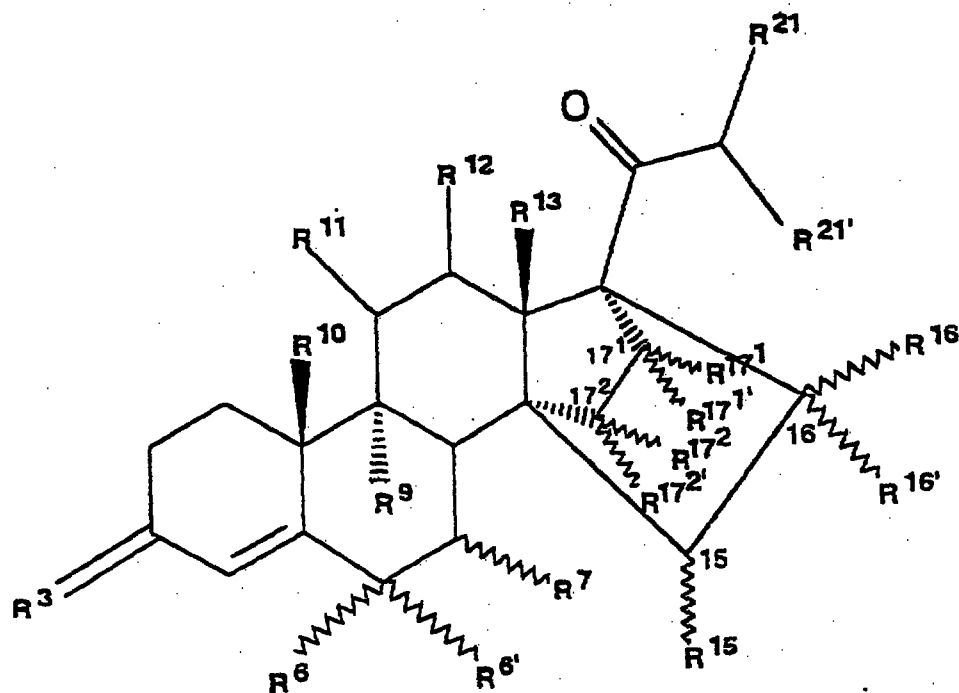


14 α ,17 α -C₂-Bridged 19-Nor-Pregesterone Derivatives

This invention relates to 14,17-C₂-bridged steroids of general formula (I),



(I)

in which

R³ stands for an oxygen atom, the hydroxyimino group or two hydrogen atoms,

R⁶ stands for a hydrogen, fluorine, chlorine or bromine atom or R⁶ stands for a C₁-C₄ alkyl radical in α - or β -position, whereby then R^{6'} and R⁷ represent hydrogen atoms, or else

R^6 stands for a hydrogen, fluorine, chlorine or bromine atom or R^6 stands for a C_1-C_4 alkyl radical, whereby then $R^{6'}$ and R^7 represent a common additional bond, R^7 stands for a C_1-C_4 alkyl radical in α - or β -position, whereby then R^6 and $R^{6'}$ represent hydrogen atoms, or else

R^6 and R^7 together stand for a methylene group in α - or β -position and $R^{6'}$ stands for a hydrogen atom or

R^6 and $R^{6'}$ together stand for an ethylene or methylene group and R^7 stands for a hydrogen atom,

R^9 and R^{10} each stand for a hydrogen atom or a common bond,

R^{11} and R^{12} each stand for a hydrogen atom or a common bond,

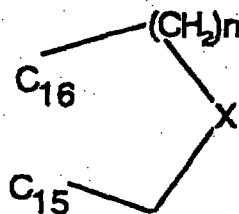
R^{13} stands for a methyl or ethyl group,

R^{15} stands for a hydrogen atom or a C_1-C_3 alkyl radical,

R^{16} and $R^{16'}$, independently of one another, stand for a hydrogen atom, a C_1-C_3 alkyl radical or a C_2-C_4 alkenyl radical or together for a C_1-C_3 alkylidene group,

R^{15} and R^{16} stand for a common bond and $R^{16'}$ stands for a hydrogen atom or a C_1-C_3 alkyl radical or

R^{15} and R^{16} together stand for a ring of partial formula



in which $n = 1$ and 2 and X means a methylene group or an oxygen atom, and $R^{16'}$ stands for a hydrogen atom,

R^{171} stands for a hydrogen atom or a C_1-C_3 alkyl radical,

R^{172} stands for a hydrogen atom, a C_1-C_3 alkyl radical or a C_2-C_4 alkenyl radical,

R^{171} and $R^{172'}$ each stand for a hydrogen atom or for a common bond,

R^{21} stands for a hydrogen atom or a C_1-C_3 alkyl radical,

$R^{21'}$ stands for a hydrogen atom, a C_1-C_3 alkyl radical or a hydroxy group, except for the compound 14,17-ethano-19-norpregn-4-ene-3,20-dione.

The wavy lines $\sim\sim\sim$ in the general formulas of this invention mean that the substituent in question can be present in α - or β -position on the corresponding carbon atom.

In the case of the C_1-C_3 alkyl groups, referred to above as possible substituents, it can be a methyl, ethyl, n-propyl or i-propyl group, and in the case of the C_1-C_4 alkyl groups, in addition this can be an n-butyl, i-butyl or tert-butyl group. In all cases, a methyl or ethyl group is preferred.

In the case of the C_2-C_4 alkenyl radical for R^{16} , $R^{16'}$ and/or R^{172} , this is a vinyl, allyl or but-3-enyl radical; the vinyl radical is preferred.

Preferred according to this invention are those compounds of general formula (I), in which

R^3 stands for an oxygen atom or two hydrogen atoms, and/or

R^6 stands for a hydrogen atom or R^6 stands for a C_1-C_4 alkyl radical in α - or β -position, if $R^{6'}$ and R^7 represent hydrogen atoms, or else

$R^{6'}$ stands for a hydrogen, chlorine or bromine atom or $R^{6'}$ stands for a C_1-C_4 alkyl radical, if $R^{6'}$ and R^7 represent a common additional bond and/or

R^{16} and $R^{16'}$ each stand for a hydrogen atom, each stand for a methyl group or one of these two substituents stands for a C_1-C_4 alkyl group or a vinyl group and the other of these two substituents stands for a hydrogen atom, or both together form a C1-C3 alkylidene group and/or

R^{171} and R^{172} , independently of one another, stand for a hydrogen atom or a methyl group and/or

$R^{171'}$ and $R^{172'}$ each stand for a hydrogen atom or a common bond and/or

R^{21} stands for a hydrogen atom or a C_1-C_3 alkyl radical and $R^{21'}$ stands for a hydrogen atom or a hydroxy group

and the other substituents all can have the meanings that are indicated in formula (I).

The compounds that are mentioned below are especially preferred according to the invention:

14,17-Ethano-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione;

14,17-ethano-19-norpregna-4,6-diene-3,20-dione;

14,17-ethano-19-norpregna-4,15-diene-3,20-dione

14,17-ethano-19-norpregna-4,6,15-triene-3,20-dione

14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dione

21-methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-ene-3,20-dione;

21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione;
 21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-diene-3,20-dione;
 21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,15-diene-3,20-dione
 21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dione
 14,17-etheno-19-norpregn-4-ene-3,20-dione;
 14,17-etheno-19-norpregna-4,6-diene-3,20-dione;
 14,17-etheno-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione;
 21-methyl-14,17-etheno-19-norpregn-4-ene-3,20-dione
 21-methyl-14,17-etheno-19-norpregna-4,6-diene-3,20-dione
 21-methyl-14,17-etheno-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione;
 21-methyl-14,17-etheno-19-norpregna-4,9,11-triene-3,20-dione
 21-hydroxy-14,17-etheno-19-norpregn-4-ene-3,20-dione
 21-hydroxy-14,17-etheno-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione
 17¹-methyl-14,17-etheno-19-norpregn-4-ene-3,20-dione
 17¹-methyl-14,17-etheno-19-norpregna-4,6-diene-3,20-dione
 17²-methyl-14,17-etheno-19-norpregn-4-ene-3,20-dione
 17²-methyl-14,17-etheno-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione
 15 β ,16 α -dimethyl-14,17-etheno-19-norpregn-4-ene-3,20-dione
 6-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-diene-3,20-dione;
 6-chloro-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-diene-3,20-dione;
 6 α -methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-ene-3,20-dione;
 6,21-dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-diene-3,20-
 dione;
 15 β ,16 α -dimethyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-ene-3,20-dione
 6-chloro-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-diene-3,20-
 dione;
 16 α -methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-ene-3,20-dione;

16 α -methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-diene-3,20-dione;

16 α -methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione;

16 α ,21-dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione

21-hydroxy-16 α -methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-ene-3,20-dione

16 α -ethyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-ene-3,20-dione;

16 α -ethenyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-ene-3,20-dione;

16-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,15-diene-3,20-dione

(17¹R)-17¹-methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-ene-3,20-dione

(17¹S)-17¹-methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-ene-3,20-dione

(17¹R)-17¹-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione

(17¹S)-17¹-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione

(17²R)-17²-methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-ene-3,20-dione

(17²R)-17²-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-diene-3,20-dione

(17²R)-17²-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione

(17²R)-17²,21-dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-diene-3,20-dione

(17²R)-17²,21-dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione

(17²R)-17²,21-dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,11-triene-3,20-dione

16-methylene-14,17-ethano-19-norpregn-4-ene-3,20-dione

16-methylene-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-diene-3,20-dione

16-methylene-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione

21-hydroxy-14,17-ethano-19-norpregn-4-ene-3,20-dione;

21-hydroxy-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-diene-3,20-dione;

21-hydroxy-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione;

21-hydroxy-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dione

(21R)-21-hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-ene-3,20-dione;

(21S)-21-hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-ene-3,20-dione;

(21R)-21-hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione;

(21S)-21-hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione;

(21R)-21-hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-diene-3,20-dione;

(21S)-21-hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-diene-3,20-dione;

(21R)-21-hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dione

(21S)-21-hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dione

14,17-ethano-18a-homo-19-norpregn-4-ene-3,20-dione

14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,6-diene-3,20-dione

14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione

14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,15-diene-3,20-dione

21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregn-4-ene-3,20-dione

21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,6-diene-3,20-dione

21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione

(21R)-21-hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregn-4-ene-3,20-dione

(21S)-21-hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregn-4-ene-3,20-dione

(21R)-21-hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,9-ene-3,20-dione

(21S)-21-hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,9-ene-3,20-dione

(21R)-21-hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,6-ene-3,20-dione

(21S)-21-hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,6-ene-3,20-dione

In the gestagen receptor bonding test on gestagenic action when using cytosol from rabbit uterus homogenate and ^3H -progesterone as reference substance, the new compounds show a very strong affinity to the gestagen receptor. In the pregnancy maintenance test on the rat, the compounds of general formula (I) according to the invention show a very high gestagenic action.

The compounds of general formula (I) also show effects on other steroid receptors.

14,17-Ethano-19-norpregn-4-ene-3,20-dione, the compound which is disclaimed from the scope of general formula I, was

already described by A. J. Solo and J. N. Kapoor in J. Med. Chem. 16, 270 (1973). In the endometrium transformation test (Clauberg Test) on gestagenic action, this compound has a good effect after subcutaneous administration, but only a slight effect after oral administration. The factor between subcutaneous and peroral action is over 20 according to the above-mentioned bibliographic reference.

In addition to very high gestagenic action in the pregnancy maintenance test, which for the most part exceeds even that of the disclaimed compound, the compounds of general formula I according to the invention show a good gestagenic action in contrast to the already known compound 14,17-ethano-19-norpregn-4-ene-3,20-dione, but for the most part even after oral administration. The factor between subcutaneous and peroral action is approximately between 3 and 5 for the compounds according to the invention. The compounds according to the invention are thus distinguished from the disclaimed compound by a significantly improved spectrum of activity.

Based on their high gestagenic action, the new compounds of general formula (I), for example, alone or in combination with estrogens, can be used in preparations for contraception. Also, however, all other possibilities of use now known for gestagens are open to the new compounds.

Suitable dosages can be determined routinely by, e.g., determining bioequivalence compared to a known gestagen for a certain use, for example, an amount that is bioequivalent to 30 to 150 μg of levonorgestrel for contraception.

The dosage of the compounds according to the invention in contraception preparations is to be preferably 0.01 to 2 mg per day.

The gestagenic and estrogenic active ingredient components are preferably orally administered together in contraception preparations. The daily dose is preferably administered one time.

As estrogens, preferably synthetic estrogens such as ethinylestradiol, $14\alpha,17\alpha$ -ethano-1,3,5(10)-estratriene-3,17 β -diol (WO 88/01275) or $14\alpha,17\alpha$ -ethano-1,3,5(10)-estratriene-3,16 α ,17 β -triol (WO 91/08219) are suitable.

The estrogen is administered in an amount that corresponds to that of 0.01 to 0.05 mg of ethinylestradiol.

The new compounds of general formula (I) can also be used in preparations for treating gynecological disorders and for substitution therapy. Because of their advantageous action profile, the compounds according to the invention are especially well suited for treating premenstrual symptoms, such as headaches, depressive moods, water retention and mastodynia. The daily dose in the case of treating premenstrual symptoms is approximately 1 to 20 mg.

Finally, the new compounds can also be used as gestagenic components in the compositions that have recently become known for female birth control, which are distinguished by the additional use of a competitive progesterone antagonist (H. B. Croxatto and A. M. Salvatierra in Female Contraception and Male Fertility Regulation, ed. by Runnebaum, Rabe & Kiesel - Vol. 2,

Advances in Gynecological and Obstetric Research Series, Parthenon Publishing Group - 1991, page 245).

The dosage is in the range already indicated; the formulation can be carried out as in conventional OC preparations. The administration of additional, competitive progesterone antagonists can also be made sequentially in this case.

The formulation of the pharmaceutical preparations based on new compounds is carried out in a way known in the art, by the active ingredient, optionally in combination with an estrogen, being processed with the vehicles, diluents, optionally flavoring additives, etc., that are commonly used in galenicals and converted into the desired form of administration.

For the preferred oral administration, especially tablets, coated tablets, capsules, pills, suspensions or solutions are suitable.

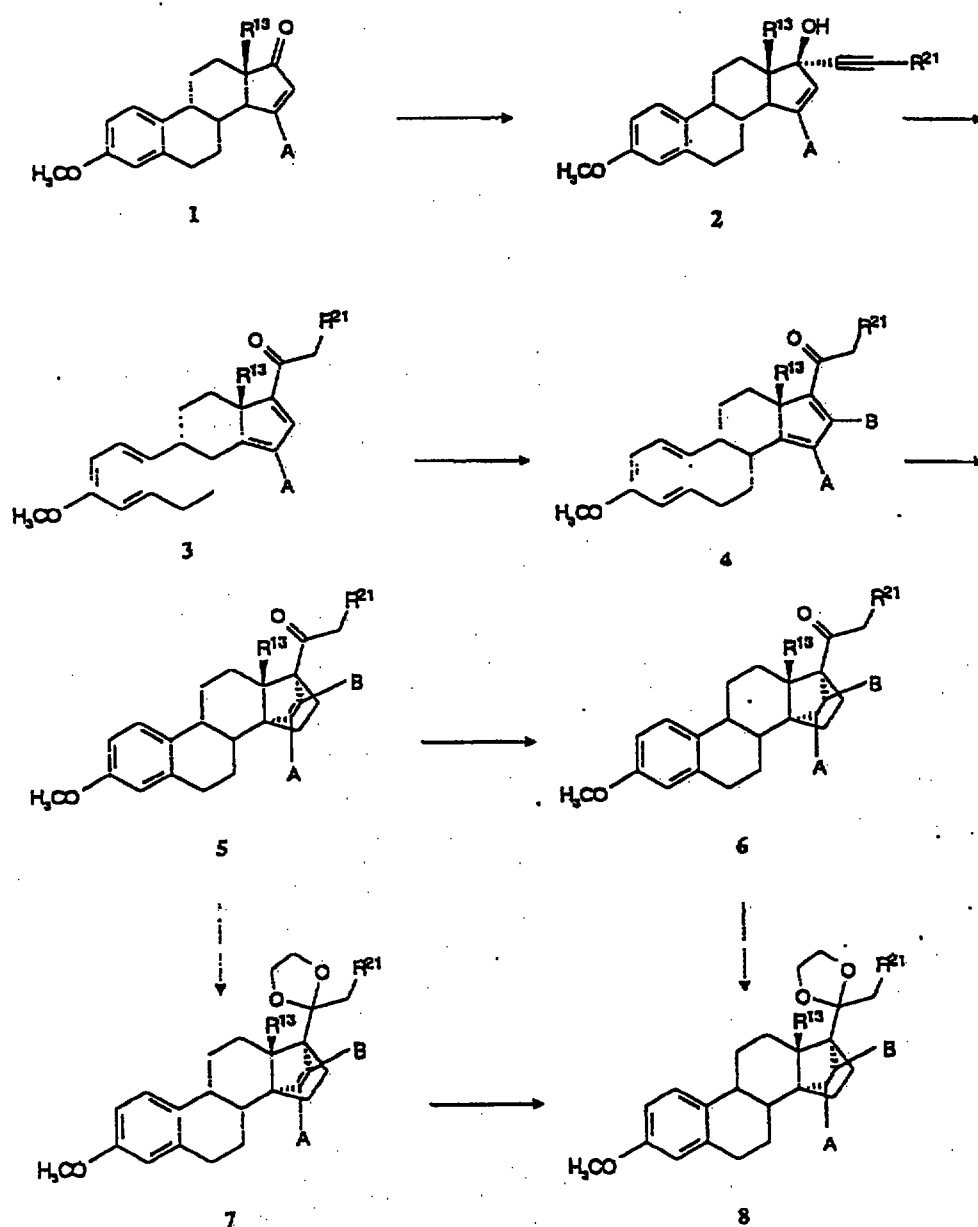
For parenteral administration, especially oily solutions, such as, for example, solutions in sesame oil, castor oil and cottonseed oil, are suitable. To increase solubility, solubilizers, such as, for example, benzyl benzoate or benzyl alcohol, can be added.

The compounds of general formula (I) can also be administered continuously by an intrauterine release system (IUD); the release rate of the active compound(s) is selected in this case so that the dose that is released daily lies within the dosage ranges that are already indicated.

It is also possible to incorporate the substances according to the invention in a transdermal system and thus to administer them transdermally.

The starting compounds first required for the production of the compounds of general formula (I) are available according to the synthesis route below:

Diagram 1:



$R^{13} = -CH_3, -C_2H_5$; $R^{21} = \text{hydrogen, } C_1-C_3 \text{ alkyl}$; A and B = independently of one another, hydrogen or C_1-C_3 alkyl

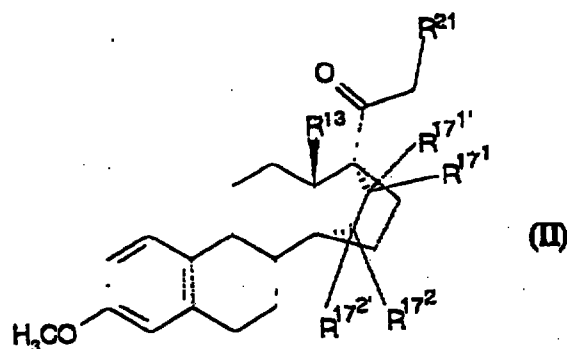
According to diagram 1, for example, a compound of general formula 1 that is known in the art (see, for example, DE 43 26 240 A1) can be converted by addition of the anion of a terminal alkyne into a compound of general formula 2 that is known in the art. The latter is converted by reaction with an acid such as, for example, sulfuric acid, hydrochloric acid, p-toluenesulfonic acid, formic acid or acetic acid in the presence or absence of inert solvents, such as, for example, toluene, tetrahydrofuran or dichloromethane, into a compound of general formula 3 (see, for example, D. K. Phillips, P. P. Wickham, G. O. Potts and A. Arnold, *J. Med. Chem.*, 11, 924 (1968)). If desired, a compound of general formula 3 can be converted with suitable nucleophiles, for example dialkyl copper compounds, followed by an oxidation, for example a modified Saegusa oxidation (cf. I. Minami et al., *Tetrahedron* 42, 2971 (1986) or EP-A 0299913) into a compound of general formula 4, whereby B then stands for an alkyl radical. Otherwise B stands for hydrogen.

The compound of general formula 4 can then be converted with ethene under pressure and at elevated temperature according to processes that are known in the art in a cycloaddition into a compound of general formula 5. The latter can then be converted according to standard processes by hydrogenation of the 17¹,17²-double bond (carbon atom 17¹ or 17² refers to the carbon atom, on which substituent R¹⁷¹ or R¹⁷² is located) with noble metal catalysts, such as, for example, platinum or palladium, into a compound of general formula 6. The compounds of general formulas 5 and 6, in which R²¹ stands for a hydrogen atom, can also be

alkylated according to standard processes, and are converted into the corresponding compounds of general formulas 5 and 6, in which R^{21} stands for a C_1 - C_3 alkyl group (see, for example, R. Bloch *Tetrahedron* 39, 639 (1983)). The compounds of general formula 5 can be ketalized according to standard methods to compounds of general formula 7, which can be converted by hydrogenation into the compounds of general formula 8. These compounds can also be obtained by the ketalization of the compound of general formula 6. In this case, instead of the 1,2-ethanediylbis(oxy) protective group on carbon atom 20, generally also other known keto protective groups, such as, for example, the 2,2-dimethyl-1,3-propanediylbis(oxy) group, are suitable according to the invention. Other protective groups, which can be used within the scope of this invention, can be found in "Protective Groups in Organic Synthesis," Theodora W. Greene, Peter G. N. Wuts, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1991, pp. 178-210.

The compounds of general formulas 5 and 6 in which R^{13} means an ethyl group and R^{21} means a hydrogen atom or a C_1 - C_3 alkyl group or R^{13} means a methyl group and R^{21} means a C_1 - C_3 alkyl group belong overall as intermediate compounds of general formula II to

the object of this invention:



in which

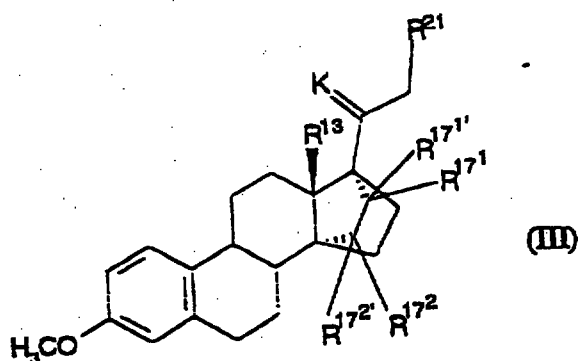
$\text{R}^{13} = -\text{C}_2\text{H}_5$; $\text{R}^{21} = \text{hydrogen, C}_1\text{-C}_3 \text{ alkyl or}$

$\text{R}^{13} = -\text{CH}_3$; $\text{R}^{21} = \text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkyl and}$

R^{171} and $\text{R}^{172} = \text{independently of one another, hydrogen or C}_1\text{-C}_3 \text{ alkyl,}$

$\text{R}^{171'}$ and $\text{R}^{172'} = \text{in each case hydrogen or together a bond.}$

The compounds of general formulas 7 and 8 that are obtained by ketalization of the compounds of general formula 5 or 6 are all new and belong overall as intermediate compounds of general formula III also to the object of this invention:



in which

$R^{13} = -CH_3, -C_2H_5,$

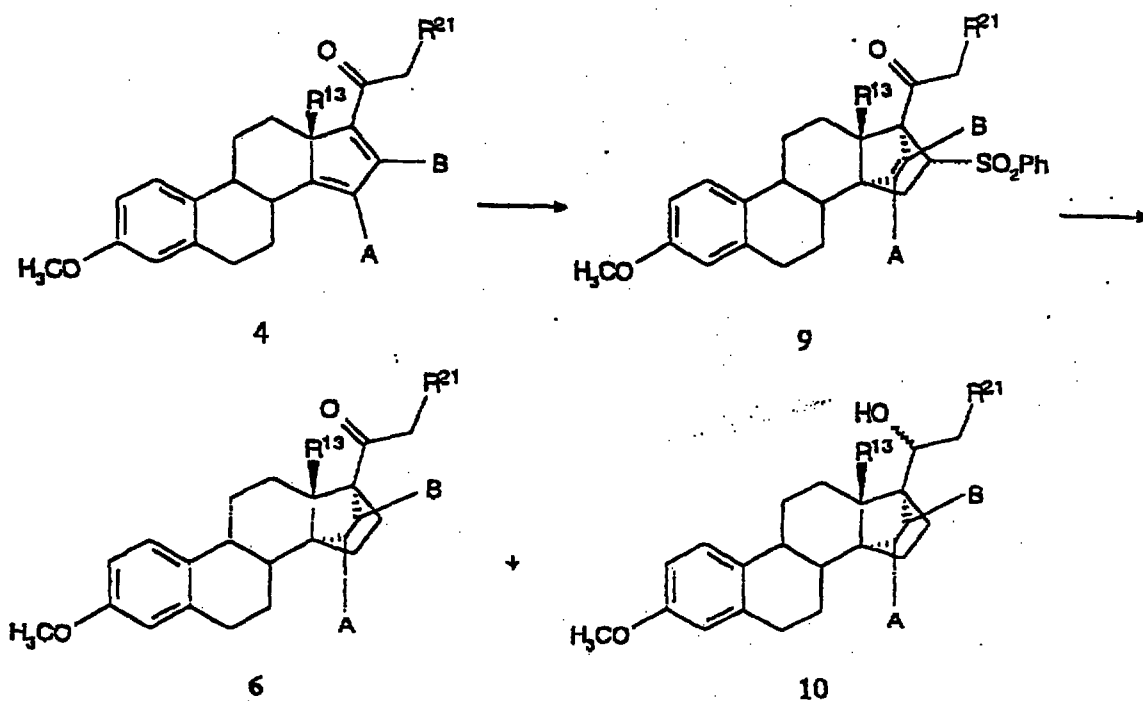
R^{171} and $R^{172} =$ independently of one another, hydrogen or C_1-C_3 alkyl,

$R^{171'}$ and $R^{172'} =$ in each case hydrogen or together a bond,

K = a ketal protective group,

$R^{21} =$ hydrogen, C_1-C_3 alkyl.

Diagram 2



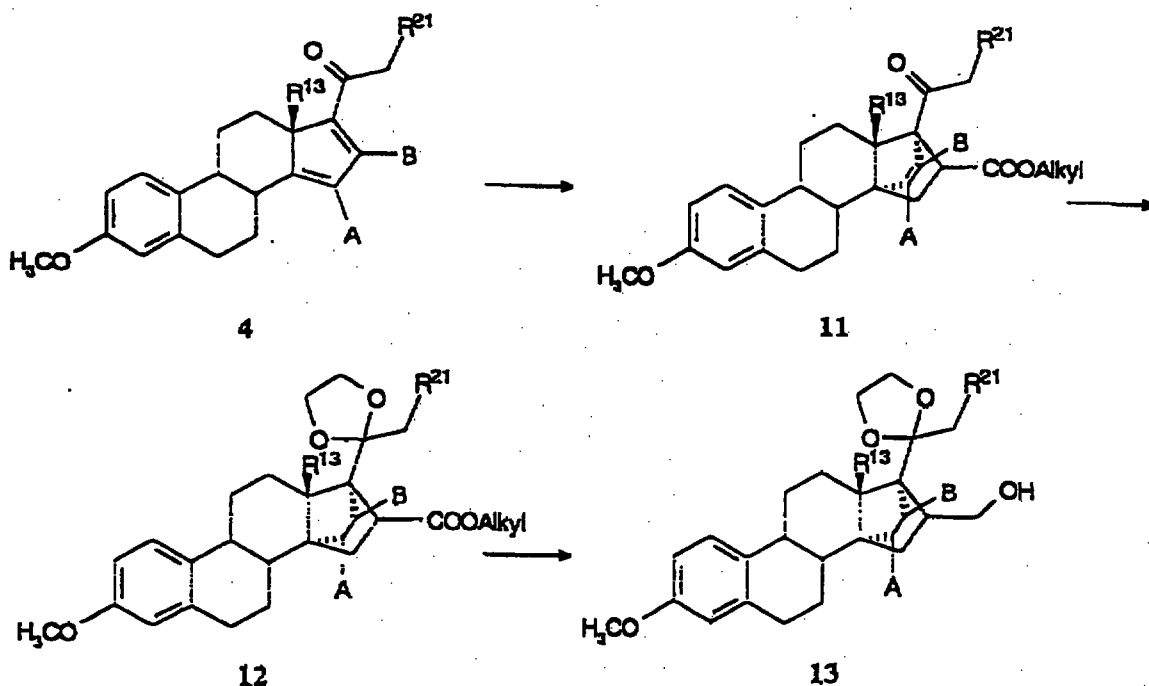
$R^{13} = -CH_3, -C_2H_5;$ $R^{21} =$ hydrogen, C_1-C_3 alkyl; A and B = independently of one another, hydrogen or C_1-C_3 alkyl

According to diagram 2, the reaction of a compound of general formula 4 is also possible according to processes that are known in the art with phenyl vinyl sulfone in inert solvents to a compound of general formula 9 (J. R. Bull and R. I. Thomson *S. Afr. J. Chem.* 44, 87 (1991)). The reduction of this compound by metals such as Raney nickel or magnesium in lower alcohols such as methanol or ethanol results in compounds of general formulas 6 and 10, which can be converted into one another by oxidation or reduction processes, for example, with pyridinium dichromate or under the conditions of an Oppenauer oxidation or with sodium borohydride or lithium aluminum hydride.

The production of the compounds according to the invention, which are substituted in 15- and/or 16-positions, is carried out by the reaction of a compound of general formula 4 with suitable olefins, such as, for example, propene, 2-methylpropene, 2-butene, cyclopentene, cyclohexene or 2,5-dihydrofuran and optionally the hydrogenation of the 17¹,17²-double bond that is produced. The additional reactions of the compounds that are thus obtained are carried out analogously to the additional reactions of the compounds of general formula 6.

For the production of the compounds according to the invention, which carry an alkyl or alkenyl radical in 16-position, a compound of general formula 4 can also be reacted with an acrylic acid ester of formula $H_2C = CH-COOalkyl$ (alkyl = C_1-C_4 alkyl) according to diagram 3.

Diagram 3



$R^{13} = -CH_3, -C_2H_5$; $R^{21} = \text{hydrogen, } C_1-C_3 \text{ alkyl}$; A and B = independently of one another, hydrogen or C_1-C_3 alkyl

After ketalization of the 20-keto group and hydrogenation of the 17¹,17²-double bond that is produced, the compounds of general formula 11 that are thus obtained are reacted to the compounds of general formula 12, which can be reacted with lithium aluminum hydride to the 16-hydroxymethyl compounds of general formula 13.

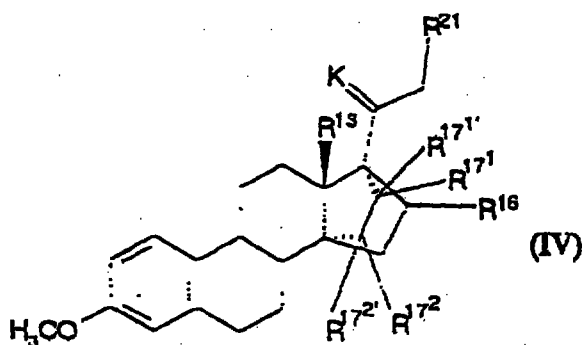
According to standard processes (see, for example, J. Hooz and S. S. Gilani, *Can. J. Chem.* **46**, 86 (1968)), the compounds of general formula 13 can be converted into the corresponding 16-bromomethyl compounds, which are reduced to the 16-methyl compounds under the conditions of a Birch reduction. In this case, the aromatic A-ring is also reduced while the 2,5(10)-diene structure is formed.

The compounds of general formula 13 can be converted by oxidation according to processes that are known in the art, for example, with pyridinium dichromate, into the corresponding 16-aldehydes, which, after reaction with corresponding phosphorylidene, result in the 16-alkenyl compounds according to the invention, which can be converted by hydrogenation into 16-alkyl compounds.

By heating with aryl hydrazines according to processes that are known in the art (cf., for example, M. Pieper et al., *Liebigs Ann. Chem.*, 1334 (1986)), 16-aldehydes can be converted into aryl hydrazones, which fragment into 16-exomethylene compounds in the case of base treatment in terms of a Shapiro or Bamford-Stevens reaction. As an alternative, the 16-aldehydes can be converted by reaction with sulfonic acid derivatives, such as, for example, sulfonic acid halides or sulfonic anhydrides in the presence of bases, such as, for example, lithium diisopropylamide or else potassium hexamethyl disilazide in inert solvents, such as, e.g., tetrahydrofuran, into the enolsulfonic acid esters, which by reductive cleavage, for example, by treatment with ammonium formate in the presence of catalytic amounts of a palladium(II)

catalyst, such as, for example, palladium(II) acetate in suitable solvents, for example, acetonitrile, change into the 16-exomethylene compound.

The compounds of general formulas 11, 12 and 13 together with the derivatives that are described in the text are all new and belong as intermediate compounds of general formula IV to the object of this invention:



in which

$R^{13} = \text{CH}_3, -\text{C}_2\text{H}_5,$

$R^{16} = -\text{COOalkyl}$, whereby alkyl is a $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl radical, or $-\text{CH}_2\text{OH}$ or CHO , or methylene,

R^{171} and $R^{172} =$ independently of one another, hydrogen or $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl,

$R^{171'}$ and $R^{172'} =$ in each case hydrogen or together a bond,

$K =$ an oxygen atom or a ketal protective group,

$R^{21} =$ hydrogen, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl.

The compounds of general formula 12 can be converted by alkaline hydrolysis into the corresponding carboxylic acids, which by decarboxylation and oxidation, for example, by heating with lead tetraacetate and copper(II) acetate in toluene (see,

for example, J. D. Bacha and J. K. Kochi, *Tetrahedron* **24**, 2215 (1968)) result in derivatives with a 15,16-double bond. 14,17-C₂-bridged derivatives with a 15,16-double bond are also available in other ways:

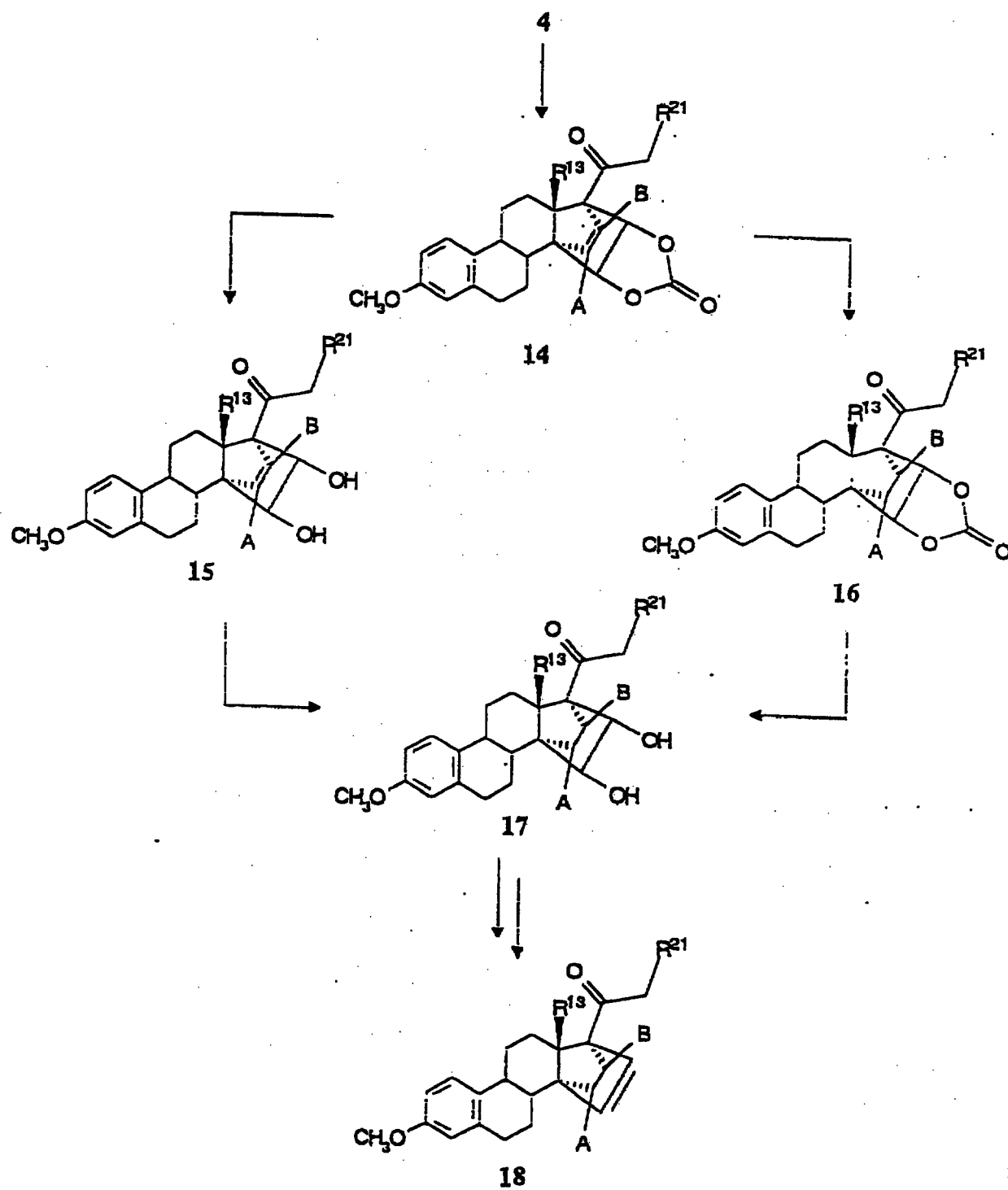
1. The reaction of a compound of general formula 4 with maleic anhydride to the Diels-Alder product, followed by catalytic hydrogenation of the 17¹,17²-double bond and after heating with bis(triphenylphosphine)nickel dicarbonyl in suitable solvents such as diglymes, yields the corresponding 15,16-double bond derivative (see, for example, K. Wiesner et al., *Can. J. Chem.* **52**, 640 (1974)). As an alternative, it can be reacted starting from 17¹,17²-saturated anhydride with bases, such as, for example, aqueous sodium hydroxide solution, to 15,16-dicarboxylic acid, which is converted via double decarboxylation into the corresponding 15,16-double bond derivative (see, for example, C. M. Cimarusti and J. Wolinsky, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 113 (1968)). For example, the dicarboxylic acid is heated with lead tetraacetate in suitable solvents, for example, pyridine, to temperatures of 30-100°C.

The Diels-Alder adduct can also be used for the synthesis of other derivatives: reduction of the Diels-Alder product to lactone with suitable reducing agents, such as, for example, sodium borohydride (see, for example, D. M. Bailey and R. F. Johnson, *J. Org. Chem.* **35**, 3574 (1970)), oxidation of the 20-alcohol that is produced, for example, with pyridinium chlorochromate and protection of the ketone as ketal results, after reduction of lactone with suitable reducing agents, such

as, for example, lithium aluminum hydride, to the 15,16-bishydroxymethyl compound. The hydroxy functions can be condensed, for example, under suitable conditions to a cyclic ether. This is preferably carried out under basic conditions, such as, for example, by treatment with sulfonic acid derivatives, such as sulfonic acid halides or sulfonic anhydrides in the presence of bases, such as, for example, pyridine.

2. The reaction of a compound of general formula 4 with vinylene carbonate (in Diels-Alder reactions with vinylene carbonate, see, for example, Y. Shizuri et al., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 292 (1985) or G. H. Posner et al., *Tetrahedron Lett.* 32, 5295 (1991)) in terms of a Diels-Alder reaction according to diagram 4 results in a cycloaddition product of formula 14. After hydrogenation of the 17¹,17²-double bond and cleavage of the cyclic carbonate according to standard processes, such as, for example, the reaction of the carbonate in a suitable solvent, such as, e.g., methanol with a base, such as, e.g., potassium carbonate, a diol of formula 17 is obtained. The sequence of hydrogenation and carbonate cleavage can be done in any order.

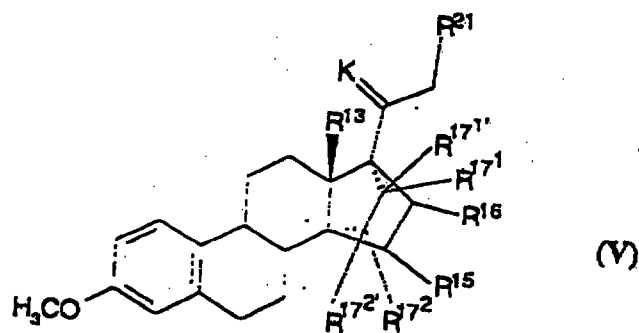
Diagram 4



$R^{13} = -CH_3, -C_2H_5$; $R^{21} = \text{hydrogen, } C_1-C_3 \text{ alkyl}$; A and B = independently of one another, hydrogen or C_1-C_3 alkyl

For conversion of vicinal diols into olefins, a whole series of methods that are familiar to one skilled in the art are available to choose from (cf., for example, M. Ando et al., *Chemistry Letters* 879 (1986)). For example, a diol of general formula 17 can be reacted with an orthoester, such as, for example, trimethyl orthoformate with acid catalysis, for example, with pyridinium paratoluenesulfonate, in a suitable solvent, here dichloromethane can be mentioned as an example, or without a solvent to the corresponding orthoester, which when heating in suitable solvents, such as, e.g., acetic anhydride, fragments into an olefin of general formula 18.

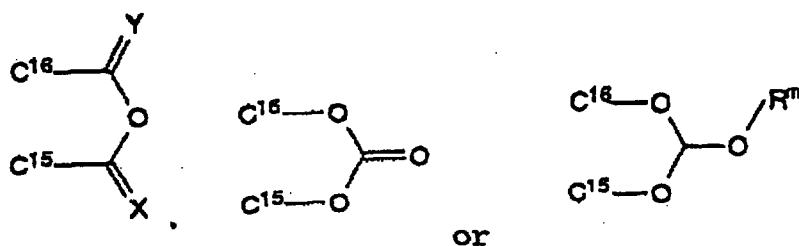
The compounds of general formulas 14, 15, 16, 17 and 18 together with the derivatives that are described in the text are all new and belong as intermediate compounds of general formula V to the object of this invention:



in which



R^{15} and R^{16} = together a ring of partial formulas



in which

X and Y = independently of one another, in each case an oxygen atom or two hydrogen atoms and

R^m = C_1 - C_3 alkyl, or

R^{15} and R^{16} = each per se for an -OH group or

R^{15} and R^{16} = together a bond

and

R^{171} and R^{172} = independently of one another, hydrogen or C_1 - C_3 alkyl,

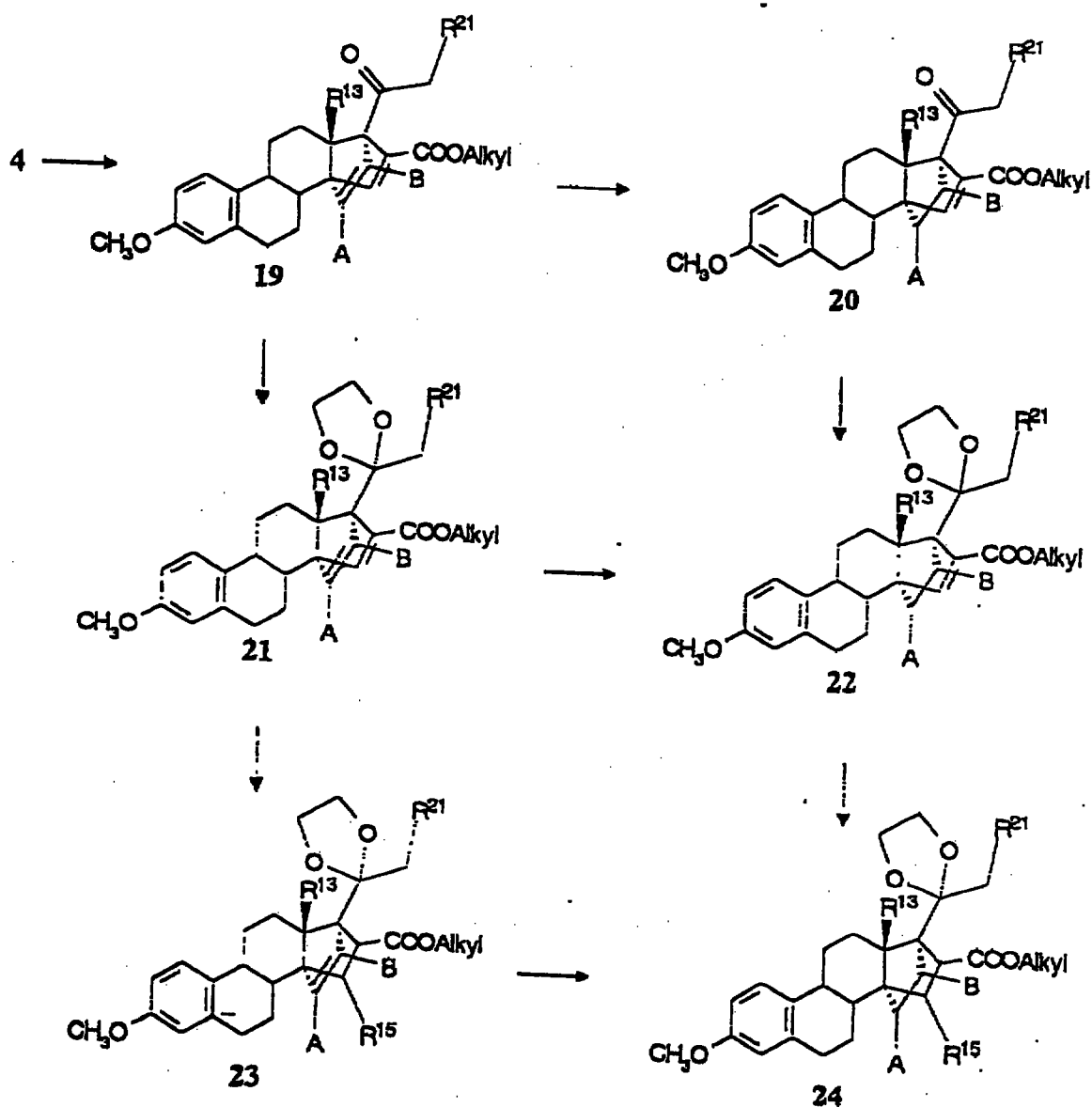
$R^{171'}$ and $R^{172'}$ = in each case hydrogen or together a bond,

K = an oxygen atom or a ketal protective group,

R^{21} = hydrogen or C_1 - C_3 alkyl.

Other substitution patterns on the D-ring of 14,17- C_2 -bridged steroids can be produced, e.g., starting from the Diels-Alder products of formula 19, which can be produced by reaction of a diene of general formula 4 with an acetylene carboxylic acid alkyl ester (alkyl = C_1 - C_4 alkyl):

Diagram 5



$R^{13} = -CH_3, -C_2H_5$; $R^{21} = \text{hydrogen, } C_1-C_3 \text{ alkyl}$; A and B = independently of one another, hydrogen or C_1-C_3 alkyl;
 $R^{15} = \text{hydrogen, } C_1-C_3 \text{ alkyl}$

Ketalization of cycloaddition product 19 yields a compound of general formula 21. The selective reduction of the 15,16-

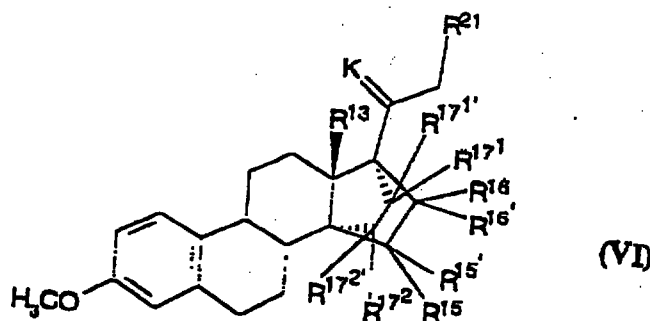
double bond is possible with magnesium in a suitable solvent, preferably an alcohol, such as, for example, methanol, and yields a compound of formula 23, in which R^{15} then means a hydrogen atom. 1,4-Additions to compounds of formula 21 are carried out according to methods that are known in the art. Thus, for example, the reaction with dimethyl copper in suitable solvents, such as, for example, tetrahydrofuran, yields a compound of general formula 23, in which R^{15} then means a methyl group. By catalytic hydrogenation of noble metal catalysts, if necessary, the $17^1, 17^2$ -double bond can be removed selectively in any intermediate stage. The ester function on C^{16} can be modified in a variety of ways. In addition to the possibilities already described for the follow-on chemistry of cycloaddition with acrylic acid alkyl esters, the following can be mentioned here:

After reduction with lithium aluminum hydride, conversion of the alcohol that is produced into a leaving group, such as, for example, a sulfonic acid ester, which is obtained, e.g., by reaction with a sulfonic halide with use of suitable bases, such as, for example, pyridine with or without the aid of an inert solvent, such as, for example, dichloromethane, and subsequent reduction with suitable reducing agents, for example, lithium triethylborohydride, α, β -saturated esters, such as, for example, compounds of general formulas 23 and 24, yield 16-methyl derivatives.

In the case of treatment with suitable reducing agents, such as, for example, diisobutylaluminum hydride, optionally with the aid of Lewis acids, for example, zinc chloride, α, β -unsaturated

esters, such as, for example, compounds of general formulas 21 and 22, yield 15,16-unsaturated 16-hydroxymethyl derivatives. The conversion into the corresponding carboxylic acid esters or sulfonic acid esters is possible according to methods that are known in the art. For example, allyl alcohol is reacted with acetyl chloride in pyridine to the corresponding acetic acid ester. Under the conditions of a Birch reduction, the corresponding 15,16-unsaturated 16-methyl derivative is then obtained (for Birch reduction of allylacetates, cf., for example, R. T. Jacobs et al., J. Org. Chem. 55, 4051 (1990)). In this case, the aromatic A-ring is also reduced while forming the 2,5(10)-diene structure.

The compounds of general formulas 19, 20, 21, 22, 23 and 24 together with the derivatives that are described in the text are all new and belong as intermediate compounds of general formula VI to the object of this invention:



in which

$R^{13} = -CH_3, -C_2H_5,$

R^{15} and $R^{16} =$ in each case hydrogen or together a bond,

$R^{15'} =$ hydrogen or C_1-C_3 alkyl,

$R^{16'}$ = -COOalkyl, in which alkyl is a C_1 - C_4 alkyl radical, or CH_2OH or CHO , or a C_1 - C_3 alkyl radical,

R^{171} and R^{172} = independently of one another, hydrogen or C_1 - C_3 alkyl,

$R^{171'}$ and $R^{172'}$ = in each case hydrogen or together a bond,

K = an oxygen atom or a ketal protective group,

R^{21} = hydrogen or C_1 - C_3 alkyl.

In the compounds of general formulas III, IV, V and VI above, K, if this is a ketal protective group, preferably stands for a 1,2-ethanediylbis(oxy) or 2,2-dimethyl-1,3-propanediylbis(oxy) group.

Under the conditions of a Birch reduction known in the art (see, for example, J. Fried, J. A. Edwards, Organic Reactions in Steroid Chemistry, von Nostrand Reinhold Company 1972, pp. 1-60), the reduction of the compounds of general formulas 6, 7, 8 and 9 that are thus obtained and the corresponding derivatives, which are substituted in 15-, 16-, 17¹- or 17²-positions, results in the corresponding 3-methoxy- Δ -2, Δ 5(10) derivatives. The latter can be reacted by reaction with dilute mineral acids and optionally a subsequent oxidation of the 20-hydroxy group according to standard processes, such as, for example, with pyridinium dichromate, to the Δ 4-3-ketones of general formula (I) according to the invention. The 3-methoxy- Δ 2, Δ 5(10) derivatives can also be reacted, however, according to standard processes (see, for example, D. Burn and V. Petrow J. Chem. Soc., 364 (1962)) to Δ 5(10)-3-ketones, which can be converted by a bromation-dehydrobromation and optionally a subsequent oxidation

of the 20-hydroxy group into the Δ^4, Δ^9 -3-ketones of general formula (I) according to the invention (see, for example, J. Fried, J. A. Edwards, *Organic Reactions in Steroid Chemistry*, von Nostrand Reinhold Company 1972, pp. 265-374). According to standard processes, ketalization of the Δ^4, Δ^9 -3-ketones results in $\Delta^5(10), \Delta^9(11)$ -3-ketals, which can be cleaved under mild acid conditions, for example, with aqueous acetic acid, to the $\Delta^5(10), \Delta^9(11)$ -3-ketones. The deconjugation of the Δ^4, Δ^9 -3-ketones can optionally also be carried out by treatment with acids, for example, aqueous hydrochloric acid with the addition of a solubilizer, such as, for example, acetone. After removal of optionally still present protective groups, the reaction of the deconjugated dienones that are obtained with oxidizing agents (cf., for example, DE 2748250 C2), such as, for example, 2,3-dichloro-5,6-dicyano-p-benzoquinone in suitable solvents, for example, dichloromethane, results in the $\Delta^4, \Delta^9, \Delta^{11}$ -3-ketones of general formula (I) according to the invention.

The next steps normally apply to the creation of radicals R^6 , $R^{6'}$ and R^7 . The introduction of a 6,7-double bond is possible via a dienol ether bromation and subsequent hydrogen bromide cleavage (see, for example, J. Fried, J. A. Edwards, *Organic Reactions in Steroid Chemistry*, von Nostrand Reinhold Company 1972, pp. 265-374) or else by reaction with chloranil or 2,3-dichloro-5,6-dicyano-p-benzoquinone.

The dienol ether bromation can be carried out, for example, analogously to the instructions in *Steroids* I, 233 (1965). The hydrogen bromide cleavage is possible by heating the 6-bromine

compound with basic agents, such as, for example, lithium bromide or lithium carbonate in aprotic solvents such as dimethylformamide at temperatures of 50-150°C or else by the 6-bromine compounds being heated in collidine or lutidine.

For compounds with a 6,7-methylene function, the introduction is also carried out from the dienone by reaction with dimethylsulfoxonium methylide, but here a mixture of α - and β -isomers occurs (the ratio depends on the substrates used and is approximately 1:1), which can be separated, for example, via column chromatography.

Compounds with R^7 equals alkyl are produced from 4,6-dien-3-one compounds by 1,6-addition according to known methods (J. Fried, J. A. Edwards: Organic Reactions in Steroid Chemistry, von Nostrand Reinhold Company 1972, pages 75-82; A. Hosomi and H. Sakurai, J. Am. Chem. Soc. 99, 1673 (1977)). The introduction of 7-alkyl functions is carried out in this connection generally via dialkyl copper lithium compounds.

Compounds in which R^6 represents a chlorine atom and R^6 and R^7 form a common additional bond are also represented starting from the 4,6-dien-3-one compounds. In this connection, first the 6,7-double bond is epoxidated with use of organic peracids, such as, for example, meta-chloroperbenzoic acid in methylene chloride, optionally in the presence of sodium bicarbonate solution (see W. Adam, J.-C. Liu and O. Rodriguez, J. Org. Chem. 38, 2269 (1973)). The opening of this epoxide and the elimination of the primarily formed 7 α -hydroxy group is carried

out, for example, by reaction with hydrochloric gas in glacial acetic acid (see, i.a., DE-A 11 58 966 and DE-A 40 06 165).

The introduction of a 6-methylene group can be carried out, for example, starting from a 3-amino-3,5-diene derivative by reaction with formalin in alcoholic solutions with the formation of a 6 α -hydroxymethyl group and subsequent acid dehydration, for example, with hydrochloric acid in dioxane/water. The dehydration can also be carried out, however, in the way that first a leaving group is introduced and then eliminated. As leaving groups, for example, mesylate, tosylate or benzoate are suitable (see DE-A 34 02 329, EP-A 150157, US 4,584,288(86); K. Nickisch, S. Beier, D. Bittler, W. Elger, H. Laurent, W. Losert, Y. Nishino, E. Schillinger and R. Wiechert, *J. Med. Chem.* **34**, 2464 (1991)).

Another possibility for the production of 6-methylene compounds consists in the direct reaction of 4(5) unsaturated 3-ketones with acetals of formaldehyde in the presence of sodium acetate with, for example, phosphorus oxychloride or phosphorus pentachloride in suitable solvents such as chloroform (see, for example, K. Annen, H. Hofmeister, H. Laurent and R. Wiechert, *Synthesis* **34**, (1982)). An additional possibility for the introduction of the 6-methylene group consists in the reaction of a Δ^4 -3-ketone to a dienol ether, its reaction with dimethylformamide and phosphorus oxychloride to aldehyde and its reduction with complex borohydrides and subsequent dehydration with mineral acids according to processes that are known in the art (see WO 90/12027).

The 6-methylene compounds can be used for the production of the compounds of general formula (I), in which R^6 equals methyl and R^6 and R^7 form a common additional bond.

In this connection, for example, a process that is described by D. Burn, D. N. Kirk and V. Petrow in *Tetrahedron* 21, 1619 (1965) can be used, in which an isomerization of the double bond is achieved by heating the 6-methylene compounds in ethanol with 5% palladium-carbon as catalyst, which was pretreated either with hydrogen or by heating with a small amount of cyclohexene. The isomerization can also be carried out with a non-pretreated catalyst, if a small amount of cyclohexene is added to the reaction mixture. The occurrence of small portions of hydrogenated products can be prevented by the addition of excess sodium acetate.

The production of 6-methyl-4,6-dien-3-one derivatives can also be carried out directly, however (see K. Annen, H. Hofmeister, H. Laurent and R. Wiechert, *Liebigs Ann. Chem.* 712, (1983)).

Compounds, in which R^6 represents an α -methyl function, can be produced from the 6-methylene compounds by hydrogenation under suitable conditions. The best results (selective hydrogenation of the exo-methylene function) are achieved by transfer-hydrogenation (E. A. Brande, R. P. Linstead and P. W. D. Mitchell, *J. Chem. Soc.* 3578 (1954)). If the 6-methylene derivatives are heated in a suitable solvent, such as, for example, ethanol, in the presence of a hydride donor, such as, for example, cyclohexene, and a noble metal catalyst, for

example, platinum or palladium, very good yields of 6 α -methyl derivatives are thus obtained. Small portions of 6 β -methyl compounds can be isomerized acidically (see, for example, D. Burn, D. N. Kirk and V. Petrow, *Tetrahedron* 21, 1619 (1965)).

The alkylation of 17-acetyl derivatives to homologous ketones can be carried out not only, as already described, on compounds with an aromatic A-ring, but also in the further course of the synthesis on suitably protected derivatives.

The introduction of a 21-OH substituent is carried out on suitably protected 20-keto compounds according to processes that are known in the art, such as the direct oxidation of an enolate (see, for example, E. Vedejs, D. A. Engler and J. E. Teischow, *J. Org. Chem.* 43, 188 (1978) and J. C. Anderson and S. C. Smith, *Synlett* 1990, 107) or the reaction of enolate to the corresponding iodide, substitution of the iodide by acetate and hydrolysis of the acetate. The diastereomeric mixtures that are optionally produced in this case can be separated by chromatography.

After all radicals are introduced, protective groups that are still present are cleaved according to standard processes.

The compounds of general formula (I) that are obtained with R³ equals oxygen can optionally be converted by reaction with hydroxylamine hydrochloride in the presence of tert-amines at temperatures of between -20 and +40°C into oximes (general formula (I) with R³ meaning N-OH, whereby the hydroxy group can be in syn or anti position).

The removal of the 3-oxo group to an end product of general formula (I) with R^3 meaning two hydrogen atoms can be carried out, for example, according to the instructions that are indicated in DE-A-2805490 by reductive cleavage of the thioketal.

The examples below are used for a more detailed explanation of the invention:

Example 1

14,17-Etheno-19-norpregn-4-ene-3,20-dione

a) 3-Methoxy-19-norpregna-1,3,5(10),14,16-pentaen-20-one

84.2 g of 3-methoxy-19-nor-17 α -pregna-1,3,5(10),15-tetraen-20-in-17 β -ol (J. Med. Chem., 11, 924 (1968)) is heated to 110°C in 875 ml of 86% formic acid while being stirred. After 2 hours, it is allowed to cool with the addition of 1000 ml of water. The precipitated solid is filtered off, dried and chromatographed on silica gel with a mixture of ethyl acetate and hexane. 47.8 g of 1a) is obtained.

Flash point: 152-155°C

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.22 ppm (s, 3H, H-18); 2.35 (s, 3H, H-21); 3.78 (s, 3H, 3-OCH₃); 6.08 (m, 1H, H-15); 6.68 (d, J=3Hz, 1H, H-4); 6.74 (dd, J=9, 3Hz, 1H, H-2); 7.23 (d, J=9Hz, 1H, H-1); 7.27 (d, J=3Hz, 1H, H-16)

b) 3-Methoxy-14,17-etheno-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-one

A solution of 200 g of the substance, described under 1a), in 2.5 l of benzene is heated to 160°C under an ethylene pressure of 300 bar for 240 hours. After cooling, the reaction mixture is concentrated by evaporation, and the residue is chromatographed on silica gel with a mixture of ethyl acetate and hexane. 175 g of 1b) is obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.91 ppm (s, 3H, H-18); 2.22 (s, 3H, H-21); 3.78 (s, 3H, 3-OCH₃); 6.07 and 6.14 (2d, J=6Hz, 1H, H-17¹ and H-17² each); 6.65 (d, J=3Hz, 1H, H-4); 6.73 (dd, J=9, 3Hz, 1H, H-2); 7.22 (d, J=9Hz, 1H, H-1)

c) 20,20-[1,2-Ethanediyibis(oxy)]-3-methoxy-14,17-etheno-19-norpregna-1,3,5(10)-triene

75 ml of ethylene glycol, 63 ml of trimethyl orthoformate and 1.25 g of p-toluenesulfonic acid are added to a solution of 25 g of the compound, described under 1b), in 175 ml of dichloromethane at room temperature while being stirred. After 90 minutes, 15 ml of triethylamine and 100 ml of dichloromethane are added, and the reaction mixture is washed three times with concentrated sodium bicarbonate solution. The organic phase is dried on potassium carbonate, filtered off and concentrated by evaporation. 31 g of 1c) is obtained.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.98 ppm (s, 3H, H-18); 1.37 (s, 3H, H-21); 3.78 (s, 3H, 3-OCH₃); 3.95-4.05 (m, 4H, 20-OCH₂CH₂O-); 5.97 and 6.01 (2d, J=6Hz, 1H, H-17¹ and H-17² each); 6.65 (d, J=3Hz, 1H, H-4); 6.72 (dd, J=9, 3Hz, 1H, H-2); 7.22 (d, J=9Hz, 1H, H-1)

d) 20,20-[1,2-Ethanediyibis(oxy)]-3-methoxy-14,17-etheno-19-norpregna-2,5(10)-diene

A solution of 31 g of the compound, described under 1c), in a mixture of 400 ml of tetrahydrofuran and 70 ml of tert-butanol is added to 2.2 l of liquid ammonia at -70°C. 16 g of lithium is added in portions to this mixture while being stirred. It is allowed to heat to -40°C, 350 ml of ethanol is added in drops after 5.5 hours, the mixture is then allowed to heat to room temperature, diluted with water and extracted with ethyl acetate. The organic phase is washed with water and concentrated sodium chloride solution, dried on sodium sulfate, filtered off and

concentrated by evaporation in a vacuum. 23.1 g of crystalline 1d) is obtained, which is reacted in the next steps without further purification.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.96 ppm (s, 3H, H-18); 1.33 (s, 3H, H-21); 3.55 (s, 3H, 3- OCH_3); 3.88-4.03 (m, 4H, 20- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O-}$); 4.63-4.67 (m, 1H, H-2); 5.93 and 6.07 (2d, $J=6\text{Hz}$, 1H, H-17¹ and H-17² each)

e) 14,17-Etheno-19-norpregn-4-ene-3,20-dione

A solution of 2.7 g of the compound, described under 1d), in 30 ml of tetrahydrofuran and 150 ml of acetone are mixed with 7.8 ml of 4N hydrochloric acid while being stirred. After 2 hours, the solvent is removed, and the residue is recrystallized from diisopropyl ether. 1.72 g of 1e) is obtained.

Flash point: 139-143°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.92 ppm (s, 3H, H-18); 2.18 (s, 3H, H-21); 5.88 (s broad, 1H, H-4); 6.04 (s, 2H, H-17¹ and H-17²)

Example 2

14,17-Etheno-19-norpregna-4,6-diene-3,20-dione

a) 3-Ethoxy-14,17-etheno-19-norpregna-3,5-dien-20-one

6.1 ml of ethanol, 6.1 ml of triethyl orthoformate and 145 mg of p-toluenesulfonic acid are added to a solution of 2.02 g of the compound, described under 1e), in 80 ml of tetrahydrofuran while being stirred. After 2 hours at room temperature, 2.5 ml of triethylamine is added, diluted with sodium bicarbonate solution, and the mixture is extracted with ethyl acetate. The organic phase is washed with water and concentrated sodium

chloride solution, dried on sodium sulfate, filtered off and concentrated by evaporation. 3.3 g of 2a) is obtained as a colorless oil, which is reacted in the next step without further purification.

b) 14,17-Etheno-19-norpregna-4,6-diene-3,20-dione

A solution of 3.3 g of the compound, described under 2a), in 41 ml of dioxane and 10 ml of water is mixed with 16 ml of a 10% sodium acetate solution and then at 0°C with 890 mg of 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin while being stirred. After 15 minutes, the reaction mixture is poured onto ice water and extracted with ethyl acetate. The organic phase is washed with concentrated sodium chloride solution, dried on sodium sulfate and filtered in a suspension from 2.4 g of lithium carbonate and 3.4 g of lithium bromide in 120 ml of dimethylformamide. The mixture is heated to 150°C while ethyl acetate is distilled off. After one hour, it is allowed to cool, the reaction mixture is diluted with water and extracted with ethyl acetate. The organic phase is washed with water and concentrated sodium chloride solution, dried on sodium sulfate, filtered off and concentrated by evaporation. The residue is chromatographed on silica gel with a mixture of n-hexane and ethyl acetate. 880 mg of 2b) is obtained.

Flash point: 150-152°C $[\alpha]_D^{20} = +172.3^\circ$ (CHCl₃; c = 0.510)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.95 ppm (s, 3H, H-18); 2.19 (s, 3H, H-21); 5.82 (s broad, 1H, H-4); 5.92 and 6.04 (2d, J=6Hz, 1H, H-17¹ and H-17² each); 6.20-6.32 (m, 2H, H-6 and H-7)

Example 3**7 β -Methyl-14,17-etheno-19-norpregn-4-ene-3,20-dione**

A suspension of 1.9 g of copper(I) iodide in 25 ml of diethyl ether is mixed at 0°C drop by drop with 8.5 ml of a 1.6 molar solution of methyllithium in diethyl ether. After 30 minutes of stirring at 0°C, 40 ml of tetrahydrofuran is added and then at -40°C, 1.23 ml of boron trifluoride etherate and then a solution of 340 mg of the compound, described under 2b), in 15 ml of tetrahydrofuran is added in drops. It is allowed to heat to room temperature within 4 hours, stirred for 72 more hours, and the reaction mixture is poured into 100 ml of concentrated ammonium chloride solution. The mixture is extracted four times with ethyl acetate, the combined organic phases are washed with water, dried on sodium sulfate, filtered off and concentrated by evaporation. After chromatography on silica gel with a mixture of ethyl acetate and hexane, 46 mg of 3) is obtained.

Flash point: 133-135°C

¹H-NMR (CDCl₃): d = 0.94 ppm (s, 3H, H-18); 1.07 (d, J=7.5Hz, 3H, 7-CH₃); 2.20 (s, 3H, H-21); 5.83 (s broad, 1H, H-4); 6.05 (s, 2H, H-17¹ and H-17²)

Example 4**14,17-Etheno-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione****a) 14,17-Etheno-19-norpregn-5(10)-ene-3,20-dione**

A solution of 2.1 g of oxalic acid dihydrate in 30 ml of water is added in drops to a suspension of 3.0 g of the compound, described under 1d), in 60 ml of acetone while being stirred at

room temperature. After 2 hours, it is mixed with 150 ml of concentrated sodium bicarbonate solution and extracted three times with ethyl acetate. The combined organic phases are washed with concentrated sodium chloride solution, dried on sodium sulfate, filtered off and concentrated by evaporation. The residue is chromatographed on silica gel with a mixture of ethyl acetate and hexane. 1.51 g of 4a) is obtained.

Flash point: 96-110°C $[\alpha]_D^{20} = +231.6^\circ$ (CHCl₃; c = 0.505)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.03 ppm (s, 3H, H-18); 2.20 (s, 3H, H-21); 2.72 and 2.82 (2d broad, J=20Hz, 1H, H-4 each); 6.04 and 6.10 (2d, J=6Hz, 1H, H-17¹ and H-17² each)

b) 14,17-Etheno-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione

A solution of 500 mg of the compound, described under 4a), in 6.5 ml of pyridine is mixed with 530 mg of pyridinium bromide perbromide while being stirred for one hour at room temperature and then for another 2 hours at 50°C. After cooling, the reaction mixture is stirred into 20 ml of 6N hydrochloric acid and extracted three times with ethyl acetate. The combined organic phases are washed with water and concentrated sodium chloride solution, dried on sodium sulfate, filtered off and concentrated by evaporation. The residue is chromatographed on silica gel with a mixture of ethyl acetate and hexane. 0.31 g of 4b) is obtained.

Flash point: 152-158°C $[\alpha]_D^{20} = -200^\circ$ (CHCl₃, c = 0.496)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.04 ppm (s, 3H, H-18); 2.20 (s, 3H, H-21); 5.72 (s broad, 3H, H-4); 6.03 (s, 2H, H-17¹ and H-17²)

Example 5**21-Hydroxy-14,17-etheno-19-norpregn-4-ene-3,20-dione**

a) 3,3;20,20-Bis[2,2-dimethyl-1,3-propanediylbis(oxy)]-14,17-etheno-19-norpregn-5(10)-ene

2.08 g of 2,2-dimethylpropane-1,3-diol, 2.7 ml of trimethyl orthoformate and 190 mg of p-toluenesulfonic acid are added to a solution of 3.2 g of the compound, described under 1e), in 30 ml of toluene while being stirred. After 2 hours, it is mixed with 5 ml of triethylamine, diluted with ethyl acetate, washed five times with water and once with concentrated sodium chloride solution, dried on sodium sulfate, filtered off and concentrated by evaporation. The residue is chromatographed on silica gel with a mixture of ethyl acetate and hexane. 3.85 g of 5a) is obtained as a foam.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.72, 0.88, 0.94, 1.07 and 1.19 ppm (5s, 15H, ketal-CH₃ and H-18); 1.43 (s, 3H, H-21); 3.17-3.78 (m, 8H, ketal-OCH₂); 5.88 and 5.95 (2d, J=6Hz, 1H, H-17¹ and H-17² each)

b) 3,3-[2,2-Dimethyl-1,3-propanediylbis(oxy)]-14,17-etheno-19-norpregn-5(10)-en-20-one

A solution of 3.85 g of the compound, described under 5a), in 50 ml of dichloromethane is mixed with 11 g of silica gel (0.063-0.2 mm) and 1.1 ml of concentrated aqueous oxalic acid solution and stirred intensively for 30 minutes. 100 ml of 1N sodium hydroxide solution and 100 ml of dichloromethane are added, stirred for five minutes, allowed to settle, filtered, the

residue is washed with dichloromethane, the combined organic phases are washed with concentrated sodium chloride solution, dried on sodium sulfate, filtered and concentrated by evaporation. The residue is chromatographed on silica gel with a mixture of ethyl acetate and hexane. 1.93 g of 5b) is obtained as a foam.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.85 and 0.88 ppm (2s, 6H, ketal- CH_3); 1.08 (s, 3H, H-18); 2.18 (s, 3H, H-21); 3.42-3.70 (m, 4H, ketal- OCH_2); 5.98 and 6.07 (2d, $J=6\text{Hz}$, 1H, H-17¹ and H-17² each)

c) 3,3-[2,2-Dimethyl-1,3-propanediylbis(oxy)]-21-iod-14,17-etheno-19-norpregn-5(10)-en-20-one

3.9 ml of a 1.6 molar solution of n-butyllithium in hexane is added in drops to a solution of 1.9 ml of N-cyclohexyl isopropylamine in 10 ml of tetrahydrofuran at -40°C . After 15 minutes of stirring, a solution of 1.93 g of the substance, described under 5b), in 15 ml of tetrahydrofuran is added in drops. After 30 minutes of stirring at -30°C , the solution is cooled to -50°C , and then pumped via a teflon hose to a solution of 1.37 g of iodine in 10 ml of tetrahydrofuran that is cooled to -50°C . The reaction mixture is heated to room temperature within 2 hours, then poured onto concentrated ammonium chloride solution and extracted with ethyl acetate. The organic phase is washed with concentrated sodium thiosulfate solution and concentrated sodium bicarbonate solution, dried on sodium sulfate and concentrated by evaporation. 2.6 g of 5c) is obtained as a light

yellow resin, which is reacted in the next step without further purification.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.88 ppm (s, 6H, ketal- CH_3); 1.08 (s, 3H, H-18); 3.42-3.70 (m, 4H, ketal- OCH_2); 3.90 and 3.99 (2d, $J=12\text{Hz}$, 1H, H-21 each); 6.07-6.18 (m, 2H, H-17¹ and H-17²)

d) 21-(Acetyloxy)-3,3-[2,2-dimethyl-1,3-propanediylbis(oxy)]-14,17-etheno-19-norpregn-5(10)-en-20-one

A solution of 2.6 g of the substance, described under 5c), in 10 ml of dimethylformamide is mixed with 4.9 g of potassium acetate, stirred for 80 minutes at 80°C , poured onto water after cooling and extracted with ethyl acetate. The organic phase is washed with concentrated sodium chloride solution, dried on sodium sulfate and concentrated by evaporation. 1.99 g of 5d) is obtained as a colorless resin, which is reacted in the next step without further purification.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.88 ppm (s, 6H, ketal- CH_3); 1.08 (s, 3H, H-18); 2.17 (s, 3H, acetyloxy- CH_3); 3.42-3.72 (m, 4H, ketal- OCH_2); 4.67 and 4.85 (2d, $J=15\text{Hz}$, 1H, H-21 each); 5.99 and 6.12 (2d, $J=6\text{Hz}$, 1H, H-17¹ and H-17² each)

e) 21-(Acetyloxy)-14,17-etheno-19-norpregn-5-(10)-ene-3,20-dione

A solution of 1.99 g of the substance, described under 5d), in 10 ml of tetrahydrofuran is mixed with 100 ml of 70% acetic acid and stirred for 60 minutes at room temperature and then for 60 minutes at 40°C . The reaction mixture is poured onto water,

neutralized with sodium hydroxide solution and extracted three times with ethyl acetate. The combined organic phases are washed with concentrated sodium chloride solution, dried on sodium sulfate and concentrated by evaporation. The residue is chromatographed on silica gel with a mixture of ethyl acetate and hexane. 1.15 g of 5e) is obtained.

Flash point: 126-128°C $[\alpha]_D^{20} = +199.6^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0.500$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.90$ ppm (s, 3H, H-18); 2.18 (s, 3H, acetyloxy- CH_3); 4.67 and 4.84 (2d, $J=16\text{Hz}$, 1H, H-21 each); 6.02 and 6.14 (2d, $J=6\text{Hz}$, 1H, H-17¹ and H-17² each)

f) 21-(Acetyloxy)-14,17-etheno-19-norpregn-4-ene-3,20-dione

A solution of 500 mg of the substance, described under 5e), in 25 ml of acetone is mixed with 1 ml of 4N hydrochloric acid, stirred for 30 minutes at room temperature and then evaporated to dryness. 500 mg of 5f) is obtained as a foam, which is reacted in the next step without further purification.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.93$ ppm (s, 3H, H-18); 2.18 (s, 3H, acetyloxy- CH_3); 4.68 and 4.83 (2d, $J=16\text{Hz}$, 1H, H-21 each); 5.86 (s broad, 1H, H-4); 6.02 and 6.10 (2d, $J=6\text{Hz}$, 1H, H-17¹ and H-17² each)

g) 21-Hydroxy-14,17-etheno-19-norpregn-4-ene-3,20-dione

A solution of 500 mg of the substance, described under 5f), in 15 ml of methanol is mixed with 1.8 ml of 10% aqueous potassium carbonate solution, stirred for 30 minutes at room temperature and then poured onto water. It is acidified with 1N

hydrochloric acid to pH 5, extracted three times with ethyl acetate, the combined organic phases are washed with concentrated sodium chloride solution, dried on sodium sulfate, filtered and concentrated by evaporation. The residue is chromatographed on silica gel with a mixture of ethyl acetate and hexane. 282 mg of 5g) is obtained.

Flash point: 160-163°C $[\alpha]_D^{20} = +162.3^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0.510$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.95$ ppm (s, 3H, H-18); 3.32 (t, $J=5\text{Hz}$, 1H, OH); 4.23 and 4.42 (2dd, $J=16\text{Hz}$ and 5Hz , 1H, H-21 each); (5.87 (s broad, 1H, H-4); 5.87 and 6.10 (2d, $J=6\text{Hz}$, 1H, H-17¹ and H-17² each)

Example 6

21-Hydroxy-14,17-etheno-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione

a) 21-(Acetyloxy)-14,17-etheno-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione

540 mg of the substance that is described under 5c) is reacted according to the method that is described in Example 4b). 292 mg of 6a) is obtained.

Flash point: 182-184°C $[\alpha]_D^{20} = -106.6^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0.495$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.04$ ppm (s, 3H, H-18); 2.19 (s, 3H, acetyloxy- CH_3); 4.69 and 4.83 (2d, $J=16\text{Hz}$, 1H, H-21 each); 5.72 (s broad, 1H, H-4); 6.02 and 6.10 (2d, $J=6\text{Hz}$, 1H, H-17¹ and H-17² each)

b) 21-Hydroxy-14,17-etheno-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione
270 mg of the substance that is described under 6a) is
reacted according to the method that is described in Example 5g).
159 mg of 6b) is obtained.

Flash point: 143-146°C $[\alpha]_D^{20} = -171.4^\circ$ (CHCl₃, c = 0.505)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.04 ppm (s, 3H, H-18); 3.33 (s
broad, 1H, OH); 4.24 and 4.43 (2d broad, J=16Hz, 1H, H-21 each); 5.72
(s broad, 1H, H-4); 5.95 and 6.10 (2d, J=6Hz, 1H, H-17¹ and H-17²
each)

Example 7

21-Methyl-14,17-etheno-19-norpregn-4-ene-3,20-dione

a) 3-Methoxy-21-methyl-14,17-etheno-19-norpregna-1,3,5(10)-
trien-20-one

6.6 ml of a 1.6 molar solution of n-butyllithium in hexane
is added in drops to a solution of 1.5 ml of diisopropylamine in
15 ml of tetrahydrofuran at -20°C, then stirred for 30 more
minutes at 0°C, then a solution of 2.4 g of the substance that is
described under 1b) and 0.78 ml of 1,3-dimethylimidazolin-2-one
in 46 ml of tetrahydrofuran are added in drops at -30°C and
allowed to stir for 30 more minutes at -30°C. Then, 0.66 ml of
methyl iodide is added in drops and allowed to heat to 0°C. The
reaction mixture is stirred into concentrated ammonium chloride
solution, diluted with water, extracted three times with ethyl
acetate, the combined organic phases are washed with concentrated
sodium chloride solution, dried on sodium sulfate, filtered and

concentrated by evaporation. The residue is crystallized from diisopropyl ether. 2.12 g of 7a) is obtained.

Flash point: 94°C $[\alpha]_D^{20} = +170.8^\circ$ (CHCl₃, c = 0.505)

¹H-NMR (CDCl₃): d = 0.89 ppm (s, 3H, H-18); 1.08 (t, J=7.5Hz, 3H, H-22); 3.79 (s, 3H, 3-OCH₃); 6.05 and 6.12 (2d, J=6Hz, 1H, H-17¹ and H-17² each); 6.64 (d, J=3Hz, 1H, H-4); 6.72 (dd, J=9, 3Hz, 1H, H-2); 7.22 (d, J=9Hz, 1H, H-1)

b) 21-Methyl-14,17-etheno-19-norpregn-4-en-20-ol-3-one

1.9 g of the substance that is described under 7a) is reacted according to the method that is described in Example 1d). The crude product is chromatographed on silica gel with a mixture of ethyl acetate and hexane. 750 mg of intermediate product is obtained, which is reacted according to the method that is described in Example 1e). After chromatography on silica gel with a mixture of ethyl acetate and hexane, 317 mg of 7b) is obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): d = 0.89 (0.92) ppm (s, 3H, H-18); 1.05 (1.03) (t, J=7.5Hz, 3H, H-22); 3.70 (dd, J=8 and 3Hz, 1H, H-20); 5.83 (5.85) (s broad, 1H, H-4); 5.89 and 5.94 (5.96 and 6.02) (2d, J=6Hz, 1H, H-17¹ and H-17² each)

(Signals from the 2nd diastereomer in parentheses)

c) 21-Methyl-14,17-etheno-19-norpregn-4-ene-3,20-dione

A solution of 300 mg of the compound, described under 7b), in 40 ml of dichloromethane is added to a suspension of 1.67 g of pyridinium dichromate in 15 ml of dimethylformamide while being

stirred. The mixture is stirred for one hour at room temperature, then mixed with 50 ml of ethyl acetate, stirred for another hour and then filtered. The filtrate is washed five times with water and then with concentrated sodium chloride solution, dried on sodium sulfate, filtered off and concentrated by evaporation. The residue is purified by means of HPLC. 100 mg of 7c) is obtained.

Flash point: 140-149°C $[\alpha]_D^{20} = +147.0^\circ$ (CHCl₃; c = 0.510)

¹H-NMR (CDCl₃): d = 0.90 ppm (s, 3H, H-18); 1.06 (t, J=7.5Hz, 3H, H-22); 5.86 (s broad, 1H, H-4); 6.02 (s, 2H, H-17¹ and H-17²)

Example 8

21-Methyl-14,17-etheno-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione

a) 20,20-[1,2-Ethanediyibis(oxy)]-3-methoxy-31-methyl-14,17-etheno-19-norpregna-1,3,5(10)-triene

62 ml of ethylene glycol, 52 ml of trimethyl orthoformate and 1.0 g of p-toluenesulfonic acid are added to a solution of 21.3 g of the compound, described under 7a), in 250 ml of toluene at room temperature. It is heated to 60°C for 8 hours. After cooling, 15 ml of triethylamine and 250 ml of ethyl acetate are added, and the mixture is washed three times with concentrated sodium bicarbonate solution. The organic phase is dried on potassium carbonate, filtered off and concentrated by evaporation. 27 g of 8a) is obtained, which is reacted in the next step without further purification.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.94 ppm (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H, H-22); 0.96 (s, 3H, H-18); 3.78 (s, 3H, 3- OCH_3); 3.95-4.18 (m, 4H, 20- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O-}$); 5.98 (s, 2H, H-17¹ and H-17²); 6.64 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H, H-4); 6.72 (dd, $J=9$, 3Hz, 1H, H-2); 7.21 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H, H-1)

b) 20,20-[1,2-Ethanediylobis(oxy)]-3-methoxy-21-methyl-14,17-etheno-19-norpregna-2,5(10)-diene

27 g of the substance, described under 8a), is reacted according to the method that is described in Example 1d). 18.9 g of 8b) is obtained.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.93 ppm (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H, H-22); 0.95 (s, 3H, H-18); 3.56 (s, 3H, 3- OCH_3); 3.93-4.10 (m, 4H, 20- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O-}$); 4.62-4.67 (m, 1H, H-2); 5.92 (s, 2H, H-17¹ and H-17²)

c) 20,20-[1,2-Ethanediylobis(oxy)]-21-methyl-14,17-etheno-19-norpregn-5(10)-en-3-one

A solution of 18.2 g of the substance, described under 8b), in 700 ml of tetrahydrofuran is mixed while being stirred with 250 ml of concentrated ammonium chloride solution and 18 ml of concentrated oxalic acid solution, and it is stirred for 6 hours. Then, it is diluted with water and extracted three times with ethyl acetate. The combined organic phases are washed with concentrated sodium chloride solution, dried on sodium sulfate, filtered off and concentrated by evaporation. The residue is chromatographed on silica gel with a mixture of ethyl acetate and hexane. 11.0 g of 8c) is obtained as a foam.

$[\alpha]_D^{20} = +169.6^\circ$ (CHCl_3 ; $c = 0.510$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.92$ ppm (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H, H-22); 0.97 (s, 3H, H-18); 2.72 and 2.82 (2d broad, $J=20\text{Hz}$, 1H, H-4 each); 3.95-4.12 (m, 4H, 20- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O-}$); 5.87-5.98 (m, 2H, H-17¹ and H-17²)

d) **21-Methyl-14,17-etheno-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione**

11 g of the substance that is described under 8c) is reacted according to the method that is described in Example 4b). 3.75 g of 8d) is obtained.

Flash point: 145-146°C $[\alpha]_D^{20} = -180.1^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0.510$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.03$ ppm (s, 3H, H-18); 1.08 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H, H-22); 5.72 (s broad, 3H, H-4); 6.03 (s, 2H, H-17¹ and H-17²)

Example 9

21-Methyl-14,17-etheno-19-norpregna-4,9,11-triene-3,20-dione

a) **3,3-[2,2-Dimethyl-1,3-propanediylbis(oxy)]-21-methyl-14,17-etheno-19-norpregna-5(10),9(11)-dien-20-one**

2.87 g of 2,2-dimethylpropane-1,3-diol, 1.4 ml of trimethyl orthoformate and 100 mg of p-toluenesulfonic acid are added to a solution of 3.5 g of the compound, described under 8d), in 30 ml of dichloromethane while being stirred. After 3 hours, it is diluted with dichloromethane, washed with water and with concentrated sodium chloride solution, dried on sodium sulfate, filtered off and concentrated by evaporation. The residue is chromatographed on silica gel with a mixture of ethyl acetate and hexane. 3.84 g of 9a) is obtained as a foam.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.82 and 0.89 ppm (2s, 6H, ketal- CH_3); 1.09 (s, 3H, H-18); 1.09 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H, H-22); 3.42-3.52 (m, 2H, ketal- OCH_2); 3.57-3.68 (m, 2H, ketal- OCH_2); 5.45-5.53 (m, 1H, H-11); 6.03 and 6.12 (2d, $J=6\text{Hz}$, 1H, H-17¹ and H-17² each)

b) 21-Methyl-14,17-etheno-19-norpregna-5(10),9(11)-diene-3,20-dione

500 mg of the compound that is described under 9a) is dissolved by ultrasound in 25 ml of 70% acetic acid and 5 ml of tetrahydrofuran and then stirred at room temperature for 4 hours. Then, it is neutralized while being stirred with concentrated sodium bicarbonate solution. It is extracted three times with ethyl acetate, the combined organic phases are washed with concentrated sodium chloride solution, dried on sodium sulfate, filtered off and concentrated by evaporation. 480 mg of 9b) is obtained, which is reacted in the next step without further purification.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.87 ppm (s, 3H, H-18); 1.08 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H, H-22); 2.91 (s broad, 2H, H-4); 5.53-5.60 (m, 1H, H-11); 6.07 and 6.13 (2d, $J=6\text{Hz}$, 1H, H-17¹ and H-17² each)

c) 21-Methyl-14,17-etheno-19-norpregna-4,9,11-triene-3,20-dione

480 mg of the compound that is described under 9b) is dissolved in 40 ml of dichloromethane and mixed with 600 mg of 2,3-dichloro-5,6-dicyano-p-benzoquinone. It is stirred for 4 hours at room temperature, filtered, the filtrate is washed with concentrated sodium bicarbonate solution, concentrated sodium

thiosulfate solution and again with concentrated sodium bicarbonate solution, dried on sodium sulfate, filtered off and concentrated by evaporation. The residue is chromatographed on silica gel with a mixture of ethyl acetate and cyclohexane. 206 mg of 9c) is obtained.

Flash point: 117-119°C $[\alpha]_D^{20} = -278.8^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0.500$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.97$ ppm (s, 3H, H-18); 1.11 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H, H-22); 5.80 (s broad, 3H, H-4); 5.99 and 6.08 (2d, $J=6\text{Hz}$, 1H, H-17¹ and H-17² each); 6.04 (d, $J=12\text{Hz}$; 1H, H-11); 6.44 (d, $J=12\text{Hz}$; 1H, H-12)

Example 10

17¹-Methyl-14,17-etheno-19-norpregn-4-ene-3,20-dione

a) 3-Methoxy-16-methyl-19-norpregn-1,3,5(10),14,16-pentaen-20-one

A suspension of 15.2 g of copper(I) iodide in 50 ml of diethyl ether is mixed at 0°C drop by drop with 90 ml of a 1.6 molar solution of methyllithium in diethyl ether. After 30 minutes of stirring, 12 ml of triethylamine and then 11 ml of trimethylchlorosilane are added drop by drop at -70°C. Then, a solution of 15 g of the compound, described under 1a), in 220 ml of tetrahydrofuran is added in drops. It is allowed to stir for 2 more hours at -70°C, then 100 ml of concentrated ammonium chloride solution is added, it is allowed to heat to room temperature, shaken with 400 ml of ethyl acetate, solid components are filtered off, and the aqueous phase is extracted again with ethyl acetate. The combined organic phases are washed

four times with semiconcentrated ammonium chloride solution, dried on sodium sulfate, filtered off and concentrated by evaporation. The residue is dissolved by ultrasound in 500 ml of acetonitrile. 10.9 g of palladium(II) acetate is added to the solution and heated to 80°C for 20 hours. After cooling, 400 ml of ethyl acetate is added, suctioned off on Celite and concentrated by evaporation. The residue is chromatographed on silica gel with a mixture of ethyl acetate and n-hexane. 5.03 g of 10a) is obtained.

Flash point: 166-167°C $[\alpha]_D^{20} = +459.2^\circ$ (CHCl₃, c = 0.505)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.22 ppm (s, 3H, H-18); 2.37 and 2.40 (2s, 6H, 16-CH₃ and H-21); 3.80 (s, 3H, 3-OCH₃); 5.92 (d, J=2Hz, 1H, H-15); 6.68 (d, J=3Hz, 1H, H-4); 6.75 (dd, J=9, 3Hz, 1H, H-2); 7.25 (d, J=9Hz, 1H, H-1)

b) 3-Methoxy-17¹-methyl-14,17-etheno-19-norpregna-1,3,5(10)trien-20-one

5.0 g of the compound that is described under 10a) is reacted according to the method that is described in Example 1b). 3.38 g of 10b) is obtained as a foam.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.85 ppm (s, 3H, H-18); 1.74 (s broad, 17¹-CH₃); 2.20 (s, 3H, H-21); 3.79 (s, 3H, 3-OCH₃); 5.67 (s broad, H-17²); 6.66 (d, J=3Hz, 1H, H-4); 6.73 (dd, J=9, 3Hz, 1H, H-2); 7.22 (d, J=9Hz, 1H, H-1)

c) **17¹-Methyl-14,17-etheno-19-norpregn-4-ene-3,20-dione**

500 mg of the compound that is described under 10b) is reacted according to the methods that are described in Examples 1c), 1d) and 1e). 344 mg of 10c) is obtained.

Flash point: 137°C $[\alpha]_D^{20} = +109.6^\circ$ (CHCl₃, c = 0.500)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.86 ppm (s, 3H, H-18); 1.70 (s broad, 17¹-CH₃); 2.16 (s, 3H, H-21); 5.58 (s broad, 1H, H-17²); 5.84 (s broad, 1H, H-4)

Example 11

17¹-Methyl-14,17-etheno-19-norpregna-4,6-diene-3,20-dione

250 mg of the compound that is described under 10c) is reacted according to the methods that are described in Examples 2a) and 2b). 102 mg of 11) is obtained.

Flash point: 132-136°C

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.89 ppm (s, 3H, H-18); 1.69 (s broad, 17¹-CH₃); 2.17 (s, 3H, H-21); 5.47 (s broad, 1H, H-17²); 5.80 (s broad, 1H, H-4); 6.17-6.30 (m, 2H, H-6 and H-7)

Example 12

(17¹R)-17¹-Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-ene-3,20-dione

a) **3-Methoxy-17¹-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-one**

2.75 g of the compound that is described under 10b) is dissolved in a shaking apparatus in 125 ml of tetrahydrofuran. 765 mg of palladium on activated carbon (10%) is added, the apparatus is placed under hydrogen and shaken until the hydrogen

absorption has ended. After the solution is filtered on Celite, it is concentrated by evaporation in a vacuum. 2.9 g of 12a) is obtained as a foam.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.88 (0.92) ppm (s, 3H, H-18); 0.99 (1.10) (d, $J=7.5\text{Hz}$, 3H, 17^1-CH_3); 2.08 (2.11) (s, 3H, H-21); 3.78 (s, 3H, 3- OCH_3); 6.62 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H, H-4); 6.73 (dd, $J=9, 3\text{Hz}$, 1H, H-2); 7.22 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H, H-1)

(Signals from the 2nd diastereomer in parentheses)

b) (17¹R)-17¹-Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-5(10)-ene-3,20-dione

2.9 g of the compound that is described under 12a) is reacted according to the methods that are described in Examples 1c), 1d) and 8c). 209 mg of 12b), 310 mg of the two C-17¹ epimers of 20,20-[1,2-ethanediylbis(oxy)]-17¹-methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3-one in a mixture with (17'S)-17'-methyl-14,17-ethano-19-norpregn-5(10)-ene-3,20-dione as well as 1.36 g of the two C-17¹ epimers of 20,20-[1,2-ethanediylbis(oxy)]-17¹-methyl-14,17-ethano-19-norpregn-5(10)-en-3-one are obtained.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.90 ppm (s, 3H, H-18); 1.07 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 3H, 17^1-CH_3); 2.06 (s, 3H, H-21)

c) (17¹R)-17¹-Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-ene-3,20-dione

190 mg of 12b) is reacted according to the method that is described in Example 1e). 105 mg of 12c) is obtained.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.95$ ppm (s, 3H, H-18); 1.05 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 3H, 17^1-CH_3); 2.07 (s, 3H, H-21); 5.81 (s broad, 1H, H-4)

Example 13

(17¹S)-17¹-Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-ene-3,20-dione

300 mg of the mixture, described under 12b), of the two C-17¹ epimers of 20,20-[1,2-ethanediylbis(oxy)]-17¹-methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3-one and (17¹S)-17¹-methyl-14,17-ethano-19-norpregn-5(10)-ene-3,20-dione, is reacted according to the method that is described in Example 1e). 77 mg of 12c) and 122 mg of 13) are obtained.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.68$ ppm (dd, $J=6\text{Hz}$ and 13Hz , 1H, H-17²); 0.92 (s, 3H, H-18); 0.96 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 3H, 17^1-CH_3); 2.08 (s, 3H, H-21); 5.82 (s broad, 1H, H-4)

Examples 14 and 15

14: (17¹R)-17¹-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione

15: (17¹S)-17¹-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione

1.30 g of the mixture, described under 12b), of the two C-17¹ epimers of 20,20-[1,2-ethanediylbis(oxy)]-17¹-methyl-14,17-ethano-19-norpregn-5(10)-en-3-one is reacted according to the methods that are described in Examples 4b) and 1e). 200 mg of 14) and 120 mg of 15) are obtained.

14):

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.04 ppm (s, 3H, H-18); 1.06 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 3H, 17^1-CH_3); 2.07 (s, 3H, H-21); 5.65 (s broad, 1H, H-4)

15):

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.76 ppm (dd, $J=5\text{Hz}$ and 12Hz , 1H, H- 17^2); 0.95 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 3H, 17^1-CH_3); 1.01 (s, 3H, H-18); 2.09 (s, 3H, H-21); 5.66 (s broad, 1H, H-4)

Example 16

14,17-Ethano-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione

a) 3-Methoxy-16 α -phenylsulfonyl-14,17-etheno-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-one

A mixture of 14.7 g of the substance that is described under 1a) and 24.0 g of phenyl vinyl sulfone is heated to 155°C in 100 ml of benzene for 10 days. After cooling, the reaction mixture is concentrated by evaporation, and the residue is chromatographed on silica gel first with dichloromethane and then with a mixture of ethyl acetate and hexane. 14.9 g of 16a) is obtained.

Flash point: $178\text{-}179^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.84 ppm (s, 3H, H-18); 2.30 (s, 3H, H-21); 3.77 (s, 3H, 3- OCH_3); 4.58 (dd, $J=8, 4\text{Hz}$, 1H, H-16); 6.48 and 6.50 (2d, $J=5\text{Hz}$, 1H, H- 17^1 and H- 17^2 each); 6.64 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H, H-4); 6.72 (dd, $J=9, 3\text{Hz}$, 1H, H-2); 7.18 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H, H-1); 7.52-7.87 (m, 5H, $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$)

b) 3-Methoxy-14,17-ethano-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-ol

120 g of water-moistened Raney nickel is washed several times with ethanol and ultimately suspended in 900 ml of ethanol. 6.95 g of the substance that is described under 16a) is added to this suspension and refluxed for 16 hours. After cooling, it is decanted from Raney nickel, rewashed several times with ethanol and concentrated by evaporation. The residue is chromatographed on silica gel with a mixture of ethyl acetate and cyclohexane. 1.40 g of 3-methoxy-14,17-ethano-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-one with a flash point of 140-142°C and 2.70 g of 16b) are obtained.

Flash point: 90-100°C

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.88 and 0.92 ppm (2s, 3H, H-18); 1.12 and 1.18 (2d, J=6Hz, 3H, H-21); 3.78 (s, 3H, 3-OCH₃); 3.95 (q, J=6Hz, 1H, H-20); 6.63 (d, J=3Hz, 1H, H-4); 6.72 (dd, J=9, 3Hz, 1H, H-2); 7.21 (d, J=9Hz, 1H, H-1)

c) 3-Methoxy-14,17-ethano-19-norpregna-2,5(10)-dien-20-ol

5.50 g of the compound that is described under 16b) is reacted according to the method that is described in Example 1d). 5.50 g of 16c) is obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.87 and 0.90 ppm (2s, 3H, H-18); 1.10 and 1.16 (2d, J=6Hz, 3H, H-21); 3.55 (s, 3H, 3-OCH₃); 3.87-3.98 (m, 1H, H-20); 4.65 (m, 1H, H-2)

d) 14,17-Ethano-19-norpregn-5(10)-en-20-ol-3-one

1.70 g of the compound that is described under 16c) is reacted according to the method that is described in Example 4a). 0.80 g of 16d) is obtained.

Flash point: 103-117°C

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.87 and 0.90 ppm (2s, 3H, H-18); 1.11 and 1.16 (2d, J=6Hz, 3H, H-21); 2.69 and 2.78 (2d, J=20Hz, 1H, H-4 each); 3.85-3.98 (m, 1H, H-20)

e) 14,17-Ethano-19-norpregna-4,9-dien-20-ol-3-one

A solution of 0.80 g of the compound, described under 16d), in 10 ml of pyridine is added in drops to a solution of 0.16 ml of bromine in 10 ml of pyridine while being cooled with ice and while being stirred. After 3 hours, the reaction mixture is poured into 2N hydrochloric acid and adjusted to a pH of between 4 and 5. It is extracted with ethyl acetate. The organic phase is washed with water and concentrated sodium chloride solution, dried on sodium sulfate, filtered off and concentrated by evaporation. The residue is chromatographed on silica gel with a mixture of ethyl acetate and hexane. 0.22 g of 16e) is obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.01 and 1.07 ppm (2s, 3H, H-18); 1.12 and 1.15 (2d, J=6Hz, 3H, H-21); 3.88-4.00 (m, 1H, H-20); 5.67 (s broad, 1H, H-4)

f) 14,17-Ethano-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione

360 mg of pyridinium chlorochromate is added to a solution of 220 mg of the compound, described under 16e), in 20 ml of

dichloromethane. The mixture is stirred for 2 hours at room temperature and then filtered. The filtrate is concentrated by evaporation and chromatographed on silica gel with a mixture of ethyl acetate and hexane. 130 mg of 16f) is obtained as a foam.

$$[\alpha]_D^{20} = -255.3^\circ \text{ (CHCl}_3, c = 0.600)$$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.04 ppm (s, 3H, H-18); 2.12 (s, 3H, H-21); 5.67 (s broad, 3H, H-4)

Example 17

14,17-Ethano-19-norpregna-4,6-diene-3,20-dione

a) 14,17-Ethano-19-norpregn-4-ene-3,20-dione

5.50 g of the compound that is described under 16c) is reacted according to the methods that are indicated in Examples 1e) and 16f). 2.80 g of 17a) is obtained.

Flash point: 140-145°C $[\alpha]_D^{20} = +67.6^\circ$ (CHCl_3 ; $c = 0.550$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.94 ppm (s, 3H, H-18); 2.10 (s, 3H, H-21); 5.83 (s broad, 1H, H-4)

b) 14,17-Ethano-19-norpregna-4,6-diene-3,20-dione

326 mg of the compound that is described under 17a) is reacted according to the methods that are indicated in Examples 2a) and 2b). 160 mg of 17c) is obtained.

Flash point: 126-132°C $[\alpha]_D^{20} = +31.8^\circ$ (CHCl_3 ; $c = 0.575$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.96 ppm (s, 3H, H-18); 2.11 (s, 3H, H-21); 5.78 (s broad, 1H, H-4); 6.14-6.23 (m, 2H, H-6 and H-7)

Example 18**21-Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-ene-3,20-dione**

a) 3-Methoxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-one

133 g of the compound that is described under 1b) is dissolved in a shaking apparatus in 2 l of ethyl acetate. 13 g of palladium on activated carbon (10%) is added, the apparatus is placed under hydrogen and shaken until the hydrogen absorption has ended. After the solution is filtered on Celite, it is concentrated by evaporation. After crystallization from ethyl acetate, 129 g of 18a) is obtained.

Flash point: 146-147°C $[\alpha]_D^{20} = +66.7^\circ$ (CHCl₃; c = 0.490)

¹H-NMR (CDCl₃): d = 0.90 ppm (s, 3H, H-18); 2.23 (s, 3H, H-21); 3.78 (s, 3H, 3-OCH₃); 6.63 (d, J=3Hz, 1H, H-4); 6.73 (dd, J=9, 3Hz, 1H, H-2); 7.22 (d, J=9Hz, 1H, H-1)

b) 3-Methoxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-one

5.00 g of the compound that is described under 18a) is reacted according to the method that is indicated in Example 7a). 4.4 g of 18b) is obtained as a foam.

$[\alpha]_D^{20} = +71.3^\circ$ (CHCl₃; c = 0.545)

¹H-NMR (CDCl₃): d = 0.89 ppm (s, 3H, H-18); 1.03 (t, J=7Hz, 3H, H-22); 2.40-2.50 (m, 2H, H-21); 3.78 (s, 3H, 3-OCH₃); 6.63 (d, J=3Hz, 1H, H-4); 6.72 (dd, J=9, 3Hz, 1H, H-2); 7.22 (d, J=9Hz, 1H, H-1)

c) 3-Methoxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-2,5(10)-dien-20-ol

2.70 g of the compound that is described under 18b) is reacted according to the method that is indicated in Example 1d). 1.75 g of 18c) is obtained.

Flash point: 137-143°C

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.86 ppm (s, 3H, H-18); 0.98 (t, J=7Hz, 3H, H-22); 3.55 (s, 3H, 3-OCH₃); 4.66 (s broad, 1H, H-2)

d) 21-Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-20-ol-3-one

356 mg of the compound that is described under 18c) is reacted according to the method that is indicated in Example 1e). 300 mg of 18d) is obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.91 ppm (s, 3H, H-18); 0.98 (t, J=7Hz, 3H, H-22); 3.55-3.63 (m, 1H, H-20); 5.81 (s broad, 1H, H-4)

e) 21-Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-ene-3,20-dione

300 mg of the compound that is described under 18d) is reacted according to the method that is indicated in Example 14f). 200 mg of 18e) is obtained.

Flash point: 123-128°C [α]_D²⁰ = +63.8° (CHCl₃; c = 0.525)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.93 ppm (s, 3H, H-18); 1.00 (t, J=7Hz, 3H, H-22); 5.82 (s broad, 1H, H-4)

Example 19**21-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione**

770 mg of the compound that is described under 18c) is reacted according to the methods that are indicated in Examples 4a), 4b) and 16f). 170 mg of 19) is obtained.

Flash point: 130°C $[\alpha]_D^{20} = -251.2^\circ$ (CHCl₃; c = 0.470)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.02 ppm (t, J=7Hz, 3H, H-22); 1.05 (s, 3H, H-18); 5.68 (s broad, 1H, H-4)

Example 20**21-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-diene-3,20-dione**

370 mg of the compound that is described under 18d) is reacted according to the methods that are indicated in Examples 2a), 2b) and 16f). 120 mg of 20) is obtained.

Flash point: 155-158°C $[\alpha]_D^{20} = +20.0^\circ$ (CHCl₃; c = 0.490)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.96 ppm (s, 3H, H-18); 1.02 (t, J=7Hz, 3H, H-22); 5.78 (s broad, 1H, H-4); 6.15-6.23 (m, 2H, H-6 and H-7)

Example 21**21,21-Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione**

a) 3,3-[2,2-Dimethyl-1,3-propanediylbis(oxy)]-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-5(10),9(11)-dien-20-one

18.3 g of the compound that is described under 18c) is reacted according to the methods that are indicated in Examples 4a), 4b), 9a) and 7c). 1.0 g of 21a) is obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): d = 0.85 and 0.90 ppm (2s, 6H, ketal-CH₃); 1.03 (t, J=7Hz, 3H, H-22); 1.09 (s, 3H, H-18); 3.42-3.52 (m, 2H, ketal-OCH₂); 3.57-3.68 (m, 2H, ketal-OCH₂); 5.50-5.55 (m, 1H, H-11);

b) 21,21-Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione

210 mg of the compound that is described under 21a) is reacted according to the methods that are indicated in Examples 7a) and 1e). 108 mg of 21b) is obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): d = 1.01 ppm (d, J=6Hz, 6H, H-22, H-22'); 1.05 (s, 3H, H-18); 5.68 (s broad, 1H, H-4)

Example 22

6-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-diene-3,20-dione

a) 6-Methylene-14,17-ethano-19-norpregn-4-ene-3,20-dione

6.10 g of the compound that is described under 17a) is reacted according to the method that is described in Example 2a) to the corresponding dienol ether, which is taken up as a crude product in 60 ml of dimethylformamide and is mixed at 0°C with a solution of 5.2 ml of phosphorus oxychloride in 30 ml of dimethylformamide. After one hour, the reaction mixture is added in drops to concentrated sodium bicarbonate solution and extracted with ethyl acetate. The organic phase is washed with water and concentrated sodium chloride solution, dried on sodium sulfate, filtered off and concentrated by evaporation. 5.27 g of the 6-formyl compound is obtained as a crude product, which is dissolved in 14 ml of ethanol and 28 ml of dimethylformamide and

is mixed in portions with 0.66 g of sodium borohydride. After one hour, 7.5 ml of 2N sulfuric acid is added in drops. After 15 minutes, the reaction mixture is diluted with 120 ml of water, neutralized with concentrated sodium bicarbonate solution and extracted with ethyl acetate. The organic phase is washed with water and concentrated sodium chloride solution, dried on sodium sulfate, filtered off and concentrated by evaporation. 4.31 g of 22a) is obtained as a crude product.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.93 ppm (s, 3H, H-18); 2.12 (s, 3H, H-21); 4.94 and 5.18 (2s broad, 1H, 6=CH₂ each), 6.11 (s broad, 1H, H-4)

b) 6-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-diene-3,20-dione

1.05 g of palladium on carbon (5%) is refluxed in 50 ml of methanol for 30 minutes and then mixed with a solution of 2.15 g of the compound, described under 22a), in 90 ml of methanol and refluxed for 90 minutes. The catalyst is filtered off and after the concentration by evaporation, the residue is chromatographed on silica gel with a mixture of ethyl acetate and hexane. 88 mg of 22b) is obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.95 ppm (s, 3H, H-18); 1.83 (s broad, 1H, 6-CH₃); 2.12 (s, 3H, H-21); 5.93 and 5.99 (2s broad, 2H, H-4 and H-7)

Example 23

6α-Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-ene-3,20-dione

A solution of 2.15 g of the compound, described under 22a), in 30 ml of ethanol is mixed with 3 ml of cyclohexane and 0.25 g

of palladium on carbon (10%) and refluxed for 75 minutes. The catalyst is filtered off and after the concentration by evaporation, the residue is chromatographed on silica gel with a mixture of ethyl acetate and hexane. 140 mg of 23) is obtained.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.95 ppm (s, 3H, H-18); 1.12 (d, $J=7\text{Hz}$, 3H, 6- CH_3); 2.12 (s, 3H, H-21); 5.86 (s broad, 1H, H-4)

Example 24

21-Hydroxy-14,17-ethano-19-norpregn-4-ene-3,20-dione

4.9 g of the compound that is described under 17a) is reacted according to the methods that are indicated in Examples 9a), 5c), 5d), 1e) and 5g). 253 mg of 24) is obtained.

$[\alpha]_D^{20} = +65.9^\circ$ (CHCl_3 ; $c = 0.525$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.95 ppm (s, 3H, H-18); 3.35 (t, $J=5\text{Hz}$, 1H, 21-OH), 4.24 and 4.27 (2d, $J=5\text{Hz}$, 1H, H-21 each); 5.72 (s broad, 1H, H-4)

Example 25

21-Hydroxy-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione

805 mg of the compound that is described under 16f) is reacted according to the methods that are indicated in Examples 9a), 5c), 5d), 1e) and 5g). 110 mg of 25) is obtained.

$[\alpha]_D^{20} = -232.8^\circ$ (CHCl_3 ; $c = 0.500$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.04 ppm (s, 3H, H-18); 3.32 (t, $J=5\text{Hz}$, 1H, 21-OH); 4.23 and 4.27 (2d, $J=5\text{Hz}$, 1H, H-21 each); 5.68 (s broad, 1H, H-4)

Examples 26 and 27

26: (21R)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione

27: (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione

2.00 g of the compound that is described under 21a) is reacted according to the methods that are indicated in Examples 5c), 5d), 1e) and 5g). 640 mg of the 21-epimer mixture is obtained, which is separated by chromatography on silica gel with a mixture of ethyl acetate and hexane in 210 mg of 26) and 230 mg of 27).

26: $[\alpha]_D^{20} = -1.6^\circ$ (CHCl_3 ; $c = 0.495$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.03$ ppm (s, 3H, H-18); 1.32 (d, $J=6\text{Hz}$, 3H, H-22); 3.60 (d, $J=6\text{Hz}$, 1H, 21-OH); 4.37-4.46 (m, 1H, H-21); 5.68 (s broad, 1H, H-4)

27: $[\alpha]_D^{20} = -1.0^\circ$ (CHCl_3 ; $c = 0.475$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.07$ ppm (s, 3H, H-18); 1.29 (d, $J=6\text{Hz}$, 3H, H-22), 3.40 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H, 21-OH), 4.33-4.44 (m, 1H, H-21); 5.68 (s broad, 1H, H-4)

Example 28

16 α -Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-ene-3,20-dione

a) 3-Methoxy-20-oxo-14,17-etheno-19-norpregna-1,3,5(10)-triene-16 α -carboxylic acid methyl ester

19.4 g of the compound that is described in Example 1a), 37 ml of freshly distilled methyl acrylate and 200 mg of

hydroquinone are left in a closed tube for 7 days at 120°C. After cooling and distilling off all volatile components under reduced pressure, the residue is chromatographed on silica gel with a mixture of ethyl acetate and hexane. 21.0 g of 28a) is obtained.

Flash point: 145-146°C $[\alpha]_D^{20} = +216.4^\circ$ (CHCl₃; c = 0.505)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.96 ppm (s, 3H, H-18); 2.29 (s, 3H, H-21); 3.60 (s, 3H, CO₂CH₃); 3.78 (s, 3H, 3-OCH₃); 3.84 (dd, J=9.5 and 4.5Hz, H-16); 6.15 and 6.27 (2d, J=6Hz, 1H, H-17¹ and H-17² each); 6.64 (d, J=3Hz, 1H, H-4); 6.72 (dd, J=9 and 3Hz, 1H, H-2); 7.19 (d, J=9Hz, 1H, H-1)

b) 20,20-[1,2-Ethanediylobis(oxy)]-3-methoxy-14,17-etheno-19-norpregna-1,3,5(10)-triene-16α-carboxylic acid methyl ester

20.8 g of the compound that is described under 28a) is reacted according to the method that is indicated in Example 1c). 17.0 g of 28b) is obtained.

Flash point: 128-130°C $[\alpha]_D^{20} = +141.2^\circ$ (CHCl₃; c = 0.505)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.03 ppm (s, 3H, H-18); 1.32 (s, 3H, H-21); 3.38 (dd, J=9.5 and 4.5Hz, 1H, H-16); 3.60 (s, 3H, CO₂CH₃); 3.78 (s, 3H, 3-OCH₃); 3.82-4.18 (m, 4H, 20-OCH₂CH₂O-); 6.00 and 6.23 (2d, J=6Hz, 1H, H-17¹ and H-17² each); 6.63 (d, J=3Hz, 1H, H-4); 6.71 (dd, J=9 and 3Hz, 1H, H-2); 7.20 (d, J=9Hz, 1H, H-1)

c) 20,20-[1,2-Ethanediylobis(oxy)]-3-methoxy-14,17-etheno-19-norpregna-1,3,5(10)-triene-16 α -methanol

A solution of 8.2 g of the compound, described under 28b), in 150 ml of tetrahydrofuran is added in drops to a suspension of 2.84 g of lithium aluminum hydride in 100 ml of tetrahydrofuran that is cooled to 0°C. After 2 hours of stirring at room temperature, it is slowly mixed with 5 ml of water. After another 20 minutes, it is filtered off on Celite, rewashed with dichloromethane, dried on sodium sulfate and concentrated by evaporation. 7.1 g of 28c) is obtained. For analytical purposes, a sample of pentane is crystallized.

Flash point: 162-164°C $[\alpha]_D^{20} = +104.2^\circ$ (CHCl₃; c = 0.520)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.05 ppm (s, 3H, H-18); 1.48 (s, 3H, H-21); 3.18-3.44 (m, 2H, 16-CH₂OH); 3.77 (s, 3H, 3-OCH₃); 4.01-4.12 (m, 4H, 20-OCH₂CH₂O-); 5.95 and 6.04 (2d, J=6Hz, 1H, H-17¹ and H-17² each); 6.62 (d, J=3Hz, 1H, H-4); 6.72 (dd, J=9 and 3Hz, 1H, H-2); 7.21 (d, J=9Hz, 1H, H-1)

d) 20,20-[1,2-Ethanediylobis(oxy)]-3-methoxy-14,17-ethano-19-norpregna-1,3,5(10)-triene-16 α -methanol

7.8 g of the compound that is described under 28c) is reacted according to the method that is indicated in Example 16a). 7.4 g of 28d) is obtained.

Flash point: 190-193°C $[\alpha]_D^{20} = +5.5^\circ$ (CHCl₃; c = 0.505)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.05 ppm (s, 3H, H-18); 1.43 (s, 3H, H-21); 3.54 (m, 1H, 16-CH₂OH); 3.78 (s, 3H, 3-OCH₃); 3.69-4.10 (m, 5H,

20-OCH₂CH₂O- and 16-CH₂OH); 6.62 (d, J=3Hz, 1H, H-4); 6.70 (dd, J=9 and 3Hz, 1H, H-2); 7.21 (d, J=9Hz, 1H, H-1)

e) 16 α -(Bromomethyl)-20,20-[1,2-ethanediylbis(oxy)]-3-methoxy-14,17-ethano-19-norpregna-1,3,5(10)-triene

6.8 g of the compound that is described under 28d), 7.2 g of tetrabromomethane and 5.7 g of triphenylphosphine are stirred in 250 ml of dichloromethane for 16 hours at room temperature. After concentration by evaporation, it is chromatographed on silica gel with a mixture of ethyl acetate and hexane. 2.2 g of 28e) is obtained.

Flash point: 176-177°C $[\alpha]_D^{20} = -21.7^\circ$ (CHCl₃; c = 0.505)

¹H-NMR (CDCl₃): d = 1.02 ppm (s, 3H, H-18); 1.30 (s, 3H, H-21); 3.34 (dd, J=10 and 12Hz, 16-CH₂Br); 3.78 (s, 3H, 3-OCH₃); 3.82-4.06 (m, 5H, 20-OCH₂CH₂O- and 16-CH₂Br); 6.63 (d, J=3Hz, 1H, H-4); 6.71 (dd, J=9 and 3Hz, 1H, H-2); 7.20 (d, J=9Hz, 1H, H-1)

f) 20,20-[1,2-Ethanediylbis(oxy)]-3-methoxy-16 α -methyl-14,17-ethano-19-norpregna-2,5(10)-diene

1.78 g of the compound that is described under 28e) is reacted according to the method that is indicated in Example 1d). 1.1 g of 28f) is obtained.

Flash point: 174-178°C $[\alpha]_D^{20} = +41.4^\circ$ (CHCl₃; c = 0.50)

¹H-NMR (CDCl₃): d = 0.99 ppm (s, 3H, H-18); 1.06 (d, J=7Hz, 16-CH₃); 1.25 (s, 3H, H-21); 3.56 (s, 3H, 3-OCH₃); 3.78-4.01 (m, 4H, 20-OCH₂CH₂O-); 4.64 (m, 1H, H-2)

g) 16 α -Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-ene-3,20-dione

1.05 g of the compound that is described under 28f) is reacted according to the method that is indicated in Example 1e). 0.7 g of 28g) is obtained.

Flash point: 172-173°C $[\alpha]_D^{20} = +52.7^\circ$ (CHCl₃; c = 0.485)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.96 ppm (s, 3H, H-18); 0.96 (d, J=7Hz, 16-CH₃); 2.09 (s, 3H, H-21); 5.81 (t, J=1Hz, H-4)

Example 29

16 α -Ethyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-ene-3,20-dione

a) 20,20-[1,2-Ethanediylobis(oxy)]-3-methoxy-14,17-ethano-19-norpregna-1,3,5(10)-triene-16 α -carbaldehyde

2.7 g of the compound that is described under 28d) is reacted according to the method that is indicated in Example 7c). 2.4 g of 29a) is obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.02 ppm (s, 3H, H-18); 1.34 (s, 3H, H-21); 3.78 (s, 3H, 3-OCH₃); 3.82-4.16 (m, 4H, 20-OCH₂CH₂O-); 6.61 (d, J=3Hz, 1H, H-4); 6.72 (dd, J=9 and 3Hz, 1H, H-2); 7.20 (d, J=9Hz, 1H, H-1); 9.88 (d, J=2Hz, CHO)

b) 20,20-[1,2-Ethanediylobis(oxy)]-16 α -ethenyl-3-methoxy-14,17-ethano-19-norpregna-1,3,5(10)-triene

10.7 g of methyltriphenylphosphonium bromide is suspended in 70 ml of tetrahydrofuran and mixed at 0°C drop by drop with a total of 18 ml of a 1.6 molar solution of n-butyllithium in hexane. After 20 minutes of stirring at 0°C and 1 hour of stirring at room temperature, 2.6 g of the compound, described

under 29a), in 40 ml of tetrahydrofuran is added in drops. After 2 hours, solid components are filtered out, and it is concentrated by evaporation. The residue is dispersed between water and ethyl acetate, the organic phase is washed with concentrated aqueous sodium chloride solution, dried on sodium sulfate, filtered and concentrated by evaporation. After chromatography on silica gel with a mixture of ethyl acetate and hexane, 1.6 g of 29b) is obtained.

$$[\alpha]_D^{20} = +13.7^\circ \text{ (CHCl}_3; c = 0.510)$$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.03 ppm (s, 3H, H-18); 1.38 (s, 3H, H-21); 3.78 (s, 3H, 3-OCH₃); 3.84-4.03 (m, 4H, 20-OCH₂CH₂O-); 4.96-5.08 (m, 2H, vinyl-CH₂); 6.02-6.17 (m, 1H, vinyl-CH); 6.62 (d, J=3Hz, 1H, H-4); 6.71 (dd, J=9 and 3Hz, 1H, H-2); 7.21 (d, J=9Hz, 1H, H-1)

c) 20,20-[1,2-Ethanediylobis(oxy)]-16 α -ethyl-3-methoxy-14,17-ethano-19-norpregna-1,3,5(10)-triene

1.0 g of the compound that is described under 29b) is reacted according to the method that is indicated in Example 16a). 1.0 g of 29c) is obtained.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.91 ppm (t, J=7Hz, 3H, 16-ethyl-CH₃); 1.00 (s, 3H, H-18); 1.30 (s, 3H, H-21); 3.77 (s, 3H, 3-OCH₃); 3.70-4.02 (m, 4H, 20-OCH₂CH₂O-); 6.61 (d, J=3Hz, 1H, H-4); 6.71 (dd, J=9 and 3Hz, 1H, H-2); 7.21 (d, J=9Hz, 1H, H-1)

d) 20,20-[1,2-Ethanediylobis(oxy)]-16 α -ethyl-3-methoxy-14,17-ethano-19-norpregna-2,5(10)-diene

1.0 g of the compound that is described under 29c) is reacted according to the method that is indicated in Example 1d). 1.07 g of 29d) is obtained, which is further reacted as a crude product.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 3.54 ppm (s, 3H, 3-OCH₃); 3.75-4.01 (m, 4H, 20-OCH₂CH₂O-); 4.63 (m, 1H, H-2)

e) 16 α -Ethyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-ene-3,20-dione

0.97 g of the compound that is described under 29d) is reacted according to the method that is indicated in Example 1e). After chromatography on silica gel with a mixture of ethyl acetate and hexane, 0.56 g of 29e) is obtained, which is crystallized from diisopropyl ether.

Flash point: 145-147°C [α]_D²⁰ = +42.9° (CHCl_3 ; c = 0.515)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.96 ppm (t, J=7Hz, 3H, 16-ethyl-CH₃); 0.96 (s, 3H, H-18); 2.10 (s, 3H, H-21); 5.81 (t, J=1Hz, 1H, H-4)

Example 30

16 α -Ethenyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-ene-3,20-dione

a) 20,20-[1,2-Ethanediylobis(oxy)]-16 α -ethenyl-3-methoxy-14,17-ethano-19-norpregna-2,5(10)-diene

0.5 g of the compound that is described under 29b) is reacted according to the method that is described in Example 1d). 0.5 g of 30a) is obtained, which is further processed without purification.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.02 ppm (s, 3H, H-18); 1.23 (s, 3H, H-21); 3.56 (s, 3H, 3- OCH_3); 3.82-4.02 (m, 4H, 20- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O-}$); 4.64 (m, 1H, H-2); 4.93-5.07 (m, 2H, vinyl- CH_2); 6.08 (m, 1H, vinyl-CH)

b) 16 α -Ethenyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-ene-3,20-dione

0.49 g of 30a) is reacted according to the method that is described in Example 1e). After chromatography on silica gel with a mixture of ethyl acetate and hexane, 0.27 g of 30b) is obtained.

Flash point: 171°C $[\alpha]_D^{20}$ = +26.7° (CHCl_3 ; c = 0.515)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.00 ppm (s, 3H, H-18); 2.08 (s, 3H, H-21); 5.03-5.13 (m, 2H, vinyl- CH_2); 5.72-5.87 (m, 2H, vinyl-CH and H-4)

Example 31

16-Methylene-14,17-ethano-19-norpregn-4-ene-3,20-dione

a) 20,20-[1,2-Ethanediylobis(oxy)]-3-methoxy-16-methylene-14,17-ethano-19-norpregna-1,3,5(10)-triene

27.86 g of the compound that is described under 29a) is dissolved in 268 ml of tetrahydrofuran and mixed at 0°C with 26.6 g of potassium hexamethyl disilazide. After 1 hour, 17.8 ml of nonafllyl fluoride (1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutanesulfonyl fluoride) is added in drops. After 3 hours of stirring at room temperature, it is dispersed between water and ethyl acetate, and the organic phase is washed with concentrated sodium bicarbonate solution and common salt solution. After drying the organic phase on sodium sulfate, it is filtered, concentrated by evaporation, and the residue is taken up in 546 ml of

dimethylformamide. After 111.5 ml of triethylamine, 2.0 g of bis-(triphenylphosphine)-palladium(II)-chloride and 19.5 ml of formic acid are added, it is heated to 80°C for 7 hours and then left overnight at room temperature. After dispersing between ethyl acetate and water, the organic phase is washed with concentrated common salt solution, dried on sodium sulfate, filtered and concentrated by evaporation. The residue is chromatographed on silica gel with a mixture of ethyl acetate and hexane. 5.33 g of 31a) is obtained.

$$[\alpha]_D^{20} = +21.1^\circ (\text{CHCl}_3; c = 0.530)$$

¹H-NMR (CDCl₃): d = 0.99 ppm (s, 3H, H-18); 1.44 (s, 3H, H-21); 3.78 (s, 3H, 3-OCH₃); 3.87-4.07 (m, 4H, 20-OCH₂CH₂O-); 4.90 ppm (s broad, 1H, 16-methylene); 5.15 (s broad, 1H, 16-methylene); 6.63 (d, J=3Hz, 1H, H-4); 6.72 (dd, J=9 and 3Hz, 1H, H-2); 7.23 (d, J=9Hz, 1H, H-1)

b) 16-Methylene-14,17-ethano-19-norpregn-4-ene-3,20-dione

510 mg of the compound that is described under 31a) is reacted according to the methods that are described in Examples 1d) and 1e). 440 mg of 31b) is obtained, which is digested with diisopropyl ether.

¹H-NMR (CDCl₃): d = 1.09 ppm (s, 3H, H-18); 2.22 (s, 3H, H-21); 4.83 (s broad, 1H, 16-methylene); 4.90 (s broad, 1H, 16-methylene); 5.82 (s broad, 1H, H-4)

Example 32**16-Methylene-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione**

a) 20,20-[1,2-Ethanediylobis(oxy)]-16-methylene-14,17-ethano-19-norpregn-5(10)-en-3-one

6.8 g of the compound that is described under 31a) is reacted according to the methods that are described in Examples 1d) and 8c). After chromatography on silica gel with a mixture of ethyl acetate and hexane, 4.9 g of 32a) is obtained. In addition, 600 mg of 20,20-[1,2-ethanediylobis(oxy)]-16-methylene-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3-one is obtained.

¹H-NMR (CDCl₃) for compound 32a): δ = 0.98 ppm (s, 3H, H-18); 1.41 (s, 3H, H-21); 2.68 and 2.78 (2d broad, J=20Hz, 1H, H-4 each); 3.84-4.05 (m, 4H, 20-OCH₂CH₂O-); 4.89 (s broad, 1H, 16-methylene); 5.12 (s broad, 1H, 16-methylene)

¹H-NMR (CDCl₃) for 20,20-[1,2-ethanediylobis(oxy)]-16-methylene-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3-one; δ = 100 ppm (s, 3H, H-18); 1.42 (s, 3H, H-21); 3.84-4.04 (m, 4H, 20-OCH₂CH₂O-); 4.88 (s broad, 1H, 16-methylene); 5.13 (s broad, 1H, 16-methylene); 5.82 (s broad, 1H, H-4)

b) 16-Methylene-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione

4.9 g of the compound that is described in Example 32a) is reacted according to the methods that are described in Examples 4b) and 1e). After chromatography on silica gel with a mixture of ethyl acetate and hexane and digesting the product with diisopropyl ether, 1.52 g of 32b) is obtained.

Flash point: 141° C (decomposition) $[\alpha]_D^{20} = -358.8^\circ$
(CHCl₃; c = 0.515)

¹H-NMR (CDCl₃): d = 1.19 ppm (s, 3H, H-18); 2.22 (s, 3H, H-21);
4.84 (s broad, 1H, 16-methylene); 4.90 (s broad, 1H, 16-methylene);
5.68 (s broad, 1H, H-4)

Example 33

16-Methylene-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-diene-3,20-dione

600 mg of 20,20-[1,2-ethanediylbis(oxy)]-16-methylene-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3-one of Example 32a) is reacted according to the methods that are described in Examples 2a), 2b) and 1e). After chromatography on silica gel with a mixture of ethyl acetate and hexane and crystallization of the product from diisopropyl ether, 70 mg of 33) is obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): d = 1.10 ppm (s, 3H, H-18); 2.21 (s, 3H, H-21);
4.86 (s broad, 1H, 16-methylene); 4.92 (s broad, 1H, 16-methylene);
5.78 (s broad, 1H, H-4); 6.10-6.26 (m, 2H, H-6 and H-7)

Example 34

16 α -Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-diene-3,20-dione

a) 20,20-[1,2-Ethanediylbis(oxy)]-3-methoxy-16 α -
[[(methylsulfonyl)oxy]methyl]-14,17-ethano-19-norpregna-
1,3,5(10)-triene

11.7 g of the compound that is described under 28b), dissolved in a mixture of 15 ml of pyridine and 110 ml of dichloromethane, is mixed at 0°C slowly with 4.7 ml of methanesulfonic acid chloride. After 24 hours at room

temperature, it is mixed with concentrated, ice-cold sodium bicarbonate solution. The organic phase is washed three times with concentrated, ice-cold sodium bicarbonate solution, dried on sodium sulfate and filtered. Under reduced pressure, all volatile components are removed. 14.3 g of 34a) is obtained, which is further reacted without purification.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.11 ppm (s, 3H, H-18); 1.31 (s, 3H, H-21); 3.02 (s, 3H, SO_2CH_3); 3.68 (s, 3H, 3- OCH_3); 3.82-4.06 (m, 5H, 20- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O-}$); 4.12 (dd, $J=9$ and 10Hz, 1H, 16- CH_2); 4.80 (dd, $J=4$ and 10Hz, 1H, 16- CH_2); 6.62 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H, H-4); 6.70 (dd, $J=9$ and 3Hz, 1H, H-2); 7.20 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H, H-1)

b) 20,20-[1,2-Ethanediylobis(oxy)]-3-methoxy-16 α -methyl-14,17-ethano-19-norpregna-1,3,5(10)-triene

14.3 g of the compound that is described under 34a) is suspended in 20 ml of tetrahydrofuran and mixed with 150 ml of a 1 molar solution of lithium triethyl borohydride in tetrahydrofuran. After 5.5 hours of heating under argon, it is left for 15 hours at room temperature and dispersed between ethyl acetate and concentrated ammonium chloride solution. The organic phase is washed with concentrated sodium bicarbonate solution, dried on sodium sulfate, filtered and concentrated by evaporation. After chromatography on silica gel with a mixture of ethyl acetate and hexane, 6.0 g of 34b) is obtained.

Flash point: 132-134°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.01 ppm (s, 3H, H-18); 1.19 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 16- CH_3); 1.30 (s, 3H, H-21); 3.78 (s, 3H, 3- OCH_3); 3.83-

4.04 (m, 5H, 20-OCH₂CH₂O-); 6.62 (d, J=3Hz, 1H, H-4); 6.71 (dd, J=9 and 3Hz, 1H, H-2); 7.22 (d, J=9Hz, 1H, H-1)

c) 3-Methoxy-16 α -methyl-14,17-ethano-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-one

5.96 g of the compound that is described under 34b) is reacted according to the method that is described in Example 1e). 5.58 g of 34c) is obtained as a crude product.

Flash point: 115-116°C $[\alpha]_D^{20} = +51.3^\circ$ (CHCl₃; c = 0.530)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.93 ppm (s, 3H, H-18); 0.99 (d, J=7.5Hz, 16-CH₃); 2.11 (s, 3H, H-21); 3.78 (s, 3H, 3-OCH₃); 6.62 (d, J=3Hz, 1H, H-4); 6.71 (dd, J=9 and 3Hz, 1H, H-2); 7.21 (d, J=9Hz, 1H, H-1)

d) 3-Methoxy-16 α -methyl-14,17-ethano-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20 ξ -ol

5.53 g of the compound that is described under 34c) is dissolved in a mixture of 90 ml of methanol and 130 ml of dichloromethane and mixed in portions with 2.37 g of sodium borohydride. After 2 hours at room temperature, it is mixed with water, acidified with 2N hydrochloric acid, and the water phase is extracted twice with dichloromethane. After the organic phase is washed with water, concentrated sodium bicarbonate solution and concentrated common salt solution, it is dried on sodium sulfate, filtered and concentrated by evaporation. After chromatography on silica gel with a mixture of ethyl acetate and hexane, 4.28 g of 34d) is obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): d = 0.98 ppm (s, 3H, H-18); 1.04 (1.13) (d, J=7.5Hz, 16-CH₃); 1.24 (1.22) (d, J=6.5Hz, 3H, H-21); 3.78 (s, 3H, 3-OCH₃); 3.88-3.98 (m, 1H, H-20); 6.62 (d, J=3Hz, 1H, H-4); 6.71 (dd, J=9 and 3Hz, 1H, H-2); 7.21 (d, J=9Hz, 1H, H-1)

(Signals from the 2nd diastereomer in parentheses)

e) 3-Methoxy-16 α -methyl-14,17-ethano-19-norpregna-2,5(10)-dien-20 ξ -ol

4.26 g of the compound that is described under 34d) is reacted according to the method that is described in Example 1d). 4.45 g of 34e) is obtained as a crude product.

¹H-NMR (CDCl₃): d = 0.94 ppm (s, 3H, H-18); 1.02 (d, J=7.5Hz, 16-CH₃); 1.20 (d, J=6.5Hz, 3H, H-21); 3.53 (s, 3H, 3-OCH₃); 3.84-3.96 (m, 1H, H-20); 4.64 (s broad, 1H, H-2)

(NMR data only for the main diastereomer)

f) 16 α -Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-diene-3,20-dione

2 g of the compound that is described under 34e) is reacted according to the methods that are described in Examples 1e), 2a), 2b) and 7c). 446 mg of 34f) is obtained.

Flash point: 165°C [α]_D²⁰ = +16.4° (CHCl₃; c = 0.525)

¹H-NMR (CDCl₃): d = 0.98 ppm (s, 3H, H-18); 1.00 (d, J=7.5Hz, 3H, 16-CH₃); 2.11 (s, 3H, H-21); 5.78 (s broad, 1H, H-4); 6.08-6.22 (m, 2H, H-6 and H-7)

Example 35**16 α -Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione**

2.5 g of the compound that is described under 34e) is reacted according to the methods that are described in Examples 4a), 4b) and 7c). 410 mg of 35) is obtained.

Flash point: 125-126°C $[\alpha]_D^{20} = -300.7^\circ$ (CHCl₃; c = 0.530)

¹H-NMR (CDCl₃): d = 0.98 (d, J=7.5Hz, 3H, 16-CH₃); 1.07 ppm (s, 3H, H-18); 2.11 (s, 3H, H-21); 5.68 (s broad, 1H, H-4)

Example 36**16 α ,21-Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione**

3.2 g of the compound that is described under 34e) is reacted according to the methods that are described in Examples 4a), 4b), 9a), 7c), 7a) and 1e). 308 mg of 36) is obtained.

$[\alpha]_D^{20} = -274.3^\circ$ (CHCl₃; c = 0.535)

¹H-NMR (CDCl₃): d = 0.99 (d, J=7.5Hz, 3H, 16-CH₃); 1.04 (t, J=7Hz, 3H, H-22); 1.08 ppm (s, 3H, H-18); 5.69 (s broad, 1H, H-4)

Example 37**21-Hydroxy-16 α -methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-ene-3,20-dione**

1.25 g of the compound that is described under 34e) is reacted according to the methods that are described in Examples 1c), 9a), 7c), 5c), 5d), 1e) and 5g). 73 mg of 37) is obtained.

$[\alpha]_D^{20} = +56.4^\circ$ (CHCl₃; c = 0.250)

¹H-NMR (CDCl₃): d = 0.97 (d, J=7.5Hz, 3H, 16-CH₃); 0.98 ppm (s, 3H, H-18); 4.22 (s broad, 2H, H-21); 5.82 (s broad, 1H, H-4)

Example 38**17²-Methyl-14,17-etheno-19-norpregn-4-ene-3,20-dione**

a) 17 α -Ethynyl-3-methoxy-15-methylestra-1,3,5(10),15-tetraen-17 β -ol

At 0°C, acetylene is introduced into 500 ml of tetrahydrofuran for 30 minutes. Then, 230 ml of a 1.6 molar solution of n-butyllithium in hexane is added in drops. After another 30 minutes, a solution of 12.1 g of 3-methoxy-15-methylestra-1,3,5(10),15-tetraen-17-one (see DE 4326240 A1) in 250 ml of tetrahydrofuran is added in drops. After 30 minutes, it is dispersed between semisaturated common salt solution and ethyl acetate, the organic phase is washed with semisaturated and saturated common salt solution, dried on sodium sulfate, filtered and concentrated by evaporation. In this case, crystallization occurs. Overall, 12.12 g of 38a) is obtained.

$$[\alpha]_D^{20} = -191.4^\circ (\text{CHCl}_3; c = 0.500)$$

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.95 ppm (s, 3H, H-18); 1.90 (s broad, 3H, 15-CH₃); 2.66 (s, 1H, 17-ethynyl); 3.79 (s, 3H, 3-OCH₃); 5.40 (s broad, 1H, H-16); 6.64 (d, J=3Hz, 1H, H-4); 6.73 (dd, J=9 and 3Hz, 1H, H-2); 7.22 (d, J=9Hz, 1H, H-1)

b) 3-Methoxy-17²-methyl-14,17-etheno-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-one

12.10 g of the compound that is described under 38a) is reacted according to the methods that are described in Examples 1a) and 1b). 8.95 g of 38b) is obtained.

Flash point: 123.5-125°C $[\alpha]_D^{20} = -207.5^\circ$ (CHCl_3 ; $c = 0.520$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.86$ ppm (s, 3H, H-18); 1.88 (s broad, 3H, 17^2-CH_3); 2.21 (s, 3H, H-21); 3.79 (s, 3H, 3-OCH₃); 5.66 (s broad, 1H, H-17¹); 6.63 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H, H-4); 6.73 (dd, $J=9$ and 3Hz , 1H, H-2); 7.22 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H, H-1)

c) 20,20-[1,2-Ethanediyibis(oxy)]-3-methoxy-17²-methyl-14,17-etheno-19-norpregna-2,5(10)-diene

1.50 g of the compound that is described under 38b) is reacted according to the methods that are described in Examples 1c) and 1d). 1.65 g of crude 38c) is obtained.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.92$ ppm (s, 3H, H-18); 1.32 (s, 3H, H-21); 1.80 (s broad, 3H, 17^2-CH_3); 3.56 (s, 3H, 3-OCH₃); 3.83-4.02 (m, 4H, 20-OCH₂CH₂O-); 4.65 (s broad, 1H, H-2); 5.53 (s broad, 1H, H-17¹)

d) 17²-Methyl-14,17-etheno-19-norpregn-4-ene-3,20-dione

270 mg of the compound that is described under 38c) is reacted according to the method that is described in Example 1e). After HPLC, 126 mg of 38d) is obtained.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.90$ ppm (s, 3H, H-18); 1.82 (s broad, 3H, 17^2-CH_3); 2.18 (s, 3H, H-21); 5.63 (s broad, 1H, H-17¹); 5.85 (s broad, 1H, H-4)

Example 39**17²-Methyl-14,17-etheno-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione**

1.41 g of the compound that is described under 38c) is reacted according to the methods that are described in Examples 4a) and 4b). After HPLC, 178 mg of 39) is obtained.

$$[\alpha]_D^{20} = -306.2^\circ \text{ (CHCl}_3; c = 0.510)$$

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.98 ppm (s, 3H, H-18); 1.73 (s broad, 3H, 17²-CH₃); 2.18 (s, 3H, H-21); 5.67 and 5.73 (s broad, 1H, H-4 and H-17¹ each)

Example 40**(17²R)-17²-Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-ene-3,20-dione**

a) (17²R)-3-Methoxy-17²-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-one

7.95 g of the compound that is described under 38b) is reacted according to the method that is described in Example 12a). 6.97 g of 40a) is obtained.

Flash point: 107.5-109.5°C

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.94 ppm (s, 3H, H-18); 1.07 (d, J=7.5Hz, 3H, 17²-CH₃); 2.11 (s, 3H, H-21); 3.78 (s, 3H, 3-OCH₃); 6.61 (d, J=3Hz, 1H, H-4); 6.72 (dd, J=9 and 3Hz, 1H, H-2); 7.23 (d, J=9Hz, 1H, H-1)

b) (17²R)-20,20-[1,2-Ethanediylobis(oxy)]-3-methoxy-17²-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-2,5(10)-diene

3.5 g of the compound that is described under 40a) is reacted according to the methods that are described in Examples

1c) and 1d). 4.0 g of crude 40b) is obtained, which is further reacted without purification.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.99 ppm (s, 3H, H-18); 0.99 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 3H, 17^2-CH_3); 2.11 (s, 3H, H-21); 3.55 (s, 3H, 3- OCH_3); 3.83-4.00 (m, 4H, 20- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O-}$); 4.64 (s broad, 1H, H-2)

c) (17^2R) -17²-Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-ene-3,20-dione

0.27 g of the compound that is described under 40b) is reacted according to the method that is described in Example 1e). 0.14 g of 40c) is obtained.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.95 ppm (s, 3H, H-18); 1.05 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 3H, 17^2-CH_3); 2.05 (s, 3H, H-21); 5.79 (s broad, 1H, H-4)

Example 41

(17^2R) -17²-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-diene-3,20-dione

1.1 g of the compound that is described under 40b) is reacted according to the methods that are described in Examples 1e), 2a) and 2b). 0.21 g of 41) is obtained.

$[\alpha]_D^{20} = +117.3^\circ$ (CHCl_3 ; $c = 0.450$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.98 ppm (d, $J=7.5\text{Hz}$, 3H, 17^2-CH_3); 0.99 (s, 3H, H-18); 2.08 (s, 3H, H-21); 5.68 (s broad, 1H, H-4); 6.11-6.27 (m, 2H, H-6 and H-7)

Example 42**(17²R)-17²-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione**

1.4 g of the compound that is described under 40b) is reacted according to the methods that are described in Examples 4a) and 4b). 0.56 g of 42) is obtained.

Flash point: 118-120°C $[\alpha]_D^{20} = -270.5^\circ$ (CHCl₃; c = 0.495)

¹H-NMR (CDCl₃): d = 1.06 ppm (s, 3H, H-18); 1.09 (d, J=7.5Hz, 3H, 17²-CH₃); 2.09 (s, 3H, H-21); 5.66 (s broad, 1H, H-4)

Example 43**(17²R)-17²,21-Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione**

a) (17²R)-17²,21-Dimethyl-20,20-[1,2-ethanediylbis(oxy)]-14,17-ethano-19-norpregn-5(10)-en-3-one

3.65 g of the compound that is described under 40a) is reacted according to the methods that are described in Examples 7a), 1c), 1d) and 8c). 2.33 g of 43a) is obtained, and, in addition, 0.63 g of (17²R)-17²,21-dimethyl-20,20-[1,2-ethanediylbis(oxy)]-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3-one.

¹H-NMR (CDCl₃): d = 0.86 ppm (t, J=7.7Hz, 3H, H-22); 0.99 (s, 3H, H-18); 1.00 (d, J=7.5Hz, 3H, 17²-CH₃); 2.67 and 2.78 (d, J=20Hz, 1H, H-4 each); 3.90-4.08 (m, 4H, 20-OCH₂CH₂O-)

b) (17²R)-17²,21-Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione

2.33 g of the compound that is described under 43a) is reacted according to the methods that are described in Examples

4b) and 1e). 0.8 g of 43b) is obtained, and, in addition, 0.48 g of (17²R)-17²,21-dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-5(10),9(11)-diene-3,20-dione.

$[\alpha]_D^{20}$ for compound 43b) = -285.4° (CHCl₃; c = 0.515)

¹H-NMR (CDCl₃) for compound 43b): d = 1.00 ppm (t, J=7.5Hz, 3H, H-22); 1.05 (s, 3H, H-18); 1.08 (d, J=7.5Hz, 3H, 17²-CH₃); 5.67 (s broad, 1H, H-4)

¹H-NMR (CDCl₃) for (17²R)-17²,21-dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-5(10),9(11)-diene-3,20-dione: d = 0.86 ppm (s, 3H, H-18); 1.00 (t, J=7.5Hz, 3H, H-22); 1.04 (d, J=7.5Hz, 3H, 17²-CH₃); 2.88 (s broad, 2H, H-4); 5.59-5.68 (m, 1H, H-11)

Example 44

(17²R)-17²,21-Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,11-triene-3,20-dione

0.45 g of the compound (17²R)-17²,21-dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-5(10),9(11)-diene-3,20-dione, described in Example 43b), is reacted according to the method that is described in Example 9c). 0.16 g of 44) is obtained.

$[\alpha]_D^{20}$ = -48.1° (CHCl₃; c = 0.455)

¹H-NMR (CDCl₃): d = 1.00 ppm (s, 3H, H-18); 1.02 (d, J=7.5Hz, 3H, 17²-CH₃); 1.03 (t, J=7.5Hz, 3H, H-22); 5.76 (s broad, 3H, H-4); 6.44 (d, J=12Hz; 1H, H-11); 6.48 (d, J=12Hz; 1H, H-12)

Example 45**(17²R)-17²,21-Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-diene-3,20-dione**

0.62 g of the compound (17²R)-17²,21-dimethyl-20,20-[1,2-ethanediy]bis(oxy)]-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3-one, described in Example 43a), is reacted according to the methods that are described in Examples 2a), 2b) and 1e). 0.13 g of 45) is obtained.

¹H-NMR (CDCl₃) for compound 43b): δ = 0.93-1.02 ppm (m, 9H, 17²-CH₃, H-18 and H-22); 5.76 (s broad, 1H, H-4); 6.12-6.24 (m, 2H, H-6 and H-7)

Example 46**14,17-Ethano-19-norpregna-4,15-diene-3,20-dione**

a) 15β,16β-Dihydro-3-methoxy[1,3]dioxolo[4',5':15,16]-14,17-etheno-19-norpregna-1,3,5(10)-triene-2',20-dione

56 g of the compound that is described in Example 1a) is mixed with 90.5 ml of vinylene carbonate and 50 mg of hydroquinone and held at a bath temperature of 170°C under argon for 18 hours. After all volatile components are removed under high vacuum, the residue is chromatographed on silica gel with a mixture of ethyl acetate and hexane. After crystallization from a mixture of diisopropyl ether and acetone, 56.04 g of 46a) is obtained.

Flash point: 217-217.5°C [α]_D²⁰ = -219.8° (CHCl₃; c = 0.495)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.94 ppm (s, 3H, H-18); 2.30 (s, 3H, H-21); 3.79 (s, 3H, 3-OCH₃); 4.99 and 5.76 (2d, J=8Hz, H-15 and H-16); 6.31

and 6.40 (2d, J=6Hz, 1H, H-17¹ and H-17² each); 6.66 (d, J=3Hz, 1H, H-4); 6.72 (dd, J=9, 3Hz, 1H, H-2); 7.18 (d, J=9Hz, 1H, H-1)

b) 15 β ,16 β -Dihydro-3-methoxy[1,3]dioxolo[4',5':15,16]-14,17-ethano-19-norpregna-1,3,5(10)-triene-2',20-dione

56 g of the compound that is described in Example 46a) is reacted according to the method that is described in Example 12a). 56 g of 46b) is obtained.

Flash point: 223-224°C $[\alpha]_D^{20} = -111.2^\circ$ (CHCl₃; c = 0.515)

¹H-NMR (CDCl₃): d = 0.94 ppm (s, 3H, H-18); 2.20 (s, 3H, H-21); 3.78 (s, 3H, 3-OCH₃); 4.68 and 5.48 (2dd, J=1.5 and 9Hz, 1H, H-17¹ and H-17² each); 6.64 (d, J=3Hz, 1H, H-4); 6.73 (dd, J=9, 3Hz, 1H, H-2); 7.19 (d, J=9Hz, 1H, H-1)

c) 15 α ,16 α -Dihydroxy-3-methoxy-14,17-ethano-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-one

50 g of the compound that is described in Example 46b) is heated to boiling with 26 g of potassium carbonate in a mixture of 250 ml of methanol, 500 ml of tetrahydrofuran and 150 ml of water for 6 hours. After substantial removal of the solvent, it is poured onto 2 liters of ice water, suctioned off, and the filter cake is washed with 1 liter of water. 45.80 g of 46c) is obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): d = 0.91 ppm (s, 3H, H-18); 2.18 (s, 3H, H-21); 3.78 (s, 3H, 3-OCH₃); 3.84-3.93 and 4.62-4.71 (2m, 1H, H-17¹ and H-17² each); 6.63 (d, J=3Hz, 1H, H-4); 6.72 (dd, J=9, 3Hz, 1H, H-2); 7.21 (d, J=9Hz, 1H, H-1)

d) 3-Methoxy-14,17-ethano-19-norpregna-1,3,5(10),15-tetraen-20-one

45.7 g of the compound that is described in Example 46c) is dissolved in 1.5 liters of dichloromethane and mixed at 0°C with 150 ml of trimethyl orthoformate as well as 6 g of pyridinium paratoluenesulfonate. After 6 hours at room temperature, the batch is filtered with a silica gel column and concentrated by evaporation. The evaporation residue is taken up in 1 liter of acetic anhydride and heated to boiling for 5 hours. After concentration by evaporation, the residue is dispersed between concentrated sodium bicarbonate solution and dichloromethane. After the organic phase is washed with concentrated common salt solution, dried on sodium sulfate, filtered and concentrated by evaporation, it is chromatographed on silica gel with a mixture of ethyl acetate and hexane. 6.75 g of 46d) is obtained. All polar fractions of chromatography are combined and concentrated by evaporation. The residue is heated to boiling with 20 g of potassium carbonate in 800 ml of methanol for 3 hours and poured onto 2 liters of ice water, suctioned off, and the filter cake is washed with 0.5 liter of water. 27.5 g of the compound that is described in Example 46c) is obtained, from which another 4.50 g of 46d) is obtained according to the method that is described in Example 46d).

$$[\alpha]_D^{20} = +0.5^\circ (\text{CHCl}_3; c = 0.505)$$

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.91 ppm (s, 3H, H-18); 2.23 (s, 3H, H-21); 3.79 (s, 3H, 3-OCH₃); 6.22 and 6.13 (2d, J=6Hz, 1H, H-15 and H-16

each); 6.66 (d, J=3Hz, 1H, H-4); 6.73 (dd, J=9, 3Hz, 1H, H-2); 7.21 (d, J=9Hz, 1H, H-1)

e) 20,20-[1,2-Ethanediylobis(oxy)]-3-methoxy-14,17-ethano-19-norpregna-2,5(10),15-triene

4.5 g of the compound that is described in Example 46d) is reacted according to the methods that are described in Examples 1c) and 1d). 5.33 g of crude 46e) is obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.98 ppm (s, 3H, H-18); 1.32 (s, 3H, H-21); 3.56 (s, 3H, 3-OCH₃); 3.93-4.07 (m, 4H, 20-OCH₂CH₂O-); 4.65 (s broad, 1H, H-2); 5.94 and 6.03 (2d, J=6Hz, 1H, H-15 and H-16 each)

f) 14,17-Ethano-19-norpregna-4,15-diene-3,20-dione

2.0 g of the compound that is described in Example 46e) is reacted according to the method that is described in Example 1e). 1.32 g of crude 46f) is obtained.

Flash point: 131-133°C [α]_D²⁰ = +32.0° (CHCl₃; c = 0.505)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.93 ppm (s, 3H, H-18); 2.20 (s, 3H, H-21); 5.85 (s broad, 1H, H-4); 6.05 and 6.19 (2d, J=6Hz, 1H, H-15 and H-16 each)

Example 47

14,17-Ethano-19-norpregna-4,6,15-triene-3,20-dione

1.2 g of the compound that is described in Example 46f) is reacted according to the methods that are described in Examples 2a) and 2b). 0.54 g of 47) is obtained.

Flash point: 138-140°C

$[\alpha]_D^{20} = -28.7^\circ$ (CHCl_3 ; $c = 0.480$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.94$ ppm (s, 3H, H-18); 2.21 (s, 3H, H-21); 5.79 (s broad, 1H, H-4); 6.14 to 6.34 (m, 4H, H-6 and H-7 and H-15 and H-16)

Example 48

14,17-Ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dione

3.33 g of the compound that is described in Example 46e) is reacted according to the methods that are described in Examples 8c) and 4b). 1.08 g of 48) is obtained.

$[\alpha]_D^{20} = -272.4^\circ$ (CHCl_3 ; $c = 0.475$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.01$ ppm (s, 3H, H-18); 2.21 (s, 3H, H-21); 5.70 (s broad, 1H, H-4); 6.06 and 6.23 (2d, $J=6\text{Hz}$, 2H, H-15 and H-16)

Example 49

21-Hydroxy-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dione

a) 3,3-[1,2-Ethanediylobis(oxy)]-14,17-ethano-19-norpregna-5(10),9(11),15-trien-20-one

1.0 g of the compound that is described in Example 48) is reacted according to the method that is described in Example 1c). 0.29 g of 49a) is obtained, as well as 0.7 g of the corresponding 3,20-bisketal.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.82$ ppm (s, 3H, H-18); 2.22 (s, 3H, H-21); 4.00 (s, 4H, 3- $\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{O}$ -); 5.51 (s broad, 1H, H-11); 6.04 and 6.22 (2d, $J=6\text{Hz}$, 2H, H-15 and H-16)

b) 21-Hydroxy-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dione

0.28 g of the compound that is described in Example 49a) is reacted according to the methods that are described in Examples 5c), 5d), 1e) and 5g). 11 mg of 49b) is obtained.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.00 ppm (s, 3H, H-18); 4.33 and 4.42 (2d, $J=20\text{Hz}$, 2H, H-21); 5.70 (s broad, 1H, H-4); 6.12 and 6.15 (2d, $J=6\text{Hz}$, 2H, H-15 and H-16)

Example 50

21-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,15-diene-3,20-dione

a) 20,20-[1,2-Ethanediylbis(oxy)]-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,15-dien-3-one

6.6 g of the compound that is described in Example 46d) is reacted according to the methods that are described in Examples 7a), 8a), 1d) and 8c). 0.605 g of 50a) is obtained, as well as 3.70 g of 20,20-[1,2-ethanediylbis(oxy)]-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-5(10),15-dien-3-one.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) for compound 50a): δ = 0.93 ppm (t, $J=7\text{Hz}$, 3H, H-22); 0.99 (s, 3H, H-18); 3.98-4.15 (m, 4H, 20- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$); 5.83 (s broad, 1H, H-4); 5.96 (s, 2H, H-15 and H-16)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) for 20,20-[1,2-ethanediylbis(oxy)]-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-5(10),15-dien-3-one: δ = 0.94 ppm (t, $J=7\text{Hz}$, 3H, H-22); 0.96 (s, 3H, H-18); 2.70 and 2.80 (2d, $J=20\text{Hz}$, 2H, H-4); 3.96-4.14 (m, 4H, 20- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$); 5.94 and 6.01 (2d, $J=6\text{Hz}$, 2H, H-15 and H-16)

b) 21-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,15-diene-3,20-dione
142 mg of the compound that is described in Example 50a) is reacted according to the method that is described in Example 1e). 127 g of 50b) is obtained.

Flash point: 140-141°C $[\alpha]_D^{20} = +25.4^\circ$ (CHCl₃; c = 0.495)

¹H-NMR (CDCl₃): d = 0.90 ppm (s, 3H, H-18); 1.07 (t, J=7Hz, 3H, H-22); 5.85 (s broad, 1H, H-4); 6.05 and 6.20 (2d, J=6Hz, 2H, H-15 and H-16)

Example 51

21-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6,15-triene-3,20-dione

460 mg of the compound that is described in Example 50a) is reacted according to the methods that are described in Examples 2a), 2b) and 1e). 210 mg of 51) is obtained.

Flash point: 153.5-154-5°C $[\alpha]_D^{20} = -37.9^\circ$ (CHCl₃; c = 0.490)

¹H-NMR (CDCl₃): d = 0.93 ppm (s, 3H, H-18); 1.08 (t, J=7Hz, 3H, H-22); 5.80 (s broad, 1H, H-4); 6.16 to 6.36 (m, 4H, H-6 and H-7 and H-15 and H-16)

Example 52

21-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dione

3.7 g of 20,20-[1,2-ethanediylbis(oxy)]-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-5(10),15-dien-3-one of Example 50a) is reacted according to the methods that are described in Examples 4b) and 1e). 2.1 g of 52) is obtained.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.00 ppm (s, 3H, H-18); 1.08 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H, H-22); 5.70 (s broad, 1H, H-4); 6.06 and 6.24 (2d, $J=6\text{Hz}$, 2H, H-15 and H-16)

Examples 53 and 54

53: (21R)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dione

54: (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dione

1.72 g of the compound that is described in Example 52) is reacted according to the methods that are described in Examples 9a), 5c), 5d), 1e) and 5g). 198 mg of 53) and 250 mg of 54) are obtained.

53: $[\alpha]_D^{20} = -290.0^\circ$ (CHCl_3 ; $c = 0.520$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.95 ppm (s, 3H, H-18); 1.38 (d, $J=7\text{Hz}$, 3H, H-22); 4.43 to 4.56 (m, 1H, H-21); 5.68 (s broad, 1H, H-4); 6.15 and 6.22 (2d, $J=6\text{Hz}$, 2H, H-15 and H-16)

54: $[\alpha]_D^{20} = -218.4^\circ$ (CHCl_3 ; $c = 0.515$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.98 ppm (s, 3H, H-18); 1.38 (d, $J=7\text{Hz}$, 3H, H-22); 4.41 to 4.52 (m, 1H, H-21); 5.71 (s broad, 1H, H-4); 6.10 and 6.18 (2d, $J=6\text{Hz}$, 2H, H-15 and H-16)

Example 55

16-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,15-diene-3,20-dione

a) 3-Methoxy-20-oxo-14,17-etheno-19-norpregna-1,3,5(10),15-tetraene-16-carboxylic acid methyl ester

20 g of the compound that is described in Example 1a), 20 ml of propiolic acid methyl ester and 50 mg of hydroquinone are held at a bath temperature of 110°C in a closed tube under argon for 34 hours. After cooling, removal of volatile components and chromatography of the residue on silica gel with a mixture of ethyl acetate and hexane, 12.66 g of 55a) is obtained.

Flash point: 149-149.5°C $[\alpha]_D^{20} = -8.3^\circ$ (CHCl₃; c = 0.505)

¹H-NMR (CDCl₃): d = 1.30 ppm (s, 3H, H-18); 2.28 (s, 3H, H-21); 3.73 and 3.78 (2s, 3H, 3-OCH₃ and CO₂CH₃ each); 6.65 (d, J=3Hz, 1H, H-4); 6.73 (dd, J=9 and 3Hz, 1H, H-2); 6.76 and 7.02 (2d, J=6Hz, 1H, H-17¹ and H-17² each); 7.20 (d, J=9Hz, 1H, H-1); 7.58 (s, 1H, H-15)

b) 20,20-[1,2-Ethanediylobis(oxy)]-3-methoxy-14,17-etheno-19-norpregna-1,3,5(10),15-tetraene-16-carboxylic acid methyl ester

10.83 g of the compound that is described in Example 55a) is reacted according to the method that is described in Example 1c). 11.46 g of 55b) is obtained.

Flash point: 147-147.5°C $[\alpha]_D^{20} = -14.7^\circ$ (CHCl₃; c = 0.530)

¹H-NMR (CDCl₃): d = 1.28 ppm (s, 3H, H-18); 1.55 (s, 3H, H-21); 3.73 and 3.78 (2s, 3H, 3-OCH₃ and CO₂CH₃ each); 3.95 to 4.11 (m, 4H, 20 -OCH₂CH₂O-); 6.64 (d, J=3Hz, 1H, H-4); 6.72 (dd, J=9 and 3Hz, 1H, H-2); 6.67 and 6.80 (2d, J=6Hz, 1H, H-17¹ and H-17² each); 7.21 (d, J=9Hz, 1H, H-1); 7.50 (s, 1H, H-15)

c) 20,20-[1,2-Ethanediylobis(oxy)]-3-methoxy-14,17-ethano-19-norpregna-1,3,5(10),15-tetraene-16-carboxylic acid methyl ester

2.50 g of the compound that is described in Example 55b) is hydrogenated on 100 mg of palladium on carbon (10%) in a mixture of 250 ml of methanol and ethyl acetate each at normal pressure, until 1 equivalent of hydrogen is taken up. After catalyst is filtered off, concentration by evaporation and chromatography on silica gel with a mixture of ethyl acetate and hexane, 1.99 g of 55c) is obtained.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.97 ppm (s, 3H, H-18); 1.54 (s, 3H, H-21); 3.73 and 3.78 (2s, 3H, 3-OCH₃ and CO₂CH₃ each); 3.90 to 4.06 (m, 4H, 20 -OCH₂CH₂O-); 6.64 (d, J=3Hz, 1H, H-4); 6.72 (dd, J=9 and 3Hz, 1H, H-2); 6.92 (s, 1H, H-15); 7.21 (d, J=9Hz, 1H, H-1)

d) 20,20-[1,2-Ethanediylobis(oxy)]-3-methoxy-14,17-ethano-19-norpregna-1,3,5(10),15-tetraene-16-methanol

2.52 g of the compound, described in Example 55c) and dissolved in 40 ml of tetrahydrofuran, is mixed with 157 mg of zinc chloride. At -78°C, 24 ml of a 1.2 molar solution of diisobutylaluminum hydride in toluene is added in drops. Then, it is left for 3.5 hours at this temperature, mixed with water, thawed and extracted with ethyl acetate, the organic phase is washed with concentrated common salt solution, dried on sodium sulfate, filtered and concentrated by evaporation. After chromatography on silica gel with a mixture of ethyl acetate and hexane, 1.46 g of 55d) is obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.98 ppm (s, 3H, H-18); 1.39 (s, 3H, H-21); 3.24 to 3.32 (m, 1H, 16-CH₂); 3.78 (s, 3H, 3-OCH₃); 3.94 to 4.13 (m, 4H, 20 -OCH₂CH₂O-); 4.18 to 4.26 (m, 1H, 16-CH₂); 6.00 (s broad, 1H, H-15); 6.64 (d, J=3Hz, 1H, H-4); 6.71 (dd, J=9 and 3Hz, 1H, H-2); 7.20 (d, J=9Hz, 1H, H-1)

e) 16-[(Acetyloxy)methyl]-20,20-[1,2-ethanediylbis(oxy)]-3-methoxy-14,17-ethano-19-norpregna-1,3,5(10),15-tetraene

1.475 g of the compound, described in Example 55d), in 60 ml of pyridine is mixed at 0°C drop by drop with 1.3 ml of acetyl chloride. After 1.5 hours at room temperature, it is poured onto ice-cold concentrated sodium bicarbonate solution and extracted with ethyl acetate. The organic phase is washed in succession with concentrated sodium bicarbonate solution and common salt solution, dried on sodium sulfate, filtered and concentrated by evaporation. 1.85 g of crude 55e) is obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.97 ppm (s, 3H, H-18); 1.33 (s, 3H, H-21); 2.09 (s, 3H, acetate); 3.77 (s, 3H, 3-OCH₃); 3.92 to 4.12 (m, 4H, 20 -OCH₂CH₂O-); 4.74 and 4.82 (2d, J=1.5 and 20Hz, 1H, 16-CH₂ each); 5.95 (s broad, 1H, H-15); 6.64 (d, J=3Hz, 1H, H-4); 6.72 (dd, J=9 and 3Hz, 1H, H-2); 7.20 (d, J=9Hz, 1H, H-1)

f) 16-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,15-diene-3,20-dione

1.73 g of crude 55e) is reacted according to the methods that are described in Examples 1d) and 1e). 34 mg of 55f) and 92 mg of the compound that is described in Example 31b) is obtained.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.96 ppm (s, 3H, H-18); 1.77 (s broad, 3H, 16- CH_3); 2.17 (s, 3H, H-21); 5.62 (s broad, 1H, H-15); 5.84 (s broad, 1H, H-4)

Example 56

15 β , 16 α -Dimethyl-14, 17-etheno-19-norpregn-4-ene-3, 20-dione

a) 20, 20-[1, 2-Ethanediylobis(oxy)]-3-methoxy-15 β -methyl-14, 17-etheno-19-norpregna-1, 3, 5(10)-triene-16 α -carboxylic acid methyl ester

200 ml of a 1.6 molar solution of methyllithium in diethyl ether is added in drops to 30.47 g of copper(I) iodide in 420 ml of diethyl ether at 0°C. After 30 minutes at this temperature, it is diluted with 500 ml of tetrahydrofuran. After cooling to -50°C, 7.0 g of the compound, described in Example 55b), in 200 ml of tetrahydrofuran is added in drops. After heating to 0°C, it is left for 4 hours at this temperature. After concentrated ammonium chloride solution is added at -20°C, it is dispersed between water and ethyl acetate, the organic phase is washed in succession with ammonia solution, water and concentrated common salt solution, dried on sodium sulfate, filtered, concentrated by evaporation, and the residue is chromatographed on silica gel with a mixture of ethyl acetate and hexane. 5.47 g of 56a) is obtained.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.18 ppm (d, $J=7\text{Hz}$, 3H, 15- CH_3); 1.20 (s, 3H, H-18); 1.30 (s, 3H, H-21); 3.14 (d, $J=5\text{Hz}$, 1H, H-16); 3.62 (s, 3H, CO_2CH_3); 3.78 (s, 3H, 3- OCH_3); 3.79 to 4.13 (m, 4H,

20 -OCH₂CH₂O-); 5.98 and 6.30 (2d, J=6Hz, 1H, H-17¹ and H-17² each); 6.64 (d, J=3Hz, 1H, H-4); 6.72 (dd, J=9 and 3Hz, 1H, H-2); 7.20 (d, J=9Hz, 1H, H-1)

b) 15 β ,16 α -Dimethyl-14,17-etheno-19-norpregn-4-ene-3,20-dione
2.0 g of the compound that is described in Example 56a) is reacted according to the methods that are described in Examples 28c), 34a), 34b), 1d) and 1e). 303 mg of 56b) is obtained.

$[\alpha]_D^{20} = +99.8^\circ$ (CHCl₃; c = 0.510)

¹H-NMR (CDCl₃): d = 0.88 and 1.05 ppm (2d, J=7Hz, 3H, 15-CH₃ and 16-CH₃ each); 1.04 (s, 3H, H-18); 2.14 (s, 3H, H-21); 5.85 (s broad, 1H, H-4); 6.01 and 6.20 (2d, J=6Hz, 1H, H-17¹ and H-17² each).

Example 57

15 β ,16 α -Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-ene-3,20-dione

1.48 g of the compound that is described in Example 56a) is reacted according to the methods that are described in Examples 28c), 34a), 34b), 55c), 1d) and 1e). 223 mg of 57) is obtained.

Flash point: 212-214°C $[\alpha]_D^{20} = +21.1^\circ$ (CHCl₃; c = 0.505)

¹H-NMR (CDCl₃): d = 0.97 and 1.01 ppm (2d, J=7Hz, 3H, 15-CH₃ and 16-CH₃ each); 1.08 (s, 3H, H-18); 2.09 (s, 3H, H-21); 5.82 (s broad, 1H, H-4)

Example 58**2',5'-15 β ,16 β -Tetrahydrofuro[3',4':15,16]-14,17-etheno-19-norpregn-4-ene-3,20-dione**

a) 15 β ,16 β -Dihydro-3-methoxy[2H,5H]furo[3',4':15,16]-14,17-etheno-19-norpregna-1,3,5(10)-triene-2',5',20-trione

10.0 g of the compound that is described in Example 1a) and 10.0 g of maleic anhydride are stirred for 18 hours under argon at 95°C. After excess maleic anhydride is removed under high vacuum, the residue is crystallized from diisopropyl ether. 9.8 g of 58a) is obtained.

Flash point: 186-187°C (decomposition) $[\alpha]_D^{20} = +197.0^\circ$
(CHCl₃; c = 0.500)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.00 ppm (s, 3H, H-18); 2.35 (s, 3H, H-21); 3.57 and 4.47 (2d, J=8Hz, 1H, H-15 and H-16 each); 3.79 (s, 3H, 3-OCH₃); 6.41 and 6.49 (2d, J=6Hz, 1H, H-17¹ and H-17² each); 6.66 (d, J=3Hz, 1H, H-4); 6.73 (dd, J=9 and 3Hz, 1H, H-2); 7.18 (d, J=9Hz, 1H, H-1)

b) 20,20-[1,2-Ethanediylobis(oxy)]-14,17-etheno-19-norpregna-1,3,5(10)-triene-15 α ,16 α -dimethanol

5.45 g of the compound that is described in Example 58a) is reacted according to the methods that are indicated in Examples 34d), 7c), 1c) and 28c). 4.13 g of crude 58b) is obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.01 ppm (s, 3H, H-18); 1.42 (s, 3H, H-21); 3.48 to 3.58 and 3.60 to 3.69 (2m, 1H, CH₂OH each); 3.78 (s, 3H, 3-OCH₃); 3.93 to 4.10 (m, 6H, CH₂OH and 20-OCH₂CH₂O-); 5.96 and 6.04

(2d, J=6Hz, 1H, H-17¹ and H-17² each); 6.63 (d, J=3Hz, 1H, H-4); 6.72 (dd, J=9 and 3Hz, 1H, H-2); 7.19 (d, J=9Hz, 1H, H-1)

c) 20,20-[1,2-Ethanediyibis(oxy)]-3-methoxy-2',5',15 β ,16 β -tetrahydrofuro[3',4':15,16]-14,17-etheno-19-norpregna-1,3,5(10)-triene

4.1 g of the compound that is described in Example 58b) is cooled in a mixture of 70 ml of dichloromethane and 14 ml of pyridine to 0°C and mixed drop by drop with a total of 3.34 ml of methanesulfonic acid chloride. After 3 hours of stirring at room temperature, it is mixed with concentrated sodium bicarbonate solution. After 20 minutes, it is dispersed between water and ethyl acetate, the organic phase is washed with concentrated sodium bicarbonate solution and common salt solution, dried on sodium sulfate, filtered, concentrated by evaporation and chromatographed on silica gel with a mixture of ethyl acetate and hexane. 0.81 g of 58c) is obtained.

Flash point: 148-150°C $[\alpha]_D^{20} = +135.0^\circ$ (CHCl₃; c = 0.480)

¹H-NMR (CDCl₃): d = 1.19 ppm (s, 3H, H-18); 1.30 (s, 3H, H-21); 3.34 to 3.83 (m, 4H, 15-CH₂ and 16-CH₂); 3.79 (s, 3H, 3-OCH₃); 3.85 to 4.08 (m, 4H, 20-OCH₂CH₂O-); 6.12 and 6.18 (2d, J=6Hz, 1H, H-17¹ and H-17² each); 6.63 (d, J=3Hz, 1H, H-4); 6.72 (dd, J=9 and 3Hz, 1H, H-2); 7.21 (d, J=9Hz, 1H, H-1)

d) 2',5',15 β ,16 β -Tetrahydrofuro[3',4':15,16]-14,17-etheno-19-norpregn-4-ene-3,20-dione

0.41 g of the compound that is described in Example 58c) is reacted according to the methods that are indicated in Examples 1d) and 1e). 0.23 g of 58d) is obtained.

Flash point: 163.5-165°C $[\alpha]_D^{20} = +149.8^\circ$ (CHCl₃; c = 0.485)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.08 ppm (s, 3H, H-18); 2.17 (s, 3H, H-21); 3.33 to 3.46 and 3.60 to 3.76 (2m, 2H, 15-CH₂ and 16-CH₂ each); 5.88 (s broad, 1H, H-4); 6.21 and 6.27 (2d, J=6Hz, 1H, H-17¹ and H-17² each)

Example 59

2',5',15 β ,16 β -Tetrahydrofuro[3',4':15,16]-14,17-ethano-19-norpregn-4-ene-3,20-dione

0.4 g of the compound that is described in Example 58c) is reacted according to the methods that are indicated in Examples 55c), 1d) and 1e). 0.234 g of 59) is obtained.

Flash point: 187-189°C $[\alpha]_D^{20} = +72.8^\circ$ (CHCl₃; c = 0.520)

Example 60

14,17-Ethano-18a-homo-19-norpregna-4,15-diene-3,20-dione

a) 3-Methoxy-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-1,3,5(10),15-tetraen-20-one

34.0 g of 3-methoxy-15-methyl-18a-homoestra-1,3,5(10),15-tetraen-17-one (see DE 3710728 A1) is reacted according to the methods that are described in Examples 38a), 1a), 58a), and 18a) and then with 2N sodium hydroxide solution in tetrahydrofuran.

2.0 g of the dicarboxylic acid that is produced is dissolved as a crude product in 20 ml of pyridine, mixed with 2.2 g of lead tetraacetate and heated to 70°C for 10 hours. Then, the reaction mixture is introduced into 4N hydrochloric acid. The precipitate is filtered off and chromatographed on silica gel with a mixture of n-hexane and ethyl acetate. 90 mg of 60a) is obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.62 ppm (t, J=7Hz, 3H, H-18a); 2.25 (s, 3H, H-21); 3.78 (s, 3H, 3-OCH₃); 6.10 and 6.26 (2d, J=6Hz, 1H, H-15 and H-16 each); 6.65 (d, J=3Hz, 1H, H-4); 6.72 (dd, J=9, 3Hz, 1H, H-2); 7.19 (d, J=9Hz, 1H, H-1)

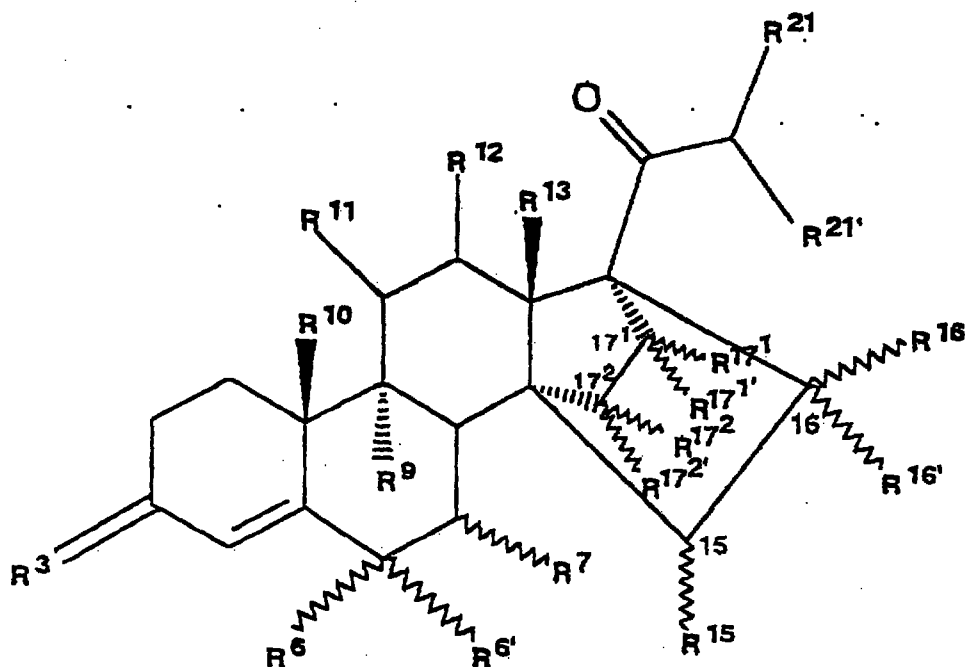
b) 14,17-Ethano-18a-homo-19-norpregna-4,15-diene-3,20-dione

115 mg of the compound that is described under 60a) is reacted according to the methods that are described in Examples 1c), 1d) and 1e). 18 mg of 60b) is obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.63 ppm (t, J=8Hz, 3H, H-18a); 2.23 (s, 3H, H-21); 5.86 (s broad, 1H, H-4), 6.03 and 6.24 (2d, J=5Hz, 1H, H-15 and H-16 each)

**Claims**

1. 14,17-C₂-Bridged steroids of general formula (I),



(I)

in which

- R^3 stands for an oxygen atom, the hydroxyimino group or two hydrogen atoms,
- R^6 stands for a hydrogen, fluorine, chlorine or bromine atom or R^6 stands for a C₁-C₄ alkyl radical in α - or β -position, whereby then $R^{6'}$ and R^7 represent hydrogen atoms, or else
- R^6 stands for a hydrogen, fluorine, chlorine or bromine atom or R^6 stands for a C₁-C₄ alkyl radical, whereby then $R^{6'}$ and R^7 represent a common additional bond,



R^7 stands for a C_1-C_4 alkyl radical in α - or β -position, whereby then R^6 and $R^{6'}$ represent hydrogen atoms, or else

R^6 and R^7 together stand for a methylene group in α - or β -position and $R^{6'}$ stands for a hydrogen atom or

R^6 and $R^{6'}$ together stand for an ethylene or methylene group and R^7 stands for a hydrogen atom,

R^9 and R^{10} each stand for a hydrogen atom or a common bond,

R^{11} and R^{12} each stand for a hydrogen atom or a common bond,

R^{13} stands for a methyl or ethyl group,

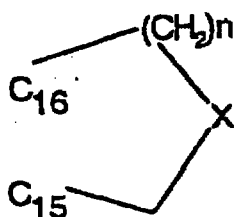
R^{15} stands for a hydrogen atom or a C_1-C_3 alkyl radical,

R^{16} and $R^{16'}$, independently of one another, stand for a

hydrogen atom, a C_1-C_3 alkyl radical or a C_2-C_4 alkenyl radical or together for a C_1-C_3 alkylidene group,

R^{15} and R^{16} stand for a common bond and $R^{16'}$ stands for a hydrogen atom or a C_1-C_3 alkyl radical or

R^{15} and R^{16} together stand for a ring of partial formula



in which $n = 1$ and 2 and X means a methylene group or an oxygen atom, and $R^{16'}$ stands for a hydrogen atom,

R^{171} stands for a hydrogen atom or a C_1-C_3 alkyl radical,



R^{172} stands for a hydrogen atom, a C_1-C_3 alkyl radical or a C_2-C_4 alkenyl radical,

R^{171} and $R^{172'}$ each stand for a hydrogen atom or for a common bond,

R^{21} stands for a hydrogen atom or a C_1-C_3 alkyl radical,

$R^{21'}$ stands for a hydrogen atom, a C_1-C_3 alkyl radical or a hydroxy group, except for the compound 14,17-ethano-19-norpregn-4-ene-3,20-dione.

2. Compounds of general formula I according to claim 1, characterized in that R^3 stands for an oxygen atom or two hydrogen atoms.

3. Compounds of general formula I according to claim 1, wherein R^6 stands for a hydrogen atom or R^6 stands for a C_1-C_4 alkyl radical in α - or β -position, if $R^{6'}$ and R^7 represent hydrogen atoms.

4. Compounds of general formula I according to claim 1, wherein R^6 stands for a hydrogen, chlorine or bromine atom or R^6 stands for a C_1-C_4 alkyl radical, if $R^{6'}$ and R^7 represent a common additional bond.

5. Compounds of general formula I according to claim 1, wherein R^{16} and $R^{16'}$ each stand for a hydrogen atom, each for a methyl group or one of these two substituents stands for a C_1-C_4 alkyl group or a vinyl group and the other of these two substituents stands for a hydrogen atom or both substituents together stand for a C_1-C_3 alkylidene group.

6. Compounds of general formula I according to claim 1, wherein R^{171} stands for a hydrogen atom or a C_1-C_3 alkyl radical



and R^{172} stands for a hydrogen atom, a C_1 - C_3 alkyl radical or a C_2 - C_4 alkenyl radical and wherein $R^{171'}$ and $R^{172'}$ each stand for a hydrogen atom or together for an additional bond.

7. Compounds of general formula I according to claim 1, wherein R^{21} stands for a hydrogen atom or a C_1 - C_3 alkyl radical and $R^{21'}$ stands for a hydrogen atom or a hydroxy group.

8. Compounds of general formula I according to claim 1, wherein alkyl radical R^6 , R^7 , R^{15} , R^{16} , $R^{16'}$, R^{171} , R^{172} , R^{21} and/or $R^{21'}$ is a methyl or ethyl radical.

9. Compounds of general formula I according to claim 1, wherein the C_2 - C_4 alkenyl radical for R^{16} , $R^{16'}$ and/or R^{172} is a vinyl radical.

10. Compounds of general formula I according to claim 1, namely:

14,17-Ethano-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione;

14,17-ethano-19-norpregna-4,6-diene-3,20-dione;

14,17-ethano-19-norpregna-4,15-diene-3,20-dione

14,17-ethano-19-norpregna-4,6,15-triene-3,20-dione

14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dione

21-methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-ene-3,20-dione;

21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione;

21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-diene-3,20-dione;

21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,15-diene-3,20-dione

21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dione

14,17-etheno-19-norpregn-4-ene-3,20-dione;

14,17-etheno-19-norpregna-4,6-diene-3,20-dione;

14,17-etheno-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione;



21-methyl-14,17-etheno-19-norpregn-4-ene-3,20-dione
21-methyl-14,17-etheno-19-norpregna-4,6-diene-3,20-dione
21-methyl-14,17-etheno-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione;
21-methyl-14,17-etheno-19-norpregna-4,9,11-triene-3,20-dione
21-hydroxy-14,17-etheno-19-norpregn-4-ene-3,20-dione
21-hydroxy-14,17-etheno-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione
17¹-methyl-14,17-etheno-19-norpregn-4-ene-3,20-dione
17¹-methyl-14,17-etheno-19-norpregna-4,6-diene-3,20-dione
17²-methyl-14,17-etheno-19-norpregn-4-ene-3,20-dione
17²-methyl-14,17-etheno-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione
15 β ,16 α -dimethyl-14,17-etheno-19-norpregn-4-ene-3,20-dione
6-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-diene-3,20-dione;
6-chloro-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-diene-3,20-dione;
6 α -methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-ene-3,20-dione;
6,21-dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-diene-3,20-
dione;
15 β ,16 α -dimethyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-ene-3,20-dione
6-chloro-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-diene-3,20-
dione;
16 α -methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-ene-3,20-dione;
16 α -methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-diene-3,20-dione;
16 α -methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione;
16 α ,21-dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-diene-3,20-
dione
21-hydroxy-16 α -methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-ene-3,20-
dione
16 α -ethyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-ene-3,20-dione;



16 α -ethenyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-ene-3,20-dione;
16-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,15-diene-3,20-dione
(17¹R)-17¹-methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-ene-3,20-dione
(17¹S)-17¹-methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-ene-3,20-dione
(17¹R)-17¹-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-diene-3,20-
dione
(17¹S)-17¹-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-diene-3,20-
dione
(17²R)-17²-methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-ene-3,20-dione
(17²R)-17²-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-diene-3,20-
dione
(17²R)-17²-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-diene-3,20-
dione
(17²R)-17²,21-dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-diene-
3,20-dione
(17²R)-17²,21-dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-diene-
3,20-dione
(17²R)-17²,21-dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,11-
triene-3,20-dione
16-methylene-14,17-ethano-19-norpregn-4-ene-3,20-dione
16-methylene-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-diene-3,20-dione
16-methylene-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione
21-hydroxy-14,17-ethano-19-norpregn-4-ene-3,20-dione;
21-hydroxy-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-diene-3,20-dione;
21-hydroxy-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione;
21-hydroxy-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-
dione



(21R)-21-hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-ene-3,20-dione;

(21S)-21-hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-ene-3,20-dione;

(21R)-21-hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione;

(21S)-21-hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione;

(21R)-21-hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-diene-3,20-dione;

(21S)-21-hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-diene-3,20-dione;

(21R)-21-hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dione

(21S)-21-hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dione

14,17-ethano-18a-homo-19-norpregn-4-ene-3,20-dione

14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,6-diene-3,20-dione

14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione

14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,15-diene-3,20-dione

21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregn-4-ene-3,20-dione

21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,6-diene-3,20-dione

21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione

(21R)-21-hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregn-4-ene-3,20-dione



(21S)-21-hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregn-4-ene-3,20-dione

(21R)-21-hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,9-ene-3,20-dione

(21S)-21-hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,9-ene-3,20-dione

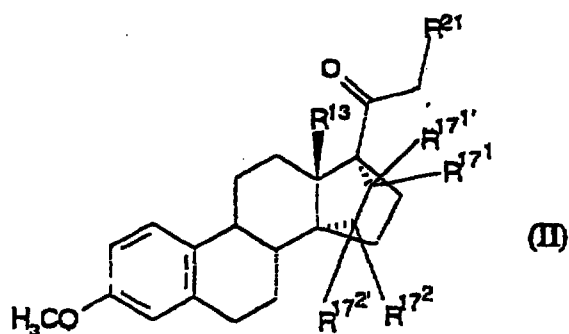
(21R)-21-hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,6-ene-3,20-dione

(21S)-21-hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,6-ene-3,20-dione.

11. Pharmaceutical preparations that contain at least one compound of general formula I according to claim 1 as well as a pharmaceutically compatible vehicle.

12. Use of the compounds of general formula I according to claim 1 for the production of pharmaceutical agents.

13. Intermediate products of general formula II



in which

$R^{13} = -C_2H_5$; $R^{21} = \text{hydrogen, } C_1-C_3 \text{ alkyl or}$

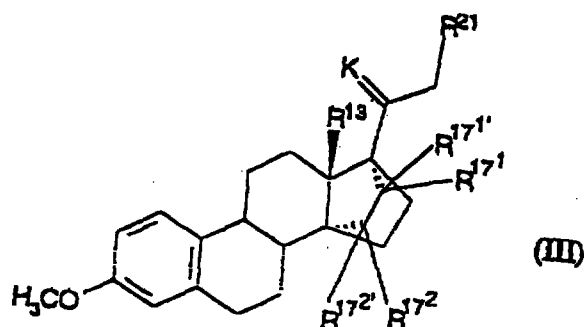


$R^{13} = -CH_3$; $R^{21} = C_1-C_3$ alkyl and

R^{171} and $R^{172} =$ independently of one another, hydrogen or C_1-C_3 alkyl,

$R^{171'}$ and $R^{172'}$ = in each case hydrogen or together a bond.

14. Intermediate products of general formula III



in which

$R^{13} = -CH_3, -C_2H_5,$

R^{171} and $R^{172} =$ independently of one another, hydrogen or C_1-C_3 alkyl,

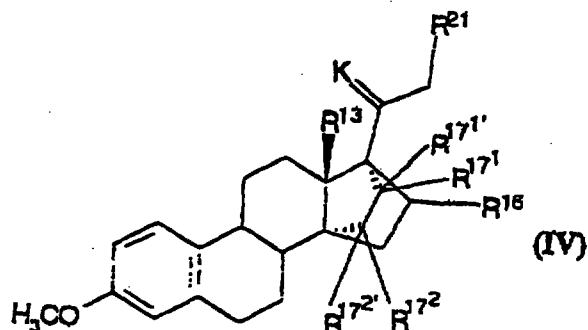
$R^{171'}$ and $R^{172'}$ = in each case hydrogen or together a bond,

K = a ketal protective group,

$R^{21} =$ hydrogen, C_1-C_3 alkyl.



15. Intermediate products of general formula IV



in which

$R^{13} = CH_3, -C_2H_5,$

$R^{16} = -COOalkyl$, whereby alkyl is a C_1-C_4 alkyl radical, or $-CH_2OH$ or CHO , or methylene,

R^{171} and $R^{172} =$ independently of one another, hydrogen or C_1-C_3 alkyl,

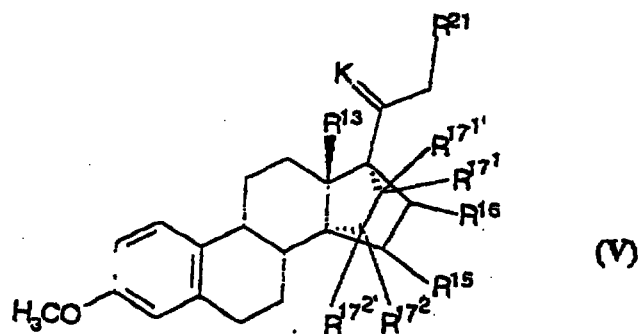
$R^{171'}$ and $R^{172'} =$ in each case hydrogen or together a bond,

$K =$ an oxygen atom or a ketal protective group,

$R^{21} =$ hydrogen, C_1-C_3 alkyl.



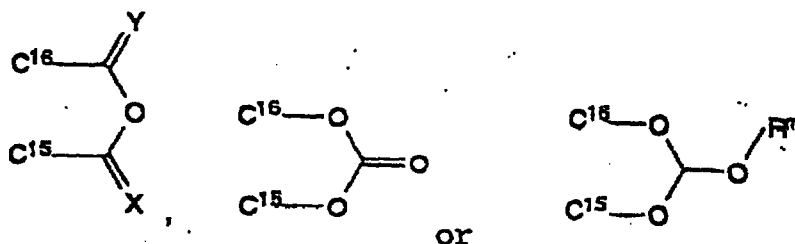
16. Intermediate products of general formula V



in which

$R^{13} = -CH_3, -C_2H_5,$

R^{15} and $R^{16} =$ together a ring of partial formulas



in which

X and Y = independently of one another, in each case an oxygen atom or two hydrogen atoms and

$R^m = C_1-C_3$ alkyl

or

R^{15} and $R^{16} =$ each per se for an -OH group or

R^{15} and $R^{16} =$ together a bond

and



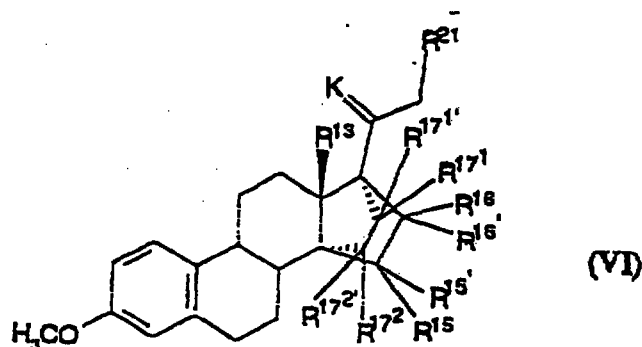
R^{171} and R^{172} = independently of one another, hydrogen or C_1-C_3 alkyl,

$R^{171'}$ and $R^{172'}$ = in each case hydrogen or together a bond,

K = an oxygen atom or a ketal protective group,

R^{21} = hydrogen or C_1-C_3 alkyl.

17. Intermediate products of general formula VI



in which

R^{13} = $-CH_3$, $-C_2H_5$,

R^{15} and R^{16} = in each case hydrogen or together a bond,

$R^{15'}$ = hydrogen or C_1-C_3 alkyl,

$R^{16'}$ = $-COO$ alkyl, whereby alkyl is a C_1-C_4 alkyl radical, or CH_2OH or CHO or a C_1-C_3 alkyl radical,

R^{171} and R^{172} = independently of one another, hydrogen or C_1-C_3 alkyl,

$R^{171'}$ and $R^{172'}$ = in each case hydrogen or together a bond,

K = an oxygen atom or a ketal protective group,

R^{21} = hydrogen or C_1-C_3 alkyl.



18. Intermediate products of general formula III according to claim 14, in which K stands for a 1,2-ethanediylbis(oxy) group or 2,2-dimethyl-1,3-propanediylbis(oxy) group.

19. Intermediate products of general formula IV according to claim 15, in which K, if this is a ketal protective group, stands for a 1,2-ethanediylbis(oxy) group or 2,2-dimethyl-1,3-propanediylbis(oxy) group.

20. Intermediate products of general formula V according to claim 16, in which K, if this is a ketal protective group, stands for a 1,2-ethanediylbis(oxy) group or 2,2-dimethyl-1,3-propanediylbis(oxy) group.

21. Intermediate products of general formula VI according to claim 17, in which K, if this is a ketal protective group, stands for a 1,2-ethanediylbis(oxy) group or 2,2-dimethyl-1,3-propanediylbis(oxy) group.

PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
**INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)**

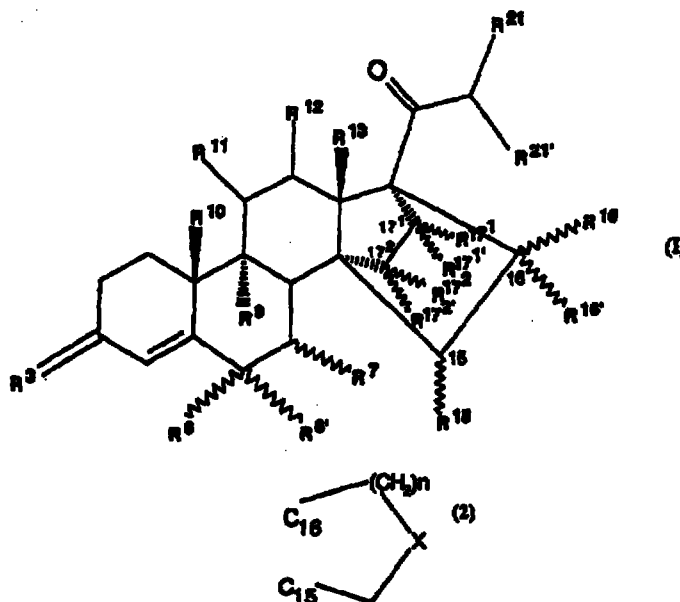
(51) Internationale Patentklassifikation ⁶: C07J 53/00, 71/00, A61K 31/56, 31/58	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/20209 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 4. Juli 1996 (04.07.96)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/05107 (22) Internationales Anmeldedatum: 23. December 1995 (23.12.95)	(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, HU, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, UA, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(30) Prioritätsdaten: P 44 47 401.6 23. December 1994 (23.12.94) DE	Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>	
(71) Anmelder: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).		
(72) Erfinder: SCHÖLLKOPF, Klaus; Kurstrasse 6, D-14129 Berlin (DE). HALFBRODT, Wolfgang; Scharfenberger Strasse 42, D-13505 Berlin (DE). KUHNKE, Joachim; Zingerieweg 27d, D-14089 Berlin (DE). SCHWEDE, Wolfgang; Klosterheider Weg 35, D-13467 Berlin (DE). FRITZEMBIER, Karl-Heinrich; Rohrweihstrasse 32, D-13505 Berlin (DE). KRATTENMACHER, Rolf; Am Seeschloß 3, D-13467 Berlin (DE). MUHN, Hans-Peter; Markgrafenstrasse 61, D-13465 Berlin (DE).		

(54) Title: 14 α ,17 α -C₂-BRIDGED 19-NOR-PROGESTERONE DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: 14 α ,17 α -C₂-ÜBERBRÜCKTE 19-NOR-PROGESTERONDERIVATE

(57) Abstract

The invention concerns 14,17-C₂-bridged steroids of general formula (I), wherein: R³ represents an oxygen atom, the hydroxy amino group or two hydrogen atoms; R⁶ represents either a hydrogen, fluorine, chlorine or bromine atom or a C₁-C₄ alkyl group at the α or β position, R^{6'} and R⁷ then representing hydrogen atoms; or alternatively, R⁶ represents a hydrogen, fluorine, chlorine or bromine atom or a C₁-C₄ alkyl group, R^{6'} and R⁷ then representing a common additional bond; R⁷ represents a C₁-C₄ alkyl group at the α or β position, R⁶ and R^{6'} then representing hydrogen atoms; or alternatively R⁶ and R⁷ together represent a methylene group at the α or β position and R^{6'} represents a hydrogen atom; or R⁶ and R^{6'} together represent an ethylene or methylene group and R⁷ represents a hydrogen atom; R⁹ and R¹⁰ each represent a hydrogen atom or a common bond; R¹¹ and R¹² each represent a hydrogen atom or a common bond; R¹³ represents a methyl or ethyl group; R¹⁵ represents a hydrogen atom or a C₁-C₃ alkyl group; R¹⁶ and R^{16'} independently of one another represent a hydrogen atom, a C₁-C₃ alkyl group, or a C₂-C₄ alkenyl group, or together represent a C₁-C₃ alkylidene group; R¹⁵ and R¹⁶ represent a common bond and R^{16'} represents a hydrogen atom or a C₁-C₃ alkyl group, or alternatively R¹⁵ and R¹⁶ together represent a ring of the partial formula (i) shown, in which n = 1 and 2 and X represents a methylene group or an oxygen atom; and R^{16'} represents a hydrogen atom; R^{17¹} represents a hydrogen atom or a C₁-C₃ alkyl group; R^{17²} represents a hydrogen atom, a C₁-C₃ alkyl group or a C₂-C₄ alkenyl group; R^{17¹} and R^{17²} each represent a hydrogen atom or a common bond; R²¹ represents a hydrogen atom or a C₁-C₃ alkyl group; and R^{21'} represents a hydrogen atom, C₁-C₃ alkyl group or hydroxy group. The claimed compounds do not include 14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dione. The novel compounds, unlike the one disclaimed, show a high level of gestagenic activity even after peroral administration and are suitable for use in the production of medicaments.



(57) Zusammenfassung

Die Erfindung beschreibt 14,17-C₂-überbrückte Steroide der allgemeinen Formel (I), worin R³ für ein Sauerstoffatom, die Hydroxyiminogruppe oder zwei Wasserstoffatome, R⁶ für ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder für einen α - oder β -ständigen C₁-C₄-Alkylrest, wobei dann R⁶ und R⁷ Wasserstoffatome darstellen, oder aber R⁶ für ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder für einen C₁-C₄-Alkylrest, wobei dann R⁶ und R⁷ eine gemeinsame zusätzliche Bindung darstellen, R⁷ für einen α - oder β -ständigen C₁-C₄-Alkylrest, wobei dann R⁶ und R^{6'} Wasserstoffatome darstellen, oder aber R⁶ und R⁷ gemeinsam für eine α - oder β -ständige Methylengruppe und R^{6'} für ein Wasserstoffatom oder R⁶ und R^{6'} gemeinsam für eine Ethylen- oder Methylengruppe und R⁷ für ein Wasserstoffatom, R⁹ und R¹⁰ jeweils für ein Wasserstoffatom oder eine gemeinsame Bindung, R¹¹ und R¹² jeweils für ein Wasserstoffatom oder eine gemeinsame Bindung, R¹³ für eine Methyl- oder Ethylgruppe, R¹⁵ für ein Wasserstoffatom oder einen C₁-C₃-Alkylrest, R¹⁶ und R^{16'} unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom, einen C₁-C₃-Alkylrest oder einen C₂-C₄-Alkenylrest oder gemeinsam für eine C₁-C₃-Alkylidengruppe, R¹⁵ und R¹⁶ für eine gemeinsame Bindung sowie R^{16'} für ein Wasserstoffatom oder einen C₁-C₃-Alkylrest oder R¹⁵ und R¹⁶ gemeinsam für einen Ring der Teilformel (i), worin n = 1 und 2 und X eine Methylengruppe oder ein Sauerstoffatom bedeuten sowie R^{16'} für ein Wasserstoffatom, R¹⁷¹ für ein Wasserstoffatom oder einen C₁-C₃-Alkylrest, R¹⁷² für ein Wasserstoffatom, einen C₁-C₃-Alkylrest oder einen C₂-C₄-Alkenylrest, R¹⁷¹ und R¹⁷² jeweils für ein Wasserstoffatom oder für eine gemeinsame Bindung, R²¹ für ein Wasserstoffatom oder einen C₁-C₃-Alkylrest, R^{21'} für ein Wasserstoffatom, einen C₁-C₃-Alkylrest oder eine Hydroxygruppe stehen, ausgenommen der Verbindung 14,17-Ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion. Die neuen Verbindungen verfügen im Gegensatz zu der disclaimten Verbindung auch nach peroraler Applikation über hohe gestagene Wirksamkeit und sind zur Herstellung von Arzneimitteln geeignet.

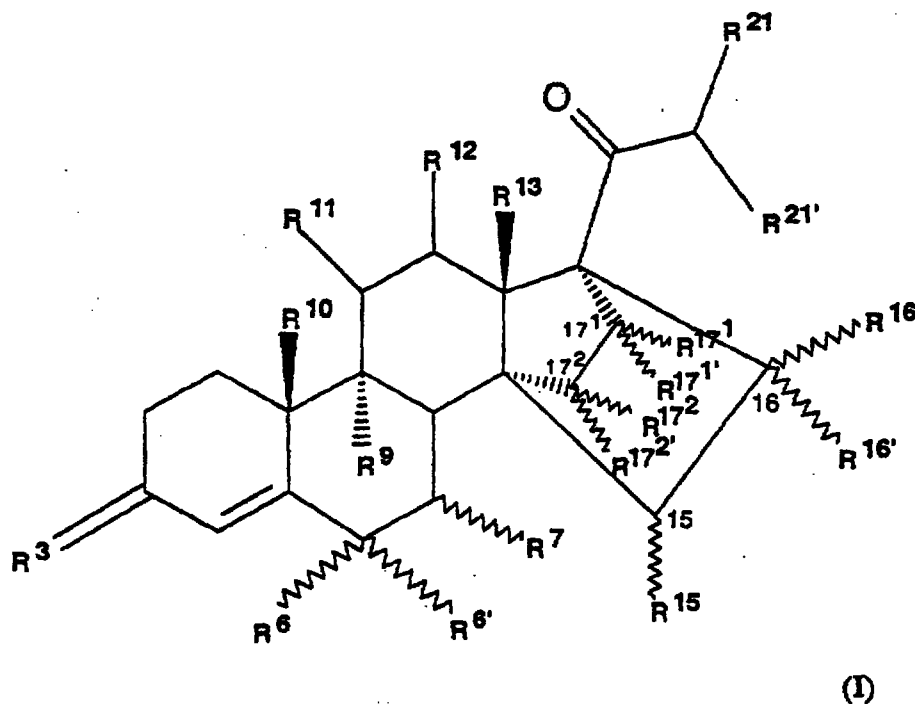
LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauritanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

14 α ,17 α -C₂-überbrückte 19-Nor-Progesteronderivate

Die vorliegende Erfindung betrifft 14,17-C₂-überbrückte Steroide der allgemeinen Formel (I),



worin

R³ für ein Sauerstoffatom, die Hydroxyiminogruppe oder zwei Wasserstoffatome,

R⁶ für ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder für einen α - oder β -ständigen C₁-C₄-Alkylrest, wobei dann R^{6'} und R⁷ Wasserstoffatome darstellen, oder aber

R⁶ für ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder für einen C₁-C₄-Alkylrest, wobei dann R^{6'} und R⁷ eine gemeinsame zusätzliche Bindung darstellen,

R⁷ für einen α - oder β -ständigen C₁-C₄-Alkylrest, wobei dann R⁶ und R^{6'} Wasserstoffatome darstellen, oder aber

R^6 und R^7 gemeinsam für eine α - oder β -ständige Methylengruppe und $R^{6'}$ für ein Wasserstoffatom oder

R^6 und $R^{6'}$ gemeinsam für eine Ethylen- oder Methylengruppe und R^7 für ein Wasserstoffatom,

R^9 und R^{10} jeweils für ein Wasserstoffatom oder eine gemeinsame Bindung,

R^{11} und R^{12} jeweils für ein Wasserstoffatom oder eine gemeinsame Bindung,

R^{13} für eine Methyl- oder Ethylgruppe,

R^{15} für ein Wasserstoffatom oder einen C_1 - C_3 -Alkylrest,

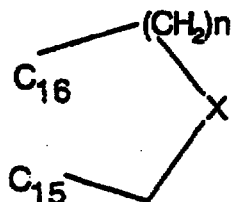
R^{16} und $R^{16'}$ unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom, einen C_1 - C_3 -Alkylrest

oder einen C_2 - C_4 -Alkenylrest oder gemeinsam für eine C_1 - C_3 -Alkylidengruppe

R^{15} und R^{16} für eine gemeinsame Bindung sowie $R^{16'}$ für ein Wasserstoffatom oder

einen C_1 - C_3 -Alkylrest oder

R^{15} und R^{16} gemeinsam für einen Ring der Teilformel



worin $n = 1$ und 2 und X eine Methylengruppe oder ein Sauerstoffatom bedeuten sowie

$R^{16'}$ für ein Wasserstoffatom,

R^{171} für ein Wasserstoffatom oder einen C_1 - C_3 -Alkylrest,

R^{172} für ein Wasserstoffatom, einen C_1 - C_3 -Alkylrest oder einen C_2 - C_4 -Alkenylrest

$R^{171'}$ und $R^{172'}$ jeweils für ein Wasserstoffatom oder für eine gemeinsame Bindung,

R^{21} für ein Wasserstoffatom oder einen C_1 - C_3 -Alkylrest,

$R^{21'}$ für ein Wasserstoffatom, einen C_1 - C_3 -Alkylrest oder eine Hydroxygruppe stehen,

ausgenommen der Verbindung 14,17-Ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion.

Die Schlangenlinien  in den allgemeinen Formeln der vorliegenden Erfindung bedeuten, daß der betreffende Substituent sich in der α - oder β -Position an dem entsprechenden Kohlenstoffatom befinden kann.

Bei den vorstehend als mögliche Substituenten genannten C_1 - C_3 -Alkylgruppen kann es sich um eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl- oder i-Propyl- und bei den C_1 - C_4 -Alkylgruppen zusätzlich um eine n-Butyl-, i-Butyl- oder tert.-Butylgruppe handeln. Eine Methyl- oder Ethylgruppe ist in allen Fällen bevorzugt.

Im Falle des C_2 - C_4 -Alkenylrestes für R^{16} , $R^{16'}$ und/oder R^{172} handelt es sich um einen Vinyl-, Allyl- oder But-3-enylrest; der Vinylrest ist bevorzugt.

Bevorzugt gemäß vorliegender Erfindung sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen

R^3 für ein Sauerstoffatom oder zwei Wasserstoffatome, und/oder

R^6 für ein Wasserstoffatom oder für einen α - oder β -ständigen C_1 - C_4 -Alkylrest, wenn $R^{6'}$ und R^7 Wasserstoffatome darstellen, oder aber

$R^{6'}$ für ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder für einen C_1 - C_4 -Alkylrest, wenn $R^{6'}$ und R^7 eine gemeinsame zusätzliche Bindung darstellen und/oder

R¹⁶ und R^{16'} jeweils für ein Wasserstoffatom, jeweils für eine Methylgruppe oder der

eine dieser beiden Substituenten für eine C₁-C₄-Alkyl- oder eine Vinylgruppe und der andere dieser beiden Substituenten für ein Wasserstoffatom stehen,

oder

beide gemeinsam eine C₁-C₃-Alkylidengruppe bilden und/oder

R¹⁷¹ und R¹⁷² unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe und/oder

R^{171'} und R^{172'} jeweils für ein Wasserstoffatom oder eine gemeinsame Bindung und/oder

R²¹ für ein Wasserstoffatom oder einen C₁-C₃-Alkylrest sowie R^{21'} für ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe

stehen,

sowie die anderen Substituenten alle die in Formel (I) angegebenen Bedeutungen haben können.

Die nachstehend genannten Verbindungen sind erfindungsgemäß insbesondere bevorzugt:

14,17-Ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;

14,17-Ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;

14,17-Ethano-19-norpregna-4,15-dien-3,20-dion

14,17-Ethano-19-norpregna-4,6,15-trien-3,20-dion

14,17-Ethano-19-norpregna-4,9,15-trien-3,20-dion

21-Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion;

21-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;

21-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;

21-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,15-dien-3,20-dion

21-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-trien-3,20-dion

14,17-Etheno-19-norpregn-4-en-3,20-dion;

14,17-Etheno-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;

14,17-Etheno-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;

21-Methyl-14,17-etheno-19-norpregn-4-en-3,20-dion
21-Methyl-14,17-etheno-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion
21-Methyl-14,17-etheno-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
21-Methyl-14,17-etheno-19-norpregna-4,9,11-trien-3,20-dion
21-Hydroxy-14,17-etheno-19-norpregn-4-en-3,20-dion
21-Hydroxy-14,17-etheno-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
17¹-Methyl-14,17-etheno-19-norpregn-4-en-3,20-dion
17¹-Methyl-14,17-etheno-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion
17²-Methyl-14,17-etheno-19-norpregn-4-en-3,20-dion
17²-Methyl-14,17-etheno-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
15 β ,16 α -Dimethyl-14,17-etheno-19-norpregn-4-en-3,20-dion
6-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;
6-Chlor -14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;
6 α -Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion;
6,21-Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;
15 β ,16 α -Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion
6-Chlor-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;
16 α -Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion;
16 α -Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;
16 α -Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
16 α ,21-Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
21-Hydroxy-16 α -methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion
16 α -Ethyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion;
16 α -Ethenyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion;
16-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,15-dien-3,20-dion
(17¹R)-17¹-Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion
(17¹S)-17¹-Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion
(17¹R)-17¹-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
(17¹S)-17¹-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
(17²R)-17²-Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion
(17²R)-17²-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion
(17²R)-17²-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
(17²R)-17²,21-Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion
(17²R)-17²,21-Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
(17²R)-17²,21-Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,11-trien-3,20-dion
16-Methylen-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion

16-Methylen-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion
16-Methylen-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
21-Hydroxy-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion;
21-Hydroxy-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;
21-Hydroxy-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
21-Hydroxy-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-trien-3,20-dion
(21R)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion;
(21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion;
(21R)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
(21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
(21R)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;
(21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;
(21R)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-trien-3,20-dion
(21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-trien-3,20-dion
14,17-Ethano-18a-homo-19-norpregn-4-en-3,20-dion
14,17-Ethano-18a-homo-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion
14,17-Ethano-18a-homo-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
14,17-Ethano-18a-homo-19-norpregna-4,15-dien-3,20-dion
21-Methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregn-4-en-3,20-dion
21-Methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion
21-Methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
(21R)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregn-4-en-3,20-dion
(21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregn-4-en-3,20-dion
(21R)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,9-en-3,20-dion
dion
(21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,9-en-3,20-dion
dion
(21R)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,6-en-3,20-dion
dion
(21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,6-en-3,20-dion
dion

Im Gestagenrezeptor-Bindungstest auf gestagene Wirkung unter Verwendung von Cytosol aus Kaninchenuterushomogenat und von ^3H -Progesteron als Bezugssubstanz zeigen die neuen Verbindungen eine sehr starke Affinität zum

Gestagenrezeptor. Im Schwangerschaftserhaltungstest an der Ratte zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) eine sehr hohe gestagene Wirksamkeit.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen auch Wirkungen an anderen Steroidrezeptoren.

14,17-Ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion, die aus dem Umfang der allgemeinen Formel I disclaimte Verbindung, wurde bereits von A. J. Solo und J. N. Kapoor in J. Med. Chem. 16, 270 (1973) beschrieben. Diese Verbindung besitzt im Endometriumtransformationstest (Clauberg-Test) auf gestagene Wirkung nach subcutaner Applikation gute, nach oraler Gabe aber nur noch eine geringe Wirkung. Der Faktor zwischen subcutaner und peroraler Wirkung liegt laut der genannten Literaturstelle über 20.

Zusätzlich zur sehr hohen gestagene Wirksamkeit im Schwangerschaftserhaltungstest, die größtenteils sogar die der disclaimtem Verbindung übertrifft, zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I im Gegensatz zur bereits bekannten Verbindung 14,17-Ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion aber größtenteils auch nach oraler Gabe eine gute gestagene Wirkung. Der Faktor zwischen subcutaner und peroraler Wirkung liegt für die erfindungsgemäßen Verbindungen ungefähr zwischen 3 und 5. Die erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden sich also von der disclaimten Verbindung durch ein deutlich verbessertes Wirkungsspektrum.

Aufgrund ihrer hohen gestagene Wirksamkeit können die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) beispielsweise allein oder in Kombination mit Estrogenen in Präparaten zur Kontrazeption verwendet werden. Aber auch alle anderen heutzutage für Gestagene bekannten Verwendungsmöglichkeiten stehen den neuen Verbindungen offen.

Geeignete Dosierungen können routinemäßig bestimmt werden, z. B. durch Bestimmung der Bioequivalenz gegenüber einem bekannten Gestagen für eine bestimmte Verwendung, beispielsweise eine Menge, die bioequivalent zu 30 bis 150 µg Levonorgestrel für die Kontrazeption ist.

Die Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindungen in Kontrazeptionspräparaten soll vorzugsweise 0,01 bis 2 mg pro Tag betragen.

Die gestagenen und estrogenen Wirkstoffkomponenten werden in Kontrazeptionspräparaten vorzugsweise zusammen oral appliziert. Die tägliche Dosis wird vorzugsweise einmalig verabfolgt.

Als Estrogene kommen vorzugsweise synthetische Estrogene wie Ethinylestradiol, $14\alpha,17\alpha$ -Ethano-1,3,5(10)-estratrien-3,17 β -diol (WO 88/01275) oder $14\alpha,17\alpha$ -Ethano-1,3,5(10)-estratrien-3,16 $\alpha,17\beta$ -triol (WO 91/08219) in Betracht.

Das Estrogen wird in einer Menge verabfolgt, die der von 0,01 bis 0,05 mg Ethinylestradiol entspricht.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können auch in Präparaten zur Behandlung gynäkologischer Störungen und zur Substitutionstherapie eingesetzt werden. Wegen ihres günstigen Wirkungsprofils sind die erfindungsgemäßen Verbindungen besonders gut geeignet zur Behandlung prämenstrueller Beschwerden, wie Kopfschmerzen, depressive Verstimmung, Wasserretention und Mastodynie. Die Tagesdosis bei der Behandlung prämenstrueller Beschwerden liegt bei etwa 1 bis 20 mg.

Schließlich können die neuen Verbindungen auch als gestagene Komponente in den neuerdings bekannt gewordenen Zusammensetzungen für die weibliche Fertilitätskontrolle, die sich durch die zusätzliche Verwendung eines kompetitiven Progesteronantagonisten auszeichnen, zum Einsatz kommen (H.B. Croxatto und A.M. Salvatierra in *Female Contraception and Male Fertility Regulation*, ed. by Runnebaum, Rabe & Kiesel - Vol. 2, *Advances in Gynecological and Obstetric Research Series*, Parthenon Publishing Group - 1991, Seite 245).

Die Dosierung liegt im bereits angegebenen Bereich, die Formulierung kann wie bei konventionellen OC-Präparaten erfolgen. Die Applikation des zusätzlichen, kompetitiven Progesteronantagonisten kann dabei auch sequentiell vorgenommen werden.

Die Formulierung der pharmazeutischen Präparate auf Basis der neuen Verbindungen erfolgt in an sich bekannter Weise, indem man den Wirkstoff, gegebenenfalls in Kombination mit einem Estrogen, mit den in der Galenik

gebräuchlichen Trägersubstanzen, Verdünnungsmitteln, gegebenenfalls Geschmackskorrigentien usw., verarbeitet und in die gewünschte Applikationsform überführt.

Für die bevorzugte orale Applikation kommen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suspensionen oder Lösungen in Frage.

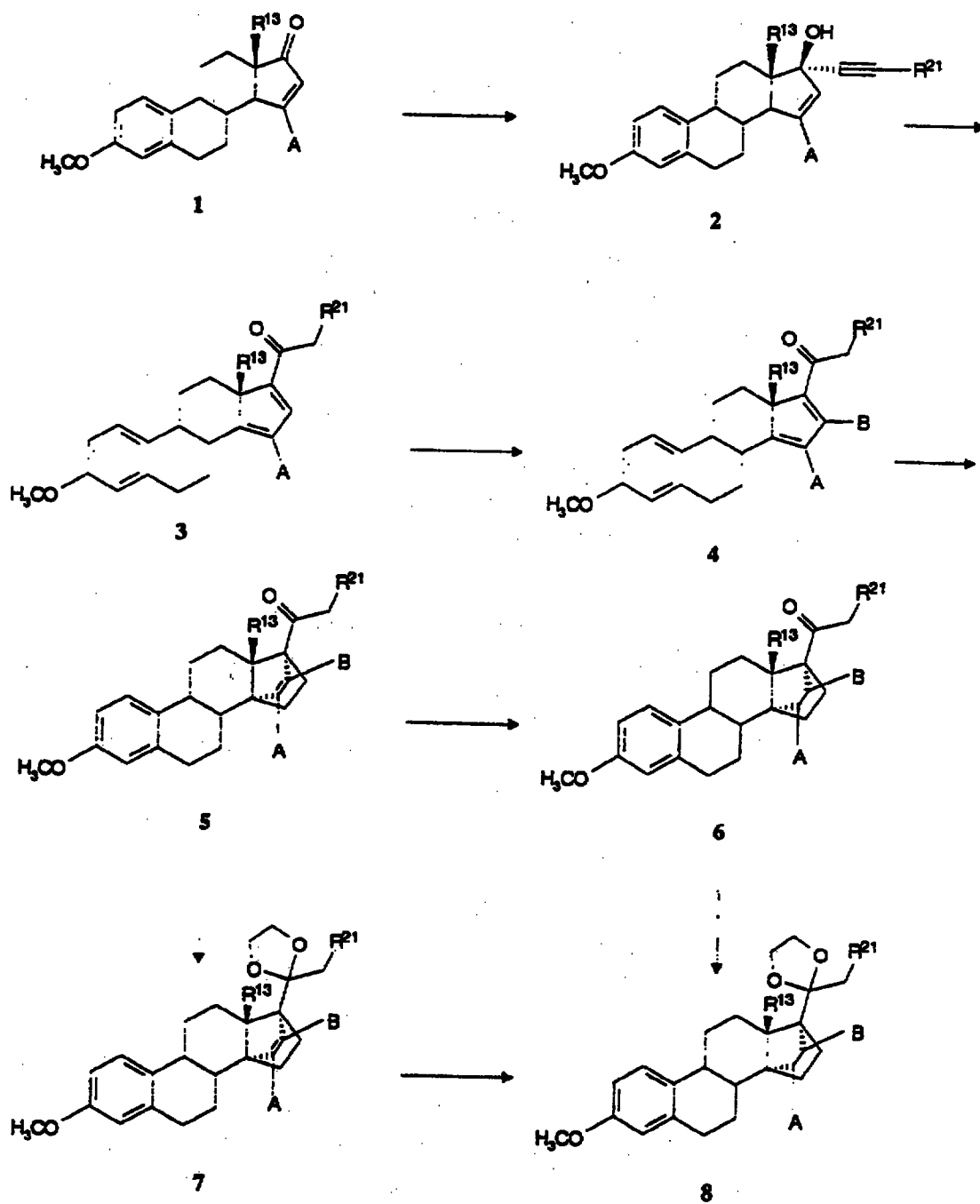
Für die parenterale Applikation sind insbesondere ölige Lösungen, wie zum Beispiel Lösungen in Sesamöl, Rizinusöl und Baumwollsamensöl, geeignet. Zur Erhöhung der Löslichkeit können Lösungsvermittler, wie zum Beispiel Benzylbenzoat oder Benzylalkohol, zugesetzt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können auch kontinuierlich durch ein intrauterines Freisetzungssystem (IUD) appliziert werden; die Freisetzungsrates der aktiven Verbindung(en) wird dabei so gewählt, daß die täglich freigesetzte Dosis innerhalb der bereits angegebenen Dosierungsbereiche liegt.

Es ist auch möglich, die erfindungsgemäßen Substanzen in ein transdermales System einzuarbeiten und sie damit transdermal zu applizieren.

Die zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zunächst benötigten Ausgangsverbindungen sind gemäß nachstehender Syntheseroute zugänglich:

Schema 1:



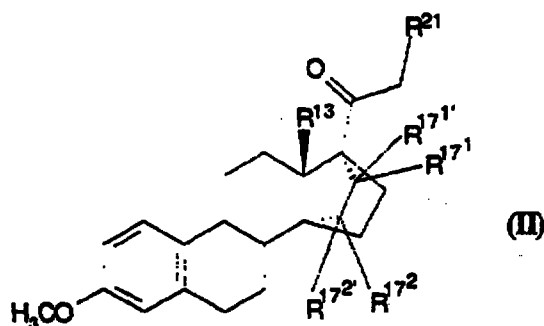
R¹³ = -CH₃, -C₂H₅; R²¹ = Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl; A und B = unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl

Gemäß Schema 1 kann beispielsweise eine an sich bekannte Verbindung der allgemeinen Formel 1 (siehe beispielsweise DE 43 26 240 A1) durch Addition des Anions eines terminalen Alkins in eine an sich bekannte Verbindung der allgemeinen Formel 2 überführt werden. Diese wird durch Reaktion mit einer Säure wie beispielsweise Schwefelsäure, Salzsäure, p-Toluolsulfonsäure, Ameisensäure oder Essigsäure in Gegenwart oder Abwesenheit von inerten Lösungsmitteln wie zum Beispiel Toluol, Tetrahydrofuran oder Dichlormethan in eine Verbindung der allgemeinen Formel 3 überführt (siehe beispielsweise D.K. Phillips, P.P. Wickham, G.O. Potts und A. Arnold, *J. Med. Chem.*, 11, 924 (1968)). Falls gewünscht, kann eine Verbindung der allgemeinen Formel 3 mit geeigneten Nucleophilen, beispielsweise Dialkylkupferverbindungen, gefolgt von einer Oxidation, beispielsweise einer modifizierten Saegusa-Oxidation (vergleiche I. Minami et al., *Tetrahedron* 42, 2971 (1986) oder EP-A 0299913) in eine Verbindung der allgemeinen Formel 4 überführt werden, wobei B dann für einen Alkylrest steht. Ansonsten steht B für Wasserstoff.

Die Verbindung der allgemeinen Formel 4 kann dann mit Ethen unter Druck und bei erhöhter Temperatur nach an sich bekannten Verfahren in einer Cycloaddition in eine Verbindung der allgemeinen Formel 5 überführt werden. Diese läßt sich dann nach Standardverfahren durch eine Hydrierung der 1⁷¹,1⁷²-Doppelbindung (Kohlenstoffatom 1⁷¹ bzw. 1⁷² bezeichnet das Kohlenstoffatom, an dem sich der Substituent R¹⁷¹ bzw. R¹⁷² befindet) mit Edelmetallkatalysatoren wie zum Beispiel Platin oder Palladium in eine Verbindung der allgemeinen Formel 6 überführen. Die Verbindungen der allgemeinen Formel 5 und 6, in denen R²¹ für ein Wasserstoffatom steht, können auch nach Standardverfahren alkyliert werden und so in die entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel 5 und 6, in denen R²¹ für eine C₁-C₃-Alkylgruppe steht, überführt werden (siehe beispielsweise R. Bloch *Tetrahedron* 39, 639 (1983)). Die Verbindungen der allgemeinen Formel 5 lassen sich nach Standardmethoden zu Verbindungen der allgemeinen Formel 7 ketalisieren, die durch Hydrierung in die Verbindungen der allgemeinen Formel 8 überführt werden können. Diese Verbindungen lassen sich auch durch die Ketalisierung der Verbindung der allgemeinen Formel 6 erhalten. Dabei sind anstelle der 1,2-Ethandiylobis(oxy)-Schutzgruppe am Kohlenstoffatom 20 generell auch andere bekannte Ketoschutzgruppen wie beispielsweise die 2,2-Dimethyl-1,3-propandiylobis(oxy)-Gruppe erfindungsgemäß geeignet. Weitere Schutzgruppen, die im Rahmen vorliegender Erfindung verwendet werden können,

lassen sich bei "Protective Groups in Organic Synthesis", Theodora W. Greene, Peter G. N. Wuts, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1991, S. 178 - 210, entnehmen.

Diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formeln 5 und 6, in denen R^{13} eine Ethylgruppe und R^{21} ein Wasserstoffatom oder eine C_1 - C_3 -Alkylgruppe oder R^{13} eine Methylgruppe und R^{21} eine C_1 - C_3 -Alkylgruppe bedeuten, gehören zusammengekommen als Zwischenverbindungen der allgemeinen Formel II zum Gegenstand der vorliegenden Erfindung:



worin

$R^{13} = -C_2H_5$; $R^{21} = \text{Wasserstoff, } C_1\text{-}C_3\text{-Alkyl oder}$

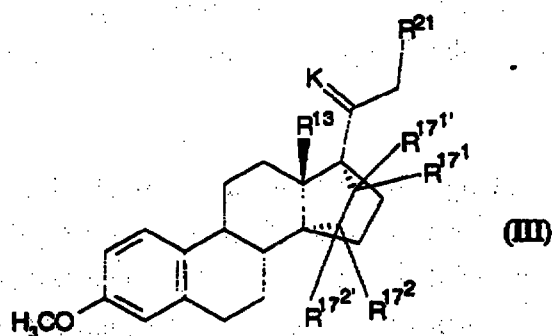
$R^{13} = -CH_3$; $R^{21} = C_1\text{-}C_3\text{-Alkyl und}$

R^{171} und $R^{172} = \text{unabhängig voneinander Wasserstoff oder } C_1\text{-}C_3\text{-Alkyl,}$

R^{171} und $R^{172} = \text{jeweils Wasserstoff oder gemeinsam eine Bindung}$
bedeuten.

Die durch Ketalisierung der Verbindungen der allgemeinen Formeln 5 bzw. 6 erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formeln 7 und 8 sind alle neu und gehören zusammengekommen als Zwischenverbindungen der allgemeinen Formel III ebenfalls zum Gegenstand der vorliegenden Erfindung:

13



worin

R¹³ = -CH₃, -C₂H₅,

R¹⁷¹ und R¹⁷² = unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl,

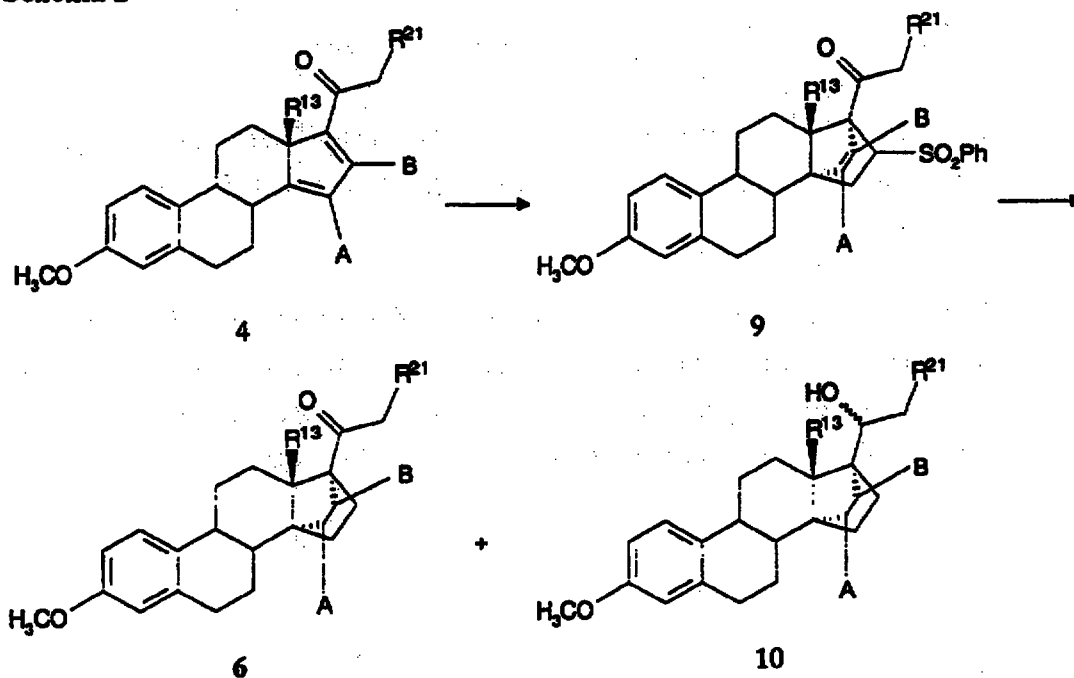
R^{171'} und R^{172'} = jeweils Wasserstoff oder gemeinsam eine Bindung,

K = eine Ketalschutzgruppe,

R²¹ = Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl

bedeuten.

Schema 2



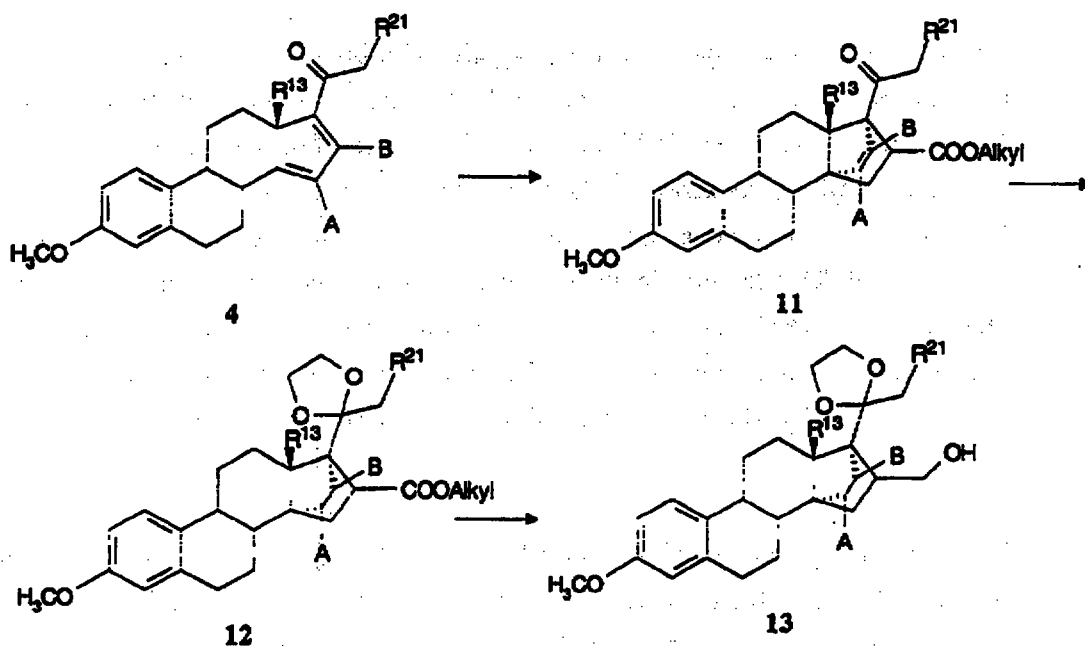
$R^{13} = -CH_3, -C_2H_5$; $R^{21} = \text{Wasserstoff, } C_1\text{-}C_3\text{-Alkyl}$; A und B = unabhängig voneinander Wasserstoff oder $C_1\text{-}C_3\text{-Alkyl}$

Gemäß Schema 2 gelingt die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel 4 auch nach an sich bekannten Verfahren mit Phenylvinylsulfon in inerten Lösungsmitteln zu einer Verbindung der allgemeinen Formel 9 (J.R. Bull und R.I. Thomson *S.Afr.J.Chem.* 44, 87 (1991)). Die Reduktion dieser Verbindung durch Metalle wie Raney-Nickel oder Magnesium in niederen Alkoholen wie Methanol oder Ethanol führt zu Verbindungen der allgemeinen Formeln 6 und 10, die durch Oxidations- beziehungsweise Reduktionsverfahren, beispielsweise mit Pyridiniumdichromat oder unter den Bedingungen einer Oppenauer-Oxidation bzw. mit Natriumborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid, ineinander überführt werden können.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, die in den Positionen 15 und/oder 16 substituiert sind, erfolgt durch die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel 4 mit geeigneten Olefinen wie zum Beispiel Propen, 2-Methylpropen, 2-Buten, Cyclopenten, Cyclohexen oder 2,5-Dihydrofuran und gegebenenfalls der Hydrierung der entstandenen $17^1, 17^2$ -Doppelbindung. Die weiteren Umsetzungen der so erhaltenen Verbindungen erfolgen analog zu den weiteren Reaktionen der Verbindungen der allgemeinen Formel 6.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, die in Position 16 einen Alkyl- oder Alkenylrest tragen, kann eine Verbindung der allgemeinen Formel 4 auch mit einem Acrylsäureester der Formel $H_2C=CH-COO\text{Alkyl}$ (Alkyl = $C_1\text{-}C_4\text{-Alkyl}$) gemäß Schema 3 umgesetzt werden.

Schema 3



R¹³ = -CH₃, -C₂H₅; R²¹ = Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl; A und B = unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl

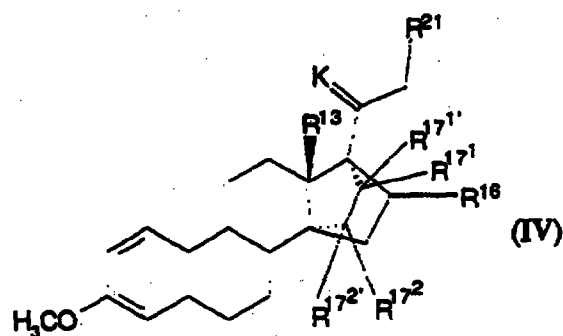
Die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel 11 werden nach Ketalisierung der 20-Ketogruppe und Hydrierung der entstandenen 17¹,17²-Doppelbindung zu den Verbindungen der allgemeinen Formel 12 umgesetzt, welche mit Lithiumaluminiumhydrid zu den 16-Hydroxymethylverbindungen der allgemeinen Formel 13 umgesetzt werden können.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel 13 lassen sich nach Standardverfahren (siehe beispielsweise J. Hooz und S. S. Gilani, *Can. J. Chem.* 46, 86 (1968)) in die entsprechenden 16-Brommethylverbindungen überführen, welche unter den Bedingungen einer Birch-Reduktion zu den 16-Methylverbindungen reduziert werden. Dabei wird auch der aromatische A-Ring unter Ausbildung der 2,5(10)-Dienstruktur reduziert.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel 13 lassen sich durch Oxidation nach an sich bekannten Verfahren, beispielsweise mit Pyridiniumdichromat, in die entsprechenden 16-Aldehyde überführen, welche nach Umsetzung mit entsprechenden Phosphoryliden zu den erfindungsgemäßen 16-Alkenylverbindungen führen, die sich durch eine Hydrierung in die 16-Alkylverbindungen überführen lassen.

Die 16-Aldehyde können durch Erwärmen mit Arylhydrazinen nach an sich bekannten Verfahren (vergleiche beispielsweise M. Pieper et al., *Liebigs Ann. Chem.*, 1334 (1986)) in die Arylhydrazone überführt werden, welche bei Basenbehandlung im Sinne einer Shapiro- bzw. Bamford-Stevens Reaktion zu den 16-Exomethylenverbindungen fragmentieren. Alternativ lassen sich die 16-Aldehyde durch Umsetzung mit Sulfonsäure-Derivaten wie etwa Sulfonsäurehalogeniden oder Sulfonsäureanhydriden in Gegenwart von Basen wie etwa Lithiumdiisopropylamid oder auch Kaliumhexamethyldisilazid in inerten Lösungsmitteln wie z.B. Tetrahydrofuran in die Enolsulfonsäureester überführen, die durch reduktive Spaltung, beispielsweise durch Behandlung mit Ammoniumformiat in Gegenwart katalytischer Mengen eines Palladium(II)-Katalysators wie etwa Palladium(II)-acetat in geeigneten Lösungsmitteln, beispielsweise Acetonitril, in die 16-Exomethylenverbindung übergehen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln 11, 12 und 13 zusammen mit den im Text beschriebenen Derivaten sind alle neu und gehören als Zwischenverbindungen der allgemeinen Formel IV zum Gegenstand vorliegender Erfindung:



worin

$R^{13} = CH_3, -C_2H_5,$

$R^{16} = -COOAlkyl$, wobei Alkyl ein C_1 - C_4 -Alkylrest ist, oder $-CH_2OH$, oder CHO , oder Methylen,

R^{171} und $R^{172} =$ unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1 - C_3 -Alkyl,

$R^{171'}$ und $R^{172'} =$ jeweils Wasserstoff oder gemeinsam eine Bindung,

$K =$ ein Sauerstoffatom oder eine Ketalschutzgruppe,

$R^{21} =$ Wasserstoff, C_1 - C_3 -Alkyl

bedeuten.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel 12 lassen sich durch alkalische Hydrolyse in die entsprechenden Carbonsäuren überführen, welche durch Decarboxylierung und Oxidation, beispielsweise durch Erhitzen mit Bleitetraacetat und Kupfer(II)-acetat in Toluol (siehe beispielsweise J. D. Bacha und J. K. Kochi, *Tetrahedron* 24, 2215 (1968)) zu Derivaten mit einer 15,16-Doppelbindung führen. 14,17- C_2 -überbrückte Derivate mit einer 15,16-Doppelbindung sind auch auf anderen Wegen zugänglich:

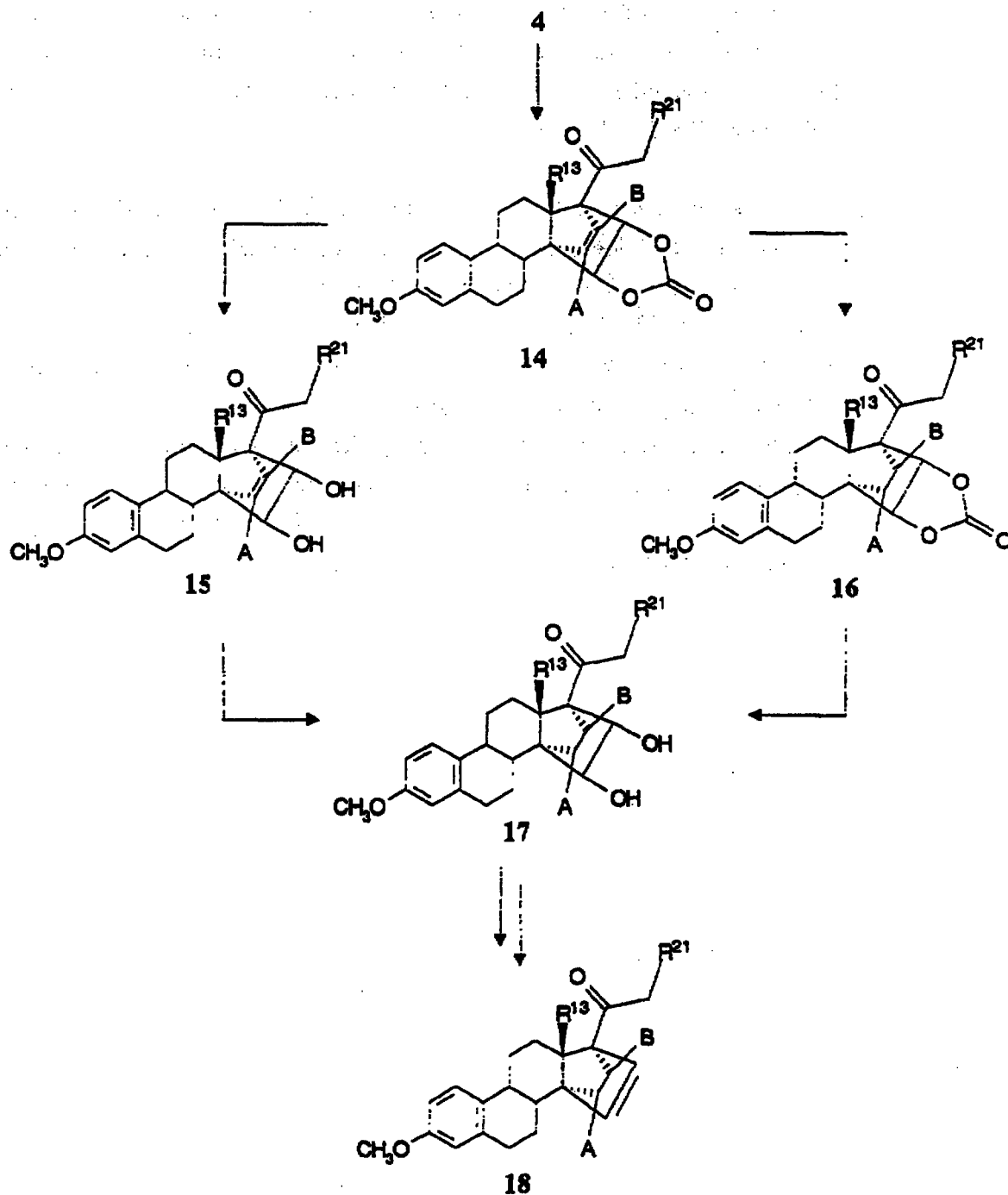
1. Die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel 4 mit Maleinsäureanhydrid zum Diels-Alder Produkt, gefolgt von der katalytischen Hydrierung der $17^1, 17^2$ -Doppelbindung ergibt nach Erhitzen mit Bistriphenylphosphinnickeldicarbonyl in geeigneten Lösungsmitteln wie Diglyme das entsprechende 15,16-Doppelbindungsderivat (siehe beispielsweise K. Wiesner et al., *Can. J. Chem.* 52, 640 (1974)). Alternativ kann ausgehend vom $17^1, 17^2$ -gesättigten Anhydrid mit Basen, wie etwa wässriger Natronlauge, zur 15,16-Dicarbonsäure umgesetzt werden, welche via doppelter Decarboxylierung in das entsprechende 15,16-Doppelbindungsderivat überführt wird (siehe beispielsweise C. M. Cimarusti und J. Wolinsky, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 113 (1968)). Beispielsweise wird die Dicarbonsäure mit Bleitetraacetat in geeigneten Lösungsmitteln, beispielsweise Pyridin, auf Temperaturen von 30-100°C erwärmt.

Das Diels-Alder Addukt läßt sich auch für die Synthese anderer Derivate nutzen: Reduktion des Diels-Alder Produktes zum Lacton mit geeigneten Reduktionsmitteln, wie etwa Natriumborhydrid (siehe beispielsweise D. M. Bailey und R. F. Johnson, *J. Org. Chem.* 35, 3574 (1970)), Oxidation des entstandenen 20-Alkoholes, beispielsweise mit Pyridiniumchlorochromat und Schutz des Ketons als Ketal führt nach Reduktion des Lactons mit geeigneten Reduktionsmitteln, wie etwa

Lithiumaluminiumhydrid, zur 15,16-Bishydroxymethylverbindung. Die Hydroxyfunktionen lassen sich zum Beispiel unter geeigneten Bedingungen zu einem cyclischen Ether kondensieren. Dies wird bevorzugt unter basischen Bedingungen, wie etwa durch Behandlung mit Sulfonsäurederivaten wie Sulfonsäurehalogeniden oder Sulfonsäureanhydriden in Gegenwart von Basen wie beispielsweise Pyridin, durchgeführt.

2. Die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel 4 mit Vinylencarbonat (zu Diels-Alder Reaktionen mit Vinylencarbonat siehe beispielsweise Y. Shizuri et al., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 292 (1985) oder G. H. Posner et al., *Tetrahedron Lett.* 32, 5295 (1991)) im Sinne einer Diels-Alder Reaktion gemäß Schema 4 führt zu einem Cycloadditionsprodukt der Formel 14. Nach Hydrierung der 17¹,17²-Doppelbindung und Spaltung des cyclischen Carbonates nach Standardverfahren, wie etwa der Umsetzung des Carbonates in einem geeigneten Lösungsmittel wie z.B. Methanol mit einer Base wie z.B. Kaliumcarbonat, wird ein Diol der Formel 17 erhalten. Die Reihenfolge von Hydrierung und Carbonatspaltung ist beliebig.

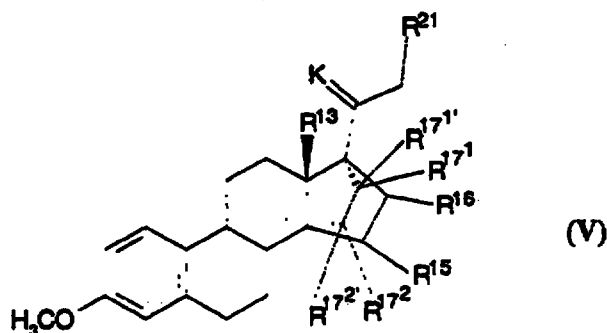
Schema 4



$\text{R}^{13} = -\text{CH}_3, -\text{C}_2\text{H}_5$; $\text{R}^{21} = \text{Wasserstoff}, \text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl}$; A und B = unabhängig voneinander Wasserstoff oder $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl}$

Zur Umwandlung von vicinalen Diolen in Olefine stehen eine ganze Reihe dem Fachmann geläufiger Methoden zur Auswahl (vergleiche beispielsweise M. Ando et al., *Chemistry Letters* 879 (1986)). Beispielsweise läßt sich ein Diol der allgemeinen Formel 17 mit einem Orthoester, wie beispielsweise Trimethylorthoformiat mit Säurekatalyse, beispielsweise mit Pyridiniumparatoluolsulfonat, in einem geeigneten Lösungsmittel, hier sei als Beispiel Dichlormethan genannt, oder ohne Lösungsmittel zu dem entsprechenden Orthoester umsetzen, der bei Erwärmung in geeigneten Lösungsmitteln wie z.B. Acetanhydrid zu einem Olefin der allgemeinen Formel 18 fragmentiert.

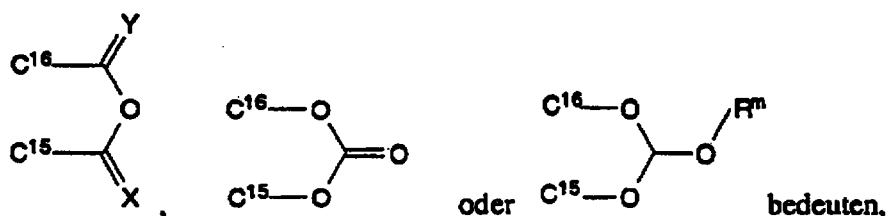
Die Verbindungen der allgemeinen Formeln 14, 15, 16, 17 und 18 zusammen mit den im Text beschriebenen Derivaten sind alle neu und gehören als Zwischenverbindungen der allgemeinen Formel V zum Gegenstand vorliegender Erfindung:



worin

$R^{13} = -CH_3, -C_2H_5,$

R^{15} und R^{16} = gemeinsam einen Ring der Teilformeln



worin

X und Y = unabhängig voneinander jeweils ein Sauerstoffatom oder zwei Wasserstoffatome
und

R^m = C_1 - C_3 -Alkyl

bedeuten, oder

R^{15} und R^{16} = jedes für sich eine -OH Gruppe oder

R^{15} und R^{16} = gemeinsam eine Bindung

und

R^{171} und R^{172} = unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1 - C_3 -Alkyl,

$R^{171'}$ und $R^{172'}$ = jeweils Wasserstoff oder gemeinsam eine Bindung,

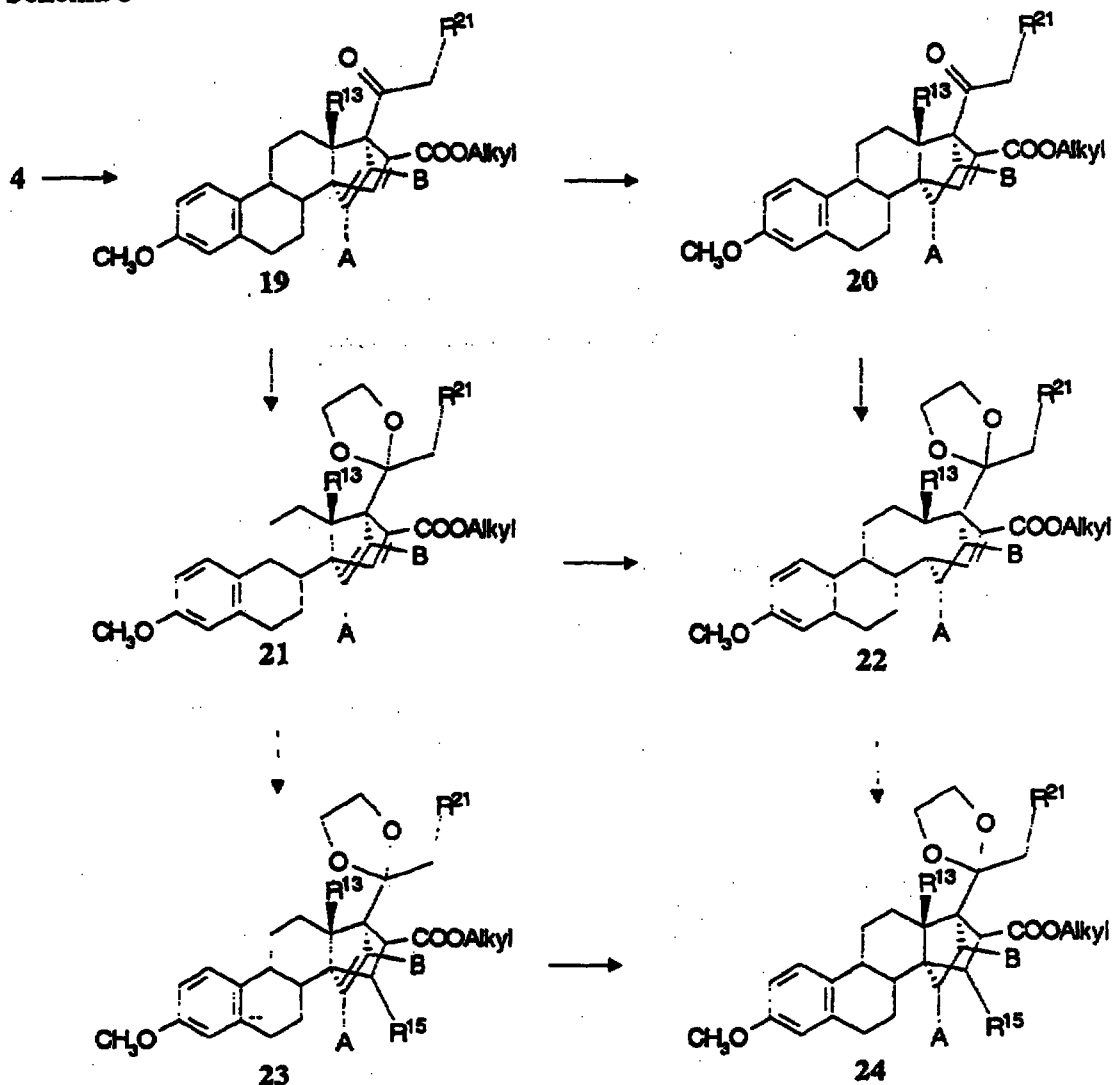
K = ein Sauerstoffatom oder eine Ketalschutzgruppe,

R^{21} = Wasserstoff oder C_1 - C_3 -Alkyl

bedeuten.

Weitere Substitutionsmuster am D-Ring der 14,17- C_2 -überbrückten Steroide lassen sich z.B. ausgehend von den Diels-Alder Produkten der Formel 19, darstellbar durch Umsetzung eines Diens der allgemeinen Formel 4 mit einem Acetylen-carbonsäurealkylester (Alkyl = C_1 - C_4 -Alkyl), erzeugen:

Schema 5



R¹³ = -CH₃, -C₂H₅; R²¹ = Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl; A und B = unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl; R¹⁵ = Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl

Ketalisierung des Cycloadditionsproduktes 19 ergibt eine Verbindung der allgemeinen Formel 21. Die selektive Reduktion der 15,16-Doppelbindung gelingt mit Magnesium in einem geeigneten Lösungsmittel, bevorzugt einem Alkohol wie etwa Methanol, und ergibt eine Verbindung der Formel 23, worin R¹⁵ dann ein

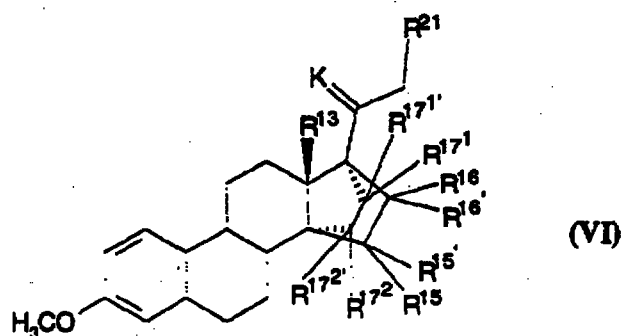
Wasserstoffatom bedeutet. 1,4-Additionen an Verbindungen der Formel 21 werden nach an sich bekannten Methoden durchgeführt. So ergibt beispielsweise die Umsetzung mit Dimethylkupfer in geeigneten Lösungsmitteln wie etwa Tetrahydrofuran eine Verbindung der allgemeinen Formel 23, worin R¹⁵ dann eine Methylgruppe bedeutet. Durch katalytische Hydrierung an Edelmetallkatalysatoren läßt sich bei Bedarf auf jeder Zwischenstufe die 17¹,17²-Doppelbindung selektiv entfernen. Die Esterfunktion an C¹⁶ kann in vielfältiger Weise modifiziert werden. Zusätzlich zu den bereits für die Folgechemie der Cycloaddition mit Acrylsäurealkylestern beschriebenen Möglichkeiten seien hier die folgenden erwähnt:

α,β -gesättigte Ester, wie etwa Verbindungen der allgemeinen Formeln 23 und 24, ergeben nach Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid, Überführung des entstandenen Alkoholes in eine Abgangsgruppe, wie etwa einen Sulfonsäureester, der z.B. durch Umsetzung mit einem Sulfonsäurehalogenid unter Verwendung geeigneter Basen wie etwa Pyridin mit oder ohne Zuhilfenahme eines inerten Lösungsmittels wie etwa Dichlormethan erhalten wird und anschließender Reduktion mit geeigneten Reduktionsmitteln, beispielsweise Lithiumtriethylborhydrid, die 16-Methylderivate

α,β -ungesättigte Ester, wie etwa Verbindungen der allgemeinen Formeln 21 und 22, ergeben bei Behandlung mit geeigneten Reduktionsmitteln wie etwa Diisobutylaluminiumhydrid, gegebenenfalls unter Zuhilfenahme von Lewisäuren, beispielsweise Zinkchlorid, die 15,16-ungesättigten 16-Hydroxymethylderivate. Die Überführung in die entsprechenden Carbonsäureester beziehungsweise Sulfonsäureester gelingt nach an sich bekannten Methoden. Beispielsweise wird der Allylalkohol mit Acetylchlorid in Pyridin zum entsprechenden Essigsäureester umgesetzt. Unter den Bedingungen einer Birch-Reduktion wird dann das entsprechende 15,16-ungesättigte 16-Methylderivat erhalten (zur Birch-Reduktion von Allylacetaten vergleiche beispielsweise R. T. Jacobs et al., *J. Org. Chem.* 55, 4051 (1990)). Dabei wird auch der aromatische A-Ring unter Ausbildung der 2,5(10)-Dienstruktur reduziert.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln 19, 20, 21, 22, 23 und 24 zusammen mit den im Text beschriebenen Derivaten sind alle neu und gehören als

Zwischenverbindungen der allgemeinen Formel VI zum Gegenstand vorliegender Erfindung:



worin

$R^{13} = -CH_3, -C_2H_5,$

R^{15} und R^{16} = jeweils Wasserstoff oder gemeinsam eine Bindung,

$R^{15'} =$ Wasserstoff oder C_1 - C_3 -Alkyl,

$R^{16'} = -COOAlkyl$, wobei Alkyl ein C_1 - C_4 -Alkylrest ist, oder CH_2OH , oder CHO , oder einen C_1 - C_3 -Alkylrest,

R^{171} und $R^{172} =$ unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1 - C_3 -Alkyl,

$R^{171'}$ und $R^{172'} =$ jeweils Wasserstoff oder gemeinsam eine Bindung,

$K =$ ein Sauerstoffatom oder eine Ketalschutzgruppe,

$R^{21} =$ Wasserstoff oder $C_1 - C_3$ -Alkyl

bedeuten.

In den vorstehenden Verbindungen der allgemeinen Formeln III, IV, V und VI steht K , wenn es sich um eine Ketalschutzgruppe handelt, vorzugsweise für eine 1,2-Ethandiylobis(oxy)- oder 2,2-Dimethyl-1,3-propandiylobis(oxy)gruppe.

Die Reduktion der so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formeln 6, 7, 8 und 9 als auch der entsprechenden Derivate, die in den Positionen 15, 16, 17^1 oder 17^2 substituiert sind unter den an sich bekannten Bedingungen einer Birch-Reduktion (siehe beispielsweise J. Fried, J.A. Edwards, Organic Reactions in Steroid Chemistry, von Nostrand Reinhold Company 1972, S. 1-60) führt zu den entsprechenden 3-Methoxy- $\Delta^2, \Delta^5(10)$ -Derivaten. Diese können durch Reaktion mit verdünnten Mineralsäuren und gegebenenfalls einer anschließenden Oxidation der 20-Hydroxygruppe nach Standardverfahren, wie zum Beispiel mit Pyridiniumdichromat, zu den erfindungsgemäßen Δ^4 -3-Ketonen der allgemeinen Formel (I) umgesetzt werden. Die 3-Methoxy- $\Delta^2, \Delta^5(10)$ -Derivate können aber auch

nach Standardverfahren (siehe beispielsweise D. Burn und V. Petrow *J. Chem. Soc.*, 364 (1962)) zu $\Delta^5(10)$ -3-Ketonen umgesetzt werden, die sich durch eine Bromierung-Dehydrobromierung und gegebenenfalls einer anschließenden Oxidation der 20-Hydroxygruppe in die erfindungsgemäßen Δ^4,Δ^9 -3-Ketone der allgemeinen Formel (I) überführen lassen (siehe beispielsweise J. Fried, J.A. Edwards, *Organic Reactions in Steroid Chemistry*, von Nostrand Reinhold Company 1972, S. 265-374). Ketalisierung der Δ^4,Δ^9 -3-Ketone nach Standardverfahren führt zu den $\Delta^5(10),\Delta^9(11)$ -3-Ketalen, die sich unter mild sauren Bedingungen, beispielsweise mit wässriger Essigsäure, zu den $\Delta^5(10),\Delta^9(11)$ -3-Ketonen spalten lassen. Die Dekonjugation der Δ^4,Δ^9 -3-Ketone kann gegebenenfalls auch durch Behandlung mit Säuren, beispielsweise wässrige Salzsäure unter Zusatz eines Lösungsvermittlers wie etwa Aceton, durchgeführt werden. Die Umsetzung der erhaltenen dekonjugierten Dienone mit Oxidationsmitteln (vergleiche beispielsweise DE 2748250 C2), wie etwa 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-p-benzochinon in geeigneten Lösungsmitteln, beispielsweise Dichlormethan, führt nach Entfernung gegebenenfalls noch vorhandener Schutzgruppen zu den erfindungsgemäßen $\Delta^4,\Delta^9,\Delta^{11}$ -3-Ketonen der allgemeinen Formel (I).

Die nächsten Schritte gelten in aller Regel dem Aufbau der Reste R^6 , $R^{6'}$ und R^7 . Die Einführung einer 6,7-Doppelbindung gelingt über eine Dienoletherbromierung und anschließende Bromwasserstoffabspaltung (siehe beispielsweise J. Fried, J.A. Edwards, *Organic Reactions in Steroid Chemistry*, von Nostrand Reinhold Company 1972, S. 265-374) oder auch durch Umsetzung mit Chloranil oder 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-p-benzochinon.

Die Dienoletherbromierung kann zum Beispiel analog der Vorschrift in *Steroids* 1, 233 (1965) erfolgen. Die Bromwasserstoffabspaltung gelingt durch Erhitzen der 6-Bromverbindung mit basischen Mitteln, wie zum Beispiel Lithiumbromid oder Lithiumcarbonat in aprotischen Lösungsmitteln wie Dimethylformamid bei Temperaturen von 50-150°C oder aber indem die 6-Bromverbindungen in Collidin oder Lutidin erhitzt werden.

Für Verbindungen mit einer 6,7-Methylenfunktion erfolgt die Einführung ebenfalls aus dem Dienon durch Umsetzung mit Dimethylsulfoxoniummethylid, wobei hier allerdings ein Gemisch der α - und β -Isomeren auftritt (das Verhältnis ist abhängig

von den verwendeten Substraten und liegt bei ca. 1:1), die zum Beispiel über Säulenchromatographie getrennt werden können.

Verbindungen mit R^7 gleich Alkyl werden aus den 4,6-Dien-3-on-Verbindungen durch 1,6-Addition nach bekannten Methoden hergestellt (J. Fried, J.A. Edwards: *Organic Reactions in Steroid Chemistry*, von Nostrand Reinhold Company 1972, Seite 75-82; A. Hosomi und H. Sakurai, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 1673 (1977)). Die Einführung der 7-Alkylfunktionen erfolgt hierbei in der Regel über die Dialkylkupferlithiumverbindungen.

Verbindungen in denen R^6 ein Chloratom darstellt und R^6' und R^7 eine gemeinsame zusätzliche Bindung bilden, werden ebenfalls ausgehend von den 4,6-Dien-3-on-Verbindungen dargestellt. Hierzu wird zunächst die 6,7-Doppelbindung unter Verwendung organischer Persäuren, wie zum Beispiel meta-Chlorperbenzoesäure in Methylenchlorid, gegebenenfalls in Gegenwart von Natriumhydrogencarbonatlösung, epoxidiert (siehe W. Adam, J.-C. Liu und O. Rodriguez, *J. Org. Chem.* 38, 2269 (1973)). Die Öffnung dieses Epoxids und die Eliminierung der primär gebildeten 7α -Hydroxygruppe erfolgt zum Beispiel durch Umsetzung mit Chlorwasserstoffgas in Eisessig (siehe u.a. DE-A 11 58 966 und DE-A 40 06 165).

Die Einführung einer 6-Methylengruppe kann zum Beispiel ausgehend von einem 3-Amino-3,5-dien-derivat durch Umsetzung mit Formalin in alkoholischen Lösungen unter Bildung einer 6α -Hydroxymethylgruppe und anschließender saurer Wasserabspaltung zum Beispiel mit Salzsäure in Dioxan/Wasser erfolgen. Die Wasserabspaltung kann aber auch in der Weise erfolgen, daß zunächst eine Fluchtgruppe eingeführt und dann eliminiert wird. Als Fluchtgruppen sind zum Beispiel das Mesylat, Tosylat oder Benzoat geeignet (siehe DE-A 34 02 329, EP-A 150157, US 4.584.288(86); K. Nickisch, S. Beier, D. Bittler, W. Elger, H. Laurent, W. Losert, Y. Nishino, E. Schillinger und R. Wiechert, *J. Med. Chem.* 34, 2464 (1991)).

Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung der 6-Methylenverbindungen besteht in der direkten Umsetzung der 4(5) ungesättigten 3-Ketone mit Acetalen des Formaldehyds in Gegenwart von Natriumacetat mit zum Beispiel Phosphoroxychlorid oder Phosphorpentachlorid in geeigneten Lösungsmitteln wie Chloroform (siehe zum Beispiel K. Annen, H. Hofmeister, H. Laurent und R.

Wiechert, *Synthesis* 34, (1982)). Eine zusätzliche Möglichkeit zur Einführung der 6-Methylengruppe besteht in der Umsetzung eines Δ^4 -3-Ketons zu einem Dienolether, dessen Umsetzung mit Dimethylformamid und Phosphoroxychlorid zum Aldehyd und dessen Reduktion mit komplexen Borhydriden und anschließender Wasserabspaltung mit Mineralsäuren nach an sich bekannten Verfahren (siehe WO 90/12027).

Die 6-Methylenverbindungen können zur Darstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^6 gleich Methyl ist und R^6 und R^7 eine gemeinsame zusätzliche Bindung bilden, genutzt werden.

Hierzu kann man zum Beispiel ein von D. Burn, D.N. Kirk und V. Petrow in *Tetrahedron* 21,1619 (1965) beschriebenes Verfahren nutzen, bei dem eine Isomerisierung der Doppelbindung durch Erwärmen der 6-Methylenverbindungen in Ethanol mit 5% Palladium-Kohle als Katalysator, der entweder mit Wasserstoff oder durch Erwärmen mit einer geringen Menge Cyclohexen vorbehandelt wurde, erreicht wird. Die Isomerisierung kann auch mit einem nicht vorbehandelten Katalysator erfolgen, wenn zur Reaktionsmischung eine geringe Menge Cyclohexen zugesetzt wird. Das Auftreten geringer Anteile hydrierter Produkte kann durch Zugabe eines Überschusses an Natriumacetat verhindert werden.

Die Darstellung von 6-Methyl-4,6-dien-3-on-derivaten kann aber auch direkt erfolgen (siehe K. Annen, H. Hofmeister, H. Laurent und R. Wiechert, *Liebigs Ann. Chem.* 712, (1983)).

Verbindungen, in denen R^6 eine α -Methylfunktion darstellt, können aus den 6-Methylenverbindungen durch Hydrierung unter geeigneten Bedingungen dargestellt werden. Die besten Ergebnisse (selektive Hydrierung der exo-Methylenfunktion) werden durch Transfer-Hydrierung erreicht (E.A. Brande, R.P. Linstead und P.W.D. Mitchell, *J. Chem. Soc.* 3578 (1954)). Erhitzt man die 6-Methylenderivate in einem geeigneten Lösungsmittel, wie zum Beispiel Ethanol, in Gegenwart eines Hydridendonators, wie zum Beispiel Cyclohexen, und eines Edelmetallkatalysators, beispielsweise Platin oder Palladium, so kommt man in sehr guten Ausbeuten zu 6α -Methylderivaten. Geringe Anteile an 6β -Methylverbindungen können sauer isomerisiert werden (siehe zum Beispiel D. Burn, D.N. Kirk und V. Petrow, *Tetrahedron* 21, 1619 (1965)).

Die Alkylierung von 17-Acetylderivaten zu den homologen Ketonen kann nicht nur, wie bereits beschrieben, an Verbindungen mit aromatischem A-Ring erfolgen, sondern auch im weiteren Verlauf der Synthese an geeignet geschützten Derivaten.

Die Einführung eines 21-OH-Substituenten erfolgt an geeignet geschützten 20-Ketoverbindungen nach an sich bekannten Verfahren, wie der direkten Oxidation eines Enolats (siehe beispielsweise E. Vedejs, D. A. Engler und J. E. Telschow, *J. Org. Chem.* 43, 188 (1978) und J. C. Anderson und S. C. Smith, *Synlett* 1990, 107) oder der Umsetzung des Enolats zum entsprechenden Iodid, Substitution des Iodids durch Acetat und Hydrolyse des Acetats. Die dabei gegebenenfalls entstehenden Diastereomerengemische können durch Chromatographie getrennt werden.

Nach Einführung aller Reste werden noch vorhandene Schutzgruppen nach Standardverfahren abgespalten.

Die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit R^3 gleich Sauerstoff können gewünschtenfalls durch Umsetzung mit Hydroxylaminhydrochlorid in Gegenwart von tert. Aminen bei Temperaturen zwischen -20 und $+40^\circ\text{C}$ in die Oxime überführt werden (allgemeine Formel (I) mit R^3 in der Bedeutung von N-OH, wobei die Hydroxygruppe syn- oder anti-ständig sein kann).

Die Entfernung der 3-Oxogruppe zu einem Endprodukt der allgemeinen Formel (I) mit R^3 in der Bedeutung von zwei Wasserstoffatomen kann beispielsweise nach der in DE-A-2805490 angegebenen Vorschrift durch reduktive Spaltung des Thioketals erfolgen.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung:

Beispiel 1**14,17-Etheno-19-norpregn-4-en-3,20-dion****a) 3-Methoxy-19-norpregna-1,3,5(10),14,16-pentaen-20-on**

84,2 g 3-Methoxy-19-nor-17 α -pregna-1,3,5(10),15-tetraen-20-in-17 β -ol (*J. Med. Chem.*, 11, 924 (1968)) werden in 875 ml 86-prozentiger Ameisensäure unter Rühren auf 110 °C erhitzt. Nach 2 Stunden läßt man unter Zugabe von 1000 ml Wasser abkühlen. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert, getrocknet und an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Hexan chromatographiert. Es werden 47,8 g 1a) erhalten.

Fp.: 152-155 °C

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,22 ppm (s, 3H, H-18); 2,35 (s, 3H, H-21); 3,78 (s, 3H, 3-OCH₃); 6,08 (m, 1H, H-15); 6,68 (d, J = 3 Hz, 1H, H-4); 6,74 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H, H-2); 7,23 (d, J = 9 Hz, 1H, H-1); 7,27 (d, J = 3 Hz, 1H, H-16)

b) 3-Methoxy-14,17-etheno-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-on

Eine Lösung von 200 g der unter 1a) beschriebenen Substanz in 2,5 l Benzol wird unter einem Ethylendruck von 300 bar für 240 Stunden auf 160 °C erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsgemisch eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Hexan chromatographiert. Es werden 175 g 1b) erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,91 ppm (s, 3H, H-18); 2,22 (s, 3H, H-21); 3,78 (s, 3H, 3-OCH₃); 6,07 und 6,14 (2d, J = 6 Hz, je 1H, H-17¹ und H-17²); 6,65 (d, J = 3 Hz, 1H, H-4); 6,73 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H, H-2); 7,22 (d, J = 9 Hz, 1H, H-1)

c) 20,20-[1,2-Ethandiy]bis(oxy)]-3-methoxy-14,17-etheno-19-norpregna-1,3,5(10)-trien

Zu einer Lösung von 25 g der unter 1b) beschriebenen Verbindung in 175 ml Dichlormethan werden bei Raumtemperatur unter Rühren 75 ml Ethylenglykol,

63 ml Trimethylorthoformiat und 1,25 g p-Toluolsulfonsäure gegeben. Nach 90 Minuten werden 15 ml Triethylamin und 100 ml Dichlormethan zugesetzt und das Reaktionsgemisch dreimal mit konzentrierter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Kaliumcarbonat getrocknet, abfiltriert und eingengt. Es werden 31 g 1c) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,98 ppm (s, 3H, H-18); 1,37 (s, 3H, H-21); 3,78 (s, 3H, 3-OCH₃); 3,95-4,05 (m, 4H, 20-OCH₂CH₂O-); 5,97 und 6,01 (2d, J = 6 Hz, je 1H, H-17¹ und H-17²); 6,65 (d, J = 3 Hz, 1H, H-4); 6,72 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H, H-2); 7,22 (d, J = 9 Hz, 1H, H-1)

d) 20,20-[1,2-Ethandiylbis(oxy)]-3-methoxy-14,17-etheno-19-norpregna-2,5(10)-dien

Zu 2,2 l flüssigem Ammoniak wird bei -70 °C eine Lösung von 31 g der unter 1c) beschriebenen Verbindung in einem Gemisch aus 400 ml Tetrahydrofuran und 70 ml tert.-Butanol gegeben. Zu diesem Gemisch werden unter Rühren 16 g Lithium portionsweise zugegeben. Man läßt auf -40 °C erwärmen, tropft nach 5,5 Stunden 350 ml Ethanol zu, läßt die Mischung dann auf Raumtemperatur erwärmen, verdünnt mit Wasser und extrahiert mit Ethylacetat. Die organische Phase wird mit Wasser und konzentrierter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingengt. Es werden 23,1 g kristallines 1d) erhalten, welches ohne weitere Reinigung in Folgestufen umgesetzt wird.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,96 ppm (s, 3H, H-18); 1,33 (s, 3H, H-21); 3,55 (s, 3H, 3-OCH₃); 3,88-4,03 (m, 4H, 20-OCH₂CH₂O-); 4,63-4,67 (m, 1H, H-2); 5,93 und 6,07 (2d, J = 6 Hz, je 1H, H-17¹ und H-17²)

e) 14,17-Etheno-19-norpregn-4-en-3,20-dion

Eine Lösung von 2,7 g der unter 1d) beschriebenen Verbindung in 30 ml Tetrahydrofuran und 150 ml Aceton wird unter Rühren mit 7,8 ml 4-normaler Salzsäure versetzt. Nach 2 Stunden wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand aus Diisopropylether umkristallisiert. Es werden 1,72 g 1e) erhalten.

Fp.: 139 - 143 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,92 ppm (s, 3H, H-18); 2,18 (s, 3H, H-21); 5,88 (s breit, 1H, H-4); 6,04 (s, 2H, H-17¹ und H-17²)

Beispiel 2

14,17-Etheno-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion

a) 3-Ethoxy-14,17-etheno-19-norpregna-3,5-dien-20-on

Zu einer Lösung von 2,02 g der unter 1e) beschriebenen Verbindung in 80 ml Tetrahydrofuran werden unter Rühren 6,1 ml Ethanol, 6,1 ml Triethylorthoformiat und 145 mg p-Toluolsulfonsäure gegeben. Nach 2 Stunden bei Raumtemperatur werden 2,5 ml Triethylamin zugegeben, mit Natriumhydrogencarbonatlösung verdünnt und das Gemisch mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser und konzentrierter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingeeengt. Es werden 3,3 g 2a) als farbloses Öl erhalten, welches ohne weitere Reinigung in der Folgestufe umgesetzt wird.

b) 14,17-Etheno-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion

Eine Lösung von 3,3 g der unter 2a) beschriebenen Verbindung in 41 ml Dioxan und 10 ml Wasser wird mit 16 ml einer 10-prozentigen Natriumacetatlösung und dann bei 0 °C unter Rühren mit 890 mg 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin versetzt. Nach 15 Minuten wird das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit konzentrierter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und in eine Suspension aus 2,4 g Lithiumcarbonat und 3,4 g Lithiumbromid in 120 ml Dimethylformamid filtriert. Das Gemisch wird unter Abdestillieren des Ethylacetats auf 150 °C erhitzt. Nach einer Stunde läßt man abkühlen, verdünnt das Reaktionsgemisch mit Wasser und extrahiert mit Ethylacetat. Die organische Phase wird mit Wasser und konzentrierter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat chromatographiert. Es werden 880 mg 2b) erhalten.

Fp.: 150-152 °C $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +172,3^\circ$ (CHCl_3 ; $c = 0,510$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,95 ppm (s, 3H, H-18); 2,19 (s, 3H, H-21); 5,82 (s breit, 1H, H-4); 5,92 und 6,04 (2d, J = 6 Hz, je 1H, H-17¹ und H-17²); 6,20-6,32 (m, 2H, H-6 und H-7)

Beispiel 3

7 β -Methyl-14,17-etheno-19-norpregn-4-en-3,20-dion

Eine Suspension aus 1,9 g Kupfer(I)jodid in 25 ml Diethylether wird bei 0 °C tropfenweise mit 8,5 ml einer 1,6-molaren Lösung von Methyllithium in Diethylether versetzt. Nach 30 Minuten Rühren bei 0 °C werden 40 ml Tetrahydrofuran zugesetzt und dann bei -40 °C 1,23 ml Bortrifluoridetherat und danach eine Lösung aus 340 mg der unter 2b) beschriebenen Verbindung in 15 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Man läßt innerhalb von 4 Stunden auf Raumtemperatur erwärmen, rührt noch 72 Stunden und gießt das Reaktionsgemisch in 100 ml konzentrierte Ammoniumchloridlösung. Das Gemisch wird viermal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingeengt. Nach Chromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Hexan werden 46 mg 3) erhalten.

Fp.: 133-135 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,94 ppm (s, 3H, H-18); 1,07 (d, J = 7,5 Hz, 3H, 7-CH₃); 2,20 (s, 3H, H-21); 5,83 (s breit, 1H, H-4); 6,05 (s, 2H, H-17¹ und H-17²)

Beispiel 4

14,17-Etheno-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion

a) 14,17-Etheno-19-norpregn-5(10)-en-3,20-dion

Zu einer Suspension von 3,0 g der unter 1d) beschriebenen Verbindung in 60 ml Aceton wird unter Rühren bei Raumtemperatur eine Lösung von 2,1 g Oxalsäuredihydrat in 30 ml Wasser zugetropft. Nach 2 Stunden wird mit 150 ml konzentrierter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen werden mit konzentrierter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Hexan chromatographiert. Es werden 1,51 g 4a) erhalten.

Fp.: 96-110 °C

$[\alpha]_D^{20} = +231,6^\circ$ (CHCl₃; c = 0,505)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,03 ppm (s, 3H, H-18); 2,20 (s, 3H, H-21); 2,72 und 2,82 (2d breit, J = 20 Hz, je 1H, H-4); 6,04 und 6,10 (2d, J = 6 Hz, je 1H, H-17¹ und H-17²)

b) 14,17-Etheno-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion

Eine Lösung von 500 mg der unter 4a) beschriebenen Verbindung in 6,5 ml Pyridin wird unter Rühren mit 530 mg Pyridiniumbromid-perbromid versetzt, für eine Stunde bei Raumtemperatur und dann noch für 2 Stunden bei 50 °C gerührt. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsgemisch in 20 ml 6-normale Salzsäure eingerührt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und konzentrierter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Hexan chromatographiert. Es werden 0,31 g 4b) erhalten.

Fp.: 152-158 °C

$[\alpha]_D^{20} = -200^\circ$ (CHCl₃, c = 0,496)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,04 ppm (s, 3H, H-18); 2,20 (s, 3H, H-21); 5,72 (s breit, 3H, H-4); 6,03 (s, 2H, H-17¹ und H-17²)

Beispiel 5

21-Hydroxy-14,17-etheno-19-norpregn-4-en-3,20-dion

a) 3,3,20,20-Bis[2,2-dimethyl-1,3-propandiylobis(oxy)]-14,17-etheno-19-norpregn-5(10)-en

Zu einer Lösung von 3,2 g der unter 1e) beschriebenen Verbindung in 30 ml Toluol werden unter Rühren 2,08 g 2,2-Dimethylpropan-1,3-diol, 2,7 ml Trimethylorthoformiat und 190 mg p-Toluolsulfonsäure gegeben. Nach 2 Stunden wird mit 5 ml Triethylamin versetzt, mit Ethylacetat verdünnt, fünfmal mit Wasser und einmal mit konzentrierter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Hexan chromatographiert. Es werden 3,85 g 5a) als Schaum erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,72, 0,88, 0,94, 1,07 und 1,19 ppm (5s, 15H, Ketal- CH_3 und H-18); 1,43 (s, 3H, H-21); 3,17-3,78 (m, 8H, Ketal- OCH_2); 5,88 und 5,95 (2d, J = 6 Hz, je 1H, H-17¹ und H-17²)

b) 3,3-[2,2-Dimethyl-1,3-propandiylbis(oxy)]-14,17-etheno-19-norpregn-5(10)-en-20-on

Eine Lösung aus 3,85 g der unter 5a) beschriebenen Verbindung in 50 ml Dichlormethan wird mit 11 g Kieselgel (0,063 - 0,2 mm) und 1,1 ml konzentrierter wäßriger Oxalsäurelösung versetzt und für 30 Minuten intensiv gerührt. Man gibt 100 ml 1-normale Natronlauge und 100 ml Dichlormethan zu, rührt fünf Minuten, läßt absetzen, filtriert, wäscht den Rückstand mit Dichlormethan, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit konzentrierter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und engt ein. Der Rückstand wird an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Hexan chromatographiert. Es werden 1,93 g 5b) als Schaum erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,85 und 0,88 ppm (2s, 6H, Ketal- CH_3); 1,08 (s, 3H, H-18); 2,18 (s, 3H, H-21); 3,42-3,70 (m, 4H, Ketal- OCH_2); 5,98 und 6,07 (2d, J = 6 Hz, je 1H, H-17¹ und H-17²)

c) 3,3-[2,2-Dimethyl-1,3-propandiylbis(oxy)]-21-jod-14,17-etheno-19-norpregn-5(10)-en-20-on

Zu einer Lösung von 1,9 ml N-Cyclohexylisopropylamin in 10 ml Tetrahydrofuran werden bei -40°C 3,9 ml einer 1,6-molaren Lösung von n-Butyllithium in Hexan getropft. Nach 15 Minuten Rühren wird eine Lösung von 1,93 g der unter 5b) be-

beschriebenen Substanz in 15 ml Tetrahydrofuran zugetroft. Nach 30 Minuten Rühren bei -30 °C wird die Lösung auf -50 °C gekühlt und dann via Teflonschlauch zu einer auf -50 °C gekühlten Lösung aus 1,37 g Jod in 10 ml Tetrahydrofuran gepumpt. Die Reaktionsmischung wird binnen 2 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt, dann auf konzentrierte Ammoniumchloridlösung gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit konzentrierter Natriumthiosulfatlösung und konzentrierter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Es werden 2,6 g 5c) als hellgelbes Harz erhalten, welches ohne weitere Reinigung in der Folgestufe umgesetzt wird.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,88 ppm (s, 6H, Ketal- CH_3); 1,08 (s, 3H, H-18); 3,42-3,70 (m, 4H, Ketal- OCH_2); 3,90 und 3,99 (2d, J = 12 Hz, je 1H, H-21); 6,07-6,18 (m, 2H, H-17¹ und H-17²)

d) 21-(Acetyloxy)-3,3-[2,2-dimethyl-1,3-propandiy]bis(oxy)]-14,17-etheno-19-norpregn-5(10)-en-20-on

Eine Lösung von 2,6 g der unter 5c) beschriebenen Substanz in 10 ml Dimethylformamid wird mit 4,9 g Kaliumacetat versetzt, 80 Minuten bei 80 °C gerührt, nach dem Erkalten auf Wasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit konzentrierter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Es werden 1,99 g 5d) als farbloses Harz erhalten, welches ohne weitere Reinigung in der Folgestufe umgesetzt wird.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,88 ppm (s, 6H, Ketal- CH_3); 1,08 (s, 3H, H-18); 2,17 (s, 3H, Acetyloxy- CH_3); 3,42-3,72 (m, 4H, Ketal- OCH_2); 4,67 und 4,85 (2d, J = 15 Hz, je 1H, H-21); 5,99 und 6,12 (2d, J = 6 Hz, je 1H, H-17¹ und H-17²)

e) 21-(Acetyloxy)-14,17-etheno-19-norpregn-5(10)-en-3,20-dion

Eine Lösung von 1,99 g der unter 5d) beschriebenen Substanz in 10 ml Tetrahydrofuran wird mit 100 ml 70%iger Essigsäure versetzt und für 60 Minuten bei Raumtemperatur und anschließend 60 Minuten bei 40 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegossen, mit Natronlauge neutralisiert und mit Ethylacetat dreimal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit

konzentrierter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Hexan chromatographiert. Es werden 1,15 g 5e) erhalten.

Fp.: 126-128 °C $[\alpha]_D^{20} = +199,6^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,500$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,90$ ppm (s, 3H, H-18); 2,18 (s, 3H, Acetyloxy- CH_3); 4,67 und 4,84 (2d, $J = 16$ Hz, je 1H, H-21); 6,02 und 6,14 (2d, $J = 6$ Hz, je 1H, H-17¹ und H-17²)

f) 21-(Acetyloxy)-14,17-etheno-19-norpregn-4-en-3,20-dion

Eine Lösung von 500 mg der unter 5e) beschriebenen Substanz in 25 ml Aceton wird mit 1 ml 4-normaler Salzsäure versetzt, für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann bis zur Trockene eingengt. Es werden 500 mg 5f) als Schaum erhalten, welcher ohne weitere Reinigung in der Folgestufe umgesetzt wird.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,93$ ppm (s, 3H, H-18); 2,18 (s, 3H, Acetyloxy- CH_3); 4,68 und 4,83 (2d, $J = 16$ Hz, je 1H, H-21); 5,86 (s breit, 1H, H-4); 6,02 und 6,10 (2d, $J = 6$ Hz, je 1H, H-17¹ und H-17²)

g) 21-Hydroxy-14,17-etheno-19-norpregn-4-en-3,20-dion

Eine Lösung von 500 mg der unter 5f) beschriebenen Substanz in 15 ml Methanol wird mit 1,8 ml 10%iger wäßriger Kaliumcarbonatlösung versetzt, für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann auf Wasser gegossen. Man säuert mit 1-normaler Salzsäure auf pH 5 an, extrahiert dreimal mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit konzentrierter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und engt ein. Der Rückstand wird an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Hexan chromatographiert. Es werden 282 mg 5g) erhalten.

Fp.: 160-163 °C $[\alpha]_D^{20} = +162,3^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,510$)

$^1\text{H-NMR}$ CDCl_3 : δ = 0,95 ppm (s, 3H, H-18); 3,32 (t, J = 5 Hz, 1H, OH); 4,23 und 4,42 (2dd, J = 16 Hz und 5 Hz, je 1H, H-21); 5,87 (s breit, 1H, H-4); 5,87 und 6,10 (2d, J = 6 Hz, je 1H, H-17¹ und H-17²)

Beispiel 6

21-Hydroxy-14,17-etheno-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion

a) 21-(Acetyloxy)-14,17-etheno-19-norpregn-4,9-dien-3,20-dion

540 mg der unter 5e) beschriebenen Substanz werden nach der in Beispiel 4b) beschriebenen Methode umgesetzt. Man erhält 292 mg 6a).

Fp.: 182-184 °C $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -106,6° (CHCl_3 , c = 0,495)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,04 ppm (s, 3H, H-18); 2,19 (s, 3H, Acetyloxy- CH_3); 4,69 und 4,83 (2d, J = 16 Hz, je 1H, H-21); 5,72 (s breit, 1H, H-4); 6,02 und 6,10 (2d, J = 6 Hz, je 1H, H-17¹ und H-17²)

b) 21-Hydroxy-14,17-etheno-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion

270 mg der unter 6a) beschriebenen Substanz werden nach der in Beispiel 5g) beschriebenen Methode umgesetzt. Man erhält 159 mg 6b).

Fp.: 143-146 °C $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -171,4° (CHCl_3 , c = 0,505)

$^1\text{H-NMR}$ CDCl_3 : δ = 1,04 ppm (s, 3H, H-18); 3,33 (s breit, 1H, OH); 4,24 und 4,43 (2d breit, J = 16 Hz, je 1H, H-21); 5,72 (s breit, 1H, H-4); 5,95 und 6,10 (2d, J = 6 Hz, je 1H, H-17¹ und H-17²)

Beispiel 7

21-Methyl-14,17-etheno-19-norpregn-4-en-3,20-dion

a) 3-Methoxy-21-methyl-14,17-etheno-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-on

Zu einer Lösung aus 1,5 ml Diisopropylamin in 15 ml Tetrahydrofuran tropft man bei -20 °C 6,6 ml einer 1,6-molaren Lösung von n-Butyllithium in Hexan, rührt anschließend noch 30 Minuten bei 0 °C, tropft dann bei -30 °C eine Lösung aus 2,4 g der unter 1b) beschriebenen Substanz und 0,78 ml 1,3-Dimethylimidazolin-2-on in 46 ml Tetrahydrofuran zu und läßt noch 30 Minuten bei -30 °C rühren. Anschließend tropft man 0,66 ml Methyljodid zu und läßt auf 0 °C erwärmen. Man rührt die Reaktionsmischung in konzentrierte Ammoniumchloridlösung ein, verdünnt mit Wasser, extrahiert dreimal mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit konzentrierter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und engt ein. Der Rückstand wird aus Diisopropylether kristallisiert. Es werden 2,12 g 7a) erhalten.

Fp.: 94 °C $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +170,8^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,505$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,89$ ppm (s, 3H, H-18); 1,08 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, H-22); 3,79 (s, 3H, 3-OCH₃); 6,05 und 6,12 (2d, $J = 6$ Hz, je 1H, H-17¹ und H-17²); 6,64 (d, $J = 3$ Hz, 1H, H-4); 6,72 (dd, $J = 9, 3$ Hz, 1H, H-2); 7,22 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-1)

b) 21-Methyl-14,17-etheno-19-norpregn-4-en-20-ol-3-on

1,9 g der unter 7a) beschriebenen Substanz werden nach der in Beispiel 1d) beschriebenen Methode umgesetzt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Hexan chromatographiert. Es werden 750 mg Zwischenprodukt erhalten, die nach der in Beispiel 1e) beschriebenen Methode umgesetzt werden. Nach Chromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Hexan erhält man 317 mg 7b).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,89$ (0,92) ppm (s, 3H, H-18); 1,05 (1,03) (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, H-22); 3,70 (dd, $J = 8$ und 3 Hz, 1H, H-20); 5,83 (5,85) (s breit, 1H, H-4); 5,89 und 5,94 (5,96 und 6,02) (2d, $J = 6$ Hz, je 1H, H-17¹ und H-17²)
(Signale des 2. Diastereomeren in Klammern)

c) 21-Methyl-14,17-etheno-19-norpregn-4-en-3,20-dion

Zu einer Suspension von 1,67 g Pyridiniumdichromat in 15 ml Dimethylformamid wird unter Rühren eine Lösung von 300 mg der unter 7b) beschriebenen Verbin-

nung in 40 ml Dichlormethan gegeben. Die Mischung wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, dann mit 50 ml Ethylacetat versetzt, eine weitere Stunde gerührt und dann filtriert. Das Filtrat wird fünfmal mit Wasser und dann mit konzentrierter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingeeengt. Der Rückstand wird mittels HPLC gereinigt. Es werden 100 mg 7c) erhalten.

Fp.: 140-149 °C $[\alpha]_D^{20} = +147,0^\circ$ (CHCl₃; c = 0,510)

¹H-NMR (CDCl₃): d = 0,90 ppm (s, 3H, H-18); 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3H, H-22); 5,86 (s breit, 1H, H-4); 6,02 (s, 2H, H-17¹ und H-17²)

Beispiel 8

21-Methyl-14,17-etheno-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion

a) 20,20-[1,2-Ethandiylbis(oxy)]-3-methoxy-31-methyl-14,17-etheno-19-norpregna-1,3,5(10)-trien

Zu einer Lösung von 21,3 g der unter 7a) beschriebenen Verbindung in 250 ml Toluol werden bei Raumtemperatur unter Rühren 62 ml Ethylenglykol, 52 ml Trimethylorthoformiat und 1,0 g p-Toluolsulfonsäure gegeben. Man erhitzt für 8 Stunden auf 60 °C. Nach dem Erkalten werden 15 ml Triethylamin und 250 ml Ethylacetat zugesetzt und das Gemisch dreimal mit konzentrierter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Kaliumcarbonat getrocknet, abfiltriert und eingeeengt. Es werden 27 g 8a) erhalten, welches ohne weitere Reinigung in der Folgestufe umgesetzt wird.

¹H-NMR (CDCl₃): d = 0,94 ppm (t, J = 7,5 Hz, 3H, H-22); 0,96 (s, 3H, H-18); 3,78 (s, 3H, 3-OCH₃); 3,95-4,18 (m, 4H, 20-OCH₂CH₂O-); 5,98 (s, 2H, H-17¹ und H-17²); 6,64 (d, J = 3 Hz, 1H, H-4); 6,72 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H, H-2); 7,21 (d, J = 9 Hz, 1H, H-1)

b) 20,20-[1,2-Ethandiylbis(oxy)]-3-methoxy-21-methyl-14,17-etheno-19-norpregna-2,5(10)-dien

27 g der unter 8a) beschriebenen Substanz werden nach der in Beispiel 1d) beschriebenen Methode umgesetzt. Man erhält 18,9 g 8b).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,93 ppm (t, J = 7,5 Hz, 3H, H-22); 0,95 (s, 3H, H-18); 3,56 (s, 3H, 3-OCH₃); 3,93-4,10 (m, 4H, 20-OCH₂CH₂O-); 4,62-4,67 (m, 1H, H-2); 5,92 (s, 2H, H-17¹ und H-17²)

c) 20,20-[1,2-Ethandiylbis(oxy)]-21-methyl-14,17-etheno-19-norpregn-5(10)-en-3-on

Eine Lösung aus 18,2 g der unter 8b) beschriebenen Substanz in 700 ml Tetrahydrofuran wird unter Rühren mit 250 ml konzentrierter Ammoniumchloridlösung und 18 ml konzentrierter Oxalsäurelösung versetzt und für 6 Stunden gerührt. Anschließend wird mit Wasser verdünnt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit konzentrierter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Hexan chromatographiert. Es werden 11,0 g 8c) als Schaum erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +169,6^\circ$ (CHCl_3 ; $c = 0,510$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,92 ppm (t, J = 7,5 Hz, 3H, H-22); 0,97 (s, 3H, H-18); 2,72 und 2,82 (2d breit, J = 20 Hz, je 1H, H-4); 3,95-4,12 (m, 4H, 20-OCH₂CH₂O-); 5,87-5,98 (m, 2H, H-17¹ und H-17²)

d) 21-Methyl-14,17-etheno-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion

11 g der unter 8c) beschriebenen Substanz werden nach der in Beispiel 4b) beschriebenen Methode umgesetzt. Man erhält 3,75g 8d).

Fp.: 145-146 °C $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -180,1^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,510$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,03 ppm (s, 3H, H-18); 1,08 (t, J = 7,5 Hz, 3H, H-22); 5,72 (s breit, 3H, H-4); 6,03 (s, 2H, H-17¹ und H-17²)

Beispiel 9**21-Methyl-14,17-etheno-19-norpregna-4,9,11-trien-3,20-dion**

a) 3,3-[2,2-Dimethyl-1,3-propandiylbis(oxy)]-21-methyl-14,17-etheno-19-norpregna-5(10),9(11)-dien-20-on

Zu einer Lösung von 3,5 g der unter 8d) beschriebenen Verbindung in 30 ml Dichlormethan werden unter Rühren 2,87 g 2,2-Dimethylpropan-1,3-diol, 1,4 ml Trimethylorthoformiat und 100 mg p-Toluolsulfonsäure gegeben. Nach 3 Stunden wird mit Dichlormethan verdünnt, mit Wasser und mit konzentrierter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Hexan chromatographiert. Es werden 3,84 g 9a) als Schaum erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,82 und 0,89 ppm (2s, 6H, Ketal- CH_3); 1,09 (s, 3H, H-18); 1,09 (t, J = 7,5 Hz, 3H, H-22); 3,42-3,52 (m, 2H, Ketal- OCH_2); 3,57-3,68 (m, 2H, Ketal- OCH_2); 5,45-5,53 (m, 1H, H-11); 6,03 und 6,12 (2d, J = 6 Hz, je 1H, H-17¹ und H-17²)

b) 21-Methyl-14,17-etheno-19-norpregna-5(10),9(11)-dien-3,20-dion

500 mg der unter 9a) beschriebenen Verbindung werden mittels Ultraschall in 25 ml 70%iger Essigsäure und 5 ml Tetrahydrofuran gelöst und anschließend bei Raumtemperatur 4 Stunden geführt. Anschließend wird unter Rühren mit konzentrierter Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert. Man extrahiert dreimal mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit konzentrierter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert ab und engt ein. Es werden 480 mg 9b) erhalten, welches ohne weitere Reinigung in der Folgestufe umgesetzt wird.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,87 ppm (s, 3H, H-18); 1,08 (t, J = 7,5 Hz, 3H, H-22); 2,91 (s breit, 2H, H-4); 5,53-5,60 (m, 1H, H-11); 6,07 und 6,13 (2d, J = 6 Hz, je 1H, H-17¹ und H-17²)

c) 21-Methyl-14,17-etheno-19-norpregna-4,9,11-trien-3,20-dion

480 mg der unter 9b) beschriebenen Verbindung werden in 40 ml Dichlormethan gelöst und mit 600 mg 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-p-benzochinon versetzt. Man rührt 4 Stunden bei Raumtemperatur, filtriert, wäscht das Filtrat mit konzentrierter Natriumhydrogencarbonatlösung, konzentrierter Natriumthiosulfatlösung und erneut mit konzentrierter Natriumhydrogencarbonatlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert ab und engt ein. Der Rückstand wird an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Cyclohexan chromatographiert. Es werden 206 mg 9c) erhalten.

Fp.: 117-119 °C $[\alpha]_D^{20} = -278,8^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,500$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,97$ ppm (s, 3H, H-18); 1,11 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, H-22); 5,80 (s breit, 3H, H-4); 5,99 und 6,08 (2d, $J = 6$ Hz, je 1H, H-17¹ und H-17²); 6,04 (d, $J = 12$ Hz; 1H, H-11); 6,44 (d, $J = 12$ Hz; 1H, H-12)

Beispiel 10

17¹-Methyl-14,17-etheno-19-norpregn-4-en-3,20-dion

a) 3-Methoxy-16-methyl-19-norpregna-1,3,5(10),14,16-pentaen-20-on

Eine Suspension aus 15,2 g Kupfer(I)jodid in 50 ml Diethylether wird bei 0 °C tropfenweise mit 90 ml einer 1,6-molaren Lösung von Methylolithium in Diethylether versetzt. Nach 30 Minuten Rühren werden bei -70 °C tropfenweise 12 ml Triethylamin und danach 11 ml Trimethylchlorsilan zugesetzt. Anschließend wird eine Lösung aus 15 g der unter 1a) beschriebenen Verbindung in 220 ml Tetrahydrofuran zuge tropft. Man läßt noch 2 Stunden bei -70 °C rühren, setzt dann 100 ml konzentrierte Ammoniumchloridlösung zu, läßt auf Raumtemperatur erwärmen, schüttelt mit 400 ml Ethylacetat, filtriert feste Bestandteile ab und extrahiert die wässrige Phase erneut mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden viermal mit halbkonzentrierter Ammoniumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingengt. Der Rückstand wird mittels Ultraschall in 500 ml Acetonitril gelöst. Zur Lösung gibt man 10,9 g Palladium(II)acetat und erhitzt für 20 Stunden auf 80 °C. Nach dem Erkalten gibt man 400 ml Ethylacetat zu, saugt über Celite ab und engt ein. Der Rückstand wird an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat und n-Hexan chromatographiert. Es werden 5,03 g 10a) erhalten.

Fp.: 166-167 °C $[\alpha]_D^{20} = +459,2^\circ$ (CHCl₃, c = 0,505)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,22 ppm (s, 3H, H-18); 2,37 und 2,40 (2s, 6H, 16-CH₃ und H-21); 3,80 (s, 3H, 3-OCH₃); 5,92 (d, J = 2 Hz, 1H, H-15); 6,68 (d, J = 3 Hz, 1H, H-4); 6,75 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H, H-2); 7,25 (d, J = 9 Hz, 1H, H-1)

b) 3-Methoxy-17¹-methyl-14,17-etheno-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-on

5,0 g der unter 10a) beschriebenen Verbindung werden nach der in Beispiel 1b) beschriebenen Methode umgesetzt. Man erhält 3,38 g 10b) als Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,85 ppm (s, 3H, H-18); 1,74 (s breit, 17¹-CH₃); 2,20 (s, 3H, H-21); 3,79 (s, 3H, 3-OCH₃); 5,67 (s breit, H-17²); 6,66 (d, J = 3 Hz, 1H, H-4); 6,73 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H, H-2); 7,22 (d, J = 9 Hz, 1H, H-1)

c) 17¹-Methyl-14,17-etheno-19-norpregn-4-en-3,20-dion

500 mg der unter 10b) beschriebenen Verbindung werden nach den in den Beispielen 1c), 1d) und 1e) beschriebenen Methoden umgesetzt. Man erhält 344 mg 10c).

Fp.: 137 °C $[\alpha]_D^{20} = +109,6^\circ$ (CHCl₃, c = 0,500)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,86 ppm (s, 3H, H-18); 1,70 (s breit, 17¹-CH₃); 2,16 (s, 3H, H-21); 5,58 (s breit, 1H, H-17²); 5,84 (s breit, 1H, H-4)

Beispiel 11

17¹-Methyl-14,17-etheno-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion

250 mg der unter 10c) beschriebenen Verbindung werden nach den in den Beispielen 2a) und 2b) beschriebenen Methoden umgesetzt. Man erhält 102 mg 11).

Fp.: 132-136 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,89 ppm (s, 3H, H-18); 1,69 (s breit, 17^1-CH_3); 2,17 (s, 3H, H-21); 5,47 (s breit, 1H, H- 17^2); 5,80 (s breit, 1H, H-4); 6,17-6,30 (m, 2H, H-6 und H-7)

Beispiel 12

(17^1R)- 17^1 -Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion

a) 3-Methoxy- 17^1 -methyl-14,17-ethano-19-norpregn-1,3,5(10)-trien-20-on

2,75 g der unter 10b) beschriebenen Verbindung werden in einer Schüttelente in 125 ml Tetrahydrofuran gelöst. Man setzt 765 mg Palladium auf Aktivkohle (10%) zu, setzt die Apparatur unter Wasserstoff und schüttelt bis zum Ende der Wasserstoffaufnahme. Nach Filtration der Lösung über Celite wird im Vakuum eingengt. Es werden 2,9 g 12a) als Schaum erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,88 (0,92) ppm (s, 3H, H-18); 0,99 (1,10) (d, J = 7,5 Hz, 3H, 17^1-CH_3); 2,08 (2,11) (s, 3H, H-21); 3,78 (s, 3H, 3- OCH_3); 6,62 (d, J = 3 Hz, 1H, H-4); 6,73 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H, H-2); 7,22 (d, J = 9 Hz, 1H, H-1)
(Signale des 2. Diastereomeren in Klammern)

b) (17^1R)- 17^1 -Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-5(10)-en-3,20-dion

2,9 g der unter 12a) beschriebenen Verbindung werden nach den in den Beispielen 1c), 1d) und 8c) beschriebenen Methoden umgesetzt. Man erhält 209 mg 12b), 310 mg der beiden C- 17^1 -Epimere von 20,20-[1,2-Ethandiylbis(oxy)]- 17^1 -methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3-on im Gemisch mit (17^1S)- 17^1 -Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-5(10)-en-3,20-dion sowie 1,36 g der beiden C- 17^1 -Epimere von 20,20-[1,2-Ethandiylbis(oxy)]- 17^1 -methyl-14,17-ethano-19-norpregn-5(10)-en-3-on.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,90 ppm (s, 3H, H-18); 1,07 (d, J = 7,5 Hz, 3H, 17^1-CH_3); 2,06 (s, 3H, H-21)

c) (17^1R)- 17^1 -Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion

190 mg 12b) werden nach der in Beispiel 1e) beschriebenen Methode umgesetzt. Man erhält 105 mg 12c).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,95 ppm (s, 3H, H-18); 1,05 (d, J = 7,5 Hz, 3H, 17^1-CH_3); 2,07 (s, 3H, H-21); 5,81 (s breit, 1H, H-4)

Beispiel 13

(17¹S)-17¹-Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion

300 mg des unter 12b) beschriebenen Gemisches aus beiden C-17¹-Epimeren von 20,20-[1,2-Ethandylbis(oxy)]-17¹-methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3-on und (17¹S)-17¹-Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-5(10)-en-3,20-dion werden nach der in Beispiel 1e) beschriebenen Methode umgesetzt. Man erhält 77 mg 12c) und 122 mg 13).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,68 ppm (dd, J = 6 Hz und 13 Hz, 1H, H-17²); 0,92 (s, 3H, H-18); 0,96 (d, J = 7,5 Hz, 3H, 17^1-CH_3); 2,08 (s, 3H, H-21); 5,82 (s breit, 1H, H-4)

Beispiele 14 und 15

14: (17¹R)-17¹-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion

15: (17¹S)-17¹-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion

1,30 g des unter 12b) beschriebenen Gemisches aus beiden C-17¹-Epimeren von 20,20-[1,2-Ethandylbis(oxy)]-17¹-methyl-14,17-ethano-19-norpregn-5(10)-en-3-on werden nach den in den Beispielen 4b) und 1e) beschriebenen Methoden umgesetzt. Man erhält 200 mg 14) und 120 mg 15).

14):

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,04 ppm (s, 3H, H-18); 1,06 (d, J = 7,5 Hz, 3H, 17^1-CH_3); 2,07 (s, 3H, H-21); 5,65 (s breit, 1H, H-4)

15):

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,76 ppm (dd, J = 5 Hz und 12 Hz, 1H, H-17²); 0,95 (d, J = 7,5 Hz, 3H, 17¹-CH₃); 1,01 (s, 3H, H-18); 2,09 (s, 3H, H-21); 5,66 (s breit, 1H, H-4)

Beispiel 16

14,17-Ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion

a) 3-Methoxy-16 α -phenylsulfonyl-14,17-etheno-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-on

Eine Mischung aus 14,7 g der unter 1a) beschriebenen Substanz und 24,0 g Phenylvinylsulfon wird in 100 ml Benzol 10 Tage auf 155 °C erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsgemisch eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel zunächst mit Dichlormethan und dann mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Hexan chromatographiert. Es werden 14,9 g 16a) erhalten.

Fp.: 178-179 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,84 ppm (s, 3H, H-18); 2,30 (s, 3H, H-21); 3,77 (s, 3H, 3-OCH₃); 4,58 (dd, J = 8, 4 Hz, 1H, H-16); 6,48 und 6,50 (2d, J = 5 Hz, je 1H, H-17¹ und H-17²); 6,64 (d, J = 3 Hz, 1H, H-4); 6,72 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H, H-2); 7,18 (d, J = 9 Hz, 1H, H-1); 7,52-7,87 (m, 5H, SO₂C₆H₅)

b) 3-Methoxy-14,17-ethano-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-ol

120 g wasserfeuchtes Raney-Nickel werden mehrfach mit Ethanol gewaschen und schließlich in 900 ml Ethanol suspendiert. Zu dieser Suspension werden 6,95 g der unter 16a) beschriebenen Substanz zugegeben und für 16 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird vom Raney-Nickel abdekantiert, mehrmals mit Ethanol nachgewaschen und eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Cyclohexan chromatographiert. Es werden 1,40 g 3-Methoxy-14,17-ethano-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-on mit einem Fp. von 140-142 °C und 2,70 g 16b) erhalten.

Fp.: 90-100 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,88 und 0,92 ppm (2s, 3H, H-18); 1,12 und 1,18 (2d, J = 6 Hz, 3H, H-21); 3,78 (s, 3H, 3- OCH_3); 3,95 (q, J = 6 Hz, 1H, H-20); 6,63 (d, J = 3 Hz, 1H, H-4); 6,72 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H, H-2); 7,21 (d, J = 9 Hz, 1H, H-1)

c) 3-Methoxy-14,17-ethano-19-norpregna-2,5(10)-dien-20-ol

5,50 g der unter 16b) beschriebenen Verbindung werden nach der in Beispielen 1d) beschriebenen Methode umgesetzt. Man erhält 5,50 g 16c).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,87 und 0,90 ppm (2s, 3H, H-18); 1,10 und 1,16 (2d, J = 6 Hz, 3H, H-21); 3,55 (s, 3H, 3- OCH_3); 3,87-3,98 (m, 1H, H-20); 4,65 (m, 1H, H-2)

d) 14,17-Ethano-19-norpregn-5(10)-en-20-ol-3-on

1,70 g der unter 16c) beschriebenen Verbindung werden nach der in Beispiel 4a) beschriebenen Methode umgesetzt. Man erhält 0,80 g 16d).

Fp.: 103-117 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,87 und 0,90 ppm (2s, 3H, H-18); 1,11 und 1,16 (2d, J = 6 Hz, 3H, H-21); 2,69 und 2,78 (2d, J = 20 Hz, je 1H, H-4); 3,85-3,98 (m, 1H, H-20)

e) 14,17-Ethano-19-norpregna-4,9-dien-20-ol-3-on

Zu einer Lösung von 0,16 ml Brom in 10 ml Pyridin wird unter Eiskühlung und Rühren eine Lösung von 0,80 g der unter 16d) beschriebenen Verbindung in 10 ml Pyridin zugetropft. Nach 3 Stunden wird das Reaktionsgemisch in 2-normale Salzsäure gegossen und auf einen pH-Wert zwischen 4 und 5 eingestellt. Es wird mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser und konzentrierter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Hexan chromatographiert. Es werden 0,22 g 16e) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,01$ und $1,07$ ppm (2s, 3H, H-18); $1,12$ und $1,15$ (2d, $J = 6$ Hz, 3H, H-21); $3,88$ - $4,00$ (m, 1H, H-20); $5,67$ (s breit, 1H, H-4)

f) 14,17-Ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion

Zu einer Lösung von 220 mg der unter 16e) beschriebenen Verbindung in 20 ml Dichlormethan werden unter Eiskühlung 360 mg Pyridiniumchlorochromat zugegeben. Die Mischung wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann filtriert. Das Filtrat wird eingeeengt und an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Hexan chromatographiert. Es werden 130 mg 16f) als Schaum erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -255,3^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,600$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,04$ ppm (s, 3H, H-18); $2,12$ (s, 3H, H-21); $5,67$ (s breit, 3H, H-4)

Beispiel 17

14,17-Ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion

a) 14,17-Ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion

5,50 g der unter 16c) beschriebenen Verbindung werden nach den in den Beispielen 1e) und 16f) angegebenen Methoden umgesetzt. Man erhält 2,80 g 17a).

Fp.: 140 - 145°C $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +67,6^\circ$ (CHCl_3 ; $c = 0,550$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,94$ ppm (s, 3H, H-18); $2,10$ (s, 3H, H-21); $5,83$ (s breit, 1H, H-4)

b) 14,17-Ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion

326 mg der unter 17a) beschriebenen Verbindung werden nach den in den Beispielen 2a) und 2b) angegebenen Methoden umgesetzt. Man erhält 160 mg 17c).

Fp.: 126 - 132°C $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +31,8^\circ$ (CHCl_3 ; $c = 0,575$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,96 ppm (s, 3H, H-18); 2,11 (s, 3H, H-21); 5,78 (s breit, 1H, H-4); 6,14-6,23 (m, 2H, H-6 und H-7)

Beispiel 18

21-Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion

a) 3-Methoxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-on

133 g der unter 1b) beschriebenen Verbindung werden in einer Schüttelente in 2 l Ethylacetat gelöst. Man setzt 13 g Palladium auf Aktivkohle (10%) zu, setzt die Apparatur unter Wasserstoff und schüttelt bis zum Ende der Wasserstoffaufnahme. Nach Filtration der Lösung über Celite wird eingeeengt. Nach Kristallisation aus Ethylacetat erhält man 129 g 18a).

Fp.: 146-147 °C $[\alpha]_D^{20} = +66,7^\circ$ (CHCl_3 ; $c = 0,490$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,90 ppm (s, 3H, H-18); 2,23 (s, 3H, H-21); 3,78 (s, 3H, 3-OCH₃); 6,63 (d, $J = 3$ Hz, 1H, H-4); 6,73 (dd, $J = 9, 3$ Hz, 1H, H-2); 7,22 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-1)

b) 3-Methoxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-on

5,00 g der unter 18a) beschriebenen Verbindung werden nach der in Beispiel 7a) angegebenen Methode umgesetzt. Man erhält 4,4 g 18b) als Schaum.

$[\alpha]_D^{20} = +71,3^\circ$ (CHCl_3 ; $c = 0,545$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,89 ppm (s, 3H, H-18); 1,03 (t, $J = 7$ Hz, 3H, H-22); 2,40-2,50 (m, 2H, H-21); 3,78 (s, 3H, 3-OCH₃); 6,63 (d, $J = 3$ Hz, 1H, H-4); 6,72 (dd, $J = 9, 3$ Hz, 1H, H-2); 7,22 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-1)

c) 3-Methoxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-2,5(10)-dien-20-ol

2,70 g der unter 18b) beschriebenen Verbindung werden nach der in Beispiel 1d) angegebenen Methode umgesetzt. Es werden 1,75 g 18c) erhalten.

Fp.: 137-143 °C

¹H-NMR (CDCl₃): d = 0,86 ppm (s, 3H, H-18); 0,98 (t, J = 7 Hz, 3H, H-22); 3,55 (s, 3H, 3-OCH₃); 4,66 (s breit, 1H, H-2)

d) 21-Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-20-ol-3-on

356 mg der unter 18c) beschriebenen Verbindung werden nach der in Beispiel 1e) angegebenen Methode umgesetzt. Es werden 300 mg 18d) erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): d = 0,91 ppm (s, 3H, H-18); 0,98 (t, J = 7 Hz, 3H, H-22); 3,55-3,63 (m, 1H, H-20); 5,81 (s breit, 1H, H-4)

e) 21-Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion

300 mg der unter 18d) beschriebenen Verbindung werden nach der in Beispiel 14f) angegebenen Methode umgesetzt. Es werden 200 mg 18e) erhalten.

Fp.: 123-128 °C [α]_D²⁰ = +63,8° (CHCl₃; c = 0,525)

¹H-NMR (CDCl₃): d = 0,93 ppm (s, 3H, H-18); 1,00 (t, J = 7 Hz, 3H, H-22); 5,82 (s breit, 1H, H-4)

Beispiel 19

21-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion

770 mg der unter 18c) beschriebenen Verbindung werden nach den in den Beispielen 4a), 4b) und 16f) angegebenen Methoden umgesetzt. Es werden 170 mg 19) erhalten.

Fp.: 130 °C [α]_D²⁰ = -251,2° (CHCl₃; c = 0,470)

¹H-NMR (CDCl₃): d = 1,02 ppm (t, J = 7 Hz, 3H, H-22); 1,05 (s, 3H, H-18); 5,68 (s breit, 1H, H-4)

Beispiel 20

21-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3, 20-dion

370 mg der unter 18d) beschriebenen Verbindung werden nach den in den Beispielen 2a), 2b) und 16f) angegebenen Methoden umgesetzt. Es werden 120 mg 20) erhalten.

Fp.: 155-158 °C [α]_D²⁰ = +20,0° (CHCl₃; c = 0,490)

¹H-NMR (CDCl₃): d = 0,96 ppm (s, 3H, H-18); 1,02 (t, J = 7 Hz, 3H, H-22); 5,78 (s breit, 1H, H-4); 6,15-6,23 (m, 2H, H-6 und H-7)

Beispiel 21

21,21-Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion

a) 3,3-[2,2-Dimethyl-1,3-propandiy]bis(oxy))-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-5(10),9(11)-dien-20-on

18,3 g der unter 18c) beschriebenen Verbindung werden nach den in den Beispielen 4a), 4b), 9a) und 7c) angegebenen Methoden umgesetzt. Es werden 1,0 g 21a) erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): d = 0,85 und 0,90 ppm (2s, 6H, Ketal-CH₃); 1,03 (t, J = 7 Hz, 3H, H-22); 1,09 (s, 3H, H-18); 3,42-3,52 (m, 2H, Ketal-OCH₂); 3,57-3,68 (m, 2H, Ketal-OCH₂); 5,50-5,55 (m, 1H, H-11);

b) 21,21-Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion

210 mg der unter 21a) beschriebenen Verbindung werden nach den in den Beispielen 7a) und 1e) angegebenen Methoden umgesetzt. Es werden 108 mg 21b) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,01 ppm (d, J = 6 Hz, 6H, H-22, H-22'); 1,05 (s, 3H, H-18); 5,68 (s breit, 1H, H-4)

Beispiel 22

6-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion

a) 6-Methylen-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion

6,10 g der unter 17a) beschriebenen Verbindung werden nach der im Beispiel 2a) beschriebenen Methode zum entsprechenden Dienolether umgesetzt, welcher als Rohprodukt in 60 ml Dimethylformamid aufgenommen wird und bei 0 °C mit einer Lösung von 5,2 ml Phosphoroxichlorid in 30 ml Dimethylformamid versetzt wird. Nach einer Stunde wird das Reaktionsgemisch in konzentrierte Natriumhydrogencarbonatlösung getropft und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser und konzentrierter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingeeengt. Es werden 5,27 g der 6-Formylverbindung als Rohprodukt erhalten, welche in 14 ml Ethanol und 28 ml Dimethylformamid gelöst werden und portionsweise mit 0,66 g Natriumborhydrid versetzt werden. Nach einer Stunde werden 7,5 ml zweinormale Schwefelsäure zugetropft. Nach 15 Minuten wird das Reaktionsgemisch mit 120 ml Wasser verdünnt, mit konzentrierter Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser und konzentrierter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingeeengt. Es werden 4,31 g 22a) als Rohprodukt erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,93 ppm (s, 3H, H-18); 2,12 (s, 3H, H-21); 4,94 und 5,18 (2s breit, je 1H, 6= CH_2), 6,11 (s breit, 1H, H-4)

b) 6-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion

1,05 g Palladium auf Kohle (5%) werden in 50 ml Methanol 30 Minuten am Rückfluß erhitzt und anschließend mit einer Lösung von 2,15 g der unter 22a) beschriebenen Verbindung in 90 ml Methanol versetzt und 90 Minuten am Rückfluß erhitzt. Der Katalysator wird abfiltriert und nach dem Einengen wird der Rückstand

an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Hexan chromatographiert. Es werden 88 mg 22b) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,95 ppm (s, 3H, H-18); 1,83 (s breit, 1H, 6- CH_3) 2,12 (s, 3H, H-21); 5,93 und 5,99 (2s breit, 2H, H-4 und H-7)

Beispiel 23

6 α -Methyl-14.17-ethano-19-norpregn-4-en-3.20-dion

Eine Lösung von 2,15 g der unter 22a) beschriebenen Verbindung in 30 ml Ethanol wird mit 3ml Cyclohexan und 0,25 g Palladium auf Kohle (10%) versetzt und 75 Minuten am Rückfluß erhitzt. Der Katalysator wird abfiltriert und nach dem Einengen wird der Rückstand an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Hexan chromatographiert. Es werden 140 mg 23) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,95 ppm (s, 3H, H-18); 1,12 (d, J = 7Hz, 3H, 6- CH_3) 2,12 (s, 3H, H-21); 5,86 (s breit, 1H, H-4)

Beispiel 24

21-Hydroxy-14.17-ethano-19-norpregn-4-en-3.20-dion

4,9 g der unter 17a) beschriebenen Verbindung werden nach den in den Beispielen 9a), 5c), 5d), 1e) und 5g) angegebenen Methoden umgesetzt. Es werden 253 mg 24) erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +65,9^\circ$ (CHCl_3 ; c = 0,525)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,95 ppm (s, 3H, H-18); 3,35 (t, J = 5 Hz, 1H, 21-OH), 4,24 und 4,27 (2d, J = 5 Hz, je 1H, H-21); 5,72 (s breit, 1H, H-4)

Beispiel 25

21-Hydroxy-14.17-ethano-19-norpregna-4.9-dien-3.20-dion

805 mg der unter 16f) beschriebenen Verbindung werden nach den in den Beispielen 9a), 5c), 5d), 1e) und 5g) angegebenen Methoden umgesetzt. Es werden 110 mg 25) erhalten.

$$[\alpha]_D^{20} = -232,8^\circ (\text{CHCl}_3; c = 0,500)$$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,04 ppm (s, 3H, H-18); 3,32 (t, J = 5 Hz, 1H, 21-OH), 4,23 und 4,27 (2d, J = 5 Hz, je 1H, H-21); 5,68 (s breit, 1H, H-4)

Beispiele 26 und 27

26: (21R)-21-Hydroxy-21-methyl-14.17-ethano-19-norpregna-4.9-dien-3.20-dion

27: (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14.17-ethano-19-norpregna-4.9-dien-3.20-dion

2,00 g der unter 21a) beschriebenen Verbindung werden nach den in den Beispielen 5c), 5d), 1e) und 5g) angegebenen Methoden umgesetzt. Es werden 640 mg des 21-Epimerengemischs erhalten, welches durch Chromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Hexan in 210 mg 26) und 230 mg 27) getrennt wird.

$$26: [\alpha]_D^{20} = -1,6^\circ (\text{CHCl}_3; c = 0,495)$$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,03 ppm (s, 3H, H-18); 1,32 (d, J = 6 Hz, 3H, H-22), 3,60 (d, J = 6 Hz, 1H, 21-OH), 4,37-4,46 (m, 1H, H-21); 5,68 (s breit, 1H, H-4)

$$27: [\alpha]_D^{20} = -1,0^\circ (\text{CHCl}_3; c = 0,475)$$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,07 ppm (s, 3H, H-18); 1,29 (d, J = 6 Hz, 3H, H-22), 3,40 (d, J = 7 Hz, 1H, 21-OH), 4,33-4,44 (m, 1H, H-21); 5,68 (s breit, 1H, H-4)

Beispiel 28

16 α -Methyl-14.17-ethano-19-norpregn-4-en-3.20-dion

a) 3-Methoxy-20-oxo-14,17-etheno-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-16 α -carbonsäure-methylester

19,4 g der in Beispiel 1a) beschriebenen Verbindung, 37 ml frisch destillierter Acrylsäuremethylester und 200 mg Hydrochinon werden im geschlossenen Rohr 7 Tage bei 120°C belassen. Nach Abkühlung und Abdestillieren aller flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck wird der Rückstand an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Hexan chromatographiert. Es werden 21,0 g 28a) erhalten.

Fp.: 145-146°C $[\alpha]_D^{20} = +216,4^\circ$ (CHCl₃; c = 0,505)

¹H-NMR (CDCl₃): d = 0,96 ppm (s, 3H, H-18); 2,29 (s, 3H, H-21); 3,60 (s, 3H, CO₂CH₃); 3,78 (s, 3H, 3-OCH₃); 3,84 (dd, J = 9,5 und 4,5Hz, H-16); 6,15 und 6,27 (2d, J = 6Hz, je 1H, H-17¹ und H-17²); 6,64 (d, J = 3Hz, 1H, H-4); 6,72 (dd, J = 9 und 3Hz, 1H, H-2); 7,19 (d, J = 9Hz, 1H, H-1)

b) 20,20-[1,2-Ethandiylbis(oxy)]-3-methoxy-14,17-etheno-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-16α-carbonsäuremethylester

20,8 g der unter 28a) beschriebenen Verbindung werden nach der in Beispiel 1c) angegebenen Methode umgesetzt. Es werden 17,0 g 28b) erhalten.

Fp.: 128-130°C $[\alpha]_D^{20} = +141,2^\circ$ (CHCl₃; c = 0,505)

¹H-NMR (CDCl₃): d = 1,03 ppm (s, 3H, H-18); 1,32 (s, 3H, H-21); 3,38 (dd, J = 9,5 und 4,5Hz, 1H, H-16); 3,60 (s, 3H, CO₂CH₃); 3,78 (s, 3H, 3-OCH₃); 3,82-4,18 (m, 4H, 20-OCH₂CH₂O-); 6,00 und 6,23 (2d, J = 6Hz, je 1H, H-17¹ und H-17²); 6,63 (d, J = 3Hz, 1H, H-4); 6,71 (dd, J = 9 und 3Hz, 1H, H-2); 7,20 (d, J = 9Hz, 1H, H-1)

c) 20,20-[1,2-Ethandiylbis(oxy)]-3-methoxy-14,17-etheno-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-16α-methanol

Eine Lösung von 8,2 g der unter 28b) beschriebenen Verbindung in 150 ml Tetrahydrofuran wird in eine auf 0°C gekühlte Suspension von 2,84 g Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml Tetrahydrofuran getropft. Nach 2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird langsam mit 5ml Wasser versetzt. Nach weiteren 20 Minuten wird

über Celite abfiltriert, mit Dichlormethan nachgewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Es werden 7,1 g 28c) erhalten. Für analytische Zwecke wird eine Probe aus Pentan kristallisiert.

Fp.: 162-164°C $[\alpha]_D^{20} = +104,2^\circ$ (CHCl₃; c = 0,520)

¹H-NMR (CDCl₃): d = 1,05 ppm (s, 3H, H-18); 1,48 (s, 3H, H-21); 3,18-3,44 (m, 2H, 16-CH₂OH); 3,77 (s, 3H, 3-OCH₃); 4,01-4,12 (m, 4H, 20-OCH₂CH₂O-); 5,95 und 6,04 (2d, J = 6Hz, je 1H, H-17¹ und H-17²); 6,62 (d, J = 3Hz, 1H, H-4); 6,72 (dd, J = 9 und 3Hz, 1H, H-2); 7,21 (d, J = 9Hz, 1H, H-1)

d) 20,20-[1,2-Ethandiylobis(oxy)]-3-methoxy-14,17-ethano-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-16α-methanol

7,8 g der unter 28c) beschriebenen Verbindung werden nach der in Beispiel 16a) angegebenen Methode umgesetzt. Es werden 7,4 g 28d) erhalten.

Fp.: 190-193°C $[\alpha]_D^{20} = +5,5^\circ$ (CHCl₃; c = 0,505)

¹H-NMR (CDCl₃): d = 1,05 ppm (s, 3H, H-18); 1,43 (s, 3H, H-21); 3,54 (m, 1H, 16-CH₂OH); 3,78 (s, 3H, 3-OCH₃); 3,69-4,10 (m, 5H, 20-OCH₂CH₂O- und 16-CH₂OH); 6,62 (d, J = 3Hz, 1H, H-4); 6,70 (dd, J = 9 und 3Hz, 1H, H-2); 7,21 (d, J = 9Hz, 1H, H-1)

e) 16α-(Brommethyl)-20,20-[1,2-ethandiylobis(oxy)]-3-methoxy-14,17-ethano-19-norpregna-1,3,5(10)-trien

6,8 g der unter 28d) beschriebenen Verbindung, 7,2 g Tetrabrommethan und 5,7 g Triphenylphosphin werden in 250 ml Dichlormethan 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen wird an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Hexan chromatographiert. Es werden 2,2g 28e) erhalten.

Fp.: 176-177°C $[\alpha]_D^{20} = -21,7^\circ$ (CHCl₃; c = 0,505)

¹H-NMR (CDCl₃): d = 1,02 ppm (s, 3H, H-18); 1,30 (s, 3H, H-21); 3,34 (dd, J = 10 und 12Hz, 16-CH₂Br); 3,78 (s, 3H, 3-OCH₃); 3,82-4,06 (m, 5H, 20-OCH₂CH₂O-)

und 16-CH₂Br); 6,63 (d, J = 3Hz, 1H, H-4); 6,71 (dd, J = 9 und 3Hz, 1H, H-2); 7,20 (d, J = 9Hz, 1H, H-1)

f) 20,20-[1,2-Ethandiylobis(oxy)]-3-methoxy-16 α -methyl-14,17-ethano-19-norpregna-2,5(10)-dien

1,78 g der unter 28e) beschriebenen Verbindung werden nach der in Beispiel 1d) angegebenen Methode umgesetzt. Es werden 1,1 g 28f) erhalten.

Fp.: 174-178°C $[\alpha]_D^{20} = +41,4^\circ$ (CHCl₃; c = 0,50)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,99 ppm (s, 3H, H-18); 1,06 (d, J = 7Hz, 16-CH₃); 1,25 (s, 3H, H-21); 3,56 (s, 3H, 3-OCH₃); 3,78-4,01 (m, 4H, 20-OCH₂CH₂O-); 4,64 (m, 1H, H-2)

g) 16 α -Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion

1,05 g der unter 28f) beschriebenen Verbindung werden nach der in Beispiel 1e) angegebenen Methode umgesetzt. Es werden 0,7 g 28g) erhalten.

Fp.: 172-173°C $[\alpha]_D^{20} = +52,7^\circ$ (CHCl₃; c = 0,485)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,96 ppm (s, 3H, H-18); 0,96 (d, J = 7Hz, 16-CH₃); 2,09 (s, 3H, H-21); 5,81 (t, J = 1Hz, H-4)

Beispiel 29

16 α -Ethyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion

a) 20,20-[1,2-Ethandiylobis(oxy)]-3-methoxy-14,17-ethano-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-16 α -carbaldehyd

2,7 g der unter 28d) beschriebenen Verbindung werden nach der in Beispiel 7c) angegebenen Methode umgesetzt. Es werden 2,4 g 29a) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,02 ppm (s, 3H, H-18); 1,34 (s, 3H, H-21); 3,78 (s, 3H, 3-OCH₃); 3,82-4,16 (m, 4H, 20-OCH₂CH₂O-); 6,61 (d, J = 3Hz, 1H, H-4); 6,72 (dd, J = 9 und 3Hz, 1H, H-2); 7,20 (d, J = 9Hz, 1H, H-1); 9,88 (d, J = 2Hz, CHO)

b) 20,20-[1,2-Ethandiylbis(oxy)]-16 α -ethenyl-3-methoxy-14,17-ethano-19-nor-pregna-1,3,5(10)-trien

10,7 g Methyltriphenylphosphoniumbromid werden in 70 ml Tetrahydrofuran suspendiert und bei 0°C tropfenweise mit insgesamt 18 ml einer 1,6 molaren Lösung von n-Butyllithium in Hexan versetzt. Nach 20 Minuten Rühren bei 0°C und 1 Stunde Rühren bei Raumtemperatur werden 2,6 g der unter 29a) beschriebenen Verbindung in 40 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Nach 2 Stunden wird von festen Bestandteilen abfiltriert und eingeeengt. Der Rückstand wird zwischen Wasser und Ethylacetat verteilt, die organische Phase mit konzentrierter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Nach Chromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Hexan werden 1,6 g 29b) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +13,7^\circ$ (CHCl_3 ; c = 0,510)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,03 ppm (s, 3H, H-18); 1,38 (s, 3H, H-21); 3,78 (s, 3H, 3-OCH₃); 3,84-4,03 (m, 4H, 20-OCH₂CH₂O-); 4,96-5,08 (m, 2H, Vinyl-CH₂); 6,02-6,17 (m, 1H, Vinyl-CH); 6,62 (d, J = 3Hz, 1H, H-4); 6,71 (dd, J = 9 und 3Hz, 1H, H-2); 7,21 (d, J = 9Hz, 1H, H-1)

c) 20,20-[1,2-Ethandiylbis(oxy)]-16 α -ethyl-3-methoxy-14,17-ethano-19-nor-pregna-1,3,5(10)-trien

1,0 g der unter 29b) beschriebenen Verbindung werden nach der in Beispiel 16a) angegebenen Methode umgesetzt. Es werden 1,0 g 29c) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,01 ppm (t, J = 7Hz, 3H, 16-Ethyl-CH₃); 1,00 (s, 3H, H-18); 1,30 (s, 3H, H-21); 3,77 (s, 3H, 3-OCH₃); 3,70-4,02 (m, 4H, 20-OCH₂CH₂O-); 6,61 (d, J = 3Hz, 1H, H-4); 6,71 (dd, J = 9 und 3Hz, 1H, H-2); 7,21 (d, J = 9Hz, 1H, H-1)

d) 20,20-[1,2-Ethandiylbis(oxy)]-16 α -ethyl-3-methoxy-14,17-ethano-19-nor-pregna-2,5(10)-dien

1,0 g der unter 29c) beschriebenen Verbindung werden nach der in Beispiel 1d) angegebenen Methode umgesetzt. Es werden 1,07 g 29d) erhalten, welches als Rohprodukt weiter umgesetzt wird.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 3,54 ppm (s, 3H, 3-OCH₃); 3,75-4,01 (m, 4H, 20-OCH₂CH₂O-); 4,63 (m, 1H, H-2)

e) 16 α -Ethyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion

0,97 g der unter 29d) beschriebenen Verbindung werden nach der in Beispiel 1e) angegebenen Methode umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Hexan werden 0,56 g 29e) erhalten, welches aus Diisopropylether kristallisiert wird.

Fp.: 145-147°C $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +42,9^\circ$ (CHCl_3 ; $c = 0,515$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,96 ppm (t, $J = 7\text{Hz}$, 3H, 16-Ethyl-CH₃); 0,96 (s, 3H, H-18); 2,10 (s, 3H, H-21); 5,81 (t, $J = 1\text{Hz}$, 1H, H-4)

Beispiel 30

16 α -Ethenyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion

a) 20,20-[1,2-Ethandiylbis(oxy)]-16 α -ethenyl-3-methoxy-14,17-ethano-19-nor-pregna-2,5(10)-dien

0,5 g der unter 29b) beschriebenen Verbindung werden nach der in Beispiel 1d) beschriebenen Methode umgesetzt. Es werden 0,5 g 30a) erhalten, welches ohne Reinigung weiterverarbeitet wird.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,02 ppm (s, 3H, H-18); 1,23 (s, 3H, H-21); 3,56 (s, 3H, 3-OCH₃); 3,82-4,02 (m, 4H, 20-OCH₂CH₂O-); 4,64 (m, 1H, H-2); 4,93-5,07 (m, 2H, Vinyl-CH₂); 6,08 (m, 1H, Vinyl-CH)

b) 16 α -Ethenyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion

0,49 g 30a) werden nach der in Beispiel 1e) beschriebenen Methode umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Hexan 0,27 g 30b) erhalten.

Fp.: 171°C $[\alpha]_D^{20} = +26,7^\circ$ (CHCl₃; c = 0,515)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,00 ppm (s, 3H, H-18); 2,08 (s, 3H, H-21); 5,03-5,13 (m, 2H, Vinyl-CH₂); 5,72-5,87 (m, 2H, Vinyl-CH und H-4)

Beispiel 31**16-Methylen-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion****a) 20,20-[1,2-Ethandiylbis(oxy)]-3-methoxy-16-methylen-14,17-ethano-19-norpregna-1,3,5(10)-trien**

27,86 g der unter 29a) beschriebenen Verbindung werden in 268 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei 0 °C mit 26,6 g Kaliumhexamethyldisilazid versetzt. Nach 1 Stunde werden 17,8 ml Nonafllyfluorid (1,1,2,2,3,3,4,4,4-Nonafluorbutansulfonylfluorid) zugetropft. Nach 3 Stunden rühren bei Raumtemperatur wird zwischen Wasser und Ethylacetat verteilt und die organische Phase mit konzentrierter Natriumhydrogencarbonatlösung und Kochsalzlösung gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phase über Natriumsulfat wird filtriert, eingeeengt und der Rückstand in 546 ml Dimethylformamid aufgenommen. Nach Zugabe von 111,5 ml Triethylamin, 2,0 g Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid und 19,5 ml Ameisensäure wird 7 Stunden auf 80 °C erwärmt und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur belassen. Nach verteilen zwischen Ethylacetat und Wasser wird die organische Phase mit konzentrierter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Hexan chromatographiert. Es werden 5,33 g 31a) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +21,1^\circ$ (CHCl₃; c = 0,530)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,99 ppm (s, 3H, H-18); 1,44 (s, 3H, H-21); 3,78 (s, 3H, 3-OCH₃); 3,87-4,07 (m, 4H, 20-OCH₂CH₂O-); 4,90 ppm (s breit, 1H, 16-Methylen); 5,15 (s breit, 1H, 16-Methylen); 6,63 (d, J = 3Hz, 1H, H-4); 6,72 (dd, J = 9 und 3Hz, 1H, H-2); 7,23 (d, J = 9Hz, 1H, H-1)

b) 16-Methylen-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion

510 mg der unter 31a) beschriebenen Verbindung werden nach den in den Beispielen 1d) und 1e) beschriebenen Methoden umgesetzt. Es werden 440 mg 31b) erhalten, die mit Diisopropylether digeriert werden.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,09 ppm (s, 3H, H-18); 2,22 (s, 3H, H-21); 4,83 (s breit, 1H, 16-Methylen); 4,90 (s breit, 1H, 16-Methylen); 5,82 (s breit, 1H, H-4)

Beispiel 32

16-Methylen-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion

a) 20,20-[1,2-Ethandiylbis(oxy)]-16-methylen-14,17-ethano-19-norpregn-5(10)-en-3-on

6,8 g der unter 31a) beschriebenen Verbindung werden nach den in den Beispielen 1d) und 8c) beschriebenen Methoden umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Hexan werden 4,9 g 32a) erhalten. Außerdem werden 600 mg 20,20-[1,2-Ethandiylbis(oxy)]-16-methylen-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3-on erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) für Verbindung 32a): δ = 0,98 ppm (s, 3H, H-18); 1,41 (s, 3H, H-21); 2,68 und 2,78 (2d breit, J = 20 Hz, je 1H, H-4); 3,84-4,05 (m, 4H, 20-OCH₂CH₂O-); 4,89 (s breit, 1H, 16-Methylen); 5,12 (s breit, 1H, 16-Methylen)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) für 20,20-[1,2-Ethandiylbis(oxy)]-16-methylen-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3-on: δ = 1,00 ppm (s, 3H, H-18); 1,42 (s, 3H, H-21); 3,84-4,04 (m, 4H, 20-OCH₂CH₂O-); 4,88 (s breit, 1H, 16-Methylen); 5,13 (s breit, 1H, 16-Methylen); 5,82 (s breit, 1H, H-4)

b) 16-Methylen-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion

4,9 g der in Beispiel 32a) beschriebenen Verbindung werden nach den in den Beispielen 4b) und 1e) beschriebenen Methoden umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Hexan und digerieren des Produktes mit Diisopropylether werden 1,52 g 32b) erhalten.

Fp.: 141°C (Zersetzung) $[\alpha]_D^{20} = -358,8^\circ$ (CHCl₃; c = 0,515)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,19 ppm (s, 3H, H-18); 2,22 (s, 3H, H-21); 4,84 (s breit, 1H, 16-Methylen); 4,90 (s breit, 1H, 16-Methylen); 5,68 (s breit, 1H, H-4)

Beispiel 33**16-Methylen-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion**

600 mg 20,20-[1,2-Ethandiylbis(oxy)]-16-methylen-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3-on aus Beispiel 32a) werden nach den in den Beispielen 2a), 2b) und 1e) beschriebenen Methoden umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Hexan und Kristallisation des Produktes aus Diisopropylether werden 70 mg 33) erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,10 ppm (s, 3H, H-18); 2,21 (s, 3H, H-21); 4,86 (s breit, 1H, 16-Methylen); 4,92 (s breit, 1H, 16-Methylen); 5,78 (s breit, 1H, H-4); 6,10-6,26 (m, 2H, H-6 und H-7)

Beispiel 34**16α-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion**

a) 20,20-[1,2-Ethandiylbis(oxy)]-3-methoxy-16α-[[[(methylsulfonyl)oxy]methyl]-14,17-ethano-19-norpregna-1,3,5(10)-trien

11,7 g der unter 28b) beschriebenen Verbindung, gelöst in einem Gemisch aus 15 ml Pyridin und 110 ml Dichlormethan, werden bei 0 °C langsam mit 4,7 ml

Methansulfonsäurechlorid versetzt. Nach 24 Stunden bei Raumtemperatur wird mit konzentrierter, eiskalter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Die organische Phase wird dreimal mit konzentrierter, eiskalter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Unter vermindertem Druck werden alle flüchtigen Bestandteile entfernt. Es werden 14,3 g 34a) erhalten, die ohne Reinigung weiter umgesetzt werden.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,11 ppm (s, 3H, H-18); 1,31 (s, 3H, H-21); 3,02 (s, 3H, SO_2CH_3); 3,68 (s, 3H, 3- OCH_3); 3,82-4,06 (m, 5H, 20- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O-}$); 4,12 (dd, J = 9 und 10 Hz, 1H, 16- CH_2); 4,80 (dd, J = 4 und 10 Hz, 1H, 16- CH_2); 6,62 (d, J = 3Hz, 1H, H-4); 6,70 (dd, J = 9 und 3Hz, 1H, H-2); 7,20 (d, J = 9Hz, 1H, H-1)

b) 20,20-[1,2-Ethandiylbis(oxy)]-3-methoxy-16 α -methyl-14,17-ethano-19-norpregna-1,3,5(10)-trien

14,3 g der unter 34a) beschriebenen Verbindung werden in 20 ml Tetrahydrofuran suspendiert und mit 150 ml einer 1 molaren Lösung von Lithiumtriethylborhydrid in Tetrahydrofuran versetzt. Nach 5,5 Stunden Erhitzen unter Argon wird 15 Stunden bei Raumtemperatur belassen und zwischen Ethylacetat und konzentrierter Ammoniumchloridlösung verteilt. Die organische Phase wird mit konzentrierter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Nach Chromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Hexan werden 6,0 g 34b) erhalten.

Fp.: 132-134°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,01 ppm (s, 3H, H-18); 1,19 (d, J = 7,5 Hz, 16- CH_3); 1,30 (s, 3H, H-21); 3,78 (s, 3H, 3- OCH_3); 3,83-4,04 (m, 5H, 20- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O-}$); 6,62 (d, J = 3Hz, 1H, H-4); 6,71 (dd, J = 9 und 3Hz, 1H, H-2); 7,22 (d, J = 9Hz, 1H, H-1)

c) 3-Methoxy-16 α -methyl-14,17-ethano-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-on

5,96 g der unter 34b) beschriebenen Verbindung werden nach der in Beispiel 1e) beschriebenen Methode umgesetzt. Es werden 5,58 g 34c) als Rohprodukt erhalten.

Fp.: 115-116°C $[\alpha]_D^{20} = +51,3^\circ$ (CHCl₃; c = 0,530)

¹H-NMR (CDCl₃): d = 0,93 ppm (s, 3H, H-18); 0,99 (d, J = 7,5 Hz, 16-CH₃); 2,11 (s, 3H, H-21); 3,78 (s, 3H, 3-OCH₃); 6,62 (d, J = 3Hz, 1H, H-4); 6,71 (dd, J = 9 und 3Hz, 1H, H-2); 7,21 (d, J = 9Hz, 1H, H-1)

d) 3-Methoxy-16 α -methyl-14,17-ethano-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20 ξ -ol

5,53 g der unter 34c) beschriebenen Verbindung werden in einem Gemisch aus 90 ml Methanol und 130 ml Dichlormethan gelöst und portionsweise mit 2,37 g Natriumborhydrid versetzt. Nach 2 Stunden bei Raumtemperatur wird mit Wasser versetzt, mit 2-normaler Salzsäure angesäuert und die Wasserphase zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Nach Waschen der organischen Phase mit Wasser, konzentrierter Natriumhydrogencarbonatlösung und konzentrierter Kochsalzlösung wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Nach Chromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Hexan werden 4,28 g 34d) erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): d = 0,98 ppm (s, 3H, H-18); 1,04 (1,13) (d, J = 7,5 Hz, 16-CH₃); 1,24 (1,22) (d, J = 6,5 Hz, 3H, H-21); 3,78 (s, 3H, 3-OCH₃); 3,88-3,98 (m, 1H, H-20); 6,62 (d, J = 3Hz, 1H, H-4); 6,71 (dd, J = 9 und 3Hz, 1H, H-2); 7,21 (d, J = 9Hz, 1H, H-1)

(Signale des 2. Diastereomeren in Klammern)

e) 3-Methoxy-16 α -methyl-14,17-ethano-19-norpregna-2,5(10)-dien-20 ξ -ol

4,26 g der unter 34d) beschriebenen Verbindung werden nach der in Beispiel 1d) beschriebenen Methode umgesetzt. Es werden 4,45 g 34e) als Rohprodukt erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): d = 0,94 ppm (s, 3H, H-18); 1,02 (d, J = 7,5 Hz, 16-CH₃); 1,20 (d, J = 6,5 Hz, 3H, H-21); 3,53 (s, 3H, 3-OCH₃); 3,84-3,96 (m, 1H, H-20); 4,64 (s breit, 1H, H-2)

(NMR-Daten nur für das Hauptdiastereomer)

f) 16 α -Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion

2 g der unter 34e) beschriebenen Verbindung werden nach den in den Beispielen 1e), 2a), 2b) und 7c) beschriebenen Methoden umgesetzt. Es werden 446 mg 34f) erhalten.

Fp.: 165°C $[\alpha]_D^{20} = +16,4^\circ$ (CHCl₃; c = 0,525)

¹H-NMR (CDCl₃): d = 0,98 ppm (s, 3H, H-18); 1,00 (d, J = 7,5 Hz, 3H, 16-CH₃); 2,11 (s, 3H, H-21); 5,78 (s breit, 1H, H-4); 6,08-6,22 (m, 2H, H-6 und H-7)

Beispiel 35

16 α -Methyl-14.17-ethano-19-norpregna-4.9-dien-3.20-dion

2,5 g der unter 34e) beschriebenen Verbindung werden nach den in den Beispielen 4a), 4b) und 7c) beschriebenen Methoden umgesetzt. Es werden 410 mg 35) erhalten.

Fp.: 125-126°C $[\alpha]_D^{20} = -300,7^\circ$ (CHCl₃; c = 0,530)

¹H-NMR (CDCl₃): d = 0,98 (d, J = 7,5 Hz, 3H, 16-CH₃); 1,07 ppm (s, 3H, H-18); 2,11 (s, 3H, H-21); 5,68 (s breit, 1H, H-4)

Beispiel 36

16 α .21-Dimethyl-14.17-ethano-19-norpregna-4.9-dien-3.20-dion

3,2 g der unter 34e) beschriebenen Verbindung werden nach den in den Beispielen 4a), 4b), 9a), 7c), 7a) und 1e) beschriebenen Methoden umgesetzt. Es werden 308 mg 36) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -274,3^\circ$ (CHCl₃; c = 0,535)

¹H-NMR (CDCl₃): d = 0,99 (d, J = 7,5 Hz, 3H, 16-CH₃); 1,04 (t, J = 7 Hz, 3H, H-22); 1,08 ppm (s, 3H, H-18); 5,69 (s breit, 1H, H-4)

Beispiel 37**21-Hydroxy-16 α -methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion**

1,25 g der unter 34e) beschriebenen Verbindung werden nach den in den Beispielen 1e), 9a), 7c), 5c), 5d), 1e) und 5g) beschriebenen Methoden umgesetzt. Es werden 73 mg 37) erhalten.

$$[\alpha]_D^{20} = +56,4^\circ (\text{CHCl}_3; c = 0,250)$$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,97 (d, J = 7,5 Hz, 3H, 16- CH_3); 0,98 ppm (s, 3H, H-18); 4,22 (s breit, 2H, H-21); 5,82 (s breit, 1H, H-4)

Beispiel 38**17 α -Methyl-14,17-etheno-19-norpregn-4-en-3,20-dion****a) 17 α -Ethinyl-3-methoxy-15-methylestra-1,3,5(10),15-tetraen-17 β -ol**

Bei 0 °C wird für 30 Minuten Acetylen in 500 ml Tetrahydrofuran eingeleitet. Anschließend werden 230 ml einer 1,6 molaren Lösung von n-Butyllithium in Hexan zugetropft. Nach weiteren 30 Minuten wird eine Lösung von 12,1 g 3-Methoxy-15-methyl-estra-1,3,5(10),15-tetraen-17-on (siehe DE 4326240 A1) in 250 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Nach 30 Minuten wird zwischen halbgesättigter Kochsalzlösung und Ethylacetat verteilt, die organische Phase mit halbgesättigter und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Dabei setzt Kristallisation ein. Insgesamt werden 12,12 g 38a) erhalten

$$[\alpha]_D^{20} = -191,4^\circ (\text{CHCl}_3; c = 0,500)$$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,95 ppm (s, 3H, H-18); 1,90 (s breit, 3H, 15- CH_3); 2,66 (s, 1H, 17-Ethinyl); 3,79 (s, 3H, 3- OCH_3); 5,40 (s breit, 1H, H-16); 6,64 (d, J = 3Hz, 1H, H-4); 6,73 (dd, J = 9 und 3Hz, 1H, H-2); 7,22 (d, J = 9Hz, 1H, H-1)

b) 3-Methoxy-17²-methyl-14,17-etheno-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-on

12,10g der unter 38a) beschriebenen Verbindung werden nach den in den Beispielen 1a) und 1b) beschriebenen Methoden umgesetzt. Es werden 8,95g 38b) erhalten.

Fp.: 123,5-125°C $[\alpha]_D^{20} = -207,5^\circ$ (CHCl₃; c = 0,520)

¹H-NMR (CDCl₃): d = 0,86 ppm (s, 3H, H-18); 1,88 (s breit, 3H, 17²-CH₃); 2,21 (s, 3H, H-21); 3,79 (s, 3H, 3-OCH₃); 5,66 (s breit, 1H, H-17¹); 6,63 (d, J = 3Hz, 1H, H-4); 6,73 (dd, J = 9 und 3Hz, 1H, H-2); 7,22 (d, J = 9Hz, 1H, H-1)

c) 20,20-[1,2-Ethandiylobis(oxy)]-3-methoxy-17²-methyl-14,17-etheno-19-norpregna-2,5(10)-dien

1,50 g der unter 38b) beschriebenen Verbindung werden nach den in den Beispielen 1c) und 1d) beschriebenen Methoden umgesetzt. Es werden 1,65g rohes 38c) erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): d = 0,92 ppm (s, 3H, H-18); 1,32 (s, 3H, H-21); 1,80 (s breit, 3H, 17²-CH₃); 3,56 (s, 3H, 3-OCH₃); 3,83-4,02 (m, 4H, 20-OCH₂CH₂O-); 4,65 (s breit, 1H, H-2); 5,53 (s breit, 1H, H-17¹)

d) 17²-Methyl-14,17-etheno-19-norpregn-4-en-3,20-dion

270 mg der unter 38c) beschriebenen Verbindung werden nach der in Beispiel 1e) beschriebenen Methoden umgesetzt. Es werden nach HPLC 126 mg 38d) erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): d = 0,90 ppm (s, 3H, H-18); 1,82 (s breit, 3H, 17²-CH₃); 2,18 (s, 3H, H-21); 5,63 (s breit, 1H, H-17¹); 5,85 (s breit, 1H, H-4)

Beispiel 39**17²-Methyl-14,17-etheno-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion**

1,41 g der unter 38c) beschriebenen Verbindung werden nach den in den Beispielen 4a) und 4b) beschriebenen Methoden umgesetzt. Es werden nach HPLC 178 mg 39) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -306,2^\circ$ (CHCl_3 ; $c = 0,510$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,98$ ppm (s, 3H, H-18); 1,73 (s breit, 3H, 17^2-CH_3); 2,18 (s, 3H, H-21); 5,67 und 5,73 (s breit, je 1H, H-4 und H-17¹)

Beispiel 40

(17²R)-17²-Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion

a) (17²R)-3-Methoxy-17²-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-on

7,95 g der unter 38b) beschriebenen Verbindung werden nach der in Beispiel 12a) beschriebenen Methode umgesetzt. Es werden 6,97 g 40a) erhalten.

Fp.: 107,5-109,5°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,94$ ppm (s, 3H, H-18); 1,07 (d, $J = 7,5$ Hz, 3H, 17^2-CH_3); 2,11 (s, 3H, H-21); 3,78 (s, 3H, 3-OCH₃); 6,61 (d, $J = 3$ Hz, 1H, H-4); 6,72 (dd, $J = 9$ und 3 Hz, 1H, H-2); 7,23 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-1)

b) (17²R)-20,20-[1,2-Ethandiylbis(oxy)]-3-methoxy-17²-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-2,5(10)-dien

3,5g der unter 40a) beschriebenen Verbindung werden nach den in den Beispielen 1c) und 1d) beschriebenen Methoden umgesetzt. Es werden 4,0 g rohes 40b) erhalten, welches ohne Reinigung weiter umgesetzt wird.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,99$ ppm (s, 3H, H-18); 0,99 (d, $J = 7,5$ Hz, 3H, 17^2-CH_3); 2,11 (s, 3H, H-21); 3,55 (s, 3H, 3-OCH₃); 3,83-4,00 (m, 4H, 20-OCH₂CH₂O-); 4,64 (s breit, 1H, H-2)

c) (17²R)-17²-Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion

0,27g der unter 40b) beschriebenen Verbindung werden nach der in Beispiel 1e) beschriebenen Methode umgesetzt. Es werden 0,14g 40c) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,95 ppm (s, 3H, H-18); 1,05 (d, J = 7,5 Hz, 3H, 17^2-CH_3); 2,05 (s, 3H, H-21); 5,79 (s breit, 1H, H-4)

Beispiel 41

(17²R)-17²-Methyl-14.17-ethano-19-norpregna-4.6-dien-3.20-dion

1,1 g der unter 40b) beschriebenen Verbindung werden nach den in den Beispielen 1e), 2a) und 2b) beschriebenen Methoden umgesetzt. Es werden 0,21 g 41) erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +117,3^\circ$ (CHCl_3 ; c = 0,450)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,98 ppm (d, J = 7,5 Hz, 3H, 17^2-CH_3); 0,99 (s, 3H, H-18); 2,08 (s, 3H, H-21); 5,68 (s breit, 1H, H-4); 6,11-6,27 (m, 2H, H-6 und H-7)

Beispiel 42

(17²R)-17²-Methyl-14.17-ethano-19-norpregna-4.9-dien-3.20-dion

1,4 g der unter 40b) beschriebenen Verbindung werden nach den in den Beispielen 4a) und 4b) beschriebenen Methoden umgesetzt. Es werden 0,56 g 42) erhalten.

Fp.: 118-120°C $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -270,5^\circ$ (CHCl_3 ; c = 0,495)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,06 ppm (s, 3H, H-18); 1,09 (d, J = 7,5 Hz, 3H, 17^2-CH_3); 2,09 (s, 3H, H-21); 5,66 (s breit, 1H, H-4)

Beispiel 43

(17²R)-17²,21-Dimethyl-14.17-ethano-19-norpregna-4.9-dien-3.20-dion

a) (17²R)-17²,21-Dimethyl-20,20-[1,2-ethandiylbis(oxy)]-14,17-ethano-19-norpregn-5(10)-en-3-on

3,65 g der unter 40a) beschriebenen Verbindung werden nach den in den Beispielen 7a), 1c), 1d) und 8c) beschriebenen Methoden umgesetzt. Es werden 2,33 g 43a) erhalten und daneben 0,63 g (17²R)-17²,21-Dimethyl-20,20-[1,2-ethandiylbis(oxy)]-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3-on.

¹H-NMR (CDCl₃): d = 0,86 ppm (t, J = 7,7 Hz, 3H, H-22); 0,99 (s, 3H, H-18); 1,00 (d, J = 7,5 Hz, 3H, 17²-CH₃); 2,67 und 2,78 (d, J = 20 Hz, je 1H, H-4); 3,90-4,08 (m, 4H, 20-OCH₂CH₂O-)

b) (17²R)-17²,21-Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion

2,33 g der unter 43a) beschriebenen Verbindung werden nach den in den Beispielen 4b) und 1e) beschriebenen Methoden umgesetzt. Es werden 0,8 g 43b) erhalten und daneben 0,48 g (17²R)-17²,21-Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-5(10),9(11)-dien-3,20-dion.

[α]_D²⁰ für Verbindung 43b) = -285,4° (CHCl₃; c = 0,515)

¹H-NMR (CDCl₃) für Verbindung 43b): d = 1,00 ppm (t, J = 7,5 Hz, 3H, H-22); 1,05 (s, 3H, H-18); 1,08 (d, J = 7,5 Hz, 3H, 17²-CH₃); 5,67 (s breit, 1H, H-4)

¹H-NMR (CDCl₃) für (17²R)-17²,21-Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-5(10),9(11)-dien-3,20-dion: d = 0,86 ppm (s, 3H, H-18); 1,00 (t, J = 7,5 Hz, 3H, H-22); 1,04 (d, J = 7,5 Hz, 3H, 17²-CH₃); 2,88 (s breit, 2H, H-4); 5,59-5,68 (m, 1H, H-11)

Beispiel 44

(17²R)-17²,21-Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,11-trien-3,20-dion

0,45 g der in Beispiel 43b) beschriebenen Verbindung (17²R)-17²,21-Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-5(10),9(11)-dien-3,20-dion werden nach der in Beispiel 9c) beschriebenen Methode umgesetzt. Es werden 0,16 g 44) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -48,1^\circ$ (CHCl_3 ; $c = 0,455$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,00$ ppm (s, 3H, H-18); 1,02 (d, $J = 7,5$ Hz, 3H, 17^2-CH_3); 1,03 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, H-22); 5,76 (s breit, 3H, H-4); 6,44 (d, $J = 12$ Hz; 1H, H-11); 6,48 (d, $J = 12$ Hz; 1H, H-12)

Beispiel 45

(17²R)-17²,21-Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion

0,62 g der in Beispiel 43a) beschriebenen Verbindung (17²R)-17²,21-Dimethyl-20,20-[1,2-ethandiylbis(oxy)]-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3-on werden nach den in den Beispielen 2a), 2b) und 1e) beschriebenen Methoden umgesetzt. Es werden 0,13 g 45) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) für Verbindung 43b): $\delta = 0,93\text{-}1,02$ ppm (m, 9H, 17^2-CH_3 , H-18 und H-22); 5,76 (s breit, 1H, H-4); 6,12-6,24 (m, 2H, H-6 und H-7)

Beispiel 46

14,17-Ethano-19-norpregna-4,15-dien-3,20-dion

a) 15 β ,16 β -Dihydro-3-methoxy[1,3]dioxolo[4',5':15,16]-14,17-etheno-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-2',20-dion

56 g der in Beispiel 1a) beschriebenen Verbindung werden mit 90,5 ml Vinylencarbonat und 50 mg Hydrochinon versetzt und unter Argon für 18 Stunden bei einer Badtemperatur von 170 °C gehalten. Nach Entfernung aller flüchtigen Bestandteile im Hochvakuum wird der Rückstand an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Hexan chromatographiert. Es werden nach Kristallisation aus einem Gemisch von Diisopropylether und Aceton 56,04 g 46a) erhalten.

Fp.: 217-217,5°C $[\alpha]_D^{20} = -219,8^\circ$ (CHCl_3 ; $c = 0,495$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,94 ppm (s, 3H, H-18); 2,30 (s, 3H, H-21); 3,79 (s, 3H, 3-OCH₃); 4,99 und 5,76 (2d, J = 8 Hz, H-15 und H-16); 6,31 und 6,40 (2d, J = 6 Hz, je 1H, H-17¹ und H-17²); 6,66 (d, J = 3 Hz, 1H, H-4); 6,72 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H, H-2); 7,18 (d, J = 9 Hz, 1H, H-1)

b) 15 β ,16 β -Dihydro-3-methoxy[1,3]dioxolo[4',5':15,16]-14,17-ethano-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-2',20-dion

56 g der in Beispiel 46a) beschriebenen Verbindung werden nach der in Beispiel 12a) beschriebenen Methode umgesetzt. Es werden 56 g 46b) erhalten.

Fp.: 223-224°C $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -111,2° (CHCl_3 ; c = 0,515)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,94 ppm (s, 3H, H-18); 2,20 (s, 3H, H-21); 3,78 (s, 3H, 3-OCH₃); 4,68 und 5,48 (2dd, J = 1,5 und 9 Hz, je 1H, H-17¹ und H-17²); 6,64 (d, J = 3 Hz, 1H, H-4); 6,73 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H, H-2); 7,19 (d, J = 9 Hz, 1H, H-1)

c) 15 α ,16 α -Dihydroxy-3-methoxy-14,17-ethano-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-on

50 g der in Beispiel 46b) beschriebenen Verbindung werden mit 26 g Kaliumcarbonat in einem Gemisch aus 250 ml Methanol, 500 ml Tetrahydrofuran und 150 ml Wasser 6 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach weitgehender Entfernung der Lösemittel wird auf 2 Liter Eiswasser gegossen, abgesaugt und der Filterkuchen mit 1 Liter Wasser gewaschen. Es werden 45,80 g 46c) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,91 ppm (s, 3H, H-18); 2,18 (s, 3H, H-21); 3,78 (s, 3H, 3-OCH₃); 3,84-3,93 und 4,62-4,71 (2m, je 1H, H-17¹ und H-17²); 6,63 (d, J = 3 Hz, 1H, H-4); 6,72 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H, H-2); 7,21 (d, J = 9 Hz, 1H, H-1)

d) 3-Methoxy-14,17-ethano-19-norpregna-1,3,5(10),15-tetraen-20-on

45,7 g der in Beispiel 46c) beschriebenen Verbindung werden in 1,5 Liter Dichlormethan gelöst und bei 0°C mit 150 ml Trimethylorthoformiat sowie 6 g Pyridiniumparatoluolsulfonat versetzt. Nach 6 Stunden bei Raumtemperatur wird der Ansatz über eine Kieselgelsäule filtriert und eingengt. Der Eindampfrückstand

wird in 1 Liter Acetanhydrid aufgenommen und 5 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach einengen wird der Rückstand zwischen konzentrierter Natriumhydrogencarbonatlösung und Dichlormethan verteilt. Nach dem Waschen der organischen Phase mit konzentrierter Kochsalzlösung, trocknen über Natriumsulfat, filtrieren und einengen wird an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Hexan chromatographiert. Es werden 6,75 g 46d) erhalten. Alle polareren Fraktionen der Chromatographie werden vereinigt und eingengt. Der Rückstand wird mit 20 g Kaliumcarbonat in 800 ml Methanol 3 Stunden zum Sieden erhitzt und auf 2 Liter Eiswasser gegossen, abgesaugt und der Filterkuchen mit 0,5 Liter Wasser gewaschen. Es werden 27,5 g der in Beispiel 46c) beschriebenen Verbindung erhalten, woraus nach der in Beispiel 46d) beschriebenen Methode weitere 4,50 g 46d) erhalten werden.

$$[\alpha]_D^{20} = +0,5^\circ (\text{CHCl}_3; c = 0,505)$$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,91 ppm (s, 3H, H-18); 2,23 (s, 3H, H-21); 3,79 (s, 3H, 3-OCH₃); 6,22 und 6,13 (2d, J = 6 Hz, je 1H, H-15 und H-16); 6,66 (d, J = 3 Hz, 1H, H-4); 6,73 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H, H-2); 7,21 (d, J = 9 Hz, 1H, H-1)

e) 20,20-[1,2-Ethandiylobis(oxy)]-3-methoxy-14,17-ethano-19-norpregna-2,5(10),15-trien

4,5 g der in Beispiel 46d) beschriebenen Verbindung werden nach den in den Beispielen 1c) und 1d) beschriebenen Methoden umgesetzt. Es werden 5,33 g rohes 46e) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,98 ppm (s, 3H, H-18); 1,32 (s, 3H, H-21); 3,56 (s, 3H, 3-OCH₃); 3,93-4,07 (m, 4H, 20-OCH₂CH₂O-); 4,65 (s breit, 1H, H-2); 5,94 und 6,03 (2d, J = 6 Hz, je 1H, H-15 und H-16)

f) 14,17-Ethano-19-norpregna-4,15-dien-3,20-dion

2,0 g der in Beispiel 46e) beschriebenen Verbindung werden nach der in Beispiel 1e) beschriebenen Methode umgesetzt. Es werden 1,32 g rohes 46f) erhalten.

$$\text{Fp.: } 131-133^\circ\text{C} \quad [\alpha]_D^{20} = +32,0^\circ (\text{CHCl}_3; c = 0,505)$$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,93 ppm (s, 3H, H-18); 2,20 (s, 3H, H-21); 5,85 (s breit, 1H, H-4); 6,05 und 6,19 (2d, J = 6 Hz, je 1H, H-15 und H-16)

Beispiel 47

14.17-Ethano-19-norpregna-4.6.15-trien-3.20-dion

1,2 g der in Beispiel 46f) beschriebenen Verbindung werden nach den in den Beispielen 2a) und 2b) beschriebenen Methoden umgesetzt. Es werden 0,54 g 47) erhalten.

Fp.: 138-140°C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -28,7° (CHCl_3 ; c = 0,480)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,94 ppm (s, 3H, H-18); 2,21 (s, 3H, H-21); 5,79 (s breit, 1H, H-4); 6,14 bis 6,34 (m, 4H, H-6 und H-7 und H-15 und H-16)

Beispiel 48

14.17-Ethano-19-norpregna-4.9.15-trien-3.20-dion

3,33 g der in Beispiel 46e) beschriebenen Verbindung werden nach den in den Beispielen 8c) und 4b) beschriebenen Methoden umgesetzt. Es werden 1,08 g 48) erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -272,4° (CHCl_3 ; c = 0,475)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,01 ppm (s, 3H, H-18); 2,21 (s, 3H, H-21); 5,70 (s breit, 1H, H-4); 6,06 und 6,23 (2d, J = 6 Hz, 2H, H-15 und H-16)

Beispiel 49

21-Hydroxy-14.17-ethano-19-norpregna-4.9.15-trien-3.20-dion

a) 3,3-[1,2-Ethandiylbis(oxy)]-14,17-ethano-19-norpregna-5(10),9(11),15-trien-20-on

1,0 g der in Beispiel 48) beschriebenen Verbindung werden nach der in Beispiel 1c) beschriebenen Methode umgesetzt. Es werden 0,29 g 49a) erhalten, sowie 0,7 g des entsprechenden 3,20-Bisketals.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,82 ppm (s, 3H, H-18); 2,22 (s, 3H, H-21); 4,00 (s, 4H, 3-OCH₂CH₂O-); 5,51 (s breit, 1H, H-11); 6,04 und 6,22 (2d, J = 6 Hz, 2H, H-15 und H-16)

b) 21-Hydroxy-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-trien-3,20-dion

0,28 g der in Beispiel 49a) beschriebenen Verbindung werden nach den in den Beispielen 5c), 5d), 1e) und 5g) beschriebenen Methoden umgesetzt. Es werden 11 mg 49b) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,00 ppm (s, 3H, H-18); 4,33 und 4,42 (2d, J = 20 Hz, 2H, H-21); 5,70 (s breit, 1H, H-4); 6,12 und 6,15 (2d, J = 6 Hz, 2H, H-15 und H-16)

Beispiel 50

21-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,15-dien-3,20-dion

a) 20,20-[1,2-Ethandiylbis(oxy)]-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,15-dien-3-on

6,6 g der in Beispiel 46d) beschriebenen Verbindung werden nach den in den Beispielen 7a), 8a), 1d) und 8c) beschriebenen Methoden umgesetzt. Es werden 0,605 g 50a) erhalten, sowie 3,70 g 20,20-[1,2-Ethandiylbis(oxy)]-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-5(10),15-dien-3-on.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) für Verbindung 50a): δ = 0,93 ppm (t, J = 7 Hz, 3H, H-22); 0,99 (s, 3H, H-18); 3,98-4,15 (m, 4H, 20-OCH₂CH₂O-); 5,83 (s breit, 1H, H-4); 5,96 (s, 2H, H-15 und H-16)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) für 20,20-[1,2-Ethandiylbis(oxy)]-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-5(10),15-dien-3-on: δ = 0,94 ppm (t, J = 7 Hz, 3H, H-22); 0,96 (s, 3H, H-18); 2,70 und 2,80 (2d, J = 20 Hz, 2H, H-4); 3,96-4,14 (m, 4H, 20- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -); 5,94 und 6,01 (2d, J = 6 Hz, 2H, H-15 und H-16)

b) 21-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,15-dien-3,20-dion

142 mg der in Beispiel 50a) beschriebenen Verbindung werden nach der in Beispiel 1e) beschriebenen Methode umgesetzt. Es werden 127 g 50b) erhalten.

Fp.: 140-141°C $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +25,4° (CHCl_3 ; c = 0,495)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,90 ppm (s, 3H, H-18); 1,07 (t, J = 7 Hz, 3H, H-22); 5,85 (s breit, 1H, H-4); 6,05 und 6,20 (2d, J = 6 Hz, 2H, H-15 und H-16)

Beispiel 51

21-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6,15-trien-3,20-dion

460 mg der in Beispiel 50a) beschriebenen Verbindung werden nach den in den Beispielen 2a), 2b) und 1e) beschriebenen Methoden umgesetzt. Es werden 210 mg 51) erhalten.

Fp.: 153,5-154-5°C $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -37,9° (CHCl_3 ; c = 0,490)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,93 ppm (s, 3H, H-18); 1,08 (t, J = 7 Hz, 3H, H-22); 5,80 (s breit, 1H, H-4); 6,16 bis 6,36 (m, 4H, H-6 und H-7 und H-15 und H-16)

Beispiel 52

21-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-trien-3,20-dion

3,7 g 20,20-[1,2-Ethandiylbis(oxy)]-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-5(10),15-dien-3-on aus Beispiel 50a) werden nach den in den Beispielen 4b) und 1e) beschriebenen Methoden umgesetzt. Es werden 2,1 g 52) erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): d = 1,00 ppm (s, 3H, H-18); 1,08 (t, J = 7 Hz, 3H, H-22); 5,70 (s breit, 1H, H-4); 6,06 und 6,24 (2d, J = 6 Hz, 2H, H-15 und H-16)

Beispiele 53 und 54

53: (21R)-21-Hydroxy-21-methyl-14.17-ethano-19-norpregna-4.9.15-trien-3.20-dion

54: (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14.17-ethano-19-norpregna-4.9.15-trien-3.20-dion

1,72 g der in Beispiel 52) beschriebenen Verbindung werden nach den in den Beispielen 9a), 5c), 5d), 1e) und 5g) beschriebenen Methoden umgesetzt. Es werden 198 mg 53) und 250 mg 54) erhalten.

53: $[\alpha]_D^{20} = -290,0^\circ$ (CHCl₃; c = 0,520)

¹H-NMR (CDCl₃): d = 0,95 ppm (s, 3H, H-18); 1,38 (d, J = 7 Hz, 3H, H-22); 4,43 bis 4,56 (m, 1H, H-21); 5,68 (s breit, 1H, H-4); 6,15 und 6,22 (2d, J = 6 Hz, 2H, H-15 und H-16)

54: $[\alpha]_D^{20} = -218,4^\circ$ (CHCl₃; c = 0,515)

¹H-NMR (CDCl₃): d = 0,98 ppm (s, 3H, H-18); 1,38 (d, J = 7 Hz, 3H, H-22); 4,41 bis 4,52 (m, 1H, H-21); 5,71 (s breit, 1H, H-4); 6,10 und 6,18 (2d, J = 6 Hz, 2H, H-15 und H-16)

Beispiel 55

16-Methyl-14.17-ethano-19-norpregna-4.15-dien-3.20-dion

a) 3-Methoxy-20-oxo-14,17-etheno-19-norpregna-1,3,5(10),15-tetraen-16-carbonsäure-methylester

20 g der in Beispiel 1a) beschriebenen Verbindung, 20 ml Propiolsäuremethylester und 50 mg Hydrochinon werden in einem geschlossenen Rohr unter Argon 34 Stunden bei 110°C Badtemperatur gehalten. Nach Abkühlung, Entfernung flüchtiger Bestandteile und

Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Hexan werden 12,66 g 55a) erhalten.

Fp.: 149-149,5°C $[\alpha]_D^{20} = -8,3^\circ$ (CHCl₃; c = 0,505)

¹H-NMR (CDCl₃): d = 1,30 ppm (s, 3H, H-18); 2,28 (s, 3H, H-21); 3,73 und 3,78 (2s, je 3H, 3-OCH₃ und CO₂CH₃); 6,65 (d, J = 3Hz, 1H, H-4); 6,73 (dd, J = 9 und 3Hz, 1H, H-2); 6,76 und 7,02 (2d, J = 6Hz, je 1H, H-17¹ und H-17²); 7,20 (d, J = 9Hz, 1H, H-1); 7,58 (s, 1H, H-15)

b) 20,20-[1,2-Ethandiylobis(oxy)]-3-methoxy-14,17-etheno-19-norpregna-1,3,5(10),15-tetraen-16-carbonsäuremethylester

10,83 g der in Beispiel 55a) beschriebenen Verbindung werden nach der in Beispiel 1c) beschriebenen Methoden umgesetzt. Es werden 11,46 g 55b) erhalten.

Fp.: 147-147,5°C $[\alpha]_D^{20} = -14,7^\circ$ (CHCl₃; c = 0,530)

¹H-NMR (CDCl₃): d = 1,28 ppm (s, 3H, H-18); 1,55 (s, 3H, H-21); 3,73 und 3,78 (2s, je 3H, 3-OCH₃ und CO₂CH₃); 3,95 bis 4,11 (m, 4H, 20 -OCH₂CH₂O-); 6,64 (d, J = 3Hz, 1H, H-4); 6,72 (dd, J = 9 und 3Hz, 1H, H-2); 6,67 und 6,80 (2d, J = 6Hz, je 1H, H-17¹ und H-17²); 7,21 (d, J = 9Hz, 1H, H-1); 7,50 (s, 1H, H-15)

c) 20,20-[1,2-Ethandiylobis(oxy)]-3-methoxy-14,17-ethano-19-norpregna-1,3,5(10),15-tetraen-16-carbonsäuremethylester

2,50 g der in Beispiel 55b) beschriebenen Verbindung werden an 100 mg Palladium auf Kohle (10%) in einem Gemisch aus je 250 ml Methanol und Ethylacetat bei Normaldruck hydriert, bis 1 Equivalent Wasserstoff aufgenommen ist. Nach Abfiltrieren vom Katalysator, einengen und Chromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Hexan werden 1,99 g 55c) erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): d = 0,97 ppm (s, 3H, H-18); 1,54 (s, 3H, H-21); 3,73 und 3,78 (2s, je 3H, 3-OCH₃ und CO₂CH₃); 3,90 bis 4,06 (m, 4H, 20 -OCH₂CH₂O-); 6,64 (d, J = 3Hz, 1H, H-4); 6,72 (dd, J = 9 und 3Hz, 1H, H-2); 6,92 (s, 1H, H-15); 7,21 (d, J = 9Hz, 1H, H-1)

d) 20,20-[1,2-Ethandiylbis(oxy)]-3-methoxy-14,17-ethano-19-norpregna-1,3,5(10),15-tetraen-16-methanol

2,52 g der in Beispiel 55c) beschriebenen Verbindung, gelöst in 40 ml Tetrahydrofuran werden mit 157 mg Zinkchlorid versetzt. Bei -78 °C werden 24 ml einer 1,2 molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol zugetropft. Anschließend wird 3,5 Stunden bei dieser Temperatur belassen, mit Wasser versetzt, aufgetaut und mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit konzentrierter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Nach Chromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Hexan werden 1,46 g 55d) erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,98 ppm (s, 3H, H-18); 1,39 (s, 3H, H-21); 3,24 bis 3,32 (m, 1H, 16-CH₂); 3,78 (s, 3H, 3-OCH₃); 3,94 bis 4,13 (m, 4H, 20 -OCH₂CH₂O-); 4,18 bis 4,26 (m, 1H, 16-CH₂); 6,00 (s breit, 1H, H-15); 6,64 (d, J = 3Hz, 1H, H-4); 6,71 (dd, J = 9 und 3Hz, 1H, H-2); 7,20 (d, J = 9Hz, 1H, H-1)

e) 16-[(Acetyloxy)methyl]-20,20-[1,2-ethandiylbis(oxy)]-3-methoxy-14,17-ethano-19-norpregna-1,3,5(10),15-tetraen

1,475 g der in Beispiel 55d) beschriebenen Verbindung in 60 ml Pyridin werden bei 0 °C tropfenweise mit 1,3 ml Acetylchlorid versetzt. Nach 1,5 Stunden bei Raumtemperatur wird auf eiskalte konzentrierte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird nacheinander mit konzentrierter Natriumhydrogencarbonatlösung und Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Es werden 1,85 g rohes 55e) erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,97 ppm (s, 3H, H-18); 1,33 (s, 3H, H-21); 2,09 (s, 3H, Acetat); 3,77 (s, 3H, 3-OCH₃); 3,92 bis 4,12 (m, 4H, 20 -OCH₂CH₂O-); 4,74 und 4,82 (2d, J = 1,5 und 20 Hz, je 1H, 16-CH₂); 5,95 (s breit, 1H, H-15); 6,64 (d, J = 3Hz, 1H, H-4); 6,72 (dd, J = 9 und 3Hz, 1H, H-2); 7,20 (d, J = 9Hz, 1H, H-1)

f) 16-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,15-dien-3,20-dien

1,73 g rohes 55e) werden nach den in den Beispielen 1d) und 1e) beschriebenen Methoden umgesetzt. Es werden 34 mg 55f) und 92 mg der in Beispiel 31b) beschriebenen Verbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,96 ppm (s, 3H, H-18); 1,77 (s breit, 3H, 16- CH_3); 2,17 (s, 3H, H-21); 5,62 (s breit, 1H, H-15); 5,84 (s breit, 1H, H-4)

Beispiel 56

15 β ,16 α -Dimethyl-14,17-etheno-19-norpregn-4-en-3,20-dion

a) 20,20-[1,2-Ethandiy]bis(oxy)]-3-methoxy-15 β -methyl-14,17-etheno-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-16 α -carbonsäuremethylester

Zu 30,47 g Kupfer(I)-jodid in 420 ml Diethylether werden bei 0 °C 200 ml einer 1,6 molaren Lösung von Methyllithium in Diethylether getropft. Nach 30 Minuten bei dieser Temperatur wird mit 500 ml Tetrahydrofuran verdünnt. Nach Kühlung auf -50 °C werden 7,0 g der in Beispiel 55b) beschriebenen Verbindung in 200 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Nach Erwärmung auf 0 °C wird 4 Stunden bei dieser Temperatur belassen. Nach Zusatz von konzentrierter Ammoniumchloridlösung bei -20 °C wird zwischen Wasser und Ethylacetat verteilt, die organische Phase nacheinander mit Ammoniaklösung, Wasser und konzentrierter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Hexan chromatographiert. Es werden 5,47 g 56a) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,18 ppm (d, J = 7 Hz, 3H, 15- CH_3); 1,20 (s, 3H, H-18); 1,30 (s, 3H, H-21); 3,14 (d, J = 5 Hz, 1H, H-16); 3,62 (s, 3H, CO_2CH_3); 3,78 (s, 3H, 3- OCH_3); 3,79 bis 4,13 (m, 4H, 20 - $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -); 5,98 und 6,30 (2d, J = 6 Hz, je 1H, H-17¹ und H-17²); 6,64 (d, J = 3 Hz, 1H, H-4); 6,72 (dd, J = 9 und 3 Hz, 1H, H-2); 7,20 (d, J = 9 Hz, 1H, H-1)

b) 15 β ,16 α -Dimethyl-14,17-etheno-19-norpregn-4-en-3,20-dion

2,0 g der in Beispiel 56a) beschriebenen Verbindung werden nach den in den Beispielen 28c), 34a), 34b), 1d) und 1e) beschriebenen Methoden umgesetzt. Es werden 303 mg 56b) erhalten.

$$[\alpha]_D^{20} = +99,8^\circ (\text{CHCl}_3; c = 0,510)$$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,88 und 1,05 ppm (2d, J = 7 Hz, je 3H, 15- CH_3 und 16- CH_3); 1,04 (s, 3H, H-18); 2,14 (s, 3H, H-21); 5,85 (s breit, 1H, H-4); 6,01 und 6,20 (2d, J = 6Hz, je 1H, H-17¹ und H-17²)

Beispiel 57

15 β ,16 α -Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion

1,48 g der in Beispiel 56a) beschriebenen Verbindung werden nach den in den Beispielen 28c), 34a), 34b), 55c), 1d) und 1e) beschriebenen Methoden umgesetzt. Es werden 223 mg 57) erhalten.

$$\text{Fp.: } 212-214^\circ\text{C} \quad [\alpha]_D^{20} = +21,1^\circ (\text{CHCl}_3; c = 0,505)$$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,97 und 1,01 ppm (2d, J = 7 Hz, je 3H, 15- CH_3 und 16- CH_3); 1,08 (s, 3H, H-18); 2,09 (s, 3H, H-21); 5,82 (s breit, 1H, H-4)

Beispiel 58

2',5',15 β ,16 β -Tetrahydrofuro[3',4':15,16]-14,17-etheno-19-norpregn-4-en-3,20-dion

a) 15 β ,16 β -Dihydro-3-methoxy[2H,5H]furo[3',4':15,16]-14,17-etheno-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-2',5',20-trion

10,0 g der in Beispiel 1a) beschriebenen Verbindung und 10,0 g Maleinsäureanhydrid werden 18 Stunden unter Argon bei 95 °C gerührt. Nach Entfernung des überschüssigen Maleinsäureanhydrids im Hochvakuum wird der Rückstand aus Diisopropylether kristallisiert. Es werden 9,8 g 58a) erhalten.

$$\text{Fp.: } 186-187^\circ\text{C (Zersetzung)} \quad [\alpha]_D^{20} = +197,0^\circ (\text{CHCl}_3; c = 0,500)$$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,00 ppm (s, 3H, H-18); 2,35 (s, 3H, H-21); 3,57 und 4,47 (2d, J = 8 Hz, je 1H, H-15 und H-16); 3,79 (s, 3H, 3-OCH₃); 6,41 und 6,49 (2d, J = 6 Hz, je 1H, H-17¹ und H-17²); 6,66 (d, J = 3 Hz, 1H, H-4); 6,73 (dd, J = 9 und 3 Hz, 1H, H-2); 7,18 (d, J = 9 Hz, 1H, H-1)

b) 20,20-[1,2-Ethandiylobis(oxy)]-14,17-etheno-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-15 α ,16 α -dimethanol

5,45 g der in Beispiel 58a) beschriebenen Verbindung werden nach den in den Beispielen 34d), 7c), 1c) und 28c) angegebenen Methoden umgesetzt. Es werden 4,13 g rohes 58b) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,01 ppm (s, 3H, H-18); 1,42 (s, 3H, H-21); 3,48 bis 3,58 und 3,60 bis 3,69 (2m, je 1H, CH₂OH); 3,78 (s, 3H, 3-OCH₃); 3,93 bis 4,10 (m, 6H, CH₂OH und 20-OCH₂CH₂O-); 5,96 und 6,04 (2d, J = 6 Hz, je 1H, H-17¹ und H-17²); 6,63 (d, J = 3 Hz, 1H, H-4); 6,72 (dd, J = 9 und 3 Hz, 1H, H-2); 7,19 (d, J = 9 Hz, 1H, H-1)

c) 20,20-[1,2-Ethandiylobis(oxy)]-3-methoxy-2',5',15 β ,16 β -tetrahydrofuro[3',4':15,16]-14,17-etheno-19-norpregna-1,3,5(10)-trien

4,1 g der in Beispiel 58b) beschriebenen Verbindung werden in einem Gemisch aus 70 ml Dichlormethan und 14 ml Pyridin auf 0 °C gekühlt und tropfenweise mit insgesamt 3,34 ml Methansulfonsäurechlorid versetzt. Nach 3 Stunden rühren bei Raumtemperatur wird mit konzentrierter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Nach 20 Minuten wird zwischen Wasser und Ethylacetat verteilt, die organische Phase mit konzentrierter Natriumhydrogencarbonatlösung und Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeeengt und an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Hexan chromatographiert. Es werden 0,81 g 58c) erhalten.

Fp.: 148-150°C $[\alpha]_D^{20}$ = +135,0° (CHCl_3 ; c = 0,480)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,19 ppm (s, 3H, H-18); 1,30 (s, 3H, H-21); 3,34 bis 3,83 (m, 4H, 15-CH₂ und 16-CH₂); 3,79 (s, 3H, 3-OCH₃); 3,85 bis 4,08 (m, 4H, 20-

OCH₂CH₂O-); 6,12 und 6,18 (2d, J = 6Hz, je 1H, H-17¹ und H-17²); 6,63 (d, J = 3Hz, 1H, H-4); 6,72 (dd, J = 9 und 3Hz, 1H, H-2); 7,21 (d, J = 9Hz, 1H, H-1)

d) 2',5',15 β ,16 β -Tetrahydrofuro[3',4':15,16]-14,17-etheno-19-norpregn-4-en-3,20-dion

0,41 g der in Beispiel 58c) beschriebenen Verbindung werden nach den in den Beispielen 1d) und 1e) angegebenen Methoden umgesetzt. Es werden 0,23 g 58d) erhalten.

Fp.: 163,5-165°C $[\alpha]_D^{20} = +149,8^\circ$ (CHCl₃; c = 0,485)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,08 ppm (s, 3H, H-18); 2,17 (s, 3H, H-21); 3,33 bis 3,46 und 3,60 bis 3,76 (2m, je 2H, 15-CH₂ und 16-CH₂); 5,88 (s breit, 1H, H-4); 6,21 und 6,27 (2d, J = 6Hz, je 1H, H-17¹ und H-17²)

Beispiel 59

2',5',15 β ,16 β -Tetrahydrofuro[3',4':15,16]-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion

0,4 g der in Beispiel 58c) beschriebenen Verbindung werden nach den in den Beispielen 55c), 1d) und 1e) angegebenen Methoden umgesetzt. Es werden 0,234 g 59) erhalten.

Fp.: 187-189°C $[\alpha]_D^{20} = +72,8^\circ$ (CHCl₃; c = 0,520)

Beispiel 60

14,17-Ethano-18a-homo-19-norpregna-4,15-dien-3,20-dion

a) 3-Methoxy-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-1,3,5(10),15-tetraen-20-on

34,0 g 3-Methoxy-15-methyl-18a-homoestra-1,3,5(10),15-tetraen-17-on (siehe DE 3710728 A1) werden nach den in den Beispielen 38a), 1a), 58a), und 18a) beschriebenen Methoden und anschließend mit zweinormaler Natronlauge in Tetrahydrofuran umgesetzt. 2,0 g der entstehenden Dicarbonsäure werden als

Rohprodukt in 20 ml Pyridin gelöst, mit 2,2 g Bleitetraacetat versetzt und für 10 Stunden auf 70 °C erhitzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch in viernormale Salzsäure eingetragen. Der Niederschlag wird abfiltriert und an Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat chromatographiert. Es werden 90 mg 60a) erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): d = 0,62 ppm (t, J = 7 Hz, 3H, H-18a); 2,25 (s, 3H, H-21); 3,78 (s, 3H, 3-OCH₃); 6,10 und 6,26 (2d, J = 6 Hz, je 1H, H-15 und H-16); 6,65 (d, J = 3 Hz, 1H, H-4); 6,72 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H, H-2); 7,19 (d, J = 9 Hz, 1H, H-1)

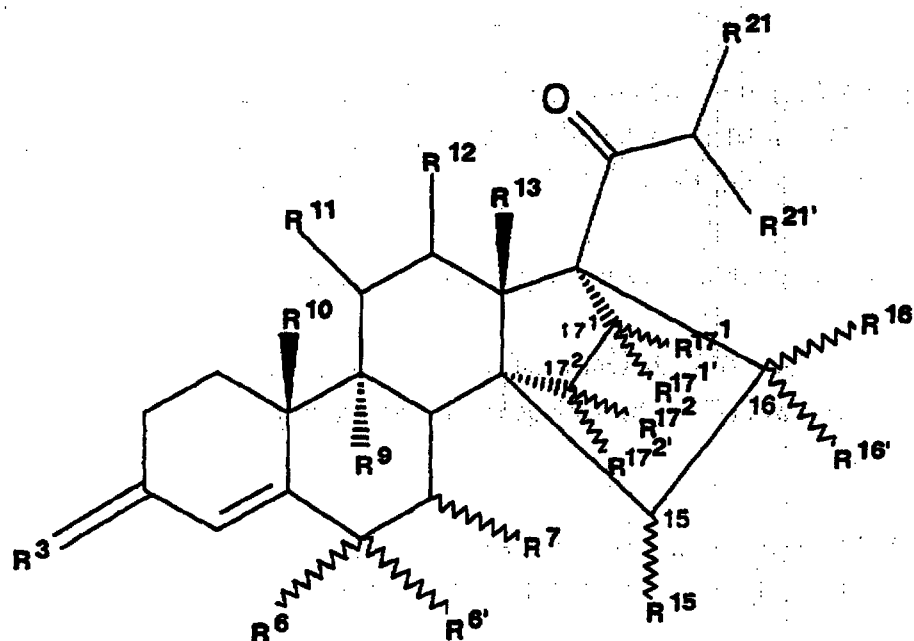
b) 14,17-Ethano-18a-homo-19-norpregna-4,15-dien-3,20-dion

115 mg der unter 60a) beschriebenen Verbindung werden nach den in den Beispielen 1c), 1d) und 1e) beschriebenen Methoden umgesetzt. Es werden 18 mg 60b) erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): d = 0,63 ppm (t, J = 8 Hz, 3H, H-18a); 2,23 (s, 3H, H-21); 5,86 (s breit, 1H, H-4), 6,03 und 6,24 (2d, J = 5Hz, je 1H, H-15 und H-16)

**Patentansprüche**

- 1) 14,17-C₂-überbrückte Steroide der allgemeinen Formel (I),



(I)

worin

R³ für ein Sauerstoffatom, die Hydroxyiminogruppe oder zwei Wasserstoffatome,

R⁶ für ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder für einen α - oder β -ständigen C₁-C₄-Alkylrest, wobei dann R^{6'} und R⁷ Wasserstoffatome darstellen, oder aber

R⁶ für ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder für einen C₁-C₄-Alkylrest, wobei dann R^{6'} und R⁷ eine gemeinsame zusätzliche Bindung darstellen,

R⁷ für einen α - oder β -ständigen C₁-C₄-Alkylrest, wobei dann R⁶ und R^{6'} Wasserstoffatome darstellen, oder aber



R^6 und R^7 gemeinsam für eine α - oder β -ständige Methylengruppe und $R^{6'}$ für ein Wasserstoffatom oder

R^6 und $R^{6'}$ gemeinsam für eine Ethylen- oder Methylengruppe und R^7 für ein Wasserstoffatom,

R^9 und R^{10} jeweils für ein Wasserstoffatom oder eine gemeinsame Bindung,

R^{11} und R^{12} jeweils für ein Wasserstoffatom oder eine gemeinsame Bindung,

R^{13} für eine Methyl- oder Ethylgruppe,

R^{15} für ein Wasserstoffatom oder einen C_1 - C_3 -Alkylrest,

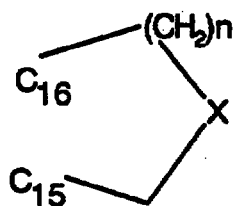
R^{16} und $R^{16'}$ unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom, einen C_1 - C_3 -Alkylrest

oder einen C_2 - C_4 -Alkenylrest oder gemeinsam für eine C_1 - C_3 -Alkylidengruppe

R^{15} und R^{16} für eine gemeinsame Bindung sowie $R^{16'}$ für ein Wasserstoffatom oder

einen C_1 - C_3 -Alkylrest oder

R^{15} und R^{16} gemeinsam für einen Ring der Teilformel



worin $n = 1$ und 2 und X eine Methylengruppe oder ein Sauerstoffatom bedeuten sowie

$R^{16'}$ für ein Wasserstoffatom,

R^{171} für ein Wasserstoffatom oder einen C_1 - C_3 -Alkylrest,



R¹⁷² für ein Wasserstoffatom, einen C₁-C₃-Alkylrest oder einen C₂-C₄-Alkenylrest

R¹⁷¹ und R¹⁷² jeweils für ein Wasserstoffatom oder für eine gemeinsame Bindung,

R²¹ für ein Wasserstoffatom oder einen C₁-C₃-Alkylrest,

R²¹ für ein Wasserstoffatom, einen C₁-C₃-Alkylrest oder eine Hydroxygruppe stehen,

ausgenommen der Verbindung 14,17-Ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion.

2) Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R³ für ein Sauerstoffatom oder zwei Wasserstoffatome steht.

3) Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R⁶ für ein Wasserstoffatom oder für einen α - oder β -ständigen C₁-C₄-Alkylrest steht, wenn R⁶ und R⁷ Wasserstoffatome darstellen.

4) Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R⁶ für ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder für einen C₁-C₄-Alkylrest steht, wenn R⁶ und R⁷ eine gemeinsame zusätzliche Bindung darstellen.

5) Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R¹⁶ und R¹⁶ jeweils für ein Wasserstoffatom, jeweils für eine Methylgruppe oder der eine dieser beiden Substituenten für eine C₁-C₄-Alkyl- oder eine Vinylgruppe und der andere dieser beiden Substituenten für ein Wasserstoffatom oder beide Substituenten gemeinsam für eine C₁-C₃-Alkylidengruppe stehen.



- 6) Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^{171} für ein Wasserstoffatom oder einen C_1 - C_3 -Alkylrest und R^{172} für ein Wasserstoffatom, einen C_1 - C_3 -Alkylrest oder einen C_2 - C_4 -Alkenylrest stehen und daß $R^{171'}$ und $R^{172'}$ jeweils für ein Wasserstoffatom oder gemeinsam für eine zusätzliche Bindung stehen.
- 7) Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^{21} für ein Wasserstoffatom oder einen C_1 - C_3 -Alkylrest sowie $R^{21'}$ für ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe stehen.
- 8) Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Alkylrest R^6 , R^7 , R^{15} , R^{16} , $R^{16'}$, R^{171} , R^{172} , R^{21} und/oder $R^{21'}$ ein Methyl- oder Ethylrest ist.
- 9) Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der C_2 - C_4 -Alkenylrestes für R^{16} , $R^{16'}$ und/oder R^{172} ein Vinylrest ist.
- 10) Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, nämlich:
- 14,17-Ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
 - 14,17-Ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;
 - 14,17-Ethano-19-norpregna-4,15-dien-3,20-dion
 - 14,17-Ethano-19-norpregna-4,6,15-trien-3,20-dion
 - 14,17-Ethano-19-norpregna-4,9,15-trien-3,20-dion
 - 21-Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion;
 - 21-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
 - 21-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;
 - 21-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,15-dien-3,20-dion
 - 21-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-trien-3,20-dion
 - 14,17-Etheno-19-norpregn-4-en-3,20-dion;
 - 14,17-Etheno-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;
 - 14,17-Etheno-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;



21-Methyl-14,17-etheno-19-norpregn-4-en-3,20-dion
21-Methyl-14,17-etheno-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion
21-Methyl-14,17-etheno-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
21-Methyl-14,17-etheno-19-norpregna-4,9,11-trien-3,20-dion
21-Hydroxy-14,17-etheno-19-norpregn-4-en-3,20-dion
21-Hydroxy-14,17-etheno-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
17¹-Methyl-14,17-etheno-19-norpregn-4-en-3,20-dion
17¹-Methyl-14,17-etheno-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion
17²-Methyl-14,17-etheno-19-norpregn-4-en-3,20-dion
17²-Methyl-14,17-etheno-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
15 β ,16 α -Dimethyl-14,17-etheno-19-norpregn-4-en-3,20-dion
6-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;
6-Chlor-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;
6 α -Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion;
6,21-Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;
15 β ,16 α -Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion
6-Chlor-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;
16 α -Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion;
16 α -Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;
16 α -Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
16 α ,21-Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
21-Hydroxy-16 α -methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion
16 α -Ethyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion;
16 α -Ethenyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion;
16-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,15-dien-3,20-dion
(17¹R)-17¹-Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion
(17¹S)-17¹-Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion
(17¹R)-17¹-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
(17¹S)-17¹-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
(17²R)-17²-Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion
(17²R)-17²-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion
(17²R)-17²-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
(17²R)-17²,21-Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion
(17²R)-17²,21-Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
(17²R)-17²,21-Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,11-trien-3,20-dion
16-Methylen-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion



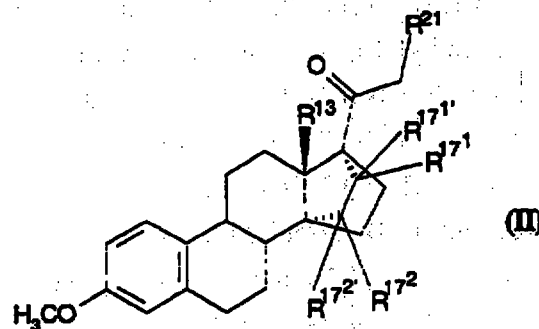
16-Methylen-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion
16-Methylen-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
21-Hydroxy-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion;
21-Hydroxy-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;
21-Hydroxy-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
21-Hydroxy-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-trien-3,20-dion
(21R)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion;
(21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion;
(21R)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
(21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
(21R)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;
(21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;
(21R)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-trien-3,20-dion
(21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-trien-3,20-dion
14,17-Ethano-18a-homo-19-norpregn-4-en-3,20-dion
14,17-Ethano-18a-homo-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion
14,17-Ethano-18a-homo-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
14,17-Ethano-18a-homo-19-norpregna-4,15-dien-3,20-dion
21-Methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregn-4-en-3,20-dion
21-Methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion
21-Methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
(21R)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregn-4-en-3,20-dion
(21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregn-4-en-3,20-dion
(21R)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,9-en-3,20-dion
dion
(21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,9-en-3,20-dion
dion
(21R)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,6-en-3,20-dion
dion
(21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,6-en-3,20-dion
dion

11) Pharmazeutische Präparate, enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 sowie einen pharmazeutisch verträglichen Träger.



12) Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln.

13) Zwischenprodukte der allgemeinen Formel II



worin

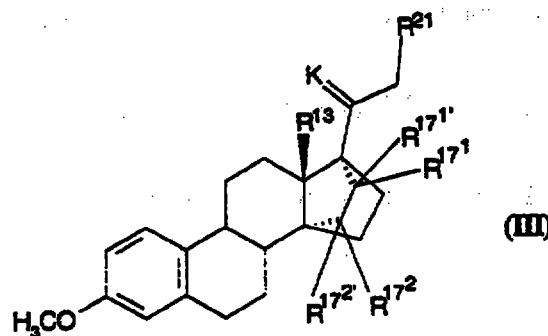
R¹³ = -C₂H₅; R²¹ = Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl oder

R¹³ = -CH₃; R²¹ = C₁-C₃-Alkyl und

R¹⁷¹ und R¹⁷² = unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl,

R^{171'} und R^{172'} = jeweils Wasserstoff oder gemeinsam eine Bindung bedeuten.

14) Zwischenprodukte der allgemeinen Formel III



worin

R¹³ = -CH₃, -C₂H₅,

R¹⁷¹ und R¹⁷² = unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl,



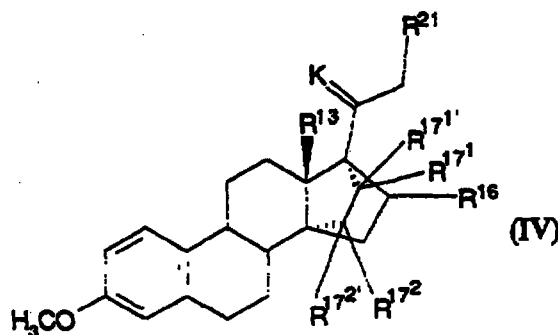
$R^{171'}$ und $R^{172'}$ = jeweils Wasserstoff oder gemeinsam eine Bindung,

K = eine Ketalschutzgruppe,

R^{21} = Wasserstoff, C_1 - C_3 -Alkyl

bedeuten.

15) Zwischenprodukte der allgemeinen Formel IV



worin

R^{13} = CH_3 , $-C_2H_5$,

R^{16} = $-COO$ Alkyl, wobei Alkyl ein C_1 - C_4 -Alkylrest ist, oder $-CH_2OH$, oder CHO , oder Methylen,

R^{171} und R^{172} = unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1 - C_3 -Alkyl,

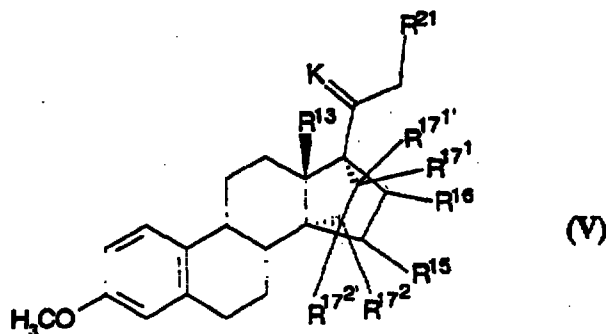
$R^{171'}$ und $R^{172'}$ = jeweils Wasserstoff oder gemeinsam eine Bindung,

K = ein Sauerstoffatom oder eine Ketalschutzgruppe,

R^{21} = Wasserstoff, C_1 - C_3 -Alkyl

bedeuten.

16) Zwischenprodukte der allgemeinen Formel V

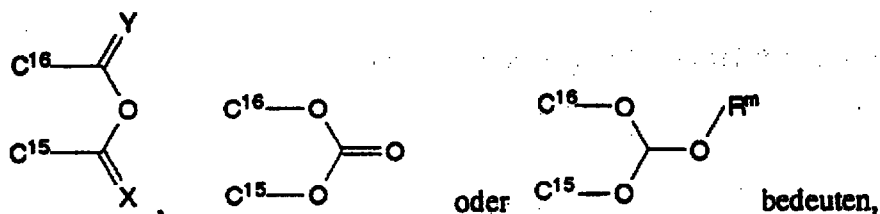




worin

$R^{13} = -CH_3, -C_2H_5,$

R^{15} und R^{16} = gemeinsam einen Ring der Teilformeln



worin

X und Y = unabhängig voneinander jeweils ein Sauerstoffatom oder zwei Wasserstoffatome und

$R^m = C_1-C_3$ -Alkyl

bedeuten, oder

R^{15} und R^{16} = jedes für sich eine -OH Gruppe oder

R^{15} und R^{16} = gemeinsam eine Bindung

und

R^{171} und R^{172} = unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1-C_3 -Alkyl,

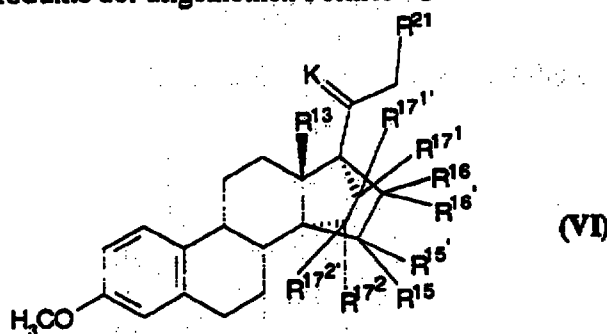
$R^{171'}$ und $R^{172'}$ = jeweils Wasserstoff oder gemeinsam eine Bindung,

K = ein Sauerstoffatom oder eine Ketalschutzgruppe,

R^{21} = Wasserstoff oder C_1-C_3 -Alkyl

bedeuten.

17) Zwischenprodukte der allgemeinen Formel VI



worin

$R^{13} = -CH_3, -C_2H_5,$

R^{15} und R^{16} = jeweils Wasserstoff oder gemeinsam eine Bindung,



$R^{15'}$ = Wasserstoff oder C_1 - C_3 -Alkyl,
 $R^{16'}$ = $-COO$ Alkyl, wobei Alkyl ein C_1 - C_4 -Alkylrest ist, oder CH_2OH , oder CHO ,
oder einen C_1 - C_3 -Alkylrest,
 R^{171} und R^{172} = unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1 - C_3 -Alkyl,
 $R^{171'}$ und $R^{172'}$ = jeweils Wasserstoff oder gemeinsam eine Bindung,
 K = ein Sauerstoffatom oder eine Ketalschutzgruppe,
 R^{21} = Wasserstoff oder C_1 - C_3 -Alkyl
bedeuten.

18) Zwischenprodukte der allgemeinen Formel III nach Anspruch 14, worin K für eine 1,2-Ethandiylbis(oxy)- oder 2,2-Dimethyl-1,3-propandiylbis(oxy)gruppe steht.

19) Zwischenprodukte der allgemeinen Formel IV nach Anspruch 15, worin K , wenn es sich um eine Ketalschutzgruppe handelt, für eine 1,2-Ethandiylbis(oxy)- oder 2,2-Dimethyl-1,3-propandiylbis(oxy)gruppe steht.

20) Zwischenprodukte der allgemeinen Formel V nach Anspruch 16, worin K , wenn es sich um eine Ketalschutzgruppe handelt, für eine 1,2-Ethandiylbis(oxy)- oder 2,2-Dimethyl-1,3-propandiylbis(oxy)gruppe steht.

21) Zwischenprodukte der allgemeinen Formel VI nach Anspruch 17, worin K , wenn es sich um eine Ketalschutzgruppe handelt, für eine 1,2-Ethandiylbis(oxy)- oder 2,2-Dimethyl-1,3-propandiylbis(oxy)gruppe steht.