublet, d-d=doublet-of-doubles, m=multiplet, s=singlet, t=triplet.41) T. Fujii, C.C. Wu, S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 15, 345 (1967).42) J.H. Cooley, W.D. Bills, J.R. Throckmorton, *J. Org. Chem.*, 25, 1734 (1960).43) W. Lossen, *Ann. Chem.*, 252, 170 (1889).

×2), 水 (30 ml×2) の順で洗浄, Na_2SO_4 で乾燥し, 溶媒を減圧留去して得た橙赤色固形物 (11.9 g) を AcOEt (6 ml) とともにつき破き, 不溶の淡桃白色粉末 (7.80 g, 77%), mp 76—83°, を吸引ろ取, AcOEt より再結晶し, 無色プリズム状晶, mp 88—89°, を得た. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{O}_3$: C, 35.54; H, 2.98. Found: C, 35.62; H, 2.98. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{NaCl}}$ 1676 cm^{-1} (CO). NMR (CDCl_3) δ : 3.94, 3.96 (各 3H, s, $\text{CH}_3\text{O} \times 2$), 6.76 (1H, s, CHBr_2), 6.98 (1H, d, $J=8.5$ Hz, $\text{H}_{(5')}$), 7.68 (1H, d, $J=2.0$ Hz, $\text{H}_{(2')}$), 7.78 (1H, d-d, $J=8.5$ および 2.0 Hz, $\text{H}_{(6')}$).

Benzyl Acetohydroxamate (33) Benzyloxyamine⁴¹⁾ (12.3 g, 0.1 mol) を氷浴中で冷却, 攪拌し, これに Ac_2O (11.2 g, 0.11 mol) を反応温度が 25—30° になるような速さで滴加, 次いで室温で 10 min 攪拌, 反応液を氷水 (100 ml) 中に投じ, 10% Na_2CO_3 水溶液で中和後エーテル (10 ml×3) 抽出. 抽出液を Na_2SO_4 で乾燥後減圧濃縮し, 残渣を減圧蒸留, bp 141—143° (3 mmHg) の無色油状物 (14.2 g, 86%) を得. 冷後固化, mp 46—48°, ヘキサン- CHCl_3 より再結晶して無色針状晶, mp 47—48° (文献⁴²⁾ mp 46—48°) を得た. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{NaCl}}$ cm^{-1} : 3200 (NH), 1670 (CO). NMR (CDCl_3) δ : 1.84 (3H, s, COCH_3), 4.84 (2H, s, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 7.44 (5H, s, C_6H_5), 7.96—9.24 (1H, b, NH).

Methyl Benzohydroxamate (34) Methoxyamine⁴¹⁾ (1.13 g, 24 mmol) および Et_3N (2.42 g, 24 mmol) を無水エーテル (300 ml) に溶かし 10° に冷却, 攪拌, これに $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCl}$ (3.37 g, 24 mmol) の無水エーテル溶液 (100 ml) を滴加し, さらに 10° で 1 hr, 室温で 1 hr 攪拌する. 生成した $\text{Et}_3\text{N} \cdot \text{HCl}$ をろ別し, ろ液を減圧濃縮, 油状残渣を減圧蒸留し, bp 128° (2 mmHg) の無色油状物 (3.0 g, 83%) を得. このものは冷後固化, ヘキサン-エーテルより再結晶し無色鱗片状晶, mp 62—63° (文献⁴³⁾ mp 63°). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{NaCl}}$ cm^{-1} : 3200 (NH), 1660 (CO). NMR (CDCl_3) δ : 3.78 (3H, s, CH_3O), 7.16—7.92 (5H, m, C_6H_5), 10.58 (1H, s, NH).

謝辞 元素分析の施行ならびに NMR スペクトルの測定は, 金沢大学薬学部 板谷芳京講師および豊島佐智子氏の勞によった. また, 本研究の費用の一部は文部省がん特別研究費によった. あわせて感謝する.