



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 311 559**

⑮ Int. Cl.:

C07J 41/00 (2006.01)

C07J 1/00 (2006.01)

C07J 21/00 (2006.01)

C07J 71/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **01993607 .9**

⑯ Fecha de presentación : **09.11.2001**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1339733**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **03.09.2003**

④ Título: **Procedimiento para la preparación de (1E o 1Z)-oximas de 4-(3-oxo-estra-4,9-dieno-11β-ilo sustituido con 17α-metilo)-benzaldehído.**

⑩ Prioridad: **10.11.2000 DE 100 56 675**

⑬ Titular/es:
Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft
Mullerstrasse 178
13353 Berlin, DE

⑤ Fecha de publicación de la mención BOP: **16.02.2009**

⑭ Inventor/es: **Schubert, Gerd;**
Ring, Sven;
Erhart, Bernd y
Müller, Gerd

⑤ Fecha de la publicación del folleto de la patente: **16.02.2009**

⑭ Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 311 559 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

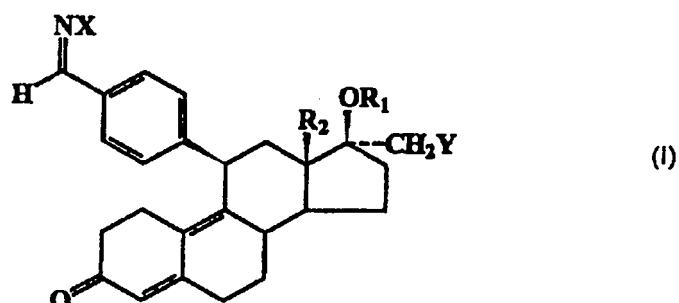
DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de (1E o 1Z)-oximas de 4-(3-oxo-estra-4,9-dieno-11 β -ilo sustituido con 17 α -metilo)-benzaldehído.

5

El invento se refiere a un procedimiento para la preparación de (1E o 1Z)-oximas de 4-(3-oxo-estra-4,9-dien-11 β -ilo sustituido con 17 α -metilo)-benzaldehído, de la fórmula general (I)

10



15

20

en la que R₁ es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de C₁₋₆ o un radical C_nF_{2n+1}, siendo n 1, 2 o 3, R₂ es un radical alquilo de C₁₋₄ o un grupo trifluorometilo, X es un grupo OH situado en posición E o Z, Y es un grupo O-alquilo de C₁₋₆, un grupo S-alquilo de C₁₋₆ o un grupo OCH₂C_nF_{2n+1}, siendo n 1, 2 o 3.

25

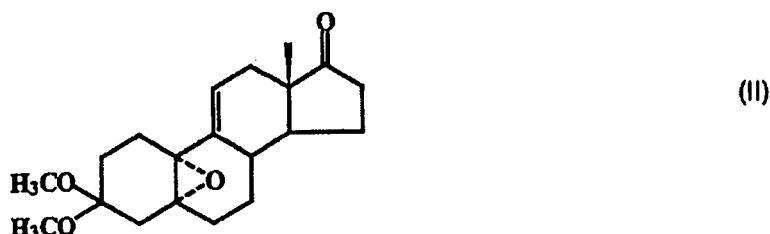
30

Ya se conocen (1E o 1Z)-oximas de 4-(3-oxo-estra-4,9-dien-11 β -ilo sustituido con 17 α -metilo)-benzaldehído. Ciertas sustancias de este tipo se describen en el documento de solicitud de patente alemana DE 4332283 A1 (documento de patente europea EP 0.648.778 B1). Los compuestos, a causa de su favorable efecto antigestágeno y de su pequeño efecto antiglucocorticoide, son de interés general para el tratamiento de una serie de enfermedades de la mujer que dependen de hormonas, tales como por ejemplo la endometriosis.

35

El procedimiento actual para su preparación parte de una 5 α ,10 α -epoxi-estr-9(11)-en-17-ona protegida en el C-3 como un cetal, de manera preferida como el dimetil-cetal, de la fórmula (II).

40



45

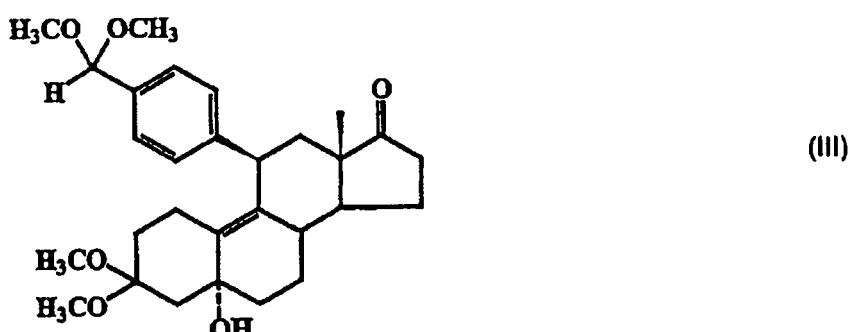
50

55

60

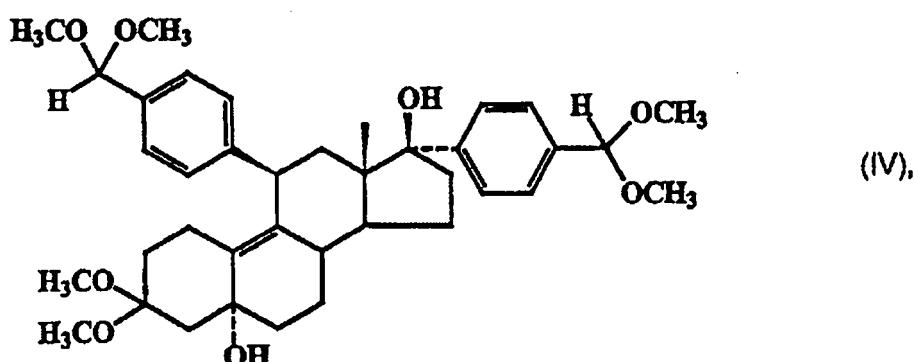
65

En una primera etapa, de una manera de por sí conocida, se abre el 5 α ,10 α -epóxido de la fórmula (II) mediante una reacción de Grignard, catalizada por sales de Cu(I), con un cetal de 4-bromo-benzaldehído, de manera preferida el dimetil-cetal de 4-bromo-benzaldehído, para dar 5 α -hidroxi-esteroides sustituidos en posición 11 β de la fórmula (III).



El rendimiento del procedimiento no es óptimo en este contexto, puesto que también es atacada una parte (de un 3 a 10%) del grupo 17-oxo, resultando unos esteroides sustituidos con $11\beta,17\alpha$ -bis-arilo de la fórmula (IV),

5



10

15

20

que solamente de una manera costosa se pueden separar por cromatografía con respecto de los deseados compuestos mono-sustituidos con ariilo en posición 11β , de la fórmula (III).

25

La mezcla de los compuestos de las fórmulas (III) y (IV) se transforma de acuerdo con COREY y CHAYKOWSKY [J. Amer. Chem. Soc. 84, 3782 (1962)], principalmente, en el espiro-epóxido de la fórmula (V),

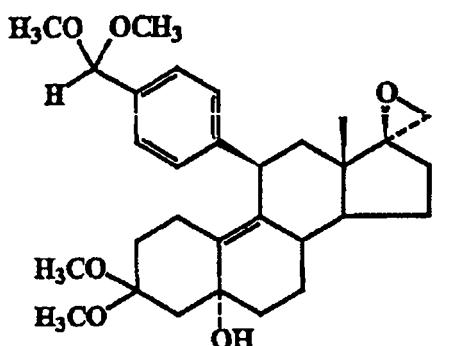
30

35

40

45

(V)

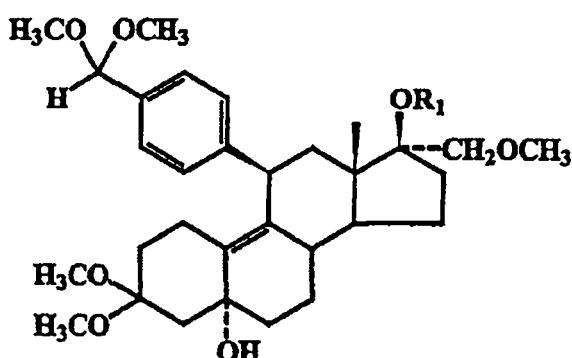


50

55

60

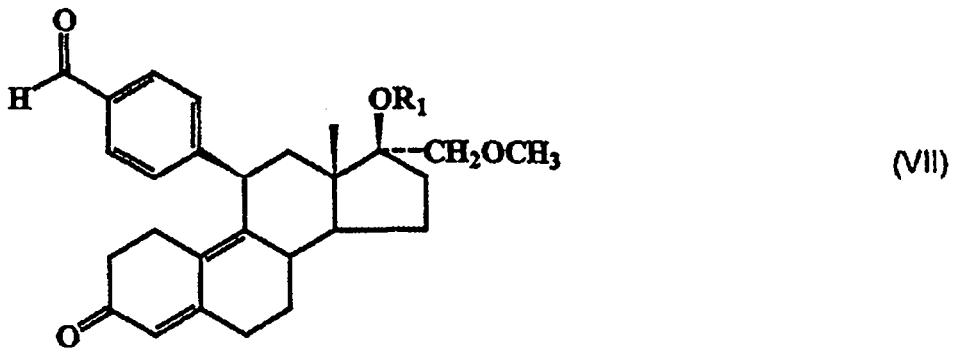
(VI)



65

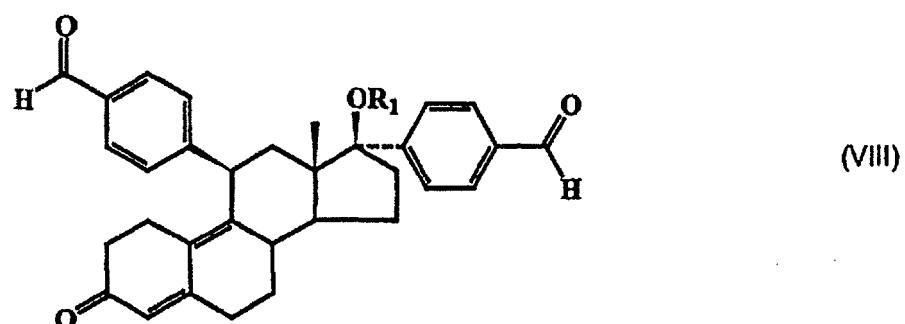
en la que R_1 es un átomo de hidrógeno. El compuesto de la fórmula (IV) es transformado, ya sea directamente o después de una eterificación del grupo 17β -hidroxilo, con halogenuros de alquilo, en presencia de ciertas bases, para dar unos compuestos de la fórmula general (VI), en la que R_1 es un radical alquilo de C_{1-6} , por hidrólisis en condiciones ácidas, en los benzaldehídos de la fórmula (VII),

5



en la que R_1 es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de C_{1-6} . Los $11\beta,17\beta$ -bis-aryl-esteroides de la fórmula (IV), que resultan como un producto secundario en el caso de la reacción de Grignard, son constantemente tratados concomitantemente en las condiciones mencionadas y al final son hidrolizados para dar los bis-aldehídos de la fórmula (VIII).

25



Estos bis-aldehídos de la fórmula (VIII) se diferencian, en el comportamiento de cristalización y sus propiedades cromatográficas, sólo escasamente con respecto de los mono-aldehídos de la fórmula (VII) y se pueden separar cuantitativamente sólo con dificultades, y por lo tanto perturban en el caso de la preparación de los compuestos de la fórmula (I) conformes al invento.

45

Es misión del presente invento, por lo tanto, poner a disposición un procedimiento técnicamente más sencillo y más efectivo para la preparación de (1E o 1Z)-oximas de de 4-(3-oxo-estra-4,9-dien-11 β -ilo sustituido con 17α -metilo)-benzaldehído de la fórmula (I), que impida el ataque del compuesto de Grignard en el C-17 y conduce, con un rendimiento y una selectividad más alto/a, a los compuestos buscados de la fórmula (I).

50

El problema planteado por esta misión es resuelto de acuerdo con el procedimiento según la reivindicación 1.

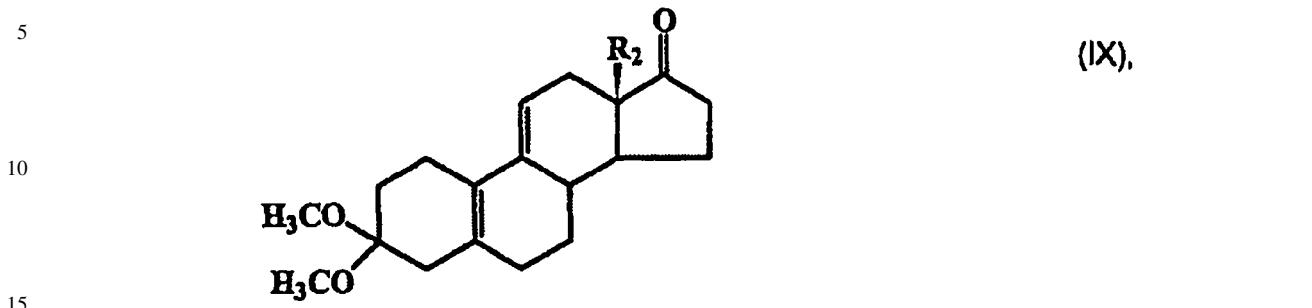
55

Por el hecho de que el grupo 17-ceto, antes de la reacción de Grignard, es transformado en el deseado compuesto sustituido con 17α -metilo, se puede evitar la formación del producto secundario de la fórmula (VIII), con lo cual los compuestos buscados se obtienen con un rendimiento y una pureza más alto/a. Así, por ejemplo, partiendo del compuesto (II), de acuerdo con el procedimiento según el documento DE 43 32 283 A1, se puede preparar el aldehído (VIIb) en un rendimiento de aproximadamente 5,6% y de manera correspondiente la oxima (Ic) en un rendimiento de aproximadamente 3,8%. Mediante el procedimiento conforme al invento, se pueden preparar ahora el aldehído (VIIb) en un rendimiento de aproximadamente 33% y respectivamente la oxima (Ic) en un rendimiento de aproximadamente 23%, a partir de la olefina (IX), sin que tengan que utilizarse para la purificación unas condiciones de cromatografía especiales.

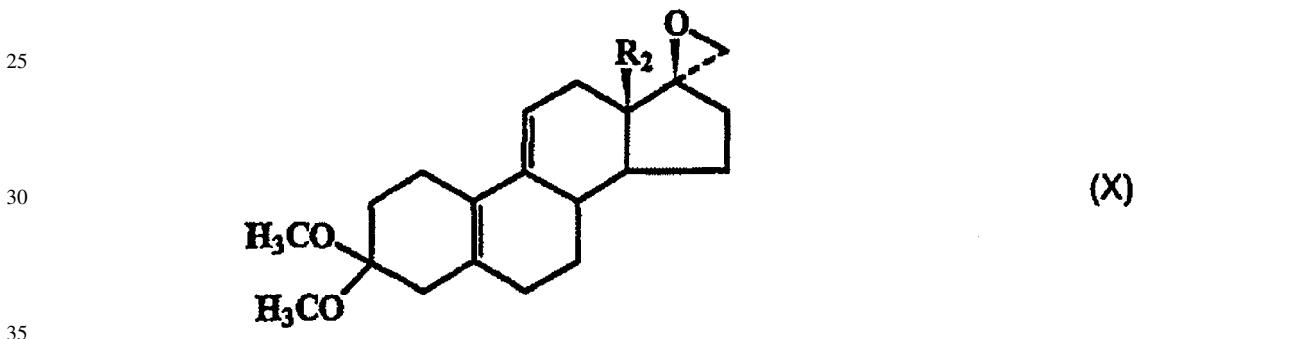
65

Unas formas preferidas de realización del invento se indican en las reivindicaciones subordinadas. Acerca de otras ventajas adicionales del invento, se remite a la memoria descriptiva siguiente y a los Ejemplos de realización.

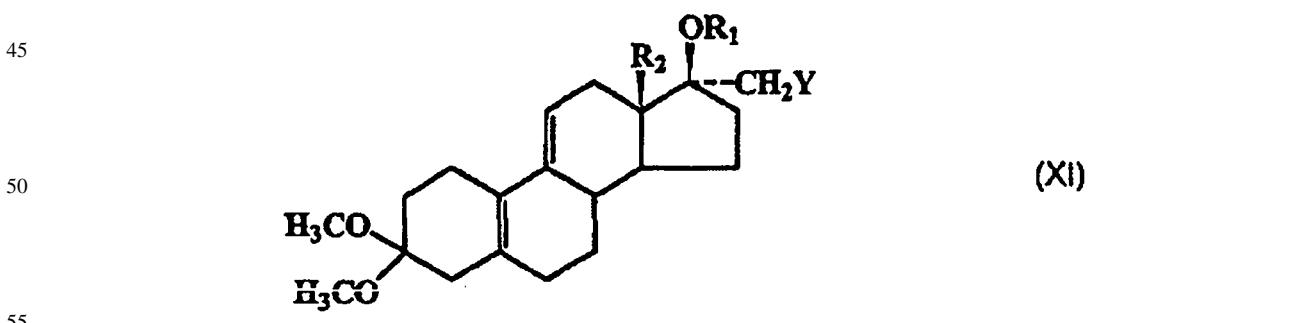
Conforme al invento, la 3,3-dimetoxi-estra-5(10),9(11)-en-17-ona de la fórmula (IX)



en la que R_2 es un radical alquilo de C_{1-4} , se transforma, con un reactivo que tiene metileno activo, que se prepara p.ej. a partir de yoduro de trimetil-sulfonio y de una base fuerte, tal como terc.-butanolato de potasio, en el seno de disolventes, tales como DMSO, DMF o tolueno, en el espíro-epóxido de la fórmula (X)



en la que R_2 tiene el significado que se ha dado precedentemente, el cual, después de una separación del grupo 17-espíro-epoxi mediante un alcoholato de metal alcalino o alcalino-téreo o un tiolalcoholato de metal alcalino o alcalino-téreo, o mediante alcoholes trifluoro-alquílicos y terc.-butanolato de potasio, preferiblemente mediante metanolato de sodio, en el seno de disolventes, tales como metanol, DMF o DMSO, es abierto para dar el compuesto 17α -CH₂Y de la fórmula (XI),

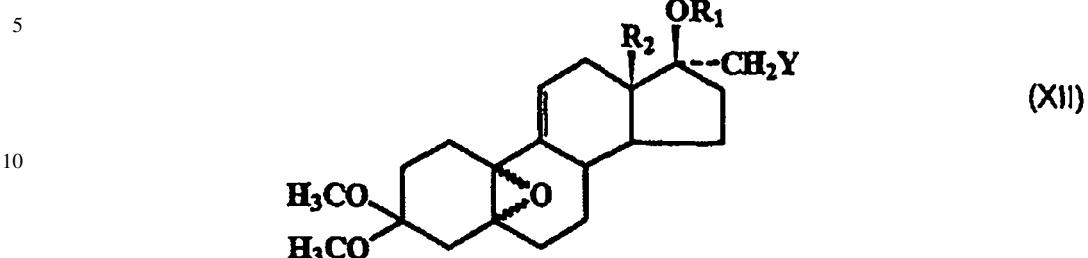


en la que R_1 representa un átomo de hidrógeno y R_2 tiene el significado dado precedentemente e Y es un grupo O-alquilo de C_{1-6} , un grupo S-alquilo de C_{1-6} o $OCH_2C_nF_{2n+1}$, siendo n 1, 2 o 3.

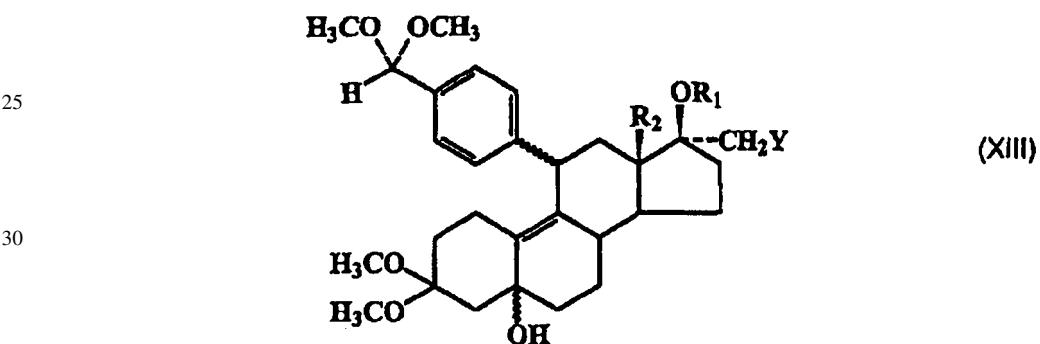
60 Mediante una reacción del grupo 17β -hidroxilo con halogenuros de alquilo o halogenuros de fluoro-alquilo (el halógeno es = cloro, bromo o yodo), tal como un yoduro de fluoro-alquilo, en presencia de bases fuertes, tales como hidróxido de potasio, alcoholatos, tales como terc.-butanolato de potasio, fluoruros de plata, metales alcalinos y nafataleno o bifenilo, en presencia de disolventes inertes, tales como éteres, tetrahidrofurano (THF) o tolueno, se forman los 17β -éteres de la fórmula (XI), en la que R_1 es un radical alquilo de C_{1-6} o un radical C_nF_{2n+1} , representando n 1, 2 ó 3, y R_2 e Y tienen los significados dados precedentemente. Los compuestos de la fórmula general (XI) son epoxidados de una manera regioselectiva en el doble enlace situado en posición 5(10). La epoxidación con peróxido de hidrógeno y con hexacloro- o hexafluoro-acetona se efectúa de manera preferida en presencia de cantidades catalíticas

65

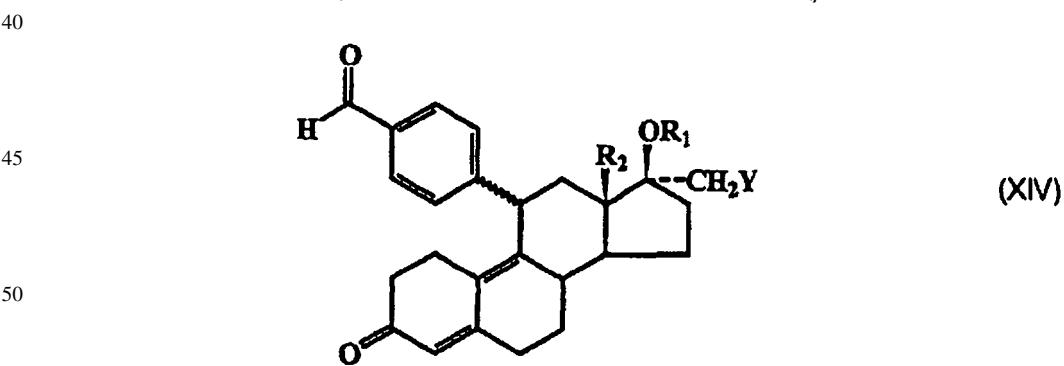
de una amina terciaria, tal como trietilamina o piridina, resultando una mezcla de 3,3-dimetil-cetales de estr-9(11)-enos sustituidos con $5\alpha,10\alpha$ -epoxi- y $5\beta,10\beta$ -epoxi-17 α -metilo, de la fórmula (XII)



en la que R_1 , R_2 e Y tienen los significados dados precedentemente, que de manera preferida no es separada en los componentes individuales, sino que es abierta directamente con un cetal de 4-bromo-benzaldehído, tal como el dimetilcetal de 4-bromo-benzaldehído, magnesio y $Cu(I)Cl$ a unas temperaturas comprendidas entre $-35^{\circ}C$ y la temperatura ambiente, para dar el correspondiente $11\alpha,\beta$ -(dimetil-cetal de benzaldehído) sustituido con 3,3-dimetoxi-5 α -hidroxi-17 α -metilo de la fórmula (XIII)



en la que R_1 , R_2 e Y tienen los significados dados precedentemente. Esta mezcla es sometida de manera preferida directamente, sin ningún aislamiento intermedio, a la separación de los grupos protectores de la hidrólisis en condiciones ácidas, por ejemplo con ácido acético o ácido p-tolueno-sulfónico diluido, en el seno de disolventes tales como acetona o THF. En tal caso, resulta una mezcla de los derivados de $11\alpha,\beta$ -benzaldehído de la fórmula (XIV)



55

60

65

en la que R_1 , R_2 e Y tienen los significados dados precedentemente, a partir de la cual de manera sorprendente (Es decir, que en la reacción de Grignard de la mezcla de epóxidos resultan en el C-11 dos compuestos isómeros, que se diferencian sólo escasamente en sus propiedades de cromatografía y que propiamente también deberían cristalizar de una manera muy similar. Sorprendentemente, se separa por cristalización solamente el compuesto 11β , puesto que él es muy difícilmente soluble. Por consiguiente, mediante una única cristalización se consigue la amplia separación del 11α -aldehído y al mismo tiempo también la separación de los productos secundarios que no son esteroides. Esto es especialmente importante, puesto que estos productos secundarios, debido al exceso cuádruplo del reactivo de Grignard, en caso contrario actuarían de una manera especialmente perturbadora y solamente serían separables por cromatografía) se aíslan los 11β -benzaldehídos puros, en los que R_1 , R_2 e Y tienen los significados precedentemente indicados y la función aldehído es transformada, mediante sales de hidroxil-amonio, preferiblemente el hidrocloruro de hidroxil-amina, en presencia de ciertas bases, de manera preferida piridina, a la temperatura ambiente, en una mezcla de las E/Z-benzaldoximas de la fórmula general (I), en la que R_1 , R_2 e Y tienen los significados dados precedentemente y X significa un grupo OH situado en posición E o Z. Las E/Z-benzaldoximas de la fórmula general (I) se pueden separar por recristalización y/o por cromatografía, purificar y aislar como componentes individuales.

Como “radical alquilo” se entiende en el presente invento un radical alquilo ramificado o lineal. Como radicales alquilo de C_{1-4} y respectivamente de C_{1-6} se han de mencionar por ejemplo un grupo metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo o terc.-butilo, n-pentilo, i-pentilo, n-hexilo, 2-metil-pentilo, 3-metil-pentilo, 2,2-dimetil-butilo o 2,3-dimetil-butilo. Como radical C_nF_{2n+1} se entiende un radical fluoro-alquilo lineal o ramificado con 1 a 3 átomos de carbono, siendo ejemplos de éste un grupo trifluorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoro-n-propilo o heptafluoro-isopropilo. De manera preferida, R_1 y R_2 significan un radical alquilo de C_{1-3} , de manera especialmente preferida un grupo metilo o un grupo trifluorometilo.

Y significa de manera preferida un radical O-alquilo de C_{1-3} , o S-alquilo de C_{1-3} , de manera especialmente preferida un grupo metoxi, etoxi, isopropiloxi, metiltio, o etiltio, o un grupo trifluoroetoxi. Los compuestos de la fórmula (I), en los que R_1 es un radical C_nF_{2n+1} y/o Y es un grupo $OCH_2C_nF_{2n+1}$, son nuevos.

Son preferidos de la manera mas grande en el marco de compuestos de la fórmula (I) los siguientes compuestos:

- 15 1E-Oxima de 4-[17 β -hidroxi-17 α -(metoximetil)-3-oxo-estra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehido
- 1Z-Oxima de 4-[17 β -hidroxi-17 α -(metoximetil)-3-oxo-estra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehido
- 1E-Oxima de 4-[17 β -metoxi-17 α -(metoximetil)-3-oxo-estra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehido
- 20 1Z-Oxima de 4-[17 β -metoxi-17 α -(metoximetil)-3-oxo-estra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehido
- 1E-Oxima de 4-[17 β -etoxi-17 α -(metoximetil)-3-oxo-estra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehido
- 25 1E-Oxima de 4-[17 β -hidroxi-17 α -(etoximetil)-3-oxo-estra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehido
- 1E-Oxima de 4-[17 β -metoxi-17 α -(etoximetil)-3-oxo-estra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehido
- 30 1E-Oxima de 4-[17 β -hidroxi-17 α -(isopropiloximetil)-3-oxo-estra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehido
- 1E-Oxima de 4-[17 β -hidroxi-17 α -(isopropiloximetil)-3-oxo-estra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehido
- 1E-Oxima de 4-[17 β -hidroxi-17 α -(1,1,1-trifluoro-etoximetil)-3-oxo-estra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehido.

35 Los compuestos son fijados bien al receptor de gestágenos, muestran en un experimento con animales una fuerte actividad antigestágena, poseen una actividad gestágena parcial y presentan solamente una pequeña fijación a receptores de glucocorticoides (véase la Tabla 1 y compárense los documentos DE 43 32 283 A1 (EP 0 648 778 B1)].

40 *Caracterización biológica de los compuestos conformes al invento*

La afinidad de fijación a receptores se determinó mediante una fijación competitiva de un agente trazador marcado con 3H , que se fija específicamente, y del compuesto que se ha de ensayar, a receptores situados en el citosol de órganos dianas de animales. En tal caso se pretendieron una saturación de los receptores y un equilibrio de la reacción en las 45 siguientes condiciones de reacción:

Receptor de progesterona

El citosol del útero de un conejo cebado con estradiol, conservado a -30°C, en un tampón TED (Tris / HCl 20 mM, 50 de pH 7,4; 1 mMol de etilendiamina- tetraacetato, 2 mMol de ditiotreitol) con 250 mMol de sacarosa.

Agente trazador: 3H -ORG 2058

Sustancia de referencia: progesterona

55 *Receptor de glucocorticoïdes*

El citosol del timo de una rata adrenalectomizada, los timos se conservaron a -30°C: tampón TED

60 Agente trazador: 3H -dexametosona, 20 nM

Sustancia de referencia: dexametosona

65 El efecto abortivo precoz se determinó en una rata después de una aplicación por vía subcutánea desde los días 5 a 7 de la gravidez [aplicación 0,2 ml/animal/día en una mezcla de benzoato de bencilo y aceite de ricino (1 + 4 v/v)]. La dosis indica la cantidad que se debe administrar a por lo menos 4 animales cada vez en comparación con animales sin tratar, para que se consiga una inhibición completa de la gravidez.

TABLA 1

Fijación a receptores de compuestos seleccionados				
	Compuesto	Receptor de progesterona [progesterona = 100 %]	Receptor de glucocorticoides [dexametasona = 100 %]	Efecto abortivo precoz al 100 % en una rata [mg/Animal/dia]
5	1E-Oxima de 4-[17 β -hidroxi-17 α -(metoximetil)-3-oxo-estra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehido	165	76	1,0
10	1Z-Oxima de 4-[17 β -hidroxi-17 α -(metoximetil)-3-oxo-estra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehido	75	67	1,0
15	1E-Oxima de 4-[17 β -metoxi-17 α -(metoximetil)-3-oxo-estra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehido	302	78	1,0
20	1Z-Oxima de 4-[17 β -metoxi-17 α -(metoximetil)-3-oxo-estra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehido	126	52	1,0
25	1E-Oxima de 4-[17 β -hidroxi-17 α -(1,1,1-trifluoro-ethoximetil)-3-oxo-estra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehido	177	94	3,0
30	Ru 38 486 (referencia)	685	506	3,0
35				

Ejemplo 1

1E-Oxima de 4-[17 β -hidroxi-17 α -(metoximetil)-3-oxo-estra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehido (Ia)

33 g del 4-[17 β -hidroxi-17 α -(metoximetil)-3-oxo-estra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehido (VIIa) se disuelven en 250 ml de piridina bajo argón y se mezclan con 5,8 g de hidrocloruro de hidroxil-amina. Después de 2 horas, se incorpora por agitación en un mezcla de hielo y agua, el precipitado se filtra con succión, se lava y se seca. El producto bruto (40 g) se purifica por cromatografía en presencia de gel de sílice. Se obtienen 20 g de la 1E-oxima de 4-[17 β -hidroxi-17 α -(metoximetil)-3-oxo-estra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehido (Ia) [punto de fusión de 135 a 145°C (en una mezcla de EtOH y agua): α_D = + 236° (en CHCl_3); $^1\text{H-RMN}$: 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, CH_2O), 3,43 (s, 3H, OCH_3), 3,25 (d, 2H, J = 9,0, CH_2O), 0,48 (s, 3H, H-18)] y 1,5 g de la 1Z-oxima de 4-[17 β -hidroxi-17 α -(metoximetil)-3-oxo-estra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehido (Ib) [punto de fusión de 135 a 146°C (en acetona); α_D = +192°; $^1\text{H-RMN}$: 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, CH_2O), 3,42 (s, 3H, OCH_3), 3,23 (d, 2H, J = 9,1, CH_2O), 0,54 (s, 3H, H-18)].

Preparación del compuesto de partida

Etapa 1

3,3-Dimetoxi-estra-5(10),9(11)-dieno-17(S)-espiro-1',2'-oxirano (Xa)

12 g de la 3,3-dimetoxi-estra-5(10),9(11)-dien-17-ona (IXa) y 9 g del yoduro de trimetil-sulfonio en 60 ml de dimetil-formamida se mezclan mediando agitación y ligero enfriamiento con 5,5 g de terc.-butilato de potasio. Después de 60 minutos se añaden 50 ml de n-hexano y 30 ml de agua, las fases se separan y la fase orgánica se lava con agua. La solución se seca con sulfato de sodio y se concentra por evaporación en vacío hasta la cristalización. La recristalización se efectúa a partir de n-hexano. Rendimiento: 11 g. Punto de fusión de 94 a 97°C; α_D = + 164° (en CHCl_3); $^1\text{H-RMN}$ (δ , ppm, 300 MHz, CDCl_3/TMS): 5,51 (d, J = 5,6 Hz, H-11), 3,24 (s, 3H, OCH_3), 3,23 (s, 3H, OCH_3), 2,93 (d, 1H, J = 5,0 Hz, H-20), 2,66 (d, 1H, J = 5,0 Hz, H-20), 0,87 (s, 2H, H-18).

ES 2 311 559 T3

Etapa 2

3,3-Dimetoxi-17 α -(metoximetil)-estra-5(10),9(11)-dien-17 β -ol (XIa)

5 11 g de los 3,3-dimetoxi-estra-5(10),9(11)-dieno-17(S)-espiro-1',2'-oxiranos (Xa) se suspenden en 40 ml de metanol y se mezclan con 40 ml de una solución 3 N de metilato de sodio y se hierven a reflujo durante 2 horas. Después de una adición de agua se separa el metanol por destilación, se extrae con terc.-butil-metil-éter y se concentra por evaporación. La recristalización se efectúa en una mezcla de etanol y agua. Punto de fusión de 73 a 76°C; α_D = +135° (en CHCl₃); ¹H-RMN (δ , ppm), 5,56 (m, 1H, H-11), 3,47 (d, 1H, J = 9,1 Hz, OCH₂), 3,37 (s, 3H, CH₂OCH₃), 3,24 (s, 10 3H, 3-OCH₃), 3,23 (s, 3H, 3-OCH₃), 3,20 (d, 1H, J = 9,1 Hz, OCH₂), 0,88 (s, 3H, H-18).

Etapa 3

3,3-Dimetoxi-5 α ,10 α -epoxi-17 α -(metoximetil)-estr-9(11)-en-17 β -ol y 3,3-dimetoxi-5 β ,10 β -epoxi-17 α -(metoximetil)-estr-9(11)-en-17 β -ol (XIIa)

20 A una solución de 30 g del compuesto (XIa) en 300 ml de cloruro de metileno se le añaden consecutivamente 4,2 ml de piridina, 3,75 ml del sesquihidrato de hexafluoro-acetona y 37,5 ml de una solución al 50% de peróxido de hidrógeno. Después de 4 horas a la temperatura ambiente se añade una solución de tiosulfato de sodio, las fases se separan, la fase orgánica se lava con una solución de bicarbonato de sodio y con agua, se seca y el disolvente se evapora en vacío. Se obtienen 31 g de un producto bruto (XIIa), que se emplea directamente en la reacción de Grignard.

Etapa 4

Dimetil-cetal de 4-[(3,3-dimetoxi)-5 α ,17 β -dihidroxi-17 α -(metoximetil)-estr-9-en-11 α , β -il]benzaldehído (XIIIa)

30 A una solución de Grignard, que se prepara a partir de 7,6 g de magnesio, 72 g del dimetil-cetal de 4-bromo-benzaldehído en 100 ml de THF, se le añaden a -35°C 4,5 g de cloruro de cobre(I). Se agita durante 20 minutos a esta temperatura y luego se añade gota a gota una solución de 28 g de una mezcla de epóxidos (XIIa) en 70 ml de THF. A continuación se deja calentar hasta la temperatura ambiente, se mezcla con una solución acuosa de cloruro de amonio y el esteroide se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se lava a neutralidad, se seca y se concentra por evaporación en vacío. El producto bruto (XIIIa) se emplea directamente en la siguiente etapa.

Etapa 5

4-[17 β -Hidroxi-17 α -(metoximetil)-3-oxo-estra-4,9-dien-11 α β -il]benzaldehído (XIVa)

40 75 g del producto bruto (XIIIa) se disuelven en 250 ml de ácido acético al 70% y se agitan bajo argón durante 2 horas a 50°C. Se enfriá, se añade cloruro de metileno, las fases se separan, se lavan a neutralidad, se añade el metil-terc.-butil-éter y la fase orgánica se concentra por evaporación en vacío. Se obtienen 24 g de un producto bruto de color amarillo pálido (XIVa), que contiene todavía solamente una pequeña parte del 11 α -benzaldehído.

Etapa 6

4-[17 β -Hidroxi-17 α -(metoximetil)-3-oxo-estra-4,9-dieno-11 β -il]benzaldehído (VIIa)

50 24 g del producto bruto (XIVa) se disuelven en cloruro de metileno, se mezclan con terc.-butil-metil-éter y se concentran por evaporación en vacío. En este caso precipita en forma cristalina el 11 β -benzaldehído puro (VIIa), que se recristaliza nuevamente en acetato de etilo.

55 Punto de fusión de 235 a 240°C; α_D = +209° (en CHCl₃); ¹H-RMN: 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).

55 Ejemplo 2

1E-Oxima de 4-[17 β -metoxi-17 α -(metoximetil)-3-oxo-estra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído (Ic)

60 A una solución de 10 g del compuesto (VIIb) en 100 ml de piridina se le añaden a la temperatura ambiente 1,75 g del hidrocloruro de hidroxil-amina y la mezcla se agita durante 2 horas. Se vierte en una mezcla de hielo y agua, el precipitado se filtra con succión, se seca sobre cloruro de calcio y el producto bruto se cromatografía en presencia de gel de sílice. Se aíslan 7 g de la 1E-oxima de 4-[17 β -metoxi-17 α -(metoximetil)-3-oxo-estra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído (Ic) [punto de fusión 196-198°C (en una mezcla de EtOH y H₂O); α_D = + 220° (en CHCl₃); ¹H-RMN: 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)] y 300 mg de la 1Z-oxima de 4-[17 β -metoxi-17 α -(metoximetil)-3-oxo-estra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído (Id) [punto de fusión 120-138°C (en una mezcla de acetona y n-hexano); α_D = +217° (en

ES 2 311 559 T3

CHCl₃); ¹H-RMN: 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).

5

Preparación del compuesto de partida

Etapa 1

10 3,3,17 β -Trimetoxi-17 α -(metoximetil)-estra-5(10,9(11)-dieno (XIb)

12 g del compuesto (XIa), 5 ml de yoduro de metilo y 10 g de terc.-butilato de potasio se agitan a 30°C hasta 40°C durante 4 horas en 80 ml de terc.-butil-metil-éter. Después de una adición de agua se efectúa la separación de fases, la fase orgánica se lava con agua, se seca y se concentra por evaporación. El producto bruto (XIb) se recristaliza en 15 metanol.

20 Punto de fusión de 95 a 97°C (en MeOH); α_D = +146° (en CHCl₃); ¹H-RMN (δ , ppm): 5,52 (m, 1H, H-11), 3,63 (d, 1H, J = 10,7 Hz, OCH₂), 3,38 (s, 3H, CH₂OCH₃), 3,31 (d, 1H, J = 10,7 Hz, OCH₂), 3,29 (s, 3H, 17 β -OCH₃), 3,24 (s, 3H, 3-OCH₃), 3,23 (s, 3H, 3-OCH₃), 0,88 (s, 3H, H-18).

Etapa 2

25 17 α -(Metoximetil)-3,3,17 β -trimetoxi-5 α ,10 α -epoxi-estr-9(11)-eno y 17 α -(metoximetil)-3,3,17 β -trimetoxi-5 β ,10 β -epoxi-estr-9(11)-eno (XIIb)

20 A 2 g del compuesto (XIb) en 20 ml de cloruro de metileno se les añaden 0,3 ml de piridina y 0,25 ml de sesquihidrato de hexafluoro-acetona. A la temperatura ambiente se añaden gota a gota 2,5 ml de peróxido de hidrógeno, después de 4 horas se añade una solución de sulfito de sodio, las fases se separan y la fase orgánica se lava con bicarbonato de sodio y con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora bajo vacío. La mezcla de epóxidos (XIIb) se 30 emplea directamente en la siguiente etapa.

Etapa 3

35 Dimetil-cetal de 11 α , β -4-[17 α -(metoximetil)-3,3,17 β -trimetoxi-5 α -hidroxi-estr-9-en-11 β -il]benzaldehído (XIIIb)

30 A una solución de Grignard, que se prepara a partir de 2,4 g del dimetil-cetal de 4-bromo-benzaldehído, 0,2 g de magnesio en 20 ml de THF, se le añaden a -35°C 60 mg de cloruro de cobre(I). Se agita durante 20 minutos a esta temperatura y se añade gota a gota una solución de 1 g del compuesto (XIIb) en 5 ml de THF. A continuación, se 40 deja que la reacción llegue a la temperatura ambiente, la tanda se descompone con una solución acuosa de cloruro de amonio, la solución se extrae con acetato de etilo y la fase orgánica se lava con agua, se seca con sulfato de sodio y se concentra por evaporación en vacío. El producto bruto (XIIIb) (1,5 g) se emplea directamente en la siguiente etapa.

Etapa 4

45 4-[17 β -Metoxi-17 α -(metoximetil)-3-oxo-estra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído (VIIb)

50 1,5 g del producto bruto (XIIIb) se disuelven en 20 ml de acetona y se mezclan con 180 mg de ácido p-tolueno-sulfónico. Después de 1 hora se neutraliza con amoníaco acuoso y se diluye con agua. En tal caso precipita la mezcla de aldehídos (XIVB), que se recristaliza a partir de acetona. Se obtienen 0,7 g del 4-[17 β -metoxi-17 α -(metoximetil)-3-oxo-estra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído (VIIb). Punto de fusión de 245 a 250°C (en acetona); α_D = +193° (en CHCl₃); ¹H-RMN: 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),

55

Ejemplo 3

1-E-Oxima de 4-[17 β -etoxi-17 α -(metoximetil)-3-oxo-estra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído (Ie)

60 1,7 g del compuesto (VIIc) se agitan en 25 ml de piridina con 250 mg del hidrocloruro de hidroxil-amina durante 1 hora a la temperatura ambiente. Después de esto se vierte en 100 ml de una mezcla de hielo y agua, el precipitado se filtra con succión, se lava con agua a neutralidad y se seca con cloruro de calcio. El producto bruto (1,7 g) se purifica por cromatografía en presencia de gel de sílice. Se obtienen 890 mg del compuesto (Ie). Punto de fusión de 184 a 187°C (en una mezcla de acetona y hexano); α_D = +214° (en CHCl₃); ¹H-RMN: 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, 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).

Preparación del compuesto de partida

Etapa 1

5 *3,3-Dimetoxi-17 α -(metoximetil)-estra-5(10),9(11)-dieno-17 β -etoximetil-éter (XIc)*

4,2 g del compuesto (XIa) se hacen reaccionar en el transcurso de 14 horas a 35°C con 15,6 g de terc.-butanolato de potasio y 76 ml de yodo-etano en 400 ml de tolueno. Después de una adición de agua, las fases se separan, la fase orgánica se trata en condiciones neutras y el disolvente se evapora después de haber secado en vacío. El producto bruto (XIc) se emplea directamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación.

Etapa 2

15 *3,3-Dimetoxi-5 α ,10 α -epoxi-17 α -(metoximetil)-estra-5(10), 9(11)-dieno-17 β -etoximetil-éter y 3,3-dimetoxi-5 β , 10 β -epoxi-17 α -(metoximetil)-estra-5(10),9(11)-dien-17 β -etoximetil-éter (XIIc)*

A 3,3 g del compuesto (XIc) en 20 ml de cloruro de metileno se les añaden 0,5 ml de piridina y 0,4 ml del sesquihidrato de hexafluoro-acetona. A la temperatura ambiente se añaden gota a gota 4,5 ml de peróxido de hidrógeno, después de 4 horas se añade una solución de sulfito de sodio, las fases se separan y la fase orgánica se lava con bicarbonato de sodio y con agua, se seca sobre sulfato de sodio, y se evapora en vacío. La mezcla de epóxidos (XIIc) se emplea directamente en la siguiente etapa.

Etapa 3

25 *1,1-Dimetil-cetal de 4-[3,3-dimetoxi-17 β -etoxi-5 α -hidroxi-17 α -(metoximetil)-estr-9-en-11 α , β -il]benzaldehído (XIIIc)*

A una solución de Grignard, que se prepara a partir de 4,0 g del dimetil-cetal de 4-bromo-benzaldehído, y de 0,3 g de magnesio en 20 ml de THF, se le añaden -35°C 60 mg de cloruro de cobre(I). Se agita durante 20 minutos a esta temperatura y se añade gota a gota una solución de 2 g del compuesto (XIIc) en 5 ml de THF. A continuación se deja que la reacción llegue hasta la temperatura ambiente, la tanda se descompone con una solución acuosa de cloruro de amonio, la solución se extrae con acetato de etilo y la fase orgánica se lava con agua, se seca con sulfato de sodio y se concentra por evaporación. El producto bruto (XIIIc) (4,5 g) se emplea directamente en la siguiente etapa.

35 Etapa 4

4-[17 β -Etoxi-17 α -(metoximetil)-3-oxo-estra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído (VIIc)

2,8 g del compuesto (XIIIc) se disuelven en 40 ml de acetona. Después de una adición de 1,0 ml de agua se añaden 40 1,4 g del ácido p-tolueno-sulfónico y después de 1 hora se añade una mezcla de hielo y agua. El compuesto (VIIc) que precipita en tal caso, se filtra con succión, se seca y se recristaliza en una mezcla de acetona y hexano y se recristaliza nuevamente en terc.-butil-metil-éter.

45 Punto de fusión de 164 a 167°C; α_D = +199° (en CHCl_3); $^1\text{H-RMN}$: 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, CH_2O), 3,41 (m, 2H, CH_2O), 3,40 (s, 3H, OCH_3), 1,10 (t, 3H, etilo), 0,51 (s, 3H, H-18).

Ejemplo 4

50 *1E-Oxima de 4-[17 β -metoxi-17 α -(etoximetil)-3-oxo-estra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído*

La preparación se efectúa de una manera análoga a la del Ejemplo 2. Punto de fusión 90-95°C (en terc.-butil-metil-éter) α_D = + 177° (en CHCl_3); $^1\text{H-RMN}$: 8,10 (s, 1H, $\text{HC}=\text{N}$), 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, CH_2O), 3,42 (d, 2H, J = 10,8, CH_2O), 3,26 (s, 3H, OCH_3), 1,27 (t, 3H, etilo), 0,53 (s, 3H, H-18).

Ejemplo 5

60 *1E-Oxima de 4-[17 β -hidroxi-17 α -(etoximetil)-3-oxo-estra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído*

La preparación se efectúa de una manera análoga a la del Ejemplo 1.

65 Espuma (en hexano) α_D = + 226° (en CHCl_3); $^1\text{H-RMN}$: 8,10 (s, 1H, $\text{HC}=\text{N}$), 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, etilo), 0,52 (s, 3H, H-18).

ES 2 311 559 T3

Ejemplo 6

1E-Oxima de 4-[17β-metoxi-17α-(isopropiloximetil)-3-oxo-estra-4,9-dien-11β-il]benzaldehído

5 La preparación se efectúa de una manera análoga a la del Ejemplo 1.

Punto de fusión 192-196°C con descomposición (en dietil-éter); $\alpha_D = + 215^\circ$ (en CHCl_3); $^1\text{H-RMN}$: 8,10 (s, 1H, $\text{HC}=\text{N}$), 8,07 (s, 1H, NOH), 7,47 (d, 2H, $J = 8,1, \text{H}-3'$), 7,19 (d, 2H, $J = 8,1, \text{H}-2'$), 5,79 (s, 1H, H-4), 4,38 (d, 1H, $J = 6,6, \text{H}-11$), 3,62 (d, 2H, $J = 10,8, \text{CH}_2\text{O}$), 3,22 (d, 2H, $J = 10,8, \text{CH}_2\text{O}$), 3,02 (s, 1H, OH), 1,22 (m, 6H, isopropilo), 10 0,52 (s, 3H, H-18)

Ejemplo 7

1E-Oxima de 4-[17β-hidroxi-17α-(isopropiloximetil)-3-oxo-estra-4,9-dien-11β-il]benzaldehído

15 La preparación se efectúa de una manera análoga a la del Ejemplo 2. Punto de fusión 143°C, con descomposición (en una mezcla de acetona y n-hexano); $\alpha_D = + 199^\circ$ (en CHCl_3); $^1\text{H-RMN}$: 8,10 (s, 1H, $\text{HC}=\text{N}$), 8,00 (s, 1H, NOH), 7,48 (d, 2H, $J = 8,4, \text{H}-3'$), 7,21 (d, 2H, $J = 8,4, \text{H}-2'$), 5,79 (s, 1H, H-4), 4,37 (d, 1H, $J = 6,9, \text{H}-11$), 3,61 (d, 2H, $J = 10,5, \text{CH}_2\text{O}$), 3,43 (d, 2H, $J = 10,8, \text{CH}_2\text{O}$), 3,26 (s, 3H, OCH_3), 1,22 (t, 6H, 6,0 isopropilo), 0,54 (s, 3H, H-18).

Ejemplo 8

1E-Oxima de 4-[17β-hidroxi-17α-(etiliometil)-3-oxo-estra-4,9-dien-11β-il]benzaldehído

25 La preparación se efectúa de una manera análoga a la del Ejemplo 1.

Punto de fusión de 132 a 137°C (en acetona) $\alpha_D = + 165^\circ$ (en CHCl_3); $^1\text{H-RMN}$: 8,10 (s, 1H, $\text{HC}=\text{N}$), 7,93 (s, 1H, NOH), 7,49 (d, 2H, $J = 8,4, \text{H}-3'$), 7,20 (d, 2H, $J = 8,4, \text{H}-2'$), 5,79 (s, 1H, H-4), 4,42 (d, 1H, $J = 7,2, \text{H}-11$), 2,96 (d, 2H, $J = 13,2, \text{CH}_2\text{S}$), 2,90 (s, 1H, OH), 2,70 (d, 2H, $J = 12,9, \text{CH}_2\text{S}$), 1,29 (t, 3H, 10,2, SCH_2CH_3), 0,56 (s, 3H, H-18).

Ejemplo 9

1E-Oxima de 4-[17β-hidroxi-17α-(1,1,1-trifluoro-etoximetil)-3-oxo-estra-4,9-dien-11β-il]benzaldehído

35 La preparación se efectúa de una manera análoga a la del Ejemplo 1.

Punto de fusión de 132 a 136°C (en dietil-éter) $\alpha_D = + 182^\circ$ (en CHCl_3); $^1\text{H-RMN}$: 8,11 (s, 1H, $\text{HC}=\text{N}$), 7,60 (s, 1H, NOH), 7,49 (d, 2H, $J = 8,4, \text{H}-3'$), 7,20 (d, 2H, $J = 8,1, \text{H}-2'$), 5,79 (s, 1H, H-4), 4,41 (d, 1H, $J = 7,2, \text{H}-11$), 3,93 (m, 2H, CH_2CH_3), 3,82 (d, 2H, $J = 9,0, \text{CH}_2\text{O}$), 3,50 (m, $\text{CH}_2\text{CF}_3+\text{OH}$), 0,55 (s, 3H, H-18).

Ejemplo 10

Ejemplo 11

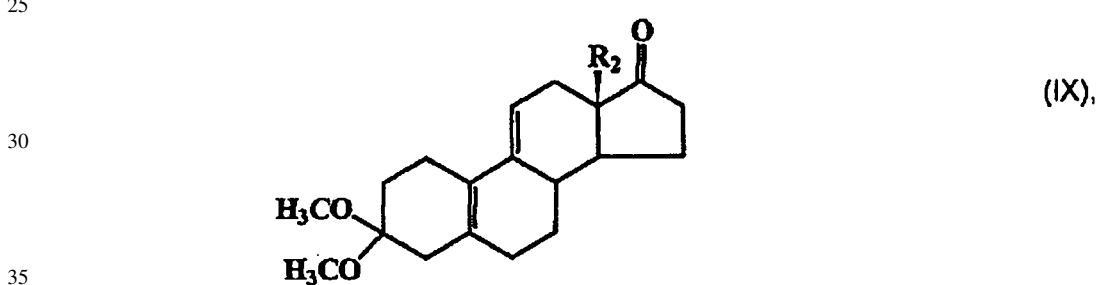
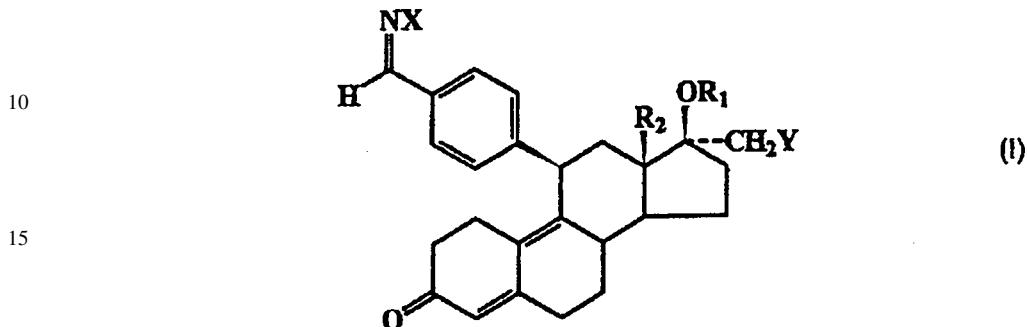
Ejemplo 12

Ejemplo 13

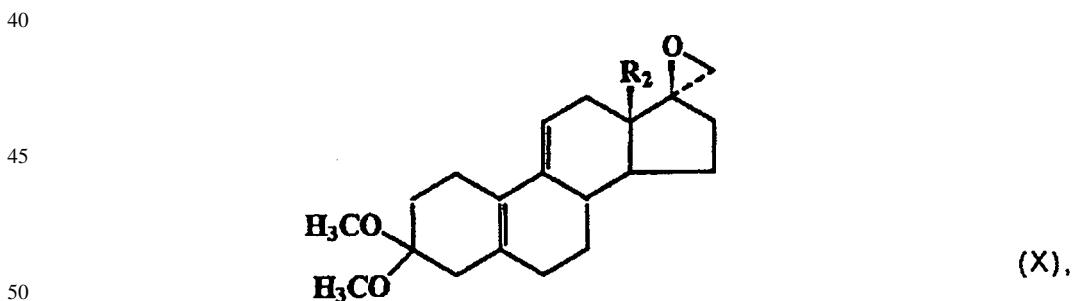
Ejemplo 14

REIVINDICACIONES

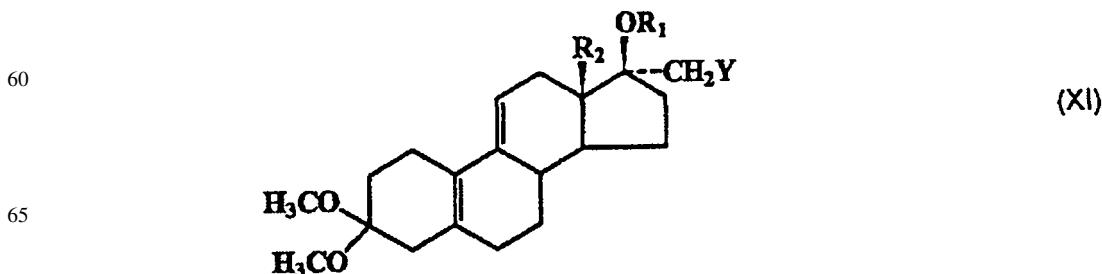
1. Procedimiento para la preparación de (1E o 1Z)-oximas de 4-(3-oxo-estra-4,9-dien-11 β -ilo sustituido con 17 α -metilo)-benzaldehído de la fórmula general (I)



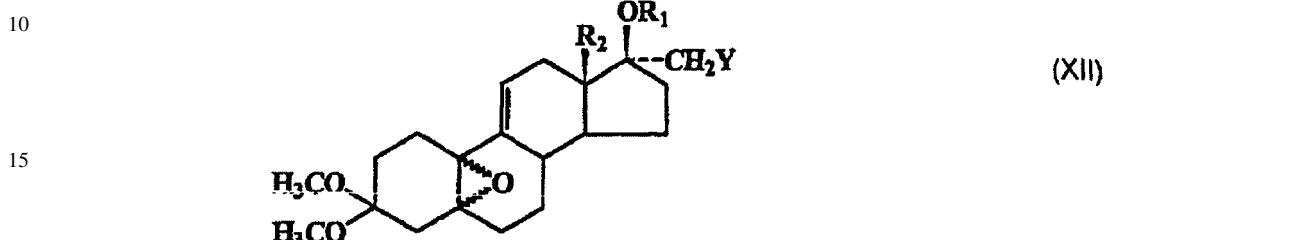
en la que R₂ tiene el significado que se ha dado precedentemente, se transforma con un reactivo que tiene metileno activo, en el seno de un disolvente inerte, en el espiro-epóxido de la fórmula (X)



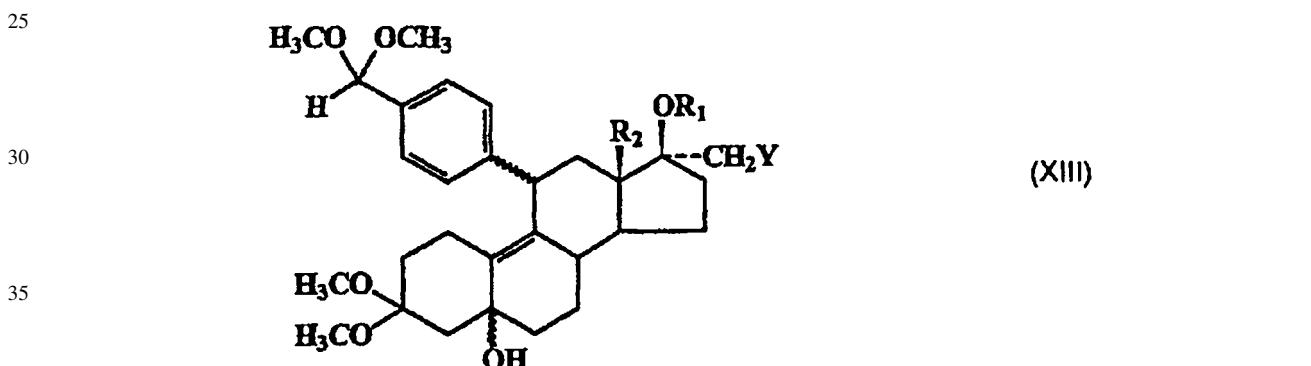
en la que R₂ tiene el significado que se ha dado precedentemente, y que después de una separación del grupo 17-espido epoxi-mediante un alcoholato de metal alcalino o de metal alcalino-térreo, o un tiolalcoholato de metal alcalino o alcalino-térreo, o mediante alcoholes trifluoro-alquílicos y terc.-butanolato de potasio, es abierto en el seno de un disolvente inerte para dar el compuesto 17 α -CH₂Y de la fórmula (XI)



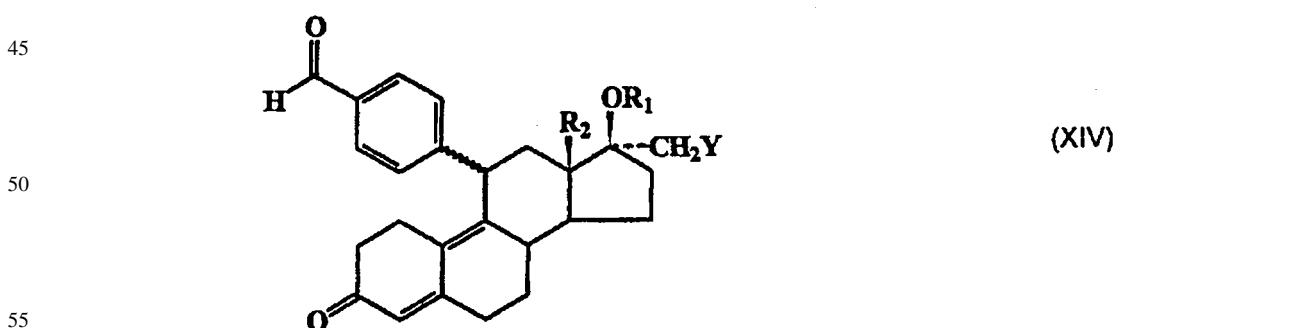
en la que R_1 representa un átomo de hidrógeno y R_2 e Y tienen los significados dados precedentemente, y este compuesto se hace reaccionar eventualmente por reacción del grupo 17β -hidroxilo con halogenuros de alquilo o un yoduro de fluoro-alquilo en presencia de bases fuertes, en el seno de un disolvente inerte, para dar los 17β -éteres de la fórmula (XI), en la que R_1 representa un radical alquilo de C_{1-6} o un radical C_nF_{2n+1} , y R_2 e Y tienen los significados dados precedentemente, el compuesto de la fórmula (XI) es epoxidado en el doble enlace 5(10), resultando una mezcla de los 3,3-dimetil-cetales de estr-9(11)-enos sustituidos con $5\alpha,10\alpha$ -epoxi- y $5\beta,10\beta$ -epoxi- 17α -metilo de la fórmula (XII)



20 en la que R_1 , R_2 e Y tienen los significados dados precedentemente, que se abre con un cetal de 4-bromo-benzaldehído, magnesio y $Cu(I)Cl$ a unas temperaturas comprendidas entre $-35^{\circ}C$ y la temperatura ambiente para dar el correspondiente $11\alpha,\beta$ -(dimetil-cetal de benzaldehído) sustituido con 3,3-dimetoxi- 5α -hidroxi- 17α -metilo de la fórmula (XIII)



40 en la que R_1 , R_2 e Y tienen los significados dados precedentemente, y que para la separación de los grupos protectores se somete a la hidrólisis en condiciones ácidas, resultando una mezcla de los derivados de $11\alpha,\beta$ -benzaldehído de la fórmula (XIV)



en la que R_1 , R_2 e Y tienen los significados dados precedentemente, a partir de la cual, se aíslan por cristalización los 11β -benzaldehídos puros de la fórmula (VII), en la que R_1 , R_2 e Y tienen los significados dados precedentemente, y la función de aldehído se transforma mediante sales de hidroxil-amonio en presencia de ciertas bases, preferiblemente piridina, a la temperatura ambiente en una mezcla de las E/Z-benzaldoximas de la fórmula general (I).

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque la mezcla de las E/Z-benzaldoximas de la fórmula general (I) se separa en los componentes individuales por recristalización y/o por cromatografía.

60 3. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizado** porque R_1 significa un radical alquilo de C_{1-3} , de manera preferida un grupo metilo o un grupo trifluorometilo.

4. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque R₂ significa un radical alquilo de C₁₋₃, de manera preferida un grupo metilo.

5. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque Y significa un radical O-alquilo de C₁₋₃ o S-alquilo de C₁₋₃, de manera preferida un grupo metoxi, etoxi, isopropoxi, metiltio o etiltio o 1,1,1-trifluoro-etoxi.

6. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 3 a 5, **caracterizado** porque se preparan los siguientes compuestos

10 1E-oxima de 4-[17 β -hidroxi-17 α -(metoximetil)-3-oxo-estra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehido,

15 1Z-oxima de 4-[17 β -hidroxi-17 α -(metoximetil)-3-oxo-estra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehido,

1E-oxima de 4-[17 β -metoxi-17 α -(metoximetil)-3-oxo-estra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehido,

1Z-oxima de 4-[17 β -metoxi-17 α -(metoximetil)-3-oxo-estra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehido,

20 1E-oxima de 4-[17 β -etoxi-17 α -(metoximetil)-3-oxo-estra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehido,

1E-oxima de 4-[17 β -hidroxi-17 α -(etoximetil)-3-oxo-estra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehido,

1E-oxima de 4-[17 β -metoxi-17 α -(etoximetil)-3-oxo-estra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehido,

25 1E-oxima de 4-[17 β -hidroxi-17 α -(isopropiloximetil)-3-oxo-estra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehido,

1E-oxima de 4-[17 β -metoxi-17 α -(isopropiloximetil)-3-oxo-estra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehido,

1E-oxima de 4-[17 β -hidroxi-17 α -(etiltiometil)-3-oxo-estra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehido,

30 1E-oxima de 4-[17 β -hidroxi-17 α -(1,1,1-trifluoro-etoximetil)-3-oxo-estra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehido.

7. Compuestos de la fórmula (I), **caracterizados** porque R₁ es un radical C_nF_{2n+1}, siendo n 1, 2 ó 3, y R₂, X e Y tienen los significados dados en la reivindicación 1.

35 8. Compuestos de la fórmula (I), **caracterizados** porque Y es un grupo OCH₂C_nF_{2n+1}, siendo n 1, 2 ó 3, y R₁, R₂ y X tienen los significados dados en la reivindicación 1.

40

45

50

55

60

65