维普资讯 http://www.cqvip.com

药物合成路线图解

文章编号:1001-8255(2001)05-0236-03

非那雄胺合成路线图解

Graphical Synthetic Routes of Finasteride

李效军, 陈立功*, 方 芳, 王晓季

(天津大学化工学院,天津 300072)

LI Xiao-Jun, CHEN Li-Gong*, FANG Fang, WANG Xiao-Ji

(*School of Chemical Engineering, Tianjing University, Tianjin 300072*)

中图分类号:R979.9　　文献标识码:B

非那雄胺(非那甾胺,finasteride, MK-906,**1**)化学名为 *N*-叔丁基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-1-烯-17β-酰胺,其 5 mg 片剂由 Merck & Co. 以商品名 Proscar(保列治)于 1992 年首次在英国上市。由于它对 5α 还原酶具有良好的抑制作用,故应用于良性前列腺增生的临床治疗[1~4]。1997 年 12 月,其 1 mg 片剂被美国 FDA 批准用于治疗男性型脱发症[5,6],商品名为 Propecia,已先后在墨西哥、新西兰及美国等国上市。用于防治前列腺癌的研究正在进行[7]。

在早期的文献中,以孕烯醇酮为初始原料合成 **1** 一般须经过十步化学反应,见图 1。

路线(1):孕烯醇酮(**2**)经碘化、季铵化、醇解、Oppenauer 氧化得到 3-氧代-4-雄甾烯-17β-甲酸甲酯(**5**)[1],**5** 水解生成 3-氧代-4-雄甾烯-17β-甲酸(**6**)[1],氧化切断 4 位双键后氨解[2~4],得到 3-氧代-4-氮杂-5-雄甾烯-17β-甲酸(**8**)[2~4]。再以醋酸为介质,铂催化选择性加氢,得到 3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾烷-17β-甲酸(**9**)[2~4]。为使后续的酰胺化反应更容易进行,先用 2,2′-二硫吡啶对 **9** 进行酯化,生成 3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾烷-17β-甲硫羟酸(2-吡啶基)酯(**10**)[2~4]。再于 THF 中与叔丁胺进行酰胺化反应,得到 *N*-叔丁基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾烷-17β-甲酰胺(**11**)[2~4]。最后用苯亚硒酸酐氧化脱去 1,2 位的氢得到 **1**[2~4]。

路线(2):即图示 **5**→**12**→**13**→**14**→**15**→**1** 的过程,先以合成 **9** 类似的方法或由 **9** 酯化合成 **14**,再经 Δ^1 脱氢、水解、酯化、酰胺化,得到 **1**[2~4]。

近期的文献[8~11]对路线(2)进行了一些改进,有些避免了昂贵的 2,2′-二硫吡啶的使用,有些还减少了反应步骤。

如 **16**→→**1** 的过程可由 **16** 先与二氯亚砜在催化量 DMF 的存在下进行酰氯化,再与叔丁胺反应制得 **1**[8]。DMF 的存在抑制了 A 环 4 位 *N* 上可能发生的副反应,并避免了 2,2′-二硫吡啶的使用。

脱氢时可采用 DDQ 与 *N*,*N*-二(三甲硅基)三氟乙酰胺(BSTFA)的反应产物作为脱氢试剂[9]。

另一重大改进是在得到 3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-1-烯-17β-甲酸甲酯(**15**)后,在乙基溴化镁的存在下,与叔丁胺反应制得 **1**[10]。这是经典的 Bodroux 反应[11]应用的又一实例。

此外,中国药科大学廖清江等对 **1** 及其类似物的合成也做了大量的研究工作[12,13],并在降低合成成本方面取得了进展,如以溴仿反应取代吡啶的季铵盐反应[14];以及先制备 17β-酰胺,再改造 A 环[15],这一颇具启发性的方法可概括为路线(3)。

路线(3):在得到化合物 **6** 之后,先把 17 位的羟基转化为酰胺,再改造 A 环,A-4 位引入氮杂原子制得 *N*-叔丁基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾烷-17β-甲酰胺(**21**)后,再以苯亚硒酸酐脱氢制得 **1**[15]。由于把使用昂贵原料的脱氢反应放在最后一步,使得合成成本显著降低。

本图解文献查阅截止至 CA1996 年 126 卷;Delphion Intellectual Property Network 2000-09;NIH 期刊数据库 MedLine 2000-10。

收稿日期:2000-11-13

作者简介:李效军(1967),男,博士,制药工程专业。

Tel:022-27406314

E-mail: Dr. Lee@eyou.com

维普资讯 http://www.cqvip.com

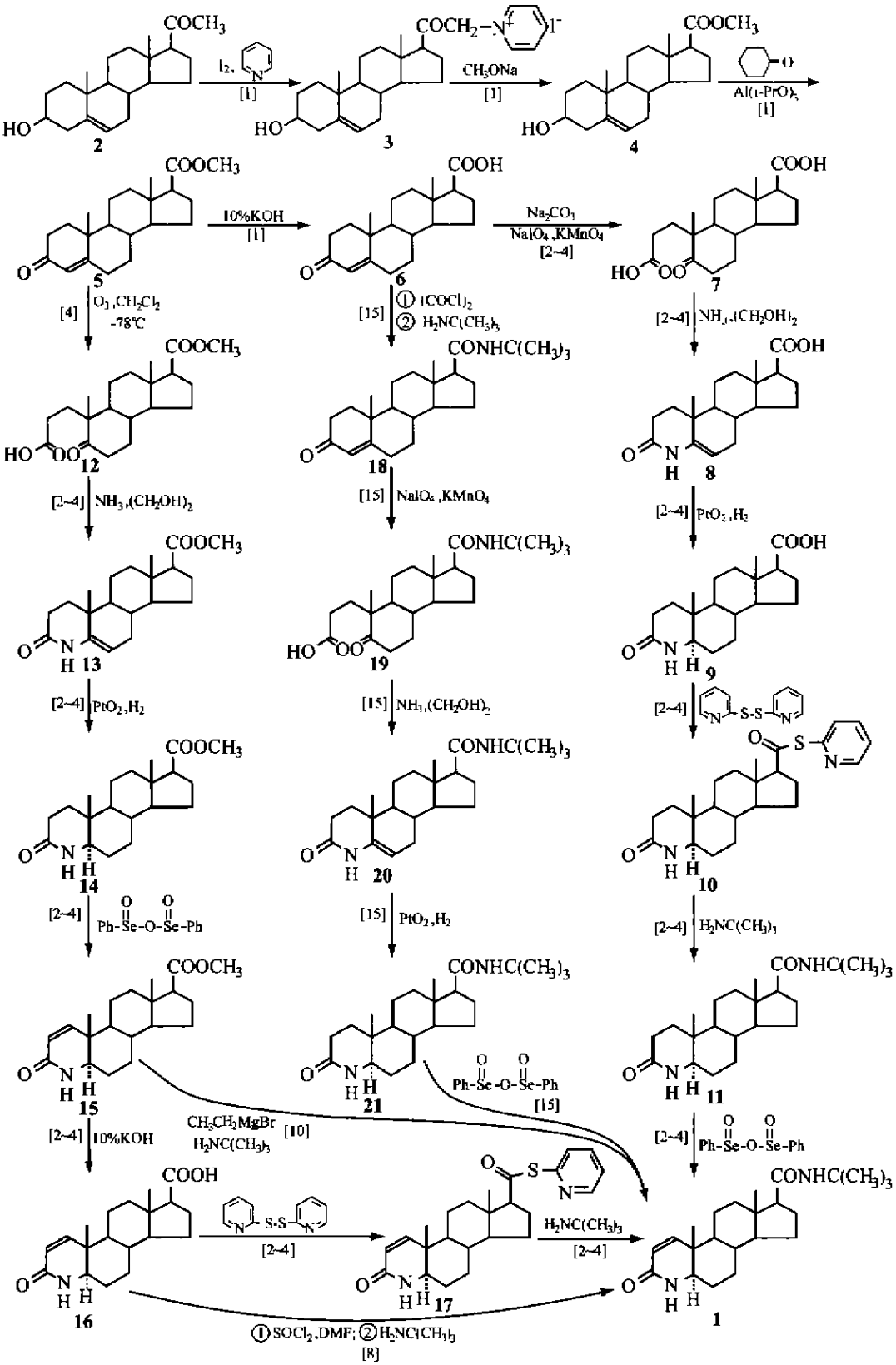

图 1 1 合成路线图解

维普资讯 http://www.cqvip.com

参考文献：

[1] Rasmusson GH, Reynold GF, Utne T, *et al*. Azasteroids as inhibitors of rat prostatic 5α-reductase [J]. J Med Chem, 1984, **27**:1690-1701.

[2] Rasmusson GH, Reynold GF, Utne T, *et al*. Azasteroids: structure-activity relationships for inhibition of 5α-reductase and androgen receptor binding [J]. J Med Chem, 1986, **29**:2298-2315.

[3] Rasmusson GH, Reynold GF. 17β-Substituted-4-azasteroids-5α-androstenones and their use as 5α-reductase inhibitors [P]. EP: 0155096, 1985-09-18. (CA 1985, **105**:60814q)

[4] Rasmusson GH, Johnston DBR. 4-Azasteroids-17β-substituted-5α-androstan-3-one-reductase inhibitors [P]. US: 4377584, 1983-03-22. (CA 1983, **93**: 47003p)

[5] Heinzl S. Androgenetic alopecia: finasteride treated hair loss [J]. Med Monatsschr Pharm, 1999, **22** (4):124-127.

[6] Tosti A, Piraccini BM. Finasteride and the hair cycle [J]. J Am Acad Dermatol, 2000, **42** (5 Pt 1):848-849.

[7] Coltman CA Jr, Thompson IM Jr, Feigl P. Prostate cancer prevention trial (PCPT) update [J]. Eur Urol, 1999, **35**(5-6):544-547.

[8] Durham RD, Millar A. Method for preparing finasteride [P]. US: 5670643, 1997-09-23. (CA 1997, **127**:262907n)

[9] Apurba B. Dehydrogenation process and intermediates [P]. EP: 298652, 1995-01-18. (CA 1995, **110**: 213174m)

[10] Dolling UH, McCauley JA, Varsolona RJ. New method of preparation of finasteride [P]. EP: 655458, 1999-03-03. (CA 1996, **121**:157962e)

[11] Bassett HL, Thomas CR. The Bodroux reaction [J]. J Chem Soc, 1954, 1188-1190.

[12] 郑锦红，徐　芳，廖清江. 良性前列腺增生治疗新药非那甾胺的合成[J]. 中国药物化学杂志，1996，**12**(3)：203-206.

[13] 郑锦红，徐　芳，廖清江，等. 非那甾胺类似物的合成[J]. 中国药科大学学报，1997，**28**(1)：9-10.

[14] 郑锦红，徐　芳，廖清江. 3-羟基-4-雄甾烯-17β-羧酸的合成新法[J]. 中国医药工业杂志，1998，**29**(7)：293-295.

[15] 郑锦红，徐　芳，廖清江. 非那甾胺合成过程中两个5β异构体的分离和鉴定[J]. 中国药科大学学报，1996，**27**(3)：129-130.

（上接第 228 页）

参考文献：

[1] 王泽农. 茶叶生物化学[M]. 北京：农业出版社，1994. 2-4.

[2] 徐斯凡，丁南华，王晶磊，等. [J]. 现代诊断与治疗，1995，(6)增：4-5.

[3] 楼福庆，杨祖才，袁伟龙，等. [J]. 现代诊断与治疗，1995，(6)增：14-15.

Determination of Total Polyphenols in Tea Pigment Capsules by UV Spectrophotometry

XIE Yi-Hui, LUO Yong-Ming

(Jiangxi Traditional Chinese Medicine Institute, Nanchang 330006)

ABSTRACT: The total polyphenols in tea pigment capsules was determined by UV spectrophotometry. Chloroform was used to remove the interference of caffeine in sample, and active components were extracted by acidified alcohol, then the total content of polyphenols was determined in accordance with gallic acid, and the average recovery was 99.3%, with RSD 0.58%.

Key Words: UV spectrophotometry; tea pigment; gallic acid; caffeine; total polyphenols; determination

通知 1　原定于 2001 年 5 月 31 日至 6 月 2 日举行的 2001 年西部国际药剂工业供应商展暨中国西部医药金秋交流会，因故改至 2001 年 10 月 16 日至 19 日举行，敬请注意！

通知 2　上海医药设计院于 2001 年 1 月 20 日起更名为中国石化集团上海医药工业设计院，特此通知。