

· 论 文 ·

N-取代-3-羰基-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾- 17 β -酰胺化合物的合成

郑锦鸿 徐 芳 廖清江

(中国药科大学计划生育药物研究中心, 南京 210009)

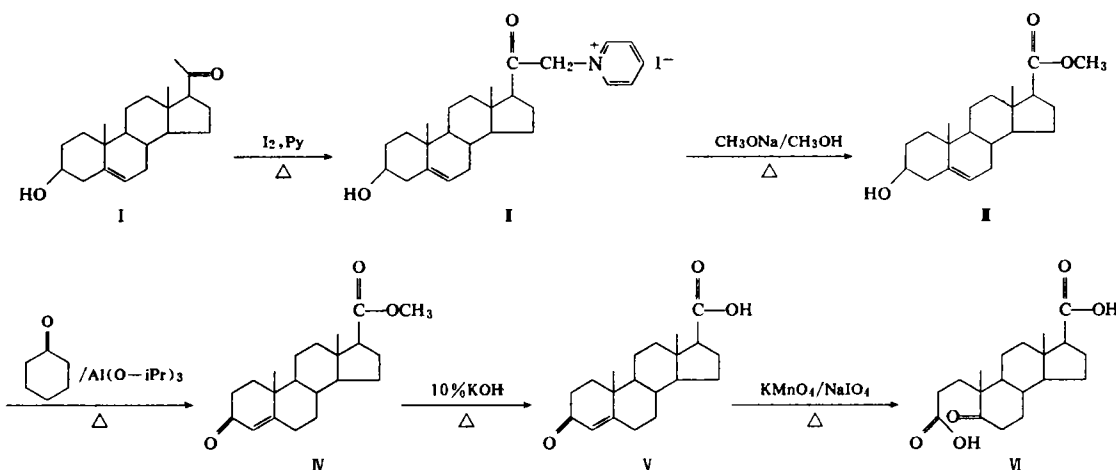
摘 要 为研究开发新的 5 α -还原酶抑制剂, 以 3 β -羟基-5-烯-孕甾-20-酮(I)为原料, 经 7 步反应合成了 3-羰基-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-17 β -羧酸(VII), 再经酰氯法或硫代羧酸酯法合成了 10 个新的 *N*-取代-3-羰基-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-17 β -酰胺化合物。

关键词 5 α -还原酶抑制剂; 4-氮杂甾体

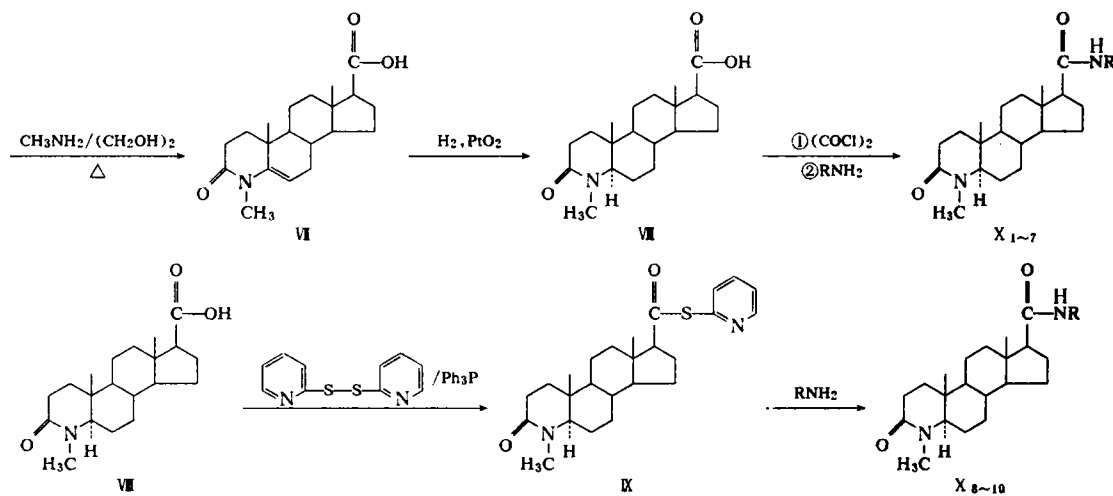
前列腺良性增生症(BPH)是常见男性老年病, 也是导致男性排尿困难最常见的病因。随着研究工作的深入, 发现前列腺的生长发育需由二氢睾酮(DHT), 而不是睾酮维持。Wilson 的这种 DHT 学说^[1]认为 DHT 含量升高引起了 BPH, 5 α -还原酶抑制剂可抑制睾酮转化为 DHT, 从而降低体内 DHT 水平以达到治疗 BPH 的作用。Merck & Co 研制成功了治疗 BPH 的 5 α -还原酶抑制剂 finasteride(Proscar, MK-906), 1992 年上市。此外,

化合物 4-MA 在体外试验中也显示了很强的抑制 5 α -还原酶的活性^[2]。

为了研究开发新的 5 α -还原酶抑制剂, 我们参考文献方法^[2,3]从孕烯醇酮(I)开始经 7 步反应合成了 3-羰基-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-17 β -羧酸(VII), 再经酰氯法或硫代羧酸酯法将化合物(VII)的 17 β -羧酸结构改造成 *N*-取代酰胺, 制得尚未见文献报道的化合物(X_{1~10}), 它们的结构均经元素分析, 红外、核磁共振和质谱确证。



收稿日期 1994-04-13

Tab 1. Structure of compounds X₁₋₁₀

Compd.	R	Yield, %	Description	mp, °C
X ₁		60	white crystal	>250
X ₂		60	yellow crystal	>250
X ₃		20	white crystal	>250
X ₄		40	yellow crystal	>250
X ₅		60	white crystal	>250
X ₆		20	white crystal	>250
X ₇		60	white crystal	>250
X ₈		70	white crystal	192~194
X ₉		75	white crystal	195~197
X ₁₀		75	white crystal	208~210

实验部分

熔点用 b 型管法测定, 温度计未校正。红外光谱仪为 PERKIN-ELMER 983 型。核磁共振仪为 JEOL FX-90Q, TMS 内标。质谱仪为 Nicolet FTMS-2000 型。元素分析仪为 CARLO-ERBA 1106 型。

化合物 (I), (II), (IV), (V) 按文献[2]制备。
3β-羟基-20-羧基-5-孕甾烯-21-吡啶鎓碘化物 (I) 收率 98.3%。mp 218~200 °C (Lit. mp 228~230 °C)。

3β-羟基-5-雄甾烯-17β-羧酸甲酯 (II) 收率 91%。mp 173~177 °C (Lit. mp 173~176 °C)。

3-羧基-4-雄甾烯-17β-羧酸甲酯 (IV) 收率 74.6%。mp 128~131 °C (Lit. mp 128~130 °C)。

3-羧基-4-雄甾烯-17β-羧酸 (V) 收率 96.4%。mp 245~256 °C (Lit. mp 245~248 °C)。

5-羧基-17β-羧基-A-失碳-3,5-开裂-雄甾-3-酸 (VI) 按文献[3]制备。收率 66%。mp 197~199 °C (Lit. mp 189~192 °C)。

3-羧基-4-甲基-4-氮杂-5-雄甾烯-17β-羧酸 (VII) 在绝对无水乙醇 10 ml 中加入金属钠 0.60 g (26 mmol), 待钠消失后, 水浴下加入甲胺盐酸盐 1.76 g (26

mmol), 搅拌 4 h 后, 滤去生成的氯化钠。加入乙二醇 15 ml, 化合物 VI 1.0 g (2.97 mmol), 缓慢升温至 180℃ 反应 8 h。冷却至室温, 加 H₂O 50 ml, 析出固体, 抽滤, 水洗。干燥得白色粉末状固体 VII 1.05 g, DMF 重结晶得白色晶体 0.65 g, 收率 66.9%, mp > 250℃。Anal C₂₆H₃₃N₃O₃ = 331.437, C 72.32, H 8.83, N 4.58 (Req C 72.47, H 8.82, N 4.23); IR (KBr) ν 2960, 1720, 1610 cm⁻¹; ¹HNMR (d₆-DMSO) δ 0.67 (s, 3H, C₁₃-CH₃), 0.99 (s, 3H, C₁₀-CH₃), 3.00 (s, 3H, *N*-CH₃), 5.01~5.05 (m, 1H, C₆-H); MS (FAB) m/z 332 (M+1)。

3-羰基-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-17 β -羧酸 (VIII) 乙酸 25 ml, 化合物 VII 2.0 g (6.03 mmol), PtO₂ 0.2 g, 在 70~80℃ 进行常压催化氢化, 反应 6~8 h, 滤去催化剂, 减压蒸去乙酸, 残留固体水洗至中性, 干燥, 得白色粉末状固体 VIII 1.95 g, 收率 97.5%, mp > 250℃。Anal C₂₆H₃₁N₃O₃ = 333.457, C 71.85, H 9.48, N 4.17 (Req C 72.03, H 9.73, N 4.20); IR (KBr) ν 2937, 1714, 1602 cm⁻¹; ¹HNMR (d₆-DMSO) δ 0.66 (s, 3H, C₁₃-CH₃), 0.831 (s, 3H, C₁₀-CH₃), 2.82 (s, 3H, *N*-CH₃); MS (FAB) m/z 334 (M+1)。

N-取代-3-羰基-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-17 β -酰胺化合物 (X_{1~7}) 制备通法 在无水甲苯 1.5 ml, 化合物 VIII 100 mg (0.3 mmol) 中, 搅拌下滴加草酰氯 0.24 ml, 室温搅拌 20 min, 减压蒸干溶剂, 残渣加入无水四氢呋喃 1.5 ml 溶解, 滴加相应有机胺化合物 1.5 mmol 溶于无水四氢呋喃 2 ml 的溶液, 加毕, 室温反应 1 h, 倒入水中, 用 CH₂Cl₂ 10 ml×3 提取, 合并有机溶剂, 用 2 mol/L HCl 溶液和饱和氯化钠溶液依次洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸去溶剂, 残留物用乙酸乙酯重结晶。


N-(4-氟-苯基)-3-羰基-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-17 β -酰胺 (X₁) Anal C₂₆H₃₃ClN₃O₂ · H₂O = 461.114, C 67.72, H 7.95, N 6.22 (Req C 67.72, H 8.09, N 6.08); IR (KBr) ν 3280, 2940, 1680, 1600, 1520, 830 cm⁻¹; ¹HNMR (CDCl₃) δ 0.76 (s, 3H, C₁₃-CH₃), 0.89 (s, 3H, C₁₀-CH₃), 2.93 (s, 3H, *N*-CH₃), 7.19~7.53 (m, 4H, Ar-H); MS (EI) m/z 444 (M+2), 442 (M⁺), 316, 288, 127 (100%)。



N-(4-溴-苯基)-3-羰基-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-17 β -酰胺 (X₂) Anal C₂₆H₃₃BrN₃O₂ = 487.55, C 63.57, H 7.22, N 5.61 (Req C 64.05, H 7.24, N 5.75); IR (KBr) ν 3295, 2936, 1682, 1611, 1513, 822 cm⁻¹; ¹HNMR (CDCl₃) δ 0.75 (s, 3H, C₁₃-CH₃), 0.89 (s, 3H, C₁₀-CH₃), 2.92 (s, 3H, *N*-CH₃), 7.41 (s, 4H, Ar-H); MS (EI) m/z 488 (M+2), 486 (M⁺), 316, 288, 173



(100%), 171 (100%)。

N-(3,4-二氯-苯基)-3-羰基-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-17 β -酰胺 (X₃) Anal C₂₆H₃₄Cl₂N₃O₂ · H₂O = 477.46, C 65.08, H 7.11, N 5.88 (Req C 65.40, H 7.18, N 5.87); IR (KBr) ν 3235, 2920, 1680, 1620, 1580, 820 cm⁻¹; ¹HNMR (CDCl₃) δ 0.75 (s, 3H, C₁₃-CH₃), 2.93 (s, 3H, *N*-CH₃), 7.34~7.36 (m, 3H, Ar-H), 7.75 (s, 1H, NH); MS (EI) m/z 478 (M+2), 476 (M⁺), 316, 288 (100%)。

N-(4-硝基-苯基)-3-羰基-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-17 β -酰胺 (X₄) Anal C₂₆H₃₃N₃O₄ = 453.56, C 68.84, H 7.81, N 9.18 (Req C 68.85, H 7.78, N 9.26); IR (KBr) ν 3280, 2930, 1690, 1610, 1510, 850 cm⁻¹; ¹HNMR (CDCl₃ + d₆-DMSO) δ 0.76 (s, 3H, C₁₃-CH₃), 0.89 (s, 3H, C₁₀-CH₃), 2.92 (s, 3H, *N*-CH₃), 7.78~8.20 (AA'/BB' 型, 4H, Ar-H), 9.22 (s, 1H, NH); MS (EI) m/z 453 (M⁺), 316, 288 (100%)。

N-(3-吡啶)-3-羰基-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-17 β -酰胺 (X₅) Anal C₂₅H₃₅N₃O₂ = 409.55, C 73.11, H 8.74, N 10.16 (Req C 73.31, H 8.61, N 10.26); IR (KBr) ν 3240, 2930, 1680, 1620, 1530, 800, 700 cm⁻¹; ¹HNMR (CDCl₃ + d₆-DMSO) δ 0.77 (s, 3H, C₁₃-CH₃), 0.90 (s, 3H, C₁₀-CH₃), 2.92 (s, 3H, *N*-CH₃), 7.16~7.26 (m, 1H, , 8.15~8.25 (m, 2H,

NH, , 8.74 (s, 2H, ); MS (EI) m/z 409 (M⁺), 316, 288 (100%)。

N-(4-吡啶)-3-羰基-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-17 β -酰胺 (X₆) Anal C₂₅H₃₅N₃O₂ · $\frac{1}{2}$ H₂O = 418.56, C 71.89, H 8.53, N 10.08 (Req C 71.75, H 8.55, N 10.04); IR (KBr) ν 3250, 2930, 1695, 1620, 1595, 825 cm⁻¹; ¹HNMR (CDCl₃) δ 0.77 (s, 3H, C₁₃-CH₃), 0.89 (s, 3H, C₁₀-CH₃), 2.93 (s, 3H, *N*-CH₃), 7.47~7.58 (m, 3H, , NH), 8.42~8.50 (m, 2H, ); MS (EI) m/z 409 (M⁺), 288, 95 (100%)。

N-(4-乙氧甲酰基-苯基)-3-羰基-4-甲基-4-氮杂-5 α -雄甾-17 β -酰胺 (X₇) Anal C₂₉H₄₀N₃O₄ = 480.63, C 72.43, H 8.29, N 5.57 (Req C 72.47, H 8.39, N 5.83); IR (KBr) ν 3250, 2930, 1710, 1690, 1640, 1620, 1600, 1520, 860, 780 cm⁻¹; ¹HNMR (CDCl₃) δ

0.78(s, 3H, C₁₃-CH₃), 0.89(s, 3H, C₁₀-CH₃), 1.37

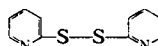
(t, 3H, OCH₂-C-H), 2.60(s, 3H, N-CH₃), 4.31~

H


4.39(q, 2H, O-C-CH₃), 7.07~7.41(m, 4H, Ar-

H


H), 7.94(m, 1H, NH); MS(EI) *m/z* 480(M⁺), 316, 288, 165(100%)。

3-羰基-4-甲基-4-氮杂-5α-雄甾-17β-硫代羧酸-2'-吡啶酯(IX) 甲苯 5 ml, 化合物 VIII 500 mg(1.5 mmol), Ph₃P 7.81 mg(3 mmol),  660 mg(3 mmol), 室温搅拌 6 h, 柱层析分离得白色粉末状固体 IX 0.4 g, 收率 62.6%, mp 208~210°C(dec)(Lit. 207~209°C)。


N-取代-3-羰基-4-甲基-4-氮杂-5α-雄甾-17β-酰胺(X₈₋₁₀)制备通法 无水四氢呋喃 2 ml, 化合物 IX 100 mg(0.23 mmol), 相应有机胺化合物 0.5 mmol, 室温搅拌反应完全后, 加入 CH₂Cl₂ 15 ml, 用 2 mol/L HCl 溶液和饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸干溶剂, 残留物用乙酸乙酯重结晶。


N-[2-(3,4-二甲氧基)苯基]乙基-3-羰基-4-甲基-4-氮杂-5α-雄甾-17β-酰胺(X₈) Anal C₃₀H₄₄N₂O₄ = 496.67, C 72.41, H 8.68, N 5.54(Req C 72.54, H 8.93, N 5.64); IR(KBr) ν 3400, 2920, 1660, 1620, 1590, 1510, 880, 820 cm⁻¹; ¹HNMR(CDCl₃) δ 0.67(s, 3H, C₁₃-CH₃), 0.88(s, 3H, C₁₀-CH₃), 2.61(t, 2H, CH₂Ar), 2.91(s, 3H, N-CH₃), 3.65(m, 2H, , 3.85(s, 6H, 2×OCH₃), 5.20(br, 1H, NH), 6.73~6.77(m, 3H, Ar-H); MS(FAB) *m/z* 496(M⁺), 288, 164(100%)。

N-[2-(3,4-二甲氧基)苯基]乙基-3-羰基-4-甲基-4-氮杂-5α-雄甾-17β-酰胺(X₉) Anal C₂₉H₄₀N₂O₄ = 480.63, C 72.21, H 8.44, N 5.69(Req C 72.54, H 8.93, N 5.64); IR(KBr) ν 3360, 3250, 2950, 1650, 1630, 1530, 1500, 1240, 1220, 1030, 930, 820 cm⁻¹; ¹HNMR(CDCl₃) δ 0.67(s, 3H, C₁₃-CH₃), 0.88(s, 3H, C₁₀-CH₃), 2.72(t, 2H, CH₂Ar), 2.91(s, 3H, N-

CH₃), 3.50(m, 2H, , 5.15(br, 1H, NH), 5.90(s, 2H, O-CH₂-O), 6.65~6.69(m, 3H, Ar-H); MS(FAB) *m/z* 480(M⁺), 288, 148(100%)。

N-[1-甲基-2-(2,6-二甲氧基)苯氧基]乙基-3-羰基-4-甲基-4-氮杂-5α-雄甾-17β-酰胺(X₁₀) Anal C₃₁H₄₆N₂O₅ = 494.70, C 75.01, H 9.64, N 5.60(Req C 75.26, H 9.37, N 5.66); IR(KBr) ν 3320, 2920, 1660, 1630, 1510, 1200, 760 cm⁻¹; ¹HNMR(CDCl₃) δ 0.745(s, 3H, C₁₃-CH₃), 0.89(s, 3H, C₁₀-CH₃), 1.40

(d, 3H, HN-CH-, 2.25(s, 6H, 2×Ar-

CH₃), 3.00(s, 3H, N-CH₃), 3.76(d, 2H, CH₂OAr), 4.32(m, 1H, HNCH), 5.20(br, 1H, NH), 6.94~6.96(m, 3H, Ar-H); MS(FAB) *m/z* 479(M-CH₃), 373(M-O-, 100%), 288。

参考文献

- 1 Wilson JD. The pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *Am J Med*, 1980, 68:745
- 2 Rasmusson GH, Reynolds GF, Utne T, et al. Azasteroids: as inhibitors of rat prostatic 5α-reductase. *J Med Chem*, 1984, 27:1690
- 3 Rasmusson GH, Reynolds GF, Steinberg NG, et al. Azasteroids: structure-activity relationships for inhibition of 5α-reductase and androgen receptor binding. *J Med Chem*, 1986, 29:2298

Synthesis of *N*-Substitued-4-Methyl-3-Oxo-4-Aza-5α-Androstane-17β-Carboxamide Compounds

Zheng Jinhong, Xu Fang, Liao Qingjiang

Research Center of Drugs for Family Planning, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009

Abstract In an effort to search and develop 5α-reductase inhibitors, 10 novel *N*-substitued-4-methyl-3-oxo-4-aza-5α-androstane-carboxamide compounds were prepared through acid chloride or thiopyridyl ester procedure from 4-methyl-3-oxo-4-aza-5α-androstane-17-carboxylic acid which was synthesized from pregnenolone(I) via seven-step-process.

Key words 5α-reductase inhibitors; 4-azasteroids