



F1000094417B



SUOMI-FINLAND  
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus  
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU  
UTLAGNINGSSKRIFT

94417

C (45) Patentti myönnetty  
Patent meddelat li 09 1995

(51) Kv.1k.6 - Int.cl.6

C 07J 41/00, 43/00

(21) Patentihakemus - Patentansökning	872107
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	12.05.87
(24) Alkupäivä - Löpdag	28.08.86
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	12.05.87
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.05.95
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	PCT/US86/01797
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
12.09.85 US 775204 P	19.12.85 US 811058 P
23.06.86 US 877287 P	29.07.86 US 888231 P

(71) Hakija - Sökande

1. The Upjohn Company, 301 Henrietta Street, Kalamazoo, Mich. 49001, USA, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. McCall, John M., 3822 Edinburgh, Kalamazoo, Mich. 49007, USA, (US)
2. Ayer, Donald E., 319 South Dartmouth, Kalamazoo, Mich. 49007, USA, (US)
3. Jacobsen, E. Jon, 74 S. Lake Doster Drive, Plainwell, Mich. 49080, USA, (US)
4. Van Doornik, Frederick J., 7837 Julie Drive, Kalamazoo, Mich. 49002, USA, (US)
5. Palmer, John R., 3812 Ferndale Avenue, Kalamazoo, Mich. 49001, USA, (US)
6. Karnes, Harold A., 10727 Sudan, Kalamazoo, Mich. 49002, USA, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Berggren Oy Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

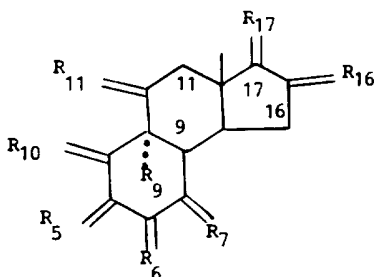
Menetelmä farmakologisesti aktiivisten aminosteroidien valmistamiseksi  
Förfarande för framställning av farmakologiskt aktiva aminosteroider

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

DE A 1087598 (12 o 25/05), GB B 954146 (C 07C),  
J. Chem. Soc., Perkin I (1972) 502-507, J. Org. Chem., 26 (4) (1961) 1223-7,  
CA 70 (1969) ref 115402u

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

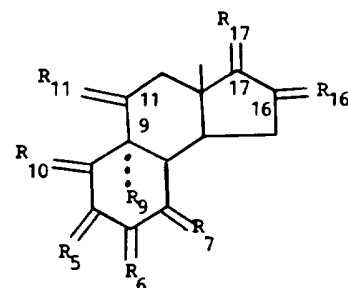
Keksintö koskee  $\Delta^{9(11)}$ -steroideja (VI) ja  
aminosubstituoituja steroideja, joilla on  
kaava (XI)



(XI)

jotka sisältävät aminoryhmän kiinnittyneenä  
C<sub>17</sub>-sivuketjun pätehiiliatomiin, tarkemmin  
sanoen aminosteroideja (I a ja I b), aroma-  
tisia steroideja (II),  $\Delta^{16}$ -steroideja (III a  
ja III b), pelkistettyjä A-rengassteroideja  
(IV),  $\Delta^{17(20)}$ -steroideja (V a ja V b) ja  
 $\Delta^{9(11)}$ -steroideja (VI), jotka ovat hyödylli-  
siä farmaseuttisina aineina lukuisten tauti-  
tilojen hoidossa.

Uppfinningen avser  $\Delta^{9(11)}$ -steroider (VI)  
och aminosubstituerade steroider med formeln  
(XI)



(XI)

innehållande en aminogrupp bunden till  
ändkolatomen i C<sub>17</sub>-sidokedjan, närmare  
bestämt aminosteroider (I a och I b) aroma-  
tiska steroider (II),  $\Delta^{16}$ -steroider, (III a  
och III b), reducerade A-ringsteroider (IV),  
 $\Delta^{17(20)}$ -steroider (V a och V b) och  $\Delta^{9(11)}$ -  
steroider (VI) vilka är användbara som  
farmaceutiska medel vid behandling av ett  
flertal sjukdomstillstånd.

Menetelmä farmakologisesti aktiivisten aminosteroidien valmistamiseksi

Tämä keksintö koskee menetelmää farmakologisesti aktiivisten steroidien valmistamiseksi, jotka ovat aminosubstituoituja jossakin asemista  $C_{20}$ - $C_{26}$ .

Tunnetaan erilaisia amino(substituoituja)steroideja, joissa amiinisubstituointi on joko steroidirengassysteemissä tai D-renkaan kohdassa  $C_{17}$  olevassa sivuketjussa.

US-patentissa 4 456 602 esitetään steroidisia 21-estereitä, joissa aminoryhmä on esterin ei-steroidisessa osassa.

$3\alpha$ -hydroksisarjan osalta US-patentissa 3 998 829 esitetään 32-aminometyylisteroideja ja US-patentissa 3 983 111 esitetään 21-aminosteroideja, joissa aminoryhmä on syklistoitu. Näissä patenteissa esitetään myös pelkistettyjä A-rengassteroideja sekä steroideja, joissa on vetyatomi kohdassa  $C_{17}$  ja kaksi vetyatomia kohdassa  $C_{11}$ .

$\Delta^4$ -3-ketosarjassa tunnetaan 20-aminosteroideja, joissa ei ole substituointia kohdissa  $C_{11}$  ja  $C_{17}$ , ks. Can. J. Chem., 47, 160 (1969); J. Med. Chem., 27, 1690 (1983); US-patentit 4 377 584 ja 4 191 759; Chem-Biol. Interact; 46, 1 (1983); J. Steroid Biochem., 20, 1095 (1984); Inorg. Chim. Acta, 91, 257 (1984); joissa on substituentti kohdassa  $C_{11}$ , ks. Steroids 35, 265 (1980) ja Biochim. Biophys. Acta, 623, 280 (1980); sekä joissa on substituointi sekä kohdassa  $C_{11}$  että kohdassa  $C_{17}$ , ks. Steroids, supra.

$\Delta^{1,4}$ -3-ketosarjassa tunnetaan 20-aminosteroideja, joissa on  $11\beta$ -hydroksyyli-substituointi, ks. Steroids, supra, samoin kuin  $11\beta,17\alpha$ -dihydroksisubstituointi, ks. Procid. Biol. Fluids, 29, 393 (1982); J. Clin. Chem. Clin. Biochem., 22, 209 (1984); Eur. J. Biochem., 108, 47 (1980); J. Steroid Biochem., 14, 697 (1981), Nature (London) 279, 158 (1979) ja

Eur. J. Biochem., 131, 333, (1983), ja  $11\alpha,17\alpha$ -dihydroksi-substituointi, ks. J. Clin. Chem. Clin. Biochem., 21, 69 (1983). US-patentissa 4 191 759 esitetään 20-amino- $\Delta^{1,4}$ -3-ketosteroideja, joissa ei ole substituointia 11-asemassa ja joissa amiinisubstituentti on morfoliini tai piperatsiini.

$\Delta^4$ -3-ketosarjassa tunnetaan 21-aminosteroideja, joissa ei ole substituointia  $C_{11}$ -asemassa, ks. J. Org. Chem., 45, 3084 (1980); J. Org. Chem., 26, 1223 ja 5052 (1961); J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 502 (1972); GB-patentti 954 146; AT-patentti 249 803; Arch. Biochem. Biophys., 182, 197 (1977) ja Khim.-Farm. 2, 26 (1968). Lisäksi  $\Delta^{1,4}$ -3-ketosarjassa tunnetaan 21-aminosteroideja, jotka on substituoitu  $11\beta$ -hydroksyyllillä, ks. Arch. Biochem. Biophys. 182, 197 (1977); Int. Conf. Chem. Biotechnol. Biol. Act. Nat. Prod. 2, 135-49 (1981); Analyst (London) 98, 519 (1971); US-patentit 3 705 150, 4 076 737 ja 2 920 999; Nature 191607 (1961); HU-patentti 150 350 ja J. Org. Chem., 45, 3084 (1980). Esimerkiksi HU-patentissa 150 350 esitetään dispersoloni,  $11\beta,17\alpha$ -dihydroksi-21-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)pregna-1,4-dieeni-3,20-dioni. Edelleen US-patentissa 3 705 150 esitetään 21-[N-(N'-metyyli)piperatsinyyli]prednisoloni.

Edellä mainituissa 20-amino- ja 21-aminosteroideissa amiiniryhmä oli substituoitu yksinkertaisella alkyyliryhmällä (metyyli-, propyyli-, dimetyyli-, dietyyli-, dipropyyli-, heteroatomeja (rikki) sisältävillä substituenteilla, estereillä, hapoilla, aminosubstituoidulla alkyyliryhmällä, alkoholeilla, etynyyliryhmillä ja monimutkaisilla yhdistelmillä ja substituenteilla. Näitä amiineja ovat 4-(hydroksietyyli)-1-piperidiini, 4-(hydroksietyyli)-1-piperatsiini, 4-metyylipiperatsiini, 4-asetyylipiperatsiini ja 4-formyylipiperatsiini. Jotkin tämän keksinnön aminosubstituoitujen steroidien (XI) aminosubstituenttien vapaista amiineista ovat tunnettuja. Ks. esimerkiksi US-patentti 4 492 696. Tämän keksinnön aminosubstituoidut steroidit (XI) eroavat merkittävästi alan aikaisemmista aminosteroideista.

JA-patenttihakemuksessa J8 5043068 esitetään atsepino(1,2,3-1H)- $\beta$ -karboliinijohdannaisia, jotka inhiboivat lipidien peroksidaatiota ja ovat hyödyllisiä elävien olentojen vanhenemisen hidastamisessa.

US-patentissa 3 697 509 esitetään  $\Delta^{17(20)}$ -21-kvaternäärisiä aminosteroidisuoloja. Tämän keksinnön  $\Delta^{17(20)}$ -21-aminosteroideihin (V) kuuluvat farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, mutta eivät kvaternääriset amiinisuolat.

Tunnetaan lukuisia 20-aminosteroideja, joissa 20-aminoryhmä on yleistä tyyppiä  $\text{-NH-(CH}_2\text{)}_x\text{-N(R}_1\text{)(R}_2\text{)}$ , jossa x on 2 tai 3 ja  $R_1$  ja  $R_2$  ovat metyyli- tai etyyli-ryhmä. Ks. esim. Arch. Pharmacol. Toxicol. 4, 265 (1978), Lipids 2, 5 (1967), J. Med. Chem. 15, 1129 (1972), ibid 15, 1284 (1972), FR-patentti 90805, Lipids 11, 616 (1976), US-patentti 3 558 608, Chem. Abst. 62, 14784 a, ibid 64, 14573 e, ibid 64, 2334 d, ibid 56, 15583a, b ja i, ibid 57, 12574 d, ibid 57, 6225 d.

Tunnetaan monia 20-amino- ja 21-aminosteroideja, joissa amiiniryhmä on substituoitu yksinkertaisella alkyyliryhmällä ( $C_1$ - $C_3$ ), yksinkertaisella aralkyyliryhmällä (bentsyyliryhmä), substituenteilla, jotka sisältävät heteroatomeja (rikki), estereillä, hapoilla, aminosubstituoiduilla alkyyliryhmillä, alkoholeilla, etynyyliryhmillä jne. Tunnetaan muita 20-aminosteroideja, joissa aminoryhmä on yksinkertainen amiini, joka sisältää hyvin yksinkertaisia syklisiä ja heterosyklisiä amiineja toisin kuin tämän keksinnön monimutkaiset amiinisubstituentit, ks. US-patentit 3 523 942 ja 4 191 759. Tunnettuja ovat myös 21-aminosubstituoidut steroidit, joissa amiini on yksinkertainen (substituoitu) syklinen amiini, kuten 4-(2-hydroksietyyli)-1-piperatsinyyli (CA 65; 20189 g); 4-(2-hydroksietyyli)-1-piperidyli (83544-11-0); 4,4-dimetyyli-1-piperatsinyyli, 3-hydroksietyyli-1-piperidyli, 4-hydroksi-1-piperidyli, 4-karboksi-1-piperidyli, 3-hydroksi-1-piperidyli, 3-karboksi-1-piperidyli, piperatsinyyli, bis(hydroksietyyli)amino, 4-asetyyli-1-piperatsinyyli, 4-karboksaldehydi-1-piperatsinyyli, 1-piperidyli (Int.

Conf. Chem. Biotechnol. Biol. Act. Nat. Prod. (Proc.) 1st. Vol. 2, sivu 135, 1981); 4-metyyli-1-piperatsinyyli (GB-patentti 2 136 293); 3,6-dihydro-2,6-diokso-1-(2H)-pyrimidinyyli, 5-fluori-3,6-dihydro-2,6-diokso-1(2H)-pyrimidinyyli, 5-fluori-3,4-dihydro-2,4-diokso-1(2H)-pyrimidinyyli, 3,4-dihydro-2,4-diokso-1(2H)-pyrimidinyyli, 3,4-dihydro-5-metyyli-2,4-diokso-1(2H)-pyrimidinyyli (J. Steroid Biochem. 9, 1155 (1978); ja 4-morfolinyyli (J. Chem. Soc. Perkin Trans I, 502 (1972)).

Jäljempänä esitetyt kaavan XI mukaiset aminosteroidit ovat käyttökelpoisia seuraavien tilojen hoitamiseen: pään vammat, lukinkalvon alainen verenvuoto, selkäydinvamma ja iskeeminen kohtaus.

Lukinkalvon alaisen verenvuodon hoitamiseen on olemassa farmaseuttinen aine, jonka USA:n lääkehallinto (FDA) on hyväksynyt. Tämä aine on nimodipine (nimotop), joka on kalsiumantagonisti ja joka kemialliselta rakenteeltaan on hyvin erilainen verrattuna keksinnön mukaisiin yhdisteisiin.

Edellä mainittujen kolmen muun tilan hoitamiseen ei ole yhtään farmaseuttista ainetta, jonka FDA olisi hyväksynyt.

Näin ollen on varsin yllättävää, että keksinnön mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia kolmen tilan hoitoon, joihin ei tällä hetkellä ole USA:ssa hyväksyttyä lääkettä.

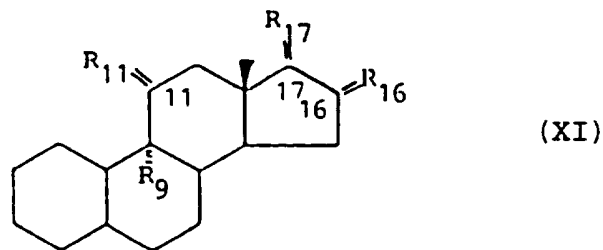
On myös huomattava, että vaikka keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää tilojen hoitamiseen, jotka joissakin tapauksissa voivat käsittää tulehduksen ja joissa on käytetty tulehduksen vastaisia aineita, niin keksinnön mukaiset yhdisteet eivät ole tulehduksen vastaisia aineita. Vaikka tarkkaa toimintamekanismia ei tiedetä, uskotaan, että esillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden farmakologinen teho perustuu rautakatalysoidun lipidiperoksidation estoon (vapaiden radikaalien inhibitioon), katso selityksen lopussa olevaa esimerkkiä A.

Vaikka eräät tämän keksinnön mukaisten aminosteroidien valmistukseen käytettävät vapaat amiinit ovat tunnettuja, kuten 4-(2-pyridyyli)piperatsiini (FR-patentti 7253 M), 4-(2-pyridyylimetyyli)piperatsiini (EP-hakemusjulkaisu 49683), 4-(6-metoksi-2-pyridyyli)piperatsiini (CA-patentti 679 894), 4-(2-pyrimidinyyli)piperatsiini (US-patentti 4 409 223), 4-(3,6-dimetyylipyratsinyyli)piperatsiini (CA-patentti 979 894), 4-(2-metoksifenyyli)piperatsiini (Aldrich, item M 2, 260-1), 4-(4-metoksifenyyli)piperatsiini (Aldrich item M 2, 300-4), 4-[(3,4-dimetoksifenyyli)metyyli]piperatsiini (FR-patentti 7031 M), 4-(4-fluorifenyyli)piperatsiini (Aldrich, item 19, 133-7), 4-[[4-(dimetyyliamino)fenyyli]metyyli]piperatsiini (US-patentti 4 421 753) ja 4-hydroksi-4-[4-(trifluorimetyyli)fenyyli]piperatsiini (US-patentti 3 936 464), useimmat ovat uusia.

Useimmat steroidisista 21-(hydroksijohdannaisista), halo-(bromi tai jodi), mesylaatti- tai tosylaattilähtöaineista ovat tunnettuja, kuten 21-bromi-17 $\alpha$ -hydroksipregna-4,9-dieeni-3,20-dioni (US-patentti 4 041 055 (esim. 59)), 21-bromi-17 $\alpha$ -hydroksipregna-4-eneeni-3,11,20-trioni (J. Chem. Soc. B., 4, 748 (1970)), 11 $\alpha$ ,21-dihydroksipregna-4-eneeni-3,20-dioni (US-patentti 4 013 688), 21-bromi-17 $\alpha$ -hydroksipregna-4-eneeni-3,20-dioni (US-patentti 4 500 461), 21-bromipregna-4-eneeni-3,11,20-trioni (US-patentti 3 983 111), 21-hydroksipregna-4,9(11),16-trieneeni-3,20-dioni [Tetrahedron Lett. 25, 2581 (1984)], 21-jodipregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dioni (95288-91-8), 21-bromipregna-4-eneeni-3,20-dioni [J. Org. Chem., 50, 81 (1985)], 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihydroksi-21-jodi-6 $\alpha$ -metyylipregna-1,4-dieeni-3,20-dioni [J. Pharm. Soc. 74, 365 (1985)], 21-bromi-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihydroksipregna-1,4-dieeni-3,20-dioni (US-patentti 3 856 956), 17 $\alpha$ -hydroksi-21-jodi-16 $\alpha$ -metyylipregna-1,4,9(11)-trieneeni-3,20-dioni (US-patentti 3 455 968), 17 $\alpha$ ,21-dihydroksi-6 $\alpha$ -metyylipregna-1,4,9(11)-trieneeni-3,20-dioni (DE-patentti 33 22 120), 17 $\alpha$ -hydroksi-21-jodipregna-1,4-dieeni-3,11,20-trioni (J. Med. Chem. 28, 171 (1985)), 21-bromipregna-1,3-dieeni-3,20-dioni (Bull. Chem. Soc. Jpn. 58, 981 (1985)), 17 $\alpha$ ,21-dihydroksipregna-1,4,9(11)-trieneeni-3,20-dioni (DE-

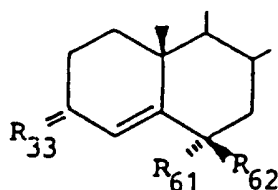
patentti 33 22 120),  $17\alpha,21$ -dihydroksi- $16\beta$ -metyyli- $5\alpha$ -pregn-9(11)-eeni-3,20-dioni (US-patentti 4 336 200) ja 21-bromi- $3\alpha,17\alpha$ -dihydroksi- $5\beta$ -pregnaani-11,20-dioni (95044-38-5), mutta eräät ovat uusia.

Keksintö koskee näin ollen menetelmää farmakologisesti aktiivisen aminosteroidin valmistamiseksi, jolla on kaava

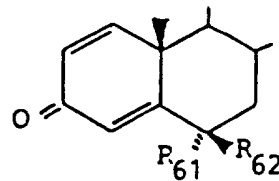


jossa:

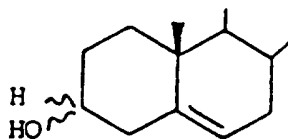
renkailla A ja B on jokin seuraavista rakenteista



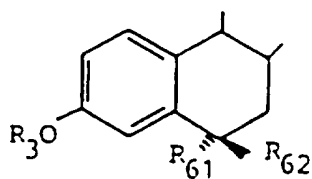
AB-Ia



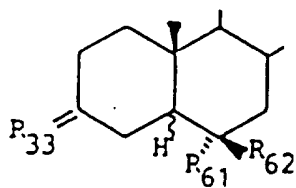
AB-Ib



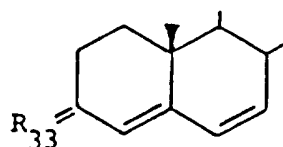
AB-II



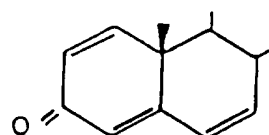
AB-III



AB-IV



AB-Va



AB-Vb

jossa toinen ryhmistä  $R_{61}$  ja  $R_{62}$  on -H ja toinen on -H, -F tai  $C_1$ - $C_3$ -alkyyli,

$R_{33}$  on =O tai  $\alpha$ -H: $\beta$ -OR<sub>34</sub> tai  $\alpha$ -OR<sub>34</sub>: $\beta$ -H, jossa  $R_{34}$  on -H, -CO-CH<sub>3</sub>, -CO-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CO-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -CO-O-CH<sub>3</sub> tai -CO-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, ja

$R_3$  on -H,  $C_1$ - $C_3$ -alkyyli, -CO-H,  $C_2$ - $C_4$ -alkanoyyli tai bentsyyli; jossa:

(C-I)  $R_{11}$  on  $\alpha$ -R<sub>111</sub>: $\beta$ -R<sub>112</sub>, jossa toinen ryhmistä  $R_{111}$  ja  $R_{112}$  muodostaa yhdessä ryhmän  $R_9$  kanssa toisen sidoksen  $C_9$ :n ja  $C_{11}$ :n välille ja toinen ryhmistä  $R_{111}$  ja  $R_{112}$  on -H;

(C-II)  $R_9$  on -Cl ja  $R_{11}$  on =O tai  $\alpha$ -H: $\beta$ -R<sub>114</sub>, jossa  $R_{114}$  on -Cl tai -OH;

(C-III)  $R_9$  on -H tai -F ja  $R_{11}$  on =O tai  $\alpha$ -R<sub>115</sub>: $\beta$ -R<sub>116</sub>, jossa toinen ryhmistä  $R_{115}$  ja  $R_{116}$  on -H ja toinen ryhmistä  $R_{115}$  ja  $R_{116}$  on -H, -OH tai  $C_1$ - $C_{12}$ -alkoksi;

(C-IV)  $R_9$  on -H tai -F ja  $R_{11}$  on  $\alpha$ -O-CO-R<sub>117</sub>: $\beta$ -H, jossa  $R_{117}$  on

(A)  $C_1$ - $C_3$ -alkyyli,

(B)  $C_1$ - $C_{12}$ -alkoksi,

(C) furanyyli,

(D) -NR<sub>122</sub>R<sub>123</sub>, jossa toinen ryhmistä  $R_{122}$  ja  $R_{123}$  on -H, metyyli tai etyyli ja toinen on -H,  $C_1$ - $C_4$ -alkyyli tai fenyyli,

(E) -X<sub>3</sub>-X<sub>1</sub>, jossa X<sub>3</sub> on -O- tai valenssisidos ja X<sub>1</sub> on fenyyli, joka on mahdollisesti substituoitu 1-2:lla ryhmistä -Cl, -Br,  $C_1$ - $C_3$ -alkoksi, -COOH, -NH<sub>2</sub>,  $C_1$ - $C_3$ -alkyyliamino, di( $C_1$ - $C_3$ )alkyyliamino, joissa alkyyliiryhmät ovat samoja tai eri ryhmiä, 1-pyrrolidinyyli, 1-piperidyyli, 1-heksametyleenimino, 1-heptametyleenimino,  $C_2$ - $C_4$ -asyyliamino ja -NH-CHO, tai yhdellä ryhmistä -F ja -CF<sub>3</sub>;

jossa:

(D-I)  $R_{16}$  on R<sub>161</sub>:R<sub>162</sub> ja  $R_{17}$  on R<sub>171</sub>:R<sub>172</sub>, joissa toinen ryhmistä  $R_{161}$  ja  $R_{162}$  on -H tai -CH<sub>3</sub> ja toinen muodostaa yhdessä toisen ryhmistä  $R_{171}$  ja  $R_{172}$  kanssa toisen sidoksen  $C_{16}$ :n ja  $C_{17}$ :n välille ja toinen ryhmistä  $R_{171}$  ja  $R_{172}$  on

-C(=Z)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>21</sub>R<sub>210</sub>, jossa Z on =O, =CH<sub>2</sub> tai R<sub>179</sub>: -H, jossa  $R_{179}$  on -H tai -CH<sub>3</sub>, ja n on 0-6, ja jossa

ryhmät  $R_{21}$  ja  $R_{210}$  muodostavat yhdessä sen typpiätomien kanssa, johon ne ovat sidotut, heterosyklisen renkaan, joka on



(1) 1-piperatsinyyli, joka on substituoitu 4-asemasta ryhmällä  $R_{228}$ -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>-, jossa  $R_{228}$  on -X<sub>1</sub>, -NR<sub>229</sub>X<sub>1</sub> tai 2-furanyyli, jossa  $R_{229}$  on -H tai C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyyli, jossa j on 0-3 ja X<sub>1</sub> on sama kuin edellä määriteltiin (D)

(2) 1-piperatsinyyli, joka on substituoitu 4-asemasta ryhmällä X<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>-, jossa j on sama kuin edellä määriteltiin ja (E)

X<sub>2</sub> on:

(a) pyrid-2-, 3- tai 4-yyli tai sen N-oksidi, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai kahdella ryhmällä  $R_{212}$ , jotka ovat samoja tai eri ryhmiä, jossa  $R_{212}$  on

(i) -F,

(ii) -Cl,

(iii) -Br,

(iv) C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyyli,

(v) -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>,

(vi) -X<sub>1</sub>, jossa X<sub>1</sub> on sama kuin edellä määriteltiin,

(vii) -NR<sub>213</sub>R<sub>213</sub>, jossa ryhmät  $R_{213}$  ovat samoja tai eri ryhmiä ja ovat -H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyyli tai -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>,

(viii $\alpha$ ) \*CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-CH<sub>2</sub>-N\*- , jossa tähdellä (\*) merkityt atomit ovat kiinnittyneet toisiinsa johtaen renkaan muodostukseen, jossa q on 1-5,

(viii $\beta$ ) \*CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>-G-(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N\*- , jossa tähdellä (\*) merkityt atomit ovat sitoutuneet toisiinsa johtaen renkaan muodostukseen, jossa G on -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>- tai -NHR<sub>214</sub>, jossa  $R_{214}$  on -H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyyli tai yllä määritelty X<sub>1</sub>, jossa c ja d ovat samoja tai eri lukuja ja ovat 0-2 edellyttäen, että rengashiiliatomien kokonaislukumäärä on 4, 5 tai 6, (a)

(ix) 3-pyrrolin-1-yyli, (b)

(x) pyrrol-1-yyli, joka on mahdollisesti substituoitu C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyyllillä, (c)

(xi) piperid-1-yyli, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai kahdella C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyyllillä, (d)

(xii) 1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli (e)

(xiii) 1-heksametyleeni-imino, joka sisältää

3- tai 4-kaksoissidoksen tai

3- ja 5-kaksoissidokset, (f)

- (xiv) 1,4-dihydro-1-pyridyyli, joka on substituoitu 4- asemasta kahdella  $C_1-C_3$ -alkyyllillä, jotka ovat samoja tai eri ryhmiä, (g)
- (xv) -OH,
- (xvi)  $C_1-C_3$ -alkoksi,
- (xvii)  $-NR_{217}-(CH_2)_e-Q$ , jossa Q on 2-pyridyyli, jossa  $R_{217}$  on -H tai  $C_1-C_3$ -alkyyli ja e on 0-3,
- (xviii) pyrid-2-, 3- tai 4-yyli, (1)
- (b) 1,3,5-triatsin-4-yyli tai sen N-oksidi, joka on mahdollisesti substituoitu 2- ja/tai 6- asemasta edellä määritellyllä ryhmällä  $R_{212}$ , (4)
- (c) pyrimidin-4-yyli tai sen N-oksidi, joka on mahdollisesti substituoitu 2- ja/tai 6- asemasta edellä määritellyllä ryhmällä  $R_{212}$ , (5)
- (d) pyrimidin-2-yyli, joka on mahdollisesti substituoitu 4- ja/tai 6- asemasta yhdellä tai kahdella edellä määritellyllä ryhmällä  $R_{212}$ , (6)
- (e) pyratsin-2-yyli, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai kahdella edellä määritellyllä ryhmällä  $R_{212}$ , (7)
- (f) imidatsol-2-yyli, joka on mahdollisesti substituoitu 1- asemasta ryhmällä  $C_1-C_3$ -alkyyli tai  $-X_1$ , jossa  $X_1$  on sama kuin edellä määriteltiin, ja edelleen mahdollisesti substituoitu yhdellä tai kahdella edellä määritellyllä ryhmällä  $R_{212}$ , (8)
- (g) 1,3,4-triatsol-2-yyli, joka on mahdollisesti substituoitu 1- asemasta ryhmällä  $C_1-C_3$ -alkyyli tai  $-X_1$ , jossa  $X_1$  on sama kuin edellä määriteltiin, ja edelleen mahdollisesti substituoitu edellä määritellyllä ryhmällä  $R_{212}$ , (9)
- (h) imidatsol-4- tai 5-yyli, joka on mahdollisesti substituoitu 1- asemasta ryhmällä  $C_1-C_3$ -alkyyli tai  $-X_1$ , jossa  $X_1$  on sama kuin edellä määriteltiin, ja edelleen mahdollisesti substituoitu yhdellä tai kahdella edellä määritellyllä ryhmällä  $R_{212}$ , (10)
- (i) bentso(b)tien-2-yyli, (12a)
- (j) indol-2-yyli, (12b)
- (k) bentso(b)tiatsol-2-yyli, (12c)
- (l) bentsimidatsol-2-yyli, (12d)
- (m) 2-[4-[2,6-bis(1-pyrrolidinyyli)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]etyyli (13)

(n) 1,2,4-triatsin-3-yyli, joka on mahdollisesti substituoitu 5- ja/tai 6-asemasta edellä määritellyllä ryhmällä

$R_{212}$ , (14)

(3) 1-piperatsinyyli, joka on substituoitu 4-asemasta ryhmällä  $X_1-(CH_2)_j-$ , jossa  $X_1$  ja  $j$  ovat samoja kuin edellä määriteltiin, (F)

(D-II)  $R_{16}$  on  $\alpha$ - $R_{163}$ : $\beta$ - $R_{164}$ , jossa toinen ryhmistä  $R_{163}$  ja  $R_{164}$  on -H ja toinen on -H, -F, -CH<sub>3</sub> tai -OH ja  $R_{17}$  on =CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sub>21</sub>R<sub>210</sub>, jossa p on 1 tai 2 ja jossa  $R_{21}$  ja  $R_{210}$  ovat samoja kuin edellä määriteltiin;

(D-III)  $R_{16}$  on  $\alpha$ - $R_{165}$ : $\beta$ - $R_{166}$  ja  $R_{17}$  on  $\alpha$ - $R_{175}$ : $\beta$ - $R_{176}$ , jossa  $R_{165}$  on -H, -OH, -F tai -CH<sub>3</sub> ja  $R_{166}$  on -H, -OH, -F tai -CH<sub>3</sub> edellyttäen, että ainakin toinen ryhmistä  $R_{165}$  ja  $R_{166}$  on -H, jossa  $R_{175}$  on -H, -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-alkanoyylioksi tai -O-CO-X<sub>1</sub>, jossa X<sub>1</sub> on sama kuin edellä määriteltiin, ja jossa  $R_{176}$  on -C(=Z)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>21</sub>R<sub>210</sub>, jossa Z, n,  $R_{21}$  ja  $R_{210}$  ovat samoja kuin edellä määriteltiin;

(D-IV) sen yhdisteen 16,17-asetonidi, jossa  $R_{165}$  on -OH,  $R_{166}$  on -H,  $R_{175}$  on -OH ja  $R_{176}$  on -C(=Z)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>21</sub>R<sub>210</sub>, jossa Z, n,  $R_{21}$  ja  $R_{210}$  ovat samoja kuin edellä määriteltiin;

ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen, sen hydraattien ja solvaattien valmistamiseksi edellyttäen, että renkailla A ja B on kaavan AB-III tai kaavan AB-IV mukainen rakenne vain kun ryhmillä  $R_{16}$  ja  $R_{17}$  on kohdassa (D-III) tai (D-IV) esitetyt merkitykset.

Edullisia kaavan XI mukaisia yhdisteitä ovat sellaiset aminosteroidit, joissa

(D-III)  $R_{16}$  on  $\alpha$ - $R_{165}$ : $\beta$ - $R_{166}$  ja  $R_{17}$  on  $\alpha$ - $R_{175}$ : $\beta$ - $R_{176}$ , jossa  $R_{165}$  on -H, -OH, -F tai -CH<sub>3</sub> ja  $R_{166}$  on -H, -OH, -F tai -CH<sub>3</sub> edellyttäen, että ainakin toinen ryhmistä  $R_{165}$  ja  $R_{166}$  on -H, jossa  $R_{175}$  on -H, -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-alkanoyylioksi tai -O-CO-X<sub>1</sub>, jossa X<sub>1</sub> on sama kuin edellä määriteltiin ja jossa  $R_{176}$  on -C(=Z)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>21</sub>R<sub>210</sub>, jossa Z on =O, =CH<sub>2</sub> tai  $R_{179}$ : -H, jossa  $R_{179}$  on -H tai -CH<sub>3</sub>, ja n on 1, ja jossa ryhmät  $R_{21}$  ja  $R_{210}$  muodostavat yhdessä sen typpiätomien kanssa, johon ne ovat sidotut, heterosyklisen renkaan, joka on

(2) 1-piperatsinyyli, joka on substituoitu 4-ase-  
mällä  $X_2-(CH_2)_j-$ , jossa  $j$  on 0 ja  $X_2$  on:

(a) pyrid-2-, 3- tai 4-yyli tai sen N-oksidi, joka on mah-  
dollisesti substituoitu yhdellä tai kahdella ryhmällä  $R_{212}$ ,  
jotka ovat samoja tai erilaisia, jossa  $R_{212}$  on

(iv)  $C_1-C_3$ -alkyyli,

(v)  $-CH_2-CH=CH_2$ ,

(vi)  $-X_1$ , jossa  $X_1$  on sama kuin edellä määriteltiin,

(vii)  $-NR_{213}R_{213}$ , jossa ryhmät  $R_{213}$  ovat samoja tai erilaisia ja  
ovat  $-H$ ,  $C_1-C_3$ -alkyyli tai  $-CH_2-CH=CH_2$ ,

(viii $\alpha$ )  $*CH_2-(CH_2)_q-CH_2-N^*$ , jossa tähdellä (\*) merkityt ato-  
mit ovat sitoutuneet toisiinsa johtaen renkaan muodostumi-  
seen, jossa  $q$  on 1-3,

(viii $\beta$ )  $*CH_2-CH_2-(CH_2)_c-G-(CH_2)_d-CH_2-CH_2-N^*$ , jossa tähdellä (\*)  
merkityt atomit ovat sitoutuneet toisiinsa johtaen renkaan  
muodostukseen, jossa  $G$  on  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$  tai  $-NHR_{214}$ ,  
jossa  $R_{214}$  on  $-H$ ,  $C_1-C_3$ -alkyyli tai edellä määritelty  $X_1$ , jossa  
 $c$  ja  $d$  ovat samoja tai eri lukuja ja ovat 0-2 edellyttäen,  
että rengashiiliatomien kokonaislukumäärä on 4

tai 5 (a)

(ix) 3-pyrrolin-1-yyli, (b)

(x) pyrrol-1-yyli, joka on mahdollisesti substituoitu  $C_1-C_3$ -  
alkyyllillä, (c)

(xi) piperid-1-yyli, joka on mahdollisesti substitutoitu  
yhdellä tai kahdella  $C_1-C_3$ -alkyyllillä, (d)

(xii) 1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli (e)

(xiv) 1,4-dihydro-1-pyridyyli, joka on substituoitu 4-ase-  
masta kahdella  $C_1-C_3$ -alkyyllillä, jotka ovat samoja tai eri-  
laisia, (g)

(xvi)  $C_1-C_3$ -alkoksi,

(xviii) pyrid-2-, 3- tai 4-yyli,

(b) 1,3,5-triatsin-4-yyli tai sen N-oksidi, joka on mahdol-  
lisesti substituoitu 2- ja/tai 6-ase-  
masta ryhmällä  $R_{212}$ , joka  
on sama kuin edellä määriteltiin, (4)

(c) pyrimidin-4-yyli tai sen N-oksidi, joka on mahdollisesti  
substituoitu 2- ja/tai 6-ase-  
masta ryhmällä  $R_{212}$ , joka on sama  
kuin edellä määriteltiin, (5)

(d) pyrimidin-2-yyli, joka on mahdollisesti substituoitu 4- ja/tai 6-asemasta yhdellä tai kahdella edellä määritellyllä ryhmällä  $R_{212}$ , (6)

(n) 1,2,4-triatsin-3-yyli, joka on mahdollisesti substituoitu 5- ja/tai 6-asemasta edellä määritellyllä ryhmällä  $R_{212}$ , (14)

(3) 1-piperatsinyyli, joka on substituoitu 4-asemasta ryhmällä  $X_1-(CH_2)_j-$ , jossa  $X_1$  ja  $j$  ovat samoja kuin edellä määriteltiin, (F)

ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, ja niiden hydraatit ja solvaatit.

Erityisen edullisia kaavan (XI) mukaisia yhdisteitä ovat sellaiset aminosteroidit, joissa renkailla A ja B on edellä esitetty rakenne AB-Ia tai AB-Ib, joissa  $R_{61}$  ja  $R_{62}$  tarkoittavat samaa kuin edellä ja  $R_{33}$  on =O;

joissa

(C-I)  $R_{11}$  on  $\alpha$ - $R_{111}$ : $\beta$ - $R_{112}$ , jossa toinen ryhmistä  $R_{111}$  ja  $R_{112}$  muodostaa yhdessä ryhmän  $R_9$  kanssa toisen sidoksen  $C_9:n$  ja  $C_{11}:n$  välille ja toinen ryhmistä  $R_{111}$  ja  $R_{112}$  on -H;

(C-III)  $R_9$  on -H ja  $R_{11}$  on  $\alpha$ - $R_{115}$ : $\beta$ - $R_{116}$ , jossa sekä  $R_{115}$  että  $R_{116}$  ovat -H;

joissa:

(D-III)  $R_{16}$  on  $\alpha$ - $R_{165}$ : $\beta$ - $R_{166}$  ja  $R_{17}$  on  $\alpha$ - $R_{175}$ : $\beta$ - $R_{176}$ , jossa  $R_{165}$  on -H, -OH, -F tai -CH<sub>3</sub> ja  $R_{166}$  on -H, -OH, -F tai -CH<sub>3</sub> edellyttäen, että ainakin toinen ryhmistä  $R_{165}$  ja  $R_{166}$  on -H, jossa  $R_{175}$  on -H, -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-alkanoyylioksi tai -O-CO-X<sub>1</sub>, jossa X<sub>1</sub> on sama kuin edellä määriteltiin, ja jossa  $R_{176}$  on -C(=Z)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>21</sub>R<sub>210</sub>, jossa Z on =O, =CH<sub>2</sub> tai  $R_{179}:H$ , jossa  $R_{179}$  on -H tai -CH<sub>3</sub>, ja  $n$  on 1, ja jossa

ryhmät  $R_{21}$  ja  $R_{210}$  muodostavat yhdessä sen typpiätomien kanssa, johon ne ovat sidotut, heterosyklisen renkaan, joka on

(2) 1-piperatsinyyli, joka on substituoitu 4-asemasta ryhmällä  $X_2-(CH_2)_j-$ , jossa  $j$  on 0 ja  $X_2$  on:

(a) pyridin-2-, 3- tai 4-yyli tai sen N-oksidi, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai kahdella ryhmällä  $R_{212}$ , jotka ovat samoja tai erilaisia, jossa  $R_{212}$  on

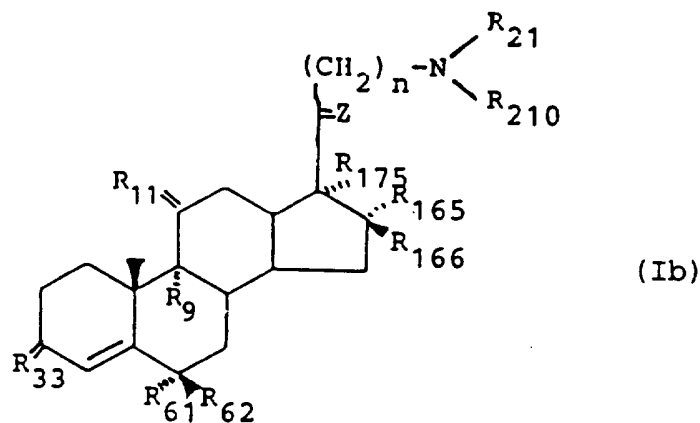
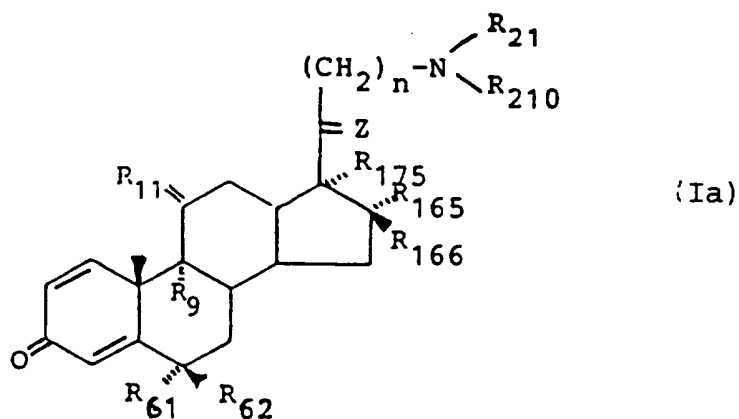
(iv) C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyyli,

- (v)  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ ,
- (vi)  $-\text{X}_1$ , jossa  $\text{X}_1$  on sama kuin edellä määriteltiin,
- (vii)  $-\text{NR}_{213}\text{R}_{213}$ , jossa ryhmät  $\text{R}_{213}$  ovat samoja tai eri ryhmiä ja ovat  $-\text{H}$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_3$ -alkyyli tai  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ ,
- (viii $\alpha$ )  $^*\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_q-\text{CH}_2-\text{N}^*$ -, jossa tähdellä (\*) merkityt atomit ovat sitoutuneet toisiinsa johtaen renkaan muodostukseen, jossa  $q$  on 1-3,
- (viii $\beta$ )  $^*\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_c-\text{G}-(\text{CH}_2)_d-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^*$ -, jossa tähdellä (\*) merkityt atomit ovat sitoutuneet toisiinsa johtaen renkaan muodostukseen, jossa  $\text{G}$  on  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{SO}-$ ,  $-\text{SO}_2-$  tai  $-\text{NHR}_{214}$ , jossa  $\text{R}_{214}$  on  $-\text{H}$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_3$ -alkyyli tai edellä määritelty ryhmä  $\text{X}_1$ , jossa  $c$  ja  $d$  ovat samoja tai eri lukuja ja ovat 0-2 edellyttäen, että rengashiiliatomien kokonaislukumäärä on 4 tai 5(a)
- (ix) 3-pyrrolin-1-yyli, (b)
- (x) pyrrol-1-yyli, joka on mahdollisesti substituoitu  $\text{C}_1-\text{C}_3$ -alkyyllillä, (c)
- (xi) piperid-1-yyli, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai kahdella  $\text{C}_1-\text{C}_3$ -alkyyllillä, (d)
- (xii) 1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli (e)
- (xiv) 1,4-dihydro-1-pyridyyli, joka on substituoitu 4- asemasta kahdella  $\text{C}_1-\text{C}_3$ -alkyyllillä, jotka ovat samoja tai erilaisia (g)
- (xvi)  $\text{C}_1-\text{C}_3$ -alkoksi,
- (xviii) pyrid-2-, 3- tai 4-yyli,
- (b) 1,3,5-triatsin-4-yyli tai sen N-oksidi, joka on mahdollisesti substituoitu 2- ja/tai 6- asemasta edellä määritellyllä ryhmällä  $\text{R}_{212}$ , (4)
- (c) pyrimidin-4-yyli tai sen N-oksidi, joka on mahdollisesti substituoitu 2- ja/tai 6- asemasta edellä määritellyllä ryhmällä  $\text{R}_{212}$ , (5)
- (d) pyrimidin-2-yyli, joka on mahdollisesti substituoitu 4- ja/tai 6- asemasta yhdellä tai kahdella edellä määritellyllä ryhmällä  $\text{R}_{212}$ , (6)
- (n) 1,2,4-triatsin-3-yyli, joka on mahdollisesti substituoitu 5- ja/tai 6- asemasta edellä määritellyllä ryhmällä  $\text{R}_{212}$ , (14)

(3) 1-piperatsinyyli, joka on substituoitu 4-asemasta ryhmällä  $X_1-(CH_2)_j-$ , jossa  $X_1$  ja  $j$  ovat samoja kuin edellä määriteltiin, (F)

ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, ja niiden hydraatit ja solvaatit.

Edullisia kaavan XI mukaisia yhdisteitä ovat sellaiset aminosteroidit, joilla on kaava Ia tai Ib



joissa  $R_{61}$ ,  $R_{62}$ ,  $R_{33}$ ,  $R_9$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{165}$ ,  $R_{166}$ ,  $R_{175}$ ,  $Z$ ,  $n$ ,  $R_{21}$  ja  $R_{210}$  tarkoittavat samaa kuin edellä.

Kaavaan XI sisältyy kaavojen IIa ja IIb (esitetty oheisessa taulukossa A) mukaiset aminosteroidit, kaavan III (esitetty taulukossa A) mukaiset aromaattiset aminosteroidit, kaavojen IVa ja IVb (esitetty taulukossa B) mukaiset  $\Delta^{16}$ -aminosteroidit, kaavan V (esitetty taulukossa B) mukaiset pelkistetyn rengasrakenteen omaavat aminosteroidit ja kaavojen VIa ja

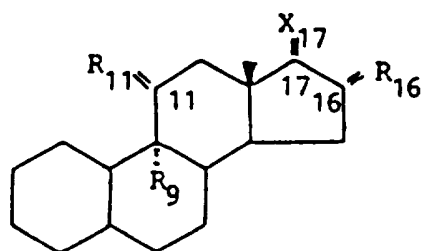
VIb (esitetty taulukossa C) mukaiset  $\Delta^{17}$ -aminosteroidit, joloin kaavoissa IIa, IVa ja VIa renkailla A ja B on jokin edellä esitetyistä rakenteista AB-Ia, AB-Ib, AB-Va ja AB-Vb. Näissä kaavoissa  $\dots$  on yksinkertainen sidos tai kaksoissidos ja  $\sim$  osoittaa, että liittyneellä ryhmällä on 2 mahdollista orientointia, (1)  $\alpha$  tai  $\beta$ , kun se on liittynyt steroidirenkaaseen ja (2) cis tai trans, kun se on liittynyt kaksoissidoksen hiiliatomiin.

On edullista, että aminosubstituoitu steroidi (VI) on  $16\alpha$ -metyyli-21-[4-[2,6-bis(pyrrolidino)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]-pregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dioni, 21-[4-[5,6-bis(dietyyliamino)-2-pyridyyli]-1-piperatsinyyli]- $16\alpha$ -metyyli-pregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dioni ja  $16\alpha$ -metyyli-21-[4-[4,6-bis(2-pyridyyli)-1,3,5-triatsin-2-yyli]-1-piperatsinyyli]-pregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dioni.

Edullinen aminosubstituoitu steroidi (XI) on  $16\alpha$ -metyyli-21-[4-[2,6-bis(pyrrolidino)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]-pregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dioni. Vielä edullisempi on  $16\alpha$ -metyyli-21-[4-[2,6-bis(pyrrolidino)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]-pregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dionimonometaanisulfonaatti,  $16\alpha$ -metyyli-21-[4-[2,6-bis(pyrrolidino)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]-pregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dionibismetaanisulfonaatti ja  $16\alpha$ -metyyli-21-[4-[2,6-bis(pyrrolidino)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]-pregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dionihydrokloridi. Edullisin on  $16\alpha$ -metyyli-21-[4-[2,6-bis(pyrrolidino)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]-pregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dionimonometaanisulfonaatti.

∴ Kaavan XI mukaiset aminosteroidit voidaan valmistaa siten, että

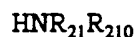
a) yhdiste, jolla on kaava



(XII)

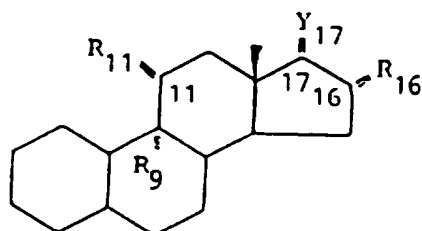


jossa  $X_{17}$  on  $X_{171}:X_{172}$  tai  $=CH-(CH_2)_p-X_5$ , jossa toinen ryhmistä  $X_{171}$  ja  $X_{172}$  on edellä määritelty ryhmä  $R_{175}$  tai muodostaa sidoksen  $C_{16}:n$  ja  $C_{17}:n$  välille ja toinen ryhmistä  $X_{171}$  ja  $X_{172}$  on  $-C(=Z)-(CH_2)_n-X_5$ , jossa  $X_5$  on  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-SO_2-CH_3$  tai  $-SO_2-C_6H_4-CH_3$  ja joissa  $Z$ ,  $n$ ,  $p$ , renkaat  $A$  ja  $B$ ,  $R_9$ ,  $R_{11}$  ja  $R_{16}$  ovat samoja kuin edellä määriteltiin, tai sen 16,17-asetonidi, saatetaan reagoimaan amiinin kanssa, jolla on kaava



jossa  $R_{21}$  ja  $R_{210}$  ovat samoja kuin edellä määriteltiin, aprottisessa liuottimessa, tai

b) yhdiste, jolla on kaava



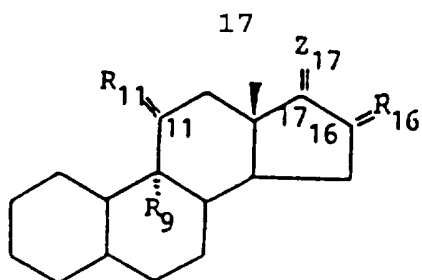
(XIII)

jossa  $Y_{17}$  on  $Y_{171}:Y_{172}$  tai  $=CH-(CH_2)_p-N \square NH$ , jossa toinen ryhmistä  $Y_{171}$  ja  $Y_{172}$  on edellä määritelty ryhmä  $R_{175}$  tai muodostaa sidoksen  $C_{16}:n$  ja  $C_{17}:n$  välille ja toinen ryhmistä  $Y_{171}$  ja  $Y_{172}$  on  $-C(=Z)-(CH_2)_n-N \square NH$ , joissa  $Z$ ,  $n$ ,  $p$ , renkaat  $A$  ja  $B$ ,  $R_9$ ,  $R_{11}$  ja  $R_{16}$  ovat samoja kuin edellä määriteltiin, tai sen 16,17-asetonidi, substituoidaan piperatsinyylirenkaan 4-asetonidista jollakin seuraavista ryhmistä:

- (1)  $R_{228}-CO-(CH_2)_j-$
- (2)  $X_2-(CH_2)_j-$
- (3)  $X_1-(CH_2)_j-$

joissa  $R_{228}$ ,  $j$ ,  $X_2$  ja  $X_1$  ovat samoja kuin edellä määriteltiin, tai

c) yhdiste, jolla on kaava



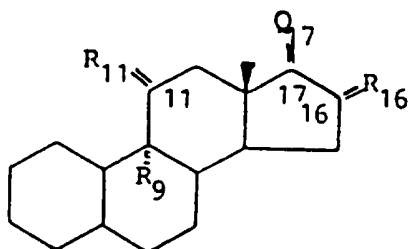
(XIV)

jossa  $Z_{17}$  on  $Z_{171}:Z_{172}$ , jossa toinen ryhmistä  $Z_{171}$  ja  $Z_{172}$  on edellä määritelty ryhmä  $R_{175}$  tai muodostaa sidoksen  $C_{16}:n$  ja  $C_{17}:n$  välille ja toinen ryhmistä  $Z_{171}$  ja  $Z_{172}$  on  $-C(=Z)-(CH_2)_{n-1}-CHO$ , jossa  $Z$  on  $=CH_2$  tai  $R_{179}:-H$ , jossa  $R_{179}$  on  $-H$  tai  $-CH_3$ ,  $n$  on sama kuin edellä määriteltiin lukuunottamatta 0, ja renkaat A ja B,  $R_9$ ,  $R_{11}$  ja  $R_{16}$  ovat samoja kuin edellä määriteltiin, tai sen 16,17-asetonidi, pelkistetään ja saatetaan reagoimaan amiinin kanssa, jolla on kaava

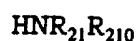


jossa  $R_{21}$  ja  $R_{210}$  ovat samoja kuin edellä määriteltiin, tai

d) yhdiste, jolla on kaava



jossa  $Q_{17}$  on  $Q_{171}:Q_{172}$ , jossa toinen ryhmistä  $Q_{171}$  ja  $Q_{172}$  on edellä määritelty ryhmä  $R_{175}$  tai muodostaa sidoksen  $C_{16}:n$  ja  $C_{17}:n$  välille ja toinen ryhmistä  $Q_{171}$  ja  $Q_{172}$  on  $-COOH$ , ja renkaat A ja B,  $R_9$ ,  $R_{11}$  ja  $R_{16}$  ovat samoja kuin edellä määriteltiin, tai sen 16,17-asetonidi, saatetaan reagoimaan kondensoivan reagenssin kanssa ja sen jälkeen amiinin kanssa, jolla on kaava



jossa  $R_{21}$  ja  $R_{210}$  ovat samoja kuin edellä määriteltiin, ja tämän jälkeen, haluttaessa, suoritetaan yksi tai useampi seuraavista reaktioista:

- (i) asemassa 3 ja/tai asemassa 11 oleva hydroksyyli-ryhmä muutetaan esteriryhmäksi,  
 (ii) saatu kaavan XI mukainen yhdiste muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

Aromaattisissa steroideissa (III) C<sub>3</sub>-asemassa oleva A-rengasfunktionaalisuus on hydroksiryhmä tai substituoitu hydroksiryhmä (eetteri tai esteri). Kuitenkin aminosteroideissa (IIa ja IIb), Δ<sup>16</sup>-steroideissa (IVa ja IVb), pelkistetyissä A/B-rengassteroideissa (V) ja Δ<sup>17(20)</sup>-steroideissa (VIa ja VIb) C<sub>3</sub>-asemassa oleva A-rengasfunktionaalisuus on joko hydroksyyli- tai ketoniryhmä. Kun C<sub>3</sub>-asemassa oleva A-rengasfunktionaalisuus on hydroksiryhmä, hydroksyyli-ryhmä voi olla joko α- tai β-konfiguraatiossa. Kun C<sub>3</sub>-asemassa oleva A-rengasfunktionaalisuus on hydroksiryhmä, läsnä on joko pelkistetty A/B-rengas, Δ<sup>4</sup>- tai Δ<sup>5</sup>-kaksoissidos, mutta ei kaksoissidos C<sub>1</sub>-asemassa steroideilla, joilla on kaavat (IIa, IIb, IVa, IVb, VIa ja VIb). Kun C<sub>3</sub>-asemassa oleva A-rengasfunktionaalisuus on ketoni, läsnä on pelkistetty A/B-rengas tai Δ<sup>4</sup>-kaksoissidos mutta ei mitään Δ<sup>5</sup>-kaksoissidosta tai siinä on Δ<sup>1,4</sup>-dieeni-A-rengasfunktionaalisuutta. Kaavan (V) pelkistetyissä A/B-rengassteroideissa ei ole kaksoissidosta kummassakaan renkaista A ja B ja C<sub>3</sub>-asemassa on joko hydroksyyli-ryhmä tai ketoni.

Tämän keksinnön aminosubstituoidut steroidit (XI) valmistetaan alaan perehtyneiden tuntemilla menetelmillä steroidisista ja amiinireagensseista, jotka ovat joko alaan perehtyneiden tuntemia tai jotka on helppo valmistaa alaan perehtyneiden tuntemista yhdisteistä alaan perehtyneiden tuntemilla menetelmillä.

Kun n on 0, aminosubstituoidut steroidit (XI) ovat amideja ja ne valmistetaan edullisessa menetelmässä lähtemällä haposta (-COOH kohdassa C<sub>17</sub>) ja antamalla sen reagoida ensin kondensoivan reagenssin, kuten karbonyylidi-imidatsolin tai DCC:n kanssa HOBT:n läsnäollessa, mitä seuraa reaktio vapaan amiinin kanssa, joka vastaa haluttua amiinisubstituenttia, alaan perehtyneiden tuntemalla tavalla, ks. esim. US-patent-

ti 4 438 130; ks. myös esimerkit 56, 57 ja 103. Amiinilähtöaineet ovat joko alaan perehtyneiden tuntemia tai ne on helppo valmistaa alaan perehtyneiden tuntemista yhdisteistä alaan perehtyneiden tuntemilla menetelmillä. Sopivia liuottimia ovat asetonitriili, DMF, dioksaani, THF, metyleenikloridi ja näiden seokset.

Kun n on 1-6, aminosubstituoidut steroidit (XI) valmistetaan edullisessa menetelmässä antamalla steroidin, joka vastaa haluttua aminosteroidia (IIa ja IIb), aromaattista steroidia (III),  $\Delta^{16}$ -steroidia (IVa ja IVb), pelkistettyä A/B-rengassteroidia (V) ja  $\Delta^{17(20)}$ -steroidia (VIa ja VIb), mutta jossa on substituentti päätehiiliatomissa, kohdassa C<sub>21</sub> (n = 1) - C<sub>26</sub> (n = 6), kuten halogeeniatomi (kloori, bromi tai jodi), mesyyli- tai tosyyliryhmä, reagoida halutun amiinin kanssa ap-roottisessa liuotuksessa (DMF, THF, metyleenikloridi, asetonitriili, DMA, eetteri), joka sisältää emästä (karbonaattia, bikarbonaattia, trietyyliamiinia, di-isopropylietyyliamiinia), alaan perehtyneiden tuntemalla tavalla amiinien muodostamiseksi. Kun n on 1, C<sub>21</sub>-halo-, mesyyli- tai tosyylisubstituoidut steroidit ovat alaan perehtyneiden tuntemia tai ne on helppo valmistaa alaan perehtyneiden tuntemilla menetelmillä. On edullista, että halosubstituentti on bromiatomi, mutta jodi tai klooriatomi on sopiva. Kun n on 2-6, halo-, mesyyli- tai tosyylisubstituoitu steroidi valmistetaan antamalla halutun steroidin vastaavan 17 $\beta$ -karboksylaattiesterin reagoida kaavan LI(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR organometallireagenssin kanssa välituotteen muodostamiseksi, jolla on haluttu C<sub>17</sub>-hiilen sivuketjun pituus, mitä seuraa ryhmän "OR" syrjäyttäminen halutulla poistuvalla ryhmällä, ks. valmiste S-42.

3( $\alpha/\beta$ )-hydroksisteroidien johdannaiset valmistetaan alaan perehtyneiden tuntemilla menetelmillä. Kun 3-hydroksisteroidilähtöaineet sisältävät muuta vapaata hydroksi- tai aminofunktionaalisuutta, nämä ryhmät on suojattava alaan perehtyneiden tuntemalla tavalla. Vapaat hydroksiryhmät suojataan esimerkiksi THP-johdannaisina ja vapaat aminoryhmät suojataan esimerkiksi t-butylioksikarbonyyli johdannaisina. 3-O-

asyylijohtannaiset (steroidi-O-COR) valmistetaan liuottamalla ensin 3-hydroksiyhdiste liuottimeen, kuten pyridiiniin tai metyleenikloridiin, ja emäksen, kuten trietyyliamiinin, läsnäollessa. Seos jäädytetään jäähauteella ja käsitellään asylointiaineella, kuten asetyylikloridilla, etikkahappoanhydridillä, propionyylikloridilla, bentsoyylikloridilla jne. Reaktioseos jaetaan sitten orgaanisen liuottimen, kuten metyleenikloridin ja vesipitoisen bikarbonaatin, kanssa. Orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan, väkevöidään ja puhdistetaan esimerkiksi kromatografisesti. Niinikään 3-karbonaattit valmistetaan antamalla 3-hydroksisteroidin reagoida sellaisen reagenssin kuin RO-CO-Cl kanssa.

3 $\alpha$ - ja 3 $\beta$ -hydroksi- $\Delta^5$ - (AB-II), 3-hydroksiaromaattisten (AB-III) ja 3 $\alpha$ - ja 3 $\beta$ -hydroksi-pelkistettyjen A/B-rengas- (AB-IV) aminosubstituoitujen steroidien (XI) 3-fosfaattiesterit valmistetaan 3 $\alpha$ /3 $\beta$ -hydroksisteroidista alaan perehtyneiden tuntemilla menetelmillä. 3 $\alpha$ /3 $\beta$ -hydroksisteroidin annetaan edullisesti reagoida ylimäärin olevan fosforioksidikloridin (POCL<sub>2</sub>) kanssa ei-proottisessa polaarisisä orgaanisessa liuottimeessa, kuten asetonissa, joka sisältää asianmukaista amiinia, kuten pyridiiniä, ks. esimerkki 133. Samoin 3 $\alpha$ - ja 3 $\beta$ -hydroksi- $\Delta^4$ - (AB-Ia, AB-Va) aminosubstituoitujen steroidien (XI) 3-fosfaattiesterit valmistetaan antamalla 3 $\alpha$ /3 $\beta$ -hydroksi- $\Delta^4$ -steroidin reagoida fosforihapon ja triklooriasetonitriilin kanssa sopivan liuottimen, kuten asetonitriilin, ja sopivan tertiäärin amiinin, kuten trietyyliamiinin, läsnäollessa. 3-fosfaattiaminosubstituoitujen steroidien (XI) voidaan antaa reagoida emäksen kanssa 3-fosfaatin farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan muodostamiseksi tavalla, jonka alaan perehtyneet tuntevat, vastaavan suolan muodostamiseksi, ks. esimerkki 134. Sopivia emäksiä ovat natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi, natriumkarbonaatti ja kaliumbikarbonaatti.

$\Delta^{4,6}$ - ja  $\Delta^{1,4,6}$ -lähtöaineet valmistetaan antamalla vastaavan  $\Delta^4$ -lähtöaineen reagoida sellaisen reagenssin kuin kloraniilin kanssa noudattaen yleistä menettelyä, jonka ovat esittäneet

Campbell ja Babcock, J. Am. Chem. Soc. 81, 4069 (1959). Jos halutaan saada  $\Delta^{1,4,6}$ -johdannainen  $\Delta^1$ -kaksoissidos lisätään tämän jälkeen alaan perehtyneiden hyvin tuntemalla tavalla, kuten fermentoinnilla tai DDQ-tekniikalla.

Kun  $C_{17\alpha}$ -asemassa oleva substituentti on metyyli- tai etyyli-ryhmä, ja  $C_{16}$ -asemassa olevat substituentit ovat vetyatomeja, lähtöaineet valmistetaan käsittelemällä ensin vastaavaa  $\Delta^{16}$ -steroidia litiumilla nestemäisessä ammoniakissa ja sieppaamalla sitten enolaatti metyyli- tai etyylijodidiin. Tämän metyloinnin aikana A-rengas on suojattava alaan perehtyneiden tuntemalla tavalla. Kun  $C_{16\alpha}$ -asemassa oleva substituentti on metyyli-ryhmä ja  $C_{16\beta}$ -asemassa oleva on -H, lähtöaineet valmistetaan lisäämällä ensin metyyli-magnesiumkloridia kupari-propionaatin läsnäollessa ja sieppaamalla enolaatti metyyli- ja etyylijodidiin.

Periaatteessa vaihtoehtoinen menettely eräiden tämän keksinnön steroidien valmistamiseksi, joihin liittyy aminosubstituentteja, joissa voidaan ajatella olevan kaksi tai useampia komponentteja, on valmistaa ne antamalla ensin 21-halo-, tosyli- tai mesyylisteroidin reagoida halutun amiinisubstituentin osan kanssa steroidin muodostamiseksi, jossa on amiinisubstituentti 21-asemassa, jota seuraa aminosubstituidun steroidin amino-osan jatkoreaktio 21-asemassa olevan valmiin substituentin valmistamiseksi. Joillakin tämän keksinnön steroideilla (esimerkiksi 9 ja 10) tämä menetelmä on edullinen, mutta vaikka tämä on periaatteessa vaihtoehtoinen menetelmä, se on käytännössä tavallisesti epämieluisa edulliseen menetelmään verrattuna.

Aminosubstituoitujen steroidien (XI) osalta on edullista, että steroidi on aminosteroidi (IIa ja IIb), edullisemmin aminosteroidi (IIa). On edullista, että A-rengas on  $\Delta^4$ -3-keto tai  $\Delta^{1,4}$ -3-keto. Kohdassa  $C_6$  on edullista, että  $R_{61}$  on -H ja  $R_{62}$  on -H tai  $-\text{CH}_3$ . C-renkaan osalta on edullista, että  $R_9$  on -H tai C-rengas on  $\Delta^{9(11)}$ , edullisemmin  $\Delta^{9(11)}$ . On edullista, että kohdassa  $C_{16}$  olevat substituentit ovat -H, jos on vain yksi

substituentti tai jos on kaksi substituenttia, joko kaksi H-atomia tai yksi -H ja yksi -CH<sub>3</sub>. Jos läsnä on -CH<sub>3</sub>, on edullista, että se on α-konfiguraatiossa. On edullista, että R<sub>175</sub> on -H, -OH, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-alkanoyylioksi- tai -O-CO-X<sub>1</sub>; edullisempaa on, että R<sub>175</sub> on -H. Mitä tulee kohdassa C<sub>17</sub> olevaan sivuketjuun, on edullista, että se on -C(=Z)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>21</sub>R<sub>210</sub>. On edullista, että Z on =O. On edullista, että n on 1. Mitä tulee ryhmiin R<sub>21</sub> ja R<sub>210</sub>, on edullista, että ryhmä -NR<sub>21</sub>R<sub>210</sub> on 1-piperatsinyyliryhmä, joka on substituoitu 4-asemasta ryhmällä X<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>- (E) tai 1-piperatsinyyliryhmä, joka on substituoitu 4-asemasta ryhmällä X<sub>1</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>- (F). On edullista, että j on 0. Substituentin (E) osalta on edullista, että X<sub>2</sub> on valittu ryhmästä, johon kuuluvat 1,3,5-triatsin-4-yyli-ryhmä, joka on substituoitu 2- ja/tai 6-asemasta ryhmällä 2-pyridyyli, pyrimidin-4-yyli, joka on substituoitu 2- ja/tai 6-asemasta 1-pyrrolidinyyliryhmällä, pyrimidin-4-yyli, joka on substituoitu 2- ja/tai 6-asemasta 4-morfolinyyliryhmällä, 1,3,5-triatsin-4-yyli, joka on substituoitu 2- ja 6-asemasta 1-pyrrolidinyyliryhmällä, ja pyridyyli, joka on substituoitu 3-asemasta ryhmällä -NR<sub>213</sub>R<sub>213</sub>, jossa toinen ryhmistä R<sub>213</sub> on -H ja toinen on C<sub>2</sub>-alkyyli-ryhmä. On edullista, etteivät yhdisteet ole N-oksidgeja. Substituentin (F) osalta on edullista, että X<sub>1</sub> on fenyyli-ryhmä, joka on mahdollisesti substituoitu 1:llä, 2:lla tai 3:lla metoksiryhmällä.

On edullista, että aminosubstituoitu steroidi (XI) on 17α-hydroksi-21-[4-(2-pyridyyli)-1-piperatsinyyli]pregna-4,9-(11)-dieeni-3,20-dioni,  
 21-[4-[2-amino-6-(dietyyliamino)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]-17α-hydroksipregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dioni,  
 17α-hydroksi-21-[4-[2,6-bis(dietyyliamino)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]pregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dioni,  
 21-[4-[2,6-bis(dietyyliamino)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]-17α-hydroksi-16α-metyylipregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dioni,  
 21-[4-(2-pyridyyli)-1-piperatsinyyli]pregna-1,4-dieeni-3,20-dioni,

21- [4- (2,6-bis(dietyyliamino) -4-pyrimidinyyli) -1-piperatsinyyli] -11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihydroksipregn-4-eeni-3,20-dioni,  
 17 $\alpha$ -hydroksi-16 $\alpha$ -metyyli-21- [4- [2,6-bis(1-pyrrolidinyyli) -4-pyrimidinyyli] -1-piperatsinyyli]pregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dioni,  
 17 $\alpha$ -hydroksi-21- [4- [2,6-bis(1-pyrrolidinyyli) -4-pyrimidinyyli] -1-piperatsinyyli]pregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dioni,  
 16 $\alpha$ -metyyli-21- [4- [2,6-bis(pyrrolidino) -4-pyrimidinyyli] -1-piperatsinyyli]pregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dioni,  
 11 $\alpha$ -hydroksi-16 $\alpha$ -metyyli-21- [4- (2,6-bis(pyrrolidino) -4-pyrimidinyyli) -1-piperatsinyyli]pregna-1,4-dieeni-3,20-dioni,  
 16 $\alpha$ -metyyli-21- [4- (2,6-bis(pyrrolidino) -4-pyrimidinyyli) -1-piperatsinyyli]pregna-1,4-dieeni-3,20-dioni,  
 16 $\alpha$ -metyyli-21- [4- [2,6-bis(morfolino) -4-pyrimidinyyli] -1-piperatsinyyli]pregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dioni,  
 11 $\alpha$ -hydroksi-16 $\alpha$ -metyyli-21- [4- [2,6-bis(morfolino) -4-pyrimidinyyli] -1-piperatsinyyli]pregna-1,4-dieeni-3,20-dioni,  
 16 $\alpha$ -metyyli-21- [4- [2,6-bis(morfolino) -4-pyrimidinyyli] -1-piperatsinyyli]pregna-1,4-dieeni-3,20-dioni,  
 21- [4- [5,6-bis(dietyyliamino) -2-pyridyyli] -1-piperatsinyyli] -16 $\alpha$ -metyyli-pregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dioni,  
 21- [4- [3- (etyyliamino) -2-pyridyyli] piperatsinyyli] -16 $\alpha$ -metyyli-pregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dioni,  
 16 $\alpha$ -metyyli-21- [4- [4,6-bis(2-pyridyyli) -1,3,5-triatsin-2-yyli] -1-piperatsinyyli]pregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dioni  
 tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, hydraatti tai solvaatti.

On edullisempaa, että aminosubstituoitu steroidi (XI) on 16 $\alpha$ -metyyli-21- [4- [2,6-bis(pyrrolidino) -4-pyrimidinyyli] -1-piperatsinyyli]pregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dioni, 21- [4- [3- (etyyliamino) -2-pyridyyli] -piperatsinyyli] -16 $\alpha$ -metyyli-pregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dioni tai 16 $\alpha$ -metyyli-21- [4- [4,6-bis(2-pyridyyli) -1,3,5-triatsin-2-yyli] -1-piperatsinyyli]pregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dioni.

Tämän keksinnön aminosubstituoitujen steroidien (XI) annetaan reagoida happojen kanssa amiinisuolojen muodostamiseksi



alaan perehtyneiden tuntemilla menetelmillä ja saadut suolat ovat veteen liukenevampia ja tämän vuoksi niitä on edullista käyttää, kun halutaan saada vesipitoinen sekoite, kuten liuos käyttöön IV. Yleensä aminosubstituoiduilla steroideilla (XI) on yksi tai useampia emäksisiä typpi-atomeja konvertoitavaksi farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happolisäyssi-suolaksi. Kuitenkin, kun n on 0 ja Z on =0 (ts. amidit) eikä yhdiste sisällä toista typpi-atomia, ne eivät muodosta farmaseuttisiin valmistuksiin sopivia suoloja. Aminosubstituoitujen steroidien (XI) farmaseuttisesti hyväksyttävät suolamuodot ovat yleensä etusijalla vapaaseen emäsmuotoon verrattuna, sillä suoloilla on suurempi vesiliukoisuus ja ne muodostavat farmaseuttisiin tarkoituksiin sopivampia kiteitä. Aminosubstituoitujen steroidien (XI) happolisäyssi-suola voidaan konvertoida vapaaksi emäkseksi, joka voidaan konvertoida miksi tahansa halutuksi farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happolisäyssi-suolaksi alaan perehtyneiden tuntemilla menetelmillä. On edullista, että happolisäyssi-suola valmistetaan antamalla aminosubstituoitujen steroidien (XI) vapaan emäksen reagoida suunnilleen stökiometrisen määrän kanssa happoa, kuten kloorivety-, bromivety-, jodivety-, rikki-, fosfori-, etikka-, maito-, sitruuna-, meripihka-, bentsoe-, salisyyli-, pamoini-, sykloheksaanisulfamiini-, metaanisulfoni-, naftaleenisulfoni-, p-tolueenisulfoni-, maleiini-, fumaari-, oksaalihappoa jne. On edullista, että happo valitaan ryhmästä, johon kuuluvat kloorivety-, maleiini-, metaanisulfoni- ja fumaarihapot.

Aminosubstituoidut steroidit (XI) ja happolisäyssi-suolat voidaan eristää hydraatteina tai solvaatteina ja tällaisten muotojen katsotaan olevan ekvivalentteja vastaavien aminosubstituoitujen steroidien (XI) kanssa, jotka eivät sisällä vettä tai liuotinta.

Tämän keksinnön aminosubstituoidut steroidit (XI) ovat hyödyllisiä farmaseuttisia aineita hoidettaessa lukuisia erilaisia lääketieteellisiä tiloja ihmisillä ja hyödyllisillä lämminverisillä eläimillä.

Ihmisillä tämän keksinnön aminosubstituoidut steroidit (XI) ovat hyödyllisiä hoidettaessa selkärangan vammaa, lievää ja/tai kohtalaisesta vakavaan päävammaa, lukinkalvon alaista verenvuotoa ja siitä seuraavaa aivoverisuonenkouristusta, veretöntä (veritukkotulppaista) halvausta, liiallista limaneritystä, astmaa, lihasten ravitsemushäiriöitä, adiamysiinin aiheuttamaa sydämen myrkyttymistä, Parkinsonin tautia, Alzheimerin tautia, muita rappeuttavia neurologisia sairauksia, multippeliskleroosia, elimen vahingoittumista elimen siirron jälkeisen uudelleenhuuhtelun aikana, ihosiirroksen hylkimistä, verenvuoto-, vammautumis- ja tartuntashokkia ja sellaisia tautitiloja kuten vaikeita palovammoja, ARDS-tautia, tulehdustauteja, kuten luu- tai nivelreumaa, rappiomuuaistautioireyhtymää (immunologista), elimistön punahukkaa, allergisia reaktioita, valtimonhaurauskovetustautia, tulehdusta (esimerkiksi ihotauti-, tulehdus- ja psoriasistiloja), ilmapöhhöä, syöpää (rajoitettua haarapesäkettä, rajoitettua kasvainkasvua), rasituksen aiheuttamia haavautumia, rypälepäänsärkyä, aivokasvaimesta aiheutuvia komplikaatioita, säteilyvammoja ja MI:n jälkeisiä vammoja. Aminosubstituoidut steroidit (XI), joissa amiinifunktionaalisuutena on 4-[2,6-bis(4-alkyyli-1-piperatsinyyli)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyliryhmä, ovat hyödyllisiä hoidettaessa tulipalon uhreja palovammojen parantamiseksi, hyödyllisiä vammojen paranemisen edistämässä ja MI:n jälkeisessä sydämen toipumisessa.

Ihmisillä aminosubstituoidut steroidit (XI) ovat hyödyllisiä estettäessä vahinkoja sydänkeuhkoelvytyksen, neurologisen tai sydänverisuonileikkauksen jälkeen ja vahinkoja, joita sydäninfarktista seuraa.

Yleensä aminosubstituoidut steroidit (XI) ovat hyödyllisiä samaan tapaan kuin farmaseuttiset glukokortikoidivalmisteet edellä mainittujen ihmisen tautitilojen samoin kuin jäljempänä lueteltujen eläinten tautitilojen hoitoon. Vaikka aminosubstituoidut steroidit (XI) ovat hyödyllisiä sekä ihmisillä että eläimillä hoidettaessa monia samoista tautitiloista ja estettäessä samoja ongelmia aiheuttamasta vahinkoa

kuin glukokortikoideilla, aminosubstituoidut steroidit (XI) ovat hyödyllisiä hoidettaessa lukuisia tautitiloja ja estettäessä niiden tautitilojen aiheuttamia vahinkoja, joissa glukokortikoidit eivät ole hyödyllisiä. Aminosubstituoiduilla steroideilla (XI) on vähentynyt glukokortikoidiaktiivisuus ja tämän vuoksi, toisin kuin glukokortikoideja, niitä voidaan antaa päivittäin pitkiä ajanjaksoja (käyttää kroonisesti) ilman glukokortikoideihin liittyviä sivuvaikutuksia. Tämä on selvä etu.

On ymmärrettävä, että jokainen aminosubstituoiduista steroideista (XI) on hyödyllinen lukuisiin edellä mainituista tautitiloista, mutta jokainen yhdiste ei ole hyödyllinen jokaiseen tautitilaan. Alaan perehtyneiden kykyjen piiriin kuuluu määrittää helposti, mitkä määrät aminosubstituoidut steroidit (XI) ovat hyödyllisiä kulloiseenkin tautitilaan ilman kohtuutonta kokeilua. Esimerkiksi hedelmöitetyn kananmunan tai kanansikiön kokeessa, jonka on esittänyt Folkman, Nature 228, 551 (1980) tai Science 221, 719 (1983), selostetaan koetta, jolla määritetään antiangiogeeninen aktiivisuus, joka on osoituksena kasvainten kasvun estämisestä ja syöpää vastustavasta käyttökelpoisuudesta. Johtuen siitä, että yhdisteet, jotka ovat aktiivisia Folkmanin alkiokokeessa, kykenevät estämään kasvainten kasvua, ne ovat hyödyllisiä hoidettaessa erilaisia tauteja ja tautitiloja, erityisesti syövän eri muotoja. Näin ollen niitä annetaan eläimille ja ihmisille hengissä pysymisen pidentämiseksi tai pienentämään kipua ja/tai vaivoja, jotka seuraavat kasvaimen ja sen kaltaisten kasvua. Edelleen arakidonihapon LD<sub>50</sub>-kokeessa, jonka on esittänyt Kohler, Thrombosis Res., 9, 67 (1976), yksilöidään yhdisteitä, jotka ovat antioksidanteja, jotka estävät lipidien peroksidaatiota ja/tai jotka estävät prostaglandiini-kaskadin ja ovat hyödyllisiä selkärankavammojen, lievien ja/tai kohtalaisista ankariin päävammojen, rappeuttavien neurologisten sairauksien jne. hoidossa. Toista menetelmää, joka on hyödyllinen määrittäessä, mitkä määrät yhdisteet estävät lipidien peroksidaatiota ja jotka ovat tämän vuoksi hyödyllisiä hoidettaessa selkärankavammoja,

lieviä ja/tai kohtalaisista vakaviin päävammoja, rappeuttavia neurologisia sairauksia jne., on kuvannut Pryor julkaisussa *Methods of Enzymology* 105, 293 (1984). Edelleen hiiren päävammakokeessa, jonka on esittänyt Hall, J. *Neurosurg.*, 62, 882 (1980), selostetaan koetta, josta alaan perehtynyt voi helposti määrittää, mitkä määrättyt aminosubstituoidut steroidit (XI) ovat hyödyllisiä selkärankavamman tai lievän ja/tai kohtalaisesta ankaraan päävamman akuutissa hoidossa. Lisäksi kissan 48 tunnin motorisen hermon rappeutumismallissa, jonka ovat esittäneet Hall et al., *Exp. Neurol.*, 79 488 (1983), selostetaan rutiinikoetta, josta alaan perehtynyt voi helposti määrittää, mitkä määrättyt aminosubstituoidut steroidit (XI) ovat hyödyllisiä hoidettaessa kroonisia, rappeuttavia neurologisia sairauksia, kuten Parkinsonin tautia, Alzheimerin tautia jne. H. Johnson on kuvannut julkaisussa *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 70 169 (1983) suolinkaiselle herkistetyn rhesus-apinan koetta astmalääkkeiden suhteen.

Standardiolosuhteina hoidossa on, että annetaan aminosubstituoituja steroideja (XI) oraalisesti tai ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti esim. IV (ts. ruiskeena, infuusiona tai jatkuvana tiputuksena) tai IM n. 0,05-100 mg/kg/päivä standardiannos 1-4 kertaa päivässä.

Hoidettaessa selkärankavammaa, lievää ja kohtalaisesta ankaraan päävammaa, sydän-keuhkoelvytystä seuraavaa vahingoittumista, sydäninfarktia, elimen vahingoittumista elimensiirron jälkeisen uudelleenhuuhtelun aikana, verenvuoto-, loukkautumis- ja tartuntashokkia, vakavia palovammoja, ARDS-tautia ja rappiomunuaisoireyhtymää ja estettäessä ihosiirroksen hylkimistä, käytetään standardiolosuhteita. Tyypilliseen hoitoon kuuluu alkukuormitusannos, esim. 0,01-1 mg/kg:n IV-annos, jota seuraa ylläpitoannostus, esim. IV-infuusiota päivästä viikkoon riippuen kulloisestakin potilaan kunnosta ja kulloinkin käytetystä yhdisteestä. Tätä voidaan täydentää IM- tai oraalisella annostuksella päivien, viikkojen tai kuukausien ajan, jotta estettäisiin viivästynyt hermorappeu-

tuminen neurologisissa sovellutuksissa (esim. selkärankavam-  
ma, päävamma).

Hoidettaessa lukinkalvonalaista verenvuotoa ja sen jälkeistä  
aivoverisuonikouristusta tai veretöntä (veritulppaista) hal-  
vausta, käytetään standardiolosuhteita ja vaarassa olevia  
potilaita hoidetaan ennalta oraalisesti.

Hoidettaessa liiallista limaneritystä ja astmaa aminosubsti-  
tuoituja steroideja (XI) annetaan oraalisesti, IV ja höyry-  
hengityksellä standardiannos. Hoidettaessa liiallista liman-  
eritystä aminosubstituoitujen steroidien (XI) käytetty annos  
on n. 0,05-100 mg/kg/päivä. Hoitoväli on 1-4 kertaa päiväs-  
sä. Aminosubstituoitujen steroidien (XI) oraalinen nauttimi-  
nen liiallisen limanerityksen hoitamiseksi voi jatkua kuu-  
kausia tai jopa vuosia. Taudille alttiita yksilöitä voidaan  
hoitaa etukäteen muutamia tunteja ennen odotettua ongelmaa.  
IV-annos on n. 0,05-50 mg/kg/päivä. Aerosolivalmiste sisäl-  
tää n. 0,05-1,0 % aminosubstituoituja steroideja (XI) ja  
sitä annetaan tai käytetään noin neljästi päivässä tarvit-  
taessa.

Hoidettaessa syöpää, lihasten ravitsemushäiriöitä, Parkinso-  
nin tautia, Alzheimerin tautia ja muita rappeuttavia neuro-  
logisia sairauksia (ulkoista lihassurkastumakovettumaa, mul-  
tippeliskleroosia) aminosubstituoituja steroideja (XI) anne-  
taan oraalisesti käyttäen n. 0,05-100 mg/kg/päivä annosta  
annettuna tai käytettynä 1-4 kertaa päivässä. Hoito voi jat-  
kua vuosia.

Lisäksi hyödyllisyys syövän samoin kuin muiden sairauksien  
tai fysiologisten ilmiöiden hoidossa, jotka riippuvat suon-  
ten syntymisestä tai suonien uusiutumisesta, kuten alkiois-  
tutuksessa (hedelmättömyys), nivel tulehduksessa ja valtimon-  
kovetustaudissa, on osoitettu aminosubstituoituilla steroi-  
deilla (XI) yhdessä samanaikaisesti annettujen oraalisten  
hepariini- tai elinhepariini-jakeiden kanssa tai ilman niitä,  
ks. Science 221, 719 (1983).

Hoidettaessa adriamysiinin aiheuttamaa sydämen myrkyttymistä aminosubstituoituja steroideja (XI) annetaan oraalisesti tai IV käyttäen n. 0,05-100 mg/kg/päivä annosta (oraalisesti) tai (IV). Aminosubstituoituja steroideja (XI) on edullista antaa samanaikaisesti IV-adriamysiinin kanssa tai yksilöä hoidetaan etukäteen aminosubstituoiduilla steroideilla (XI).

Suojaamista varten ennen neurologista tai sydänverisuonileikkausta tai estämään vahingoittumista niiden jälkeen aminosubstituoituja steroideja (XI) käytetään standardiolosuhteiden mukaan. Potilasta voidaan hoitaa etukäteen yhdellä IV- tai IM-annoksella juuri ennen leikkausta tai oraalisesti ennen ja jälkeen leikkauksen.

Hoidettaessa luu- ja nivelreumatulehdusta ja muita tulehdussairauksia aminosubstituoituja steroideja (XI) annetaan oraalisesti tai IM n. 0,05-100 mg/kg/päivä annokset annettuna 1-4 kertaa päivässä. Oraalisesti lääkettä annetaan kuukausien tai vuosien ajan yksin tai yhdessä muiden steroidiaineiden kanssa. Alkuannos voidaan joillakin ankaraa nivelreumaa sairastavilla potilailla antaa IV ja jatkaa IV-tiputusta jopa 24 tunnin ajan tai pitempään. Sen lisäksi voidaan käyttää nivelensisäistä antamistapaa.

Hoidettaessa lääkeallergisia reaktioita aminosubstituoituja steroideja (XI) annetaan oraalisesti tai IV n. 0,05-100 mg/kg/päivä annos annettuna 1-4 kertaa päivässä oraalisesti ja IV. Tyyppillinen hoito olisi alku-IV-kuormitusannos, jota seuraa oraalinen annostus muutaman päivän ajan tai pitempään.

Hoidettaessa valtimonkovetustautia ja ilmapöhöä aminosubstituoituja steroideja (XI) annetaan oraalisesti n. 0,05-100 mg/kg/päivä annos annettuna 1-4 kertaa päivässä kuukausien tai vuosien ajan.

Hoidettaessa ihotulehdustiloja psoriasis mukaanluettuna aminosubstituoituja steroideja (XI) annetaan oraalisesti n.

0,05-100 mg/kg/päivä annos 1-4 kertaa päivässä tai levite-  
tään paikallisesti voiteena, salvana tai liuoksena tai vas-  
taavana annostusmuotona n. 0,05-5 %:n väkevyyisenä tarvitta-  
van pituinen aika. Näitä tautitiloja hoidettaessa aminosub-  
stituoituja steroideja (XI) voidaan käyttää muiden steroidi-  
sten aineiden kanssa.

Edistettäessä palohaavojen paranemista ja vammojen parane-  
mista aminosubstituoituja steroideja (XI) annetaan oraali-  
sesti tai IV n. 0,05-100 mg/kg/päivä annos annettuna 1-4  
kertaa päivässä oraalisesti ja IV. Tyypillinen hoito olisi  
alku-IV-kuormitusannos 0,01-1 mg/kg, jota seuraa oraalinen  
annostus muutaman päivän ajan.

Aminosubstituoidut steroidit (XI) ovat hyödyllisiä rasitus-  
haavaumien ja lääkkeiden, kuten ei-steroidisten tulehdusta  
estävien yhdisteiden (NOSAC) aiheuttaman mahan ärtymisen  
estämisessä ja hoidossa. Rasitushaavaumat ovat haavoja, joi-  
ta kehittyä jouduttaessa alttiiksi ankarille tautitiloille,  
kuten vammoille, palohaavoille, verenmyrkytykselle, suurille  
leikkauksille, äkillisille sairauksille yms. Teho-osastolla  
olevat potilaat ovat erityisen alttiita rasitushaavaumien  
kehittymiselle. Rasitushaavaumia ovat myös vammat, jotka  
voivat johtaa ylempään mahasuoliosan verenvuotoon; tällaista  
verenvuotoa voidaan todennäköisesti estää tai pysäyttää  
näillä yhdisteillä. NOSAC-yhdisteisiin kuuluvat sellaiset  
lääkkeet kuten ibuprofeeni, aspiriini, indometasiini, nap-  
rokseeni, piroksikaami yms., joita otetaan tavallisesti ki-  
pujen poistoon ja joihin usein liittyy maha-suoliseudun ärt-  
tymistä, jolle ovat luonteenomaisia kipua ja vammat, jotka  
voivat johtaa verenvuotoon. Aminosubstituoituja steroideja  
(XI) annetaan ensisijaisesti oraalista tietä joko tablettei-  
na, kapseleina tai nesteinä annoksina, jotka vaihtelevat  
välillä 5-500 mg, 2-4 kertaa päivässä. Hoito olisi joko eh-  
käisevää, ts. alkaen ennen kuin haavoja on muodostunut poti-  
lasiin, joille on vaarassa kehittyä tällaisia vammoja, tai  
terapeuttista, ts. sen jälkeen, kun vammoja kerran on muo-  
dostunut. Potilailla, joiden kliininen tila estää oraalisten

annostusmuotojen nielemisen, aminosubstituoituja steroideja (XI) annettaisiin joko nenä-ruokatorven kautta tai ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti, ts. IV tai IM. Ruoansulatuskanavan ulkopuoliset annokset vaihtelisivat välillä n. 1-100 mg ja niitä annettaisiin 1-4 kertaa päivässä tai suonensisäisesti.

Koirilla aminosubstituoidut steroidit (XI) ovat hyödyllisiä hoidettaessa pään ja selkärangan vammoja, nikamien sisäisiä tauteja (luiskahtanut välilevy), loukkaantumishokkia, kirpupuremaa ja muita allergioita.

Hevosilla aminosubstituoidut steroidit (XI) ovat hyödyllisiä hoidettaessa koliikkia seuraavaa sisämyrkytys- tai verenmyrkytyshokkia, esihoitoon ennen koliikkileikkausta ja ontumisen (kaviokuume) hoitoon.

Karjalla aminosubstituoidut steroidit (XI) ovat hyödyllisiä hoidettaessa akuuttia kolibakteerisisätulehdusta, sarvikarjan sisätulehdusta ja akuuttia allergista reaktiota laidunkarjarokotukselle.

Sioilla aminosubstituoidut steroidit (XI) ovat hyödyllisiä hoidettaessa sikojen rasitusoireyhtymää ja lämpörasitusoireyhtymää.

Tässä patenttihakemuksessa käytettyä termiä hoito tai hoitaminen käytetään laajasti ja se sisältää sekä olemassa olevan tautitilan hoidon että saman tautitilan puhkeamisen estämisen, kun tämä on mahdollista, kuten alaan perehtyneet hyvin tietävät. Esimerkiksi aminosubstituoituja steroideja (XI) voidaan käyttää olemassa olevien astmatilojen hoitoon ja estämään tulossa olevia puhkeamista. Esimerkiksi aminosubstituoiduilla steroideilla (XI) hoidetaan selkärankavammoja ja estetään ihosiirrosten hylkiminen.

Lääkkeen tarkka annostus ja antamistiheys riippuvat kulloinkin käytetyistä aminosubstituoiduista steroideista (XI),



kulloinkin käsiteltävästä tautitilasta, käsiteltävän tautitilan vakavuudesta, kulloisenkin potilaan iästä, painosta, yleisestä fyysisestä kunnosta, muusta lääkityksestä, jota yksilö saattaa olla ottamassa, kuten alaan perehtyneet hyvin tietävät, ja voidaan tarkemmin määrittää mittaamalla aminosteroidin (II), aromaattisen steroidin (III),  $\Delta^{16}$ -steroidin (IV), pelkistetyn A/B-rengassteroidin (V) ja  $\Delta^{17(20)}$ -steroidin (VI) taso tai pitoisuus potilaan veressä ja/tai potilaan reaktio kulloinkin hoidettavalle tautitilalle.

Jäljempänä olevat määritelmät ja selitykset on annettu termeille, joita käytetään koko tässä asiakirjassa mukaan luetuna sekä selityksinä että patenttivaatimuksina.

Kemialliset kaavat, jotka edustavat eri yhdisteitä tai molekyyliä selityksessä ja patenttivaatimuksissa, voivat sisältää vaihtelevia substituentteja nimenomaan määritelyjen rakennepiirteiden lisäksi. Nämä vaihtelevat substituentit on yksilöity kirjaimella tai kirjaimella, jota seuraa numeerinen alaindeksi, esim. "Z" tai "R<sub>i</sub>", jossa i on kokonaisluku. Nämä vaihtelevat substituentit ovat joko yksiarvoisia tai kaksiarvoisia, ts. edustavat ryhmää, joka on liittynyt kaavaan yhdellä tai kahdella kemiallisella sidoksella. Esimerkiksi ryhmä Z edustaisi kaksiarvoista muuttujaa, jos se on liittynyt kaavaan CH<sub>3</sub>-C(=Z)H. Ryhmät R<sub>i</sub> ja R<sub>j</sub> edustaisivat yksiarvoisia muuttuvia substituentteja, jos ne ovat liittyneet kaavaan CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-C(R<sub>i</sub>)(R<sub>j</sub>)H. Kun kemialliset kaavat kirjoitetaan lineaarisella tavalla, kuten edellä, sulkuihin sisältyvät vaihtelevat substituentit sitoutuvat atomiin, joka on välittömästi vasemmalle sulkuihin sisältyvästä muuttuvasta substituentista. Kun kaksi tai useampaa peräkkäistä muuttuvaa substituenttia sisältyy sulkuihin, jokainen peräkkäisestä muuttuvista substituentteista on sitoutunut välittömästi edelliseen vasemmalla olevaan atomiin, joka ei sisälly sulkuihin. Niinpä edellä olevassa kaavassa sekä R<sub>i</sub> että R<sub>j</sub> ovat sitoutuneet edelliseen hiiliatomiin. Samoin jokaisella molekyylillä, jolla on sovittu hiiliatomien numerointijärjestelmä, kuten steroideilla, näitä hiiliatomeja on merkitty tun-

nuksella  $C_i$ , jossa "i" on kokonaisluku, joka vastaa hiiliatomin lukua. Esimerkiksi  $C_6$  edustaa asemaa tai hiiliatomin lukua 6 steroidiytimessä siten kuin steroidikemiaan perehtyneet perinteisesti ovat niitä merkinneet. Niinikään termi " $R_6$ " edustaa  $C_6$ -asemassa olevaa muuttuvaa substituenttia (joko yksi- tai kaksiarvoista).

Lineaarisella tavalla kirjoitetut kemialliset kaavat tai niiden osat edustavat lineaarisessa ketjussa olevia atomeja. Merkintä "-" edustaa yleisesti sidosta kahden ketjussa olevan atomin välillä, tarkemmin sanoen se edustaa hiili-hiili-sidosta. Näin ollen  $CH_3-O-CH_2-C(R_i)H-CH_3$  edustaa 2-substituoitua 1-metoksipropaniyhdistettä. Samalla tavoin merkintä "=" edustaa kaksoissidosta, esim.  $CH_2=C(R_i)-O-CH_3$ , ja merkintä "≡" edustaa kolmoissidosta, esim.  $HC≡C-CH(R_i)-CH_2-CH_3$ . Karbonyyliryhmiä on esitetty jommallakummalla kahdesta tavasta: -CO- tai -C(=O)-, edellisen ollessa etusijalla yksinkertaisuutensa vuoksi.

Syklisten (rengas)yhdisteiden tai molekyyliosien kemiallisia kaavoja voidaan esittää lineaarisella tavalla. Niinpä yhdiste 4-kloori-2-metyylipyridiini voidaan esittää lineaarisella tavalla kaavalla  $N^*=C(CH_3)-CH=C(Cl)-CH=C^*H$  sopimuksella, että tähdellä (\*) merkityt atomit ovat sitoutuneet toisiinsa, mikä johtaa renkaan muodostukseen. Niinikään syklistä molekyyliosaa 4-(etyyli)-1-piperatsinyyli voidaan esittää kaavalla  $-N^*-(CH_2)_2-N(C_2H_5)-CH_2-C^*H_2$ .

Minkä tahansa tässä esiintyvän yhdisteen syklinen (rengas) rakenne määrittelee orientoinnin renkaan tason suhteen substituentteilla, jotka ovat kiinnittyneet kuhunkin syklisen yhdisteen hiiliatomiin. Näitä yhdisteitä esittävässä kaavoissa hiiliatomiin renkaan tason alapuolelta kiinnittyneen substituentin määritellään olevan  $\alpha$ -konfiguraatiossa ja on merkitty epäjatkuvalle katkoviiva- tai pisteviivakiinnityksellä hiiliatomiin, ts. merkinnällä "-----" tai ".....". Vastaavan substituentin, joka on kiinnittynyt renkaan tason yläpuolelle, määritellään olevan  $\beta$ -konfiguraatiossa. Kun

muuttuva substituentti on kaksiarvoinen, valenssit voidaan ajatella yhdessä tai erillään tai molempia muuttujan määrittelyssä. Esimerkiksi muuttuja  $R_i$ , joka on kiinnittynyt hiiliatomiin, kuten ryhmässä  $-C(=R_i)-$  voisi olla kaksiarvoinen ja määritelty okso- tai ketoryhmäksi (joka näin ollen muodostaa karbonyyliryhmän  $(-CO-)$ ) tai kahdeksi erikseen kiinnittyneeksi yksiarvoiseksi muuttuvaksi substituentiksi  $\alpha-R_{ij}$  ja  $\beta-R_{ik}$ . Kun kaksiarvoisen muuttujan  $R_i$  määritellään koostuvan kahdesta yksiarvoisesta muuttuvasta substituentista, sopimus, jota käytetään kaksiarvoisen muuttujan määrittelyyn, on muotoa " $\alpha-R_{ij}:\beta-R_{ik}$ " tai jokin sen muunnos. Tässä tapauksessa sekä  $\alpha-R_{ij}$  että  $\beta-R_{ik}$  ovat kiinnittyneet hiiliatomiin tuottaen rakenteen  $-C(\alpha-R_{ij})(\beta-R_{ik})-$ . Esimerkiksi, kun kaksiarvoisen muuttujan  $R_6$  ryhmässä  $-C(=R_6)-$  määritellään koostuvan kahdesta yksiarvoisesta muuttuvasta substituentista, nämä kaksi yksiarvoista muuttuvaa substituenttia ovat  $\alpha-R_{61}:\beta-R_{62}$ , .....  $\alpha-R_{69}:\beta-R_{610}$  jne., mikä johtaa ryhmiin  $-C(\alpha-R_{61})(\beta-R_{62})-$  .....  $-C(\alpha-R_{69})(\beta-R_{610})-$  jne. Niinikään kaksiarvoisella muuttujalla  $R_{11}$  ryhmässä  $-C(=R_{11})-$  kaksi yksiarvoista muuttuvaa substituenttia ovat  $\alpha-R_{111}:\beta-R_{112}$ .

Rengassubstituentilla, jolla erillisiä  $\alpha$ - ja  $\beta$ -orientointeja ei esiinny (esim. johtuen hiili-hiilikaksoissidoksen läsnäolosta renkaassa) ja substituentilla, joka on sitoutunut hiiliatomiin, joka ei ole osa renkaasta, edellä mainittua sopimusta käytetään edelleen, mutta  $\alpha$ - ja  $\beta$ -nimitykset jätetään pois.

Aivan kuten kaksiarvoinen muuttuja voidaan määrittellä kahdeksi erilliseksi yksiarvoiseksi muuttuvaksi substituentiksi, kaksi erillistä yksiarvoista muuttuvaa substituenttia voidaan määrittellä ajateltuna muodostamaan kaksiarvoinen muuttuja. Esimerkiksi kaavassa  $-C_1(R_i)H-C_2(R_j)H-$  ( $C_1$  ja  $C_2$  tarkoittavat mielivaltaisesti ensimmäistä ja toista hiiliatomia)  $R_i$  ja  $R_j$  voidaan määrittellä ajateltuna yhdessä muodostamaan (1) toisen sidoksen  $C_1:n$  ja  $C_2:n$  välille tai (2) kaksiarvoisen ryhmän, kuten oksaryhmän  $(-O-)$  ja kaava kuvaa tällöin epoksidia. Kun ryhmien  $R_i$  ja  $R_j$  ajatellaan yhdessä muo-

dostavan monimutkaisemman kokonaisuuden, kuten ryhmän  $-X-Y-$ , kokonaisuuden orientointi on sellainen, että  $C_1$  edellä olevassa kaavassa on sitoutunut ryhmään  $X$  ja  $C_2$  on sitoutunut ryhmään  $Y$ . Näin ollen sopimuksella määritelmä "... ryhmien  $R_i$  ja  $R_j$  on ajateltu yhdessä muodostavan ryhmän  $-CH_2-CH_2-O-CO-\dots$ " tarkoittaa laktonia, jossa karbonyyliryhmä on sitoutunut  $C_2$ -hiileen. Kuitenkin, kun määritellään "... ryhmien  $R_j$  ja  $R_i$  on ajateltu yhdessä muodostavan ryhmän  $-CH_2-CH_2-O-CO-\dots$ " sopimus tarkoittaa laktonia, jossa karbonyyliryhmä on sitoutunut  $C_1$ -hiileen.

Muuttuvien substituenttien hiiliatomisisältö ilmoitetaan toisella kahdesta tavasta. Ensimmäisessä tavassa käytetään koko muuttujan nimelle etuliitettä, kuten " $C_1-C_4$ ", jossa sekä 1 että 4 ovat kokonaislukuja, jotka edustavat hiiliatomien minimi- ja maksimilukumäärää muuttujassa. Esimerkiksi " $C_1-C_4$ -alkyyli" edustaa 1-4 hiiliatomia sisältävää alkyyliryhmää (mukaan luettuna sen isomeeriset muodot, ellei nimenomaista mainintaa päinvastaisesta esitetä). Aina kun tämä yksittäinen etuliite esitetään, etuliite ilmoittaa määriteltävän muuttujan koko hiiliatomisisällön. Niinpä  $C_2-C_4$ -alkoksikarbonyyli esittää ryhmää  $CH_3-(CH_2)_n-O-CO$ , jossa  $n$  on 0, 1 tai 2. Toisella tavalla ilmoitetaan erikseen määritelmän kunkin osan hiiliatomisisältö sulkemalla merkintä " $C_i-C_j$ " sulkuihin ja sijoittamalla se välittömästi ennen määriteltävää osaa. Tällä valinnaisella sopimuksella  $(C_1-C_3)$ alkoksikarbonyyli tarkoittaa samaa kuin  $C_2-C_4$ -alkoksikarbonyyli, sillä " $C_1-C_3$ " viittaa vain alkoksiryhmän hiiliatomisisältöön. Samoin vaikka sekä  $C_2-C_6$ -alkoksialkyyli että  $(C_1-C_3)$ alkoksi $(C_1-C_3)$ alkyyli määrittelevät alkoksialkyyliryhmät, jotka sisältävät 2-6 hiiliatomia, nämä kaksi määritelmää eroavat toisistaan, sillä edellinen määritelmä sallii joko alkoksi- tai alkyyliosan yksin sisältävän 4 tai 5 hiiliatomia, kun taas jälkimmäinen määritelmä rajoittaa kummankin näistä ryhmistä 3 hiiliatomiin.

Kun patenttivaatimukset sisältävät (syklisen) substituentin, sen jakson lopussa, jossa ko. substituentti nimetään/ilmoi-

tetaan, on huomatus [hakasuluissa] tai (suluissa), joka vastaa samaa nimeä/ilmoitusta jossakin taulukoista, joissa myös esitetään kyseisen substituentin kemiallinen rakennekaava.

## II MÄÄRITELMÄT

Kaikki lämpötilat ovat Celsius-asteina.

TLC tarkoittaa ohutlevykromatografiaa.

THF tarkoittaa tetrahydrofuraania.

DMF tarkoittaa dimetyyliformamidia.

DMA tarkoittaa dimetyyliasetamidia.

DBU tarkoittaa 1,5-diatsabisyklo(5.4.0)undek-5-eenia.

DBN tarkoittaa 1,5-diatsabisyklo(3.4.0)non-5-eenia.

DCC tarkoittaa disykloheksyylikarbodi-imidiä.

DDQ tarkoittaa 2,3-dikloori-5,6-disyano-1,4-bentsokinonia.

HOBt tarkoittaa 1-hydroksibentsotriatsolia.

DMSO tarkoittaa dimetyylisulfoksidia.

p-TSA tarkoittaa p-tolueenisulfonihappoa.

Suolaliuos tarkoittaa kyllästettyä natriumkloridin vesiliuosta.

Fysiologinen (normaali) suolaliuos viittaa 0,9-%:iseen natriumkloridin vesiliuokseen.

UV tarkoittaa ultraviolettispektroskopiaa.

IR tarkoittaa infrapunaspektroskopiaa.

NMR tarkoittaa ydin(protoni)-magneettista resonanssispektroskopiaa, kemialliset muutokset ilmoitetaan ppm ( $\delta$ ) alaspäin tetrametyylisilaanista.

MS tarkoittaa massaspektrometriaa ilmoitettuna m/e- tai massa/muutosyksikköinä. (M + H<sup>+</sup>) tarkoittaa perusaineen positiivista ionia ynnä vetyatomia.

dec tarkoittaa hajoamista.

Aminosubstituoidut steroidit (XI) tarkoittavat aminosteroideja (IIa ja IIb), aromaattisia steroideja (III),  $\Delta^{16}$ -steroideja (IVa ja IVb), pelkistettyjä A-rengassteroideja (V) ja  $\Delta^{17(20)}$ -steroideja (VIa ja VIb) ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja ja niiden hydraatteja.

Esimerkkien steroidit kromatografoitiin 40-60 mikronin piihappogeelillä paisuntakromatografiolla.

Esimerkeissä käytetty hplc-systeemi on pari-ionien gradientti-C-18-systeemi. Liuotin A on t-butyylIAMMONIUMFOSFAATTI (1 g) puskurissa (pH 3, 900 ml) ja asetonitriilissä (100 ml). Liuotin B on t-butyylIAMMONIUMFOSFAATTI (1 g) asetonitriilissä (1000 ml). Virtaus on 1,5 ml/min. Gradientti on 90 % A / 80 % B 25 minuutin aikana. Tunnistus tapahtuu UV-valolla aallonpituudella 254 nm.

Fumaarihappo tarkoittaa (E)-2-buteenidihappoa.

Etteri tarkoittaa dietyylieetteriä.

Alkoholi tarkoittaa etyylialkoholia.

Allyyli tarkoittaa 2-propen-1-yyliä.

ARDS tarkoittaa akuuttia/aikuisen hengityshäiriöoireyhtymää.

IV tarkoittaa suonensisäistä ja siihen kuuluu ruiskeenanto, infuusio ja jatkuva tiputus.

IM tarkoittaa lihaksensisäistä.

IA tarkoittaa valtimonsisäistä.

Farmaseuttisesti hyväksyttävä tarkoittaa niitä ominaisuuksia ja/tai aineita, jotka ovat potilaalle hyväksyttäviä farmakologiselta/toksikologiselta kannalta mukaanluettuna biologinen hyväksikäytettävyys ja potilaan hyväksyvyys tai valmistuske-  
mistille fysikaalis-kemialliselta kannalta ottaen huomioon koostumuksen, reseptin stabiilisuuden ja eristettävyyden.

Kun käytetään liuotinpareja, käytettyjen liuottimien suhteet ovat tilavuussuhteita (v/v).

~ osoittaa, että liittyneenä ryhmällä on 2 mahdollista orientointia, (1)  $\alpha$  tai  $\beta$ , kun se on kiinnittynyt steroidirenkaaseen ja (2) cis tai trans, kun se on kiinnittynyt kaksoissidoksen hiiliatomiin.

Vesiliuospuhdistus (orgaaninen liuotin, kuivausaine) tarkoittaa reaktioseoksen sammuttamista vedellä, laimentamista ilmoitetulla orgaanisella liuottimella, orgaanisen kerroksen erottamista, vesiliuoksen uuttoa useita kertoja orgaanisella liuottimella, yhdistettyjen orgaanisten kerrosten kuivausta ilmoitetulla kuivausaineella ja orgaanisen liuottimen poistoa käyttäen kiertoahdutinta alipaineessa.

Emäksinen puhdistus (orgaaninen liuotin, emäksen vesiliuos, kuivausaine) tarkoittaa samantapaista puhdistusmenettelyä kuin vesiliuospuhdistus paitsi, että ilmoitettua emäksen vesiliuosta käytetään veden sijasta.

Hapan puhdistus (orgaaninen liuotin, orgaaninen liuotin, kuivausaine) tarkoittaa reaktioseoksen laimentamista ensimmäisellä ilmoitetulla orgaanisella liuottimella, orgaanisen seoksen uuttoa useita kertoja kloorivetyhapolla (1-N), yhdistettyjen happamien kerrosten tekemistä emäksiseksi kiinteällä natrium- tai kaliumhydroksidilla, emäksisen seoksen uuttoa toisella ilmoitetulla orgaanisella liuottimella useita kertoja, orgaanisten faasien kuivausta ilmoitetulla kuivausainella ja liuottimen poistoa kiertohaihduttimella alipaineessa.

(NNNNNN-NN-N) on yhtiön Chemical Abstracts Service (CAS, Columbus, Ohio) rekisterinumeroita, joissa jokainen N on kokonaisluku 0-9, mutta jättäen pois alkunollat luvun 6-numeroinen osasta. Rekisterinumerot ovat CAS-yhtiön määrittelemiä määrätyle kemialliselle yhdisteelle vain silloin, kun CAS:N kriteerien mukaan on olemassa riittävä näyttö, että yhdisteen on todettu olevan olemassa ja se on karakterisoitu jollain tavoin. Suunnilleen vuodesta 1967 nykyhetkeen julkaistut yhdisteet on rekisteröity julkisesti ja rekisterinumero on avain viitteiden löytymiseen CAS-tiedostosta tälle rekisteröidylle yhdisteelle. CAS-tiedosto on julkisesti käytettävissä useiden tietopalveluyhtiöiden kautta, joita ovat STN International, System Development Corporation (SDC), Orbit Search Service, Lockheed Dialog, Bibliographic Retrieval Systems, Questel jne. CAS:n rekisterinumerot sisältyvät rekisteröityjen yhdisteiden esimerkkeihin.

Aldrich-nimike viittaa yhtiön Aldrich Chemical Co., P.O. Box 355, Milwaukee, Wisconsin 53201, USA myyntiluettelon 1984-1985 nimikkeeseen.

ESIMERKIT

Uskotaan, että alaan perehtynyt voi edellä olevaa esitystä noudattaen toteuttaa tämän keksinnön sen täydessä laajuudessa. Seuraavissa yksityiskohtaisissa esimerkeissä kuvataan, kuinka eri yhdisteet valmistetaan ja/tai keksinnön eri prosessit suoritetaan ja esimerkkejä on pidettävä pelkästään kuvaavina eikä millään lailla edellä olevaa selostusta rajoittavana. Alaan perehtyneet tunnistavat heti sopivat muunnokset ko. menettelystä sekä reagenssien että reaktio-olosuhteiden ja -tekniikan suhteen.

Valmistukset "A" koskevat lähtöaineamiineja. Valmistukset A-1, A-2, A-12 ja A-37 - A-43 puuttuvat. Valmistukset "S" koskevat lähtöainesteroideja. Esimerkit 1-141 esimerkkiä 103 lukuunottamatta kuvaavat kaavan XI mukaisten aminosteroidien valmistusta. Esimerkit 5, 24, 34, 37-39, 51, 67, 92, 93, 100 ja 101 puuttuvat.

Valmistus A-3

4-(2-furonylikarboxyyli)piperatsiini

Ks. esimerkki 6B.

Valmistus A-6

4-(2-pyridyyli)piperatsiini

(34803-66-2), ks. FR-patentti 7253 M.

Valmistus A-7

4-(2-pyridyylimetyyli)piperatsiini

(55579-01-6), ks. EP-patenttihakemus 49683.

Valmistus A-8

4-(6-metoksi-2-pyridyyli)piperatsiini

(51047-54-2), ks. CA-patentti 979 894.

Valmistus A-9

4-[(3-hydroksi-2-pyridyyli)metyyli]piperatsiini

Seosta, jossa on t-butylioksidikarboxyylipiperatsiinia (2,3 g), 3-hydroksipyridiiniä (0,98 g), formaldehydiä (37 %, 2,0



ml) ja absoluuttista etanolia (25 ml), pidetään 78°C:ssa 44 tuntia. Etanoli poistetaan alipaineessa ja jäännös jaetaan kloroformin (150 ml) ja natriumkarbonaatin (0,1-N, 100 ml) kesken. Vesifaasi uutetaan kloroformilla (100 ml). Orgaaniset faasit yhdistetään ja pestään suolaliuoksella, kuivataan natriumsulfaatilla ja väkevöidään kiinteäksi aineeksi. Kiinteä aine liuotetaan kloroformiin ja kromatografoidaan paisuntakolonnissa käyttäen piidioksidigeeliä (150 g) ja eluoiden etyyliasettaatti/metanoli/ammoniumhydroksidilla (9,9/0,8/0,2). Sopivat jakeet kerätään yhteen ja väkevöidään, jolloin saadaan 4[(3-hydroksi-2-pyridyyli)metyyli]-1-piperatsiinikarboksylihapon t-butoksioksiesteriä. Tämä materiaali liuotetaan metyleenikloridiin (10 ml) ja jäädytetään 0°C:een jää/vesihauteella. Trifluorietikkahappoa (10 ml) lisätään 3 minuutin aikana. Seosta sekoitetaan 0°C:ssa 30 minuutin ajan ja annetaan sitten lämmitä 20-25°C:een tunnin ajan. Liuottimet poistetaan alipaineessa ja jäännös jaetaan kloroformin (100 ml) ja kyllästetyn natriumbikarbonaatin (100 ml) kesken. Vesifaasi uutetaan (2 x) kloroformilla (75 ml). Orgaaniset faasit yhdistetään, kuivataan natriumsulfaatilla ja väkevöidään öljyksi. Vesipitoista bikarbonaattifaasia uutetaan etyyliasettaatilla 48 tunnin ajan. Etyyliasettaatti poistetaan alipaineessa, jolloin jäljelle jää öljy. Nämä öljyt yhdistetään, jolloin saadaan otsikon yhdiste, sp. 254°C; MS 193 (elektronitörmäys) m/e.

#### Valmistus A-10

##### 4[6-(1-pyrrolidinyyli)-2-pyridyyli]piperatsiini

Liuosta, jossa on 2,6-diklooripyridiiniä (10 g) ja piperatsiinia (25 g) pyridiinissä (30 ml), sekoitetaan 65°C:ssa 3 tunnin ajan ja 20-25°C:ssa yli yön. Reaktioseos väkevöidään, jäännös jaetaan eetterin ja kaliumkarbonaatin vesiliuoksen kesken. Orgaaninen faasi erotetaan, pestään suolaliuoksella, kuivataan natriumsulfaatilla ja väkevöidään. Jäännös lisätään pyrrolidiiniin (15 g) ja pyridiiniin (100 ml) ja sitä pidetään 100°C:ssa 6 päivää. Reaktioseos väkevöidään. Jäännös jaetaan metyleenikloridin ja natriumbikarbonaatin vesiliuoksen kesken. Orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan ja väkevöidään. Jäännös

kromatografoidaan pihappogeelillä ja eluoidaan metanoli/ammoniumhydroksidi/metyleenikloridilla (15/1/84). Sopivat jakeet kerätään yhteen ja väkevöidään, jolloin saadaan otsikon yhdiste. NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1,9, 2,9, 3,4, 5,75, 6,5, 7,3 δ.

#### Valmistus A-11

##### 4-[3-amino-6-(dietyyliamino)-2-pyridyylil]piperatsiini

Dietyyliamiinia (3,29 ml) lisätään tipoittain 1 tunnin aikana seokseen, jossa on 2,6-dikloori-3-nitropyridiiniä (6,13 g), asetonitriiliä (100 ml) ja kaliumkarbonaattia (5,2 g) esijäähdytettynä 0°C:een. Saadun seoksen annetaan hitaasti lämmitä 20-25°C:een ja sitä sekoitetaan 16 tuntia. Seos suodatetaan, suodos yhdistetään piperatsiiniin (12,2 g) ja kaliumkarbonaattiin (6,0 g). Saatua seosta refluksoidaan 24 tuntia ja annetaan jäähtyä 20-250°C:een. Vesiliuospuhdistus (metyleenikloridi, orgaanisten kerrosten vesipesu ja kaliumkarbonaatti) ja puhdistus paisuntakromatografisesti piidioksidigeelillä eluoiden metyleenikloridi/metanolilla (20/1-5/1), sopivien jakeiden kerääminen yhteen ja väkevöinti tuottaa 6-N,N-dietyyliamino-3-nitro-2-(1-piperatsinyyli)piperidiiniä.

Seos, jossa on 6-N,N-dietyyliamino-3-nitro-2-(1-piperatsinyyli)piperidiiniä (21,8 g), etanolia (275 ml), kloorivetyhappoa (1,2-N, 27 ml) ja palladium-hiilikatalyyttiä (10 %, 5,25 g), saatetaan alttiiksi 345 kpa:n paineessa olevalle vedylle Parr-kolvissa. 16 tunnin kuluttua jäännös suodetaan seliitin läpi, väkevöidään ja jaetaan kloroformin ja 5 %:isen natriumhydroksidin kesken. Orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan kaliumkarbonaatilla, väkevöidään ja jäännös johdetaan piidioksidigeelitulpan läpi eluoiden kloroformi/metanoli/ammoniumhydroksidilla (4/1/0,25). Sopivat jakeet kerätään yhteen ja väkevöidään, jolloin saadaan otsikon yhdistettä, IR (nujoli) 3309, 2967, 2828, 1581, 1474, 1451, 1258 ja 803 cm<sup>-1</sup>; NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1,05, 2,9-3,1, 3,2, 3,2-3,4, 6,25 ja 6,94 δ; MS (elektronitörmäys) 2,49, 2,20, 207, 193, 177 ja 163.

Valmistus A-134-[6-(dietyyliamino)-3-(dimetyyliamino)-2-pyridiylilpiperat-  
siini

Natriumsyanoboorihydridi (0,5 g) lisätään seokseen, jossa on 3-amino-6-N,N-dietyyliamino-2[(4-t-butylikarbamaatti)piperatsin-1-yyli]piperidiiniä (1,1 g), formaliinia (37 %, 11 ml) ja asetonitriiliä (33 ml). Seosta sekoitetaan 24 tuntia 20-25°C:ssa, emäksinen puhdistus (kloroformi, natriumkarbonaatti, natriumsulfaatti) ja paisuntakromatografia piidioksidigeelillä eluoiden heksaani/etyyliasetaatilla (41) tuottaa otsikon yhdisteen suojatun muodon. Suojattua amiinia (967 ml), etyyliasetaatia (20 ml) ja kloorivetyhappoa (3,0-N, 50 ml) sekoitetaan 3 tuntia 20-25°C:ssa. Emäksinen puhdistus (kloroformi, 10-%:inen natriumhydroksidi, natriumkarbonaatti) tuottaa otsikon yhdistettä, IR (nujoli) 3289, 2935, 2820, 1589, 1566, 1479, 1445, 1429, 1373, 1263, 1236 ja 940  $\text{cm}^{-1}$ ; NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 2,9-3,1, 3,3-3,5, 3,51, 6,06 ja 7,10  $\delta$ .

Valmistus A-144-[4,6-bis-(2-propenyliamino)-1,3,5-triatsin-2-yyli]piperatsiini

Liuosta, jossa on 2-kloori-4,6-bis-(2-propenyliamino)-1,3,5-triatsiinia (10,44 g) ja 15,95 g piperatsiinia 150 ml:ssa DMF, refluksoidaan n. 18 tuntia. Reaktioseos jäädytetään ja sitä säilytetään 5°C:ssa ja kiteet saostetaan. Liukoinen jae väkevöidään ja jäännös uutetaan etyyliasetaatilla. Uutteet pestään kaliumkarbonaatin vesiliuoksella, 50-%:isella suolaliuoksella ja suolaliuoksella ja kuivataan magnesiumsulfaatilla ja väkevöidään, jolloin saadaan kumi-hartsia. Kromatografointi piidioksidigeelillä (400 g) ja eluointi (200 ml:n jakeet) 20 % asetonia sisältävällä metyleenikloridilla tuottaa formamidin. Formamidi (9,2 g) liuotettuna 200 ml:aan metanolia kuumennetaan refluksoivaksi, jäädytetään sitten typellä ja siihen sekoitetaan 4 ml 45-%:ista kaliumhydroksidiliuosta. Seosta refluksoidaan n. 20 tunnin ajan ja jäädytetään ja väkevöidään sen jälkeen. Jäännös jaetaan etyyliasetaatilla ja veden kesken. Orgaaniset utteet pestään vedellä ja suolaliuoksella, kuivataan magnesiumsul-

faatilla ja väkevöidään, jolloin saadaan kumihartsii. Kiteyt-  
täminen 50 ml:sta hiilitetrakloridia tuottaa otsikon yhdis-  
tettä sp. 93-94,5°C.

Valmistus A-15

4-[2,6-bis(dietyyliamino)-4-pyrimidinyyli]piperatsiini

Ks. esimerkki 0.

Valmistus A-16

4-[6-amino-4-(dietyyliamino)-2-pyrimidinyyli]piperatsiini

Kuivaa piperatsiinia (3,59 g) ja 2-amino-4-dietyyliamino-6-  
klooripyrimidiiniä (1,55 g) kuumennetaan 100°C:ssa etyleeni-  
glykolissa (20 ml) 4 tunnin ajan. Seos jaetaan metyleeniklo-  
ridin ja natriumbikarbonaatin vesiliuoksen kesken. Faasit  
erotetaan, orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla ja  
väkevöidään. Jäännös kromatografoidaan piidioksidigeelillä  
eluoiden alkaen etyyliasetaatista ja jatkaen seoksilla, joissa  
on 1 % metanolia etyyliasetaatissa ja 20 % metanolia ja 1 %  
ammoniakkia etyyliasetaatissa. Sopivat jakeet kerätään yhteen  
ja väkevöidään, jolloin saadaan otsikon yhdistettä, TLC (etyy-  
liasetaatti/0,5 % ammoniumhydroksidia)  $R_f = 0,7$ .

Valmistus A-17

4-[2,6-bis(dimetyyliamino)-4-pyrimidinyyli]piperatsiini

Seosta, jossa on dimetyyliamiinia (16,6 g, 25 % vedessä),  
trietyyliamiinia (20 g) ja 1,3,5-triklooripyridiiniä (8,3 g)  
etanolissa (100 ml), sekoitetaan 20-25°C:ssa 2 tunnin ajan.  
Seosta varastoidaan 0°C:ssa yli yön. Lisäerä dimetyyliami-  
niliuosta (2 g) lisätään ja reaktiota sekoitetaan 20-25°C:ssa  
2 tuntia. Seos jaetaan metyleenikloridin ja natriumbikarbonaa-  
tin vesiliuoksen kesken. Orgaaninen faasi kuivataan natrium-  
sulfaatilla ja väkevöidään. Jäännös kromatografoidaan piidi-  
oksidigeelillä eluoiden 10 % etyyliasetaattia sisältävällä  
heksaanilla, jolloin saadaan puhdasta 2,4-bis(dimetyyliamino)-  
6-klooripyrimidiiniä. Tätä bis-adduktia lämmitetään piperat-  
siinin (2,6 g) kanssa etanolissa (100 ml) tunnin ajan. Seos  
jaetaan metyleenikloridin ja natriumbikarbonaatin vesiliuoksen  
kesken. Faasit erotetaan, orgaaninen faasi kuivataan natrium-

sulfaatilla ja väkevöidään. Jäännös kiteytetään eetteristä ja heksaanista, jolloin saadaan otsikon yhdistettä, NMR (CDCl<sub>3</sub>) 2,05, 3,0, 3,75 ja 5,7 δ.

Valmistus A-18

4-[2-(dietyyliamino)-6-(1-pyrrolidinyyli)-4-pyrimidinyyli]-piperatsiini

Liuosta, jossa on 2-dietyyliamino-4-piperatsino-6-klooripyrimidiiniä (4,10 g) pyrrolidiinissa (4,10 g), pidetään 100°C:ssa 12 tuntia. Seos väkevöidään ja jäännös jaetaan natriumbikarbonaatin vesiliuoksen ja metyleenikloridin kesken. Faasit erotetaan ja orgaaninen faasi kuivataan ja väkevöidään, jolloin saadaan otsikon yhdistettä, NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1,15, 1,90, 2,90, 3,45, 3,70 ja 4,75 δ.

Valmistus A-19

4-[2,6-bis-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-4-pyrimidinyyli]-piperatsiini

Triklooripyrimidiiniä lisätään annoksittain jäällä jäädytettyyn N-metyylipiperatsiinin (40 g) liuokseen etanolissa (200 ml). Seosta pidetään 60°C:ssa 2 tuntia. Seos väkevöidään ja kromatografoidaan piidioksidigeelillä käyttäen 2-5 % metanolia ja metyleenikloridia, jolloin saadaan 2,4-bis-(4-metyylipiperatsino)-6-klooripyrimidiiniä. Tätä materiaalia pidetään 130°C:ssa vedessä (30 ml) piperatsiinin (32 g) kanssa Parr-pommissa 20 tuntia. Tuote jaetaan metyleenikloridin ja natriumkarbonaatin vesiliuoksen kesken. Faasit erotetaan ja orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla ja väkevöidään, jolloin saadaan otsikon yhdistettä, TLC (metyleenikloridi/metanoli/ammoniumhydroksidi 91,5/8/0,5) R<sub>f</sub> = 0,3.

Valmistus A-20

4-[2-(dietyyliamino)-6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-4-pyrimidinyyli]-piperatsiini

2-dietyyliamino-4,6-diklooripyrimidiinin (10 g) annetaan reagoida piperatsiinin (14,45 g) kanssa etanolissa (200 ml) refluksoimalla 2 tuntia. Seos väkevöidään ja tuote eristetään piidioksidigeelikromatografisesti, jolloin saadaan 2-

dietyyliamino-4-piperatsino-6-klooripyrimidiiniä. 2-dietyyliamino-4-piperatsino-6-klooripyrimidiiniä (8 g) ja N-metyyli-piperatsiinia (8 g) lämmitetään sekoittamalla 70°C:ssa 16 tuntia. Sen jälkeen lisätään vettä (2,5 ml) ja seosta lämmitetään 100°C:ssa 50 tuntia. Seos kromatografoidaan piidioksidigeelillä, sopivat jakeet kerätään yhteen ja väkevöidään, jolloin saadaan otsikon yhdistettä, NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1,15, 2,80, 2,85, 2,90, 3,30, 3,70 ja 4,95 δ.

#### Valmistus A-21

##### 4-[2-(dietyyliamino)-6-(1-piperidyyli)-4-pyrimidinyyli]piperatsiini

Liuosta, jossa on 2-dietyyliamino-4,6-diklooripyrimidiiniä (4 g) piperidiinissä (6 g), pidetään 80°C:ssa 20 minuuttia. Seosta sekoitetaan 20-25°C:ssa 15 tuntia ja se jaetaan sitten metyleenikloridin ja natriumkarbonaatin vesiliuoksen kesken. Faasit erotetaan, orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla ja väkevöidään. Jäännöstä ja piperatsiinia (8 g) refluksoidaan pyridiinissä (100 ml) 6 tuntia. Reaktio jaetaan metyleenikloridin ja kaliumkarbonaatin vesiliuoksen kesken. Orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla, väkevöidään jäännökseksi, joka kromatografoidaan piidioksidigeelillä eluoiden aloittaen metyleenikloridilla ja jatkaen seoksella, jossa on 6 % metanolia ja 1 % ammoniumhydroksidia metyleenikloridissa. Sopivat jakeet kerätään yhteen ja väkevöidään, jolloin saadaan otsikon yhdistettä, NMR (CDCl<sub>3</sub>), 1,15, 1,53, 2,90, 3,45 ja 4,95 δ.

#### Valmistus A-22

##### 4[2,6-bis-(1-pyrrolidinyyli)-4-pyrimidinyyli]piperatsiini

Liuos, jossa on pyrrolidiinia (80 g) THF:ssä (500 ml), jäähdytetään jäävesihauteella ja sekoitetaan mekaanisesti typen alaisena. Käsipumpulla lisätään 2,4,6-triklooripyrimidiiniä (50 g) 35 minuutin aikana. Reaktiota sekoitetaan jäähauteella 1 tunti ja lämmitetään sitten 20-25°C:een 4 tunnin aikana. Pyrimidiiniä (100 ml) lisätään reaktioon ja seosta sekoitetaan 20-25°C:ssa yli yön. Reaktio väkevöidään. Jäännös jaetaan metyleenikloridin ja natriumbikarbonaatin vesiliuok-

sen kesken. Orgaaninen faasi väkevöidään ja jäännös kromatografoidaan piidioksidigeelillä (10 % etyyliasettaattia heksaanissa), jolloin saadaan 51 g kiteistä 2,4-bis-(pyrrolidino)-6-klooripyrimidiiniä. Välittömästi reagenssien alkulisyksen jälkeen piidioksidigeelilevyllä näkyy kaksi täplää 25-%:isella etyyliasetaatilla. Nämä ovat 2- ja 4-adduktit. Bis-tuote muodostuu ajan mukana. Se liikkuu näiden kahden ensimmäisen täplän välissä. 51 g:n tuotemäärän annetaan reagoida piperatsiinin (40 g) kanssa 100 ml:ssa kuivaa pyridiiniä 100°C:ssa 50 tuntia. Reaktioseos väkevöidään. Jäännös jaetaan metyleenikloridin ja natriumbikarbonaattiliuoksen kesken. Orgaaninen faasi kuivataan ja väkevöidään. Jäännös kromatografoidaan piidioksidigeelillä eluoiden aluksi metyleenikloridilla ja siirtyen seokseen, jossa on 10 % metanolia ja 1 % ammoniakkaa metyleenikloridissa, jolloin saadaan otsikon yhdistettä, NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1,90, 2,9, 3,35 ja 4,80 δ.

#### Valmistus A-23

##### 4-[2,6-bis(morfolino)-4-pyrimidinyyl]-piperatsiini

Liuosta, jossa on 160 g morfoliinia 1000 ml:ssa metyleenikloridia, käsitellään tipoitain 100 g:lla 2,4,6-triklooripyrimidiiniä. Reaktioseos upotetaan jäävesihauteeseen. Yhden tunnin kuluttua lisätään 300 ml pyridiiniä. Reaktioseosta sekoitetaan kahden päivän ajan ja väkevöidään. Jäännös jaetaan metyleenikloridin ja natriumbikarbonaatin vesiliuoksen kesken. Jäännös kromatografoidaan piidioksidigeelillä (10 % etyyliasettaattia sisältävä heksaani → 25 % → metyleenikloridi), jolloin saadaan 2,4-(bis-morfolino)-6-klooripyrimidiiniä. Liuosta, jossa on 2,4-(bis-morfolino)-6-klooripyrimidiiniä ja 34 g piperatsiinia 60 g:ssa pyridiiniä, pidetään 100°C:ssa 24 tuntia. Seos jaetaan metyleenikloridin ja kaliumkarbonaatin vesiliuoksen kesken. Orgaaninen faasi suodataan natriumsulfaatin läpi ja väkevöidään. Jäännös kromatografoidaan (metyleenikloridi → 4 % metanoli/1 % ammoniumhydroksidi/metyleenikloridi), jolloin saadaan otsikon yhdistettä, NMR (CDCl<sub>3</sub>) 2,90, 3,50, 3,75, 3,80 ja 5,10 δ.

Valmistus A-244-[2,6-bis(allyyliamino)-4-pyrimidinyyli]piperatsiini

Noudatetaan valmistukselle A-22 esitettyä yleistä menettelyä ja tekemällä epäkriittinen muutos korvaamalla pyrrolidiini allyyliamiinilla saadaan otsikon yhdiste.

Valmistus A-254-(2-pyrimidinyyli)piperatsiini

(20980-22-7). Ks. US-patentti 4 409 223.

Valmistus A-264-[4,6-bis(dietyyliamino)-2-pyrimidinyyli]piperatsiini

Dietyyliamiinin (80 g) annetaan reagoida triklooripyrimidiinin (50 g) kanssa THF:ssä. Kromatografoinnin jälkeen reaktio tuottaa mono- ja diadduktin seoksen. Tämä materiaali liuotetaan pyridiiniin (58 g) ja sen annetaan reagoida dietyyliamiinin kanssa (35 g) 50°C:ssa kolme tuntia. Reaktioseos väkevöidään jäännökseksi. Jäännös jaetaan metyleenikloridin ja natriumbikarbonaatin vesiliuoksen kesken. Orgaaninen faasi erotetaan ja väkevöidään. Jäännös kromatografoidaan piidioksidigeelillä eluoiden etyyliasetatti/heksaanilla (10/90). Sopivat jakeet kerätään yhteen ja väkevöidään, jolloin saadaan 2,4-bis(dietyyliamino)-6-kloori-pyrimidiiniä. Tämä materiaali liuotetaan pyridiiniin (100 g) ja sen annetaan reagoida piperatsiinin (40 g) kanssa 100°C:ssa 50 tunnin ajan. Noudattaen edellä esitettyä puhdistusmenettelyä saadaan otsikon yhdistettä, NMR (CDCl<sub>3</sub>, 1,15, 2,90, 3,45 ja 4,9 δ.

Valmistus A-274-(3,6-dimetyylipyratsinyyli)piperatsiini

(59215-428). Ks. CA-patentti 979 894.

Valmistus A-284[(5-metyyli)-4-fenyli-4H-1,2,4-triatsol-3-yyli]piperatsiini

Seosta, jossa on 3-bromi-5-metyyli-4-fenyli-4H-1,2,4-triatsolia (4,16 g), 15,07 g piperatsiinia ja 20 ml pyridiiniä, sekoitetaan 100°C:ssa typen alaisena 22 h. Reaktiota seurataan TLC:n avulla (8 % metanolia metyleenikloridissa) ja tä-



män ajanjakson kuluttua ei tapahdu mitään muutosta. Seos asetetaan tämän jälkeen Parr-pommiin ja sitä pidetään öljyhautteella 180°C:ssa 24 tuntia. Pommin paine kasvaa 276 kPa:lla. Seos puhdistetaan jakamalla se kloroformin ja veden kesken. Orgaaninen faasi pestään kyllästetyllä natriumbikarbonaatin vesiliuoksella (2 x) ja suolaliuoksella (2 x), kuivataan natriumsulfaatilla ja väkevöidään kiinteäksi aineeksi; tuote kiteytetään uudelleen etyyliasetaatista, MS (M + H)<sup>+</sup> 243,1484.

#### Valmistus A-29

##### 4-(bentso-(b)tien-2-yyli)piperatsiini

2-klooribentsotiatsolia (5 g) lämmitetään etanolissa (75 ml) piperatsiinin (3,05 g) kanssa 20 tuntia. Seos jaetaan metyleenikloridi/eetterin ja natriumbikarbonaatin vesiliuoksen kesken. Orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan natriumsulfaatilla ja väkevöidään, jolloin saadaan otsikon yhdistettä.

#### Valmistus A-30

##### 4-(2-metoksifenyyli)piperatsiini

(35386-24-4), ks. Aldrich-nimike M 2 260-1 .

#### Valmistus A-31

##### 4-(4-metoksifenyyli)piperatsiini

(70849-64-8), ks. Aldrich-nimike M 2,300-4.

#### Valmistus A-32

##### 4-[(3,4-dimetoksifenyyli)metyyli]piperatsiini

Ks. FR-patentti 7031 M.

#### Valmistus A-33

##### 4-(4-fluorifenyyli)piperatsiini

(2252-633), ks. Aldrich-nimike 19,133-7.

#### Valmistus A-34

##### 4-[2-amino-5-(1-pyrrolidinyyli)fenyyli]piperatsiini

Pyrrolidiinia (2,0 ml) lisätään seokseen, jossa on 2,4-dikloorinitrobentseeniä (4,50 g), asetonitriiliä (25 ml) ja

kaliumkarbonaattia (4,90 g). Kun seosta on sekoitettu 48 tuntia 20-25°C:ssa, emäksinen puhdistus tuottaa 1-nitro-2-piperatsinyyli-4-pyrrolidinyylibentseeniä.

Seos, jossa on 1-nitro-2-piperatsinyyli-4-pyrrolidinyylibentseeniä (4,57 g), etanolia (110 ml), kloorivetyhappoa (1,2-N, 6 ml) ja palladiumhiilikatalyyttiä (10 %, 1 g) saatetaan alttiiksi 352 kPa:n vetyaineelle 20-25°C:ssa Parr-kolvissa. 16 tunnin kuluttua (kokonaissitoutuminen 338 kPa) seos suodatetaan. Emäksinen puhdistus (kloroformi, kaliumkarbonaatti) ja pylväskromatografia piidioksidigeelillä (50 g) eluoiden kloroformi/metanolilla (4/1) tuottaa otsikon yhdistettä öljynä, IR (nujoli) 3315, 2947, 2816, 1512, 1258, 1001 ja 753  $\text{cm}^{-1}$ ; NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,8-2,0, 2,9-3,2, 6,52 ja 6,6-6,8  $\delta$ ; MS (elektronitörmäys) 246, 204 ja 189.

#### Valmistus A-35

##### 4-[[4-(dimetyyliamino)fenyyli]metyyli]piperatsiini

Ks. US-patentti 4 421 753.

#### Valmistus A-36

##### 4-hydroksi-4-[4-(trifluorimetyyli)fenyyli]piperatsiini

(39757-71-6), ks. US-patentti 3 936 464.

#### Valmistus A-44

##### 4-[2-[4-[2,6-bis(1-pyrrolidinyyli)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]etyyli]piperatsiini

Useita eriä di-t-butyylidikarbonaattia (117,7 g) lisätään sekoitettuun seokseen, jossa on 2-hydroksietyyli-piperatsiinia (10,6 g) eetterissä (300 ml). Seosta sekoitetaan 20-25°C:ssa 1,5 tuntia ja pestään sitten natriumhydroksidilla (5 %, 200 ml), suolaliuksella (200 ml), kuivataan natriumsulfaatilla ja suodatetaan. Orgaaninen liuotin poistetaan alipaineessa, jolloin saadaan öljy. Öljy paisuntakromatografoidaan piidioksidigeelillä (100 g) eluoiden etyyliasetaatti/metanoli/ammoniumhydroksidilla (9,5/0,4/0,1). Sopivat jakeet kerätään yhteen ja väkevöidään, jolloin saadaan N-suojattua 2-hydroksietyyli-piperatsiinia.

N-suojattua 2-hydroksietyylipiperatsiinia (3,0 g), trietyyliamiinia (1,42 g) ja metyleenikloridia (30 ml) jäähdytetään 0°C:een jäähauteella typenalaisena. Seos, jossa on metaanisulfonylikloridia (1,64 g) metyleenikloridissa (30 ml), lisätään tipoittain 10 minuutin aikana. Jäähdityshaude poistetaan ja seoksen annetaan lämmetä 20-25°C:een 30 min. Seos pestään sitten vedellä (60 ml), kuivataan natriumsulfaatilla ja liuotin poistetaan, jolloin saadaan epäpuhdasta mesylaattia. 4-[2,6-bis-(1-pyrrolidinyyli)-4-pyrimidinyyli]-piperatsiinia (4,23 g), kaliumkarbonaattia (1,93 g) ja asetonitriiliä (150 ml) lisätään epäpuhtaaseen mesylaattiin. Seosta ref-luksoidaan 18 tuntia. Asetonitriili poistetaan alipaineessa ja jäännös jaetaan kloroformin (200 ml) ja veden (200 ml) kesken. Faasit erotetaan, orgaaninen faasi pestään suolaliuoksella, kuivataan natriumsulfaatilla ja liuotin poistetaan alipaineessa, jolloin saadaan öljy. Öljy paisuntakromatografoidaan piidioksidigeelillä (200 g) eluoiden etyyliasetatti/metanoli/ammoniumhydroksidilla (9,5/0,4/0,1). Sopivat jaheet kerätään yhteen ja väkevöidään, jolloin saadaan otsikon yhdisteen N-suojattu muoto kiinteänä aineena, sp. 148-149°C.

Tätä kiinteää ainetta (0,75 g) metyleenikloridissa (10 ml) sekoitetaan ja jäähdytetään 0°C:een jää/vesihauteella. Trifluorietikkahappoa (10 ml) lisätään tipoittain 5 minuutin aikana.

Jäähdityshaude poistetaan ja seosta sekoitetaan 20-25°C:ssa 1 tunti. Orgaaninen liuotin poistetaan alipaineessa ja jäännös jaetaan metyleenikloridin (50 ml) ja natriumhydroksidin (10 %, 50 ml) kesken. Orgaaninen faasi erotetaan ja kuivataan natriumsulfaatilla. Liuotin poistetaan, jolloin saadaan otsikon yhdistettä.

#### Valmistus A-45

#### 4-[4,6-bis-(1-pyrrolidinyyli)-1,3,5-triatsin-2-yyli]-1-piperatsiini

Pyrrolidiinia (28,5 g) jäähdytetään jäähauteella. 1,3,5-triklooritriatsiinia (18,4 g) lisätään voimakkaasti sekoittaen.

1-1,5 tunnin kuluttua seoksen annetaan lämmitä 20-25°C:een. Kiinteä aine suodatetaan ja huuhdellaan useita kertoja vedellä ja kuivataan alipaineessa, jolloin saadaan monokloori-bis-(1-pyrrolidinyyli)triatsiinia.

Tätä materiaalia (23,18 g) piperatsiinissa (31,55 g) ja DMF:ssa (295 ml) refluksoidaan typen alaisena. Kun reaktio on mennyt loppuun (TLC), liuotin poistetaan alipaineessa. Seos siirretään erotussuppiloon, joka sisältää etyyliasettaattia (100 ml) ja kaliumkarbonaattia (100 ml). Kerrokset erotetaan, orgaaninen kerros pestään suolaliuoksella (100 ml) ja se pestään takaisin etyyliasettaatilla (2 x 100 ml). Orgaaniset kerrokset yhdistetään, kuivataan magnesiumsulfaatilla huoneenlämpötilassa, suodatetaan ja väkevöidään alipaineessa. Tämä materiaali kromatografoidaan piidioksidigeelikolonnilla (500 g) eluoiden asetoni/metyleenikloridilla (5/95). Sopivat ja-keet (500 ml) kerätään yhteen ja väkevöidään, jolloin saadaan kiinteä aine.

Kiinteää ainetta (10,13 g) refluksoidaan metanolissa (200 ml) ja jäädytetään typen alaisena. Kaliumhydroksidia (45-%:inen vesiliuos, 4 ml) lisätään, seoksesta kaasu poistetaan typpellä ja se kuumennetaan refluksivaksi, 8 tunnin kuluttua seos jäädytetään huoneenlämpötilaan ja väkevöidään alipaineessa. Kiinteä aine siirretään erotussuppiloon, joka sisältää etyyliasettaattia (200 ml) ja vettä (100 ml). Faasit erotetaan, orgaaninen kerros pestään vedellä (2 x 100 ml) ja 50-%:isella suolaliuoksella (100 ml) ja sen jälkeen suolaliuoksella (2 x 100 ml). Vesipesuliuokset pestään takaisin 200 ml:lla etyyliasettaattia, orgaaniset faasit yhdistetään, kuivataan magnesiumsulfaatilla, suodatetaan, väkevöidään alipaineessa, jolloin saadaan otsikon yhdistettä, sp. 162,5-166°C.

#### Valmistus A-46

#### 4-[3,6-bis(dietyyliamino)-2-pyridyylil]piperatsiini

Dietyyliamiinia (3,29 ml) lisätään tipoittain tunnin aikana seokseen, jossa on 2,6-dikloori-3-nitropyridiiniä (6,13 g), asetonitriiliä (100 ml) ja kaliumkarbonaattia (5,2 g) esi-

jäähdytettynä 0°C:een. Seoksen annetaan hitaasti lämmitä 20-25°C:een ja sitä sekoitetaan 16 tuntia. Seos suodatetaan, ja suodos yhdistetään piperatsiiniin (12,2 g) ja kaliumkarbonaattiin (6 g). Saatua seosta refluksoidaan 24 tuntia ja sen annetaan sitten jäähtyä 20-25°C:een. Vesiliuospuhdistus (metyleenikloridi, orgaanisten kerrosten vesipesu, kaliumkarbonaatti) ja puhdistus paisuntakromatografisesti (piidioksidigeeli) eluoiden kloroformi/metanolilla (29:1-25:1) tuottaa 6-N,N-dietyyliamino-3-nitro-2-(1-piperatsinyyli)pyridiiniä.

Tämä materiaali (21,8 g), etanoli (275 ml), kloorivetyhappo (1,2-N, 27 ml) ja 10-%:inen palladiumhiilikatalyytti (5,25 g) saatetaan alttiiksi 345 kPa:n paineessa olevalle vedylle Parr-kolvissa. 16 tunnin kuluttua jäännös suodatetaan seliitin läpi, väkevöidään ja jaetaan kloroformin ja natriumhydroksidin (5 %) kesken. Orgaaniset kerrokset erotetaan, kuivataan käyttäen kaliumkarbonaattia ja väkevöidään. Konsentraatti johdetaan piidioksidigeelitulpan läpi eluoiden kloroformi/metanoli/ammoniumhydroksidilla (4/1/0,25), jolloin saadaan 3-amino-6-N,N-dietyyliamino-2-(1-piperatsinyyli)pyridiiniä.

Liuos, jossa on di-t-butyylidikarbonaattia (11,8 g) ja metyleenikloridia (25 ml), lisätään tiipoittain 30 minuutin aikana seokseen, jossa on 3-amino-6-N,N-dietyyliamino-2-(1-piperatsinyyli)-pyridiiniä (13,5 g), trietyyliamiinia (8,33 ml) ja metyleenikloridia (400 ml) esijäähdytettynä 0°C:een. Saatun seoksen annetaan hitaasti lämmitä 20-25°C:een. Käyttäen emäksistä puhdistusta (metyleenikloridi, natriumbikarbonaatti, kaliumkarbonaatti) saadaan 16 tunnin kuluttua t-butyylidikarbonaattia kiinteänä aineena.

Suojattuun piperatsinyylipyridiiniin (4 g) aldehydissä (12,8 ml) sekoitetaan asetonitriiliä (80 ml). Natriumsyanoboorihydriidiä (1,73 g) lisätään pyridiiniseokseen. Saatua liuosta sekoitetaan 48 tuntia 20-25°C:ssa. 24 tunnin kuluttua lisätään enemmän natriumsyanoboorihydriidiä (500 ml) ja happoaldehydiä (5 ml). Emäksinen puhdistus (kloroformi/kaliumkarbonaatti, kaliumkarbonaatti) ja puhdistus paisuntakromatogra-

fisesti käyttäen piidioksidigeeliä ja eluoiden heksaani/etyyliasetaatilla (5/1) tuottaa Öljyä. Tätä öljyä (2,36 g), etyyliasetaatia (50 ml) ja kloorivetyhappoa (3,0-N, 37,5 ml) sekoitetaan 16 tuntia 20-25°C:ssa. Emäksinen puhdistus (kloroformi, 10-%:inen natriumhydroksidi, kaliumkarbonaatti) tuottaa otsikon yhdistettä, MS (elektronitörmäys) 305.

#### Valmistus A-47

##### 4-[3-(etyyliamino)-2-pyridyyli]piperatsiini

2-(1-piperatsinyyli)3-nitropyridiiniä (24,50 g), etanolia (445 ml) ja kloorivetyhappoa (1,2-N, 44 ml) yhdistetään ja hydrataan yli yön 276 kPa:n paineessa täyttäen tarvittaessa uudelleen. Seos suodatetaan seliitin läpi, pestään etanolilla, kloroformilla, etanolilla ja vedellä. Orgaaniset liuotimet poistetaan lämmön ja alipaineen avulla. Jäljelle jäävä materiaali jaetaan metyleenikloridin (3 x 250 ml) ja natriumbikarbonaatin kesken. Orgaaniset kerrokset yhdistetään, kuivataan kaliumkarbonaatilla, suodatetaan ja väkevöidään alipaineessa, jolloin saadaan öljy, joka jähmettyy hitaasti seistessään tuottaen 3-amino-2-(1-piperatsinyyli)pyridiiniä.

3-amino-3-(1-piperatsinyyli)pyridiini (19,58 g), metyleenikloridia (600 ml) ja trietyyliamiinia (17,2 ml) yhdistetään ja jäädytetään 6°C:een. Di-t-butyylidikarbonaattia (24,34 g) metyleenikloridissa (50 ml) lisätään pyridiiniseokseen 30 minuutin aikana ja sen annetaan seistä 0°C:ssa 1 tunti ja annetaan sitten lämmitä 20-25°C:een. 30 minuutin kuluttua TLC osoittaa, ettei lähtöainetta ole jäänyt jäljelle. Reaktioseos jaetaan natriumbikarbonaatin (500 ml) ja metyleenikloridin (3 x 250 ml) kesken. Orgaaniset faasit yhdistetään, kuivataan kaliumkarbonaatilla, suodatetaan ja väkevöidään alipaineessa ja lämmöllä, jolloin saadaan kiinteää ainetta, joka kiteytetään uudelleen etyyliasetaatista, jolloin saadaan 3-amino-2-[(4-t-butyylidikarbonaatti)-1-piperatsinyyli]piperidiiniä.

3-amino-2-[(4-butyylidikarbonaatti)-1-piperatsinyyli]piperidiiniä (2,361 g), metanolia (23,6 ml) ja asetaldehydiä (2,1

ml) yhdistetään 20-25°C:ssa liuoksen muodostamiseksi. Natriumsyanoboorihydridiä (586 mg) lisätään ja seosta sekoitetaan yli yön. Orgaaninen liuotin poistetaan alipaineen ja lämmön avulla ja jäljelle jäävä seos jaetaan natriumbikarbonaatin (50 ml) ja kloroformin (3 x 50 ml) kesken. Kloroformiuutteet yhdistetään ja kuivataan kaliumkarbonaatilla ja suodatetaan. Suodos väkevöidään lämmön ja alipaineen avulla. Konsentraatti pylvaskromatografoidaan piidioksidigeelillä 60 (40 63  $\mu$ ) eluoiden heksaani/etyyliasetaatilla (2/1), joka sisältää trietyyliamiinia (1 %). Sopivat jakeet kerätään yhteen ja väkevöidään, jolloin saadaan 3-etyyliamino-2-[(4-t-butyylidikarbonaatti)-1-piperatsinyyli]piperidiiniä.

3-etyyliamino-2-[(4-t-butyylidikarbonaatti)-1-piperatsinyyli]piperidiiniä (2,47 g), etyyliasetattia (67 ml) ja kloorivetyhappoa (3-N, 49 ml) yhdistetään ja sekoitetaan 2 tuntia 20-25°C:ssa. TLC osoittaa, ettei lähtöainetta ole jäljellä. Kaliumhydroksidia (14 g) ja vettä (80 ml) lisätään. Orgaaninen kerros poistetaan ja uutetaan kloroformilla (3 x 60 ml). Orgaaniset kerrokset yhdistetään, kuivataan kaliumkarbonaatilla, suodatetaan ja suodos väkevöidään, jolloin saadaan otsikon yhdistettä, NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1,25, 1,50, 3,1, 3,5, 6,90 ja 7,75  $\delta$ .

#### Valmistus A-48

##### 4-[3-(dietyyliamino)-2-pyridyyli]piperatsiini

Noudattaen valmistukselle A-42 esitettyä yleistä menettelyä ja suorittamatta kriitillisiä muutoksia, mutta antamalla suojatun etyyliamiiniyhdisteen reagoida lisäasetaldehydin kanssa ja jälleen pelkistämällä saadaan otsikon yhdistettä, NMR (CDCl<sub>3</sub>) 0,95, 3,25, 6,80, 7,20 ja 7,90  $\delta$ .

#### Valmistus A-49

##### 4-[4,6-bis(2-pyridyyli)-1,3,5-triatsin-2-yyli]piperatsiini

Seosta, jossa on 4-formyyli-piperatsiinikarboksimidiamidin hydrojodidia (valmistettu US-patentin 4 351 832 mukaisesti) etanolissa (4 ml) ja natriumetoksidin etanoliliuoksessa (1,4-N, 6,8 ml), sekoitetaan 15 minuuttia, minkä jälkeen

lisätään 2-syanopyridiiniä (2,08 g). Seos väkevöidään ilma-kehän paineessa ja sitä pidetään n. 200°C:ssa 5 tuntia, minkä jälkeen se jäähdytetään ja kromatografoidaan piidioksidgeelillä eluoiden metanoli/metyleenikloridilla (30/70). Sopivat jakeet kerätään yhteen ja väkevöidään, jolloin saadaan 1-formyyli-4-[4,6-bis-(2-pyridyyli)-1,3,5-triatsin-2-yyli]piperatsiinia. Formamidin hydrolyysi tavalliseen tapaan (valmistus A-14) tuottaa otsikon yhdistettä.

#### Valmistus A-50

##### 4-[5,6-bis-(2-pyridyyli)-1,2,4-triatsin-3-yyli]piperatsiini

Seosta, jossa on 4-formyyli-piperatsiinikarboksimidiamidin hydrojodidia (valmistettu US-patentin 4 351 832 mukaisesti) etanolissa (4 ml) ja natriumetoksidin etanoliliuoksessa (1,4-N, 6,8 ml), sekoitetaan 15 minuuttia ja sen jälkeen lisätään vedetöntä hydratsiinia (0,32 g) etanolissa (3 ml). Seosta sekoitetaan vielä 15 minuuttia, minkä jälkeen lisätään 2,2'-pyridiiliä (2,12 g). Seosta sekoitetaan 12 tuntia 25°C:ssa ja väkevöidään. Jäännös kromatografoidaan piidioksidigeelillä eluoiden metyleenikloridi/metanoliseoksella. Sopivat jakeet kerätään yhteen ja väkevöidään, jolloin saadaan 1-formyyli-4-[5,6-bis(2-pyridyyli)-1,2,4-triatsin-3-yyli]piperatsiinia. Formamidin hydrolyysi tavalliseen tapaan (valmistus A-14) tuottaa otsikon yhdistettä.

#### Valmistus S-1

##### 21-bromi-17 $\alpha$ -hydroksipregna-4,9-dieeni-3,20-dioni

Ks. US-patentti 4 041 055 (esim. 59).

#### Valmistus S-2

##### 21-bromi-17 $\alpha$ -hydroksipregn-4-eeeni-3,11,20-trioni

(26987-70-2), ks. J. Chem. Soc. B., 4, 748 (1970).

#### Valmistus S-3

##### 11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-trihydroksipregn-4-eeeni-3,20 dionin 21-tosylaatti

Tosyylikloridia (juuri uudelleenkitettyä, 3,48 g) pyridiinissä (10 ml) lisätään tiipoittain 15 minuutin aikana liuokseen, jossa on 11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-trihydroksipregn-4eeeni-3,20-dio-



nia (GB-patentti 1 100 505, 6 g) pyridiinissä (90 ml) esijäähdytettynä 0°C:een. Saatua seosta sekoitetaan 1,5 tuntia 0°C:ssa ja 1 tunti 20-25°C:ssa. Seos sammutetaan natriumbikarbonaatin vesiliuoksella ja etyyliasetaatilla. Vesiliuospuhdistus (kloroformi, magnesiumsulfaatti) tuottaa epäpuhdasta tosylaattia. Tosylaatti voidaan puhdistaa paisuntakromatografialla piidioksidigeelillä eluoiden kloroformi/metanolilla (15/1).

Valmistus S-4

11 $\alpha$ -21-dihydroksipregn-4-eeni-3,20-dioni

(600-67-9), ks. US-patentti 4 013 688.

Valmistus S-5

21-bromi-17 $\alpha$ -hydroksipregn-4-eeni-3,20-dioni

(20380-17-0), ks. US-patentti 4 500 461.

Valmistus S-6

21-bromipregn-4-eeni-3,11,20-trioni

(51297-00-8), ks. US-patentti 3 983 111.

Valmistus S-7

21-hydroksipregna-4,9(11),16-trieeni-3,20-dioni

(24510-86-9), ks. Tetrahedron Lett. 25, 2581 (1984).

Valmistus S-8

21-jodipregna-4,9(11)dieeni-3,20-dioni

(95288-91-8).

Valmistus S-9

21-bromipregn-4-eeni-3,20-dioni

(26987-66-6), ks. J. Org. Chem. 50, 81 (1985).

Valmistus S-10

17 $\beta$ -karboksi-17 $\alpha$ -hydroksiandrost-4-eeni 3-oni

17 $\alpha$ ,21-dihydroksipregna-4-eeni-3,20-dionia (7,41 g) metanolissa (150 ml) 0°C:ssa lisätään 5 minuutin aikana liuokseen, jossa on natriummetaperjodaattia (6,02 g) vedessä (50 ml).

Liuoksen pH säädetään arvoon n. 6,3 käyttäen laimeaa rikkihappoa. Seosta sekoitetaan n. 45°C:ssa 3 tuntia. Seos laimennetaan sitten vedellä (110 ml), sekoitetaan jäähauteella 30 minuuttia ja suodatetaan. Kiintoaineet pestään jääkylmällä vedellä (200 ml) ja ilmakeivataan. Kiinteät aineet liuotetaan asetoniin (200 ml) ja lämmitetään höyryhauteella 15 minuuttia ja suodatetaan. Suodos väkevöidään ja liuotetaan veteen (100 ml), joka sisältää natriumhydroksidia (50 %, 1,4 ml, pH yli 11). Seos pestään tolueenilla (2 x 300 ml) ja tolueeni pestään takaisin vedellä (100 ml). Vesiuutteet yhdistetään ja suodatetaan. Suodos hapotetaan etikkahapolla (20 %, 10 ml) lietteen muodostamiseksi. Lietettä sekoitetaan 20-25°C:ssa yli yön ja suodatetaan, jolloin saadaan otsikon yhdistettä, NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1,85, 3,20 δ; MS 332 (M<sup>+</sup> kohdassa m/e); UV (etanoli) λ<sub>max</sub> 241 mμ (ε = 15 800).

Valmistus S-12

11β,17α-dihydroksi-21-jodi-6-metyylipregna-1,4-dieeni-3,20-dioni

(85847-53-6), ks. J. Pharm. Soc., 74, 365 (1985).

Valmistus S-13

21-bromi-11β,17α-dihydroksipregna-1,4-dieeni-3,20-dioni

(55706-94-0), ks. US-patentti 3 856 956.

Valmistus S-14

17α-hydroksi-21-jodi-16α-metyylipregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dioni

(23776-76-3), ks. US-patentti 3 455 968.

Valmistus S-15

17α-21-dihydroksi-6α-metyylipregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dioni

(93269-35-3), ks. DE-patentti 3 322 120.

Valmistus S-1617 $\alpha$ ,21-dihydroksipregna-1,4,9(11)-trieni- 3,20-dionin 21-tosylaatti

Seosta, jossa on prednisolonia (100 g), trietyyliamiinia (38,8 ml), etikkahappoanhydridiä (26,3 ml), metyleenikloridia (1200 ml) ja 4-(dimetyyliamino)pyridiiniä, sekoitetaan typen alaisena 20-25°C:ssa 3 päivää. Reaktioseos laimennetaan eetterillä ja suodatetaan Celite 521 -valmisteen läpi. Kiinteä aine liuotetaan THF:llä ja väkevöidään. Lisää 21-asetaattia saadaan emäliuoksesta.

21-asetaattia (63,25 g), pyridiiniä (70 ml) ja DMF:ää (200 ml) jäähdytetään jää/asetonihauteella alle 0°C:een. Erillisessä kolvissa rikkidioksidikaasua puhalletaan 7 minuutin ajan pyridiinin (77,99 g) jäähauteella. Rikkidioksidiliuos kaadetaan steroidiseokseen. Tätä seosta sekoitetaan 0-5°C:ssa ja N-bromisukkinimidiä (30,93 g) lisätään hitaasti pitäen lämpötila alle 5°C:n. Reaktioseos jätetään alle 0°C:n 2 tunniksi typen alaisena. Seos laimennetaan vedellä ja jaetaan metyleenikloridiin. Faasit erotetaan, orgaaninen faasi pestään laimealla kloorivetyhapon vesiliuoksella, vedellä, laimealla natriumbikarbonaatin vesiliuoksella ja jälleen vedellä. Orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaattilla ja väkevöidään. Epäpuhdasta materiaalia hierretään eetterissä ja suodatetaan, jolloin saadaan  $\Delta^{9(11)}$ -21-asetaattia. Natriummetoksidia (1,7 ml) (4,1-N metanolissa) lisätään  $\Delta^{9(11)}$ -21-asetaatin (17,03 g) sekoitettuun seokseen metanolissa (550 ml) typen alaisena 20-25°C:ssa. Noin 15 minuutin kuluttua muodostuu sakka. Reaktio jätetään 3 tunniksi ja laimennetaan sitten kylmällä vedellä ja suodatetaan, jolloin saadaan  $\Delta^{9(11)}$ -21-hydroksiyhdiste, joka voidaan haluttaessa puhdistaa HPLC-tekniikalla.

$\Delta^{9(11)}$ -21-hydroksisteroidia (0,58 g), p-tolueenisulfonyylikloridia (0,42 g) ja pyridiiniä (25 ml) sekoitetaan typen alaisena 20-25°C:ssa 24 tuntia. 24 tunnin kuluttua lisätään enemmän tosyylidikloridia (0,42 g). Seos jaetaan metyleenikloridin ja veden kesken, orgaaninen faasi erotetaan, pestään kyllästetyllä natriumbikarbonaatin vesiliuoksella, kahdesti suola-

liuoksella ja kuivataan natriumsulfaatilla. Seos väkevöidään ilman lämpöä, jolloin saadaan otsikon yhdiste.

Valmistus S-17

17 $\alpha$ -hydroksi-21-jodipregna-1,4-dieeni-3,11,20-trioni

(55786-16-8) ks. J. Med. Chem. 28, 171 (1985).

Valmistus S-18

21-bromipregna-1,4-dieeni-3,20-dioni

(97453-07-1), ks. Bull. Chem. Soc. Jpn. 58, 981 (1985).

Valmistus S-19

11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-trihydroksipregna-1,4-dieeni-3,20-dionin 21-tosylaatti

Liuos, jossa on tosyylidikloridia (1,16 g) ja pyridiiniä (3 ml), lisätään tipoitain 10 minuutin aikana liuokseen, jossa on 11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -21-trihydroksipregna-1,4-dieeni-3,20-dionia (600-90-8, DE-patentti 2 715 854, 2,8 g) ja pyridiiniä (30 ml) 0°C:ssa. Saatua seosta sekoitetaan 1,5 tuntia 0°C:ssa ja 1,5 tuntia 20-25°C:ssa. Seos sammutetaan etyyliasetaatilla (8 ml) ja natriumbikarbonaatin vesiliuoksella (20 ml). Vesiliuospuhdistus (kloroformi, magnesiumsulfaatti) tuottaa otsikon yhdistettä.

Valmistus S-21

17 $\alpha$ ,21-dihydroksipregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dioni

(10184-69-7), ks. DE-patentti 3 322 120.

Valmistus S-22

21-jodi-16 $\alpha$ -metyylipregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dioni

Liuos, jossa on 150 g (0,41 mol) 21-hydroksipregna-1,4,9(11), 16-tetraeni-3,20-dionin 21-asetaattia (US-patentti 2 864 834, 150 g) ja 90 ml 1,9-molaarista kuparipropionaattia THF:ssä, jäähdytetään jää-asetonihauteella. Metyylimagnesiumkloridia (1,96-molaarinen THF:ssä, 240 ml) lisätään tipoitain 30 minuutin aikana. Reaktio tarkistetaan TLC:lla (etyyliasetatti/heksaani suhteessa 1:1 piidioksidigeelillä). Enemmän Grignard-reagenssia voidaan lisätä, ellei reaktio ole

mennyt loppuun. Tunnin kuluttua reaktio sammutetaan 375 ml:lla 25-%:ista väkevää kloorivetyhappoa metanolissa. Reaktioseos jaetaan veden ja tolueenin kesken. Orgaaninen faasi pestään vedellä, suodatetaan natriumsulfaatin läpi ja väkevöidään. Jäännös kiteytetään eetteristä ja heksaanista. Kiteitä hierretään eetterissä, jolloin saadaan haluttu (16 $\alpha$ -metyyli)-Michael-additiotuote.

Tätä sekoitetaan 1500 ml:ssa metanolia ja käsitellään 5,0 ml:lla 25 %:ista natriummetoksidia metanolissa 30 minuutin ajan. Seos jaetaan metyleenikloridin ja natriumbikarbonaatin kesken. Orgaaninen faasi pestään natriumkarbonaatilla, suodatetaan natriumsulfaatin läpi ja väkevöidään. Jäännös kiteytetään eetteristä, jolloin saadaan 21-hydroksisteroidia. 72,45 g tätä materiaalia liuotetaan 145 g:aan pyridiiniä ja sitä käsitellään 86,94 g:lla tosyylidikloridia. Reaktiolämpötila on 0°C. 15 minuutin kuluttua reaktioseos lämmitetään 20-25°C:een. Tunnin kuluttua reaktioseos jäähdytetään jäähähteellä ja 30 g maitohappoa lisätään ylimäärin olevan tosyylidikloridin tuhoamiseksi. Seos jaetaan metyleenikloridin ja natriumbikarbonaatin vesiliuoksen kesken. Orgaaninen faasi pestään bikarbonaatilla, suodatetaan natriumsulfaatin läpi ja väkevöidään. Jäännös kromatografoidaan piidioksidigeelillä (etyyliasetatti/heksaani suhteessa 1:1), jolloin saadaan vaalea kiinteä aine, joka liuotetaan 500 ml:aan asetonia. Natriumjodidia (40 g) lisätään ja seosta sekoitetaan 4,25 tuntia. Seos jaetaan metyleenikloridin ja veden kesken. Orgaaninen faasi pestään vedellä, suodatetaan natriumsulfaatin läpi ja väkevöidään. Jäännös kromatografoidaan (etyyliasetatti/heksaani suhteessa 1:1), jolloin saadaan yhden täplän materiaali, joka kiteytetään eetteristä, jolloin saadaan ot-sikon yhdistettä, NMR (CDCl<sub>3</sub>) 0,67, 1,05, 1,4, 0,8-3, 2,75, 5,25, 5,55, 6,05, 6,20, 6,35 ja 7,2  $\delta$ .

Valmistus S-2311 $\alpha$ -hydroksi-21-jodi-16 $\alpha$ -metyylipregna-1,4-dieeni-3,20-dioni

Seosta, jossa on 11 $\alpha$ -hydroksi-16 $\alpha$ -metyyliprogesteronia (3,44 g) ja DDQ:ta (1,1 ekv.) 250 ml:ssa bentseeniä, refluksoidaan n. 20 tuntia. Orgaaninen kerros pestään sitten (2 x 100 ml 1-N natriumhydroksidia, 2 x 100 ml vettä ja 1 x 100 ml suolaliuosta), ja vesikerrokset pestään takaisin (2 x 100 ml eetteriä). Uutteet kuivataan ja väkevöidään, jolloin saadaan vaahto, joka kromatografoidaan piidioksidigeelillä (300 g), eluoiden 8 litralla 10 % asetonia sisältävää metyleeniklori ja 20 % asetonia sisältävää metyleenikloridia. Sopivat jakeet (200 ml) kerätään yhteen ja väkevöidään, jolloin saadaan  $\Delta^{14}$ -steroidi.

$\Delta^{14}$ -steroidia (1,7 g) metanolissa (5 ml) ja hiilitetrakloridissa (10 ml) sekoitetaan 0,17 ml:n kanssa 10-%:ista kalsiumkloridin metanoliliuosta ja sekoitetaan 0,25 tuntia. Kalsiumoksidia (1,73 g) lisätään, mitä seuraa suspension hidas lisäys (4 tuntia), jossa on 2,44 g jodia 3,9 ml:ssa 10-%:ista kalsiumkloridin metanoliliuosta. Seosta sekoitetaan vielä 0,5 tuntia ja suodatetaan sitten seliitin läpi (kostutettu metanolilla). Suodos väkevöidään, jolloin saadaan kumihartsit. Kromatografointi piidioksidigeelillä (600 g) ja eluointi 8 litralla 10-%:ista ja 4 litralla 20-%:ista asetonin metyleenikloridiliuosta tuottaa otsikon yhdistettä vaahtona, joka kiteytetään asetoni-heksaanista, sp. 153°C.

Valmistus S-2421-jodi-16 $\alpha$ -metyylipregna-1,4-dieeni-3,20-dioni

Seosta, jossa on 16 $\alpha$ -metyyliprogesteronia (792 mg) DDQ:ta (575 mg) ja bentseeniä, refluksoidaan 28 tuntia; 20 tunnin kuluttua lisätään enemmän DDQ:ta (70 mg). Refluksoinnin jälkeen seos jäädytetään 20-25°C:een, suodatetaan ja puhdistetaan sitten emäksisesti (eetteri - kaliumkarbonaatti - magnesiumsulfaatti), jolloin saadaan 16 $\alpha$ -metyylipregna-1,4-dieeni-3,20-dionia.

16 $\alpha$ -metyylipregna-1,4-dieeni-3,20-dionia (2,26 g), hiilitetrakloridia (15 ml), metanolia (7,3 ml) ja kalsiumkloridia metanolissa (10 %, 24 ml) yhdistetään ja sekoitetaan 15 minuuttia 20-25°C:ssa. Kalsiumoksidia (2,50 g) lisätään ja seosta sekoitetaan vielä 5 minuuttia. Seos, jossa on jodia (3,54 g), kalsiumkloridia (10 %, 5,4 ml) ja metanolia (2,4 ml) lisätään tiipoittain tunnin aikana steroidiseokseen. Vielä 30 minuutin kuluttua seos laimennetaan metyleenikloridilla (100 ml), suodatetaan seliitin läpi ja väkevöidään. Jäännös jaetaan metyleenikloridin ja veden kesken, faasit erotetaan, orgaaninen faasi pestään natriumsulfaatilla, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja väkevöidään sitten, jolloin saadaan otsikon yhdistettä NMR (CDCl<sub>3</sub> 0,7, 0,9, 1,2, 5,25, 5,35, 6,0, 6,2 ja 7,0  $\delta$ ).

#### Valmistus S-25

17 $\alpha$ ,21-dihydroksi-16 $\beta$ -metyyli-5 $\alpha$ -pregn-9(11)-eeni-3,20-dioni  
(80163-64-0), ks. US-patentti 4 336 200.

#### Valmistus S-26

21-bromi-3 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihydroksi-5- $\beta$ -pregnaani-11,20-dioni  
(95044-38-5).

#### Valmistus S-28

11 $\beta$ -hydroksipregn-5-eeni-21-aalin 3-etyleeniglykoliketaali  
Noudattaen valmistuksen S-29 yleistä menettelyä ja tekemättä kriittisiä muutoksia, mutta lähtien 21-karboksi-11 $\beta$ -hydroksi-pregna-5,17(20-dieenin) 3-etyleeniglykoliketaalin 21-metyyliesteristä saadaan otsikon yhdistettä, MS (elektronitörmäys) 374, 273 ja 99; sp. 162-166°C.

#### Valmistus S-29

Pregna-5,9(11)-dien-21-aalin 3-etyleeniglykoliketaali  
21-karboksipregna-5,9(11),17(20)-trienin 3-etyleeniglykoliketaalin 21-metyyliesteriä (4,0 g) kuivassa THF:ssä (60 ml) lisätään sekoitettuun suspensioon, jossa on litiumaluniinihydridiä (1,58 g) vedettömässä eetterissä (50 ml) jäähdytettynä jää/vesihauteella. Lisäyksen päätyttyä jäähdytyshaude

poistetaan ja seosta sekoitetaan 20-25°C:ssa 18 tuntia. Seos jäädytetään jää/vesihauteella ja sitä käsitellään peräkkäin tipoittain etyyliasetaatilla (10 ml), vedellä (1,6 ml) natriumhydroksidilla (15 %, 1,6 ml) ja vedellä (4,8 ml). Enemmän eetteriä (50 ml) lisätään. Seos suodatetaan ja kiinteät aineet pestään etyyliasetaatilla. Yhdistetyt pesuliuos ja suodos väkevöidään alipaineessa n. 25 ml:ksi. Tämä materiaali paisuntakromatografoidaan piidioksidigeelillä (150 ml) käyttäen heksaani/etyyliasetaattia (1/1) eluenttina. Sopivat ja-keet kerätään yhteen ja väkevöidään, jolloin saadaan otsikon yhdistettä, sp. 161-162°C; MS (elektronitörmäys) 356 ja 99.

#### Valmistus S-30

##### 17 $\alpha$ ,21-dihydroksipregn-4-eeni-3,11,20-trionin 21-mesyylaatti

Seosta, jossa on kortisonia (10 g), pyridiiniä (100 ml) ja metaanisulfonyylikloridia (3,2 g), sekoitetaan 20-25°C:ssa tunnin ajan. Pääosa pyridiinistä poistetaan alipaineessa ja jäännös liuotetaan metyleenikloridiin (300 ml). Seos pestään kylmällä kloorivetyhapolla (10 %, 200 ml) ja kuivataan natriumsulfaatilla. Liuotin poistetaan alipaineessa, jolloin saadaan otsikon yhdistettä, NMR (CDCl<sub>3</sub>, 0,74, 1,09, 1,18, 0,8-2,5, 2,99, 4,2 ja 6,73  $\delta$ ).

#### Valmistus S-31

##### 21-hydroksi-20-metyylipregn-4-eeni-3-onin 21-mesyylaatti

Jääetikan liuosta (40 ml) käsitellään natriumboorihydridin annoksilla (0,83 g) alle 200°C:ssa. Kun viimeinen annos on lisätty, seosta sekoitetaan 20°C:ssa 5 minuuttia. 3-oksobisnor-4-kolen-22-aalia (3,28 g) lisätään 5 minuutin aikana. Seosta sekoitetaan 20-25°C:ssa 2 tuntia. Ylimäärin oleva etikkahappo poistetaan 45°C:ssa, jolloin jäljelle jää jäännös. Jäännös laimennetaan veden ja natriumhydroksidin 10 %:isen vesiliuoksen 50/50-seoksella. Tämä vesiseos uutetaan metyleenikloridilla, joka pestään 10-%:isella natriumhydroksidin vesiliuoksella ja sen jälkeen vedellä ja suolaliuoksella, kuivataan sitten natriumsulfaatilla ja väkevöidään, jolloin saadaan 21-hydroksi-20-metyylipregn-4-eeni-3-onia.



Liuos, jossa on metaanisulfonyylikloridia (0,37 ml) metyleenikloridissa (10 ml) lisätään tipoittain jääkylmään liuokseen, jossa on 20-hydroksisteroidia (1,44 g) ja trietyyliamiinia (0,7 ml) metyleenikloridissa (40 ml). Seosta sekoitetaan 30 minuuttia ja se kaadetaan sitten jääkylmään laimeaan natriumbikarbonaattiin. Kerrokset erotetaan, orgaaninen faasi pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja väkevöidään, jolloin saadaan otsikon yhdistettä.

#### Valmistus S-32

##### $\Delta^1$ -bisnoraldehydi

Liuosta, jossa on bisnoraldehydiä (15,5 g) bentseenissä (500 ml) ja DDQ:ssa (17 g), refluksoidaan typen alaisena 16 tunnin ajan. Seos jäädytetään 20-25°C:een ja kiinteät aineet suodattetaan käyttäen seliitillä täytettyä suppiloa. Suodos väkevöidään vaahtoavaksi jäännökseksi, joka liuotetaan kloroformiin ja paisuntakromatografoidaan piidioksidigeelillä eluoiden etyyliasetaatti-kloroformilla (30/70). Sopivat jakeet kerätään yhteen ja väkevöidään, jolloin saadaan otsikon yhdistettä, NMR (CDCl<sub>3</sub>) 0,79, 1,12, 1,23, 0,8-2,5, 6,0, 6,21, 7,05 ja 9,56  $\delta$ .

#### Valmistus S-33

##### 21-hydroksipregna-1,4,9(11),16-tetraeni-3,20-dionin 21-mesy-laatti

Seosta, jossa on 21-hydroksipregna-1,4,9(11),16-tetraeni-3,20-dionia (9 g) ja trietyyliamiinia (3,35 g) metyleenikloridissa (200 ml) 0°C:ssa typen alaisena, käsitellään tipoittain seoksella, jossa on metaanisulfonyylikloridia (3,5 g) metyleenikloridissa (50 ml), 30 minuutin ajan. Seosta sekoitetaan jäissä 1-1,2 tuntia ja sen annetaan sitten lämmetä 20-25°C:een 2 tunnin aikana. Lisää metaanisulfonyylikloridia (1,75 g) ja trietyyliamiinia (2,3 ml) lisätään ja seosta sekoitetaan 30 minuuttia 20-25°C:ssa. Seosta säilytetään alle 0°C:ssa yli yön. Seos pestään kylmällä laimealla natriumbikarbonaatilla, vedellä, 2-%:isella kloorivetyhapolla, suolaliuoksella ja kuivataan natriumsulfaatilla ja väkevöidään,

jolloin saadaan otsikon yhdistettä, NMR ( $\text{CDCl}_3$ ), 0,93, 1,43, 1,5-2,75, 3,21, 5,10, 5,6, 6,05, 6,25, 6,8 ja 7,20  $\delta$ .

#### Valmistus S-34

##### 6 $\alpha$ -fluori-17 $\alpha$ ,21-dihydroksi-16 $\beta$ -metyylipregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dionin 21-tosylaatti

21-tosylaatti valmistetaan vastaavasta 21-hydroksisteroidista (US-patentti 4 088 537, valmistus 3) valmistuksen S-19 menetelyllä.

#### Valmistus S-35

##### 21-jodi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dimetyylipregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dioni

Seos, jossa on 21-hydroksipregna-1,4,9(11),16-tetraeeni-3,20-dionin 21-asetaattia (150 g) ja kuparipropionaattia (1,9 M THF:ssä, 90 ml), jäähdytetään jää-asetonihauteella. Metyyli-magnesiumkloridia (1,96-M THF:ssä, 240 ml) lisätään tiipoittain 30 minuutin aikana. Reaktiota seurataan TLC-analyysillä (etyyliasetatti/heksaani, 1/1). Lisää Grignard-reagenssia lisätään tarvittaessa. Yhden tunnin kuluttua reaktio sammutetaan metyylijodidilla (100 g) THF:ssä (200 ml). Reaktioseos jaetaan veden ja tolueenin kesken. Erottuneista faaseista orgaaninen faasi pestään vedellä, suodatetaan natriumsulfaatin läpi ja väkevöidään. Jäännös kiteytetään eetteristä ja heksaanista. Kiteitä hierretään eetterissä, jolloin saadaan Michael-additiotuote, jossa on 17 $\alpha$ -metyyliryhmä.

Tätä materiaalia (144,3 g) sekoitetaan metanolissa (1500 ml) ja käsitellään natriummetoksidilla (25 %, 5 ml) 30 minuutin ajan. Seos jaetaan sitten metyleenikloridin ja natriumbikarbonaatin kesken. Orgaaninen faasi erotetaan, pestään natriumbikarbonaatilla, suodatetaan natriumsulfaatin läpi ja väkevöidään. Jäännös kiteytetään eetteristä. Tämä materiaali liuotetaan pyridiiniin (145 g) ja käsitellään tosyylidikloridilla (86,94 g). Reaktiolämpötila on 0°C. 15 minuutin kuluttua reaktioseos lämmitetään 20-25°C:een. Yhden tunnin kuluttua reaktioseos jäähdytetään jäähauteella ja maitohappoa (30 g) lisätään. Seos jaetaan metyleenikloridin ja natriumbikarbonaatin vesiliuoksen kesken. Orgaaninen faasi pestään bikar-

bonaatilla, suodatetaan natriumsulfaatin läpi ja väkevöidään. Jäännös kromatografoidaan piidioksidigeelikolonnilla eluoiden etyyliasetaatti/heksaanilla (1/1). Sopivat jakeet kerätään yhteen ja väkevöidään kiinteäksi aineeksi, joka liuotetaan asetoniin (500 ml). Natriumjodidia (40 g) lisätään ja seosta sekoitetaan 4,25 tuntia. Seos jaetaan metyleenikloridin ja veden kesken. Orgaaninen faasi pestään vedellä, suodatetaan natriumsulfaatin läpi ja väkevöidään. Jäännös kromatografoidaan eluoiden etyyliasetaatti/heksaanilla (1/1). Sopivat jakeet kerätään yhteen ja väkevöidään, jolloin saadaan yhden täplän materiaalia, joka kiteytetään eetteristä ja saadaan otsikon yhdistettä.

#### Valmistus S-37

##### 21-bromi-3,17 $\alpha$ -dihydroksi-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-onin 3-metyylieetteri

Ks. JACS 80, 2226 (1958) 21-asetatin suhteen.

#### Valmistus S-38

##### 3 $\beta$ -hydroksi-21-jodi-16 $\alpha$ -metyylipregn-5-en-20-oni

Ks. Helv. Chim. Acta 42, 2043 (1959) ja Rev. Romaine Chim. 9, 147 (1964).

#### Valmistus S-39

##### 3 $\alpha$ -hydroksi-21-jodi-16 $\alpha$ -metyyli-5 $\alpha$ -pregnan-20-oni

Seosta, jossa on 3 $\alpha$ -hydroksi-16 $\alpha$ -metyyli-5 $\alpha$ -pregnan 20-onia (21 g), metanolia (80 ml), hiilitetrakloridia (40 ml), THF:ää (120 ml), kalsiumoksidia (25 g) ja kalsiumkloridia metanolissa (10 %, 3 ml), sekoitetaan 25-30°C:ssa. Liuos, jossa on jodia (20 g) kalsiumkloridissa (10 %, 70 ml), lisätään steroidiseokseen 1 tunnin aikana. Seosta sekoitetaan vielä 2 tuntia 30°C:ssa, suodatetaan suodatusapuainetyynyn läpi ja suodos väkevöidään alipaineessa öljyksi. Öljy liuotetaan metyleenikloridiin ja paisuntakromatografoidaan piidioksidigeelillä (100 g) eluoiden metyleenikloridi/etyliasetaatilla (4/1). Sopivat jakeet kerätään yhteen, väkevöidään ja jäännöstä hierretään eetterissä, jolloin saadaan otsikon yhdistettä.

Valmistus S-403 $\beta$ -hydroksi-21-jodi-16 $\alpha$ -metyyli-5 $\alpha$ -pregnan-20-oni

Noudattaen valmistuksen S-39 yleistä menettelyä ja tekemättä kriittisiä muutoksia, mutta lähtien 3 $\beta$ -hydroksi-isomeeristä, saadaan otsikon yhdistettä.

Valmistus S-4121-hydroksi-16 $\alpha$ -metyylipregna-1,4,6,9(11)-tetraeeni-3,20-dioni

Noudattaen yleistä menettelyä, jonka ovat esittäneet Campbell ja Babcock, JACS 81, 4069 (1959), seosta, jossa on 21-hydroksi-16 $\alpha$ -metyylipregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dionia (21,05 g) ja kloraniilia (15,0 g) t-butanolissa (800 ml), refluksoidaan 2 tuntia typen alaisena. Seos jäädytetään ja väkevöidään alipaineessa 35°C:ssa. Jäännös liuotetaan minimimäärään metyleenikloridia ja kromatografoidaan neutraalilla alumiinioksidilla (32-63  $\mu$ m, 100 g) eluoiden metyleenikloridilla. Sopivat jakeet kerätään yhteen ja väkevöidään. Jäännös liuotetaan etyyliasetaatti/heksaaniin (4/1) ja pestään toistuvasti natriumhydroksidin vesiliuoksella (5 %), sitten vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja väkevöidään alipaineessa kiinteäksi aineeksi. Kiinteä aine kiteytetään asetoni/heksaanista, jolloin saadaan  $\Delta^{4,6}$ -steroidia, sp. 125°C.

$\Delta^{4,6}$ -steroidia (3,81 g) ja DDQ:ta (2,84 g) liuotettuna bentseeniin refluksoidaan 17 tuntia typpi-atmosfäärissä. Seos jäädytetään, suodatetaan ja sakka pestään metyleenikloridilla. Yhdistetyt suodokset väkevöidään alipaineessa. Jäännös liuotetaan etyyliasetaatti/heksaaniin (4/1) ja pestään toistuvasti natriumhydroksidin vesiliuoksella (5 %) sitten vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja väkevöidään alipaineessa, jolloin saadaan  $\Delta^1$ -steroidia.  $\Delta^1$ -steroidia (1,93 g) metanolissa (20 ml) 20-25°C:ssa typpi-atmosfäärissä käsitellään natriummetoksidilla metanoliliuoksessa (25 %, 0,75 ml) 10 minuttin ajan. Reaktioseos laimennetaan sitten jääkylmällä vedellä (60 ml) ja uutetaan metyleenikloridilla. Suolaliuosta lisätään vesifaasiin ja sitä uutetaan uudelleen metyleenikloridilla. Yhdistetyt metyleenikloridiuutteet pestään vedellä,

kuivataan natriumsulfaatilla ja väkevöidään alipaineessa, jolloin saadaan otsikon yhdistettä.

Valmistus S-42

16 $\alpha$ -metyyli-17 $\beta$ -[1-oksi-(4-mesyylimoksi)butyyli]androsta-4,9-(11)-dien-3-oni

Vaihe (A)

16 $\alpha$ -metyyliandrosta-4,9(11)-dien-3-onin 17 $\beta$ -karboksylaatti  
Perjodihappoa (14,73 g) liuotetaan veteen (162 ml) ja lisätään sitten hitaasti sekoitettuun liuokseen, jossa on 21-hydroksi-16 $\alpha$ -metyylipregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dionia (10,34 g) metanolissa (675 ml) 26-28°C:ssa. Reaktioseosta sekoitetaan vielä tunnin ajan 20-25°C:ssa ja väkevöidään sitten alipaineessa lisäten samanaikaisesti vettä (1675 ml). Seos jäädytetään ja suodatetaan, jolloin saadaan 9,94 g 16 $\alpha$ -metyyliandrosta-4,9(11)-dien-3-onin 17 $\beta$ -karboksylaattia.

Vaihe (B)

16 $\alpha$ -metyyliandrosta-4,9(11)-dien-3-onin 17 $\beta$ -karboksylaatin metyyliesteri

Metyylijodidia (7,9 ml) lisätään liuokseen, jossa, on 16 $\alpha$ -metyyliandrosta-4,9(11)-dien-3-onin 17 $\beta$ -karboksylaattia (7,9 g) ja di-isopropylietyyliamiinia (17,5 ml) asetonitriilissä (175 ml). Seoksen annetaan seistä 20-25°C:ssa 2 tuntia ja sen jälkeen suoritetaan amiinin (9 ml) ja jodidin (4 ml) lisäys. Seoksen annetaan seistä yli yön 20-25°C:ssa ja väkevöidään sitten alipaineessa. Jäännös jaetaan (veden ja metyleenikloridin kesken) ja uute väkevöidään ja kromatografoidaan piidioksidigeelillä (750 g). Eluointi suoritetaan asetoni/metyleenikloridilla (25-% / 98-95 %). Sopivat jakeet kerätään yhteen ja väkevöidään jolloin saadaan otsikon yhdistettä, sp. 127,5°C (asetoni/heksaani).

Vaihe (C)

16 $\alpha$ -metyyliandrosta-5,9(11)dien-3-onin 17 $\beta$ -karbometoksi-3-etyleeniketaali

Seosta, jossa on 1,47 g metyyliesteriä, vaihe (B), etyleeniglykolia (2,9 ml) ja p-TSA-hydraattia (29 mg) bentseenissä

(60 ml), refluksoidaan (vesierotin) 4,5 tunnin ajan. Seos jäähdytetään sitten ja pestään bikarbonaatin vesiliuoksella, vedellä ja suolaliuoksena. Kuivatut utteet väkevöidään ja jäännös kromatografoidaan piidioksidigeelillä. Eluointi suoritetaan asetoni/metyleenikloridilla (1/99, joka sisältää 0,1 % trietyyliamiinia). Sopivat jakeet kerätään yhteen ja väkevöidään, jolloin saadaan 3-ketaali.

#### Vaihe (D)

##### 16 $\alpha$ -metyyli-17 $\beta$ -(1-okso(4-tetrahydropyranyylioksi)-butyyli)androsta-5,9(11)-dien-3-onin 3-etyleeniketaali

Seosta, jossa on 3,86 g 3-ketaalia, vaihe (C), THF:ssä (75 ml), sekoitetaan -78°C:ssa ja organolitiumreagenssia (1,25-M, 10 ml) (valmistettu lisäämällä liuos, jossa on 2-(3-kloori-propoksi)tetrahydro-2H-pyraania (11,6 g) eetterissä (100 ml) hitaasti (3,5 tuntia) litiumiin (11 g, 0,6 % natriumia) eetterissä (150 ml) -10°C:ssa) lisätään. Seoksen annetaan lämmentä hitaasti 25°C:een, sitä sekoitetaan yli yön ja se kaadetaan sitten jäähän ja ammoniumkloridin vesiliuokseen. Seos uutetaan etyyliasetaatilla ja väkevöidään, jolloin saadaan 16 $\alpha$ -metyyli-17 $\beta$ -(1-okso-(4-tetrahydropyranyylioksi)-butyyli)-androsta-5,9(11)-dien-3-onin 3-etyleeniketaalia.

#### Vaihe (E)

##### 16 $\alpha$ -metyyli-17 $\beta$ -(1-okso-(4-hydroksi)butyyli)-androsta-4,9(11)-dien-3-oni

16 $\alpha$ -metyyli-17 $\beta$ -(1-okso-(4-tetrahydropyranyylioksi)butyyli)-androsta-5,9(11)-dien-3-onin 3-etyleeniketaalia, vaihe (D), liuotetaan asetoniin (90 ml) ja kloorivetyhappoon (1-N, 10 ml) ja annetaan seistä 20-25°C:ssa useita tunteja. Kaliumbikarbonaatin (1-N, 25 ml) lisäyksen jälkeen seos väkevöidään ja uutetaan etyyliasetaatilla. Konsentraatti kromatografoidaan piidioksidigeelillä eluoiden asetoni/metyleenikloridilla. Sopivat jakeet kerätään yhteen ja väkevöidään, jolloin saadaan 16 $\alpha$ -metyyli-17 $\beta$ -(1-okso-(4-hydroksi)-butyyli)andros-4,9(11)-dien-3-onia.

Vaihe (F)16 $\alpha$ -metyyli-17 $\beta$ -[1-okso-(4-mesylylioksi)butyyli]androsta-4,9(11)-dien-3-oni

Liuos, jossa on 16 $\alpha$ -metyyli-17 $\beta$ -[1-okso-(4-hydroksi)butyyli]androsta-4,9(11)-dien-3-onia (5,0 g) pyridiinissä (38 ml), jäädytetään -5°C:een ja metaanisulfonyylikloridia (1,7 ml) lisätään hitaasti. Kahden tunnin kuluttua -5°C:ssa reaktioseos kaadetaan jäälle ja kloorivetyhappoon (12N). Seos uuteetaan kloroformilla ja väkevöidään. Konsentraatti kromatografoidaan piidioksidigeelillä eluoiden asetoni/metyleenikloridilla, sopivat jakeet kerätään yhteen ja väkevöidään, jolloin saadaan 16 $\alpha$ -metyyli-17 $\beta$ -[1-okso-(4-mesylylioksi)butyyli]-androsta-4,9(11)-dien-3-onia.

Esimerkki 02,4-bis(dietyyliamino)-6-piperatsinopyrimidiini ja 2-dietyyliamino-4,6-diklooripyrimidiini

Liuosta, jossa on 2,4,6-triklooripyrimidiiniä (34,0 g) metyleenikloridissa (400 ml), sekoitetaan 0°C:ssa. Tähän liuokseen lisätään tiptoittain seos, jossa on dietyyliamiinia (73 g) ja trietyyliamiinia (50 g). Seos lämmitetään 20-25°C:een ja sitä refluksoidaan sitten 1 tunti. Seos jaetaan metyleenikloridin ja natriumbikarbonaatin vesiliuoksen kesken. Faasit erotetaan ja orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaattilla ja väkevöidään. Konsentraatti kromatografoidaan piidioksidigeelillä (400 g) eluoiden 10-%:isella etyyliasetaatti/heksaanilla, jolloin saadaan nopeammin liikkuvaa 2,4-bis(dietyyliamino)-6-klooripyrimidiiniä ja hitaammin liikkuvaa 2-dietyyliamino-4,6-diklooripyrimidiiniä. Dikloorituote konvertoidaan bis(dietyyliamino)-6-klooripyrimidiiniksi lämmittämällä pyridiinissä dietyyliamiinin kanssa.

Liuosta, jossa on 2,4[bis(dietyyliamino)]-6-klooripyrimidiiniä (32,25 g) ja piperatsiinia (65 g) pyridiinissä (250 ml), refluksoidaan 24 tuntia ja pidetään sitten Parr-pommissa 170°C:ssa 20 tuntia. Seos jaetaan eetterin ja kaliumkarbonaatin vesiliuoksen kesken. Faasit erotetaan ja orgaaninen faasi pestään suolaliuoksella, kuivataan natriumsulfaattilla ja väkevöidään.

Konsentraatti kromatografoidaan piidioksidigeelillä (metyleenikloridista 4 % metanolia sisältävään metyleenikloridiin), jolloin saadaan 2,4(bis-dietyyliamino)-6-piperatsino-pyrimidiiniä, NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1,0-1,3, 2,75-3,0, 3,25-3,65 ja 4,95 δ.

#### Esimerkki 1

##### 17α-hydroksi-21-[4-(2-pyridyyli)-1-piperatsinyyli]pregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dioni (I)

17α-hydroksi-21-jodipregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dionia (4,53 g) sekoitetaan asetonitriilissä (50 ml) 1-(2-pyridyyli)piperatsiinin (1,63 g) ja kaliumkarbonaatin (1,34 g) kanssa 40°C:ssa 5 tuntia ja 20-25°C:ssa 17 tuntia. Reaktioseos jaetaan eetterin ja natriumbikarbonaatin vesiliuoksen kesken. Orgaaninen faasi pestään suolaliuoksella, kuivataan natriumsulfaatilla ja väkevöidään. Jäännös kromatografoidaan piidioksidigeelillä käyttäen metanoli/metyleenikloridia (4/96), jolloin saadaan otsikon yhdistettä.

#### Esimerkki 2

##### 17α-hydroksi-21-[4-(2-pyridyyli)-1-piperatsinyyli]pregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dionin metaanisulfonaatti

17α-hydroksi-21-[4-(2-pyridyyli)-1-piperatsinyyli]pregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dionia (Esimerkki 1) liuotetaan metanoliin ja käsitellään metaanisulfonihapolla (0,224 g). Liuos väkevöidään ja jäännös kiteytetään kuumasta metanolista ja etyyliasetaatista, jolloin saadaan otsikon yhdisteen ensimmäinen erä. Mesylaatin toinen erä eristetään.

#### Esimerkki 3

##### 17α-hydroksi-21-[4-(2-pyridyyli)-1-piperatsinyyli]pregna-4,9(11)dieeni-3,20-dionin kloorivetysuola (I)

21-bromi-17α-hydroksipregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dionia (26,0 g) sekoitetaan asetonitriilissä (800 ml) 1-(2-pyridyyli)piperatsiinin (13 g) ja kaliumkarbonaatin kanssa (9 g). Reaktioseosta sekoitetaan 20-25°C:ssa. 20 tunnin kuluttua lisätään toinen 4 g amiinia. 5 tunnin kuluttua reaktioseos väkevöidään ja jäännös jaetaan metyleenikloridin ja natriumbikarbonaatin vesiliuoksen kesken. Faasit erotetaan, orgaaninen faasi kui-



vataan natriumsulfaatilla ja väkevöidään. Jäännös kromatografoidaan piidioksidigeelillä (metyleenikloridista 2 % metanolia sisältävään metyleenikloridiin), jolloin saadaan tuote, joka kiteytetään kuumasta etyyliasetaatista kiinteäksi aineeksi. Kiinteä aine liuotetaan etyyliasetaattiin ja metanoliin ja käsitellään ylimäärin olevalla kloorivetyhappo/eterillä. Kiteet suodatetaan ja niitä hierretään sitten kuumassa etyyliasetaatissa, jolloin saadaan otsikon yhdistettä.

#### Esimerkki 4

21-[4-[2-amino-6-(dietyyliamino)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]-17 $\alpha$ -hydroksipregna-4,9(11)dieeni-3,20-dioni (I)

2-amino-4-dietyyliamino-6-klooripyrimidiiniä (1,55 g) ja kuivaa piperatsiinia (3,5 g) pidetään 100°C:ssa etyleeniglykolissa (20 ml) 4 tuntia. Seos jaetaan metyleenikloridin ja natriumbikarbonaatin vesiliuoksen kesken, faasit erotetaan, orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla ja väkevöidään. Jäännös kromatografoidaan piidioksidigeelillä (etyyliasetaatista 1 % metanolia sisältävään etyyliasetaattiin ja 20 % metanolia ja 1 % ammoniakkaa sisältävään etyyliasetaattiin), jolloin saadaan 1,29 g puhdasta amiinituotetta. Tätä materiaalia sekoitetaan refluksoiden asetonitriilissä (60 ml) yhdessä 21-bromi-17 $\alpha$ -hydroksipregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dionin ja kaliumkarbonaatin (0,8 g) kanssa 7 tuntia ja sitten 20-25°C:ssa yli yön. Reaktioseos jaetaan metyleenikloridin ja natriumbikarbonaatin vesiliuoksen kesken. Faasit erotetaan ja orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla ja väkevöidään. Jäännös kromatografoidaan piidioksidigeelillä eluoiden metanolilla metyleenikloridissa (4/96), jolloin saadaan öljy, jonka NMR on yhdenmukainen halutun tuotteen kanssa. Tuote liuotetaan etyyliasetaattiin ja sitä käsitellään metaanisulfonihapolla (325 mg). Saatua kiinteää ainetta hierretään eterissä, jolloin saadaan otsikon yhdistettä.

Esimerkki 6

17 $\alpha$ -hydroksi-21-[4-(2-furanyylikarboxyyli)-1-piperatsinyyli]-pregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dioni (I)

Vaihe A

17 $\alpha$ -hydroksi-21-(1-piperatsinyyli)pregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dioni

Seosta, jossa on 21-bromi-17 $\alpha$ -hydroksipregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dionia (40,0 g), piperatsiinia (16,80 g) ja kaliumkarbonaattia (13,2 g), pidetään 70°C:ssa asetonitriilissä (800 ml) 2,5 tuntia. Seos jaetaan metyleenikloridin ja natriumbikarbonaatin vesiliuoksen kesken, faasit erotetaan, orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla ja väkevöidään. Jäännös kiteytetään uudelleen kuumasta etyyliasetaatista, jolloin saadaan 17 $\alpha$ -hydroksi-21-(1-piperatsinyyli)pregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dionia.

Vaihe B

17 $\alpha$ -hydroksi-21-[4(2-furanyylikarboxyyli)-1-piperatsinyyli]pregna-4,9(11)dieeni-3,20-dioni (I)

17 $\alpha$ -hydroksi-21-(1-piperatsinyyli)pregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dionin (Esimerkki 6A, 3,91 g) ja trietyyliamiinin (1,5 g) annetaan reagoida kuivassa tetrahydrofuraanissa (120 ml) 0°C:ssa 2-furoyylidikloridin (1,24 g) kanssa. Lisäyksen jälkeen reaktioseosta sekoitetaan typen alaisena 2 päivää 20-25°C:ssa. Seos jaetaan metyleenikloridin ja natriumbikarbonaatin vesiliuoksen kesken, faasit erotetaan, orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla ja väkevöidään. Konsentraatti kromatografoidaan piidioksidigeelillä eluoiden metanoli/metyylikloridilla (3/97), jolloin saadaan otsikon yhdistettä, joka kiteytetään uudelleen kuumasta etyyliasetaatista.

Esimerkki 7

17 $\alpha$ -hydroksi-21-[4-(bentso(b)-tien-2-yyli)-1-piperatsinyyli]pregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dioni (I)

2-klooribentsotiatsolia (5,00 g) lämmitetään alkoholissa (75 ml) yhdessä 3,05 g:n kanssa piperatsiinia 20 tuntia. Seos jaetaan metyleenikloridi/eetterin ja natriumbikarbonaatin ve-

siliuoksen kesken, faasit erotetaan, orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla ja väkevöidään, jolloin saadaan 2-piperatsinobentsotiatsolia, jonka annetaan reagoida 70°C:ssa asetonitriilissä (200 ml) 21-bromi-17 $\alpha$ -hydroksipregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dionin (7,45 g) ja kaliumkarbonaatin (2,44 g) kanssa 6 tuntia ja 20-25°C:ssa 3 päivää. Seos jaetaan metyleenikloridin ja natriumbikarbonaatin vesiliuoksen kesken, faasit erotetaan, orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla ja väkevöidään. Konsentraatti kromatografoidaan piidioksidigeelillä eluoiden metanoli/metyleenikloridilla (6/94), jolloin saadaan otsikon yhdistettä, joka kiteytetään uudelleen etyyliasetaatista.

#### Esimerkki 8

#### 17 $\alpha$ -hydroksi-21-[4-(2-pyrimidinyyli)-1-piperatsinyyli]pregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dioni (I)

Seosta, jossa on 2-klooripyrimidiiniä (10,0 g) ja piperatsiinia (16 g) alkoholissa (120 ml), sekoitetaan 21 tuntia. Seos jaetaan metyleenikloridin ja natriumbikarbonaatin vesiliuoksen kesken, faasit erotetaan ja orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla ja väkevöidään, jolloin saadaan 2-pyrimidinyylipiperatsiinia. 2-pyrimidinyylipiperatsiinia (4,64 g) sekoitetaan 70°C:ssa asetonitriilissä (200 ml) 21-bromi-17 $\alpha$ -hydroksipregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dionin (11,52 g) ja kaliumkarbonaatin (3,75 g) kanssa 1,5 tuntia ja 20-25°C:ssa 2 päivää. Seos jaetaan metyleenikloridin ja natriumbikarbonaatin vesiliuoksen kesken, faasit erotetaan ja orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla ja väkevöidään. Konsentraatti kromatografoidaan piidioksidigeelillä eluoiden 4-6 % metanolia sisältävällä metyleenikloridilla. Sopivat jakeet kerätään yhteen ja väkevöidään, jolloin saadaan otsikon yhdistettä, joka kiteytetään etyyliasetaatista.

Esimerkki 9

17 $\alpha$ -hydroksi-21-[4-(2-karboksibentsoyyli)-1-piperatsinyyli]-pregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dioni (I), joka tunnetaan myös nimellä 2-[4-(17-hydroksi-3,20-dioksopregna-4,9(11)-dien-21-yyli)-1-piperatsinyyli]-karboksyyli]-bentsoehappo

17 $\alpha$ -hydroksi-21-(1-piperatsinyyli)pregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dionia (Esimerkki 6A, 5,11 g) ja ftaalihappoanhydridiä (1,84 g) sekoitetaan asetonitriilissä (100 ml) ja metyleenikloridissa (100 ml) 4 tuntia. Seos väkevöidään ja jäännös kiteytetään uudelleen etyyliasetaatista ja eetteristä, jolloin saadaan tuote, joka kromatografoidaan piidioksidigeelillä (4 % metanolia sisältävästä metyleenikloridista 8 % / 1 % etikkahappoa sisältävään metyleenikloridiin), jolloin saadaan otsikon yhdistettä.

Esimerkki 10

17 $\alpha$ -hydroksi-21-[4-[(3-kloorifenylyli)aminokarbonyyli]-1-piperatsinyyli]pregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dioni (I)

17 $\alpha$ -hydroksi-21-(1-piperatsinyyli)pregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dionia (Esimerkki 6A, 5,00 g) käsitellään DMF:ssä (20 ml) m-kloorifenylyli-isosyanaatilla (1,84 g) 3 päivää. Seos kaadetaan veteen (200 ml). 1 tunnin kuluttua neste dekantoidaan. Kiinteä aine liuotetaan metyleenikloridiin ja uutetaan natriumbikarbonaatin vesiliuoksella. Faasit erotetaan ja orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla ja väkevöidään. Konsentraatti kromatografoidaan piidioksidigeelillä (3 % - 4 % metanolia sisältävä metyleenikloridi), jolloin saadaan otsikon yhdistettä, joka kiteytetään uudelleen kuumasta etyyliasetaatista.

Esimerkki 11

17 $\alpha$ -hydroksi-21-[4-(2-metoksifenylyli)-1-piperatsinyyli]pregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dioni (I)

2-kloori-6-metoksipyridiinin (20 g) ja piperatsiinin (32,9 g) seosta kaliumkarbonaatin (20,1 g) kanssa vedessä (50 ml) sekoitetaan 100°C:ssa 24 tuntia. Seos jaetaan metyleenikloridin ja natriumbikarbonaatin vesiliuoksen kesken, faasit erotetaan ja orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla ja väkevöi-

dään. Konsentraatti liuotetaan veteen. Orgaaninen faasi uute-  
taan kloorivetyhapolla (10 %). Vesifaasi pestään eetterillä,  
neutraloidaan natriumhydroksidilla (10 %) ja uutetaan mety-  
leenikloridilla. Orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatil-  
la ja väkevöidään, jolloin saadaan 2-piperatsino-6-metoksi-  
pyridiiniä. Tätä materiaalia sekoitetaan asetonitriilissä  
(100 ml) 21-bromi-17 $\alpha$ -hydroksipregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dio-  
nin (3,01 g) ja kaliumkarbonaatin (1,3 g) kanssa 20-25°C:ssa  
16 tuntia. Seos jaetaan metyleenikloridin ja natriumbikarbo-  
naatin vesiliuoksen kesken. Faasit erotetaan ja orgaaninen  
faasi kuivataan natriumsulfaatilla ja väkevöidään. Konsent-  
raatti kromatografoidaan piidioksidigeelillä (2-4 % metanolia  
metyleenikloridissa), jolloin saadaan otsikon yhdisteen va-  
paata emästä, joka on 92-%:isesti puhdasta HPLC-analyysin mu-  
kaan. Tämä materiaali liuotetaan etyyliasetaattiin ja sitä  
käsitellään metaanisulfonihapolla (0,606 g). Suola suodate-  
taan ja kiteytetään uudelleen metanolista ja etyyliasetaatis-  
ta, jolloin saadaan otsikon yhdistettä.

#### Esimerkki 12

#### 17 $\alpha$ -hydroksi-21-[4-[2,6-bis(dimetyyliamino)-4-pyrimidinyyli]- 1-piperatsinyyli]pregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dionin hydroklo- ridisuola (I)

Liuosta, jossa on dimetyyliamiinia (16,6 g) vedessä (66,4  
ml), trietyyliamiinia (20 g) ja 1,3,5-triklooripyrimidiiniä  
... (8,30 g) alkoholissa (100 ml) sekoitetaan 20-25°C:ssa 2 tun-  
tia. Seosta pidetään 0°C:ssa yli yön. Vielä 2 g dimetyyli-  
amiiniliuosta (25 %) lisätään ja reaktioseosta sekoitetaan  
20-25°C:ssa vielä 2 tuntia. Seos jaetaan metyleenikloridin ja  
natriumbikarbonaatin vesiliuoksen kesken. Faasit erotetaan,  
orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla ja väkevöidään.  
Konsentraatti kromatografoidaan piidioksidigeelillä käyttäen  
etyyliasetaatti/heksaania (10/90), jolloin saadaan 2,4-bis-  
(dimetyyliamino)-6-klooripyrimidiiniä. Tätä bis-adduktia läm-  
mitetään piperatsiinin (2,60 g) kanssa alkoholissa (100 ml) 1  
tunti. Seos jaetaan metyleenikloridin ja natriumbikarbonaatin  
vesiliuoksen kesken. Faasit erotetaan ja orgaaninen faasi  
kuivataan natriumsulfaatilla ja väkevöidään. Jäännös kiteyte-

tään eetteristä ja heksaanista, jolloin saadaan haluttu C<sub>21</sub>-substituentti. Tätä materiaalia (3,00 g) sekoitetaan asetonitriilissä (250 ml) 21-bromi-17 $\alpha$ -hydroksipregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dionin (5,97 g) ja kaliumkarbonaatin (1,98 g) kanssa 20 tuntia. Seos jaetaan metyleenikloridin ja natriumbikarbonaatin vesiliuoksen kesken. Faasit erotetaan ja orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla ja väkevöidään. Konsentraatti kromatografoidaan piidioksidigeelillä (metyleenikloridista 4 % metanolia sisältävään metyleenikloridiin), jolloin saadaan otsikon yhdisteen vastaava vapaa amiiniemäs. Tämä yhdiste liuotetaan etyyliasetaattiin ja sitä käsitellään ylimäärin olevalla kloorivety/eetterillä. Tuote suodatetaan, pestään eetterillä ja sitä hierretään kuumalla etyyliasetaatilla, jolloin saadaan otsikon yhdistettä.

### Esimerkki 13

#### 17 $\alpha$ -hydroksi-21-[4-(3,6-dimetyylipyratsinyyli)-1-piperatsinyyli]pregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dionin monometaanisulfonaattihydraatti (I)

Liuosta, jossa on 3-kloori-2,5-dimetyylipyratsiinia (5,00 g), 1-bentsyyli-piperatsiinia (6,20 g) ja trietyyliamiinia (3,5 g) etyleeniglykolissa (25 ml), pidetään 100°C:ssa 10 tuntia. Vielä 3 g bentsyyli-piperatsiinia lisätään ja seosta sekoitetaan 100°C:ssa vielä 20 tuntia. Seos jaetaan metyleenikloridin ja natriumbikarbonaatin vesiliuoksen kesken. Faasit erotetaan, orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla ja väkevöidään. Konsentraatti kromatografoidaan piidioksidigeelillä (10-30 % etyyliasetaattia heksaanissa), jolloin saadaan 21-aminosubstituentin vapaa emäs. Tämä materiaali liuotetaan etanoliin (100 ml) ja metanoliin (2 ml), joka on kyllästetty kloorivetykaasulla. Tätä seosta hydrataan 17 tuntia palladium-hiilikatalyytillä (10 %, 900 mg) 345 kPa:n paineessa. Seos suodatetaan seliitin läpi ja kiinteät aineet pestään metanolilla. Orgaaninen faasi väkevöidään, jolloin saadaan 21-aminosubstituenttia. Tämän materiaalin annetaan reagoida kuivassa asetonitriilissä (200 ml) 21-bromi-17 $\alpha$ -hydroksipregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dionin (3,60 g) ja kaliumkarbonaatin (1,18 g) kanssa 60°C:ssa 23 tuntia. Reaktioseos jaetaan mety-

leenikloridin ja natriumbikarbonaatin vesiliuoksen kesken. Faasit erotetaan ja orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaattilla ja väkevöidään. Konsentraatti kromatografoidaan piidioksidigeelillä (2 % metanolia metyleenikloridissa), jolloin saadaan halutun tuotteen vapaa emäs. Tämä yhdiste konvertoidaan monometaanisulfonihapposuolaksi metaanisulfonihapolla (0,56 g) alkoholissa. Suola kiteytetään metanoli/etyyliasetaatista, jolloin saadaan otsikon yhdistettä.

#### Esimerkki 14

21-[4-[2-(dietyyliamino)-6-(1-pyrrolidyyli)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]-17 $\alpha$ -hydroksipregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dionin dihydrokloridihydraatti (I)

Liuosta, jossa on 2-dietyyliamino-4-piperatsino-6-klooripyrimidiiniä (4,10 g) pyrrolidiinissä (4,10 g), pidetään 12 tuntia 100°C:ssa ja väkevöidään sitten. Konsentraatti jaetaan natriumbikarbonaatin vesiliuoksen ja metyleenikloridin kesken. Faasit erotetaan, orgaaninen faasi kuivataan ja väkevöidään, jolloin saadaan 2-dietyyliamino-4-piperatsino-6-pyrrolidinopyrimidiiniä. Liuosta, jossa on tätä amiinia (4,01 g), 21-bromi-17 $\alpha$ -hydroksipregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dionia (5,41 g) ja kaliumkarbonaattia (1,75 g), sekoitetaan asetonitrilissä (200 ml) 19 tuntia. Reaktioseos jaetaan metyleenikloridin ja natriumbikarbonaatin vesiliuoksen kesken. Faasit erotetaan ja orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla ja väkevöidään. Konsentraatti kromatografoidaan piidioksidigeelillä (metyleenikloridista 4 % metanolia sisältävään metyleenikloridiin), jolloin saadaan vapaa emäs, joka vastaa otsikon yhdistettä. Tämän yhdisteen etyyliasetaattiliuos konvertoidaan hydrokloridisuolaksi eetteri/kloorivetyhappo, jolloin saadaan otsikon yhdistettä.

#### Esimerkki 15

17 $\alpha$ -hydroksi-21[4-[2-(dietyyliamino)-6-(4-etyyli-1-piperatsinyyli)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]pregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dionin hydrokloridihydraatti (I)

Liuosta, jossa on 2-dietyyliamino-4-(4-metyyli) piperatsino)-6-piperatsinopyrimidiiniä (valmistettu esimerkin 0 2-dietyy-

li-amino-4,6-diklooripyrimidiinistä, 4,14 g), 21-bromi-17 $\alpha$ -hydroksipregna-4,9(11)-dieeni-2,20-dionia (4,85 g) ja kaliumkarbonaattia (1,58 g) asetonitriilissä (200 ml), sekoitetaan 20-25°C:ssa 24 tuntia. Seos jaetaan metyleenikloridin ja natriumbikarbonaatin vesiliuoksen kesken. Faasit erotetaan ja orgaaninen faasi väkevöidään ja kromatografoidaan piidioksidigeelillä (metyleenikloridista 2 % metanolia sisältävään metyleenikloridiin), jolloin saadaan otsikon yhdisteen vapaa emäs, joka konvertoidaan hydrokloridisuolaksi.

#### Esimerkki 16

17 $\alpha$ -hydroksi-21-[4-[2,6-bis(dietyyliamino)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]pregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dionin dihydrokloridihydraatti (I)

Liuosta, jossa on 2,4-bis(dietyyliamino)-6-piperatsinopyrimidiiniä (esimerkki 0, 6,47 g), 21-bromi-17 $\alpha$ -hydroksipregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dionia (11,48 g) ja kaliumkarbonaattia (3,7 g) asetonitriilissä (500 ml), sekoitetaan 20-25°C:ssa 24 tuntia. Seos jaetaan metyleenikloridin ja natriumbikarbonaatin vesiliuoksen kesken. Faasit erotetaan ja orgaaninen faasi väkevöidään ja kromatografoidaan piidioksidigeelillä (metyleenikloridista 4 % metanolia sisältävään metyleenikloridiin), jolloin saadaan vapaa emäs, joka vastaa otsikon yhdistettä ja joka konvertoidaan hydrokloridisuolaksi.

#### Esimerkki 17

17 $\alpha$ -hydroksi-21-[4-[2-(dietyyliamino)-6-(1 piperatsinyyli)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]pregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dionin hydrokloridihydraatti (I)

Liuosta, jossa on 2-dietyyliamino-4,6-diklooripyrimidiiniä (esimerkki 0, 4,00 g) piperidiinissä (6,00 g), pidetään 80°C:ssa 20 minuuttia. Seosta sekoitetaan 20-25°C:ssa 15 tuntia ja se jaetaan sitten metyleenikloridin ja natriumbikarbonaatin vesiliuoksen kesken. Faasit erotetaan ja orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla ja väkevöidään. NMR on yhdenmukainen monopiperidiiniadduktin kanssa. Jäännöstä ja piperatsiinia (8 g) refluksoidaan pyridiinissä (100 ml) 6 tuntia. Reaktioseos jaetaan metyleenikloridin ja kaliumkarbo-



naatin vesiliuoksen kesken. Faasit erotetaan ja orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla, väkevöidään ja kromatografoidaan piidioksidigeelillä (metyleenikloridista 6 % metanolia ja 1 % ammoniumhydroksidia sisältävään metyleenikloridiin), jolloin saadaan 2-dietyyliamino-4-piperidino-6-piperatsinopyrimidiiniä.

Tätä amiinia (2,04 g) käsitellään 21-bromi-17 $\alpha$ -hydroksipregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dionilla (2,5 g) ja kaliumkarbonaatilla (0,87 g) asetonitriilissä (150 ml) 20-25°C:ssa 67 tuntia. Reaktioseos jaetaan metyleenikloridin ja natriumbikarbonaatin vesiliuoksen kesken. Faasit erotetaan ja orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla, väkevöidään ja kromatografoidaan piidioksidigeelillä (50/50 - 82/20 etyyliasetaatti-heksaani), jolloin saadaan tuotetta vastaava vapaa emäs. Tämä yhdiste liuotetaan etyyliasetaattiin ja konvertoidaan hydrokloridisuolaksi, jota hierretään eetterissä ja kuivataan, jolloin saadaan otsikon yhdistettä.

#### Esimerkki 18

#### 21-[4-[2,6-bis(dietyyliamino)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]-17 $\alpha$ -hydroksi-16 $\alpha$ -metyyli-pregna-1,4,9(11)trieeni-3,20-dionin hydrokloridihydraatti (I)

17 $\alpha$ -hydroksi-21-jodi-16 $\alpha$ -metyylipregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dionin (2,60 g) annetaan reagoida 2,4-(bis-dietyyliamino)-6-piperatsinopyrimidiinin (1,39 g) ja kaliumkarbonaatin (0,75 g) kanssa asetonitriilissä (50 ml) 20-25°C:ssa 42 tuntia. Reaktioseos jaetaan metyleenikloridin ja kaliumkarbonaatin vesiliuoksen kesken. Faasit erotetaan ja orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla, väkevöidään ja kromatografoidaan piidioksidigeelillä (metyleenikloridista 2 % metanolia sisältävään metyleenikloridiin), jolloin saadaan tuotetta vastaava vapaa emäs. Tämä yhdiste konvertoidaan hydrokloridisuolaksi käyttäen etyyliasetaatti/eetteri-kloorivetyhappoa.

Esimerkki 1917 $\alpha$ -hydroksi-21-[4-[2,6-bis-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]-pregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dionin metaanisulfonaattihydraatti (I)

Triklooripyrimidiiniä lisätään annoksittain jäällä jäähdetytyyn liuokseen, jossa on N-metyylipiperatsiinia (40 g) alkoholissa (200 ml). Seosta pidetään 60°C:ssa 2 tuntia. Seos väkevöidään ja kromatografoidaan piidioksidigeelillä käyttäen 2-5 % metanolia sisältävää metyleenikloridia, jolloin saadaan 2,4-bis-(4-metyylipiperatsino)-6-klooripyrimidiiniä. Tätä materiaalia pidetään 130°C:ssa vedessä (30 ml) yhdessä piperatsiinin (32 g) kanssa Parr-pommissa 20 tuntia. Tuote jaetaan metyleenikloridin ja natriumkarbonaatin vesiliuoksen kesken. Faasit erotetaan ja orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaattilla ja väkevöidään, jolloin saadaan 2,4-bis[1-(4-metyylipiperatsiini)]-6-piperatsinopyrimidiiniä. Tätä triamiinia sekoitetaan asetonitriilissä (200 ml) yhdessä 21-bromi-17 $\alpha$ -hydroksipregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dionin (7,18 g) ja kaliumkarbonaatin (2 g) kanssa 20 tuntia. Seos jaetaan metyleenikloridin ja natriumbikarbonaatin vesiliuoksen kesken. Faasit erotetaan ja orgaaninen faasi väkevöidään ja kromatografoidaan piidioksidigeelillä (metyleenikloridista 5 % metanolia ja 0,5 % ammoniumhydroksidia sisältävään metyleenikloridiin), jolloin saadaan otsikon yhdistettä vastaavaa vapaata emästä. Vapaa emäs liuotetaan etyyliasetaattiin ja sitä käsitellään metaanisulfonihapolla (2,22 g). Tuotetta hierretään eetterissä, jolloin saadaan otsikon yhdistettä, joka kuplii 110°C:ssa ilman näkyvää hajoamista.

Noudattaen esimerkkien 1-4, 6A, 7, 8, 11-19, 83 ja 126 yleistä menettelyä ja suorittamatta kriittisiä muutoksia, mutta lähtien (a) halutun aminosubstituoidun steroidin (XI) vastaavasta C<sub>17</sub>-päätehiilestä substituoidusta halo- (kloori-, bromi- tai jodi-)metaanisulfonaattisteroidista (mesylaattisteroidi) tai tolueenisulfaattisteroidista (tosylaattisteroidi) ja (b) halutun aminosubstituoidun steroidin (XI) aminosubstituentin vastaavasta vapaasta emäksestä, saadaan esi-

merkkien 20-23, 25-27, 29, 30, 33, 35, 58-66, 68-91, 94-99, 105, 109-111 ja 113-132 aminosubstituoidut steroidit (XI).

Noudattaen esimerkin 31 yleistä menettelyä (11-esterit) ja tekemättä kriittisiä muutoksia saadaan esimerkkien 28 ja 32 aminosubstituoidut steroidit (XI).

Noudattaen esimerkin 103 yleistä menettelyä (jossa  $n = 0$ ) ja suorittamatta kriittisiä muutoksia, mutta lähtien (a) halutun aminosubstituoidun steroidin (XI) vastaavasta 17-haposta ja (b) halutun aminosubstituoidun steroidin (XI)  $C_{20}$ -kohdassa olevan aminosubstituentin vastaavasta vapaasta amiinista saadaan esimerkkien 56 ja 57 aminosubstituoidut steroidit (XI).

Noudattaen esimerkin 104 yleistä menettelyä (Z ei ole =O) ja suorittamatta kriittisiä muutoksia, mutta lähtien halutun aminosubstituoidun steroidin (XI) vastaavasta 21-aldehydistä tai sen ekvivalentista ja (b) halutun aminosubstituoidun steroidin (XI) aminosubstituentin vastaavasta vapaasta amiinista saadaan esimerkkien 106-108 ja 112 aminosubstituoidut steroidit (XI).

Esimerkki Aminosubstituoitu steroidituote (XI)

20	17 $\alpha$ -hydroksi-21-[4-(2-pyridyyli)-1-piperatsinyyli]-pregn-4-eeni-3,11,20-trioni
21	11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihydroksi-6 $\alpha$ -metyyli-21-[4-(2-pyridyyli)-1-piperatsinyyli]pregna-1,4-dieeni-3,20-dioni
22	17 $\alpha$ -hydroksi-21-[4-(6-metoksi-2-pyridyyli)-1-piperatsinyyli]pregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dionin monometaanisulfonaatti
23	11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihydroksi-21-[4-(2-pyridyyli)-1-piperatsinyyli]pregn-4-eeni-3,20-dioni
25	11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihydroksi-21-[4-(2-pyridyyli)-1-piperatsinyyli]pregna-1,4-dieeni-3,20-dionin dihydrokloridi
26	11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihydroksi-21-[4-(4-fluorifenyyli)-1-piperatsinyyli]pregna-1,4-dieeni-3,20-dionin dihydrokloridi

27  $11\beta, 17\alpha$ -dihydroksi-21-[4-(4-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]pregna-1,4-dieeni-3,20-dionin dihydrokloridi

Esimerkki 28

$11\alpha, 17\alpha$ -dihydroksi-21-[4-(2-pyridyyli)-1-piperatsinyyli]pregn-4-eeeni-3,20-dionin 11-(3,3-dimetyyli-1-butyraatin dihydrokloridi

Noudattaen esimerkin 31 yleistä menettelyä ja suorittamatta kriittisiä muutoksia ja lähtien esimerkin 23 steroidista, mutta käyttäen asianmukaista happokloridia saadaan otsikon yhdiste.

Esimerkki Aminosubstituoitu steroidituote (XI)

29 21-[4-(4-fluorifenyyli)-1-piperatsinyyli]- $11\alpha, 17\alpha$ -dihydroksipregn-4-eeeni-3,20-dionin dihydrokloridi

30  $11\alpha, 17\alpha$ -dihydroksi-21-[4-(4-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]pregn-4-eeeni-3,20-dionin dihydrokloridi

Esimerkki 31

$11\alpha, 17\alpha$ -dihydroksi-21-[4-(2-pyridyyli)-1-piperatsinyyli]pregn-4-eeeni-3,20-dionin 11-(2-furanyylikarboonyyli)dihydrokloridi

$11\alpha, 17\alpha$ -dihydroksi-21-[4-(2-pyridyyli)-1-piperatsinyyli]pregn-4-eeeni-3,20-dionia (esimerkki 23, 312 mg) ja trietyyliaminiä (0,144 ml) lisätään seokseen, jossa on dimetyyliaminopyridiiniä (126 mg), furoylikloridia (0,7 ml) ja kloroformia (3,0 ml). Seosta sekoitetaan kuusi päivää 20-25°C:ssa. Emäksinen puhdistus (kloroformi - 5 % natriumhydroksidia sisältävä kaliumkarbonaatti) ja puhdistus paisuntakromatografisesti piidioksidigeelillä eluoiden kloroformi/metanolilla (15/1), sopivien jakeiden kerääminen yhteen ja väkevöinti tuottaa otsikon yhdistettä.

Esimerkki 32

11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihydroksi-21-[4-(4-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]pregn-4-eeni-3,20dionin 11-(3,3-dimetyyli-1-butyraatti)dihydrokloridi

Noudattaen esimerkin 31 yleistä menettelyä ja suorittamatta kriittisiä muutoksia, mutta lähtien esimerkin 30 steroidista ja käyttäen esimerkin 28 happokloridia saadaan otsikon yhdistettä.

Esimerkki Aminosubstituoitu steroidituote (XI)

- 33 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihydroksi-21-[4-(4-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]-6 $\alpha$ -metyyllipregna-1,4-dieeni-3,20-dionin dihydrokloridi
- 35 17 $\alpha$ -hydroksi-16 $\alpha$ -metyyli-21-[4-(2-pyridyyli)-1-piperatsinyyli]pregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dioni
- 36 11 $\alpha$ -hydroksi-21-[4-(2-pyridyyli)-1-piperatsinyyli]-pregn-4-eeni-3,20-dionin dihydrokloridi
- 40 21-[4-(2-pyridyyli)-1-piperatsinyyli]pregn-4-eeni-3,20-dionin dihydrokloridihydraatti
- 41 17 $\alpha$ -hydroksi-21-[4-(2-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]pregn-4-eeni-3,20-dionin dihydrokloridihydraatti
- 42 17 $\alpha$ -hydroksi-21-[4-[3,4-dimetoksifenyyli)metyyli]-1-piperatsinyyli]pregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dionin dihydrokloridihydraatti
- 43 17 $\alpha$ -hydroksi-21-[4-(2-pyridyyli)-1-piperatsinyyli]-pregn-4-eeni-3,20-dionin dihydrokloridihydraatti
- 44 17 $\alpha$ -hydroksi-16 $\beta$ -metyyli-21-[4-(2-pyridyyli)-1-piperatsinyyli]-5- $\alpha$ -pregn-9(11)-eeni-3,20-dionin dihydrokloridihydraatti
- 45 21-[4-(2-pyridyyli)-1-piperatsinyyli]pregn-4-eeni-3,11,20-trionin hydrokloridihydraatti
- 46 17 $\alpha$ -hydroksi-6 $\alpha$ -metyyli-21-[4-(2-pyridyyli)-1-piperatsinyyli]pregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dionin (E)-2-buteenidioaattisuola
- 47 17 $\alpha$ -hydroksi-6 $\alpha$ -metyyli-21-[4-[2,6-di-1-pyrrolidinyyli-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]pregna-

- 1,4,9(11)-trieneni-3,20-dionin (E)-2-buteenidioaattisuola
- 48 17 $\alpha$ -hydroksi-21-[4-(5-metyyli-4-fenyyli-4H-1,2,4-triatsol-3-yyli)-1-piperatsinyyli]pregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dionin dihydrokloridihydraatti
- 49 21-[4-(2-pyridyyli)-1-piperatsinyyli]pregna-1,4,9(11)-trieneni-3,20-dionin hydrokloridihydraatti
- 50 21-[4-[2,6-bis(dietyyliamino)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]-11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihydroksipregn-4-eeni-3,20-dionin hydrokloridi
- 52 21-[4-[2-amino-5-(1-pyrrolidyyli)fenyyli]-1-piperatsinyyli]-17 $\alpha$ -hydroksipregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dionin hydrokloridi
- 53 21-[4-[2,6-bis(dietyyliamino)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]-17 $\alpha$ -hydroksipregn-4-eeni-3,20-dioni
- 54 17 $\alpha$ -hydroksi-21-[4-(2-pyridyylimetyyli)-1-piperatsinyyli]pregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dionin (E)-2-buteenidioaattisuola 1:1
- 55 17 $\alpha$ -hydroksi-21-[4-[[4-(dimetyyliamino)fenyyli]metyyli]-1-piperatsinyyli]pregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dionin (E)-2-buteenidioaattisuola 1:1
- 56 17 $\beta$ -karboksi-17 $\alpha$ -hydroksiandrost-4-en-3-onin 4(2-pyridyyli)-1-piperatsinyyliamidi
- 57 17 $\beta$ -karboksi-17 $\alpha$ -hydroksiandrost-4-en-3-onin 1-[2,6-bis(dietyyliamino)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]amidi
- 58 21-[4-(2-pyridiyyli)-1-piperatsinyyli]pregna-4,9(11),16-trieneni-3,20-dionin hydrokloridi trikloorimetanihydraatin kanssa (4:8:3:4)
- 59 17 $\alpha$ -hydroksi-21-[4-(2-pyridyyli)-1-piperatsinyyli]pregna-1,4-dieeni-3,11,20-trionin hydrokloridihydraatti (2:1:3)
- 60 17 $\alpha$ -hydroksi-21-[4-[4,6-bis(2-propenyliamino)-1,3,5-triatsin-2-yyli]-1-piperatsinyyli]pregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dionin dihydrokloridihydraatti
- 61 17 $\alpha$ -hydroksi-21-[4-[(3-hydroksi-2-pyridyyli)metyyli]-1-piperatsinyyli]pregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dionin (E)-2-buteenidioaattisuola (1:1)

- 62 17 $\alpha$ -hydroksi-21-[4-[6-(1-pyrrolidinyyli)-2-pyridyyli]-1-piperatsinyyli]pregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dionin (E)-2-buteenidioaattisuola (1:1)
- 63 21-[4-[2,6-bis(dietyyliamino)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]-17 $\alpha$ -hydroksi-6 $\alpha$ -metyyli-pregna-1,4-9(11)-trieeni-3,20-dionin (E)-2-buteenidioaattisuola (1:1)
- 64 17 $\alpha$ -hydroksi-21-[4-[2,6-di-(1-pyrrolidinyyli)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]pregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dionin (E)-2-buteenidioaattisuola (1:1)
- 65 21-[4-(2-pyridyyli)-1-piperatsinyyli]pregna-1,4-dieeni-3,20-dionin (E)-2-buteenidioaattisuola (1:1)
- 66 11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihydroksi-21-[4-(2-pyridyyli)-1-piperatsinyyli]pregna-1,4-dieeni-3,20-dionin (E)-2-buteenidioaattisuola (1:1)
- 68 21-[4-[3-amino-6-(dietyyliamino)-2-pyridyyli]-1-piperatsinyyli]-17 $\alpha$ -hydroksipregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dionin dihydrokloridi
- 69 21-[4-[2,6-bis(dietyyliamino)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]-11 $\alpha$ -hydroksipregna-4-eeeni-3,20-dionin dihydrokloridi
- 70 21-[4-[2,6-bis(dietyyliamino)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]-11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihydroksipregna-4-eeeni-3,20-dionin dihydrokloridi
- 72 21-[4-[4,6-bis(2-propenyliamino)-1,3,5-triatsin-2-yyli]-1-piperatsinyyli]pregna-4-eeeni-3,11,20-trionin dihydrokloridi
- 73 17 $\alpha$ -hydroksi-16 $\alpha$ -metyyli-21-[4-[2,6-bis(1-pyrrolidinyyli)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]pregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dionin (E)-2-buteenidioaattisuola (1:1)
- 74 17 $\alpha$ -hydroksi-21-[4-[2,6-di(1-pyrrolidinyyli)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]pregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dionin dihydrokloridihydraatti
- 75 21-[4-[2,6-bis(dietyyliamino)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]-17 $\alpha$ -hydroksipregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dionin dihydrokloridihydraatti

- 76 21- [4- [4,6-bis(dietyyliamino)-2-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]-17 $\alpha$ -hydroksipregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dionin dihydrokloridihydraatti
- 77 16 $\alpha$ -metyyli-21- [4- (2-pyridyyli)-1-piperatsinyyli]-pregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dioni
- 78 11 $\alpha$ -hydroksi-16 $\alpha$ -metyyli-21- [4- (2-pyridyyli)-1-piperatsinyyli]pregna-1,4-dieeni-3,20-dioni
- 79 16 $\alpha$ -metyyli-21- [4- (2-pyridyyli)-1-piperatsinyyli]-pregna-1,4-dieeni-3,20-dioni
- 80 21- [4- [2,6-bis(dietyyliamino)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]-16 $\alpha$ -metyylipregna-1,4,9(11)trieeni-3,20-dioni
- 81 21- [4- [2,6-bis(dietyyliamino)4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]-11 $\alpha$ -hydroksi-16 $\alpha$ -metyyli-pregna-1,4-dieeni-3,20-dioni
- 82 21- [4- [2,6-bis(dietyyliamino)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]-16 $\alpha$ -metyylipregna-1,4-dieeni-3,20-dioni

Esimerkki 83

16 $\alpha$ -metyyli-21- [4- [2,6-bis(pyrrolidino)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]pregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dionin dimetaanisulfonaatti

Seosta, jossa on 4-(2,6-di-1-pyrrolidinyyli-4-pyrimidinyyli)-1-piperatsiinia (valmistus A-22, 8,90 g), 21-jodi-16 $\alpha$ -metyyli-pregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dionia (valmistus S-22, 12,79 g) ja 3,90 g kuivaa kaliumkarbonaattia 200 ml:ssa asetonitriiliä sekoitetaan 60°C:ssa 4 tuntia. Seos jaetaan kaliumkarbonaatin vesiliuoksen ja metyleenikloridin kesken. Orgaaninen faasi suodatetaan natriumsulfaatin läpi ja väkevöidään. Jäännös kromatografoidaan piidioksidigeelillä (metyleenikloridista 2 % metanolia sisältävään metyleenikloridiin), jolloin saadaan vaahto. Tämä vaahto kiteytetään etyyliasetaatista, liuotetaan etyyliasetattiin ja käsitellään 5,16 g:lla metaanisulfonihappoa. Suolaa hierretään etyyliasetaatissa, jolloin saadaan otsikon yhdistettä.



Esimerkki 84Aminosubstituoitu steroidituote (XI)11 $\alpha$ -hydroksi-16 $\alpha$ -metyyli-21-[4-[2,6-bis(pyrrolidino)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]-pregna-1,4-dieeni-3,20-dioni

- 85 16 $\alpha$ -metyyli-21-[4-[2,6-bis(pyrrolidino)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]pregna-1,4-dieeni-3,20-dioni
- 86 16 $\alpha$ -metyyli-21-[4-[2,6-bis(morfolino)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]pregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dioni
- 87 11 $\alpha$ -hydroksi-16 $\alpha$ -metyyli-21-[4-[2,6-bis(morfolino)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]pregna-1,4-dieeni-3,20-dioni
- 88 16 $\alpha$ -metyyli-21-[4-[2,6-bis(morfolino)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]pregn-1,4-dieeni-3,20-dioni
- 89 21-[4-[2,6-bis(allyyliamino)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]-16 $\alpha$ -metyylipregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dioni
- 90 21-[4-[2,6-bis(allyyliamino)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]-11 $\alpha$ -hydroksi-16 $\alpha$ -metyylipregna-1,4-dieeni-3,20-dioni
- 91 21-[4-[2,6-bis(allyyliamino)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]-16 $\alpha$ -metyylipregna-1,4-dieeni-3,20-dioni
- 94 21-[4-[2,6-di-(1-pyrrolidinyyli)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]pregn-4-eeeni-3,11,20-trionin dihydrokloridi
- 95 21-[4-[2,6-di-(1-pyrrolidinyyli)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]pregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dionin dihydrokloridi
- 96 21-[4-[6-(dietyyliamino)-3-(dimetyyliamino)-2-pyridyyli]-1-piperatsinyyli]-17 $\alpha$ -hydroksipregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dionin dihydrokloridi
- 97 21-[4-[2,6-di-(1-pyrrolidinyyli)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]pregna-1,4-dieeni-3,20-dionin dihydrokloridi

- 98 21-[4-(2-pyridyyli)-1-piperatsinyyli]pregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dionin dihydrokloridi
- 99 3 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihydroksi-21-[4-(2-pyridyyli)-1-piperatsinyyli]-5- $\beta$ -pregnaani-11,20-dionin dihydrokloridihydraatti

Esimerkki 102

2,4-bis(dipyrrolidino)-6-piperatsinopyrimidiini

Noudattaen esimerkin 0 menettelyä ja tekemättä kriittisiä muutoksia, mutta korvaamalla dietyyliamiini pyrrolidiinilla, saadaan 2,4-bis(dipyrrolidino)-6-piperatsinopyrimidiiniä, NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1,05-1,3, 2,75-3,0, 3,25-3,65 ja 4,95  $\delta$ .

Esimerkki 103

17 $\alpha$ -hydroksi-17 $\beta$ -[[[(2-pyridyyli)metyyli]amino]karbonyyli]-androst-4-en-3-oni (I)

17 $\alpha$ -hydroksyyli-17 $\beta$ -karboksiandrost-4-en-3-onin annetaan reagoida kuivassa metyleenikloridissa DCC:n ja HOBT:n kanssa 20-25°C:ssa 48 tunnin ajan. (2-pyridyyli)-metyyliamiinia lisätään ja seosta sekoitetaan 20-25°C:ssa 8 tuntia. Seos pestään natriumbinarbonaatilla, vedellä ja suolaliuoksella, kuivataan ja väkevöidään. Väkevöite paisuntakromatografoidaan piidioksidigeelillä eluoiden etyyliasetaatilla. Sopivat jakeet kootaan yhteen ja väkevöidään, jolloin saadaan etsikon yhdistettä, suuren erotuskyvyn massaspektroskopia, 422.2585.

Esimerkki 104

21-[4-[2,6-bis(1-pyrrolidinyyli)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]pregna-4,9(11)-dien-3-onin hydrokloridi (I)

Seosta, jossa on pregna-5,9(11)-dien-21-aali-3-etyleeniglykoliketaalia (valmistus S-29, 0,6 g), 4-(2,6-di-1-pyrrolidinyyli)-4-pyrimidinyyli)-1-piperatsiinia (valmistus A-22, 0,5 g) ja metanolia (50 ml) sekoitetaan 20-25°C:ssa 1 tunti. Natriumsyaaniboorihydridiä (0,12 g) lisätään seokseen ja saatua seosta sekoitetaan 20-25°C:ssa 18 tuntia. Metanoli poistetaan alipaineessa ja kiinteät aineet pestään kahdesti kylmällä vedellä ja ilmakeivataan. Tätä materiaalia hierre-

tään eetterissä, jolloin saadaan kiinteää aine. Tätä kiinteää ainetta sekoitetaan asetonin (20 ml) ja kloorivetyhapon (6N, 2 ml) kanssa 1 tunti 20-25°C:ssa. Asetoni poistetaan alipaineessa ja jäännös jaetaan kloroformin (50 ml) ja natriumhydroksidin (10 %, 50 ml) kesken. Faasit erotetaan ja vesifaasi uutetaan kloroformilla (50 ml). Orgaaniset faasit yhdistetään ja kuivataan natriumsulfaatilla ja orgaaninen liuotin poistetaan alipaineessa, jolloin saadaan öljy. Öljy paisuntakromatografoidaan piidioksidigeelillä (100 g) eluoiden kloroformi/etyyliasetaatilla (3/2), sopivat jakeet kootaan yhteen ja väkevöidään, jolloin saadaan otsikon yhdisteen vapaa emäs. Vapaan emäksen annetaan reagoida eetteripitoisen kloorivetyhapon kanssa, kiinteät aineet kerätään talteen, hierretään eetterissä kahdesti ja kuivataan typpivirran alaisena, jolloin saadaan otsikon yhdistettä.

#### Esimerkki 105

21-[4-[2,6-bis(4-morfolinyyli)-4-pyrimidinyyli]-piperatsinyyli]-17 $\alpha$ -hydroksipregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dionin dihydrokloridin hydraatti (I)

Noudattaen esimerkin 1-6A, 7, 8, 9-11 ja 83 yleistä menettelyä ja tekemättä kriittisiä muutoksia, mutta lähtien valmistuksen A23 amiinista ja valmistuksen S-1 steroidista saadaan otsikon yhdistettä.

#### Esimerkki 106

11 $\beta$ -hydroksi-21-[4-(2-pyridyyli)-1-piperatsinyyli]pregn-4-en-3-onin dihydrokloridi (I)

Noudattaen esimerkin 104 yleistä menettelyä ja tekemättä kriittisiä muutoksia, mutta lähtien valmistuksen A-6 amiinista ja valmistuksen S-28 steroidista saadaan otsikon yhdistettä.

#### Esimerkki

Aminosubstituoitu steroidituote (XI)

107            21-[4-[2,6-bis(1-pyrrolidinyyli)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]pregna-4-eeni-3-onin hydrokloridi

- 108 20-metyyli-21-[4-(2-pyridyyli)-1-piperatsinyyli]-pregn-4-en-3-oni
- 109 16 $\alpha$ -metyyli-21-[4-[2,6-bis(pyrrolidino)-4-pyrimidinyyli]1-piperatsinyyli]pregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dioni-monometaanisulfonaatin monohydraatti
- 110 21-[4-[2,6-bis(1-pyrrolidinyyli)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]-1 $\alpha$ -syanopregna-4,9(11)-dien-3-oni-trihydrokloridin hydraatti
- 111 21-[4-[2,6-bis(1-pyrrolidinyyli)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]pregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dionin dihydrokloridi
- 112 21-[4-[2,6-bis(1-pyrrolidinyyli)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]-20-metyylipregna-1,4-dien-3-oni-metaanisulfonaatin hydraatti
- 113 21-[4-[2,6-bis(1-pyrrolidinyyli)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]pregna-1,4,9(11),16-tetraeeni-3,20-dioni-metaanisulfonaatin hydraatti
- 114 21-[4-[4,6-bis(1-pyrrolidinyyli)-1,3,5-triatsin-2-yyli]-1-piperatsinyyli]-16 $\alpha$ -metyylipregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dionin dihydrokloridi
- 115 21-[4-[2-[4-[2,6-bis(1-pyrrolidinyyli)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]-etyyli]-1-piperatsinyyli]-17 $\alpha$ -hydroksipregna-4,9(11)dieeni-3,20-dionin hydrokloridi
- 116 21-[4-[2,6-bis(4-morfolino)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]pregna-1,4-dieeni-3,20-dionin dihydrokloridi
- 117 21-[4-[2,6-bis(dietyyliamino)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]-6 $\alpha$ -fluori-17 $\alpha$ -hydroksi-16 $\beta$ -metyylipregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dionin dihydrokloridi
- 118 6 $\alpha$ -fluori-17 $\alpha$ -hydroksi-16 $\beta$ -metyyli-21-[4-[2,6-bis(1-pyrrolidinyyli)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]-pregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dionin dihydrokloridi
- 119 6 $\alpha$ -fluori-17 $\alpha$ -hydroksi-16 $\beta$ -metyyli-21-[4-(2-pyridyyli)-1-piperatsinyyli]-pregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dionin dihydrokloridi

- 120 21-[4-[5,6-bis-(dietyyliamino)-2-pyridyyli]-1-piperatsinyyli]-pregna-1,4-dieeni-3,20-dionin dihydrokloridi
- 121 16 $\beta$ -metyyli-21-[4-[2,6-bis(1-pyrrolidinyyli)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]-pregna-1,4-dieeni-3,20-dionin dihydrokloridi
- 122 21-[4-[5,6-bis(dietyyliamino)-2-pyridyyli]-1-piperatsinyyli]-16 $\alpha$ -metyylipregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dionin hydrokloridi
- 123 21-[4-[2,6-bis(1-pyrrolidinyyli)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dimetyylipregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dionin hydrokloridi
- 124 21-[4-[5,6-bis(dietyyliamino)-2-pyridyyli]-1-piperatsinyyli]-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dimetyylipregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dionin hydrokloridi
- 125 3,17 $\alpha$ -dihydroksi-21-[4-[4,6-bis(1-pyrrolidinyyli)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-oni-3-metyylieetterin (E)-2-buteenidioaattisuola 1:1

Esimerkki 126

3 $\beta$ -hydroksi-16 $\alpha$ -metyyli-21-[4-[2,6-bis-(1-pyrrolidinyyli)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]pregn-5-en-20-oni

3 $\beta$ -hydroksi-21-jodi-16 $\alpha$ -metyylipregn-5-en-20-oni (10 g) lisätään yhdellä kertaa 4-[2,6-bis-(1-pyrrolidinyyli)-4-pyrimidinyyli]piperatsiiniin (16 g) DMF:ssä (400 ml) 65°C:ssa ja väkevöidään sitten 50 ml:ksi alipaineessa. Konsentraatti lisätään natriumdivetyfosfaattiin (0,3-M, 400 ml) ja etyyliasettaattiin (500 ml). pH säädetään arvoon 4,5 0,3-M fosforihapolla. Etyyliasettaattikerros erotetaan ja uutetaan natriumdivetyfosfaatilla (0,3M, 2 x 200 ml). Etyyliasettaattiuute pestään sitten fosforihapolla (0,3-M, 400 ml). Happouutetta sekoitetaan ja pH säädetään arvoon 3,5 natriumhydroksidilla (10 %). Saatu sakka suodatetaan, pestään vedellä (200 ml) ja kuivataan, jolloin saadaan otsikon yhdistettä.

EsimerkkiAminosubstituoitu steroidituote (XI)

- 127 21-[4-[3-(etyyliamino)-2-pyridyyli]piperatsinyyli]-  
16 $\alpha$ -metyylipregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dionin  
hydrokloridi
- 128 21-[4-[6-(dietyyliamino)-2-pyridyyli]-piperatsinyy-  
li]-16 $\alpha$ -metyylipregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dionin  
hydrokloridi
- 129 3,17 $\alpha$ -dihydroksi-21-[4-[2,6-bis(1-pyrrolidinyyli)-  
4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]-19-norpregna-  
1,3,5,(10)-trien-20-onin (E)-2-buteenidioaattisuola  
1:1
- 130 3 $\beta$ -hydroksi-16 $\alpha$ -metyyli-21-[4-[2,6-bis-(1-pyrroli-  
dinyyli)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]-5 $\alpha$ -  
pregnan-20-oni
- 131 3 $\alpha$ -hydroksi-16 $\alpha$ -metyyli-21-[4-[2,6-bis-(1-pyrroli-  
dinyyli)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]-5 $\alpha$ -  
pregnan-20-oni
- 132 16 $\alpha$ -metyyli-21-[4-[2,6-bis(1-pyrrolidinyyli)-4-py-  
rimidinyyli]-1-piperatsinyyli]-pregna-1,4,6,9  
(11)-tetraeeni-3,20-dioni

Esimerkki 1333 $\beta$ -hydroksi-16 $\alpha$ -metyyli-21-[4-[2,6-bis-(1-pyrrolidinyyli)-4-  
pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]-5 $\alpha$ -pregnan-20-oni-3-fos-  
faatti

Seos, jossa on 3 $\beta$ -hydroksi-16 $\alpha$ -metyyli-21-[4-[2,6-bis-(1-  
pyrrolidinyyli)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]-5 $\alpha$ -preg-  
nan-20-onia (1,7 g) asetonissa (15 ml), lisätään tipoittain  
seokseen, jossa on fosforioksidikloridia (1,6 g) pyridiinissä  
(15 ml) ja asetonia (20 ml) sekoitetaan mukaan -5°C:ssa. Saa-  
tua seosta sekoitetaan 0°C:ssa 1 tunti ja lisätään sitten  
asetoni/veteen (66 %, 150 ml) -10°C:ssa. Seosta sekoitetaan  
15 min 5-10°C:ssa ja se väkevöidään sitten alipaineessa 60  
ml:ksi. Saatu kiinteä aine suodatetaan, pestään vedellä (50  
ml) ja kuivataan. Kuivattu tuote liuotetaan metyleeniklori-

di/etanoliin (4/1, 50 ml), lisää etanolia (50 ml) lisätään ja seos väkevöidään, jolloin saadaan otsikon yhdistettä.

Esimerkki 134

3 $\beta$ -hydroksi-16 $\alpha$ -metyyli-21-[4-[2,6-bis(1-pyrrolidinyyli)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]-5 $\alpha$ -pregnan-20-oni-3-fosfaatin dikaliumsuola

3 $\beta$ -hydroksi-16 $\alpha$ -metyyli-21-[4-[2,6-bis-(1-pyrrolidinyyli)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]-5 $\alpha$ -pregnan-20-onin 3-fosfaattia (esimerkki 133) liuotetaan metyleenikloridi etanoliin (4/1, 50 ml) ja kaliumhydroksidia (1-N, 4,6 ml) lisätään. Seos väkevöidään 50 ml:ksi alipaineessa ja saatu kiinteä aine suodatetaan, pestään etanolilla (25 ml) ja kuivataan, jolloin saadaan otsikon yhdistettä.

Esimerkki 135

3 $\beta$ -hydroksi-16 $\alpha$ -metyyli-21-[4-[2,6-bis(1-pyrrolidinyyli)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]pregn-5-en-20-onin 3-fosfaatti

Noudattaen esimerkin 133 yleistä menettelyä ja tekemättä kriittisiä muutoksia, mutta lähtien 3 $\beta$ -hydroksi-16 $\alpha$ -metyyli-21-[4-[2,6-bis(1-pyrrolidinyyli)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]-pregn-5-en-20-onista (esimerkki 126) saadaan otsikon yhdistettä.

Esimerkki 136

3 $\alpha$ -hydroksi-16 $\alpha$ -metyyli-21-[4-[2,6-bis-(1-pyrrolidinyyli)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]-5 $\alpha$ -pregnan-20-onin 3-fosfaatti

Noudattaen esimerkin 133 yleistä menettelyä ja tekemättä kriittisiä muutoksia, mutta lähtien 3 $\alpha$ -hydroksi-16 $\alpha$ -metyyli-21-[4-[2,6-bis(1-pyrrolidinyyli)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]-5 $\alpha$ -pregnan-20-onista (esimerkki 131) saadaan otsikon yhdistettä.

Esimerkki 137

16 $\alpha$ -metyyli-21-[4-[4,6-bis(2-pyridyyli)-1,3,5-triatsin-2-yyli]-1-piperatsinyyli]pregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dioni

Noudattaen esimerkkien 1-6A, 7, 8, 11-19, 83 ja 126 yleistä menettelyä ja tekemättä kriittisiä muutoksia, mutta lähtien 21-jodi-16 $\alpha$ -metyylipregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dionista (valmistus S-22) ja 4-[4,6-bis(2-pyridyyli)-1,3,5-triatsin-2-yyli]piperatsiinista saadaan otsikon yhdiste.

Esimerkki 138

(16 $\alpha$ -metyyli-21-[4-[5,6-bis(2-pyridyyli)-1,2,4-triatsin-3-yyli]-1-piperatsinyyli]pregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dioni

Noudattaen esimerkkien 1-6A, 7, 8, 11-19, 83 ja 126 yleistä menettelyä ja tekemättä kriittisiä muutoksia, mutta lähtien 21-jodi-16 $\alpha$ -metyylipregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dionista (valmistus S-22) ja 4-[5,6-bis(2-pyridyyli)-1,2,4-triatsin 3-yyli]-1-piperatsiinista saadaan otsikon yhdistettä.

Esimerkki 139

16 $\alpha$ -metyyli-17 $\beta$ -[1-okso-4-[4-[2,6-bis(pyrrolidino)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]butyyli]androsta-4,9(11)-dien-3-onin metaanisulfonaatti

Seosta, jossa on 16 $\alpha$ -metyyli-17 $\beta$ -[1-okso-(4-mesyylioksi)-butyyli]androsta-4,9(11)-dien-3-onia (valmistus 1, 3,77 g), 4-[2,6-bis(1-pyrrolidinyyli)-4-pyrimidinyyli]piperatsiinia (valmistus A-22, 3,02 g), kaliumkarbonaattia (0,58 g), natriumjodidia (0,12 g) ja asetonitriiliä (170 ml), sekoitetaan ja refluksoidaan n. 7 tuntia. Seoksen annetaan jäähtyä ja se väkevöidään. Jäännös jaetaan metyleenikloridin ja kaliumbikarbonaatin vesiliuoksen kesken ja uute väkevöidään. Konsentraatti kromatografoidaan piidioksidigeelillä eluoiden asetoni/metyleenikloridilla. Sopivat jakeet kerätään yhteen, jolloin saadaan otsikon yhdisteen vapaa amiini. Metaanisulfonihapon (1,44 g) liuos eetterissä (80 ml) lisätään hitaasti vapaan aminosteroidin (15 mmol) liuokseen metyleenikloridissa (80 ml). Seos väkevöidään jäännökseksi, joka kiteytetään metanoli/eetteristä, jolloin saadaan otsikon yhdistettä.



Esimerkki 140

16 $\alpha$ -metyyli-17 $\beta$ -(1-okso-4-[4-[4,6-bis(2-pyridyyli)-1,3,5-triatsin-2-yyli]-1-piperatsinyyli]butyyli)androsta-4,9(11)-dien-3-oni

Noudattaen esimerkin 139 yleistä menettelyä ja suorittamatta kriittisiä muutoksia, mutta lähtien 16 $\alpha$ -metyyli-17 $\beta$ -[1-okso-(4-mesyylioksi)-butyyli]androsta-4,9(11)-dien-3-onista (valmistus 1) ja 4-[4,6-bis(2-pyridyyli)-1,3,5-triatsin-2-yyli]-piperatsiinista (valmistus A-49), saadaan otsikon yhdistettä.

Esimerkki 141

16 $\alpha$ -metyyli-17 $\beta$ -(1-okso-4-[4-[3-(etyyliamino)-2-pyridyyli]-1-piperatsinyyli]butyyli)androsta-4,9(11)-dien-3-oni

Noudattaen esimerkin 139 yleistä menettelyä ja tekemättä kriittisiä muutoksia, mutta lähtien 16 $\alpha$ -metyyli-17 $\beta$ -(1-okso-[4-mesyylioksi]butyyli)androsta-4,9(11)-dien-3-onista (valmistus 1) ja 4-[6-(etyyliamino)-2-pyridyyli]piperatsiinista (valmistus A-47) saadaan otsikon yhdistettä.

ESIMERKKI AKonjugoidun dieenin muodostumismäärittäminen

Konjugoitujen dieenien muodostuminen määritettynä kuten sen ovat esittäneet Braugher, J. Neurochem. 44, 1282 (1985), Bucher, Fund. Applied Tox. 3, 222 (1983) ja Tein, Arch. Biochem. Biophys., 216, 142 (1982) on standardi farmakologinen laboratoriomennettely, joka on käyttökelpoinen tunnistettaessa yhdisteitä, jotka estävät lipidiperoksidaatiota. Koska lipidiperoksidaatio liittyy keskushermostovamman patofysiologiaan, yhdisteet, jotka estävät konjugoitujen dieenien muodostusta, ovat hyödyllisiä hoidettaessa jäljempänä lueteltuja tautitiloja.

Konjugoitujen dieenien muodostumisen estäminen mitattuna millä tahansa edellä esitetystä menettelyistä tai jäljempänä olevalla muunnetulla menettelyllä osoittaa käyttökelpoisuutta hoidettaessa selkärangan vammaa, lievää ja/tai kohtalaisesta vaikeaan päävammaa, lukinkalvon alaista verenvuotoa ja sen jälkeistä aivoverisuonenkouristusta, veretöntä (veritukko-

tulppaista) halvausta, lihasten ravitsemushäiriöitä, adriamysiinin aiheuttamaa sydämen myrkyttymistä, Parkinsonin tautia, Alzheimerin tautia, muita rappeuttavia neurologisia sairauksia, multippeliskleroosia, elimen vahingoittumista elimensiirron jälkeisen uudelleenhuuhtelun aikana, ihosiirroksen hylkimistä, verenvuoto-, vammautumis- tai tartuntashokkia, vaikeita palovammoja, ARDS-tautia, allergisia reaktioita, ilmapöhöä ja palovamman jälkeistä keuhkokomplikaatiota. Edelleen konjugoitujen dieenien muodostuksen estäminen osoittaa myös käyttökelpoisuutta estettäessä vahinkoja sydänkeuhkoelvytyksen neurologisen tai sydänverisuonien leikkauksen ja sydäninfarktin jälkeen.

Vaikka ei ole välttämätöntä esittää konjugoitujen dieenien inhibitointia, edellä esitettyjä määrityksiä on modifioitu seuraavasti: rotan aivon synaptosomit valmistetaan sen menetelyn mukaisesti, joka on esitetty julkaisussa J. Neurochem. 44, 1282 (1985). Synaptosomaalista suspensiota (10  $\mu$ l) lisätään 1 ml:aan fysiologista (normaalia) suolaliuosta, joka sisältää 1 % Lubrol PX -valmistetta (Sigma Chemical Co. St. Louis, MO), 100  $\mu$ M vetyperoksidia ja 100  $\mu$ M (tai vähemmän) testattavaa lääkettä, joka on valmistettu joko absoluuttisessa etanolissa tai vedessä riippuen liukoisuudesta. Reaktio aloitetaan lisäämällä nopeasti 200  $\mu$ M ferroammoniumsulfaattia, joka on valmistettu argonilla puhdistetussa vedessä. Näytettä sekoitetaan nopeasti ja absorbanssin muutosta aallonpituudella 232 nm seurataan Gilford Response Spectrophotometer -laitteella, joka on varustettu nopealla näytteenottajalla. Jotuen reaktion nopeudesta raudan nopea lisäys, nopea sekoitus ja näytteenotto ovat välttämättömiä määrityksen tarkkuudelle. Parhaiden tulosten saavuttamiseksi absorbanssilukemien ottaminen nopeudella 1/s on aloitettava 5 sekunnin kuluessa raudan lisäyksen jälkeen. Absorbanssin muutoksen lineaarista alunopeutta reaktion ensimmäisen 30 sekunnin aikana verrataan reaktion nopeuteen, joka sisältää kaikkia reagensseja paitsi synaptosomeja. Nopeuksien ero on konjugoitujen dieenien muodostumisnopeus. Nopeuksia lääkkeen kanssa verrataan nopeuksiin, jotka saadaan ilman lääkettä ja inhibitioprosentti las-

ketaan. Yhdistettä, joka inhiboi konjugoitujen dieenien muodostusta 50 %:lla tai enemmän, pidetään "aktiivisena".

Esimerkkien 2, 4, 6B-8, 10-22, 25-28, 30-33, 36, 40, 41, 43-45, 47, 50, 52-54, 58-66, 68-76, 83, 84, 86, 94-99, 103-107, 111, 112 ja 114-122 yhdisteet osoittavat tällaista aktiivisuutta konjugoitujen dieenien inhiboinnissa.

Edellä esitetty in vitro -koe/määritys on standardi farmakologinen laboratoriomenettely, jolla osoitetaan yhdisteet, jotka ovat hyödyllisiä hoidettaessa edellä lueteltuja tautitiloja. Noudattaen in vivo hiiren päävammamenettelyä, jonka on esittänyt Hall, J. Neurosurg., 62, 882, (1985), yhdisteitä, jotka tilastollisesti merkittävästi ( $p < 0,05$ ) parantavat yhden tunnin neurologista toipumista päävamman jälkeen, pidetään edullisina yhdisteinä hoidettaessa edellä esitettyjä tautitiloja, ja näitä ovat:

<u>Paranemis-% 1 tunti päävamman jälkeen suoritetun tartuntakokeen arvioissa 3 mg/kg annoksen jälkeen</u>	<u>Yhdiste esimerkistä</u>
200,8	127
199,7	69
184,4	109
148,3	70
134,5	83
112,6	18

#### ESIMERKKI B

##### Arakidonihapon vastustusmääritys (AAAA)

Arakidonihapon vastustusmääritys (AAAA), joka on esitetty julkaisussa Thrombosis Res., 9, 67 (1976) on standardi laboratoriomenettely, jolla osoitetaan vastustus arakidonihapon aineenvaihduntatuotteiden vaikutuksille. Koska nämä aineenvaihduntatuotteet myötävaikuttavat patologisiin ongelmiin, joita liittyy halvaukseen, selkärankavammoihin ja päävammoihin, yhdisteet, jotka vastustavat arakidonihappoa, ovat hyödyllisiä hoidettaessa halvausta, selkärankavammoja ja päävammoja. Yhdisteitä, jotka merkittävästi kohottavat arakidoniha-

pon LD<sub>50</sub>-arvoa eläimillä, pidetään hyödyllisinä näiden tautitilojen hoidossa.

Vaikkei ole välttämätöntä määrittää arakidonihapon vastustusta, edellä mainittua määritystä on modifioitu seuraavasti: Charles River -koiraspuolisia CF-1-hiiriä, jotka painavat 18-22 g, käsitellään IV koe yhdisteellä, jota on liuotettu 1,0 %:iseen Tween-80-liuokseen ja 0,1-%:iseen kloorivetyhappoon tislatussa vedessä, 0,2 ml:n kokonaistilavuus. 15 minuuttia myöhemmin natriumarakidonaatti (90-%:isesti puhdasta) fysiologisessa (normaalissa) suolaliuoksessa ruiskutetaan häntäsuoneen. LD<sub>50</sub> mitataan käyttäen Spearman-Kärber-menetelmää käyttäen logaritmista annosväliä 0,05 (N=6). Yhdisteitä, jotka kohottavat LD<sub>50</sub>-arvon tarkistus-LD<sub>50</sub>-arvon 95 %:n luotettavuusvälin ulkopuolelle, pidetään "aktiivisina".

Esimerkkien 2, 4, 11-17, 19, 21, 22, 25, 29, 41, 45, 47, 53, 54, 57, 60, 62, 74, 75 ja 99 yhdisteet osoittavat arakidonihapon vastustusta.

Seuraavassa ovat koetulokset arakidonihapon vastustusmäärityksestä mainituilla yhdisteillä.

<u>% tarkistus-LD<sub>50</sub>-arvosta</u>	<u>Yhdiste</u>
<u>100 mg/kg</u>	<u>esimerkistä n:o</u>
150	17
141	19
138	62
124	57

#### ESIMERKKI C

##### Malonyylidialdehydin (MDA) muodostumismäärittäminen

MDA-määrittäykset, jotka ovat esittäneet Buege ja Aust, Methods in Enzymology, toim. Fleisher ja Packer, Academic Press 1978, New York, Vol. LII, sivut 302-310 ja Kohn ja Liversedge, J. Pharmacol. Exp. Ther. 82, 292 (1944), ovat standardeja farmakologisia laboratoriomenettelyjä, jotka osoittavat MDA:n muodostuksen aiheuttaman lipidiperoksidin esiintymistä. Koska lipidiperoksidatio liittyy keskushermostovamman pato-

fysiologiaan, yhdisteet, jotka estävät MDA:n muodostumista, ovat hyödyllisiä hoidettaessa jäljempänä lueteltuja tautitiloja.

MDA:n muodostus mitattuna millä tahansa edellä luetelluista menettelyistä tai jäljempänä esitetyllä modifioidulla menettelyllä osoittaa hyödyllisyyttä hoidettaessa selkärankavammaa, lievää ja/tai kohtalaisesta vaikeaan päävammaa, lukinkalvonalaista verenvuotoa ja siitä seuraavaa aivoverisuonikouristusta, veretöntä (veritukkotulppaista) halvausta, lihasten ravitsemushäiriöitä, adriamysiinin aiheuttamaa sydämen myrkyttymistä, Parkinsonin tautia, Alzheimerin tautia, muita rappeuttavia neurologisia sairauksia, multippeliskleroosia, elimen vahingoittumista elimensiirron jälkeisen takaisinsulautumisen aikana, ihosiirroksen hylkimistä, verenvuotoa, vammautumis- ja tartuntashokkia, vaikeita palovammoja, ARDS-tautia, allergisia reaktioita, ilmapöhöä ja palovamman jälkeistä keuhkokomplikaatiota. Edelleen MDA:an muodostus osoittaa myös käyttökelpoisuutta estettäessä vahinkoja sydän-keuhkoelvytyksen, neurologisen tai sydänverisuonien leikkauksen ja sydäninfarktin jälkeen.

Vaikkei ole välttämätöntä määrittää MDA:n muodostusta, edellä mainittuja määrittämiä on modifioitu seuraavasti: rotan aivon synaptosomeja valmistetaan konjugoitujen dieenien määrittämisestä koskevassa esimerkissä kuvatulla tavalla paitsi, että synaptosomien lopullinen pesu ja lopullinen suspensio ovat fysiologisessa (normaalissa) suolaliuoksessa, jossa pH on säädetty arvoon 7,0. Synaptosomeja inkuboidaan 10 min 37°C:ssa fysiologisessa (normaalissa) suolaliuoksessa, jonka pH on 7,0 (kokonaistilavuus = 100  $\mu$ l) ja joka sisältää 10  $\mu$ l synaptosomaalista suspensiota, 10 % DMSO lääkkeen kanssa tai ilman, 150  $\mu$ M Fe<sup>+++</sup> ja 50  $\mu$ M Fe<sup>++</sup>. Inkubointi aloitetaan lisäämällä rautaa nopeasti muuten loppuun menneeseen reaktioon. Rautaliuokset valmistetaan paikalla ferrikloridina ja ferroammoniumsulfattina argonilla puhdistetussa vedessä. 10 minuutin inkuboinnin jälkeen reaktio pysäytetään lisäämällä 500  $\mu$ l jääkylmää 12-%:ista trikloorietikkahappoa, joka on valmistettu 0,5-

N kloorivetyhappoon. Vettä (300  $\mu$ l) lisätään sitten yhdessä 100  $\mu$ l:n kanssa juuri valmistettua tiobarbituurihappoa (3,3 % 0,5-N natriumhydroksidissa) ja 10  $\mu$ l:n kanssa 5 mM desferriokсамиinia. Näytettä lämmitetään sitten kiehuvalle vesihautteella 20 minuuttia. Näytteet jäädytetään ja niitä sentrifugoidaan 15 minuuttia 1500 x g:n nopeudella ja yläpuolisen jakeen absorbanssi luetaan aallonpituudella 532 nm. MDA:n muodostuksen estäminen lasketaan jakamalla lääkettä sisältävän näytteen absorbanssi niiden näytteiden absorbanssilla, joita on inkuboitu ilman lääkettä. Reaktion sokkokokeita ovat näytteet, joita on inkuboitu ilman rautaa. Yhdistettä, joka estää MDA:n muodostusta 50 %:lla tai enemmän 200  $\mu$ M:n tai pienemmällä väkevyydellä, pidetään "aktiivisena".

Esimerkkien 17, 47, 49, 50, 52, 62, 68-71, 73-75, 83, 86, 95-97, 104, 107, 110, 111-113, 118, 120, 121, 125, 127 ja 129 yhdisteet osoittavat tällaista aktiivisuutta MDA:n muodostuksen estämisessä.

Edellä kuvattu in vitro koe/määritys on standardi farmakologinen laboratoriomenettely, jolla osoitetaan yhdisteet, jotka ovat hyödyllisiä edellä lueteltujen tautitilojen hoidossa. Noudattaen in vivo hiiren päävammanenettelyä, jonka on esittänyt Hall, J. Neurosurg., 62, 882 (1985), yhdisteitä, jotka tilastollisesti merkittävästi ( $p < 0,05$ ) edistävät neurologista paranemista 1 tunti päävamman jälkeen, pidetään edullisin yhdisteinä edellä mainittujen tautitilojen hoidossa ja näitä ovat:

Paranemis-% 1 tunti päävamman jälkeen suoritetun tartuntakokeen arvioissa 3 mg/kg annoksen jälkeen	Yhdiste esimerkeistä
200,8	127
199,7	69
184,4	109
148,3	70
134,5	83
112,6	18

ESIMERKKI DAsyyli CoA: kolesteroliasyyli transferaasin (ACAT) estämismääritys

ACAT esteröi valtimokolesterolin, mikä on avainreaktio valtimonkivetustaudin kehittymisessä. Menettely, jonka on esittänyt Bell, Can. J. Biochem. 60, 967 (1982), muodostaa standardimenettelyn, jolla osoitetaan, mitkä yhdisteet estävät ACAT-reaktion ja tämän vuoksi estävät valtimon esteröityneen kolesterolin muodostumisen ja siten valtimonkivetustaudin.

ACAT-määrityksessä on edullista käyttää Fu5AH-soluja, ts. Lipids 9, 526 (1974). Tämän menettelyn mukaisesti yhdisteitä, jotka estävät ACAT-aktiivisuutta yhtä hyvin tai paremmin kuin klooripromatsiini, pidetään "aktiivisina".

Esimerkkien 3, 17 ja 18 yhdisteet ovat aktiivisia ACAT-reaktion estämisessä.

Seuraavassa ovat koetulokset ACAT-määrityksestä mainituilla yhdisteillä:

<u>ACA-Treaktion esto-%</u> <u>(5 µg/ml)</u>	<u>Yhdiste</u> <u>esimerkistä</u>
63,9	3
48,4	18
32,2	17

ESIMERKKI EValtimonkivetustautia estävien aineiden seulonta kokeelliselle valtimonkivetustaudille (SEA) herkillä japaninviiriäisillä

Yhdisteen valtimonkivetustautia estävän aktiivisuuden osoittaminen SEA-japaninviiriäisellä suoritetaan näyttämällä, että yhdiste vähentää seerumin ja valtimon kolesterolia viiriäisellä, jota on ruokittu valtimonkivetustautia synnyttävällä ruokavaliolla. Tätä standardia laboratoriomenettelyä valtimon ja seerumin kolesterolin vähentämisen osoittamiseksi SEA-japaninviiriäisellä on kuvannut Stevens julkaisussa Artherosclerosis 56, 313 (1985). Vaikkei ole välttämätöntä, eräitä

pienehköjä muunnoksia kolesterolin poistamiseksi valtimosta on tehty. Näitä ovat seuraavat:  
jäähdytetyt valtimot homogenisoidaan heksaani/isopropanolissa (3/2) ja tilavuus säädetään Triton 100 -liuoksella (1,5 % heksaani/isopropanolissa) 7 ml:ksi. Seoksen seistystä 12 tuntia 20-25°C:ssa yläpuolista liuosta, joka on saatu pieninopeuksisella sentrifugoinnilla, haihdutetaan, kunnes se on kuiva ja sen jälkeen jäännös suspendoidaan 0,5 ml:aan 5 %:ista Triton 100 -liuosta isopropanolissa. Tätä suspensiota inkuboidaan 10 min 45°C:ssa materiaalin liuottamiseksi. Tämä liuos samoin kuin laimennetut seeruminäytteet analysoidaan kolesterolin suhteen standardilla kliinisen kemian analysointimenetelmillä. Edellä esitetyn menettelyn mukaisesti yhdisteitä, jotka vähentävät seerumin tai valtimon kolesterolia >30 %, pidetään "aktiivisina".

Yhdisteet vähentävät seerumin ja valtimon kolesterolia ja ovat hyödyllisiä hoidettaessa valtimonkovetustautia ja sen komplikaatioita; esimerkiksi seerumin kolesterolin vähentäminen lääkkeillä vähentää sepelvaltimotaudin esiintymistä, JAMA 251, 351 (1984) ja JAMA 251, 365 (1984).

Esimerkin 3 yhdiste osoittaa seerumin ja valtimon kolesterolin vähentämistä.

#### ESIMERKKI F

##### Interleukiini-1:n estäminen

Interleukiini-1:n aiheuttaman T-solujen lisäkasvun estämisen määritys, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 78, 1133 (1981) on standardi laboratoriomenettely, jolla osoitetaan interleukiini-1:n bioaktiivisuuksien estäminen. Koska ihmiset, joilla on niveltulehdus, kehittävät ylimäärin interleukiini-1:ä, yhdisteet, jotka estävät interleukiini-1:n aktiivisuutta, ovat hyödyllisiä niveltulehduksen hoidossa. Tämän menettelyn mukaisesti yhdisteitä, jotka estävät interleukiini-1:n aktiivisuutta yli 30% väkevyydellä  $10^{-6}$ -M, pidetään "aktiivisina".



Esimerkkien 21, 47, 83, 84, 86, 94, 96, 97, 105 ja 120 yhdisteet osoittavat interleukiini-1:n estämistä.

<u>Esto-% väkevyydellä</u> <u>10<sup>-6</sup>-M</u>	<u>Yhdiste</u> <u>esimerkistä</u>
84	86
77	96
76	105
62	83
56	120

#### ESIMERKKI G

##### Syljenerityksen ehkäisy

Syljenerityksen ehkäisyn määrittäminen, jonka on esittänyt Johnson, Int. Arch. of Allergy and Applied Immunology 75, 97 (1984), on standardi farmakologinen laboratoriomenettely, jolla osoitetaan syljenerityksen ehkäisy ja näin ollen hyödyllisyys syljenerityksen, astman, tulehduskeuhkosairauksien, keuhkoputkentulehduksen, allergisten reaktioiden ja ARDS:n estämisessä ja/tai hoidossa. Tämän menettelyn mukaisesti yhdisteitä, jotka ehkäisevät tai estävät testattaessa aiheutettujen syljeneritysten lisääntymisen, pidetään "aktiivisina".

Esimerkkien 2, 4, 16, 18, 83 ja 105 yhdisteet osoittavat tällaista aktiivisuutta.

Koetulokset paljastavat, että esimerkkien 2, 83 ja 105 yhdisteet ovat edullisia syljenerityksen estäjiä.

#### ESIMERKKI H

##### Astmatesti ovalbumiinilla herkistetyillä marsuilla

Ovalbumiinilla herkistettyjen marsujen testi, Brit. J. Pharm. 78 67 (1983) on standardi laboratoriomenettely, jolla osoitetaan keuhkoputken kuristuman ehkäisy ja näin ollen käyttö astman hoidossa/estämisessä. Vaikka ei ole välttämättöntä, edellä esitettyä koetta on modifioitu seuraavasti. Koiraspuolisia marsuja (500-700 g antigeenialtistuksen hetkellä) herkistetään ovalbumiinin (5 %, 0,35 ml) IM-ruiskeella kumpaankin takaraajaan ja toistetaan 6 päivää myöhemmin. Vii-

si viikkoa ovalbumiinin ensimmäisen ruiskutuksen jälkeen eläimet nukutetaan uretaanilla (1,5 g/kg vatsakalvonsisäisesti), henkitorvi kanyloidaan ja keuhkoja tuuletetaan vakiotilavuudella käyttäen Harvard Apparatus Rodent Respirator -laitetta. Henkitorven paine mitataan henkitorvikanyylin sivuharasta Furness-säätömikromanometrin Statham P23AC-paineensiirtojärjestelmän kautta. Rintakehä avataan pitkin keskiviivaa. Henkitorven kuroutuma mitataan keuhkojen takaisen paineen absoluuttisella kasvuna cm H<sub>2</sub>O:na ilmakehän suhteen. Verenpaine rekisteröidään käyttäen Statham P23Db -paineensiirtojärjestelmää katetrin kautta, joka on työnnetty yhteiseen päävaltimeen. Sydämen lyöntinopeus saadaan verenpainesignaalista käyttäen Grass 7P4F -takografia. Kaulasuoni katetroidaan lääkkeiden ja antigeenin ruiskuttamista varten. Eläimiä esikäsitellään seuraavilla aineilla: indometasiini (10 mg/kg, 15 min ennen antigeenia), pyrilamiinimaleaatti (2 mg/kg, 10/11 min ennen antigeenia) ja propanololi (0,25 mg/kg, 5 min ennen antigeenia). Antigeenialtistus koostuu ovalbumiinista (0,3 mg/kg), joka on annettu suonensisäisesti.

Testattavat yhdisteet annetaan joko suonensisäisesti (yhdiste annetaan 4 minuuttia ennen antigeenialtistusta), oraalisesti (sidotuille eläimille annostellaan joko 2 tai 4 tuntia ennen altistusta) tai aerosolina (yhdiste höyrytetään Harvard-hengityslaitteen läpi ja suoraan henkitorvikanyyliin 180 s - 4 min ennen suonensisäistä antigeenialtistusta). Kantoaineita ovat suonensisäinen (suolaliuos), oraalinen (emulfori tai 0,1 > %:inen Tween 80) tai aerosolille (DMSO).

Antigeeniärsytys tuottaa hitaasti kehittyvän keuhkoputken kuroutuman, joka kestää vähintään 15 minuuttia. Estoprosentti eri ajanhetkillä antigeenialtistuksen jälkeen vertaa testiyhdistettä tarkistuseläimiin (vain kantoaine). Tämän menettelyn mukaisesti yhdisteitä, jotka antavat 50-%:isen tai paremman ehkäisyn 10 mg/kg:n annoksella, pidetään "aktiivisilla".

ESIMERKKI IKasvaimen kasvun ehkäisy

Hedelmöitetyn munan tai kanansikiön määrittäminen, jonka on esittänyt Folkman, Science 221, 719 (1983), on standardi farmakologinen laboratoriomenettely, jolla osoitetaan varhais-syöpäsolujen syntyminen ja näin ollen kasvaimen kasvun ehkäisy (Folkman, Advances in Cancer Research, toimittaneet G. Klein ja S. Weinhouse, 43, 175 (1985)). Tämän menettelyn mukaisesti yhdisteet, joita pidetään "aktiivisina" (ts. varhais-syöpäsolujen syntymistä estävinä), antavat 4 mm:n tai suuremman verisuonettoman vyöhykkeen joissakin sikiöissä, kun ne testataan väkevyydellä 50 µg/10 µl, kun läsnä on 50 µg/10 µl hepariinia.

Esimerkkien 2-4, 6B, 8-10, 12-18, 20, 21, 26-30, 32, 33, 36, 40, 41, 43-48, 52-55, 63, 64, 83, 86, 97, 99, 104 ja 105 yhdisteet osoittavat varhais-syöpäsolujen syntymisen ehkäisyä.

Seuraavassa ovat koetulokset Folkman-määrittämisestä mainituille yhdisteille:

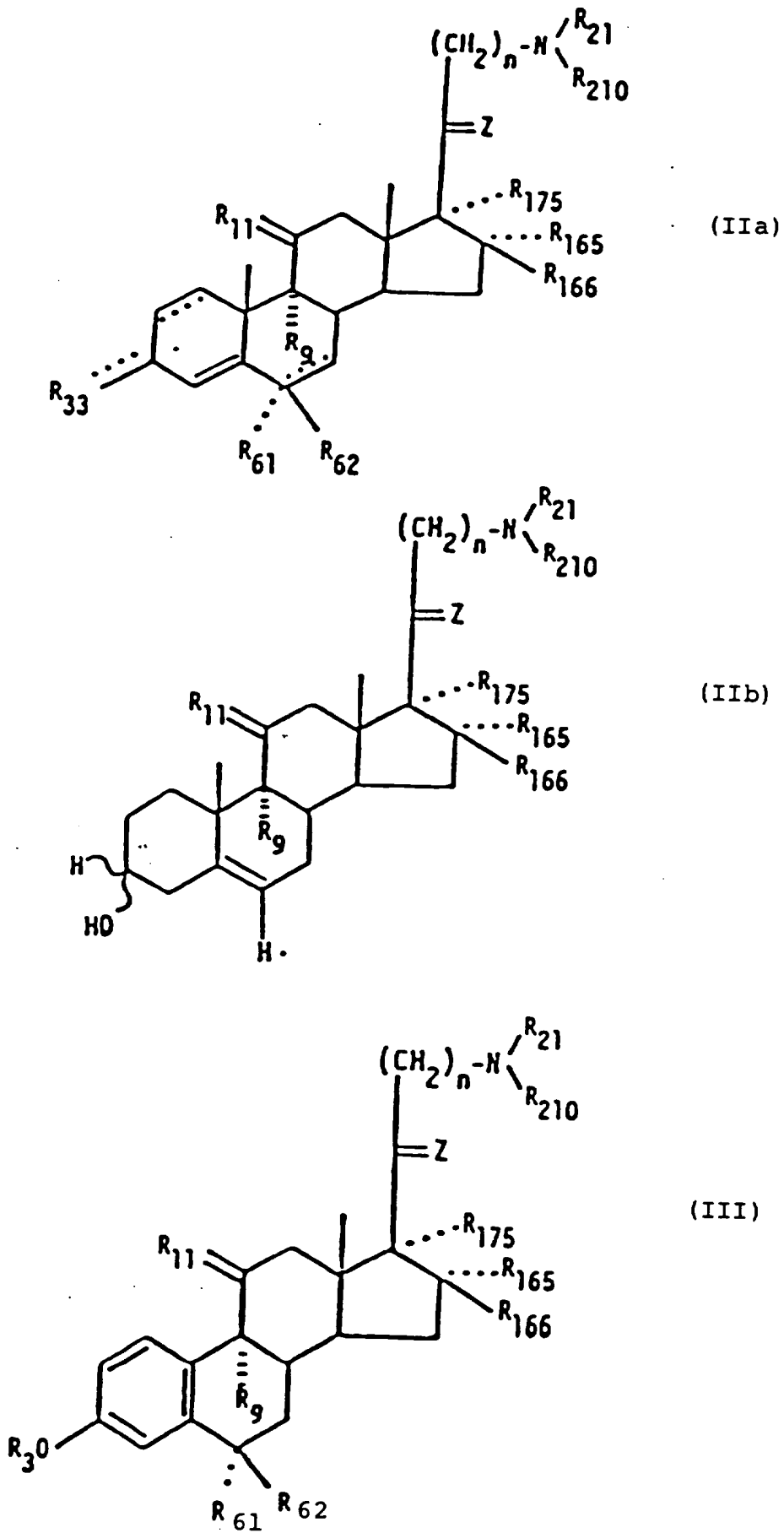
<u>% sikiöistä, joissa on 4 mm tai verisuoneton vyöhyke</u>	<u>Yhdiste esisuurempi merkistä n:o</u>
91	21, 16
85	2
80	41
75	44
73	28
72	20

ESIMERKKI JAspiriinin aiheuttaman haavauman koe

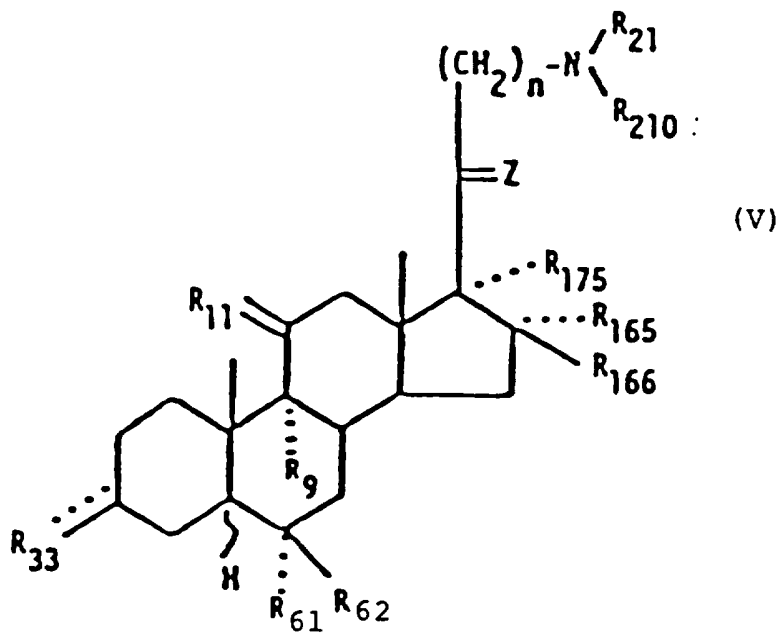
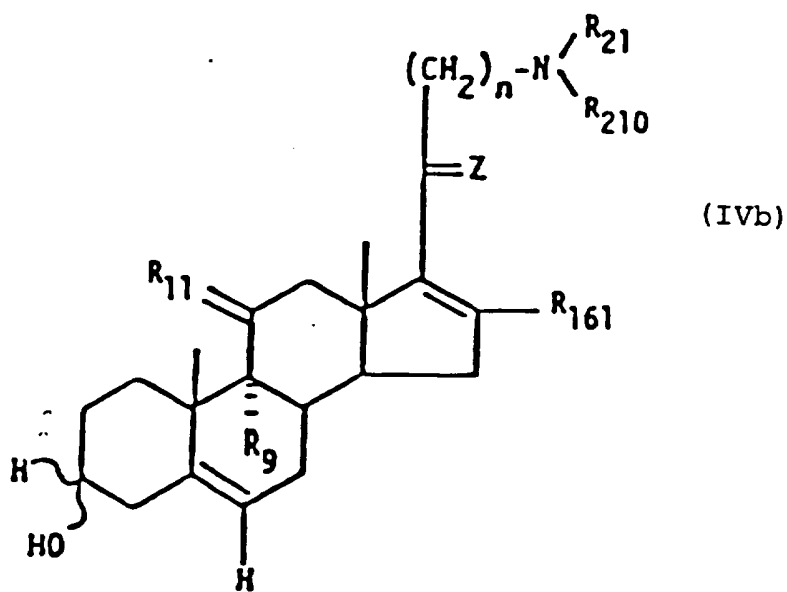
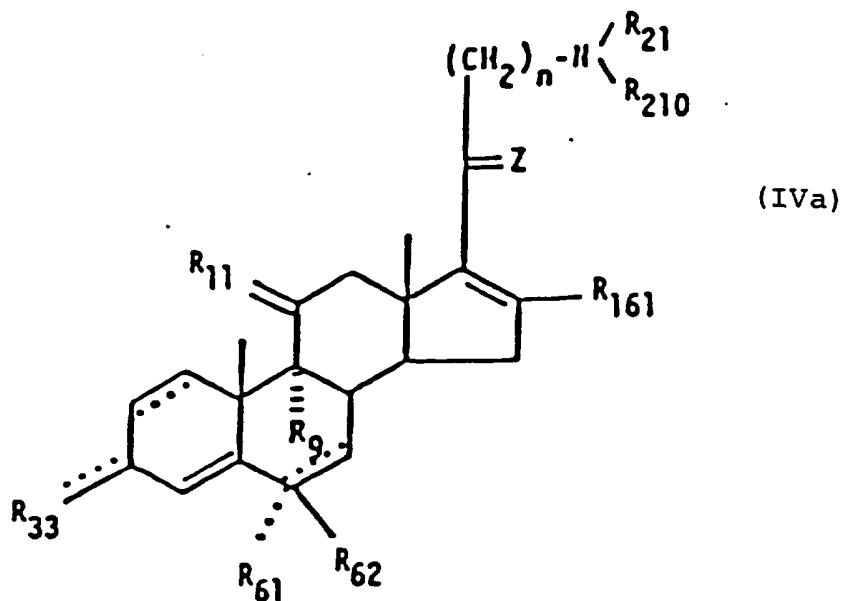
Aspiriinin/kylmän aiheuttaman haavauman määrittäminen, jonka on esittänyt Rainsford, Agents and Actions 5, 553 (1975) on standardi farmakologinen laboratoriomenettely, jolla todetaan haavaumia vastustava aktiivisuus. Tämän menettelyn mukaisesti yhdisteitä, jotka antavat 50 %:n tai suuremman haavaumaindeksin vähennyksen, pidetään "aktiivisina".

Esimerkin 16 yhdiste osoittaa haavaumia vastustavaa aktiivisuutta.

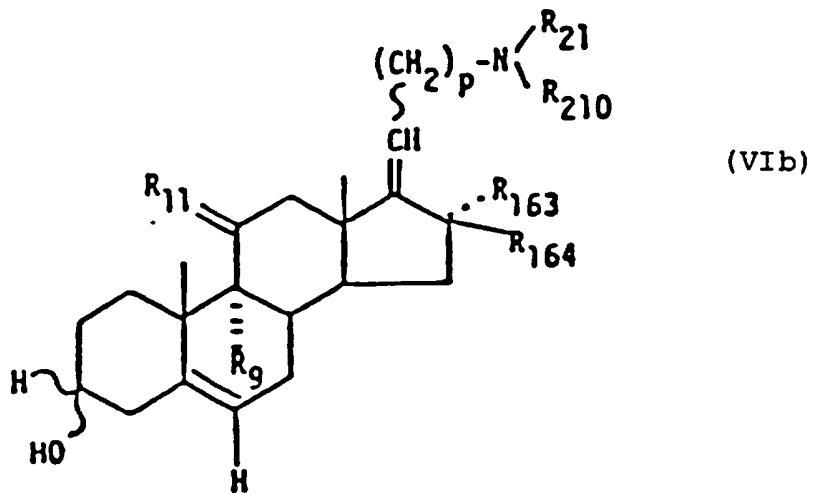
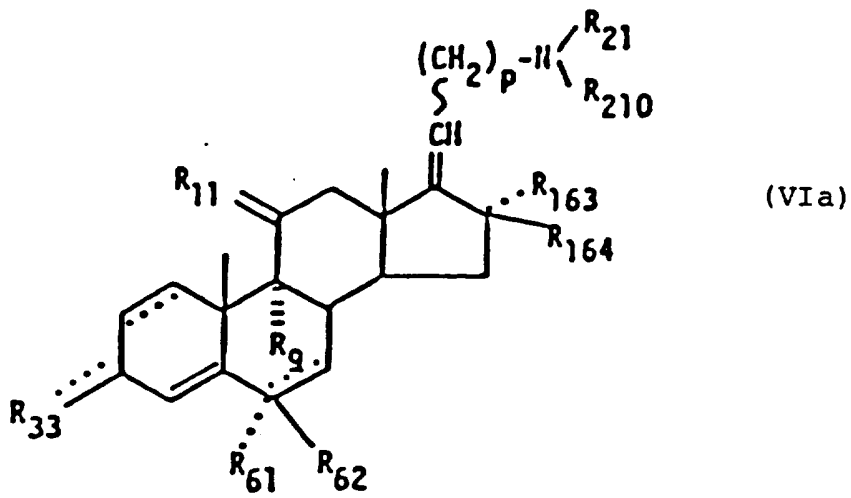
## TAULUKKO A



## TAULUKKO B



## TAULUKKO C

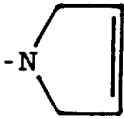
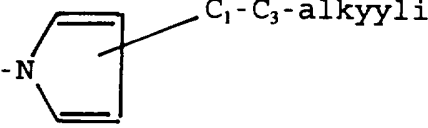
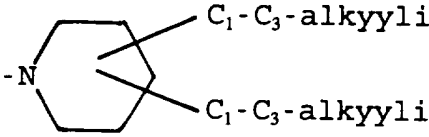
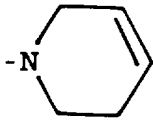
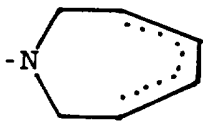
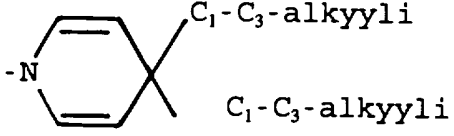


TAULUKKO D-NR<sub>21</sub>R<sub>210</sub>

Nimi	Kemiallinen rakenne	Kaava
_____	_____	<u>n:o</u>
1-piperatsinyyli substituoitu 4-asemasta	-N N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>j</sub> -CO-R <sub>228</sub>	(D)
1-piperatsinyyli substituoitu 4-asemasta	-N N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>j</sub> -X <sub>2</sub>	(E)
1-piperatsinyyli substituoitu 4-asemasta	-N N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>j</sub> -X <sub>1</sub>	(F)

## TAULUKKO E

R<sub>212</sub>

<u>Nimi</u>	<u>Kemiallinen rakenne</u>	<u>Kaava n:o</u>
	$  \begin{array}{c}  \text{(CH}_2\text{)}_2\text{- (CG}_2\text{)}_c \\  \diagup \quad \diagdown \\  \text{-N} \quad \quad \quad \text{G} \\  \diagdown \quad \diagup \\  \text{(CH}_2\text{)}_2\text{- (CH}_2\text{)}_d  \end{array}  $	(a)
3-pyrrolin-1-yyli		(b)
pyrrol-1-yyli, valinnaisesti substituoitu		(c)
piperid-1-yyli, valinnaisesti substituoitu		(d)
1,2,3,6-tetrahyd- ropyrid-1-yyli		(e)
1-heksametyleeni- imino, joka si- sältää 3- tai 4- kaksoissidoksen tai 3- ja 5- kak- soissidoksia		(f)
1,4-dihydro-1-pyridyy- li, substituoitu 4- asemasta		(g)



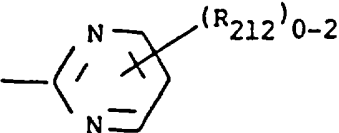
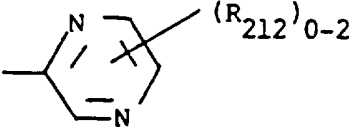
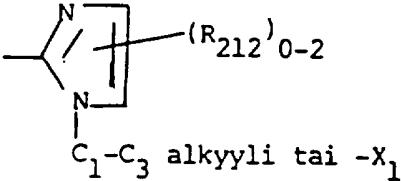
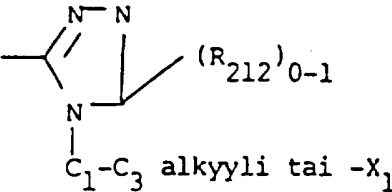
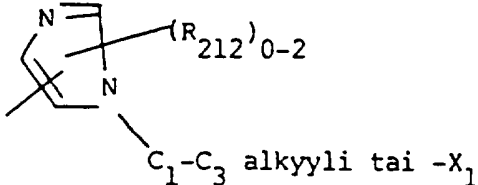
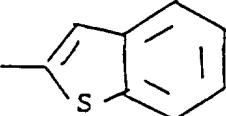
## TAULUKKO F

X<sub>2</sub>

Nimi	Kemiallinen rakenne	Kaava n:o
pyrid-2-		(1)
3-		(2)
tai 4-yyli, valinnaisesti substituoitu valinnaisesti N-oksidina		(3)
1,3,5-triatsin-4-yyli tai sen N-oksidi, valinnaisesti substituoitu 2- ja/tai 6-asehasta		(4)
pyrimidin-4-yyli tai sen N-oksidi, valinnaisesti substituoitu 2- ja/tai 6-asehasta		(5)

## TAULUKKO F - jatkoa

 $X_2$ 

Nimi	Kemiallinen rakenne	Kaava n:o
pyrimidin-2-yyli, valinnaisesti substituoitu		(6)
pyratsin-2-yyli, valinnaisesti substituoitu		(7)
imidatsol-2-yyli, valinnaisesti substituoitu		(8)
1,3,4-triatsol-2-yyli, valinnaisesti substituoitu		(9)
imidatsol-4- tai 5-yyli, valinnaisesti substituoitu		(10)
bentso(b)tien-2-yyli		(12a)

## TAULUKKO F - jatkoa

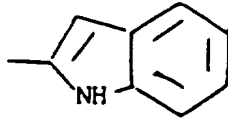
X<sub>2</sub>

Nimi

Kemiallinen rakenne

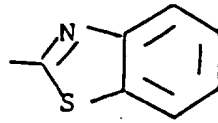
Kaava  
n:o

indol-2-yyli



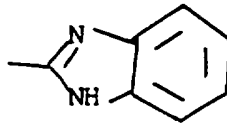
(12b)

bentso(b)tiatsoli-2-yyli



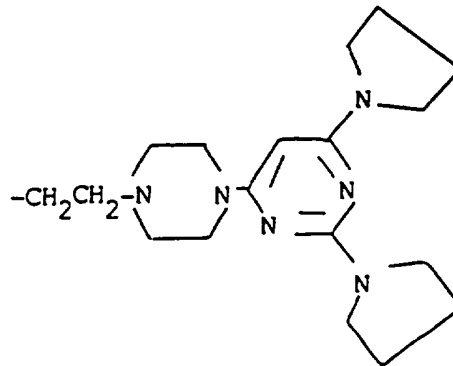
(12c)

bentsimidatsol-2-yyli



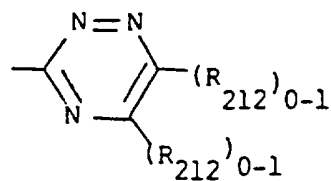
(12d)

2- $\overline{4}$ - $\overline{2}$ ,6-bis-(1-pyrro-  
lidinyyli)-4-pyrimidinyyli7-  
1-piperatsinyyli7etyyli



(13)

1,2,4-triatsin-3-yyli,  
valinnaisesti substituoitu  
5- ja/tai 6- asemasta



(14)

## TAULUKKO G

<u>Yhdiste esimerkeistä</u>	<u>Fysikaaliset tiedot</u> <u>sp.</u>	<u>MS [M + H]<sup>+</sup></u>
0	ks. spesifikaatio	
1	ei lainkaan	
2	213-215*	
3	189-194* hajoa	
4	170-174* hajoa	577
6A	172-174*	
6B	195-197*	
7	200-203*	546
8	209-211*	491
9	108-110*	561
10	174-175,5*	566, 568
11	164-166*	520
12	240-245*	568, 570
13	215-216*	519
14	195-200*	631
15	189-194*	660
16	184-186*	633
17	154-159*	645
18	184-190*	645
19		687
20	154-157*	
21	145-148*	
22	228-231*	
23	245*	
25		505
26		522
27		534
28		505
29		524
30		537
31		601
32		635
33		549
35	233* hajoa	
36		491
40	201* hajoa	
41	210* hajoa	535
42	219* hajoa	563
43	219* hajoa	492
44	204* hajoa	
45	202* hajoa	
46	192*	
47	193-196* hajoa	641
48	243-250* hajoa	
49	197-208* hajoa	
50		651
52		572
53	218* hajoa	635
54	143-146*	503
55	139-143*	
56		478
57		620

TAULUKKO G - jatkoa

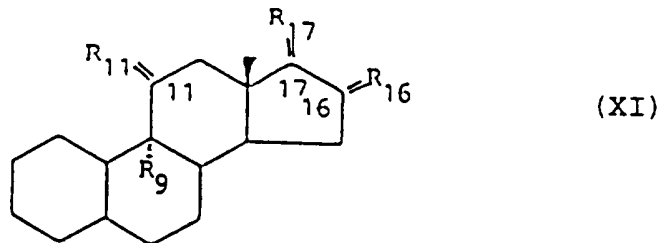
<u>Yhdiste esimerkeistä</u>	<u>Fysikaaliset tiedot</u> <u>sp.</u>	<u>MS [M + H]<sup>+</sup></u>
58	169* hajoa	
59	181* hajoa	
60	184* hajoa	
61	142* hajoa	
62	190-195*	
63	195-196*	
64	156-158*	
65		473
66		505
68		575
69		634
70		648
71	185* hajoa	
72	182*	
73	220-230* hajoa	
74	215* hajoa	
75	165-175* hajoa	
76	160-165*	
83		625
84	215* hajoa	
86	127* hajoa	657
94	221* hajoa	
95	217* hajoa	
96	182* hajoa	
97	217* hajoa	
98	173* hajoa	
99	195* hajoa	
102	ks. spesifikaatio	
103	ks. spesifikaatio	
104	212-214* hajoa	599
105	205-208* hajoa	661
106	243-245* hajoa	479
107		615
108		476
109	181-185 hajoa	
110	74,388E 19129-FJVD-22	
111	210* hajoa	
112		613
113		609
114	219* hajoa	
115	215-222* hajoa	741 (M <sup>+</sup> )
116		644 (M <sup>+</sup> )
117		664 (M <sup>+</sup> )
118		660 (M <sup>+</sup> )
119		522 (M <sup>+</sup> )
120		615 (M <sup>+</sup> )
121		626 (M <sup>+</sup> )
122		627 (M <sup>+</sup> )
125	164* hajoa	629 (M <sup>+</sup> )
126	152-154*	630
127	194* hajoa	
129	179-185* hajoa	615 (M <sup>+</sup> )

TAULUKKO G - jatkoa

<u>Yhdiste esimerkeistä</u>	<u>Fysikaaliset tiedot</u> <u>sp.</u>	<u>MS [M + H]<sup>+</sup></u>
130	151-154*	
131	159-162*	
132		623 (M <sup>+</sup> )
133	212-215*	
135	260-265*	

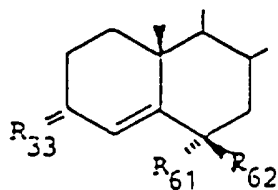
Patenttivaatimukset

1. Menetelmä farmakologisesti aktiivisen aminosteroidin valmistamiseksi, jolla on kaava

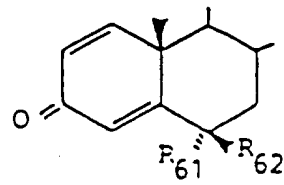


jossa:

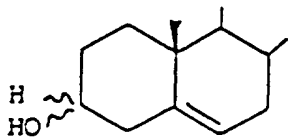
renkailla A ja B on jokin seuraavista rakenteista



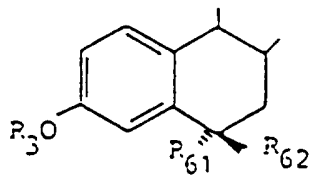
AB-Ia



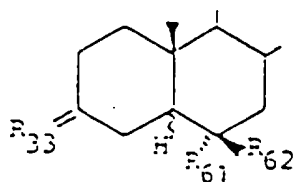
AB-Ib



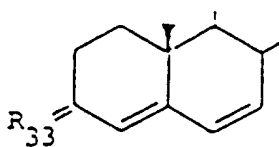
AB-II



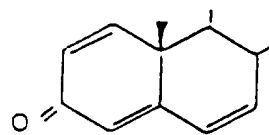
AB-III



AB-IV



AB-Va



AB-Vb

jossa toinen ryhmistä  $R_{61}$  ja  $R_{62}$  on -H ja toinen on -H, -F tai  $C_1$ - $C_3$ -alkyyli,

$R_{33}$  on =O tai  $\alpha$ -H: $\beta$ -OR<sub>34</sub> tai  $\alpha$ -OR<sub>34</sub>: $\beta$ -H, jossa  $R_{34}$  on -H, -CO-CH<sub>3</sub>, -CO-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CO-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -CO-O-CH<sub>3</sub> tai -CO-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, ja

$R_3$  on -H,  $C_1$ - $C_3$ -alkyyli, -CO-H,  $C_2$ - $C_4$ -alkanoyyli tai bentsyyli; jossa:

(C-I)  $R_{11}$  on  $\alpha$ -R<sub>111</sub>: $\beta$ -R<sub>112</sub>, jossa toinen ryhmistä  $R_{111}$  ja  $R_{112}$  muodostaa yhdessä ryhmän  $R_9$  kanssa toisen sidoksen  $C_9$ :n ja  $C_{11}$ :n välille ja toinen ryhmistä  $R_{111}$  ja  $R_{112}$  on -H;

(C-II)  $R_9$  on -Cl ja  $R_{11}$  on =O tai  $\alpha$ -H: $\beta$ -R<sub>114</sub>, jossa  $R_{114}$  on -Cl tai -OH;

(C-III)  $R_9$  on -H tai -F ja  $R_{11}$  on =O tai  $\alpha$ -R<sub>115</sub>: $\beta$ -R<sub>116</sub>, jossa toinen ryhmistä  $R_{115}$  ja  $R_{116}$  on -H ja toinen ryhmistä  $R_{115}$  ja  $R_{116}$  on -H, -OH tai  $C_1$ - $C_{12}$ -alkoksi;

(C-IV)  $R_9$  on -H tai -F ja  $R_{11}$  on  $\alpha$ -O-CO-R<sub>117</sub>: $\beta$ -H, jossa  $R_{117}$  on

(A)  $C_1$ - $C_3$ -alkyyli,

(B)  $C_1$ - $C_{12}$ -alkoksi,

(C) furanyyli,

(D) -NR<sub>122</sub>R<sub>123</sub>, jossa toinen ryhmistä  $R_{122}$  ja  $R_{123}$  on -H, metyyli tai etyyli ja toinen on -H,  $C_1$ - $C_4$ -alkyyli tai fenyyli,

(E) -X<sub>3</sub>-X<sub>1</sub>, jossa X<sub>3</sub> on -O- tai valenssisidos ja X<sub>1</sub> on fenyyli, joka on mahdollisesti substituoitu 1-2:lla ryhmistä -Cl, -Br,  $C_1$ - $C_3$ -alkoksi, -COOH, -NH<sub>2</sub>,  $C_1$ - $C_3$ -alkyyliamino, di( $C_1$ - $C_3$ )-alkyyliamino, joissa alkyyliiryhmät ovat samoja tai eri ryhmiä, 1-pyrrolidinyyli, 1-piperidyli, 1-heksametyleeni-imino, 1-heptametyleeni-imino,  $C_2$ - $C_4$ -asyyliamino ja -NH-CHO, tai yhdellä ryhmistä -F ja -CF<sub>3</sub>;

jossa:

(D-I)  $R_{16}$  on R<sub>161</sub>:R<sub>162</sub> ja  $R_{17}$  on R<sub>171</sub>:R<sub>172</sub>, joissa toinen ryhmistä  $R_{161}$  ja  $R_{162}$  on -H tai -CH<sub>3</sub> ja toinen muodostaa yhdessä toisen

ryhmistä  $R_{171}$  ja  $R_{172}$  kanssa toisen sidoksen  $C_{16}$ :n ja  $C_{17}$ :n välille ja toinen ryhmistä  $R_{171}$  ja  $R_{172}$  on -C(=Z)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>21</sub>R<sub>210</sub>,

jossa Z on =O, =CH<sub>2</sub> tai R<sub>179</sub>: -H, jossa R<sub>179</sub> on -H tai -CH<sub>3</sub>, ja n on 0-6, ja jossa

ryhmät  $R_{21}$  ja  $R_{210}$  muodostavat yhdessä sen typpiätomien kanssa, johon ne ovat sidotut, heterosyklisen renkaan, joka on

(1) 1-piperatsinyyli, joka on substituoitu 4-asemasta ryhmällä

R<sub>228</sub>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>-, jossa R<sub>228</sub> on -X<sub>1</sub>, -NR<sub>229</sub>X<sub>1</sub> tai 2-furanyyli,



jossa  $R_{229}$  on -H tai  $C_1$ - $C_3$ -alkyyli, jossa  $j$  on 0-3 ja  $X_1$  on sama kuin edellä määriteltiin (D)

(2) 1-piperatsinyyli, joka on substituoitu 4-asemasta ryhmällä  $X_2$ - $(CH_2)_j$ -, jossa  $j$  on sama kuin edellä määriteltiin

ja (E)

$X_2$  on:

(a) pyrid-2-, 3- tai 4-yyli tai sen N-oksidi, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai kahdella ryhmällä  $R_{212}$ , jotka ovat samoja tai eri ryhmiä, jossa  $R_{212}$  on

(i) -F,

(ii) -Cl,

(iii) -Br,

(iv)  $C_1$ - $C_3$ -alkyyli,

(v)  $-CH_2-CH=CH_2$ ,

(vi)  $-X_1$ , jossa  $X_1$  on sama kuin edellä määriteltiin,

(vii)  $-NR_{213}R_{213}$ , jossa ryhmät  $R_{213}$  ovat samoja tai eri ryhmiä ja ovat -H,  $C_1$ - $C_3$ -alkyyli tai  $-CH_2-CH=CH_2$ ,

(viii $\alpha$ )  $*CH_2-(CH_2)_q-CH_2-N*$ -, jossa tähdellä (\*) merkityt atomit ovat kiinnittyneet toisiinsa johtaen renkaan muodostukseen, jossa  $q$  on 1-5,

(viii $\beta$ )  $*CH_2-CH_2-(CH_2)_c-G-(CH_2)_d-CH_2-CH_2-N*$ -, jossa tähdellä (\*) merkityt atomit ovat sitoutuneet toisiinsa johtaen renkaan muodostukseen, jossa  $G$  on -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>- tai -NHR<sub>214</sub>, jossa  $R_{214}$  on -H,  $C_1$ - $C_3$ -alkyyli tai edellä määritelty  $X_1$ , jossa  $c$  ja  $d$  ovat samoja tai eri lukuja ja ovat 0-2 edellyttäen,

... että rengashiiliatomien kokonaislukumäärä on 4, 5 tai 6, (a)

(ix) 3-pyrrolin-1-yyli, (b)

(x) pyrrol-1-yyli, joka on mahdollisesti substituoitu  $C_1$ - $C_3$ -alkyyllillä, (c)

(xi) piperid-1-yyli, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai kahdella  $C_1$ - $C_3$ -alkyyllillä, (d)

... (xii) 1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli (e)

(xiii) 1-heksametyleeni-imino, joka sisältää 3- tai 4-kaksoissidoksen tai 3- ja 5-kaksoissidokset, (f)

(xiv) 1,4-dihydro-1-pyridyyli, joka on substituoitu 4-asemasta kahdella  $C_1$ - $C_3$ -alkyyllillä, jotka ovat samoja tai eri ryhmiä, (g)

... (xv) -OH,

- (xvi)  $C_1-C_3$ -alkoksi,
- (xvii)  $-NR_{217}-(CH_2)_e-Q$ , jossa Q on 2-pyridyyli, jossa  $R_{217}$  on -H tai  $C_1-C_3$ -alkyyli ja e on 0-3,
- (xviii) pyrid-2-, 3- tai 4-yyli, (1)
- (b) 1,3,5-triatsin-4-yyli tai sen N-oksidi, joka on mahdollisesti substituoitu 2- ja/tai 6-asemasta edellä määritellyllä ryhmällä  $R_{212}$ , (4)
- (c) pyrimidin-4-yyli tai sen N-oksidi, joka on mahdollisesti substituoitu 2- ja/tai 6-asemasta edellä määritellyllä ryhmällä  $R_{212}$ , (5)
- (d) pyrimidin-2-yyli, joka on mahdollisesti substituoitu 4- ja/tai 6-asemasta yhdellä tai kahdella edellä määritellyllä ryhmällä  $R_{212}$ , (6)
- (e) pyratsin-2-yyli, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai kahdella edellä määritellyllä ryhmällä  $R_{212}$ , (7)
- (f) imidatsol-2-yyli, joka on mahdollisesti substituoitu 1-asemasta ryhmällä  $C_1-C_3$ -alkyyli tai  $-X_1$ , jossa  $X_1$  on sama kuin edellä määriteltiin, ja edelleen mahdollisesti substituoitu yhdellä tai kahdella edellä määritellyllä ryhmällä  $R_{212}$ , (8)
- (g) 1,3,4-triatsol-2-yyli, joka on mahdollisesti substituoitu 1-asemasta ryhmällä  $C_1-C_3$ -alkyyli tai  $-X_1$ , jossa  $X_1$  on sama kuin edellä määriteltiin, ja edelleen mahdollisesti substituoitu edellä määritellyllä ryhmällä  $R_{212}$ , (9)
- (h) imidatsol-4- tai 5-yyli, joka on mahdollisesti substituoitu 1-asemasta ryhmällä  $C_1-C_3$ -alkyyli tai  $-X_1$ , jossa  $X_1$  on sama kuin edellä määriteltiin, ja edelleen mahdollisesti substituoitu yhdellä tai kahdella edellä määritellyllä ryhmällä  $R_{212}$ , (10)
- (i) bentso(b)tien-2-yyli, (12a)
- (j) indol-2-yyli, (12b)
- (k) bentso(b)tiatsol-2-yyli, (12c)
- (l) bentsimidatsol-2-yyli, (12d)
- (m) 2-[4-[2,6-bis(1-pyrrolidinyyli)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]etyyli (13)
- (n) 1,2,4-triatsin-3-yyli, joka on mahdollisesti substituoitu 5- ja/tai 6-asemasta edellä määritellyllä ryhmällä  $R_{212}$ , (14)

(3) 1-piperatsinyyli, joka on substituoitu 4-asemasta ryhmällä  $X_1-(CH_2)_j-$ , jossa  $X_1$  ja  $j$  ovat samoja kuin edellä määriteltiin, (F)

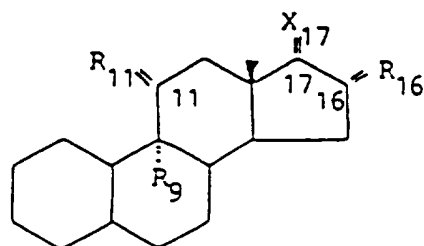
(D-II)  $R_{16}$  on  $\alpha-R_{163}:\beta-R_{164}$ , jossa toinen ryhmistä  $R_{163}$  ja  $R_{164}$  on -H ja toinen on -H, -F,  $-CH_3$  tai -OH ja  $R_{17}$  on  $=CH-(CH_2)_p-NR_{21}R_{210}$ , jossa  $p$  on 1 tai 2 ja jossa  $R_{21}$  ja  $R_{210}$  ovat samoja kuin edellä määriteltiin;

(D-III)  $R_{16}$  on  $\alpha-R_{165}:\beta-R_{166}$  ja  $R_{17}$  on  $\alpha-R_{175}:\beta-R_{176}$ , jossa  $R_{165}$  on -H, -OH, -F tai  $-CH_3$  ja  $R_{166}$  on -H, -OH, -F tai  $-CH_3$  edellyttäen, että ainakin toinen ryhmistä  $R_{165}$  ja  $R_{166}$  on -H, jossa  $R_{175}$  on -H, -OH,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $C_2-C_7$ -alkanoyylioksi tai  $-O-CO-X_1$ , jossa  $X_1$  on sama kuin edellä määriteltiin, ja jossa  $R_{176}$  on  $-C(=Z)-(CH_2)_n-NR_{21}R_{210}$ , jossa  $Z$ ,  $n$ ,  $R_{21}$  ja  $R_{210}$  ovat samoja kuin edellä määriteltiin;

(D-IV) sen yhdisteen 16,17-asetonidi, jossa  $R_{165}$  on -OH,  $R_{166}$  on -H,  $R_{175}$  on -OH ja  $R_{176}$  on  $-C(=Z)-(CH_2)_n-NR_{21}R_{210}$ , jossa  $Z$ ,  $n$ ,  $R_{21}$  ja  $R_{210}$  ovat samoja kuin edellä määriteltiin;

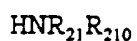
ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen, sen hydraattien ja solvaattien valmistamiseksi edellyttäen, että renkailla A ja B on kaavan AB-III tai kaavan AB-IV mukainen rakenne vain kun ryhmillä  $R_{16}$  ja  $R_{17}$  on kohdassa (D-III) tai (D-IV) esitetyt merkitykset, tunnettu siitä, että

a) yhdiste, jolla on kaava



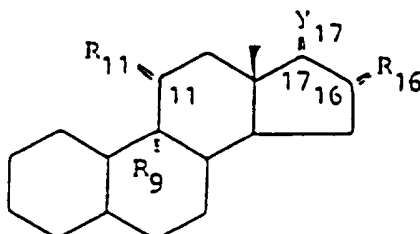
(XII)

jossa  $X_{17}$  on  $X_{171}:X_{172}$  tai  $=CH-(CH_2)_p-X_5$ , jossa toinen ryhmistä  $X_{171}$  ja  $X_{172}$  on edellä määritelty ryhmä  $R_{175}$  tai muodostaa sidoksen  $C_{16}:n$  ja  $C_{17}:n$  välille ja toinen ryhmistä  $X_{171}$  ja  $X_{172}$  on  $-C(=Z)-(CH_2)_n-X_5$ , jossa  $X_5$  on -Cl, -Br, -I,  $-SO_2-CH_3$  tai  $-SO_2-C_6H_4-CH_3$  ja joissa  $Z$ ,  $n$ ,  $p$ , renkaat A ja B,  $R_9$ ,  $R_{11}$  ja  $R_{16}$  ovat samoja kuin edellä määriteltiin, tai sen 16,17-asetonidi, saatetaan reagoimaan amiinin kanssa, jolla on kaava



jossa  $\text{R}_{21}$  ja  $\text{R}_{210}$  ovat samoja kuin edellä määriteltiin, aprottisessa liuottimessa, tai

b) yhdiste, jolla on kaava



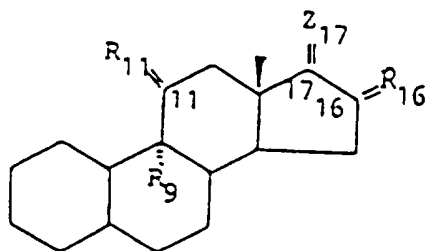
(XIII)

jossa  $\text{Y}_{17}$  on  $\text{Y}_{171}:\text{Y}_{172}$  tai  $=\text{CH}-(\text{CH}_2)_p-\text{N} \begin{array}{|c|} \hline \text{NH} \\ \hline \end{array}$ , jossa toinen ryhmistä  $\text{Y}_{171}$  ja  $\text{Y}_{172}$  on edellä määriteltä ryhmä  $\text{R}_{175}$  tai muodostaa sidoksen  $\text{C}_{16}:\text{n}$  ja  $\text{C}_{17}:\text{n}$  välille ja toinen ryhmistä  $\text{Y}_{171}$  ja  $\text{Y}_{172}$  on  $-\text{C}(=\text{Z})-(\text{CH}_2)_n-\text{N} \begin{array}{|c|} \hline \text{NH} \\ \hline \end{array}$ , joissa  $\text{Z}$ ,  $n$ ,  $p$ , renkaat A ja B,  $\text{R}_9$ ,  $\text{R}_{11}$  ja  $\text{R}_{16}$  ovat samoja kuin edellä määriteltiin, tai sen 16,17-asetonidi, substituoidaan piperatsinyylirenkaan 4-asetasta jollakin seuraavista ryhmistä:

- (1)  $\text{R}_{228}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_j-$
- (2)  $\text{X}_2-(\text{CH}_2)_j-$
- (3)  $\text{X}_1-(\text{CH}_2)_j-$

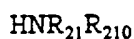
joissa  $\text{R}_{228}$ ,  $j$ ,  $\text{X}_2$  ja  $\text{X}_1$  ovat samoja kuin edellä määriteltiin, tai

c) yhdiste, jolla on kaava



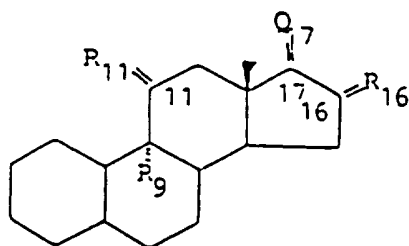
(XIV)

jossa  $Z_{17}$  on  $Z_{171}:Z_{172}$ , jossa toinen ryhmistä  $Z_{171}$  ja  $Z_{172}$  on edellä määritelty ryhmä  $R_{175}$  tai muodostaa sidoksen  $C_{16}:n$  ja  $C_{17}:n$  välille ja toinen ryhmistä  $Z_{171}$  ja  $Z_{172}$  on  $-C(=Z)-(CH_2)_{n-1}-CHO$ , jossa  $Z$  on  $=CH_2$  tai  $R_{179}:-H$ , jossa  $R_{179}$  on  $-H$  tai  $-CH_3$ ,  $n$  on sama kuin edellä määriteltiin lukuunottamatta 0, ja renkaat A ja B,  $R_9$ ,  $R_{11}$  ja  $R_{16}$  ovat samoja kuin edellä määriteltiin, tai sen 16,17-asetonidi, pelkistetään ja saatetaan reagoimaan amiinin kanssa, jolla on kaava

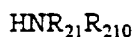


jossa  $R_{21}$  ja  $R_{210}$  ovat samoja kuin edellä määriteltiin, tai

d) yhdiste, jolla on kaava



jossa  $Q_{17}$  on  $Q_{171}:Q_{172}$ , jossa toinen ryhmistä  $Q_{171}$  ja  $Q_{172}$  on edellä määritelty ryhmä  $R_{175}$  tai muodostaa sidoksen  $C_{16}:n$  ja  $C_{17}:n$  välille ja toinen ryhmistä  $Q_{171}$  ja  $Q_{172}$  on  $-COOH$ , ja renkaat A ja B,  $R_9$ ,  $R_{11}$  ja  $R_{16}$  ovat samoja kuin edellä määriteltiin, tai sen 16,17-asetonidi, saatetaan reagoimaan kondensoivan reagenssin kanssa ja sen jälkeen amiinin kanssa, jolla on kaava

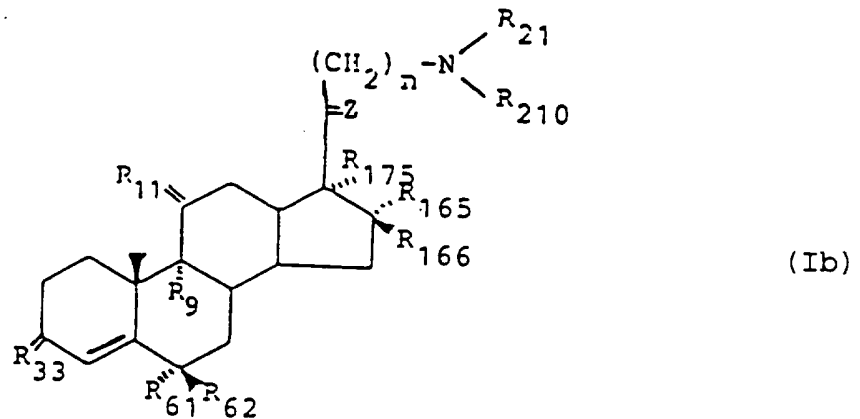
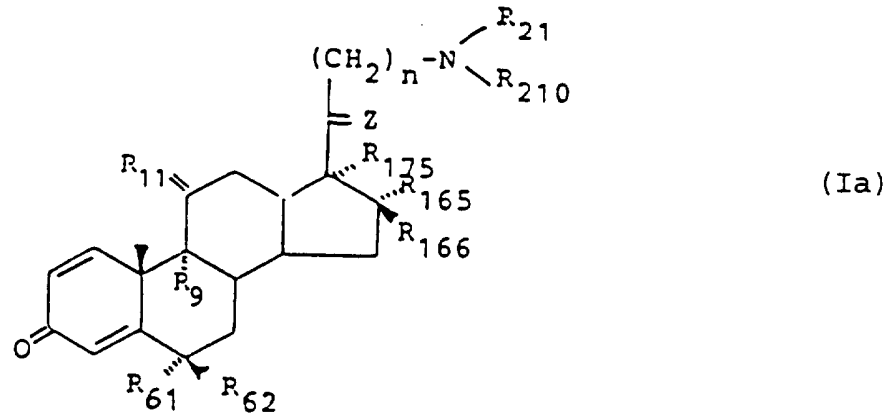


jossa  $R_{21}$  ja  $R_{210}$  ovat samoja kuin edellä määriteltiin, ja tämän jälkeen, haluttaessa, suoritetaan yksi tai useampi seuraavista reaktioista:

(i) asemassa 3 ja/tai asemassa 11 oleva hydroksyyli-ryhmä muutetaan esteriryhmäksi,

(ii) saatu kaavan XI mukainen yhdiste muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan aminosteroidi, jolla on kaava Ia tai Ib



joissa  $R_{61}$ ,  $R_{62}$ ,  $R_{33}$ ,  $R_9$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{165}$ ,  $R_{166}$ ,  $R_{175}$ ,  $Z$ ,  $n$ ,  $R_{21}$  ja  $R_{210}$  tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan Ia tai Ib mukainen aminosteroidi, joissa kaavoissa  $n$  on 1 ja  $R_{21}$  ja  $R_{210}$  muodostavat yhdessä sen typpiatomin kanssa, johon ne ovat sidotut, 1-piperatsinyyliin, joka on substituoitu 4-asemasta ryhmällä  $X_2$ , joka tarkoittaa samaa kuin patenttivaatimuksessa 1.

4. Patenttivaatimuksen 2 tai 3 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan Ia tai Ib mukainen aminosteroidi, joissa kaavoissa  $n$  on 1 ja  $R_{21}$  ja  $R_{210}$  muodostavat yhdessä sen typpiatomin kanssa, johon ne ovat sidotut, jonkin seuraavista ryhmistä:

4- (2-pyridyyli) -1-piperatsinyyli,  
 4- [4,6-bis(2-propenyylimino) -1,3,5-triatsin-2-yyli] -1-piperatsinyyli,  
 4- [2,6-bis(1-pyrrolidinyyli) -4-pyrimidinyyli] -1-piperatsinyyli,  
 4- [2,6-bis(morfolino) -4-pyrimidinyyli] -1-piperatsinyyli,  
 4- [4,6-bis(dietyylimino) -2-pyrimidinyyli] -1-piperatsinyyli,  
 4- [4,6-bis(1-pyrrolidinyyli) -1,3,5-triatsin-2-yyli] -1-piperatsinyyli,  
 4- [5,6-bis(dietyylimino) -2-pyridyyli] -1-piperatsinyyli,  
 4- [3- (etyylimino) -2-pyridyyli] -1-piperatsinyyli, ja  
 4- [4,6-bis(2-pyridyyli) -1,3,5-triatsin-2-yyli] -1-piperatsinyyli.

5. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että valmistetaan kaavan Ia tai Ib mukainen aminosteroidi, joka on

17 $\alpha$ -hydroksi-21- [4- (2-pyridyyli) -1-piperatsinyyli]pregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dioni,  
 21- [4- [2-amino-6- (dietyylimino) -4-pyrimidinyyli] -1-piperatsinyyli] -17 $\alpha$ -hydroksipregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dioni,  
 17 $\alpha$ -hydroksi-21- [4- (2-furanyylikarbonyyli) -1-piperatsinyyli]pregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dioni,  
 17 $\alpha$ -hydroksi-21- [4- (bentso(b)tien-2-yyli) -1-piperatsinyyli]pregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dioni,  
 17 $\alpha$ -hydroksi-21- [4- (2-pyrimidinyyli) -1-piperatsinyyli] -pregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dioni,  
 17 $\alpha$ -hydroksi-21- [4- [(3-kloorifenyyli) amino] karbonyyli] -1-piperatsinyyli]pregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dioni,  
 17 $\alpha$ -hydroksi-21- [4- (2-metoksifenyyli) -1-piperatsinyyli] -pregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dioni,  
 17 $\alpha$ -hydroksi-21- [4- [2,6-bis(dimetyylimino) -4-pyrimidinyyli] -1-piperatsinyyli]pregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dioni,  
 17 $\alpha$ -hydroksi-21- [4- (3,6-dimetyylipyratsinyyli) -1-piperatsinyyli]pregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dioni,  
 21- [4- [2- (dietyylimino) -6- (1-pyrrolidinyyli) -4-pyrimidinyyli] -1-piperatsinyyli] -17 $\alpha$ -hydroksipregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dioni,

17 $\alpha$ -hydroksi-21-[4-[2-(dietyyliamino)-6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]pregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dioni,

17 $\alpha$ -hydroksi-21-[4-[2,6-bis(dietyyliamino)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]pregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dioni,

17 $\alpha$ -hydroksi-21-[4-[2-(dietyyliamino)-6-(1-piperidyli)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]pregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dioni,

21-[4-[2,6-bis(dietyyliamino)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]-17 $\alpha$ -hydroksi-16 $\alpha$ -metyylipregna-4,9(11)-trieeni-3,20-dioni,

17 $\alpha$ -hydroksi-21-[4-[2,6-bis(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]pregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dioni,

17 $\alpha$ -hydroksi-21-[4-(2-pyridyyli)-1-piperatsinyyli]-pregn-4-eeeni-3,11,20-trioni,

11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihydroksi-6 $\alpha$ -metyyli-21-[4-(2-pyridyyli)-1-piperatsinyyli]pregna-1,4-dieeni-3,20-dioni,

17 $\alpha$ -hydroksi-21-[4-(6-metoksi-2-pyridyyli)-1-piperatsinyyli]pregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dioni,

11 $\alpha$ -17 $\alpha$ -dihydroksi-21-[4-(2-pyridyyli)-1-piperatsinyyli]-pregn-4-eeeni-3,20-dioni,

11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihydroksi-21-[4-(2-pyridyyli)-1-piperatsinyyli]-pregna-1,4-dieeni-3,20-dioni,

11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihydroksi-21-[4-(4-fluorifenyyli)-1-piperatsinyyli]pregna-1,4-dieeni-3,20-dioni,

11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihydroksi-21-[4-(4-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]pregna-1,4-dieeni-3,20-dioni,

11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihydroksi-21-[4-(2-pyridyyli)-1-piperatsinyyli]-pregn-4-eeeni-3,20-dionin 11-(3,3-dimetyyli-1-butyyraatti),

21-[4-(4-fluorifenyyli)-1-piperatsinyyli]-11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihydroksipregn-4-eeeni-3,20-dioni,

11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihydroksi-21-[4-(4-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]pregn-4-eeeni-3,20-dionin dihydrokloridi,

11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihydroksi-21-[4-(2-pyridyyli)-1-piperatsinyyli]-pregn-4-eeeni-3,20-dionin 11-(2-furanyylikarboonyli),

11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihydroksi-21-[4-(4-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]pregn-4-eeeni-3,20-dionin 11-(3,3-dimetyyli-1-butyyraatti),



11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihydroksi-21-[4-(4-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]-6 $\alpha$ -metyylipregna-1,4-dieeni-3,20-dioni,  
17 $\alpha$ -hydroksi-16 $\alpha$ -metyyli-21-[4-(2-pyridyyli)-1-piperatsinyyli]pregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dioni,  
11 $\alpha$ -hydroksi-21-[4-(2-pyridyyli)-1-piperatsinyyli]pregn-4-  
eeni-3,20-dioni,  
21-[4-(2-pyridyyli)-1-piperatsinyyli]pregn-4-  
eeni-3,20-dioni,  
17 $\alpha$ -hydroksi-21-[4-(2-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]-  
pregn-4-  
eeni-3,20-dioni,  
17 $\alpha$ -hydroksi-21-[4-[3,4-dimetoksifenyyli)metyyli]-1-piper-  
atsinyyli]pregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dioni,  
17 $\alpha$ -hydroksi-21-[4-(2-pyridyyli)-1-piperatsinyyli]pregn-4-  
eeni-3,20-dioni,  
21-[4-(2-pyridyyli)-1-piperatsinyyli]pregn-4-  
eeni-3,11,20-  
trioni,  
17 $\alpha$ -hydroksi-6 $\alpha$ -metyyli-21-[4-(2-pyridyyli)-1-piperatsinyy-  
li]pregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dioni,  
17 $\alpha$ -hydroksi-6 $\alpha$ -metyyli-21-[4-[2,6-bis(1-pyrrolidinyyli)-4-  
pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]pregna-1,4,9(11)-trieeni-  
3,20-dioni,  
17 $\alpha$ -hydroksi-21-[4-(5-metyyli-4-fenyyli-4H-1,2,4-triatsol-3-  
yyli)-1-piperatsinyyli]pregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dioni,  
21-[4-(2-pyridyyli)-1-piperatsinyyli]pregna-1,4,9(11)-tri-  
eeni-3,20-dioni,  
21-[4-[2,6-bis(dietyyliamino)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsi-  
nyyli]-11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihydroksipregn-4-  
eeni-3,20-dioni,  
21-[4-[2-amino-5-(1-pyrrolidinyyli)fenyyli]-1-piperatsinyy-  
li]-17 $\alpha$ -hydroksi-pregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dioni,  
21-[4-[2,6-bis(dietyyliamino)-4-pyrimidinyyli]-1-piperat-  
sinyyli]-17 $\alpha$ -hydroksi-pregn-4,9(11)-  
eeni-3,20-dioni,  
17 $\alpha$ -hydroksi-21-[4-(2-pyridyylimetyyli)-1-piperatsinyyli]-  
pregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dioni,  
17 $\alpha$ -hydroksi-21-[4-[[4-(dimetyyliamino)fenyyli]metyyli]-1-  
piperatsinyyli]-pregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dioni,  
17 $\beta$ -karboksi-17 $\alpha$ -hydroksiandrost-4-en-3-onin 4-(2-pyridyy-  
li)-1-piperatsinyyliamidi,  
17 $\beta$ -karboksi-17 $\alpha$ -hydroksiandrost-4-en-3-onin 1-[2,6-bis(di-  
etyyliamino)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyliamidi,

17 $\alpha$ -hydroksi-21-[4-(2-pyridyyli)-1-piperatsinyyli]pregna-1,4-dieeni-3,11,20-trioni,  
 17 $\alpha$ -hydroksi-21-[4-[4,6-bis(2-propenyyliaamino)-1,3,5-triat-sin-2-yyli]-1-piperatsinyyli]pregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dioni,  
 17 $\alpha$ -hydroksi-21-[4-[(3-hydroksi-2-pyridyyli)metyyli]-1-piperatsinyyli]pregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dioni,  
 17 $\alpha$ -hydroksi-21-[4-[6-(1-pyrrolidinyyli)-2-pyridyyli]-1-piperatsinyyli]pregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dioni,  
 21-[4-[2,6-bis(dietyyliaamino)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]-17 $\alpha$ -hydroksi-6 $\alpha$ -metyylipregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dioni,  
 17 $\alpha$ -hydroksi-21-[4-[2,6-di-(1-pyrrolidinyyli)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]pregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dioni,  
 21-[4-(2-pyridyyli)-1-piperatsinyyli]pregna-1,4-dieeni-3,20-dioni,  
 11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihydroksi-21-[4-(2-pyridyyli)-1-piperatsinyyli]-pregna-1,4-dieeni-3,20-dioni,  
 21-[4-[3-amino-6-(dietyyliaamino)-2-pyridyyli]-1-piperatsinyyli]-17 $\alpha$ -hydroksipregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dioni,  
 21-[4-[2,6-bis(dietyyliaamino)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]-11 $\alpha$ -hydroksipregna-4-eeni-3,20-dioni,  
 21-[4-[2,6-bis(dietyyliaamino)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]-11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihydroksipregna-4-eeni-3,20-dioni,  
 21-[4-[4,6-bis(2-propenyyliaamino)-1,3,5-triat-sin-2-yyli]-1-piperatsinyyli]pregna-4-eeni-3,11,20-trioni,  
 17 $\alpha$ -hydroksi-16 $\alpha$ -metyyli-21-[4-[2,6-bis(1-pyrrolidinyyli)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]pregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dioni,  
 17 $\alpha$ -hydroksi-21-[4-[2,6-bis(1-pyrrolidinyyli)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]pregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dioni,  
 21-[4-[2,6-bis(dietyyliaamino)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]-17 $\alpha$ -hydroksipregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dioni,  
 21-[4-[4,6-bis(dietyyliaamino)-2-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]-17 $\alpha$ -hydroksipregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dioni,  
 16 $\alpha$ -metyyli-21-[4-(2-pyridyyli)-1-piperatsinyyli]pregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dioni,  
 11 $\alpha$ -hydroksi-16 $\alpha$ -metyyli-21-[4-(2-pyridyyli)-1-piperatsinyyli]pregna-1,4-dieeni-3,20-dioni,

16 $\alpha$ -metyyli-21-[4-(2-pyridyyli)-1-piperatsinyyli]pregna-1,4-dieeni-3,20-dioni,  
21-[4-[2,6-bis(dietyyliamino)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]-16 $\alpha$ -metyyli-pregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dioni,  
21-[4-[2,6-bis(dietyyliamino)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]-11 $\alpha$ -hydroksi-16 $\alpha$ -metyyilipregna-1,4-dieeni-3,20-dioni,  
21-[4-[2,6-bis(dietyyliamino)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]-16 $\alpha$ -metyyli-pregna-1,4-dieeni-3,20-dioni,  
16 $\alpha$ -metyyli-21-[4-[2,6-bis(pyrrolidino)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]pregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dioni,  
11 $\alpha$ -hydroksi-16 $\alpha$ -metyyli-21-[4-[2,6-bis(pyrrolidino)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]pregna-1,4-dieeni-3,20-dioni,  
16 $\alpha$ -metyyli-21-[4-[2,6-bis(pyrrolidino)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]pregn-1,4-eeeni-3,20-dioni,  
16 $\alpha$ -metyyli-21-[4-[2,6-bis(morfolino)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]pregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dioni,  
11 $\alpha$ -hydroksi-16 $\alpha$ -metyyli-21-[4-[2,6-bis(morfolino)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]pregna-1,4-dieeni-3,20-dioni,  
16 $\alpha$ -metyyli-21-[4-[2,6-bis(morfolino)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]pregn-1,4-eeeni-3,20-dioni,  
21-[4-[2,6-bis(allyyliamino)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]-16 $\alpha$ -metyyilipregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dioni,  
21-[4-[2,6-bis(allyyliamino)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]-11 $\alpha$ -hydroksi-16 $\alpha$ -metyyilipregn-1,4-eeeni-3,20-dioni,  
21-[4-[2,6-bis(allyyliamino)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]-16 $\alpha$ -metyyli-pregn-1,4-eeeni-3,20-dioni,  
21-[4-[2,6-di-(1-pyrrolidinyyli)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]pregn-4-eeeni-3,11,20-trioni,  
21-[4-[2,6-di-(1-pyrrolidinyyli)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]pregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dioni,  
21-[4-[6-(dietyyliamino)-3-(dimetyyliamino)-2-pyridyyli]-1-piperatsinyyli]-17 $\alpha$ -hydroksipregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dioni,  
21-[4-[2,6-di-(1-pyrrolidinyyli)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]pregna-1,4-dieeni-3,20-dioni,  
21-[4-(2-pyridyyli)-1-piperatsinyyli]pregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dioni,  
21-[4-[2,6-di-(1-pyrrolidinyyli)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]pregna-4,9(11)-dieeni-3,20-dioni,

21- [4- [2,6-di- (4-morfolinyyli) -4-pyrimidinyyli] -1-piperatsi-  
nyyli] -17 $\alpha$ -hydroksipregna-4,9(11) -dieeni-3,20-dioni,  
11 $\beta$ -hydroksi-21- [4- (2-pyridyyli) -1-piperatsinyyli]pregn-4-  
en-3-oni,  
21- [4- [2,6-di- (1-pyrrolidinyyli) -4-pyrimidinyyli] -1-piperat-  
sinyyli]pregn-4-en-3-oni,  
20-metyyli-21- [4- (2-pyridyyli) -1-piperatsinyyli]pregn-4-en-  
3-oni,  
21- [4- [2,6-di- (1-pyrrolidinyyli) -4-pyrimidinyyli] -1-piperat-  
sinyyli]pregna-1,4,9(11) -trieeni-3,20-dioni,  
21- [4- [2,6-di- (1-pyrrolidinyyli) -4-pyrimidinyyli] -1-piperat-  
sinyyli] -20-metyyli-pregna-1,4-dien-3-oni,  
21- [4- [4,6-di- (1-pyrrolidinyyli) -1,3,5-triatsin-2-yyli] -1-  
piperatsinyyli] -16 $\alpha$ -metyyllipregna-1,4,9(11) -trieeni-3,20-  
dioni,  
21- [4- [2- [4- [2,6-di- (1-pyrrolidinyyli) -4-pyrimidinyyli] -1-  
piperatsinyyli] -etyyli] -1-piperatsinyyli] -17 $\alpha$ -hydroksipreg-  
na-4,9(11) -dieeni-3,20-dioni,  
21- [4- [2,6-di- (4-morfolino) -4-pyrimidinyyli] -1-piperatsinyy-  
li]pregna-1,4-dieeni-3,20-dioni,  
21- [4- [2,6-bis(dietyyliamino) -4-pyrimidinyyli] -1-piperat-  
sinyyli] -6 $\alpha$ -fluori-17 $\alpha$ -hydroksi-16 $\beta$ -metyyli-pregna-4,9(11) -  
dieeni-3,20-dioni,  
6 $\alpha$ -fluori-17 $\alpha$ -hydroksi-16 $\beta$ -metyyli-21- [4- [2,6-bis(1-pyrroli-  
dinyyli) -4-pyrimidinyyli] -1-piperatsinyyli] -pregna-4,9(11) -  
dieeni-3,20-dioni,  
6 $\alpha$ -fluori-17 $\alpha$ -hydroksi-16 $\beta$ -metyyli-21- [4- (2-pyridyyli) -1-  
piperatsinyyli] -pregna-4,9(11) -dieeni-3,20-dioni,  
21- [4- [5,6-bis- (dietyyliamino) -2-pyridyyli] -1-piperatsinyy-  
li]pregna-1,4-dieeni-3,20-dioni,  
16 $\alpha$ -metyyli-21- [4- [2,6-bis(1-pyrrolidinyyli) -4-pyrimidinyy-  
li] -1-piperatsinyyli] -pregna-1,4-dieeni-3,20-dioni,  
21- [4- [5,6-bis(dietyyliamino) -2-pyridyyli] -1-piperatsinyy-  
li] -16 $\alpha$ -metyyli-pregna-1,4,9(11) -trieeni-3,20-dioni,  
21- [4- [2,6-di- (1-pyrrolidinyyli) -4-pyrimidinyyli] -1-piperat-  
sinyyli] -16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dimetyyllipregna-1,4,9(11) -trieeni-3,20-dio-  
ni,  
21- [4- [5,6-bis- (dietyyliamino) -2-pyridyyli] -1-piperatsinyy-  
li] -16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dimetyyllipregna-1,4,9(11) -trieeni-3,20-dioni,

21-[4-[3-(etyyliamino)-2-pyridyyli]piperatsinyyli]-16 $\alpha$ -metyylipregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dioni,

21-[4-[3-(dietyyliamino)-2-pyridyyli]piperatsinyyli]-16 $\alpha$ -metyylipregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dioni.

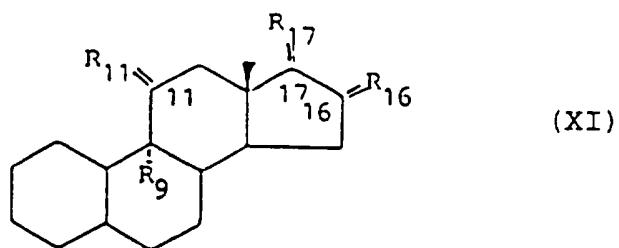
6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että valmistetaan aminosteroidi 16 $\alpha$ -metyyli-21-[4-[2,6-bis(pyrrolidino)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]-pregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dioni.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että valmistetaan aminosteroidi 16 $\alpha$ -metyyli-21-[4-[2,6-bis(pyrrolidino)-4-pyrimidinyyli]-1-piperatsinyyli]-pregna-1,4,9(11)-trieeni-3,20-dionin monometaanisulfonaatti.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että valmistetaan kaavan XI mukaisen aminosteroidin farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, joka on hydrokloridi, fosfaatti, metaanisulfonaatti tai fumaraatti.

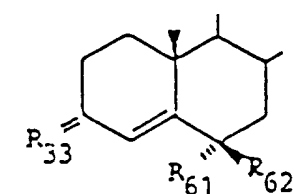
Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en farmakologiskt aktiv aminosteroid med formeln

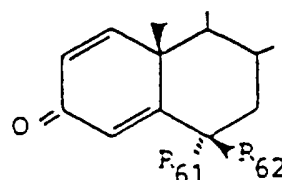


vari:

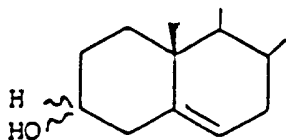
ringarna A och B har någon av följande strukturer



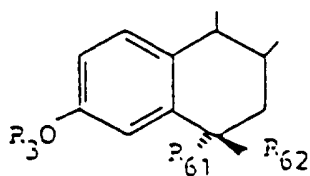
AB-Ia



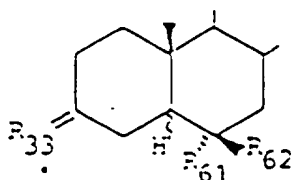
AB-Ib



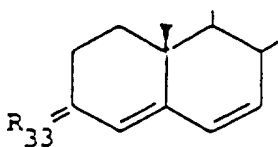
AB-II



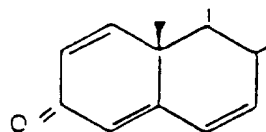
AB-III



AB-IV



AB-Va



AB-Vb



grupperna  $R_{21}$  och  $R_{210}$  bildar tillsammans med kväveatomen vid vilken de är bundna, en heterocyklisk ring som är

(1) 1-piperazinyl som i 4-positionen är substituerad med  $R_{228}$ - $\text{CO}-(\text{CH}_2)_j$ -, vari  $R_{228}$  är  $-\text{X}_1$ ,  $-\text{NR}_{229}\text{X}_1$  eller 2-furanyl, vari  $R_{229}$  är  $-\text{H}$  eller  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -alkyl, vari  $j$  är 0-3 och  $\text{X}_1$  har ovan angiven betydelse (D)

(2) 1-piperazinyl som i 4-positionen är substituerad med  $\text{X}_2$ - $(\text{CH}_2)_j$ -, vari  $j$  har ovan angiven betydelse och  $\text{X}_2$  är: (E)

(a) pyrid-2-, 3- eller 4-yl eller dess N-oxid, som möjligen är substituerad med en eller två grupper  $R_{212}$ , vilka är lika eller olika, vari  $R_{212}$  är

(i)  $-\text{F}$ ,

(ii)  $-\text{Cl}$ ,

(iii)  $-\text{Br}$ ,

(iv)  $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$ -alkyl,

(v)  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ ,

(vi)  $-\text{X}_1$ , vari  $\text{X}_1$  har ovan angiven betydelse,

(vii)  $-\text{NR}_{213}\text{R}_{213}$ , vari grupperna  $R_{213}$  är lika eller olika och är  $-\text{H}$ ,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -alkyl eller  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ ,

(viii $\alpha$ )  $*\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_q-\text{CH}_2-\text{N}^*$ -, vari de med asterisk (\*) betecknade atomerna är bundna vid varandra resulterande i bildningen av en ring, vari  $q$  är 1-5,

(viii $\beta$ )  $*\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_c-\text{G}-(\text{CH}_2)_d-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^*$ -, vari de med asterisk (\*) betecknade atomerna är bundna vid varandra resulterande i bildningen av en ring, vari  $G$  är  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{SO}-$ ,  $-\text{SO}_2-$  eller  $-\text{NHR}_{214}$ , vari  $R_{214}$  är  $-\text{H}$ ,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -alkyl eller  $\text{X}_1$  definierad ovan, vari  $c$  och  $d$  är lika eller olika och är 0-2 förutsatt att det totala antalet ringkolatomer är 4, 5 eller 6, (a)

(ix) 3-pyrrolin-1-yl, (b)

(x) pyrrol-1-yl, som möjligen är substituerad med  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -alkyl, (c)

(xi) piperidin-1-yl, som möjligen är substituerad med en eller två  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -alkyler, (d)

(xii) 1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl, (e)

(xiii) 1-hexametylenimino innehållande en 3- eller 4-dubbelbindning eller 3- och 5-dubbelbindningar, (f)



- (xiv) 1,4-dihydro-1-pyridyl som i 4-positionen är substituerad med två  $C_1$ - $C_3$ -alkyler, vilka är lika eller olika, (g)
- (xv) -OH,
- (xvi)  $C_1$ - $C_3$ -alkoxi,
- (xvii)  $-NR_{217}-(CH_2)_e-Q$ , vari Q är 2-pyridyl, vari  $R_{217}$  är -H eller  $C_1$ - $C_3$ -alkyl och e är 0-3,
- (xviii) pyrid-2-, 3- eller 4-yl, (1)
- (b) 1,3,5-triazin-4-yl eller dess N-oxid, som möjligen är substituerad i 2- och/eller 6-positionen med en ovan definierad grupp  $R_{212}$ , (4)
- (c) pyrimidin-4-yl eller dess N-oxid, som möjligen är substituerad i 2- och/eller 6-positionen med en ovan definierad grupp  $R_{212}$ , (5)
- (d) pyrimidin-2-yl, som möjligen är substituerad i 4- och/eller 6-positionen med en eller två ovan definierade grupper  $R_{212}$ , (6)
- (e) pyrazin-2-yl, som möjligen är substituerad med en eller två ovan definierade grupper  $R_{212}$ , (7)
- (f) imidazol-2-yl, som möjligen är substituerad i 1-positionen med en grupp  $C_1$ - $C_3$ -alkyl eller  $-X_1$ , vari  $X_1$  har ovan angiven betydelse, och möjligen ytterligare substituerad med en eller två ovan definierade grupper  $R_{212}$ , (8)
- (g) 1,3,4-triazol-2-yl, som möjligen är substituerad i 1-positionen med en grupp  $C_1$ - $C_3$ -alkyl eller  $-X_1$ , vari  $X_1$  har ovan angiven betydelse, och möjligen ytterligare substituerad med en ovan definierad grupp  $R_{212}$ , (9)
- (h) imidazol-4- eller 5-yl, som möjligen är substituerad i 1-positionen med en grupp  $C_1$ - $C_3$ -alkyl eller  $-X_1$ , vari  $X_1$  har ovan angiven betydelse, och möjligen ytterligare substituerad med en eller två ovan definierade grupper  $R_{212}$ , (10)
- (i) benso(b)tien-2-yl, (12a)
- (j) indol-2-yl, (12b)
- (k) benso(b)tiazol-2-yl, (12c)
- (l) bensimidazol-2-yl, (12d)
- (m) 2-[4-[2,6-bis(1-pyrrolidiny1)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]etyl (13)
- (n) 1,2,4-triazin-3-yl, som möjligen är substituerad i 5- och/eller 6-positionen med en ovan definierad grupp  $R_{212}$ , (14)

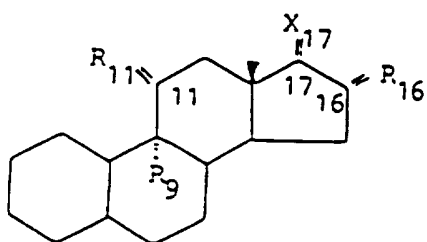
(3) 1-piperazinyl, som är substituerad i 4-positionen med en grupp  $X_1-(CH_2)_j-$ , vari  $X_1$  och  $j$  har ovan angiven betydelse, (F) (D-II)  $R_{16}$  är  $\alpha-R_{163}:\beta-R_{164}$ , vari den ena av grupperna  $R_{163}$  och  $R_{164}$  är -H och den andra är -H, -F, -CH<sub>3</sub> eller -OH och  $R_{17}$  är =CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sub>21</sub>R<sub>210</sub>, vari  $p$  är 1 eller 2 och vari  $R_{21}$  och  $R_{210}$  har ovan angiven betydelse;

(D-III)  $R_{16}$  är  $\alpha-R_{165}:\beta-R_{166}$  och  $R_{17}$  är  $\alpha-R_{175}:\beta-R_{176}$ , vari  $R_{165}$  är -H, -OH, -F eller -CH<sub>3</sub> och  $R_{166}$  är -H, -OH, -F eller -CH<sub>3</sub> förutsatt att åtminstone den ena av grupperna  $R_{165}$  och  $R_{166}$  är -H, vari  $R_{175}$  är -H, -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-alkanoyloxi eller -O-CO-X<sub>1</sub>, vari  $X_1$  har ovan angiven betydelse, och vari  $R_{176}$  är -C(=Z)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>21</sub>R<sub>210</sub>, vari  $Z$ ,  $n$ ,  $R_{21}$  och  $R_{210}$  har ovan angiven betydelse;

(D-IV) 16,17-acetoniden av en förening vari  $R_{165}$  är -OH,  $R_{166}$  är -H,  $R_{175}$  är -OH och  $R_{176}$  är -C(=Z)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>21</sub>R<sub>210</sub>, vari  $Z$ ,  $n$ ,  $R_{21}$  och  $R_{210}$  har ovan angiven betydelse;

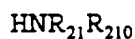
och farmaceutiskt acceptabla salter därav, hydrater och solvater därav, förutsatt att ringarna A och B har en struktur enligt formel AB-III eller formel AB-IV endast då grupperna  $R_{16}$  och  $R_{17}$  har de under punkt (D-III) eller (D-IV) angivna betydelserna, kännetecknat av att

a) en förening med formeln



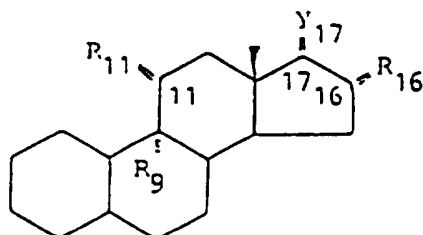
(XII)

vari  $X_{17}$  är  $X_{171}:X_{172}$  eller =CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-X<sub>5</sub>, vari den ena av grupperna  $X_{171}$  och  $X_{172}$  är en ovan definierad grupp  $R_{175}$  eller bildar en bindning mellan C<sub>16</sub> och C<sub>17</sub> och den andra av grupperna  $X_{171}$  och  $X_{172}$  är -C(=Z)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X<sub>5</sub>, vari  $X_5$  är -Cl, -Br, -I, -SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> eller -SO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub> och vari  $Z$ ,  $n$ ,  $p$ , ringarna A och B,  $R_9$ ,  $R_{11}$  och  $R_{16}$  har ovan angiven betydelse, eller dess 16,17-acetonid, omsättes med en amin med formeln



vari  $\text{R}_{21}$  och  $\text{R}_{210}$  har ovan angiven betydelse, i ett aprotiskt lösningsmedel, eller

b) en förening med formeln



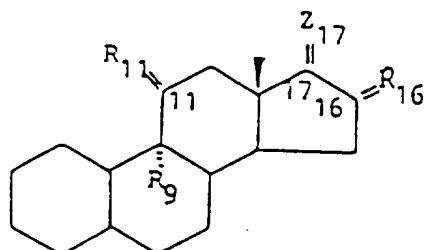
(XIII)

vari  $\text{Y}_{17}$  är  $\text{Y}_{171}:\text{Y}_{172}$  eller  $=\text{CH}-(\text{CH}_2)_p-\text{N} \begin{array}{|c|} \hline \square \\ \hline \end{array} \text{NH}$ , vari den ena av grupperna  $\text{Y}_{171}$  och  $\text{Y}_{172}$  är en ovan definierad grupp  $\text{R}_{175}$  eller bildar en bindning mellan  $\text{C}_{16}$  och  $\text{C}_{17}$  och den andra av grupperna  $\text{Y}_{171}$  och  $\text{Y}_{172}$  är  $-\text{C}(=\text{Z})-(\text{CH}_2)_n-\text{N} \begin{array}{|c|} \hline \square \\ \hline \end{array} \text{NH}$ , vari  $\text{Z}$ ,  $n$ ,  $p$ , ringarna A och B,  $\text{R}_9$ ,  $\text{R}_{11}$  och  $\text{R}_{16}$  har ovan angiven betydelse, eller dess 16,17-acetonid, substitueras i 4-positionen av piperazinylingen med någon av följande grupper:

- (1)  $\text{R}_{228}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_j-$
- (2)  $\text{X}_2-(\text{CH}_2)_j-$
- (3)  $\text{X}_1-(\text{CH}_2)_j-$

vari  $\text{R}_{228}$ ,  $j$ ,  $\text{X}_2$  och  $\text{X}_1$  har ovan angiven betydelse; eller

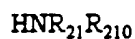
c) en förening med formeln



(XIV)

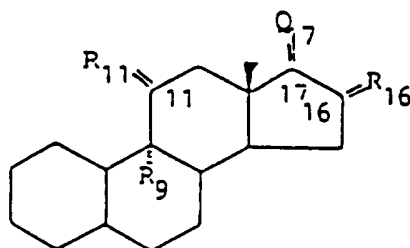
vari  $\text{Z}_{17}$  är  $\text{Z}_{171}:\text{Z}_{172}$ , vari den ena av grupperna  $\text{Z}_{171}$  och  $\text{Z}_{172}$  är en ovan definierad grupp  $\text{R}_{175}$  eller bildar en bindning mellan  $\text{C}_{16}$  och  $\text{C}_{17}$  och den andra av grupperna  $\text{Z}_{171}$  och  $\text{Z}_{172}$  är

$-C(=Z) - (CH_2)_{n-1} - CHO$ , vari  $Z$  är  $=CH_2$  eller  $R_{179}:-H$ , vari  $R_{179}$  är  $-H$  eller  $-CH_3$ ,  $n$  har ovan angiven betydelse med undantag av 0, och ringarna A och B,  $R_9$ ,  $R_{11}$  och  $R_{16}$  har ovan angiven betydelse, eller dess 16,17-acetonid, reduceras och omsättes med en amin med formeln

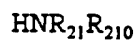


vari  $R_{21}$  och  $R_{210}$  har ovan angiven betydelse, eller

d) en förening med formeln



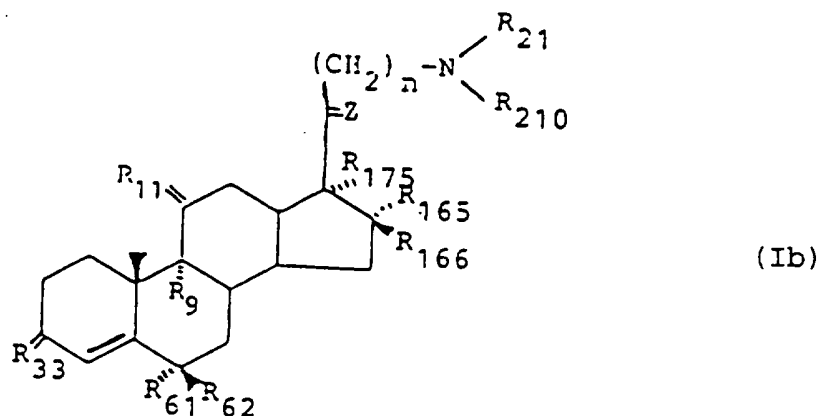
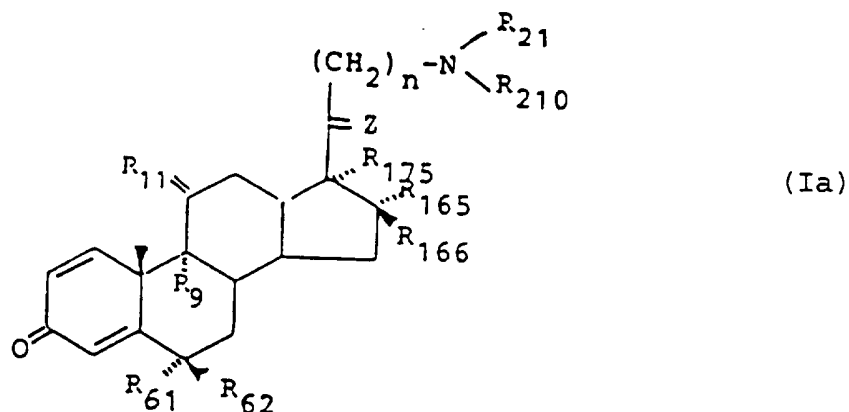
vari  $Q_{17}$  är  $Q_{171}:Q_{172}$ , vari den ena av grupperna  $Q_{171}$  och  $Q_{172}$  är en ovan definierad grupp  $R_{175}$  eller bildar en bindning mellan  $C_{16}$  och  $C_{17}$  och den andra av grupperna  $Q_{171}$  och  $Q_{172}$  är  $-COOH$ , och ringarna A och B,  $R_9$ ,  $R_{11}$  och  $R_{16}$  har ovan angiven betydelse, eller dess 16,17-acetonid, omsättes med ett kondensationsreagens och därefter med en amin med formeln



vari  $R_{21}$  och  $R_{210}$  har ovan angiven betydelse, och därefter, om så önskas, utföres en eller flera av följande reaktioner:

- (i) en hydroxylgrupp i positionen 3 och/eller positionen 11 överföres till en estergrupp,
- (ii) en erhållen förening med formeln XI överföres till ett farmaceutiskt acceptabelt salt.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, kännetecknat av att man framställer en aminosteroid med formeln Ia eller Ib



vari  $R_{61}$ ,  $R_{62}$ ,  $R_{33}$ ,  $R_9$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{165}$ ,  $R_{166}$ ,  $R_{175}$ ,  $Z$ ,  $n$ ,  $R_{21}$  och  $R_{210}$  betecknar detsamma som i patentkrav 1.

3. Förfarande enligt patentkrav 2, **kännetecknat** av att man framställer en aminosteroid med formeln Ia eller Ib, vari  $n$  är 1 och  $R_{21}$  och  $R_{210}$  bildar tillsammans med kväveatomen vid vilken de är bundna 1-piperazinyl som i 4-positionen är substituerad med en grupp  $X_2$  som betecknar detsamma som i patentkrav 1.

4. Förfarande enligt patentkrav 2 eller 3, **kännetecknat** av att man framställer en aminosteroid med formeln Ia eller Ib, vari  $n$  är 1 och  $R_{21}$  och  $R_{210}$  bildar tillsammans med kväveatomen vid vilken de är bundna någon av följande grupper:

4-(2-pyridyl)-1-piperazinyl,

4-[4,6-bis(2-propenylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]-1-piperazinyl,

4- [2,6-bis(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl,  
 4- [2,6-bis(morfolino)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl,  
 4- [4,6-bis(diethylamino)-2-pyrimidinyl]-1-piperazinyl,  
 4- [4,6-bis(1-pyrrolidinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-1-piperazi-  
 nyl,  
 4- [5,6-bis(diethylamino)-2-pyridyl]-1-piperazinyl,  
 4- [3-(etylamino)-2-pyridyl]-1-piperazinyl, och  
 4- [4,6-bis(2-pyridyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-1-piperazinyl.

5. Förfarande enligt patentkrav 2, **kännetecknat** av att man framställer en aminosteroid med formeln Ia eller Ib som är

17 $\alpha$ -hydroxi-21- [4- (2-pyridyl)-1-piperazinyl]pregna-4,9(11)-  
 dien-3,20-dion,

21- [4- [2-amino-6- (diethylamino)-4-pyrimidinyl]-1-piperazin-  
 yl]-17 $\alpha$ -hydroxipregna-4,9(11)-dien-3,20-dion,

17 $\alpha$ -hydroxi-21- [4- (2-furanylkarbonyl)-1-piperazinyl]pregna-  
 4,9(11)-dien-3,20-dion,

17 $\alpha$ -hydroxi-21- [4- (benso(b) tien-2-yl)-1-piperazinyl]pregna-  
 4,9(11)-dien-3,20-dion,

17 $\alpha$ -hydroxi-21- [4- (2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]pregna-  
 4,9(11)-dien-3,20-dion,

17 $\alpha$ -hydroxi-21- [4- [(3-klorfenyl) amino]karbonyl]-1-pipera-  
 zinyl]pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion,

17 $\alpha$ -hydroxi-21- [4- (2-metoxifenyl)-1-piperazinyl]pregna-  
 4,9(11)-dien-3,20-dion,

17 $\alpha$ -hydroxi-21- [4- [2,6-bis(dimetylamino)-4-pyrimidinyl]-1-  
 piperazinyl]pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion,

17 $\alpha$ -hydroxi-21- [4- (3,6-dimetylpyrazinyl)-1-piperazin-  
 yl]pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion,

21- [4- [2- (diethylamino)-6- (1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]-1-  
 piperazinyl]-17 $\alpha$ -hydroxipregna-4,9(11)-dien-3,20-dion,

17 $\alpha$ -hydroxi-21- [4- [2- (diethylamino)-6- (4-metyl-1-piperazi-  
 nyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]pregna-4,9(11)-dien-3,20-  
 dion,

17 $\alpha$ -hydroxi-21- [4- [2,6-bis(diethylamino)-4-pyrimidinyl]-1-  
 piperazinyl]pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion,

17 $\alpha$ -hydroxi-21- [4- [2- (diethylamino)-6- (1-piperidinyl)-4-pyri-  
 midinyl]-1-piperazinyl]pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion,

21- [4- [2,6-bis(diethylamino)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-  
17 $\alpha$ -hydroxi-16 $\alpha$ -metylpregna-4,9(11)-trien-3,20-dion,  
17 $\alpha$ -hydroxi-21- [4- [2,6-bis(4-metyl-1-piperazinyl)-4-pyrimi-  
dinyl]-1-piperazinyl]pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion,  
17 $\alpha$ -hydroxi-21- [4- (2-pyridyl)-1-piperazinyl]pregn-4-en-  
3,11,20-trion,  
11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihydroxi-6 $\alpha$ -metyl-21- [4- (2-pyridyl)-1-piperazinyl]-  
pregna-1,4-dien-3,20-dion,  
17 $\alpha$ -hydroxi-21- [4- (6-metoxi-2-pyridyl)-1-piperazinyl]pregna-  
4,9(11)-dien-3,20-dion,  
11 $\alpha$ -17 $\alpha$ -dihydroxi-21- [4- (2-pyridyl)-1-piperazinyl]pregn-4-  
en-3,20-dion,  
11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihydroxi-21- [4- (2-pyridyl)-1-piperazinyl]pregna-  
1,4-dien-3,20-dion,  
11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihydroxi-21- [4- (4-fluorfenyl)-1-piperazinyl]pregna-  
1,4-dien-3,20-dion,  
11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihydroxi-21- [4- (4-metoxifenyl)-1-piperazinyl]preg-  
na-1,4-dien-3,20-dion,  
11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihydroxi-21- [4- (2-pyridyl)-1-piperazinyl]pregn-4-  
en-3,20-dion-11- (3,3-dimetyl-1-butytrat),  
21- [4- (4-fluorfenyl)-1-piperazinyl]-11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihydroxipregn-  
4-en-3,20-dion,  
11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihydroxi-21- [4- (4-metoxifenyl)-1-piperazinyl]pregn-  
4-en-3,20-dion-dihydroklorid,  
11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihydroxi-21- [4- (2-pyridyl)-1-piperazinyl]pregn-4-  
en-3,20-dion-11- (2-furanylkarbonyl),  
11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihydroxi-21- [4- (4-metoxifenyl)-1-piperazinyl]pregn-  
4-en-3,20-dion-11- (3,3-dimetyl-1-butytrat),  
11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihydroxi-21- [4- (4-metoxifenyl)-1-piperazinyl]-6 $\alpha$ -  
metylpregna-1,4-dien-3,20-dion,  
17 $\alpha$ -hydroxi-16 $\alpha$ -metyl-21- [4- (2-pyridyl)-1-piperazinyl]preg-  
na-1,4,9(11)-trien-3,20-dion,  
11 $\alpha$ -hydroxi-21- [4- (2-pyridyl)-1-piperazinyl]pregn-4-en-3,20-  
dion,  
21- [4- (2-pyridyl)-1-piperazinyl]pregn-4-en-3,20-dion,  
17 $\alpha$ -hydroxi-21- [4- (2-metoxifenyl)-1-piperazinyl]pregn-4-en-  
3,20-dion,  
17 $\alpha$ -hydroxi-21- [4- [3,4-dimetoxifenyl)metyl]-1-piperazinyl]-  
pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion,

17 $\alpha$ -hydroxi-21-[4-(2-pyridyl)-1-piperazinyl]pregn-4-en-3,20-dion,  
 21-[4-(2-pyridyl)-1-piperazinyl]pregn-4-en-3,11,20-trion,  
 17 $\alpha$ -hydroxi-6 $\alpha$ -metyl-21-[4-(2-pyridyl)-1-piperazinyl]pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion,  
 17 $\alpha$ -hydroxi-6 $\alpha$ -metyl-21-[4-[2,6-bis(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion,  
 17 $\alpha$ -hydroxi-21-[4-(5-metyl-4-fenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-piperazinyl]pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion,  
 21-[4-(2-pyridyl)-1-piperazinyl]pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion,  
 21-[4-[2,6-bis(diethylamino)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihydroxipregn-4-en-3,20-dion,  
 21-[4-[2-amino-5-(1-pyrrolidinyl)fenyl]-1-piperazinyl]-17 $\alpha$ -hydroxi-pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion,  
 21-[4-[2,6-bis(diethylamino)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-17 $\alpha$ -hydroxi-pregn-4,9(11)-en-3,20-dion,  
 17 $\alpha$ -hydroxi-21-[4-(2-pyridylmetyl)-1-piperazinyl]pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion,  
 17 $\alpha$ -hydroxi-21-[4-[[4-(dimethylamino)fenyl]metyl]-1-piperazinyl]-pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion,  
 17 $\beta$ -karboxi-17 $\alpha$ -hydroxiandrost-4-en-3-ons 4-(2-pyridyl)-1-piperazinylamid,  
 17 $\beta$ -karboxi-17 $\alpha$ -hydroxiandrost-4-en-3-ons 1-[2,6-bis(diethylamino)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinylamid,  
 17 $\alpha$ -hydroxi-21-[4-(2-pyridyl)-1-piperazinyl]pregna-1,4-dien-3,11,20-trion,  
 17 $\alpha$ -hydroxi-21-[4-[4,6-bis(2-propenylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]-1-piperazinyl]pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion,  
 17 $\alpha$ -hydroxi-21-[4-[(3-hydroxi-2-pyridyl)metyl]-1-piperazinyl]pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion,  
 17 $\alpha$ -hydroxi-21-[4-[6-(1-pyrrolidinyl)-2-pyridyl]-1-piperazinyl]pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion,  
 21-[4-[2,6-bis(diethylamino)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-17 $\alpha$ -hydroxi-6 $\alpha$ -metylpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion,  
 17 $\alpha$ -hydroxi-21-[4-[2,6-di-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion,  
 21-[4-(2-pyridyl)-1-piperazinyl]pregna-1,4-dien-3,20-dion,



11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihydroxi-21-[4-(2-pyridyl)-1-piperazinyl]pregna-1,4-dien-3,20-dion,  
21-[4-[3-amino-6-(diethylamino)-2-pyridyl]-1-piperazinyl]-17 $\alpha$ -hydroxipregna-4,9(11)-dien-3,20-dion,  
21-[4-[2,6-bis(diethylamino)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-11 $\alpha$ -hydroxipregn-4-en-3,20-dion,  
21-[4-[2,6-bis(diethylamino)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihydroxipregn-4-en-3,20-dion,  
21-[4-[4,6-bis(2-propenylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]-1-piperazinyl]pregn-4-en-3,11,20-trion,  
17 $\alpha$ -hydroxi-16 $\alpha$ -metyl-21-[4-[2,6-bis(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion,  
17 $\alpha$ -hydroxi-21-[4-[2,6-bis(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion,  
21-[4-[2,6-bis(diethylamino)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-17 $\alpha$ -hydroxipregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion,  
21-[4-[4,6-bis(diethylamino)-2-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-17 $\alpha$ -hydroxipregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion,  
16 $\alpha$ -metyl-21-[4-(2-pyridyl)-1-piperazinyl]pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion,  
11 $\alpha$ -hydroxi-16 $\alpha$ -metyl-21-[4-(2-pyridyl)-1-piperazinyl]pregna-1,4-dien-3,20-dion,  
16 $\alpha$ -metyl-21-[4-(2-pyridyl)-1-piperazinyl]pregna-1,4-dien-3,20-dion,  
21-[4-[2,6-bis(diethylamino)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-16 $\alpha$ -metyl-pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion,  
21-[4-[2,6-bis(diethylamino)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-11 $\alpha$ -hydroxi-16 $\alpha$ -metylpregna-1,4-dien-3,20-dion,  
21-[4-[2,6-bis(diethylamino)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-16 $\alpha$ -metyl-pregna-1,4-dien-3,20-dion,  
16 $\alpha$ -metyl-21-[4-[2,6-bis(pyrrolidino)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion,  
11 $\alpha$ -hydroxi-16 $\alpha$ -metyl-21-[4-[2,6-bis(pyrrolidino)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]pregna-1,4-dien-3,20-dion,  
16 $\alpha$ -metyl-21-[4-[2,6-bis(pyrrolidino)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]pregn-1,4-en-3,20-dion,  
16 $\alpha$ -metyl-21-[4-[2,6-bis(morfolino)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion,

11 $\alpha$ -hydroxi-16 $\alpha$ -metyl-21-[4-[2,6-bis(morfolino)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]pregna-1,4-dien-3,20-dion,  
16 $\alpha$ -metyl-21-[4-[2,6-bis(morfolino)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]pregn-1,4-en-3,20-dion,  
21-[4-[2,6-bis(allylamino)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-16 $\alpha$ -metylpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion,  
21-[4-[2,6-bis(allylamino)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-11 $\alpha$ -hydroxi-16 $\alpha$ -metylpregn-1,4-en-3,20-dion,  
21-[4-[2,6-bis(allylamino)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-16 $\alpha$ -metyl-pregn-1,4-en-3,20-dion,  
21-[4-[2,6-di-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]pregn-4-en-3,11,20-trion,  
21-[4-[2,6-di-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion,  
21-[4-[6-(dietylamino)-3-(dimetylamino)-2-pyridyl]-1-piperazinyl]-17 $\alpha$ -hydroxipregna-4,9(11)-dien-3,20-dion,  
21-[4-[2,6-di-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]pregna-1,4-dien-3,20-dion,  
21-[4-(2-pyridyl)-1-piperazinyl]pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion,  
21-[4-[2,6-di-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion,  
21-[4-[2,6-di-(4-morfolinyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-17 $\alpha$ -hydroxipregna-4,9(11)-dien-3,20-dion,  
11 $\beta$ -hydroxi-21-[4-(2-pyridyl)-1-piperazinyl]pregn-4-en-3-on,  
21-[4-[2,6-di-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]pregn-4-en-3-on,  
20-metyl-21-[4-(2-pyridyl)-1-piperazinyl]pregn-4-en-3-on,  
21-[4-[2,6-di-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion,  
21-[4-[2,6-di-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-20-metyl-pregna-1,4-dien-3-on,  
21-[4-[4,6-di-(1-pyrrolidinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-1-piperazinyl]-16 $\alpha$ -metylpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion,  
21-[4-[2-[4-[2,6-di-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-etyl]-1-piperazinyl]-17 $\alpha$ -hydroxipregna-4,9(11)-dien-3,20-dion,  
21-[4-[2,6-di-(4-morfolino)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-pregna-1,4-dien-3,20-dion,

21- [4- [2,6-bis(diethylamino)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-  
6 $\alpha$ -fluor-17 $\alpha$ -hydroxi-16 $\beta$ -metyl-pregna-4,9(11)-dien-3,20-  
dion,  
6 $\alpha$ -fluor-17 $\alpha$ -hydroxi-16 $\beta$ -metyl-21- [4- [2,6-bis(1-pyrroli-  
dinyll)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-pregna-4,9(11)-dien-  
3,20-dion,  
6 $\alpha$ -fluor-17 $\alpha$ -hydroxi-16 $\beta$ -metyl-21- [4- (2-pyridyl)-1-piperazi-  
nyll]-pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion,  
21- [4- [5,6-bis- (diethylamino)-2-pyridyl]-1-piperazinyl]-  
pregna-1,4-dien-3,20-dion,  
16 $\alpha$ -metyl-21- [4- [2,6-bis(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]-1-  
piperazinyl]-pregna-1,4-dien-3,20-dion,  
21- [4- [5,6-bis- (diethylamino)-2-pyridyl]-1-piperazinyl]-16 $\alpha$ -  
metyl-pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion,  
21- [4- [2,6-di- (1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazin-  
yl]-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dimetylpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion,  
21- [4- [5,6-bis- (diethylamino)-2-pyridyl]-1-piperazinyl]-  
16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dimetylpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion,  
21- [4- [3- (etylamino)-2-pyridyl]piperazinyl]-16 $\alpha$ -metylpregna-  
1,4,9(11)-trien-3,20-dion,  
21- [4- [3- (diethylamino)-2-pyridyl]piperazinyl]-16 $\alpha$ -metylpreg-  
na-1,4,9(11)-trien-3,20-dion.

6. Förfarande enligt patentkrav 5, **kännetecknat** av att man framställer aminosteroiden 16 $\alpha$ -metyl-21- [4- [2,6-bis(pyrroli-  
lidino)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-pregna-1,4,9(11)-  
trien-3,20-dion.

7. Förfarande enligt patentkrav 6, **kännetecknat** av att man framställer aminosteroiden 16 $\alpha$ -metyl-21- [4- [2,6-bis(pyrroli-  
dino)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-pregna-1,4,9(11)-trien-  
3,20-dion-monometansulfonat.

8. Förfarande enligt patentkrav 1, **kännetecknat** av att man framställer ett farmaceutiskt acceptabelt salt av aminoste-  
roiden med formeln XI som utgöres av hydroklorid, fosfat,  
metansulfonat eller fumarat.