

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4331478号
(P4331478)

(45) 発行日 平成21年9月16日 (2009. 9. 16)

(24) 登録日 平成21年6月26日 (2009. 6. 26)

(51) Int. Cl. F I
C O 7 J 41/00 (2006. 01) C O 7 J 41/00
C O 7 J 75/00 (2006. 01) C O 7 J 75/00
 C O 7 J 3/00 (2006. 01) C O 7 J 3/00
 C O 7 J 71/00 (2006. 01) C O 7 J 71/00

請求項の数 10 (全 21 頁)

(21) 出願番号	特願2002-541113 (P2002-541113)	(73) 特許権者	300049958
(86) (22) 出願日	平成13年11月9日 (2001. 11. 9)		バイエル・シエーリング・ファーマ アク
(65) 公表番号	特表2004-513178 (P2004-513178A)		チエンゲゼルシャフト
(43) 公表日	平成16年4月30日 (2004. 4. 30)		ドイツ連邦共和国 デー ー 1 3 3 5 3
(86) 国際出願番号	PCT/DE2001/004217		ルリン ミューラーシュトラッセ 1 7 8
(87) 国際公開番号	W02002/038581	(74) 代理人	100099759
(87) 国際公開日	平成14年5月16日 (2002. 5. 16)		弁理士 青木 篤
審査請求日	平成16年11月8日 (2004. 11. 8)	(74) 代理人	100077517
(31) 優先権主張番号	100 56 675.8		弁理士 石田 敬
(32) 優先日	平成12年11月10日 (2000. 11. 10)	(74) 代理人	100087871
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		弁理士 福本 積
		(74) 代理人	100087413
			弁理士 古賀 哲次
		(74) 代理人	100082898
			弁理士 西山 雅也

最終頁に続く

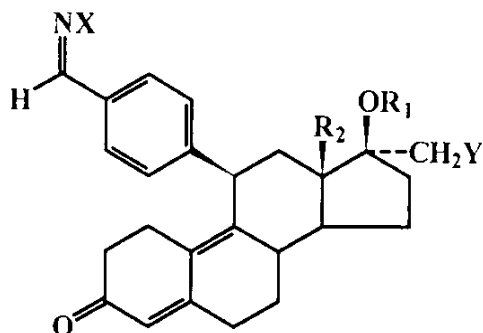
(54) 【発明の名称】 4 - (1 7 α -メチル-置換 3 -オキシエストラー 4, 9 -ジエン-1 1 β -イル) ペンズアル
 デヒド- (1 E または 1 Z) -オキシム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) :

【化 1】



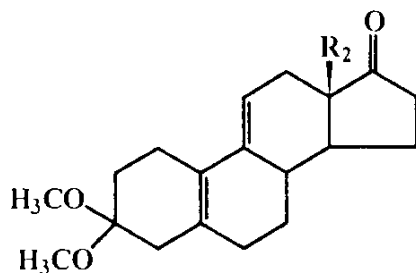
(I)

(式中、 R_1 は水素原子、 C_{1-6} アルキル基または C_nF_{2n+1} 基であり、ここで n は1、2 または3であり、 R_2 は C_{1-4} アルキル基またはトリフルオロメチル基であり、 X はE-またはZ- 一位におけるOH基であり、そして Y はO C_{1-6} アルキル基、S C_{1-6} アルキル基または OCH_2C_nF

$_{2n+1}$ 基であり、ここでnは1、2または3である)

で表わされる4-(17 α -メチル-置換3-オキシエストラ-4,9-ジエン-11 β -イル)ベンズアルデヒド-(1Eまたは1Z)-オキシムを製造する方法であって、式 (IX) :

【化2】



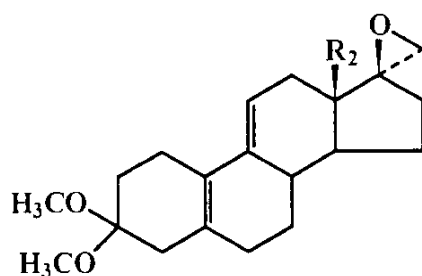
(IX)

10

(式中 R_2 は上に定義したとおりである)

の3,3-ジメトキシエストラ-5(10),9(11)-エン-17-オンを不活性溶媒中で活性メチレン試薬で、式 (X) :

【化3】



(X)

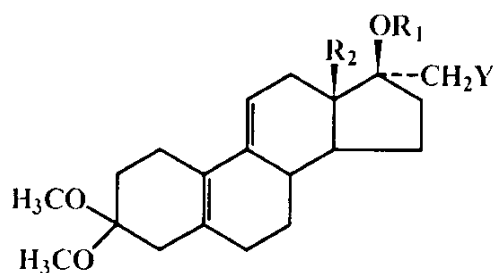
20

30

(式中 R_2 は上に定義したとおりである)

のスピロエポキシドに変換し、これを、不活性溶媒中で、アルカリまたはアルカリ土類アルコールにより、アルカリまたはアルカリ土類チオールアルコールにより、またはトリフルオロアルキルアルコールおよびカリウムt-ブタノレートにより、17-スピロエポキシ基を開裂した後、開環して、式 (XI) :

【化4】



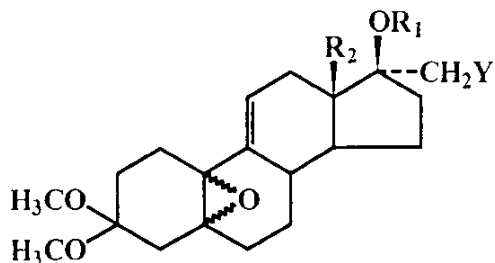
(XI)

40

50

(式中 R_1 は水素原子であり、そして R_2 および Y は上に定義したとおりである)の 17α - C_{H_2Y} 化合物にし、そしてこの化合物を必要に応じて不活性溶媒中で強塩基の存在下に 17β -ヒドロキシル基とアルキルハロゲン化物またはフルオロアルキルヨウ化物との反応により反応させて、式中 R_1 が C_{1-6} アルキル基または C_nF_{2n+1} 基であり、そして R_2 および Y は上に定義したとおりである、式 (X I) の 17β -エーテルを形成し、式 (X I) の化合物を5(10)二重結合上でエポキシ化し、これにより式 (X I I) :

【化5】



(XII)

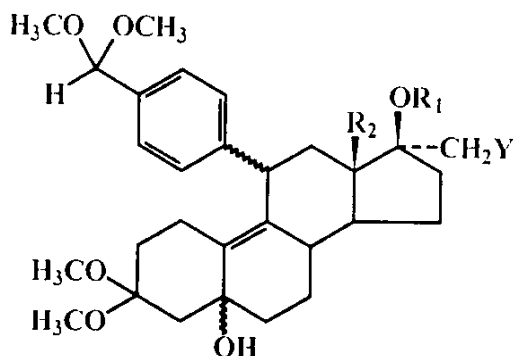
10

(式中 R_1 、 R_2 および Y は上に定義したとおりである)

20

の 5α , 10α -エポキシ-および 5β , 10β -エポキシ- 17α -メチル-置換エステル-9 (11)-エン-3, 3-ジメチルケタールから混合物を生成し、これを4-ブロモベンズアルデヒドケタール、マグネシウムおよび $Cu(I)Cl$ で $-35\text{ }^{\circ}C$ ~温室の温度において開環して、式 (X I I I) :

【化6】



(XIII)

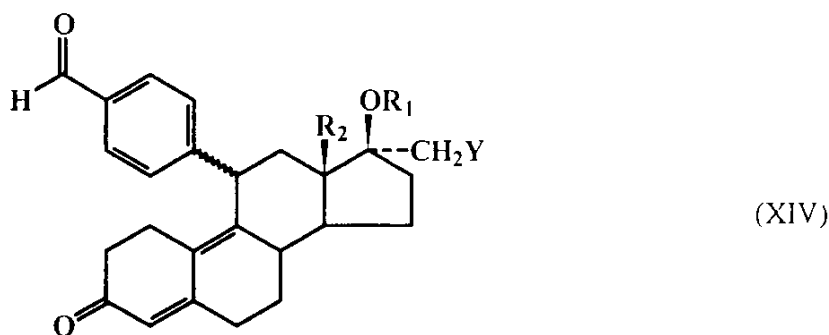
30

(式中、 R_1 、 R_2 および Y は上に定義したとおりである)

40

の対応する3,3-ジメトキシ- 5α -ヒドロキシ- 17α -メチル-置換 11α , β -ベンズアルデヒドジメチルケタールを形成し、これを酸加水分解して保護基を切り離し、これにより式 (X I V) :

【化 7】



10

(式中、 R_1 、 R_2 および Y は上に定義したとおりである)

の11 α 、 β -ベンズアルデヒド誘導体の混合物を生成し、これから式中 R_1 、 R_2 および Y が上に定義したとおりである、式(XIV)の11 β -ベンズアルデヒドの純粋な11- β 体を結晶化により単離し、そしてアルデヒド官能を塩基の存在下に温室においてヒドロキシルアンモニウム塩により一般式(I)のE/Z-ベンズアルドキシムの混合物に変換することを特徴とする方法。

20

【請求項 2】

前記塩基がピリジンである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

一般式 (I) のE/Z-ベンズアルドキシムの混合物を再結晶化および／またはクロマトグラフィーにより個々の成分に分離する、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

R_1 が C_{1-3} アルキル基またはトリフルオロメチル基である、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5】

前記 C_{1-3} アルキル基がメチル基である、請求項 4 に記載の方法。

30

【請求項 6】

R_2 が C_{1-3} アルキル基またはトリフルオロメチル基である、請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載の方法。

【請求項 7】

前記 C_{1-3} アルキル基がメチル基である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

Y が O C_{1-3} アルキル基またはS C_{1-3} アルキル基、またはトリフルオロエトキシ基である、請求項 1 ～ 7 のいずれかに記載の方法。

【請求項 9】

前記 O C_{1-3} アルキル基またはS C_{1-3} アルキル基が、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、メチルチオまたはエチルチオ基である、請求項 8 に記載の方法。

40

【請求項 10】

下記の化合物を製造する、請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の方法：

4- [17 β -ヒドロキシ-17 α -(メトキシメチル)-3-オキシエストラ-4,9-ジエン-11 β -イル] ベンズアルデヒド-1E-オキシム、

4- [17 β -ヒドロキシ-17 α -(メトキシメチル)-3-オキシエストラ-4,9-ジエン-11 β -イル] ベンズアルデヒド-1Z-オキシム、

4- [17 β -メトキシ-17 α -(メトキシメチル)-3-オキシエストラ-4,9-ジエン-11 β -イル] ベンズアルデヒド-1E-オキシム、

4- [17 β -メトキシ-17 α -(メトキシメチル)-3-オキシエストラ-4,9-ジエン-1

50

1β-イル] ベンズアルデヒド-1Z-オキシム、

4- [17β-エトキシ-17α-(メトキシメチル)-3-オキシエストラ-4,9-ジエン-1

1β-イル] ベンズアルデヒド-1E-オキシム、

4- [17β-ヒドロキシ-17α-(エトキシメチル)-3-オキシエストラ-4,9-ジエン-11β-イル] ベンズアルデヒド-1E-オキシム、

4- [17β-メトキシ-17α-(エトキシメチル)-3-オキシエストラ-4,9-ジエン-11β-イル] ベンズアルデヒド-1E-オキシム、

4- [17β-ヒドロキシ-17α-(イソプロピルオキシメチル)-3-オキシエストラ-4,9-ジエン-11β-イル] ベンズアルデヒド-1E-オキシム、

4- [17β-メトキシ-17α-(イソプロピルオキシメチル)-3-オキシエストラ-4,9-ジエン-11β-イル] ベンズアルデヒド-1E-オキシム、

4- [17β-ヒドロキシ-17α-(エチルチオメチル)-3-オキシエストラ-4,9-ジエン-11β-イル] ベンズアルデヒド-1E-オキシム、および

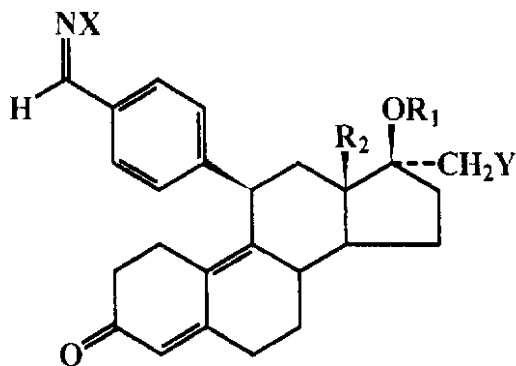
4- {17β-ヒドロキシ-17α-(1,1,1-トリフルオロエトキシメチル)-3-オキシエストラ-4,9-ジエン-11β-イル} ベンズアルデヒド-1E-オキシム。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、一般式 (I)：

【化8】



(I)

【0002】

(式中、 R_1 は水素原子、 C_{1-6} アルキル基または C_nF_{2n+1} 基であり、ここで n は1、2または3であり、 R_2 は C_{1-4} アルキル基であり、 X はE-またはZ-位におけるOH基であり、そして Y は $O C_{1-6}$ アルキル基、 $S C_{1-6}$ アルキル基または $OCH_2C_nF_{2n+1}$ 基であり、ここで n は1、2または3である)

により表わされる4-(17α-メチル-置換3-オキシエストラ-4,9-ジエン-11β-イル)ベンズアルデヒド-(1Eまたは1Z)-オキシムを製造する方法に関する。

【0003】

4-(17α-メチル-置換3-オキシエストラ-4,9-ジエン-11β-イル)ベンズアルデヒド-(1Eまたは1Z)-オキシムは既に知られている。このタイプの物質は、DE 43 32 283 A 1 (EP 0 648 778 B1) に記載されている。有利な抗黄体ホルモン作用およびわずかの抗グルココルチコイド作用のために、この化合物は多数のホルモン依存的な女性疾患、例えば、子宮内膜炎の治療に一般的重要性を有する。

【0004】

現存するそれらの製造方法は、好ましくは出発物質としてC-3上にジメチルケタールとし

10

20

30

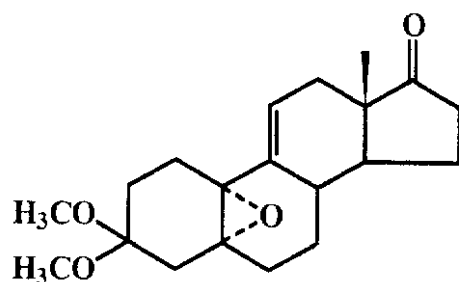
40

50

て保護されている式 (II) :

【 0 0 0 5 】

【 化 9 】



(II)

10

の5α,10α-エポキシ-エステル-9 (11)-エン-17-オンを使用する。

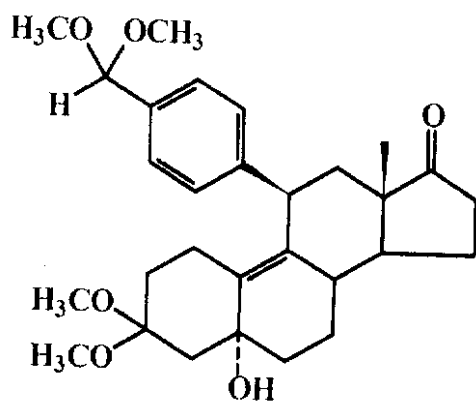
【 0 0 0 6 】

第1工程において、この分野において知られている方法において、式 (II) の5α,10α-エポキシドを4-ブロモベンズアルデヒドケタール、好ましくは4-ブロモベンズアルデヒドジメチルケタールとのCu(I)塩を触媒とするグリニヤール反応により開環して、式 (III)

20

【 0 0 0 7 】

【 化 1 0 】



(III)

30

の11β-アリール置換5α-ヒドロキシステロイドにする。

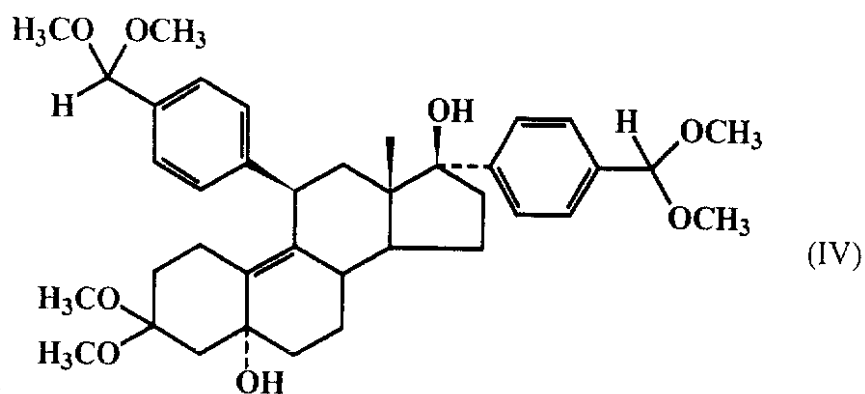
【 0 0 0 8 】

この場合において、この方法は最適ではない。なぜなら、17-オキシ基の一部分 (3~10%) もまた結合され、これにより式 (VII) :

【 0 0 0 9 】

【 化 1 1 】

40

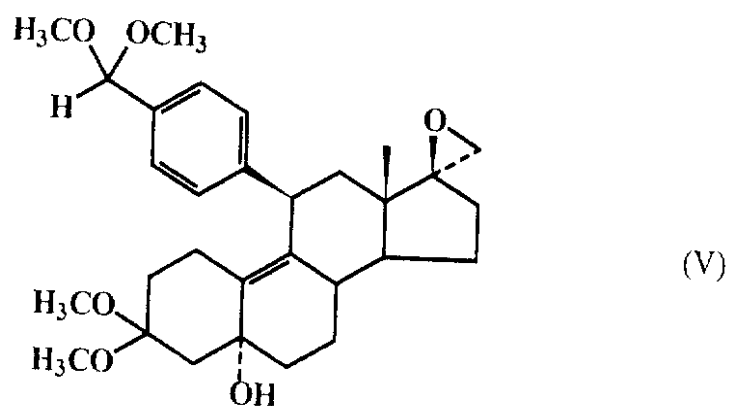


の 11β , 17α -ビスアリール置換ステロイドが生成し、これは式(III)の所望の 11β -モノアリール置換化合物からクロマトグラフィーにより分離するために非常に費用のかかるからである。

COREYおよびCHAYKOWSKY (J. Am. Chem. Soc. 84, 3782[1962]) によれば、式 (III) および式 (IV) の化合物の混合物を主として式 (V) :

【 0 0 1 0 】

【化 1 2】



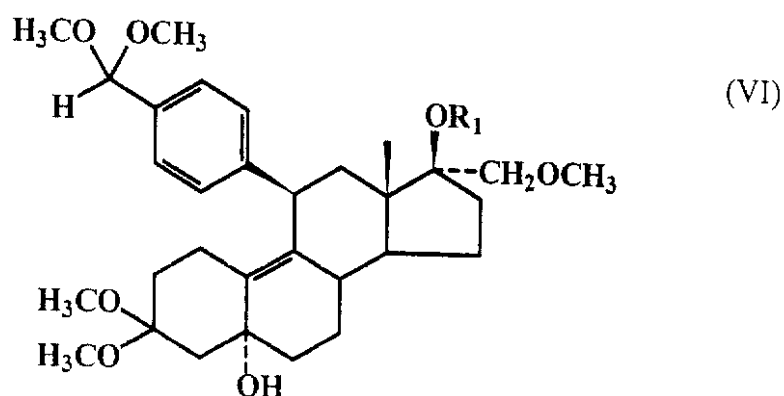
のスピロエポキシドに変換する。

【 0 0 1 1 】

これをアルカリメチラートにより開環して式 (VI) :

【 0 0 1 2 】

【化 1 3】



10

(式中 R_1 は水素原子である)
 の 17α -メトキシ化合物にする。

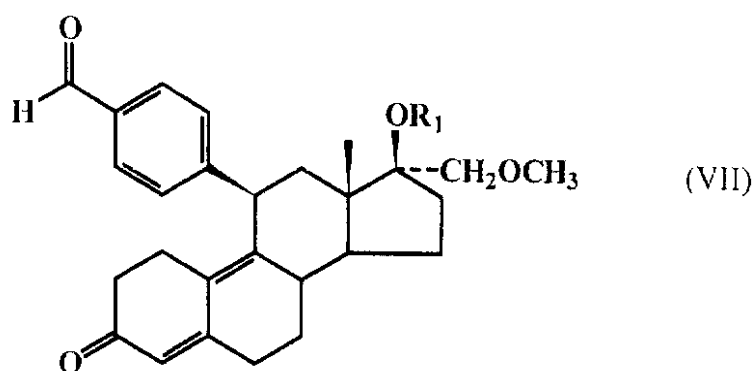
【0013】

式 (IV) の化合物を直ちに、あるいは 17β -ヒドロキシル基をアルキルハロゲン化物でエーテル化した後、式 (VII) のベンズアルデヒドにおける酸加水分解により、式中 R_1 が C_{1-6} アルキル基である、一般式 (VI) :

20

【0014】

【化14】



30

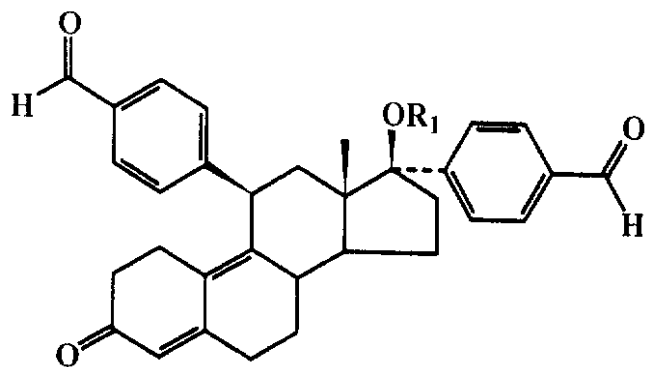
(式中 R_1 は水素原子または C_{1-6} アルキル基である)
 の化合物に変換する。

グリニヤール反応において副生物として生成する式 (IV) の $11\beta, 17\beta$ -ビスアリールステロイドが前述の条件下に絶えず連行され、究極的に式 (VIII) :

【0015】

【化15】

40



(VIII)

10

のビスアルデヒドに加水分解される。

【0016】

式 (VIII) のこれらのビスアルデヒドは式 (VII) のモノアルデヒドと結晶化の挙動およびクロマトグラフィー性質がほんのわずかに異なり、定量的に分離ことは困難であり、こ

20

うして本発明による式 (I) の化合物の製造において問題となる。したがって、本発明の目的は、C-17に対するグリニヤール化合物の攻撃を防止し、式 (I) の標的化合物をより高い収率およびよりすぐれた選択性で生成する、式 (I) の4-(17α-メチル-置換3-オキシエストラ-4,9-ジエン-11β-イル)ベンズアルデヒド-(1Eまたは1Z)-オキシムを製造する技術的により簡単なかついっそう有効な方法を提供することである。

【0017】

この目的は請求項1に記載の方法に従い達成される。

17-ケト基はグリニヤール化前に所望の17α-メチル-置換化合物に変換されるので、式 (VIII) の副生物の生成を防止することができ、これにより標的化合物はより高い収率および純度で得られる。こうして、例えば、DE 43 32 283 A1の方法に従い出発物質として化合物 (II) を使用して、アルデヒド (VIIb) を約5.6%の収率で製造することができ、したがってオキシム (Ic) を約3.8%の収率で製造することができる。本発明による方法よれば、精製のために使用しなくてはならない特別のクロマトグラフィー条件を使用しないで、オレフィン (IX) から、アルデヒド (VIIb) を今や約33%の収率で製造することができるか、あるいはオキシム (Ic) を約23%の収率で製造することができる。

30

【0018】

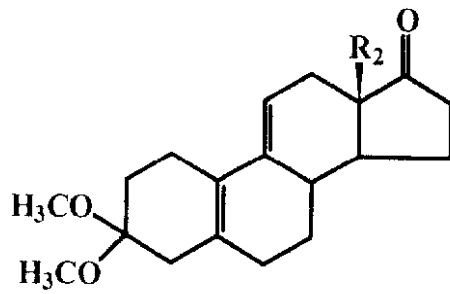
本発明の好ましい態様はサブクレイムに示されている。本発明の追加の利点は、下記の説明および態様から明らかとなるであろう。

本発明によれば、式 (IX) :

【0019】

【化16】

40



(IX)

10

【0020】

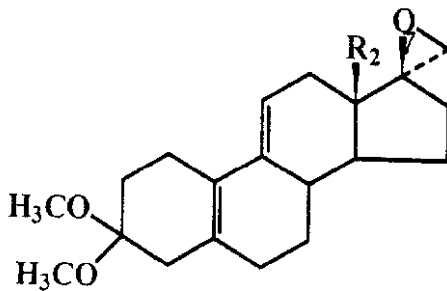
(式中 R_2 は C_{1-4} アルキル基である)

の3,3-ジメトキシ-エストラ-5(10),9(11)-エン-17-オンを、溶媒、例えば、DMSO、DMFまたはトルエン中で活性メチレン試薬（これは、例えば、ヨウ化トリメチルスルホニウムおよび強塩基、例えば、カリウムt-ブタノラートから製造された）で、式 (X)：

【0021】

20

【化17】



30

【0022】

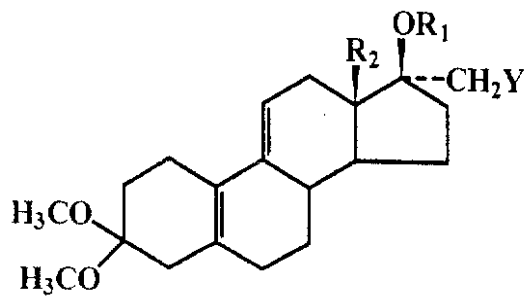
(式中 R_2 は上に定義したとおりである)

のスピロエポキシドに変換し、溶媒、例えば、メタノール、DMFまたはDMOS中でアルカリまたはアルカリ土類アルコール、アルカリまたはアルカリ土類チオールアルコールにより、またはトリフルオロアルキルアルコールおよびカリウムt-ブタノラートにより、好ましくはナトリウムメタノラートにより17-スピロエポキシ基を切断した後、これを開環して、式 (XI)：

40

【0023】

【化18】



(XI)

10

【0024】

(式中R₁は水素原子であり、R₂は上に定義したとおりであり、そしてYは0 C₁₋₈アルキル基、S C₁₋₆アルキル基またはOCH₂ C_nH_{2n+1}基であり、ここでnは1、2または3である)の17α-CH₂-Y化合物にする。

【0025】

17β-ヒドロキシ基をアルキルハロゲン化物またはフルオロアルキルハロゲン化物 (ハロゲン=塩素、臭素またはヨウ素)、例えば、フルオロアルキルヨウ化物と強塩基、例えば、水酸化カリウム、アルコール、例えば、カリウムt-ブタノレート、銀フッ化物、アルカリ金属およびナフタレンまたはビフェニルの存在下に、不活性溶媒、例えば、エーテル、テトラヒドロフラン (THF) またはトルエン中で反応させることによって、式 (IX) の17β-エーテルが生成し、式中R₁はC₁₋₆アルキル基またはC_nH_{2n+1}基であり、ここでnは1、2または3であり、そしてR₂およびYは上に定義したとおりである。

20

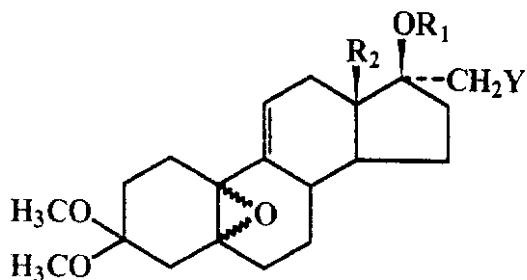
【0026】

一般式 (XI) の化合物は、位置選択的方法において5 (10)-二重結合上でエポキシ化される。過酸化水素およびヘキサクロロまたはヘキサフルオロアセトンを使用するエポキシ化は、好ましくは触媒量の第三級アミン、例えば、トリエチルアミンまたはピリジンの存在下に実施し、これにより式 (XII) :

30

【0027】

【化19】



(XII)

40

【0028】

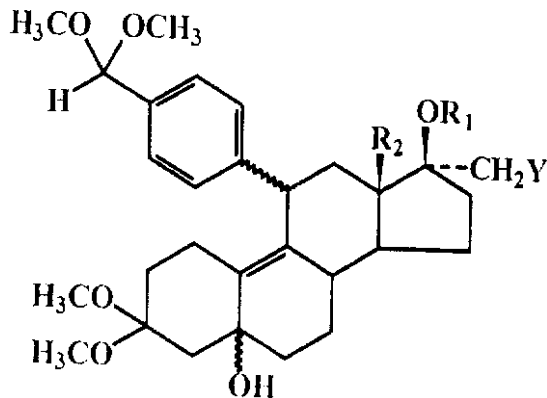
(式中R₁、R₂およびYは上に定義したとおりである)の5α,10α-エポキシ-および5β,10β-エポキシ-17α-メチル-置換エステル-9(11

50

)ーエン-3,3-ジメチルケタールから混合物が生成し、これを好ましくは個々の化合物に分離せず、むしろ直接的に4-ブロモベンズアルデヒドケタール、例えば、4-ブロモベンズアルデヒドジメチルケタール、マグネシウムおよびCu(I)Clで-35℃～温室の温度において開環して、式 (XIII)：

【0029】

【化20】



(XIII)

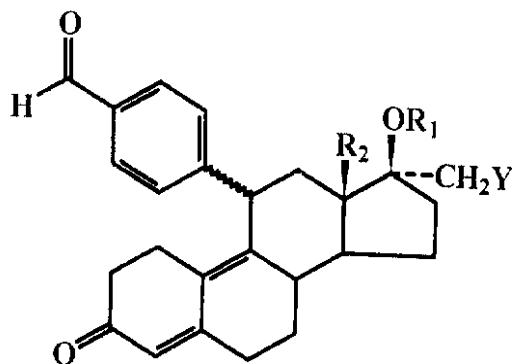
【0030】

(式中 R_1 、 R_2 およびYは上に定義したとおりである)

の対応する3,3-ジメトキシ-5 α -ヒドロキシ-17 α -メチル-置換11 α , β -ベンズアルデヒドジメチルケタールを形成する。この混合物を好ましくは、中間的に単離しないで、溶媒、例えばアセトンまたはTHF中で、希薄酢酸またはp-トルエンスルホン酸を使用して、直ちに酸加水分解して保護基を切り離す。この場合において、式 (XIV)：

【0031】

【化21】



(XIV)

【0032】

(式中 R_1 、 R_2 およびYは上に定義したとおりである)

の11 α , β -ベンズアルデヒド誘導体の混合物を生成し、これから式中 R_1 、 R_2 およびYが上に定義したとおりである、式 (VII) の純粋な11 β -ベンズアルデヒドを結晶化により単離し (すなわち、エポキシド混合物のグリニヤール化において、クロマトグラフィー的性

10

20

30

40

50

質がほんのわずかに異なり、非常に類似する方法で実際に結晶化する2つの異性体化合物がC-11上で生成する。十分に驚くべきことには、11β-化合物は溶解度が非常に低いので、11β-化合物のみが結晶化する。こうして、11α-アルデヒドの広範な分離および同時にまた非ステロイド副生物の分離が個々の結晶化により可能である。

【0033】

これは特に重要である。なぜなら、これらの副生物は、そうでなければ4×過剰のグリニヤール試薬のために、特に崩壊作用を有し、クロマトグラフィーによってのみ分離されるからである)、そしてアルデヒド官能を塩基、好ましくはピリジンの存在下に温室においてヒドロキシルアンモニウム塩、好ましくはヒドロキシルアミン塩酸塩により、これから、式中R₁、R₂およびYが上に定義したとおりであり、そしてYがE-またはZ-位におけるOH基である、一般式 (I) のE/Z-ベンズアルドキシムの混合物に変換する。一般式 (I) のE/Z-ベンズアルドキシムの混合物を再結晶化および/またはクロマトグラフィーにより個々の成分に分離し、精製し、個々の成分として単離することができる。

【0034】

本発明において、「アルキル基」は分枝鎖状または直鎖状のアルキル基として定義される。C₁₋₄またはC₁₋₆アルキル基として、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、i-ブチルまたはt-ブチル、n-ペンチル、i-ペンチル、n-ヘキシル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2,2-ジメチルブチルまたは2,3-ジメチルブチルを列挙できる。C_nH_{2n+1}基は1~3個の炭素原子を有する分枝鎖状または直鎖状のフルオロアルキル基として定義され、例えば、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロ-n-イソプロピル基である。R₁およびR₂は好ましくはC₁₋₃アルキル基、特に好ましくはメチル基またはトリフルオロメチル基である。

【0035】

Yは好ましくはO C₁₋₃アルキル基またはS C₁₋₃アルキル基、特に好ましくはメトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、メチルチオまたはエチルチオ基、またはトリフルオロメトキシ基である。

【0036】

式 (I) の化合物の範囲内で最も好ましい化合物は次の通りである：

4-[17β-ヒドロキシ-17α-(メトキシメチル)-3-オキソエストラ-4,9-ジエン-11β-イル]ベンズアルデヒド-1E-オキシム、

4-[17β-ヒドロキシ-17α-(メトキシメチル)-3-オキソエストラ-4,9-ジエン-11β-イル]ベンズアルデヒド-1Z-オキシム、

4-[17β-メトキシ-17α-(メトキシメチル)-3-オキソエストラ-4,9-ジエン-11β-イル]ベンズアルデヒド-1E-オキシム、

4-[17β-メトキシ-17α-(メトキシメチル)-3-オキソエストラ-4,9-ジエン-11β-イル]ベンズアルデヒド-1Z-オキシム、

【0037】

4-[17β-エトキシ-17α-(メトキシメチル)-3-オキソエストラ-4,9-ジエン-11β-イル]ベンズアルデヒド-1E-オキシム、

4-[17β-ヒドロキシ-17α-(エトキシメチル)-3-オキソエストラ-4,9-ジエン-11β-イル]ベンズアルデヒド-1E-オキシム、

4-[17β-メトキシ-17α-(エトキシメチル)-3-オキソエストラ-4,9-ジエン-11β-イル]ベンズアルデヒド-1E-オキシム、

4-[17β-ヒドロキシ-17α-(イソプロピルオキシメチル)-3-オキソエストラ-4,9-ジエン-11β-イル]ベンズアルデヒド-1E-オキシム、

4-[17β-メトキシ-17α-(イソプロピルオキシメチル)-3-オキソエストラ-4,9-ジエン-11β-イル]ベンズアルデヒド-1E-オキシム、

4-[17β-ヒドロキシ-17α-(エチルチオメチル)-3-オキソエストラ-4,9-ジエン-11β-イル]ベンズアルデヒド-1E-オキシムおよび

4-{17β-ヒドロキシ-17α-(1,1,1-トリフルオロエトキシメチル)-3-オキソエスト

ラ-4,9-ジエン-11 β -イル}ベンズアルデヒド-1E-オキシム。

【0038】

化合物は黄体ホルモンレセプターに十分に結合し、動物実験において強い抗黄体ホルモン活性を示し、部分的黄体ホルモン活性を有し、そしてほんのわずかのグルコルチコイドレセプター結合性を示す〔表1参照およびDE 43 32 283 A1 (EP 0 648 778 B1) 参照〕。

【0039】

本発明による化合物の生物学的特性決定

動物標的器官からの細胞質ゾル中でレセプターに対する特異的結合性³H-標識化トレーサーおよび試験すべき化合物の競合結合性により、レセプター結合親和性を測定した。この場合において、下記の反応条件の場合においてレセプターの飽和および反応平衡を探索した：

【0040】

黄体ホルモンレセプター：

TED緩衝液 (20 mmolのTris/HCl、pH 7.4；1 mmolのエチレンジアミン四酢酸、2 mmolのジチオスレイトール) 中で250 mmolのサッカロースとともに-30 °Cにおいて貯蔵した、エストラジオールプライムドウサギ子宮細胞質ゾル。

トレーサー：³H- ORG 2058

参照物質：黄体ホルモン

【0041】

グルコルチコイドレセプター：

-30 °C；TED緩衝液中で貯蔵した胸腺、副腎摘出ラットの胸腺細胞質ゾル

トレーサー：³H-デキサメタゾン、20 nmol

参照物質：デキサメタゾン

妊娠の第5～第7日に皮下投与後、初期流産作用を測定した〔投与、ベンジルベンゾエート／ヒマシ油 (1+4 v/v) 中の0.2 ml／投与／日〕。妊娠の完全な障害が達成されるように、未処置動物に比較して少なくとも4動物種に与えなくてはならない量を投与量は示す。

【0042】

【表1】

10

20

表 1

選択した化合物のレセプター結合性

化合物	黄体ホルモ ンレセプター [黄体ホル モン=10 0%]	グルココル チコイドレ セプター[デ キサメタゾ ン=100%]	ラットにお ける100% 初期流産作 用[mg/動物 /日]
4-[17 β -ヒドロキシ-17 α - (メトキシメチル)-3-オ キシエストラー-4,9-ジエン -11 β -イル]ベンズアルデ ヒド-1E-オキシム	165	76	1.0
4-[17 β -ヒドロキシ-17 α - (メトキシメチル)-3-オ キシエストラー-4,9-ジエン -11 β -イル]ベンズアルデ ヒド-1Z-オキシム	75	67	1.0
4-[17 β -メトキシ-17 α - (メトキシメチル)-3-オキ ソエストラー-4,9-ジエン-1 1 β -イル]ベンズアルデヒド -1E-オキシム	302	78	1.0
4-[17 β -メトキシ-17 α - (メトキシメチル)-3-オキ ソエストラー-4,9-ジエン-1 1 β -イル]ベンズアルデヒド -1Z-オキシム	126	52	1.0
4-[17 β -ヒドロキシ-17 α - (1,1,1-トリフルオロエト キシメチル)-3-オキシエス トラ-4,9-ジエン-11 β - イル]ベンズアルデヒド-1E -オキシム	177	94	3.0
Ru 38 486 (参照)	685	506	3.0

【0043】

実施例

実施例1. 4-[17 β -ヒドロキシ-17 α -(メトキシメチル)-3-オキシエストラー-4,9-ジエン-11 β -イル]ベンズアルデヒド-1E-オキシム (Ia)

33 gの4-[17 β -ヒドロキシ-17 α -(メトキシメチル)-3-オキシエストラー-4,9-ジエン-11 β -イル]ベンズアルデヒド (VIIa) をアルゴ雰囲気下に250 mlのピリジン中に溶

解し、5.8 gのヒドロキシルアミン塩酸塩と混合した。2時間後、それを氷水中に攪拌しながら入れ、沈殿を吸引し、洗浄し、乾燥した。粗生成物 (40 g) をシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製する。下記の化合物が得られる：

【0044】

20 gの4-[17β-ヒドロキシ-17α-(メトキシメチル)-3-オキシエストラ-4,9-ジエン-11β-イル]ベンズアルデヒド-1E-オキシム (Ia) [融点：135~145 °C (EtOH/水) ; $\alpha_D = +236^\circ$ (CHCl₃) ; ¹H-NMR : 9.00 (s, 1H, NOH), 8.11 (s, 1H, HC=N), 7.45 (d, 2H, J=8.2, H-3'), 7.17 (d, 2H, J=8.2, H-2'), 5.79 (s, 1H, H-4), 4.38 (d, 1H, J=7.1, H-11), 3.58 (d, 2H, J=9.0, CH₂O), 3.43 (s, 3H, OCH₃), 3.25 (d, 2H, J=9.0, CH₂O), 0.48 (s, 3H, H-18)] ; および

10

【0045】

1.5 gの4-[17β-ヒドロキシ-17α-(メトキシメチル)-3-オキシエストラ-4,9-ジエン-11β-イル]ベンズアルデヒド-1Z-オキシム (Ib) [融点：135~146 °C (アセトン) ; $\alpha_D = +192^\circ$; ¹H-NMR : 8.56 (s, 1H, NOH), 7.86 (d, 2H, J=8.4, H-3'), 7.33 (s, 1H, HC=N), 7.26 (d, 2H, J=8.4, H-2'), 5.79 (s, 1H, H-4), 4.41 (d, 1H, J=7.2, H-11), 3.57 (d, 2H, J=9.1, CH₂O), 3.42 (s, 3H, OCH₃), 3.23 (d, 2H, J=9.1, CH₂O), 0.54 (s, 3H, H-18) 。

【0046】

出発化合物の製造

段階1. 3,3-ジメトキシ-エストラ-5(10),9(11)-ジエン-17(S)-スピロ-1',2'-オキシラン (Xa)

20

60 mlのジメチルホルムアミド中の12 gの3,3-ジメトキシ-エストラ-5(10),9(11)-ジエン-17-オン (IXa) および9 gのヨウ化トリメチルスルホニウムを5.5 gのカリウムt-ブタノラートと、攪拌しながらかつわずかに冷却しながら、混合する。60分後、50 mlのn-ヘキサンおよび30 mlの水を添加し、相を分離し、有機相を水で洗浄する。この溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、結晶化起こるまで真空下に蒸発により濃縮する。n-ヘキサンから再結晶化する。

【0047】

収率：11 g。融点94~97 °C ; $\alpha_D = +164^\circ$ (CHCl₃) ; ¹H-NMR (δ, ppm, 300MHz, CDCl₃/TMS) : 5.51 (d, J=5.6Hz, H-11), 3.24 (s, 3H, OCH₃), 3.23 (s, 3H, OCH₃), 2.93 (d, 1H, J=5.0Hz, H-20), 2.66 (d, 1H, J=5.0Hz, H-20), 0.87 (s, 2H, H-18) 。

30

【0048】

段階2. 3,3-ジメトキシ-17α-(メトキシメチル)-5(10),9(11)-ジエン-17β-オール (XIa)

11 gの3,3-ジメトキシ-エストラ-5(10),9(11)-ジエン-17(S)-スピロ-1',2'-オキシラン (Xa) を40 mlのメタノール中に懸濁させ、40 mlのナトリウムメチラート溶液と混合し、2時間還流させる。水を添加した後、メタノールを蒸留除去し、t-ブチルメチルエーテルで抽出し、蒸発により濃縮する。エタノール/水混合物から再結晶化を実施する。融点73~76 °C ; $\alpha_D = +135^\circ$ (CHCl₃) ; ¹H-NMR : (δ, ppm), 5.56 (m, 1H, H-11), 3.47 (d, 1H, J=9.1Hz, OCH₂), 3.37 (s, 3H, CH₂OCH₃), 3.24 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.23 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.20 (d, 1H, J=9.1Hz, COH₂), 0.88 (s, 3H, H-18) 。

40

【0049】

段階3. 3,3-ジメトキシ-5α,10α-エポキシ-17α-(メトキシメチル)-エストラ-9(11)-エン-17β-オールおよび3,3-ジメトキシ-5β,10β-エポキシ-17α-(メトキシメチル)-エストラ-9(11)-エン-17β-オール (XIIa)

300 mlの塩化メチレン中の30 gの (XIa) の溶液に、4.2 mlのピリジン、3.75 mlのヘキサフルオロアセトン-セスキハイドレートおよび37.5 mlの50%過酸化水素溶液を順次に添加する。温室において4時間後、チオ硫酸ナトリウム溶液を添加し、相を分離し、有機相を重炭酸ナトリウム溶液および水で洗浄し、乾燥し、溶媒を真空下に蒸発させる。31 gの粗生成物 (XIIa) が得られ、これをグリニヤール反応において直接使用する。

50

【0050】

段階4. 4-[(3,3-ジメトキシ)-5 α ,17 β -ジヒドロキシ-17 α -(メトキシメチル)-エストルー-9-エン-11 α , β -イル]ベンズアルデヒド-ジメチルケタール (XIIIa)

100 mlのTHF中の7.6 gのマグネシウムおよび72 gの4-ブロモベンズアルデヒド-ジメチルケタールから調製されたグリニヤール溶液に、-35 °Cにおいて4.5 gの塩化銅 (I) を添加する。それをこの温度において20分間攪拌し、次いで70 mlのTHF中の28 gのエポキシド混合物 (XIIa) の溶液を滴下する。次いで、それを温室に放温し、水性塩化アンモニウム溶液と混合し、ステロイドを酢酸エチルで抽出し、有機相を中性に洗浄し、それを乾燥し、真空下に蒸発により濃縮する。粗生成物 (XIIIa) を次の工程において直接使用する。

10

【0051】

段階5. 4-[17 β -ヒドロキシ-17 α -(メトキシメチル)-3-オキシエストラ-4,9-ジエン-11 α , β -イル]ベンズアルデヒド (IVXa)

75 gの粗生成物 (XIIIa) を250 mlの70%酢酸中に溶解し、アルゴ雰囲気下に50 °Cにおいて2時間攪拌する。それを冷却し、塩化メチレンを添加し、相を分離し、中性に洗浄し、メチル-*t*-ブチルエーテルを添加し、有機相を真空下に蒸発により濃縮する。小部分のみの11 α -ベンズアルデヒドを含有する、24 gの薄黄色粗生成物 (XIVa) が得られる。

【0052】

段階6. 4-[17 β -ヒドロキシ-17 α -(メトキシメチル)-3-オキシエストラ-4,9-ジエン-11 β -イル]ベンズアルデヒド (VIIa)

20

24 gの粗生成物 (XIVa) を塩化メチレン中に溶解し、*t*-ブチルメチルエーテルと混合し、真空下に蒸発により濃縮する。この場合において、純粋な11 β -ベンズアルデヒド (VI Ia) が結晶形態で沈殿し、これを再び酢酸エチルから再結晶化する。

【0053】

融点235~240 °C ; $\alpha_D = +209^\circ$ (CHCl₃) ; ¹H-NMR : 9.97 (s, 1H, CHO), 7.80 (d, 2H, J=8.1, H-3'), 7.38 (d, 2H, J=8.1, H-2'), 5.80 (s, 1H, H-4), 4.45 (d, 1H, J=7.5, H-11), 3.57 (d, 2H, J=9.2, CH₂O), 3.42 (d, 2H, J=10.8, CH₂O), 3.41 (s, 3H, OCH₃), 0.51 (s, 3H, H-18)。

【0054】

実施例2. 4-[17 β -メトキシ-17 α -(メトキシメチル)-3-オキシエストラ-4,9-ジエン-11 β -イル]ベンズアルデヒド-1E-オキシム (Ic)

30

温室において100 mlのピリジン中の10 gの (VIIb) の溶液に1.75 gのヒドロキシルアミン塩酸塩を添加し、この混合物を2時間攪拌する。それを氷水中に注ぎ、沈殿を吸引し、塩化カルシウムで乾燥し、粗生成物をシリカゲルのクロマトグラフィーにかける。下記の化合物が得られる：

【0055】

7 gの4-[17 β -メトキシ-17 α -(メトキシメチル)-3-オキシエストラ-4,9-ジエン-11 β -イル]ベンズアルデヒド-1E-オキシム (Ic) [融点196~198 °C (EtOH/H₂O) ; $\alpha_D = +220^\circ$ (CHCl₃) ; ¹H-NMR : 8.38 (s, 1H, NOH), 8.10 (s, 1H, HC=N), 7.47 (d, 2H, J=8.1, H-3'), 7.20 (d, 2H, J=8.1, H-2'), 5.79 (s, 1H, H-4), 4.38 (d, 1H, J=7.3, H-11), 3.58 (d, 2H, J=10.8, CH₂O), 3.41 (s, 3H, OCH₃), 3.41 (d, 2H, J=10.8, CH₂O), 3.25 (s, 3H, OCH₃), 0.54 (s, 3H, H-18)] ; および

40

【0056】

300 mgの4-[17 β -メトキシ-17 α -(メトキシメチル)-3-オキシエストラ-4,9-ジエン-11 β -イル]ベンズアルデヒド-1Z-オキシム (Ic) [融点120~138 °C (アセトン/*n*-ヘキサン) ; $\alpha_D = +217^\circ$ (CHCl₃) ; ¹H-NMR : 9.38 (s, 1H, NOH), 7.88 (d, 2H, J=8.9, H-3'), 7.33 (s, 1H, HC=N), 7.26 (d, 2H, J=8.9, H-2'), 5.79 (s, 1H, H-4), 4.39 (d, 1H, J=7.3, H-11), 3.58 (d, 2H, J=10.5, CH₂O), 3.42 (d, 2H, J=10.5, CH₂O), 3.41 (s, 3H, OCH₃), 3.26 (s, 3H, OCH₃), 0.54 (s, 3H, H-18)。

【0057】

50

出発化合物の製造

段階1. 3,3,17β-トリメトキシ-17α-(メトキシメチル)-エストラー-5(10),9(11)-ジエン(XIb)

30 °C~40 °Cにおいて4時間80 mlのt-ブチルメチルエーテル中に12 gのXIa)、5 mlのヨウ化メチルおよび10 gのカリウムt-ブチラートを攪拌して入れる。水を添加した後、相を分離し、有機相を水で洗浄し、乾燥し、蒸発により濃縮する。化合物 (XIb) をメタノール中で再結晶化する。

融点95~97 °C (MeOH) ; $\alpha_D = +146^\circ$ (CHCl₃) ; ¹H-NMR (δ, ppm) : 5.52 (m, 1H, H-11), 3.63 (d, 1H, J=10.7Hz, OCH₂), 3.38 (s, 3H, CH₂OCH₃), 3.31 (d, 1H, J=10.7Hz, OCH₂), 3.29 (s, 3H, 17β-OCH₃), 3.24 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.23 (s, 3H, 3-OCH₃), 0.88 (s, 3H, H-18)。

【0058】

段階2. 17α-(メトキシメチル)-3,3,17β-トリメトキシ-5α,10α-エポキシ-エストラー-9(11)-エンおよび17α-(メトキシメチル)-3,3,17β-トリメトキシ-5β,10β-エポキシ-エストラー-9(11)-エン (XIIb)

0.3 mlのピリジンおよび0.25 mlのヘキサフルオロアセトン-セスキハイドレートと20 mlの塩化メチレン中の2 gの (XIb) に添加する。温室において、2.5 mlの過酸化水素を滴下し、4時間後、亜硫酸ナトリウム溶液を添加し、相を分離し、有機相を重炭酸ナトリウムおよび水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空蒸発させる。エポキシ混合物 (XIIb) を次の段階において直接使用する。

【0059】

段階3. 11α,β-4-[17α-(メトキシメチル)-3,3,17β-トリメトキシ-5α-ヒドロキシ-エストラー-9-エン-11β-イル]ベンズアルデヒド-ジメチルケタール (XIIIb)

20 mlのTHF中の2.4 gの4-ブロモベンズアルデヒド-ジメチルケタールおよび0.2 gのマグネシウムから調製されたグリニヤール溶液に、-35 °Cにおいて60 mgの塩化銅 (I) を添加する。それをこの温度において20分間攪拌し、次いで5 mlのTHF中の1 gの (XIIb) の溶液を滴下する。次いで、それを温室に到達させ、水性塩化アンモニウム溶液と混合し、溶液を酢酸エチルで抽出し、有機相を水で洗浄し、それを亜硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発により濃縮する。粗生成物 (XIIIb) (1.5 g) を次の工程において直接使用する。

【0060】

段階4. 4-[17β-メトキシ-17α-(メトキシメチル)-3-オキシエストラー-4,9-ジエン-11β-イル]ベンズアルデヒド (VIIb)

1.5 gの粗生成物 (XIIIb) を20 mlのアセトン中に溶解し、180 mgのp-トルエンスルホン酸と混合する。1時間後、それを水性アンモニアで中和し、水で希釈する。この場合において、アルデヒド混合物をアセトンから再結晶化し、沈殿させる。0.7 gの4-[17β-メトキシ-17α-(メトキシメチル)-3-オキシエストラー-4,9-ジエン-11β-イル]ベンズアルデヒド (VIIb) が得られる。融点245~250 °C (アセトン) ; $\alpha_D = +193^\circ$ (CHCl₃) ; ¹H-NMR : 9.97 (s, 1H, CHO), 7.79 (d, 2H, J=8.1, H-3'), 7.37 (d, 2H, J=8.1, H-2'), 5.79 (s, 1H, H-4), 4.44 (d, 1H, J=7.5, H-11), 3.56 (d, 2H, J=10.8, CH₂O), 3.42 (d, 2H, J=10.8, CH₂O), 3.41 (s, 3H, OCH₃), 3.25 (s, 3H, OCH₃), 0.51 (s, 3H, H-18)。

【0061】

実施例3. 4-[17β-エトキシ-17α-(メトキシメチル)-3-オキシエストラー-4,9-ジエン-11β-イル]ベンズアルデヒド-1E-オキシム (Ie)

1.7 gの (VIIc) を25 mlのピリジン中で温室において250 mgのヒドロキシルアミン塩酸塩とともに1時間攪拌する。次いで、それを100 mlの氷水中に注ぎ、沈殿を吸引し、中性に水で洗浄し、塩化カルシウムで乾燥する。粗生成物 (1.7 g) をシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製する。890 mgの (Ie) が得られる。融点184~187 °C (アセトン/ヘキサン) ; $\alpha_D = +214^\circ$ (CHCl₃) ; ¹H-NMR : 9.10 (s, 1H, CH=N), 7.58 (s, 1H, OH), 7.49 (d, 2H, J=8.4, H-3'), 7.21 (d, 2H, J=8.4, H-2'), 5.78 (s, 1H, H-4), 4.38 (d, 1H,

10

20

30

40

50

J=6.9, H-11), 3.62 (d, 2H, J=10.8, CH₂O), 3.40 (s, 3H, OCH₃), 3.36 (d, 2H, J=10.8, CH₂O), 1.11 (t, 3H, CH₂CH₃), 0.54 (s, 3H, H-18)。

【0062】

出発化合物の製造

段階1. 3,3-ジメトキシ-17 α -(メトキシメチル)-エストラー5(10),9(11)-ジエン-17 β -エトキシメチルエーテル (XIc)

35 °Cにおいて400 mlのトルエン中で4.2 gの (XIa) を15.6 gのカリウムt-ブタノレートおよび76 mlのヨードメタンと14時間反応させる。水を添加した後、相を分離し、有機相を中性の方法で仕上げ、乾燥後、溶媒を真空蒸発させる。粗生成物 (XIc) を精製しないで次の段階において直接使用する。

10

【0063】

段階2. 3,3-ジメトキシ-5 α ,10 α -エポキシ-17 α -(メトキシメチル)-エストラー5(10),9(11)-ジエン-17 β -エトキシメチルエーテルおよび3,3-ジメトキシ-5 β ,10 β -エポキシ-17 α -(メトキシメチル)-エストラー5(10),9(11)-ジエン-17 β -エトキシメチルエーテル (XIIc)

0.5 mlのピリジンおよび0.4 mlのヘキサフルオロアセトン-セスキハイドレートを20 mlの塩化メチレン中の3.3 gの (XIc) に添加する。温室において、4.5 mlの過酸化水素を滴下し、4時間後、亜硫酸ナトリウム溶液を添加し、相を分離し、有機相を重炭酸ナトリウムおよび水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空蒸発させる。エポキシ混合物 (XIIc) を次の段階において直接使用する。

20

【0064】

段階3. 4-[3,3-ジメトキシ-17 β -エトキシ-5 α -ヒドロキシ-17 α -(メトキシメチル)-9-エン-11 α , β -イル]ベンズアルデヒド-1,1-ジメチルケタール (XIIIc)

20 mlのTHF中の4.0 gの4-ブロモベンズアルデヒド-ジメチルケタールおよび0.3 gのマグネシウムから調製されたグリニヤール溶液に、-35 °Cにおいて60 mgの塩化銅 (I) を添加する。それをこの温度において20分間攪拌し、5 mlのTHF中の1 gの (XIIc) の溶液を滴下する。次いで、それを温室に到達させ、このバッチを水性塩化アンモニウム溶液で分解し、溶液を酢酸エチルで抽出し、有機相を水で洗浄し、それを硫酸ナトリウムで乾燥し、条件下に蒸発により濃縮する。粗生成物 (XIIIc) (4.5 g) を次の工程において直接使用する。

30

【0065】

段階4. 4-[17 β -エトキシ-17 α -(メトキシメチル)-3-オキシエストラー4,9-ジエン-11 β -イル]ベンズアルデヒド (VIIc)

2.8 gの (XIIIc) を40 mlのアセトン中に溶解する。1.0 mlの水を添加した後、1.4 gのp-トルエンスルホン酸を添加し、1時間後、氷水を添加する。この場合において沈殿する (VIIc) を吸引し、乾燥し、アセトン/ヘキサン中で、再びt-ブチルメチルエーテル中で再結晶化させる。

融点164~167 °C ; $\alpha_D = +199^\circ$ (CHCl₃) ; ¹H-NMR : 9.97 (s, 1H, CHO), 7.80 (d, 2H, J=8.1, H-3'), 7.37 (d, 2H, J=8.1, H-2'), 5.79 (s, 1H, H-4), 4.43 (d, 1H, J=7.5, H-11), 3.58 (d, 2H, J=10.8, CH₂O), 3.41 (m, 2H, CH₂O), 3.40 (s, 3H, OCH₃), 1.10 (t, 3H, ethyl), 0.51 (s, 3H, H-18)。

40

【0066】

実施例4. 4-[17 β -メトキシ-17 α -(メトキシメチル)-3-オキシエストラー4,9-ジエン-11 β -イル]ベンズアルデヒド-1E-オキシム

製造を実施例2におけるように実施する。

融点90~95 °C (t-ブチルメチルエーテル) ; $\alpha_D = +177^\circ$ (CHCl₃) ; ¹H-NMR : 8.10 (s, 1H, HC=N), 7.60 (s, 1H, NOH), 7.48 (d, 2H, J=8.1, H-3'), 7.20 (d, 2H, J=8.1, H-2'), 5.78 (s, 1H, H-4), 4.36 (d, 1H, J=7.3, H-11), 3.61 (d, 2H, J=10.8, CH₂O), 3.42 (d, 2H, J=10.8, CH₂O), 3.26 (s, 3H, OCH₃), 1.27 (t, 3H, ethyl), 0.53 (s, 3H, H-18)。

50

【0067】

実施例5. 4-[17β-ヒドロキシ-17α-(エトキシメチル)-3-オキシエストラ-4,9-ジエン-11β-イル]ベンズアルデヒド-1E-オキシム

製造を実施例1におけるように実施する。

泡状物 (ヘキサン); $\alpha_D = +226^\circ$ (CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$: 8.10 (s, 1H, HC=N), 7.70 (s, 1H, NOH), 7.48 (d, 2H, $J=8.1$, H-3'), 7.20 (d, 2H, $J=8.1$, H-2'), 5.78 (s, 1H, H-4), 4.38 (d, 1H, $J=7.2$, H-11), 3.61 (d, 2H, $J=10.8$, CH_2O), 3.23 (d, 2H, $J=10.8$, CH_2O), 3.26 (s, 3H, OCH_3), 1.25 (t, 3H, ethyl), 0.52 (s, 3H, H-18)。

【0068】

実施例6. 4-[17β-メトキシ-17α-(イソプロピルオキシメチル)-3-オキシエストラ-4,9-ジエン-11β-イル]ベンズアルデヒド-1E-オキシム

10

製造を実施例1におけるように実施する。

融点192~196 °C分解 (ジエチルエーテル); $\alpha_D = +215^\circ$ (CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$: 8.10 (s, 1H, HC=N), 8.07 (s, 1H, NOH), 7.47 (d, 2H, $J=8.1$, H-3'), 7.19 (d, 2H, $J=8.1$, H-2'), 5.79 (s, 1H, H-4), 4.38 (d, 1H, $J=6.6$, H-11), 3.62 (d, 2H, $J=10.8$, CH_2O), 3.22 (d, 2H, $J=10.8$, CH_2O), 3.02 (s, 1H, OH), 1.22 (m, 6H, isopropyl), 0.52 (s, 3H, H-18)。

【0069】

実施例7. 4-[17β-ヒドロキシ-17α-(イソプロピルオキシメチル)-3-オキシエストラ-4,9-ジエン-11β-イル]ベンズアルデヒド-1E-オキシム

20

製造を実施例2におけるように実施する。

融点143 °C分解 (アセトン/n-ヘキサン); $\alpha_D = +199^\circ$ (CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$: 8.10 (s, 1H, HC=N), 8.00 (s, 1H, NOH), 7.48 (d, 2H, $J=8.4$, H-3'), 7.21 (d, 2H, $J=8.4$, H-2'), 5.79 (s, 1H, H-4), 4.37 (d, 1H, $J=6.9$, H-11), 3.61 (d, 2H, $J=10.5$, CH_2O), 3.43 (d, 2H, $J=10.8$, CH_2O), 3.26 (s, 3H, OCH_3), 1.22 (t, 6H, 6.0 isopropyl), 0.54 (s, 3H, H-18)。

【0070】

実施例8. 4-[17β-ヒドロキシ-17α-(エチルチオメチル)-3-オキシエストラ-4,9-ジエン-11β-イル]ベンズアルデヒド-1E-オキシム

製造を実施例1におけるように実施する。

30

融点132~137 °C (アセトン); $\alpha_D = +165^\circ$ (CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$: 8.10 (s, 1H, HC=N), 7.93 (s, 1H, NOH), 7.49 (d, 2H, $J=8.4$, H-3'), 7.20 (d, 2H, $J=8.4$, H-2'), 5.79 (s, 1H, H-4), 4.42 (d, 1H, $J=7.2$, H-11), 2.96 (d, 2H, $J=13.2$, CH_2S), 2.90 (s, 1H, OH), 2.70 (d, 2H, $J=12.9$, CH_2S), 1.29 (t, 3H, 10.2, SCH_2CH_3), 0.56 (s, 3H, H-18)。

【0071】

実施例9. 4-[17β-ヒドロキシ-17α-(1,1,1-トリフルオロエトキシメチル)-3-オキシエストラ-4,9-ジエン-11β-イル]ベンズアルデヒド-1E-オキシム

製造を実施例1におけるように実施する。

融点132~136 °C (ジエチルエーテル); $\alpha_D = +182^\circ$ (CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$: 8.11 (s, 1H, HC=N), 7.60 (s, 1H, NOH), 7.49 (d, 2H, $J=8.4$, H-3'), 7.20 (d, 2H, $J=8.1$, H-2'), 5.79 (s, 1H, H-4), 4.41 (d, 1H, $J=7.2$, H-11), 3.93 (m, 2H, CH_2CH_3), 3.82 (d, 2H, $J=9.0$, CH_2O), 3.50 (m, $\text{CH}_2\text{CF}_3+\text{OH}$), 0.55 (s, 3H, H-18)。

40

フロントページの続き

- (72)発明者 シューベルト, ゲルト
ドイツ連邦共和国, 0 7 7 4 3 イエナ, ケーテ-コルビッツ-シュトラッセ 1 3
- (72)発明者 リンク, スフェン
ドイツ連邦共和国, 0 7 7 4 9 イエナ, ツィーゲンハイナー オベルベーク 3
- (72)発明者 エルハルト, ベルント
ドイツ連邦共和国, 0 7 7 6 8 カーラ, プリファットシュトラッセ 0 3
- (72)発明者 ミューラー, ゲルト
ドイツ連邦共和国, 0 7 7 4 5 イエナ, マグデルシュタイク 1 3 2

審査官 齋藤 恵

(56)参考文献 特開平07-149789 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07J 41/00

C07J 71/00

CA(STN)

REGISTRY(STN)