

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) **BG**

(11) **107886 A**



ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

7(51) C 07 J 41/00

C 07 J 1/00

C 07 J 21/00

C 07 J 71/00

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 107886

(22) Заявено на 06.06.2003

(24) Начало на действие  
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 10056676 (32) 10.11.2000 (33) DE

(41) Публикувана заявка в  
бюлетин № 2 на 27.02.2004

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №  
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT  
BERLIN (DE)

(72) Изобретател(и):

Gerd Schubert  
Sven Ring  
Jena  
Bernd Erhart  
Kahla (DE)

(74) Представител по индустриална  
собственост:

Фани Владимирова Божинова,  
1000 София, п.к. 728

(86) № и дата на PCT заявка:

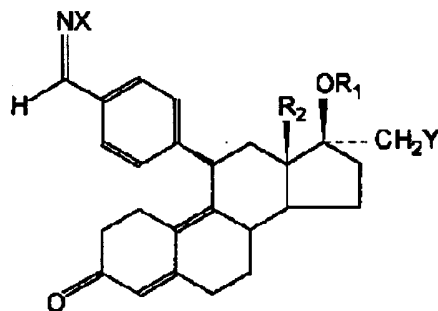
PCT/DE01/04218, 09.11.2001

(87) № и дата на PCT публикация:

WO02/38582, 16.05.2002

(54) МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА 4-(17 $\alpha$ -ЗАМЕСТЕНИ-3-ОКСОЕСТРА-4,9-ДИЕН-11 $\beta$ -ИЛ) БЕНЗАЛДЕХИД-(1E ИЛИ 1Z) ОКСИМИ

(57) Изобретението се отнася до метод за получаване на 4-(17 $\alpha$ -заместени-3-оксоестра-4,9-диен-11 $\beta$ -ил)бензалдехид-(1E или 1Z) оксими с обща формула



в която  $R_1$  означава водороден атом,  $C_{1-6}$  алкилов радикал или  $C_nF_{2n+1}$  радикал,  $R_2$  -  $C_{1-4}$  алкилов радикал, X - OH група в E- или Z-позиция и Y -  $OC_{1-6}$  алкилова група,  $SC_{1-6}$  алкилова група или  $OSCH_2C_nF_{2n+1}$  група, при което n има стойности 1, 2 или 3. С помощта на метода целевите продукти се получават с висок добив и селективност.

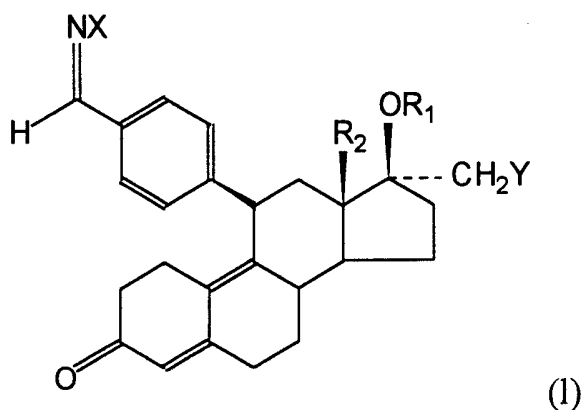
6 претенции

**BG 107886 A**

МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА 4-(17 $\alpha$ -ЗАМЕСТЕНИ-3-  
ОКСОЕСТРА-4,9-ДИЕН-11 $\beta$ -ИЛ)БЕНЗАЛДЕХИД-  
(1E ИЛИ 1Z)ОКСИМИ

Област на техниката

Изобретението се отнася до метод за получаване на 4-(17 $\alpha$ -заместени-3-оксоестра-4,9-диен-11 $\beta$ -ил)бензалдехид-(1E или 1Z) оксими с обща формула



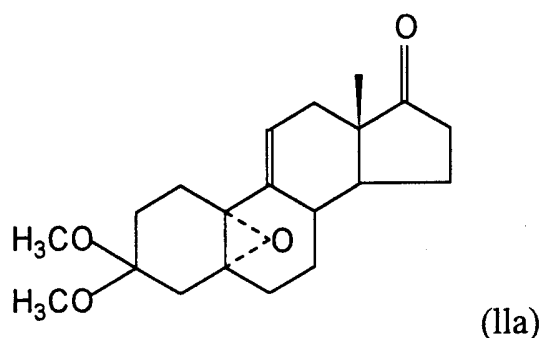
в която  $R_1$  означава водороден атом,  $C_{1-6}$  алкилов радикал или  $C_nF_{2n+1}$  радикал,  $R_2$  означава  $C_{1-4}$  алкилов радикал, X означава OH група в E- или Z-позиция и Y означава  $OC_{1-6}$  алкилова група,  $SC_{1-6}$  алкилова група или  $OCH_2C_nF_{2n+1}$  група, при което n е 1, 2 или 3.

Предшестващо състояние на техниката

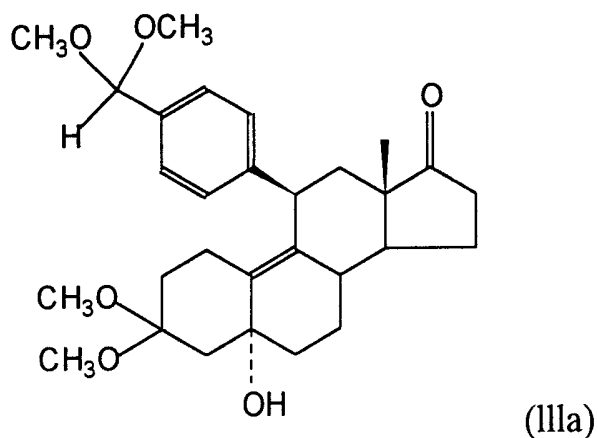
Известни са 4-(17 $\alpha$ -заместени-3-оксоестра-4,9-диен-11 $\beta$ -ил)бензалдехид-(1E или 1Z) оксими. Съединения от този тип са описани в

DE патент 4 332 283 A1 (EP 0 648 778 B1). Поради благоприятното антигестагенно действие и слабо антиглюкокортикоидно действие, съединенията са от общ интерес за лечение на редица хормон-зависещи женски болести като например ендометриоза.

Съществуващите методи за получаването им с предпочитание използват като изходно вещество  $5\alpha,10\alpha$ -епокси-естр-9(11)-ен-17-он (IIa), който е защитен като диметил кетал при C-3 или като кетал,

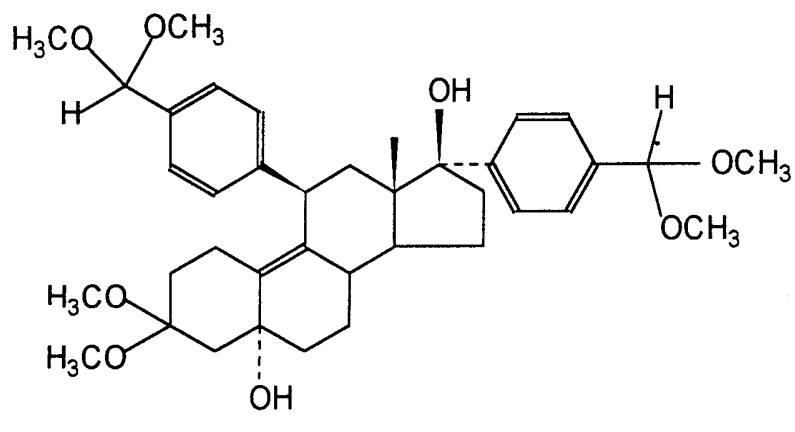


и с това позволява селективното получаване както на множество различни  $11\beta$ -арил-заместени стероиди, така и на различни  $17\alpha$ -заместени съединения. В един първи етап  $5\alpha,10\alpha$ -епоксида с формула (IIa) се отваря при Cu(I)-сол-катализирана Гринярдова реакция с 4-бромобензалдехид кетал, с предпочитание с 4-бромобензалдехид диметил кетал, до  $11\beta$ -арил-заместени  $5\alpha$ -хидрокси стероиди с формула (IIIa)



В този случай добивите от метода не са оптимални, тъй като една част (3 до 10 %) от 17-оксо групата също се засяга.

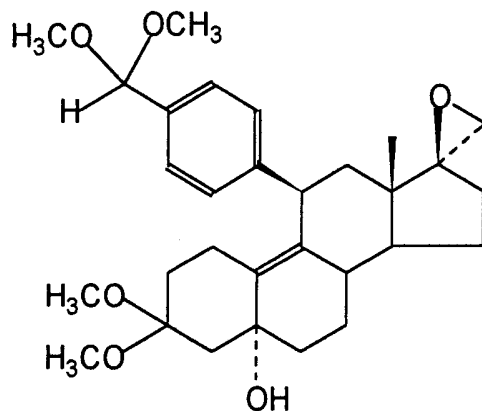
Получават се  $11\beta,17\alpha$ -бисарил-заместени стероиди с формула (IVa),



(IVa)

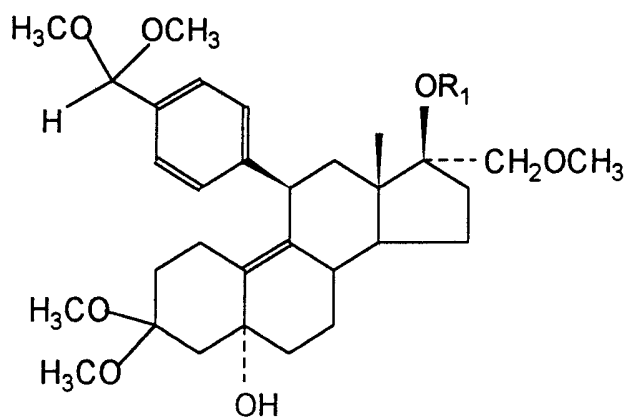
които са много трудни за разделяне чрез хроматография от желаните  $11\beta$ -моноарил-заместени съединения с формула (IIIa).

Съгласно Corey и Chaykowsky (J. Amer. Chem. Soc. 84, 3782 [1962]), сместа от съединения с формули (IIIa) и (IVa) може да се превърне главно в спироепоксида с формула (Va)



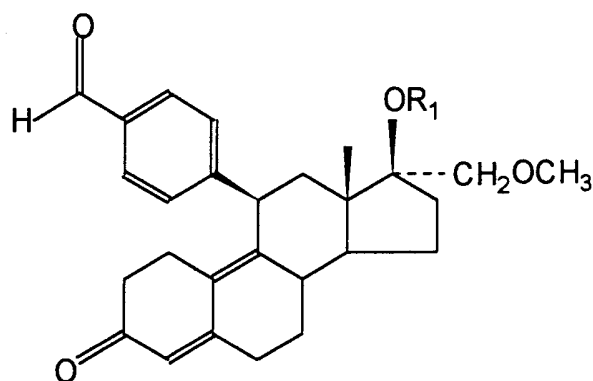
(Va)

който се отваря от алкален метилат до  $17\alpha$ -метокси съединение с формула (VIa)



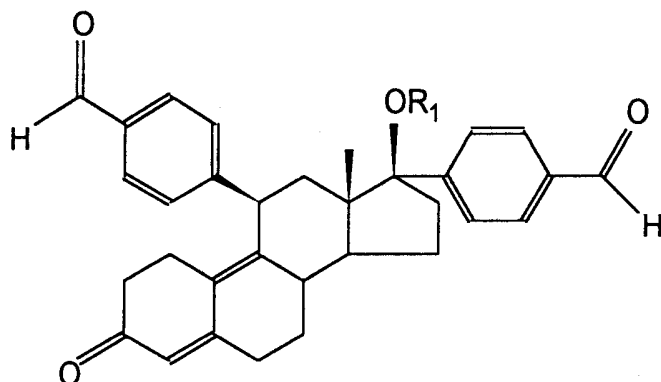
(VIa)

в която  $R_1$  означава водороден атом и който се превръща или непосредствено или след взаимодействие на  $17\beta$ -хидроксил с алкилхалогениди в присъствието на бази като калиев трет.-бутанолат в инертен разтворител като тетраhydroфуран (THF) или толуен в  $17\beta$ -естери с формула (VIa), в която  $R_1$  означава  $C_{1-6}$ алкилов радикал, чрез киселинна хидролиза в бензалдехиди с формула (VIIa)



(VIIa)

в която  $R_1$  означава водороден атом или  $C_{1-6}$ алкилов радикал.  $11\beta,17\beta$ -бисарил стероидите с формула (IVa), които се получават при Гринярдвата реакция като странични продукти, са постоянно включени при по-горе споменатите условия и решително се хидролизират до  $11\beta,17\alpha$ -бисалдехидите с формула (VIIIa)



(VIIIa)

в която  $R_1$  има посочените по-горе означения. Тези бисалдехиди с формула (VIIIa) се различават в отнасянията си при изкрисализиране, но в тяхните хроматографски свойства се различават само много малко от моноалдехидите с формула (VIIa), поради което са трудни за количествено

разделяне. Тези странични продукти представляват проблем при производството на съединения с формула (I) съгласно изобретението.

Поради това, предмет на изобретението е да се намери достъпен и по-ефективен и технически опростен метод за получаване на 4-(17 $\alpha$ -заместени-3-оксоестра-4,9-диен-11 $\beta$ -ил)бензалдехид-(1E или 1Z) оксими с обща формула (I), който предпазва Гринярдовото съединение да въздейства при C-17 и с това се получават съединенията с формула (I) с по-високи добив и чистота.

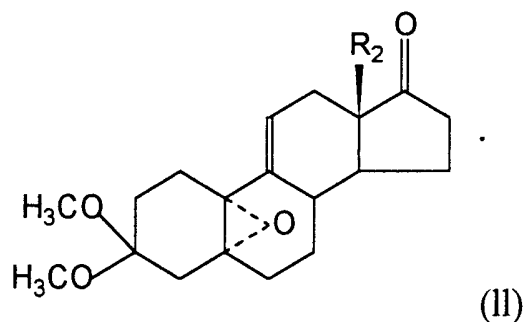
Предметът на изобретението се постига съгласно метода от претенция 1.

Тъй като 17-оксо групата се превръща в желаното 17 $\alpha$ -заместено съединение преди гринярдизацията, предотвратява се образването на страничен продукт с формула (VIIIa), при което целевите съединения се получават с по-високи добив и чистота. Така например, като се използва съединение (II) за изходно вещество, съгласно метода от DE 43 32 283 D1, алдехидът (VIIb) може да се получи с добив от около 5.6 % и съответно оксимът (Ic) може да се добие с добив от около 3.8. При метода от изобретението алдехидът (VIIb) може да се получи с добив от около 25% и оксимът (Ic) с добив от около 17% от олефина (IX), без да трябва да се използват специални хроматографски условия за пречистването.

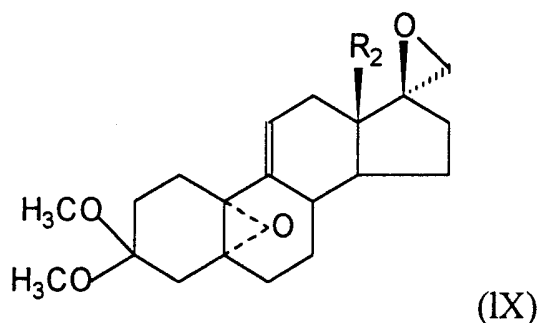
Предпочитани изпълнения на изобретението са дадени в подпретенциите. Поради допълнителни предимства на изобретението е дадено следното описание на изпълнение на изобретението.

#### Техническа същност на изобретението

Съгласно изобретението 3,3-диметокси-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -епокси-естр-9(11)-ен-17-они с формула (II)

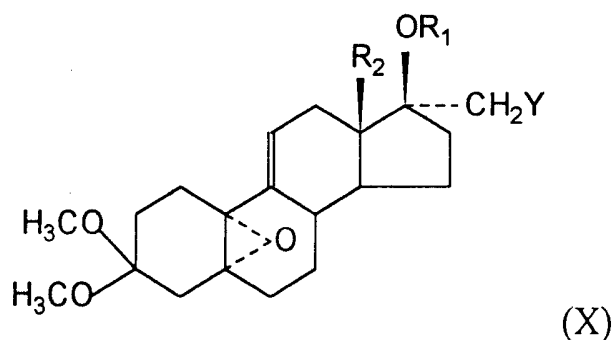


в която  $R_2$  означава  $C_{1-4}$  алкилов радикал, се превръщат с активен метиленов реактив, получен например от триметилсулфониев йодид и силна база като калиев-трет.-бутанолат или калиев хидроксид, в разтворители като диметилсулфоксид (DMSO), диметилформаид (DMF) или толуен в  $5\alpha,10\alpha$ -епокси-17(S)-спироепоксид с формула (IX)

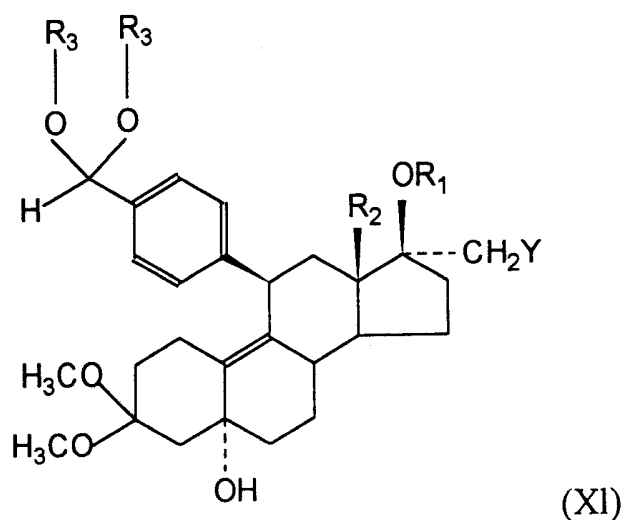


в която  $R_2$  има посочените по-горе значения,

които след регио- и стереоселективно отцепване на 17-спироепокси групата с алкален или алкалоземен алкохолат, с предпочитание с натриев метанолат, с алкилмеркаптани в присъствието на алкални хидроксиди или калиев-трет.-бутанолат, алтернативно директно с алкални меркаптиди или с перфлуоралкил алкохоли в присъствието на алкални вещества, с предпочитание калиев-трет.-бутанолат, в разтворители като метанол, DMF или DMSO, се отваря до  $17\alpha$ -заместени съединения с формула (X)



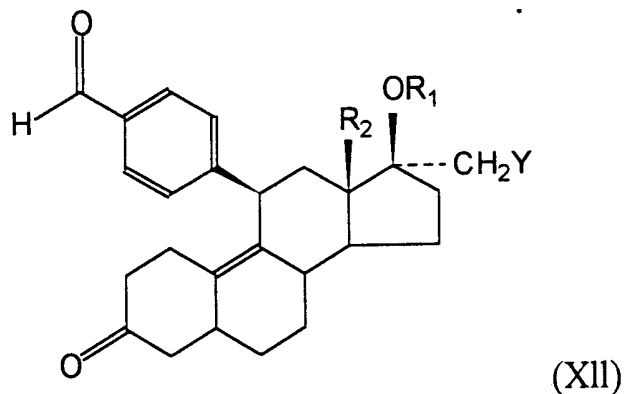
в която  $Y$  означава  $OC_{1-6}$ алкилова група,  $SC_{1-6}$ алкилова или  $OCH_2C_nF_{2n+1}$  група, където  $n$  означава 1, 2 или 3 и  $R_1$  е водороден атом и  $R_2$  има гореспоменатото значение, които се превръщат според желанието чрез взаимодействие на  $17\beta$ -хидроксилната група с халогеналкилово съединение или халогеналкил флуориди (халоген = Cl, Br или I) в присъствието на силни основи като калиев хидроксид, алкохолати като калиев-трет.-бутанолат, сребърни флуориди, алкални метали и нафтадени или бифенил в инертни разтворители като етери, тетраhydroфуран или толуен, в  $17\beta$ -етери или  $17\beta$ -флуороалкил етери с формула (X), в която  $R_1$  е  $C_{1-6}$ алкилов радикал или  $C_nF_{2n+1}$  радикал, където  $n$  означава 1, 2 или 3 и  $R_1$  е водороден атом и  $R_2$  и  $Y$  имат посочените по-горе значения. Съединенията с формула (X) взаимодействат с 4-бромобензалдехидни кетали като 4-бромобензалдехид-1,1-етилен кетал и 4-бромобензалдехид-1,1-диметил кетал, магнезий и  $Cu(I)Cl$  при температури между  $-35^{\circ}C$  и стайна температура за да се образуват съответните 3,3-диметокси-5 $\alpha$ -хидрокси-11 $\beta$ -бензалдехид кетали с формула (XI)



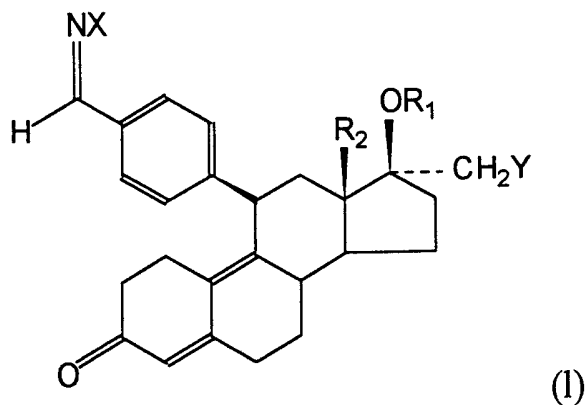
в която  $R_3$  означава метилов радикал или етилиденова група и  $R_1$ ,  $R_2$  и  $Y$  имат посочените по-горе значения, които се превръщат чрез кисела хидролиза на защитните групи, например в разрежена оцетна киселина или р-



толуенсулфонова киселина в ацетон, в  $11\beta$ -бензалдехидни производни с формула (XII)



в която  $R_1$ ,  $R_2$  и  $Y$  имат посочените по-горе значения, а алдехидната функция се превръща селективно чрез хидроксиламониева сол, с предпочитание хидроксиламин хидрохлорид в присъствието на бази, с предпочитание пиридин или триетиламин, при стайна температура в смес от *E/Z*-бензалдоксими с обща формула (I)



в която  $X$  означава  $OH$  група в *E*- или *Z*-позиция и  $R_1$ ,  $R_2$  и  $Y$  имат посочените по-горе значения, които се прекристализират или разделят чрез хроматография, пречистват се и се изолират като отделни съединения.

В настоящето изобретение "алкилов радикал" се определя като алкилов радикал с права или разклонена верига. Като  $C_{1-4}$  - или  $C_{1-6}$  алкилови радикали трябва примерно да се споменат метил, етил, *n*-пропил, изо-пропил, *n*-бутил, изо-бутил или трет.-бутил, *n*-пентил, изо-пентил, *n*-хексил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 2,2-диметилбутил или 2,3-диметилбутилова групи.

$C_nF_{2n+1}$  радикал се определя като с разклонена или права верига флуороалкилов радикал с 1 до 3 въглеродни атома, при което примери за него са трифлуорометил, пентафлуороетил, хептафлуоро-*n*-пропил или хептафлуоро-изопропилова група.

$R_1$  и  $R_2$  с предпочитание означават  $C_{1-3}$ алкилов радикал, по-специално с предпочитание метилова или трифлуорометилова група.

$Y$  с предпочитание означава  $OC_{1-3}$ алкилов или  $SC_{1-3}$ алкилов радикал, с предпочитание метокси, етокси, изопропокси, метилтио или етилтио група или трифлуорометокси група. Съединенията с формула (I), в които  $R_1$  е  $C_nF_{2n+1}$  радикал и/или  $Y$  е  $OCH_2C_nF_{2n+1}$  група, са нови.

Най-предпочитани съединения от тези с формула (I) са следните:

4-[17 $\beta$ -хидрокси-17 $\alpha$ -(метоксиметил)-3-оксоестра-4,9-диен-11 $\beta$ -ил]бензалдехид-1E-оксим;

4-[17 $\beta$ -хидрокси-17 $\alpha$ -(метоксиметил)-3-оксоестра-4,9-диен-11 $\beta$ -ил]бензалдехид-1Z-оксим;

4-[17 $\beta$ -метокси-17 $\alpha$ -(метоксиметил)-3-оксоестра-4,9-диен-11 $\beta$ -ил]бензалдехид-1E-оксим;

4-[17 $\beta$ -метокси-17 $\alpha$ -(метоксиметил)-3-оксоестра-4,9-диен-11 $\beta$ -ил]бензалдехид-1Z-оксим;

4-[17 $\beta$ -етокси-17 $\alpha$ -(метоксиметил)-3-оксоестра-4,9-диен-11 $\beta$ -ил]бензалдехид-1E-оксим;

4-[17 $\beta$ -хидрокси-17 $\alpha$ -(етоксиметил)-3-оксоестра-4,9-диен-11 $\beta$ -ил]бензалдехид-1E-оксим;

4-[17 $\beta$ -метокси-17 $\alpha$ -(етоксиметил)-3-оксоестра-4,9-диен-11 $\beta$ -ил]бензалдехид-1E-оксим;

4-[17 $\beta$ -хидрокси-17 $\alpha$ -(изопропилоксиметил)-3-оксоестра-4,9-диен-11 $\beta$ -ил]бензалдехид-1E-оксим;

4-[17 $\beta$ -метокси-17 $\alpha$ -(изопропилоксиметил)-3-оксоестра-4,9-диен-11 $\beta$ -ил]бензалдехид-1E-оксим;

4-[17 $\beta$ -хидрокси-17 $\alpha$ -(етилтиометил)-3-оксоестра-4,9-диен-11 $\beta$ -ил]бензалдехид-1Е-оксим и

4-[17 $\beta$ -хидрокси-17 $\alpha$ -(1,1,1-трифлуороетоксиметил)-3-оксоестра-4,9-диен-11 $\beta$ -ил]бензалдехид-1Е-оксим.

Съединенията са добре свързани към гестагеновия рецептор, показват силна антигестагенна активност при опити с животни, имат частична гестагенна активност и проявяват само слабо глюкокортикоидно рецепторно свързване (DE 4 332 283 A1 (EP 0 648 778 B1)).

Следващите примери са дадени за по-пълно описване на изобретението.

#### Примери за изпълнение на изобретението

##### Пример 1

4-[17 $\beta$ -хидрокси-17 $\alpha$ -(метоксиметил)-3-оксоестра-4,9-диен-11 $\beta$ -ил]бензалдехид-1Е-оксим (Ia)

##### Етап а

25 г 3,3-диметокси-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -епокси-естр-9(11)-ен-17-он с формула (IIa) се разтварят в 200 мл DMSO и се смесва с 34 г триметилсулфониев йодид. След това се прибавят 24 г твърд калиев-трет.-бутанолат и сместа се бърка 3 часа при стайна температура, след това се излива върху ледено охладен воден разтвор на амониев хлорид, екстрахира се с етилацетат, промива се до неутрално, органичната фаза се суши върху натриев сулфат и се концентрира чрез изпаряване във вакуум. Получават се 27 г 3,3-диметокси-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -епокси-естр-9(11)-ен-17(S)-спироепоксид (IXa) като лепливо шуплесто вещество, което се използва направо в следващия етап.

##### Етап б

27 г 3,3-диметокси-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -епокси-естр-9(11)-ен-17(S)-спироепоксид (IXa) се разтварят в 100 мл метанол, прибавят се 100 мл 3 N разтвор на натриев метилат под аргон и сместа се кипи 2 часа. Охлажда се, половината

метанол се отдестилирва и остатъкът се поема в етилацетат, разтворът се смесва с вода и фазите се разделят. Органичната фаза се промива до неутрално, суши се над натриев сулфат и се концентрира чрез изпаряване под вакуум. Получават се 29.5 г 27 г 3,3-диметокси-17 $\alpha$ -(метоксиметил)-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -епокси-естр-9(11)-ен-17 $\beta$ -ол (Ха) като лепливо шуплесто вещество, което се използва направо в следващия етап.

#### Етап с

10 г 3,3-диметокси-17 $\alpha$ -(метоксиметил)-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -епокси-естр-9(11)-ен-17 $\beta$ -ол (Ха) в 50 мл абсолютен тетраhydroфуран се прибавя на капки при  $-35^{\circ}$  С към Гриняров разтвор, получен от 2.7 г магнезий, 25 г 4-бромобензалдеhid етилен кетал в 130 мл тетраhydroфуран и 0.65 г меден(I) хлорид. След два часа сместа се оставя да се затопли до стайна температура, разлага се с воден разтвор на амониев хлорид и разтворът се екстрахира с трет.-бутил метилов етер. Органичната фаза се промива до неутрално, суши се и се концентрира чрез изпаряване под вакуум. Получава се 16 г суров продукт, от който се изолира чрез хроматографиране върху силикагел 4-(3,3-диметокси-5 $\alpha$ ,17 $\beta$ -дихидрокси-17 $\alpha$ -метоксиметил-естр-9-ен-11 $\beta$ -ил)бензалдеhid-1,1-етилен кетал (XIa).

Т.т. 111 до 116 $^{\circ}$  С.  $\alpha_D = -5^{\circ}$  (CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-ЯМР: 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 $\alpha$ ), 4.02 – 4.14(m, 4H, етилен кетал), 3.38 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.22 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.21 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.17 (d, 1H, J=9.0, CH<sub>2</sub>O), 2.55 (s, 1H, OH), 0.46 (s, 3H, H-18).

#### Етап d

45 г 4-(3,3-диметокси-5 $\alpha$ ,17 $\beta$ -дихидрокси-17 $\alpha$ -метоксиметил-естр-9-ен-11 $\beta$ -ил)бензалдеhid-1,1-етилен кетал (XIa) се разтварят в 100 мл трет.-бутил метил етер, смесва се с 1.2 г р-толуенсулфонова киселина и се бърка 1 час при стайна температура. Прибавят се 15 мл бикарбонатен разтвор и се екстрахира с метиленхлорид. Органичната фаза се промива до неутрално,

суши се и се концентрира чрез изпарение под вакуум. След прибавянето на трет.-бутил метил етер се утаява 4-[17 $\beta$ -хидрокси-17 $\alpha$ -(метоксиметил)-3-оксоестра-4,9-диен-11 $\beta$ -ил]бензалдехид (VIIa) като суров продукт, който се пречиства чрез хроматографиране върху силикагел и се прекристализира от етилацетат.

Т.т. 235 до 240<sup>0</sup>С.  $\alpha_D = +209^0$  (CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-ЯМР: 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, CH<sub>2</sub>O), 3.42 (d, 1H, J=10.8, CH<sub>2</sub>O), 3.41 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 0.51 (s, 3H, H-18).

#### Етап е

33 г 4-[17 $\beta$ -хидрокси-17 $\alpha$ -(метоксиметил)-3-оксоестра-4,9-диен-11 $\beta$ -ил]бензалдехид (VIIa) се разтваря под покривка на аргон-газ в 250 мл пиридин и се смесва с 5.8 г хидроксиламин хидрохлорид. След два часа се бърка в ледена вода, утайката се отфилтрува, промива се и се суши. Суровият продукт (40 г) се пречиства чрез хроматографиране върху силикагел. Получават се 20 г 4-[17 $\beta$ -хидрокси-17 $\alpha$ -(метоксиметил)-3-оксоестра-4,9-диен-11 $\beta$ -ил]бензалдехид-1Е-оксим (Ia) с т.т. 135 до 145<sup>0</sup>С етанол/вода),  $\alpha_D = +236^0$  (CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-ЯМР: 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, CH<sub>2</sub>O), 3.43 (s, 3H, OCH<sub>2</sub>), 3.25 (d, 1H, J=9.0, OCH<sub>2</sub>), 0.48 (s, 3H, H-18) и 1.5 г 4-[17 $\beta$ -хидрокси-17 $\alpha$ -(метоксиметил)-3-оксоестра-4,9-диен-11 $\beta$ -ил]бензалдехид-1Z-оксим (Ib) с т.т. 135 до 146<sup>0</sup>С (ацетон),  $\alpha_D = +192^0$ . <sup>1</sup>H-ЯМР: 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, CH<sub>2</sub>O), 3.42 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.23 (d, 1H, J=9.1, CH<sub>2</sub>O), 0.54 (s, 3H, H-18).

#### Пример 2

4-[17 $\beta$ -метокси-17 $\alpha$ -(метоксиметил)-3-оксоестра-4,9-диен-11 $\beta$ -ил]бензалдехид-1Е-оксим (Ic)

## Етап а

29.5 г 3,3-диметокси-17 $\alpha$ -(метоксиметил)-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -епокси-естр-9(11)-ен-17 $\beta$ -ол (Ха), получен съгласно пример 1, етап б, се разтваря под аргон в 650 мл толуен, смесва се с 110 г калиев-трет.-бутанолат и се бърка при стайна температура. Прибавят се 70 мл метилйодид в 30 мл толуен на капки в продължение на 2 часа. След това се разрежда с вода, фазите се разделят, органичната фаза се промива до неутрално, суши се и се концентрира чрез изпаряване под вакуум. Получават се 30 г 3,3,17 $\beta$ -триметокси-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -епокси-естр-9(11)-ен-17 $\alpha$ -метокси-метилов етер (Хб) като жълта смола, която се обработва с хексан.

Т.т. 114 до 118<sup>0</sup>С (хексан).  $\alpha_D = +7^0$  (CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-ЯМР: 6.00 (m, 1H, -H-11), 3.57 (d, 1H, J=10.3, CH<sub>2</sub>O), 3.36 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.30 (d, 1H, J=10.3, CH<sub>2</sub>O), 3.28 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.19 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.13 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 0.88 (s, 1H, H-18).

## Етап б

500 мг меден(II) хлорид се прибавя при -35<sup>0</sup> С към Гринярдов разтвор, получен от 24 г 4-бромобензалдехид етилен кетал и 2.0 г магнезий в 140 мл тетраhydroфуран. Бърка се 20 минути при тази температура и се прибавя на капки разтвор на 10 г 3,3,17 $\beta$ -триметокси-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -епокси-естр-9(11)-ен-17 $\alpha$ -метокси-метилов етер (Хб) в 40 мл тетраhydroфуран. След това реакционната смес се оставя да се затопли до стайна температура, разлага се с воден разтвор на амониев хлорид, разтворът се екстрахира с етилацетат и органичната фаза се промива с вода. След това се суши с натриев сулфат и разтворът се концентрира чрез изпаряване под вакуум. Суровият продукт 4-(3,3-диметокси-5 $\alpha$ -хидрокси-17 $\beta$ -метокси-17 $\alpha$ -метоксиметил-естр-9-ен-17 $\beta$ -ил)бензалдехид-1,1-етилен кетал (ХIb), (15 г) се използва направо в следващия етап.

## Етап с

15 г от суровия продукт продукт 4-(3,3-диметокси-5 $\alpha$ -хидрокси-17 $\beta$ -метокси-17 $\alpha$ -метоксиметил-естр-9-ен-17 $\beta$ -ил)бензалдехид-1,1-етилен кетал

(XIb) се разтварят в 120 мл ацетон и се смесват с 1.3 г р-толуенсулфонова киселина. След 1 ч сместа се неутрализира и разрежда свода. В този случай се утаява 4-[17 $\beta$ -метокси-17 $\alpha$ -(метоксиметил)-3-оксоестра-4,9-диен-11 $\beta$ -ил] бензалдехид (VIIb), който се отфильтрова и прекристализира от ацетон.

Т.т. 245 до 250<sup>0</sup> С (ацетон),  $\alpha_D = +193^0$  (CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-ЯМР: 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, CH<sub>2</sub>O), 3.42 (d, 1H, J=10.8, -CH<sub>2</sub>O), 3.41 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.25 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 0.51 (s, 3H, H-18).

#### Етап d

1.75 г хидроксиламин хидрохлорид се прибавят към разтвор на 10 г 4-[17 $\beta$ -метокси-17 $\alpha$ -(метоксиметил)-3-оксоестра-4,9-диен-11 $\beta$ -ил] бензалдехид (VIIb) в 100мл пиридин при стайна температура и сместа се бърка 2 часа. Излива се в ледена вода, утайката се отфильтрува, суши се над калциев хлорид и суровият продукт се хроматографира върху силикагел. Получават се 7 г 4-[17 $\beta$ -метокси-17 $\alpha$ -(метоксиметил)-3-оксоестра-4,9-диен-11 $\beta$ -ил]бензалдехид-1Е-оксим (Ic) [т.т. 196 до 198<sup>0</sup> С (етанол/вода),  $\alpha_D = +220^0$  (CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-ЯМР: 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, CH<sub>2</sub>O), 3.41 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.41 (d, 1H, J=10.8, CH<sub>2</sub>O), 3.25 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 0.54 (s, 3H, H-18)] и 300 мг 4-[17 $\beta$ -метокси-17 $\alpha$ -(метоксиметил)-3-оксоестра-4,9-диен-11 $\beta$ -ил]бензалдехид-1Z-оксим (Id) [т.т. 120 до 138<sup>0</sup> С (ацетон/н-хексан),  $\alpha_D = +217^0$  (CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-ЯМР: 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, CH<sub>2</sub>O), 3.42 (d, 1H, J=10.5, CH<sub>2</sub>O), 3.41 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.26 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 0.54 (s, 3H, H-18)].

#### Пример 3

4-[17 $\beta$ -етокси-17 $\alpha$ -(метоксиметил)-3-оксоестра-4,9-диен-11 $\beta$ -ил]бензалдехид-1Е-оксим (Ie)

#### Етап а

Към 4.16 г 3,3-диметокси-17 $\alpha$ -(метоксиметил)-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -епокси-естр-9(11)-ен-17 $\beta$ -ол (Ха), получен съгласно пример 1, етап b, се прибавя на части общо 15.6 г калиев-трет.-бутанолат и 76 мл йодоетан в 405 мл толуен при 35<sup>0</sup> С в продължение на 14 часа. След това се охлажда до стайна температура и се прибавя вода при което се разтварят солите. Фазите се разделят и водната фаза се екстрахира отново с толуен. Разтворът се промива, суши се и се концентрира чрез изпаряване. Получават се 4.2 г 3,3-диметокси-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -епокси-17 $\beta$ -етокси-естр-9(11)-ен-17 $\alpha$ -метокси-метилов етер (Хс) като суров продукт, който се използва направо в следващия етап.

#### Етап b

0.1 г меден(І) хлорид се прибавя при -35<sup>0</sup> С към Гринярдков разтвор, получен от 5 г 4-бромобензалдеhid етилен кетал и 0.45 г магнезий в 60 мл тетраhydroфуран. Бърка се 30 минути при тази температура и се прибавя на капки разтвор на 2.5 г 3,3-диметокси-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -епокси-17 $\beta$ -етокси-естр-9(11)-ен-17 $\alpha$ -метокси-метилов етер (Хс) в 15 мл тетраhydroфуран. След това реакционната смес се оставя да се затопли до стайна температура, разлага се с воден разтвор на амониев хлорид и се получава 4-[3,3-диметокси-5 $\alpha$ -хидрокси-17 $\beta$ -етокси-17 $\alpha$ -(метоксиметил)-естр-9-ен-17 $\beta$ -ил]бензалдеhid-1,1-етилен кетал (ХІс), (4.5 г), който се използва направо в следващия етап след обичайното изолиране е доразработване.

#### Етап с

4.5 г от суровия продукт продукт 4-[3,3-диметокси-5 $\alpha$ -хидрокси-17 $\beta$ -етокси-17 $\alpha$ -(метоксиметил)-естр-9-ен-17 $\beta$ -ил]бензалдеhid-1,1-етилен кетал (ХІс) се разтварят в 60 мл ацетон и се смесват с 1.6 г р-толуенсулфонова киселина. След 1 ч сместа се излива в ледена вода. Утаява се 4-[17 $\beta$ -етокси-17 $\alpha$ -(метоксиметил)-3-оксоестра-4,9-диен-11 $\beta$ -ил] бензалдеhid (VІІс), който се отфилтрав, суши се и се прекристализира от ацетон/хексан и отново от трет.-бутил метилов етер.



Т.т. 164 до 167<sup>0</sup> С,  $\alpha_D = +199^0$  (CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-ЯМР: 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, CH<sub>2</sub>O), 3.41 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3.40 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.10 (t, 3H, етил), 0.51 (s, 3H, H-18).

#### Етап d

1.7 г 4-[17 $\beta$ -етокси-17 $\alpha$ -(метоксиметил)-3-оксоестра-4,9-диен-11 $\beta$ -ил]- бензалдеhid (VIIc) се бърка в 25 мл пиридин с 250 мг хидроксиламин хидрохлорид 1 час при стайна температура. След това се излива в 100 мл ледена вода, утайката се отфилтрува, промива се до неутрално с вода и се суши с калциев хлорид. Суровият продукт (1.7 г) се пречиства чрез хроматографиране върху силикагел при което се получават 890 мг 4-[17 $\beta$ -етокси-17 $\alpha$ -(метоксиметил)-3-оксоестра-4,9-диен-11 $\beta$ -ил]бензалдеhid-1Е-оксим (Ie).

Т.т. 184 до 187<sup>0</sup> С (ацетон/хексан),  $\alpha_D = +214^0$  (CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-ЯМР: 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, CH<sub>2</sub>O), 3.40 (m, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.36 (d, 1H, J=10.8, CH<sub>2</sub>O), 1.11 (t, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.54 (s, 3H, H-18).

#### Пример 4

4-[17 $\beta$ -хидрокси-17 $\alpha$ -(етоксиметил)-3-оксоестра-4,9-диен-11 $\beta$ -ил]бензалдеhid-1Е-оксим (If)

Получава се съгласно пример 1, етапи 1b, 1c, 1d и 1e, при което в етап 1b се използва натриев етилат вместо натриев метилат. Съединението (If) се изолира като безцветно шуплесто вещество.

$\alpha_D = +226^0$  (CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-ЯМР: 8.10 (s, 1H, CH=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, CH<sub>2</sub>O), 3.55 (m, 2H, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 3.25 (d, 1H, J=9.3, CH<sub>2</sub>O), 2.17 (s, 1H, OH), 1.25 (t, 3H, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 0.52 (s, 3H, H-18).

#### Пример 5

4-[17 $\beta$ -метокси-17 $\alpha$ -(етоксиметил)-3-оксоестра-4,9-диен-11 $\beta$ -ил]бензалдехид-1Е-оксим (Ig)

Получава се съгласно пример 1, етапи b, при което се използва натриев етилат вместо натриев метилат и съгласно пример 2, етапи 2a, 2b, 2c и 2d.

Т.т. 90 до 95<sup>0</sup> С (трет.-бутил метилов етер),  $\alpha_D = +177^0$  (CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-ЯМР: 8.10 (s, 1H, CH=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, CH<sub>2</sub>O), 3.55 (m, 3H, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 3.44 (d, 1H, J=10.8, CH<sub>2</sub>O), 3.26, 3.22 (2s; и ОСН<sub>3</sub> всеки), 1.27 (t, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.54 (s, 3H, H-18).

Пример 6

4-[17 $\beta$ -хидрокси-17 $\alpha$ -(изопропилоксиметил)-3-оксоестра-4,9-диен-11 $\beta$ -ил]бензалдехид-1Е-оксим (Ih)

Получаването на съединение (Ih) се извършва съгласно пример 1, етапи 1b, 1c, 1d и 1e, при което в етап 1b се използва натриев изопропилат вместо натриев метилат. Съединението (If) се изолира като безцветно шуплесто вещество.

Т.т. 192 до 196<sup>0</sup> С (с разлагане; диетилов етер),  $\alpha_D = +186^0$  (CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-ЯМР: 8.10 (s, 1H, CH=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, CH<sub>2</sub>), 3.59 (d, 1H, J=9.3, CH<sub>2</sub>O), 3.23 (d, 1H, J=9.3, CH<sub>2</sub>O), 3.02 (s, 1H, OH), 1.21 (m, 6H, 2xCH<sub>3</sub>), 0.52 (s, 3H, H-18).

Пример 7

4-[17 $\beta$ -метокси-17 $\alpha$ -(изопропилоксиметил)-3-оксоестра-4,9-диен-11 $\beta$ -ил]бензалдехид-1Е-оксим (Ii)

Получаването на съединение (Ii) се извършва съгласно пример 1, етап b, като се използва натриев етилат вместо натриев метилат и съгласно пример 2, етапи 2a, 2b, 2c и 2d.

Т.т. 143<sup>0</sup> С (с разлагане; ацетон/хексан),  $\alpha_D = +199^0$  (CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-ЯМР: 8.10 (s, 1H, CH=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, CH<sub>2</sub>O), 3.59 (m, 2H, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.43 (d, 1H, J=10.2, CH<sub>2</sub>O), 3.26 (m, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.22 (t, 3H, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 0.54 (s, 3H, H-18).

#### Пример 8

4-[17 $\beta$ -хидрокси-17 $\alpha$ -(етилтиометил)-3-оксоестра-4,9-диен-11 $\beta$ -ил]бензалдехид-1Е-оксим (Ij)

Получаването на съединение (Ij) се извършва съгласно пример 1, етапи 1b, 1c, 1d и 1e, при което в етап 1b се използва натриев тиоетилат вместо натриев метилат.

Т.т. 132 до 137<sup>0</sup> С.  $\alpha_D = +165^0$  (CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-ЯМР: 8.10 (s, 1H, CH=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, CH<sub>2</sub>S), 2.90 (s, 3H, OH), 2.71 (d, 1H, J=12.9, CH<sub>2</sub>S), 2.6 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>-), 1.29 (t, 3H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.56 (s, 3H, H-18).

#### Пример 9

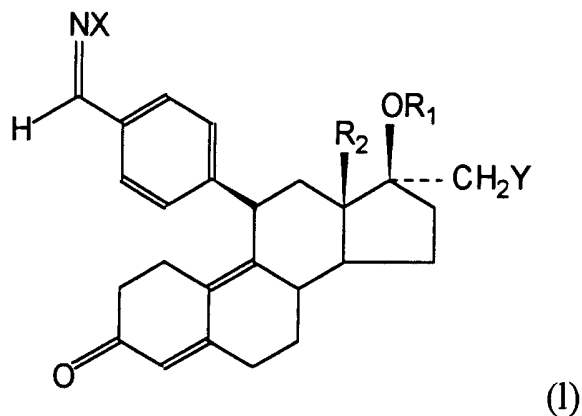
4-[17 $\beta$ -хидрокси-17 $\alpha$ -(1,1,1-трифлуороетоксиметил)-3-оксоестра-4,9-диен-11 $\beta$ -ил]бензалдехид-1Е-оксим (Ik)

Получаването на съединение (Ik) се извършва съгласно пример 1, етапи 1b, 1c, 1d и 1e, при което в етап 1b се използва 1,1,1-трифлуороетанол и калиев-трет.-бутанолат вместо натриев метилат.

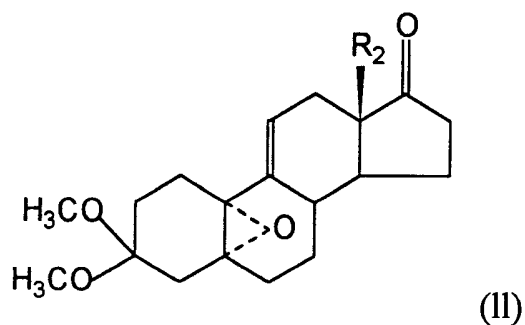
Т.т. 132 до 137<sup>0</sup> С (диетилов етер),  $\alpha_D = +182^0$  (CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-ЯМР: 8.10 (s, 1H, CH=N), 7.60 (s, 1H, NOH), 7.49 (d, 2H, J=8.4, H-3'), 7.20 (d, 2H, J=8.1, H-2'), 5.79 (s, 1H, H-4), 4.41 (d, 1H, J=7.2, H-11), 3.95 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 3.92 (d, 1H, J=8.7, CH<sub>2</sub>O), 3.82 (d, 1H, J=9.0, CH<sub>2</sub>O), 0.55 (s, 3H, H-18).

## Патентни претенции

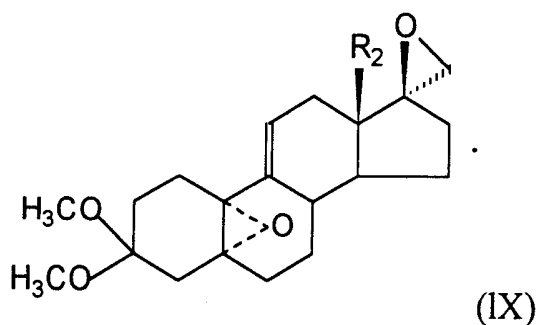
1. Метод за получаване на 4-(17 $\alpha$ -заместени-3-оксоестра-4,9-диен-11 $\beta$ -ил)бензалдехид-(1E или 1Z) оксими с обща формула (I)



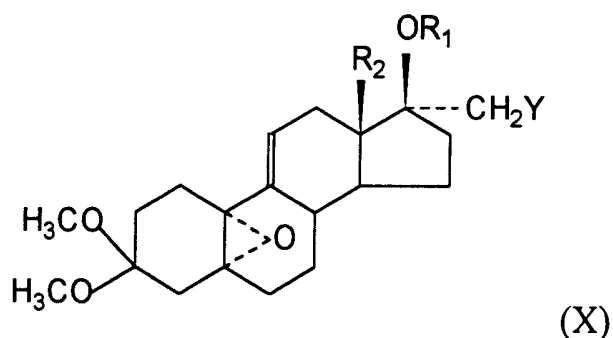
в която R<sub>1</sub> означава водороден атом, C<sub>1-6</sub>алкилов радикал или C<sub>n</sub>F<sub>2n+1</sub> радикал, R<sub>2</sub> означава C<sub>1-4</sub>алкилов радикал, X означава ОН група в E- или Z-позиция и Y означава OC<sub>1-6</sub>алкилова група, SC<sub>1-6</sub>алкилова група или ОСН<sub>2</sub>C<sub>n</sub>F<sub>2n+1</sub> група, при което n е 1, 2 или 3, характеризиращ се с това, че 3,3-диметокси-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -епокси-естр-9(11)-ен-17он с формула (II)



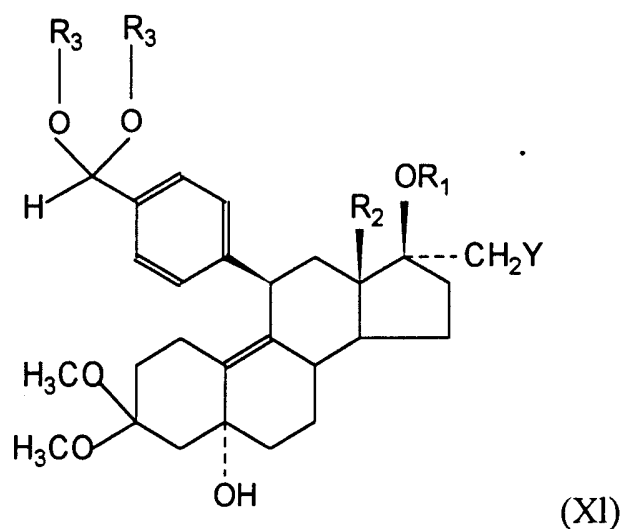
в която R<sub>2</sub> има посочените по-горе значения, се превръща с активен метиленов реактив в инертен разтворител в 5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -епокси-17(S)-спироепоксид с формула (IX)



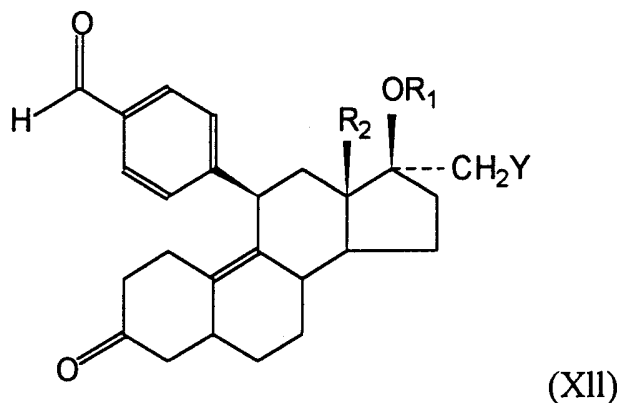
в която  $R_2$  има посочените по-горе значения, който след регио- и стереоселективно отцепване на 17-спироепоксидната група с алкален или алкалоземен алкохолат, при алкилмеркаптани в присъствието на алкални хидроксили или калиев-трет.-бутанолат, чрез директно разцепване с алкални меркаптиди или с перфлуоралкил алкохоли в присъствието на алкални вещества в инертен разтворител, се отваря до 17 $\alpha$ -заместено съединение с формула (X)



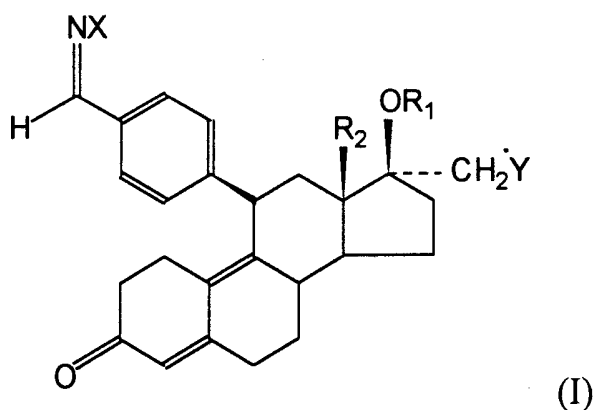
в която  $R_1$  е водороден атом,  $Y$  означава  $OC_{1-6}$  алкилова група,  $SC_{1-6}$  алкилова група или  $OCH_2C_nF_{2n+1}$  група, където  $n$  означава 1, 2 или 3 и  $R_2$  има гореспоменатото значение, който се превръща евентуално чрез взаимодействие на 17 $\beta$ -хидроксилната група с алкилхалогениди или халогеналкил флуориди, в присъствието на силни основи в инертен разтворител в 17 $\beta$ -етери или 17 $\beta$ -флуороалкил етери с формула (X), в която  $R_1$  е  $C_{1-6}$  алкилов радикал или  $C_nF_{2n+1}$  радикал, където  $n$  означава 1, 2 или 3 и  $R_2$  и  $Y$  имат посочените по-горе значения, който взаимодейства с 4-бромобензалдеhid кетал, магнезий и  $Cu(I)Cl$  при температури между  $-35^\circ C$  и стайна температура за да се образува съответния 3,3-диметокси-5 $\alpha$ -хидрокси-11 $\beta$ -бензалдеhid кетал с формула (XI)



в която  $R_1$  означава водороден атом,  $C_{1-6}$ алкилов радикал или  $C_nF_{2n+1}$  радикал, където  $n$  означава 1, 2 или 3,  $R_2$  и  $Y$  имат посочените по-горе значения и  $R_3$  означава метилов радикал или етилиденова група, която се превръща чрез кисела хидролиза на защитните групи в  $11\beta$ -бензалдехидно производно с формула (XII)



в която  $R_1$ ,  $R_2$  и  $Y$  имат посочените по-горе значения, а алдехидната функция се превръща селективно чрез хидросиламониева сол в смес от  $E/Z$ -бензалдоксими с обща формула (I)



в която X означава OH група в E- или Z-позиция.

2. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че включва допълнителни етапи на разделяне на сместа от E/Z-бензалдоксиими с обща формула (I) чрез прекристализиране или чрез хроматография на отделните съставки.

3. Метод съгласно претенция 1 или 2, характеризиращ се с това, че  $R_1$  означава  $C_{1-3}$ алкилов радикал, с предпочитание метилова или трифлуорометилова група.

4. Метод съгласно претенция 1 до 3, характеризиращ се с това, че  $R_2$  означава  $C_{1-3}$ алкилов радикал, с предпочитание метилова или трифлуорометилова група.

5. Метод съгласно претенция 1 до 4, характеризиращ се с това, че Y означава  $OC_{1-3}$ алкилова група,  $SC_{1-3}$ алкилова група, с предпочитание метокси, етокси, изопропокси, метилтио или етилтио група или трифлуорометокси група.

6. Метод съгласно една от претенциите 3 до 5, характеризиращ се с това, че се получават едно от съединенията:

4-[17 $\beta$ -гидрокси-17 $\alpha$ -(метоксиметил)-3-оксоэстра-4,9-диен-11 $\beta$ -ил]бензалдегид-1E-оксим;

4-[17 $\beta$ -гидрокси-17 $\alpha$ -(метоксиметил)-3-оксоэстра-4,9-диен-11 $\beta$ -ил]бензалдегид-1Z-оксим;

4-[17 $\beta$ -метокси-17 $\alpha$ -(метоксиметил)-3-оксоэстра-4,9-диен-11 $\beta$ -ил]бензалдегид-1E-оксим;

4-[17 $\beta$ -метокси-17 $\alpha$ -(метоксиметил)-3-оксоэстра-4,9-диен-11 $\beta$ -ил]бензалдегид-1Z-оксим;

4-[17 $\beta$ -етокси-17 $\alpha$ -(метоксиметил)-3-оксоэстра-4,9-диен-11 $\beta$ -ил]бензалдегид-1E-оксим;

4-[17 $\beta$ -гидрокси-17 $\alpha$ -(етоксиметил)-3-оксоэстра-4,9-диен-11 $\beta$ -ил]бензалдегид-1E-оксим;

4-[17 $\beta$ -метокси-17 $\alpha$ -(етоксиметил)-3-оксоэстра-4,9-диен-11 $\beta$ -ил]бензалдегид-1E-оксим;

4-[17 $\beta$ -гидрокси-17 $\alpha$ -(изопропилоксиметил)-3-оксоэстра-4,9-диен-11 $\beta$ -ил]бензалдегид-1E-оксим;

4-[17 $\beta$ -метокси-17 $\alpha$ -(изопропилоксиметил)-3-оксоэстра-4,9-диен-11 $\beta$ -ил]бензалдегид-1E-оксим;

4-[17 $\beta$ -гидрокси-17 $\alpha$ -(етилтиометил)-3-оксоэстра-4,9-диен-11 $\beta$ -ил]бензалдегид-1E-оксим и

4-[17 $\beta$ -гидрокси-17 $\alpha$ -(1,1,1-трифлуороетоксиметил)-3-оксоэстра-4,9-диен-11 $\beta$ -ил]бензалдегид-1E-оксим.