

(19)



(10)

LT 4295 B

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patento numeris: **4295**

(51) Int. Cl.⁶: **C07J 53/00**

(21) Paraiškos numeris: **97-106**

C07J 71/00

A61K 31/56

A61K 31/58

(22) Paraiškos padavimo data: **1997 06 20**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1997 10 27**

(45) Patento paskelbimo data: **1998 02 25**

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/EP95/05107**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1995 12 23**

(85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1997 06 20**

(31, 32, 33) Prioritetas: **44 47 401.6, 1994 12 23, DE**

(72) Išradėjas:

**Klaus Schoellkopf, DE
Wolfgang Halfbrodt, DE
Joachim Kuhnke, DE
Wolfgang Schwede, DE
Karl-Heinrich Fritzemeier, DE
Rolf Krattenmacher, DE
Hans-Peter Muhn, DE**

(73) Patento savininkas:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, Muellerstrasse 178, D-13353 Berlin, DE

(74) Patentinis patikėtinis:

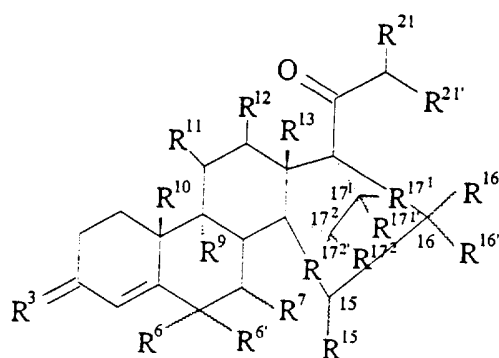
Reda Žabolienė, 7, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

14alfa, 17alfa-C₂-tilteliu sujungti 19-norprogesterono dariniai

(57) Referatas:

Išradime aprašomi 14,17-C₂-tilteliu sujungti steroidai, kurių bendroji formulė



(I)

kurioje

R^3 yra deguonies atomas, hidroksiimino grupė arba du vandenilio atomai;

R^6 yra vandenilio, fluoro, chloro arba bromo atomai arba α - arba β -padėtyse esanti C_1 - C_4 -alkilo liekana, tada R^6 ir R^7 yra vandenilio atomai; arba, kitu atveju

R^6 yra vandenilio, fluoro, chloro arba bromo atomai arba C_1 - C_4 -alkilo liekana, ir tada R^6 ir R^7 yra bendra papildoma jungtis;

R^7 yra α - arba β -padėtyse esanti C_1 - C_4 -alkilo liekana, tada R^6 ir R^6 yra vandenilio atomai, arba kitu atveju

R^6 ir R^7 kartu sudaro α - arba β -padėtyse esančią metileno grupę, o R^6 yra vandenilio atomas, arba

R^6 ir R^6 kartu sudaro etileno arba metileno grupę, o R^7 yra vandenilio atomas;

R^9 ir R^{10} , pagal reikalą, yra vandenilio atomas arba bendra jungtis;

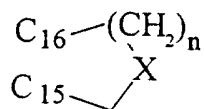
R^{11} ir R^{12} , pagal reikalą, yra vandenilio atomas arba bendra jungtis;

R^{13} yra metilo arba etilo grupė;

R^{15} yra vandenilio atomas arba C_1 - C_3 -alkilo liekana;

R^{16} ir R^{16} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilio atomas, C_1 - C_3 -alkilo liekana arba C_2 - C_4 -alkilo liekana, arba abu kartu yra C_1 - C_3 -alkilideno grupė;

R^{15} ir R^{16} yra kartu sudaro žiedą, kurio dalinė formulė



kurioje $n = 1$ ir 2 , o X yra metileno grupė arba deguonies atomas, o R^{16} yra vandenilio atomas;

R^{171} yra vandenilio atomas arba C_1 - C_3 -alkilo liekana;

R^{172} yra vandenilio atomas, C_1 - C_3 -alkilo liekana arba C_2 - C_4 -alkileno liekana;

R^{171} ir R^{172} , pagal reikalą, yra vandenilio atomas arba bendra jungtis;

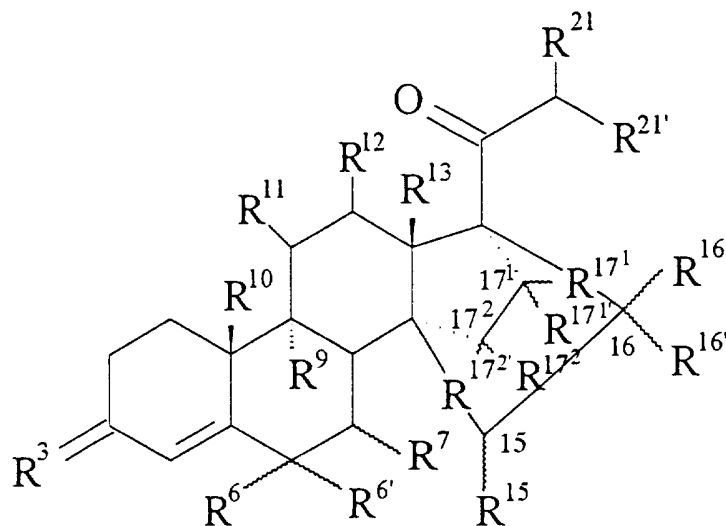
R^{21} yra vandenilio atomas arba C_1 - C_3 -alkilo liekana;

R^{21} yra vandenilio atomas, C_1 - C_3 -alkilo liekana arba hidroksigrupė;

išskyrus 14,17-etan-19-norpreg-4-en-3,20-dioną.

Naujieji junginiai, priešingai nei į apibrėžtį neįtrauktas junginys, turi aukštą gestageninį poveikį net ir peroralinio vartojimo atveju ir yra tinkami vaistų gamybai.

Šis išradimas yra susijęs su 14,17-C₂-tilteliu sujungtu steroidu, kurio bendroji formulė (I):



(I)

kurioje

- R³ yra deguonies atomas, hidroksiimino grupė arba du vandenilio atomai;
- R⁶ yra vandenilio, fluoro, chloro arba bromo atomai arba α- arba β-padėtyse esanti C₁-C₄-alkilo liekana, tada R^{6'} ir R⁷ yra vandenilio atomai; arba, kitu atveju
- R⁶ yra vandenilio, fluoro, chloro arba bromo atomai arba α- arba β-padėtyse esanti C₁-C₄-alkilo liekana, tada R⁶ ir R⁷ yra bendra papildoma jungtis;
- R⁷ yra α- arba β-padėtyse esanti C₁-C₄-alkilo liekana, tada R⁶ ir R^{6'} yra vandenilio atomai, arba kitu atveju
- R⁶ ir R⁷ kartu sudaro α- arba β-padėtyse esančią metileno grupę, o R^{6'} yra vandenilio atomas, arba
- R⁶ ir R^{6'} kartu sudaro etileno arba metileno grupę, o R⁷ yra vandenilio atomas;
- R⁹ ir R¹⁰, pagal reikalą, yra vandenilio atomas arba bendra jungtis;

R^{11} ir R^{12} , pagal reikalą, yra vandenilio atomas arba bendra jungtis;

R^{13} yra metilo arba etilo grupė;

R^{15} yra vandenilio atomas arba C_1 - C_3 -alkilo liekana;

R^{16} ir $R^{16'}$, nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilio atomas, C_1 - C_3 -alkilo liekana

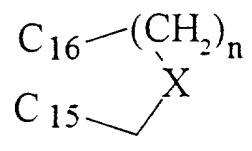
arba C_2 - C_4 -alkileno liekana, arba abu kartu yra C_1 - C_3 -alkilideno grupė;

R^{15} ir R^{16} yra bendra jungtis, o $R^{16'}$ yra vandenilio atomas

arba

C_1 - C_3 -alkilo liekana, arba

R^{15} ir R^{16} kartu sudaro žiedą, kurio dalinė formulė yra



kurioje $n = 1$ ir 2 , o X yra metileno grupė arba deguonies atomas, o

$R^{16'}$ yra vandenilio atomas;

R^{171} yra vandenilio atomas arba C_1 - C_3 -alkilo liekana;

R^{17} yra vandenilio atomas, C_1 - C_3 -alkilo liekana arba C_2 - C_4 -alkileno liekana;

$R^{171'}$ ir $R^{172'}$, pagal reikalą, yra vandenilio atomas arba bendra jungtis;

R^{21} yra vandenilio atomas arba C_1 - C_3 -alkilo liekana;

$R^{21'}$ yra vandenilio atomas, C_1 - C_3 -alkilo liekana arba hidroksigrupė;

išskyrus 14,17-etan-19-norpregn-4-en-3,20-dioną.

Vingiuota linija  bendrojoje šio išradimo junginių formulėje reiškia, kad minėti pakaitai prie atitinkamo anglies atomo gali būti α - arba β -padėtyse.

Aukščiau minėtos taip vadinamos C_1 - C_3 -alkilo grupės gali būti metilo, etilo, n-propilo arba i-propilo grupės, o C_1 - C_4 -alkilo grupės gali būti dar ir n-butilo, i-butilo arba tret.-butilo grupės. Visais atvejais pirmenybė teikiama metilo ir etilo grupėms.

R^{16} , $R^{16'}$ ir/arba R^{172} atveju C_2 - C_4 -alkileno liekana reiškia vinilo, alilo arba but-3-enilo liekaną; pirmenybė teikiama vinilo liekanai.

Labiau tinkami šio išradimo junginiai yra tokie (I) formulės junginiai, kuriuose:

- R^3 yra deguonies atomas arba du vandenilio atomai ir/arba
 - R^6 yra vandenilio atomas arba α - arba β -padėtyje esanti C_1 - C_4 -alkilo liekana, kai $R^{6'}$ ir R^7 yra vandenilio atomai, arba kitu atveju
 - $R^{6'}$ yra vandenilio, chloro arba bromo atomai arba C_1 - C_4 -alkilo liekana, kai $R^{6'}$ ir R^7 yra bendra papildoma jungtis, ir/arba
 - R^{16} ir $R^{16'}$, pagal reikalą, yra vandenilio atomas, pagal reikalą, metilo grupė arba vienas iš šių dviejų pakaitų yra C_1 - C_4 -alkilo arba vinilo grupė, o kitas iš šių dviejų pakaitų yra vandenilio atomas, arba
 abu kartu sudaro C_1 - C_3 -alkilideno grupę, ir/arba
 - R^{17^1} ir R^{17^2} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilio atomas arba metilo grupė, ir/arba
 - $R^{17^1'}$ ir $R^{17^2'}$, pagal reikalą, yra vandenilio atomas arba bendra jungtis, ir/arba
 - R^{21} yra vandenilio atomas arba C_1 - C_3 -alkilo liekana, o $R^{21'}$ yra vandenilio atomas arba hidroksigrupė;
- o kiti pakaitai gali būti tokie, kaip nurodyta (I) formulėje.

Toliau išvardinti junginiai yra ypatingai svarbūs:

- 14,17-etan-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas;
- 14,17-etan-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dionas;
- 14,17-etan-19-norpregna-4,15-dien-3,20-dionas;
- 14,17-etan-19-norpregna-4,6,15-trien-3,20-dionas;
- 14,17-etan-19-norpregna-4,9,15-trien-3,20-dionas;
- 21-metil-14,17-etan-19-norpregn-4-en-3,20-dionas;
- 21-metil-14,17-etan-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas;
- 21-metil-14,17-etan-19-norpregna-4,15-dien-3,20-dionas;
- 21-metil-14,17-etan-19-norpregna-4,9,15-trien-3,20-dionas;
- 14,17-eten-19-norpregn-4-en-3,20-dionas;

14,17-eten-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dionas;
14,17-eten-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas;
21-metil-14,17-eten-19-norpregn-4-en-3,20-dionas;
21-metil-14,17-eten-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dionas;
21-metil-14,17-eten-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas;
21-metil-14,17-eten-19-norpregna-4,9,11-trien-3,20-dionas;
21-hidroksi-14,17-eten-19-norpregn-4-en-3,20-dionas;
21-hidroksi-14,17-eten-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas;
17¹-metil-14,17-eten-19-norpregn-4-en-3,20-dionas;
17¹-metil-14,17-eten-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dionas;
17²-metil-14,17-eten-19-norpregn-4-en-3,20-dionas;
17²-metil-14,17-eten-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas;
15 β ,16 α -dimetil-14,17-eten-19-norpregn-4-en-3,20-dionas;
6-metil-14,17-etan-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dionas;
6-chlor-14,17-etan-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dionas;
6 α -metil-14,17-etan-19-norpregn-4-en-3,20-dionas;
6,21-dimetil-14,17-etan-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dionas;
15 β ,16 α -dimetil-14,17-etan-19-norpregn-4-en-3,20-dionas;
6-chlor-21-metil-14,17-etan-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dionas;
16 α -metil-14,17-etan-19-norpregn-4-en-3,20-dionas;
16 α -metil-14,17-etan-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dionas;
16 α -metil-14,17-etan-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas;
16 α ,21-dimetil-14,17-etan-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas;
21-hidroksi-16 α -metil-14,17-etan-19-norpregn-4-en-3,20-dionas;
16 α -etil-14,17-etan-19-norpregn-4-en-3,20-dionas;
16 α -etenil-14,17-etan-19-norpregn-4-en-3,20-dionas;
16-metil-14,17-etan-19-norpregna-4,15-dien-3,20-dionas;
(17¹R)-17¹-metil-14,17-etan-19-norpregn-4-en-3,20-dionas;
(17¹S)-17¹-metil-14,17-etan-19-norpregn-4-en-3,20-dionas;

(17¹R)-17¹-metil-14,17-etan-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas;
(17¹S)-17¹-metil-14,17-etan-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas;
(17²R)-17²-metil-14,17-etan-19-norpregn-4-en-3,20-dionas;
(17²R)-17²-metil-14,17-etan-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dionas;
(17²R)-17²-metil-14,17-etan-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas;
(17²R)-17²,21-dimetil-14,17-etan-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dionas;
(17²R)-17²,21-dimetil-14,17-etan-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas;
(17²R)-17²,21-dimetil-14,17-etan-19-norpregna-4,9,11-trien-3,20-dionas;
16-metilen-14,17-etan-19-norpregn-4-en-3,20-dionas;
16-metilen-14,17-etan-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dionas;
6-metilen-14,17-etan-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas;
21-hidroksi-14,17-etan-19-norpregn-4-en-3,20-dionas;
21-hidroksi-14,17-etan-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dionas;
21-hidroksi-14,17-etan-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas;
21-hidroksi-14,17-etan-19-norpregna-4,9,15-trien-3,20-dionas;
(21R)-21-hidroksi-21-metil-14,17-etan-19-norpregn-4-en-3,20-dionas;
(21S)-21-hidroksi-21-metil-14,17-etan-19-norpregn-4-en-3,20-dionas;
(21R)-21-hidroksi-21-metil-14,17-etan-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas;
(21S)-21-hidroksi-21-metil-14,17-etan-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas;
(21R)-21-hidroksi-21-metil-14,17-etan-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dionas;
(21S)-21-hidroksi-21-metil-14,17-etan-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dionas;
(21R)-21-hidroksi-21-metil-14,17-etan-19-norpregna-4,9,15-trien-3,20-dionas;
(21S)-21-hidroksi-21-metil-14,17-etan-19-norpregna-4,9,15-trien-3,20-dionas;
14,17-etan-18a-homo-19-norpregn-4-en-3,20-dionas;
4,17-etan-18a-homo-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dionas;
4,17-etan-18a-homo-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas;
4,17-etan-18a-homo-19-norpregna-4,15-dien-3,20-dionas;
21-metil-14,17-etan-18a-homo-19-norpregn-4-en-3,20-dionas;
21-metil-14,17-etan-18a-homo-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dionas;

21-metil-14,17-etan-18a-homo-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas;

21-metil-14,17-etan-18a-homo-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dionas;

(21R)-21-hidroksi-21-metil-14,17-etan-18a-homo-19-norpregn-4-en-3,20-dionas;

(21S)-21-hidroksi-21-metil-14,17-etan-18a-homo-19-norpregn-4-en-3,20-dionas;

(21R)-21-hidroksi-21-metil-14,17-etan-18a-homo-19-norpregna-4,9-en-3,20-dionas;

(21S)-21-hidroksi-21-metil-14,17-etan-18a-homo-19-norpregna-4,9-en-3,20-dionas;

(21R)-21-hidroksi-21-metil-14,17-etan-18a-homo-19-norpregna-4,6-en-3,20-dionas;

(21S)-21-hidroksi-21-metil-14,17-etan-18a-homo-19-norpregna-4,6-en-3,20-dionas;

Gestageno receptoriaus surišimo bandyme į gestageno poveikį, naudojant citozolį, gautą iš triušių gimdos homogenato, ir ^3H -progesteroną, kaip surišančią medžiagą, naujieji junginiai rodo labai didelį giminingumą gestageno receptoriui. Nėštumo išlaikymo bandyme su žiurkėmis (I) formulės šio išradimo junginiai rodo labai didelį gestageninį poveikį.

(I) formulės junginiai taip pat veikia kitus steroidų receptorių.

14,17-Etan-19-norpregn-4-en-3,20-dioną, kuris nebuvo apimtas bendra (I) formule, aprašė A.J. Solo ir J.N. Kapoor, J. Med. Chem., 16, 270 (1973). Šis junginys gimdos gleivinės transformacijos bandyme (Clauberg'o testas) į gestageno poveikį, naudojant jį subkutaniniu būdu, turi didelį poveikį, o naudojant peroraliniu būdu - gana nežymų poveikį. Santykis tarp subkutaninio ir peroralinio poveikio, pagal minėtą literatūros šaltinį, yra daugiau nei 20.

Apart labai didelio gestogeninio veikimo nėštumo išlaikymo teste, kuriame išradimo junginiai dažniausiai pranoksta šį žinomą junginį, bendrosios formulės (I) šio išradimo junginiai, priešingai jau žinomam junginiui - 14,17-etan-19-norpregn-4-en-3,20-dionui - net ir vartojant juos peroraliniu būdu turi gerą gestageninį poveikį. Santykis tarp subkutaninio ir peroralinio poveikio šio išradimo junginiams yra apytikriai tarp 3 ir 5. Šio išradimo junginiai skiriasi nuo žinomo junginio ir aiškiai pagerintu poveikio spektru.

Dėl didelio gestageninio veikimo naujieji (I) bendrosios formulės junginiai, vieni arba kombinacijoje su estrogenais, gali būti naudojami preparatuose, skirtuose

kontracepcijai. Taip pat atsiveria ir kitokios dabartiniu metu žinomos gestageninio poveikio panaudojimo galimybės.

Reikiamą dozavimą galima nustatyti įprastu būdu, pvz. įvertinant bioekvivalentiškumą pagal kokį nors žinomą, tam tikram panaudojimui skirtą gestageną, pavyzdžiui, imant tokį kiekį, kuris kontracepcijoje yra bioekvivalentiškas 30-150 µg levonorgestrelio.

Gestageninio ir estrogeninio poveikio medžiagų komponentai kontracepcijos preparatuose dažniausiai vartojami peroraliniu būdu. Dienos dozė dažniausiai yra vienkartinė.

Kaip estrogenai gali būti priimami dėmesin dažniausiai sintetiniai estrogenai, tokie kaip etinilestradiolis, 14α,17α-etan-1,3,5(10)-estratrien-3,17β-diolis (WO 88/01275) arba 14α,17α-etan-1,3,5(10)-estratrien-3,16α,17β-triolis (WO 91/08219). Skiriamas estrogeno kiekis turi būti toks, kuris atitinka 0,01-0,05 mg etinilestradiolio.

Naujieji (I) bendrosios formulės junginiai taip pat gali būti pridedami į preparatus, skirtus ginekologinių sutrikimų gydymui, ir kaip pakeitimo terapija. Dėl šio išradimo preparatų palankaus poveikio vaizdo, jie labai gerai tinka priešmenstruacinių negalavimų, tokių kaip galvos skausmas, bloga nuotaika, vandens sulaikymas ir krūčių skausmai, gydymui. Priešmenstruacinių negalavimų gydymui skiriamos dienos dozės yra apie 1-20 mg.

Pagaliau naujieji junginiai gali būti panaudojami taip pat ir kaip gestageniniai komponentai kompozicijose moterų nėštumo kontroliavimui, kuris pasižymi konkuruojančių progesterono antagonistų papildomu panaudojimu (H.B. Croxatto ir A.M. Salvatierra, in *Female Contraception and Male Fertility Regulation*, ed. by Runnebaum, Rabe & Kiesel - Vol.2, *Advances in Gynecological and Obstetric Research Series*, Parthenon Publishing Group - 1991, psl.245).

Dozės yra jau minėtame intervale, vaisto forma gali būti tokia pati, kaip ir įprastų OC-preparatų. Papildomi konkuruojantys progesterono antagonistai tuo pat metu gali būti vartojami ir su pertraukomis.

Farmacinių preparatų naujųjų junginių pagrindu vaistinės formos gali būti pagaminamos gerai žinomais būdais, kuriuose veiklioji medžiaga (esant reikalui, kartu su koku nors estrogenu) sumaišoma su reikiamu nešikliu, skiedikliu ir t.t, ir paverčiama į norimą vartojimo formą.

Kaip tinkamiausias peroralinio vartojimo vaistines formas reikia turėti galvoje tabletes, dražė, kapsules, piliules, suspensijas arba tirpalus.

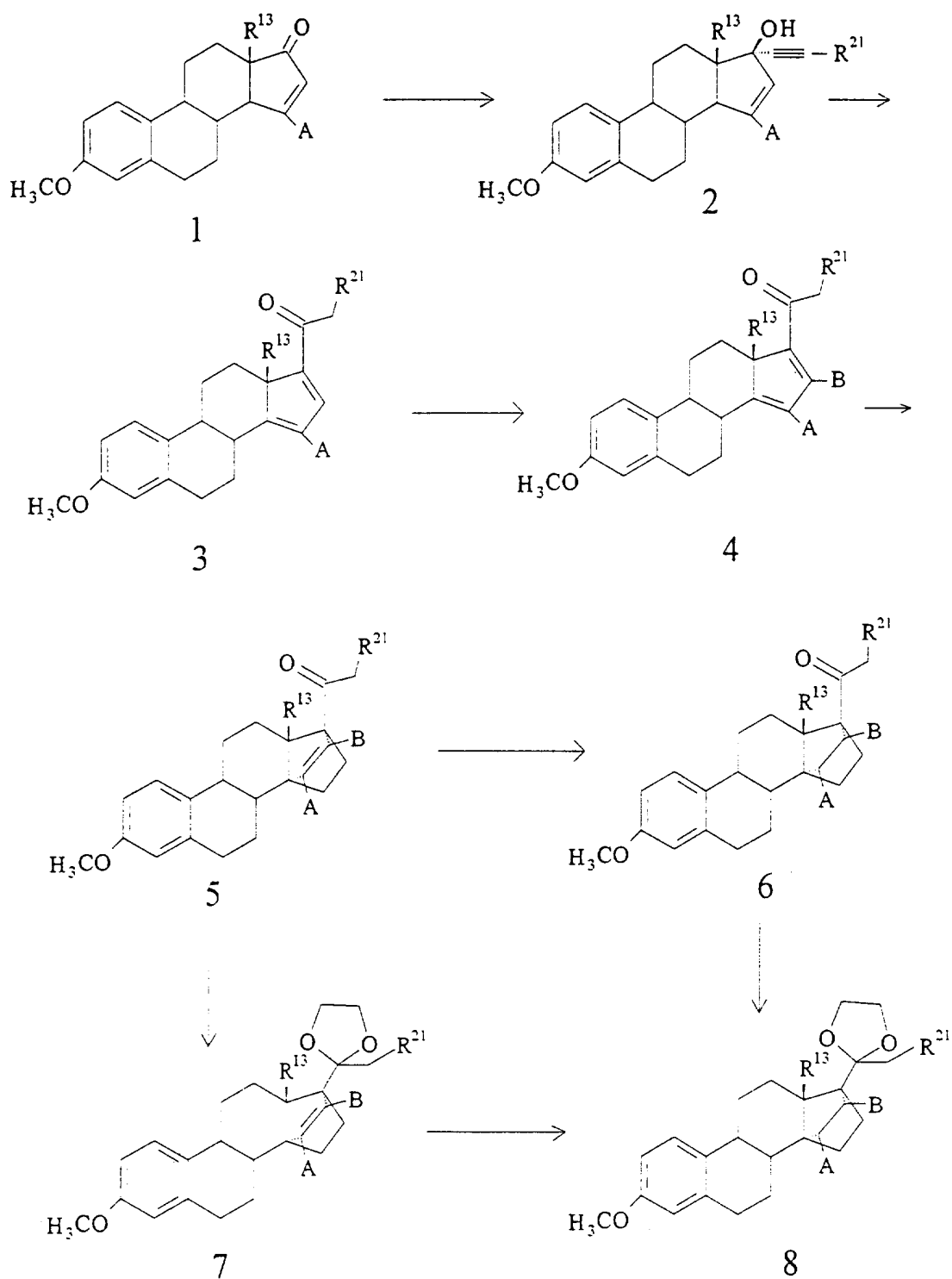
Parenteriniam vartojimui labiausiai tinka tirpalai aliejuose, tokie kaip, pavyzdžiui, tirpalai sezamo, ricinos ir medvilnės aliejuose. Tirpumo padidinimui galima pridėti tirpimą skatinančių medžiagų, tokių kaip, pavyzdžiui, benzilbenzoato arba benzilo alkoholio.

Bendrosios formulės (I) junginiai taip pat gali būti nepertraukiamai įvedami per intrauterines vaistą išskiriančias sistemas (IUD); veikliojo junginio(ių) išsiskyrimo greitis tada parenkamas taip, kad išsiskyrusi dozė būtų aukščiau nurodytame dozių intervale.

Šio išradimo medžiagas taip pat galima pagaminti transderminės sistemos pavidalu ir vartoti transderminiu būdu.

Bendrosios formulės (I) junginiams gauti pirmiausiai reikalingi pradiniai junginiai buvo gauti pagal žemiau duodamą schemą:

1 schema:



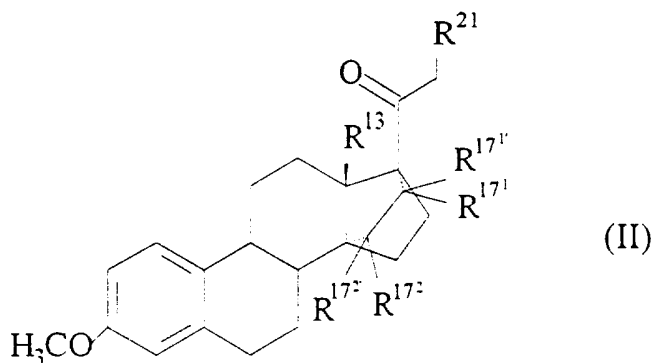
$R^{13} = -CH_3, -C_2H_5$; $R^{21} = \text{vandenilis, } C_1\text{-}C_4\text{-alkilas}$; A ir B = nepriklausomai vienas nuo kito, vandenilis arba $C_1\text{-}C_3\text{-alkilas}$.

Pagal 1 schemą, pavyzdžiui, žinomas junginys, kurio bendroji formulė 1 (žr., pvz., DE 4326240 A1), prijungiant monopakeistų alkinų anijonus, gali būti paverstas į žinomą junginį, kurio bendroji formulė 2. Šis junginys, veikiant rūgštimi, tokia kaip, pavyzdžiui, sieros rūgštis, druskos rūgštis, p-toluensulfonrūgštis, skruzdžių rūgštis arba acto rūgštis, inertiniame tirpiklyje, tokiaime kaip, pavyzdžiui, toluenas, tetrahidrofuranas arba dichloretanas, arba nesant tirpiklio, gali būti paverstas į junginį, kurio bendroji formulė 3 (žr. pvz., D.K. Phillips, P.P. Wickham, G.O. Potts ir A. Arnold, *J. Med. Chem.*, **11**, 924 (1968)). Jeigu norima, bendrosios formulės 3 junginį, panaudojant tinkamą nukleofilą, pavyzdžiui, dialkilvario junginį, o po to oksidinant, pavyzdžiui, pagal modifikuotą Saegusa oksidavimo metodą (pal. I. Minami et al., *Tetrahedron*, **42**, 2971 (1986) arba EP-A 0299913), galima paversti į bendrosios formulės 4 junginį, kuriame tada B yra alkilo liekana. Kitais atvejais B yra vandenilis.

Bendrosios formulės 4 junginys eteryje, aukštesniame slėgyje ir aukštesnėse temperatūrose, pagal žinomą ciklinio prijungimo būdą, gali būti paverstas į bendrosios formulės 5 junginį. Šis junginys, pagal standartinę metodiką, hidrinant $17^1, 17^2$ -dvigubą jungtį (anglies atomas 17^1 arba 17^2 reiškia anglies atomą, prie kurio yra R^{17^1} arba R^{17^2} pakaitai) su tauriųjų metalų, tokių kaip, pavyzdžiui, platina arba paladis, katalizatoriais, gali būti paverstas į bendrosios formulės 6 junginį. Bendrųjų formulių 5 ir 6 junginiai, kuriuose R^{21} yra vandenilis, pagal standartines metodikas gali būti alkilinami ir paverčiami į atitinkamus bendrųjų formulių 5 ir 6 junginius, kuriuose R^{21} yra C_1 - C_3 -alkilo liekana (žr. pvz., R. Bloch, *Tetrahedron*, **39**, 639 (1983)). Bendrosios formulės 5 junginį, pagal standartines metodikas, galima paversti į bendrosios formulės 7 ketalį; jį hidrinant, galima gauti bendrosios formulės 8 junginį. Šį junginį taip pat galima gauti, pagaminant ketalį iš bendrosios formulės 6 junginio. Be to, vietoj 1,2-etandiilbis(oksi)-apsauginės grupės prie 20-to anglies atomo, pagal šį išradimą, gali būti tinkamos ir kitos žinomos ketogrupės apsaugančios grupės, kaip pavyzdžiui, 2,2-dimetil-1,3-propandiilbis(oksi)grupė. Kitokias apsaugines grupes, kurios gali būti panaudotos šiame išradime, galima rasti

“Protective Groups in Organic Synthesis”, Theodora W. Greene, Peter G.N. Wuts, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1991, p. 178-210.

Šie bendrųjų formulių 5 ir 6 junginiai, kuriuose R^{13} yra etilo grupė, o R^{21} yra vandenilis arba C_1 - C_3 -alkilo grupė, arba R^{13} yra metilo grupė, o R^{21} yra C_1 - C_3 -alkilo grupė, bendrai paėmus, priklauso kaip tarpiniai bendrosios formulės (II):



kurioje

$R^{13} = -C_2H_5$; $R^{21} =$ vandenilis, C_1 - C_3 -alkilas arba

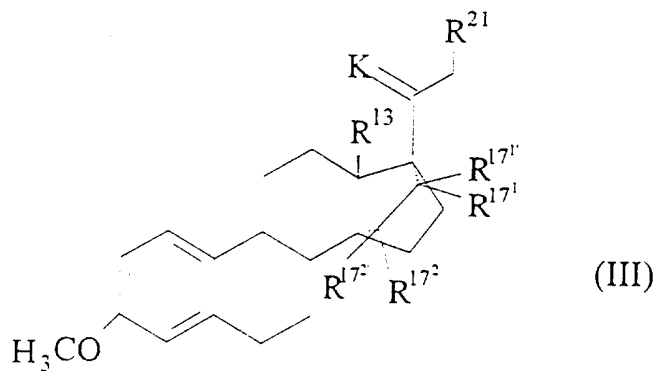
$R^{13} = -CH_3$; $R^{21} = C_1$ - C_3 -alkilas ir

$R^{17'}$ ir $R^{17''} =$ nepriklausomai vienas nuo kito, vandenilis arba C_1 - C_3 -alkilas,

$R^{17'}$ ir $R^{17''} =$ pagal reikalą, vandenilis arba bendra jungtis,

junginiai, šio išradimo sferai.

Bendrųjų formulių 7 ir 8 junginiai, gauti pagaminant ketalius iš bendrųjų formulių 5 arba 6 junginių, yra nauji ir, benrai paėmus, priklauso, kaip bendrosios formulės (III):



kurioje

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

R^{171} ir $R^{172} =$ nepriklausomai vienas nuo kito, vandenilis arba C_1 - C_3 -alkilas,

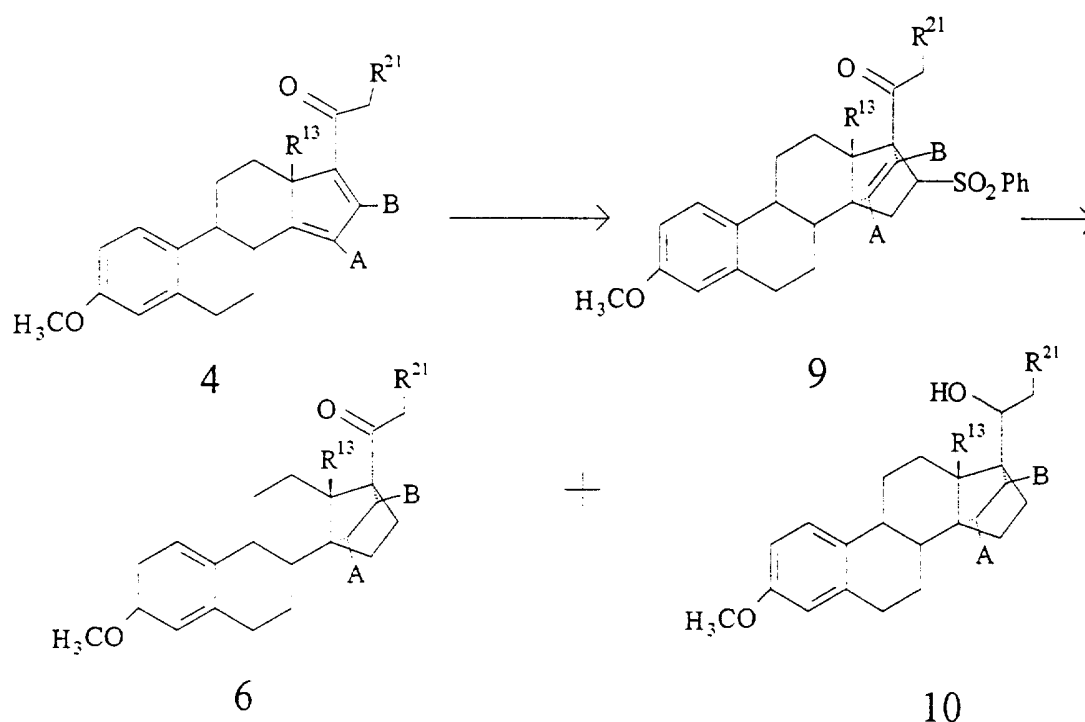
$R^{171'}$ ir $R^{172'} =$ pagal reikalą, vandenilis arba bendra jungtis,

K = ketalio apsauginė grupė,

$R^{21} =$ vandenilis, C_1 - C_3 -alkilas,

junginiai, šio išradimo sferai.

2 schema



$R^{13} = -CH_3, -C_2H_5$; $R^{21} =$ vandenilis, C_1 - C_3 -alkilas; A ir B = nepriklausomai vienas nuo kito, vandenilis arba C_1 - C_3 -alkilas.

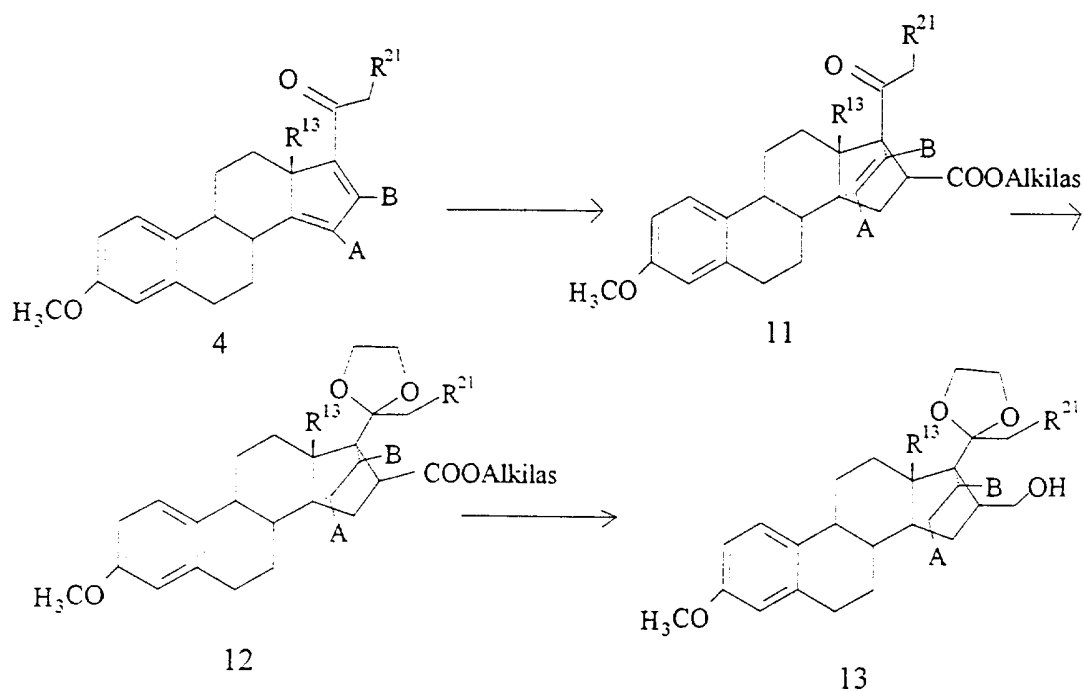
Pagal 2 schemą, bendrosios formulės 4 junginį, veikiant fenilvinilsulfonu inertiniame tirpiklyje pagal žinomą metodiką, galima paversti bendrosios formulės 9 junginiu (J.R. Bull ir R.I. Thomson, *S. Afr. J. Chem.*, 44, 87 (1991)). Redukuojant šį junginį ant metalo, tokio kaip Renėjaus nikelis, arba magniu žemesniuose alkoholiuose, tokiuose kaip metanolis arba etanolis, gaunami bendrųjų formulių 6 ir

10 junginiai, kurie, panaudojus oksidavimo arba redukcijos metodus, pavyzdžiui, su piridinio dichromatu arba Oppenauer'io oksidacijos sąlygomis, arba su natrio borhidridu arba ličio aliuminio hidridu, gali būti paversti vienas į kitą.

Šio išradimo junginiai, kurie 15-je ir/arba 16-je padėtyje turi pakaitus, pagaminami, veikiant bendrosios formulės 4 junginį tinkamu olefinu, tokiu kaip, pavyzdžiui, propenas, 2-metil-propenas, 2-butenas, ciklopentenas, cikloheksenas arba 2,5-dihidrofuranas, ir, esant reikalui, hidrinant atsiradusią $17^1, 17^2$ -dvigubą jungtį. Tolimesnė taip gautų junginių transformacija atliekama taip pat, kaip ir tolimesnės bendrosios formulės 6 junginio reakcijos.

Norint pagaminti šio išradimo junginius, kurie 16-je padėtyje turi alkilo arba alkenilo liekaną, galima bendrosios formulės 4 junginį paveikti akrilo rūgšties esteriu, kurio formulė $H_2C=CH-COOAlkilas$ (Alkilas = C_1-C_4 -alkilas) pagal 3 schemą:

3 schema



$R^{13} = -CH_3, -C_2H_5$; $R^{21} =$ vandenilis, C_1-C_3 -alkilas; A ir B = nepriklausomai vienas nuo kito, vandenilis arba C_1-C_3 -alkilas.

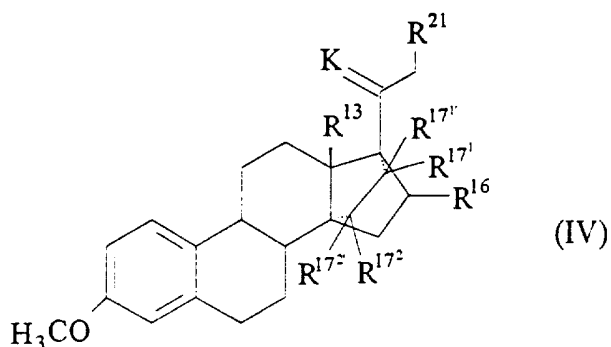
Šie taip gauti bendrosios formulės 11 junginiai, paverčiant 20-je padėtyje esančią ketogrupę ketolio grupe ir hidrinant atsiradusią 17¹,17²-dvigubą jungtį, paverčiami į bendrosios formulės 12 junginius, kuriuos veikiant ličio aliuminio hidridu, galima paversti į bendrosios formulės 13 16-hidroksimetil-junginius.

Bendrosios formulės 13 junginius pagal standartines metodikas (žr. pvz., J. Hooz ir S.S. Gilani, *Can. J. Chem.*, 46, 86 (1968)) galima paversti į atitinkamus 16-brommetil-junginius, kurie Birch'o redukcijos sąlygomis redukuojami į 16-metil-junginius. Tuo pačiu metu taip pat redukuojasi aromatinis A-žiedas, susidarant 2,5(10)-dieninei struktūrai.

Bendrosios formulės 13 junginius, oksidinant pagal žinomas metodikas, pavyzdžiui, piridinio dichromatu, galima paversti į atitinkamą 16-aldehidą, kurį veikiant atitinkamu fosforilidenu, gaunami šio išradimo 16-alkilen-junginiai, kuriuos hidrinant galima gauti 16-alkil-junginius.

16-Aldehidas, šildant su arilhidraziniais pagal žinomą metodiką (plg. pvz., M. Pieper et al., *Liebigs Ann. Chem.*, 1334 (1986)), gali būti paverstas į arilhidrazonus, kurie, apdorojant pagal Šapiro- arba Bamford-Stevens reakciją, suskaldomi iki 16-etoksimetilen-junginių. Kitu būdu, 16-aldehidą galima veikti sulforūgščių dariniais, tokiais kaip sulforūgšties halogenidai arba sulforūgšties anhidridai, esant bazei, tokiai kaip ličio diizopropilamidas arba taip pat kalio heksametilendisilazidas, inertiniame tirpiklyje, tokiam kaip, pavyzdžiui, tetrahidrofuranas, ir paversti į enolsulforūgščių esterius, kurie redukcinio skaldymo būdu, pavyzdžiui, apdorojant amonio formiatu, esant katalitiniams kiekiams paladžio(II) katalizatorių, tokių kaip paladžio(II) acetatas, tinkamame tirpiklyje, pvz., acetonitrile, paverčiami 16-etoksimetilen-junginiais.

Visi benrųjų formulių 11, 12 ir 13 junginiai, kartu su tekste aprašytais dariniais, yra nauji junginiai ir, kaip tarpiniai bendrosios formulės (IV):



kurioje

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

$R^{16} = -COO\text{Alkilas}$, kur Alkilas yra C_1 - C_4 -alkilo liekana, arba $-CH_2OH$ arba CHO , arba metilenas,

R^{17^1} ir $R^{17^2} =$ nepriklausomai vienas nuo kito, vandenilis arba C_1 - C_3 -alkilas,

$R^{17^1'}$ ir $R^{17^2'} =$ esant reikalui, vandenilis arba bendra jungtis,

$K =$ deguonies atomas arba ketalio apsauginė grupė,

$R^{21} =$ vandenilis, C_1 - C_3 -alkilas,

junginiai, priklauso šio išradimo sferai.

Bendrosios formulės 12 junginiai šarminės hidrolizės būdu gali būti paverčiami atitinkamomis karboksirūgštimis, kurias dekarboksilinant ir oksidinant, pavyzdžiui, kaitinant su švino acetatu ir vario(II) acetatu toluene (žr. pvz., J.D. Bacha ir J.K. Kochi, *Tetrahedron*, 24, 2215 (1968)), galima paversti į darinius, turinčius 15,16-dvigubą jungtį. 14,17- C_2 -tilteliu sujungti dariniai su 15,16-dviguba jungtimi gali būti gaunami kitu keliu:

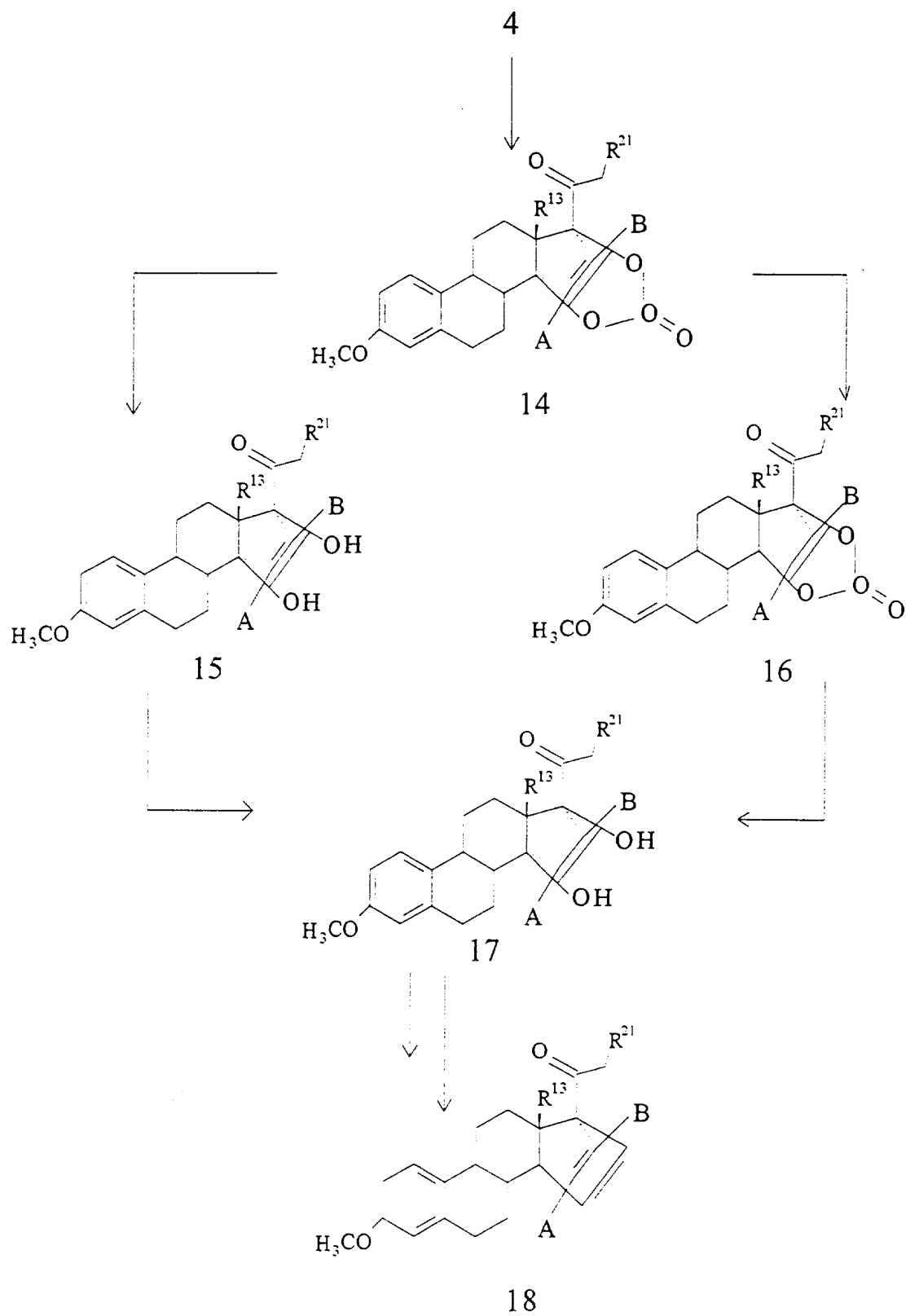
1. Pavertus bendrosios formulės 4 junginį su maleino rūgšties anhidridu į Diels'o-Alder'io produktą, po to katalitiškai suhidrinus $17^1,17^2$ -dvigubą jungtį, šildant su bistrifenilfosfin-nikelio dikarbonilu tinkamame tirpiklyje, pvz., diglime, gaunamas atitinkamas darinys su 15,16-dviguba jungtimi (žr. pvz., K. Wiesner et al., *Can. J. Chem.*, 52, 640 (1974)). Kitu būdu, išeinant iš $17^1,17^2$ -prisotinto anhidrido, veikiant baze, tokia kaip natrio šarmas, gaunama 15,16-dikarboksirūgštis, kuri dvigubai dekarboksilinant, paverčiama į atitinkamą darinį su 15,16-dviguba jungtimi (žr. pvz., C.M. Cimarusti ir J. Wolinsky, *J. Am. Chem. Soc.*, 90, 113 (1968)).

Pavyzdžiui, dikarboksirūgštis šildoma su švino acetatu tinkamame tirpiklyje, pavyzdžiui, piridine 30-100 °C temperatūroje.

Diels'o-Alder'io aduktą galima panaudoti ir kitų darinių sintezei: Diels'o-Alder'io produktų redukcija į laktoną tinkamu reduktoriumi, tokiu kaip natrio borhidridas (žr. pvz., D.M. Bailey ir R.F. Johnson, *J. Org. Chem.*, **35**, 3574 (1970)), gautų atitinkamų 20-alkoholių oksidacija, pavyzdžiui, piridinio chlorchromatu ir, apsaugojus ketogrupę, paverčiant ją ketaliu, ir šių laktonų redukcija tinkamu reduktoriumi, tokiu kaip ličio aliuminio hidridas, duoda 15,16-bishidroksi-junginį. Hidroksilo grupes tam tikromis tinkamomis sąlygomis galima sukondensuoti į ciklinį eterį. Šią reakciją pageidautina atlikti bazinėse sąlygose, tokiose kaip apdorojant sulforūgščių dariniais, tokiais kaip sulforūgščių halogenidai arba sulforūgščių anhidridai, dalyvaujant bazei, pavyzdžiui, piridinui.

2. Veikiant bendrosios formulės **4** junginį vinilenkarbonatu (apie Diels'o-Alder'io reakciją su vinilenkarbonatu žr. pvz., Y. Shizuri et al., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 292 (1985) arba G.H. Posner et al., *Tetrahedron Lett.*, **32**, 5295 (1991)) Diels'o-Alder'io reakcijos sąlygomis pagal **4** schemą, gaunamas ciklinio prijungimo produktas, kurio formulė **14**. Suhidrinus 17¹,17²-dvigubą jungtį ir atskėlus ciklinį karbonatą pagal standartinę metodiką, tokią kaip karbonatų veikimas tinkamame tirpiklyje, kaip pvz., metanolyje, baze, kaip pvz., kalio karbonatu, gaunamas diolis, kurio formulė **17**. Hidrinimo ir karbonato atskėlimo eilės tvarka yra nesvarbi.

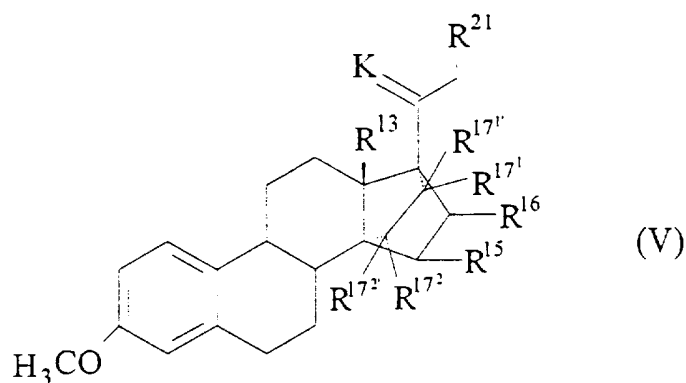
4 schema



$R^{13} = -CH_3, -C_2H_5$; $R^{21} =$ vandenilis, C_1 - C_3 -alkilas; A ir B = nepriklausomai vienas nuo kito, vandenilis arba C_1 - C_3 -alkilas.

Vicinalinių diolių pavertimui į olefinus šios srities specialistai gali pasirinkti visą eilę plačiai vartojamų metodų (plg. pvz., M. Ando et al., *Chemistry Letters*, 879 (1986)). Pavyzdžiui, bendrosios formulės 17 diolį, veikiant ortoesteriu, tokiu kaip, pavyzdžiui, trimetilortoformiatu, esant rūgštiniam katalizatoriui, pavyzdžiui, piridinio para-toluensulfonatui, tinkamame tirpiklyje (čia, kaip pavyzdį, galima paminėti dichlormetaną) arba visai be tirpiklio, galima paversti į atitinkamą ortoesterį, kuris, šildant tinkamame tirpiklyje, pvz., acetonitrile, suskyla, susidarant bendrosios formulės 18 olefinui.

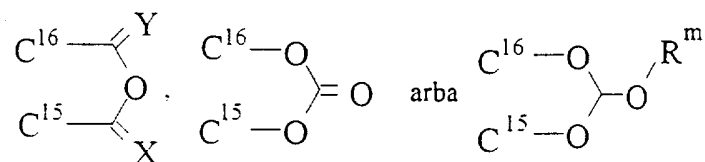
Visi bendrųjų formulių 14, 15, 16, 17 ir 18 junginiai, kartu su tekste aprašytais dariniais yra nauji junginiai ir, kaip tarpiniai bendrosios formulės (V):



kurioje

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

R^{15} ir $R^{16} =$ kartu sudaro žiedą, kurio dalinė formulė:



kurioje

X ir Y = nepriklausomai vienas nuo kito, esant reikalui, gali būti deguonies atomas arba du vandenilio atomai ir

$R^m = C_1-C_3$ -alkilas, arba

R^{15} ir $R^{16} =$ kiekvienas yra -OH grupė arba

R^{15} ir $R^{16} =$ kartu sudaro jungtį

ir

$R^{17'1}$ ir $R^{17'2} =$ nepriklausomai vienas nuo kito, vandenilis arba C_1-C_3 -alkilas,

$R^{17'1}$ ir $R^{17'2} =$ esant reikalui, gali būti vandenilis arba kartu sudaro jungtį,

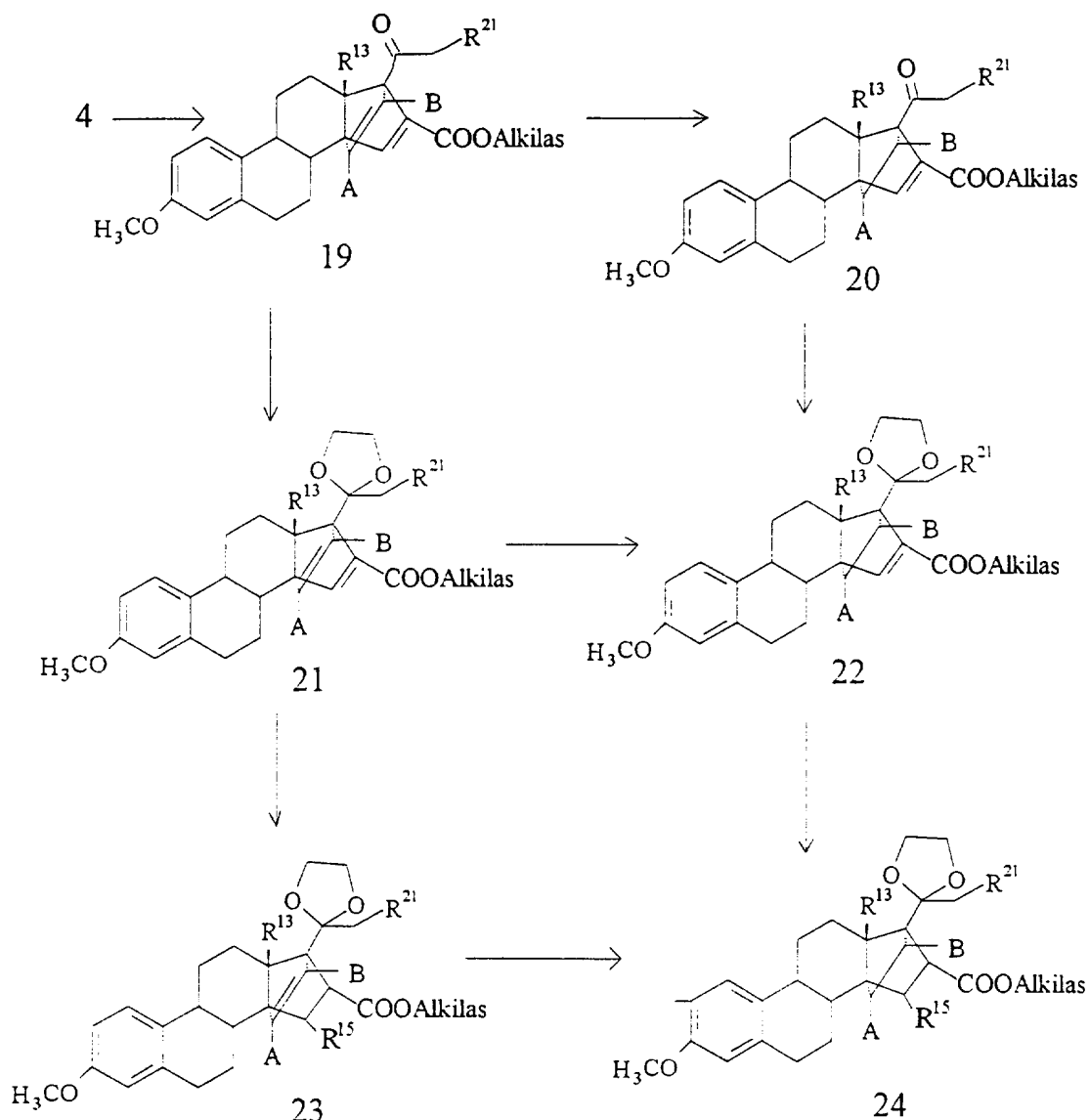
K = deguonies atomas arba ketalio apsauginė grupė,

$R^{21} =$ vandenilis arba C_1-C_3 -alkilas,

junginiai, priklauso šio išradimo sferai.

Tolimesni 14,17- C_2 -tilteliu sujungtų D-žiede pakeistų steroidų pavyzdžiai gali būti gauti, išeinant iš pvz., formulės **19** Diels'o-Alder'io produktų, gaunamų veikiant bendrosios formulės **4** dienus acetilenkarboksirūgšties esteriu (Alkilas = C_1-C_4 -alkilas):

5 schema



$\text{R}^{13} = -\text{CH}_3, -\text{C}_2\text{H}_5$; $\text{R}^{21} = \text{vandenilis, C}_1\text{-C}_3\text{-alkilas}$; A ir B = nepriklausomai vienas nuo kito, vandenilis arba $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-alkilas}$; $\text{R}^{15} = \text{vandenilis, C}_1\text{-C}_3\text{-alkilas}$.

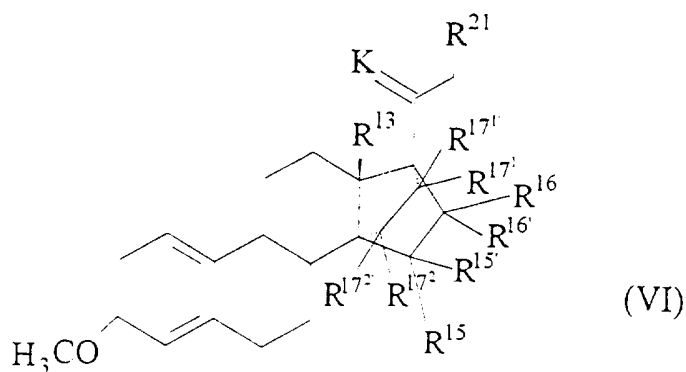
Ciklinio prijungimo produktą **19** pavertus ketaliu, gaunamas bendrosios formulės **21** junginys. Selektyviai suredukuoti 15,16-dvigubą jungtį pavyksta, panaudojant magnį tinkamame tirpiklyje, geriausia alkoholyje, tokiaime kaip metanolis, ir gaunamas formulės **23** junginys, kuriame R^{15} yra vandenilis. 1,4-prijungimą prie formulės **21** junginių galima atlikti žinomais metodais. Taip pat, veikiant dimetilvariu tinkamame tirpiklyje, tokiaime kaip tetrahidrofuranas, galima gauti bendrosios formulės **23** junginį, kuriame R^{15} yra metilo grupė. Katalitinis

hidrinimas ant tauriųjų metalų katalizatorių, vykstant reakcijai per tarpinius junginius, leidžia selektyviai pašalinti $17^1, 17^2$ -dvigubą jungtį. Galima įvairiais būdais modifikuoti esterinę grupę prie C^{16} -atomo. Šalia jau aprašytų akrilo rūgšties ciklinio prijungimo chemijos galimybių, reikia paminėti dar ir tokias:

α, β -Sotūs esteriai, pavyzdžiui, bendrųjų formulių **23** ir **24** junginiai, suredukavus ličio aluminio hidridu, paverčiant gautų alkoholių hidroksigrupę atskylandčia grupe, tokia kaip sulforūgšties esteris, kurį galima pagaminti, pvz., veikiant sulforūgšties halogenidu, esant tinkamai bazei, pvz., piridinui inertiniame tirpiklyje, tokiame kaip dichlormetanas, arba be tirpiklio, ir pagaliau redukuojant tinkamu reduktoriumi, pvz., ličio trietilborhidridu, duoda 16-metil-darinį.

α, β -Nesotūs esteriai, pavyzdžiui, bendrųjų formulių **21** ir **22** junginiai, apdorojant tinkamu reduktoriumi. pavyzdžiui, diizobutilaluminio hidridu, esant reikalui, dalyvaujant Liuiso rūgštims, pvz., cinko chloridui, duoda 15,16-nesočius 16-hidroksimetil-darinius. Pagal žinomus metodus pavyksta iš jų pagaminti atitinkamus anglies rūgšties arba sulforūgšties esterius. Pavyzdžiui, alilo alkoholį veikiant acetilchloridu piridine, gaunamas atitinkamas acto rūgšties esteris. Birch'o redukcijos sąlygomis gaunamas atitinkamas 15,16-nesotus 16-metil-darinys (apie alilacetatų Birch'o redukciją pal. pvz., R.T. Jacobs et al., *J. Org. Chem.*, **55**, 4051 (1990)). Tuo pačiu metu vyksta ir aromatinio A-žiedo redukcija, susidarant 2,5(10)-dieninei struktūrai.

Visi bendrųjų formulių **19**, **20**, **21**, **22**, **23** ir **24** junginiai, kartu su tekste aprašytais dariniais yra nauji junginiai ir, kaip tarpiniai bendrosios formulės (VI):



kurioje

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

R^{15} ir $R^{16} =$ pagal reikalą, vandenilis arba bendra jungtis,

$R^{15'} =$ vandenilis arba C_1-C_3 -alkilas,

$R^{16'} = -COO$ Alkilas, kur Alkilas yra C_1-C_4 -alkilo liekana, arba CH_2OH , arba CHO , arba C_1-C_3 -alkilo liekana,

R^{17^1} ir $R^{17^2} =$ nepriklausomai vienas nuo kito, vandenilis arba C_1-C_3 -alkilas,

$R^{17^1'}$ ir $R^{17^2'} =$ pagal reikalą, vandenilis arba bendra jungtis,

$K =$ deguonies atomas arba ketalio apsauginė grupė,

$R^{21} =$ vandenilis arba C_1-C_3 -alkilas,

junginiai, priklauso šio išradimo sferai.

Aukščiau duotuose bendrųjų formulių (III), (IV), (V) ir (VI) junginiuose yra K , kuris, kai jis reiškia ketalio apsauginę grupę, dažniausiai yra 1,2-etandiilbis(oksi)- arba 2,2-dimetil-1,3-propandiilbis(oksi)grupė.

Taip gautų bendrųjų formulių 6, 7, 8 ir 9 junginiai, o taip pat ir jų atitinkami dariniai, kurie 15, 16, 17^1 arba 17^2 padėtyse turi pakaitus, gerai žinomomis Birch'o redukcijos sąlygomis (žr. pvz., J. Fried, J.A. Edwards, *Organic Reactions in Steroid Chemistry*, Nostrand Reinhold Company 1972, p. 1-60) duoda atitinkamus 3-metoksi- $\Delta^2, \Delta^5(10)$ -darinius. Šie dariniai, veikiant praskiesta mineraline rūgštimi ir, esant reikalui, tuoj po to oksidinant 20-hidroksigrupę pagal standartinę metodiką, pavyzdžiui, piridinio dichromatu, gali būti paversti šio išradimo Δ^4 -3-ketonais, kurių bendroji formulė (I). 3-Metoksi- $\Delta^2, \Delta^5(10)$ -dariniai taip pat pagal standartines metodikas (žr. pvz., D. Burn ir V. Petrow, *J. Chem. Soc.*, 364 (1962)) gali būti paversti į $\Delta^5(10)$ -3-ketonus, kurie, brominant-dehidrobrominant ir, esant reikalui, po to oksidinant 20-hidroksigrupę, gali būti paversti šio išradimo Δ^4, Δ^9 -3-ketonais, kurių bendroji formulė (I) (žr. pvz., J. Fried, J.A. Edwards, *Organic Reactions in Steroid Chemistry*, Nostrand Reinhold Company 1972, p. 265-374). Atlikus Δ^4, Δ^9 -3-ketonų pavertimo ketaliais reakciją pagal standartines metodikas, gaunami $\Delta^5(10), \Delta^9(11)$ -3-ketaliai, kurie, skaldant silpnai rūgštinėse sąlygose, pavyzdžiui,

vandeninėje acto rūgštyje, duoda $\Delta^5(10),\Delta^9(11)$ -3-ketonus. Esant reikalui, galima atlikti Δ^4,Δ^9 -3-ketono dekonjugaciją, apdorojant rūgštimis, pavyzdžiui, vandenine druskos rūgštimi, pridėjus tirpiklio, tokio kaip acetonas. Gautų dekonjuguotų dienonų sąveika su oksidatoriumi (pal. pvz., DE 2748250 C2), tokiu kaip dichlor-5,6-diciano-p-benzochinonu tinkamame tirpiklyje, pavyzdžiui, dichlormetane, pašalinus, jei reikia, dar esančią apsauginę grupę, duoda šio išradimo $\Delta^4,\Delta^9,\Delta^{11}$ -3-ketonus, kurių bendroji formulė (I).

Sekančios stadijos paprastai liečia R^6 , R^6' ir R^7 liekanų įvedimą. 6,7-Dvigubą jungtį galima įvesti, atliekant dienoleterinį brominimą ir po to atskeliant bromo vandenilį (žr. pvz., J. Fried, J.A. Edwards, *Organic Reactions in Steroid Chemistry*, Nostrand Reinhold Company 1972, p. 265-374), o taip pat veikiant chloranilu arba 2,3-dichlor-5,6-diciano-p-benzochinonu.

Dienoleterinį brominimą galima vykdyti pagal *Steroids*, 1, 233 (1965) aprašytą metodiką. Bromo vandenilį galima atskelti, šildant 6-brom-junginį su baziniu agentu, tokiu kaip, pavyzdžiui, ličio bromidu arba ličio karbonatu aprotoniniame tirpiklyje, tokiaime kaip dimetilformamidas, 50-150 °C temperatūroje, arba kitu atveju, šildant 6-brom-junginius kolidine arba lutidine.

Junginiams su 6,7-metileno grupe gauti, toks įvedimas atliekamas taip pat panaudojant dienoną, kuris veikiamas dimetilsulfoksonio metilidu, bet čia, kaip žinoma, susiduriama su α - ir β -izomerų mišiniu (jų santykis priklauso nuo panaudoto substrato ir yra apie 1:1), kurį galima išskirstyti, pavyzdžiui, kolonėlių chromatografijos metodu.

Junginiai, kuriuose R^7 yra alkilas, gali būti susintetinti iš 4,6-dien-3-on-junginių, panaudojant 1,6-prijungimą pagal žinomas metodikas (J. Fried, J.A. Edwards, *Organic Reactions in Steroid Chemistry*, Nostrand Reinhold Company 1972, p. 75-82; A. Hosomi ir H. Sakurai, *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 1673 (1977)). 7-Alkilo grupę paprastai galima įvesti, panaudojant dialkilvario-ličio junginius.

Junginiai, kuriuose R^6 yra chloro atomas, o R^6' ir R^7 sudaro bendrą papildomą jungtį, gaminami taip pat išeinant iš 4,6-dien-3-on-junginių. Tam tikslui

iš pradžių epoksidinama 6,7-dviguba jungtis, panaudojant organines perrūgštis, tokias kaip meta-chlorperbenzoinė rūgštis, metileno chloride, jei reikia, esant natrio hidrokarbonato tirpalui (žr. W. Adam, J.-C. Liu ir O. Rodriguez, *J. Org. Chem.*, **38**, 2269 (1973)). Šių epoksidų žiedo atidarymas ir iš pradžių susidariusios 7 α -hidroksigrupės pašalinimas vykdomas, pavyzdžiui, veikiant dujiniu chloro vandeniliu ledinėje acto rūgštyje (žr. tarp kitko DE-A 1158966 ir DE-A 4006165).

6-Metileno grupę galima įvesti, pavyzdžiui, išeinant iš 3-amino-3,5-dien-darinio, veikiant formalinu alkoholio tirpale, susidarant 6 α -hidroksimetilo grupei, ir tuoj po to atskeliant vandenį rūgštimi, pavyzdžiui, druskos rūgštimi dioksano/vandens mišinyje. Atskelti vandenį galima taip pat ir tokiu būdu: iš pradžių įvedama atskylanti grupė, o po to ji atskeliama. Kaip atskylanti grupė yra tinkama, pavyzdžiui, meзилatas, tozilas arba benzoatas (žr. DE-A 3402329, EP-A 150157, US 4.584.288(86); K. Nickisch, S. Beier, D. Bittler, W. Elger, H. Laurent, W. Losert, Y. Nishino, E. Scillinger ir R. Weichert, *J. Med. Chem.*, **34**, 2464 (1991)).

Kita 6-metilen-junginių sintezės galimybė yra 4(5)-nesočių 3-ketonų tiesioginė sąveika su formaldehido acetaliais, esant natrio acetatui, su pavyzdžiui, fosforo oksichloridu arba fosforo pentachloridu tinkamame tirpiklyje, tokiaime kaip chloroformas (žr. pvz., K. Annen, H. Hofmeister, H. Laurent ir R. Wiechert, *Synthesis*, **34** (1982)). Dar viena metileno grupės įvedimo galimybė yra Δ^4 -3-ketonų pavertimas dienoleteriais, jų pavertimas su dimetilformamidu ir fosforo oksichloridu į aldehidą ir jo redukcija kompleksiniais borhidridais, ir po to vandens atskėlimas mineralinėmis rūgštimis pagal žinomas metodikas (žr. WO 90/12027).

6-Metilen-junginiai gali būti panaudoti bendrosios formulės (I) junginių, kuriuose R⁶ yra metilas, o R^{6'} ir R⁷ kartu sudaro papildomą jungtį, sintezei.

Šiam tikslui galima panaudoti, pavyzdžiui, D. Burn, D.N. Kirk ir V. Petrow, *Tetrahedron*, **21**, 1619 (1965) aprašytą metodiką, pagal kurią dviguba jungtis izomerizuojama, šildant 6-metilen-junginius etanolyje su 5 % paladžio/ant anglies katalizatoriumi, kuris veikiamas arba vandeniliu, arba mažais ciklohekseno kiekiais.

Neleisti atsirasti nedideliui kiekiui hidrinto produkto galima, pridedant natrio acetato perteklių.

6-Metil-4,6-dien-3-on-darinius galima gauti taip pat ir tiesiogiai (žr. K. Annen, H. Hofmeister, H. Laurent ir R. Wiechert, *Liebigs Ann. Chem.* 712 (1983)).

Junginiai, kuriuose R^6 yra α -metilo grupė, gali būti susintetinti iš 6-metilen-junginių, hidrinant tinkamomis sąlygomis. Geriausi rezultatai (selektyvus egzo-metilen grupės hidrinimas) pasiekiami, panaudojant pernešantį hidrinimą (E.A. Brande, R.P. Linstead ir P.W.D. Mitchell, *J. Chem. Soc.*, 3578 (1954)). Šildant 6-metilen-darinį tinkamame tirpiklyje, pavyzdžiui, etanolyje, esant vandenilio donoriams, tokiems kaip, pavyzdžiui, cikloheksenas, ir tauriųjų metalų, pavyzdžiui, platinos arba paladžio, katalizatoriams, labai geromis išeigomis gaunami 6α -metil-dariniai. Nedidelė β -metil-junginio dalis gali būti izomerizuojama, panaudojant rūgštis (žr. pvz., D. Burn, D.N. Kirk ir V. Petrow, *Tetrahedron*, 21, 1619 (1965)).

17-Acetil-darinių alkilinimas į homologinius ketonus gali būti atliktas ne tik, kaip aukščiau aprašyta, su aromatinį A-žiedą turinčiais junginiais, bet taip pat ir tolimesnėje sintezės eigoje su tinkamai blokuotais dariniais.

21-OH pakaito įvedimas atliekamas tinkamai apsaugotuose 20-keto-junginiuose žinomais būdais, tokiais kaip tiesioginė enoliatų oksidacija (žr. pvz., E. Vedejs, D.A. Engler ir J.E. Telscow, *J. Org. Chem.*, 43, 188 (1978) ir J.C. Anderson ir S.C. Smith, *Synlett*, 1990, 107), arba veikiant enoliatų atitinkamu jodidu, pakeičiant jodidą acetatu ir hidrolizuojant acetatą. Šiuo atveju gaunami diastereomerų mišiniai gali būti išskirstomi chromatografiškai.

Įvedus visas liekanas, atskeliamos dar likusios apsauginės grupės.

Gauti bendrosios formulės (I) junginiai, kuriuose R^3 yra deguonis, jeigu reikia, veikiant hidroksilamino hidrochloridu, esant tret.-aminams, $-20 - +40$ °C temperatūrų intervale, gali būti paversti oksimais (bendrojoje formulėje (I) R^3 yra N-OH grupė, kurioje hidroksigrupė gali būti sin- arba anti-padėtyje).

3-Oksogrupės pašalinimas, paverčiant į galutinį (I) formulės produktą, kuriame R^3 yra du vandenilio atomai, gali būti atliekamas, pavyzdžiui, pagal DE-A-2805490 duotą metodiką, atliekant tioketalių redukcinių skaldymą.

Tokiau duodami pavyzdžiai yra skirti šio išradimo pailiustravimui:

PAVYZDŽIAI

1 pavyzdys

14,17-Eten-19-norpregn-4-en-3,20-dionas

a) 3-Metoksi-19-norpregna-1,3,5(10),14,16-pentaen-20-onas

84,2 g 3-metoksi-19-nor-17 α -pregna-1,3,5(10),15-tetraen-20-in-17 β -olio (*J. Med. Chem.*, **11**, 924 (1968)) 110 °C temperatūroje, maišant, kaitinama 185 ml 86 % skruzdžių rūgštis. Po dviejų valandų atšaldoma, pridedant 1000 ml vandens. Iškritusi kieta medžiaga nufiltruojama, išdžiovinama ir chromatografuojama per silikagelį, plaunant etilacetato ir heksano mišiniu. Gaunama 47,8 g *1a*.

Lyd. temp.: 152-155 °C.

^1H -BMR (CDCl_3): δ = 1,22 m.d. (s, 3H, H-18); 2,35 (s, 3H, H-21); 3,78 (s, 3H, 3-OCH₃); 6,08 (m, 1H, H-15); 6,68 (d, J=3 Hz, 1H, H-4); 6,74 (dd, J=9, 3 Hz, 1H, H-2); 7,23 (d, J=9 Hz, 1H, H-1); 7,27 (d, J = 3 Hz, 1H, H-16).

b) 3-Metoksi-14,17-eten-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-onas

200 g *1a* pavyzdyje aprašytos medžiagos tirpalas 2,5 l benzeno kaitinamas kartu su etilenu, esant 300 barų slėgiui, 240 valandų 160 °C temperatūroje. Atšaldžius, reakcijos mišinys nugarinamas, o liekana chromatografuojama per silikagelį, plaunant etilacetato ir heksano mišiniu. Gaunama 175 g *1b*.

^1H -BMR (CDCl_3): δ = 0,91 m.d. (s, 3H, H-18); 2,22 (s, 3H, H-21); 3,78 (s, 3H, 3-OCH₃); 6,08 ir 6,14 (2d, J = 6 Hz, po 1H, H-17¹ ir H-17²); 6,65 (d, J=3 Hz, 1H, H-4); 6,73 (dd, J=9, 3 Hz, 1H, H-2); 7,22 (d, J=9 Hz, 1H, H-1).

c) 20,20-[1,2-Etandiilbis(oksi)]-3-metoksi-14,17-eten-19-norpregna-1,3,5(10)-trienas

Į 25 g *Ib* pavyzdyje aprašyto junginio tirpalą 175 ml dichlormetano kambario temperatūroje, maišant, pridedama 75 ml etilenglikolio, 63 ml trimetilortoformiato ir 1,25 g p-toluensulfonrūgšties. Po 90 minučių pridedama 15 ml trietilamino ir 100 ml dichlormetano, ir reakcijos mišinys plaunamas koncentruotu natrio hidrokarbonato tirpalu tris kartus. Organinė fazė džiovinama kalio karbonatu, nufiltruojama ir nugarinama. Gaunama 31 g *Ic*.

^1H -BMR (CDCl_3): δ = 0,98 m.d. (s, 3H, H-18); 1,37 (s, 3H, H-21); 3,78 (s, 3H, 3-OCH₃); 3,95-4,05 (m, 4H, 20-OCH₂CH₂O-); 5,97 ir 6,01 (2d, J=6 Hz, po 1H, H-17¹ ir H-17²); 6,65 (d, J = 3 Hz, 1H, H-4); 6,72 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H, H-2); 7,22 (d, J = 9 Hz, 1H, H-1).

d) 20,20-[1,2-Etandiil(oksi)]-3-metoksi-14,17-eten-19-norpregna-2,5(10)-dienas

Į 2,2 l skysto amoniako -70 °C temperatūroje supilamas 31 g *Ic* pavyzdyje aprašyto junginio tirpalas 400 ml tetrahidrofurano ir 70 ml tret.-butanolio mišinyje. Į šį mišinį, maišant, dalimis pridedama 16 g ličio. Leidžiama sušilti iki -40 °C, po 5,5 valandos sulašinama 350 ml etanolio, mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros, praskiedžiama vandeniu ir ekstrahuojama etilacetatu. Organinė fazė plaunama vandeniu ir koncentruotu natrio chloridu, džiovinama natrio sulfatu, nufiltruojama ir nugarinama vakuume. Gaunama 23,1 g kristalinio *Id*, kuris be tolimesnio valymo naudojamas tolimesnėje stadijoje.

^1H -BMR (CDCl_3): δ = 0,96 m.d. (s, 3H, H-18); 1,33 (s, 3H, H-21); 3,55 (s, 3H, 3-OCH₃); 3,88-4,03 (m, 4H, 20-OCH₂CH₂O-); 4,63-4,67 (m, 1H, H-2); 5,93 ir 6,07 (2d, J= 6 Hz, po 1H, H-17¹ ir H-17²).

e) 14,17-Eten-19-norpregn-4-en-3,20-dionas

2,9 g *1d* pavyzdyje aprašyto junginio tirpalas 30 ml tetrahidrofurano ir 150 ml acetono, maišant, veikiamas 7,8 ml 4N druskos rūgšties. Po 2 valandų pašalinamas tirpiklis, ir liekana perkristalinama iš diizopropilo eterio. Gaunama 1,72 g *1e*.

Lyd. temp.: 139-143 °C.

¹H-BMR (CDCl₃): δ = 0,92 m.d. (s, 3H, H-18); 2,18 (s, 3H, H-21); 5,88 (pl.s, 1H, H-4); 6,04 (s, 2H, H-17¹ ir H-17²).

2 pavyzdys

14,17-Eten-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dionas

a) 3-Etoksi-14,17-eten-19-norpregna-3,5-dien-20-onas

Į 2,02 g *1e* pavyzdyje aprašyto junginio tirpalą 80 ml tetrahidrofurano, maišant, pridedama 6,1 ml etanolio, 6,1 ml trietilortoformiato ir 145 mg p-toluensulfonrūgšties. Po 2 valandų, kambario temperatūroje pridedama 2,5 ml trietilamino, praskiedžiama natrio hidrokarbonato tirpalu, ir mišinys ekstrahuojamas etilacetatu. Organinė fazė plaunama vandeniu ir koncentruotu natrio chlorido tirpalu, džiovinama natrio sulfatu, nufiltruojama ir nugarinama. Gaunama 3,3 g *2a*, kuris yra bespalvė alyva. Junginys be papildomo valymo naudojamas tolimesnėje stadijoje.

b) 14,17-Eten-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dionas

3,3 g *2a* pavyzdyje aprašyto junginio tirpalas 41 ml dioksano ir 10 ml vandens sumaišomas su 16 ml 10 % natrio acetato tirpalo ir po to, maišant, 890 mg 1,3-dibrom-5,5-dimetilhidantoino. Po 15 minučių, reakcijos mišinys išpilamas į ledinį vandenį ir ekstrahuojama etilacetatu. Organinė fazė plaunama koncentruotu natrio chlorido tirpalu, džiovinama natrio sulfatu ir filtruojama į suspensiją, susidedančią iš 2,4 g ličio karbonato ir 3,4 g ličio bromido 120-je ml dimetilformamido. Mišinys šildomas 150 °C temperatūroje, tuo pačiu metu nudistiliuojant etilacetatą. Po valandos, reakcijos mišiniui leidžiama atvėsti, praskiedžiama vandeniu ir

ekstrahuojama etilacetatu. Organinė fazė plaunama vandeniu ir koncentruotu natrio chlorido tirpalu, džiovinama natrio sulfatu, nufiltruojama ir nugarinama. Liekana chromatografuojama per silikagelį, plaunant n-heksano ir etilacetato mišiniu. Gaunama 880 mg *2b*.

Lyd. temp.: 150-152 °C. $[\alpha]_D^{20} = +172,3^\circ$ (CHCl_3 ; $c = 0,510$).

^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 0,95$ m.d. (s, 3H, H-18); 2,19 (s, 3H, H-21); 5,82 (pl. s, 1H, H-4); 5,92 ir 6,04 (2d, $J = 6$ Hz, po 1H, H-17¹ ir H-17²); 6,20-6,32 (m, 2H, H-6 ir H-7).

3 pavyzdys

7 β -Metil-14,17-eten-19-norpregn-4-en-3,20-dionas

Į 1,9 g vario(I) jodido suspensiją 25 ml dietilo eterio 0 °C temperatūroje sulašinama 8,5 ml 1,6 M metilicio tirpalo dietilo eteryje. Pamašius 30 minučių 0 °C temperatūroje, pridedama 40 ml tetrahidrofurano ir po to -40 °C temperatūroje sulašinama 1,23 ml bortrifluorido eterato, o po to - 340 mg *2b* pavyzdyje aprašyto junginio tirpalas 15 ml tetrahidrofurano. Per 4 valandas leidžiama sušilti iki kambario temperatūros, maišoma dar 72 valandas, ir reakcijos mišinys išpilamas į 100 ml koncentruoto amonio chlorido tirpalo. Mišinys keturis kartus ekstrahuojamas etilacetatu, sumaišytos organinės fazės plaunamos vandeniu, džiovinamos natrio sulfatu, nufiltruojamos ir nugarinamos. Chromatografuojama per silikagelį, plaunant etilacetato ir heksano mišiniu, ir gaunama 46 mg *3*.

Lyd. temp: 133-135 °C.

^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 0,94$ m.d. (s, 3H, H-18); 1,07 (d, $J = 7,5$ Hz, 3H, 7- CH_3); 2,20 (s, 3H, H-21); 5,83 (pl. s, 1H, H-4); 6,05 (s, 2H, H-17¹ ir H-17²).

4 pavyzdys

14,17-Eten-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas

a) 14,17-Eten-19-norpregn-5(10)-en-3,20-dionas

Į 3,0 g *1d* pavyzdyje aprašyto junginio suspensiją 60 ml acetono, maišant kambario temperatūroje, sulašinamas 2,1 g oksalo rūgšties dihidrato tirpalas 30 ml vandens. Po 2 valandų, pridedama 150 ml koncentruoto natrio hidrokarbonato tirpalo ir tris kartus ekstrahuojama etilacetatu. Sumaišytos organinės fazės plaunamos koncentruotu natrio chlorido tirpalu, džiovinamos natrio sulfatu, nufiltruojamos ir nugarinamos. Liekana chromatografuojama per silikagelį, plaunant etilacetato ir heksano mišiniu. Gaunama 1,51 g *4a*.

Lyd. temp.: 96-110 °C. $[\alpha]_D^{20} = +231,6^\circ$ (CHCl₃; c = 0,505).

¹H-BMR (CDCl₃): δ = 1,03 m.d. (s, 3H, H-18); 2,20 (s, 3H, H-21); 2,72 ir 2,82 (pl. 2d, J = 20 Hz, po 1H, H-4); 6,04 ir 6,10 (2d, J = 6 Hz, po 1H, H-17¹ ir H-17²).

b) 14,17-Eten-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas

500 mg *4a* pavyzdyje aprašyto junginio tirpalas 6,5 ml piridino, maišant, veikiamas 530 mg piridinio bromido-perbromido vieną valandą kambario temperatūroje ir po to dar 2 valandas maišoma 50 °C temperatūroje. Atšaldžius, reakcijos mišinys pamaišomas 20-je ml 6N druskos rūgšties ir tris kartus ekstrahuojamas etilacetatu. Sumaišytos organinės fazės plaunamos koncentruotu natrio chlorido tirpalu, džiovinamos natrio sulfatu, nufiltruojamos ir nugarinamos. Liekana chromatografuojama per silikagelį, plaunant etilacetato ir heksano mišiniu. Gaunama 0,31 g *4b*.

Lyd. temp.: 152-158 °C. $[\alpha]_D^{20} = -200^\circ$ (CHCl₃; c = 0,496).

¹H-BMR (CDCl₃): δ = 1,04 m.d. (s, 3H, H-18); 2,20 (s, 3H, H-21); 5,72 (pl. s, 3H, H-4); 6,03 (s, 2H, H-17¹ ir H-17²).

5 pavyzdys

21-Hidroksi-14,17-eten-19-norpregn-4-en-3,20-dionas

a) *3,3;20,20-Bis[2,2-dimetil-1,3-propandiilbis(oksi)]-14,17-eten-19-norpregn-5(10)-enas*

Į 3,2 g *1e* pavyzdyje aprašyto junginio tirpalą 30 ml tolueno, maišant, pridedama 2,08 g 2,2-dimetilpropan-1,3-diolio, 2,7 ml trimetilortoformiato ir 190 mg p-toluensulfonrūgšties. Po 2 valandų, pridedama 5 ml trietilamino, praskiedžiama etilacetatu, plaunama 5 kartus vandeniu ir vieną kartą koncentruotu natrio chlorido tirpalu, džiovinama natrio sulfatu, nufiltruojama ir nugarinama. Liekana chromatografuojama per silikagelį, plaunant etilacetato ir heksano mišiniu. Gaunama 3,85 g putų pavidalo *5a*.

^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 0,72, 0,88, 0,94, 1,07$ ir $1,19$ m.d. (5s, 15H, ketalio- CH_3 ir H-18); $1,43$ (s, 3H, H-21); $3,17$ - $3,78$ (m, 8H, ketalio- OCH_2); $5,88$ ir $5,95$ (2d, $J = 6$ Hz, po 1H, H-17¹ ir H-17²).

b) *3,3-[2,2-Dimetil-1,3-propandiilbis(oksi)]-14,17-eten-19-norpregn-5(10)-en-20-dionas*

3,85 g *5a* pavyzdyje aprašyto junginio tirpalas 50 ml dichlormetano sumaišomas su 11 g silikagelio (0,063-0,2 mm) ir 1,1 ml koncentruoto oksalo rūgšties tirpalo vandenyje ir intensyviai maišomas 30 minučių. Pridedama 100 ml 1N natrio šarmo ir 100 ml dichlormetano, pamaišoma 5 minutes, leidžiama nusistoti, filtruojama, nuosėdos plaunamos dichlormetanu, sumaišytos organinės fazės plaunamos koncentruotu natrio chlorido tirpalu, džiovinamos natrio sulfatu, nufiltruojama ir nugarinama. Liekana chromatografuojama per silikagelį, plaunant etilacetato ir heksano mišiniu. Gaunama 1,93 g putų pavidalo *5b*.

^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 0,85$ ir $0,88$ m.d. (2s, 6H, ketalio- CH_3); $1,08$ (s, 3H, H-18); $2,18$ (s, 3H, H-21); $3,42$ - $3,70$ (m, 4H, ketalio- OCH_2); $5,98$ ir $6,07$ (2d, $J = 6$ Hz, po 1H, H-17¹ ir H-17²).

c) *3,3-[2,2-Dimetil-1,3-propandiilbis(oksi)]-21-jod-14,17-eten-19-norpregn-5(10)-en-20-onas*

Į 1,9 ml N-cikloheksilizopropilamino tirpalą 10 ml tetrahidrofurano -40 °C temperatūroje sulašinama 3,9 ml 1,6 M n-butillio tirpalo heksane. Pamaišius 15 minučių, sulašinamas 1,93 g *5b* pavyzdyje aprašyto junginio tirpalas 15 ml tetrahidrofurano. Pamaišius 30 minučių -30 °C temperatūroje, tirpalas atšaldomas iki -50 °C ir tada per tefloninį vamzdelį suleidžiamas į iki -50 °C atšaldytą 1,37 g jodo tirpalą 10 ml tetrahidrofurano. Reakcijos mišinys per 2 valandas atšildomas iki kambario temperatūros, išpilamas į koncentruotą amonio chlorido tirpalą ir ekstrahuojamas etilacetatu. Organinė fazė plaunama koncentruotu natrio tiosulfato tirpalu ir koncentruotu natrio hidrokarbonato tirpalu, džiovinama natrio sulfatu ir nugarinama. Gaunama 2,6 g šviesiai geltonos dervos pavidalo *5c*, kuris naudojamas tolimesnėje stadijoje be papildomo valymo.

¹H-BMR (CDCl₃): δ = 0,88 m.d. (s, 6H, ketalio-CH₃); 1,08 (s, 3H, H-18); 3,42-3,70 (m, 4H, ketalio-OCH₂); 3,90 ir 3,99 (2d, J = 12 Hz, po 1H, H-21); 6,07-6,18 (m, 2H, H-17¹ ir H-17²).

d) 21-(Acetiloksi)-3,3-[2,2-dimetil-1,3-propandiilbis(oksi)]-14,17-eten-19-norpregn-5(10)-en-20-onas

2,6 g *5c* pavyzdyje aprašytos medžiagos tirpalas 10 ml dimetilformamido sumaišomas su 4,9 g kalio acetato, pamaišoma 80 minučių 80 °C temperatūroje, atšaldomas, išpilamas į vandenį ir ekstrahuojamas etilacetatu. Organinė fazė plaunama koncentruotu natrio chlorido tirpalu, džiovinama natrio sulfatu ir nugarinama. Gaunama 1,99 g bespalvės dervos pavidalo *5d*, kuris naudojamas tolimesnėje stadijoje be papildomo valymo.

¹H-BMR (CDCl₃): δ = 0,88 m.d. (s, 6H, ketalio-CH₃); 1,08 (s, 3H, H-18); 2,17 (s, 3H, acetiloksi-CH₃); 3,42-3,72 (m, 4H, ketalio-OCH₂); 4,67 ir 4,85 (2d, J = 15 Hz, po 1H, H-21); 5,99 ir 6,12 (2d, J = 6 Hz, po 1H, H-17¹ ir H-17²).

e) 21-(Acetiloksi)-14,17-eten-19-norpregn-5(10)-en-3,20-dionas

1,99 g *5d* pavyzdyje aprašytos medžiagos tirpalas 10 ml tetrahidrofurano sumaišomas su 100 ml 70 % acto rūgšties ir maišomas 60 minučių kambario temperatūroje ir po to 60 minučių 40 °C temperatūroje. Reakcijos mišinys išpilamas į vandenį, neutralizuojamas natrio šarmu ir tris kartus ekstrahuojamas etilacetatu. Sumaišytos organinės fazės plaunamos koncentruotu natrio chlorido tirpalu, džiovinamos natrio sulfatu ir nugarinamos. Liekana chromatografuojama per silikagelį, plaunant etilacetato ir heksano mišiniu. Gaunama 1,15 g *5e*.

Lyd. temp.: 126-128 °C. $[\alpha]_D^{20} = +199,6^\circ$ (CHCl₃, c = 0,500)

¹H-BMR (CDCl₃): δ = 0,90 m.d. (s, 3H, H-18); 2,18 (s, 3H, acetiloksi-CH₃); 4,67 ir 4,84 (2d, J = 16 Hz, po 1H, H-21); 6,02 ir 6,14 (2d, J = 6 Hz, po 1H, H-17¹ ir H-17²).

f) 21-(Acetiloksi)-14,17-eten-19-norpregn-4-en-3,20-dionas

500 mg *5e* pavyzdyje aprašytos medžiagos tirpalas 25 ml acetono sumaišomas su 1 ml 4N druskos rūgšties, pamaišomas kambario temperatūroje 30 minučių ir sausai nugarinamas. Gaunama 500 mg putų pavidalo *5f*, kuris vartojamas tolimesnėje stadijoje be papildomo valymo.

¹H-BMR (CDCl₃): δ = 0,93 m.d. (s, 3H, H-18); 2,18 (s, 3H, acetiloksi-CH₃); 4,68 ir 4,83 (2d, J = 16 Hz, po 1H, H-21); 5,86 (pl. s, 1H, H-4); 6,02 ir 6,10 (2d, J = 6 Hz, po 1H, H-17¹ ir H-17²).

g) 21-Hidroksi-14,17-eten-19-norpregn-4-en-3,20-dionas

500 mg *5f* pavyzdyje aprašytos medžiagos tirpalas 15 ml metanolio sumaišomas su 1,8 ml 10 % kalio karbonato vandeninio tirpalo, pamaišoma kambario temperatūroje 30 minučių ir išpilama į vandenį. Parūgštinama 1N druskos rūgštimi iki pH 5, ekstrahuojama tris kartus etilacetatu, sumaišytos organinės fazės plaunamos koncentruotu natrio chlorido tirpalu, džiovinamos natrio sulfatu, nufiltruojamos ir nugarinamos. Liekana chromatografuojama per silikagelį, plaunant etilacetato ir heksano mišiniu. Gaunama 282 mg *5g*.

Lyd. temp.: 160-163 °C $[\alpha]_D^{20} = +162,3^\circ$ (CHCl₃, c = 0,510).

¹H-BMR (CDCl₃): $\delta = 0,95$ m.d. (s, 3H, H-18); 3,32 (t, J = 5 Hz, 1H, OH); 4,23 ir 4,42 (2dd, J = 16 Hz ir 5 Hz, po 1H, H-21); 5,87 (pl. s, 1H, H-4); 5,87 ir 6,10 (2d, J = 6 Hz, po 1H, H-17¹ ir H-17²).

6 pavyzdys

21-Hidroksi-14,17-eten-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas

a) 21-(Acetiloksi)-14,17-eten-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas

540 mg 5e pavyzdyje aprašytos medžiagos apdorojama pagal 4b pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunama 292 mg 6a.

Lyd. temp.: 182-184 °C $[\alpha]_D^{20} = -106,6^\circ$ (CHCl₃, c = 0,495)

¹H-BMR (CDCl₃): $\delta = 1,04$ m.d. (s, 3H, H-18); 2,19 (s, 3H, acetiloksi-CH₃); 4,69 ir 4,83 (2d, J = 16 Hz, po 1H, H-21); 5,72 (pl. s, 1H, H-4); 6,02 ir 6,10 (2d, J = 6 Hz, po 1H, H-17¹ ir H-17²).

b) 21-Hidroksi-14,17-eten-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas

270 mg 6a pavyzdyje aprašytos medžiagos apdorojama pagal 5g pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunama 159 mg 6b.

Lyd. temp.: 182-184 °C $[\alpha]_D^{20} = -106,6^\circ$ (CHCl₃, c = 0,495)

¹H-BMR (CDCl₃): $\delta = 1,04$ m.d. (s, 3H, H-18); 3,33 (pl. s, 1H, OH); 4,24 ir 4,43 (pl. 2d, J = 16 Hz, po 1H, H-21); 5,72 (pl. s, 1H, H-4); 5,95 ir 6,10 (2d, J = 6 Hz, po 1H, H-17¹ ir H-17²).

7 pavyzdys

21-Metil-14,17-eten-19-norpregn-4-en-3,20-dionas

a) 3-Metoksi-21-metil-14,17-eten-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-onas

Į 1,5 ml diizopropilamino tirpalą 15 ml tetrahidrofurano -20 °C temperatūroje sulašinama 6,6 ml 1,6 M n-butillio tirpalo heksane, po to pamaišoma dar 30 minučių 0 °C temperatūroje, tada -30 °C temperatūroje sulašinamas 2,4 g *1b* pavyzdyje aprašytos medžiagos ir 0,78 ml 1,3-dimetilimidazolin-2-ono tirpalas 46 ml tetrahidrofurano, ir pamaišoma dar 30 minučių -30 °C temperatūroje. Po to sulašinama 0,66 ml metiljodido ir leidžiama sušilti iki 0 °C. Reakcijos mišinys sumaišomas su koncentruotu amonio chlorido tirpalu, praskiedžiamas vandeniu, ekstrahuojamas tris kartus etilacetatu, sumaišytos organinės fazės plaunamos koncentruotu natrio chlorido tirpalu, džiovinamos natrio sulfatu, filtruojamos ir nugarinamos. Liekana perkristalinama iš diizopropilo eterio. Gaunama 2,12 g *7a*.

Lyd. temp.: 94 °C. $[\alpha]_D^{20} = +170,8^\circ$ (CHCl₃, c = 0,505).

¹H-BMR (CDCl₃): δ = 0,89 m.d. (s, 3H, H-18); 1,08 (t, J = 7,5 Hz, 3H, H-22); 3,79 (s, 3H, 3-OCH₃); 6,05 ir 6,12 (2d, J = 6 Hz, po 1H, H-17¹ ir H-17²); 6,64 (d, J = 3 Hz, 1H, H-4); 6,72 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H, H-2); 7,22 (d, J = 9 Hz, 1H, H-1).

b) 21-Metil-14,17-eten-19-nonpregn-4-en-20-ol-3-onas

1,9 g *7a* pavyzdyje aprašytos medžiagos apdorojama pagal *1d* pavyzdyje aprašytą metodiką. Negrynas produktas chromatografuojamas per silikagelį, plaunant etilacetato ir heksano mišiniu. Gaunama 750 mg tarpinio produkto, kuris apdorojamas pagal *1e* pavyzdyje aprašytą metodiką. Po chromatografavimo per silikagelį, plaunant etilacetato ir heksano mišiniu, gaunama 317 mg *7b*.

¹H-BMR (CDCl₃): δ = 0,89 (0,92) m.d. (s, 3H, H-18); 1,05 (1,03) (t, J = 7,5 Hz, 3H, H-22); 3,70 (dd, J = 8 ir 3 Hz, 1H, H-20); 5,83 (5,85) (pl.s, 1H, 4-H); 5,89 ir 5,94 (5,96 ir 6,02) (2d, J = 6 Hz, po 1H, H-17¹ ir H-17²). (Skliausteliuose duoti antrojo diastereomero signalai).

c) 21-Metil-14,17-eten-19-norpregn-4-en-3,20-dionas

Į 1,67 g piridinio dichromato suspensiją 15 ml dimetilformamido, maišant, pridedamas 300 mg 7b pavyzdyje aprašyto junginio tirpalas 40 ml dichlormetano. Mišinys vieną valandą maišomas kambario temperatūroje, tada sumaišoma su 50 ml etilacetato, pamaišoma dar vieną valandą ir nufiltruojama. Filtratas penkis kartus plaunamas vandeniu, po to koncentruotu natrio chlorido tirpalu, džiovinamas natrio sulfatu, nufiltruojamas ir nugarinamas. Liekana valoma HPLC metodu. Gaunama 100 mg 7c.

Lyd. temp.: 140-149 °C $[\alpha]_D^{20} = +147,0^\circ$ (CHCl₃, c = 0,510).

¹H-BMR (CDCl₃): δ = 0,90 m.d. (s, 3H, H-18); 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3H, H-22); 5,86 (pl.s, 1H, H-4); 6,02 (s, 2H, H-17¹ ir H-17²).

8 pavyzdys

21-Metil-14,17-eten-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas

a) 20,20-[1,2-Etandiilbis(oksi)]-3-metoksi-31-metil-14,17-eten-19-norpregna-1,3,5(10)-trienas

Į 21,3 g 7a pavyzdyje aprašyto junginio tirpalą 250 ml tolueno kambario temperatūroje, maišant, pridedama 62 ml etilenglikolio, 52 ml trimetilortoformiato ir 1,0 g toluensulforūgšties. Šildoma 8 valandas 60 °C temperatūroje. Atšaldžius, pridedama 15 ml trietilamino ir 250 ml etilacetato, ir mišinys plaunamas tris kartus koncentruotu natrio hidrokarbonato tirpalu. Organinė fazė džiovinama kalio karbonatu, nufiltruojama ir nugarinama. Gaunama 27 g 8a, kuris naudojamas tolimesnėje stadijoje be papildomo valymo.

¹H-BMR (CDCl₃): δ = 0,94 m.d. (t, J = 7,5 Hz, 3H, H-22); 0,96 (s, 3H, H-18); 3,78 (s, 3H, 3-OCH₃); 3,95-4,18 (m, 4H, 20-OCH₂CH₂O-); 5,98 (s, 2H, H-17¹ ir H-17²); 6,64 (d, J = 3 Hz, 1H, H-4); 6,72 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H, H-2); 7,21 (d, J = 9 Hz, 1H, H-1).

b) 20,20-[1,2-Etandiilbis(oksi)]-3-metoksi-21-metil-14,17-eten-19-norpregna-2,5(10)-dienas

27 g *8a* pavyzdyje aprašytos medžiagos apdorojama pagal *1d* pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunama 18,9 g *8b*.

$^1\text{H-BMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,93$ m.d. (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, H-22); 0,95 (s, 3H, H-18); 3,56 (s, 3H, 3-OCH₃); 3,93-4,10 (m, 4H, 20-OCH₂CH₂O-); 4,62-4,67 (m, 1H, H-2); 5,92 (s, 2H, H-17¹ ir H-17²).

c) 20,20-[1,2-Etandiilbis(oksi)-21-metil-14,17-eten-19-norpregn-5(10)-en-3-onas

18,2 g *8b* pavyzdyje aprašytos medžiagos tirpalas 700 ml tetrahidrofurano, maišant, sumaišomas su 250 ml koncentruoto amonio chlorido tirpalo ir 18 ml koncentruotos oksalo rūgšties, ir maišoma 6 valandas. Po to praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas tris kartus etilacetatu. Sumaišytos organinės fazės plaunamos koncentruotu natrio chlorido tirpalu, džiovinamos natrio sulfatu, nufiltruojamos ir nugarinamos. Liekana chromatografuojama per silikagelį, plaunant etilacetato ir heksano mišiniu. Gaunama 11,0 g putų pavidalo *8c*.

$[\alpha]_D^{20} = +169,6^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,510$).

$^1\text{H-BMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,92$ m.d. (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, H-22); 0,97 (s, 3H, H-18); 2,72 ir 2,82 (pl. 2d, $J = 20$ Hz, po 1H, H-4); 3,95-4,12 (m, 4H, 20-OCH₂CH₂O-); 4,62-4,67 (m, 1H, H-2); 5,87-5,98 (m, 2H, H-17¹ ir H-17²).

d) 21-Metil-14,17-eten-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas

11 g *8c* pavyzdyje aprašytos medžiagos apdorojama pagal *4b* pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunama 3,75 g *8d*.

Lyd. temp.: 145-146 °C $[\alpha]_D^{20} = -180,1^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,510$).

$^1\text{H-BMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,03$ m.d. (s, 3H, H-18); 1,08 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, H-22); (pl. s, 3H, H-4); 6,03 (s, 2H, H-17¹ ir H-17²).

9 pavyzdys

21-Metil-14,17-eten-19-norpregna-4,9,11-trien-3,20-dionas

a) 3,3-[2,2-Dimetil-1,3-propandiilbis(oksi)-21-metil-14,17-eten-19-norpregna-5(10),9(11)-dien-20-onas

Į 3,5 g 8d pavyzdyje aprašyto junginio tirpalą 30 ml dichlormetano, maišant, pridedama 2,87 g 2,2-dimetilpropan-1,3-diolio, 1,4 ml trimetilortoformiato ir 100 mg p-toluensulfonrūgšties. Po 3 valandų, praskiedžiama dichlormetanu, plaunama vandeniu ir koncentruotu natrio chlorido tirpalu, džiovinama natrio sulfatu, nufiltruojama ir nugarinama. Liekana chromatografuojama per silikagelį, plaunant etilacetato ir heksano mišiniu. Gaunama 3,84 g putų pavidalo 9a.

^1H -BMR (CDCl_3): δ = 0,82 ir 0,89 m.d. (2s, 6H, ketalio- CH_3); 1,09 (s, 3H, H-18); 1,09 (t, J = 7,5 Hz, 3H, H-22); 3,42-3,52 (m, 2H, ketalio- OCH_2); 3,57-3,68 (m, 2H, ketalio- OCH_2); 5,45-5,53 (m, 1H, H-11); 6,03 ir 6,12 (2d, J = 6 Hz, po 1H, H-17¹ ir H-17²).

b) 21-Metil-14,17-eten-19-norpregna-5(10),9(11)-dien-3,20-dionas

500 mg 9a pavyzdyje aprašyto junginio, panaudojant ultragarsą, ištirpinama 25 ml 70 % acto rūgšties ir 5 ml tetrahidrofurano, ir pamaišoma kambario temperatūroje 4 valandas. Po to, maišant, neutralizuojama koncentruotu natrio hidrokarbonato tirpalu. Ekstrahuojama tris kartus etilacetatu, sumaišytos organinės fazės plaunamos koncentruotu natrio chlorido tirpalu, džiovinamos natrio sulfatu, nufiltruojama ir nugarinama. Gaunama 480 mg 9b, kuris naudojamas tolimesnėje stadijoje be papildomo valymo.

^1H -BMR (CDCl_3): δ = 0,87 m.d. (s, 3H, H-18); 1,08 (t, J = 7,5 Hz, 3H, H-22); 2,91 (pl. s, 2H, H-4); 5,45-5,53 (m, 1H, H-11); 6,07 ir 6,13 (2d, J = 6 Hz, po 1H, H-17¹ ir H-17²).

c) 21-Metil-14,17-eten-19-norpregna-4,9,11-trien-3,20-dionas

480 mg 9b pavyzdyje aprašyto junginio ištirpinama 40 ml dichlormetano ir sumaišoma su 600 mg 2,3-dichlor-5,6-dician-p-benzochinono. Pamaišoma 4 valandas kambario temperatūroje, nufiltruojama, filtratas plaunamas koncentruotu natrio hidrokarbonato tirpalu, koncentruotu natrio tiosulfato tirpalu ir vėl koncentruotu natrio hidrokarbonato tirpalu, džiovinamas natrio sulfatu, nufiltruojamas ir nugarinamas. Liekana chromatografuojama per silikagelį, plaunant etilacetato ir cikloheksano mišiniu. Gaunama 206 mg 9c.

Lyd. temp.: 117-119 °C $[\alpha]_D^{20} = -278,8^\circ$ (CHCl₃, c = 0,500).

¹H-BMR (CDCl₃): δ = 0,97 m.d. (s, 3H, H-18); 1,11 (t, J = 7,5 Hz, 3H, H-22); 5,80 (pl. s, 2H, H-4); 5,99 ir 6,08 (2d, J = 6 Hz, po 1H, H-17¹ ir H-17²); 6,04 (d, J = 12 Hz; 1H, H-11); 6,44 (d, J = 12 Hz, 1H, H-12).

10 pavyzdys

17¹-Metil-14,17-eten-19-norpregn-4-en-3,20-dionas

a) 3-Metoksi-16-metil-19-norpregna-1,3,5(10),14,16-pentaen-20-onas

15,2 g vario(II) jodido suspensija 50 ml dietilo eterio 0 °C temperatūroje sulašinama į 90 ml 1,6 M metillicio tirpalą dietilo eteryje. Pamaišius 30 min, -70 °C temperatūroje sulašinama 12 ml trietilamino, o po to 11 ml trimetilchlorsilano. Po to, sulašinamas 15 g 1a pavyzdyje aprašyto junginio tirpalas 220 ml tetrahidrofurano. Pamaišoma -70 °C temperatūroje dar 2 valandas, tada pridedama 100 ml koncentruoto amonio chlorido tirpalo, leidžiama sušilti iki kambario temperatūros, suplakama su 400 ml etilacetato, kietos dalelės nufiltruojamos, ir vandeninė fazė vėl ekstrahuojama etilacetatu. Sumaišytos organinės fazės plaunamos keturis kartus pusiau koncentruotu amonio chlorido tirpalu, džiovinamos natrio sulfatu, nufiltruojamos ir nugarinamos. Liekana, panaudojant ultragarsą, ištirpinama 500 ml acetonitrilo. Į tirpalą pridedama 10,9 g paladžio(II) acetato ir 20 valandų šildoma 80 °C temperatūroje. Atšaldžius, pridedama 400 ml etilacetato, perleidžiama per

ceolitą ir nugarinama. Liekana chromatografuojama per silikagelį, plaunant etilacetato tir n-heksano mišiniu. Gaunama 5,03 g *10a*.

Lyd. temp.: 166-167 °C $[\alpha]_D^{20} = +459,2^\circ$ (CHCl₃, c = 0,505).

¹H-BMR (CDCl₃): δ = 1,22 m.d. (s, 3H, H-18); 2,37 ir 2,40 (2s, 6H, 16-CH₃ ir H-21); 3,80 (s, 3H, 3-OCH₃); 5,92 (d, J = 2 Hz, 1H, H-15); 6,68 (d, J = 3 Hz, 1H, H-4); 6,75 (dd, J = 9, 3 Hz; 1H, H-2); 7,25 (d, J = 9 Hz, 1H, H-1).

b) 3-Metoksi-17¹-metil-14,17-eten-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-onas

5,0 g *10a* pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal *1b* pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunama 3,38 g putų pavidalo *10b*.

¹H-BMR (CDCl₃): δ = 0,85 m.d. (s, 3H, H-18); 1,74 (pl.s, 17¹-CH₃); 2,20 (s, 3H, H-21); 3,79 (s, 3H, 3-OCH₃); 5,67 (pl.s, H-17²); 6,66 (d, J = 3 Hz, 1H, H-4); 6,73 (dd, J = 9, 3 Hz; 1H, H-2); 7,22 (d, J = 9 Hz, 1H, H-1).

c) 17¹-metil-14,17-eten-19-norpregn-4-en-3,20-dionas

500 mg *10b* pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal *1c*, *1d* ir *1e* pavyzdžiuose aprašytas metodikas. Gaunama 344 mg *10c*.

Lyd. temp.: 137 °C $[\alpha]_D^{20} = +109,6^\circ$ (CHCl₃, c = 0,500).

¹H-BMR (CDCl₃): δ = 0,86 m.d. (s, 3H, H-18); 1,70 (pl.s, 17¹-CH₃); 2,16 (s, 3H, H-21); 5,58 (pl.s, 1H, H-17²); 5,84 (pl.s, 1H, H-4).

11 pavyzdys

17¹-Metil-14,17-eten-19-norpergna-4,6-dien-3,20-dionas

250 mg *10c* pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal *2a* ir *2b* pavyzdžiuose aprašytas metodikas. Gaunama 102 mg *11*.

Lyd. temp.: 132-136 °C.

¹H-BMR (CDCl₃): δ = 0,89 m.d. (s, 3H, H-18); 1,69 (pl.s, 17¹-CH₃); 2,17 (s, 3H, H-21); 5,47 (pl.s, 1H, H-17²); 5,80 (pl.s, 1H, H-4); 6,17-6,30 (m, 2H, H-6 ir H-7).

12 pavyzdys

(17¹R)-17¹-Metil-14,17-etan-19-norpregn-4-en-3,20-dionas*a) 3-Metoksi-17¹-metil-14,17-etan-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-onas*

2,73 g *10b* pavyzdyje aprašyto junginio purtytuvo inde ištirpinama 125 ml tetrahidrofurano. Pridedama 765 mg paladžio ant aktyvuotos anglies (10%), į prietaisą paduodamas vandenilis ir purtoma tol, kol pasibaigia vandenilio sugėrimas. Nufiltravus per ceolitą, vakuume nugarinamas tirpiklis. Gaunama 2,9 g putų pavidalo *12a*.

¹H-BMR (CDCl₃): δ = 0,88 (0,92) m.d. (s, 3H, H-18); 0,99 (1,10) (d, J = 7,5 Hz, 3H, 17¹-CH₃); 2,08 (2,11) (s, 3H, H-21); 3,78 (s, 3H, 3-OCH₃); 6,62 (d, J = 3 Hz, 1H, H-4); 6,73 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H, H-2); 7,22 (d, J = 9 Hz, 1H, H-1) (Antrojo diastereomero signalai duoti skliausteliuose).

b) (17¹R)-17¹-Metil-14,17-etan-19-norpregn-5(10)-en-3,20-dionas

2,9 g *12a* pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal *1c*, *1d* ir *8c* pavyzdžiuose aprašytas metodikas. Gaunama 209 mg *12b*, 310 mg abiejų 20,20-[1,2-etandiilbis(oksi)]-17¹-metil-14,17-etan-19-norpregn-4-en-3-ono C-17¹-epimerų mišinyje su (17¹S)-17¹-metil-14,17-etan-19-norpregn-5(10)-en-3,20-dionu, o taip pat 1,36 g abiejų 20,20-[1,2-etandiilbis(oksi)]-17¹-metil-14,17-etan-19-norpregn-5(10)-en-3-ono C-17¹-epimerų.

¹H-BMR (CDCl₃): δ = 0,90 m.d. (s, 3H, H-18); 1,07 (d, J = 7,5 Hz, 17¹-CH₃); 2,06 (s, 3H, H-21).

c) (17¹R)-17¹-Metil-14,17-etan-19-norpregn-4-en-3,20-dionas

190 mg *12b* apdorojama pagal *1e* pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunama 105 mg *12c*.

^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 0,95$ m.d. (s, 3H, H-18); 1,05 (d, $J = 7,5$ Hz, 17^1-CH_3); 2,07 (s, 3H, H-21); 5,81 (pl.s, 1H, H-4).

13 pavyzdys

(17^1S)- 17^1 -Metil-14,17-etan-19-norpregn-4-en-3,20-dionas

300 mg *12b* pavyzdyje aprašytų 20,20-[etandiilbis(oksi)]- 17^1 -meti-14,17-etan-19-norpregn-4-en-3-ono ir (17^1S)- 17^1 -metil-14,17-etan-19-norpregn-5(10)-en-3,20-diono abiejų C- 17^1 -epimerų mišinių apdorojama pagal *1e* pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunama 77 mg *12c* ir 122 mg *13*.

^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 0,68$ m.d. (dd, $J = 6$ Hz ir 13 Hz, 1H, H- 17^2); 0,92 (s, 3H, H-18); 0,96 (d, $J = 7,5$ Hz, 17^1-CH_3); 2,08 (s, 3H, H-21); 5,82 (pl.s, 1H, H-4).

14 ir 15 pavyzdžiai

14: (17^1R)- 17^1 -Metil-14,17-etan-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas

15: (17^1S)- 17^1 -Metil-14,17-etan-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas

1,30 g *12b* pavyzdyje aprašytų 20,20-[etandiilbis(oksi)]- 17^1 -meti-14,17-etan-19-norpregn-5(10)-en-3-ono abiejų C- 17^1 -epimerų mišinių apdorojama pagal *1e* pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunama 200 mg *14* ir 120 mg *15*.

14: ^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 1,04$ m.d. (s, 3H, H-18); 1,06 (d, $J = 7,5$ Hz, 3H, 17^1-CH_3); 2,07 (s, 3H, H-21); 5,65 (pl.s, 1H, H-4).

15: ^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 0,76$ m.d. (dd $J = 5$ Hz ir 12 Hz, 1H, 17^2-CH_3); 0,95 (d, $J = 7,5$ Hz, 3H, 17^1-CH_3); 1,01 (s, 3H, H-18); 2,09 (s, 3H, H-21); 5,66 (pl.s, 1H, H-4).

16 pavyzdys

14,17-Etan-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas

a) 3-Metoksi-16 α -fenilsulfonyl-14,17-eten-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-onas

14,7 g *1a* pavyzdyje aprašytos medžiagos ir 24,0 g fenilvinilsulfono mišinys 100 ml benzeno kaitinamas 155 °C temperatūroje 10 dienų. Atšaldžius, reakcijos mišinys nugarinamas, o liekana chromatografuojama per silikagelį, iš pradžių plaunant dichlormetanu, o po to etilacetato ir heksano mišiniu. Gaunama 14,9 g *16a*.

Lyd. temp.: 178-179 °C.

¹H-BMR (CDCl₃): δ = 0,84 m.d. (s, 3H, H-18); 2,30 (s, 3H, H-21); 3,77 (s, 3H, 3-OCH₃); 4,58 (dd, J = 8, 4 Hz, 1H, H-16); 6,48 ir 6,50 (2d, J = 5 Hz, po 1H, H-17¹ ir H-17²); 6,64 (d, J = 3 Hz, 1H, H-4); 6,72 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H, H-2); 7,18 (d, J = 9 Hz, 1H, H-1); 7,52-7,87 (m, 5H, SO₂C₆H₅).

b) 3-Metoksi-14,17-etan-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-olis

120 g drėgno Renėjaus nikelio daug kartų perplaunama etanolio ir po to suspenduojama 900 ml etanolio. Į šią suspensiją pridedama 6,95 g *16a* pavyzdyje aprašytos medžiagos ir, maišant, virinama su grįžtamu šaldytuvu 16 valandų. Atšaldžius, nudenkantuojuama nuo Renėjaus nikelio, perplaunama daug kartų etanolio ir nugarinama. Liekana chromatografuojama per silikagelį, plaunant etilacetato ir cikloheksano mišiniu. Gaunama 1,40 g 3-metoksi-14,17-etan-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-ono, kurio lyd. temp. 140-142 °C, ir 2,70 g *16b*.

Lyd. temp.: 90-100 °C.

¹H-BMR (CDCl₃): δ = 0,88 ir 0,92 m.d. (2s, 3H, H-18); 1,12 ir 1,18 (2d, J = 6 Hz, 3H, H-21); 3,78 (s, 3H, 3-OCH₃); 3,95 (kv. J = 6 Hz, 1H, H-20); 6,63 (d, J = 3 Hz, 1H, H-4); 6,72 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H, H-2); 7,21 (d, J = 9 Hz, 1H, H-1).

c) 3-Metoksi-14,17-etan-19-norpregna-2,5(10)-dien-20-olis

5,5 g *16b* pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal *1d* pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunama 5,50 g *16c*.

¹H-BMR (CDCl₃): δ = 0,87 ir 0,90 m.d. (s, 3H, H-18); 1,10 ir 1,16 (2d, J = 6 Hz, 3H, H-21); 3,55 (s, 3H, 3-OCH₃); 3,78-3,98 (m, 1H, H-20); 4,65 (m, 1H, H-2).

d) 14,17-Etan-19-norpregn-5(10)-en-20-ol-3-onas

1,70 g *16c* pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal *4a* pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunama 0,80 g *16d*.

Lyd. temp.: 90-100 °C.

$^1\text{H-BMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,87$ ir $0,90$ m.d. (2s, 3H, H-18); 1,11 ir 1,16 (2d, $J = 6$ Hz, 3H, H-21); 2,69 ir 2,78 (2d, $J = 20$ Hz, po 1H, H-4); 3,85-3,98 (m, 1H, H-20).

e) 14,17-Etan-19-norpregna-4,9-dien-20-ol-3-onas

Į 0,16 ml bromo tirpalą 10 ml piridino, šaldant ledu ir maišant, sulašinamas 0,80 g *16d* pavyzdyje aprašyto junginio tirpalas 10 ml piridino. Po 3 valandų, reakcijos mišinys išpilamas į 2N druskos rūgštį ir nustatoma pH reikšmė tarp 4 ir 5. Ekstrahuojama etilacetatu. Organinė fazė plaunama vandeniu ir koncentruotu natrio chlorido tirpalu, džiovinama natrio sulfatu, nufiltruojama ir nugarinama. Liekana chromatografuojama per silikagelį, plaunant etilacetato ir heksano mišiniu. Gaunama 0,22 g *16e*.

$^1\text{H-BMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,01$ ir $1,07$ m.d. (2s, 3H, H-18); 1,12 ir 1,15 (2d, $J = 6$ Hz, 3H, H-21); 3,88-4,00(m, 1H, H-20); 5,67 (pl.s, 1H, H-4).

f) 14,17-Etan-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas

Į 220 mg *16e* pavyzdyje aprašyto junginio tirpalą 20 ml dichlormetano, šaldant ledu, pridedama 360 mg piridinio chlorchromato. Mišinys maišomas kambario temperatūroje 2 valandas ir po to nufiltruojamas. Filtratas nugarinamas, ir liekana chromatografuojama per silikagelį, plaunant etilacetato ir heksano mišiniu. Gaunama 130 mg putų pavidalo *16f*.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -255,3^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,600$).

$^1\text{H-BMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,04$ m.d. (2s, 3H, H-18); 2,12 (s, 3H, H-21); 5,67 (pl.s, 3H, H-4).

17 pavyzdys**14,17-Etan-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dionas***a) 14,17-Etan-19-norpregn-4-en-3,20-dionas*

5,50 g 16c pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal 1e ir 16f pavyzdžiuose aprašytas metodikas. Gaunama 2,80 g 17a.

Lyd. temp.: 140-145 °C $[\alpha]_D^{20} = +67,6^\circ$ (CHCl₃, c = 0,550).

¹H-BMR (CDCl₃): $\delta = 0,94$ m.d. (s, 3H, H-18); 2,10 (s, 3H, H-21); 5,83 (pl.s, 1H, H-4).

b) 14,17-Etan-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dionas

326 mg 17a pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal 2a ir 2b pavyzdžiuose aprašytas metodikas. Gaunama 160 mg 17b.

Lyd. temp.: 126-132 °C $[\alpha]_D^{20} = +31,8^\circ$ (CHCl₃, c = 0,575).

¹H-BMR (CDCl₃): $\delta = 0,96$ m.d. (s, 3H, H-18); 2,11 (s, 3H, H-21); 5,78 (pl.s, 1H, H-4); 6,14-6,23 (m, 2H, H-6 ir H-7).

18 pavyzdys**21-Metil-14,17-etan-19-norpregn-4-en-3,20-dionas***a) 3-Metoksi-21-metil-14,17-etan-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-onas*

133 g 1b pavyzdyje aprašyto junginio purtytuvo inde ištirpinama 2 l etilacetato. Pridedama 13 g paladžio ant aktyvuotos anglies (10 %), į prietaisą paduodamas vandenilis ir purtoma tol, kol pasibaigia vandenilio sugėrimas. Nufiltravus per ceolitą, vakuume nugarinamas tirpiklis. Perkristalinus iš etilacetato, gaunama 129 mg 18a.

Lyd. temp.: 146-147 °C $[\alpha]_D^{20} = +66,7^\circ$ (CHCl₃, c = 0,490).

^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 0,90$ m.d. (s, 3H, H-18); 2,23 (s, 3H, H-21); 3,78 (s, 3H, 3-OCH₃); 6,63(d, J = 3 Hz, 1H, H-4); 6,73 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H, H-2); 7,22 (d, J = 9 Hz, 1H, H-1).

b) 3-Metoksi-21-metil-14,17-etan-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-onas

5,00 g 18a pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal 7a pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunama 4,4 g putų pavidalo 18b.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +71,3^\circ$ (CHCl_3 , c = 0,545).

^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 0,89$ m.d. (s, 3H, H-18); 1,03 (t, J = 7 Hz, 3H, H-22); 2,40-2,50 (m, 2H, H-21); 3,78 (s, 3H, 3-OCH₃); 6,63 (d, J = 3 Hz, 1H, H-4); 6,72 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H, H-2); 7,22 (d, J = 9 Hz, 1H, H-1).

c) 3-Metoksi-21-metil-14,17-etan-19-norpregna-2,5(10)-dien-20-olis

2,70 g 18b pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal 1d pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunama 1,75 g 18c.

Lyd. temp.: 137-143 °C

^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 0,86$ m.d. (s, 3H, H-18); 0,98 (t, J = 7 Hz, 3H, H-22); 3,55 (s, 3H, 3-OCH₃); 4,66 (pl.s, 1H, H-2).

d) 21-Metil-14,17-etan-19-norpregn-4-en-20-ol-3-onas

356 mg 18c pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal 1e pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunama 300 mg 18d.

^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 0,91$ m.d. (s, 3H, H-18); 0,98 (t, J = 7 Hz, 3H, H-22); 3,55-3,63 (m, 1H, H-20); 5,81 (pl.s, 1H, H-4).

e) 21-Metil-14,17-etan-19-norpregn-4-en-3,20-dionas

300 mg 18d pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal 14f pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunama 200 mg 18e.

Lyd. temp.: 123-128 °C $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +63,8^\circ$ (CHCl_3 , c = 0,525).

^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 0,93$ m.d. (s, 3H, H-18); 1,00 (t, $J = 7$ Hz, 3H, H-22); 5,82 (pl.s, 1H, H-4).

19 pavyzdys

21- Metil-14,17-etan-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas

700 mg *18c* pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal *4a*, *4b* ir *16f* pavyzdžiuose aprašytas metodikas. Gaunama 170 mg *19*.

Lyd. temp.: 130°C $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -251,2^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,470$).

^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 1,02$ m.d. (t, $J = 7$ Hz, 3H, H-22); 1,05 (s, 3H, H-18); 5,68 (pl.s, 1H, H-4).

20 pavyzdys

21-Metil-14,17-etan-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dionas

370 mg *18d* pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal *2a*, *2b* ir *16f* pavyzdžiuose aprašytas metodikas. Gaunama 120 mg *20*.

Lyd. temp.: $155\text{--}158^\circ\text{C}$ $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +20,0^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,490$).

^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 0,96$ m.d. (s, 3H, H-18); 1,02 (t, $J = 7$ Hz, 3H, H-22); 5,78 (pl.s, 1H, H-4); 6,15-6,23 (m, 2H, H-6 ir H-7).

21 pavyzdys

21,21-Dimetil-14,17-etan-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas

a) 3,3-[2,2-Dimetil-1,3-propandiilbis(oksi)]-21-metil-14,17-etan-19-norpregna-5(10),9(11)-dien-20-onas

18,3 g *18c* pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal *4a*, *4b*, *9a* ir *7c* pavyzdžiuose aprašytas metodikas. Gaunama 1,0 g *21a*.

^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 0,85$ ir $0,90$ m.d. (2s, 6H, ketalio- CH_3); 1,03 (t, $J = 7$ Hz, 3H, H-22); 1,09 (s, 3H, H-18); 3,42-3,52 (m, 2H, ketalio- OCH_2); 3,57-3,68 (m, 2H, ketalio- OCH_2); 5,50-5,55 (m, 1H, H-11).

b) 21,21-Dimetil-14,17-etan-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas

210 mg *21a* pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal *7a* ir *1e* pavyzdžiuose aprašytas metodikas. Gaunama 108 mg *21b*.

^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 1,01$ (d, $J = 6$ Hz, 6H, H-22, H-22'); 1,05 (s, 3H, H-18); 5,68 (pl.s, 1H, H-4).

22 pavyzdys**6-Metil-14,17-etan-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dionas***a) 6-Metilen-14,17-etan-19-norpregn-4-en-3,20-dionas*

6,10 g *17a* pavyzdyje aprašyto junginio paverčiama į atitinkamą dienoleterį pagal *2a* pavyzdyje aprašytą metodiką, kuris, kaip žaliava, ištirpinamas 60 ml dimetilformamido ir 0 °C temperatūroje sumaišomas su 5,2 ml fosforo oksichlorido tirpalu 30 ml dimetilformamido. Po valandos, reakcijos mišinys sulašinamas į koncentruotą natrio hidrokarbonato tirpalą ir ekstrahuojamas etilacetatu. Organinė fazė plaunama vandeniu ir koncentruotu natrio chlorido tirpalu, džiovinama natrio sulfatu, nufiltruojama ir nugarinama. Gaunama, kaip žaliavos, 5,27 g 6-formiljunginio, kuris ištirpinamas 14 ml etanolio ir 28 ml dimetilformamido ir dalimis sumaišomas su 0,66 g natrio borhidrido. Po vienos valandos, sulašinama 7,5 ml 2N sieros rūgšties. Po 15 minučių, reakcijos mišinys praskiedžiamas 120 ml vandens, neutralizuojamas koncentruotu natrio hidrokarbonato tirpalu ir ekstrahuojamas etilacetatu. Organinė fazė plaunama vandeniu ir koncentruotu natrio chlorido tirpalu, džiovinama natrio sulfatu, nufiltruojama ir nugarinama. Gaunama, kaip žaliavos, 4,31 g *22a*.

^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 0,93$ m.d. (s, 3H, H-18); 2,12 (s, 3H, H-21); 4,94 ir 5,18 (2 pl.s, po 1H, 6= CH_2); 6,11 (pl.s, 1H, H-4).

b) 6-Metil-14,17-etan-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dionas

1,05 g paladžio ant anglies (5 %) 50 ml metanolio virinama su grįžtamu šaldytuvu 30 minučių, po to sumaišoma su 2,15 g 22a pavyzdyje aprašyto junginio tirpalu 90 ml metanolio ir virinama su grįžtamu šaldytuvu 90 minučių. Katalizatorius nufiltruojamas ir, nugarinus tirpiklį, liekana chromatografuojama per silikagelį, plaunant etilacetato ir heksano mišiniu. Gaunama 88 mg 22b.

$^1\text{H-BMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,95$ m.d. (s, 3H, H-18); 1,83 (pl.s, 1H, 6- CH_3); 2,12 (s, 3H, H-21); 5,93 ir 5,99 (2 pl.s, 2H, H-4 ir H-7).

23 pavyzdys

6 α -Metil-14,17-etan-19-norpregn-4-en-3,20-dionas

2,15 g 22a pavyzdyje aprašyto junginio tirpalas 30 ml etanolio sumaišomas su 3 ml cikloheksano ir 0,25 g paladžio ant anglies (10 %) ir virinamas su grįžtamu šaldytuvu 75 minutes. Katalizatorius nufiltruojamas ir, nugarinus tirpiklį, liekana chromatografuojama per silikagelį, plaunant etilacetato ir heksano mišiniu. Gaunama 140 mg 23.

$^1\text{H-BMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,95$ m.d. (s, 3H, H-18); 1,12 (d, $J = 7$ Hz, 3H, 6- CH_3); 2,12 (s, 3H, H-21); 5,86 (pl.s, 1H, H-4).

24 pavyzdys

21-Hidroksi-14,17-etan-19-norpregn-4-en-3,20-dionas

4,9 g 17a pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal 9a, 5c, 5d, 1e ir 5g pavyzdžiuose aprašytas metodikas. Gaunama 253 mg 24.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +65,9^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,525$).

$^1\text{H-BMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,96$ m.d. (s, 3H, H-18); 3,35 (t, $J = 5$ Hz, 1H, 21-OH); 4,24 ir 4,27 (2d, $J = 5$ Hz, po 1H, H-21); 5,72 (pl.s, 1H, H-4).

25 pavyzdys

21-Hidroksi-14,17-etan-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas

805 mg *16f* pavyzdyje aprašyto junginio apdorojamas pagal *9a*, *5c*, *5d*, *1e* ir *5g* pavyzdžiuose aprašytas metodikas. Gaunama 110 mg *25*.

$[\alpha]_D^{20} = -232,8^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,500$).

^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 1,04$ m.d. (s, 3H, H-18); 3,32 (t, $J = 5$ Hz, 1H, 21-OH); 4,23 ir 4,27 (2d, $J = 5$ Hz, po 1H, H-21); 5,68 (pl.s, 1H, H-4).

26 ir 27 pavyzdžiai

26: (21R)-21-Hidroksi-21-metil-14,17-etan-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas

27: (21S)-21-Hidroksi-21-metil-14,17-etan-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas

2,00 g *21a* pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal *5c*, *5d*, *1e* ir *5g* pavyzdžiuose aprašytas metodikas. Gaunama 640 mg 21-epimerų mišinio, kuris, chromatografuojant per silikagelį, plaunant jį etilacetato ir heksano mišiniu, išskirstomas į 210 mg *26* ir 230 mg *27*.

26: $[\alpha]_D^{20} = -1,6^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,495$).

^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 1,03$ m.d. (s, 3H, H-18); 1,32 (d, $J = 6$ Hz, 3H, H-22); 3,60 (d, $J = 6$ Hz, 1H, 21-OH); 4,37-4,46 (m, 1H, H-21); 5,68 (pl.s, 1H, H-4).

27: $[\alpha]_D^{20} = -1,0^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,475$).

^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 1,07$ m.d. (s, 3H, H-18); 1,29 (d, $J = 6$ Hz, 3H, H-22); 3,40 (d, $J = 7$ Hz, 1H, 21-OH); 4,33-4,44 (m, 1H, H-21); 5,68 (pl.s, 1H, H-4).

28 pavyzdys

16 α -Metil-14,17-etan-19-norpregn-4-en-3,20-dionas

a) 3-Metoksi-20-okso-14,17-eten-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-16 α -karboksirūgšties metilo esteris

19,4 g *1a* pavyzdyje aprašyto junginio, 37 ml šviežiai nudistiliuoto akrilo rūgšties metilo esterio ir 200 mg hidrochinono uždaroje kolboje kaitinama 7 dienas 120 °C temperatūroje. Atšaldžius ir nudistiliavus visas lakias medžiagas

sumažintame slėgyje, liekana chromatografuojama per silikagelį, plaunant etilacetato ir heksano mišiniu. Gaunama 21,0 g 28a.

Lyd. temp.: 145-146 °C $[\alpha]_D^{20} = +216,4^\circ$ (CHCl₃, c = 0,505).

¹H-BMR (CDCl₃): δ = 0,96 m.d. (s, 3H, H-18); 2,29 (s, 3H, H-21); 3,60 (s, 3H, CO₂CH₃); 3,78 (s, 3H, 3-OCH₃); 3,84(dd, J = 9,5 ir 4,5 Hz, H-16); 6,15 ir 6,27 (2d, J = 6 Hz, po 1H, H-17¹ ir H-17²); 6,64 (d, J = 3 Hz, 1H, H-4); 6,72 (dd, J = 9 ir 3 Hz, 1H, H-2); 7,19 (d, J = 9 Hz, 1H, H-1).

b) 20,20-[1,2-Etandiūlbis(oksi)]-3-metoksi-14,17-eten-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-16α-karboksirūgšties metilo esteris

20,8 g 28a pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal 1c pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunama 17,0 g 28b.

Lyd. temp.: 128-130 °C $[\alpha]_D^{20} = +141,2^\circ$ (CHCl₃, c = 0,505).

¹H-BMR (CDCl₃): δ = 1,03 m.d. (s, 3H, H-18); 1,32 (s, 3H, H-21); 3,38 (dd, J = 9,5 ir 4,5 Hz, 1H, H-16); 3,60 (s, 3H, CO₂CH₃); 3,78 (s, 3H, 3-OCH₃); 3,82-4,18 (m, 4H, 20-OCH₂CH₂O-); 6,00 ir 6,23 (2d, J = 6 Hz, po 1H, H-17¹ ir H-17²); 6,63 (d, J = 3 Hz, 1H, H-4); 6,71 (dd, J = 9 ir 3 Hz, 1H, H-2); 7,20 (d, J = 9 Hz, 1H, H-1).

c) 20,20-[1,2-Etandiūlbis(oksi)]-3-metoksi-14,17-eten-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-16α-metanolis

8,2 g 28b pavyzdyje aprašyto junginio tirpalas 150 ml tetrahidrofurano sulašinamas į atšaldytą iki 0 °C 2,84 g ličio aliuminio hidrido suspensiją 100 ml tetrahidrofurano. Pamaišius 2 valandas kambario temperatūroje, lėtai sumaišomas su 5 ml vandens. Dar po 20 minučių nufiltruojamas per ceolitą, perplaunamas dichlormetanu, džiovinamas natrio sulfatu ir nugarinamas. Gaunama 7,1 g 28c. Analizės tikslams mėginys perkristalinamas iš pentano.

Lyd. temp.: 162-164 °C $[\alpha]_D^{20} = +104,2^\circ$ (CHCl₃, c = 0,520).

^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 1,05$ m.d. (s, 3H, H-18); 1,48 (s, 3H, H-21); 3,18-3,44 (m, H, 16- CH_2OH); 3,77 (s, 3H, 3- OCH_3); 4,01-4,12 (m, 4H, 20- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -); 5,95 ir 6,04 (2d, $J = 6$ Hz, po 1H, H-17¹ ir H-17²); 6,62 (d, $J = 3$ Hz, 1H, H-4); 6,72 (dd, $J = 9$ ir 3 Hz, 1H, H-2); 7,21 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-1).

d) 20,20-[1,2-Etandiilbis(oksi)]-3-metoksi-14,17-etan-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-16 α -metanolis

7,8 g 28c pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal 16a pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunama 7,4 g 28d.

Lyd. temp.: 190-193 °C $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +5,5^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,505$).

^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 1,05$ m.d. (s, 3H, H-18); 1,43 (s, 3H, H-21); 3,54 (m, 1H, 16- CH_2OH); 3,78 (s, 3H, 3- OCH_3); 3,69-4,10 (m, 5H, 20- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ - ir 16- CH_2OH); 6,62 (d, $J = 3$ Hz, 1H, H-4); 6,70 (dd, $J = 9$ ir 3 Hz, 1H, H-2); 7,21 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-1).

e) 16 α -(Brommetil)-20,20-[1,2-etandiilbis(oksi)]-3-metoksi-14,17-etan-19-norpregna-1,3,5(10)-trienas

6,8 g 28d pavyzdyje aprašyto junginio, 7,2 g tetrabrommetano ir 5,7 g trifenilfosfino 250 ml dichlormetano maišoma kambario temperatūroje 16 valandų. Nugarinus tirpiklį, chromatografuojama per silikagelį, plaunant etilacetato ir heksano mišiniu. Gaunama 2,2 g 28e.

Lyd. temp.: 176-177 °C $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -21,7^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,505$).

^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 1,02$ m.d. (s, 3H, H-18); 1,30 (s, 3H, H-21); 3,34 (dd, $J = 10$ ir 12 Hz, 16- CH_2Br); 3,78 (s, 3H, 3- OCH_3); 3,82-4,06 (m, 5H, 20- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ - ir 16- CH_2Br); 6,63 (d, $J = 3$ Hz, 1H, H-4); 6,71 (dd, $J = 9$ ir 3 Hz, 1H, H-2); 7,20 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-1).

f) 20,20-[1,2-Etandiilbis(oksi)]-3-metoksi-16 α -metil-14,17-etan-19-norpregna-2,5(10)-dienas

1,78 g 28e pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal 1d pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunama 1,1 g 28f.

Lyd. temp.: 174-178 °C $[\alpha]_D^{20} = +41,4^\circ$ (CHCl₃, c = 0,50).

¹H-BMR (CDCl₃): δ = 0,99 m.d. (s, 3H, H-18); 1,06 (d, J = 7 Hz, 16-CH₃); 1,25 (s, 3H, H-21); 3,56 (s, 3H, 3-OCH₃); 3,78-4,01 (m, 4H, 20-OCH₂CH₂O-); 4,64 (m, 1H, H-2).

g) 16 α -Metil-14,17-etan-19-norpregn-4-en-3,20-dionas

1,05 g 28f pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal 1e pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunama 0,7 g 28g.

Lyd. temp.: 172-173 °C $[\alpha]_D^{20} = +52,7^\circ$ (CHCl₃, c = 0,485).

¹H-BMR (CDCl₃): δ = 0,96 m.d. (s, 3H, H-18); 0,96 (d, J = 7 Hz, 16-CH₃); 2,09 (s, 3H, H-21); 5,81 (t, J = 7 Hz, H-4).

29 pavyzdys

16 α -Etil-14,17-etan-19-norpregn-4-en-3,20-dionas

a) 20,20-[1,2-Etandiilbis(oksi)]-3-metoksi-14,17-etan-19-norpregna-1,3,5(10)trien-16 α -karbaldehidas

2,7 g 28d pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal 7c pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunama 2,4 g 29a.

¹H-BMR (CDCl₃): δ = 1,02 m.d. (s, 3H, H-18); 1,34 (s, 3H, H-21); 3,78 (s, 3H, 3-OCH₃); 3,82-4,16 (m, 4H, 20-OCH₂CH₂O-); 6,61 (d, J = 3 Hz, 1H, H-4); 6,72 (dd, J = 9 ir 3 Hz, 1H, H-2); 7,20 (d, J = 9 Hz, 1H, H-1); 9,88 (d, J = 2 Hz, CHO).

b) 20,20-[1,2-Etandiilbis(oksi)]-16 α -etenil-3-metoksi-14,17-etan-19-norpregna-1,3,5(10)-trienas

10,7 g metiltrifenilfosfonio bromido suspenduojama 70 ml tetrahidrofurano ir 0 °C temperatūroje sulašinama 18 ml 1,6 M n-butilličio tirpalo heksane. Pamašius 20 minučių 0 °C temperatūroje ir 1 valandą kambario temperatūroje, sulašinamas 2,6 g 29a pavyzdyje aprašyto junginio tirpalas 40 ml tetrahidrofurano. Po 2 valandų, nufiltruojamos kietos medžiagos ir nugarinamas tirpiklis. Liekana padalinama tarp vandens ir etilacetato, organinė fazė plaunama koncentruotu vandeniniu natrio chlorido tirpalu, džiovinama natrio sulfatu, nufiltruojama ir nugarinama. Po chromatografavimo per silikagelį, plaunant etilacetato ir heksano mišiniu, gaunama 1,6 g 29b.

$$[\alpha]_D^{20} = +13,7^\circ (\text{CHCl}_3, c = 0,510).$$

¹H-BMR (CDCl₃): δ = 1,03 m.d. (s, 3H, H-18); 1,38 (s, 3H, H-21); 3,78 (s, 3H, 3-OCH₃); 3,84-4,03 (m, 4H, 20-OCH₂CH₂O-); 4,96-5,08 (m, 2H, vinilo-CH₂); 6,02-6,17 (m, 1H, vinilo-CH₂); 6,62 (d, J = 3 Hz, 1H, H-4); 6,71 (dd, J = 9 ir 3 Hz, 1H, H-2); 7,21 (d, J = 9 Hz, 1H, H-1).

c) 20,20-[1,2-Etandiilbis(oksi)]-16α-etil-3-metoksi-14,17-etan-19-norpregna-1,3,5(10)-trienas

1,0 g 29b pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal 16a pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunama 1,0 g 29c.

¹H-BMR (CDCl₃): δ = 0,91 m.d. (t, J = 7 Hz, 3H, 16-etil-CH₃); 1,00 (s, 3H, H-18); 1,30 (s, 3H, H-21); 3,77 (s, 3H, 3-OCH₃); 3,70-4,02 (m, 4H, 20-OCH₂CH₂O-); 6,61 (d, J = 3 Hz, 1H, H-4); 6,71 (dd, J = 9 ir 3 Hz, 1H, H-2); 7,21 (d, J = 9 Hz, 1H, H-1).

d) 20,20-[1,2-Etandiilbis(oksi)]-16α-etil-3-metoksi-14,17-etan-19-norpregna-2,5(10)-dienas

1,0 g 29c pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal 1d pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunama 1,07 g 29d, kuris naudojamas kaip žaliava tolimesnėje stadijoje.

^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 3,54$ m.d. (s, 3H, 3-OCH₃); 3,75-4,01 (m, 4H, 20-OCH₂CH₂O-); 4,63 (m, 1H, H-2).

e) 16 α -Etil-14,17-etan-19-norpregn-4-en-3,20-dionas

0,97 g 29d pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal 1e pavyzdyje aprašytą metodiką. Po chromatografavimo per silikagelį, plaunant etilacetato ir heksano mišiniu, gaunama 0,56 g 29e, kuris perkristalinamas iš diizopropilo eterio.

Lyd. temp.: 145-147 °C $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +42,9^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,515$).

^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 0,96$ m.d. (t, $J = 7$ Hz, 3H, 16-etil-CH₃); 0,96 (s, 3H, H-18); 2,10 (s, 3H, H-21); 5,81 (t, $J = 1$ Hz, H-4).

30 pavyzdys

16 α -Etenil-14,17-etan-19-norpregn-4-en-3,20-dionas

a) 20,20-[1,2-Etandiilbis(oksi)]-16 α -etenil-3-metoksi-14,17-etan-19-norpregna-2,5(10)-dionas

0,5 g 29b pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal 1d pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunama 0,5 g 30a, kuris toliau naudojamas be valymo.

^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 1,02$ m.d. (s, 3H, H-18); 1,23 (s, 3H, H-21); 3,56 (s, 3H, 3-OCH₃); 3,82-4,02 (m, 4H, 20-OCH₂CH₂O-); 4,64 (m, 1H, H-2); 4,93-5,07 (m, 2H, vinilo-CH₂); 6,08 (m, 1H, vinilo-CH).

b) 16 α -Etenil-14,17-etan-19-norpregn-4-en-3,20-dionas

0,49 g 30a pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal 1e pavyzdyje aprašytą metodiką. Po chromatografavimo per silikagelį, plaunant etilacetato ir heksano mišiniu, gaunama 0,27 g 30b.

Lyd. temp.: 171 °C $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +26,7^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,515$).

^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 1,00$ m.d. (s, 3H, H-18); 2,08 (s, 3H, H-21); 5,03-5,13 (m, 2H, vinilo-CH₂); 5,72-5,87 (m, 2H, vinilo-CH ir H-4).

31 pavyzdys

16-Metilen-14,17-etan-19-norpregn-4-en-3,20-dionas

a) 20,20-[1,2-Etandiilbis(oksi)]-3-metoksi-16-metilen-14,17-etan-19-norpregna-1,3,5(10)-trienas

27,86 g 29a pavyzdyje aprašyto junginio ištirpinama 268 ml tetrahidrofurano ir 0 °C temperatūroje sumaišoma su 26,6 g kalio heksametildisilazido. Po 1 valandos sulašinama 17,8 ml nonaflifluorido (1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutansulfonilfluorido). Pamašius 3 valandas kambario temperatūroje, mišinys paskirstomas tarp vandens ir etilacetato, ir organinė fazė plaunama koncentruotu natrio hidrokarbonato tirpalu ir koncentruotu valgomosios druskos tirpalu. Išdžiovinus organinę fazę natrio sulfatu, nufiltruojama, nugarinama, ir liekana ištirpinama 546 ml dimetilformamido. Pridėjus 111,5 ml trietilamino, 2,0 g bis-(trifenilfosfin)-paladžio(II) chlorido ir 19,5 ml skruzdžių rūgšties, šildoma 7 valandas 80 °C temperatūroje, o po to paliekama kambario temperatūroje per naktį. Paskirsčius tarp etilacetato ir vandens, organinė fazė plaunama koncentruotu valgomosios druskos tirpalu, džiovinama natrio sulfatu, nufiltruojama ir nugarinama. Liekana chromatografuojama per silikagelį, plaunant etilacetato ir heksano mišiniu. Gaunama 5,33 g 31a.

$$[\alpha]_D^{20} = +21,1^\circ (\text{CHCl}_3, c = 0,530).$$

¹H-BMR (CDCl₃): δ = 0,99 m.d. (s, 3H, H-18); 1,44 (s, 3H, H-21); 3,78 (s, 3H, 3-OCH₃); 3,87-4,07 (m, 4H, 20-OCH₂CH₂O-); 4,90 (pl.s, 1H, 16-metilenas); 5,15 (pl.s, 1H, 16-metilenas); 6,63 (d, J = 3 Hz, 1H, H-4); 6,72 (dd, J = 9 ir 3 Hz, 1H, H-2); 7,23 (d, J = 9 Hz, 1H, H-1).

b) 16-Metilen-14,17-etan-19-norpregn-4-en-3,20-dionas

510 mg *31a* pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal *1d* ir *1e* pavyzdžiuose aprašytas metodikas. Gaunama 440 mg *31b*, kuris ištrinamas su diizopropilo eteriu.

$^1\text{H-BMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,09$ m.d. (s, 3H, H-18); 2,22 (s, 3H, H-21); 4,83 (pl.s, 1H, 16-metilenas); 4,90 (pl.s, 1H, 16-metilenas); 5,82 (pl.s, 1H, H-4).

32 pavyzdys

16-Metilen-14,17-etan-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas

20,20-[1,2-Etandiilbis(oksi)]-16-metilen-14,17-etan-19-norpregn-5(10)-en-3-onas

6,8 g *31a* pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal *1d* ir *8c* aprašytas metodikas. Po chromatografavimo per silikagelį, plaunant etilacetato ir heksano mišiniu, gaunama 4,9 g *32a*. Be to, gaunama 600 mg *20,20-[1,2-etandiilbis(oksi)]-16-metilen-14,17-etan-19-norpregn-4-en-3-ono*.

32a: $^1\text{H-BMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,98$ m.d. (s, 3H, H-18); 1,41 (s, 3H, H-21); 2,68 ir 2,78 (2 pl.d, $J = 20$ Hz, po 1H, H-4); 3,84-4,05 (m, 4H, 20- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O-}$); 4,89 (pl.s, 1H, 16-metilenas); 5,12 (pl.s, 1H, 16-metilenas).

20,20-[1,2-etandiilbis(oksi)]-16-metilen-14,17-etan-19-norpregn-4-en-3-onas: $^1\text{H-BMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,00$ m.d. (s, 3H, H-18); 1,42 (s, 3H, H-21); 3,84-4,04 (m, 4H, 20- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O-}$); 4,88 (pl.s, 1H, 16-metilenas); 5,13 (pl.s, 1H, 16-metilenas); 5,82 (pl.s, 1H, H-4).

b) 16-Metilen-14,17-etan-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas

4,9 g *32a* pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal *4b* ir *1e* pavyzdžiuose aprašytas metodikas. Po chromatografavimo per silikagelį, plaunant etilacetato ir heksano mišiniu ir ištrinant produktą su diizopropilo eteriu, gaunama 1,52 g *32b*.

Lyd. temp.: 141 °C (skyla) $[\alpha]_D^{20} = -358,8^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,515$).

^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 1,19$ m.d. (s, 3H, H-18); 2,22 (s, 3H, H-21); 4,84 (pl.s, 1H, 16-metilenas); 4,90 (pl.s, 1H, 16-metilenas); 5,68 (pl.s, 1H, H-4).

33 pavyzdys

16-Metilen-14,17-etan-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dionas

600 mg 20,20-[1,2-etandiilbis(oksi)]-16-metilen-14,17-etan-19-norpregn-4-en-3-ono iš 32a pavyzdžio apdorojama pagal 2a, 2b ir 1e pavyzdžiuose aprašytas metodikas. Po chromatografavimo per silikagelį, plaunant etilacetato ir heksano mišiniu, ir produkto perkristalinimo iš diizopropilo eterio, gaunama 70 mg 33.

^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 1,10$ m.d. (s, 3H, H-18); 2,21 (s, 3H, H-21); 4,86 (pl.s, 1H, 16-metilenas); 4,92 (pl.s, 1H, 16-metilenas); 5,78 (pl.s, 1H, H-4); 6,10-6,26 (m, 2H, H-6 ir H-7).

34 pavyzdys

16 α -Metil-14,17-etan-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dionas

a) 20,20-[1,2-Etandiilbis(oksi)]-3-metoksi-16 α -[[*(metansulfonil)oksi*]metil]-14,17-etan-19-norpregna-1,3,5(10)-trienas

11,7 g 28b pavyzdyje aprašyto junginio ištirpinama 15 ml piridino ir 110 ml dichlormetano mišinyje, ir 0 °C temperatūroje lėtai sumaišoma su 4,7 ml metansulfurūgšties chlorido. Išlaikius 24 valandas kambario temperatūroje, sumaišoma su koncentruotu, ledu atšaldytu natrio hidrokarbonato tirpalu. Organinė fazė plaunama tris kartus koncentruotu, ledu atšaldytu natrio hidrokarbonato tirpalu, džiovinama natrio sulfatu ir nufiltruojama. Lakios medžiagos pašalinamos sumažintame slėgyje. Gaunama 14,3 g 34a, kuris toliau naudojamas be valymo.

^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 1,11$ m.d. (s, 3H, H-18); 1,31 (s, 3H, H-21); 3,02 (s, 3H, SO_2CH_3); 3,68 (s, 3H, 3- OCH_3); 3,82-4,06 (m, 5H, 20- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -); 4,12 (dd, $J = 9$ ir 10 Hz, 1H, 16- CH_2); 4,80 (dd, $J = 4$ ir 10 Hz, 1H, 16- CH_2); 6,62 (d, $J = 3$ Hz, 1H, H-4); 6,70 (dd, $J = 9$ ir 3 Hz, 1H, H-2); 7,20 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-1).

b) 20,20-[1,2-Etandiilbis(oksi)]-3-metoksi-16 α -metil-14,17-etan-19-norpregna-1,3,5(10)-trienas

14,3 g *34a* pavyzdyje aprašyto junginio suspenduojama 20 ml tetrahidrofurano ir sumaišoma su 150 ml 1 M ličio trietilborhidrido tirpalo tetrahidrofurane. Pašildžius 5,5 valandos argono atmosferoje, paliekama kambario temperatūroje 15 valandų, ir mišinys paskirstomas tarp etilacetato ir koncentruoto natrio hidrokarbonato tirpalo. Organinė fazė plaunama koncentruotu natrio hidrokarbonato tirpalu, džiovinama natrio sulfatu, nufiltruojama ir nugarinama. Po chromatografavimo per silikagelį, plaunant etilacetato ir heksano mišiniu, gaunama 6,0 g *34b*.

Lyd. temp.: 132-134 °C.

^1H -BMR (CDCl_3): δ = 1,01 m.d. (s, 3H, H-18); 1,19 (d, J = 7,5 Hz, 16- CH_3); 1,30 (s, 3H, H-21); 3,78 (s, 3H, 3- OCH_3); 3,83-4,04 (m, 5H, 20- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -); 6,62 (d, J = 3 Hz, 1H, H-4); 6,71 (dd, J = 9 ir 3 Hz, 1H, H-2); 7,22 (d, J = 9 Hz, 1H, H-1).

c) 3-Metoksi-16 α -metil-14,17-etan-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-onas

5,96 g *34b* pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal *1e* pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunama 5,58 g *34c*, kuris yra naudojamas kaip žaliava tolimesnėje sintezėje.

Lyd. temp.: 115-116 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +51,3° (CHCl_3 , c = 0,530).

^1H -BMR (CDCl_3): δ = 0,93 m.d. (s, 3H, H-18); 0,99 (d, J = 7,5 Hz, 16- CH_3); 2,11 (s, 3H, H-21); 3,78 (s, 3H, 3- OCH_3); 6,62 (d, J = 3 Hz, 1H, H-4); 6,71 (dd, J = 9 ir 3 Hz, 1H, H-2); 7,21 (d, J = 9 Hz, 1H, H-1).

d) 3-Metoksi-16 α -metil-14,17-etan-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20 ξ -olis

5,53 g *34c* pavyzdyje aprašyto junginio ištirpinama 90 ml metanolio ir 130 ml dichlormetano mišinyje ir dalimis sumaišomas su 2,37 g natrio borhidrido. Palaikius

2 valandas kambario temperatūroje, pridėdama vandens, parūgštinama 2 N druskos rūgštimi, ir vandeninė fazė ekstrahuojama du kartus dichlormetanu. Perplovus organinę fazę vandeniu, koncentruotu natrio hidrokarbonato tirpalu ir koncentruotu valgomosios druskos tirpalu, džiovinama natrio sulfatu, nufiltruojama ir nugarinama. Po chromatografavimo per silikagelį, plaunant etilacetato ir heksano mišiniu, gaunama 4,28 g *34d*.

^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 0,98$ m.d. (s, 3H, H-18); 1,04 (1,13) (d, $J = 7,5$ Hz, 16- CH_3); 1,24 (1,22) (d, $J = 6,5$ Hz, 3H, H-21); 3,78 (s, 3H, 3- OCH_3); 3,88-3,98 (m, 1H, H-20); 6,62 (d, $J = 3$ Hz, 1H, H-4); 6,71 (dd, $J = 9$ ir 3 Hz, 1H, H-2); 7,21 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-1). (Antrojo diastereomero signalai duoti skliausteliuose).

e) 3-Metoksi-16 α -metil-14,17-etan-19-norpregna-2,5(10)-dien-20 ξ -olis

4,26 g *34d* pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal *1d* pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunama 4,45 g *34e*, kuris yra naudojamas kaip žaliava tolimesnėje sintezėje.

^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 0,94$ m.d. (s, 3H, H-18); 1,02 (d, $J = 7,5$ Hz, 16- CH_3); 1,20 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H, H-21); 3,53 (s, 3H, 3- OCH_3); 3,84-3,96 (m, 1H, H-20); 4,64 (pl.s, 1H, H-2). 7,21 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-1). (Tik pagrindinio diastereomero BMR duomenys).

f) 16 α -Metil-14,17-etan-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dionas

2 g *34e* pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal *1e*, *2a*, *2b* ir *7c* pavyzdžiuose aprašytas metodikas. Gaunama 446 mg *34f*.

Lyd. temp.: 165 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +16,4^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,525$).

^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 0,98$ m.d. (s, 3H, H-18); 1,00 (d, $J = 7,5$ Hz, 16- CH_3); 2,11 (s, 3H, H-21); 5,78 (pl.s, 1H, H-4); 6,08-6,22 (m, 2H, H-6 ir H-7).

35 pavyzdys

16 α -Metil-14,17-etan-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas

2,5 g 34e pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal 4a, 4b ir 7c pavyzdžiuose aprašytas metodikas. Gaunama 410 mg 35.

Lyd. temp.: 125-126 °C. $[\alpha]_D^{20} = -300,7^\circ$ (CHCl₃, c = 0,530).

¹H-BMR (CDCl₃): δ = 1,00 m.d. (d, J = 7,5 Hz, 16-CH₃); 1,07 (s, 3H, H-18); 2,11 (s, 3H, H-21); 5,68 (pl.s, 1H, H-4).

36 pavyzdys

16α,21-Dimetil-14,17-etan-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas

2,5 g 34e pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal 4a, 4b ir 7c pavyzdžiuose aprašytas metodikas. Gaunama 410 mg 36.

$[\alpha]_D^{20} = -274,3^\circ$ (CHCl₃, c = 0,535).

¹H-BMR (CDCl₃): δ = 0,99 m.d. (d, J = 7,5 Hz, 16-CH₃); 1,04 (t, J = 7 Hz, 3H, H-22); 1,08 (s, 3H, H-18); 5,69 (pl.s, 1H, H-4).

37 pavyzdys

21-Hidroksi-16α-metil-14,17-etan-19-norpregn-4-en-3,20-dionas

1,25 g 34e pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal 1e, 9a, 7c, 5c, 5d, 1e ir 5g pavyzdžiuose aprašytas metodikas. Gaunama 73 mg 37.

$[\alpha]_D^{20} = +56,4^\circ$ (CHCl₃, c = 0,250).

¹H-BMR (CDCl₃): δ = 0,97 m.d. (d, J = 7,5 Hz, 16-CH₃); 0,98 (s, 3H, H-18); 4,22 (pl.s, 2H, H-21); 5,82 (pl.s, 1H, H-4).

38 pavyzdys

17²-Metil-14,17-eten-19-norpregn-4-en-3,20-dionas

a) 17α-Etinil-3-metoksi-15-metylestra-1,3,5(10),15-tetraen-17β-olis

Į 500 ml tetrahidrofurano 0 °C temperatūroje 30 minučių leidžiamas acetilenas. Po to sulašinama 230 ml 1,6 M n-butilličio tirpalo heksane. Dar po 30 minučių, sulašinama 12,1 g 3-metoksi-15-metil-estra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ono (žr.

DE 4326240 A1) tirpalas 250 ml tetrahidrofurano. Po 30 minučių, reakcijos mišinys paskirstomas tarp pusiau sotaus valgomosios druskos tirpalo ir etilacetato, organinė fazė plaunama pusiau sočiu ir sočiu valgomosios druskos tirpalu, džiovinama natrio sulfatu, nufiltruojama ir nugarinama. Medžiaga išsikristalina. Iš viso gaunama 12,12 g *38a*.

$$[\alpha]_D^{20} = -191,4^\circ (\text{CHCl}_3, c = 0,500).$$

^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 0,95$ m.d. (s, 3H, H-18); 1,90 (pl.s, 3H, 15- CH_3); 2,66 (s, 1H, 17-etinilas); 3,79 (s, 3H, 3- OCH_3); 5,40 (pl.s, 1H, H-16); 6,64 (d, $J = 3$ Hz, 1H, H-4); 6,73 (dd, $J = 9$ ir 3 Hz, 1H, H-2); 7,22 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-1).

b) 3-Metoksi-17²-metil-14,17-eten-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-onas

12,10 g *38a* pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal *1a* ir *1b* pavyzdžiuose aprašytas metodikas. Gaunama 8,95 g *38b*.

$$\text{Lyd. temp.: } 123,5\text{-}125^\circ\text{C. } [\alpha]_D^{20} = -207,5^\circ (\text{CHCl}_3, c = 0,520).$$

^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 0,86$ m.d. (s, 3H, H-18); 1,88 (pl.s, 3H, 17²- CH_3); 2,21 (s, 3H, H-21); 3,79 (s, 3H, 3- OCH_3); 5,66 (pl.s, 1H, H-17¹); 6,63 (d, $J = 3$ Hz, 1H, H-4); 6,73 (dd, $J = 9$ ir 3 Hz, 1H, H-2); 7,22 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-1).

c) 20,20-[1,2-Etandiilbis(oksi)]-3-metoksi-17²-metil-14,17-eten-19-norpregna-2,5(10)-dienas

1,50 g *38b* pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal *1c* ir *1d* pavyzdžiuose aprašytas metodikas. Gaunama 1,65 g nevalyto *38c*.

^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 0,92$ m.d. (s, 3H, H-18); 1,32 (s, 3H, H-21); 1,80 (pl.s, 3H, 17²- CH_3); 3,56 (s, 3H, 3- OCH_3); 3,83-4,02 (m, 4H, 20- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -); 4,65 (pl.s, 1H, H-2); 5,53 (pl.s, 1H, H-17¹).

d) 17²-Metil-14,17-eten-19-norpregn-4-en-3,20-dionas

270 mg *38c* pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal *1e* pavyzdyje aprašytą metodiką. Po HPLC gaunama 126 mg *38d*.

^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 0,90$ m.d. (s, 3H, H-18); 1,82 (pl.s, 3H, 17^2-CH_3); 2,18 (s, 3H, H-21); 5,63 (pl.s, 1H, H- 17^1); 5,85 (pl.s, 1H, H-4).

39 pavyzdys

17²-Metil-14,17-eten-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas

1,41 g 38c pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal 4a ir 4b pavyzdžiuose aprašytas metodikas. Po HPLC gaunama 178 mg 39.

$[\alpha]_D^{20} = -306,2^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,510$).

^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 0,98$ m.d. (s, 3H, H-18); 1,73 (pl.s, 3H, 17^2-CH_3); 2,18 (s, 3H, H-21); 5,67 ir 5,73 (pl.s, po 1H, H-4 ir H- 17^1).

40 pavyzdys

(17²R)- 17²-Metil-14,17-etan-19-norpregn-4-en-3,20-dionas

a) (17²R)-3-Metoksi-17²-metil-14,17-etan-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-onas

7,95 g 38b pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal 12a pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunama 6,97 g 40a.

Lyd. temp.: 107,5-109,5 °C.

^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 0,94$ m.d. (s, 3H, H-18); 1,07 (d, $J = 7,5$ Hz, 3H, 17^2-CH_3); 2,11 (s, 3H, H-21); 3,78 (s, 3H, 3-OCH₃); 6,61 (d, $J = 3$ Hz, 1H, H-4); 6,72 (dd, $J = 9$ ir 3 Hz, 1H, H-2); 7,23 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-1).

b) (17²R)-20,20-[1,2-Etandiilbis(oksi)]-3-metoksi-17²-metil-14,17-etan-19-norpregna-2,5(10)-dionas

3,5 g 40a pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal 1c ir 1d pavyzdžiuose aprašytas metodikas. Gaunama 4,0 g nevalyto 40b, kuris naudojamas tolimesnėje sintezėje be valymo.

^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 0,99$ m.d. (s, 3H, H-18); 0,99 (d, $J = 7,5$ Hz, 3H, 17^2-CH_3); 2,11 (s, 3H, H-21); 3,55 (s, 3H, 3- OCH_3); 3,83-4,00 (m, 4H, 20- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O-}$); 4,64 (pl.s, 1H, H-2).

c) (17^2R)- 17^2 -Metil-14,17-etan-19-norpregn-4-en-3,20-dionas

0,27 g 40b pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal 1e pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunama 0,14 g 40c.

^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 0,95$ m.d. (s, 3H, H-18); 1,05 (d, $J = 7,5$ Hz, 3H, 17^2-CH_3); 2,05 (s, 3H, H-21); 5,79 (pl.s, 1H, H-4).

41 pavyzdys

(17^2R)- 17^2 -Metil-14,17-etan-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dionas

1,1 g 40b pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal 1e, 2a ir 2b pavyzdžiuose aprašytas metodikas. Gaunama 0,21g 41.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +117,3^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,450$).

^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 0,98$ m.d. (d, $J = 7,5$ Hz, 3H, 17^2-CH_3); 0,99 (s, 3H, H-18); 2,08 (s, 3H, H-21); 5,68 (pl.s, 1H, H-4); 6,11-6,27 (m, 2H, H-6 ir H-7).

42 pavyzdys

(17^2R)- 17^2 -Metil-14,17-etan-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas

1,4 g 40b pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal 4a ir 4b pavyzdžiuose aprašytas metodikas. Gaunama 0,56 g 42.

Lyd. temp.: 118-120 °C $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -270,5^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,495$).

^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 1,06$ m.d. (s, 3H, H-18); 1,09 (d, $J = 7,5$ Hz, 3H, 17^2-CH_3); 2,09 (s, 3H, H-21); 5,66 (pl.s, 1H, H-4).

43 pavyzdys

(17^2R)- 17^2 ,21-Dimetil-14,17-etan-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas

a) (17²R)-17²,21-Dimetil-20,20-[1,2-etandiilbis(oksi)]-14,17-etan-19-norpregn-5(10)-en-3-onas

3,65 g 40a pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal 7a, 1c, 1d ir 8c pavyzdžiuose aprašytas metodikas. Gaunama 2,33 g 43a, greta 0,63 g (17²R)-17²,21-dimetil-20,20-[1,2-etandiilbis(oksi)]-14,17-etan-19-norpregn-4-en-3-ono.

¹H-BMR (CDCl₃): δ = 0,86 m.d. (t, J = 7,7 Hz, 3H, H-22); 0,99 (s, 3H, H-18); 1,00 (d, J = 7,5 Hz, 3H, 17²-CH₃); 2,67 ir 2,78 (d, J = 20 Hz, po 1H, H-4); 3,90-4,08 (m, 4H, 20-OCH₂CH₂O-).

b) (17²R)-17²,21-Dimetil-14,17-etan-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas

2,33 g 43a pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal 4b ir 1e pavyzdžiuose aprašytas metodikas. Gaunama 0,8 g 43b, greta 0,48 g (17²R)-17²,21-dimetil-14,17-etan-19-norpregna-5(10),9(11)-dien-3,20-diono.

43b: [α]_D²⁰ = -285,4° (CHCl₃, c = 0,515).

¹H-BMR (CDCl₃): δ = 1,00 m.d. (t, J = 7,5 Hz, 3H, H-22); 1,05 (s, 3H, H-18); 1,08 (d, J = 7,5 Hz, 3H, 17²-CH₃); 5,67 (pl.s, 1H, H-4).

(17²R)-17²,21-dimetil-14,17-etan-19-norpregna-5(10),9(11)-dien-3,20-dionas:

¹H-BMR (CDCl₃): δ = 0,86 m.d. (s, 3H, H-18); 1,00 (t, J = 7,5 Hz, 3H, H-22); 1,04 (d, J = 7,5 Hz, 3H, 17²-CH₃); 2,88 (pl.s, 2H, H-4); 5,59-5,68 (m, 1H, H-11).

44 pavyzdys

(17²R)-17²,21-Dimetil-14,17-etan-19-norpregna-4,9,11-trien-3,20-dionas

0,45 g 43b pavyzdyje aprašyto junginio - (17²R)-17²,21-dimetil-14,17-etan-19-norpregna-5(10),9(11)-dien-3,20-diono - apdorojama pagal 9c pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunama 0,16 g 44.

[α]_D²⁰ = -48,1° (CHCl₃, c = 0,455).

¹H-BMR (CDCl₃): δ = 1,00 m.d. (s, 3H, H-18); 1,02 (d, J = 7,5 Hz, 3H, 17²-CH₃); 1,03 (t, J = 7,5 Hz, 3H, H-22); 5,67 (pl.s, 1H, H-4); 6,44 (d, J = 12 Hz, 1H, H-11); 6,48 (d, J = 12 Hz, 1H, H-12).

45 pavyzdys**(17²R)-17²,21-Dimetil-14,17-etan-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dionas**

0,62 g 43a pavyzdyje aprašyto junginio - (17²R)-17²,21-dimetil-20,20-[1,2-etandiilbis(oksi)]-14,17-etan-19-norpregn-4-en-3-ono - apdorojama pagal 2a, 2b ir 1e pavyzdžiuose aprašytas metodikas. Gaunama 0,13 g 45.

¹H-BMR (CDCl₃): δ = 0,93-1,02 m.d. (m, 9H, 17²-CH₃, H-18 ir H-22); 5,76 (pl.s, 1H, H-4); 6,12-6,24 (m, 2H, H-6 ir H-7).

46 pavyzdys**14,17-Etan-19-norpregna-4,15-dien-3,20-dionas**

a) *15β,16β-Dihidro-3-metoksi[1,3]dioksolo[4',5':15,16]-14,17-eten-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-2',20-dionas*

56 g 1a pavyzdyje aprašyto junginio sumaišoma su 90,5 ml vinilenkarbonato ir 50 mg hidrochinono ir argono atmosferoje išlaikoma 18 valandų, esant 170 °C vonios temperatūrai. Nugarinus visas lakias medžiagas gerame vakuume, liekana chromatografuojama per silikagelį, plaunant etilacetato ir heksano mišiniu. Perkristalinus iš diizopropilo eterio ir acetono mišinio, gaunama 56,04 g 46a.

Lyd. temp.: 217-217,5 °C [α]_D²⁰ = -219,8° (CHCl₃, c = 0,495).

¹H-BMR (CDCl₃): δ = 0,94 m.d. (s, 3H, H-18); 2,30 (s, 3H, H-21); 3,79 (s, 3H, 3-OCH₃); 4,99 ir 5,76 (2d, J = 8 Hz, H-15 ir H-16); 6,31 ir 6,40 (2d, J = 6 Hz, po 1H, H-17¹ ir H-17²); 6,66 (d, J = 3 Hz, 1H, H-4); 6,72 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H, H-2); 7,18 (d, J = 9 Hz, 1H, H-1).

b) *15β,16β-Dihidro-3-metoksi[1,3]dioksolo[4',5':15,16]-14,17-etan-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-2',20-dionas*

56 g 46a pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal 12a pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunama 56 g 46b.

Lyd. temp.: 223-224 °C $[\alpha]_D^{20} = -111,2^\circ$ (CHCl₃, c = 0,515).

¹H-BMR (CDCl₃): $\delta = 0,94$ m.d. (s, 3H, H-18); 2,20 (s, 3H, H-21); 3,78 (s, 3H, 3-OCH₃); 4,68 ir 5,48 (2dd, J = 1,5 ir 9 Hz, po 1H, H-17¹ ir H-17²); 6,64 (d, J = 3 Hz, 1H, H-4); 6,73 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H, H-2); 7,19 (d, J = 9 Hz, 1H, H-1).

c) *15 α ,15 β , -Dihidroksi-3-metoksi-14,17-etan-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-onas*

50 g 46b pavyzdyje aprašyto junginio su 26 g kalio karbonato 250 ml metanolio, 500 ml tetrahidrofurano ir 150 ml vandens mišinyje virinama 6 valandas. Nugarinus tirpiklį, pripilama 2 litrai vandens, nusiurbama ir ant filtro esanti medžiaga perplaunama 1 litru vandens. Gaunama 45,80 g 46c.

¹H-BMR (CDCl₃): $\delta = 0,91$ m.d. (s, 3H, H-18); 2,18 (s, 3H, H-21); 3,78 (s, 3H, 3-OCH₃); 3,84-3,93 (2m, po 1H, H-17¹ ir H-17²); 6,63 (d, J = 3 Hz, 1H, H-4); 6,72 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H, H-2); 7,21 (d, J = 9 Hz, 1H, H-1).

d) *3-Metoksi-14,17-etan-19-norpregna-1,3,5(10),15-tetraen-20-onas*

45,7 g 46c pavyzdyje aprašyto junginio ištirpinama 1,5 l dichlormetano ir 0 °C temperatūroje sumaišoma su 150 ml trimetilortoformiato bei 6 g piridinio para-toluensulfonato. Palaikius 6 valandas kambario temperatūroje, mišinys filtruojamas per silikagelio kolonėlę ir nugarinamas. Likusi po nugarinimo medžiaga ištirpinama 1 l acetanhidrido ir virinama 5 valandas. Nugarinus, liekana paskirstoma tarp koncentruoto natrio hidrokarbonato tirpalo ir dichlormetano. Perplovus organinę fazę koncentruotu valgomosios druskos tirpalu, išdžiovinus natrio sulfatu, nufiltravus ir nugarinus, chromatografuojama per silikagelį, plaunant etilacetato ir heksano mišiniu. Gaunama 6,75 g 46d. Visos polinės chromatografijos frakcijos sumaišomos ir nugarinamos. Liekana virinama su 20 g kalio karbonato 800 ml metanolio 3 valandas, išpilama į 2 l vandens, nusiurbama ir ant filtro esanti medžiaga perplaunama 2 l ledinio vandens. Gaunama 27,5 g 46c pavyzdyje aprašyto junginio, iš kurio pagal 46d pavyzdyje aprašytą metodiką gaunama dar 4,50 g 46d.

$[\alpha]_D^{20} = +0,5^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,505$).

^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 0,91$ m.d. (s, 3H, H-18); 2,23 (s, 3H, H-21); 3,79 (s, 3H, 3-OCH₃); 6,22 ir 6,13 (2d, $J = 6$ Hz, po 1H, H-15 ir H-16); 6,66 (d, $J = 3$ Hz, 1H, H-4); 6,73 (dd, $J = 9, 3$ Hz, 1H, H-2); 7,21 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-1).

e) 20,20-[1,2-Etandiilbis(oksi)]-3-metoksi-14,17-etan-19-norpregna-2,5(10),15-trienas

4,5 g 46d pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal 1c ir 1d pavyzdžiuose aprašytas metodikas. Gaunama 5,33 g nevalyto 46e.

^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 0,98$ m.d. (s, 3H, H-18); 1,32 (s, 3H, H-21); 3,56 (s, 3H, 3-OCH₃); 3,93-4,07 (m, 4H, 20-OCH₂CH₂O-); 4,65 (pl.s, 1H, H-2); 5,94 ir 6,03 (2d, $J = 6$ Hz, po 1H, H-15 ir H-16).

f) 14,17-Etan-19-norpregna-4,15-dien-3,20-dionas

2,0 g 46e pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal 1e pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunama 1,32 g nevalyto 46f.

Lyd. temp.: 131-133 °C $[\alpha]_D^{20} = +32,0^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,505$).

^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 0,93$ m.d. (s, 3H, H-18); 2,20 (s, 3H, H-21); 5,85 (pl.s, 1H, H-4); 6,05 ir 6,19 (2d, $J = 6$ Hz, po 1H, H-15 ir H-16).

47 pavyzdys

14,17-Etan-19-norpregna-4,6,15-trien-3,20-dionas

1,2 g 46f pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal 2a ir 2b pavyzdžiuose aprašytas metodikas. Gaunama 0,54 g 47.

Lyd. temp.: 138-140 °C $[\alpha]_D^{20} = -28,7^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,480$).

^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 0,94$ m.d. (s, 3H, H-18); 2,21 (s, 3H, H-21); 5,79 (pl.s, 1H, H-4); 6,14 iki 6,34 (m, 4H, H-6 ir H-7 bei H-15 ir H-16).

48 pavyzdys

14,17-Etan-19-norpregna-4,9,15-trien-3,20-dionas

3,33 g 46e pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal 8c ir 4b pavyzdžiuose aprašytas metodikas. Gaunama 1,08 g 48.

$$[\alpha]_D^{20} = -272,4^\circ (\text{CHCl}_3, c = 0,475).$$

$^1\text{H-BMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,01$ m.d. (s, 3H, H-18); 2,21 (s, 3H, H-21); 5,70 (pl.s, 1H, H-4); 6,06 ir 6,23 (2d, $J = 6$ Hz, 2H, H-15 ir H-16).

49 pavyzdys**21-Hidroksi-14,17-etan-19-norpregna-4,9,15-trien-3,20-dionas**

a) 3,3-[1,2-Etandiilbis(oksi)]-14,17-etan-19-norpregna-5(10),9(11),15-trien-20-onas

1,0 g 48 pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal 1c pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunama 0,29 g 49a, bei 0,7 g atitinkamo 3,20-bisketalio.

$^1\text{H-BMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,82$ m.d. (s, 3H, H-18); 2,22 (s, 3H, H-21); 4,00 (s, 4H, 3-OCH₂CH₂O-); 5,51 (pl.s, 1H, H-11); 6,04 ir 6,22 (2d, $J = 6$ Hz, 2H, H-15 ir H-16).

b) 21-Hidroksi-14,17-etan-19-norpregna-4,9,15-trien-3,20-dionas

0,28 g 49a pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal 5c, 5d, 1e ir 5g pavyzdžiuose aprašytas metodikas. Gaunama 11 mg 49b.

$^1\text{H-BMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,00$ m.d. (s, 3H, H-18); 4,33 ir 4,42 (2d, $J = 6$ Hz, 2H, H-21); 5,70 (pl.s, 1H, H-4); 6,12 ir 6,15 (2d, $J = 6$ Hz, 2H, H-15 ir H-16).

50 pavyzdys**21-Metil-14,17-etan-19-norpregna-4,15-dien-3,20-dionas**

a) 3,3-[1,2-Etandiilbis(oksi)]-21-metil-14,17-etan-19-norpregna-4,15-dien-3-onas

6,6 g 46d pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal 7a, 8a, 1d ir 8c pavyzdžiuose aprašytas metodikas. Gaunama 0,605 g 50a, bei 3,70 g 20,20-[1,2-etandiilbis(oksi)]-21-metil-14,17-etan-19-norpregna-5(10),15-dien-3-ono.

50a: ^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 0,93$ m.d. (t, $J = 7$ Hz, 3H, H-22); 0,99 (s, 3H, H-18); 3,98-4,15 (m, 4H, 20- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -); 5,83 (pl.s, 1H, H-4); 5,96 (s, 2H, H-15 ir H-16).

20,20-[1,2-etandiilbis(oksi)]-21-metil-14,17-etan-19-norpregna-5(10),15-dien-3-onas:

^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 0,94$ m.d. (t, $J = 7$ Hz, 3H, H-22); 0,96 (s, 3H, H-18); 2,70 ir 2,80 (2d, $J = 20$ Hz, 2H, H-4); 3,96-4,14 (m, 4H, 20- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -); 5,94 ir 6,01 (2d, $J = 6$ Hz, 2H, H-15 ir H-16).

b) 21-Metil-14,17-etan-19-norpregna-4,15-dien-3,20-dionas

142 mg 50a pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal 1e pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunama 127 mg 50b.

Lyd. temp.: 140-141 °C $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +25,4^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,495$).

^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 0,90$ m.d. (s, 3H, H-18); 1,07 (t, $J = 7$ Hz, 3H, H-22); 5,85 (pl.s, 1H, H-4); 6,05 ir 6,20 (2d, $J = 6$ Hz, 2H, H-15 ir H-16).

51 pavyzdys

21-Metil-14,17-etan-19-norpregna-4,6,15-trien-3,20-dionas

460 mg 50a pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal 2a, 2b ir 1e pavyzdžiuose aprašytas metodikas. Gaunama 210 mg 51.

Lyd. temp.: 153,5-154,5 °C $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -37,9^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,490$).

^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 0,93$ m.d. (s, 3H, H-18); 1,08 (t, $J = 7$ Hz, 3H, H-22); 5,80 (pl.s, 1H, H-4); 6,16 iki 6,36 (m, 4H, H-6 ir H-7 bei H-15 ir H-16).

52 pavyzdys

21-Metil-14,17-etan-19-norpregna-4,9,15-trien-3,20-dionas

3,7 g 20,20-[1,2-etandiilbis(oksi)]-21-metil-14,17-etan-19-norpregna-5(10),15-dien-3-ono iš 50a pavyzdžio apdorojama pagal 4b ir 1e pavyzdžiuose aprašytas metodikas. Gaunama 2,1 g 52.

$^1\text{H-BMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,00$ m.d. (s, 3H, H-18); 1,08 (t, $J = 7$ Hz, 3H, H-22); 5,70 (pl.s, 1H, H-4); 6,06 ir 6,24 (2d, $J = 6$ Hz, 2H, H-15 ir H-16).

53 ir 54 pavyzdžiai

53: (21R)-21-Hidroksi-21-metil-14,17-etan-19-norpregna-4,9,15-trien-3,20-dionas

54: (21S)-21-Hidroksi-21-metil-14,17-etan-19-norpregna-4,9,15-trien-3,20-dionas

1,72g 52 pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal 9a, 5c, 5d, 1e ir 5g pavyzdžiuose aprašytas metodikas. Gaunama 198 mg 53 ir 250 mg 54.

53: $[\alpha]_D^{20} = -290,0^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,520$).

$^1\text{H-BMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,95$ m.d. (s, 3H, H-18); 1,38 (d, $J = 7$ Hz, 3H, H-22); 4,43 iki 4,56 (m, 1H, H-21); 5,68 (pl.s, 1H, H-4); 6,16 ir 6,22 (2d, $J = 6$ Hz, 2H, H-15 ir H-16).

54: $[\alpha]_D^{20} = -218,4^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,515$).

$^1\text{H-BMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,98$ m.d. (s, 3H, H-18); 1,38 (d, $J = 7$ Hz, 3H, H-22); 4,41 iki 4,52 (m, 1H, H-21); 5,71 (pl.s, 1H, H-4); 6,10 ir 6,18 (2d, $J = 6$ Hz, 2H, H-15 ir H-16).

55 pavyzdys

16-Metil-14,17-etan-19-norpregna-4,15-dien-3,20-dionas

a) *3-Metoksi-20-okso-14,17-eten-19-norpregna-1,3,5(10),15-tetraen-16-karboksirūgšties metilo esteris*

20 g 1a pavyzdyje aprašyto junginio, 20 ml propiolinės rūgšties metilo esterio ir 50 ml hidrochinono laikoma 34 valandas uždaroje kolboje, argono atmosferoje, esant 110°C vonios temperatūrai. Atšaldžius, nugarinus lakias medžiagas ir atlikus

liekanos chromatografiją per silikagelį, plaunant etilacetato ir heksano mišiniu, gaunama 12,66 g 55a.

Lyd. temp.: 149-149,5 °C $[\alpha]_D^{20} = -8,3^\circ$ (CHCl₃, c = 0,505).

¹H-BMR (CDCl₃): δ = 1,30 m.d. (s, 3H, H-18); 2,28 (s, 3H, H-21); 3,73 ir 3,78 (2s, po 3H, 3-OCH₃ ir CO₂CH₃); 6,65 (d, J = 3 Hz, 1H, H-4); 6,73 (dd, J = 9 ir 3 Hz, 1H, H-2); 6,76 ir 7,02 (2d, J = 6 Hz, po 1H, H-17¹ ir H-17²); 7,20 (d, J = 9 Hz, 1H, H-1); 7,58 (s, 1H, H-15).

b) *20,20-[1,2-Etandiilbis(oksi)]-3-metoksi-14,17-eten-19-norpregna-1,3,5(10),15-tetraen-16-karboksirūgšties metilo esteris*

10,83 g 55a pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal 1c pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunama 11,46 g 55b.

Lyd. temp.: 147-147,5 °C $[\alpha]_D^{20} = -14,7^\circ$ (CHCl₃, c = 0,530).

¹H-BMR (CDCl₃): δ = 1,28 m.d. (s, 3H, H-18); 1,55 (s, 3H, H-21); 3,73 ir 3,78 (2s, po 3H, 3-OCH₃ ir CO₂CH₃); 3,95 iki 4,11 (m, 4H, 20-OCH₂CH₂O-); 6,64 (d, J = 3 Hz, 1H, H-4); 6,72 (dd, J = 9 ir 3 Hz, 1H, H-2); 6,67 ir 6,80 (2d, J = 6 Hz, po 1H, H-17¹ ir H-17²); 7,21 (d, J = 9 Hz, 1H, H-1); 7,50 (s, 1H, H-15).

c) *20,20-[1,2-Etandiilbis(oksi)]-3-metoksi-14,17-etan-19-norpregna-1,3,5(10),15-tetraen-16-karboksirūgšties metilo esteris*

2,50 g 55b pavyzdyje aprašyto junginio 250 ml metanolio ir etilacetato mišinio hidrinama, esant 100 mg paladžio ant anglies (10 %), normaliaame slėgyje tol, kol sunaudojama 1 ekvivalentas vandenilio. Nufiltravus katalizatorių, nugarinus ir atlikus chromatografiją per silikagelį, plaunant etilacetato ir heksano mišiniu, gaunama 1,99 g 55c.

¹H-BMR (CDCl₃): δ = 0,97 m.d. (s, 3H, H-18); 1,54 (s, 3H, H-21); 3,73 ir 3,78 (2s, po 3H, 3-OCH₃ ir CO₂CH₃); 3,90 iki 4,06 (m, 4H, 20-OCH₂CH₂O-); 6,64 (d, J = 3 Hz, 1H, H-4); 6,72 (dd, J = 9 ir 3 Hz, 1H, H-2); 6,92 (s, 1H, H-15); 7,21 (d, J = 9 Hz, 1H, H-1).

d) *20,20-[1,2-Etandiilbis(oksi)]-3-metoksi-14,17-etan-19-norpregna-1,3,5(10),15-tetraen-16-metanolis*

2,52 g 55c pavyzdyje aprašyto junginio, ištirpinto 40 ml tetrahidrofurano, sumaišoma su 157 mg cinko chlorido. Į šį mišinį -78 °C temperatūroje sulašinama 24 ml 1,2 M diizobutilaluminio hidrido tirpalo toluene. Po to palaikoma šioje temperatūroje 3,5 valandos, sumaišoma su vandeniu, atitirpdoma, ekstrahuojama etilacetatu, organinė fazė plaunama koncentruotu valgomosios druskos tirpalu, džiovinama natrio sulfatu, nufiltruojama ir nugarinama. Po chromatografavimo per silikagelį, plaunant etilacetato ir heksano mišiniu, gaunama 1,46 g 55d.

¹H-BMR (CDCl₃): δ = 0,98 m.d. (s, 3H, H-18); 1,39 (s, 3H, H-21); 3,24 iki 3,32 (m, 1H, 16-CH₂); 3,78 (s, 3H, 3-OCH₃); 3,94 iki 4,13 (m, 4H, 20-OCH₂CH₂O-); 4,18 iki 4,26 (m, 1H, 16-CH₂); 6,00 (pl.s, 1H, H-15); 6,64 (d, J = 3 Hz, 1H, H-4); 6,71 (dd, J = 9 ir 3 Hz, 1H, H-2); 7,20 (d, J = 9 Hz, 1H, H-1).

e) *16-[(Acetoksi)metil]-20,20-[1,2-etandiilbis(oksi)]-3-metoksi-14,17-etan-19-norpregna-1,3,5(10),15-tetraenas*

Į 1,475 g 55d aprašyto junginio 60 ml piridino 0 °C temperatūroje sulašinama 1,3 ml acetilchlorido. Palaikius 1,5 valandos kambario temperatūroje, išpilama į ledų atšaldytą koncentruotą natrio hidrokarbonato tirpalą ir ekstrahuojama etilacetatu. Organinė fazė plaunama iš pradžių koncentruotu natrio hidrokarbonato tirpalu, po to valgomosios druskos tirpalu, džiovinama natrio sulfatu, nufiltruojama ir nugarinama. Gaunama 1,85 g nevalyto 55e.

¹H-BMR (CDCl₃): δ = 0,97 m.d. (s, 3H, H-18); 1,33 (s, 3H, H-21); 2,09 (s, 3H, acetatas); 3,77 (s, 3H, 3-OCH₃); 3,92 iki 4,12 (m, 4H, 20-OCH₂CH₂O-); 4,74 ir 4,82 (2d, J = 1,5 ir 20 Hz, po 1H, 16-CH₂); 5,95 (pl.s, 1H, H-15); 6,64 (d, J = 3 Hz, 1H, H-4); 6,72 (dd, J = 9 ir 3 Hz, 1H, H-2); 7,20 (d, J = 9 Hz, 1H, H-1).

f) *16-Metil-14,17-etan-19-norpregna-4,15-dien-3,20-dionas*

1,73 g nevalyto 55e pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal 1d ir 1e pavyzdžiuose aprašytas metodikas. Gaunama 34 mg 55f ir 92 mg 31b aprašyto junginio.

^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 0,96$ m.d. (s, 3H, H-18); 1,77 (pl.s, 3H, 16- CH_3); 2,17 (s, 3H, H-21); 5,62 (pl.s, 1H, H-15); 5,84 (pl.s, 1H, H-4).

56 pavyzdys

15 β ,16 α -Dimetil-14,17-eten-19-norpregn-4-en-3,20-dionas

a) 20,20-[1,2-Etandiilbis(oksi)]-3-metoksi-15 β -metil-14,17-eten-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-16 α -karboksirūgšties metilo esteris

Į 30,47 g vario(I) jodido 420 ml dietilo eterio 0 °C temperatūroje sulašinama 200 ml 1,6 M metillicio tirpalo dietilo eteryje. Palaikius šioje temperatūroje 30 minučių, praskiedžiama 500 ml tetrahidrofurano. Atšaldžius iki -50 °C temperatūros, sulašinamas 7,0 g 55b pavyzdyje aprašyto junginio tirpalas 200 ml tetrahidrofurano. Sušildžius iki 0 °C temperatūros, palaikoma šioje temperatūroje 4 valandas. Pridėjus koncentruoto amonio chlorido tirpalo -20 °C temperatūroje, mišinys paskirstomas tarp vandens ir etilacetato, organinė fazė plaunama iš pradžių amoniako tirpalu, po to koncentruotu valgomosios druskos tirpalu, džiovinama natrio sulfatu, nufiltruojama, nugarinama, ir liekana chromatografuojama per silikagelį, plaunant jį etilacetato ir heksano mišiniu. Gaunama 5,47 g 56a.

^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 1,18$ m.d. (d, J = 7 Hz, 3H, 15- CH_3); 1,20 (s, 3H, H-18); 1,30 (s, 3H, H-21); 3,14 (d, J = 5 Hz, 1H, H-16); 3,62 (s, 3H, CO_2CH_3); 3,78 (s, 3H, 3- OCH_3); 3,79 iki 4,13 (m, 4H, 20- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -); 5,98 ir 6,30 (2d, J = 6 Hz, po 1H, H-17¹ ir H-17²); 6,64 (d, J = 3 Hz, 1H, H-4); 6,72 (dd, J = 9 ir 3 Hz, 1H, H-2); 7,20 (d, J = 9 Hz, 1H, H-1)

b) 15 β ,16 α -Dimetil-14,17-eten-19-norpregn-4-en-3,20-dionas

2,0 g nevalyto *56a* pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal *28c*, *34a*, *34b*, *1d* ir *1e* pavyzdžiuose aprašytas metodikas. Gaunama 303 mg *56b*.

$[\alpha]_D^{20} = +99,8^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,510$).

^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 0,88$ ir $1,05$ m.d. (2d, $J = 7$ Hz, po 3H, 15- CH_3 ir 16- CH_3); $1,04$ (s, 3H, H-18); $2,14$ (s, 3H, H-21); $5,85$ (pl.s, 1H, H-4); $6,01$ ir $6,20$ (2d, $J = 6$ Hz, po 1H, H-17¹ ir H-17²).

57 pavyzdys

15 β ,16 α -Dimetil-14,17-etan-19-norpregn-4-en-3,20-dionas

1,48 g nevalyto *56a* pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal *28c*, *34a*, *34b*, *55c*, *1d* ir *1e* pavyzdžiuose aprašytas metodikas. Gaunama 223 mg *57*.

Lyd. temp.: $212-214^\circ\text{C}$ $[\alpha]_D^{20} = +21,1^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,505$).

^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 0,97$ ir $1,01$ m.d. (2d, $J = 7$ Hz, po 3H, 15- CH_3 ir 16- CH_3); $1,08$ (s, 3H, H-18); $2,09$ (s, 3H, H-21); $5,82$ (pl.s, 1H, H-4).

58 pavyzdys

2',5',15 β ,16 β -Tetrahidrofuro[3',4':15,16]-14,17-eten-19-norpregn-4-en-3,20-dionas

a) *15 β ,16 β -Dihidro-3-metoksi[2H,5H]furo[3',4':15,16]-14,17-eten-19-norpregn-1,3,5(10)-trien-2',5',20-trionas*

10,0 g *1a* pavyzdyje aprašyto junginio ir 10,0 g maleino rūgšties anhidrido argono atmosferoje maišoma 18 valandų 95°C temperatūroje. Pašalinus maleino rūgšties anhidrido perteklių gerame vakuume, liekana perkristalinama iš diizopropilo eterio. Gaunama 9,8 g *58a*.

Lyd. temp.: $186-187^\circ\text{C}$ (skyla) $[\alpha]_D^{20} = +197,0^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,500$).

^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 1,00$ m.d. (s, 3H, H-18); $2,35$ (s, 3H, H-21); $3,57$ ir $4,47$ (2d, $J = 8$ Hz, po 1H, H-15 ir H-16); $3,79$ (s, 3H, 3- OCH_3); $6,41$ ir $6,49$ (2d, $J = 6$ Hz, po 1H, H-17¹ ir H-17²); $6,66$ (d, $J = 3$ Hz, 1H, H-4); $6,73$ (dd, $J = 9$ ir 3 Hz, 1H, H-2); $7,18$ (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-1).

b) *20,20-[1,2-Etandiilbis(oksi)]-14,17-eten-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-15 α .16 α -dimetanolis*

5,45 g 58a pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal 34d, 7c, 1c ir 28c pavyzdžiuose aprašytas metodikas. Gaunama 4,13 g nevalyto 58b.

^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 1,01$ m.d. (s, 3H, H-18); 1,42 (s, 3H, H-21); 3,48 iki 3,58 ir 3,60 iki 3,36 (2m, po 1H, CH_2OH); 3,78 (s, 3H, 3- OCH_3); 3,93 iki 4,10 (m, 6H, CH_2OH ir 20- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -); 5,96 ir 6,04 (2d, $J = 6$ Hz, po 1H, H-17 1 ir H-17 2); 6,63 (d, $J = 3$ Hz, 1H, H-4); 6,72 (dd, $J = 9$ ir 3 Hz, 1H, H-2); 7,19 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-1).

c) *20,20-[1,2-Etandiilbis(oksi)]-3-metoksi-2',5',15 β .16 β -tetrahidrofuro[3',4':15,16]-14,17-eten-19-norpregna-1,3,5(10)-trienas*

4,1 g 58b pavyzdyje aprašyto junginio 70 ml dichlormetano ir 14 ml piridino mišinyje atšaldoma iki 0 °C temperatūros ir į jį sulašinama 3,34 ml metansulfonrūgšties chlorido. Pamašius kambario temperatūroje 3 valandas, pridedama koncentruoto natrio hidrokarbonato tirpalo. Po 20 minučių, mišinys paskirstomas tarp vandens ir etilacetato, organinė fazė plaunama koncentruotu natrio hidrokarbonato tirpalu ir valgomosios druskos tirpalu, džiovinama natrio sulfatu, nufiltruojama, nugarinama ir chromatografuojama per silikagelį, plaunant etilacetato ir heksano mišiniu. Gaunama 0,81 g 58c.

Lyd. temp.: 148-150 °C $[\alpha]_D^{20} = +135,0^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,480$).

^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 1,19$ m.d. (s, 3H, H-18); 1,30 (s, 3H, H-21); 3,34 iki 3,83 (m, 4H, 15- CH_2 ir 16- CH_2); 3,79 (s, 3H, 3- OCH_3); 3,85 iki 4,08 (m, 4H, 20- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -); 6,12 ir 6,18 (2d, $J = 6$ Hz, po 1H, H-17 1 ir H-17 2); 6,63 (d, $J = 3$ Hz, 1H, H-4); 6,72 (dd, $J = 9$ ir 3 Hz, 1H, H-2); 7,21 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-1).

d) *2',5',15 β .16 β -Tetrahidrofuro[3',4':15,16]-14,17-eten-19-norpregn-4-en-3,20-dionas*

0,41 g 58c pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal 1d ir 1e pavyzdžiuose aprašytas metodikas. Gaunama 0,23 g 58d.

Lyd. temp.: 163,5-165 °C $[\alpha]_D^{20} = +149,8^\circ$ (CHCl₃, c = 0,485).

¹H-BMR (CDCl₃): $\delta = 1,08$ m.d. (s, 3H, H-18); 2,17 (s, 3H, H-21); 3,33 iki 3,46 ir 3,60 iki 3,76 (2m, po 2H, 15-CH₂ ir 16-CH₂); 5,88 (pl.s, 1H, H-4); 6,21 ir 6,27 (2d, J = 6 Hz, po 1H, H-17¹ ir H-17²).

59 pavyzdys

2',5',15 β ,16 β -Tetrahidrofuro[3',4':15,16]-14,17-etan-19-norpregn-4-en-3,20-dionas

0,4 g 58c pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal 55c, 1d ir 1e pavyzdžiuose aprašytas metodikas. Gaunama 0,234 g 59.

Lyd. temp.: 187-189 °C $[\alpha]_D^{20} = +72,8^\circ$ (CHCl₃, c = 0,520).

60 pavyzdys

14,17-Etan-18a-homo-19-norpregna-4,15-dien-3,20-dionas

a) 3-Metoksi-14,17-etan-18a-homo-19-norpregna-1,3,5(10),15-tetraen-20-onas

34,0 g 3-metoksi-15-metil-18a-homoestra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ono (žr. DE 3710728 A1) apdorojama pagal 38a, 1a, 58a ir 18a pavyzdžiuose aprašytas metodikas, o po to 2N natrio šarmais tetrahidrofurane. 2,0 g susidariusios dikarboksirūgšties, kaip pradinės medžiagos, ištirpinama 20 ml piridino, sumaišoma su 2,2 g švino acetato ir šildoma 10 valandų 70 °C temperatūroje. Po to reakcijos mišinys išpilamas į 4N druskos rūgštį. Nuosėdos nufiltruojamos ir chromatografuojamos per silikagelį, plaunant n-heksano ir etilacetato mišiniu. Gaunama 90 mg 60a.

¹H-BMR (CDCl₃): $\delta = 0,62$ m.d. (t, J = 7 Hz, 3H, H-18a); 2,25 (s, 3H, H-21); 3,78 (s, 3H, 3-OCH₃); 6,10 ir 6,26 (2d, J = 6 Hz, po 1H, H-15 ir H-16); 6,65 (d, J = 3 Hz, 1H, H-4); 6,72 (dd, J = 9 ir 3 Hz, 1H, H-2); 7,19 (d, J = 9 Hz, 1H, H-1).

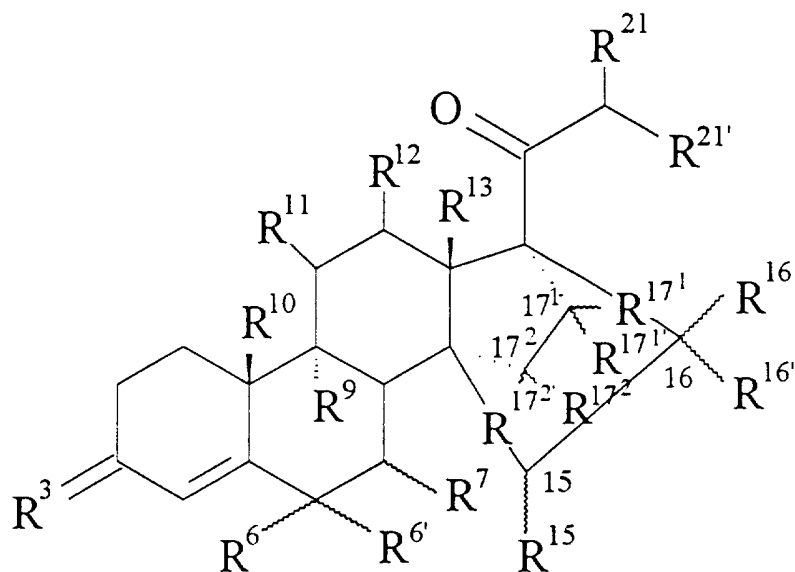
b) 14,17-Etan-18a-homo-19-norpregna-4,15-dien-3,20-dionas

115 mg *60a* pavyzdyje aprašyto junginio apdorojama pagal *1c*, *1d* ir *1e* pavyzdžiuose aprašytas metodikas. Gaunama 18 mg *60b*.

^1H -BMR (CDCl_3): $\delta = 0,63$ m.d. (t, $J = 8$ Hz, 3H, H-18a); 2,23 (s, 3H, H-21); 5,86 (pl.s, 1H, H-4); 6,03 ir 6,24 (2d, $J = 5$ Hz, po 1H, H-15 ir H-16).

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. 14,17- C_2 -tilteliu sujungti steroidai, kurių bendroji formulė (I):



(I)

kurioje

R^3 yra deguonies atomas, hidroksiimino grupė arba du vandenilio atomai;

R^6 yra vandenilio, fluoro, chloro arba bromo atomai arba α - arba β -padėtyse esanti C_1 - C_4 -alkilo liekana, tada $R^{6'}$ ir R^7 yra vandenilio atomai; arba, kitu atveju

R^6 yra vandenilio, fluoro, chloro arba bromo atomai arba C_1 - C_4 -alkilo liekana, ir tada $R^{6'}$ ir R^7 yra bendra papildoma jungtis;

R^7 yra α - arba β -padėtyse esanti C_1 - C_4 -alkilo liekana, tada R^6 ir $R^{6'}$ yra vandenilio atomai, arba kitu atveju

R^6 ir R^7 kartu sudaro α - arba β -padėtyse esančią metileno grupę, o $R^{6'}$ yra vandenilio atomas, arba

R^6 ir $R^{6'}$ kartu sudaro etileno arba metileno grupę, o R^7 yra vandenilio atomas;

R^9 ir R^{10} , pagal reikalą, yra vandenilio atomas arba bendra jungtis;

R^{11} ir R^{12} , pagal reikalą, yra vandenilio atomas arba bendra jungtis;

R^{13} yra metilo arba etilo grupė;

R^{15} yra vandenilio atomas arba C_1 - C_3 -alkilo liekana;

R^{16} ir $R^{16'}$, nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilio atomas, C_1 - C_3 -alkilo liekana

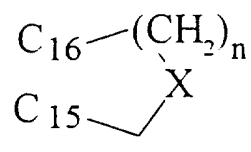
arba C_2 - C_4 -alkileno liekana, arba abu kartu yra C_1 - C_3 -alkilideno grupė;

R^{15} ir R^{16} yra bendra jungtis, o $R^{16'}$ yra vandenilio atomas

arba

C_1 - C_3 -alkilo liekana, arba

R^{15} ir R^{16} kartu sudaro žiedą, kurio dalinė formulė yra



kurioje $n = 1$ ir 2 , o X yra metileno grupė arba deguonies atomas, o

$R^{16'}$ yra vandenilio atomas;

R^{17^1} yra vandenilio atomas arba C_1 - C_3 -alkilo liekana;

R^{17^2} yra vandenilio atomas, C_1 - C_3 -alkilo liekana arba C_2 - C_4 -alkileno liekana;

R^{17^1} ir R^{17^2} , pagal reikalą, yra vandenilio atomas arba bendra jungtis;

R^{21} yra vandenilio atomas arba C_1 - C_3 -alkilo liekana;

$R^{21'}$ yra vandenilio atomas, C_1 - C_3 -alkilo liekana arba hidroksigrupė;
išskyrus 14,17-etan-19-norpregn-4-en-3,20-dioną.

2. Bendrosios formulės (I) junginiai pagal 1 punktą, besiskiriantys tuo, kad R^3 yra deguonies atomas arba du vandenilio atomai.

3. Bendrosios formulės (I) junginiai pagal 1 punktą, besiskiriantys tuo, kad R^6 yra vandenilio atomas arba α - arba β -padėtyse esanti C_1 - C_4 -alkilo liekana, kai R^6 ir R^7 yra vandenilio atomai.

4. Bendrosios formulės (I) junginiai pagal 1 punktą, besiskiriantys tuo, kad R^6 yra vandenilio, chloro arba bromo atomai arba C_1 - C_4 -alkilo liekana, kai R^6 ir R^7 yra bendra papildoma jungtis.

5. Bendrosios formulės (I) junginiai pagal 1 punktą, besiskiriantys tuo, kad R^{16} ir $R^{16'}$, pagal reikalą, yra vandenilio atomas, pagal reikalą, metilo grupė, arba vienas iš šių dviejų pakaitų yra C_1 - C_4 -alkilo grupė arba vinilo grupė, o antrasis iš šių dviejų pakaitų yra vandenilis, arba abu pakaitai kartu sudaro alkilideno grupę.

6. Bendrosios formulės (I) junginiai pagal 1 punktą, besiskiriantys tuo, kad $R^{17\ 1}$ yra vandenilio atomas arba C_1 - C_3 -alkilo liekana, o $R^{17\ 2}$ yra vandenilio atomas, C_1 - C_3 -alkilo liekana arba C_2 - C_4 -alkileno liekana, o $R^{17\ 1'}$ ir $R^{17\ 2'}$, pagal reikalą, yra vandenilio atomas arba kartu sudaro papildomą jungtį.

7. Bendrosios formulės (I) junginiai pagal 1 punktą, besiskiriantys tuo, kad R^{21} yra vandenilis arba C_1 - C_3 -alkilo liekana, o $R^{21'}$ yra vandenilis arba hidroksigrupė.

8. Bendrosios formulės (I) junginiai pagal 1 punktą, besiskiriantys tuo, kad R^6 , R^7 , R^{15} , R^{16} , $R^{16'}$, $R^{17\ 1}$, $R^{17\ 2}$, R^{21} ir/arba $R^{21'}$ liekanos yra metilo arba etilo liekanos.

9. Bendrosios formulės (I) junginiai pagal 1 punktą, besiskiriantys tuo, kad R^{16} , $R^{16'}$ ir/arba $R^{17\ 2}$ atitinkanti C_2 - C_4 -alkileno liekana yra vinilo liekana.

10. Bendrosios formulės (I) junginiai pagal 1 punktą, besiskiriantys tuo, kad jie yra tokie:

14,17-etan-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas;

14,17-etan-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dionas;

14,17-etan-19-norpregna-4,15-dien-3,20-dionas;

14,17-etan-19-norpregna-4,6,15-trien-3,20-dionas;

14,17-etan-19-norpregna-4,9,15-trien-3,20-dionas;

21-metil-14,17-etan-19-norpregn-4-en-3,20-dionas;

21-metil-14,17-etan-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas;

21-metil-14,17-etan-19-norpregna-4,15-dien-3,20-dionas;

21-metil-14,17-etan-19-norpregna-4,9,15-trien-3,20-dionas;

14,17-eten-19-norpregn-4-en-3,20-dionas;

14,17-eten-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dionas;

14,17-eten-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas;
21-metil-14,17-eten-19-norpregn-4-en-3,20-dionas;
21-metil-14,17-eten-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dionas;
21-metil-14,17-eten-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas;
21-metil-14,17-eten-19-norpregna-4,9,11-trien-3,20-dionas;
21-hidroksi-14,17-eten-19-norpregn-4-en-3,20-dionas;
21-hidroksi-14,17-eten-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas;
17¹-metil-14,17-eten-19-norpregn-4-en-3,20-dionas;
17¹-metil-14,17-eten-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dionas;
17²-metil-14,17-eten-19-norpregn-4-en-3,20-dionas;
17²-metil-14,17-eten-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas;
15 β ,16 α -dimetil-14,17-eten-19-norpregn-4-en-3,20-dionas;
6-metil-14,17-etan-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dionas;
6-chlor-14,17-etan-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dionas;
6 α -metil-14,17-etan-19-norpregn-4-en-3,20-dionas;
6,21-dimetil-14,17-etan-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dionas;
15 β ,16 α -dimetil-14,17-etan-19-norpregn-4-en-3,20-dionas;
6-chlor-21-metil-14,17-etan-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dionas;
16 α -metil-14,17-etan-19-norpregn-4-en-3,20-dionas;
16 α -metil-14,17-etan-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dionas;
16 α -metil-14,17-etan-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas;
16 α ,21-dimetil-14,17-etan-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas;
21-hidroksi-16 α -metil-14,17-etan-19-norpregn-4-en-3,20-dionas;
16 α -etil-14,17-etan-19-norpregn-4-en-3,20-dionas;
16 α -etenil-14,17-etan-19-norpregn-4-en-3,20-dionas;
16-metil-14,17-etan-19-norpregna-4,15-dien-3,20-dionas;
(17¹R)-17¹-metil-14,17-etan-19-norpregn-4-en-3,20-dionas;
(17¹S)-17¹-metil-14,17-etan-19-norpregn-4-en-3,20-dionas;
(17¹R)-17¹-metil-14,17-etan-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas;

(17¹S)-17¹-metil-14,17-etan-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas;
(17²R)-17²-metil-14,17-etan-19-norpregn-4-en-3,20-dionas;
(17²R)-17²-metil-14,17-etan-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dionas;
(17²R)-17²-metil-14,17-etan-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas;
(17²R)-17²,21-dimetil-14,17-etan-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dionas;
(17²R)-17²,21-dimetil-14,17-etan-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas;
(17²R)-17²,21-dimetil-14,17-etan-19-norpregna-4,9,11-trien-3,20-dionas;
16-metilen-14,17-etan-19-norpregn-4-en-3,20-dionas;
16-metilen-14,17-etan-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dionas;
6-metilen-14,17-etan-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas;
21-hidroksi-14,17-etan-19-norpregn-4-en-3,20-dionas;
21-hidroksi-14,17-etan-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dionas;
21-hidroksi-14,17-etan-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas;
21-hidroksi-14,17-etan-19-norpregna-4,9,15-trien-3,20-dionas;
(21R)-21-hidroksi-21-metil-14,17-etan-19-norpregn-4-en-3,20-dionas;
(21S)-21-hidroksi-21-metil-14,17-etan-19-norpregn-4-en-3,20-dionas;
(21R)-21-hidroksi-21-metil-14,17-etan-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas;
(21S)-21-hidroksi-21-metil-14,17-etan-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas;
(21R)-21-hidroksi-21-metil-14,17-etan-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dionas;
(21S)-21-hidroksi-21-metil-14,17-etan-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dionas;
(21R)-21-hidroksi-21-metil-14,17-etan-19-norpregna-4,9,15-trien-3,20-dionas;
(21S)-21-hidroksi-21-metil-14,17-etan-19-norpregna-4,9,15-trien-3,20-dionas;
14,17-etan-18a-homo-19-norpregn-4-en-3,20-dionas;
4,17-etan-18a-homo-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dionas;
4,17-etan-18a-homo-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas;
4,17-etan-18a-homo-19-norpregna-4,15-dien-3,20-dionas;
21-metil-14,17-etan-18a-homo-19-norpregn-4-en-3,20-dionas;
21-metil-14,17-etan-18a-homo-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dionas;
21-metil-14,17-etan-18a-homo-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionas;

21-metil-14,17-etan-18a-homo-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dionas;

(21R)-21-hidroksi-21-metil-14,17-etan-18a-homo-19-norpregn-4-en-3,20-dionas;

(21S)-21-hidroksi-21-metil-14,17-etan-18a-homo-19-norpregn-4-en-3,20-dionas;

(21R)-21-hidroksi-21-metil-14,17-etan-18a-homo-19-norpregna-4,9-en-3,20-dionas;

(21S)-21-hidroksi-21-metil-14,17-etan-18a-homo-19-norpregna-4,9-en-3,20-dionas;

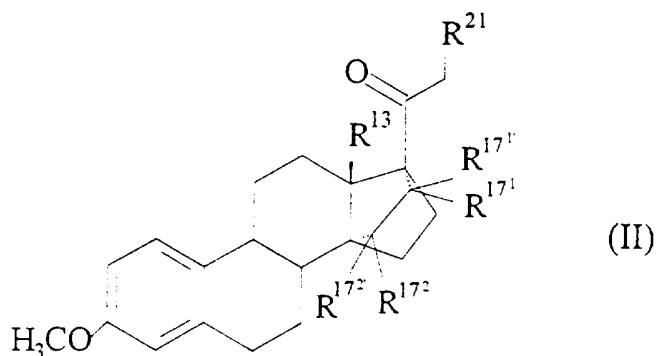
(21R)-21-hidroksi-21-metil-14,17-etan-18a-homo-19-norpregna-4,6-en-3,20-dionas;

(21S)-21-hidroksi-21-metil-14,17-etan-18a-homo-19-norpregna-4,6-en-3,20-dionas;

11. Farmaciniai preparatai, besiskiriantys tuo, kad juose yra bent vienas bendrosios formulės (I) junginys pagal 1 punktą ir farmaciškai tinkamas nešiklis.

12. Bendrosios formulės (I) junginių pagal 1 punktą panaudojimas vaistų gamyboje.

13. Bendrosios formulės (II):



kurioje

$R^{13} = -C_2H_5$; $R^{21} =$ vandenilis, C_1-C_3 -alkilas arba

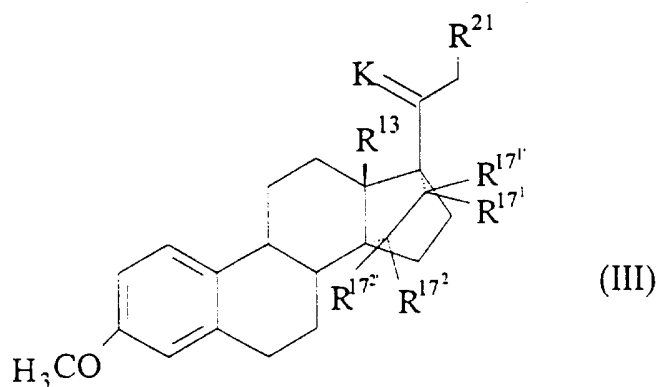
$R^{13} = -CH_3$; $R^{21} = C_1-C_3$ -alkilas ir

R^{171} ir $R^{172} =$ nepriklausomai vienas nuo kito, vandenilis arba C_1-C_3 -alkilas,

R^{171} ir $R^{172} =$ pagal reikalą, vandenilis arba bendra jungtis,

tarpinis junginys.

14. Bendrosios formulės (III):



kurioje

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

R^{171} ir $R^{172} =$ nepriklausomai vienas nuo kito, vandenilis arba C_1 - C_3 -alkilas,

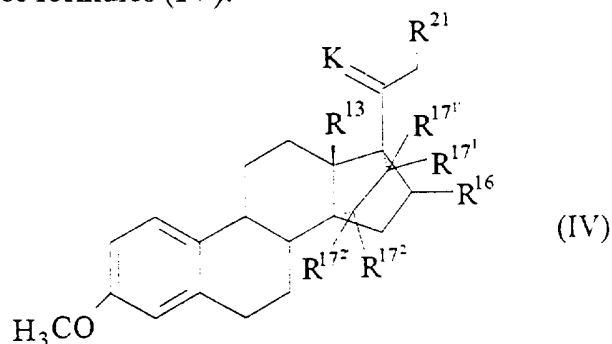
$R^{171'}$ ir $R^{172'} =$ pagal reikalą, vandenilis arba bendra jungtis,

K = ketalio apsauginė grupė,

$R^{21} =$ vandenilis, C_1 - C_3 -alkilas,

tarpinis junginys.

15. Bendrosios formulės (IV):



kurioje

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

$R^{16} = -COO$ Alkilas, kur Alkilas yra C_1 - C_4 -alkilo liekana, arba $-CH_2OH$ arba CHO , arba metilenas,

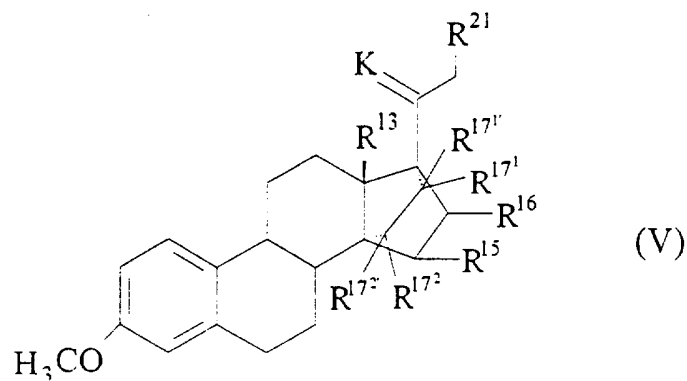
R^{171} ir $R^{172} =$ nepriklausomai vienas nuo kito, vandenilis arba C_1 - C_3 -alkilas,

$R^{171'}$ ir $R^{172'} =$ esant reikalui, vandenilis arba bendra jungtis,

K = deguonies atomas arba ketalio apsauginė grupė,

R^{21} = vandenilis, C_1 - C_3 -alkilas,
tarpinis junginys.

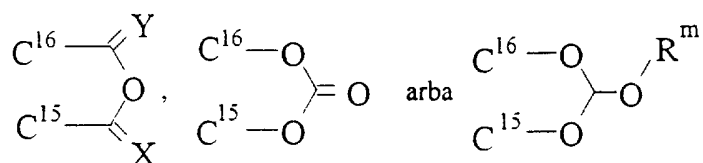
16. Bendrosios formulės (V):



kurioje

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

R^{15} ir R^{16} = kartu sudaro žiedą, kurio dalinė formulė:



kurioje

X ir Y = nepriklausomai vienas nuo kito, esant reikalui, gali būti deguonies atomas arba du vandenilio atomai ir

R^m = C_1 - C_3 -alkilas, arba

R^{15} ir R^{16} = kievienas yra $-OH$ grupė arba

R^{15} ir R^{16} = kartu sudaro jungtį

ir

R^{171} ir R^{172} = nepriklausomai vienas nuo kito, vandenilis arba C_1 - C_3 -alkilas,

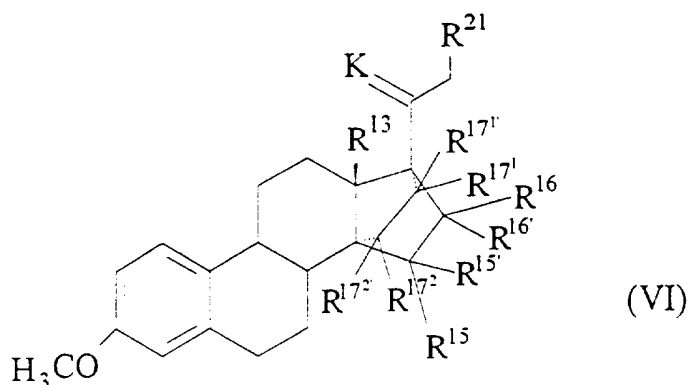
$R^{171'}$ ir $R^{172'}$ = esant reikalui, gali būti vandenilis arba kartu sudaro jungtį,

K = deguonies atomas arba ketalio apsauginė grupė,

R^{21} = vandenilis arba C_1 - C_3 -alkilas,

tarpinis junginys.

17. Bendrosios formulės (VI):



kurioje

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

R^{15} ir $R^{16} =$ pagal reikalą, vandenilis arba bendra jungtis,

$R^{15} =$ vandenilis arba C_1 - C_3 -alkilas,

$R^{16} = -COO$ Alkilas, kur Alkilas yra C_1 - C_4 -alkilo liekana, arba CH_2OH , arba CHO , arba C_1 - C_3 -alkilo liekana,

$R^{17'}$ ir $R^{17''} =$ nepriklausomai vienas nuo kito, vandenilis arba C_1 - C_3 -alkilas,

$R^{17'}$ ir $R^{17''} =$ pagal reikalą, vandenilis arba bendra jungtis,

$K =$ deguonies atomas arba ketalio apsauginė grupė,

$R^{21} =$ vandenilis arba C_1 - C_3 -alkilas,

tarpinis junginys.

18. Bendrosios formulės (III) tarpinis junginys pagal 14 punktą, besiskiriantis tuo, kad K yra 1,2-etandiilis(oksi)- arba 2,2-dimetil-1,3-propandiilbis(oksi)grupė.

19. Bendrosios formulės (IV) tarpinis junginys pagal 15 punktą, besiskiriantis tuo, kad K atitinka ketalio apsauginę grupę, ir ji yra 1,2-etandiilbis(oksi)- arba 2,2-dimetil-1,3-propandiilbis(oksi)grupė.

20. Bendrosios formulės (V) tarpinis junginys pagal 16 punktą, besiskiriantis tuo, kad K atitinka ketalio apsauginę grupę, ir ji yra 1,2-etandiilbis(oksi)- arba 2,2-dimetil-1,3-propandiilbis(oksi)grupė.

21. Bendrosios formulės (VI) tarpinis junginys pagal 17 punktą, besiskiriantis tuo, kad K atitinka ketalio apsauginę grupę, ir ji yra 1,2-etandiilbis(oksi)- arba 2,2-dimetil-1,3-propandiilbis(oksi)grupė.