



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년06월09일
(11) 등록번호 10-0836323
(24) 등록일자 2008년06월02일

(51) Int. Cl.

C07J 71/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2003-7006317

(22) 출원일자 2003년05월09일

심사청구일자 2006년11월09일

번역문제출일자 2003년05월09일

(65) 공개번호 10-2003-0081330

(43) 공개일자 2003년10월17일

(86) 국제출원번호 PCT/DE2001/004218

국제출원일자 2001년11월09일

(87) 국제공개번호 WO 2002/38582

국제공개일자 2002년05월16일

(30) 우선권주장

10056676.6 2000년11월10일 독일(DE)

(56) 선행기술조사문헌

EP 0648778 A

Tetrahedron, Vol. 46(24), 1990, pages 8075-8082

Tetrahedron Letters, Vol. 23(51), 1982, pages 5459-5462

전체 청구항 수 : 총 9 항

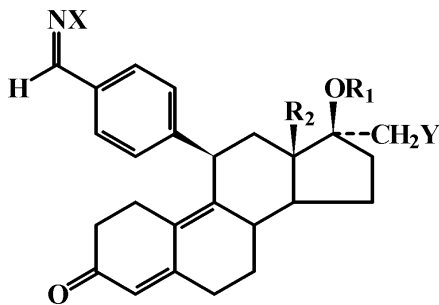
심사관 : 김준경

(54) 4-(17 α -치환된-3-옥소에스트라-4,9-디엔-11 β -일)벤즈알데히드-(1E 또는 1Z)-옥심의 제조 방법

(57) 요약

본 발명은 화학식 (I)의 4-(17 α -치환된-3-옥소에스트라-4,9-디엔-11 β -일)벤즈알데히드-(1E 또는 1Z)-옥심의 제조 방법에 관한 것으로, 높은 수율 및 선택도로 화학식(I)의 표적 화합물을 제조할 수 있다.

<화학식 I>



(여기서, R₁ = H, C₁₋₆-알킬 라디칼 또는 C_nF_{2n+1} 라디칼을 의미하고, R₂ = C₁₋₄-알킬 라디칼을 의미하고, X = E 또는 Z 방향의 OH 기, Y = OC₁₋₆-알킬기, SC₁₋₆-알킬기 또는 OCH₂C_nF_{2n+1} 기, n = 1, 2 또는 3)

(81) 지정국

국내특허 : 아랍에미리트, 안티구와바부다, 오스트레일리아, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 캐나다, 중국, 콜롬비아, 코스타리카, 쿠바, 체코, 도미니카, 알제리, 에쿠아도르, 에스토니아, 크로아티아, 헝가리, 이스라엘, 인도네시아, 인도, 아이슬란드, 일본, 대한민국, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 모로코, 마다가스카르, 몽고, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 싱가포르, 슬로바키아, 트리니다드토바고, 우크라이나, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 남아프리카, 세르비아 앤 몬테네그로, 알바니아, 리투아니아, 라트비아, 마케도니아공화국, 루마니아, 시에라리온

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 모잠비크, 탄자니아

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스, 터키

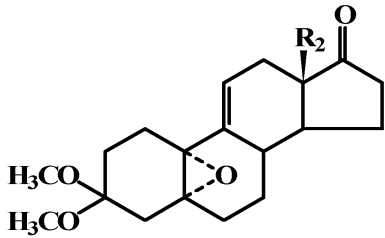
OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우, 적도 기니

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식(II)의 3,3-디메톡시-5 α ,10 α -에폭시-에스트르-9(11)-엔-17-온

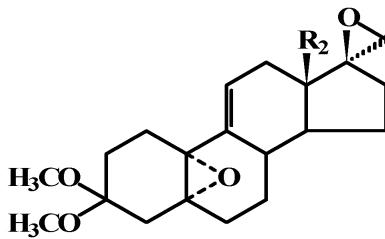
<화학식 II>



(여기서 R₂ 는 하기 표시된 의미를 가짐)

을 불활성 용매중에서 활성 메틸렌 시약에 의해 하기 화학식(IX)의 5 α ,10 α -에폭시-17(S)-스피로에폭시드

<화학식 IX>

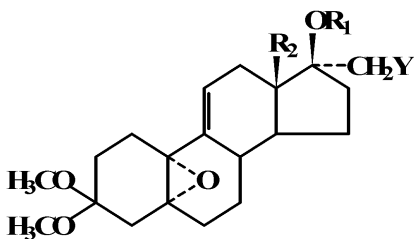


(여기서, R₂ 는 하기 표시된 의미를 가짐)

로 전환시키는 단계;

상기 화학식(IX)의 5 α ,10 α -에폭시-17(S)-스피로에폭시드를, 불활성 용매중에서 알칼리 금속 존재하의 퍼플루오로알킬 알콜 또는 알칼리 머캡티드로의 직접 절단에 의하거나, 알칼리 금속 수산화물 또는 포타슘-tert-부탄올레이트의 존재하의 알킬머캡탄에 의하거나, 알칼리 금속 또는 알칼리토 금속 알콜레이트에 의해 17-스피로에폭시기의 위치 선택적 및 입체 선택적 절단 후, 하기 화학식(X)의 17 α -치환된 화합물

<화학식 X>



(여기서, R₁ 은 수소원자를 나타내고, Y 는 OC₁₋₆-알킬기, SC₁₋₆-알킬기 또는 OCH₂C_nF_{2n+1}기를 의미하며, n 은 1, 2 또는 3이고, R₂ 는 하기 표시된 의미를 가짐)

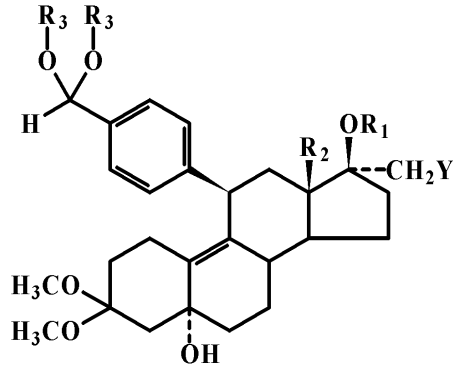
로 개환시키는 단계;

임의로 상기 화학식(X)의 17 α -치환된 화합물의 17 β -히드록실기를 불활성 용매 중에서 강염기 존재하의 알킬 할리드 또는 할로알킬 플루오리드와 반응시켜, 화학식(X) 중 R₁ 이 C₁₋₆-알킬 라디칼 또는 C_nF_{2n+1} 라디칼이고, n

이 1, 2 또는 3이며, R_2 및 Y 가 하기에 표시된 의미를 갖는 17 β -에테르 또는 17 β -플루오로알킬 에테르로 전환시키는 단계;

상기 화학식(X)의 화합물을 -35 $^{\circ}$ C 내지 실온에서 4-브로모벤즈알데히드 케탈, 마그네슘 및 Cu(I)Cl과 반응시켜 상응하는 하기 화학식(XI)의 3,3-디메톡시-5 α -히드록시-17 α -CH₂Y-11 β -벤즈알데히드 케탈

<화학식 XI>

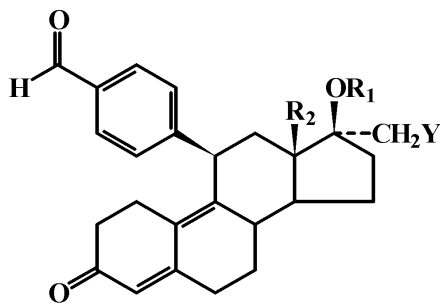


(여기서, R_1 은 수소원자, C₁₋₆ 알킬 라디칼 또는 C_nF_{2n+1} 라디칼이고, n 은 1, 2 또는 3이며, R_2 및 Y 는 하기 표시된 의미를 가지고, R_3 은 메틸 라디칼 또는 에틸리덴기를 나타냄)

을 형성시키는 단계;

상기 화학식(XI)의 3,3-디메톡시-5 α -히드록시-17 α -CH₂Y-11 β -벤즈알데히드 케탈을 보호기의 산 가수분해에 의해 하기 화학식(XII)의 11 β -벤즈알데히드 유도체를

<화학식 XII>



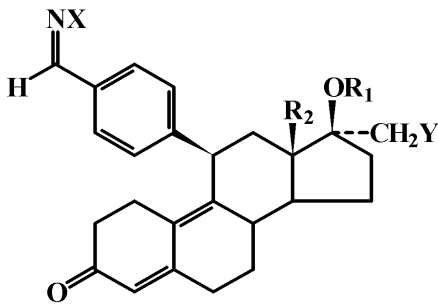
(여기서, R_1 , R_2 및 Y 는 하기 표시된 의미를 가짐)

로 전환시키는 단계; 및

알데히드 작용기를 히드록실암모늄 염에 의해 선택적으로 전환시켜, 하기 화학식(I)의 E/Z-벤즈알독심의 혼합물을 수득하는 단계

를 포함하는 것을 특징으로 하는, 하기 화학식(I)의 4-(17 α -치환된-3-옥소에스트라-4,9-디엔-11 β -일)벤즈알데히드-(1E 또는 1Z)-옥심의 제조 방법.

<화학식 I>



(여기서, R₁ 은 수소원자, C₁₋₆-알킬 라디칼 또는 C_nF_{2n+1} 라디칼을 의미하고, R₂ 는 플루오로로 치환될 수 있는 C₁₋₄-알킬 라디칼을 의미하며, X는 E 또는 Z 방향의 OH기를 의미하고, Y 는 OC₁₋₆-알킬기, SC₁₋₆-알킬기 또는 OCH₂C_nF_{2n+1}기를 의미하며, n 은 1, 2 또는 3임).

청구항 2

제1항에 있어서, 재결정 또는 크로마토그래피에 의해 화학식(I)의 E/Z-벤즈알데히드의 혼합물을 개별적인 성분으로 분리하는 단계를 추가적으로 포함하는 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R₁ 이 C₁₋₃-알킬 라디칼 또는 트리플루오로메틸기를 의미하는 것인 방법.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, R₂ 가 C₁₋₃-알킬 라디칼 또는 트리플루오로메틸기를 의미하는 것인 방법.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, Y 가 OC₁₋₃-알킬 라디칼, SC₁₋₃-알킬 라디칼 또는 트리플루오로에톡시기를 의미하는 것인 방법.

청구항 6

제3항에 있어서, 제조된 화합물이

- 4-[17β-히드록시-17α-(메톡시메틸)-3-옥소에스트라-4,9-디엔-11β-일]벤즈알데히드-1E-옥심,
- 4-[17β-히드록시-17α-(메톡시메틸)-3-옥소에스트라-4,9-디엔-11β-일]벤즈알데히드-1Z-옥심,
- 4-[17β-메톡시-17α-(메톡시메틸)-3-옥소에스트라-4,9-디엔-11β-일]벤즈알데히드-1E-옥심,
- 4-[17β-메톡시-17α-(메톡시메틸)-3-옥소에스트라-4,9-디엔-11β-일]벤즈알데히드-1Z-옥심,
- 4-[17β-에톡시-17α-(메톡시메틸)-3-옥소에스트라-4,9-디엔-11β-일]벤즈알데히드-1E-옥심,
- 4-[17β-히드록시-17α-(에톡시메틸)-3-옥소에스트라-4,9-디엔-11β-일]벤즈알데히드-1E-옥심,
- 4-[17β-메톡시-17α-(에톡시메틸)-3-옥소에스트라-4,9-디엔-11β-일]벤즈알데히드-1E-옥심,
- 4-[17β-히드록시-17α-(이소프로필옥시메틸)-3-옥소에스트라-4,9-디엔-11β-일]벤즈알데히드-1E-옥심,
- 4-[17β-메톡시-17α-(이소프로필옥시메틸)-3-옥소에스트라-4,9-디엔-11β-일]벤즈알데히드-1E-옥심,
- 4-[17β-히드록시-17α-(에틸티오메틸)-3-옥소에스트라-4,9-디엔-11β-일]벤즈알데히드-1E-옥심 또는
- 4-[17β-히드록시-17α-(1,1,1-트리플루오로에톡시메틸)-3-옥소에스트라-4,9-디엔-11β-일]벤즈알데히드-1E-옥심인 방법.

청구항 7

제3항에 있어서, R₁ 이 메틸기를 의미하는 것인 방법.

청구항 8

제4항에 있어서, R₂ 가 메틸기를 의미하는 것인 방법.

청구항 9

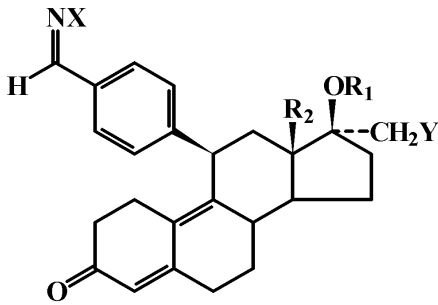
제5항에 있어서, Y 가 메톡시, 에톡시, 이소프로필옥시, 메틸티오 또는 에틸티오기를 의미하는 것인 방법.

명세서

발명의 상세한 설명

<1> 화학식(I)의 4-(17 α -치환된-3-옥소에스트라-4,9-디엔-11 β -일)벤즈알데히드-(1E 또는 1Z)-옥심의 제조 방법이 제공된다.

화학식 I



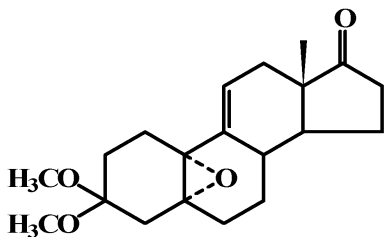
<2>

<3> 여기서, R₁ 은 수소원자, C₁₋₆-알킬 라디칼 또는 C_nF_{2n+1} 라디칼을 의미하고, R₂ 는 C₁₋₄-알킬 라디칼을 의미하고, X는 E 또는 Z 방향의 OH 기를 의미하고, Y는 OC₁₋₆-알킬기, SC₁₋₆-알킬기 또는 OCH₂C_nF_{2n+1} 기를 의미한다. (여기서, n은 1, 2 또는 3임)

<4> 4-(17 α -치환된-3-옥소에스트라-4,9-디엔-11 β -일)벤즈알데히드-(1E 또는 1Z)-옥심은 이미 공지되었다. 이러한 유형의 물질은 특허문헌[DE 4332283 A1 (EP 0 648 778 B1)]에 기재되어 있다. 유익한 항 황체호르몬(antigestagenic) 작용 및 약한 항글루코코르티코이드 작용 때문에, 상기 화합물은 예를 들면 자궁내막증(endometriosis)같은 수 많은 호르몬 의존성 여성 질환의 치료용으로 관심을 끌고 있다.

<5> 현재 그의 제조 방법은 바람직하게, 케탈로서 C-3이 디메틸 케탈로 보호된 5 α ,10 α -에폭시-에스트르-9(11)-엔-17-온 (IIa)을 출발물질로 사용하여,

화학식 IIa

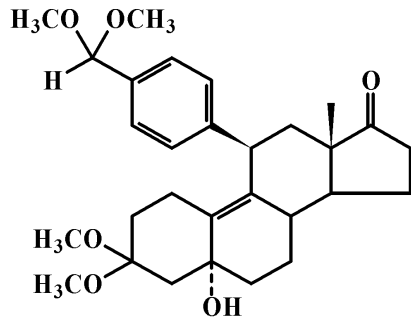


<6>

<7> 수많은 다양한 11 β -아릴-치환된 스테로이드 및 17 α -치환된 다른 화합물 모두를 선택적으로 제조할 수 있다. 제1단계에서 화학식(IIa)의 5 α ,10 α -에폭시드를 4-브로모벤즈알데히드 케탈, 바람직하게는 4-브로모벤즈알데히드 디메틸 케탈과 Cu(I)염 촉매의 그리냐드 반응을 시켜 화학식(IIIa)의 11 β -아릴-치환된 5 α -히드록시드 스

테로이드로 개환한다.

화학식 IIIa



<8>

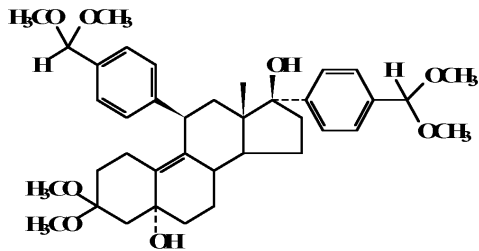
<9>

이 경우에, 17-옥소기의 일부(3 내지 10%) 역시 공격받으므로 반응의 수율이 최적은 아니다.

<10>

화학식(IIIa)의 원하는 11β 모노아릴-치환된 화합물로부터 크로마토그래피로 분리하기 매우 힘든 화학식(IVa)의 11β, 17α-비스아릴-치환된 스테로이드가 생성된다.

화학식 IVa

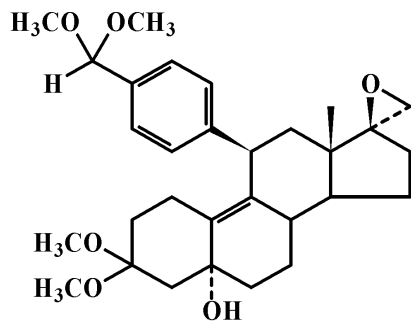


<11>

<12>

코리(COREY) 및 차이코프스키(CHAYKOWSKY)에 따르면 (J. Amer. Chem. Soc. 84, 3782 [1962]), 화학식(IIIa) 및 (IVa)의 화합물의 혼합물은 주로 화학식(Va)의 스피로에폭시드로 전환될 수 있고,

화학식 Va

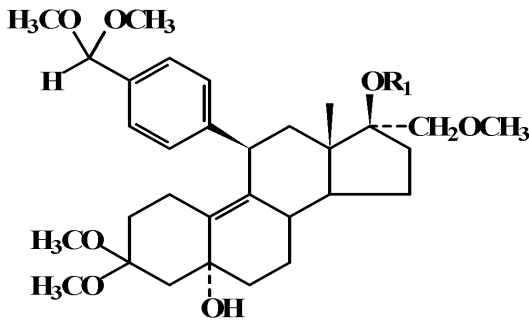


<13>

<14>

이것은 알칼리 메틸레이트에 의해 화학식(IVa)의 17α-메톡시 화합물로 개환되고,

화학식 VIa

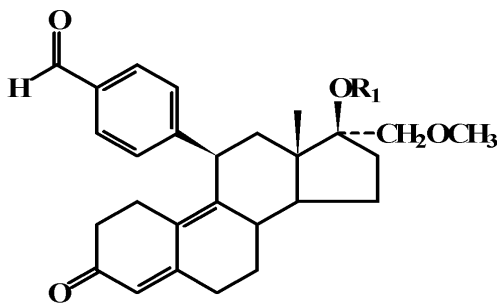


<15>

<16> (여기서, R₁ 은 수소원자 임)

<17> 이것은 불활성 용매, 예를 들면 테트라히드로푸란(THF) 또는 톨루엔 중의 염기, 예를 들면 포타슘-tert-부탄올레이트 존재하에서 알킬 할리드와 17β-히드록실과의 반응 후, 또는 바로 화학식(VIa)의 17β 에테르(여기서, R₁ 은 C₁₋₆-알킬 라디칼임) 로 전환되고 이것은 화학식(VIIa)의 벤즈알데히드로 산 가수분해된다.

화학식 VIIa

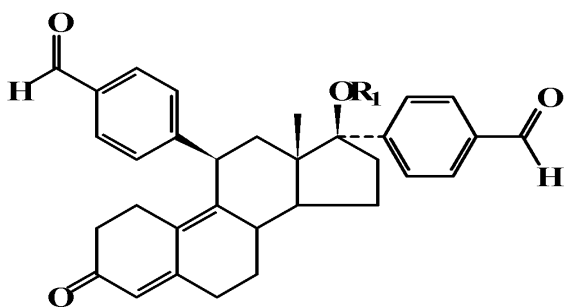


<18>

<19> (여기서, R₁ 은 수소원자 또는 C₁₋₆-알킬 라디칼임)

<20> 그리냐드 반응 중에서 부산물로서 생성되는 화학식(IVa)의 11β, 17β-비스아릴 스테로이드는 상기에서 설명한 조건하에서 유지되며, 결국 화학식(VIIIa)의 11β, 17α-비스아릴 스테로이드로 가수분해된다.

화학식 VIIIa



<21>

<22> (여기서, R₁ 은 상기에 표시된 의미를 가짐)

<23> 화학식(VIIIa)의 이 비스알데히드는 결정 거동 및 그의 크로마토그래피 성질이 화학식(VIIa)의 모노알데히드와 매우 약간 다르고, 대량으로 정량적으로 분리하기 힘들다. 이 부산물이 본 발명에 따른 화학식(I)의 화합물의 제조에 있어서 문제점을 제기한다.

<24> 따라서 본 발명의 목적은 C-17 에 대한 그리냐드 화합물의 공격을 방지하여, 화학식(I)의 화합물을 더 높은 수

올과 순도로 제조하는, 화학식(I)의 4-(17 α -치환된-3-옥소에스트라-4,9-디엔-11 β -일)벤즈알데히드-(1E 또는 1Z)-옥심의 제조 방법을 더욱 효과적으로 및 기술적으로 단순하게 만드는 것이다.

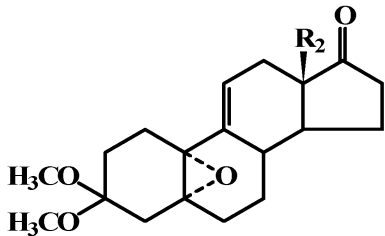
<25> 이 목적은 청구항 1의 방법에 의해 달성된다.

<26> 17-옥소가 그리냐드화 이전에 원하는 17 α -치환된 화합물로 전환되기 때문에, 화학식(VIIIa)의 부산물의 형성이 방지되고, 표적 화합물을 더 높은 수율 및 순도로 얻는다. 따라서, 예를 들면 문헌[DE 43 32 283 A1]의 방법에 따라 출발물질로서 화합물(II)를 사용하면, 알데히드(VIIb)를 약 5.6%의 수율로 얻을 수 있고, 따라서, 옥심(Ic)는 약 3.8%의 수율로 얻을 수 있다. 본 발명의 방법에 따르면, 알데히드(VIIb)를 약 25%의 수율로 제조할 수 있거나, 정제에 사용되어야 하는 특별한 크로마토그래피 조건없이, 옥심(Ic)를 올레핀(IX)로부터 약 17%의 수율로 제조할 수 있다.

<27> 본 발명의 바람직한 실시태양은 그 이하의 항(subclaim)에서 지시된다. 본 발명의 추가적인 장점 때문에, 인용문헌을 이하의 기술 및 실시태양에서 실시했다.

<28> 본 발명에 따르면, 화학식(II)의 3,3-디메톡시-5 α ,10 α -에폭시-에스트르-9(11)-엔-17-온을

화학식 II

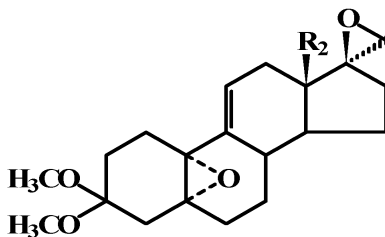


<29>

<30> (여기서, R₂ 는 C₁₋₄-알킬 라디칼을 의미함)

<31> 디메틸 술폭시드(DMSO), 디메틸포름아미드(DMF) 또는 톨루엔 같은 용매중에서 예를 들면 트리메틸술포늄 요오디드 및 포타슘-tert-부탄올레이트 또는 수산화 칼륨같은 강염기로부터 제조된 활성 메틸렌 시약(active methylen reagent)으로 화학식(IX)의 5 α ,10 α -에폭시-17(S)-스피로에폭시드 (IX)로 전환시키고,

화학식 IX

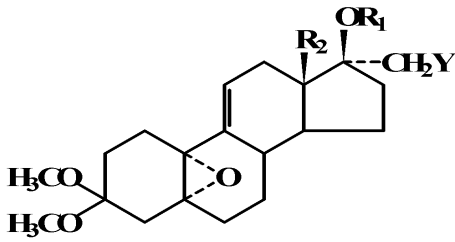


<32>

<33> (여기서, R₂ 은 상기 표시된 의미를 가짐)

<34> 용매, 예를 들면 메탄올, DMF 또는 DMSO 중에서, 알칼리 금속 또는 알칼리-토금속 알콜레이트, 바람직하게는 소듐 메탄올레이트에 의하거나; 알칼리 금속 수산화물 또는 포타슘-tert-부탄올레이트의 존재하의 알킬머캡탄에 의하거나; 선택적으로는 직접 알칼리머캡티드에 의하거나; 또는 알칼리 금속 존재하의 퍼플루오로 알킬 알콜, 바람직하게는 포타슘-tert-부탄올레이트에 의한 17-스피로에폭시기의 위치 선택적 및 입체 선택적 절단 후 Y는 OC₁₋₆-알킬기, SC₁₋₆-알킬기 또는 OCH₂C_nF_{2n+1} 기를 의미하고, 여기서 n 은 1, 2 또는 3을 의하고, R₁ 은 수소 원자, R₂ 는 상기에서 언급된 의미를 갖는 화학식(X)의 17 α -치환된 화합물로 개환되고,

화학식 X

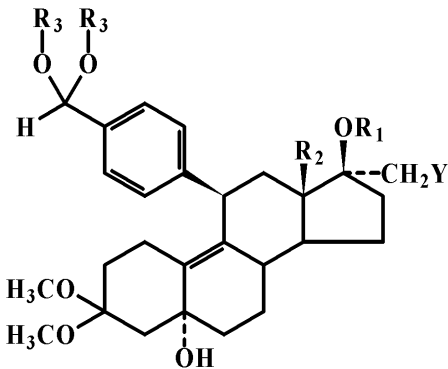


<35>

<36>

이것을 불활성 용매 예를 들면 에테르, THF 또는 톨루엔 중의, 수산화 칼륨, 포타슘-tert-부탄올레이트같은 알콜레이트, 실버 플루오리드, 알칼리 금속 및 나프탈렌 또는 비페닐같은 강염기하에서 할로알킬 화합물 또는 할로알킬 플루오리드 (할로젠 = Cl, Br 또는 I)와 17β-히드록실 기와의 반응에 의해 R₁은 C₁₋₆알킬라디칼 또는 C_nF_{2n+1} 라디칼이고, n은 1, 2 또는 3이고, R₂ 및 Y 는 상기에 언급된 의미를 갖는 원하는 화학식(X)의 17β-에테르 또는 17β-플루오로알킬 에테르로 전환시킨다. 화학식(X)의 화합물을 4-브로모벤즈알데히드 케탈, 예를 들면 4-브로모벤즈알데히드-1,1-에틸렌 케탈 또는 4-브로모-벤즈알데히드-1,1-디메틸 케탈, 마그네슘 및 Cu(I)Cl 과 -35℃ 내지 실온에서 반응시켜 해당하는 화학식(XI)의 3,3-디메톡시-5α-히드록시-11β 벤즈알데히드 케탈을 형성시키고,

화학식 XI



<37>

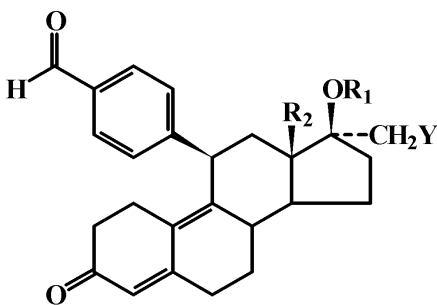
<38>

(여기서, R₃ 는 메틸 라디칼 또는 에틸리덴기를 나타내고, R₁, R₂ 및 Y 는 상기 표시된 의미를 가짐)

<39>

이것을 보호기의 산 가수분해, 예를 들면 아세트산 중의 p-톨루엔술폰산 또는 묽은 아세트산에 의해 화학식(XI)의 11β 벤즈알데히드 유도체로 전환시키고,

화학식 XII



<40>

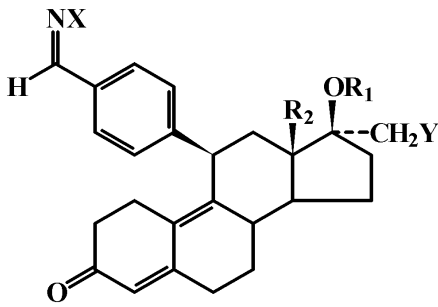
<41>

(여기서, R₁, R₂ 및 Y 는 상기 표시된 의미를 가짐)

<42>

알데히드 작용기를 실온에서 염기, 바람직하게는 피리딘 또는 트리에틸아민 존재중에 히드록실아민염 염, 바람직하게는 히드록실아민에 의해 선택적으로 화학식(XI)의 E/Z-벤즈알데히드의 혼합물로 전환시키고,

<43> <화학식 I>



<44>

<45> (여기서, X 는 E 또는 Z 위치의 OH를 나타내고, R₁, R₂ 및 Y 는 상기 표시된 의미를 가짐)

<46> 이것을 개별적 성분으로 재결정 또는 크로마토그래피로 분리, 정제 및 단리시킨다.

<47> 본 발명에서, "알킬 라디칼" 은 분지쇄 또는 직쇄의 알킬 라디칼로 정의된다. C₁₋₄- 또는 C₁₋₆-알킬 라디칼로는, 예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸 또는 tert-부틸, n-펜틸, i-펜틸, n-헥실, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 2,2-디메틸부틸 또는 2,3-디메틸부틸기가 언급될 수 있다. C_nF_{2n+1} 라디칼은 1 내지 3개의 탄소원자의 분지쇄 또는 직쇄의 플루오로알킬 라디칼로 정의되며, 여기서 예를 들면 트리플루오로메틸, 펜타플루오로에틸, 헵타플루오로-n-프로필 또는 헵타플루오로-이소프로필기가 있다.

<48> R₁ 및 R₂ 는 바람직하게 C₁₋₃-알킬 라디칼, 특히 바람직하게 메틸기 또는 트리플루오로메틸기를 의미한다.

<49> Y 는 바람직하게 OC₁₋₃-알킬 라디칼 또는 SC₁₋₃-알킬 라디칼, 특히 바람직하게 메톡시, 에톡시, 이소프로필옥시, 메틸티오 또는 에틸티오기 또는 트리플루오로에톡시기를 의미한다. R₁ 이 C_nF_{2n+1} 라디칼이고(이거나) Y 가 OCH₂C_nF_{2n+1} 기인 화학식 (I)의 화합물은 신규하다.

<50> 화학식 (I)의 화합물에 포함되는 가장 바람직한 것들은 이하의 화합물들이다:

<51> 4-[17β-히드록시-17α-(메톡시메틸)-3-옥소에스트라-4,9-디엔-11β-일]벤즈알데히드-1E-옥심,

<52> 4-[17β-히드록시-17α-(메톡시메틸)-3-옥소에스트라-4,9-디엔-11β-일]벤즈알데히드-1Z-옥심,

<53> 4-[17β-메톡시-17α-(메톡시메틸)-3-옥소에스트라-4,9-디엔-11β-일]벤즈알데히드-1E-옥심,

<54> 4-[17β-메톡시-17α-(메톡시메틸)-3-옥소에스트라-4,9-디엔-11β-일]벤즈알데히드-1Z-옥심,

<55> 4-[17β-에톡시-17α-(메톡시메틸)-3-옥소에스트라-4,9-디엔-11β-일]벤즈알데히드-1E-옥심,

<56> 4-[17β-히드록시-17α-(에톡시메틸)-3-옥소에스트라-4,9-디엔-11β-일]벤즈알데히드-1E-옥심,

<57> 4-[17β-메톡시-17α-(에톡시메틸)-3-옥소에스트라-4,9-디엔-11β-일]벤즈알데히드-1E-옥심,

<58> 4-[17β-히드록시-17α-(이소프로필옥시메틸)-3-옥소에스트라-4,9-디엔-11β-일]벤즈알데히드-1E-옥심,

<59> 4-[17β-메톡시-17α-(이소프로필옥시메틸)-3-옥소에스트라-4,9-디엔-11β-일]벤즈알데히드-1E-옥심,

<60> 4-[17β-히드록시-17α-(에틸티오메틸)-3-옥소에스트라-4,9-디엔-11β-일]벤즈알데히드-1E-옥심 및

<61> 4-[17β-히드록시-17α-(1,1,1-트리플루오로에톡시메틸)-3-옥소에스트라-4,9-디엔-11β-일]벤즈알데히드-1E-옥심.

<62> 화합물은 황체호르몬(gestagen) 수용체와 잘 결합하여, 동물 실험에서 강한 항-황체호르몬 활성을 보이고, 부분적인 황체호르몬 활성을 가지고, 단지 약간의 글루코코르티코이드 수용체 결합을 보인다 (DE 4332283 A1 (EP 0 648 778 B1)).

실시예

<63> 본 발명의 더욱 상세한 설명을 위해 이하의 실시예를 사용했다.

<64> 실시예 1

<65> 4-[17β-히드록시-17α-(메톡시메틸)-3-옥소에스트라-4,9-디엔-11β-일]벤즈알데히드-1E-옥심 (Ia)

<66> 단계 a

<67> 25 g의 3,3-디메톡시-5α,10α-에폭시-에스트르-9(11)-엔-17-온 (IIa)을 200 ml의 DMSO에 녹이고, 34 g의 트리메틸술포늄 요오디드와 혼합했다. 이어서, 24 g의 고체 포타슘-tert-부탄올레이트를 첨가하고, 그것을 3시간동안 실온에서 교반하고, 중성으로 세척하고, 얼음 냉각된 염화 암모늄 수용액에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기상을 황산 나트륨으로 건조하고, 진공에서 증발 농축시켰다. 27 g의 3,3-디메톡시-5α,10α-에폭시-에스트르-9(11)-엔-17(S)-스피로에폭시드 (IXa)는 점성있는 폼(foam)으로 다음 단계에서 바로 사용했다.

<68> 단계 b

<69> 27 g의 3,3-디메톡시-5α,10α-에폭시-에스트르-9(11)-엔-17(S)-스피로에폭시드 (IXa)를 100 ml의 메탄올에 녹이고, 100 ml의 3N 소듐 메틸레이트 용액을 아르곤하에서 첨가하고, 혼합물을 2시간동안 환류시켰다. 이것을 냉각시키고, 메탄올의 절반을 증류시켜 버리고, 나머지를 에틸 아세테이트로 회수하고, 그 용액을 물과 혼합하고, 상을 분리시켰다. 유기상을 중성으로 세척하고, 황산 나트륨으로 건조시키고, 진공에서 증발 농축시켰다. 29.5 g의 3,3-디메톡시-17α-(메톡시메틸)-5α,10α-에폭시-에스트르-9(11)-엔-17β-올 (Xa)을 점성있는 폼으로 얻고, 이것을 다음 단계에서 바로 사용했다.

<70> 단계 c

<71> 2.7 g의 마그네슘, 130 ml의 THF 중의 25 g의 4-브로모벤즈알데히드 에틸렌 케탈 및 0.65 g의 염화구리(I)로부터 제조된 그리냐드 용액에 50 ml의 무수 THF중의 10 g의 3,3-디메톡시-17α-메톡시메틸-5α,10α-에폭시-에스트르-9(11)-엔-17β-올 (Xa)을 -35℃에서 적가했다. 2시간 후, 이것을 실온까지 덩허지도록 놔두고, 염화 암모늄 수용액으로 분해(decompose)시키고, 그 용액을 tert-부틸 메틸 에테르로 추출했다. 유기상을 중성으로 세척하고, 건조하고, 진공에서 증발 농축시켰다. 16 g의 조생성물을 얻고, 이것으로부터 4-(3,3-디메톡시-5α,17β-디히드록시-17α-메톡시메틸-에스트르-9-엔-11β-일)벤즈알데히드-1,1-에틸렌 케탈 (XIa)을 실리카상의 크로마토그래피로 분리시켰다.

<72> 녹는점 111 내지 116℃. α_D = -5° (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-11a), 4.02-4.14 (m, 4H, 에틸렌 케탈), 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).

<73> 단계 d

<74> 45 g의 4-(3,3-디메톡시-17α-메톡시메틸-5α-히드록시-에스트르-9-엔-11β-일)벤즈알데히드-1,1-에틸렌 케탈 (XIa)을 100 ml의 tert-부틸 메틸 에테르에 녹이고, 1.2 g의 p-톨루엔술포산과 혼합하고, 1시간동안 실온에서 교반시켰다. 15 ml의 중탄산 용액을 첨가한 후, 이것을 메틸렌 클로리드로 추출하고, 유기상을 중성으로 세척하고, 건조하고, 진공에서 증발 농축시켰다. tert-부틸 메틸 에테르를 첨가한 후, 4-[17β-히드록시-(17α-(메톡시메틸)-3-옥소에스트라-4,9-디엔-11β-일]벤즈알데히드 (VIIa)가 조생성물로 침전되고, 이것을 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제하고, 에틸 아세테이트로부터 재결정시켰다.

<75> 녹는점 235 내지 240℃. α_D = +209° (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).

<76> 단계 e

<77> 33 g의 4-[17β-히드록시-17α-(메톡시메틸)-3-옥소에스트라-4,9-디엔-11β-일]벤즈알데히드 (VIIa)를 아르곤 커버 가스하에서 250 ml의 피리딘에 녹이고, 5.8 g의 히드록실아민 히드로클로리드와 혼합했다. 2 시간후에, 그것을 얼음물에서 교반하고, 침전물을 감압 분리(suction off)하고, 세척하고, 건조했다. 조생성물(40 g)을 실리카겔상 크로마토그래피로 정제했다. 20 g의 4-[17β-히드록시-(17α-(메톡시메틸)-3-옥소에스트라-4,9-디

엔-11β-일]벤즈알데히드-1E-옥심 (Ia) [녹는점 135 내지 145°C (EtOH/물), α_D = +236° (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)] 및 1.5 g의 4-[17β-히드록시-17α-(메톡시메틸)-3-옥소에스트라-4,9-

디엔-11β-일]벤즈알데히드-1Z-옥심 (Ib) [녹는점 135 내지 146°C (아세톤), α_D = +192° 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).

<78> 실시예 2

<79> 4-[17β-메톡시-17α-(메톡시메틸)-3-옥소에스트라-4,9-디엔-11β-일]벤즈알데히드-1E-옥심 (Ic)

<80> 단계 a

<81> 실시예 1, 단계 b에서 제조된 29.5 g의 3,3-디메톡시-17α-메톡시메틸-5α,10α-에폭시-에스트르-9(11)-엔-17β-올 (Xa)을 아르곤하에서 650 ml의 톨루엔에 녹이고, 110 g의 포타슘-tert-부탄올레이트와 혼합하고, 실온에서 교반했다. 30 ml의 톨루엔중의 70 ml의 메틸 요오디드를 2시간 내에 적가했다. 이어서, 이것을 물로 희석하고, 상을 분리시키고, 유기상을 중성으로 세척하고, 건조하고, 진공에서 증발 농축시켰다. 30 g의 3,3,17β-트리메톡시-5α,10α-에폭시-에스트르-9(11)-엔-17α-메톡시-메틸 에테르 (Xb)를 황색 수지로 얻고, 이것을 헥산으로 처리했다.

<82> 녹는점 114 내지 118°C (헥산). α_D = +7° (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).

<83> 단계 b

<84> 24 g의 4-브로모벤즈알데히드 에틸렌 케탈 및 140 ml의 THF중의 2.0 g의 마그네슘으로부터 제조된 그리냐드 용액에 -35° 에서 500 mg의 염화구리(I)를 첨가했다. 이것을 이 온도에서 20분간 교반하고, 40 ml의 THF 중의 10 g의 3,3,17β-트리메톡시-5α,10α-에폭시-에스트르-9(11)-엔-17α-메톡시메틸 에테르 (Xb)를 적가했다. 이어서, 반응 용액을 실온까지 덩혀지도록 놔두고, 그 배치를 염화 암모늄 수용액으로 분해시키고, 그 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기상을 물로 세척하고, 이것을 황산 나트륨으로 건조하고, 그 용액을 진공에서 증발 농축시켰다. 조생성물, 4-(3,3-디메톡시-5α-히드록시-17β-메톡시-17α-메톡시메틸-에스트르-9-엔-11β-일)벤즈알데히드-1,1-에틸렌 케탈 (XIb), (15 g)을 다음 단계에서 바로 사용했다.

<85> 단계 c

<86> 15 g의 조생성물 4-(3,3-디메톡시-5α-히드록시-17β-메톡시-17α-메톡시메틸-에스트르-9-엔-11β-일)벤즈알데히드-1,1-에틸렌 케탈 (XIb)을 120 ml의 아세톤에 녹이고, 1.3 g의 p-톨루엔술폰산과 혼합했다. 1 시간후에, 이것을 중성화시키고, 물로 희석시켰다. 이 경우, 4-[17β-메톡시-17α-메톡시메틸)-3-옥소에스트라-4,9-디엔-11β-일]벤즈알데히드 (VIIb)가 침전되고, 이것을 감압 분리하고, 아세톤으로 재결정했다.

<87> 녹는점 245 내지 250°C (아세톤). α_D = +193° (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).

<88> 단계 d

<89> 100 ml의 피리딘 중의 10 g의 4-[17β-메톡시-17α-(메톡시메틸)-3-옥소에스트라-4,9-디엔-11β-일]벤즈알데히드 (VIIb)의 용액에 1.75 g의 히드록실아민 히드로클로리드를 실온에서 첨가하고, 그 혼합물을 2시간 동안 교반했다. 이것을 얼음물에 붓고, 침전물을 감압 분리시키고, 염화 칼슘으로 건조하고, 조생성물을 실리카겔상에서 크로마토그래피했다. 7 g의 4-[17β-메톡시-17α-(메톡시메틸)-3-옥소에스트라-4,9-디엔-11β-일]벤즈알

데히드-1E-옥심 (Ic) [녹는점 196 내지 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)] 및 300 mg의 4-[17β-메톡시-17α-(메톡시메틸)-3-옥소에스트라-4,9-디엔-11β-일]벤즈알데히드-1Z-옥심 (Id) [녹는점 120 내지 138°C (아세톤/n-헥산), $\alpha_D = +217^\circ$ (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)]를 얻었다

<90> **실시예 3**

<91> **4-[17β-메톡시-17α-(메톡시메틸)-3-옥소에스트라-4,9-디엔-11β-일]벤즈알데히드-1E-옥심 (Ie)**

<92> **단계 a**

<93> 실시예 1, 단계 b에서 제조한 4.16 g의 3,3-디메톡시-17α-메톡시메틸-5α,10α-에폭시-에스트르-9(11)-엔-17β-올(Xa)을 405 ml의 톨루엔 중의 76 ml의 요오도에탄 및 15.6 g의 포타슘-tert-부탄올레이트 전체와 일부씩 14시간 이내로 35°C에서 반응시켰다. 회수를 위해, 실온까지 냉각시키고, 물을 첨가시켜, 염을 녹였다. 상을 분리시키고, 수상층을 톨루엔으로 다시 추출했다. 용액을 세척, 건조 및 증발 감압시켰다. 4.2 g의 3,3-디메톡시-5α,10α-에폭시-17β-메톡시-에스트르-9(11)-엔-17α-메톡시메틸 에테르(Xc)를 조생성물로 얻었고, 이것을 다음 단계에서 직접 사용했다.

<94> **단계 b**

<95> 60 ml의 THF중의 0.45 g의 마그네슘 및 5 g의 4-브로모벤즈알데히드 에틸렌 케탈로부터 제조된 그리냐드 용액에 0.1 g의 염화구리(I)을 -35°C에서 첨가하고, 15 ml THF 중의 2.5 g의 3,3-디메톡시-5α,10α-에폭시-17β-메톡시-에스트르-9(11)-엔-17α-메톡시메틸 에테르(Xc)의 용액을 적가했다. 이어서, 반응 용액을 실온까지 덩혀지도록 놔두고, 그 배치를 염화 암모늄 수용액으로 분해시키고, 4-[3,3-디메톡시-5α-히드록시-17β-메톡시-17α-(메톡시메틸)-에스트르-9-엔-11β-일]벤즈알데히드-1,1-에틸렌 케탈 (XIc) (4.5 g)를 통상적인 회수 후 단리시키고, 다음 단계에서 바로 사용했다.

<96> **단계 c**

<97> 4.5 g의 4-[3,3-디메톡시-5α-히드록시-17β-메톡시-17α-(메톡시메틸)-에스트르-9-엔-11β-일]벤즈알데히드-1,1-에틸렌 케탈 (XIc)을 60 ml의 아세톤에 녹였다. 1.6 g의 p-톨루엔술폰산을 첨가하고, 그것을 1시간 후 얼음물에 부었다. 4-[17β-메톡시-17α-(메톡시메틸)-3-옥소에스트라-4,9-디엔-11β-일]벤즈알데히드 (VIIc)가 침전하고, 이것을 감압 분리, 건조 및 아세톤/헥산으로부터 재결정하고, tert-부틸 메틸 에테르로부터 다시 재결정했다.

<98> 녹는점 164 내지 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, 에틸), 0.51 (s, 3H, H-18).

<99> **단계 d**

<100> 1.7 g의 4-[17β-메톡시(17α-메톡시메틸)-3-옥소에스트라-4,9-디엔-11β-일]벤즈알데히드 (VIIc)를 25 ml의 피리딘 중에서 250 mg의 히드록실아민 히드로클로리드와 1시간동안 실온에서 교반했다. 이어서, 이것을 100 ml의 얼음물에 붓고, 침전물을 감압 분리하고, 물로 중성으로 세척하고, 염화 칼슘으로 건조했다. 조생성물 (1.7 g)을 실리카겔 상의 크로마토그래피로 정제했다. 890 mg의 4-[17β-메톡시-17α-(메톡시메틸)-3-옥소에스트라-4,9-디엔-11β-일]벤즈알데히드-1E-옥심 (Ie)을 얻었다.

<101> 녹는점 184 내지 187°C (아세톤/헥산). $\alpha_D = +214^\circ$ (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).

<102> 실시예 4

<103> 4-[17β-히드록시-17α-(에톡시메틸)-3-옥소에스트라-4,9-디엔-11β-일]벤즈알데히드-1E-옥심 (If)

<104> 실시예 1, 단계 1b, 1c, 1d 및 1e에 따라 제조를 실시하고, 상기 단계 1b에서, 소듐 에틸레이트를 소듐 메틸레이트 대신 사용했다. 화합물(1f)를 무색의 포움으로 단리시켰다.

<105> α_D = +226° (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).

<106> 실시예 5

<107> 4-[17β-메톡시-17α-(에톡시메틸)-3-옥소에스트라-4,9-디엔-11β-일]벤즈알데히드-1E-옥심 (Ig)

<108> 화합물(Ig)의 제조는 실시예 1, 단계 b (여기서 소듐 에틸레이트를 소듐 메틸레이트 대신 사용함) 및 실시예 2, 단계 2a, 2b, 2c 및 2d에 따라 실시했다.

<109> 녹는점 90 내지 95°C (tert.-부틸 메틸 에테르). α_D = +177° (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; 및 각각 OCH₃), 1.27 (t, 3H, C₂H₅), 0.54 (s, 3H, H-18).

<110> 실시예 6

<111> 4-[17β-히드록시-17α-(이소프로필옥시메틸)-3-옥소에스트라-4,9-디엔-11β-일]벤즈알데히드-1E-옥심 (Ih)

<112> 화합물(Ih)의 제조는 실시예 1, 단계 1b, 1c, 1d 및 1e에 따라 실시하되, 단계 1b에서, 소듐 이소프로필레이트를 소듐 메틸레이트 대신 사용했다.

<113> 녹는점 192 내지 196°C (분해; 디에틸 에테르). α_D = +186° (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).

<114> 실시예 7

<115> 4-[17β-메톡시-17α-(이소프로필옥시메틸)-3-옥소에스트라-4,9-디엔-11β-일]벤즈알데히드-1E-옥심 (Ii)

<116> 화합물 (Ii)의 제조는 실시예 1, 단계 b (여기서, 소듐 에틸레이트를 소듐 메틸레이트 대신 사용함) 및 실시예 2, 단계 2a, 2b, 2c 및 2d에 따라 실시했다.

<117> 녹는점 143°C (분해; 아세톤/헥산). α_D = +199° (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).

<118> 실시예 8

<119> 4-[17β-히드록시-17α-(에틸티오메틸)-3-옥소에스트라-4,9-디엔-11β-일]벤즈알데히드-1E-옥심 (Ij)

<120> 화합물(Ij)의 제조는 실시예 1, 단계 1b, 1c, 1d 및 1e (단계 1b에서 소듐 티오에틸레이트를 소듐 메틸레이트

대신 사용함)에 따라 실시했다.

<121> 녹는점 132 내지 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).

<122> 실시예 9

<123> 4-[17β-히드록시-17α-(1,1,1-트리플루오로에톡시메틸)-3-옥소에스트라-4,9-디엔-11β-일]벤즈알데히드-1E-옥심 (Ik)

<124> 화합물(Ik)의 제조는 실시예 1, 단계 1b, 1c, 1d 및 1e (단계 1b에서, 1,1,1-트리플루오로에탄올 및 포타슘-tert-부탄올레이트를 소듐 메틸레이트 대신 사용함)에 따라 실시했다.

<125> 녹는점 132 내지 136°C (디에틸 에테르). $\alpha_D = +182^\circ$ (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).