

• 研究简报 •

芳基乙内酰脲衍生物RU58841合成工艺

李泽坤^{1,2}, 魏立梁², 王芳芳¹, 田 雨¹, 苏玲玲¹, 张 玲^{1*}

(1. 山东明化新材料有限公司, 山东 济南 250000; 2. 甘肃省化工研究院有限责任公司, 甘肃 兰州 730000)

摘要: 4-[3-(4-羟基丁基)-4,4-二甲基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基]-2-(三氟甲基)苯腈(RU58841)作为一种局部活性非甾体类抗雄激素,在临床上用于治疗痤疮及雄性脱发。研究发现,此化合物可以通过三步反应得到。首先,4-溴-1-丁醇与2-氨基异丁酸甲酯盐酸盐反应得到2-((4-羟基丁基)氨基)-2-甲基丙酸甲酯,然后以4-氨基-2-(三氟甲基)苯腈为起始原料,采用固体二(三氯甲基)碳酸酯替代光气反应合成3-三氟甲基-4-氰基苯异氰酸酯,最后与2-((4-羟基丁基)氨基)-2-甲基丙酸甲酯进行环加成反应合成了RU58841。通过筛选反应中所需要的溶剂及碱,确定在最佳反应条件下的总收率为50.75%,HPLC检测纯度为98.2%。相比于传统方法,该法缩短了反应路线,使得总收率提高了15%以上,并且未用到氰化物,可以更方便、更安全地合成RU58841。

关键词: 非甾体类抗雄激素; 4-[3-(4-羟基丁基)-4,4-二甲基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基]-2-(三氟甲基)苯腈; 固体二(三氯甲基)碳酸酯; 3-三氟甲基-4-氰基苯异氰酸酯; 环加成反应

中图分类号: TQ460.1

文献标志码: A

DOI: 10.15952/j.cnki.cjsc.1005-1511.24025

Synthesis Process of Arylhydantoin Derivative RU58841

LI Zekun^{1,2}, WEI Liliang², WANG Fangfang¹, TIAN Yu¹,
SU Lingling¹, ZHANG Ling^{1*}

(1. Shandong Minghua New Material Co., Ltd., Jinan 250000, China;

2. Gansu Institute of Chemical Industry Co., Ltd., Lanzhou 730000, China)

Abstract: RU58841 as a locally active non-steroidal antiandrogen, it is clinically used to treat acne and androgenetic alopecia. Studies have found that this compound can be obtained by a three-step reaction, Firstly, 4-bromo-1-butanol was reacted with methyl 2-aminoisobutyrate hydrochloride to obtain methyl 2-((4-hydroxybutyl)amino)-2-methylpropanoate, and then 4-amino-2-(trifluoromethyl)benzonitrile was used as the starting material, and solid triphosgene was used to substitute phosgene to synthesize 3-trifluoromethyl-4-cyanophenyl isocyanate, and finally with methyl 2-((4-hydroxybutyl)amino)-2-methylpropanoate which was passed by cycloaddition reaction to prepare RU58841, and the total yield under the optimal reaction conditions was determined to be 50.75% and the HPLC detection purity was 98.2% by screening the solvent and base required in the reaction. Compared with the traditional method, this method shortens the reaction route, increases the total yield by more than 15%, and does not use cyanide, which can make it more convenient and safer to prepare RU58841.

Keywords: non-steroidal anti-androgen; RU58841; solid triphosgene; 3-trifluoromethyl-4-cyanophenyl isocyanate; cycloaddition reaction

收稿日期: 2024-02-19; 修订日期: 2024-03-26。

基金项目: 中美合作开发[3+2]环加成关键技术在芳基乙内酰脲衍生物合成中的应用项目(20YF3WA001)。

第一作者: 李泽坤(1996-),男,汉族,山东临沂人,硕士研究生,主要从事有机合成、医药中间体合成方面的研究, E-mail: 761525321@qq.com。

通讯作者: 张玲,学士,工程师, E-mail: mqz16819@163.com。

乙内酰胺(Hydantoin)是一种五元含氮杂环化合物,属于双内酰胺和酰亚胺类,是一些药物的核心结构^[1-4]。在过去二十年中,关于芳基乙内酰胺类的药物在许多疾病的治疗中得到了很好的应用,如抗癫痫药苯妥英(5,5-Diphenylhydantoin)^[5]、磷苯妥英钠(Fosphenytoin sodium)^[6-8];抗癌药尼鲁米特(Nilutamide)^[9]、肌松剂丹曲林(Dantrolene)^[10-11]以及抗心律失常药阿齐利特(Azimilide)^[12]等药物(图1),都是基于此结构作为主要骨架。由于芳基乙内酰胺具有非常好的活性,因此研究它们是非常有意义的。其中RU58841,化学名为4-[3-(4-羟基丁基)-4,4-二甲基-2,5-二氧化-1-咪唑烷基]-2-(三氟甲基)苯腈,是芳基乙内酰胺中的一种,它作为一种局部活性非甾体类抗雄性激素,在临床上用于治疗痤疮及雄性脱发,RU58841与其他抗雄激素的不同之处在于,它不是试图减少或阻止睾酮/双氢睾酮(DHT)的产生,而是作用于雄激素受体。

据文献^[13]报道,以4-氨基-2-(三氟甲基)苯甲腈为起始原料,合成RU58841的方法有两种(图2),路线一:通过异氰酸酯化、构建乙内酰胺环、还原、N-烷基化反应及羟基脱保护4步反应完成,总收率35.8%,该法用到了剧毒氰化物及光气,增加了后处理的困难性及成本,并且用到了强酸,增加了反应的危险性;路线二^[14]:主要涉及7步反应,先经4步反应合成了一个长链双酰胺中间体,再经过环合反应得到稳定的乙内酰胺环(化合物6),其副产物为2-硝基丙烷。然后,化合物6与4-溴乙酸丁酯

通过NaH/卤素偶联进行烷基化,并通过向同一锅中添加NaOH来脱除保护,得到产品RU58841,总收率为33%,该法存在的缺点在于反应路线过长,导致收率过低。

因此开发一种新的合成路线,改善传统工艺中的不足、降低综合成本、提高反应的安全性和产物的收率是非常有必要的。由于二(三氯甲基)碳酸酯具有安全经济、使用方便、无污染、反应计量准确等特点,因此采用二(三氯甲基)碳酸酯替代传统工艺中所用的光气,设计了如下(图3)的反应路线。首先4-溴-1-丁醇与2-氨基异丁酸甲酯盐酸盐反应得到2-((4-羟基丁基)氨基)-2-甲基丙酸甲酯(3),然后以4-氨基-2-(三氟甲基)苯甲腈(4)为起始原料,与固体二(三氯甲基)碳酸酯反应合成3-三氟甲基-4-氨基苯异氰酸酯(5),最后与化合物3反应合成了RU58841。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

81-2型恒温磁力搅拌器,上海司乐仪器有限公司;JB90-SH型数显恒速强力电动搅拌器,上海标本模型厂制造;RE-2000B型旋转蒸发仪,上海亚荣生化仪器厂;DLSB-10L/20型低温冷却循环泵、循环水式多用真空泵、DF-101S型集热式恒温加热磁力搅拌器,郑州长城科工贸有限公司。

4-氨基-2-(三氟甲基)苯甲腈,97%(纯度,下同),阿拉丁试剂;固体二(三氯甲基)碳酸酯,99%,99%,阿拉丁试剂;1,4-二氧六环,天津市鑫铂特

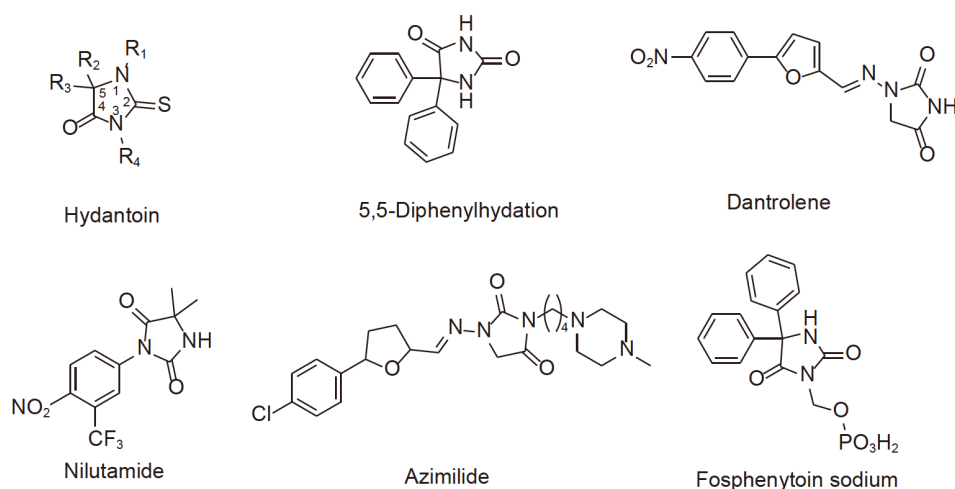
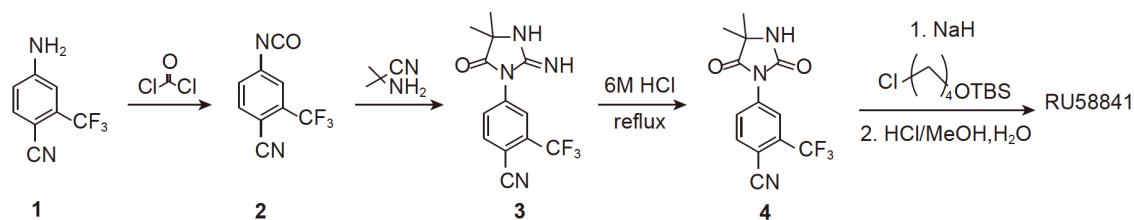


图1 乙内酰胺及其衍生物

Figure 1 Hydantoin and its derivatives

路线一:



路线二:

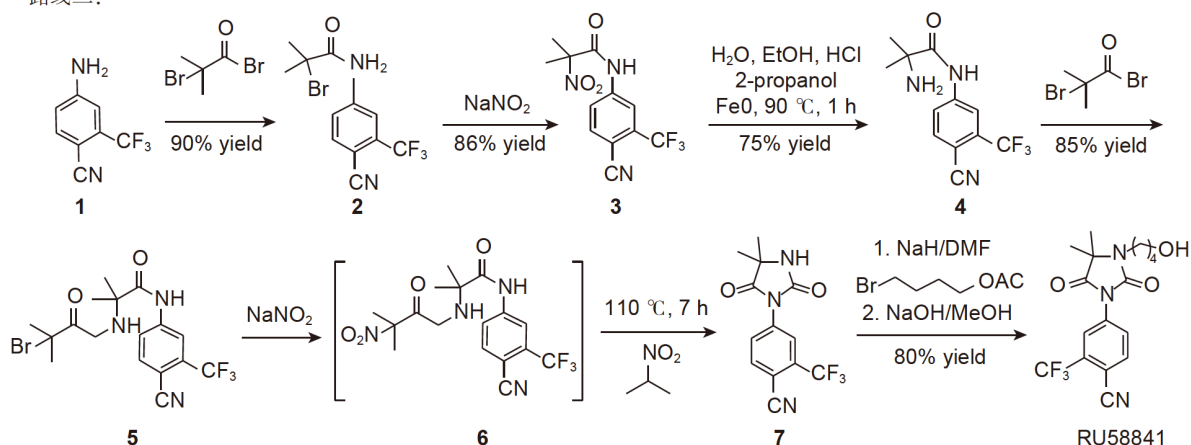
图2 传统RU58841的合成路线^[13-14]

Figure 2 Traditional synthetic routes of RU58841

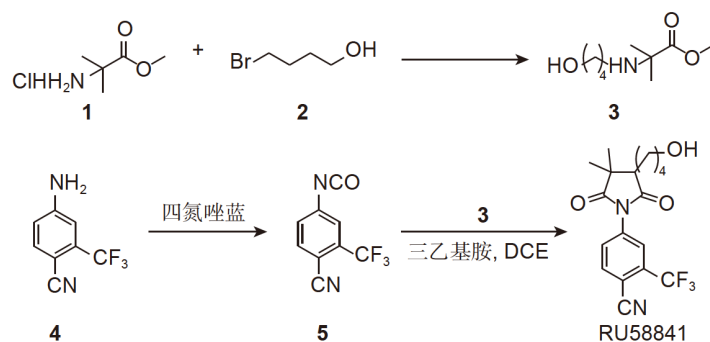


图3 改进后RU58841的合成路线

Figure 3 Improved synthetic route of RU58841

化工有限公司; 2-氨基异丁酸甲酯盐酸盐, 99%, 麦克林试剂; 乙腈, 河南天孚化工有限公司; 1,2-二氯乙烷(DCE), 天津市凯信化学工业有限公司; 4-溴-1-丁醇, 80%, 阿拉丁试剂; 4-二甲氨基吡啶(DMAP), 99%, 上海网化化工科技有限公司; 三乙胺, 天津市凯信化学工业有限公司; 乙酸乙酯(EA)、NaOH、二乙胺、碳酸钾, 工业级; 吡啶, 上海中泰化学试剂有限公司; *N,N*-二异丙基乙胺(DIPEA), 99.5%, 萨恩化学技术(上海)有限公司。未经特殊说明, 所用试剂均为分析纯。

1.2 合成

(1) 化合物3的合成

根据文献^[15]所示方法, 在冰浴条件下, 称取2-氨基异丁酸甲酯盐酸盐 10.000 g (0.085 mol) 加入三口瓶中, 再加入 100 mL CH_3CN 和 23.600 g K_2CO_3 (0.171 mol) 开启搅拌, 随后缓慢加入 4-溴-1-丁醇, 60 °C 反应 4 h。加水淬灭反应, 用 EA (3×30 mL) 萃取, 分液, 饱和 NH_4Cl 水溶液 (3×10 mL) 洗涤有机层。有机层经 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩得有机相, 干燥后得到白色固体化合物3, 无需

纯化直接用于下一步。

(2) 化合物5的合成

在三口瓶中称取 7.980 g (0.027 mol) 二(三氯甲基)碳酸酯, 加入 40 mL 1,2-二氯乙烷搅拌溶解, N_2 保护, 降温至 0~5 °C 之间, 将 10.000 g (0.054 mol) 4-氨基-2-(三氟甲基)苯甲腈和 5% (质量分数, 下同) 的 DMAP 溶于 60 mL 1,4-二氧六环中, 缓慢滴加于三口烧瓶中, 85 °C 加热回流, 用饱和 NaOH 溶液吸收尾气。TLC (石油醚: 乙酸乙酯 = 2:1, $V:V$) 监控反应, 至原料反应完全, 约需 6.5 h, 反应结束后减压蒸馏产品, 收集 120~130 °C 馏分, 得产物 3-三氟甲基-4-氰基苯异氰酸酯(5): 白色固体 9.97 g, 收率 87.5%; m.p. 40~41 °C; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.82(d, $J=13.8$ Hz, 1H), 7.49(d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.39(dd, $J_1=10.8$ Hz, $J_2=3.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 138.6, 136.3, 134.2, 128.4, 126.2, 123.4, 121.6, 114.9, 107.2; HR-MS (ESI) m/z : calcd for $C_9H_3N_2OF_3Na$ $\{[M+Na]^+\}$ 235.0088, found 235.0095。

(3) RU58841 的合成

称取 2.000 g (0.011 mol) 化合物 3 与 1.860 g (0.009 mol) 化合物 5 加入至三口烧瓶中, 加入 20 mL 1,2-二氯乙烷和 1.790 g (0.013 mol) K_2CO_3 , 回流反应, TLC (洗脱剂: 石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1, $V:V$) 监控反应, 反应结束后, 加水将反应淬灭, 用乙酸乙酯 (3×30 mL) 萃取水相, 饱和食盐水 30 mL 水洗有机相 1 次, Na_2SO_4 干燥有机相, 减压浓缩, 采用柱层析梯度洗脱, 产物 RU58841: 淡黄色固体

1.88 g, m.p. 65~66.4 °C, 收率 58%; 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 8.30(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.19(d, $J=2$ Hz, 1H), 8.03(dd, $J_1=8.5$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H), 4.43(t, $J=5.5$ Hz, 1H), 3.43(t, $J=5$ Hz, 2H), 3.33(t, $J=5$ Hz, 2H), 1.63~1.69(m, 2H), 1.47~1.5(m, 2H), 1.46(s, 6H); ^{13}C NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 175.1, 152.9, 136.9, 136, 131.2, 129.9, 124.0, 123.4, 121.2, 115.2, 106.6, 61.6, 60.4, 29.9, 25.8, 22.6; HPLC: 98.2%; HR-MS (ESI) m/z : calcd for $C_{17}H_{19}N_3O_3F_3Na$ $\{[M+Na]^+\}$ 370.1370, found 370.1379。

2 结果与讨论

2.1 合成化合物5反应条件筛选

在确定投料方式以后, 考察了溶剂、催化剂及物质的量之比对反应收率的影响, 结果如表 1 所示。

胺类化合物与二(三氯甲基)碳酸酯反应的实质就是二(三氯甲基)碳酸酯在碱的作用下分解成光气进而与胺类反应, 对比序号 1~3 得出, 碱性的强弱对反应的影响很大, 如果碱性过弱, 就会导致二(三氯甲基)碳酸酯分解过慢进而影响反应速度, 如果碱性过强就会使二(三氯甲基)碳酸酯分解速度过快, 从而导致二(三氯甲基)碳酸酯的浪费, 致使产物中脲的生成过多, 使得产品收率降低; 在反应过程中二(三氯甲基)碳酸酯的量会有所损耗, 对比序号 9、10 得出, 若二(三氯甲基)碳酸酯过量, 则会造成不必要浪费。因此通过筛选

表 1 合成化合物5反应条件筛选^a

Table 1 Screening of reaction conditions for the synthesis of compound 5

序号	溶剂	催化剂	溶剂与催化剂物质的量之比	时间/h	收率/%
1	DCE/1,4-二氧六环	DMAP	1.0 : 0.5	6.5	87.5
2	DCE/1,4-二氧六环	吡啶	1.0 : 0.5		36.0
3	DCE/1,4-二氧六环	DIPEA	1.0 : 0.5		76.0
4	甲苯/1,4-二氧六环	DMAP	1.0 : 0.5		78.6
5	乙腈	DMAP	1.0 : 0.5		36.0
6	EA	DMAP	1.0 : 0.5		76.0
7	1,4-二氧六环	DMAP	1.0 : 0.5		81.2
8	DCE/1,4-二氧六环	DMAP	1.0 : 0.3		48.6
9	DCE/1,4-二氧六环	DMAP	1.0 : 1.0		87.8
10	DCE/1,4-二氧六环	DMAP	1 : 2		88.2

^a 化合物 4 用量为 2 mmol, 催化剂的用量为化合物 4 用量的 5%。

最佳反应条件,最终确定当以 DCE/1,4-二氧六环作为溶剂, DMAP 作为催化剂,溶剂与催化剂物质的量之比为 1.0 : 0.5 时为最优条件。

2.2 合成 RU58841 反应条件筛选

由于异氰酸酯存在的特殊结构,使其高度不饱和,致使 N 和 O 具有极强的电负性,使得 C 带正电,易受亲核试剂攻击,极易与活泼氢反应使其环化,只需要简单的碱就可以反应^[16]。为此对其反应所需的溶剂及碱进行筛选,确定其最佳反应条件,保证其环加成反应能够达到最大限度。通常,有机碱价格昂贵且具有吸湿性,因此,需在严格干燥的条件下进行反应。若无此条件,无机碱就表现出更好的活性。对比表 2 中序号 1~3 可以看出,当以三乙胺为碱时,溶剂对反应收率的影响较低;对比序号 1、4 和 5 发现,当以 DCE 为溶剂时,无机碱对产物的收率影响较大,因此确定以 DCE 为溶剂,碳酸钾为碱催化,回流反应,此时,收率最高为 58%。

表 2 合成 RU58841 反应条件筛选^a
Table 2 Screening of reaction conditions for the synthesis of RU58841

序号	溶剂	碱	收率/%
1	DCE	三乙胺	48.0
2	乙腈	三乙胺	56.5
3	THF	三乙胺	53.0
4	DCE	碳酸钾	58.0
5	DCE	二乙胺	46.0
6	EA	吡啶	51.0

^a 中间体 5 的用量为 4.50 mmol, 中间体 3 的用量为 5.26 mmol, 碱的用量为 6.50 mmol。

3 结论

本文报道了一种合成 RU58841 的新方法,与传统方法相比,反应更安全,步骤简单,原料廉价,该路线的总收率达到了 50.75%,比传统工艺收率提高了 15% 以上,为今后合成该化合物提供了一个新思路。

参考文献

- [1] 颜翔鹏, 梁庆模. 乙内酰脲类化合物药理作用研究进展[J]. 实用药物与临床, 2014, 17(4): 478-481.
(YAN X P, LIANG Q M. Research progress on

- pharmacological effects of hydantoin compounds [J]. Practical Drugs and Clinical, 2014, 17(4): 478-481.)
- [2] LOPEZ C A, TRIGO G G. The chemistry of hydantoins[J]. Adv Heterocycl Chem, 1985, 38: 177-228.
- [3] COLACINO E, LAMATY F, MARTINEZ J, *et al.* Microwave-assisted solid-phase synthesis of hydantoin derivatives[J]. Tetrahedron lett, 2007, 48(30): 5317-5320.
- [4] LOPEZ C A, TRIGO G G. The chemistry of hydantoins[J]. Adv Heterocycl Chem, 1985, 38: 177-228.
- [5] ASADI P, ALI A. Phenytoin for neuroprotection[J]. Lancet Neur, 2016, 15(9): 901.
- [6] 夏锦华. 苯妥英钠抗癫痫的血药浓度监测分析与药学研究[J]. 数理医药学杂志, 2020, 33(1): 104-105.
(XIA J H. Blood concentration monitoring analysis and pharmaceutical research of phenytoin sodium anti-epileptic[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2020, 33(1): 104-105.)
- [7] 黄小燕, 郭敬, 余鹏, 等. 磷苯妥英钠注射液人体药代动力学研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2014, 19(4): 5.
(HANG X Y, GUO X, YU P, *et al.* Study on pharmacokinetics of fosphenytoin sodium injection in human body[J]. Chinese Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2014, 19(4): 5.)
- [8] TROUPIN A S, FRIEL P, LOVELY M P, *et al.* Clinical pharmacology of mephentyoin and ethotoin [J]. Annals of Neur, 1979, 6(5): 410-414.
- [9] DAVIS N B, RYAN C W, STADLER W M, *et al.* A phase II study of nilutamide in men with prostate cancer after the failure of flutamide or bicalutamide therapy[J]. BJU international, 2010, 96(6): 787-790.
- [10] 曹志荣, 童智杰. 肌肉松弛剂丹曲林钠的合成[J]. 中国医药工业杂志, 1994, (2): 61-62.
(CAO Z R, TONG Z J. Synthesis of muscle relaxant dantrolene sodium[J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Industry, 1994, (2): 61-62.)
- [11] SUROV A O, VORONIN A P, DROZD K V, *et al.* Polymorphic forms of antiandrogenic drug nilutamide: Structural and thermodynamic aspects [J]. Physical Chemistry Chemical Physics, 2021, 23: 9695-9708.
- [12] PRATT C M, AL-KHALIDI H R, BRUM J M, *et al.* Cumulative experience of azimilide-associated torsades de pointes ventricular tachycardia in the

- 19 clinical studies comprising the azimilide database [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, **48**(3): 471-477.
- [13] BATTMANN T, BONFILS A, BRANCHE C, *et al.* RU58841, a new specific topical antiandrogen: A candidate of choice for the treatment of acne, androgenetic alopecia and hirsutism[J]. *J Steroid Biochem Molec Biol*, 1994, **48**(1): 55-60.
- [14] LEONARD M J, LINGHAM A R, NUERE J O, *et al.* Alternative synthesis of the anti-baldness compound RU58841[J]. *RSC Adv*, 2014, **4**(27): 14143-14148.
- [15] XIE H, LIANG J J, WANG Y L, *et al.* The design, synthesis and anti-tumor mechanism study of new androgen receptor degrader[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2020, **204**: 112512.
- [16] 王晓霞, 曹碧霞, 杨欣梓, 等. 乙内酰胺衍生物 RU58841的合成工艺研究[J]. *化学试剂*, 2022, **44**(9): 1398-1402.
- (WANG X X, CAO B X, YANG X Z, *et al.* Study on the synthesis of hydantoin derivative RU58841[J]. *Chemical Agent*, 2022, **44**(9): 1398-1402.)