

## • 论 文 •

# N-取代-3-羰基-4-甲基-4-氮杂-5 $\alpha$ -雄甾-17 $\beta$ -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)

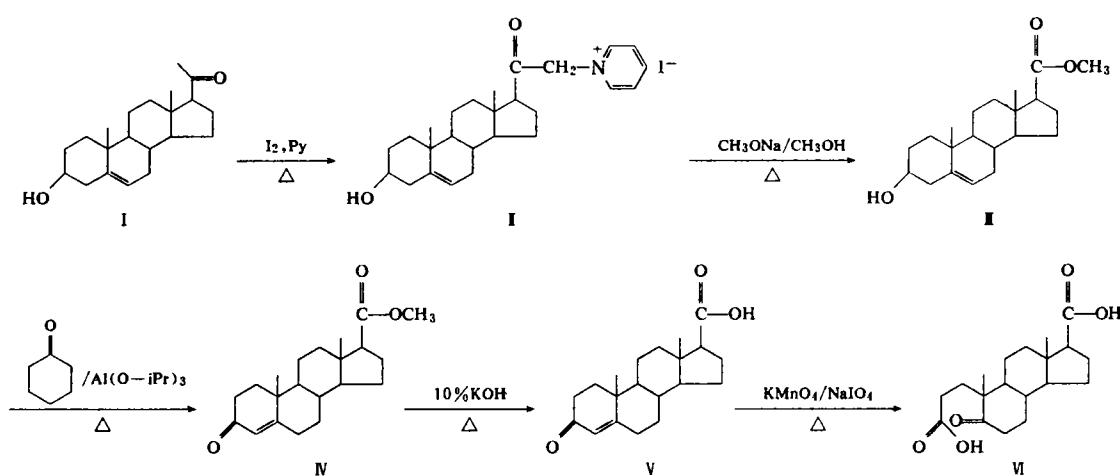
**摘要** 为研究开发新的5 $\alpha$ -还原酶抑制剂, 以3 $\beta$ -羟基-5-烯-孕甾-20-酮(I)为原料, 经7步反应合成了3-羰基-4-甲基-4-氮杂-5 $\alpha$ -雄甾-17 $\beta$ -羧酸(VII), 再经酰氯法或硫代羧酸酯法合成了10个新的N-取代-3-羰基-4-甲基-4-氮杂-5 $\alpha$ -雄甾-17 $\beta$ -酰胺化合物。

**关键词** 5 $\alpha$ -还原酶抑制剂; 4-氮杂甾体

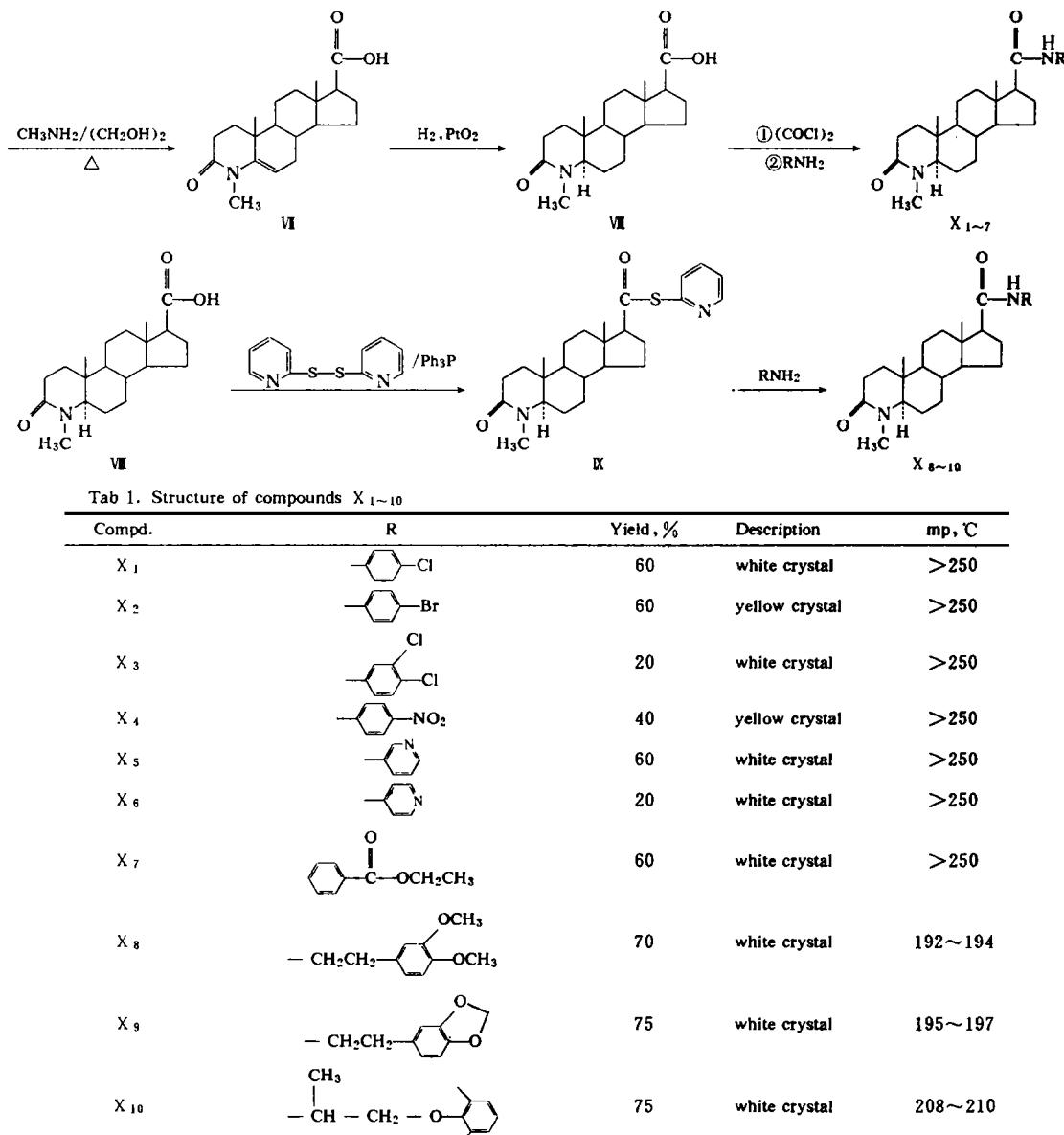
前列腺良性增生症(BPH)是常见男性老年病, 也是导致男性排尿困难最常见的病因。随着研究工作的深入, 发现前列腺的生长发育需由二氢睾丸酮(DHT), 而不是睾丸酮维持。Wilson的这种DHT学说<sup>[1]</sup>认为DHT含量升高引起了BPH, 5 $\alpha$ -还原酶抑制剂可抑制睾丸酮转化为DHT, 从而降低体内DHT水平以达到治疗BPH的作用。Merck & Co研制成功了治疗BPH的5 $\alpha$ -还原酶抑制剂finasteride(Proscar, MK-906), 1992年上市。此外,

化合物4-MA在体外试验中也显示了很强的抑制5 $\alpha$ -还原酶的活性<sup>[2]</sup>。

为了研究开发新的5 $\alpha$ -还原酶抑制剂, 我们参考文献方法<sup>[2,3]</sup>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 $\alpha$ -雄甾-17 $\beta$ -羧酸(VII), 再经酰氯法或硫代羧酸酯法将化合物(VII)的17 $\beta$ -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<sub>1~10</sub>), 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



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

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

5-羰基-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-羰基-4-甲基-4-氨基-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 H<sub>2</sub>O 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 C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub> = 331.437, C 72.32, H 8.83, N 4.58 (Req C 72.47, H 8.82, N 4.23); IR (KBr)  $\nu$  2960, 1720, 1610 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>HNMR (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  0.67 (s, 3H, C<sub>13</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.99 (s, 3H, C<sub>10</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.00 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 5.01~5.05 (m, 1H, C<sub>6</sub>-H); MS (FAB) *m/z* 332 (M+1)。

**3-羰基-4-甲基-4-氮杂-5*a*-雄甾-17*B*-羧酸 (VII)** 乙酸 25 ml, 化合物 VII 2.0 g (6.03 mmol), PtO<sub>2</sub> 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 VII 1.95 g, 收率 97.5%, mp > 250℃。Anal C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>3</sub> = 333.457, C 71.85, H 9.48, N 4.17 (Req C 72.03, H 9.73, N 4.20); IR (KBr)  $\nu$  2937, 1714, 1602 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>HNMR (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  0.66 (s, 3H, C<sub>13</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.831 (s, 3H, C<sub>10</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.82 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); MS (FAB) *m/z* 334 (M+1)。

**N-取代-3-羰基-4-甲基-4-氮杂-5*a*-雄甾-17*B*-酰胺化合物 (X<sub>1~7</sub>) 制备通法** 在无水甲苯 1.5 ml, 化合物 VII 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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 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-氯-苯基)-3-羰基-4-甲基-4-氮杂-5*a*-雄甾-17*B*-酰胺 (X<sub>1</sub>)** Anal C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>O = 461.114, C 67.72, H 7.95, N 6.22 (Req C 67.72, H 8.09, N 6.08); IR (KBr)  $\nu$  3280, 2940, 1680, 1600, 1520, 830 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.76 (s, 3H, C<sub>13</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.89 (s, 3H, C<sub>10</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.93 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 7.19~7.53 (m, 4H, Ar-H); MS (EI) *m/z* 444 (M+2), 442 (M<sup>+</sup>), 316, 288, 127 (100%)。

**N-(4-溴-苯基)-3-羰基-4-甲基-4-氮杂-5*a*-雄甾-17*B*-酰胺 (X<sub>2</sub>)** Anal C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> = 487.55, C 63.57, H 7.22, N 5.61 (Req C 64.05, H 7.24, N 5.75); IR (KBr)  $\nu$  3295, 2936, 1682, 1611, 1513, 822 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.75 (s, 3H, C<sub>13</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.89 (s, 3H, C<sub>10</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.92 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 7.41 (s, 4H, Ar-H); MS (EI) *m/z* 488 (M+2), 486 (M<sup>+</sup>), 316, 288, 173

(100%), 171 (100%)。

**N-(3,4-二氯-苯基)-3-羰基-4-甲基-4-氮杂-5*a*-雄甾-17*B*-酰胺 (X<sub>3</sub>)** Anal C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>O = 477.46, C 65.08, H 7.11, N 5.88 (Req C 65.40, H 7.18, N 5.87); IR (KBr)  $\nu$  3235, 2920, 1680, 1620, 1580, 820 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.75 (s, 3H, C<sub>13</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.93 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 7.34~7.36 (m, 3H, Ar-H), 7.75 (s, 1H, NH); MS (EI) *m/z* 478 (M+2), 476 (M<sup>+</sup>), 316, 288 (100%)。

**N-(4-硝基-苯基)-3-羰基-4-甲基-4-氮杂-5*a*-雄甾-17*B*-酰胺 (X<sub>4</sub>)** Anal C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> = 453.56, C 68.84, H 7.81, N 9.18 (Req C 68.85, H 7.78, N 9.26); IR (KBr)  $\nu$  3280, 2930, 1690, 1610, 1510, 850 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub> + d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  0.76 (s, 3H, C<sub>13</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.89 (s, 3H, C<sub>10</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.92 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 7.78~8.20 (AA'BB'型, 4H, Ar-H), 9.22 (s, 1H, NH); MS (EI) *m/z* 453 (M<sup>+</sup>), 316, 288 (100%)。

**N-(3-吡啶)-3-羰基-4-甲基-4-氮杂-5*a*-雄甾-17*B*-酰胺 (X<sub>5</sub>)** Anal C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> = 409.55, C 73.11, H 8.74, N 10.16 (Req C 73.31, H 8.61, N 10.26); IR (KBr)  $\nu$  3240, 2930, 1680, 1620, 1530, 800, 700 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub> + d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  0.77 (s, 3H, C<sub>13</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.90 (s, 3H, C<sub>10</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.92 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 7.16~7.26 (m, 1H, , H), 8.15~8.25 (m, 2H,

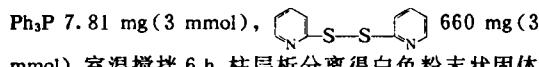
 H  
NH,  H ); MS (EI) *m/z* 409 (M<sup>+</sup>), 316, 288 (100%)。

**N-(4-吡啶)-3-羰基-4-甲基-4-氮杂-5*a*-雄甾-17*B*-酰胺 (X<sub>6</sub>)** Anal C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> ·  $\frac{1}{2}$ H<sub>2</sub>O = 418.56, C 71.89, H 8.53, N 10.08 (Req C 71.75, H 8.55, N 10.04); IR (KBr)  $\nu$  3250, 2930, 1695, 1620, 1595, 825 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.77 (s, 3H, C<sub>13</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.89 (s, 3H, C<sub>10</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.93 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 7.47~7.58

(m, 3H, , NH), 8.42~8.50 (m, 2H,  H ); MS (EI) *m/z* 409 (M<sup>+</sup>), 288, 95 (100%)。

**N-(4-乙氨基-苯基)-3-羰基-4-甲基-4-氮杂-5*a*-雄甾-17*B*-酰胺 (X<sub>7</sub>)** Anal C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> = 480.63, C 72.43, H 8.29, N 5.57 (Req C 72.47, H 8.39, N 5.83); IR (KBr)  $\nu$  3250, 2930, 1710, 1690, 1640, 1620, 1600, 1520, 860, 780 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$

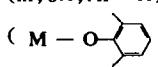
0.78(s, 3H, C<sub>13</sub>—CH<sub>3</sub>), 0.89(s, 3H, C<sub>10</sub>—CH<sub>3</sub>), 1.37(t, 3H, OCH<sub>2</sub>—C—H), 2.60(s, 3H, N—CH<sub>3</sub>), 4.31~4.39(q, 2H, O—C—CH<sub>3</sub>), 7.07~7.41(m, 4H, Ar—H), 7.94(m, 1H, NH); MS(EI) *m/z* 480(M<sup>+</sup>), 316, 288, 165(100%)。

**3-羧基-4-甲基-4-氨基-5α-雄甾-17β-硫代羧酸-2'-吡啶酯(IX)** 甲苯 5 ml, 化合物VII 500 mg(1.5 mmol), Ph<sub>3</sub>P 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-羧基-4-甲基-4-氨基-5α-雄甾-17β-酰胺(X<sub>8~10</sub>)制备通法** 无水四氯呋喃 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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 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-羧基-4-甲基-4-氨基-5α-雄甾-17β-酰胺(X<sub>8</sub>)** Anal C<sub>29</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> = 496.67, C 72.41, H 8.68, N 5.54 (Req C 72.54, H 8.93, N 5.64); IR(KBr)  $\nu$  3400, 2920, 1660, 1620, 1590, 1510, 880, 820 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.67(s, 3H, C<sub>13</sub>—CH<sub>3</sub>), 0.88(s, 3H, C<sub>10</sub>—CH<sub>3</sub>), 2.61(t, 2H, CH<sub>2</sub>Ar), 2.91(s, 3H, N—CH<sub>3</sub>), 3.65(m, 2H, O—C—H), 3.85(s, 6H, 2×OCH<sub>3</sub>), 5.20(br, 1H, NH), 6.73~6.77(m, 3H, Ar—H); MS(FAB) *m/z* 496(M<sup>+</sup>), 288, 164(100%)。

**N-[2-(3,4-次甲二氨基)苯基]乙基-3-羧基-4-甲基-4-氨基-5α-雄甾-17β-酰胺(X<sub>9</sub>)** Anal C<sub>29</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> = 480.63, C 72.21, H 8.44, N 5.69 (Req C 72.54, H 8.93, N 5.64); IR(KBr)  $\nu$  3360, 3250, 2950, 1650, 1630, 1530, 1500, 1240, 1220, 1030, 930, 820 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.67(s, 3H, C<sub>13</sub>—CH<sub>3</sub>), 0.88(s, 3H, C<sub>10</sub>—CH<sub>3</sub>), 2.72(t, 2H, CH<sub>2</sub>Ar), 2.91(s, 3H, N—CH<sub>3</sub>), 3.50(m, 2H, C—NCH<sub>2</sub>), 5.15(br, 1H, NH), 5.90(s, 2H, O—CH<sub>2</sub>—O), 6.65~6.69(m, 3H, Ar—H); MS(FAB) *m/z* 480(M<sup>+</sup>), 288, 148(100%)。

**N-[1-甲基-2-(2,6-二甲基)苯氨基]乙基-3-羧基-4-甲基-4-氨基-5α-雄甾-17β-酰胺(X<sub>10</sub>)** Anal C<sub>31</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> = 494.70, C 75.01, H 9.64, N 5.60 (Req C 75.26, H 9.37, N 5.66); IR(KBr)  $\nu$  3320, 2920, 1660, 1630, 1510, 1200, 760 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.745(s, 3H, C<sub>13</sub>—CH<sub>3</sub>), 0.89(s, 3H, C<sub>10</sub>—CH<sub>3</sub>), 1.40(d, 3H, HN—CH—C—H), 2.25(s, 6H, 2×Ar—CH<sub>3</sub>), 3.00(s, 3H, N—CH<sub>3</sub>), 3.76(d, 2H, CH<sub>2</sub>OAr), 4.32(m, 1H, HNCH), 5.20(br, 1H, NH), 6.94~6.96(m, 3H, Ar—H); MS(FAB) *m/z* 479(M—CH<sub>3</sub>), 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 Rasmussen GH, Reynolds GF, Utne T, et al. Azasteroids: as inhibitors of rat prostatic 5α-reductase. *J Med Chem*, 1984, **27**:1690
- 3 Rasmussen 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*-Substituted-4-Methyl-3-Oxo-4-Aza-5α-Androstan-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*-substituted-4-methyl-3-oxo-4-aza-5α-androstan-carboxamide compounds were prepared through acid chloride or thiopyridyl ester procedure from 4-methyl-3-oxo-4-aza-5α-androstan-17-carboxylic acid which was synthesized from pregnenolone(I) via seven-step-process.

**Key words** 5α-reductase inhibitors; 4-azasteroids