

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGESESSKRIFT

(11) 164873 B

Patentdirektoratet  
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 4079/83

(51) Int.Cl.5

C 07 J 31/00

(22) Indleveringsdag: 08 sep 1983

(41) Alm. tilgængelig: 10 mar 1984

(44) Fremlagt: 31 aug 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 09 sep 1982 US 416181

(71) Ansøger: \*E.R. Squibb & Sons Inc.; Lawrenceville-Princeton Road; Princeton; New Jersey 08540, US

(72) Opfinder: Ravi K. \*Varma; US

(74) Fuldmægtig: Budde, Schou & Co. A/S

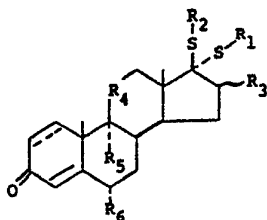
(54) 3-Keto-17alfa-mercapto-17beta-(substitueret thio)-androstenderivater med anvendelse som mellemprodukter ved fremstillingen af 17,17-bis(substitueret thio)-3-ketoandrostener samt fremgangsmåde til deres fremstilling

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

4079-83

Androstener med formlen



(I)

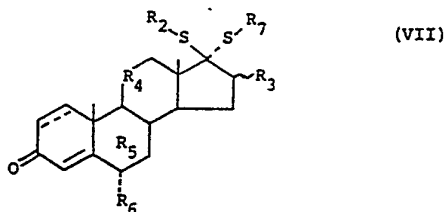
hvor  $R_1$  er hydrogen og  $R_2$  er alkyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, alkylthioalkyl, alkoxyalkyl, alkanoyloxyalkyl, aroyloxyalkyl, alkoxy-carbonylalkyl, carboxyalkyl eller arylalkyl, eller  $R_1$  er alkanoyl eller aroyl og  $R_2$  er alkyl,  $R_3$  er hydrogen, hydroxy, alkoxy, aroyloxy, oxo, methylen, alkylthio, arylthio, alkanoyl, alkanoyloxy eller halogen,  $R_4$  er carbonyl,  $\beta$ -hydroxymethylen eller

DK 164873 B

fortsættes

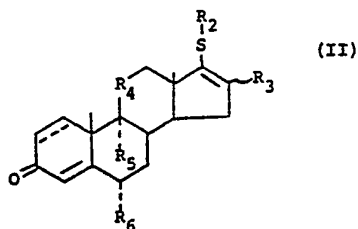
$\beta$ -acetyloxymethylen,  $R_5$  er hydrogen eller halogen, og  $R_6$  er hydrogen, methyl, hydroxy, alkanoyl eller halogen, fremstilles ved forskellige fremgangsmåder.

Forbindelserne med formlen I tjener som mellemprodukter ved fremstillingen af 17,17-bis(substitueret thio)androstener med formlen



hvori  $R_7$  er alkyl eller  $-\text{CH}_2\text{X}$ , og X er alkylthio, alkoxy, aroyloxy, alkanoyloxy eller alkoxy-carbonyl. Sidstnævnte steroider er anvendelige som antiinflammatoriske midler, især til topisk påførelse, og anvendes til behandling af hudlidelser som dermatitis, psoriasis, solforbrænding, eksem, neurodermatitis og anogenital pruritus.

Forbindelserne med formlen I fremstilles ud fra androstenforstadier med formlen



der omsættes med hydrogensulfid i nærværelse af Lewis-syre, idet omsætningen fortrinsvis gennemføres ved nedsat temperatur mellem 0 og  $-20^\circ\text{C}$  for at gøres stereospecifik. Til opnåelse af steroider med formlen I, hvori  $R_1$  er alkanoyl eller aroyl og  $R_2$  er alkyl, omsættes en androsten med formlen I, hvori  $R_2$  er alkyl, med en passende substitueret thiolsyre med formlen



hvori  $R_1$  er alkanoyl eller aroyl, i nærværelse af en Lewis-syre, men fortrinsvis ved endnu lavere temperatur på mellem  $-20^\circ\text{C}$  og  $-100^\circ\text{C}$ .

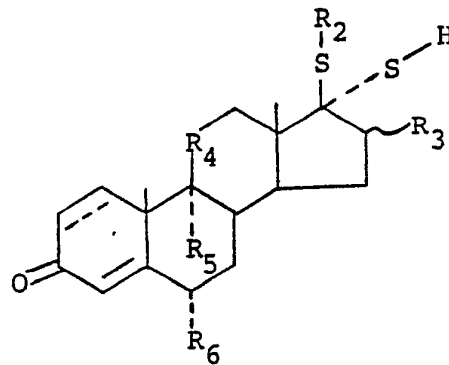
Steroiderne med formlen I anvendes som mellemprodukter til fremstilling af androstener med formlen VII ved alkylering af forbindelsen med formlen I, hvori  $R_1$  er hydrogen, f.eks. i nærværelse af alkalimetalcarbonat med et tilsvarende alkylodid i alkoholopløsning eller i dimethylformamid.

1

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte 3-keto-17 $\alpha$ -mercapto-17 $\beta$ -(substitueret thio)-androstenderivater, som er ejendommelige ved, at de har den almene formel

5

10



(I)

hvor den stiplede linie i ringen betegner en fakultativ binding,  $R_2$  er  $C_{1-4}$ -alkyl,  $C_{3-5}$ -cycloalkyl eller phenyl,  $R_3$  er hydrogen, hydroxy,  $C_{1-4}$ -alkoxy eller alkanoyloxy med 1-4 alkylcarbonatomer,  $R_4$  er  $\beta$ -hydroxymethylen,  $R_5$  er hydrogen eller halogen, og  $R_6$  er hydrogen eller halogen.

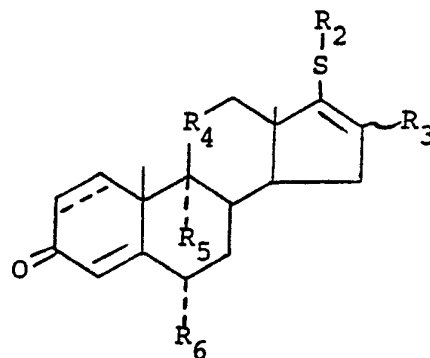
De her omhandlede androstener med formel (I) har nyttig anvendelse som mellemprodukter ved fremstillingen af 17,17-bis-(substitueret thio)-3-ketoandrostener, der har antiinflammatorisk aktivitet.

Udtrykket "halogen" betegner, således som det er anvendt i hele beskrivelsen, enten individuelt eller som del af en større gruppe, fluor, chlor, brom og iod.

Den her omhandlede fremgangsmåde til fremstilling af androstenerne med formlen (I) er ejendommelig ved, at en forbindelse med den almene formel

30

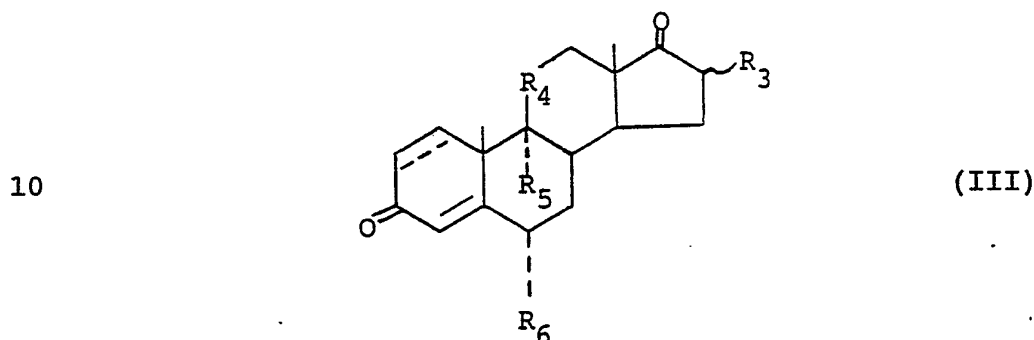
35



(II)

hvor  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  og  $R_6$  har den ovenfor anførte betydning, omsættes med hydrogensulfid i nærværelse af en Lewis-syre ved en temperatur fra  $0^\circ\text{C}$  til  $-20^\circ\text{C}$ .

Udgangsandrostenerne med formlen (II) kan fremstilles ved omsætning af en androsten med formlen



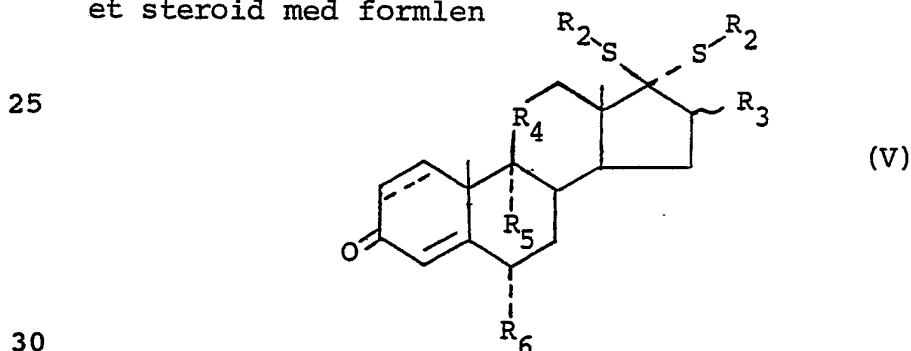
15

hvor  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  og  $R_6$  er som ovenfor defineret, med en thiol med formlen



20

hvor  $R_2$  er som ovenfor defineret, i nærværelse af en Lewis-syre (f.eks. bortrifluoridetherat), hvilket giver et steroid med formlen



hvor  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  og  $R_6$  er som ovenfor defineret.

Omsætningen kan gennemføres i et organisk opløsningsmiddel (f.eks. et halogeneret carbonhydrid) eller en blanding af organiske opløsningsmidler. Brugen af iseddike som det eneste opløsningsmiddel eller i

35

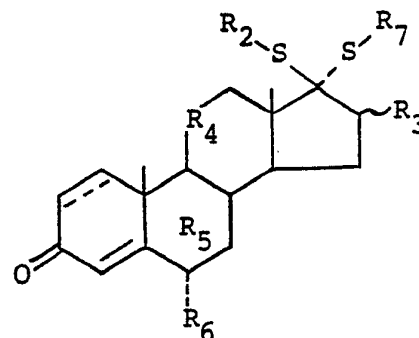
blanding med andre opløsningsmidler forbedrer udbytterne. Reaktionsbetingelserne er ikke kritiske, og omsætningen kan hensigtsmæssigt gennemføres ved stuetemperatur, fortrinsvis i indifferent atmosfære (f.eks. argon eller nitrogen).

5 Der kan opnås gode udbytter med forholdsvis korte reaktionstider (på under 1 time). Tilsætning af en dimethylformamid-dialkylacetal (fortrinsvis dimethylformamid-dimethylacetal) forbedrer også udbytterne. Androstenen med formlen (V) opvarmes derpå i ren tilstand eller i et  
10 indifferent opløsningsmiddel (f.eks. diethylbenzen eller dichlorbenzen), hvilket giver androstenen med formlen (II). Alternativt kan androstener med formlen (V) oxideres med en persyre (f.eks. m-chlorperbenzoesyre) ved en temperatur fra ca.  $-78^{\circ}\text{C}$  til ca.  $0^{\circ}\text{C}$ , idet det herved  
15 fremkomne monosulfoxid opvarmes i et indifferent opløsningsmiddel, hvilket giver androstenen med formlen (II).

Til opnåelse af steroiderne med formlen (I) omsættes en androsten med formlen (II) med hydrogensulfid. Reaktionen gennemføres i nærværelse af Lewis-syre (f.eks. bortrifluorid-  
20 etherat) og gennemføres ved nedsat temperatur (dvs. mellem ca.  $0$  og ca.  $-20^{\circ}\text{C}$ ). Ved denne temperatur er omsætningen stereospecifik og giver det ønskede steroid med formlen (I).

Steroiderne med formlen (I) er nyttige mellemprodukter til fremstillingen af androstener med formlen

25



(VII)

30

hvor  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  og  $R_6$  har den ovenfor angivne betydning, og  $R_7$  er alkyl. Således som beskrevet i US-patentskrift  
35 nr. 4.361.559 er steroiderne med formlen (VII) topiske,

antiflammatoriske midler, der kan anvendes til behandling af hudlidelser, såsom dermatitis, psoriasis, solforbrænding, eksem, neurodermatitis eller anogenital pruritus.

Et steroid med formlen (I) kan alkyleres under anvendelse af konventionel teknik, hvilket giver det tilsvarende steroid med formlen (VII). Eksempler på alkylerings-  
 5 teknik, som herved kan anvendes, er omsætningen af et steroid med formlen (I) ( $R_7$  = hydrogen i formel (VII)) med kaliumcarbonat og et alkyliodid i nærværelse af en alkohol (f.eks.  
 10 methanol) og med kaliumcarbonat og substituerede alkylhalogenider i dimethylformamid.

Til yderligere belysning af den foreliggende opfindelse tjener følgende eksempel.

15 Eksempel

17 $\beta$ -Ethylthio-9-fluor-11 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -mercapto-  
 androsta-1,4-dien-3-on

En opløsning af 2,0 g 17-ethylthio-9-fluor-11 $\beta$ -  
 -hydroxyandrosta-1,4,16-trien-3-on i 120 ml tørt dichlor-  
 20 methan afkøles og omrøres i et bad ved ca.  $-40^{\circ}\text{C}$ , og en langsom strøm af hydrogensulfidgas sendes ind i opløsningen, medens der tilsættes 1,2 ml bortrifluorid-  
 etherat. Efter ca. 3,5 til 4,0 timer fortyndes blandingen med chloroform, opvarmes til stuetemperatur og vaskes  
 25 efter hinanden med henholdsvis en fortyndet natriumbicarbonatopløsning og vand. Opløsningen tørres, (vandfrit magnesiumsulfat), inddampes, og den faste remanens krystalliseres fra ethylacetat, hvorved fås 1,4 g af den i overskriften  
 anførte forbindelse med smeltepunkt  $239-242^{\circ}\text{C}$ .

30 Den efterfølgende fremstilling illustrerer anvendelsen af forbindelsen fra eksemplet som mellemprodukt ved fremstilling af en terapeutisk aktiv androsten (formel (VII)).

Fremstilling

17 $\beta$ -Ethylthio-9-fluor-11 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(methylthio)-androsta-1,4-dien-3-on

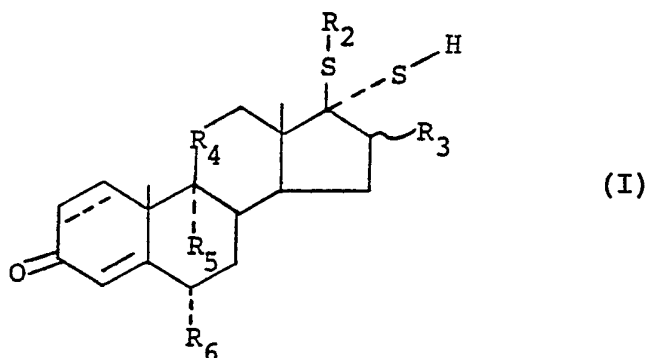
En opløsning af 50 mg 17 $\beta$ -ethylthio-9-fluor-  
5 -11 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -mercaptoandrosta-1,4-dien-3-on i  
3,0 ml methanol og 3,0 ml tetrahydrofuran omrøres med  
75 mg kaliumcarbonat og 0,3 ml methyliodid i 3,0 timer.  
Blandingen fortyndes derpå med vand, ekstraheres med  
chloroform, vaskes med vand, tørres (vandfrit magnesium-  
10 sulfat) og inddampes, hvilket giver et fast stof. En  
krystallisation af dette stof fra ethylacetat/hexan  
giver en analytisk prøve på 35 mg af den i overskriften  
anførte forbindelse, der har smeltepunkt 257-258<sup>o</sup>C.

P A T E N T K R A V .

1. 3-Keto-17 $\alpha$ -mercapto-17 $\beta$ -(substitueret thio)-androstenderivater, k e n d e t e g n e t ved, at de har den almene formel

5

10

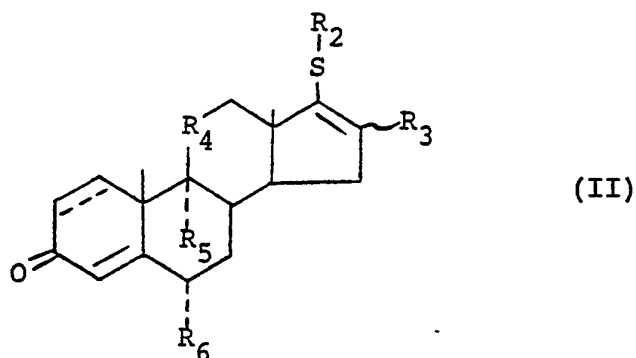


15 hvor den stiplede linie i ringen betegner en fakultativ binding, R<sub>2</sub> er C<sub>1-4</sub>-alkyl, C<sub>3-5</sub>-cycloalkyl eller phenyl, R<sub>3</sub> er hydrogen, hydroxy, C<sub>1-4</sub>-alkoxy eller alkanoyloxy med 1-4 alkylcarbonatomer, R<sub>4</sub> er  $\beta$ -hydroxymethylen, R<sub>5</sub> er hydrogen eller halogen, og R<sub>6</sub> er hydrogen eller halogen.

20 2. Fremgangsmåde til fremstilling af androstener med den almene formel (I) ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at en forbindelse med den almene formel (II)

25

30



35 hvor R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> og R<sub>6</sub> har den i krav 1 anførte betydning, omsættes med hydrogensulfid i nærværelse af en Lewis-syre ved en temperatur fra 0°C til -20°C.

35