



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 10 068 T2 2004.04.15**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 135 403 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 10 068.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US99/28535**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 964 047.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/34306**

(86) PCT-Anmeldetag: **03.12.1999**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **15.06.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **26.09.2001**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **30.07.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **15.04.2004**

(51) Int Cl.⁷: **C07J 17/00**
A61K 31/58, C07J 7/00

(30) Unionspriorität:
205395 04.12.1998 US

(73) Patentinhaber:
**Research Triangle Institute, Research Triangle
Park, N.C., US**

(74) Vertreter:
**WINTER, BRANDL, FÜRNISS, HÜBNER, RÖSS,
KAISER, POLTE, Partnerschaft, 85354 Freising**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:
**COOK, Edgar, C., Staunton, US; KEPLER, A.,
John, Raleigh, US; O'REILLY, M., Jill, Durham, US**

(54) Bezeichnung: **17BETA-ACYL-17ALPHA-PROPYNYL-11BETA-ARYLSTEROIDE UND IHRE DERIVATE MIT AGONISTISCHEN ODER ANTAGONISTISCHEN HORMONALEN AKTIVITÄTEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

Gebiet der Erfindung:

[0001] Diese Erfindung betrifft eine neue Klasse der 17 β -Acyl-17 α -propinylsteroiden, von denen vermutet wird, daß sie an den Progesteronrezeptor binden, und welche potente Antiprogestativaaktivität aufzeigen: Solche Verbindungen sind nützlich für die Behandlung von Fibroiden, von Endometriose und von gewissen Tumoren dadurch, daß sie zervikales Reifen vor der Entbindung verursachen, bei der Hormonersatztherapie und bei der Kontrolle von Fruchtbarkeit und Fortpflanzung.

Diskussion des Hintergrundes:

[0002] Progesteron spielt eine Hauptrolle bei der Fortpflanzungsgesundheit und beim Funktionieren der Fortpflanzung. Dessen Auswirkungen beispielsweise auf den Uterus, die Brust, die Cervix und die hypothalamische Hypophyseneinheit sind gut etabliert. Es hat ebenso andere Wirkungen als Fortpflanzungsaktivitäten, die weniger gut studiert worden sind, so wie Auswirkungen auf das Gehirn, das Immunsystem, das vaskuläre Endothelialsystem und auf den Lipidstoffwechsel. Unter Berücksichtigung dieses breiten Gebietes von Auswirkungen ist es offensichtlich, daß Verbindungen, welche einige der Auswirkungen von Progesteron (Agonisten) mimen, diese Auswirkungen antagonisieren (Antagonisten) oder gemischte Auswirkungen zeigen (partielle Agonisten oder gemischte Agonisten/Antagonisten), bei der Behandlung einer Vielfalt von Krankheitsstadien und -zuständen nützlich sein können.

[0003] Steroidhormone üben ihre Wirkungen teilweise durch Binden an intrazelluläre Rezeptoren aus. Verbindungen, die an die entsprechenden Rezeptoren binden und Antagonisten oder teilweise Agonisten der östrogenen und der androgenen Hormone sind, sind seit langem bekannt, aber es war nicht vor 1982, als die Entdeckung von Verbindungen, die an den Progesteronrezeptor binden und die Wirkungen von Progesteron antagonisieren, bekannt gemacht wurde. Seit diesem Zeitpunkt wurde über eine Anzahl dieser Verbindungen in der wissenschaftlichen und Patentliteratur berichtet, und deren Auswirkungen in vitro in Tieren und in Menschen wurden studiert. Auch wenn Verbindungen, so wie Östrogene und gewisse Enzymhemmer, die physiologischen Auswirkungen von endogenem Progesteron verhindern können, ist in dieser Diskussion "Antiprogestativa" begrenzt auf diejenigen Verbindungen, die an den Progesteronrezeptor binden.

[0004] Informationen, die aufzeigen, daß Antiprogestativa wirkungsvoll bei einer Anzahl von medizinischen Zuständen wären, sind nun erhältlich. Die Informationen wurden in einem Bericht des Institute of Medicine (Donaldson, Molly S.; Dorflinger, L.; Brown, Sarah S.; Benet, Leslie Z., Editors, Clinical Applications of Mifepristone (RU 486) and Other Antiprogestins, Committee on Antiprogestins: Assessing the Science, Institute of Medicine, National Academy Press, 1993) zusammengefaßt. Hinsichtlich der zentralen Rolle, die Progesteron bei der Fortpflanzung spielt, ist es nicht überraschend, daß Antiprogestativa eine Rolle bei der Fruchtbarkeitskontrolle einschließlich der Empfängnisverhütung (Langzeit und Notfall oder nach dem Geschlechtsverkehr), bei der Induktion der Menses und bei dem medizinischen Abbruch von Schwangerschaft spielen könnte, aber es gibt viele andere potentielle Verwendungen, die durch kleine klinische oder vorklinische Studien gestützt sind. Unter diesen sind die folgenden:

1. Wehen und Entbindung – Antiprogestativa können für das zervikale Reifen vor der Induktion der Wehen verwendet werden, so wie zum Zeitpunkt oder wenn die Wehen aufgrund von fötalem Tod induziert werden müssen. Sie können ebenfalls verwendet werden, um dabei zu helfen, die Wehen bei rechtzeitigen oder zu späten Schwangerschaften einzuleiten.
2. Behandlung von Leiomyoma des Uterus (Fibroiden) – Diese nichtmalignen Tumore können bis zu 20% der über 30 Jahre alten Frauen in Mitleidenschaft ziehen und sind einer der häufigsten Gründe für chirurgische Behandlung bei Frauen während ihrer fruchtbaren Jahre. Hysterektomie, die gewöhnliche Behandlung für anhaltende Symptome, resultiert natürlich in der Sterilität.
3. Behandlung von Endometriose – Dieser gewöhnliche (5 bis 15% Häufigkeit, viel höher bei unfruchtbaren Frauen) und häufig schmerzvolle Zustand wird gegenwärtig mit Medikamenten, so wie Danazol- oder Gonadotropinreisetzenden Hormonanaloga behandelt, die signifikante Nebenwirkungen haben, oder muß operativ behandelt werden.
4. Hormonersatztherapie, wo sie verabreicht werden können, um die Aktivität von Progesteron zu unterbrechen oder einzuschränken.
5. Krebsarten, insbesondere Brustkrebsarten – Die Gegenwart von Progesteronrezeptoren in vielen Brustkrebsarten hat die Verwendung von Antiprogestativa bei der Behandlung von metastatischem Krebs oder bei der Vorbeugung des Wiederauftretens oder der initialen Entwicklung von Krebs nahegelegt.
6. Andere Tumore, so wie Meningioma – Diese Gehirnhäutentumore, auch wenn sie nicht bösartig sind,

resultieren im Tode des Patienten, und nichtoperative Behandlungen fehlen.

7. Männliche Empfängnisverhütung – Antiprogestativa können mit der Spermalebensfähigkeit interferieren, auch wenn es bisher kontrovers ist, ob dies ein Antiprogestosteroneffekt ist oder nicht, da dies mit der Antigluccorticoidaktivität solcher Verbindungen in Verbindung stehen kann.

8. Antiöstrogene Wirkungen – Wenigstens einige Antiprogestativa wirken gegen die Wirkung von Östrogenen in gewissen Tests, aber anscheinend durch einen Mechanismus, der die klassischen Hormonrezeptoren nicht beinhaltet. Dies eröffnet eine Vielzahl von Möglichkeiten für deren medizinische Verwendung.

9. Antigluccorticoidwirkungen – Dies ist eine gewöhnliche Nebenwirkung der Antiprogestativa, welche in einigen Fällen nützlich sein kann, so wie bei der Behandlung von Cushing's Syndrom, und er könnte eine Rolle spielen bei beispielsweise Funktionsstörungen des Immunsystems. In anderen Fällen ist es wünschenswert, solche Wirkungen zu minimieren.

[0005] Die Wirkungen und Verwendungen von Progesteronagonisten sind gut dokumentiert. Zusätzlich wurde kürzlich gezeigt, daß gewisse Verbindungen, die strukturell mit den bekannten Antiprogestativa verwandt sind, starke agonistische Aktivität in gewissen biologischen Systemen aufweisen (z. B. die klassischen Progestativawirkungen in dem Östrogen-verursachten nichtreifen Kaninchenuterus; cf. C. E. Cook et al., *Life Sciences*, 52, 155–162 (1993)). Solche Verbindungen sind teilweise Agonisten in von humanen Zellen abgeleiteten Rezeptorsystemen, wo sie an einen Ort binden, der sich sowohl von dem Progestiva- als auch von dem Antiprogestiva-Bindeort unterscheidet (Wagner et al. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 93, 8739–8744 (1996)). Daher kann die allgemeine Klasse von Antiprogestativa Subklassen haben, welche in ihren klinischen Profilen variieren können.

[0006] Im allgemeinen wird Antiprogestativaaktivität mit der Gegenwart eines 11 β -Arylsubstituenten am Steroidnukleus gemeinsam mit einem $\Delta^{4,9}$ -3-Keton- oder Δ^4 -3-Ketonrest in Verbindung gebracht. Jedoch wurde gezeigt, daß Substituenten an dem D-Ring des Steroids einen bemerkenswerten Einfluß auf das biologische Profil dieser Verbindungen haben können (siehe oben). Die ersten Antiprogestativa waren mit einer 17 β -Hydroxylgruppe und verschiedenen 17 γ -Substituenten substituiert. (Siehe beispielsweise Teusch, Jean G.; Costerousse, Germain; Philibert, Daniel; und Deraedt, Rogien. *Novel steroids*. U.S. 4,386,085. 1983; Philibert, Daniel; Teusch, Jean G.; Costerousse, German; und Deraedt, Rogien. *3-Keto-19-nor- Δ -4,9-steroids*. U.S. 4,477,445. 1983; Teusch, Jean G.; Pantin, Germain; Costerousse, Saint-Maurice; Daniel Philibert; La Varenne Saint Hilaire; Rogien Deraedt, Erfinder. *Steroid derivatives*. Roussel Uclaf, assignee. U.S. 4,447,424, 1984; Cook, C. Edgar; Tallent, C. Ray; Reel, Jerry R.; und Wani, Mansukh C. *17 α -(substituiertes Methyl)-17 β -hydroxy/veresterte Hydroxysteroiden und pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese enthalten*. U.S. 4,774,236 (1988) und 4,861,763 (1989)). Dann wurde entdeckt, daß eine 17 β -Acetyl, 17 α -acyloxygruppe ebenso Antiprogestativa-Wirkungen generieren konnte (Cook, C. Edgar; Lee, Y. -W.; Reel, Jerry R.; Wani, Mansukh C.; Rector, Douglas. *11 β -substituierte Progesteronanaloga*. U.S. Patent Nrn. 4,954,490 (1990) und 5,073,548 (1991)) und verschiedene Permutationen dieser Entdeckungen wurden ebenso gemacht. Jedoch führt die Einführung einer 16 α -Ethylgruppe oder eines Wasserstoffsubstituenten an der 17 α -Position in den 17 β -Acylserien der Verbindungen zu agonistischer oder teilweise agonistischer Aktivität (C. E. Cook et al. *Life Sciences*, 52, 155–162 (1993)). Daher resultieren Änderungen an dem D-Ring des Steroids in einer breiten Vielzahl von Wirkungen auf die biologische Aktivität. Dementsprechend verbleibt ein Bedarf für Antiprogestativverbindungen, welche eine höhere Spezifität aufzeigen.

[0007] Cook et al. U.S. 5,073,548 berichten über 17 α -Alkyl-11 β -(substituiertes Phenyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionverbindungen, aber führen keine 17 β -Acyl-17 α -propin-1-yl-Verbindungen aus.

[0008] Cook et al. in der ebenfalls schwebenden U.S. Seriennr. 09/035,949, eingereicht am 16. März 1998, berichten über 17 β -Acyl-11 β -cyclic-aminophenylsteroiden.

[0009] Es ist daher der Zweck der vorliegenden Erfindung, neue und potente Progestativaantagonisten (Antiprogestativa) und gemischte und teilweise Progestativaagonisten zur Verfügung zu stellen, und Verfahren für deren medizinische Verwendung in Säugetieren, einschließlich Menschen, zur Verfügung zu stellen und Verfahren für deren Synthese zur Verfügung zu stellen.

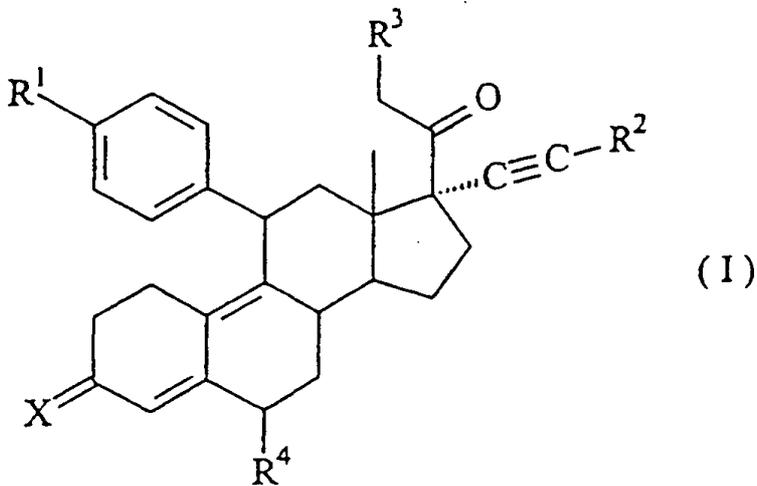
[0010] Obwohl die Antiprogestativa klinisch vielversprechend waren, gab es seit dem 01. November 1998 keine Antiprogestativamedikamente, die in den Vereinigten Staaten oder in vielen anderen Ländern vermarktet wurden. Nur ein Antiprogestativamedikament ist zugelassen und für die klinische Verwendung überall in der Welt erhältlich, und dieses Medikament, Mifepriston, wird hauptsächlich für die medizinische Beendigung der Schwangerschaft verwendet. Eine Anzahl von Faktoren sind der Grund für diese Situation, aber es existiert sicherlich ein Bedarf für neue Antiprogestativamedikamente, die für die Zustände, die oben beschrieben worden sind, verwendet werden können.

[0011] Es ist daher der Zweck der vorliegenden Erfindung, neue und potente Progestativaantagonisten (Antiprogestativa) und gemischte und teilweise Progestativaagonisten zur Verfügung zu stellen und Verfahren für deren medizinische Verwendung in Säugetieren, einschließlich Menschen, zur Verfügung zu stellen.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0012] Die Erfindung stellt eine Gruppe neuer 17 β -Acyl-17 α -propinylsteroide zur Verfügung, welche durch eine 11 β -(4-substituiertes Phenyl)substitution gekennzeichnet sind.

[0013] Gemäß einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird eine hormonelle oder antihormonelle Steroidverbindung der Struktur I,



zur Verfügung gestellt, wobei

R¹ (CH₃)₂N-, CH₃NH-, NH₂- ist;

R² CH₃-, CF₃-, HOCH₂- ist;

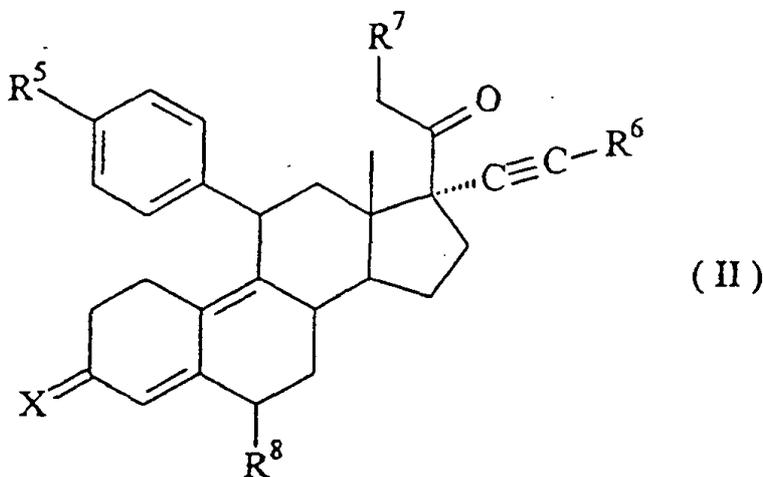
R³ H-, CH₃-, CH₃O-, CH₃C??- ist;

R⁴ H-, CH₃-, F-, Cl- ist; und

X O, (H, H), NOH, NOCH₃ ist,

und pharmazeutisch akzeptable Salze davon.

[0014] Gemäß einer anderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist eine hormonelle oder antihormonelle Steroidverbindung der Struktur II,



wobei

R⁵ CH₃CO-, CH₃S-, CH₃S(O)-, CH₃S(O)₂-, CH₃O- ist;

R⁶ CH₃-, CF₃-, HOCH₂- ist;

R⁷ H-, CH₃-, CH₃O-, CH₃COO- ist;

R⁸ H-, CH₃-, F-, Cl- ist; und

X O, (H, H), NOH, NOCH₃ ist,

und pharmazeutisch akzeptable Salze davon.

[0015] Diese und andere Gegenstände der vorliegenden Erfindung wurden durch die Entdeckung, daß 17 β -Acyl-17 α -propinyl-11 β -(4-substituiertes Phenyl)steroidoide außergewöhnliche agonistische oder antagonistische hormonelle Aktivitäten aufzeigen, ermöglicht.

KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNG

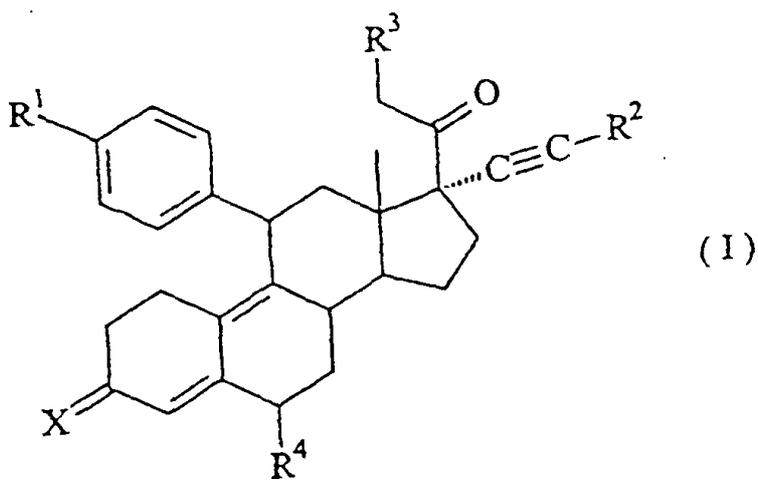
[0016] Eine vollständigere Würdigung dieser Erfindung und viele der damit verbundenen Vorteile werden leicht erhalten werden, während sie unter Bezugnahme auf die folgende detaillierte Beschreibung, wenn sie in Verbindung mit der begleitenden Zeichnung in Erwägung gezogen wird, besser verstanden werden, wobei:

[0017] **Fig. 1** ein Umsetzungsschema zur Herstellung von 17 β -Acyl-17 α -propinylverbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung darstellt.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER BEVORZUGTEN AUSFÜHRUNGSFORMEN

[0018] Die oben identifizierten Verbindungen der Formel I beinhalten spezifisch Verbindungen, welche an dem A-Ring an der 3-Position mit zwei Wasserstoffatomen substituiert sind. von diesen Verbindungen wird vermutet, daß sie in vivo zu der entsprechenden Carbonylverbindung oxidiert werden.

[0019] Gemäß einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist eine hormonelle oder antihormonelle Steroidverbindung der Struktur I,



wobei

R¹ (CH₃)₂N-, CH₃NH-, NH₂- ist;

R² CH₃-, CF₃-, HOCH₂- ist;

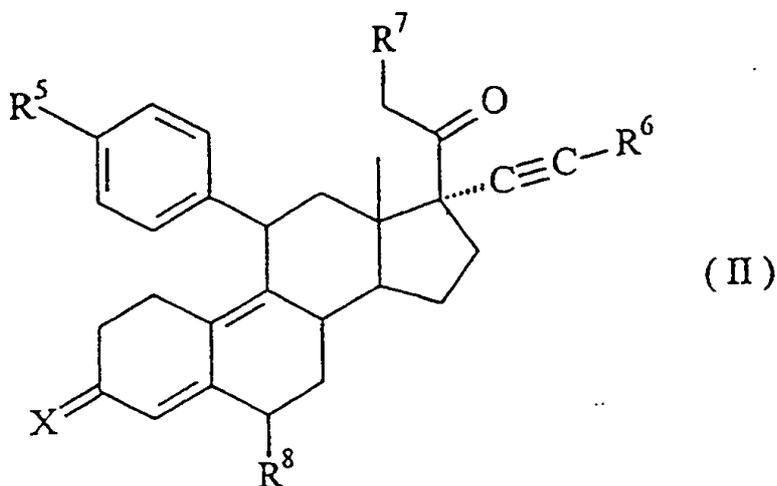
R³ H-, CH₃-, CH₃O-, CH₃COO- ist;

R⁴ H-, CH₃-, F-, Cl- ist; und

X O, (H,H), NOH, NOCH₃ ist,

und pharmazeutisch akzeptable Salze davon.

[0020] Gemäß einer anderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist eine hormonelle oder antihormonelle Steroidverbindung der Struktur II,



wobei

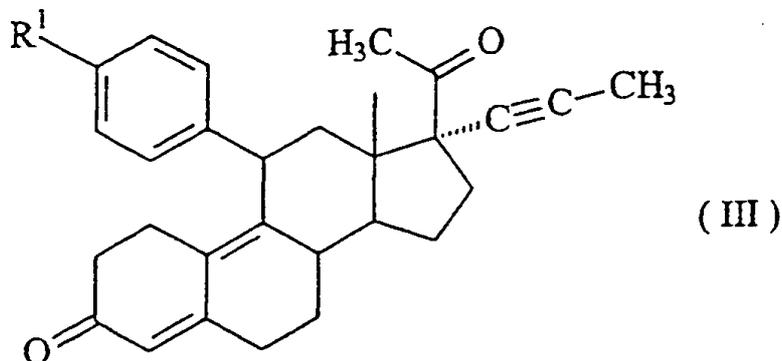
R⁵ CH₃CO-, CH₃S-, CH₃S(O)-, CH₃S(O)₂-, CH₃O- ist;

R⁶ CH₃-, CF₃-, HOCH₂- ist;

R⁷ H-, CH₃-, CH₃O-, CH₃COO- ist;

R^8 H-, CH_3 -, F-, Cl- ist; und
 X O, (H,H), NOH, $NOCH_3$ ist,
 und pharmazeutisch akzeptable Salze davon.

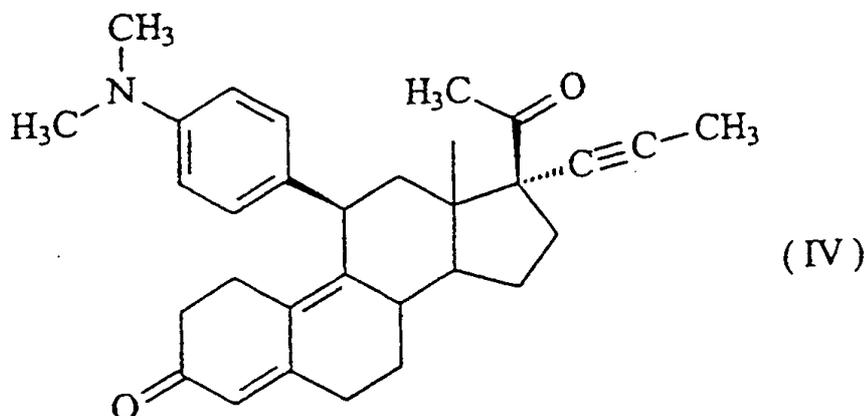
[0021] Innerhalb des Umfangs der vorliegenden Erfindung sind insbesondere 17α -(1-Propinyl)- 11β -(4-amino-phenyl)- 19 -norpregna- $4,9$ -dien- $3,20$ -dionverbindungen der Formel (III),



wobei

R^1 $(CH_3)_2N$ -, CH_3NH -, NH_2 - ist.

[0022] Eine insbesondere bevorzugte Verbindung hat die Formel (IV).



[0023] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können ebenso ein Salz umfassen, welches mit dem Amin gebildet ist. Geeignete pharmazeutisch akzeptable Salze sind Fachleuten bekannt und umfassen Carboxylate, Sulfate, Phosphate und Halogenide.

[0024] Innerhalb des Kontextes der vorliegenden Erfindung kann die Gruppe R^4 in Struktur I und die Gruppe R^8 in Struktur II entweder in der α - oder β -stereochemischen Konfiguration vorliegen.

[0025] Spezifische Verbindungen der Formel I sind:

1. 11β -(4-Aminophenyl)- 17α -(1-propinyl)- 19 -norpregna- $4,9$ -dien- $3,20$ -dion;
2. 11β -(4-Aminophenyl)- 17α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)- 19 -norpregna- $4,9$ -dien- $3,20$ -dion;
3. 11β -(4-Aminophenyl)- 17α -(3-hydroxypropin-1-yl)- 19 -norpregna- $4,9$ -dien- $3,20$ -dion;
4. 11β -(4-Aminophenyl)-21-methoxy- 17α -(1-propinyl)- 19 -norpregna- $4,9$ -dien- $3,20$ -dion;
5. 11β -(4-Aminophenyl)-21-methoxy- 17α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)- 19 -norpregna- $4,9$ -dien- $3,20$ -dion;
6. 11β -(4-Aminophenyl)-21-methoxy- 17α -(3-hydroxypropin-1-yl)- 19 -norpregna- $4,9$ -dien- $3,20$ -dion;
7. 11β -(4-Aminophenyl)-21-methoxy-3-oximino- 17α -(1-propinyl)- 19 -norpregna- $4,9$ -dien- $3,20$ -dion;
8. 11β -(4-Aminophenyl)-21-methoxy-3-oximino- 17α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)- 19 -norpregna- $4,9$ -dien- $3,20$ -dion;
9. 11β -(4-Aminophenyl)-21-methoxy-3-oximino- 17α -(3-hydroxypropin-1-yl)- 19 -norpregna- $4,9$ -dien- $3,20$ -dion;
10. 11β -(4-Aminophenyl)-21-methoxy-6-fluor- 17α -(1-propinyl)- 19 -norpregna- $4,9$ -dien- $3,20$ -dion;
11. 11β -(4-Aminophenyl)-21-methoxy-6-fluor- 17α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)- 19 -norpregna- $4,9$ -dien- $3,20$ -dion;
12. 11β -(4-Aminophenyl)-21-methoxy-6-fluor- 17α -(3-hydroxypropin-1-yl)- 19 -norpregna- $4,9$ -dien- $3,20$ -dion;
13. 11β -(4-Aminophenyl)-21-methoxy-6-fluor-3-oximino- 17α -(1-propinyl)- 19 -norpregna- $4,9$ -dien- $3,20$ -dion;
14. 11β -(4-Aminophenyl)-21-methoxy-6-fluor-3-oximino- 17α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)- 19 -norpregna- $4,9$ -dien- $3,20$ -dion;
15. 11β -(4-Aminophenyl)-21-methoxy-6-fluor-3-oximino- 17α -(3-hydroxypropin-1-yl)- 19 -norpregna- $4,9$ -di-

- en-3,20-dion;
60. 11 β -[4-(N,N-Dimethylamino)phenyl]-21-methoxy-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
61. 11 β -[4-(N,N-Dimethylamino)phenyl]-21-methoxy-3-oximino-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
62. 11 β -[4-(N,N-Dimethylamino)phenyl]-21-methoxy-3-oximino-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
63. 11 β -[4-(N,N-Dimethylamino)phenyl]-21-methoxy-3-oximino-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
64. 11 β -[4-(N,N-Dimethylamino)phenyl]-21-methoxy-6-fluor-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
65. 11 β -[4-(N,N-Dimethylamino)phenyl]-21-methoxy-6-fluor-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
66. 11 β -[4-(N,N-Dimethylamino)phenyl]-21-methoxy-6-fluor-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
67. 11 β -[4-(N,N-Dimethylamino)phenyl]-21-methoxy-6-fluor-3-oximino-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
68. 11 β -[4-(N,N-Dimethylamino)phenyl]-21-methoxy-6-fluor-3-oximino-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
69. 11 β -[4-(N,N-Dimethylamino)phenyl]-21-methoxy-6-fluor-3-oximino-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
70. 11 β -[4-(N,N-Dimethylamino)phenyl]-21-methoxy-6-methyl-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
71. 11 β -[4-(N,N-Dimethylamino)phenyl]-21-methoxy-6-methyl-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
72. 11 β -[4-(N,N-Dimethylamino)phenyl]-21-methoxy-6-methyl-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
73. 11 β -[4-(N,N-Dimethylamino)phenyl]-21-methoxy-6-methyl-3-oximino-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
74. 11 β -[4-(N,N-Dimethylamino)phenyl]-21-methoxy-6-methyl-3-oximino-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
75. 11 β -[4-(N,N-Dimethylamino)phenyl]-21-methoxy-6-methyl-3-oximino-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
76. 11 β -[4-(N,N-Dimethylamino)phenyl]-21-methyl-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
77. 11 β -[4-(N,N-Dimethylamino)phenyl]-21-methyl-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
78. 11 β -[4-(N,N-Dimethylamino)phenyl]-21-methyl-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
79. 11 β -[4-(N,N-Dimethylamino)phenyl]-21-methyl-3-oximino-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
80. 11 β -[4-(N,N-Dimethylamino)phenyl]-21-methyl-3-oximino-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
81. 11 β -[4-(N,N-Dimethylamino)phenyl]-21-methyl-3-oximino-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
82. 11 β -[4-(N,N-Dimethylamino)phenyl]-21-methyl-6-fluor-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
83. 11 β -[4-(N,N-Dimethylamino)phenyl]-21-methyl-6-fluor-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
84. 11 β -[4-(N,N-Dimethylamino)phenyl]-21-methyl-6-fluor-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
85. 11 β -[4-(N,N-Dimethylamino)phenyl]-21-methyl-6-fluor-3-oximino-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
86. 11 β -[4-(N,N-Dimethylamino)phenyl]-21-methyl-6-fluor-3-oximino-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
87. 11 β -[4-(N,N-Dimethylamino)phenyl]-21-methyl-6-fluor-3-oximino-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
88. 11 β -[4-(N,N-Dimethylamino)phenyl]-6,21-dimethyl-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
89. 11 β -[4-(N,N-Dimethylamino)phenyl]-6,21-dimethyl-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;

90. 11 β -[4-(N,N-Dimethylamino)phenyl]-6,21-dimethyl-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
91. 11 β -[4-(N,N-Dimethylamino)phenyl]-6,21-dimethyl-3-oximino-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
92. 11 β -[4-(N,N-Dimethylamino)phenyl]-6,21-dimethyl-3-oximino-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
93. 11 β -[4-(N,N-Dimethylamino)phenyl]-6,21-dimethyl-3-oximino-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
94. 11 β -[4-(N,N-Dimethylamino)phenyl]-3-oximino-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
95. 11 β -[4-(N,N-Dimethylamino)phenyl]-3-oximino-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
96. 11 β -[4-(N,N-Dimethylamino)phenyl]-3-oximino-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
97. 11 β -[4-(N,N-Dimethylamino)phenyl]-6-fluor-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
98. 11 β -[4-(N,N-Dimethylamino)phenyl]-6-fluor-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
99. 11 β -[4-(N,N-Dimethylamino)phenyl]-6-fluor-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
100. 11 β -[4-(N,N-Dimethylamino)phenyl]-6-fluor-3-oximino-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
101. 11 β -[4-(N,N-Dimethylamino)phenyl]-6-fluor-3-oximino-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
102. 11 β -[4-(N,N-Dimethylamino)phenyl]-6-fluor-3-oximino-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
103. 11 β -[4-(N,N-Dimethylamino)phenyl]-6-methyl-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
104. 11 β -[4-(N,N-Dimethylamino)phenyl]-6-methyl-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
105. 11 β -[4-(N,N-Dimethylamino)phenyl]-6-methyl-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
106. 11 β -[4-(N,N-Dimethylamino)phenyl]-6-methyl-3-oximino-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
107. 11 β -[4-(N,N-Dimethylamino)phenyl]-6-methyl-3-oximino-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
108. 11 β -[4-(N,N-Dimethylamino)phenyl]-6-methyl-3-oximino-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
109. 11 β -[4-(N-Methylamino)phenyl]-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
110. 11 β -[4-(N-Methylamino)phenyl]-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
111. 11 β -[4-(N-Methylamino)phenyl]-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
112. 11 β -[4-(N-Methylamino)phenyl]-21-methoxy-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
113. 11 β -[4-(N-Methylamino)phenyl]-21-methoxy-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
114. 11 β -[4-(N-Methylamino)phenyl]-21-methoxy-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
115. 11 β -[4-(N-Methylamino)phenyl]-21-methoxy-3-oximino-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
116. 11 β -[4-(N-Methylamino)phenyl]-21-methoxy-3-oximino-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
117. 11 β -[4-(N-Methylamino)phenyl]-21-methoxy-3-oximino-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
118. 11 β -[4-(N-Methylamino)phenyl]-21-methoxy-6-fluor-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
119. 11 β -[4-(N-Methylamino)phenyl]-21-methoxy-6-fluor-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
120. 11 β -[4-(N-Methylamino)phenyl]-21-methoxy-6-fluor-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
121. 11 β -[4-(N-Methylamino)phenyl]-21-methoxy-6-fluor-3-oximino-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
122. 11 β -[4-(N-Methylamino)phenyl]-21-methoxy-6-fluor-3-oximino-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
123. 11 β -[4-(N-Methylamino)phenyl]-21-methoxy-6-fluor-3-oximino-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;

- gna-4,9-dien-3,20-dion;
124. 11 β -[4-(N-Methylamino)phenyl]-21-methoxy-6-methyl-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
125. 11 β -[4-(N-Methylamino)phenyl]-21-methoxy-6-methyl-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
126. 11 β -[4-(N-Methylamino)phenyl]-21-methoxy-6-methyl-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
127. 11 β -[4-(N-Methylamino)phenyl]-21-methoxy-6-methyl-3-oximino-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
128. 11 β -[4-(N-Methylamino)phenyl]-21-methoxy-6-methyl-3-oximino-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
129. 11 β -[4-(N-Methylamino)phenyl]-21-methoxy-6-methyl-3-oximino-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
130. 11 β -[4-(N-Methylamino)phenyl]-21-methyl-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
131. 11 β -[4-(N-Methylamino)phenyl]-21-methyl-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
132. 11 β -[4-(N-Methylamino)phenyl]-21-methyl-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
133. 11 β -[4-(N-Methylamino)phenyl]-21-methyl-3-oximino-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
134. 11 β -[4-(N-Methylamino)phenyl]-21-methyl-3-oximino-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
135. 11 β -[4-(N-Methylamino)phenyl]-21-methyl-3-oximino-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
136. 11 β -[4-(N-Methylamino)phenyl]-21-methyl-6-fluor-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
137. 11 β -[4-(N-Methylamino)phenyl]-21-methyl-6-fluor-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
138. 11 β -[4-(N-Methylamino)phenyl]-21-methyl-6-fluor-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
139. 11 β -[4-(N-Methylamino)phenyl]-21-methyl-6-fluor-3-oximino-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
140. 11 β -[4-(N-Methylamino)phenyl]-21-methyl-6-fluor-3-oximino-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
141. 11 β -[4-(N-Methylamino)phenyl]-21-methyl-6-fluor-3-oximino-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
142. 11 β -[4-(N-Methylamino)phenyl]-6,21-dimethyl-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
143. 11 β -[4-(N-Methylamino)phenyl]-6,21-dimethyl-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
144. 11 β -[4-(N-Methylamino)phenyl]-6,21-dimethyl-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
145. 11 β -[4-(N-Methylamino)phenyl]-6,21-dimethyl-3-oximino-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
146. 11 β -[4-(N-Methylamino)phenyl]-6,21-dimethyl-3-oximino-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
147. 11 β -[4-(N-Methylamino)phenyl]-6,21-dimethyl-3-oximino-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
148. 11 β -[4-(N-Methylamino)phenyl]-3-oximino-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
149. 11 β -[4-(N-Methylamino)phenyl]-3-oximino-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
150. 11 β -[4-(N-Methylamino)phenyl]-3-oximino-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
151. 11 β -[4-(N-methylamino)phenyl]-6-fluor-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
152. 11 β -[4-(N-Methylamino)phenyl]-6-fluor-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
153. 11 β -[4-(N-Methylamino)phenyl]-6-fluor-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
154. 11 β -[4-(N-Methylamino)phenyl]-6-fluor-3-oximino-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-9-dien-3,20-dion;
155. 11 β -[4-(N-Methylamino)phenyl]-6-fluor-3-oximino-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
156. 11 β -[4-(N-Methylamino)phenyl]-6-fluor-3-oximino-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;

157. 11 β -[4-(N-Methylamino)phenyl]-6-methyl-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
158. 11 β -[4-(N-Methylamino)phenyl]-6-methyl-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
159. 11 β -[4-(N-Methylamino)phenyl]-6-methyl-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
160. 11 β -[4-(N-Methylamino)phenyl]-6-methyl-3-oximino-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
161. 11 β -[4-(N-Methylamino)phenyl]-6-methyl-3-oximino-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
162. 11 β -[4-(N-Methylamino)phenyl]-6-methyl-3-oximino-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
163. 21-Acetoxy-11 β -(4-aminophenyl)-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
164. 21-Acetoxy-11 β -(4-aminophenyl)-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
165. 21-Acetoxy-11 β -(4-aminophenyl)-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
166. 21-Acetoxy-11 β -(4-aminophenyl)-3-oximino-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
167. 21-Acetoxy-11 β -(4-aminophenyl)-3-oximino-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
168. 21-Acetoxy-11 β -(4-aminophenyl)-3-oximino-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
169. 21-Acetoxy-11 β -(4-aminophenyl)-6-fluor-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
170. 21-Acetoxy-11 β -(4-aminophenyl)-6-fluor-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
171. 21-Acetoxy-11 β -(4-aminophenyl)-6-fluor-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
172. 21-Acetoxy-11 β -(4-aminophenyl)-6-fluor-3-oximino-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
173. 21-Acetoxy-11 β -(4-aminophenyl)-6-fluor-3-oximino-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
174. 21-Acetoxy-11 β -(4-aminophenyl)-6-fluor-3-oximino-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
175. 21-Acetoxy-11 β -(4-aminophenyl)-6-methyl-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
176. 21-Acetoxy-11 β -(4-aminophenyl)-6-methyl-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
177. 21-Acetoxy-11 β -(4-aminophenyl)-6-methyl-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
178. 21-Acetoxy-11 β -(4-aminophenyl)-6-methyl-3-oximino-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
179. 21-Acetoxy-11 β -(4-aminophenyl)-6-methyl-3-oximino-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
180. 21-Acetoxy-11 β -(4-aminophenyl)-6-methyl-3-oximino-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
181. 21-Acetoxy-11 β -[4-(N,N-dimethylamino)phenyl]-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
182. 21-Acetoxy-11 β -[4-(N,N-dimethylamino)phenyl]-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
183. 21-Acetoxy-11 β -[4-(N,N-dimethylamino)phenyl]-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
184. 21-Acetoxy-11 β -[4-(N,N-dimethylamino)phenyl]-3-oximino-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
185. 21-acetoxy-11 β -[4-(N,N-dimethylanino)phenyl]-3-oximino-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
186. 21-Acetoxy-11 β -[4-(N,N-dimethylamino)phenyl]-3-oximino-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
187. 21-Acetoxy-11 β -[4-(N,N-dimethylamino)phenyl]-6-fluor-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
188. 21-Acetoxy-11 β -[4-(N,N-dimethylamino)phenyl]-6-fluor-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
189. 21-Acetoxy-11 β -[4-(N,N-dimethylamino)phenyl]-6-fluor-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
190. 21-Acetoxy-11 β -[4-(N,N-dimethylamino)phenyl]-6-fluor-3-oximino-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;

191. 21-Acetoxy-11 β -[4-(N,N-dimethylamino)phenyl]-6-fluor-3-oximino-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
192. 21-Acetoxy-11 β -[4-(N,N-dimethylamino)phenyl]-6-fluor-3-oximino-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
193. 21-Acetoxy-11 β -[4-(N,N-dimethylamino)phenyl]-6-methyl-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
194. 21-Acetoxy-11 β -[4-(N,N-dimethylamino)phenyl]-6-methyl-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
195. 21-Acetoxy-11 β -[4-(N,N-dimethylamino)phenyl]-6-methyl-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
196. 21-Acetoxy-11 β -[4-(N,N-dimethylamino)phenyl]-6-methyl-3-oximino-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
197. 21-Acetoxy-11 β -[4-(N,N-dimethylamino)phenyl]-6-methyl-3-oximino-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
198. 21-Acetoxy-11 β -[4-(N,N-dimethylamino)phenyl]-6-methyl-3-oximino-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
199. 21-Acetoxy-11 β -[4-(N-methylamino)phenyl]-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
200. 21-Acetoxy-11 β -[4-(N-methylamino)phenyl]-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
201. 21-Acetoxy-11 β -[4-(N-methylamino)phenyl]-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
202. 21-Acetoxy-11 β -[4-(N-methylamino)phenyl]-3-oximino-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
203. 21-Acetoxy-11 β -[4-(N-methylamino)phenyl]-3-oximino-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
204. 21-Acetoxy-11 β -[4-(N-methylamino)phenyl]-3-oximino-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
205. 21-Acetoxy-11 β -[4-(N-methylamino)phenyl]-6-fluor-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
206. 21-Acetoxy-11 β -[4-(N-methylamino)phenyl]-6-fluor-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
207. 21-Acetoxy-11 β -[4-(N-methylamino)phenyl]-6-fluor-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
208. 21-Acetoxy-11 β -[4-(N-methylamino)phenyl]-6-fluor-3-oximino-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
209. 21-Acetoxy-11 β -[4-(N-methylamino)phenyl]-6-fluor-3-oximino-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
210. 21-Acetoxy-11 β -[4-(N-methylamino)phenyl]-6-fluor-3-oximino-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
211. 21-Acetoxy-11 β -[4-(N-methylamino)phenyl]-6-methyl-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
212. 21-Acetoxy-11 β -[4-(N-methylamino)phenyl]-6-methyl-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
213. 21-Acetoxy-11 β -[4-(N-methylamino)phenyl]-6-methyl-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
214. 21-Acetoxy-11 β -[4-(N-methylamino)phenyl]-6-methyl-3-oximino-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
215. 21-Acetoxy-11 β -[4-(N-methylamino)phenyl]-6-methyl-3-oximino-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
216. 21-Acetoxy-11 β -[4-(N-methylamino)phenyl]-6-methyl-3-oximino-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;

[0026] Spezifische Verbindungen der Formel II sind:

1. 11 β -(4-Acetylphenyl)-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
2. 11 β -(4-Acetylphenyl)-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
3. 11 β -(4-Acetylphenyl)-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
4. 11 β -(4-Acetylphenyl)-21-methoxy-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
5. 11 β -(4-Acetylphenyl)-21-methoxy-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
6. 11 β -(4-Acetylphenyl)-21-methoxy-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;

7. 11 β -(4-Acetylphenyl)-21-methyl-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
8. 11 β -(4-Acetylphenyl)-21-methyl-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
9. 11 β -(4-Acetylphenyl)-21-methyl-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
10. 11 β -(4-Methoxyphenyl)-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
11. 11 β -(4-Methoxyphenyl)-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
12. 11 β -(4-Methoxyphenyl)-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
13. 11 β -(4-Methoxyphenyl)-21-methoxy-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
14. 11 β -(4-Methoxyphenyl)-21-methoxy-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
15. 11 β -(4-Methoxyphenyl)-21-methoxy-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
16. 11 β -(4-Methoxyphenyl)-21-methoxy-3-oximino-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
17. 11 β -(4-Methoxyphenyl)-21-methoxy-3-oximino-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
18. 11 β -(4-Methoxyphenyl)-21-methoxy-3-oximino-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
19. 11 β -(4-Methoxyphenyl)-21-methyl-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
20. 11 β -(4-Methoxyphenyl)-21-methyl-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
21. 11 β -(4-Methoxyphenyl)-21-methyl-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
22. 11 β -(4-Methoxyphenyl)-21-methyl-3-oximino-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
23. 11 β -(4-Methoxyphenyl)-21-methyl-3-oximino-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
24. 11 β -(4-Methoxyphenyl)-21-methyl-3-oximino-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
25. 11 β -(4-Methoxyphenyl)-3-oximino-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
26. 11 β -(4-Methoxyphenyl)-3-oximino-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
27. 11 β -(4-Methoxyphenyl)-3-oximino-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
28. 11 β -[4-(Methylsulfinyl)phenyl]-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
29. 11 β -[4-(Methylsulfinyl)phenyl]-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
30. 11 β -[4-(Methylsulfinyl)phenyl]-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
31. 11 β -[4-(Methylsulfinyl)phenyl]-21-methoxy-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
32. 11 β -[4-(Methylsulfinyl)phenyl]-21-methoxy-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
33. 11 β -[4-(Methylsulfinyl)phenyl]-21-methoxy-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
34. 11 β -[4-(Methylsulfinyl)phenyl]-21-methoxy-3-oximino-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
35. 11 β -[4-(Methylsulfinyl)phenyl]-21-methoxy-3-oximino-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
36. 11 β -[4-(Methylsulfinyl)phenyl]-21-methoxy-3-oximino-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
37. 11 β -[4-(Methylsulfinyl)phenyl]-21-methyl-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
38. 11 β -[4-(Methylsulfinyl)phenyl]-21-methyl-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
39. 11 β -[4-(Methylsulfinyl)phenyl]-21-methyl-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
40. 11 β -[4-(Methylsulfinyl)phenyl]-21-methyl-3-oximino-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
41. 11 β -[4-(Methylsulfinyl)phenyl]-21-methyl-3-oximino-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
42. 11 β -[4-(Methylsulfinyl)phenyl]-21-methyl-3-oximino-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
43. 11 β -[4-(Methylsulfinyl)phenyl]-3-oximino-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
44. 11 β -[4-(Methylsulfinyl)phenyl]-3-oximino-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
45. 11 β -[4-(Methylsulfinyl)phenyl]-3-oximino-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
46. 11 β -[4-(Methylthio)phenyl]-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
47. 11 β -[4-(Methylthio)phenyl]-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
48. 11 β -[4-(Methylthio)phenyl]-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
49. 11 β -[4-(Methylthio)phenyl]-21-methoxy-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
50. 11 β -[4-(Methylthio)phenyl]-21-methoxy-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
51. 11 β -[4-(Methylthio)phenyl]-21-methoxy-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
52. 11 β -[4-(Methylthio)phenyl]-21-methoxy-3-oximino-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;

53. 11 β -[4-(Methylthio)phenyl]-21-methoxy-3-oximino-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
54. 11 β -[4-(Methylthio)phenyl]-21-methoxy-3-oximino-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
55. 11 β -[4-(Methylthio)phenyl]-21-methyl-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
56. 11 β -[4-(Methylthio)phenyl]-21-methyl-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
57. 11 β -[4-(Methylthio)phenyl]-21-methyl-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
58. 11 β -[4-(Methylthio)phenyl]-21-methyl-3-oximino-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
59. 11 β -[4-(Methylthio)phenyl]-21-methyl-3-oximino-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
60. 11 β -[4-(Methylthio)phenyl]-21-methyl-3-oximino-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
61. 11 β -[4-(Methylthio)phenyl]-3-oximino-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
62. 11 β -[4-(Methylthio)phenyl]-3-oximino-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
63. 11 β -[4-(Methylthio)phenyl]-3-oximino-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
64. 21-Acetoxy-11 β -(4-acetylphenyl)-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
65. 21-Acetoxy-11 β -(4-acetylphenyl)-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
66. 21-Acetoxy-11 β -(4-acetylphenyl)-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
67. 21-Acetoxy-11 β -(4-methoxyphenyl)-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
68. 21-Acetoxy-11 β -(4-methoxyphenyl)-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
69. 21-Acetoxy-11 β -(4-methoxyphenyl)-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
70. 21-Acetoxy-11 β -(4-methoxyphenyl)-3-oximino-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
71. 21-Acetoxy-11 β -(4-methoxyphenyl)-3-oximino-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
72. 21-Acetoxy-11 β -(4-methoxyphenyl)-3-oximino-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
73. 21-Acetoxy-11 β -[4-(methylsulfinyl)phenyl]-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
74. 21-Acetoxy-11 β -[4-(methylsulfinyl)phenyl]-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
75. 21-Acetoxy-11 β -[4-(methylsulfinyl)phenyl]-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
76. 21-Acetoxy-11 β -[4-(methylsulfinyl)phenyl]-3-oximino-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
77. 21-Acetoxy-11 β -[4-(methylsulfinyl)phenyl]-3-oximino-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
78. 21-Acetoxy-11 β -[4-(methylsulfinyl)phenyl]-3-oximino-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
79. 21-Acetoxy-11 β -[4-(methylthio)phenyl]-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
80. 21-Acetoxy-11 β -[4-(methylthio)phenyl]-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
81. 21-Acetoxy-11 β -[4-(methylthio)phenyl]-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
82. 21-Acetoxy-11 β -[4-(methylthio)phenyl]-3-oximino-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
83. 21-Acetoxy-11 β -[4-(methylthio)phenyl]-3-oximino-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
84. 21-Acetoxy-11 β -[4-(methylthio)phenyl]-3-oximino-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;

[0027] Erfindungsgemäße Verbindungen der können durch konventionelle Verfahren hergestellt werden, die dem Fachmann bekannt sind, so wie nach dem Schema, das in Chart 1 gezeigt ist, beginnend mit Östron, welches zu seinem Methylether (2) in quantitativer Ausbeute durch Umsetzung mit K₂CO₃ und Mel in Me²H umgewandelt wird. Der Methylether des Östrons wird dann zu der entsprechenden 17-Cyanoverbindung (3) durch Umsetzung des Ketons mit t-BuOK und TosMIC in DME umgewandelt (Oldenziel, O. H. und van Leusne, A. M. Tetrahedron Lett., 13, 1357–1360 (1973); Bull, J. R. und Tuinman, A. Tetrahedron, 31, 2151–2155 (1.975). Das 17-Carbonitril wird in 76%iger Ausbeute als eine Mischung aus 17 α - und 17 β -Isomeren erhalten. Durch die Verwendung von McMgBr in THF unter Rückfluß wird das 17-Carbonitril zu der entsprechenden 17-Acetylverbindung (4) in quantitativer Ausbeute umgewandelt (cf. Bull und Tuinman, 1975). Erhitzen der Verbindung 4 unter Rückfluß in Toluol mit Essigsäureanhydrid und p-TsOH gibt das Enolacetat 5 als eine Mischung aus E- und Z-Isomeren in 70%iger Ausbeute.

[0028] Das Enolacetat wird zu der 17 β -Acetyl-17 α hydroxymethylverbindung (6) in 65%iger Ausbeute unter Verwendung von frisch eingeschmolzenem ZnCl₂ und gasförmigem Formaldehyd in trockenem Ether umgewandelt [cf. J. R. Reel und C. E. Cook, U.S.-Patent Nr. 4,512,986 (1985)].

[0029] Das 20-Keton wird zu einer entsprechenden Mischung aus 20-Alkoholepimeren in 90%iger Ausbeute

durch Lithiumaluminiumhydrid (LAH) in trockenem Tetrahydrofuran (THF) reduziert. Diese brauchen nicht getrennt werden, und die Mischung kann durch die nächsten drei Schritte in dem Syntheschema ohne Aufreinigung der Zwischenprodukte fortgeführt werden, Birch-Reduktion mit Lithium und flüssigem NH_3 in THF und t-BuOH ergibt den Enoether 8, welcher mit Oxalsäure behandelt wird, um das 5(10)-En-3-on (9) zu ergeben. Eine Behandlung dieser Verbindung mit Pyridiniumtribromid in trockenem Pyridin oxidiert sie zu dem gewünschten 4,9-Dien-3-on (10) in einer insgesamt 3-schrittigen Ausbeute von 55–60% nach der Aufreinigung.

[0030] Die Oxidation der zwei Alkoholfunktionen zu einem Keton und einem Aldehyd wird erreicht durch die Umsetzung der Verbindung 10 unter Swern-Bedingungen, um die gewünschte 17 β -Acetyl-17 α -formylverbindung (11) in 70–75%iger Ausbeute nach der Aufreinigung zu ergeben. Das Aldehyd reagiert (cf. Reel und Cook, 1985) mit dem Seyferth/Gilben-Reagens (Brown, D. G.; Velthuisen, E. J.; Commenford, J. R.; Brisbois, R. G.; und Hoye, T. R. J. *Org. Chem.*, 61, 2540–2541 (1996)), um die 17 β -Acetyl-17 α -ethinylverbindung (12) in 78%iger Ausbeute zu ergeben.

[0031] Monoketalisierung von 12 wird erreicht in 80%iger Ausbeute durch Behandeln des Diketons in Benzol und Ethylenglykol und einer katalytischen Menge p-TsOH, um das 3-Ketal-5(10),9(11)-dien-20-on-derivat (13) zu ergeben. Reduktion des 20-Ketons mit NaBH_4 und Behandlung des resultierenden Alkohls 14 in trockenem Pyridin mit Trimethylsilylchlorid (TMSCl) ergibt den TMS-Ether 15 in 80%iger Ausbeute. Behandlung dieser Verbindung mit Lithium-N-tert-butyl-N-trimethylsilylamid und Methyljodid führt zu der Propinylverbindung (16) in 80–90%iger Ausbeute.

[0032] Bildung des 5(10) α -Epoxids 17 wird leicht erreicht durch Behandeln der Verbindung 16 mit Hexafluoracetone, H_2O_2 und Na_2HPO_4 in CH_2Cl_2 bei 0°C über Nacht. Diese Umsetzung resultiert in beidem, den α - und den β -Epoxiden, aber nach der Aufreinigung wird das α -Epoxid in etwa 60%iger Ausbeute und 90%iger Reinheit isoliert. Umsetzung des Epoxids mit dem Aryl-Grignard-Reagens aus p-N,N-Dimethylaminophenylbromid und CuCl resultiert in der Arylverbindung 18a in isolierten Ausbeuten von 70–75%.

[0033] Deketalisierung an der 3-Position, Dehydratisierung des C5-Hydroxyls und Entschützung des 20-Hydroxydienons werden in einem einzigen Schritt durch Behandlung der Verbindung 18a mit wässriger Trifluoressigsäure in CH_2Cl_2 erreicht. Nach der Aufreinigung wird die gewünschte 20-Hydroxyverbindung 19a in Ausbeuten bis zu 90% erhalten. Oxidation zu dem 20-Keton A-1 wird dann erreicht durch Behandlung mit o-Iodoxybenzoesäure (IBX) (cf. Frigerio, M. und Santagostino, M. *Tetrahedron Lett.*, 35(43), 8019–8022 (1994)), auch wenn berichtet wurde, daß IBX nicht in der Gegenwart von Anilinen arbeitet (Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S.; und Palmisano, G. J. *Org. Chem.*, 60, 7272–7276 (1995)). Die Verwendung eines großen Überschusses an IBX resultiert in dem gewünschten Produkt (A-1) gemeinsam mit 10–20% der entsprechenden N-Formylverbindung, gebildet durch die Oxidation von einer der Methylgruppen des N,N-Dimethylaminophenylrestes zu Formyl. Durch die Verwendung von Dimethylsulfoxid (DMSO) als einziges Lösungsmittel und nur 1,52 Äquivalenten von IBX wird A-1 in 43–51%iger Ausbeute bei 20–25%iger Rückgewinnung des Ausgangsalkohols (19a), welcher recycelt werden kann, um die Gesamtausbeute zu erhöhen, erhalten.

[0034] Die Synthese anderer 17 α -Propinylverbindungen kann durch analoge Verfahren erreicht werden (siehe Beispiele).

[0035] Steroide mit Progesteron-, Antiprogesteron- und/oder Antigluocorticoidwirkung finden Verwendung bei der Kontrolle von Fruchtbarkeit in Menschen und bei nichtmenschlichen Säugetieren, so wie Primaten, Haustieren und Farmtieren, und bei der Behandlung von medizinischen Zuständen bei Tieren oder Menschen, bei welchen diese Aktivitäten nützlich sind. Daher können sie nützlich bei der Behandlung von Zuständen wie Fibroiden, Cushing's Syndrom, grünem Star, Endometriose, zervikalem Reifen vor der Entbindung, Hormonersatztherapie, prämenstruellem Syndrom und Krebs zusätzlich zu deren Verwendung bei der Fruchtbarkeitskontrolle und bei der Fortpflanzungskontrolle sein.

[0036] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können durch eine Vielzahl von Verfahren verabreicht werden. Daher können die erfindungsgemäßen Produkte, die auf oralem Wege aktiv sind, in Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Tabletten, einschließlich sublingualer und intrabukkaler Tabletten, weichen Gelatine kapseln, einschließlich Lösungen, die in weichen Gelatine kapseln verwendet werden, wässrigen oder Ölsuspensionen, Emulsionen, Pillen, Bonbons, Pastillen, Tabletten, Sirupen oder Elixieren und ähnlichem verabreicht werden. Erfindungsgemäße Produkte, die aktiv bei parenteraler Verabreichung sind, können verabreicht werden über Depotinjektion, Implantate einschließlich SilasticTM und biologisch abbaubaren Implantaten, intramuskulären und intravenösen Injektionen.

[0037] Die Zusammensetzungen können hergestellt werden nach jeglichem Verfahren, das im Stand der Technik für die Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen bekannt ist, und solche Zusammensetzungen können ein oder mehrere Mittel, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Süßungsmitteln, Geschmacksmitteln, Farbstoffen und Konservierungsstoffen, enthalten. Tabletten, die den aktiven Inhaltsstoff in einer Mischung mit nichttoxischen pharmazeutisch akzeptablen Hilfsstoffen, die für die Herstellung von Tabletten geeignet sind, enthalten, sind akzeptabel. Diese Hilfsstoffe können beispielsweise inerte Verdünnungsmittel, so wie Calciumcarbonat, Natriumcarbonat, Lactose, Calciumphosphat oder Natriumphosphat, Granulierungs- und Disintegrationsmittel, so wie Maisstärke, oder Alginsäure; Bindemittel, so wie Stärke, Gelatine oder

Akazienbestandteile (acacia); und Gleitmittel, so wie Magnesiumstearat, Stearinsäure oder Talk, sein. Tabletten können unbeschichtet sein oder können durch bekannte Verfahren beschichtet sein, um die Disintegration und Adsorption im Gastrointestinaltrakt zu verzögern und dabei eine verzögerte Wirkung über eine längere Zeitperiode zur Verfügung zu stellen. Beispielsweise kann ein Zeitverzögerungsmaterial, so wie Glycerylmonostearat oder Glyceryldistearat, allein oder gemeinsam mit einem Wachs verwendet werden.

[0038] Formulierungen für die orale Verwendung können ebenso als harte Gelatinekapseln präsentiert werden, wobei der aktive Inhaltsstoff mit einem inerten festen Verdünner, beispielsweise Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Kaolin, vermischt ist, oder als weiche Gelatinekapseln, wobei der aktive Inhaltsstoff mit Wasser oder einem Ölmedium, so wie Erdnußöl, flüssigem Paraffin- oder Olivenöl, vermischt ist.

[0039] Wäßrige Suspensionen der Erfindung enthalten das aktive Material in Vermischung mit Hilfsstoffen, die für die Herstellung von wäßrigen Suspensionen geeignet sind. Solche Hilfsstoffe beinhalten ein Suspensionsmittel, so wie Natriumcarboxymethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxypropylethylcellulose, Natriumalginat, Polyvinylpyrrolidon, Tragantgummi und Akaziengummi (gum acacia) und Dispersions- oder Befeuchtungsmittel, so wie ein natürlich auftretendes Phosphatid (z. B. Lecithin), ein Kondensationsprodukt aus Alkylenoxid mit einer Fettsäure (z. B. Polyoxyethylenstearat), ein Kondensationsprodukt aus Ethylenoxid mit einem langkettigen aliphatischen Alkohol (z. B. Heptadecaethylenoxycetanol), ein Kondensationsprodukt aus Ethylenoxid mit einem Partialester, abgeleitet von einer Fettsäure und einem Hexitol (z. B. Polyoxyethylensorbitolmonooleat) oder ein Kondensationsprodukt aus Ethylenoxid mit einem Partialester, abgeleitet von einer Fettsäure und einem Hexitolanhydrid (z. B. Polyoxyethylensorbitanmonooleat). Die wäßrige Suspension kann ebenso ein oder mehrere Konservierungsmittel enthalten, so wie Ethyl oder n-Propyl-p-hydroxybenzoat, ein oder mehrere Farbstoffe, ein oder mehrere Geschmacksmittel und ein oder mehrere Süßungsmittel, so wie Sucrose, Aspartam oder Saccharin. Ophthalmische Formulierungen, wie sie im Stand der Technik bekannt sind, werden hinsichtlich des osmotischen Drucks angepaßt werden.

[0040] Ölsuspensionen können formuliert werden durch Suspendieren des aktiven Inhaltsstoffes in Gemüseöl, so wie Erdnußöl, Olivenöl, Sesamöl oder Kokosnußöl, oder in Mineralöl, so wie flüssigem Paraffin. Die Ölsuspensionen können ein Eindickungsmittel enthalten, so wie Bienenwachs, hartes Paraffin oder Cetylalkohol. Süßungsmittel können hinzugefügt werden, um ein gaumenfähiges orales Präparat zur Verfügung zu stellen. Diese Zusammensetzungen können durch die Hinzufügung einer Antioxidans, so wie Ascorbinsäure, konserviert werden.

[0041] Dispergierbare Pulver und Granulate der Erfindung, die für die Herstellung einer wäßrigen Suspension durch die Hinzufügung von Wasser geeignet sind, können aus den aktiven Inhaltsstoffen in Vermischung mit einem Dispersions-, Suspensions- und/oder Benetzungsmittel und einem oder mehreren Konservierungsmitteln formuliert werden. Geeignete Dispersions- oder Benetzungsmittel und Suspensionsmittel sind beispielhaft durch diejenigen, die oben offenbart sind, dargestellt. Zusätzliche Hilfsstoffe, beispielsweise Süßungs-, Geschmacks- und Farbstoffe, können ebenso vorhanden sein.

[0042] Die pharmazeutische Zusammensetzung der Erfindung kann ebenso in der Form von Öl-in-Wasser-Emulsionen vorliegen. Die ölige Phase kann ein Gemüseöl sein, so wie ein Olivenöl oder ein Erdnußöl, ein Mineralöl, so wie flüssiges Paraffin, oder eine Mischung aus diesen. Geeignete Emulgiermittel beinhalten natürlich auftretende Gummis, so wie Akaziengummi und Tragantgummi, natürlich auftretene Phosphatide, so wie Sojabohnenlecithin, Ester oder Partialester, abgeleitet von Fettsäuren und Hexitolanhydriden, so wie Sorbitanmonooleat, und Kondensationsprodukte dieser Partialester mit Ethyloxid, so wie Polyoxyethylensorbitanmonooleat. Die Emulsion kann ebenso Süßungs- und Geschmacksmittel enthalten.

[0043] Sirupe und Elixiere können mit Süßungsmitteln, so wie Glycerin, Sorbitol oder Sucrose, formuliert werden. Solche Formulierungen können ebenso eine Demulzens, einen Konservierungsmittel, ein Geschmacks- oder Farbstoffe enthalten.

[0044] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der Erfindung können in der Form von sterilen injizierbaren Präparationen sein, so wie einer sterilen injizierbaren wäßrigen oder fettigen Suspension. Diese Suspension kann gemäß dem Stand der Technik formuliert sein unter Verwendung der geeigneten Dispergier- und Benetzungsmittel und Suspensionsmittel, welche oben erwähnt wurden. Die sterile injizierbare Präparation kann ebenso eine sterile injizierbare Lösung oder Suspension in einem nichttoxischen, parenteral akzeptablen Verdünnungsmittel oder Lösungsmittel, so wie einer Lösung aus 1,3-Butandiol, sein. Unter den akzeptablen Vehikeln und Lösungsmitteln, die verwendet werden können, sind Wasser und eine Ringer-Lösung, ein isotonisches Natriumchlorid. Zusätzlich können steril fixierte Öle konventionell als ein Lösungsmittel oder ein Suspensionsmedium verwendet werden. Zu diesem Zweck kann jedes farblos fixierte Öl (bland fixed oil) verwendet werden, einschließlich synthetischer Mono- oder Diglyceride. Zusätzlich können Fettsäuren, so wie Oleinsäure, auf gleiche Weise bei der Herstellung von injizierbaren Präparationen verwendet werden. Die Sterilisation kann ausgeführt werden durch konventionelle Verfahren, die Fachleuten bekannt sind, so wie aseptische Filtration, Bestrahlung oder terminale Sterilisation (z. B. Autoklavieren).

[0045] Wäßrige Formulierungen (d.h. Öl-in-Wasser-Emulsionen, Sirupe, Elixiere und injizierbare Präparationen) können so formuliert werden, daß sie den pH mit optimaler Stabilität erreichen. Die Bestimmung des op-

- timalen pH kann durch konventionelle Verfahren ausgeführt werden, die Fachleuten bekannt sind. Geeignete Puffer können ebenso verwendet werden, um den pH der Formulierung zu erhalten.
- [0046] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können ebenso in der Form von Zäpfchen für rektale Verabreichung des Medikaments verabreicht werden. Diese Zusammensetzungen können durch Vermischen des Medikaments mit einem geeigneten nichtirritierenden Hilfsstoff hergestellt werden, welcher bei normalen Temperaturen fest ist, aber flüssig bei rektalen Temperaturen ist und daher in dem Rektum schmelzen wird, um das Medikament freizusetzen. Nichtlimitierende Beispiele solcher Materialien sind Kakaobutter und Polyethylenglykole.
- [0047] Sie können ebenso auf intranasalem, intraokularem, intravaginalem und intrarektalem Wege mit Zäpfchen, Einflößung, Pulvern und Aerosolformulierungen, verabreicht werden.
- [0048] Erfindungsgemäße Produkte, welche vorzugsweise auf topischem Wege verabreicht werden, können als Applikatorstäbchen, Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Gele, Cremes, Tinkturen, Pasten, Gelees, Aufstriche, Pulver und Aerosole verabreicht werden.
- [0049] Produkte mit Antigluocorticoidwirkung sind von besonderem Wert bei pathologischen Zuständen, gekennzeichnet durch einen Überschuß an endogenem Glucocorticoid, so wie Cushing's Syndrom, Hirsutismus, und insbesondere, wenn sie mit dem Adrenogenitalsyndrom in Verbindung stehen, Okularen Zuständen, die mit Glucocorticoidüberschuß in Verbindung stehen, so wie grünem Star, Streßsymptomen, die mit einem Überschuß von Glucocorticoidsekretion in Verbindung stehen, und ähnlichem.
- [0050] Produkte mit Progestativaaktivität sind von besonderem Wert als Progestativamittel, Ovulationsinhibitoren, Mensesregulatoren, empfängnisverhütende Mittel, Mittel für die Synchronisation von Fruchtbarkeitsperioden bei Rindern und ähnlichem. Wenn sie für empfängnisverhütende Zwecke eingesetzt werden, können sie bequemerweise mit Östrogenmitteln vermischt werden, so wie beispielsweise als Ethinylöstradiol oder Östradiolestern.
- [0051] Produkte mit Antiprogestativa-Aktivität sind dadurch gekennzeichnet, daß sie die Wirkungen von Progesteron antagonisieren. Als solche haben sie einen Wert beim Assistieren bei den Wehen und bei der Geburt, bei der Behandlung von Fibroiden und von Endometriose und bei der Hormonersatztherapie.
- [0052] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können für die Kontrolle der Fruchtbarkeit während des gesamten Fortpflanzungszyklus verwendet werden. Sie sind von besonderem Wert als empfängnisverhütende Mittel nach dem Geschlechtsverkehr, um den Uterus unempfindlich für die Implantation zu machen, und als ein "einmal im Monat" empfängnisverhütendes Mittel. Sie können in Verbindung mit Prostaglandinen, Wehenmitteln, Östrogenen und ähnlichem eingesetzt werden.
- [0053] Eine weitere wichtige Verwendungsmöglichkeit für die erfindungsgemäßen Produkte liegt in deren Fähigkeit, das Wachstum der hormonabhängigen Krebse zu verringern. Solche Krebse beinhalten Nieren-, Brust-, Endometrial-, Eierstockkrebs und Prostatakrebs, welche dadurch gekennzeichnet sind, daß sie Progesteronrezeptoren besitzen und daß von ihnen erwartet werden kann, daß sie auf die erfindungsgemäßen Produkte reagieren. Andere Anwendungsmöglichkeiten von Antiprogestativamitteln beinhalten die Behandlung von fibrozystischen Erkrankungen der Brust. Gewisse Krebse und insbesondere Melanoma können in wünschenswerter Weise auf die Corticoid/Anticorticoidtherapie reagieren,
- [0054] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können jedem warmblütigen Tier verabreicht werden, so wie Menschen, Haustieren und Farmtieren. Haustiere beinhalten Hunde, Katzen usw. Farmtiere beinhalten Kühe, Pferde, Schweine, Schafe, Ziegen usw.
- [0055] Die Menge der aktiven Inhaltsstoffe, die mit einem Trägermaterial kombiniert werden kann, um eine einzelne Dosierungsform herzustellen, wird abhängig von der zu behandelnden Krankheit, der Säugetierspezies und dem bestimmten Verabreichungsweg variieren. Eine therapeutisch effektive Menge kann durch routinegemäße Experimente und durch Analogie zu den Mengen, die verwendet werden, um die gleichen Krankheitsstadien mit analogen Steroidverbindungen zu behandeln, bestimmt werden. Beispielsweise kann eine Einheitsdosis des Steroids vorzugsweise zwischen 0,1 Milligramm und 1 Gramm des aktiven Inhaltsstoffes enthalten. Eine bevorzugte Einheitsdosis liegt zwischen 0,001 und 0,5 Gramm. Für die spezifische Behandlung von Endometriose oder Fibroiden kann eine Menge von 0,01 bis 10 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise von 0,1 bis 3 mg/kg Körpergewicht, verabreicht werden. Ähnliche Dosierungen können für die anderen therapeutischen Zwecke dieser Verbindungen verwendet werden. Normalerweise können die Verbindungen täglich 1- bis 4mal pro Tag, vorzugsweise 1- bis 2mal pro Tag, verabreicht werden, aber für Verwendungen, so wie beispielsweise bei der Hormonersatztherapie, können sie im Rahmen einer cyclophasischen Kur verabreicht werden. In jedem Fall werden die Häufigkeit und der Zeitpunkt der Dosierung von Faktoren abhängen, so wie der Halbwertszeit der bestimmten Verbindung in dem Körper, der Dosierungsformulierung und dem Verabreichungsweg. Es wird jedoch verstanden werden, daß der spezifische Dosisspiegel für jeden bestimmten Patienten von einer Vielzahl von Faktoren abhängen wird, einschließlich der Aktivität der spezifischen Verbindung, die verwendet wird; dem Alter, dem Körpergewicht, dem allgemeinen Gesundheitszustand, dem Geschlecht und der Ernährung des Individuums, das behandelt wird; der Verabreichungszeit und dem Verabreichungsweg; der Exkretionsrate; anderen Medikamenten, welche vorher verabreicht wurden; und der Schwere der be-

stimmten Krankheit, die die Therapie unterläuft, wie es durch Fachleute gut verstanden wird.

[0056] Solche Verbindungen sind nützlich bei der Behandlung von Endometriose, Leiomyoma des Uterus (Fibroiden) und von gewissen Krebsen und Tumoren, bei der Hormonersatztherapie ebenso wie bei der Kontrolle von verschiedenen Schritten bei der Fortpflanzung und Fruchtbarkeit, so wie bei der Empfängnisverhütung. Eine genauere Beschreibung der potentiellen Verwendungen solcher Verbindungen wird in Donaldson, Molly S.; Dorflinger, L.; Brown, Sarah S.; Benet, Leslie Z., Editors, *Clinical Applications of Mifepristone (RU 486) and Other Antiprogestins*, Committee on Antiprogestis: Assessing the Science, Institute of Medicine, National Academy Press, 1993 gegeben. Sie sind ebenso nützlich als Intermediate für die Synthese von anderen Steroiden.

Synthetische Verfahren:

[0057] Nachdem die Erfindung im allgemeinen beschrieben wurde, kann ein weiteres Verständnis erhalten werden unter Bezugnahme auf gewisse bestimmte Beispiele, welche hierin lediglich zum Zwecke der Illustration angegeben sind, und welche nicht dafür vorgesehen sind, limitierend zu sein, es sei denn, es ist anders angegeben. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können auf konventionellen Wegen ohne nicht angemessenes Experimentieren hergestellt werden, die Fachleuten bekannt sind.

Beispiele:

[0058] Allgemeine Verfahren. Es sei denn, es ist anders angegeben, wurden Chemikalien des Reagensgrades von kommerziellen Quellen erhalten und wurden ohne weitere Aufreinigung verwendet. Ether und Tetrahydrofuran (THF) wurden frisch destilliert aus Natriumbenzophenonketylpaar unter Stickstoff. Sämtliche feuchtigkeits- und luftempfindlichen Reaktionen und Reagenstransfers wurden unter trockenem Stickstoff oder unter Argon ausgeführt. Dünnschichtchromatographie (TLC) wurde auf EM Sciencevorbeschichteten Silicalgel 60 F254-Platten ausgeführt. Die Verbindungen wurden normalerweise durch UV-Licht (254 nm) oder durch para-Anisaldehydspray visualisiert. Präparative Säulenchromatographie verwendete EM Science-Silicalgel, 60 Å (230–400 mesh). Lösungen wurden unter Verwendung eines Rotationsverdampfers unter Wasserstrahlendruck bei Raumtemperatur konzentriert. Schmelzpunkte wurden auf einem Mel-Temp II gemessen und sind nicht korrigiert. Es sei denn, es ist anders angegeben, wurden die ¹H NMR-Spektren bei 250 MHz auf einem Bruker AC 250-Spektrometer in CDCl₃-Lösungsmittel mit Tetramethylsilan (TMS) als interner Standard erhalten. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm-Einheiten feldabwärts von TMS angegeben. Massenspektren wurden normalerweise durch Elektroneneinwirkung bei 70 eV auf einem Hewlett Packard 5989 A-Instrument erhalten. Elementaranalysen wurden ausgeführt durch Atlantic Microlab Inc., Atlanta, GA.

Beispiel 1

Synthese von 11β-[4-(N,N-Dimethylamino)phenyl]-17α-(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion (A-1).

3-Methoxyöstra-1,3,5(10)-trien-17-on (2).

[0059] Östron (1, 100,0 g, 370 mmol) wurde in MeOH (1,5 l) gelöst, gefolgt durch die Hinzufügung von K₂CO₃ (300,0 g, 2,17 mol). Mel (310 ml, 4,98 mol) wurde hinzugefügt und die Mischung wurde bei Raumtemperatur 70 h lang gerührt. Die Umsetzungsmischung wurde in vacuo konzentriert, um etwas von dem MeOH zu entfernen, und wurde dann in Eiswasser gegossen, wodurch ein Präzipitat gebildet wurde. Der Feststoff wurde durch Partitionieren in CH₂Cl₂ gesammelt. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde in vacuo entfernt, um Verbindung 2 (105,0 g) als weiße Kristalle in quantitativer Ausbeute zu ergeben. ¹H NMR δ 0,91 (s, 3, C-18 H), 3,78 (s, 3, MeO), 6,65 (s, 1, C-4 H), 6,72 (d, 1, J = 8,6 Hz, C-2 H), 7,21 (d, 1, J = 8,6 Hz, C-1 H).

17-Cyano-3-methoxyöstra-1,3,5(10)-trien (3).

[0060] Verbindung 2 (50,0 g, 176,0 mmol) wurde in Dimethoxyethan (DME, 1,2 l) unter einer inerten Atmosphäre gelöst. t-BuOH (170 ml) wurde hinzugefügt, gefolgt durch die Hinzufügung von t-BuOK (197,0 g, 1,76 mol) in DME (50 ml). p-Toluolsulfonylisocyanat (TosMIC, 68,7 g, 352,0 mmol) in DME (600 ml) und t-BuOH (50 ml) wurden langsam über 1,5 h hinzugefügt. Die Reaktion wurde nach 1,3 h mit gesättigter NH₄Cl (2 l) gequenchet. Nachdem sie einige Stunden lang gerührt worden war, wurde die Umsetzungsmischung mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organischen Phasen wurden kombiniert und mit Lauge gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, und das Lösungsmittel wurde in vacuo entfernt, was einen braunen öligen Feststoff ergab. Aufreinigung durch Flashsäulenchromatographie (SiO₂; 3 : 1 EtOAc/Hexane ansteigend auf 5 : 1 EtOAc/Hexane) ergab Verbindung 3 (39,8 g) als eine Mischung aus 17α/β-Isomeren in 76%iger Ausbeute. ¹H NMR δ 0,86 (s, 3, C-18 H,

Hauptpeak), 0,96 (s, 3,C-18 H, Nebenpeak), 3,78 (s, 3,MeO), 6,64 (s, 1, C-4 H), 6,71 (d, 1, J = 8,5 Hz, C-2 H), 7,21 (d, 1, J = 8, 7 Hz, C-1 H).

3-Methoxy-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-on (4).

[0061] Verbindung 3 (73,0 g, 247 mmol) wurde in trockenem THF (800 ml) unter einer inerten Atmosphäre gelöst. MgBr in THF (800 ml, 1,12 mol) wurde hinzugefügt, und die Umsetzungsmischung wurde unter Rückfluß 3,5 h lang erhitzt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Reaktion wurde mit kaltem gesättigtem NH_4Cl gequencht und mit HCl angesäuert. Die Umsetzungsmischung wurde mit CH_2Cl_2 (2×300 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden kombiniert und mit Lauge gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und in vacuo konzentriert, um Verbindung 4 (77,0 g) als blaßgelben Feststoff in quantitativer Ausbeute zu erhalten. Das Produkt war eine Mischung aus $17\alpha/\beta$ -Isomeren, und keine weitere Aufreinigung wurde durchgeführt. $^1\text{H NMR}$ δ 0,65 (s, 3,C-18 H, Hauptpeak), 0,94 (s, 3,C-18 H, Nebenpeak), 2,16 (s, 3,C-21 H), 3,78 (s, 3,MeO), 6,63 (d, 1, J = 2,7 Hz, C-4 H), 6,71 (dd, 1, J = 8,6, 2,8 Hz, C-2 H), 7,21 (d, 1, J = 8,7 Hz, C-1 H).

20-Acetoxy-3-methoxy-19-norpregna-1,3,5(10),17(20)-tetraen (5).

[0062] Rohverbindung 4 (56,0 g, 179,0 mmol) wurde in Toluol (900 ml) gelöst, gefolgt durch die Hinzufügung von Ac_2O (300 ml, 3,17 mol) und p-TsOH (5,0 g, 45 mmol). Die Mischung wurde unter Rückfluß erhitzt, und 500 ml Toluol wurden abdestilliert. Die Umsetzungsmischung wurde abgekühlt, und mehr Ac_2O (210 ml, 2,22 mol) und p-TsOH (5,0 g, 45 mmol) wurden hinzugefügt. Die Umsetzungsmischung wurde dann unter Rückfluß über Nacht erhitzt. Die Umsetzungsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit einer eiskalten Mischung aus NaOH und NaHCO_3 gequencht, bis die Umsetzungsmischung nicht länger sauer war. Die wäßrigen und organischen Phasen wurden abgetrennt. Die wäßrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organischen Phasen wurden kombiniert, mit Lauge gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde in vacuo entfernt, um einen braunen öligen Feststoff zu ergeben. Aufreinigung durch Flashsäulenchromatographie (SiO_2 ; 4 : 1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexane}$) ergab Verbindung 5 (44,5 g) als eine Mischung aus E/Z-Isomeren in 70%iger Ausbeute. $^1\text{H NMR}$ δ 0,87 (s, 3,C-18 H, Hauptpeak), 0,92 (s, 3,C-18 H, Nebenpeak), 2,11 (s, 3, C-21 H, Nebenpeak), 2,14 (s, 3,C-21 H, Hauptpeak), 3,77 (s, 3,MeO), 6,63 (s, 1H, C-4 H), 6,71 (d, 1, J = 8,4 Hz, C-2 H), 7,21 (d, 1, J = 8, 5 Hz, C-1 H).

17 α -Hydroxymethyl-3-methoxypregna-1,3,5(10)-trien-20-on (6).

[0063] Verbindung 5 (49,0 g, 138,4 mmol) wurde in trockenem Ether (1,3 l) unter einer inerten Atmosphäre gelöst und auf 0°C abgekühlt. MgLi (252 ml, 352,8 mmol) wurde langsam über 5 min hinzugefügt und bei 0°C 20 min lang gerührt, gefolgt durch die Hinzufügung von frisch geschmolzenem ZnCl_2 (39,0 g, 286,1 mmol) in trockenem Ether (250 ml). Nach zusätzlichem 20 min-langem Rühren bei 0°C wurde Paraformaldehyd (20,0 g, 605 mmol) erhitzt und in die Umsetzungsmischung eingeblasen, was sie eine wolkige cremefarbene Farbe annehmen ließ. Die Umsetzungsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt, mit NH_4Cl gequencht und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organischen Phasen wurden kombiniert, mit Lauge gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde in vacuo entfernt, um einen gelben Feststoff zu ergeben. Aufreinigung durch Flashsäulenchromatographie (reines CH_2Cl_2 erhöht auf 5% Aceton) ergab Verbindung 6 (32,4 g) als einen weißen Feststoff in 68%iger Ausbeute. $^1\text{H NMR}$ δ 7,18 (d, 1, J = 8,5 Hz, C-1 H), 6,70 (d, 1, J = 8,6 Hz, C-2 H), 6,63 (s, 1, C-4 H), 4,24 (dd, 1, J = 4,2, 10,2 Hz, CH2 OH), 3,77 (s, 3,MeO), 3,64 (dd, 1, J = 3,7, 10,4 Hz, CH2 OH), 2,26 (s, 3,C-21 H), 0,71 (s, 3,C-18 H).

17 α -Hydroxymethyl-3-methoxy-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-ol (7).

[0064] Verbindung 6 (12,0 g, 35,0 mmol) wurde in trockenem THF (300 ml) unter einer inerten Atmosphäre gelöst und auf 0°C abgekühlt. LAH (2,7 g, 71,1 mmol) wurde portionsweise über 10 min hinzugefügt. Die Umsetzungsmischung wurde bei 0°C 1,5 h lang gerührt und dann langsam mit einer gesättigten Lösung aus Rochelle's Salz (60 ml) gequencht. Die organischen und wäßrigen Phasen wurden getrennt. Die wäßrige Phase wurde mit Ether (5×75 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden kombiniert und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde in vacuo entfernt, um einen festen Feststoff als eine Mischung der C-20-Epimere zu ergeben. Aufreinigung durch Flashsäulenchromatographie (SiO_2 ; CH_2Cl_2 rein bis zu 10% Aceton) ergab drei Fraktionen [reines weniger polares Isomer (3,7 g, 31%), Mischung von weniger und mehr polaren Isomeren (3,45 g, 26%) und reines polares Isomer (3,85 g, 32%)], um Verbindung 7 in einer Gesamtausbeute von 89% zu ergeben. $^1\text{H NMR}$ (weniger polares Isomer) δ 1,01 (s, 3,C-18 H), 1,34 (d, 3, J = 6,5 Hz, C-21 H), 3,78 (s, 3,MeO), 6,62 (dd, 1, J = 2,7 Hz, C-4 H), 6,75 (d, 1, J = 2,75, 8,6 Hz, C-2 H), 7,21 (d, 1, J = 8,53 Hz, C-1 H).

17 α -Hydroxymethyl-3-methoxy-19-norpregna-2,5(10)-dien-20-ol (8)(weniger polares Isomer).

[0065] Flüssiges NH₃ (250 ml) wurde bei -78°C unter einer inerten Atmosphäre kondensiert. Verbindung 7 (reines weniger polares Isomer; 2,75 g, 7,98 mmol) in THF (150 ml) und t-BuOH (30 ml) wurde langsam über 20 min hinzugegeben, gefolgt durch die Hinzufügung von Lithiumdraht (1,0 g, 144,0 mmol). Die Umsetzungsmischung verfärbte sich blau und wurde 2 h bei -78°C gerührt. Der Rückstand wurde langsam mit MeOH (30 ml) gequench und auf Raumtemperatur erwärmt, um NH₃ zu verdampfen. Die Umsetzungsmischung wurde mit ungesättigter NH₄Cl partitioniert und die wäßrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert. Die organischen Phasen wurden kombiniert, mit NH₄Cl und Lauge gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde in vacuo entfernt, um Verbindung 8 als einen weißen Feststoff zu erhalten. Dieser wurde direkt ohne weitere Aufreinigung verwendet.

20-Hydroxy-17 α -hydroxymethyl-19-norpregn-5(10)-en-3-on (9)(weniger polares Isomer).

[0066] Rohverbindung 8 (angenommen 7,98 mmol) wurde in einer Mischung aus THF und Dioxan gelöst, gefolgt durch die Hinzufügung von Hexalsäure (1,8 g, 20,0 mmol) in Wasser (50 ml). Die Mischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und langsam mit verdünntem NaHCO₃ gequench. Die wäßrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organischen Phasen wurden kombiniert, mit NH₄Cl, H₂O und Lauge gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde in vacuo entfernt, um Verbindung 9 als einen weißen Feststoff zu ergeben. Dieser wurde ohne weitere Aufreinigung verwendet.

20-Hydroxy-17 α -hydroxymethyl-19-norpregna-4,9-dien-3-on (10)(weniger polares Isomer).

[0067] Rohverbindung 9 (angenommen 7,98 mmol) wurde in trockenem Pyridin (75 ml) unter einer inerten Atmosphäre gelöst und auf 0°C abgekühlt. Pyridiniumtribromid (3,11 g, 9,72 mmol) wurde hinzugefügt, was die Umsetzungsmischung orange verfärbte. Der Umsetzungsmischung wurde es erlaubt, sich langsam auf Raumtemperatur über Nacht zu erwärmen. Die Umsetzung wurde mit 5%iger Na₂SO₃ (100 ml) gequench und die Mischung wurde dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organischen Phasen wurden kombiniert und mit verdünnter HCl, verdünnter CuSO₄, H₂O und Lauge gewaschen. Dieses wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde in vacuo entfernt, um einen braunen Feststoff zu ergeben. Aufreinigung durch Flashsäulenchromatographie (SiO₂; 1 : 1 EtOAc/Hexane bis zu 3 : 2 EtOAc/Hexane) ergab Verbindung 10 (1,38 g) als einen weißen Feststoff in einer Gesamtausbeute über die 3 Schritte von 53%.

17 α -Hydroxymethyl-3-methoxy-19-norpregna-2,5(10)-dien-20-ol (8)(Isomerenmischung).

[0068] Flüssiges NH₃ (1,5 l) wurde bei -78°C unter einer inerten Atmosphäre kondensiert. Verbindung 7 (Isomerenmischung; 39,0 g, 113,2 mmol) in THF (1,1 l) und t-BuOH (400 ml) wurde langsam über 50 min hinzugefügt, gefolgt durch die Hinzufügung von Lithiumdraht (8,3 g, 1,195 mol). Die blaue Umsetzungsmischung wurde 3 h bei -78°C gerührt. Die Umsetzung wurde langsam mit MeOH (250 ml) gequench und auf Raumtemperatur erwärmt, um NH₃ über Nacht zu verdampfen. Die Umsetzungsmischung wurde mit wäßriger NH₄Cl partitioniert und die wäßrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 500 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden kombiniert, mit H₂O und Lauge gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde in vacuo entfernt, um Verbindung 8 als einen weißen Feststoff in quantitativer Rohausbeute zu erhalten. Diese wurde direkt ohne weitere Aufreinigung verwendet.

20-Hydroxy-17 α -hydroxymethyl-19-norpregn-5(10)-en-3-on (9)(Isomerenmischung).

[0069] Rohverbindung 8 (angenommen 113,2 mmol) wurde in einer Mischung aus THF (650 ml) und Dioxan (800 ml) gelöst, gefolgt durch die Hinzufügung von Oxalsäure (22,5 g, 250,0 mmol) in Wasser (500 ml). Die Umsetzungsmischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und langsam mit verdünntem NaHCO₃ gequench. Die wäßrige Phase wurde dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organischen Phasen wurden kombiniert, mit gesättigter NaHCO₃ und Lauge gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde in vacuo entfernt, um Verbindung 9 als einen weißen Feststoff zu erhalten. Aufreinigung durch Flashsäulenchromatographie (1 : 1 EtOAc/Hexane) ergab Verbindung 9 (35,7 g) als einen weißen Feststoff in 95%iger Ausbeute für beide Schritte.

20-Hydroxy-17 α -hydroxymethyl-19-norpregna-4,9-dien-3-on (10)(Isomerenmischung).

[0070] Rohverbindung 9 (35,5 g, 106,7 mmol) wurde in trockenem Pyridin (600 ml) unter einer inerten Atmosphäre gelöst und auf -20°C abgekühlt. Pyridiniumtribromid (41,7 g, 117,3 mmol) wurde hinzugefügt und der

Umsetzungsmischung wurde es erlaubt, sich langsam auf Raumtemperatur über Nacht zu erwärmen. Die Umsetzung wurde mit Na_2SO_3 gequenchet. Der größte Teil des Lösungsmittels wurde in vacuo entfernt. Der verbleibende Schlamm wurde mit Wasser verdünnt und dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organischen Phasen wurden kombiniert und mit H_2O , verdünnter CuSO_4 , H_2O und Lauge gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, und das Lösungsmittel wurde in vacuo entfernt, um einen orangen Feststoff zu erhalten. Aufreinigung durch Flashsäulenchromatographie (1 : 1 EtOAc/Hexane bis zu 2 : 1 EtOAc/Hexane) ergab Verbindung 10 (22,32 g, 63% Ausbeute) als einen weißen Feststoff. ^1H NMR (weniger polares Isomer) δ 1,14 (s, 3, C-18 H), 1,33 (d, 3, J = 6,47 Hz, C-21 H), 3,74 (d, 1, J = 9,2 Hz), 3,3, 8,0 Hz), 5,67 (s, 1, C-4 H); (mehr polares Isomer) δ 0,93 (s, 3, C-18 H), 1,35 (d, 3, J = 6,42 Hz, C-21 H), 3,52 (t, 1, J = 3,52 Hz), 5,67 (s, 1, C-4 H).

17 α -Formyl-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion (11).

[0071] Oxalylchlorid (31, 8 ml, 63,6 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) wurde unter einer inerten Atmosphäre auf 60°C abgekühlt. Dimethylsulfoxid (DMSO, 6,0 ml, 84,6 mmol) wurde tropfenweise hinzugefügt; Gasentwicklung wurde beobachtet. Die Umsetzungsmischung wurde 30 min lang gerührt, gefolgt durch die langsame Hinzufügung von Verbindung 10 (7,0 g, 21,2 mmol; Isomerenmischung) in trockenem CH_2Cl_2 (44 ml). Die Umsetzungsmischung wurde 30 min bei 60°C gerührt. Et_3N (19,5 ml, 140,0 mmol) wurde dann hinzugefügt, und die Mischung wurde 20 min lang bei 60°C gerührt und dann langsam auf Raumtemperatur über 1 h lang erwärmt. Die Umsetzung wurde mit H_2O gequenchet, dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert und mit H_2O und Lauge gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde in vacuo entfernt, um einen braunen öligen Feststoff zu ergeben. Das Produkt wurde direkt im nächsten Schritt verwendet. ^1H NMR δ 9,84 (s, 1, Formyl H), 5,68 (s, 1, C-4 H), 2,34 (s, 3, C-21 H), 0,96 (s, 3, C-18 H).

17 α -Ethynyl-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion (12).

[0072] *t*-BuOK (3,08 g, 25,2 mmol) in trockenem THF (50 ml) und $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{POPCN}_2$ (3,78 g, 25,18 mmol; Seyferth/Gilbert-Reagens) in trockenem THF (25 ml) wurden separat unter einer inerten Atmosphäre auf -78°C abgekühlt. Das Seyferth/Gilbert-Reagens wurde dann langsam mit der *t*-BuOK-Lösung behandelt und 10 min bei -78°C gerührt. Verbindung 11 aus der obigen Reaktion (angenommen 19,0 mmol) in trockenem THF (80 ml) wurde langsam hinzugefügt. Die Umsetzungsmischung wurde bei -78°C gerührt und langsam über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wurde mit H_2O gequenchet und viermal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organischen Phasen wurden kombiniert, mit Lauge gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde in vacuo entfernt, um einen braunen Feststoff zu ergeben. Aufreinigung durch Flashsäulenchromatographie (1 : 1 EtOAc/Hexane) ergab das gewünschte Produkt 12 als einen blaßgelben Feststoff (4,98 g) in 73%iger Gesamtausbeute aus Verbindung 10. ^1H NMR δ 5,70 (s, 1, C-4 H), 2,45 (s, 1, Ethynyl H), 2,32 (s, 3, C-21 H), 0,76 (s, 3, C-18 H).

3,3-[1,2-Ethandiy]bis(oxy)]-17 α -ethynyl-19-norpregna-5 (10), 9 (11)-dien-20-on (13).

[0073] Verbindung 12 (5,67 g, 17,6 mmol) wurde in Benzol (300 ml) gelöst und mit Ethylenglykol (11,8 ml, 211,8 mmol) und *p*-TsOH (330 mg, 1,74 mmol) behandelt. Die Umsetzungsmischung wurde unter Rückfluß 1,5 h erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt und mit wäßriger NaHCO_3 gequenchet. Die wäßrige Phase wurde zweimal mit EtOAc extrahiert. Die organischen Phasen wurden kombiniert, mit H_2O und Lauge gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde in vacuo entfernt, um einen gelben Feststoff zurückzulassen. Aufreinigung durch Flashsäulenchromatographie (1 : 1 EtOAc/Hexane) ergab das gewünschte Produkt 13 (6,11 g, 95% Ausbeute). ^1H NMR δ 5,60 (br s, 1, C-11 H), 4,04 (s, 4, Ketal), 2,43 (s, 1, Ethynyl H), 2,31 (s, 3, C-21 H), 0,59 (s, 3, C-18 H).

3,3-[1,2-Ethandiy]bis(oxy)]-17 α -ethynyl-19-norpregna-5 (10), 9 (11)-dien-20-ol (14).

[0074] Verbindung 13 (6,1 g, 16,6 mmol) wurde in trockenem THF (90 ml) und EtOH (50 ml) unter einer inerten Atmosphäre gelöst. NaBH_4 (1,26 g, 33,3 mmol) wurde hinzugefügt und die Umsetzungsmischung wurde 8 h lang erwärmt. Die Umsetzung wurde mit wäßriger $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (angepaßt an einen pH von 7) gequenchet. Die Umsetzungsmischung wurde dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organischen Phasen wurden kombiniert, mit Lauge gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde in vacuo entfernt, um einen weißen Feststoff zu ergeben. Die Rohausbeute war quantitativ und das Material wurde ohne weitere Aufreinigung im nächsten Schritt verwendet. ^1H NMR δ 5,59 (br s, 1, C-11 H), 3,99 (s, 4, Ketal), 3,94 (m, 1, C-20 H), 2,29 (s, 1, Ethynyl H), 1,27 (d, 3, J = 6,2 Hz, C-21 H), 0,82 (s, 3, C-18 H).

3,3-[1,2-Ethandiylbis(oxy)]-17 α -ethinyl-20-trimethylsilyloxy-19-norpregna-5(10),9(11)-dien (15).

[0075] Trimethylsilylchlorid (TMSCl, 10,6 ml, 83,5 mmol) wurde tropfenweise zu einer Lösung der Verbindung 14 (16,64 mmol) in trockenem Pyridin (60 ml) unter einer inerten Atmosphäre zugefügt. Die Umsetzungsmischung erwärmte sich langsam auf Raumtemperatur über 2 h und wurde mit H₂O gequenchet. Die wässrige Phase wurde dreimal mit EtOAc extrahiert, mit H₂O und Lauge gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde in vacuo entfernt. Die Verbindung wurde durch Flashsäulenchromatographie (3 : 1 Hexane/EtOAc) aufgereinigt, um Verbindung 15 (6,33 g) in 85%iger Gesamtausbeute aus Verbindung 13 zu ergeben. ¹H NMR δ 5,58 (br s, 1, C-11 H), 3,95 (s, 4, Ketal), 3,85 (q, 1, J = 6,1 Hz, C-20 H), 2,24 (s, 1, Ethinyl H), 1,22 (d, 3, J = 6,2 Hz, C-21 H), 0,73 (s, 3, C-18 H), 0,11 (s, 9, (CH₃)₃ Si).

3,3-[1,2-Ethandiylbis(oxy)]-17 α -(1-propinyl)-20-trimethylsilyloxy-19-norpregna-5(10),9(11)-dien (16) (Verfahren A).

[0076] Verbindung 15 (280 mg, 0,64 mmol) wurde in trockenem THF (3,5 ml) gelöst und auf -78°C unter Argon abgekühlt. Dann wurde 1 ml frisch hergestelltes Lithiumdiisopropylamid (LDA, 0,75 mmol) hinzugefügt. Die Umsetzungsmischung wurde bei -78°C 1,5 h lang gerührt und dann wurde Mel (0,2 ml, 3,2 mmol) hinzugefügt. Die Umsetzungsmischung erwärmte sich langsam auf -40°C über 2 h. Die Umsetzung wurde mit gesättigter NH₃Cl gequenchet und zweimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organischen Phasen wurden kombiniert, mit Wasser und Lauge gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde in vacuo entfernt, um ein blaßgelbes Öl zu ergeben. Gemäß ¹H NMR waren 33% der Ethinylverbindung methyliert. Die Produkt/Ausgangsmaterialmischung wurde erneut den gleichen Bedingungen wie oben ausgesetzt, um die Menge des erwünschten Produktes (16) in der Mischung zu erhöhen.

3,3-[1,2-Ethandiylbis(oxy)]-17 α -(1-propinyl)-20-trimethylsilyloxy-19-norpregna-5(10),9(11)-dien (16) (Verfahren B).

[0077] N-tert-Butyltrimethylsilylamin (6,2 ml, 32,6 mmol), gelöst in trockenem THF (31 ml), wurde auf -78°C unter einer inerten Atmosphäre abgekühlt. n-BuLi (13,0 ml, 32,5 mmol) wurde über 3 min hinzugefügt, was die Lösung blaßgelb werden ließ. Das Anion wurde 20 min bei -78°C gerührt und dann auf 0°C über 40 min vor der Verwendung erwärmt.

[0078] Verbindung 15 (5,7 g, 12,93 mmol) wurde in trockenem THF (40 ml) gelöst und wurde auf -78°C unter einer inerten Atmosphäre abgekühlt. Dann wurden 25 ml frisch hergestellte Anionlösung von oben (16,25 mmol) hinzugefügt. Die Umsetzungsmischung wurde bei -78°C 1,75 h lang gerührt und dann wurde Mel (5,0 ml, 8034 mmol) zugefügt. Die Umsetzungsmischung wurde langsam während 2,25 h erwärmt. Die Umsetzung wurde mit gesättigter NH₄Cl gequenchet und die Mischung wurde viermal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organischen Phasen wurden kombiniert, mit Wasser und Lauge gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde in vacuo entfernt, um einen blaßgelben Feststoff zu erhalten. Aufreinigung durch Flashsäulenchromatographie (3 : 1 Hexane/EtOAc) ergab Verbindung 16 (5,40 g) in 92%iger Ausbeute. ¹H NMR δ 5,60 (br s, 1, C-11 H), 3,97 (s, 4, Ketal), 3,82 (q, 1, J = 6,1 Hz, C-20 H), 1,80 (s, 3, Propinyl CH₃), 1,19 (d, 3, J = 6, 2 Hz, C-21 H), 0,72 (s, 3, C-18 H), 0,12 (s, 9, (CH₃)₃Si), MS (EI, m/z) 454 (M⁺).

3,3-[1,2-Ethandiylbis(oxy)]-5,10 α -oxido-17 α -(1-propinyl)-20-trimethylsilyloxy-19-norpregn-9(11)-en (17).

[0079] Verbindung 16 (3,68 g, 8,1 mmol), gelöst in CH₂Cl₂ (80 ml), wurde auf 0°C unter einer inerten Atmosphäre abgekühlt, gefolgt durch die Hinzufügung von festem Na₂HPO₄ (575 mg, 4,05 mmol). Nach 5 min wurden Hexafluoraceton (0,63 ml, 4,5 mmol) und 50%iges H₂O₂ (1,10 ml, 16,2 mmol) hinzugefügt. Die Umsetzungsmischung wurde langsam auf Raumtemperatur über Nacht erwärmt. Die Umsetzung wurde mit gesättigter NaHCO₃ gequenchet und die Mischung wurde dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organischen Phasen wurden kombiniert, mit gesättigter NaHCO₃ und Lauge gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde in vacuo entfernt, um eine Mischung der α - und β -Expoxide in einer quantitativen Rohausbeute zu erhalten. Das Rohprodukt wurde im nächsten Schritt verwendet. ¹H NMR δ 6,02 (br s, 1, C-11 H), 3,92 (m, 4, Ketal), 3,82 (d, 1, J = 6,1 Hz, C-20 H), 1,80 (s, 3, Propinyl CH₃), 1,18 (d, 3, J = 6, 2 Hz, C-21 H), 0,70 (s, 3, C-18 H), 0,10 (s, 9, (CH₃)₃Si).

11 β -[4-(N,N-Dimethylamino)phenyl]-3,3-[1,2-ethandiylbis(oxy)]-5 α -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-20-trimethylsilyloxy-19-norpregn-9-en (18a).

[0080] CuCl (1,45 g, 14,64 mmol) wurde in trockenem THF (30 ml) gelöst und auf 0°C unter einer inerten Atmosphäre abgekühlt. Eine 2,0 M-Lösung aus frisch hergestelltem Grignard-Reagens aus 4-Brom-N,N-dime-

thylanilin (36,0 ml, 72 mmol) wurde langsam hinzugefügt. Nach 10 min wurde Verbindung 17 (3,35 g, 7,12 mmol) in trockenem THF (35 ml) über eine Kanüle zugeführt. Die Umsetzungsmischung wurde langsam auf Raumtemperatur über 1,5 h lang erwärmt und wurde mit gesättigter NH_4Cl gequenchet. Die wässrige Phase wurde dreimal mit EtOAc extrahiert. Die organischen Phasen wurden kombiniert, mit gesättigter NH_4Cl und Lauge gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde in vacuo entfernt, um einen grünen Feststoff zu ergeben. Aufreinigung durch Flashsäulenchromatographie (3 : 1 Hexane/EtOAc) ergab Verbindung 18a (2,52 g) in 60%iger Ausbeute für die zwei Schritte. $^1\text{H NMR}$ δ 7,04 (d, 2, J = 8,5 Hz, ArH), 6,62 (d, 2, J = 8,8 Hz, ArH), 4,38 (s, 1, C-5 OH), 4,16 (br s, 1, C-11 H), 3,95 (m, 4, Ketal), 3,68 (d, 1, J = 6, 1 Hz, C-20 H), 2,89 (s, 6, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$), 1,86 (s, 3, Propinyl CH_3), 1,14 (d, 3, J = 6, 2 Hz, C-21 H), 0,38 (s, 3, C-18 H), 0,11 (s, 9, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$).

11 β -[4-(N,N-Dimethylamino)phenyl]-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-20-ol (19a).

[0081] Verbindung 18a (2,85 g, 4,81 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (200 ml) gelöst und auf 0°C abgekühlt. Als nächstes wurden H_2O (5 ml) und Trifluoressigsäure (TFA, 6 ml) hinzugefügt. Die Umsetzung wurde nach 45 min mit gesättigter NaHCO_3 gequenchet und die Mischung wurde zweimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organischen Phasen wurden kombiniert, mit H_2O und Lauge gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde in vacuo entfernt, um einen gelben Feststoff zu ergeben. Aufreinigung durch Flashsäulenchromatographie (1 : 1 EtOAc/Hexane) ergab Verbindung 19a (1,9 g) in 86,4%iger Ausbeute. $^1\text{H NMR}$ δ 7,02 (d, 2, J = 8,6 Hz, ArH), 6,64 (d, 2, J = 8,8 Hz, ArH), 5,75 (s, 1, C-4 H), 4,29 (br d, 1, J = 6,6 Hz, C-11 H), 3,70 (d, 1, J = 4,2, 6,1 Hz, C-20 H), 2,90 (s, 6, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$), 1,90 (s, 3, Propinyl CH_3), 1,19 (d, 3, J = 6,2 Hz, C-21 H), 0,51 (s, 3, C-18 H).

11 β -[4-(N,N-Dimethylamino)phenyl]-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion (A-1).

[0082] Verbindung 19a (1,9 g, 4,15 mmol) wurde in DMSO (40 ml) gelöst und dann wurde feste o-Iodoxybenzoesäure (IBX, 1,75 g, 6,25 mmol) hinzugefügt. Die Umsetzungsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. TLC zeigte eine Mischung aus Produkt und Ausgangsmaterial an. Die Umsetzung wurde mit verdünnter NaHCO_3 (pH = 9) gequenchet. Die resultierende Mischung wurde fünfmal mit Ether extrahiert. Die organischen Phasen wurden kombiniert, mit H_2O und Lauge gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde in vacuo entfernt, um eine Rohmischung aus Produkt und Ausgangsmaterial zu erhalten. Aufreinigung und Auftrennung durch Flashsäulenchromatographie (2 : 1 Hexane/EtOAc) ergab Verbindung A-1 (800 mg) in 43%iger Ausbeute, und Ausgangsmaterial 19a (500 mg, 26% Rückgewinnung) wurde ebenso isoliert. Für A-1: $^1\text{H NMR}$ δ 7,00 (d, 2, J = 8,6 Hz, ArH), 6,64 (d, 2, J = 8,8 Hz, ArH), 5,76 (s, 1, C-4 H), 4,39 (br d, 1, J = 6,6 Hz, C-11 H), 2,91 (s, 6, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$), 2,29 (s, 3, C-21 H), 1,89 (s, 3, Propinyl CH_3), 0,31 (s, 3, C-18 H).

[0083] Dieses Produkt wurde mit einer vorherigen Charge (insgesamt 900 mg) kombiniert und durch präparative Umkehrphasen-HPLC (95% MeOH: 15% H_2O als Eluent auf einer C-18-Säule auf gereinigt, um 700 mg A-1 zu erhalten, das über 97% rein war nach analytischer HPLC. MS (EI, m/z) 455 (M^+). Anal. berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{NO}_2$: C, 81, 72; H, 8, 19; N, 3,07. Gefunden C, 81,55, H, 8,24, N, 3,06.

Beispiel 2. Synthese von 11 β -(4-Acetylphenyl)-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion (A-16).

3,3-[1,2-Ethandiylobis(oxy)]-11 β -{4-[1,1-[1,2-ethandiylobis(oxy)]ethyl]phenyl}-5 α -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-20-trimethylsilyloxy-19-norpregn-9-en (18b).

[0084] CuCl (461 mg, 4,66 mol) wurde in trockenem THF (7 ml) gerührt und auf 0°C unter einer inerten Atmosphäre abgekühlt. Eine 0,5 M-Lösung aus frisch hergestelltem Grignard-Reagens aus p-Bromacetophenonethylenketal (46,1 ml, 23,0 mmol) wurde langsam hinzugefügt. Nach 10 min wurde Epoxid 17 (1,095 g, 2,33 mol) in trockenem THF (18 ml) über eine Kanüle hinzugeführt. Die Umsetzungsmischung wurde langsam auf Raumtemperatur über 1,5 h erwärmt und wurde mit gesättigter NH_4Cl -Lösung gequenchet. Die wässrige Phase wurde dreimal mit EtOAc extrahiert. Die organischen Phasen wurden kombiniert, mit Wasser und Lauge gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde in vacuo entfernt. Eine Rohaufreinigung durch Flashsäulenchromatographie (3 : 2 Hexane/EtOAc) ergab Verbindung 18b, welche direkt im nächsten Schritt verwendet wurde.

11 β -(4-Acetylphenyl)-20-hydroxy-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3-on (19b).

[0085] Rohverbindung 18b (angenommen 2,0 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (100 ml) gelöst und auf 0°C abgekühlt. H_2O (4 ml) und Trifluoressigsäure (3,0 ml) wurden hinzugefügt. Die Umsetzung wurde nach 1 h mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung gequenchet und die Mischung wurde zweimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organischen Phasen wurden kombiniert, mit Wasser und Lauge gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde in vacuo entfernt, um einen grünlichgelben Feststoff zu erhalten. Aufreinigung des Feststoffs durch Flashsäulenchromatographie (3 : 2 Hexane/EtOAc) ergab Verbindung 19b, welche direkt im nächsten Schritt verwendet wurde.

lenchromatographie (3 : 2 EtOAc/Hexane)ergab Verbindung 19b (690 mg)in 62%iger Ausbeute für die drei Schritte. $^1\text{H NMR } \delta$ 7,87 (d, 2, J = 8,2 Hz, ArH), 7,29 (d, 2, J = 8,0 Hz, ArH), 5,79 (s, 1, C-4 H), 4,40 (d, 1, J = 5,9 Hz, C-11 α H), 3,68 (m, 1, C-20 H), 2,57 (s, 3, Arylacetyl CH₃), 1,92 (s, 3, Propinyl CH₃), 1,20 (d, 3, J = 6,1 Hz, C-21 H), 0,45 (s, 3, C-18 H):

11 β -[4-Acetylphenyl]-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion (A-16).

[0086] Verbindung 19b (690 mg, 1,51 mmol) wurde in trockenem DMSO (15 ml) gelöst und dann wurde feste o-Iodoxybenzoesäure (IBX) (2,95 g, 10,53 mmol) hinzugefügt. Die Umsetzungsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Umsetzung verlief nicht vollständig. Die Mischung wurde mit H₂O verdünnt und viermal mit Ether extrahiert. Die organischen Phasen wurden kombiniert, mit Wasser und Lauge gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde in vacuo entfernt, um einen orangen Feststoff zu ergeben. Aufreinigung durch Flashsäulenchromatographie (3 : 2 EtOAc/Hexane) ergab Verbindung A-16 (480 mg) in 70%iger Ausbeute und einiges zurückgewonnenes Ausgangsmaterial. Die Verbindung wurde weiterhin durch präparative HPLC (80% MeOH/20% H₂O) aufgereinigt, um Verbindung A-16 als einen weißen Feststoff zu erhalten, der über 97% rein war: Smp. 113–118°C; $^1\text{H NMR } \delta$ 7,88 (d, 2, J = 8,4 Hz, ArH), 7,28 (d, 2, J = 8,5 Hz, ArH), 5,80 (s, 1, C-4 H), 4,50 (d, 1, J = 7,7 Hz, C-11 α H), 2,57 (s, 3, Arylacetyl CH₃), 2,28 (s, 3, C-21 H), 1,90 (s, 3, Propinyl CH₃), 0,25 (s, 3, C-18 H), MS (EI, m/z) 454 (M⁺). Anal. berechnet für C₃₁H₃₄O₃·0,25 H₂O: C, 81,10; H, 7,57. Gefunden C, 81,15; H, 7,60.

Beispiel 3. Synthese von 11 β -[4-(Methylthio)phenyl]-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion (A-31).

3,3-[1,2-Ethandiybis(oxy)]-5 α -hydroxy-11 β -[4-(methylthio)phenyl]-17 α -(1-propinyl)-20-trimethylsilyloxy-19-norpregn-9-en (18c).

[0087] CuCl (400 mg, 4,0 mmol) wurde in trockenem THF (8 ml) gerührt und auf 0°C unter einer inerten Atmosphäre abgekühlt. Eine 1,0 M-Lösung aus frisch hergestelltem Grignard-Reagens aus 4-Bromthioanisol (20,0 ml, 20 mmol) wurde langsam hinzugefügt. Nach 10 Minuten wurde die Rohverbindung 17 (angenommen 2,0 mmol) in trockenem THF (15 ml) über eine Kanüle hinzugeführt. Die Umsetzungsmischung wurde langsam auf Raumtemperatur über 1,5 h erwärmt und mit gesättigter NH₄Cl-Lösung gequenchet. Die wässrige Phase wurde dreimal mit EtOAc extrahiert. Die organischen Phasen wurden kombiniert, mit gesättigter NH₄Cl und Lauge gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde in vacuo entfernt. Schnelle Aufreinigung durch Flashsäulenchromatographie (3 : 1 Hexane/EtOAc) ergab Verbindung 18c, welche direkt im nächsten Schritt verwendet wurde.

11 β -[4-(Methylthio)phenyl]-20-hydroxy-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3-on (19c).

[0088] Verbindung 18c (angenommen 2,0 mmol) wurde in CH₂Cl₂ (80 ml) gelöst und auf 0°C abgekühlt. H₂O (3 ml) und Trifluoressigsäure (2,5 ml) wurden hinzugefügt. Die Umsetzung wurde nach 1 h mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gequenchet und die Mischung wurde dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organischen Phasen wurden kombiniert, mit Wasser und Lauge gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde in vacuo entfernt. Aufreinigung des Rückstandes durch Flashsäulenchromatographie (1 : 2 EtOAc/Hexane) ergab Verbindung 19c (495 mg) in 46%iger Ausbeute für die drei Schritte. $^1\text{H NMR } \delta$ 7,15 (d, 2, J = 8,7 Hz, ArH), 7,09 (d, 2, J = 8,5 Hz, ArH), 5,76 (s, 1 C-4 H), 4,32 (d, 1, J = 6,6 Hz, C-11 α H), 3,69 (br t, 1, C-20 H), 2,45 (s, 3, SCH₃), 1,91 (s, 3, Propinyl CH₃), 1,19 (d, 3, J = 6,15 Hz, C-21 H), 0,48 (s, 3, C-18 H).

11 β -[4-(Methylthio)phenyl]-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion (A-31).

[0089] Verbindung 19c (495 mg, 1,07 mmol) wurde in trockenem DMSO (15 ml) gelöst und dann wurde festes IBX (1,5 g, 5,36 mmol) hinzugefügt. Die Umsetzungsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Umsetzung wurde mit H₂O gequenchet und die Mischung wurde viermal mit Ether extrahiert. Die organischen Phasen wurden kombiniert, mit Wasser und Lauge gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde in vacuo entfernt. Aufreinigung des Rückstandes durch Flashsäulenchromatographie (3 : 2 Hexane/EtOAc) ergab Verbindung A-31, die nach analytischer HPLC weniger als 97% rein war. Weitere Aufreinigung durch präparative HPLC (95% MeOH/15% H₂O) ergab die reine Verbindung A-31 (340 mg) in 69%iger Ausbeute: Smp. 164–167,5°C; $^1\text{H NMR } \delta$ 7,16 (d, 2, J = 8,5 Hz, ArH), 7,08 (d, 2, J = 8,5 Hz, ArH), 5,78 (s, 1, C-4 H), 4,35 (d, 1, J = 7,3 Hz, C-11 α H), 2,28 (s, 3, SCH₃), 2,28 (s, 3, C-21 H), 1,89 (s, 3, Propinyl CH₃), 0,28 (s, 3, C-18 H), MS (EI, m/z) 458 (M⁺). Anal. berechnet für C₃₀H₃₄O₂S: C, 78,56; H, 7,47; S, 6,99. Gefunden C, 78,48; H, 7,50; S, 6,91.

[0090] Die biologische Aktivität der Verbindungen dieser Erfindung wurde mittels in vitro- und in vivo-Tests

untersucht.

[0091] Binden an den Rezeptor. Die Affinität der Verbindungen für Hormonrezeptoren wurde durch Standardverfahren untersucht, die ähnlich zu denen sind, die in der Zwischenzeit durch Wagner et al. Proc. Natl. Acad. Sci., 93,8739–8744 (1996) für COS-1-Zellen beschrieben wurden. Die menschliche Brustkarzinom (T-47D)-Zelllinie wurde verwendet, um RBA für den Progesteronrezeptor zu ermitteln. Die verwendete Zelllinie wurde von ATCC (American Type Culture Collection) erhalten und gefroren bei -135°C gelagert bis eine Woche, bevor die Assays ausgeführt wurden. Die Zellen wurden getaut und kultiviert, um die gewünschte Zellzahl (5 bis 7 Tage im Durchschnitt) zu erreichen. Sie wurden bei 37°C in einem Wachstumsmedium gehalten, bis sie 90–100% konfluent waren, zu welcher Zeit sie aus den Wachstumsflaschen gewonnen wurden und in individuelle Wells einer 12 Well-Gewebekulturplatte in einer Zellzahl von $4,0 \times 10^5$ Zellen pro ml Medium pro Well dispergiert wurden. Nach 24 Stunden hafteten die Zellen am Boden der 12 Well-Platten an. Zu diesem Zeitpunkt wurde das Rezeptorbindeassayverfahren initiiert durch die Hinzufügung von Test- oder Standardverbindungen mit $^3\text{H-R5020}$ (Promegeston). Nach Inkubation über Nacht wurde das Medium entfernt, die Zellen wurden gewaschen und solubilisiert, und die Radioaktivität wurde durch flüssige Szintillations-spektrometrie gemessen. Nichtspezifisches Binden wurde durch Inkubation mit einem Überschuß an unmarkiertem R5020 bestimmt und von dem Gesamtbinden subtrahiert, um das spezifische Binden zu errechnen.

[0092] Der Progesteronbindeassay wurde ausgeführt mit verschiedenen Konzentrationen des Referenzstandards (Promegeston, R5020) und einem internen Standard (Progesteron). Diesen Hormonen wurde es erlaubt, mit dem tritiummarkierten Wettbewerber ($^3\text{H-Promegeston}$, $^3\text{H-R5020}$) in Wettbewerb zu treten, um das relative Binden einzuschätzen. Teststeroiden wurden bei drei oder mehr Konzentrationen getestet. Wenn 50% Verdrängung des $^3\text{H-R5020}$ von dem Rezeptor durch die Unbekannte nicht erreicht wurden, wurden höhere oder niedrigere Konzentrationen getestet wie benötigt, um dieses Ziel zu erreichen. Alle Verbindungen wurden zweifach durch wenigstens zwei Assays getestet.

[0093] Die Prozentzahl des spezifisch gebundenen $^3\text{H-R5020}$ für jede getestete Konzentration wurde errechnet und Bindekurven wurden durch Auftragen der Prozentzahl des spezifisch gebundenen $^3\text{H-R5020}$ gegen die Konzentration des Wettbewerbers generiert. Die relative Bindeaktivität (RBA) der Testverbindungen relativ zum Referenzstandard (R5020) ebenso wie der interne Standard wurde aus dem Verhältnis der Konzentrationen bestimmt, die eine 50%ige Verdrängung für jede Unbekannte und für jeden Standard verursachen, und als Prozentwert ausgedrückt. Diese Konzentrationen wurden durch graphische Interpolation der Graphen erhalten. Als dieses ausgeführt wurde, wurde gefunden, daß die Verbindung 11β -[4-(N,N-Dimethylamino)phenyl]-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion (A-1) einen RBA von 313% dessen des R5020 hatte. Die analoge Verbindung 11β -[4-Acetylphenyl]-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion (A-16) hatte einen RBA von 439% dessen des R5020.

[0094] In vivo-Test. Antiprogestative Aktivität wurde in vivo bestimmt durch Dosisantwortstudien in Östrogen-geprägten, Progesteron-stimulierten unreifen weiblichen Kaninchen und die Resultate wurden gemäß McPhail (McPhail, J. Physiol., 83: 146 (1934)) bewertet. Dieses sind Standardverfahren, die dem Fachmann wohlbekannt sind. Zum Bestimmen von antiprogestativer (antagonistischer) Aktivität wurde die Testverbindung oral gemeinsam mit einer subkutanen Verabreichung von Progesteron gegeben. Sie wurde oral bei 0,5, 1 und 2 mg Gesamtdosis in Östrogen-geprägten unreifen weiblichen Kaninchen, denen simultan Progesteron subkutan verabreicht wurde, getestet. Die Kaninchen, die etwa 1,5 kg wogen, wurden mit Östrogen einmal am Tag 6 Tage lang geprägt und dann einmal am Tag 5 Tage lang mit 0, 8 mg Gesamtdosis Progesteron – d. h. 160 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ – behandelt, während ihnen gleichzeitig die Testverbindung oral einmal am Tag in einem Vehikel aus 10% Etanol/Sesamöl (0,5 ml Volumen) verabreicht wurde. Eine Autopsie wurde einen Tag nach der letzten Dosis ausgeführt. Endometriale Wirkungen im Uterus wurden gemäß McPhail bewertet und die Potenz wurde durch statistischen Vergleich mit der Standardverbindung 17α -Acetoxy- 11β -[4-(N,N-Dimethylamino)phenyl]-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion bewertet.

[0095] Überraschenderweise resultierte die Einführung des 17α -Propinylrestes in einer außergewöhnlich potenten antiprogestativen Antwort, da die Verbindung 11β -[4-(N,N-Dimethylamino)phenyl]-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion (A-1) nach oraler Verabreichung 5fach so potent war wie die Standardverbindung. Wiederum (siehe C. E. Cook et al. Human Reproduction, 9, Supplement 1, 32–30, Juni 1994) ist die Standardverbindung etwa 3fach so potent wie das Medikament Mifepriston, welches gegenwärtig bei Menschen aufgrund seiner antiprogestativen Aktivität verwendet wird, was die Propinylverbindung dieser Erfindung 15mal so potent sein läßt wie Mifepriston.

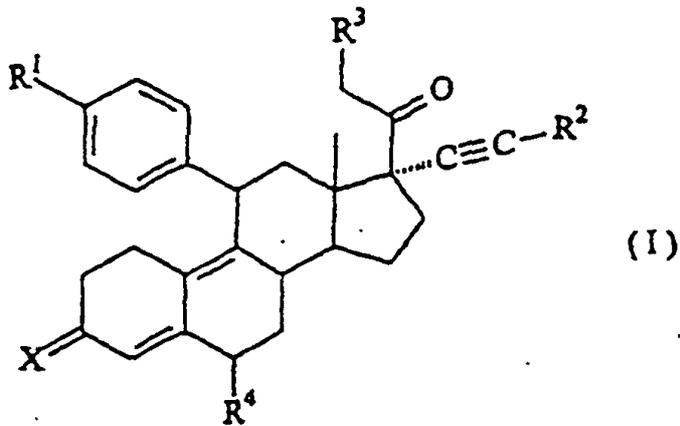
[0096] Die analoge Verbindung 11β -[4-Acetylphenyl]-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion (A-16) hatte ebenso antiprogestative Aktivität und war 0,15- bis 0,23fach so potent wie die Standardverbindung. Die viel niedrigere Potenz verglichen mit der des Standards und insbesondere die des Dimethylaminoanaloges hinsichtlich der hohen Bindeaffinität für den Progesteronrezeptor suggeriert, daß Verbindung A-16 agonistische Aktivität aufweist ebenso wie eine bescheidene antagonistische Aktivität.

[0097] Offensichtlich können vielfältige Modifikationen und Abwandlungen der vorliegenden Erfindung im Lichte der obigen Lehre gemacht werden. Es muß daher verstanden werden, daß innerhalb des Umfangs der

angehängten Ansprüche die Erfindung anders ausgeführt werden kann als spezifisch hierin beschrieben.

Patentansprüche

1. Eine Verbindung mit der Struktur I,



wobei

R^1 $(CH_3)_2N-$, CH_3NH- , NH_2- ist;

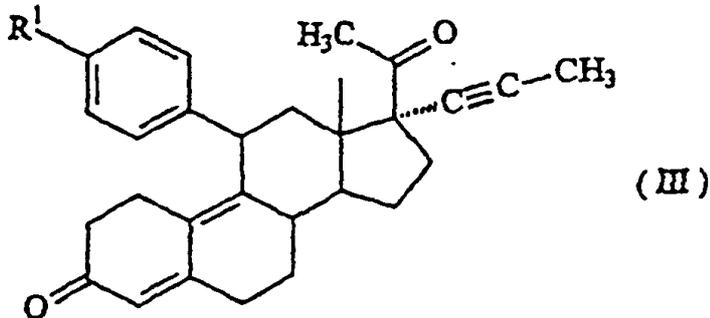
R^2 CH_3- , CF_3- , $HOCH_2-$ ist;

R^3 $H-$, CH_3- , CH_3O- , CH_3COO- ist;

R^4 $H-$, CH_3- , $F-$, $Cl-$ ist; und

X O , (H,H) , NOH , $NOCH_3$ ist, und pharmazeutisch akzeptable Salze davon.

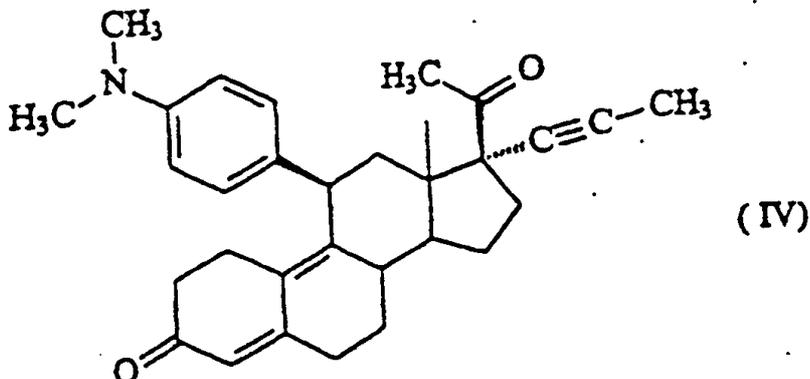
2. Die Verbindung nach Anspruch 1 der Formel III



wobei

R^1 $(CH_3)_2N-$, CH_3NH- , NH_2- ist.

3. Die Verbindung nach Anspruch 1 der Formel IV



4. Die Verbindung nach Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:

en-3,20-dion;
 21-Acetoxy-11 β -[4-(N-methylamino)phenyl]-6-methyl-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
 21-Acetoxy-11 β -[4-(N-methylamino)phenyl]-6-methyl-3-oximino-17 α -(1-propinyl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
 21-Acetoxy-11 β -[4-(N-methylamino)phenyl]-6-methyl-3-oximino-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion; und
 21-Acetoxy-11 β -[4-(N-methylamino)phenyl]-6-methyl-3-oximino-17 α -(3,3,3-trifluorpropin-1-yl)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion.

5. Verwendung einer therapeutisch effektiven Menge der Verbindung nach Anspruch 1 für die Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung der Progesteronaktivität.

6. Verwendung nach Anspruch 5, wobei das Medikament für die Behandlung von Endometriose oder Uterusfibroiden ist.

7. Verwendung nach Anspruch 5, wobei das Medikament für die zervikale Reifung zur Vorbereitung der Wehen und der Geburt des Nachwuchses ist.

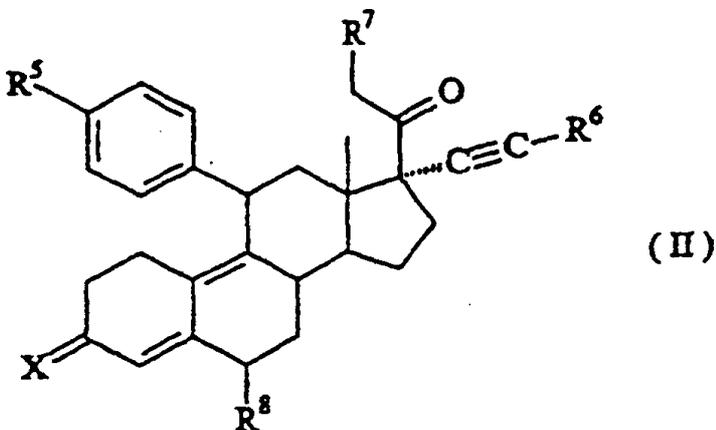
8. Verwendung nach Anspruch 5, wobei das Medikament für die Kontrolle oder Regulierung der Fruchtbarkeit ist.

9. Verwendung nach Anspruch 5, wobei das Medikament für die Behandlung von Krebstumoren ist.

10. Verwendung nach Anspruch 7, wobei das Medikament für eine Hormonersatztherapie ist.

11. Verwendung nach Anspruch 5, wobei das Medikament weiterhin eine oder mehrere pharmakologisch aktive Verbindungen umfaßt.

12. Eine Verbindung mit der Struktur II



, wobei

R⁵ H-, CH₃-, CH₃O-, CH₃COO- ist;

R⁶ CH₃-, CF₃-, HOCH₂- ist;

R⁷ H-, CH₃-, CH₃O-, CH₃COO- ist;

R⁸ H-, CH₃-, F-, Cl- ist; und

X O, (H,H), NOH, NOCH₃ ist, und pharmazeutisch akzeptable Salze davon. Chart I, Teil I
 Synthese von 17 α -Propinylverbindungen

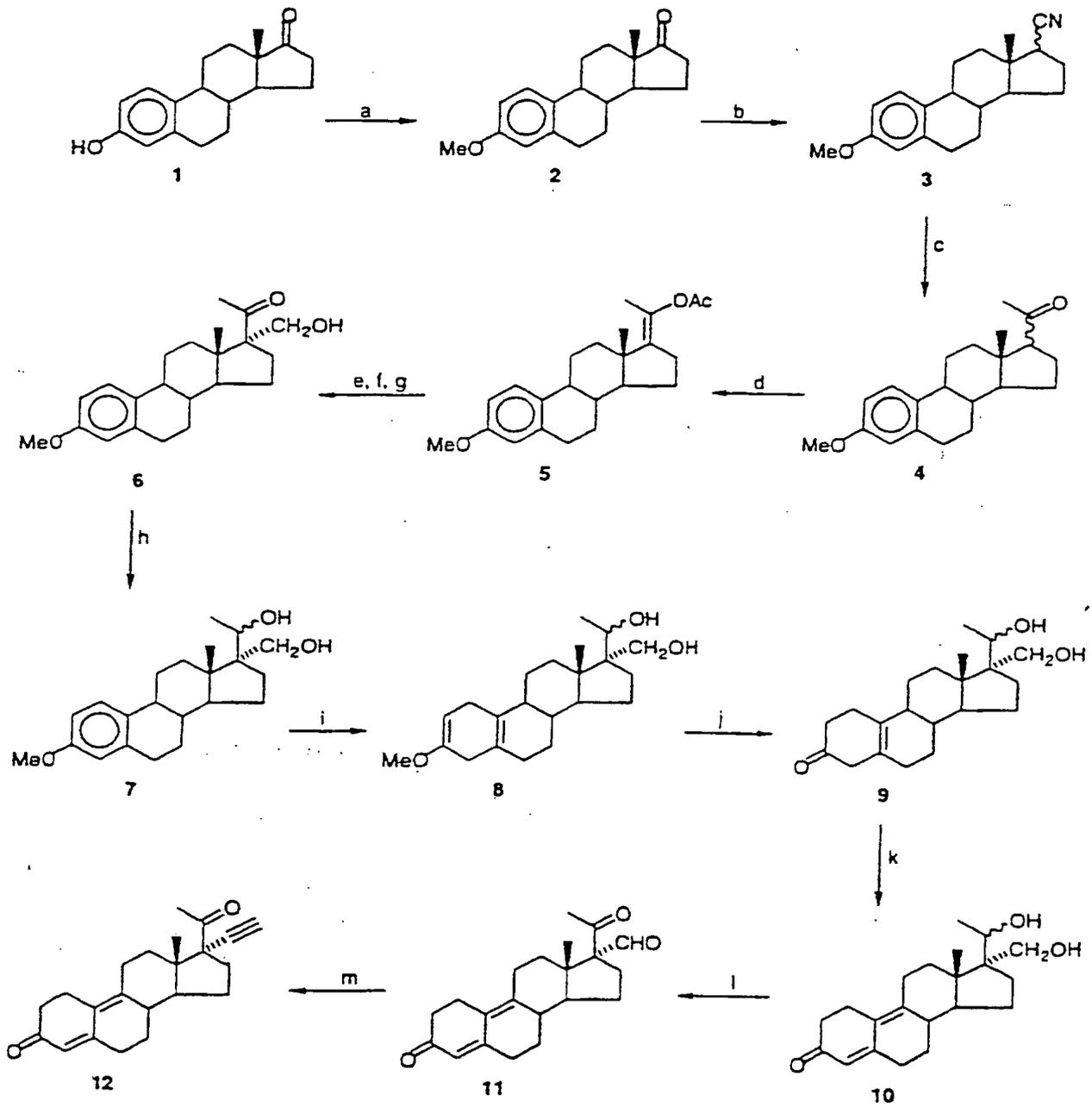
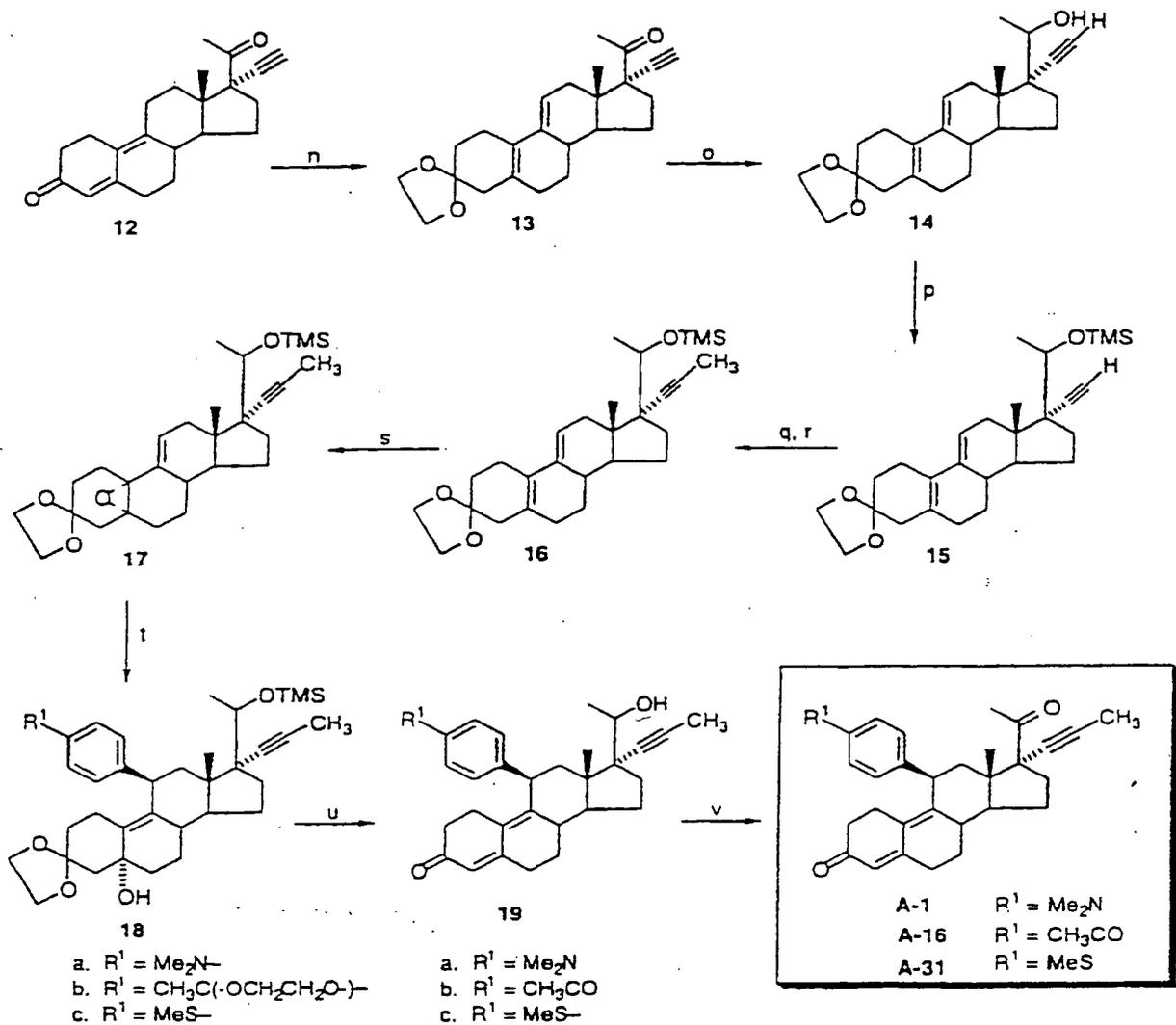


Chart I, Teil II
Synthese von 17 α -Propinylverbindungen



- a) $\text{MeI}, \text{K}_2\text{CO}_3, \text{MeOH}$
 b) $\text{TosMIC}, t\text{-BuOK}, t\text{-BuOH}, \text{DME}$
 c) $\text{MeMgBr}, \text{THF}, \text{Rückfluß}$
 d) $\text{Ac}_2\text{O}, p\text{-TsOH}, \text{Toluol}, \text{Rückfluß}$
 e) $\text{MeLi}, \text{Ether}, 0^\circ\text{C}$
 f) ZnCl_2 (geschmolzen), $\text{Ether}, 0^\circ\text{C}$
 g) $\text{Formaldehyd (Gas)}, \text{Ether}, 0^\circ\text{C}$
 h) $\text{LAH}, \text{THF}, 0^\circ\text{C}$
 i) $\text{Li}, \text{NH}_3(\text{fl.}), \text{THF}, t\text{-BuOH}, -78^\circ\text{C}$
 j) $(\text{COOH})_2, \text{THF}, \text{Dioxan}, \text{H}_2\text{O}$
 k) $\text{Pyridiniumtribromid}, \text{Pyridin} -78^\circ\text{C}$

- l) $\text{ClCOCOCI}, \text{DMSO}, \text{Et}_3\text{N}, \text{CH}_2\text{Cl}_2, -60^\circ\text{C}$
 m) $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{POCHN}_2, t\text{-BuOK}, \text{THF}, -78^\circ\text{C}$
 n) $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}, p\text{-TsOH}, \text{Benzol}, \text{Rückfluß}$
 o) $\text{NaBH}_4, \text{THF}, \text{EtOH}$
 p) $\text{TMSCl}, \text{Pyridin}, 0^\circ\text{C bis RT}$
 q) $(\text{CH}_3)_3\text{CNHSi}(\text{CH}_3)_3, n\text{-BuLi}$
 r) MeI
 s) $\text{Hexafluoracetone}, \text{H}_2\text{O}_2, \text{Na}_2\text{HPO}_4, 0^\circ\text{C}$
 t) $\text{R}^1\text{-C}_6\text{H}_4\text{MgBr}, \text{CuCl}, \text{THF}, 0^\circ\text{C}$
 u) $\text{TFA}, \text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{H}_2\text{O}, 0^\circ\text{C}$
 v) $\text{IBX}, \text{DMSO}, \text{RT}$

Es folgt kein Blatt Zeichnungen