

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 09.11.2001

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 10.11.2000

(31) Číslo prioritní přihlášky: 2000/10056676

(33) Země priority: DE

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 13.08.2003
(Věstník č. 8/2003)

(86) PCT číslo: PCT/DE01/04218

(87) PCT číslo zveřejnění: WO02/038582

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 1282

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 J 41/00

C 07 J 1/00

C 07 J 21/00

C 07 J 71/00

(71) Přihlašovatel:
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, Berlin, DE;

(72) Původce:
Schubert Gerd, Jena, DE;
Ring Sven, Jena, DE;
Erhart Bernd, Kahla, DE;

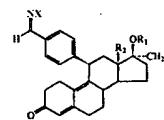
(74) Zástupce:
Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:
Způsob přípravy 4-(17 α -substituovaných-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl) benzaldehyd- (1E či 1Z)-oximů

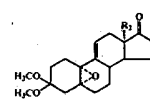
(57) Anotace:

Způsob přípravy 4-(17 α -substituovaných-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl)benzaldehyd-(1E či 1Z)-oximů obecného vzorce I tak, že se 3,3-dimethoxy-5 α , 10 α -epoxy-estr-9(11)-en-17-on obecného vzorce II konvertuje účinným methylenovým činidlem v inertním rozpouštědle na 5 α , 10 α -epoxy-17(S)-spiroepoxid obecného vzorce IX, který se po regio- a stereoselektivním rozštěpení 17-spiroepoxyskupiny pomocí alkoholátu alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin, alkylmerkaptanů v přítomnosti alkalických hydroxidů nebo kalium-terc-butanolátu, pomocí přímého rozštěpení pomocí alkalických merkaptidů nebo pomocí perfluoralkylalkoholů v přítomnosti alkálie v inertním rozpouštědle otevře za vzniku 17 α -substituované sloučeniny obecného vzorce X, která se popřípadě konvertuje reakcí 17 β -hydroxylové skupiny s alkylhalogenidy nebo halogenalkylfluoridy v přítomnosti silnýchází v inertním rozpouštědle na 17 β -ethery nebo 17 β -fluoralkylethery obecného vzorce X, které se podrobí reakci se 4-brombenzaldehydeketalem, hořčíkem na CuCl při teplotách mezi -35 °C a pokojovou teplotou za vzniku odpovídajícího 3,3-dimethoxy-5 α -hydroxy-17 α -CH₂Y-11 β -benzaldehydeketalu obecného vzorce XI, který se kyselou hydrolyzou chránících skupin převede na 11 β -benzaldehydový derivát obecného vzorce XII a aldehydová

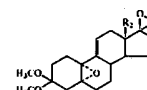
funkční skupina se pomocí hydroxylammoniových solí selektivně převede na směs E/Z-benzaldoximů obecného vzorce I, přičemž symboly uvedené v obecných vzorcích mají specifický význam.



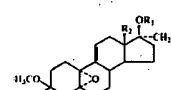
(I)



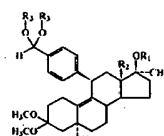
(II)



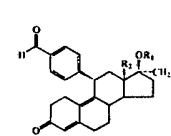
(IX)



(X)



(XI)



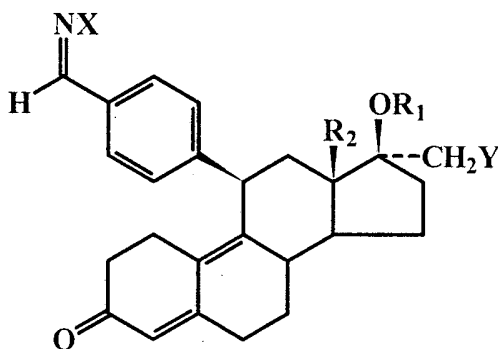
(XII)

181484/KB

Způsob přípravy 4-(17 α -substituovaných-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl)benzaldehyd-(1E či 1Z)-oximů

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká způsobu přípravy 4-(17 α -substituovaných-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl)benzaldehyd-(1E či 1Z)-oximů obecného vzorce (I)



(I),

ve kterém

R₁ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů nebo skupinu C_nF_{2n+1},

R₂ znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy,

X znamená skupinu OH v poloze E- nebo Z- a

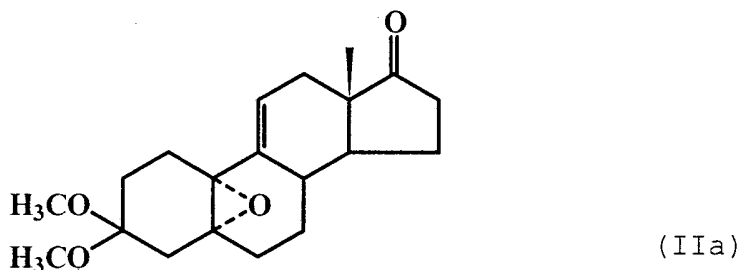
Y znamená O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, S-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů nebo skupinu OCH₂C_nF_{2n+1}, přičemž

n znamená 1, 2 nebo 3.

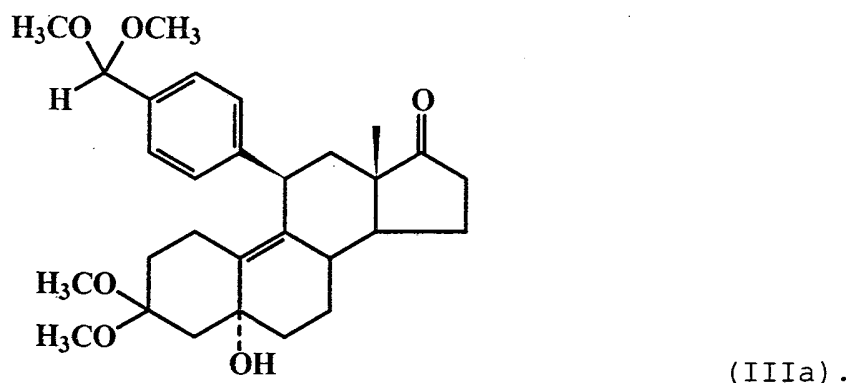
Dosavadní stav techniky

4-(17 α -Substituované-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl)benzaldehyd-(1E či 1Z)-oximy jsou již známy. Látky tohoto typu jsou popsány v patentu DE 4332283 A1 (EP 0 648 778 B1). Díky výhodnému antigestagennímu účinku a mírnému antiglukokortikoidnímu účinku nabývají tyto sloučeniny všeobecného významu pro léčení mnoha hormonálně závislých onemocnění žen, jako je například endometrióza.

Existující způsob jejich přípravy výhodně používá jako výchozí látku 5 α ,10 α -epoxy-estr-9(11)-en-17-on vzorce (IIa), který je chráněn jako dimethylketal na C-3 jako ketal,



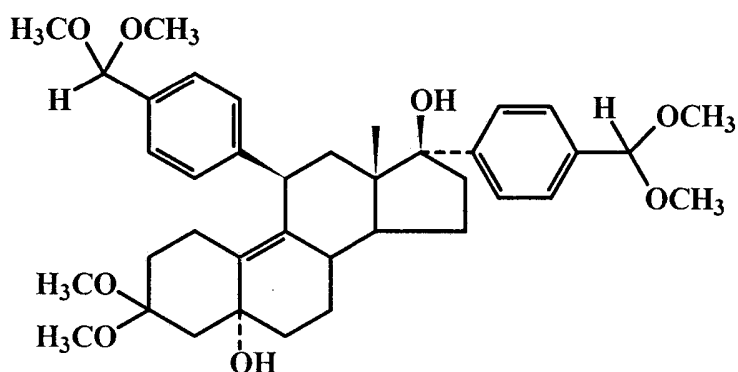
a tak umožňuje přípravu jak mnoha rozličných 11 β -aryl-substituovaných steroidů, tak různých 17 α -substituovaných sloučenin. V prvním kroku se otevře 5 α ,10 α -epoxid vzorce (IIa) pomocí Grignardovy reakce katalyzované měďnou solí s 4-brombenzaldehydketalem, výhodně s 4-brombenzaldehyd-dimethylketalem, za vzniku 11 β -aryl-substituovaných 5 α -hydroxysteroidů vzorce (IIIa)



07.05.03

V tomto případě nejsou výtěžky optimální, neboť je také atakována část (3 až 10 %) 17-oxoskupin.

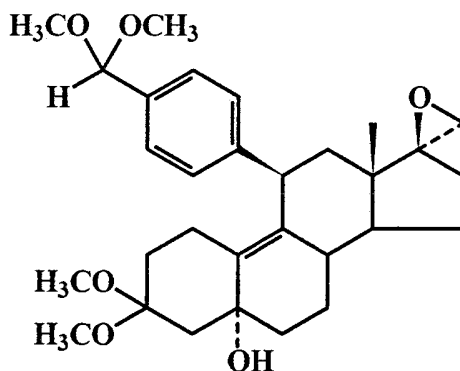
Vznikají 11 β ,17 α -bisarylsubstituované steroidy vzorce (IVa)



(IVa),

které lze jen obtížně separovat pomocí chromatografie od požadovaných 11 β -monoarylsubstituovaných sloučenin vzorce (IIIa).

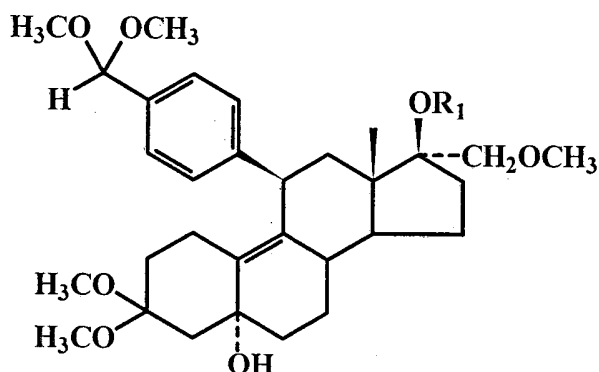
V souladu s COREY a CHAYKOWSKY (J. Amer. Chem. Soc. 84, 3782 [1962]) lze směs sloučenin vzorců (IIIa) a (IVa) konvertovat převážně na spiroepoxid vzorce (Va)



(Va),

který se otevírá pomocí alkalického methylátu za vzniku 17 α -methoxysloučeniny obecného vzorce (VIa)

07.05.03



(VIa),

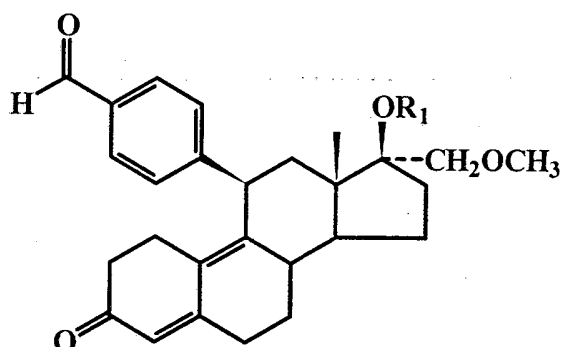
ve kterém

R_1 znamená atom vodíku,

která se konvertuje; buď bezprostředně nebo po reakci 17β -hydroxylové skupiny s alkyhalogenidy v přítomnosti bází, jako je kalium-terc-butanolát, v inertních rozpouštědlech, jako jsou tetrahydrofuran (THF) nebo toluen, za vzniku 17β -etherů obecného vzorce (VIa), ve kterém

R_1 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů,

kyselou hydrolýzou na benzaldehydy obecného vzorce (VIIa)



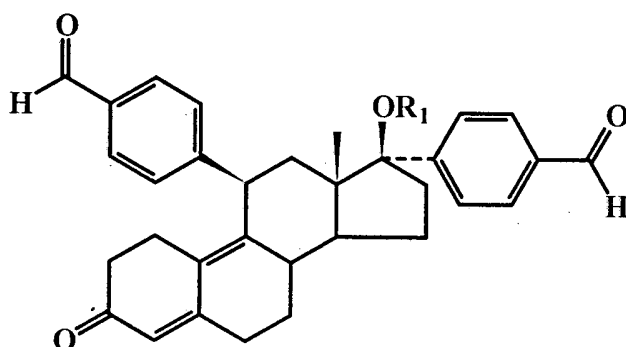
(VIIa),

ve kterém

R_1 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů.

07.05.03

11 β ,17 β -Bisarylsteroidy obecného vzorce (IVa), které se tvoří v Grignardově reakci jako vedlejší produkty, se nepřetržitě vystavují výše uvedeným podmínkám a nakonec se hydrolyzují za vzniku 11 β ,17 α -bisaldehydů obecného vzorce (VIIIa)



(VIIIa),

ve kterém má symbol R_1 výše uvedené významy.

Tyto bisaldehydy obecného vzorce (VIIIa) se pouze velmi mírně liší krystalizačním chováním a svými chromatografickými vlastnostmi od monoaldehydů obecného vzorce (VIIa) a lze je z velké části kvantitativně obtížně separovat. Tyto vedlejší produkty představují při přípravě sloučenin obecného vzorce (I) podle vynálezu obtíže.

Podstata vynálezu

Úkolem tohoto vynálezu je proto poskytnutí účinnějšího a technicky jednoduššího způsobu přípravy 4-(17 α -substituovaných-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl)benzaldehyd-(1E či 1Z)-oximů obecného vzorce (I), který zabraňuje ataku Grignardovy sloučeniny na C-17, a tak se sloučeniny obecného vzorce (I) připravují ve vyšším výtěžku a čistotě.

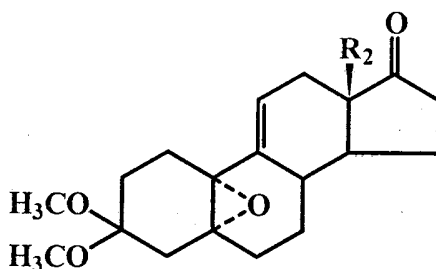
Vyřešení tohoto úkolu je dosaženo způsobem podle nároku 1.

07.05.03

Protože se 17-oxoskupina konvertuje na požadovanou 17 α -substituovanou sloučeninu před grignardizací, je zabráněno tvoření vedlejšího produktu obecného vzorce (VIIIa), čímž se získají cílové sloučeniny ve vyšším výtěžku a čistotě. Tak lze například za použití sloučeniny vzorce (II) jako výchozí látky v souladu se způsobem z DE 43 32 283 A1 připravit aldehyd (VIIfb) ve výtěžku přibližně 5,6 % a v souladu s tím lze oxim (Ic) připravit ve výtěžku přibližně 3,8 %. Způsobem podle vynálezu lze nyní aldehyd (VIIfb) připravit ve výtěžku přibližně 25 % či lze připravit oxim (Ic) ve výtěžku přibližně 17 % z olefinu obecného vzorce (IX), aniž by bylo nutné pro purifikaci použít speciální chromatografické podmínky.

Výhodná provedení vynálezu jsou uvedena v podružných nárocích. Kvůli dalším výhodám vynálezu jsou zmíněna následující provedení a popis.

Podle vynálezu se 3,3-dimethoxy-5 α ,10 α -epoxy-estr-9(11)-en-17-ony obecného vzorce (II)



(II),

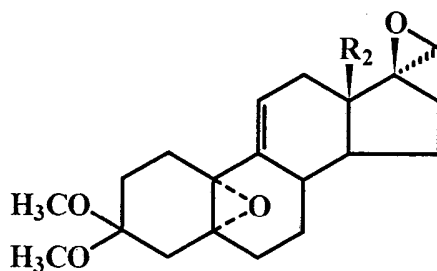
ve kterém

R₂ znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy,

konvertují pomocí účinného methylenového činidla, připraveného například z trimethylsulfoniumjodidu, a silné báze, jako je kalium-terc-butanolát nebo hydroxid draselný, v rozpouštědlech, jako jsou dimethylsulfoxid (DMSO), dimethylformamid

07.05.03

(DMF) nebo toluen, na 5 α ,10 α -epoxy-17(S)-spiroepoxid obecného vzorce (IX)

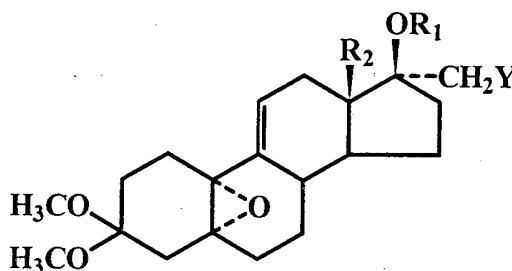


(IX),

ve kterém

R₂ nabývá výše uvedeného významu,

který se po regio- a stereoselektivním rozštěpení 17-spiroepoxy skupiny pomocí alkoholátu alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin, výhodně natriummethanolátu, alkylmerkaptanů v přítomnosti alkalických hydroxidů nebo kalium-*terc*-butanolátu, alternativně přímo pomocí alkalických merkaptidů nebo pomocí perfluoralkylalkoholů v přítomnosti alkálie, výhodně kalium-*terc*-butanolátu, v rozpouštědlech, jako jsou methanol, DMF nebo DMSO, otevřou za vzniku 17 α -substituovaných sloučenin obecného vzorce (X)



(X),

ve kterém

Y znamená O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, S-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů nebo skupinu OCH₂C_nF_{2n+1}, přičemž

07.05.03

n znamená 1, 2 nebo 3 a

R₁ znamená atom vodíku a

R₂ nabývá výše uvedených významů,

které se konvertují, jak je žádoucí, reakcí 17β-hydroxylové skupiny s halogenalkylovými sloučeninami nebo halogenalkylfluoridy (halogen = Cl, Br nebo I) v přítomnosti silných bází, jako hydroxidu draselného, alkoholátů, jako je kalium-terc-butanolát, fluoridů stříbra, alkalických kovů a naftalenu nebo bifenyly v inertních rozpouštědlech, jako jsou ethery, THF nebo toluen, na 17β-ethery nebo 17β-fluoralkylethery obecného vzorce (X), ve kterém

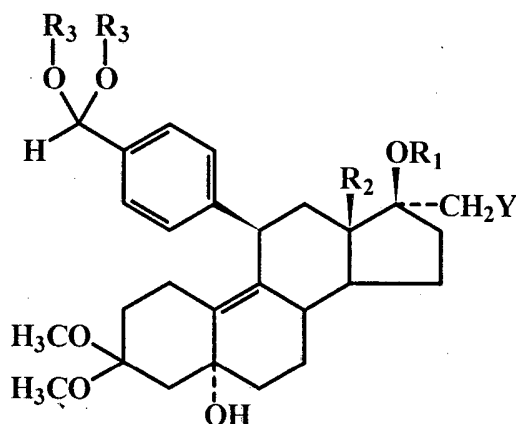
R₁ znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů nebo skupinu C_nF_{2n+1}, přičemž

n znamená 1, 2 nebo 3 a

R₂ a Y nabývají výše uvedených významů.

Sloučeniny obecného vzorce (X) se podrobí reakci se 4-brombenzaldehydketaly, jako je 4-brombenzaldehyd-1,1-ethylenketal nebo 4-brombenzaldehyd-1,1-dimethylketal, hořčíkem a CuCl při teplotách mezi -35 °C a pokojovou teplotou za vzniku odpovídajících 3,3-dimethoxy-5α-hydroxy-11β-benzaldehydketalů obecného vzorce (XI)

07.05.03



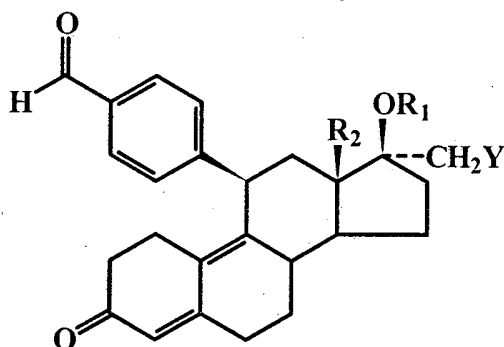
(XI),

ve kterém

R_3 znamená methylovou skupinu nebo ethylenovou skupinu a

R_1 , R_2 a Y nabývají výše uvedených významů,

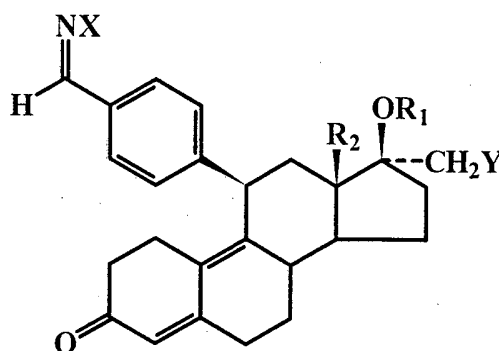
které se kyselou hydrolýzou chránících skupin, například pomocí zředěné kyseliny octové nebo kyseliny p-toluensulfonové v acetonu, převedou na 11 β -benzaldehydové deriváty obecného vzorce (XII)



(XII),

ve kterém nabývají symboly R_1 , R_2 a Y výše uvedených významů,

a aldehydová funkční skupina se pomocí hydroxylammoniových solí, výhodně hydroxylaminhydrochloridu, v přítomnosti bází, výhodně pyridinu nebo triethylaminu, selektivně převede při pokojové teplotě na směs E/Z-benzaldoximů obecného vzorce (I)



(I),

ve kterém

X znamená skupinu OH v poloze E- nebo Z- a

R₁, R₂ a Y nabývají výše uvedených významů,

které se rekrystalizují nebo rozdělí pomocí chromatografie, purifikují a izolují jako jednotlivé složky.

V rámci tohoto vynálezu je "alkylová skupina" definována jako alkylový zbytek s rozvětveným nebo přímým řetězcem. Jako alkylové skupiny obsahující 1 až 4 nebo 1 až 6 uhlíkových atomů lze například zmínit metylovou, ethylovou, n-propylovou, i-propylovou, n-butylovou, i-butylovou nebo terc-butylovou, n-pentylovou, i-pentylovou, n-hexylovou, 2-methylpentylovou, 3-methylpentylovou, 2,2-dimethylbutylovou nebo 2,3-dimethylbutylovou skupinu. Skupina C_nF_{2n+1} je definována jako fluoroalkylový zbytek s rozvětveným nebo přímým řetězcem obsahující 1 až 3 uhlíkové atomy, přičemž příklady jsou trifluormethylová, pentafluorethylová, heptafluor-n-propylová nebo heptafluor-isopropylová skupina.

R₁ a R₂ znamenají výhodně alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 uhlíkové atomy, obzvláště výhodně metylovou skupinu nebo trifluormethylovou skupinu.

Y výhodně znamená O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 uhlíkové atomy nebo S-alkylovou skupinu obsahující 1 až 3

07.05.03

uhlíkové atomy, obzvláště výhodně methoxyskupinu, ethoxyskupinu, isopropyloxyskupinu, methylthioskupinu nebo ethylthioskupinu, nebo trifluorethoxyskupinu. Sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterých R_1 znamená skupinu C_nF_{2n+1} nebo/a Y znamená skupinu $OCH_2C_nF_{2n+1}$, jsou nové.

Nejvýhodnějšími z rámce sloučenin obecného vzorce (I) jsou následující sloučeniny:

- 4-[17 β -hydroxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]-benzaldehyd-1E-oxim,
- 4-[17 β -hydroxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]-benzaldehyd-1Z-oxim,
- 4-[17 β -methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]-benzaldehyd-1E-oxim,
- 4-[17 β -methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]-benzaldehyd-1Z-oxim,
- 4-[17 β -ethoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]-benzaldehyd-1E-oxim,
- 4-[17 β -hydroxy-17 α -(ethoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]-benzaldehyd-1E-oxim,
- 4-[17 β -methoxy-17 α -(ethoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]-benzaldehyd-1E-oxim,
- 4-[17 β -hydroxy-17 α -(isopropyloxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim,
- 4-[17 β -methoxy-17 α -(isopropyloxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim,
- 4-[17 β -hydroxy-17 α -(ethylthiomethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim a
- 4-[17 β -hydroxy-17 α -(1,1,1-trifluorethoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim.

Sloučeniny se dobře vážou na gestagenové receptory, vykazují silné antigestagenní účinky v pokusech na zvířatech, mají částečnou gestagenní aktivitu a vykazují pouze mírnou vazbu na glukokortikoidní receptory (DE 4332283 A1 (EP 0 648 778 B1)).

07.05.03

Následující příklady provedení vynálezu slouží k detailnějšímu popsání vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

4-[17 β -Hydroxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]-benzaldehyd-1E-oxim (Ia)

Stupeň a

25 g 3,3-dimethoxy-5 α ,10 α -epoxy-estr-9(11)-en-17-onu (IIa) se rozpustí ve 200 ml DMSO a smíchá s 34 g trimethylsulfoniumjodidu. Poté se přidá 24 g pevného kalium-terc-butanolátu a směs se míchá po dobu 3 hodin při pokojové teplotě, naleje se do ledového vodného roztoku chloridu amonného, extrahuje se ethylacetátem, neutrálně se promyje, organická fáze se suší pomocí síranu sodného a koncentruje odpařováním ve vakuu. Získá se 27 g 3,3-dimethoxy-5 α ,10 α -epoxy-estr-9(11)-en-17(S)-spiroepoxidu (IXa) v podobě lepkavé pěny, která se přímo použije v následujícím stupni.

Stupeň b

27 g 3,3-dimethoxy-5 α ,10 α -epoxy-estr-9(11)-en-17(S)-spiroepoxidu (IXa) se rozpustí ve 100 ml methanolu, za argonové atmosféry se přidá 100 ml 3N roztoku natriummethylátu a se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Ochladí se, polovina methanolu se oddestiluje a zbytek se zpracuje v ethylacetátu, roztok se smíchá s vodou a oddělí se fáze. Organická fáze se neutrálně promyje, suší pomocí síranu sodného a koncentruje se odpařováním ve vakuu. Získá se 29,5 g 3,3-dimethoxy-17 α -(methoxymethyl)-5 α ,10 α -epoxy-estr-9(11)-en-17 β -olu (Xa) v podobě lepkavé pěny, která přímo použije v následujícím stupni.

Stupeň c

10 g 3,3-dimethoxy-17 α -methoxymethyl-5 α ,10 α -epoxy-estr-9(11)-en-17 β -olu (Xa) v 50 ml absolutního THF se při -35 °C po kapkách přidá ke Grignardově roztoku připravenému ze 2,7 g hořčíku, 25 g 4-brombenzaldehyd-ethylenketalu ve 130 ml THF a 0,65 g chloridu měďného. Směs se po 2 hodinách ponechá ohřát na pokojovou teplotu, rozloží se pomocí vodného roztoku chloridu amonného a roztok se extrahuje pomocí terc-butyl-methyletheru. Organická fáze neutrálně promyje, suší a koncentruje se odpařováním ve vakuu. Získá se 16 g surového produktu, ze kterého se pomocí chromatografie na silikagelu izoluje 4-(3,3-dimethoxy-5 α ,17 β -dihydroxy-17 α -methoxymethyl-estr-9-en-11 β -yl)benzaldehyd-1,1-ethylen-ketal (XIa).

Teplota tání: 111 až 116 °C

$\alpha_D = -5^\circ$ (CHCl₃)

¹H-NMR: 7,36 (d, 2H, J = 8,1, H3'), 7,24 (d, 2H, J = 8,1, H2'), 5,76 (s, 1H, PhCH), 4,67 (s, 1H, OH), 4,27 (d, 1H, J = 8,1, H-11 α), 4,02 až 4,14 (m, 4H, ethylenketal), 3,38 (s, 3H, OCH₃), 3,22 (s, 3H, OCH₃), 3,21 (s, 3H, OCH₃), 3,17 (d, 1H, J = 9,0, CH₂O), 2,55 (s, 1H, OH), 0,46 (s, 3H, H-18)

Stupeň d

45 g 4-(3,3-dimethoxy-17 α -methoxymethyl-5 α -hydroxy-estr-9-en-11 β -yl)benzaldehyd-1,1-ethylen-ketalu (XIa) se rozpustí ve 100 ml terc-butyl-methyletheru, smíchá se s 1,2 g kyseliny p-toluensulfonové a po dobu 1 hodiny se míchá při pokojové teplotě. Po přidání 15 ml roztoku bikarbonátu se extrahuje methylenchloridem, organická fáze se neutrálně promyje, suší a koncentruje odpařováním ve vakuu. Po přidání terc-butyl-methyletheru precipituje 4-[17 β -hydroxy-(17 α -(methoxymethyl)-3-o-xoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd (VIIa) jako surový produkt, který se purifikuje chromatografií na silikagelu a rekrystalizuje z ethylacetátu.

Teplota tání: 235 až 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, 1H, J = 9,2, CH₂O), 3,42 (d, 1H, J = 10,8, CH₂O), 3,41 (s, 3H, OCH₃), 0,51 (s, 3H, H-18)

Stupeň e

33 g 4-[17 β -hydroxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehydu (VIIa) se za argonové krycí atmosféry rozpustí ve 250 ml pyridinu a smíchá se s 5,8 g hydroxylaminhydrochloridu. Po 2 hodinách se míchá v ledové vodě, precipitát se odsaje, promyje a suší. Surový produkt (40 g) se purifikuje pomocí chromatografie na silikagelu. Získá se 20 g 4-[17 β -hydroxy-(17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oximu (Ia) [teplota tání: 135 až 145 °C (EtOH/voda), $\alpha_D = +236^\circ$ (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, 1H, J = 9,0, CH₂O), 3,43 (s, 3H, OCH₂), 3,25 (d, 1H, J = 9,0, CH₂O), 0,48 (s, 3H, H-18)] a 1,5 g 4-[17 β -hydroxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1Z-oximu (Ib) [teplota tání: 135 až 146 °C (aceton), $\alpha_D = +192^\circ$, 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, 1H, J = 9,1, CH₂O), 3,42 (s, 3H, OCH₃), 3,23 (d, 1H, J = 9,1, CH₂O), 0,54 (s, 3H, H-18).

Příklad 2

4-[17 β -Methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim (Ic)

Stupeň a

29,5 g 3,3-dimethoxy-17 α -methoxymethyl-5 α ,10 α -epoxy-estr-9(11)-en-17 β -olu (Xa), který se připravuje v příkladu 1, stupeň b, se za argonové atmosféry rozpustí v 650 ml toluenu, smíchá se se 110 g kalium-terc-butanolátu a míchá při pokojové teplotě. Během 2 hodin se po kapkách přidá 70 ml methyljodidu ve 30 ml toluenu. Poté se směs zředí vodou, oddělí se fáze, organická fáze se neutrálně promyje, suší a koncentruje odpařováním ve vakuu. Získá se 30 g 3,3,17 β -trimethoxy-5 α ,10 α -epoxy-estr-9(11)-en-17 α -methoxy-methyletheru (Xb) v podobě žluté pryskyřice, která se podrobí působení hexanu.

Teplota tání: 114 až 118 °C (hexan)

$\alpha_D = +7^\circ$ (CHCl₃)

¹H-NMR: 6,00 (m, 1H, H-11), 3,57 (d, 1H, J = 10,3, CH₂O), 3,36 (s, 3H, OCH₃), 3,30 (d, 1H, J = 10,3, CH₂O), 3,28 (s, 3H, OCH₃), 3,19 (s, 3H, OCH₃), 3,13 (s, 3H, OCH₃), 0,88 (s, 1H, H-18)

Stupeň b

500 mg chloridu měďného se při -35 °C přidá ke Grignardově roztoku připravenému ze 24 g 4-brombenzaldehyd-ethylenketalu a 2,0 g hořčíku ve 140 ml THF. Směs se při této teplotě míchá po dobu 20 minut a po kapkách se přidá roztok 10 g 3,3,17 β -trimethoxy-5 α ,10 α -epoxy-estr-9(11)-en-17 α -methoxymethyletheru (Xb) ve 40 ml THF. Poté se reakční roztok ponechá ohřát na pokojovou teplotu, dávka se rozloží vodným roztokem chloridu amonného, roztok se extrahuje ethylacetátem a organická fáze se promyje vodou; suší se pomocí síranu sodného a roztok se koncentruje odpařováním ve vakuu. Surový produkt, 4-(3,3-dimethoxy-5 α -hydroxy-17 β -methoxy-17 α -methoxymethyl-estr-9-en-11 β -yl)benzaldehyd-1,1-ethylenketalu (XIb), (15 g), se použije přímo v následujícím stupni.

Stupeň c

15 g surového produktu 4-(3,3-dimethoxy-5 α -hydroxy-17 β -methoxy-17 α -methoxymethyl-estr-9-en-11 β -yl)benzaldehyd-1,1-ethylenketalu (XIb) se rozpustí ve 120 ml acetonu a smíchají s 1,3 g kyseliny p-toluensulfonové. Po 1 hodině se směs neutralizuje a zředí vodou. V tomto případě precipituje 4-[17 β -methoxy-17 α -methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd (VIIb), který se odsaje a rekrystalizuje v acetonu.

Teplota tání: 245 až 250 °C (aceton)

$\alpha_D = +193^\circ$ (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, 1H, J = 10,8, CH₂O), 3,42 (d, 1H, J = 10,8, -CH₂O), 3,41 (s, 3H, OCH₃), 3,25 (s, 3H, OCH₃), 0,51 (s, 3H, H-18)

Stupeň d

1,75 g hydroxylaminhydrochloridu se při pokojové teplotě přidá k roztoku 10 g 4-[17 β -methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehydu (VIIb) ve 100 ml pyridinu a směs se po dobu 2 hodin míchá. Směs se nalije do ledové vody, precipitát se odsaje, suší pomocí chloridu vápenatého a surový produkt se podrobí chromatografii na silikagelu. Získá se 7 g 4-[17 β -methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oximu (Ic) [teplota tání: 196 až 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, 1H, J = 10,8, CH₂O), 3,41 (s, 3H, OCH₃), 3,41 (d, 1H, J = 10,8, CH₂O), 3,25 (s, 3H, OCH₃), 0,54 (s, 3H, H-18)] a 300 mg 4-[17 β -methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1Z-oximu (Id) [teplota tání: 120 až 138 °C (aceton/n-hexan), $\alpha_D = +217^\circ$ (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, 1H, $J = 10,5$, CH₂O), 3,42 (d, 1H, $J = 10,5$, CH₂O), 3,41 (s, 3H, OCH₃), 3,26 (s, 3H, OCH₃), 0,54 (s, 3H, H-18).

Příklad 3

4-[17 β -Ethoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]-benzaldehyd-1E-oxim (Ie)

Stupeň a

4,16 g 3,3-dimethoxy-17 α -methoxymethyl-5 α ,10 α -epoxy-estr-9(11)-en-17 β -olu (Xa), který se připravuje příkladu 1, stupeň b, se během 14 hodin při 35 °C po částech podrobí reakci celkem s 15,6 g kalium-terc-butanolátu a 76 ml jodethanu ve 405 ml toluenu. Pro zpracování se ochladí na pokojovou teplotu a přidá se voda, přičemž se rozpustí soli. Fáze se separují a vodná fáze se opět extrahuje toluenem. Roztok se promyje, suší a koncentruje odpařováním. Získá se 4,2 g 3,3,-dimethoxy-5 α ,10 α -epoxy-17 β -ethoxy-estr-9(11)-en-17 α -methoxymethyletheru (Xc) v podobě surového produktu, který se přímo použije v následujícím stupni.

Stupeň b

0,1 g chloridu měďného se při -35 °C přidá ke Grignardově roztoku připravenému z 5 g 4-brombenzaldehyd-ethylenketalu a 0,45 g hořčíku v 60 ml THF. Směs se při této teplotě míchá po dobu 30 minut a po kapkách se přidá 2,5 g 3,3-dimethoxy-5 α ,10 α -epoxy-17 β -ethoxy-estr-9(11)-en-17 α -methoxymethyletheru (Xc) v 15 ml THF. Poté se reakční roztok ponechá ohřát na pokojovou teplotu, dávka se rozloží pomocí vodného roztoku chloridu amonného a po obvyklém zpracování se izoluje 4-[3,3-dimethoxy-5 α -hydroxy-17 β -ethoxy-17 α -(methoxymethyl)-estr-9-en-11 β -yl]benzaldehyd-1,1-ethylenketalu (XIc) (4,5 g), který se použije přímo v následujícím stupni.

Stupeň c

4,5 g 4-[3,3-dimethoxy-5 α -hydroxy-17 β -ethoxy-17 α -(methoxymethyl)estr-9-en-11 β -yl]benzaldehyd-1,1-ethylenketalu (XIc) se rozpustí v 60 ml acetonu. Přidá se 1,6 g kyseliny p-toluen-sulfonové a směs se po 1 hodiny nalije do ledové vody. 4-[17 β -ethoxy-17 α -methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehydu (VIIc), který v tomto případě precipituje se odsaje, suší a rekrystalizuje ze směsi aceton/hexan a opět z *terc*-butyl-methyletheru.

Teplota tání: 164 až 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, 1H, 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)

Stupeň d

1,7 g 4-[17 β -ethoxy(17 α -methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehydu (VIIc) se po dobu 1 hodiny míchá při pokojové teplotě ve 25 ml pyridinu se 250 mg hydroxylaminhydrochloridu. Poté se směs nalije do 100 ml ledové vody, precipitát se odsaje, neutrálně promyje vodou a suší pomocí chloridem vápenatým. Surový produkt (1,7 g) se purifikuje pomocí chromatografie na silikagelu. Získá se 890 mg 4-[17 β -ethoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oximu (Ie).

Teplota tání: 184 až 187 °C (aceton/hexan)

$\alpha_D = +214^\circ$ (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, J = 6,9, H-11), 3,62 (d, 1H, J = 10,8, CH₂O), 3,40

(s, 3H, OCH₃), 3,36 (d, 1H, J = 10,8, CH₂O), 1,11 (t, 3H, CH₂CH₃), 0,54 (s, 3H, H-18)

Příklad 4

4-[17β-Hydroxy-17α-(ethoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]-benzaldehyd-1E-oxim (If)

Příprava se provádí podle příkladu 1, stupně 1b, 1c, 1d a 1e, přičemž se ve stupni 1b použije natriumethylát namísto natriummethylátu. Izoluje se sloučenina (1f) v podobě bezbarvé pěny.

$\alpha_D = +226^\circ$ (CHCl₃)

¹H-NMR: 8,10 (s, 1H, HC=N), 7,71 (s, 1H, NOH), 7,47 (d, 2H, J = 8,2, H-3'), 7,19 (d, 2H, J = 8,2, H-2'), 5,78 (s, 1H, H-4), 4,38 (d, 1H, J = 7,1, H-11), 3,58 (d, 1H, J = 9,3, CH₂O), 3,55 (m, 2H, CH₂H₅), 3,25 (d, 1H, J = 9,3, CH₂O), 2,17 (s, 1H, OH), 1,25 (t, 3H, CH₂H₅), 0,52 (s, 3H, H-18).

Příklad 5

4-[17β-Methoxy-17α-(ethoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]-benzaldehyd-1E-oxim (Ig)

Příprava sloučeniny (Ig) se provádí podle příkladu 1, stupeň b, přičemž se použije natriumethylát namísto natriummethylátu a podle příkladu 2, stupně 2a, 2b, 2c a 2d.

Teplota tání: 90 až 95 °C (terc-butyl-methylether)

$\alpha_D = +177^\circ$ (CHCl₃)

¹H-NMR: 8,10 (s, 1H, HC=N), 7,60 (s, 1H, NOH), 7,47 (d, 2H, J = 8,1, H-3'), 7,24 (d, 2H, J = 8,1, H-2'), 5,79 (s, 1H, H-4), 4,37 (d, 1H, J = 7,3, H-11), 3,63 (d, 1H, J = 10,8, CH₂O), 3,55 (m, 2H, C₂H₅), 3,44 (d, 1H, J = 10,8, CH₂O), 3,26, 3,22 (2s; a OCH₃ každý), 1,27 (t, 3H, C₂H₅), 0,54 (s, 3H, H-18)

Příklad 6

4-[17 β -Hydroxy-17 α -(isopropyloxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim (Ih)

Příprava sloučeniny (Ih) se provádí podle příkladu 1, stupně 1b, 1c, 1d a 1e, přičemž se ve stupni 1b použije natriumisopropylát namísto natriummethylátu.

Teplota tání: 192 až 196 °C (dekompozice; diethylether)

$\alpha_D = +186^\circ$ (CHCl₃)

¹H-NMR: 8,10 (s, 1H, HC=N), 8,08 (s, 1H, NOH), 7,48 (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), 3,6 (m, CH₂), 3,59 (d, 1H, J = 9,3, CH₂O), 3,23 (d, 1H, J = 9,3, CH₂O), 3,02 (s, 1H, OH), 1,21 (m, 6H, 2xCH₃), 0,52 (s, 3H, H-18)

Příklad 7

4-[17 β -Methoxy-17 α -(isopropyloxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim (Ii)

Příprava sloučeniny (Ii) se provádí podle příkladu 1, stupeň b, s natriummethylátem namísto natriummethylátu a podle příkladu 2, stupně 2a, 2b, 2c a 2d.

Teplota tání: 143 °C (dekompozice; aceton/hexan)

$\alpha_D = +199^\circ$ (CHCl₃)

¹H-NMR: 8,10 (s, 1H, HC=N), 8,0 (s, 1H, NOH), 7,48 (d, 2H, J = 8,4, H-3'), 7,21 (d, 2H, J = 8,1, H-2'), 5,79 (s, 1H, H-4), 4,37 (d, 1H, J = 6,9, H-11), 3,62 (d, 1H, J = 10,5, CH₂O), 3,59 (m, 2H, OCH(CH₃)₂), 3,43 (d, 1H, J = 10,2, CH₂O), 3,26 (s, 3H, OCH₃), 1,22 (t, 3H, C₂H₅), 0,54 (s, 3H, H-18)

Příklad 8

4-[17 β -Hydroxy-17 α -(ethylthiomethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim (Ij)

Příprava sloučeniny (Ij) se provádí podle příkladu 1, stupně 1b, 1c, 1d a 1e, přičemž se ve stupni 1b použije natriumthioethylát namísto natriummethylátu.

Teplota tání: 132 až 137 °C

$\alpha_D = +165^\circ$ (CHCl₃)

¹H-NMR: 8,10 (s, 1H, HC=N), 7,93 (s, 1H, NOH), 7,49 (d, 2H, J = 8,4, H-3'), 7,19 (d, 2H, J = 8,4, H-2'), 5,79 (s, 1H, H-4), 4,42 (d, 1H, J = 7,2, H-11), 2,95 (d, 1H, J = 13,2, CH₂S), 2,90 (s, 3H, OH), 2,71 (d, 1H, J = 12,9, CH₂S), 2,6 (m, 2H, SCH₂-), 1,29 (t, 3H, SCH₂CH₃), 0,56 (s, 3H, H-18)

Příklad 9

4-[17 β -Hydroxy-17 α -(1,1,1-trifluorethoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim (Ik)

Příprava sloučeniny (Ik) se provádí podle příkladu 1, stupeň 1b, 1c, 1d a 1e, přičemž se ve stupni 1b použijí 1,1,1-trifluorethanol a kalium-terc-butanolát namísto natriummethylátu.

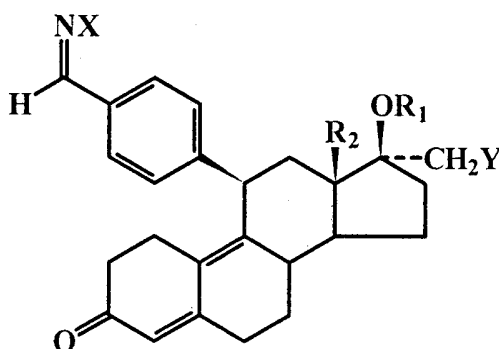
Teplota tání: 132 až 136 °C (diethylether)

$\alpha_D = +182^\circ$ (CHCl₃)

¹H-NMR: 8,10 (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), 3,95 (m, 2H, OCH₂CF₃), 3,92 (d, 1H, J = 8,7, CH₂O), 3,82 (d, 1H, J = 9,0, CH₂O), 0,55 (s, 3H, H-18)

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob přípravy 4-(17 α -substituovaných-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl)benzaldehyd-(1E či 1Z)-oximů obecného vzorce (I)



(I),

ve kterém

R₁ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů nebo skupinu C_nF_{2n+1},

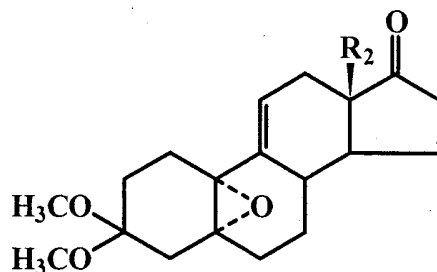
R₂ znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy,

X znamená skupinu OH v poloze E- nebo Z- a

Y znamená O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, S-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů nebo skupinu OCH₂C_nF_{2n+1}, přičemž

n znamená 1, 2 nebo 3,

v y z n a č u j í c í s e t í m , že se 3,3-dimethoxy-5 α ,10 α -epoxy-estr-9(11)-en-17-on obecného vzorce (II)

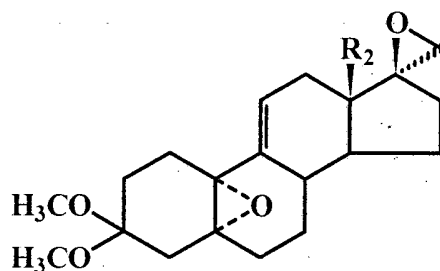


(II),

ve kterém

R₂ nabývá výše uvedeného významu,

konvertuje pomocí účinného methylenového činidla v inertním rozpouštědle na 5 α ,10 α -epoxy-17(S)-spiroepoxid obecného vzorce (IX)

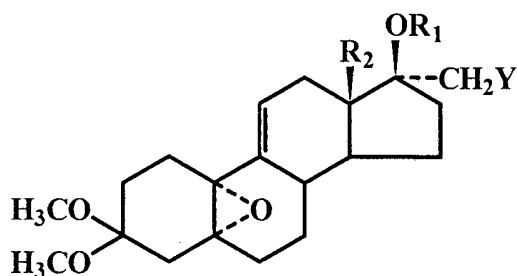


(IX),

ve kterém

R₂ nabývá výše uvedeného významu,

který se po regio- a stereoselektivním rozštěpení 17-spiroepoxy skupiny pomocí alkoholátu alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin, alkylmerkaptanů v přítomnosti alkalických hydroxidů nebo kalium-terc-butanolátu, pomocí přímého rozštěpení pomocí alkalických merkptidů nebo pomocí perfluoralkylalkoholů v přítomnosti alkálie v inertním rozpouštědle otevře za vzniku 17 α -substituované sloučeniny obecného vzorce (X)



(X),

ve kterém

R₁ znamená atom vodíku,

Y znamená O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, S-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů nebo skupinu OCH₂C_nF_{2n+1}, přičemž

n znamená 1, 2 nebo 3 a

R₂ nabývá výše uvedených významů,

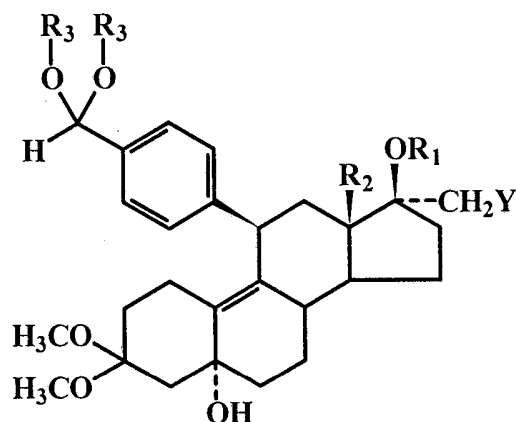
která se popřípadě konvertuje reakcí 17β-hydroxylové skupiny s alkylhalogenidy nebo halogenalkyl-fluoridy v přítomnosti silných bází v inertním rozpouštědle na 17β-ethery nebo 17β-fluoralkylethery obecného vzorce (X), ve kterém

R₁ znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů nebo skupinu C_nF_{2n+1}, přičemž

n znamená 1, 2 nebo 3 a

R₂ a Y nabývají výše uvedených významů,

které se podrobí reakci se 4-brombenzaldehydketalem, hořčíkem a CuCl při teplotách mezi -35 °C a pokojovou teplotou za vzniku odpovídajícího 3,3-dimethoxy-5α-hydroxy-17α-CH₂Y-11β-benzaldehydketalu obecného vzorce (XI)



(XI),

ve kterém

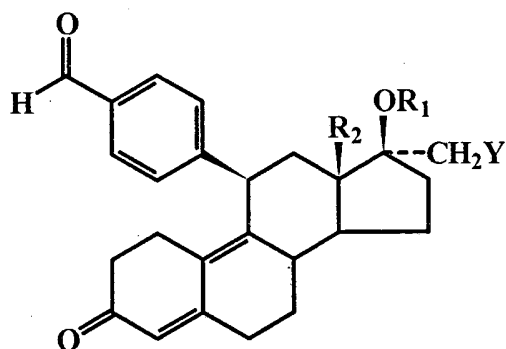
R_1 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů nebo skupinu C_nF_{2n+1} , přičemž

n znamená 1, 2 nebo 3,

R_2 a Y nabývají výše uvedených významů a

R_3 znamená methylovou skupinu nebo ethyldenovou skupinu,

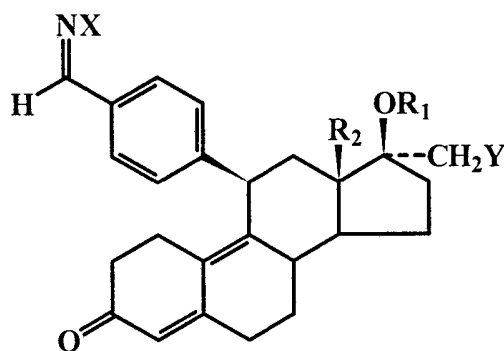
který se kyselou hydrolýzou chránících skupin převede na 11 β -benzaldehydový derivát obecného vzorce (XII)



(XII),

ve kterém nabývají symboly R_1 , R_2 a Y výše uvedených významů,

a aldehydová funkční skupina se pomocí hydroxylammoniových solí selektivně převede na směs E/Z-benzaldoximů obecného vzorce (I)



(I),

ve kterém

X znamená skupinu OH v poloze E- nebo Z-.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se v dalším stupni směs E/Z-benzaldoximů obecného vzorce (I) pomocí rekrystalizace nebo pomocí chromatografie rozdělí na jednotlivé složky.

3. Způsob podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že R₁ znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 uhlíkové atomy, výhodně methylovou skupinu, nebo trifluor-methylovou skupinu.

4. Způsob podle jednoho z nároků 1 až 3, v y z n a č u - j í c í s e t í m , že R₂ znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 uhlíkové atomy, výhodně methylovou skupinu, nebo trifluormethylovou skupinu.

5. Způsob podle jednoho z nároků 1 až 4, v y z n a č u - j í c í s e t í m , že Y znamená O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 uhlíkové atomy nebo S-alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 uhlíkové atomy, výhodně methoxyskupinu,

ethoxyskupinu, isopropyloxyskupinu, methylthioskupinu nebo ethylthioskupinu, nebo trifluormethoxyskupinu.

6. Způsob podle jednoho z nároků 3 až 5, v y z n a č u -
j í c í s e t í m , že se připraví sloučeniny:

4-[17 β -hydroxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]-
benzaldehyd-1E-oxim,
4-[17 β -hydroxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]-
benzaldehyd-1Z-oxim,
4-[17 β -methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]-
benzaldehyd-1E-oxim,
4-[17 β -methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]-
benzaldehyd-1Z-oxim,
4-[17 β -ethoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]-
benzaldehyd-1E-oxim,
4-[17 β -hydroxy-17 α -(ethoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]-
benzaldehyd-1E-oxim,
4-[17 β -methoxy-17 α -(ethoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]-
benzaldehyd-1E-oxim,
4-[17 β -hydroxy-17 α -(isopropyloxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-
-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim,
4-[17 β -methoxy-17 α -(isopropyloxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-
-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim,
4-[17 β -hydroxy-17 α -(ethylthiomethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -
-yl]benzaldehyd-1E-oxim a
4-[17 β -hydroxy-17 α -(1,1,1-trifluorethoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-
-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim.