

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
9. Juli 2009 (09.07.2009)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2009/083268 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07J 21/00 (2006.01) A61P 5/34 (2006.01)  
C07J 41/00 (2006.01) A61P 5/42 (2006.01)  
C07J 53/00 (2006.01) A61P 5/26 (2006.01)  
A61K 31/58 (2006.01)

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KLAR, Ulrich [DE/DE]; Isgrimsteig 8a, 13503 Berlin (DE). KUHNKE, Joachim [DE/DE]; Schulstrasse 16, 14482 Potsdam (DE). BOHLMANN, Rolf [DE/DE]; Kühler Weg 6a, 14055 Berlin (DE). HÜBNER, Jan [DE/DE]; Alice-und-Hella-Hirsch-Ring 14, 10317 Berlin (DE). RING, Sven [DE/DE]; Ziegenhainer Oberweg 3, 07749 Jena (DE). FRENZEL, Thomas [DE/DE]; Wingertstrasse 2c, 65719 Hofheim (DE). MENGES, Frederik [DE/DE]; Uzesring 53, 69198 Schriesheim (DE). BORDEN, Steffen [DE/DE]; Ackerstrasse 80, 13355 Berlin (DE). MUHN, Hans, Peter [DE/DE]; Markgrafenstrasse 61, 13465

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2008/011161

(22) Internationales Anmeldedatum:  
23. Dezember 2008 (23.12.2008)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

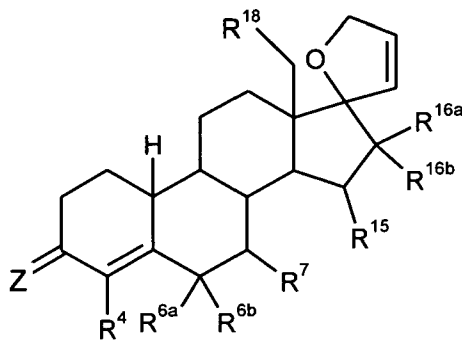
(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
10 2007 063 500.3  
29. Dezember 2007 (29.12.2007) DE

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: 17-(1'-PROPENYL)-17-3'-OXIDOESTRA-4-EN-3-ONE DERIVATIVE, USE THEREOF, AND MEDICAMENT CONTAINING SAID DERIVATIVE

(54) Bezeichnung: 17-(1'-PROPENYL)-17-3'-OXIDOESTRA-4-EN-3-ON-DERIVAT, DESSEN VERWENDUNG UND DAS DERIVAT ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL



(I)

(57) Abstract: The invention relates to 17-(1'-propenyl)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-one derivatives with general chemical formula (1) wherein the radicals Z, R<sup>4</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16a</sup>, R<sup>16b</sup> and R<sup>18</sup> have the designations given in claim 1, and to the solvates, hydrates, stereoisomers and salts thereof, including all stereoisomers of said compounds. The invention also relates to the use of said derivatives for producing a medicament for oral contraception and for the treatment of premenopausal, perimenopausal and postmenopausal troubles, and medicaments containing said derivatives, especially the application thereof in the cited cases. The derivatives according to the invention have a gestagen effect, and in preferred cases, also an anti-mineral corticoid and neutral to lightly androgenous effect.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft 17-(1'-Propenyl)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-on-Derivate mit der allgemeinen chemischen Formel (I), wobei die Reste Z, R<sup>4</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16a</sup>, R<sup>16b</sup> und R<sup>18</sup> die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren Solvate, Hydrate und Salze, einschließlich aller Stereoisomere dieser Verbindungen. Die Erfindung betrifft außerdem die Verwendung dieser Derivate zur Herstellung eines Arzneimittels zur oralen Kontrazeption und zur Behandlung von prä-, peri- und postmenopausalen Beschwerden sowie Arzneimittel, die derartige Derivate enthalten, insbesondere Anwendung in den vorgenannten Indikationsfällen. Die erfindungsgemäßen Derivate weisen eine gestagene und in bevorzugten Fällen zusätzlich eine antimineralcorticoide und neutrale bis leicht androgene Wirkung auf.



WO 2009/083268 A2



Berlin (DE). **PRELLE, Katja** [DE/DE]; Laurinsteig 31, 13465 Berlin (DE).

- (81) **Bestimmungsstaaten** (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart*): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) **Bestimmungsstaaten** (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

- *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts*

## **17-(1'-Propenyl)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-on-Derivat, dessen Verwendung und das Derivat enthaltende Arzneimittel**

### Beschreibung

5

Die Erfindung betrifft 17-(1'-Propenyl)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-on-Derivate mit gestagener Wirkung, deren Verwendung sowie die Derivate enthaltende Arzneimittel, beispielsweise zur Behandlung von prä-, peri- und postmenopausalen sowie von prämenstruellen Beschwerden.

10

Aus der Literatur sind Verbindungen mit gestagener, antimineralcorticoider, antiandrogener oder antiestrogener Wirkung auf Basis eines Steroidgerüsts bekannt, welche beispielsweise von 19-Nor-androst-4-en-3-on oder einem Derivat davon abgeleitet sind (die Nummerierung des Steroidgerüsts ist beispielsweise Fresenius/Görlitzer 3.Aufl. 1991 „Organisch-chemische Nomenklatur“ S. 60 ff. zu entnehmen).

15

So offenbart WO 2006/072467 A1 die als Gestagen wirkende Verbindung  $6\beta,7\beta$ -15 $\beta$ ,16 $\beta$ -Dimethylen-3-oxo-17-pregn-4-en-21,17 $\beta$ -carbolenon (Drospirenon), welche beispielsweise in einem oralen Kontrazeptivum sowie einem Präparat zur Behandlung postmenopausaler Beschwerden verwendet wurde. Aufgrund seiner vergleichsweise geringen Affinität zum Gestagenrezeptor und seiner vergleichsweise hohen Ovulationshemmdosis ist Drospirenon in dem Kontrazeptivum jedoch in der relativ hohen täglichen Dosis von 3 mg enthalten. Drospirenon zeichnet sich darüber hinaus auch dadurch aus, dass es zusätzlich zur gestagener Wirkung über aldosteronantagonistische (antimineralcorticoide) sowie antiandrogene Wirkung verfügt. Diese beiden Eigenschaften machen Drospirenon in seinem pharmakologischen Profil dem natürlichen Gestagen Progesteron sehr ähnlich, welches aber anders als Drospirenon nicht ausreichend oral bioverfügbar ist. Um die zu verabreichende Dosis zu senken, werden in WO 2006/072467 A1 weiter ein 18-Methyl-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolenon sowie diese enthaltende pharmazeutische Präparate vorgeschlagen, welche über eine höhere gestagene Potenz als Drospirenon verfügen.

20

25

30

Daneben offenbart beispielsweise US-A 3,705,179 Steroide, welche eine antiandrogene Aktivität aufweisen und sich zur Behandlung von Krankheiten eignen, die im Zusammenhang mit Androgenen stehen.

In EP 0 245 170 A1 sind ferner Steroidverbindungen offenbart, in denen in 17-Stellung ein ungesättigter Spiroether und in 11-Stellung ein aromatischer Rest enthalten sind. Die Wirkung dieser Verbindungen wird als progestomimetisch oder antiprogestomimetisch, androgen oder antiandrogen sowie antiglucocorticoid angegeben.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die über eine starke Bindung an den Gestagenrezeptor verfügen. Außerdem sollen die Verbindungen bevorzugt auch eine antimineralcorticoide Wirkung sowie eine im Hinblick auf den Androgenrezeptor neutrale bis leicht androgene Wirkung aufweisen. Ein weiteres wesentliches Ziel der vorliegenden Erfindung besteht auch darin, ein ausgewogenes Wirkungsprofil hinsichtlich der gestagenen Wirkung zur antimineralcorticoiden Wirkung dergestalt zu erreichen, dass das Verhältnis der gestagenen zur antimineralcorticoiden Wirkung geringer ist als bei Drospirenon.

Diese Aufgabe wird durch die erfindungsgemäßen 17-(1'-Propenyl)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-on-Derivate gemäß Anspruch 1, die Verwendung der erfindungsgemäßen Derivate gemäß Anspruch 18 sowie ein mindestens ein erfindungsgemäßes Derivat enthaltendes Arzneimittel gemäß Anspruch 20, insbesondere zur oralen Kontrazeption und zur Behandlung von prä-, peri- und postmenopausalen Beschwerden, gelöst. Vorteilhafte Ausführungsformen der Erfindung sind in den Unteransprüchen angegeben.

Die Nummerierung des C-Gerüsts der erfindungsgemäßen Derivate mit den allgemeinen chemischen Formel I folgt in üblicher Weise der Nummerierung eines Steroidgerüsts, beispielsweise beschrieben in Fresenius, a.a.O. Die Nummerierung der in den Ansprüchen angegebenen Reste entspricht in analoger Weise ihrer Bindungsposition am C-Gerüst der Derivate, soweit dies  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  und  $R^{18}$  betrifft. So bindet beispielsweise der Rest  $R^4$  an die  $C^4$ -Position des erfindungsgemäßen Derivats.

Hinsichtlich der zu Z definierten Gruppen binden die Gruppen  $NOR'$  und  $NNHSO_2R'$  jeweils mit einer Doppelbindung über N an das C-Gerüst des Derivats gemäß  $=NOR'$  bzw.  $=NNH-SO_2R'$ .  $OR'$  in  $NOR'$  und  $NHSO_2R'$  in  $NNHSO_2R'$  können syn- oder antiständig stehen.

Unter Alkyl in  $R^1$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^7$ ,  $R^{16a}$ ,  $R^{16b}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21a}$ ,  $R^{21b}$  und  $R^{22}$  sowie in anderen Fällen sind gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppen mit der angegebenen Anzahl an Kohlenstoffatomen oder gegebenenfalls 1-10 Kohlenstoffatomen zu verstehen, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Hexyl, Heptyl, Decyl. Unter Alkyl in  $R^{18}$  ist insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl oder Isopropyl und unter  $R^{22}$  Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Hexyl, zu verstehen. Die Alkylgruppen  $R^1$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^7$ ,  $R^{16a}$ ,  $R^{16b}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21a}$ ,  $R^{21b}$  und  $R^{22}$  können ferner perfluoriert oder durch 1-5 Halogenatome, Hydroxygruppen,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxygruppen,  $C_6$ - $C_{12}$ -Arylgruppen (die wiederum durch 1-3 Halogenatome substituiert sein können) substituiert sein. Insbesondere kann Alkyl daher auch für Hydroxymethylen ( $HO-CH_2$ ), Hydroxyethylen ( $HO-C_2H_4$ ), Hydroxypropylen ( $HO-C_3H_6$ ) und Hydroxybutylen ( $HO-C_4H_8$ ) sowie deren Isomere stehen.

Unter Alkenyl in  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$  und  $R^7$  sind gerad- oder verzweigt-kettige Alkenylgruppen mit 2-10 Kohlenstoffatomen zu verstehen, wie beispielsweise Vinyl, Propenyl, Butenyl, Pentenyl, Isobutenyl, Isopentenyl.

Unter Alkynyl in  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$  und  $R^7$  sind gerad- oder verzweigt-kettige Alkynylgruppen mit 2-10 Kohlenstoffatomen zu verstehen, wie beispielsweise Ethinyl, Propinyl, Butinyl, Pentinyl, Isobutinyl, Isopentinyl.

Die Alkenyl- und Alkynylgruppen  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$  und  $R^7$  können durch 1-5 Halogenatome, Hydroxygruppen,  $C_1$ - $C_3$ -Alkoxygruppen,  $C_6$ - $C_{12}$ -Arylgruppen (die wiederum durch 1-3 Halogenatome substituiert sein können) substituiert sein.

Unter Cycloalkyl in  $R^7$  sind Cycloalkylgruppen mit 3-6 Kohlenstoffatomen zu verstehen, beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl. Die Cycloalkylgruppen  $R^7$  können durch Halogen, OH, O-Alkyl,  $CO_2H$ ,  $CO_2$ -Alkyl,  $NH_2$ ,  $NO_2$ ,  $N_3$ , CN,  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_{10}$ -Acyl,  $C_1$ - $C_{10}$ -Acyloxy-Gruppen substituiert sein.

Unter Aryl in  $R^1$  und in anderen Fällen sind substituierte und unsubstituierte carbocyclische oder heterocyclische Reste mit einem oder mehreren Heteroatomen zu verstehen, wie zum Beispiel Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrazolyl, Pyrimidinyl, Oxazolyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Chinolyl, Thiazolyl, die einfach oder mehrfach mit Halogen, OH,

O-Alkyl, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-Alkyl, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Acyloxy-Gruppen, substituiert sein können. Soweit ansonsten Aryl als Substituent an Alkyl, Alkenyl oder Alkinyl erwähnt wird, handelt es sich insbesondere um Arylgruppen mit 6-12 Ringkohlenstoffatomen.

5

Unter Aralkyl in R' sind Aralkylgruppen zu verstehen, die im Ring bis zu 14 Kohlenstoffatome, bevorzugt 6 bis 10 C-Atome, und in der Alkylkette 1 bis 8, bevorzugt 1 bis 4, Kohlenstoffatome enthalten können. Als Aralkylreste kommen beispielsweise Benzyl, Phenylethyl, Naphthylmethyl, Naphthylethyl, Furylmethyl, Thienylethyl, Pyridylpropyl in Betracht.

10

Die Ringe können einfach oder mehrfach durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-Alkyl, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Acyloxy-Gruppen substituiert sein.

Soweit Alkoxy (O-Alkyl) erwähnt wird, handelt es sich um Alkoxygruppen mit 1-4 Kohlenstoffatomen. Alkoxy kann insbesondere Methoxy, Ethoxy und Propoxy sein.

15

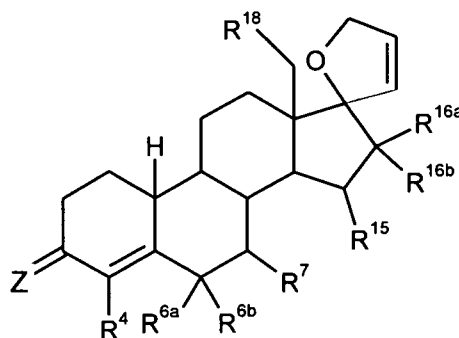
Soweit Acyl (CO-Alkyl) erwähnt wird, handelt es sich um Acylgruppen mit 1-20 Kohlenstoffatomen. Acyl kann insbesondere Formyl, Acetyl, Propionyl und Butyryl sein.

20

Soweit Acyloxy (O-CO-Alkyl) erwähnt wird, handelt es sich um Acyloxygruppen mit 1-20 Kohlenstoffatomen. Acyloxy kann insbesondere Formyloxy, Acetyloxy, Propionyloxy und Butyryloxy sein.

Halogen bedeutet Fluor, Chlor oder Brom. Unter diesen ist Chlor bevorzugt.

25 Die vorliegende Erfindung betrifft 17-(1'-Propenyl)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-on-Derivate mit der allgemeinen chemischen Formel I:



I

worin

5 Z ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend Sauerstoff, zwei Wasserstoffatome, NOR' und NNHSO<sub>2</sub>R', wobei R' Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl oder C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl ist,

R<sup>4</sup> ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff und Halogen,

ferner entweder:

10 R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup> jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl und C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkynyl oder gemeinsam Methylen oder 1,2-Ethandiyl bilden und

R<sup>7</sup> ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl und C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkynyl,

15

oder:

R<sup>6a</sup>, R<sup>7</sup> gemeinsam Sauerstoff oder eine Methylengruppe bilden oder unter Bildung einer Doppelbindung zwischen C<sup>6</sup> und C<sup>7</sup> entfallen und

20 R<sup>6b</sup> ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl und C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkynyl,

ferner entweder:

R<sup>15</sup> Wasserstoff ist und

25 R<sup>16a</sup>, R<sup>16b</sup> gemeinsam Methylen oder 1,2-Ethandiyl bilden oder jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff und C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl,

oder:

30 R<sup>15</sup>, R<sup>16a</sup> gemeinsam Sauerstoff bilden oder unter Bildung einer Doppelbindung zwischen C<sup>15</sup> und C<sup>16</sup> entfallen und

R<sup>16b</sup> ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff und C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl und

R<sup>18</sup> ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff und C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl.

Ferner betrifft die Erfindung auch die Solvate, Hydrate, und Salze der erfindungsgemäßen Derivate, einschließlich aller Stereoisomere dieser Derivate.

- 5 Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist Z ausgewählt aus der Gruppe, umfassend Sauerstoff, NOR' und NNHSO<sub>2</sub>R'.

Gemäß einer weiter bevorzugten Ausführungsform der Erfindung steht Z für Sauerstoff.

- 10 Gemäß einer weiter bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist R<sup>4</sup> ausgewählt aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff und Chlor.

Gemäß einer weiter bevorzugten Ausführungsform der Erfindung bilden R<sup>6a</sup> und R<sup>6b</sup> gemeinsam 1,2-Ethandiyl oder sind jeweils Wasserstoff.

15

Gemäß einer weiter bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist R<sup>7</sup> ausgewählt aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff, Methyl, Ethyl und Vinyl.

- 20 Gemäß einer weiter bevorzugten Ausführungsform der Erfindung bilden R<sup>6a</sup> und R<sup>7</sup> gemeinsam eine Methylengruppe.

Gemäß einer weiter bevorzugten Ausführungsform der Erfindung entfallen R<sup>6a</sup> und R<sup>7</sup> unter Bildung einer Doppelbindung zwischen C<sup>6</sup> und C<sup>7</sup>.

- 25 Gemäß einer weiter bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist R<sup>15</sup> Wasserstoff.

Gemäß einer weiter bevorzugten Ausführungsform der Erfindung bilden R<sup>15</sup> und R<sup>16a</sup> gemeinsam Sauerstoffatom oder entfallen unter Bildung einer Doppelbindung zwischen C<sup>15</sup> und C<sup>16</sup>.

30

Gemäß einer weiter bevorzugten Ausführungsform der Erfindung sind R<sup>16a</sup> Wasserstoff und R<sup>16b</sup> Methyl.

Gemäß einer weiter bevorzugten Ausführungsform der Erfindung sind  $R^{16a}$  und  $R^{16b}$  Wasserstoff.

5 Gemäß einer weiter bevorzugten Ausführungsform der Erfindung bilden  $R^{16a}$  und  $R^{16b}$  gemeinsam Methylen.

Gemäß einer weiter bevorzugten Ausführungsform der Erfindung bilden  $R^{16a}$  und  $R^{16b}$  gemeinsam 1,2-Ethandiyl.

10 Gemäß einer weiter bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist  $R^{18}$  ausgewählt aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff und Methyl.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen mit der allgemeinen chemischen Formel I, worin

15 Z Sauerstoff oder NOR' ist, wobei R' Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Aryl oder C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>-Aralkyl ist,  
 $R^4$  Wasserstoff oder Halogen ist,

ferner entweder:

20  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$  jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, oder gemeinsam Methylen oder 1,2-Ethandiyl bilden und  
 $R^7$  Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl ist,

25

oder:

$R^{6a}$ ,  $R^7$  gemeinsam eine Methylengruppe bilden oder unter Bildung einer Doppelbindung zwischen C<sup>6</sup> und C<sup>7</sup> entfallen und

$R^{6b}$  Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl ist

30

ferner entweder:

$R^{15}$  Wasserstoff ist und

$R^{16a}$ ,  $R^{16b}$  gemeinsam Methylen oder 1,2-Ethandiyl bilden oder jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff und  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, oder

5 oder:

$R^{15}$ ,  $R^{16a}$   
 $R^{16b}$  unter Bildung einer Doppelbindung zwischen  $C^{15}$  und  $C^{16}$  entfallen und ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff und  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, und

10  $R^{18}$  Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_2$ -Alkyl ist,

wobei auch in diesem Falle die Solvate, Hydrate und Salze der erfindungsgemäße Derivate, einschließlich aller Stereoisomere dieser Derivate einbezogen sind.

15 Weiter besonders bevorzugt sind Verbindungen mit der allgemeinen chemischen Formel I, worin

Z Sauerstoff oder NOR' ist, wobei R' Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl ist,  
 $R^4$  Wasserstoff, Chlor oder Brom ist,

20

ferner entweder:

$R^{6a}$ ,  $R^{6b}$  jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff,  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl und  $C_2$ - $C_4$ -Alkenyl, oder gemeinsam Methylen oder 1,2-Ethandiyl bilden und

25  $R^7$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_3$ - $C_4$ -Cycloalkyl oder  $C_2$ - $C_4$ -Alkenyl ist,

oder:

$R^{6a}$ ,  $R^7$  gemeinsam eine Methylengruppe bilden oder unter Bildung einer Doppelbindung zwischen  $C^6$  und  $C^7$  entfallen und

30  $R^{6b}$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl oder  $C_2$ - $C_4$ -Alkenyl ist und

ferner entweder:

$R^{15}$  Wasserstoff ist und

$R^{16a}$ ,  $R^{16b}$  Wasserstoff sind oder gemeinsam Methylen oder 1,2-Ethandiyl bilden

oder:

R<sup>15</sup>, R<sup>16a</sup> unter Bildung einer Doppelbindung zwischen C<sup>15</sup> und C<sup>16</sup> entfallen und  
R<sup>16b</sup> Wasserstoff ist und

5

R<sup>18</sup> Wasserstoff oder Methyl ist,

wobei auch in diesem Falle die Solvate, Hydrate und Salze der erfindungsgemäße Derivate, einschließlich aller Stereoisomere dieser Derivate einbezogen sind.

10

Hiermit werden ausdrücklich alle möglichen Stereoisomere sowie Isomerengemische, einschließlich Racemate, der Verbindungen mit der allgemeinen chemischen Formel I ausdrücklich mit einbezogen. Jeder der genannten Substituenten am Steroid-Grundgerüst kann sowohl in einer  $\alpha$ - als auch in einer  $\beta$ -Stellung vorliegen. Außerdem können auch die Substituenten am Steroid-Grundgerüst, die eine Doppelbindung enthalten und in denen die Doppelbindung an jedem Kohlenstoffatom mindestens einen Substituenten, der nicht Wasserstoff ist, trägt, sowohl E- als auch Z-konfiguriert vorliegen. An zwei benachbarte Kohlenstoffatome des Gerüsts gebundene Gruppen, beispielsweise ein Sauerstoffatom, Methylen oder 1,2-Ethandiyl werden entweder in  $\alpha,\alpha$ -Stellung oder in  $\beta,\beta$ -Stellung gebunden.

20

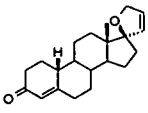
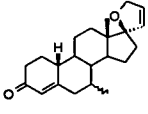
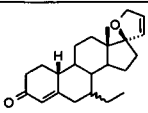
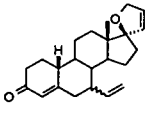
Ausdrücklich mit einbezogen sind auch erfindungsgemäße Derivate in Form von Solvaten, insbesondere von Hydraten, wobei die erfindungsgemäßen Verbindungen demgemäß polare Lösungsmittel, insbesondere von Wasser, als Strukturelement des Kristallgitters der erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten. Das polare Lösungsmittel, insbesondere Wasser, kann in einem stöchiometrischen oder auch unstöchiometrischen Verhältnis vorliegen. Bei stöchiometrischen Solvaten, Hydraten spricht man auch von Hemi-, (Semi-), Mono-, Sesqui-, Di-, Tri-, Tetra-, Penta-, usw. Solvaten oder Hydraten.

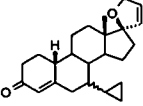
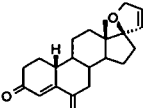
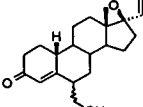
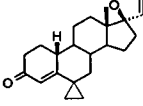
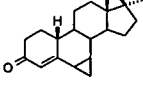
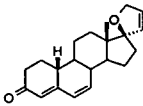
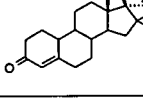
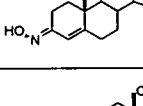
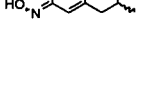
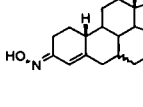
25

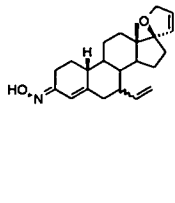
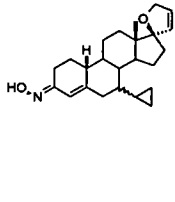
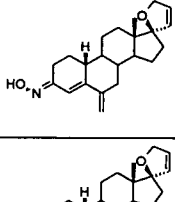
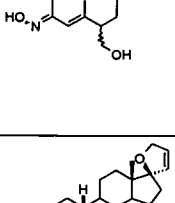
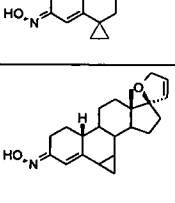
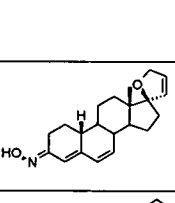
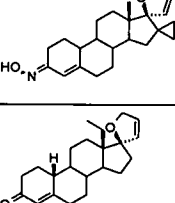
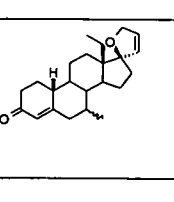

30 Ist eine saure Funktion enthalten, sind als Salze die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Basen geeignet, wie beispielsweise die gut löslichen Alkali- und Erdalkalisalze, sowie die Salze von N-Methyl-glukamin, D-Methyl-glukamin, Ethyl-glukamin, Lysin, 1,6-Hexadiamin, Ethanolamin, Glukosamin, Sarkosin, Serinol, Trihydroxy-methyl-aminomethan, Aminopropandiol, SovaK-Base, 1-Amino-2,3,4-butantriol.

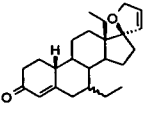
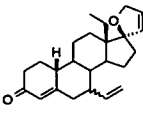
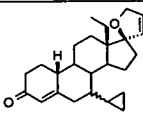
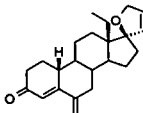
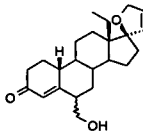
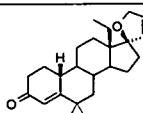
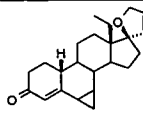
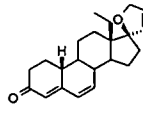
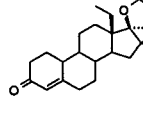
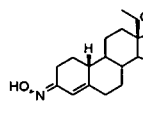
Ist eine basische Funktion enthalten, sind die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Säuren geeignet, wie von Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Citronensäure, Weinsäure u.a.

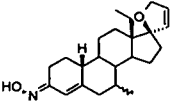
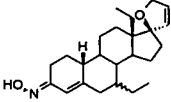
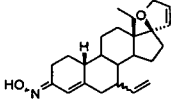
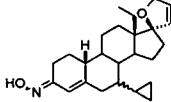
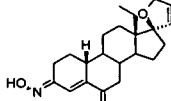
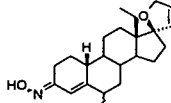
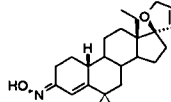
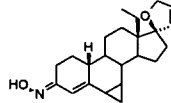
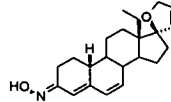
- 5 Es wurde gefunden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen bzw. Derivate eine gute gestagene Wirkung aufweisen. Außerdem interagieren einige interessante erfindungsgemäße Verbindungen mit dem Mineralcorticoidrezeptor und sind in der Lage, eine antagonistische Wirkung zu vermitteln. Ferner weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen im Hinblick auf den Androgenrezeptor eine neutrale bis leicht androgene Wirkung auf. Eine
- 10 weitere Eigenschaft der überwiegenden Anzahl der Verbindungen besteht darin, dass die Bindungen dieser Verbindungen an den Progesteronrezeptor und an den Mineralcorticoidrezeptor relativ zueinander ausgewogen sind, und zwar dergestalt, dass bei ihnen das Verhältnis der Bindungsfähigkeit zum Progesteronrezeptor zur Bindungsfähigkeit zum Mineralcorticoidrezeptor geringer ist als bei Drospirenon. Somit ist die antimineralcorticoide
- 15 Wirkung dieser Verbindungen bei gegebener gestagener Wirkung geringer als bei Drospirenon. Wird die Dosierung einer gegebenen erfindungsgemäßen Verbindung aufgrund von deren gestagener Wirkung festgelegt, so ist die antimineralcorticoide Wirkung dieser Verbindung bei dieser Dosierung somit geringer als bei Drospirenon.
- 20 Die nachstehend genannten Verbindungen sind insbesondere bevorzugt (zusätzlich ist eine Verweisung auf die weiter unten beschriebenen Synthesebeispiele aufgenommen):

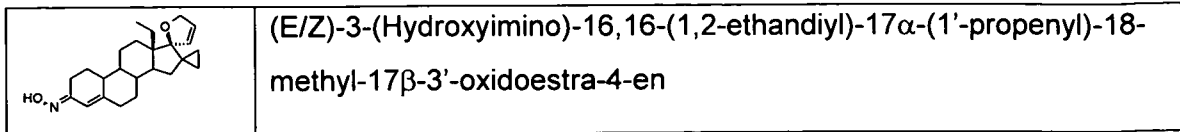
	17α-(1'-Propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on (Beispiel 1)
	7α-Methyl-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on (Beispiel 3) 7β-Methyl-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on
	7α-Ethyl-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on (Beispiel 4) 7β-Ethyl-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on (Beispiel 4)
	7α-Vinyl-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on (Beispiel 5) 7β-Vinyl-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on

	7 $\alpha$ -Cyclopropyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on (Beispiel 15) 7 $\beta$ -Cyclopropyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on
	6-Methylen-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on
	6 $\alpha$ -Hydroxymethylen-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on 6 $\beta$ -Hydroxymethylen-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on
	6,6-(1,2-Ethandiyl)-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on (Beispiel 16)
	6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -Methylen-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on (Beispiel 14B) 6 $\beta$ ,7 $\beta$ -Methylen-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on (Beispiel 14A)
	17 $\alpha$ -(1'-Propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4,6-dien-3-on (Beispiel 2)
	16,16-(1,2-Ethandiyl)-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on (Beispiel 6)
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 $\alpha$ -methyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 $\beta$ -methyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 $\alpha$ -ethyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 $\beta$ -ethyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en

	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 $\alpha$ -vinyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 $\beta$ -vinyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 $\alpha$ -cyclopropyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 $\beta$ -cyclopropyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6-methylen-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6 $\alpha$ -Hydroxymethylen-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6 $\beta$ -Hydroxymethylen-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6,6-(1,2-ethandiyl)-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -methylen-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -methylen-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4,6-dien
	17 $\alpha$ -(1'-Propenyl)-18-methyl-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on (Beispiel 7)
	7 $\alpha$ ,18-Dimethyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on (Beispiel 9) 7 $\beta$ ,18-Dimethyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on

	7α-Ethyl-18-methyl-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on (Beispiel 10) 7β-Ethyl-18-methyl-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on
	7α-Vinyl-18-methyl-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on (Beispiel 11) 7β-Vinyl-18-methyl-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on
	7α-Cyclopropyl-18-methyl-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on (Beispiel 12) 7β-Cyclopropyl-18-methyl-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on
	6-Methylen-17α-(1'-propenyl)-18-methyl-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on
	6α-Hydroxymethylen-17α-(1'-propenyl)-18-methyl-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on 6β-Hydroxymethylen-17α-(1'-propenyl)-18-methyl-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on (Beispiel 13)
	6,6-(1,2-Ethandiyl)-17α-(1'-propenyl)-18-methyl-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on
	6α,7α-Methylen-17α-(1'-propenyl)-18-methyl-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on 6β,7β-Methylen-17α-(1'-propenyl)-18-methyl-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on
	17α-(1'-Propenyl)-18-methyl-17β-3'-oxidoestra-4,6-dien-3-on (Beispiel 8)
	16,16-(1,2-Ethandiyl)-17α-(1'-propenyl)-18-methyl-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-18-methyl-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en

	<p>(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7<math>\alpha</math>,18-dimethyl-17<math>\alpha</math>-(1'-propenyl)-18-methyl-17<math>\beta</math>-3'-oxidoestra-4-en                      (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7<math>\beta</math>,18-dimethyl-17<math>\alpha</math>-(1'-propenyl)-17<math>\beta</math>-3'-oxidoestra-4-en</p>
	<p>(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7<math>\alpha</math>-ethyl-17<math>\alpha</math>-(1'-propenyl)-18-methyl-17<math>\beta</math>-3'-oxidoestra-4-en                      (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7<math>\beta</math>-ethyl-17<math>\alpha</math>-(1'-propenyl)-18-methyl-17<math>\beta</math>-3'-oxidoestra-4-en</p>
	<p>(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7<math>\alpha</math>-vinyl-18-methyl-17<math>\alpha</math>-(1'-propenyl)-18-methyl-17<math>\beta</math>-3'-oxidoestra-4-en                      (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7<math>\beta</math>-vinyl-18-methyl-17<math>\alpha</math>-(1'-propenyl)-17<math>\beta</math>-3'-oxidoestra-4-en</p>
	<p>(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7<math>\alpha</math>-cyclopropyl-18-methyl-17<math>\alpha</math>-(1'-propenyl)-18-methyl-17<math>\beta</math>-3'-oxidoestra-4-en                      (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7<math>\beta</math>-cyclopropyl-17<math>\alpha</math>-(1'-propenyl)-18-methyl-17<math>\beta</math>-3'-oxidoestra-4-en</p>
	<p>(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6-methylen-17<math>\alpha</math>-(1'-propenyl)-18-methyl-17<math>\beta</math>-3'-oxidoestra-4-en</p>
	<p>(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6<math>\alpha</math>-Hydroxymethylen-17<math>\alpha</math>-(1'-propenyl)-18-methyl-17<math>\beta</math>-3'-oxidoestra-4-en                      (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6<math>\beta</math>-Hydroxymethylen-17<math>\alpha</math>-(1'-propenyl)-18-methyl-17<math>\beta</math>-3'-oxidoestra-4-en</p>
	<p>(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6,6-(1,2-ethandiyl)-17<math>\alpha</math>-(1'-propenyl)-18-methyl-17<math>\beta</math>-3'-oxidoestra-4-en</p>
	<p>(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6<math>\alpha</math>,7<math>\alpha</math>-methylen-17<math>\alpha</math>-(1'-propenyl)-18-methyl-17<math>\beta</math>-3'-oxidoestra-4-en                      (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6<math>\beta</math>,7<math>\beta</math>-methylen-17<math>\alpha</math>-(1'-propenyl)-18-methyl-17<math>\beta</math>-3'-oxidoestra-4-en</p>
	<p>(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-18-methyl-17<math>\alpha</math>-(1'-propenyl)-17<math>\beta</math>-3'-oxidoestra-4,6-dien</p>



Aufgrund ihrer gestagenen Wirksamkeit können die neuen Verbindungen mit der allgemeinen chemischen Formel I allein oder in Kombination mit Estrogen in Arzneimitteln zur Kontrazeption verwendet werden.

5

Die erfindungsgemäßen Derivate eignen sich daher insbesondere zur Herstellung eines Arzneimittels zur oralen Kontrazeption und zur Behandlung von prä-, peri- und postmenopausalen Beschwerden, einschließlich der Verwendung in Präparaten für die Hormon-Substitutionstherapie (HRT).

10

Wegen ihres günstigen Wirkungsprofils sind die erfindungsgemäßen Derivate außerdem besonders gut geeignet zur Behandlung prämenstrueller Beschwerden, wie Kopfschmerzen, depressiver Verstimmungen, Wasserretention und Mastodynie.

15

Besonders bevorzugt ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Derivate zur Herstellung eines Arzneimittels mit gestagener, bevorzugt auch antimineralcorticoider und neutraler bis leicht androgener Wirkung.

20

Eine Behandlung mit den erfindungsgemäßen Derivaten findet bevorzugt am Menschen statt, kann aber auch an verwandten Säugetierspezies, wie beispielsweise an Hund und Katze, durchgeführt werden.

25

Zur Verwendung der erfindungsgemäßen Derivate als Arzneimittel werden diese mit mindestens einem geeigneten pharmazeutisch unbedenklichen Zusatzstoff, beispielsweise Trägerstoff, kombiniert. Der Zusatzstoff ist beispielsweise für die parenterale, vorzugsweise orale, Applikation geeignet. Es handelt sich dabei um pharmazeutisch geeignete organische oder anorganische inerte Zusatzmaterialien, wie zum Beispiel, Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole usw. Die Arzneimittel können in fester Form, zum Beispiel als Tabletten, Dragees, Suppositorien, Kapseln oder in flüssiger Form, zum Beispiel als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, vorliegen. Gegebenenfalls enthalten sie darüber hinaus Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel oder Emulgatoren, Salze zur Ver-

30

änderung des osmotischen Druckes oder Puffer. Für die parenterale Applikation sind insbesondere ölige Lösungen, wie zum Beispiel Lösungen in Sesamöl, Rizinusöl und Baumwollsamensamenöl, geeignet. Zur Erhöhung der Löslichkeit können Lösungsvermittler, wie zum Beispiel Benzylbenzoat oder Benzylalkohol, zugesetzt werden. Es ist auch möglich, die

5 erfindungsgemäßen Derivate in ein transdermales System einzuarbeiten und sie damit transdermal zu applizieren. Für die orale Applikation kommen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suspensionen oder Lösungen in Frage.

Als Applikationswege kommen weiterhin beispielsweise eine intravaginale oder intrauterine Gabe in Frage. Diese kann durch physiologisch verträgliche Lösungen, wie z.B. einer wässrigen oder öligen Lösung mit oder ohne geeigneten Löslichkeitsvermittler, Dispersionsmittel oder Emulgatoren erfolgen. Als geeignete Öle kommen beispielsweise Erdnussöl, Baumwollsamensamenöl, Rizinusöl oder Sesamöl in Frage. Die Auswahl ist damit keineswegs darauf beschränkt.

15 Für die intravaginale oder intrauterine Gabe können spezielle Systeme wie ein intravaginales System (z.B. Vaginalring, VRS) oder ein intrauterines System (IUS) verwendet werden, die eine aktive Substanz der vorliegenden Erfindung aus einem Reservoir auch über eine längere Zeit (z. B. 1, 2, 3, 4 oder 5 Jahre) freisetzen.

Als Beispiel für ein intrauterines System sei stellvertretenderweise MIRENA<sup>®</sup> angeführt.

20 Hierbei handelt es sich um ein T-förmiges, Levonorgestrel freisetzendes intrauterines System der BAYER SCHERING PHARMA AG.

Weiterhin kann eine Applikation über ein implantiertes Depotssystem aus einem inerten Trägermaterial wie z.B. einem biologisch abbaubaren Polymer oder einem synthetischen Silikon-Polymer erfolgen. Diese Depotssysteme setzen den Wirkstoff kontrolliert über einen längeren Zeitraum frei (z.B. 3 Monate bis 3 Jahre) und werden subkutan implantiert.

25

Die Dosierung der erfindungsgemäßen Derivate in Kontrazeptionspräparaten soll 0,01 bis 10 mg pro Tag betragen. Die Tagesdosis bei der Behandlung prämenstrueller Beschwerden liegt bei etwa 0,1 bis 20 mg. Die erfindungsgemäßen gestagenen Derivate werden in

30 Kontrazeptionspräparaten sowie in den Arzneimitteln zur Behandlung prämenstrueller Beschwerden vorzugsweise oral appliziert. Die tägliche Dosis wird vorzugsweise einmalig verabreicht. Die vorstehend genannten Dosierungen beziehen sich auf orale Verabreichungsformen.

Bei Verwendung einer Depotformulierung wird die entsprechende, zu den vorstehend genannten oralen Dosierungen äquivalente Dosierung kontinuierlich pro Tag aus den längerfristig eingesetzten oben beschriebenen Depotssystemen freigesetzt.

5 Aus einer Depotformulierung, zum Beispiel aus einem IUS, wird täglich eine Menge von 0,005 bis 10 mg einer Verbindung der allgemeinen Formel **1** freigesetzt.

Die gestagenen und estrogenen Wirkstoffkomponenten werden in Kontrazeptionspräparaten vorzugsweise zusammen oral appliziert. Die tägliche Dosis wird vorzugsweise einmalig verabreicht.

10

Als Estrogene kommen synthetische Estrogene, vorzugsweise Ethinylestradiol, aber auch Mestranol, sowie natürliche Estrogene, einschließlich Phytoestrogene, in Betracht.

15 Das Estrogen wird in einer täglichen Menge verabreicht, die der pharmakologischen Wirkung von 0,01 bis 0,04 mg Ethinylestradiol entspricht. Diese Menge bezieht sich auf eine orale Verabreichungsform. Wird ein anderer Verabreichungsweg gewählt ist eine entsprechende, zur vorstehend genannten oralen Dosierung äquivalente Dosierungsmenge zu verwenden.

20 Als Estrogene in den Arzneimitteln zur Behandlung von prä-, peri- und postmenopausalen Beschwerden sowie für die Hormon-Substitutionstherapie kommen in erster Linie natürliche Estrogene zur Anwendung, vor allem das Estradiol, aber auch die Ester von Estradiol, beispielsweise Estradiolvalerat, oder auch konjugierte Estrogene (CEEs = Conjugated Equine Estrogens).

25

Die gestagene, antimineralcorticoide und androgene bzw. antiandrogene Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde mit den folgenden Methoden untersucht:

1. Progesteronrezeptor-Bindungstest:

30

Unter Verwendung von Cytosol aus Progesteronrezeptor-exprimierenden Insektenzellen (Hi5) wurde die kompetitive Bindefähigkeit an den Progesteronrezeptor ermittelt über die Fähigkeit, <sup>3</sup>H-Progesteron als Bezugssubstanz vom Rezeptor zu verdrängen. Verfügt eine Verbindung über eine Progesteron entsprechende Affinität, entspricht das dem Kompeti-

tionsfaktor (KF) von 1. KF-Werte größer als 1 zeichnen sich durch eine geringere, KF-Werte kleiner als 1 durch eine höhere Affinität zum Progesteronrezeptor aus.

2. Mineralocorticoidrezeptor-Bindungstest:

5

Der Test erfolgte analog zu 1., mit folgenden Modifikationen: Zum Einsatz kam Cytosol aus Mineralocorticoidrezeptor-exprimierenden Insektenzellen (Hi5), die Bezugssubstanz war <sup>3</sup>H-Aldosteron.

10 3. Androgenrezeptor-Bindungstest:

Der Test erfolgte analog zu 1., mit folgenden Modifikationen: Zum Einsatz kam Cytosol aus Androgenrezeptor-exprimierenden Insektenzellen (Hi5), die Bezugssubstanz war <sup>3</sup>H-Testosteron.

15

Die Ergebnisse der Bindungstests sowie das Verhältnis der Kompetitionsfaktoren KF(PR) und KR(MR) sind in Tabelle 1 wiedergegeben, wobei zum Vergleich Rezeptorbindungswerte auch von Drospirenon als Bezugssubstanz A angegeben sind.

20 4. Bestimmung der gestagenen Wirkung mithilfe von Transaktivierungstests:

Zur Kultivierung der für den Assay verwendeten Zellen wurde als Kultivierungsmedium DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium: 4500 mg/ml Glukose; PAA, #E15-009) mit 10% FCS (Biochrom, S0115, Charge #615B), 4 mM L-Glutamin, 1 % Penicillin/Streptomycin, 1 mg/ml G418 und 0,5 µg/ml Puromycin verwendet.

25

Reporter-Zelllinien (CHO K1 Zellen stabil transfiziert mit einem Fusionsprotein aus der PR-Ligandenbindungsdomäne und einer Gal4-Transaktivierungsdomäne sowie einem Reporterkonstrukt, das die Luciferase unter der Kontrolle eines Gal4-responsiven Promotors enthielt) wurden in einer Dichte von  $4 \times 10^4$  Zellen pro Vertiefung in weißen, undurchsichtigen Gewebekulturplatten mit jeweils 96 Vertiefungen angezüchtet (PerkinElmer, #P12-106-017) und in Kultivierungsmedium mit 3 % DCC-FCS (Aktivkohle behandeltes Serum, zur Entfernung im Serum enthaltener störender Komponenten) gehalten. Die zu untersuchenden Verbindungen wurden acht Stunden später zugegeben, und die Zellen

30

wurden mit den Verbindungen 16 Stunden lang inkubiert. Die Versuche wurden dreifach ausgeführt. Am Ende der Inkubation wurde das Effektor enthaltende Medium entfernt und durch Lysis-Puffer ersetzt. Nachdem Luciferase-Assay-Substrat (Promega, #E1501) zugegeben worden war, wurden die Platten mit den 96 Vertiefungen dann in ein Mikroplatten-Luminometer (Pherastar, BMG labtech) eingeführt, und die Lumineszenz wurde gemessen. Die  $IC_{50}$ -Werte wurden unter Verwendung einer Software zur Berechnung von Dosis-Wirkungsbeziehungen ausgewertet. In Tabelle 2 sind Versuchsergebnisse und zum Vergleich entsprechende Ergebnisse von Drospirenon als Bezugssubstanz A wiedergegeben.

5

5. Bestimmung der antimineralocorticoiden Wirkung mithilfe von Transaktivierungstests:

Die Bestimmung der antimineralocorticoiden Aktivität der Testsubstanzen erfolgte analog zu den oben beschriebenen Transaktivierungstests.

10

Folgende Modifikationen wurden vorgenommen: Hier kamen Reporterzelllinien zum Einsatz (MDCK Zellen), die den humanen Mineralocorticoidrezeptor exprimieren, sowie transient ein Reporterkonstrukt enthalten, das Luciferase unter der Kontrolle eines steroidhormon-responsiven Promoters enthält.

15

Zur Kultivierung der für den Assay verwendeten Zellen wurde als Kultivierungsmedium DMEM EARLE'S MEM (PAA, Cat.: E15-025) versehen mit 100U Penicillin / 0,1mg/ml Streptomycin (PAA, Cat: P11-010), 4mM L-Glutamin (PAA, Cat: M11-004) sowie foetalem Kälberserum (BIC Witthaker, Cat: DE14-801F) verwendet.

20

Zur Bestimmung der antimineralocorticoiden Wirksamkeit wurde den Zellen 1 nM Aldosteron (SIGMA A-6628, Lot 22H4033) zugesetzt, um eine fastmaximale Stimulation des Reportergens zu erreichen. Eine Inhibition des Effektes zeigte eine mineralocorticoid-antagonistische Wirkung der Substanzen an (Tabelle 2; zum Vergleich entsprechende Werte für Drospirenon (A)).

25

6. Bestimmung der androgenen / antiandrogenen Wirkung mithilfe von Transaktivierungstests:

30

Die Bestimmung der androgenen / antiandrogenen Wirkung der Testsubstanzen erfolgte analog zu den oben beschriebenen Transaktivierungstests.

5 Folgende Modifikationen wurden vorgenommen: Hier kamen Reporterzelllinien zum Einsatz (PC3 Zellen), die den Androgenrezeptor exprimieren, sowie ein Reporterkonstrukt, das Luciferase unter der Kontrolle eines steroidhormon-responsiven Promoters enthält.

10 Zur Kultivierung der für den Assay verwendeten Zellen wurde als Kultivierungsmedium RPMI Medium ohne Phenolrot (PAA, #E15-49), versehen mit 100U Penicillin / 0,1mg/ml Streptomycin (PAA, Cat: P11-010), 4 mM L-Glutamin (PAA, Cat: M11-004) sowie foetalem Kälberserum (BIO Witthaker, Cat: DE14-801F), verwendet.

15 Zur Bestimmung der antiandrogenen Wirksamkeit wurde den Zellen 0,05 nM R1881 zugesetzt, um eine fastmaximale Stimulation des Reportergens zu erreichen. Eine Inhibition des Effektes zeigte eine androgen-antagonistische Wirkung der Substanzen an (Tabelle 2; zum Vergleich entsprechende Werte für Drospirenon (A)).

20 Soweit die Herstellung der Ausgangsverbindungen hier nicht beschrieben ist, sind diese dem Fachmann bekannt oder analog zu bekannten Verbindungen oder hier beschriebenen Verfahren herstellbar. Die Isomerenmische können nach üblichen Methoden, wie beispielsweise Kristallisation, Chromatographie oder Salzbildung, in die einzelnen Verbindungen aufgetrennt werden. Die Herstellung der Salze erfolgt in üblicher Weise, indem man eine Lösung der Verbindungen mit der allgemeinen chemischen Formel I mit der äquivalenten Menge oder einem Überschuss einer Base oder Säure, die sich gegebenenfalls in Lösung befindet, versetzt, gegebenenfalls den Niederschlag abtrennt oder in üblicher Weise die Lösung aufarbeitet.

30 Die Darstellung der Verbindungen mit der der allgemeinen chemischen Formel I, ausgehend von Verbindungen mit der allgemeinen chemischen Formel **1a** (Schema 2) oder **1b** (Schema 3), erfolgt nach den in Schema 1 angegebenen Verfahren, worin  $R^4$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^7$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{18}$  und Z die vorgenannten Bedeutungen haben und

$R^6$ ,  $R^7$  in **8b** gemeinsam Sauerstoff oder eine Methylengruppe bilden,  
 $R^{16a}$ ,  $R^{16b}$  in **32a** und **40a** gemeinsam Methylen bilden,

- in **32b** und **40b** gemeinsam 1,2-Ethandiyl bilden,  
 in **32c** und **40c** jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der  
 Gruppe, umfassend Wasserstoff und C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl,  
 U Sauerstoff, zwei Alkoxygruppen OR<sup>19</sup>, eine C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylen- $\alpha,\omega$ -  
 5 dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, ist, wobei  
 R<sup>19</sup> für einen C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylrest steht,  
 R<sup>20</sup> ein C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylrest ist,  
 X eine NR<sup>21a</sup>R<sup>21b</sup>-Gruppe oder eine Alkoxygruppe OR<sup>22</sup> ist,  
 R<sup>21a</sup>, R<sup>21b</sup> jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, um-  
 10 fassend Wasserstoff und C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, oder gemeinsam eine C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>- $\alpha,\omega$ -  
 Alkylengruppe bilden, die geradkettig oder verzweigt sein kann und  
 R<sup>22</sup> ein C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylrest ist.

Für den Fachmann ist es selbstverständlich, dass bei den Beschreibungen der syntheti-  
 15 schen Transformationen immer vorausgesetzt wird, dass gegebenenfalls am Steroidge-  
 rüst vorhandene sonstige funktionelle Gruppen in geeigneter Form geschützt sind.

Die Einführung einer 6,7-Doppelbindung unter Bildung von Verbindungen mit den allge-  
 meinen chemischen Formeln **5**, **8a**, **10** oder **12** erfolgt über Bromierung der jeweiligen 3,5-  
 20 Dienolether **4**, **7**, **9** oder **11** sowie anschließende Bromwasserstoffabspaltung (siehe z. B.  
 J. Fried, J.A. Edwards, *Organic Reactions in Steroid Chemistry*, von Nostrand Reinhold  
 Company 1972, S. 265–374).

Die Dienoletherbromierung der Verbindungen **4**, **7**, **9** oder **11** kann beispielsweise analog  
 25 der Vorschrift aus *Steroids* 1, 233 (1963) erfolgen. Die Bromwasserstoffabspaltung unter  
 Bildung der Verbindungen mit den allgemeinen chemischen Formeln **5**, **8a**, **10** oder **12**  
 gelingt durch Erhitzen der 6-Bromverbindung mit basischen Reagenzien, wie beispiele-  
 wise LiBr oder Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in aprotischen Lösungsmitteln, wie Dimethylformamid, bei Tempe-  
 30 raturen von 50–120°C oder aber indem die 6-Bromverbindungen in einem Lösungsmittel,  
 wie Collidin oder Lutidin, erhitzt werden.

Die Einführung eines Substituenten R<sup>4</sup> kann zum Beispiel, ausgehend von einer Verbin-  
 dung mit einer der allgemeinen chemischen Formeln **3**, **5**, **6**, **8a**, **8b** oder **10** durch Epoxi-  
 dierung der 4,5-Doppelbindung mit Wasserstoffperoxid unter alkalischen Bedingungen

und Umsetzung der entstandenen Epoxide in einem geeigneten Lösungsmittel mit Säuren mit der allgemeinen chemischen Formel  $H-R^4$  erfolgen, wobei  $R^4$  ein Halogenatom, vorzugsweise Chlor oder Brom, sein kann. Verbindungen, in denen  $R^4$  die Bedeutung von Brom besitzt lassen sich beispielsweise mit 2,2-Difluor-2-(fluorsulfo-

5 nyl)essigsäuremethylester in Dimethylformamid in Gegenwart von Kupfer(I)iodid zu Verbindungen umsetzen, in denen  $R^4$  die Bedeutung Fluor besitzt. Alternativ kann Halogen, ausgehend von einer Verbindung mit einer der allgemeinen chemischen Formeln **3**, **5**, **6**, **8a**, **8b** oder **10**, durch Umsetzung mit Sulfurylchlorid oder Sulfurylbromid in Gegenwart einer geeigneten Base, wie beispielsweise Pyridin, mit  $R^4$  in der Bedeutung Chlor oder

10 Brom direkt eingeführt werden.

Verbindung **5** oder **12** wird durch Methenylierung der 6,7-Doppelbindung nach bekannten Verfahren beispielsweise mit Dimethylsulfoxoniummethylid (siehe z. B. DE-A 11 83 500, DE-A 29 22 500, EP-A 0 019 690, US-A 4,291,029; *J. Am. Chem. Soc.* 84, 867 (1962)) in

15 eine Verbindung **8b** oder **13** ( $R^6$ ,  $R^7$  gemeinsam eine Methylengruppe) umgewandelt, wobei ein Gemisch der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Isomeren erhalten wird, das beispielsweise durch Chromatographie in die einzelnen Isomeren getrennt werden kann.

Verbindungen vom Typ **8b** oder **13** können, wie in den Beispielen beschrieben oder analog zu diesen Vorschriften, unter Verwendung analoger zu den dort beschriebenen Reagenzien erhalten werden.

20

Die Synthese der spirocyclischen Verbindung **10** ( $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$  bilden gemeinsam 1,2-Ethandiyl) geht von Verbindung **3** oder **6** aus, welche zunächst in ein 3-Amino-3,5-dien-Derivat **7** ( $X = NR^{21a}R^{21b}$ ) überführt wird. Durch Umsetzung mit Formalin in alkoholischer Lösung wird das 6-Hydroxymethylen-Derivat **8a** ( $R^6 =$  Hydroxymethylen) erhalten. Nach Überführung der Hydroxygruppe in eine Fluchtgruppe, wie etwa ein Mesylat, Tosylat oder auch Benzoat, lässt sich Verbindung **10** durch Umsetzung mit Trimethylsulfoxoniumiodid unter Verwendung von Basen, wie etwa Alkalihydroxiden, Alkalialkoholaten, in geeigneten

25

30 Lösemitteln, wie etwa Dimethylsulfoxid, darstellen.

Zur Einführung einer 6-Methylengruppe kann Verbindung **8a** ( $R^6 =$  Hydroxymethylen) mit zum Beispiel Salzsäure in Dioxan/Wasser dehydratisiert werden. Auch nach Überführung der Hydroxygruppe in eine Fluchtgruppe, wie etwa ein Mesylat, Tosylat oder auch Benzo-

at, lässt sich Verbindung **10** ( $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$  gemeinsam Methylen) erzeugen (siehe DE-A 34 02 329, EP-A 0 150 157, US-A 4,584,288; *J. Med. Chem.* 34, 2464 (1991)).

5 Eine weitere Möglichkeit zur Herstellung von 6-Methylenverbindungen **10** besteht in der direkten Umsetzung der 4(5) ungesättigten 3-Ketone wie beispielsweise Verbindung **8a** ( $R^6$  = Wasserstoff), mit Acetalen des Formaldehyds in Gegenwart von Natriumacetat mit zum Beispiel Phosphoroxychlorid oder Phosphorpentachlorid in geeigneten Lösungsmitteln, wie Chloroform (siehe z. B. K. Annen, H. Hofmeister, H. Laurent und R. Wiechert, *Synthesis* 34 (1982)).

10

Die 6-Methylenverbindungen können zur Darstellung von Verbindungen mit der allgemeinen chemischen Formel **10**, in denen  $R^{6a}$  gleich Methyl ist und  $R^{6b}$  und  $R^7$  unter Bildung einer Doppelbindung zwischen  $C^6$  und  $C^7$  entfallen, genutzt werden.

15 Hierzu kann man beispielsweise ein in *Tetrahedron* 21, 1619 (1965) beschriebenes Verfahren anwenden, bei dem eine Isomerisierung der Doppelbindung durch Erwärmen der 6-Methylenverbindungen in Ethanol mit 5% Palladium-Kohle-Katalysator, der entweder mit Wasserstoff oder durch Erwärmen mit einer geringen Menge Cyclohexen vorbehandelt wurde, erzielt werden. Die Isomerisierung kann auch mit einem nicht vorbehandelten  
20 Katalysator erfolgen, wenn zur Reaktionsmischung eine geringe Menge Cyclohexen zugesetzt wird. Das Auftreten geringer Anteile hydrierter Produkte kann durch Zugabe eines Überschusses an Natriumacetat verhindert werden.

Alternativ kann die Verbindung **9** ( $X = OR^{22}$ ) als Vorstufe verwendet werden. Die direkte  
25 Darstellung von 6-Methyl-4,6-dien-3-on-Derivaten ist beschrieben (siehe K. Annen, H. Hofmeister, H. Laurent und R. Wiechert, *Lieb. Ann.* 712 (1983)).

Verbindungen **10**, in denen  $R^{6b}$  eine  $\alpha$ -Methylfunktion darstellt, können unter geeigneten Bedingungen aus den 6-Methylenverbindungen (**10**:  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$  gemeinsam Methylen) durch  
30 Hydrierung dargestellt werden. Die besten Ergebnisse (selektive Hydrierung der exo-Methylenfunktion) werden durch Transfer-Hydrierung erreicht (*J. Chem. Soc.* 3578 (1954)). Erhitzt man die 6-Methylenderivate **10** in einem geeigneten Lösungsmittel, wie beispielsweise Ethanol, in Gegenwart eines Hydriddonators, wie beispielsweise Cyclo-

hexen, so werden 6 $\alpha$ -Methyl-derivate in sehr guten Ausbeuten erhalten. Geringe Anteile an 6 $\beta$ -Methyl-Verbindungen können sauer isomerisiert werden (*Tetrahedron* 1619 (1965)).

Auch die gezielte Darstellung von 6 $\beta$ -Methyl-Verbindungen ist möglich. Hierfür werden die  
5 4-En-3-one wie etwa Verbindung **8a**, beispielsweise mit Ethylenglykol, Trimethylorthoformiat in Dichlormethan in Gegenwart katalytischer Mengen einer Säure, zum Beispiel p-Toluolsulfonsäure, zu den entsprechenden 3-Ketalen umgesetzt. Während dieser Katalisierung isomerisiert die Doppelbindung in die Position C<sup>5</sup>. Eine selektive Epoxidierung dieser 5-Doppelbindung gelingt beispielsweise durch Verwendung organischer Persäuren,  
10 zum Beispiel von m-Chlorperbenzoesäure, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Dichlormethan. Alternativ hierzu kann die Epoxidierung auch mit Wasserstoffperoxid in Gegenwart von beispielsweise Hexachloracetone oder 3-Nitrotrifluoracetophenon erfolgen. Die gebildeten 5,6 $\alpha$ -Epoxide können dann unter Verwendung entsprechender Alkylmagnesiumhalogenide oder Alkyl-Lithiumverbindungen axial geöffnet werden. Auf diese  
15 Weise werden 5 $\alpha$ -Hydroxy-6 $\beta$ -Alkyl-Verbindungen erhalten. Die Spaltung der 3-Ketoschutzgruppe kann unter Erhalt der 5 $\alpha$ -Hydroxyfunktion durch Behandeln unter milden sauren Bedingungen (Essigsäure oder 4 n Salzsäure bei 0°C) erfolgen. Basische Eliminierung der 5 $\alpha$ -Hydroxyfunktion mit zum Beispiel verdünnter wässriger Natronlauge ergibt die 3-Keto-4-en-Verbindungen mit einer  $\beta$ -ständigen 6-Alkylgruppe. Alternativ hierzu  
20 ergibt die Ketalsspaltung unter drastischeren Bedingungen (mit wässriger Salzsäure oder einer anderen starken Säure) die entsprechenden 6 $\alpha$ -Alkyl-Verbindungen.

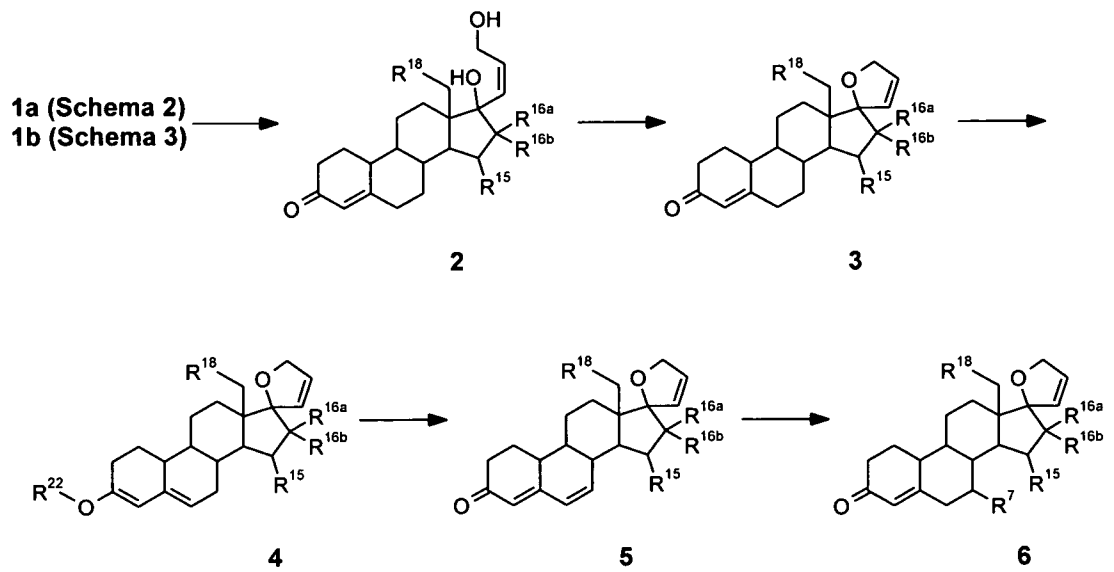
Die Einführung einer 7-Alkyl-, 7-Alkenyl- oder 7-Alkynylgruppe unter Bildung von Verbindungen mit der allgemeinen chemischen Formel **6** erfolgt durch 1,6-Addition einer entsprechenden metallorganischen Verbindung an die Vorstufe mit der allgemeinen chemischen Formel **5** unter der Einwirkung von Kupfersalzen. Bevorzugt sind zweiwertige Metalle, wie Magnesium und Zink, als Gegenion sind bevorzugt Chlor, Brom und Iod bevorzugt. Als Kupfersalze eignen sich ein- oder zweiwertige Kupferverbindungen, wie beispielsweise Kupferchlorid, Kupferbromid oder Kupferacetat. Die Reaktion erfolgt in einem  
25 inerten Lösungsmittel, wie beispielsweise Tetrahydrofuran, Diethylether oder Dichlormethan.  
30

Die erhaltenen Verbindungen **3**, **5**, **6**, **8a**, **8b**, **10**, **11** oder **12**, in denen Z für ein Sauerstoffatom steht, können durch Umsetzung mit Hydroxylaminhydrochlorid, Alkyloxyamin-

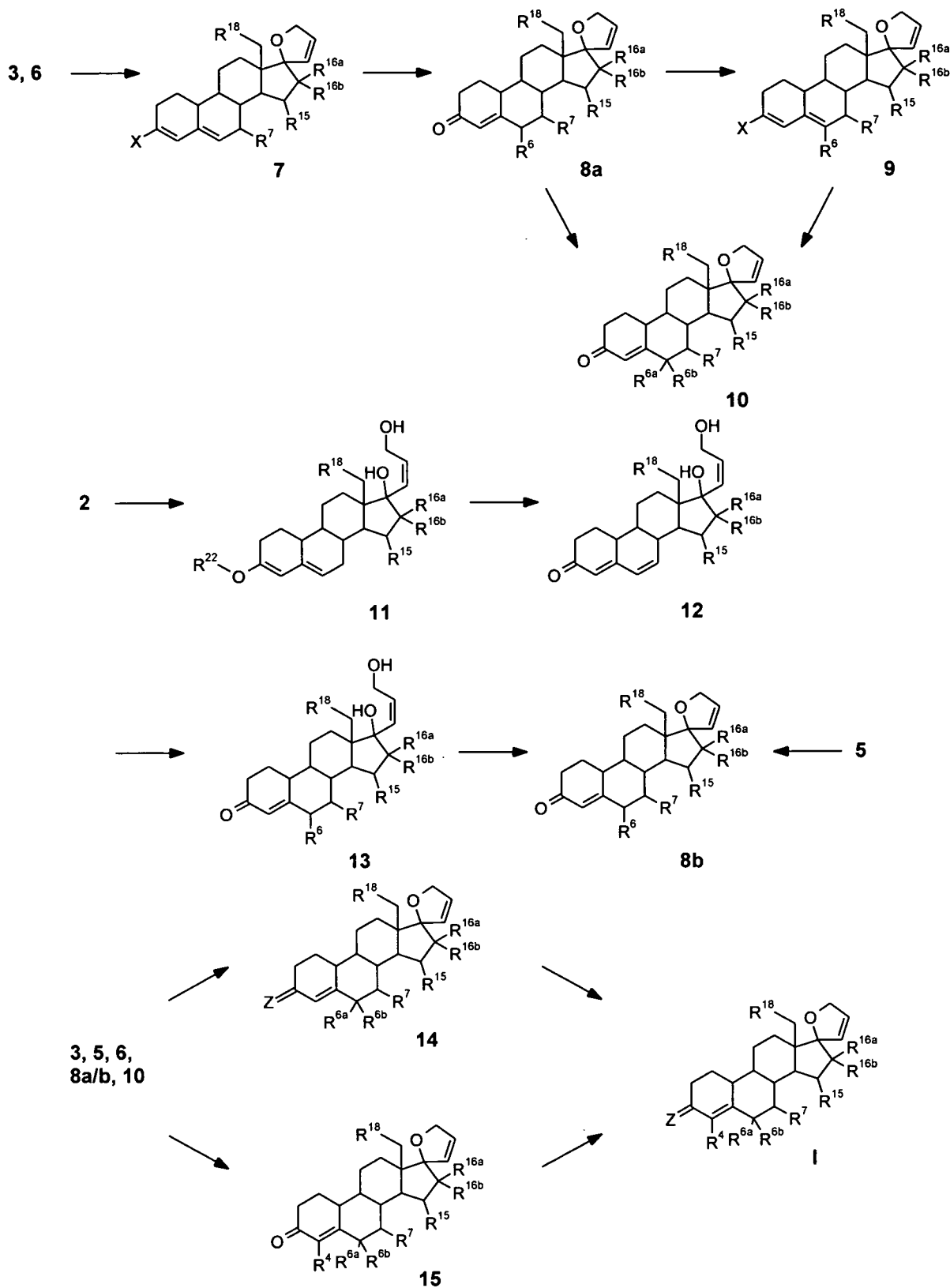
- hydrochloriden oder Sulfonylhydrazinen in Gegenwart eines tertiären Amins bei Temperaturen zwischen  $-20$  und  $+40^{\circ}\text{C}$  in ihre entsprechenden E/Z-konfigurierten Oxime oder Sulfonylhydrazone überführt werden (allgemeine Formel I mit Z in der Bedeutung von NOR', NNHSO<sub>2</sub>R'). Geeignete tertiäre Basen sind beispielsweise Trimethylamin, Triethylamin,
- 5 Pyridin, N,N-Dimethylaminopyridin, 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN) und 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-en (DBU), wobei Pyridin bevorzugt ist. Ein analoges Verfahren ist beispielsweise in WO 98/24801 A für die Herstellung entsprechender 3-Oxyimino-Derivate des Drospirenons beschrieben.
- 10 Die Entfernung der 3-Oxogruppe zur Herstellung eines Endprodukts mit der allgemeinen chemischen Formel I mit Z in der Bedeutung von zwei Wasserstoffatomen kann beispielsweise nach der in DE-A 28 05 490 angegebenen Vorschrift durch reduktive Spaltung eines Thioketals der 3-Ketoverbindung auf einer geeigneten Vorstufe, wie beispielsweise Verbindungen der allgemeinen Formeln **3**, **5**, **6**, **8a**, **8b**, **10**, **11** oder **12** erfolgen.
- 15 Die Bildung von Spiroethern zu Verbindungen mit einer der allgemeinen chemischen Formeln **6** oder **11** erfolgt, ausgehend von den entsprechenden 17-Hydroxypropenylverbindungen **5** oder **10**, durch Überführung der primären Hydroxylgruppe in eine Abgangsgruppe und anschließende intramolekulare Substitution. Als Abgangsgruppe eignen
- 20 sich Halogenatome, wie beispielsweise Chlor, Brom oder Iod, sowie Alkyl-, Aryl- oder A-alkylsulfonate, wie beispielsweise Methansulfonat, Phenylsulfonat, Tolylsulfonat, Trifluormethansulfonat, Nonafluorbutansulfonat. Die intramolekulare Zyklisierung zum Spiroether kann durch Deprotonierung der tertiären Hydroxylgruppe mit geeigneten Basen wie beispielsweise Triethylamin, Diethylamin, Diisopropylethylamin, Pyridin, Dime-
- 25 thylaminopyridin, Natriumhydrid, Natriumhexamethyldisilazan, Kaliumhexamethyldisilazan, Kalium-tert.-butanolat oder n-Butyllithium erfolgen. Bevorzugt sind solche Methoden und Bedingungen, welche die Einführung der Abgangsgruppe mit unmittelbarer intramolekularer Zyklisierung in einem Reaktionsgefäß ermöglichen.

26

Schema 1



Schema 1 (Fortsetzung):



Die Darstellung der Verbindungen mit der allgemeinen chemischen Formel **1a** erfolgt nach den in Schema 2 angegebenen Verfahren, worin  $R^{15}$  und  $R^{18}$  die vorgenannten Bedeutungen haben und

5

$R^{16a}$ ,  $R^{16b}$  in **32a** gemeinsam Methylen bilden,  
in **32b** gemeinsam 1,2-Ethandiyl bilden,  
in **32c** jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe,  
umfassend Wasserstoff und  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl,

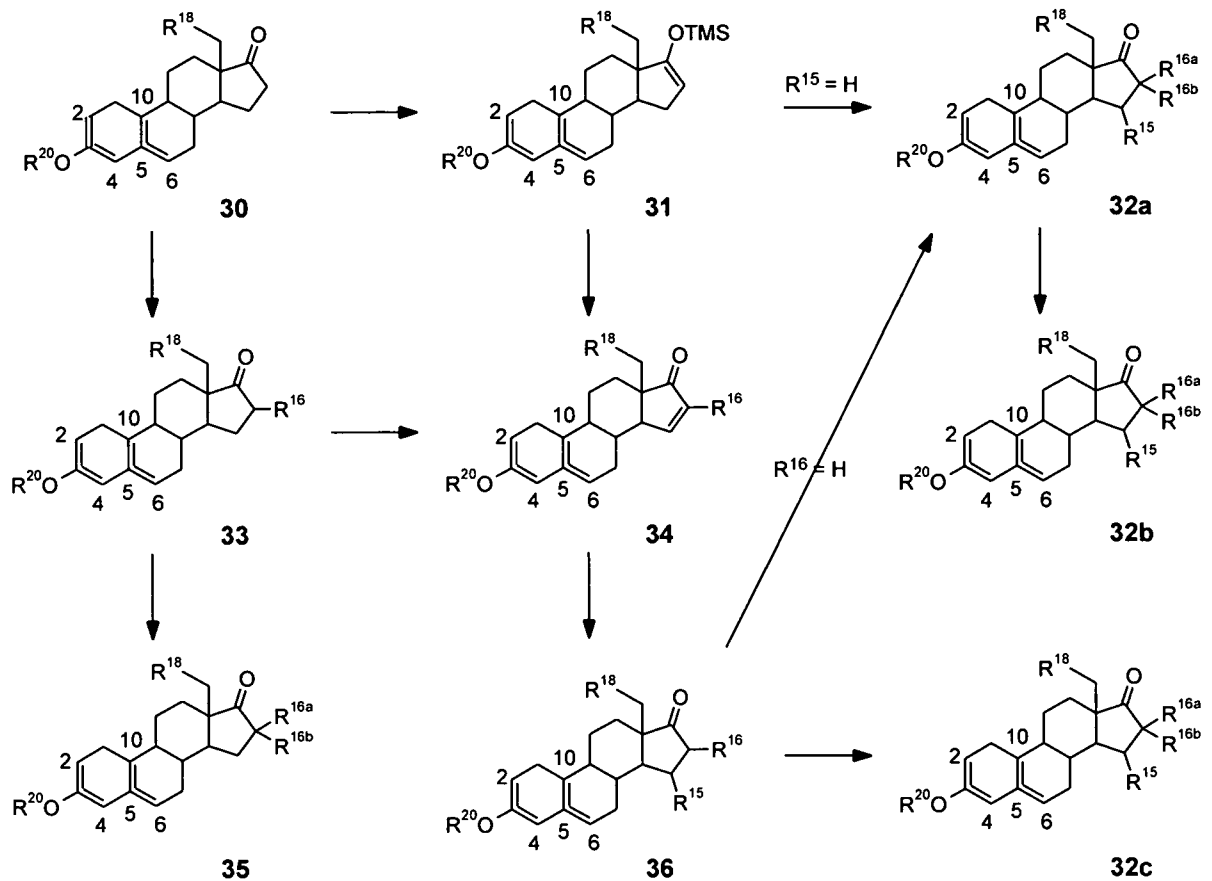
10

$R^{20}$  ein  $C_1$ - $C_{20}$ -Alkylrest ist.

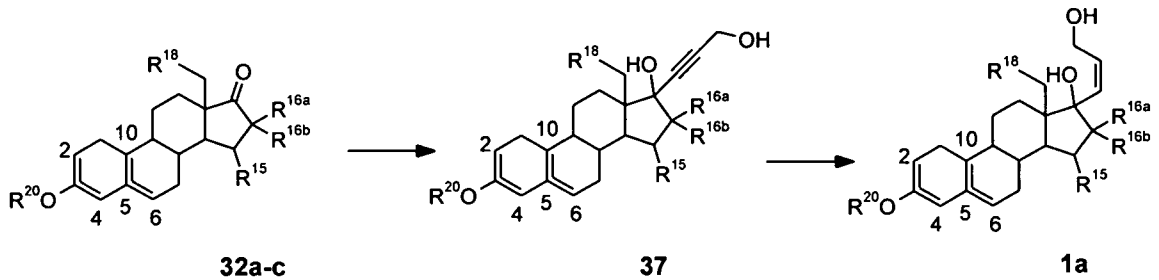
Die Verbindungen **30** bis **1a** in Schema 2 tragen jeweils eine Doppelbindung zwischen  $C^5$  und  $C^6$  oder zwischen  $C^5$  und  $C^{10}$  sowie eine weitere Doppelbindung zwischen  $C^2$  und  $C^3$  oder zwischen  $C^3$  und  $C^4$ .

15

Schema 2



## Schema 2 (Fortsetzung):



Die Darstellung der Verbindungen mit der allgemeinen chemischen Formel **1b** erfolgt  
 5 nach den in Schema 3 angegebenen Verfahren, worin  $R^{15}$  und  $R^{18}$  die vorgenannten Bedeutungen haben und

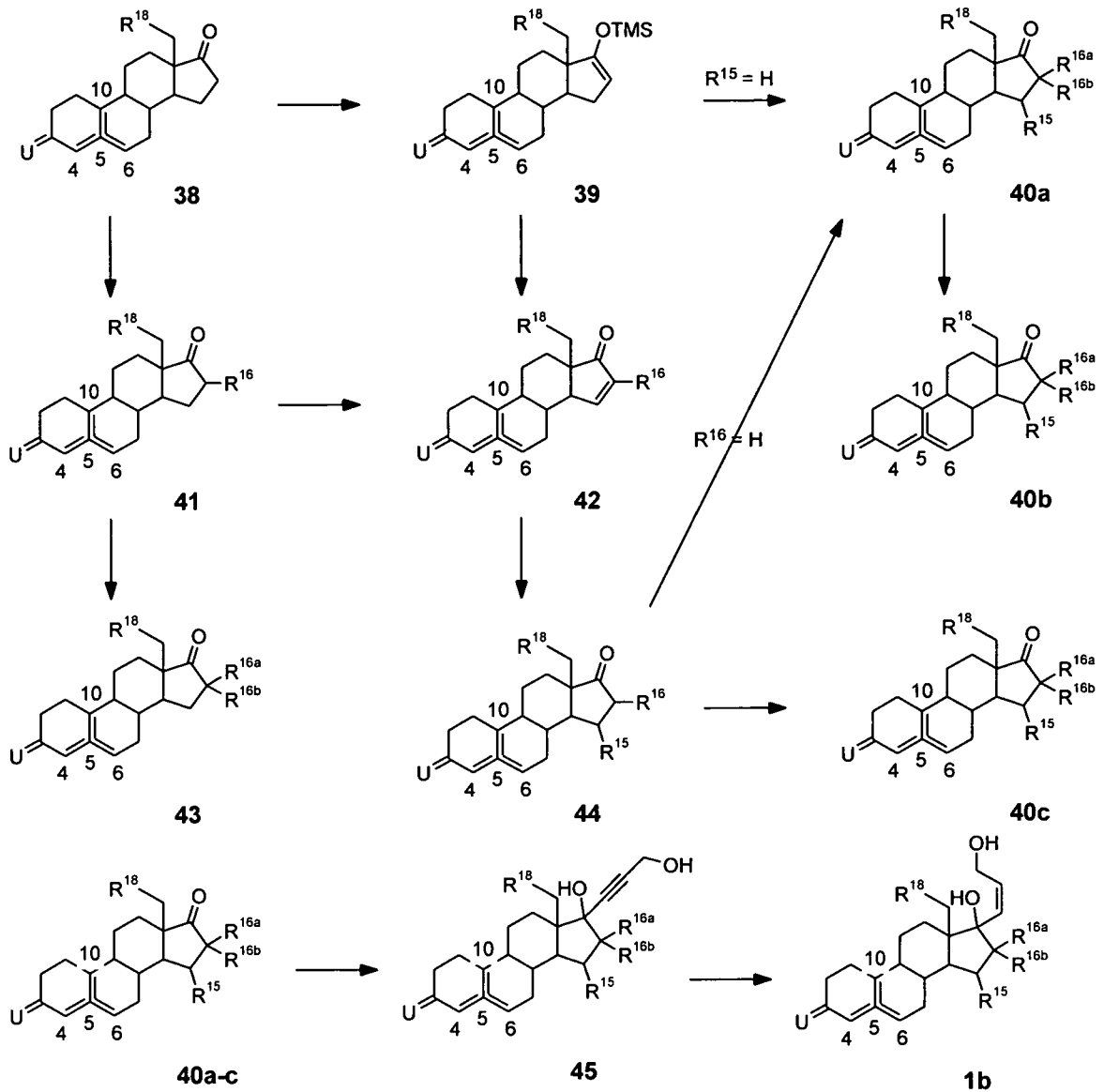
$R^{16a}$ ,  $R^{16b}$  in **40a** gemeinsam Methylene bilden,  
 in **40b** gemeinsam 1,2-Ethandiyl bilden,  
 10 in **40c** jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe,  
 umfassend Wasserstoff und  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl,  
 U Sauerstoff, zwei Alkoxygruppen  $OR^{19}$ , eine  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkylen- $\alpha,\omega$ -  
 dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, ist, wobei  
 $R^{19}$  für einen  $C_1$ - $C_{20}$ -Alkylrest steht.

15

Die Verbindungen **38** bis **1b** in Schema 3 tragen jeweils eine Doppelbindung zwischen  $C^4$  und  $C^5$  oder zwischen  $C^5$  und  $C^6$  oder zwischen  $C^5$  und  $C^{10}$ .

30

Schema 3

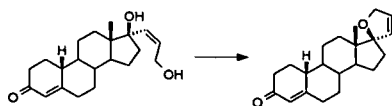


5

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung, ohne diese auf die angeführten Beispiele einzugrenzen:

Beispiel 1: (Spiroetherbildung)

10 17 $\alpha$ -(1'-Propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on



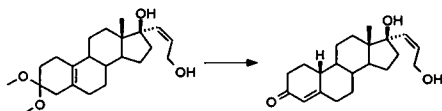
Die Lösung von 10 g der nach Beispiel 1a dargestellten Verbindung in 600 ml Dichlormethan versetzt man bei 3°C mit 43,6 ml Triethylamin, 15,2g p-Toluolsulfonsäurechlorid, lässt auf 23°C erwärmen und 15 Stunden rühren. Man gießt in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie. Isoliert werden 7,93 g der Titelverbindung.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ= 0,87 (1H), 1,00 (3H), 1,07 (1H), 1,14-1,96 (11H), 2,06 (1H), 2,13 (1H), 2,23-2,37 (3H), 2,44 (1H), 2,52 (1H), 4,53-4,66 (2H), 5,81-5,90 (3H) ppm.

10

Beispiel 1a: (Ketalspaltung)

17α(Z)-(3'-Hydroxypropen-1'-yl)-17β-hydroxyestra-4-en-3-on

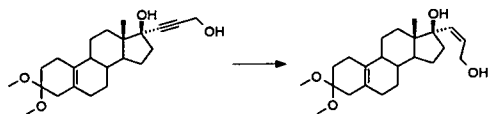


Die Lösung von 367 mg der nach Beispiel 1b dargestellten Verbindung in 30 ml Aceton versetzt man mit 1,51 ml einer 4N Salzsäure und rührt 30 Minuten bei 23°C. Man gießt in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie. Isoliert werden 269 mg der Titelverbindung.

20

Beispiel 1b: (Lindlarhydrierung)

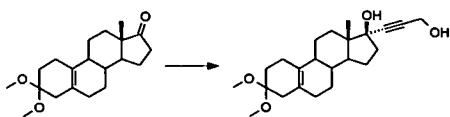
17α(Z)-(3'-Hydroxypropen-1'-yl)-3,3-dimethoxy-17β-hydroxyestra-5(10)-en



Die Lösung von 3,94 g der nach Beispiel 1c dargestellten Verbindung in 90 ml Tetrahydrofuran versetzt man mit 5,35 ml Pyridin, 560 mg Palladium auf Bariumsulfat und hydriert bei einer Atmosphäre Wasserstoff. Man filtriert über Celite und isoliert nach Einengen und Chromatographie 3,04 g der Titelverbindung.

Beispiel 1c: (Hydroxypropinaddition)

30 17α-(3'-Hydroxypropin-1'-yl)-3,3-dimethoxy-17β-hydroxyestra-5(10)-en

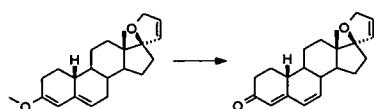


Die Lösung von 92,7 ml 2-Propin-1-ol in 1,4 l Tetrahydrofuran versetzt man bei -60°C mit 1,13 l einer 2,5 molaren Lösung von Butyllithium in Hexan. Nach 30 Minuten tropft man die Lösung von 100 g 3,3-Dimethoxy-estra-5(10)-en-17-on in 0,8 l Tetrahydrofuran zu, lässt auf 23°C erwärmen und rührt noch 16 Stunden. Man gießt in Wasser, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Kristallisation. Isoliert werden 72,9 g der Titelverbindung.

10

Beispiel 2: (Dienonbildung aus Dienolether)

17 $\alpha$ -(1'-Propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4,6-dien-3-on



Die Lösung von 4,0 g der nach Beispiel 2a dargestellten Verbindung in 45,4 ml N-Methylpyrrolidon versetzt man mit 454 mg Natriumacetat, 4,5 ml Wasser, kühlt auf -10°C und gibt portionsweise insgesamt 1,75 g Dibromhydantoin zu. Nach 30 Minuten versetzt man mit 1,7 g Lithiumbromid, 1,49 g Lithiumcarbonat und erhitzt 1 Stunde bei einer Badtemperatur von 100°C. Man gießt auf ein Gemisch aus Eis und Natriumchloridlösung und saugt das ausgefallene Produkt ab. Isoliert werden 3,93 g der Titelverbindung als Rohprodukt, die direkt weiter umgesetzt oder durch Umkristallisation nochals aufgereinigt werden kann.

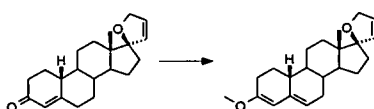
20

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ = 0,98 (3H), 1,10 (1H), 1,20 (1H), 1,27-1,38 (2H), 1,45-1,58 (3H), 1,74-1,88 (3H), 2,06 (1H), 2,17 (1H), 2,24-2,39 (3H), 2,54 (1H), 4,51-4,62 (2H), 5,78 (2H), 5,84 (1H), 6,20 (2H) ppm.

25

Beispiel 2a: (Dienoletherbildung)

3-Methoxy-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-3,5-dien



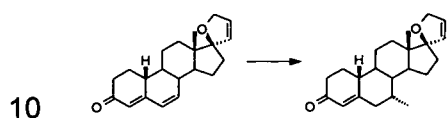
Die Lösung von 500 mg der nach Beispiel 1 dargestellten Verbindung in 5,96 ml 2,2-Dimethoxypropan versetzt man mit 60,3 mg Pyridinium-p-toluolsulfonat und erhitzt 2

30

Stunden unter Rückfluss. Man gießt in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Umkristallisation. Isoliert werden 351 mg der Titelverbindung.

Beispiel 3: (1,6-Addition)

7 $\alpha$ -Methyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on (A) und 7 $\beta$ -Methyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on (B)

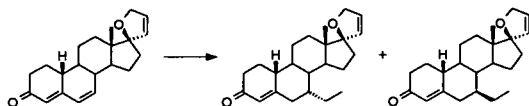


Zu der auf -30°C gekühlten Suspension von 18,5 mg Kupfer-(I)-chlorid in 2,9 ml Tetrahydrofuran tropft man 778  $\mu$ l einer 3 molaren Lösung von Methylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran und rührt noch 10 Minuten. Man kühlt auf -25°C und tropft die Lösung zu 290 mg der nach Beispiel 2 dargestellten Verbindung in 3,3 ml Tetrahydrofuran zu. Nach 10 Minuten gießt man auf 1N Salzsäure, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie. Isoliert werden 148 mg der Titelverbindung A neben einem noch verunreinigten Gemisch, das Anteile der Titelverbindung B enthält.

20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) von A:  $\delta$ = 0,78 (3H), 0,97 (3H), 1,08 (1H), 1,15 (1H), 1,22-1,31 (2H), 1,37 (1H), 1,42 (1H), 1,51-1,65 (3H), 1,75 (1H), 1,86 (1H), 1,99-2,06 (3H), 2,24-2,30 (3H), 2,41 (1H), 2,48 (1H), 4,54 (1H), 4,59 (1H), 5,79-5,86 (3H) ppm.

Beispiel 4: .

25 7 $\alpha$ -Ethyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on (A) und 7 $\beta$ -Ethyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on (B)



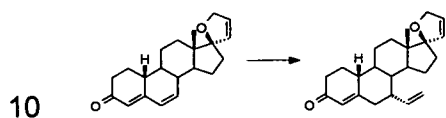
In Analogie zu Beispiel 3 setzt man 550 mg der nach Beispiel 2 dargestellten Verbindung unter Verwendung von Ethylmagnesiumchlorid um und isoliert nach Aufarbeitung und 30 Reinigung 37 mg der Titelverbindung A sowie 9 mg der Titelverbindung B.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) von A: δ= 0,87 (3H), 0,93 (3H), 0,96-1,09 (2H), 1,14 (1H), 1,23 (1H), 1,30-1,42 (4H), 1,47-1,67 (4H), 1,71 (1H), 1,84 (1H), 1,97 (1H), 2,04 (1H), 2,19-2,35 (4H), 2,55 (1H), 4,48 (1H), 4,52 (1H), 5,77 (1H), 5,83 (2H) ppm.

5 <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) von B: δ= 0,92 (3H), 0,98 (3H), 1,15-1,78 (12H), 1,81-2,42 (8H), 2,51 (1H), 4,54 (2H), 5,79 (1H), 5,85 (2H) ppm.

Beispiel 5:

17α-(1'-Propenyl)-7α-vinyl-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on (A) und 17α-(1'-Propenyl)-7β-vinyl-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on (B)

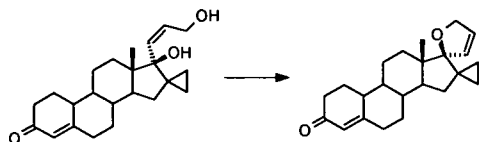


In Analogie zu Beispiel 3 setzt man 550 mg der nach Beispiel 2 dargestellten Verbindung unter Verwendung von Vinylmagnesiumchlorid um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 58 mg der Titelverbindung A neben einem noch verunreinigten Gemisch, das Anteile der Titelverbindung B enthält.

15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) von A: δ= 0,96 (3H), 1,06-1,45 (6H), 1,49-1,77 (4H), 1,84 (1H), 2,00 (1H), 2,09 (1H), 2,22-2,33 (2H), 2,39-2,48 (2H), 2,50-2,57 (2H), 4,52 (1H), 4,58 (1H), 5,00-5,14 (2H), 5,68-5,86 (4H) ppm.

Beispiel 6:

20 16,16-Ethylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on

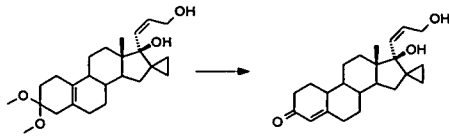


In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 400 mg der nach Beispiel 6a dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 236 mg der Titelverbindung.

25 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ= 0,20 (1H), 0,34 (1H), 0,44 (1H), 0,84-1,06 (2H), 1,11 (3H), 1,12 (1H), 1,23-1,72 (8H), 1,79-1,92 (2H), 2,14 (1H), 2,24-2,38 (3H), 2,41-2,57 (2H), 4,37 (1H), 4,50 (1H), 5,76 (1H), 5,86 (1H), 5,87 (1H) ppm.

Beispiel 6a:

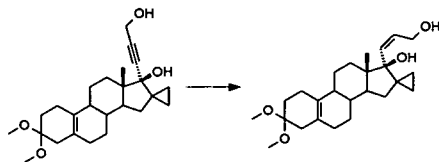
16,16-(1,2-Ethandiyl)-17α(Z)-(3'-Hydroxypropen-1'-yl)-17β-hydroxyestra-4-en-3-on



2,83 g der nach Beispiel 6b dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 1a um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,64 g der Titelverbindung.

5 Beispiel 6b:

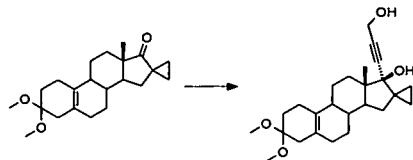
3,3-Dimethoxy-16,16-(1,2-ethandiyl)-17 $\alpha$ (Z)-(3'-hydroxypropen-1'-yl)-17 $\beta$ -hydroxyestra-5(10)-en



2,98 g der nach Beispiel 6c dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 1b um und isoliert nach Aufarbeitung 2,84 g der Titelverbindung, die man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 6c:

3,3-dimethoxy-16,16-(1,2-ethandiyl)-17 $\alpha$ (Z)-(3'-hydroxypropin-1'-yl)-17 $\beta$ -hydroxyestra-15 5(10)-en

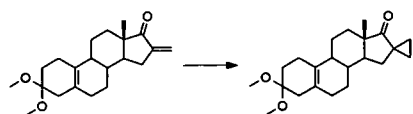


100 mg der nach Beispiel 6d dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 1c um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 116 mg der Titelverbindung, die man ohne Reinigung weiter umsetzt.

20

Beispiel 6d: (16,16-Cyclopropanierung aus 16,16-Methylen)

3,3-Dimethoxy-16,16-(1,2-ethandiyl)-estra-5(10)-en-17-on

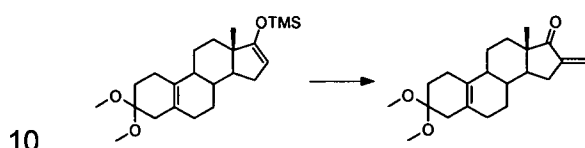


25 Eine Lösung von 5,61 g Sulfoxoniumiodid in 100 ml Dimethylsulfoxid versetzt man portionsweise bei 23°C mit 1,05 g einer 60%igen Suspension von Natriumhydrid in Weissöl.

Man rührt noch 2 Stunden nach, tropft anschließend die Lösung von 2,1 g der nach Beispiel 6e dargestellten Verbindung in 40 ml Dimethylsulfoxid zu und lässt weitere 16 Stunden reagieren. Man gießt in Wasser, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Isoliert werden 2,52 g der Titelverbindung, die noch Restmengen an Weissöl enthält und ohne zusätzliche Reinigung weiter umgesetzt wird.

Beispiel 6e: (16,16-Methylen aus Silylenolether)

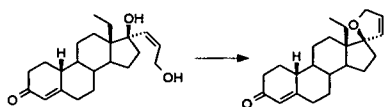
3,3-Dimethoxy-16-methylen-estra-5(10)-en-17-on



Die Lösung von 6,1 g 3,3-Dimethoxy-17-trimethylsilyloxy-estra-5(10),16-dien in 30 ml Tetrahydrofuran versetzt man mit 10 ml N,N,N',N'-Tetramethyldiaminomethan, kühlt auf 3°C und versetzt mit 10 ml Essigsäureanhydrid. Man lässt auf 23°C erwärmen und 2 Tage reagieren. Man gießt in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Man reinigt durch Chromatographie an Kieselgel, und isoliert werden 1,6 g der Titelverbindung.

Beispiel 7:

20 18-Methyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on

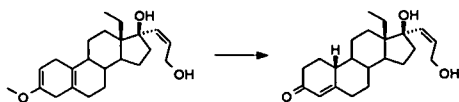


In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 10 g der nach Beispiel 7a dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 8,26 g der Titelverbindung.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0,79 (1H), 0,91-1,11 (3H), 1,00 (3H), 1,20 (1H), 1,37 (1H), 1,45-1,65 (5H), 1,73-1,82 (3H), 1,86 (1H), 2,04-2,13 (2H), 2,21-2,32 (3H), 2,40 (1H), 2,48 (1H), 4,49 (1H), 4,57 (1H), 5,77 (1H), 5,82 (1H), 5,83 (1H) ppm.

Beispiel 7a:

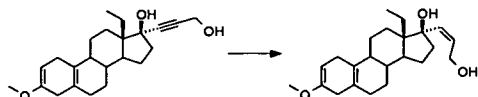
17 $\alpha$ (Z)-(3'-Hydroxypropen-1'-yl)-18-methyl-17 $\beta$ -hydroxyestra-4-en-3-on



6,35 g der nach Beispiel 7b dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 1a um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 3,02 g der Titelverbindung.

5 Beispiel 7b:

17 $\alpha$ (Z)-(3'-Hydroxypropen-1'-yl)-3-methoxy-18-methyl-17 $\beta$ -hydroxyestra-2,5(10)-dien

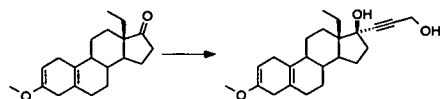


7,86 g der nach Beispiel 7c dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 1b um und isoliert nach Aufarbeitung 6,35 g der Titelverbindung, die man ohne Reinigung

10 weiter umsetzt.

Beispiel 7c:

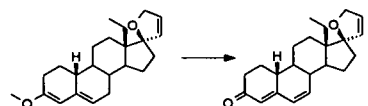
17 $\alpha$ (Z)-(3'-Hydroxypropin-1'-yl)-3-methoxy-18-methyl-17 $\beta$ -hydroxyestra-2,5(10)-dien



15 5,0 g 3-Methoxy-18-methyl-17 $\beta$ -hydroxyestra-2,5(10)-dien-17-on setzt man in Analogie zu Beispiel 1c um und isoliert nach Aufarbeitung 7,86 g der Titelverbindung, die man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 8:

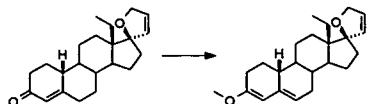
20 18-Methyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4,6-dien-3-on



In Analogie zu Beispiel 2 setzt man 1,04 g der nach Beispiel 8a dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 498 mg der Titelverbindung.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0,93-1,16 (3H), 1,01 (3H), 1,30-1,65 (5H), 1,72-1,88 (4H), 2,12 (1H),  
25 2,22-2,41 (4H), 2,54 (1H), 4,50 (1H), 4,58 (1H), 5,76 (1H), 5,77 (1H), 5,85 (1H), 6,20 (2H)  
ppm.

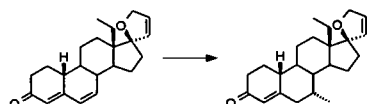
## Beispiel 8a:

3-Methoxy-18-methyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-3,5-dien

In Analogie zu Beispiel 2a setzt man 10 g der nach Beispiel 1 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung 11 g der Titelverbindung, die man ohne Reinigung weiter umsetzt.

## Beispiel 9:

7 $\alpha$ ,18-Dimethyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on (A) und 7 $\beta$ ,18-Dimethyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on (B)

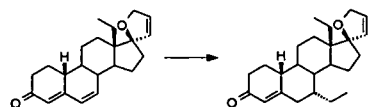


In Analogie zu Beispiel 3 setzt man 200 mg der nach Beispiel 8 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 82 mg der Titelverbindung A neben einem noch verunreinigten Gemisch, das Anteile der Titelverbindung B enthält.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) von A:  $\delta$ = 0,78 (3H), 0,92 (1H), 0,98-1,08 (2H), 1,00 (3H), 1,27-1,39 (2H), 1,49-1,60 (4H), 1,69 (1H), 1,73 (1H), 1,77-1,85 (2H), 1,97-2,05 (2H), 2,09 (1H), 2,22-2,30 (3H), 2,40 (1H), 2,48 (1H), 4,50 (1H), 4,57 (1H), 5,79 (1H), 5,83 (1H), 5,84 (1H) ppm.

## 20 Beispiel 10:

7 $\alpha$ -Ethyl-18-methyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on (A) und 7 $\beta$ -Ethyl-18-methyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on (B)

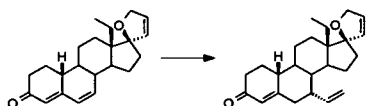


In Analogie zu Beispiel 3 setzt man unter Verwendung von Ethylmagnesiumchlorid 200 mg der nach Beispiel 8 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 28 mg der Titelverbindung A neben einem noch verunreinigten Gemisch, das noch geringe Anteile der Titelverbindung B enthält.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) von A: δ= 0,87 (3H), 0,88-1,06 (2H), 1,00 (3H), 1,29-1,44 (3H), 1,48-1,56 (4H), 1,64 (1H), 1,69-1,85 (4H), 2,03 (1H), 2,08 (1H), 2,23-2,31 (3H), 2,40 (1H), 2,56 (1H), 4,49 (1H), 4,57 (1H), 5,79 (1H), 5,84 (2H) ppm.

5 Beispiel 11:

7 $\alpha$ -Vinyl-18-methyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on (A) und 7 $\beta$ -Vinyl-18-methyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on (B)



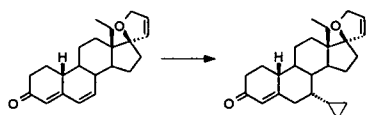
In Analogie zu Beispiel 3 setzt man unter Verwendung von Vinylmagnesiumchlorid 200 mg der nach Beispiel 8 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 41 mg der Titelverbindung A neben einem noch verunreinigten Gemisch, das Anteile der Titelverbindung B enthält.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) von A: δ= 0,88-1,18 (3H), 1,02 (3H), 1,24-1,45 (2H), 1,50-1,90 (8H), 2,07 (1H), 2,14 (1H), 2,25-2,66 (6H), 4,45-4,58 (2H), 5,07-5,18 (2H), 5,74-5,89 (4H) ppm.

15

Beispiel 12:

7 $\alpha$ -Cyclopropyl-18-methyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on (A) und 7 $\beta$ -Cyclopropyl-18-methyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on (B)

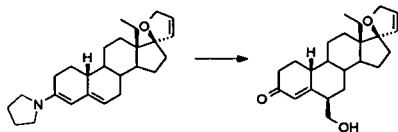


20 In Analogie zu Beispiel 3 setzt man 200 mg der nach Beispiel 8 dargestellten Verbindung unter Verwendung von Cyclopropylmagnesiumbromid um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 47 mg der Titelverbindung A neben einem noch verunreinigten Gemisch, das Anteile der Titelverbindung B enthält.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) von A: δ= -0,02 (1H), 0,35 (1H), 0,46 (1H), 0,51-0,65 (2H), 0,94-1,19 (3H), 1,02 (3H), 1,28-1,41 (2H), 1,51-1,94 (10H), 2,07 (1H), 2,14 (1H), 2,26-2,56 (4H), 4,50 (1H), 4,57 (1H), 5,81-5,92 (3H) ppm.

25

## Beispiel 13: (6-Hydroxymethyl-Einführung)

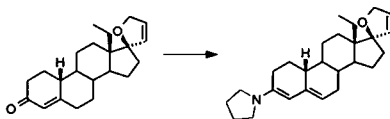
6 $\beta$ -Hydroxymethylen-18-methyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on

Die Lösung von 830 mg der nach Beispiel 13a dargestellten Verbindung in einem Ge-  
 5 misch aus 8 ml Toluol und 18 ml Ethanol versetzt man mit 860  $\mu$ l einer 37%igen wässri-  
 gen Formaldehydlösung und rührt 6 Stunden bei 23°C. Man engt ein und reinigt den  
 Rückstand durch Chromatographie. Isoliert werden 260 mg der Titelverbindung.

$^1$ H-NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  = 0,78 (1H), 0,88-1,66 (11H), 0,97 (3H), 1,69-1,81 (3H), 1,86 (1H),  
 2,04 (1H), 2,11-2,41 (4H), 2,60 (1H), 3,65 (2H), 4,44 (1H), 4,51 (1H), 5,76-5,86 (3H) ppm.

10

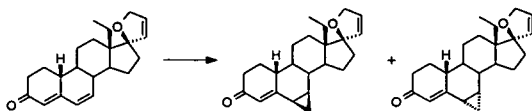
## Beispiel 13a: (Dienamin-Bildung)

18-Methyl-3-pyrrolidiny-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-3,5-dien

Die Lösung von 1,0 g der nach Beispiel 7 dargestellten Verbindung in 10 ml Methanol  
 15 versetzt man mit 584  $\mu$ l Pyrrolidin und erhitzt 2 Stunden unter Rückfluss. Man kühlt ab,  
 saugt den Niederschlag ab, wäscht mit wenig kaltem Methanol nach und erhält 840 mg  
 der Titelverbindung, die man ohne zusätzliche Reinigung weiter umsetzt.

## Beispiel 14:

20 6 $\beta$ ,7 $\beta$ -Methylen-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on (A) und 6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -Methylen-  
 17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on (B)

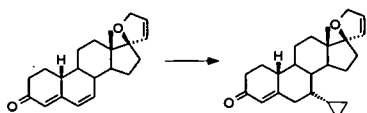


Man löst 215 mg Trimethylsulfoxoniumiodid in 4,1 ml Dimethylsulfoxid, versetzt mit 38,9  
 mg einer 60%igen Natriumhydrid-Dispersion und rührt 1,25 Stunden bei 23°C. Anschlie-  
 25 ßend tropft man die Lösung von 76 mg der nach Beispiel 8 dargestellten Verbindung in  
 1,66 ml Dimethylsulfoxid zu und rührt weitere 5 Stunden bei 23°C. Man gießt in Wasser,  
 extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit  
 Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach

Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie. Isoliert werden 8,2 mg eines Gemisches der Titelverbindungen A und B.

Beispiel 15:

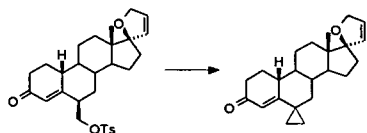
- 5  $7\alpha$ -Cyclopropyl- $17\alpha$ -(1'-propenyl)- $17\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on (A) und  $7\beta$ -Cyclopropyl- $17\alpha$ -(1'-propenyl)- $17\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on (B)



- In Analogie zu Beispiel 3 setzt man 200 mg der nach Beispiel 2 dargestellten Verbindung unter Verwendung von Cyclopropylmagnesiumbromid um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 13,3 mg der Titelverbindung A neben einem noch verunreinigten Gemisch,  
10 das Anteile der Titelverbindung B enthält.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = -0,06$  (1H), 0,32 (1H), 0,41 (1H), 0,46-0,60 (2H), 0,93 (3H), 1,05-1,99 (13H), 2,09 (1H), 2,20-2,51 (5H), 4,51 (2H), 5,31 (1H), 5,80 (1H), 8,53 (1H) ppm.

- 15 Beispiel 16: (6,6-Cyclopropanierung)  
(6,6-1,2-Ethandiyl)- $17\alpha$ -(1'-Propenyl)- $17\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on

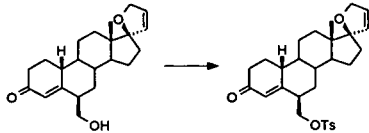


- Man löst 64 mg Trimethylsulfoxoniumiodid in 1,2 ml Dimethylsulfoxid, versetzt mit 11,7 mg einer 60%igen Natriumhydrid-Dispersion und rührt 2 Stunden bei 23°C. Anschließend  
20 tropft man die Lösung von 36 mg der nach Beispiel 16a dargestellten Verbindung in 0,46 ml Dimethylsulfoxid zu und rührt weitere 2 Stunden bei 23°C. Man gießt in Wasser, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie. Iso-  
25 liert werden 4,2 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 0,42$  (1H), 0,56 (1H), 0,74 (1H), 0,93 (1H), 0,99 (3H), 1,04 (1H), 1,17-1,79 (11H), 1,88 (1H), 2,01 (1H), 2,18-2,41 (4H), 4,54 (2H), 5,66 (1H), 5,86 (2H) ppm.

**Beispiel 16a: (6-Tosyloxymethyl-Bildung)**

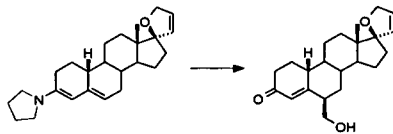
17 $\alpha$ -(1'-Propenyl)-6 $\beta$ -(p-tolylsulfonyloxymethyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on



- Die Lösung von 328 mg der nach Beispiel 16b dargestellten Verbindung in 13 ml Di-  
 5 chlormethan versetzt man mit 1,3 ml Triethylamin, 456 mg p-Toluolsulfonsäurechlorid und  
 rührt 60 Stunden bei 0°C. Man gießt in gesättigte Natriumcarbonatlösung, extrahiert mehr-  
 fach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser und gesät-  
 tigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lö-  
 sungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie. Isoliert wer-  
 10 den 81 mg der Titelverbindung.

**Beispiel 16b:**

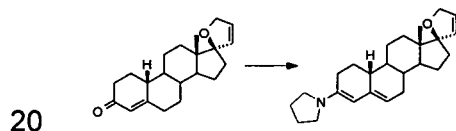
6 $\beta$ -(Hydroxymethylen)-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)- 17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on



- 15 In Analogie zu Beispiel 13 setzt man 350 mg der nach Beispiel 16c dargestellten Verbin-  
 dung um und setzt das Rohprodukt nach Aufarbeitung ohne Reinigung weiter um.

**Beispiel 16c:**

3-Pyrrolidiny-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-3,5-dien



- In Analogie zu Beispiel 13a setzt man 745 mg der nach Beispiel 1 dargestellten Verbin-  
 dung um und isoliert nach Aufarbeitung 356 mg der Titelverbindung.

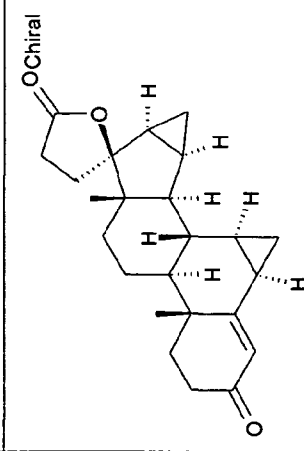
**Beispiel 17**

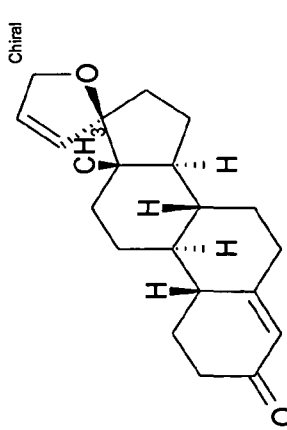
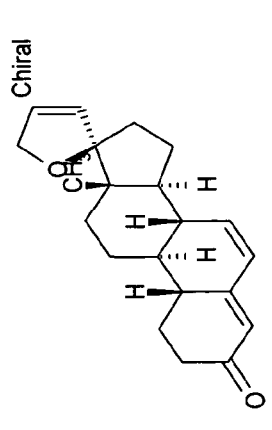
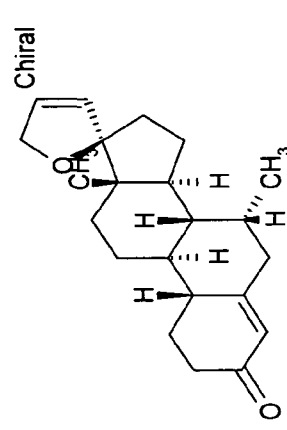
- 25 Inerte, intrauterin implantierbare Depotsysteme aus einem biologisch abbaubaren Poly-  
 mer bzw. einem synthetischen Silikon-Polymer, bestehend aus einem wirkstoffhaltigen  
 Kern in entsprechendem Polymer-Wirkstoff-Mischungsverhältnis, umgeben von einer die  
 gewünschte tägliche Freisetzungsrate gewährleistenden Polymermembran, werden in das

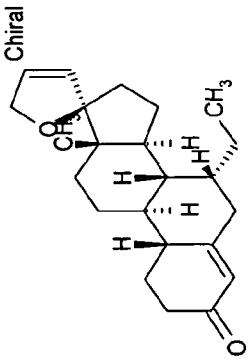
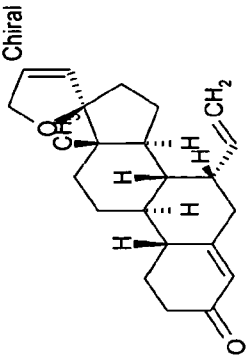
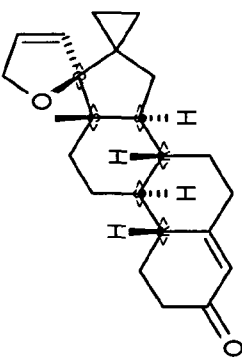
Uteruslumen von Ratten verbracht. Die weiblichen Tiere werden vorher kastriert und mit Estradiol über drei Tage vorbehandelt. Die Implantate von unterschiedlicher Länge (5-20 mm) und einem begrenzten Durchmesser (1.1 bis 2 mm) verbleiben zwischen 4 und 14 Tage im Rattenuterus, um die lokale wie systemische gestagene Wirkung des freigesetzten Wirkstoffes anhand verschiedener Parameter in unterschiedlichen Gewebe zu untersuchen. Folgende Parameter werden ermittelt: 1) gestagene lokale Wirkung am Uterus anhand des Uterusgewichts, der histologisch erfassbaren Epithelhöhe und der Expression gestagenregulierter Markergene (z.B. IGFBP-1); 2) gestagene systemische Wirkung an der Mamma anhand der Expression gestagenregulierter Markergene (z.B. RankL), 3) gestagene systemische Wirkung an der Hypophyse anhand des LH-Spiegels (Absenkung des estrogen-induziert erhöhten LH-Spiegels).

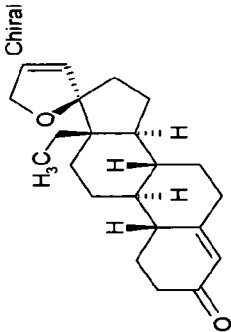
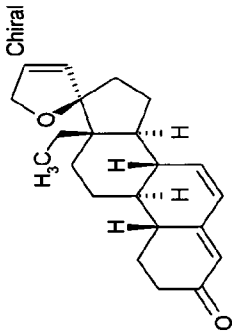
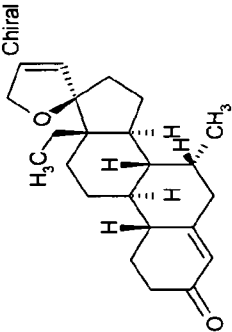
Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeigen einen signifikanten gestagene Effekt im Uterus der vergleichbar mit einer entsprechenden Behandlung mit einem Levonorgestrel enthaltenden Depotsystems wie MIRENA<sup>®</sup> ist.

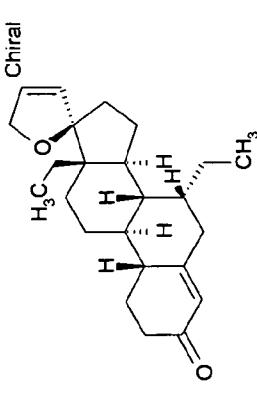
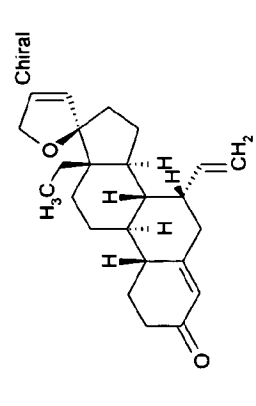
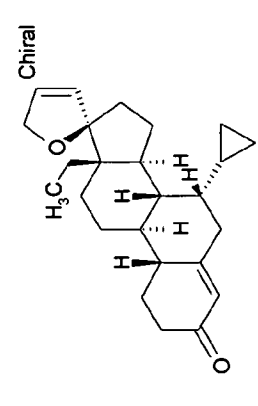
Tabelle 1: Rezeptorbindungswerte

		Rezeptorbindung					
		Progesteronrezeptor (PR)		Mineralocorticoidrezeptor (MR)		Androgenrezeptor	
Bsp.	Struktur	IC50 [nM]	Competition factor	Competition factor	IC50 [nM]	Competition factor	KF PR / KF MR
A		43,3	2,7	0,5	630	37	5,40

1		3	0,46	2,6	27	3,3	0,18
2		55,5	2,29	8,9	660	28,7	0,26
3		62	2,41	3,2	45	2,0	0,75

4	 <p>Chiral</p>	130	11,75	4,1	64	2,9	2,87
5	 <p>Chiral</p>		2,46	2,6	53	2,2	0,95
6		110	3,41	22,9	140	15,7	0,15

7		5,3	0,19	1,6	0	0,5	0,12
8			1,78	1,2	1200	47,9	1,48
9		77	3,26	1,6	81	3,0	2,04

10		170	7,03	1,1	110	4,1	6,39
11		170	6,24	1,3	1300	4,7	4,80
12		210	8,51	2,0	190	6,0	4,26

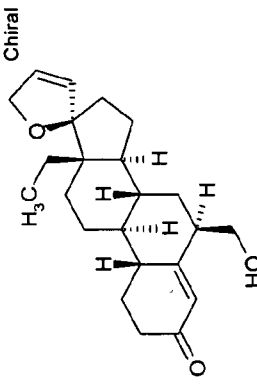
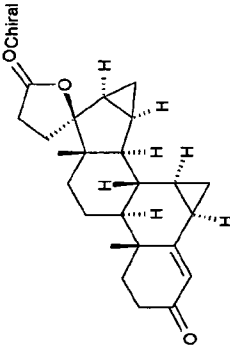
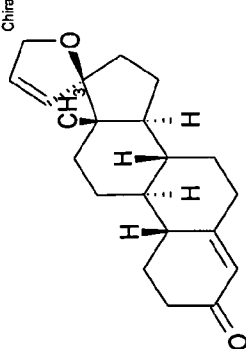
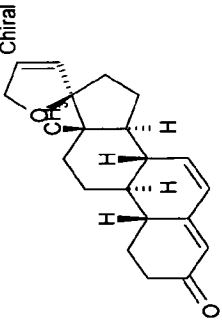
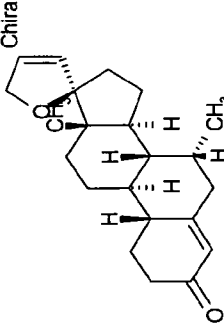
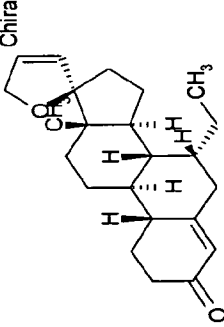
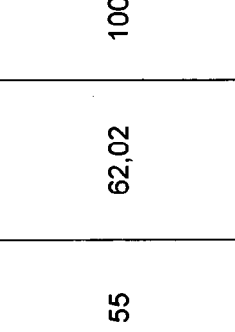
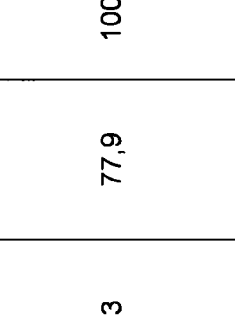
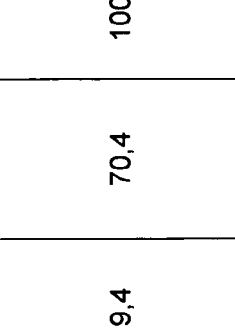
13	 <p>Chiral</p>	2100	88,59	2,2	1000	1000,0	40,27
----	---	------	-------	-----	------	--------	-------

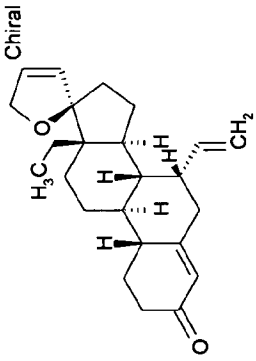
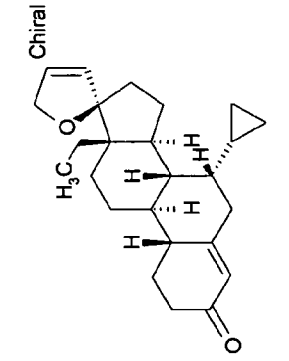
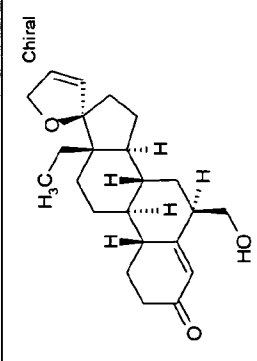
Tabelle 2: Werte zur *in vitro*-Transaktivierung

Bsp.	Struktur	<i>In vitro</i> -Transaktivierung							
		Progesteronrezeptor		Mineralocorticoidrezeptor		Androgenrezeptor			
		Agonismus EC50 [nM]	Agonismus Wirksamkeit [%]	Antagonismus IC50 [nM]	Antagonismus Wirksamkeit [%]	Agonismus EC50 [nM]	Agonismus Wirksamkeit [%]	Antagonismus IC50 [nM]	Antagonismus Wirksamkeit [%]
A		88	72,2	3,3	64,1	112,5	24,26	27	54,58
1				31	83,0	4,8	62,7	26	29

2	<p>Chiral</p> 	2,9	36,4	92	135,6	110	31,88	130	34,38
3	<p>Chiral</p> 	3,7	61,6	17	112,2	2,3	80,21	1000	5
4	<p>Chiral</p> 	67,0	65,1	310	82,2	7,3	62,32	1000	5

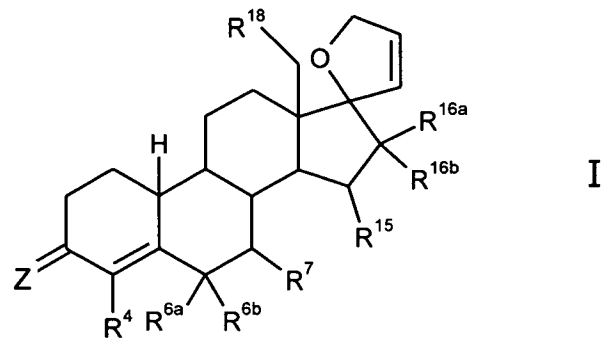
5	<p>Chiral</p>	1,2	21,9	57	120,6	3,7	86,78	1000	5
6				1000	65,1	6,7	49,7	11	70,11
7	<p>Chiral</p>			5	87,8	3,7	78,3	160	25,4

8		1,1	12,3	66	111,7	55	62,02	1000	5
9		7,1	55,9	38	104,9	3	77,9	1000	5
10		780,0	26,4	850	39,2	9,4	70,4	1000	5

11		100,0	29,5	Partial Agonist	5,3	88,82	1000	5
12		55,0	30,9	Partial Agonist	16	70,12	1000	5
13		1000,0	5,0	110	98,8	5	140	48,11

Patentansprüche

1. 17-(1'-Propenyl)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-on-Derivat mit der allgemeinen chemi-  
5 schen Formel I



worin

10

Z ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend Sauerstoff, zwei Wasserstoffatome, NOR' oder NNHSO<sub>2</sub>R', wobei R' Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl und C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl ist,

15

R<sup>4</sup> ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff und Halogen,

ferner entweder:

20

R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup> jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl und C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkynyl oder gemeinsam Methylene oder 1,2-Ethandiyl bilden und

R<sup>7</sup> ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl und C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkynyl,

25

oder:

R<sup>6a</sup>, R<sup>7</sup> gemeinsam Sauerstoff oder eine Methylengruppe bilden oder unter Bildung einer Doppelbindung zwischen C<sup>6</sup> und C<sup>7</sup> entfallen und

R<sup>6b</sup> ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl und C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkynyl,

30

ferner entweder:

R<sup>15</sup> Wasserstoff ist und

$R^{16a}$ ,  $R^{16b}$  gemeinsam Methylen oder 1,2-Ethandiyl bilden oder jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff und  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl,

5 oder:

$R^{15}$ ,  $R^{16a}$  gemeinsam Sauerstoff bilden oder unter Bildung einer Doppelbindung zwischen  $C^{15}$  und  $C^{16}$  entfallen und

$R^{16b}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff und  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl und

10

$R^{18}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff und  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl,

sowie dessen Solvate, Hydrate und Salze und einschließlich aller Stereoisomere.

15

2. 17-(1'-Propenyl)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-on-Derivat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Z ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend Sauerstoff,  $NOR'$  und  $NNHSO_2R'$ .

20

3. 17-(1'-Propenyl)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-on-Derivat nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass Z für Sauerstoff steht.

4. 17-(1'-Propenyl)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-on-Derivat nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^4$  ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff und Chlor.

25

5. 17-(1'-Propenyl)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-on-Derivat nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^{6a}$  und  $R^{6b}$  gemeinsam 1,2-Ethandiyl bilden oder jeweils Wasserstoff sind.

30

6. 17-(1'-Propenyl)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-on-Derivat nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^7$  ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff, Methyl, Ethyl und Vinyl.

7. 17-(1'-Propenyl)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-on-Derivat nach einem der Ansprüche 1 – 4, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>6a</sup> und R<sup>7</sup> gemeinsam eine Methylengruppe bilden.
- 5 8. 17-(1'-Propenyl)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-on-Derivat nach einem der Ansprüche 1 – 4, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>6a</sup> und R<sup>7</sup> unter Bildung einer Doppelbindung zwischen C<sup>6</sup> und C<sup>7</sup> entfallen.
9. 17-(1'-Propenyl)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-on-Derivat nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>15</sup> Wasserstoff ist.
- 10 10. 17-(1'-Propenyl)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-on-Derivat nach einem der Ansprüche 1 – 8, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>15</sup> und R<sup>16a</sup> gemeinsam Sauerstoffatom bilden oder unter Bildung einer Doppelbindung zwischen C<sup>15</sup> und C<sup>16</sup> entfallen.
- 15 11. 17-(1'-Propenyl)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-on-Derivat nach einem der Ansprüche 1 – 9, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>16a</sup> Wasserstoff und R<sup>16b</sup> Methyl sind.
12. 17-(1'-Propenyl)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-on-Derivat nach einem der Ansprüche 1 – 9, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>16a</sup> und R<sup>16b</sup> Wasserstoff sind.
- 20 13. 17-(1'-Propenyl)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-on-Derivat nach einem der Ansprüche 1 – 9, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>16a</sup> und R<sup>16b</sup> gemeinsam Methylen bilden.
- 25 14. 17-(1'-Propenyl)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-on-Derivat nach einem der Ansprüche 1 – 9, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>16a</sup> und R<sup>16b</sup> gemeinsam 1,2-Ethandiyl bilden.
- 30 15. 17-(1'-Propenyl)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-on-Derivat nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>18</sup> ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff und Methyl.
16. 17-(1'-Propenyl)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-on-Derivat nach einem der vorstehenden Ansprüche, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend
- 35
- 17 $\alpha$ -(1'-Propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on

- 7 $\alpha$ -Methyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 7 $\beta$ -Methyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 7 $\alpha$ -Ethyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 7 $\beta$ -Ethyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 5 • 7 $\alpha$ -Vinyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 7 $\beta$ -Vinyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 7 $\alpha$ -Cyclopropyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 7 $\beta$ -Cyclopropyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 6-Methylen-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 10 • 6 $\alpha$ -Hydroxymethylen-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 6 $\beta$ -Hydroxymethylen-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 6,6-(1,2-Ethandiyl)-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -Methylen-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 6 $\beta$ ,7 $\beta$ -Methylen-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 15 • 17 $\alpha$ -(1'-Propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4,6-dien-3-on
- 16,16-(1,2-Ethandiyl)-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 $\alpha$ -methyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 $\beta$ -methyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en
- 20 • (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 $\alpha$ -ethyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 $\beta$ -ethyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 $\alpha$ -vinyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 $\beta$ -vinyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 $\alpha$ -cyclopropyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-
- 25 en
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 $\beta$ -cyclopropyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-
- en
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6-methylen-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6 $\alpha$ -Hydroxymethylen-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-
- 30 oxidoestra-4-en
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6 $\beta$ -Hydroxymethylen-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-
- oxidoestra-4-en
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6,6-(1,2-ethandiyl)-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-
- oxidoestra-4-en

- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -methylen-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -methylen-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en
- 5 • (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4,6-dien
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-16,16-(1,2-ethandiyl)-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en
- 17 $\alpha$ -(1'-Propenyl)-18-methyl-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 7 $\alpha$ ,18-Dimethyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 10 • 7 $\beta$ ,18-Dimethyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 7 $\alpha$ -Ethyl-18-methyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 7 $\beta$ -Ethyl-18-methyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 7 $\alpha$ -Vinyl-18-methyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 7 $\beta$ -Vinyl-18-methyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 15 • 7 $\alpha$ -Cyclopropyl-18-methyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 7 $\beta$ -Cyclopropyl-18-methyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 6-Methylen-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-18-methyl-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 6 $\alpha$ -Hydroxymethylen-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-18-methyl-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 6 $\beta$ -Hydroxymethylen-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-18-methyl-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 20 • 6,6-(1,2-Ethandiyl)-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-18-methyl-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -Methylen-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-18-methyl-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 6 $\beta$ ,7 $\beta$ -Methylen-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-18-methyl-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 17 $\alpha$ -(1'-Propenyl)-18-methyl-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4,6-dien-3-on
- 16,16-(1,2-Ethandiyl)-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-18-methyl-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 25 • (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-18-methyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 $\alpha$ ,18-dimethyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 $\beta$ ,18-dimethyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en
- 30 • (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 $\alpha$ -ethyl-18-methyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 $\beta$ -ethyl-18-methyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en

- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 $\alpha$ -vinyl-18-methyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 $\beta$ -vinyl-18-methyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en
- 5   • (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 $\alpha$ -cyclopropyl-18-methyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 $\beta$ -cyclopropyl-18-methyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6-methylen-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-18-methyl-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en
- 10   • (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6 $\alpha$ -Hydroxymethylen-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-18-methyl-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6 $\beta$ -Hydroxymethylen-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-18-methyl-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en
- 15   • (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6,6-(1,2-ethandiyl)-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-18-methyl-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -methylen-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-18-methyl-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -methylen-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-18-methyl-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en
- 20   • (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-18-methyl-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4,6-dien
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-16,16-(1,2-ethandiyl)-17 $\alpha$ -(1'-propenyl)-18-methyl-17 $\beta$ -3'-oxidoestra-4-en
- 25
- 17. 17-(1'-Propenyl)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-on-Derivat nach einem der vorstehenden Ansprüche zur oralen Kontrazeption und zur Behandlung von prä-, peri- und postmenopausalen Beschwerden.
- 30 18. Verwendung des 17-(1'-Propenyl)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-on-Derivats nach einem der Ansprüche 1 – 17 zur Herstellung eines Arzneimittels zur oralen Kontrazeption und zur Behandlung von prä-, peri- und postmenopausalen Beschwerden.

19. Verwendung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel gestagene, antimineralcorticoide und neutrale bis leicht androgene Wirkung aufweist.
- 5 20. Arzneimittel, enthaltend mindestens ein 17-(1'-Propenyl)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-on-Derivat nach einem der Ansprüche 1 – 17 sowie mindestens einen geeigneten pharmazeutisch unbedenklichen Zusatzstoff.
21. Arzneimittel nach Anspruch 20, enthaltend außerdem mindestens ein Estrogen.
- 10 22. Arzneimittel nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, dass das Estrogen Ethinylestradiol ist.
23. Arzneimittel nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, dass das Estrogen Estradiolvalerat ist.
- 15 24. Arzneimittel nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, dass das Estrogen ein natürliches Estrogen ist.
- 20 25. Arzneimittel nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, dass das natürliche Estrogen Estradiol ist.
26. Arzneimittel nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, dass das natürliche Estrogen ein konjugiertes Estrogen ist.
- 25 27. Verwendung des 17-(1'-Propenyl)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-on-Derivats nach einem der Ansprüche 1 – 15 zur Herstellung eines Arzneimittels zur intrauterinen Anwendung.
- 30 28. Verwendung nach Anspruch 27 zur Herstellung eines intrauterinen Systems (I-US).
29. Arzneimittel enthaltend mindestens ein 17-(1'-Propenyl)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-on-Derivat nach einem der Ansprüche 1 - 15 sowie mindestens einen geeigneten pharmazeutisch unbedenklichen Trägerstoff, dadurch gekennzeichnet, dass es zur intrauterinen Anwendung hergerichtet ist.
- 35

30. Arzneimittel nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, dass es ein intrauterines System ist.