

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：92118260

※ 申請日期：92.7.4

※IPC 分類：C07J 73/00 (2006.01)

壹、發明名稱：(中文/英文)

在 3-氧代-4-氮雜類固醇引入一個 1,2-雙鍵的方法

Verfahren zur Einführung einer 1,2-Doppelbindung bei 3-Oxo-4-azasteroidverbindungen

貳、申請人：(共 1 人)

錫格費德屬性國際股份公司 / SIEGFRIED GENERICS INTERNATIONAL AG

代表人：(中文/英文)(簽章)

1. 瑪莉安妮 史班 / SPANE, MARIANNE

2. 丹尼爾 C. 史比爾曼 / SPIELMANN, DANIEL C.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士 4800 蘇芬根城安提瑞布荷街 4 號

Untere Brühlstrasse 4 CH-4800 Zofingen Switzerland

國 籍：(中文/英文)

瑞士 / Switzerland

參、發明人：(共 3 人)

1. 姓 名：(中文/英文)

諾柏特·舒芮 / SCHÄRER, Norbert

住居所地址：(中文/英文)

瑞士，5036 歐碑芮芬典城，路堤路 8 號

Rütiweg 8, CH-5036 Oberentfelden AG, Switzerland

國 籍：(中文/英文)

瑞士 / Switzerland

2. 姓 名：(中文/英文)

畢特·韋柏 / WEBER, Beat

住居所地址：(中文/英文)

瑞士，4800 蘇芬根城，威聖街 4 號

Wiesenstrasse 4, CH-4800 Zofingen, Switzerland

國 籍：(中文/英文)

瑞士 / Switzerland

3. 姓 名：(中文/英文)

畢特·W·慕勒 / MÜLLER, Beat W.

住居所地址：(中文/英文)

瑞士，4106 塞維城，伏加聖街 31 號

Vogesenstrasse 31, CH-4106 Therwil BL, Switzerland

國 籍：(中文/英文)

瑞士 / Switzerland

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利

☒ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 瑞士；2002.07.16；1242/02
2. 瑞士；2002.08.08；1375/02
3. 瑞士；2003.01.08；0015/03
- 4.
- 5.

☐ 主張國內優先權（專利法第二十五條之一）：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

- 1.
- 2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明關於在 3-氧代-4-氮雜類固醇的場合藉著將飽和的 3-氧代-4-氮雜類固醇的 1,2-位置脫水——特別是將 17 β -取代之 3-氧代-4-氮雜類固醇脫水，以製造相關的 17 β -取代的 3-氧代-4-氮雜類固醇的方法，這些 17 β -取代的 3-氧化-4-氮雜類固醇在 1,2-位置有一雙鍵。

在歐洲專利 EP 0 155 096 提到製造具有一個 1,2-雙鍵的 17 β -取代之 4-氮雜-5- α 雄烷 (Androstane) 的方法，其方法係將相關的 1,2-二氫化合物利用苯硒酸酐氧化。在 17 β -取代之 4-氮雜-5- α ，雄烷的場合引入一個 1,2-雙鍵的例子見於歐洲專利 EP 0 298 652、EP 0 428 366 與 EP 0 473 225。具有一個 1,2-雙鍵的 17 β -取代之 4-氮雜-5- α 雄烷係為多方面使用的有藥性作用的化合物。舉例而言，重要的例子為 17 β -(N-第三丁基胺基甲醯基)-4-氮雜-雄-1-烯-3-酮 (Finasterid)，舉例而言，它係用於治療良性的前列腺發育不全 (Prostata-Hyperplasie) 或雄性禿 (alopecia androgenetica)。重要的例子還有 17 β -{N-[2,5-雙(三氟甲基)苯基]}-4-氮雜-雄-1-烯-3-酮 (Dutasterid)。這些製造這些化合物的習知方法有特別的缺點，因此需要一種改良之另一種方法。

本發明即關於此另種製造方法。

本發明在申請專利範圍中定義，本發明關於

一種製造具以下通式(I)的 17β -取代之 4-氮雜雄烷-1-烯-3-酮化合物：



或者其可做醫藥的鹽的方法，其中：

R 表示羥基、可以含取代基的直鏈形或分枝的 ($C_1 \sim C_{12}$) 烷基或 ($C_1 \sim C_{12}$) 烯基；苯基或苄基；一個游離基 $-OR_1$ ，或一游離基 $-NHR_1$ 或一游離基 $-NR_1R_2$ ；

R_1 氫、可以含取代基的直鏈形或分枝的 ($C_1 \sim C_{12}$) 烷基或 ($C_1 \sim C_{12}$) 烯基；或可以含取代基的苯基；

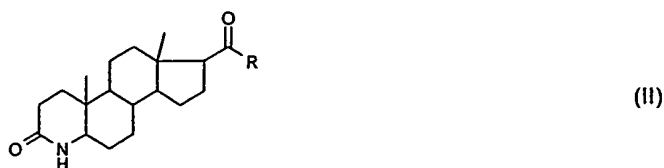
R_2 氫、甲基、乙基或丙基；

或者 $-NHR_2$ 表示一個五原子或六原子雜環，

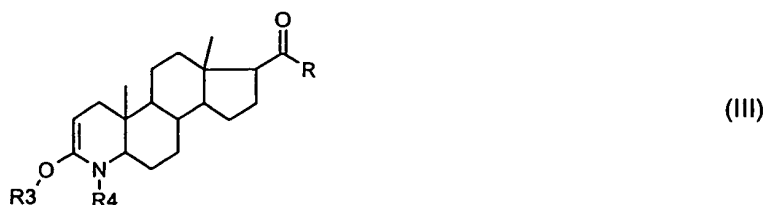
此方法中

且對於 $R =$ 羥基則亦表示其一種可做藥用的鹽，其特徵在：

(A) 將保護性基團加入具以下通式(II)的一種化合物的 3-酮-4-氮雜基團（內鹽胺基團）中，



如此產生以下通式(III)的一種化合物：



其中：

R_3 表示三烷基矽烷基，或者連同 R_4 表示以下游離基 $-C(O)-C(O)-$ 或 $-C(O)-Y-C(O)-$ ；

R_4 烷氧基羰基或苯氧基羰基，且宜為 Boc (Boc = 第三丁氧基羰基)；或三烷基矽烷基，或連同 R_3 表示以下游離基： $-C(O)-C(O)-$ 或 $-C(O)-Y-C(O)-$ ；

Y $-[C-(R_5)(R_6)]-$ ，或 $-CH(R_5)=CH(R_5)-$ ，或鄰伸苯基；

R_5 與 R_6 互不相干地表示氫、直鏈狀或分枝的 ($C_1 \sim C_8$) 烷基或烯基，可含取代基的苯基或苄基；而

n 1 ~ 4 的整數；

且其中，當 R 表示羥基時，則它可為已與一保護性基團反應者；

(B) 將所得的化合物在看以下之物存在的情形下反應：
 (i) 一種除氫催化劑、(ii) 必要時還可含取代基的苯醌、烯丙基甲基碳酸酯、烯丙基乙基碳酸酯及／烯丙基丙基碳酸基；及

(C)將保護性基團 R_3 與 R_4 除去，如有必要還可將所得化合物轉變成一種鹽。

R 宜表示直鏈式 ($C_1 \sim C_6$) 烷基，且宜為甲基、乙基、丙基或正丁基、第二丁基、或第三丁基，最好為第三丁基、或者為一種游離基 $-OR_1$ 或一種游離基 $-NHR_1$ 或一種游離基 $-NHR_1R_2$ 。最好為游離基 $-NHR_1$ 。

如果 R 表示羥基 [特別是游離基 $-C(O)R$]，則依本發明也可製造式(I)的化合物的可做藥用的鹽，且宜為鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽、或銨鹽，特別是鈉鹽、鉀鹽或銨鹽，尤宜為鈉鹽或鉀鹽。

R 宜表示直鏈式或分枝的 ($C_1 \sim C_6$) 烷基，或者可含取代子的苯基。 R_1 如為 ($C_1 \sim C_6$) 烷基，則宜表示甲基、乙基、丙基、正丁基、第二丁基或第三丁基，且宜為第三丁基、 R_1 如為含取代子的苯基，則宜表示單(三氟甲基)苯基或雙(三氟甲基)苯基，且宜為 2,5-雙(三氟甲基)苯基。

在游離基 $-NR_1R_2$ 中， R_2 宜表示甲基。

如為五原子或六原子雜環的取代子，則 $-NR_1R_2$ 宜表示一個哌啶 (Piperidin) 或吡咯烷 (Pyrrolidin) 的游離基。

較佳的取代子 $-NHR_1$ 中的 R_1 宜表示第三丁基、或 2,5-雙(三氟甲基)苯基。

R_3 宜表示三甲基矽烷、或連同 R_4 一齊表示游離基 $-C(O)-C(O)$ 或 $-C(O)-Y-C(O)-$ 。

R_4 宜表示 BOC (第三丁氧基羰基)、三甲基矽烷基，或連同 R_3 一齊表示游離基 $-C(O)-C(O)-$ 或 $-C(O)-Y-C(O)-$ 。

R_4 如為烷氧基羰基，則宜表示異丁基氧基羰基、第三丁基氧基羰基、第三—戊氧基羰基、環丁基氧基羰基、1-甲基環丁基氧基羰基、環戊基氧基羰基、環己基氧基羰基、1-甲基環己基，且宜為第三丁基氧基羰基。

R_5 與 R_6 宜互不相干地表示氫、直鏈狀或分枝的 ($C_1 \sim C_4$) 烷基、或苯基，且宜為氫、甲基、乙基、丙基或苯基。

N 宜表示 1 或 2，且宜為 1。

Y 宜表示游離基 $-CH(R_5)-$ 或鄰苯撐 (Ortho-Phenylene)，且宜為甲撐。

要將保護性基——三烷基矽烷基引入，亦即，將該 NH 基團及／或氧圓子或 OH 基作矽烷基化〔依步驟(A)〕，宜使用一種 $(\text{烷基})_3\text{Si}$ (鹵素)，例如 $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$ 。或雙-三甲基矽烷基三鹵乙醯胺、雙-三甲基矽烷基乙醯胺、六甲基二矽胺烷 (Hexamethyldisilazan) 及／或雙-三甲基尿素，且宜為雙-三甲基矽烷基三氟乙醯胺或一種三烷基矽烷基-三氟甲烷磺酸酯 (宜為三甲基矽烷基三氟甲烷磺酸酯)。
矽烷基化的反應條件見於 EP 0 473 226。

要將一種保護性基團引入〔其中 R_3 連同 R_4 一齊表示游離基 $-C(O)-C(O)-$ 或 $-C(O)-Y-C(O)-$ 〕，將通式(II)的化合物或內醯胺基團〔依步驟(A)〕與氯化草酸醯基 (氯化草酸醯) 或氯化丙二醯 (氯化丙二酸) 作用，其中以氯化草

酸鹽為較佳。與氯化草酸鹽作用的反應產物在 EP 0 428 366 中提到，且可用於以相似方式與氯化丙二酸鹽或類似之反應化合物作用。

要將保護性基團引入〔其中 R_4 表示烷基氧基羰基，例如第三丁基氧基羰基(Boc)〕，係用習知方式進行，其方法係將通式(II)的化合物例如與 Boc 酸酐(Boc-O-Boc)、 $\{[(CH_3)_3C-O-C(O)]_2-O\}$ 或與 Boc 胺基甲酸酯 $[(CH_3)_3C-O-C(O)-N(C_1 \sim C_4\text{-烷基})_2]$ 作用。在此，Boc 代表性地表示其他相同反應的化合物，換言之，在該化合物中第三丁基游離基被其他相同反應的游離基取代，例如上述之游離基：第三胺基、環丁基、環戊基或環己基。這些反應在許多科技文獻中提到。如果 R_3 表示三烷基矽烷基而 R_4 表示 BOC，則首先將保護性基團加入，然後作矽烷基化。

在步驟(B)中，將步驟(A)所得之化合物在有以下之物存在的情形下：

(i)一種除氫催化劑

(ii)一種可含取代基的苯醌、烯丙基甲基碳酸酯、烯丙基乙基碳酸酯及／或烯丙基丙基碳酸酯

起反應，其中，該 Δ^1 -雙鍵被引入 1-／2-位置。該除氫催化劑宜由元素週期表的過渡金屬族的化合物（塩與錯合物）選出，特別是由週期表的VIII B 族的金屬化合物選出，特別是鐵(Fe)、(Ru)、與銱(Os)、鈷(Co)、銑(Rh)、銥(Ir)、鎳(Ni)、鈀(Pd)、鉑(Pt)、以及 IB 族的金屬，即銅(Cu)、銀(Ag)、金(Au)的化合物。較佳者為週期表VIII族

的金屬化合物。特佳者為以銑(Rh)、鈀(Pd)及鉑(Pt)為基礎的化合物或除氫催化劑。這些鈀化合物的例子為：Pd(0)-化合物，例如：參-(二 η -二乙丙酮)-二鈀-氯仿錯合物及鈀(II)化合物，如 PdCl₂、Pd(dppe)₂、[dppe 表示雙-(1,2)-二苯基膦乙烷]、Pd(dppe)Cl₂、Pd(OAc)₂、Pd(dppe)(OAc)₂、 π -烯丙基-Pd-錯合物，且宜為 π -烯丙基氯化鈀二聚合物(Dimer)。較佳者為 Pd(0)化合物，特別是參-(二 η -二乙丙酮)-二鈀-氯仿錯合物。這些化合物或塩及錯合物係習知者，且在文獻中有提到。

要將該鈀錯合物作熱穩定化，可將另一附加的錯合物形成劑如 2,2'-二吡啶基、或 1,10-二氮雜菲(Phenanthroline)，且宜用 2,2'-二吡啶基。

為了作說明，該催化劑的機構可如下解釋：一個鈀族類(Pd-Spezies)加在 2-位置的碳原子上，而氧保護性基[例如-Si(CH₃)₃基]裂解。隨後在 1-位置的碳原子上作 β -氫裂解，造成 1-／2-位置的碳原子上之所要的 Δ^1 -雙鍵，並使另一個鈀族類游離，該鈀族類回到催化作用循環中。這種反應機構可參考 Tetrahedron Letters, 4783 頁(1984)。但本發明並不拘於這種解釋。

所用醯也可用有取代基的醯，例如一種有 C₁~C₄ 烷基、鹵素、氯、或硝基取代基的醯。這些醯係習知者。

然後在步驟(C)將所得之化合物轉變成式(I)的化合物，其方法係將加入的保護基除去。這點係利用一種適當的酸(例如用甲酸、乙酸及／或三氟乙酸，且宜用甲酸)處

理而達成，然後，如有必要，可將所得化合物以習知方式變成一種可作藥用的鹽（對於 R = 羥基）。

所得化合物宜作結晶。這種結晶作業宜在非結性溶劑中進行，例如汽油、庚烷、己烷與甲苯，且宜為甲苯。式 (I) 的化合物特別指上述的化合物 17β - (N-第三丁基胺基甲醯基) - 4-氮雜-雄-1 烯-3-酮 (Finasterid)，它呈二種多型態（異型物）(polymorph) 形式出現，即：多型態形式 I、及多型態形式 II，其中多型態形式 I 較佳。舉例而言，當由本發明所得之生 Finasterid 結晶時，由甲苯的飽和溶液（大約一份生 Finasterid 溶在約六份甲苯中）當冷卻到約 25°C 時，形式 I 產生出來。舉例而言，當本發明所得的生 Finasterid 結晶時，由甲苯的溶液（約一份生 Finasterid）：溶在約六份甲苯中）在冷卻到約 0°C 時，形式 II 產生出來。

17β - { N- [2,5-雙 (三氟甲基) 苯基] } - 4-氮雜-雄-1-烯-3-酮 [(Dutasterid) 的性質見於文獻。

對於具有步驟 (A) ~ (C) 的上述方法而言，可用許多種有機無水化合物當作溶劑，例如：甲苯、汽油、己烷、庚烷、第三丁醇、二乙基醚、丙酮、苯、二噁烷、四氫呋喃、氯仿、二甲基甲醯胺或吡啶。以下用實例說明本發明。

【實例 1】（二氫 Finasterid 在 3-酮-4-氮雜基團上的氮原子用 Boc 取代）

把 10 克（26.7 毫莫耳）的二氫 Finasterid (Dihydrofinasterid) 預置在四氫呋喃 (THF) 中並冷卻

到 -78°C 。將 15ml (30 毫莫耳) 鋰-二異丙醯胺溶液 (LDA 溶液) 加到此所得之懸浮液中，並將此澄清溶液攪拌約 30 分。然後將一種由 6.7 克 (30 毫莫耳) Boc 酐在 THF 中構成的溶液加入。此時可將此溶液加熱到室溫 (RT)。在一般的準備工作，得到一種濕的黃粉，將它在乾燥箱中放過夜並直接用在實例 2 中。

【實例 2】 (將實例 1 所製之化合物矽烷基化)

將 1 克 (2.1 毫莫耳) 之 4-Boc-二氫 Finasterid 溶在 THF 中。在此澄清溶液加 2.3ml (4.6 毫莫耳) LDA 溶液加入，並用甲醇-冰冷卻。將此懸浮液攪拌約 45 分，然後將 0.46 克 (4.2 毫莫耳) 的三甲基氯矽烷 (TMSCL) 在 $18 \sim 20^{\circ}\text{C}$ 滴入。將此澄清溶液濃縮，而殘餘物被接收在庚烷中，過濾後將濾液儘量濃縮，並將所得之蜂蜜褐色的油用於以下階段 (實例 3 與實例 5)。

【實例 3】 (將 Δ^1 -雙鍵加入到 4-氧基雜 Finasterid 中)

將 0.145 (0.65 毫莫耳) 的乙酸鈹隨 0.07 克 (0.65 毫莫耳) 的苯醌溶在乙腈中並預置。將實例 a 所製之矽烷基化合物 0.8 克 (1.5 毫莫耳) 放在乙腈中並在內部溫度 (IT) $20 \sim 25^{\circ}\text{C}$ 的場合下滴入。將反應產物攪拌 8 小時並利用矽膠淨化。此微著色的澄清溶液在外溫 (AT) $55 \sim 60^{\circ}\text{C}$ 的場合濃縮。將所得之固體物質用於實例 4。

【實例 4】 (將保護性基團除去及結晶)

a) 將實例 3 的固體物質 0.5 克與 20 克 (0.175 莫耳)

三氟乙酸作用並在回流情形下加熱約 15 小時。在此該三氟乙酸當作反應劑及溶劑使用。冷卻後，將反應混合物將到一種混合物（300 克飽和碳酸鈉溶液及 50 克冰）中，並用 20 克乙酸乙酯萃取。

b) 將前面部分 a) 所得之褐色粗製產品溶在甲苯中在 90°C [質量比 甲苯：粗原料 = 6：1] 中，冷卻到 20~25°。將沈澱出來的灰白物料在 20~25°C 過濾並乾燥。如此得到 Finasterid 多型態形式 I。

【實例 5】（將 Δ^1 -雙鍵加入到 4 苄基氧基羰基—Finasterid）

將實例 2 的化合物 2.0 克（3.7 毫莫耳）與溶在乙腈中的 1.29 克（11.1 毫莫耳）的烯丙基甲基碳酸酯混合。將混合物滴到一種 60~70°C 的熱溶液，該溶液由 166mg（0.74 毫莫耳）的乙酸鈹(II)溶在乙腈中構成。在回流 1~2 小時，如實例 3 所述作業，得到 3 克固體物質。

【實例 6】（加入 Δ^1 -雙鍵）

A) 將二氫—Finasterid 的噁烷基烯醇醚（Oxalylenolether）20 克（0.047 莫耳）〔化合物 IIIa，R 為 -NH-第三丁基，R₃ 與 R₄ 為 -C(O)-C(O)-〕連同 16.3 克（0.14 莫耳）的烯丙基甲基碳酸酯及 76 克無水乙腈一齊加熱到回流溫度。先後將 5 份的一種混合物〔由各 18 克二甲苯、各 0.049 克參（二苄二叉丙酮）-二鈹氯仿錯合物（催化劑總莫耳量：0.284 毫莫耳）加入。每次在加入時可看到有相當的氣體產生。在回流 12 小時後，藉著加入

二份的一種熱混合物〔由各 3 克二甲苯及各 0.024 克除氫催化劑構成（混合物慢慢之加熱）〕而將反應完全達成（如有必要，並加入更多份之混合物）。反應混合物在過濾後儘量濃縮，然後留下 24.5 克一種黃色蜂蜜狀物料。

B) 將此蜂蜜狀物料放在 105 克甲醇中並冷卻到 $0\sim 5^{\circ}\text{C}$ 。將 11.3 克（0.0403 莫耳）的 25% 甲氧基鉀溶液慢慢定量加入，並在 $0\sim 5^{\circ}\text{C}$ 內部溫度作後攪拌 1 小時。然後將 20 克水定量加入，並將冷槽浴除去，內溫度上升到 $15\sim 20^{\circ}\text{C}$ 。將此混合物濃縮至乾燥，在此乾燥殘餘物加 50 克水，90 克甲苯及 12 克甲醇，並在小時加熱到回流溫度。在攪拌器關掉後，毫無問題地分離出有機相與水相；該有機相熱分離。在 2~4 小時內冷卻到 25°C ，使該多形態形式 I 的 Finasterid 結晶。乾燥後得到 8.1 克白色粉末。

〔實例 7〕

用與實例 1~6 所述方法相似的方式，將 Δ^1 -雙鍵加入該二氫—Dutasterid 中，亦即加入一種相關的式(I)的二氫化合物中，其中 R 表示游離基-NHR₁，而 R₁ 表示 2,5-雙（三氟甲基）苯基，其中藉著加入 Δ^1 -雙鍵得到 Dutasterid。

〔實例 8〕（製造 3 氧代-4-氮雜-5 α -雄-1-烯-17 β -碳酸甲酯）

階段 1〔製造化合物 III b，亦即一種式(III)的化合物，其中 R 表示 -OMe，R₃ 及 R₄ 表示 -C(O)-C(O)-：

將 2 克（0.005 莫耳，含量 > 95%）的三-氧代-4-氮

雜-5 α -雄-1-烯-17 β -碳酸甲酯與 30 克克甲苯作用，並在冷卻作用下慢慢加入 2.6 克 (0.019 莫耳) 氯化氧噁烷。逐漸地有恆定氣體產生。將此濁翳混合物攪拌過夜，由澄清的反應溶液在室溫在減壓情形下將過量之氯化氧噁烷與甲苯蒸餾除去直到剩下最初體積一半為止。在此分離出一種白色固體，將它過濾並密集地各用 15 克庚烷洗三次。在乾燥吸取作業後留下 1.6 克粗製甲酯。將它放在約 20 克二氯甲烷中，將此濁翳溶液用 33 克的 5% 重碳酸鉀溶液密集清洗，將混合物過濾，並將有機相各用 10 克水作後清洗三次，將此澄清無色有機相儘量濃縮，得到 0.9 克之化學物 III b。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3 , δ): 4.95 (1H, t); 3.68 (3H, s); 3.62–3.5 (1H, m); 3.22~3.06 (1H, m); 2.41~0.80 (17H, m); 0.97 (3H, s); 0.68 (3H, s)

階段 2 [加入 Δ^1 -雙鍵]:

將 0.2 克 (0.5 毫莫耳) 之階段 1 所製的化合物 III b 連同 8 克絕對乙腈、1.5 克氯仿、0.18 克 (1.5 毫莫耳) 烯丙基甲基碳酸酯、及 0.05 克 (0.05 毫莫耳) 的鈀催化劑加熱到回流溫度 (70~80°C)。在加熱時已可看到氣體形成。在回流約 30 分後，將反應混合物儘量濃縮，將殘餘物放在 15 克甲醇與 5 克甲苯的混合物中，並加熱，直到呈澄清溶液為止。在冷卻到 0~5°C 後，將一種溶液 [0.18 克 (1 毫莫耳) 的 30% 甲酸鈉溶液在 2 克甲醇中] 慢慢定量加入，並將此澄清溶液攪拌一小時。將冷溶液拿掉

後，將 3 克水加入，並將此濁翳混合物在室溫作後攪拌一小時，然後儘量濃縮，並將 10 克甲苯，並將 10 克甲苯及 3 克水加到殘餘流約 30 分後，將反應混合物儘量濃縮，將殘餘物放在 15 克甲醇與 5 克甲苯的混合物中，並加熱，直到呈澄清溶液為止。在冷卻到 $0\sim 5^{\circ}\text{C}$ 後，將一種溶液〔0.18 克（1 毫莫耳）的 30% 甲酸鈉溶液在 2 克甲醇中〕慢慢定量加入，並將此澄清溶液攪拌一小時。將冷溶液拿掉後，將 3 克水加入，並將此濁翳混合物在室溫作後攪拌一小時。然後儘量濃縮，並將 10 克甲苯，並將 10 克甲苯及 3 克水加到殘餘物。在加熱時該混合物一旦分離成二個澄清相，就馬上將有機相分離並冷卻。加入 2~4 克庚烷使產物結晶。在過濾用約 5 克庚烷及作後清洗，以及作乾吸之後，留下 34 毫克的 3-氧代-4-氮雜-5 α -雄-1-烯-17 β -碳酸甲酯。 $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3 , δ) ; 6.81 (1H, d) ; 5.82 (1H, d) ; 5.48 (1H, s 寬) ; 3.69 (3H, s) ; 3.4~3.35 (1H, m) ; 2.45~1.0 (17H, m) ; 0.97 (3H, s) ; 0.66 (3H, s)。

階段 1 (製造 3-氧代-4-氮雜-5 α -雄烷-17 β -碳酸)

一種懸浮液由 100 克 (0.26 莫耳) 的二氫—Finasterid、480 克之 20% HCl 溶液 (2.63 莫耳) 及 120 克甲醇構成。將此懸浮液在回流之下加熱，並密集地煮沸 8~12 小時。在加熱時，此離析物 (Edukt) 溶解，在 8 小時後變成一懸浮液，它可很容易地過濾，將濾渣用各 100 克水密集地洗三次，約吸乾 15 分鐘，然後經夜乾燥，產

量為 60 克。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO, δ) : 11.95 (1H, s) ; 7.32 (1H, s) ; 2.95 (1M, m) ; 2.2 (2M, m) ; 2.0 ~ 0.85 (17H, m) ; 0.81 (3H, s) ; 0.62 (3H, s)

階段 2 [製造化合物 III c, 即一種式(III)的化合物, 其中 R 表示 (1, R3 與 R4 表示 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})-$:

在一種懸浮液 [由階段 1 所得的化合物 40 克 (0.12 莫耳) 溶在 633 克苯中] 在 20~30 分鐘內在冷卻的場合下滴入 159 克 (1.2 莫耳) 的氯化草酸鹽, 並將懸浮液攪拌 12 小時 (不再能看到氣體形成)。在減壓的情形, 在室溫將苯及過量之氯化草酸鹽蒸餾分離, 直到最初溶液體積減到一半為止。在此沈澱出一種灰白色固體。它在過濾後, 用各 150 克庚烷洗三次, 並吸乾約 15 分。化合物 III c 產量 37.1 克

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3 , δ) : 4.93 (1H, t) ; 3.58 (1H, m) ;

3.12 (1H, m) ; 2.88 (1H, m) ; 2.31 ~ 0.72 (18H, m) ; 0.97 (3H, s) ; 0.80 (3H, s)

階段 3 [製造化合物 III d { R 為 $-\text{NH}-[2, 5-(\text{CF}_3)_2-\text{C}_6\text{H}_3]$, R3 與 R4 為 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})-$ }

一種懸浮液由 1.48 克 (6 毫莫耳) 的雙-2, 5-三氟甲基苯胺、2.35 克 (5.3 毫莫耳) 的來自步驟 2 的化合物 III c、及 50 甲苯構成, 將此懸浮液在約 8 小時加熱到回流溫度 (100~110°C), 然後冷卻。在減壓之下, 在室溫將

甲苯及苯胺蒸餾分離，直到原來溶液的體積減到一半為止。將 30 克庚烷加到此懸浮液，並加熱到 60~70°C。在一小時的密集攪拌後作吸乾 (abnutschen)。此吸乾濾渣用各 10 克庚烷密集洗四次，並吸乾約 30~45 分。產量：1.7 克化合物 III d。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃, δ) ; 8.79 (1H, s 寬) ; 7.72 (1H, d) ; 7.49 (2H, m) ; 4.93 (1H, t) ; 3.59 (1H, m) ; 3.17 (1H, m) ; 2.38~1.0 (17H, m) ; 0.97 (3H, s) ; 0.81 (3H, s)

階段 4 (製造 Dutasterid)

將得自步驟 3 的化合物 1 克 (1.6 毫莫耳) 連同 8 克絕對乙腈、2 克氯仿、0.55 克 (4.8 毫莫耳)、烯丙基甲基碳酸酯、及 0.17 克 (0.16 毫莫耳) 鈀催化劑加熱到回流溫度 (70~80°C)。在加熱時已可看到氣體生成。在約 30 分的回流後 (不再能看到氣體生成) 將反應混合物儘量濃縮，並將殘餘物放在 5 克甲醇中。在冷卻到 0~5°C 後，將一種溶液 [由 0.6 克 (3.2 毫莫耳) 的 30% 甲酸鈉溶液溶在 4 克甲醇中構成] 慢慢定量加入，並同樣將此澄清溶液在 0~5°C 內部溫度的情形攪拌一小時。將冷浴液拿掉後，加入 3 克水，在室溫作後攪拌一小時。將此濁翳混合物儘量濃縮，並將 20 克甲醇及 6 克水加入殘餘物中。在 30 分後，將澄清的有機相作熱分離，並冷卻到室溫。

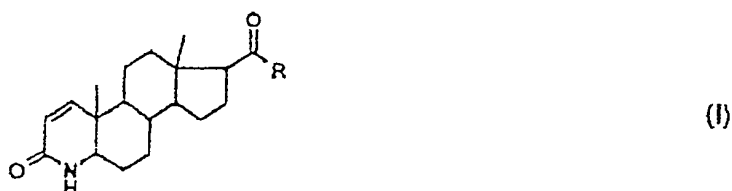
加入 5~10 克庚烷使該 Dutasterid 結晶，過濾後，用各 4 克庚烷作三次後清洗，並吸乾後，留下 0.3 克的

Dutasterid。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3 , δ) : 8.80 (1H, s 寬) ;
7.75 (1H, d) ; 7.49 (2H, m) ; 6.80 (1H, d) ; 5.82 (1H, d) ;
8.80 (1H, s 寬) ; 5.46 (1H, s 寬) ; 3.35 (1H, m) ;
2.38 ~ 1.0 (17H, m) ; 0.97 (3H, s) ; 0.81 (3H, s) 。

伍、中文發明摘要：

一種製造具以下通式(I)的 17β -取代之 4-氮雜雄固-1-烯-3-酮化合物：



或者其可做醫藥的鹽的方法，其中：

R 表示羥基、或視需要經取代基的直鏈形或分枝的 $(C_1 \sim C_{12})$ 烷基或 $(C_1 \sim C_{12})$ 烯基；苯基或苄基；一個游離基 $-OR_1$ ，或一游離基 $-NHR_1$ 或一游離基 $-NR_1R_2$ ；

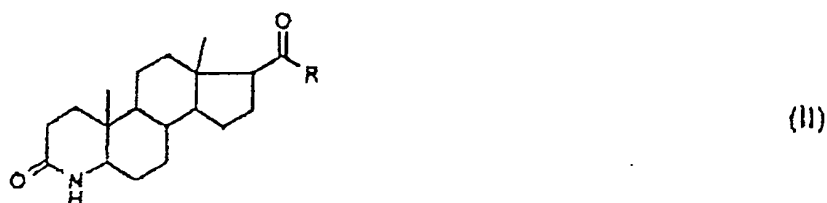
R_1 氫、可以含取代基的直鏈形或分枝的 $(C_1 \sim C_{12})$ 烷基或 $(C_1 \sim C_{12})$ 烯基；或可以含取代基的苯基；

R_2 氫、甲基、乙基或丙基；

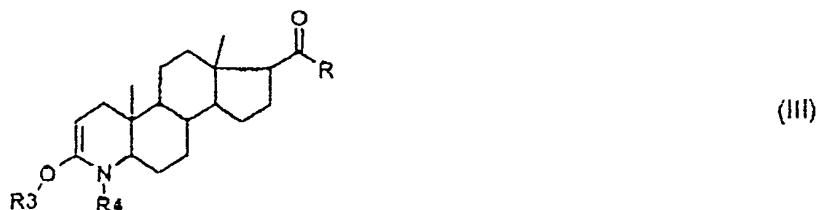
或者 $-NHR_2$ 表示一個五原子或六原子雜環，且當 R =羥基時，也可表示其一種可做醫藥的鹽，

其中：

(A)將保護性基團加入以下通式(II)的化合物的 3-酮-4-氮-基團中（內鹽胺部分）；



如此產生以下通式 (III) 的化合物



其中：

R_3 表示三烷基矽烷基，或者連同 R_4 表示以下游離基 $-C(O)-C(O)-$ 或 $-C(O)-Y-C(O)-$ ；

R_4 表示烷氧基羰基或苯氧基羰基，且宜為 Boc (Boc = 第三丁氧基羰基)；或三烷基矽烷基，或連同 R_3 表示以下游離基： $-C(O)-C(O)-$ 或 $-C(O)-Y-C(O)-$ ；

Y 表示 $-[C-(R_5)(R_6)]_n-$ 或 $-CH(R_5)=CH(R_6)-$ ，或鄰伸苯基；

R_5 與 R_6 互不相干地表示氫、直鏈狀或分枝的 ($C_1 \sim C_8$) 烷基或烯基，可含取代基的苯基或苄基；而

n 1~4 的整數；

且其中，當 R 表示羥基時，則它可視需要地為已與一保護性基團反應者；

(B) 將步驟 (A) 中所得的化合物在有以下之物存在的情形下反應：(i) 一種除氫催化劑，由週期表 VIII B 族選出、(ii) 視需要地含取代基的苯醌、烯丙基甲基碳酸酯、烯丙基乙基碳酸酯及／烯丙基丙基碳酸酯；及

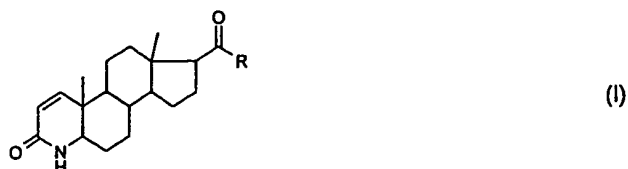
(C) 將保護性基團 R_3 與 R_4 除去，如有必要還可將所得

化合物轉變成一種塩。

陸、英文發明摘要：

拾、申請專利範圍：99.4.08
年 月 日修正本

1. 一種製造具以下通式(I)的 17 β -取代之 4-氮雜雄固-1-烯-3-酮化合物：



或者其可做醫藥的鹽的方法，其中：

R 表示羥基、可以含取代基的直鏈形或分枝的 ($C_1 \sim C_{12}$) 烷基或 ($C_1 \sim C_{12}$) 烯基；苯基或苄基；一個游離基-OR₁，或一游離基-NHR₁ 或一游離基-NR₁R₂；

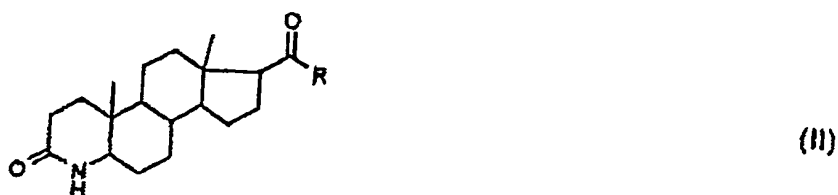
R₁ 氫、可以含取代基的直鏈形或分枝的 ($C_1 \sim C_{12}$) 烷基或 ($C_1 \sim C_{12}$) 烯基；或可以含取代基的苯基；

R₂ 氫、甲基、乙基或丙基；

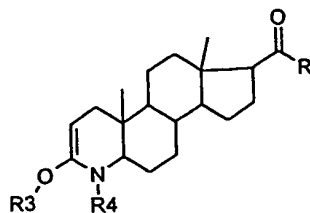
或者-NH₁R₂ 表示一個五原子或六原子雜環，且當 R=羥基時，也可表示其一種可做醫藥的鹽，

其特徵在：

(A)將保護性基團加入以下通式(II)的化合物的 3-酮-4-氮-基團中(內鹽胺部分)；



如此產生以下通式 (III) 的化合物



(III)

其中：

R_3 表示三烷基矽烷基，或者連同 R_4 表示以下游離基 $-C(O)-C(O)-$ 或 $-C(O)-Y-C(O)-$ ；

R_4 表示烷氧基羰基或苯氧基羰基，且宜為 Boc (Boc = 第三丁氧基羰基)；或三烷基矽烷基，或連同 R_3 表示以下游離基： $-C(O)-C(O)-$ 或 $-C(O)-Y-C(O)-$ ；

Y 表示 $-[C-(R_5)(R_6)]_n-$ ，或 $-CH(R_5)=CH(R_6)-$ ，或鄰伸苯基；

R_5 與 R_6 互不相干地表示氫、直鏈狀或分枝的 ($C_1 \sim C_8$) 烷基或烯基，可含取代基的苯基或苄基；而

n 1~4 的整數；

且其中，當 R 表示羥基時，則它可視需要地與一保護性基團反應者；

(B) 將在步驟(A)所得的化合物在有以下之物存在的情形下反應：(i)一種除氫催化劑，它係為由元素週期表 VIII B 及 / 或 IB 族選出的化合物、(ii)視需要地可含取代基的苯醌 (benzoquinone)、烯丙基甲基碳酸酯、烯丙基乙基碳酸酯及 / 或烯丙基丙基碳酸酯，且該 Δ^1 -雙鍵係引入在該

1-／2-位置者；及

(C)將保護性基團 R_3 與 R_4 除去，且對於 R =羥基的情形還可將所得化合物轉變成一種鹽。

2.如申請專利範圍第1項所述之方法，其中：

R 表示直鏈狀或分枝的 ($C_1 \sim C_6$) 烷基，或為一種游離基 $-OR_1$ 、或一種游離基 $-NHR_1$ 、或一種游離基 $-NR_1R_2$ 。

3.如申請專利範圍第1項所述之方法，其中：

R_1 為甲基、乙基、丙基或正丁基、第二丁基或第三丁基或 $-NH$ -第三丁基、或可視需要而為被取代的苯基。

4.如申請專利範圍第1項所述之方法，其中：

R_1 為直鏈成分枝的 ($C_1 \sim C_6$) 烷基。

5.如申請專利範圍第1項所述之方法，其中：

R_1 為甲基、乙基、丙基、正丁基、第二丁基或第三丁基。

6.如申請專利範圍第1項之方法，其中：

R 表示一游離基 $-NHR_1$ ，其中 R_1 表示 2,5-雙(三氟甲基)苯基。

7.如申請專利範圍第1項之方法，其中：

在游離中 $-NR_1R_2$ 中，取代基 R_2 表示甲基。

8.如申請專利範圍第1項之方法，其中：

該取代基 $-NR_1R_2$ 為五原子或六原子雜環時，表示吡啶或吡咯烷的游離基。

9.如申請專利範圍第1項之方法，其中：

R_3 表示三甲基矽烷基，或連同 R_4 表示游離基 $-C(O)-$

C(0)-或 C(0)-Y-C(0)-。

1 0 . 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中：

R₄ 表示烷基氧基羰基。

1 1 . 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中：

其中 R₄ 為異丁基氧基羰基、第三丁基氧基羰基、第三戊氧基羰基、環丁基氧基羰基、1-甲基環丁基氧基羰基、環戊基氧基羰基、環己基氧基羰基、1-甲基環己基氧基羰基。

1 2 . 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中：

R₄ 表示 Boc、三甲基矽烷基、或連同 R₃ 表示游離基-C(0)-C(0)-或-C(0)-Y-C(0)-。

1 3 . 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中：

R₅ 與 R₆ 互不相干地表示氫、直鏈式或分枝的 (C₁~C₄) 烷基或苯基。

1 4 . 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中：

Y 為亞甲基或鄰伸苯基。

1 5 . 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中：

在步驟(B)中要將 Boc 保護性基團引入使用之通式(II)的化合物係為已與 Boc 酸酐或 Boc 胺基甲酸酯反應過者。

1 6 . 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中：

該除氫催化劑〔在步驟(B)中〕係由鐵、鈦、鎂、鈷、銻、銨、鎳、鈮、鉑、銅、銀、金的化合物選出。

1 7 . 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中：

該除氫催化劑〔在步驟(B)中〕係由銻、鈮、鉑的化合物選出。

18. 如申請專利範圍第1項之方法，其中：

該除氫催化劑〔在步驟(B)中〕係由 Pd(0)化合物選出。

19. 如申請專利範圍第1項之方法，其中：

該除氫催化劑〔在步驟(B)中〕係為參(二苄叉丙酮)〔tris(dibenzylideneacetone)〕二鈮氯仿錯合物。

20. 如申請專利範圍第1項之方法，其中：

該除氫催化劑〔在步驟(B)中〕係由鈮(II)化合物選出。

21. 如申請專利範圍第1項之方法，其中：

該除氫催化劑〔在步驟(B)中〕係由選自 PdCl₂、Pd(dppe)₂、〔dppe 表示雙-(1,2-二苯基膦基)乙烷〕，Pd(dppe)Cl₂、Pd(OAc)₂、Pd(dppe)(OAc)₂ 及／或由 π-烯丙基-Pd 錯合物及／或 π-烯丙基-氯化鈮二聚物選出。

22. 如申請專利範圍第1項之方法，其中：

要將該除氫催化劑在有一附加之錯合物形成物存在之下作熱穩定化。

23. 如申請專利範圍第1項之方法，其中：

該除氫催化劑在有 2,2'-二吡啶基及 1,10-菲繞啉存在的情形下熱穩定化。

24. 如申請專利範圍第1項之方法，其中：

在階段(B)中所用之苯醌係一種具取代基的醌。

25. 如申請專利範圍第24項之方法，其中：

所用之苯醌〔在階段(B)中〕係一種具 $C_1 \sim C_4$ 烷基、鹵素、氰基或硝基取代的醌。

26. 如申請專利範圍第1項之方法，其中：

〔在步驟(C)中〕將引入的保護性基團利用一種適當的酸處理而除去。

27. 如申請專利範圍第1項之方法，其中：

〔在步驟(C)中〕將所得化合物（其中 R 表示羥基）轉變成一種鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽或銨鹽。

28. 如申請專利範圍第1項之方法，其中：

將所得之式(I)的化合物由一種非極性溶劑結晶出來。

29. 如申請專利範圍第1項之方法，其中：

將所得之式(I)化合物〔它表示 17β - (N-第三丁基氨基甲醯基) - 4-氮雜-雄固-1-烯-3-酮〕在約 25°C 的溫度從甲苯飽和溶液結晶出來。

30. 如申請專利範圍第1項之方法，其中：

將所得之(I)化合物〔它表示 17β - (N-第三丁基氨基甲醯基) - 4-氮雜-雄固-1-烯-3-酮〕在約 0°C 的溫度從甲苯飽和溶液結晶出來。

拾壹、圖式：

無。

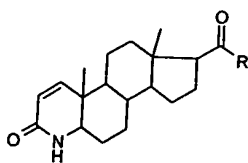
柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 無 ）圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)