(19) DANMARK

(11) **DK 175347 B1**

(12) PATENTSKRIFT

Patent- og
Varemærkestyrelsen

(51) Int.Cl⁷.: **C 07 J 41/00** **C 07 J 5/00** **C 07 J 7/00** **C 07 J 43/00**

(21) Patentansøgning nr: **PA 1987 02375**

(22) Indleveringsdag: **1987-05-11**

(24) Løbedag: **1986-08-28**

(41) Alm. tilgængelig: **1987-05-11**

(45) Patentets meddelelse bkg. den: **2004-09-06**

(86) International ansøgning nr: **PCT/US86/01797**

(86) International indleveringsdag: **1986-08-28**

(85) Videreførelsesdag: **1987-05-22**

(30) Prioritet: **1985-09-12 US 775204** **1985-12-19 US 811058** **1986-06-23 US 877287** **1986-07-29 US 888231**

(73) Patenthaver: **Pharmacia & Upjohn Company, 301 Henrietta Street, Kalamazoo, Michigan 49001, USA**

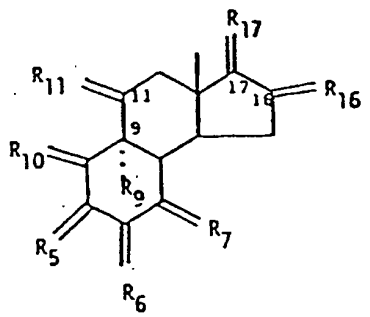
(72) Opfinder: **John M. McCall, 3822 Edinburgh, Kalamazoo, MI 49007, USA**
Donald Ayer, 319 south Dartmouth, Kalamazoo, MI 49007, USA
Jon E. Jacobsen, 74 S. Lake Doster Drive, Plainwell, MI 49080, USA
Frederick J. Van Doornik, 7837 Julie Drive, Kalamazoo, MI 49002, USA
John R. Palmer, 3812 Ferndale Avenue, Kalamazoo, MI 49001, USA
Harold A. Karnes, 10727 Sudan, Kalamazoo, MI 49002, USA

(74) Fuldmægtig: **Budde, Schou & Ostenfeld A/S, Vester Søgade 10, 1601 København V, Danmark**

(54) Benævnelse: **Aminosubstitueret steroid, Delta9(11)-steroid og amin samt farmaceutisk acceptable salte, hydrater og solvater deraf**

(57) Sammendrag:

Der beskrives $\Delta^{9(11)}$-steroider med formel VI og amino-substituerede steroider med formel XI



(XI)

som indeholder en aminogruppe knyttet til det endestillede carbonatom i C_{17}-sidekæden, nærmere betegnet aminosteroider (formel Ia og Ib), aromatiske steroider (II), Δ^{16}-steroider (IIIa og IIIb), steroider med reduceret

fortsættes

A-ring (formel IV), $\Delta^{17(20)}$-steroider (Va og Vb) og $\Delta^{9(11)}$-steroider (VI), hvilke steroider er anvendelige som farmaceutiske midler til behandling af en række tilstande.

Opfindelsen angår et aminosubstitueret steroid med formlen XI eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf eller et hydrat eller solvater deraf som angivet i krav 1-2, specielt et steroid Ia eller Ib som angivet i krav 2, især et steroid som angivet i krav 3-6, et $\Delta^{9(11)}$-steroid som angivet i krav 7, en amin som angivet i krav 8-9 samt specifikke forbindelser ifølge krav 1 angivet i krav 10-11.

Der kendes forskellige aminosteroider (aminosubstituerede steroider) med aminsubstitutionen på enten steroidringsystemet eller på sidekæden i D-ringen ved C_{17}.

US-patentskrift nr. 4.456.602 beskriver steroid--21-estere, hvori der er en aminfunktion i ikke-steroiddelen af esteren.

I 3α-hydroxyrækken beskriver US-patentskrift nr. 3.998.829 21-aminomethylsteroider, og US-patentskrift nr. 3.983.111 beskriver 21-aminosteroider, hvor aminogruppen er ringsluttet. Disse patentskrifter beskriver også steroider med reduceret A-ring og steroider med et hydrogenatom ved C_{17} og to hydrogenatomer ved C_{11}.

I Δ^4-3-ketorækken kendes 20-aminosteroider uden substitution ved C_{11} og C_{17}, se Can. J. Chem., 47, 160 (1969); J. Med. Chem., 27, 1690 (1983); US-patentskrift nr. 4.377.584 og 4.191.759; Chem. Biol. Interact., 46, 1 (1983); J. Steroid Biochem., 20, 1095 (1984); Inorg. Chim. Acta, 91, 257 (1984), med substitution ved C_{11}, se Steroids 35, 265 (1980); og Biochim. Biophys. Acta, 623, 280 (1980), samt med substitution ved både C_{11} og C_{17}, se Steroids, supra.

I $\Delta^{1,4}$-3-ketorækken kendes 20-aminosteroider med en 11β-hydroxysubstitution, se Steroids, supra, og med 11β,17α-dihydroxysubstitution, se Protides 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); og Eur. J. Biochem., 131, 333 (1983), og med 11α,17α-dihydroxysubstitution, se J. Clin. Chem. Clin. Biochem., 21, 69 (1983). US-patentskrift nr. 4.191.759 beskriver 20--amino-$\Delta^{1,4}$-3-ketosteroider uden substitution i 11-stil-

lingen, hvor aminosubstituenten er morpholin eller piperazin.

I Δ^4-3-ketorækken kendes 21-aminosteroider uden substitution ved C_{11}, se J. Org. Chem., 45, 3084 (1980); J. Org. Chem., 26, 1223 og 5052 (1961); J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 502 (1972); GB-patentskrift nr. 954.146; AU-patentskrift nr. 249.883; Arch. Biochem. Biophys., 182, 197 (1977); og Khim. Farm. 2, 26 (1968). Desuden kendes i $\Delta^{1,4}$-3-ketorækken 21-aminosteroider substitueret med 11β--hydroxy, Arch. Biochem. Biophys., 182, 197 (1977); Int. Conf. Chem. Biotechnol. Biol. Act. Nat. Prod. 2, 135-49 (1981); Analyst (London) 98, 519 (1972); US-patentskrift nr. 3.705.150, 4.076.737 og 2.920.999; Nature 191, 607 (1961); HU-patentskrift nr. 150.350; J. Org. Chem., 45, 3084 (1980). I HU-patentskrift nr. 150.350 er der f.eks. beskrevet dipersolon, 11β,17α-dihydroxy-21-(4-methyl-1--piperazinyl)-pregna-1,4-dien-3,20-dion, og desuden er der i US-patentskrift nr. 3.705.150 beskrevet 21-[N-(N'-methyl)--piperazinyl]-prednisolon.

I de ovennævnte 20-amino- og 21-aminosteroider er aminofunktionen substitueret med simpelt alkyl (methyl, propyl, dimethyl, diethyl, dipropyl), simpelt aralkyl (benzyl), substituenter indeholdende heteroatomer (svovl), estere, syrer, aminosubstitueret alkyl, alkoholer, ethynylgrupper og komplekse kombinationer og substituenter. Disse aminer omfatter 4-[hydroxyethyl]-1-piperidin, 4-[hydroxyethyl]--1-piperazin, 4-methylpiperazin, 4-acetylpiperazin og 4--formylpiperazin. Nogle af de frie aminer i aminosubstituenten på de aminosubstituerede steroider (XI) ifølge opfindelsen er kendte, se f.eks. US-patentskrift nr. 4.492.696. De aminosubstituerede steroider (I-VI) ifølge opfindelsen afviger bemærkelsesværdigt fra de kendte aminosteroider.

Offentliggjort JP-patentansøgning nr. J8 5043068 beskriver azepino-(1,2,3-1H)-β-carbolinderivater, som hæmmer lipidperoxidationen og er værdifulde ved hæmning af ældningen af levende væsener.

US-patentskrift nr. 3.697.509 beskriver $\Delta^{17(20)}$--21-(kvaternært amino)-steroidsalte. $\Delta^{17(20)}$-21-aminosteroiderne (V) ifølge opfindelsen omfatter farmaceutisk acceptable salte, men ikke kvaternære aminsalte.

Der kendes en række 20-aminosteroider, hvor 20--aminogruppen er af den almene type $-NH-(CH_2)_x-N(R_1)(R_2)$, hvor x er 2 eller 3, og R_1 og R_2 er methyl eller ethyl, se f.eks. Arch. Farmacol. toxicol. 4, 265 (1978), Lipids 2, 5 (1967), J. Med. Chem. 15, 1129 (1972), ibid. 15, 1284 (1972), FR-patentskrift nr. 90805, Lipids 11, 616 (1976), US-patentskrift nr. 3.558.608, Chem. Abst. 62, 14784a, ibid. 64, 14573e, ibid. 65, 2334d, ibid. 56, 15583a, b, og i, ibid. 57, 12574d, ibid. 57, 6225d.

Der kendes mange 20-amino- og 21-aminosteroider, hvor aminfunktionen er substitueret med f.eks. simpelt alkyl (C_1-C_3), simpelt aralkyl (benzyl), substituenter indeholdende heteroatomer (svovl), estere, syrer, aminosubstitueret alkyl, alkoholer og ethynylgrupper. Der kendes andre 20-aminosteroider, hvor aminogruppen er en simpel amin, herunder meget simple cycliske og heterocycliske aminer, til forskel fra de komplekse aminsubstituenter ifølge den foreliggende opfindelse, se US-patentskrifter nr. 3.523.942 og 4.191.759. Der kendes ligeledes 20-aminosubstituerede steroider, hvor aminen er en simpel (substitueret) cyclisk amin, såsom 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl [CA 65;20189g]; 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperidinyl [83544--11-0]; 4,4-dimethyl-1-piperazinyl, 3-hydroxyethyl-1--piperidinyl, 4-hydroxy-1-piperidinyl, 4-carboxy-1-piperidinyl, 3-hydroxy-1-piperidinyl, 3-carboxy-1-piperidinyl, piperazinyl, bis-(hydroxyethyl)-amino, 4-acetyl-1-piperazinyl, 4-carboxaldehyd-1-piperazinyl, 1-piperidinyl, [Int. Conf. Chem. Biotechnol. Biol. Act. Nat. Prod. [Proc.] 1st. vol. 2, side 135, 1981]; 4-methyl-1-piperazinyl [GB-patentskrift nr. 2.136.293]; 3,6-dihydro-2,6-dioxo-1(2H)--pyrimidinyl, 5-fluor-3,6-dihydro-2,6-dioxo-1(2H)-pyrimidinyl, 5-fluor-3,4-dihydro-2,4-dioxo-1(2H)-pyrimidinyl,

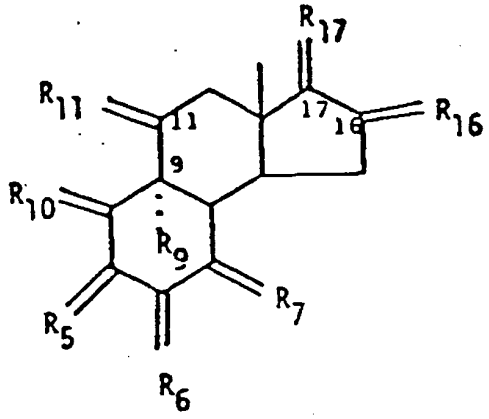
3,4-dihydro-2,4-dioxo-1(2H)-pyrimidinyl, 3,4-dihydroxy-5--methyl-2,4-dioxo-1(2H)-pyrimidinyl [J. Steroid Biochem. 9, 1155 (1978)] og 4-morpholinyl [J. Chem. Soc. Perkin Trans I, 502 (1972)].

Selv om nogle af de frie aminer i aminosteroiderne ifølge opfindelsen er kendte, såsom 2-carboxy-1-piperidin [Aldrich, vare P4,585-0], 4-(2-pyridinyl)-piperazin [FR--patentskrift nr. 7253 M], 4-(2-pyridinylmethyl)-piperazin [EP-offentliggørelsesskrift nr. 49.683], 4-(6-methoxy-2--pyridinyl)-piperazin [CA-patentskrift nr. 679.894], 4-(2--pyrimidinyl)-piperazin [US-patentskrift nr. 4.409.223], 4-(3,6-dimethylpyrazinyl)-piperazin [CA-patentskrift nr. 979.894], 4-(2-methoxyphenyl)-piperazin [Aldrich, vare M2,260-1], 4-(4-methoxyphenyl)-piperazin [Aldrich, vare M2,300-4], 4-[(3,4-dimethoxyphenyl)-methyl]-piperazin [FR--patentskrift nr. 7031 M], 4-(4-fluorphenyl)-piperazin [Aldrich, vare 19,133-7], 4-[[4(dimethylamino)-phenyl]--piperazin [US-patentskrift nr. 4.421.753], 4-hydroxy-4--[4-(trifluormethyl)-phenyl]-piperazin [US-patentskrift nr. 3.936.464], (2-diethylaminoethyl)-amin [Aldrich, vare 12,694-2], [2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]-amin [Aldrich, vare D13,620-4], [2-(2,4-dimethoxyphenyl)-1-methylethyl]--amin [J. Pharm. Sci. 60, 1232 (1971)], [2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]-[[4-dimethylamino)-phenyl]-methyl]-amin [Chem. Abst. 65:7001f] og (2-pyridinyl)-methylamin [Aldrich, vare A6,520-4], er de fleste af dem hidtil ukendte.

De fleste af 21-(hydroxyderivat)-, 21-halogen--(brom- eller iod-), 21-mesylat- eller 21-tosylatsteroid-udgangsmaterialerne er kendte, såsom 21-brom-17α-hydroxy-pregna-4,9-dien-3,20-dion [US-patentskrift nr. 4.041.055 (eks. 59)], 21-brom-17α-hydroxypregn-4-en-3,11,20-trion [J. Chem. Soc. B., 4, 748 (1970)], 11α,21-dihydroxypregn--4-en-3,20-dion [US-patentskrift nr. 4.013.688], 21-brom--17α-hydroxypregn-4-en-3,20-dion [US-patentskrift nr. 4.500.461], 21-brompregn-4-en-3,11,20-trion [US-patentskrift nr. 3.983.111], 21-hydroxy-pregna-4,9(11),16-trien-

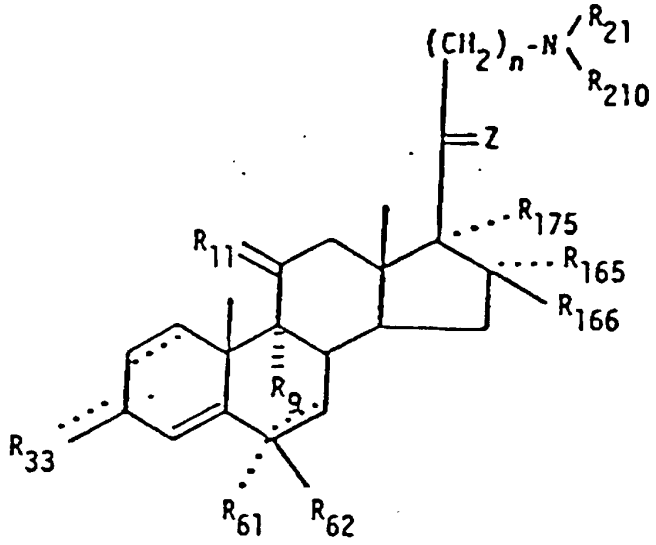
-3,20-dion [Tetrahedron Lett. 25, 2581 (1984)], 21-iod-pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion [95288-91-8], 21-brompregn--4-en-3,20-dion [J. Org. Chem., 50, 81 (1985), 11β,17α--dihydroxy-21-iod-6α-methylpregna-1,4-dien-3,20-dion [J. Pharm. Soc., 74, 365 (1985)], 21-brom-11β,17α-dihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion [US-patentskrift nr. 3.856.956], 17α-hydroxy-21-iod-16α-methylpregna-1,4,9(11)-trien-3,20--dion [US-patentskrift nr. 3.455.968], 17α,21-dihydroxy--6α-methylpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion [DE-offentlig-gørelsesskrift nr. 3.322.120], 17α-hydroxy-21-iodpregna--1,4-dien-3,11,20-trion [J. Med. Chem., 28, 171 (1985)], 21-brompregna-1,4-dien-3,20-dion [Bull. Chem. Soc. Jpn. 58, 981 (1985)], 17α,21-dihydroxy-pregna-1,4,9(11)-trien--3,20-dion [DE-offentliggørelsesskrift nr. 3.322.120], 17α,21-dihydroxy-16β-methyl-5α-pregn-9(11)-en-3,20-dion [US-patentskrift nr. 4.336.200] og 21-brom-3α,17α-dihydroxy--5β-pregnan-11,20-dion [95044-38-5], nogle er imidlertid hidtil ukendte.

De aminosubstituerede steroider med formlen XI

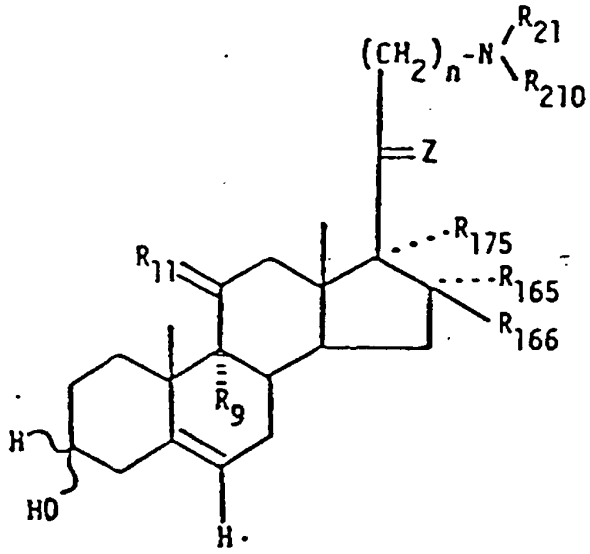


(XI)

omfatter aminosteroider med formlen Ia og Ib

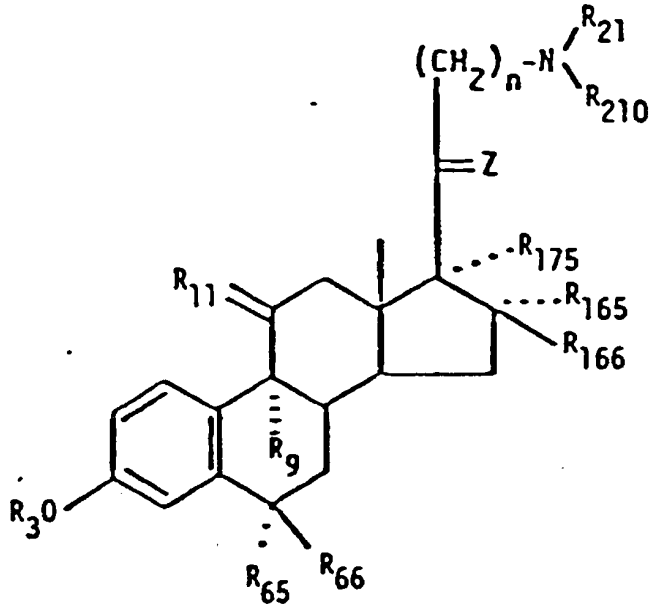


(Ia)



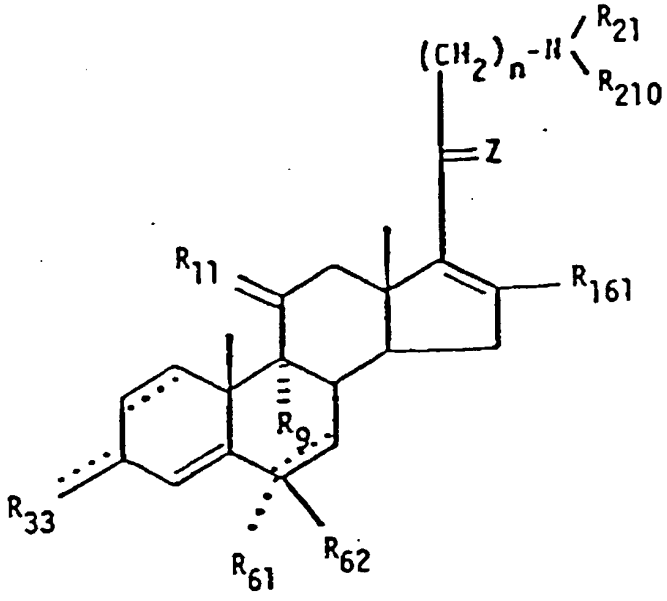
(Ib)

aromatiske steroider med formlen II

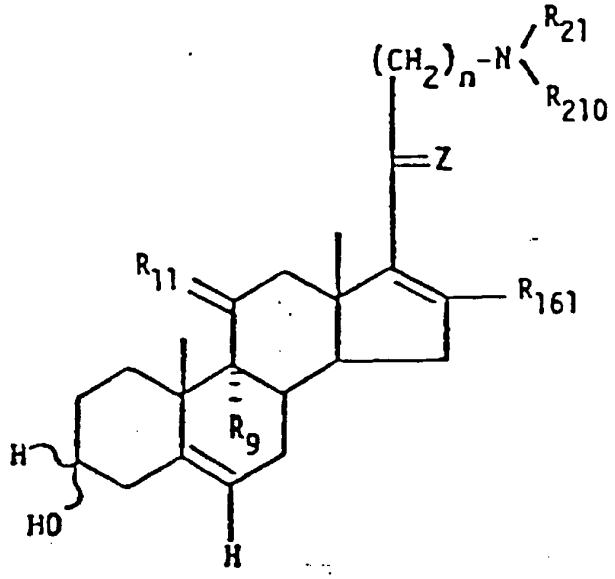


(II)

Δ^{16}-steroider med formlerne IIIa og IIIb

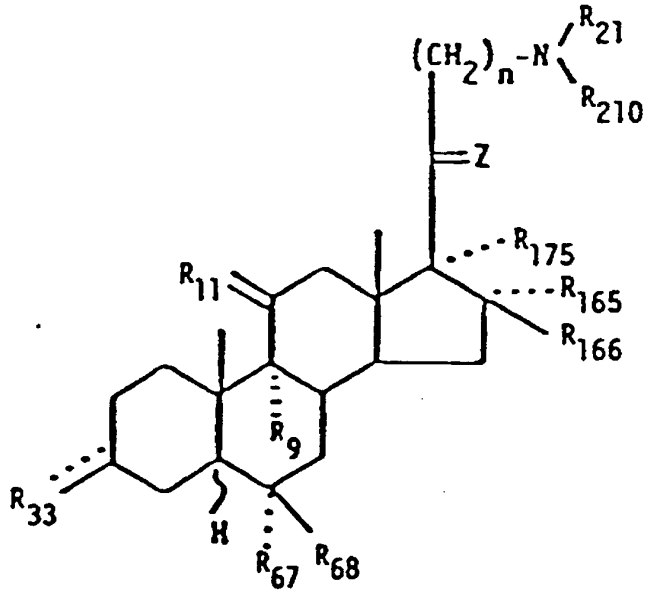


(IIIa)



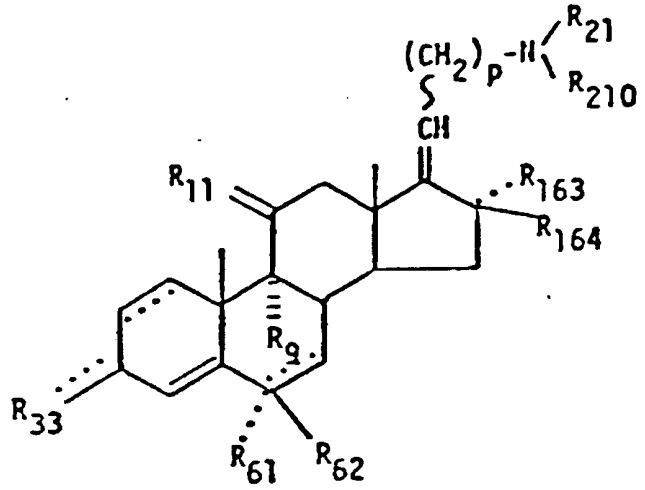
(IIIb)

steroider med reduceret A-ring med formel IV

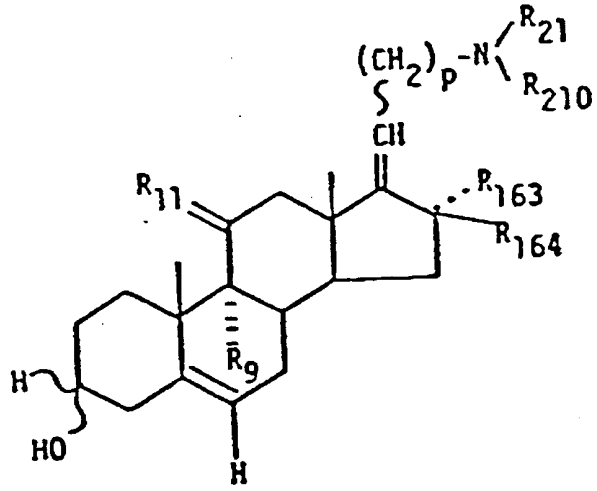


(IV)

og $\Delta^{17(20)}$-steroider med formlerne Va og Vb



(Va)



(Vb)

i hvilke de forskellige R-substituenter er som defineret i kravene.

Foretrukne forbindelser med formlen (XI) er de aminosubstituerede steroider, der er angivet i krav 2.

Mere foretrukne forbindelser med formel (XI) er de aminosubstituerede steroider, hvor

(A-I) R_6 er α-R_{61}:β-R_{62}, R_{10} er α-R_{101}:β-R_{102}, og R_7 er α-H:β-H, hvor den ene af grupperne R_{61} og R_{62} er -H, og den anden er -H, -F eller C_{1-3}-alkyl, R_{102} er CH_3, R_{101} og R_5 sammen er $-(CH_2)_2-C(=R_{33})-CH=$ eller $CH=CH-CO-CH=$, hvor R_{33} er =O, hvor

(C-I) R_{11} er α-R_{111}:β-R_{112}, hvor den ene af grupperne R_{111} og R_{112} sammen med R_9 danner en anden

binding mellem C_9 og C_{11}, og den anden af grupperne R_{111} og R_{112} er -H,

(C-III) R_9 er -H, og R_{11} er α-R_{115}:β-R_{116}, hvor både R_{115} og R_{116} er -H, hvor

(D-III) R_{16} er α-R_{165}:β-R_{166} og R_{17} er α-R_{175}:β-R_{176}, hvor R_{165} er -H, -OH, -F eller $-CH_3$, og R_{166} er -H, -OH, -F eller CH_3, forudsat at mindst en af grupperne R_{165} og R_{166} er -H, hvor R_{175} er -H, -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, C_{2-7}-alkanoyloxy eller $-O-CO-X_1$, hvor X_1 har den ovenfor anførte betydning, og hvor R_{176} er $-C(=Z)-(CH_2)_n-NR_{21}R_{210}$, hvor Z er =O, $=CH_2$ eller R_{179}:-H, hvor R_{179} er -H eller $-CH_3$, hvor n er 1, hvor

(C) R_{21} og R_{210} sammen med det tilknyttede nitrogenatom danner en heterocyclisk ring udvalgt for den gruppe, som består af

(6) 1-piperazinyl substitueret i 4-stillingen med $X_2-(CH_2)_j-$, hvor j er 0, og hvor X_2 er

(a) pyridin-2-, -3- eller -4-yl eller N-oxidet deraf eventuelt substitueret en eller to gange med R_{212}, som er ens eller forskellige, hvor R_{212} er

(iv) C_{1-3}-alkyl,

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

(vi) $-X_1$, hvor X_1 har den ovenfor anførte betydning,

(vii) $-NR_{213}R_{213}$, hvor grupperne R_{213} er ens eller forskellige og er -H, C_{1-3}-alkyl eller $-CH_2-CH=CH_2$,

(viiiα) $*CH_2-(CH_2)_q-CH_2N*-$, hvor de atomer, som er mærket med en stjerne (*), er bundet til hinanden, hvilket resulterer i dannelsen af en ring, hvor q er 1-3,

(viiiβ) $*CH_2-CH_2-(CH_2)_c-G-(CH_2)_d-CH_2-CH_2-N*-$, hvor de atomer, som er mærket med en stjerne (*), er bundet til hinanden, hvilket resulterer i dannelsen af en ring, hvor G er -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ eller $-NHR_{214}$, hvor R_{214} er -H, C_{1-3}-alkyl, eller X_1 har den ovenfor anførte betydning, hvor c og d er ens eller forskellige og er 0-2, forudsat et det totale antal ringcarbonatomer er 4 eller 5 (formel a),

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

(x) pyrrol-1-yl eventuelt substitueret med C_{1-3}-alkyl (formel c),

(xi) piperidin-1-yl eventuelt substitueret en eller to gange med C_{1-3}-alkyl (formel d),

(xii) 1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl (formel e)

(xiv) 1,4-dihydro-1-pyridinyl substitueret i 4-stillingen med to C_{1-3}-alkylgrupper, som er ens eller forskellige (formel g),

(xvi) C_{1-3}-alkoxy,

(xviii) pyridin-2-, -3- eller 4-yl,

(b) 1,3,5-triazin-4-yl eller N-oxidet deraf eventuelt substitueret i 2- og/eller 6-stillingen med R_{212}, hvor R_{212} har den ovenfor anførte betydning (formel 4),

(c) pyrimidin-4-yl eller N-oxidet deraf eventuelt substitueret i 2' og/eller 6'-stillingen med R_{212}, hvor R_{212} har den ovenfor anførte betydning (formel 5),

(d) pyrimidin-2-yl eventuelt substitueret i 4- og/eller 6-stillingen en eller to gange med R_{212}, hvor R_{212} har den ovenfor anførte betydning (formel 6 og formel E),

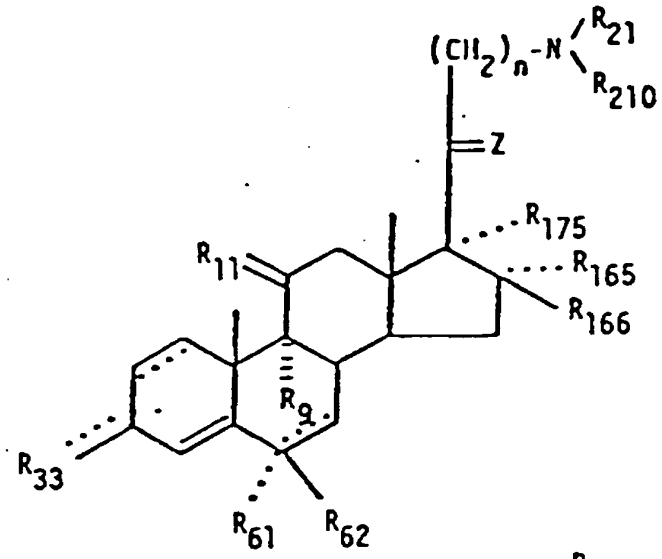
(n) 1,2,4-triazin-3-yl eventuelt substitueret i 5- og/eller 6-stillingen med R_{212}, hvor R_{212} har den ovenfor anførte betydning (formel 14),

(7) 1-piperazinyl substitueret i 4-stillingen med X_1-$(CH_2)_j$-, hvor X_1 og j har den ovenfor anførte betydning (formel F),

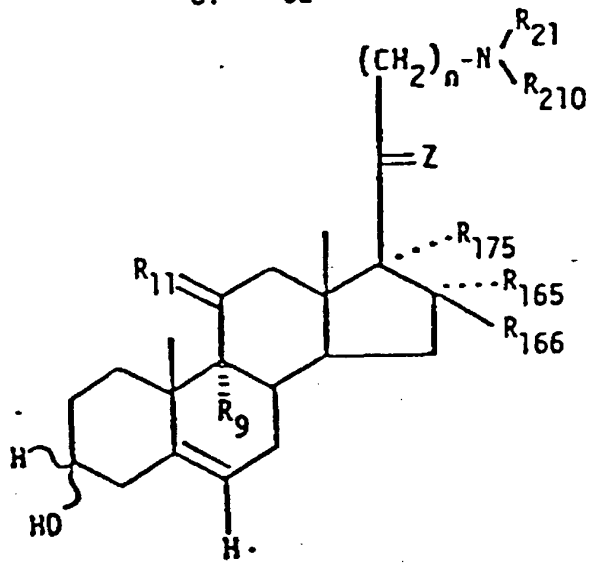
(8) 4-hydroxy-1-piperidinyl substitueret i 4-stillingen med X_1, hvor X_1 har den ovenfor anførte betydning (formel G),

samt farmaceutisk acceptable salte deraf og hydrater og solvater deraf.

Der beskrives også aminosteroider med formlen Ia og Ib



(Ia)



(Ib)

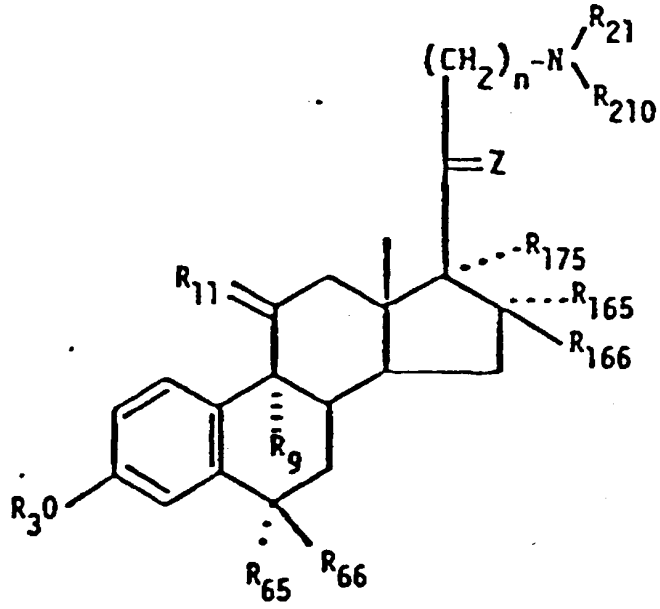
der er defineret i krav 3.

Beskrevet er aminosteroiderne ifølge eksempel 1, 4-8, 10-43, 45-57, 59-70, 72-91, 94-98, 103-108, 111, 112, 114-124, 126-128, 132, 133 og 135-141.

Det foretrækkes, at det aminosubstituerede steroid XI er 16α-methyl-21-[4-[2,6-bis-(pyrrolidino)--4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-pregna-1,4,9(11)-trien--3,20-dion, 21-[4-[3,6-bis-(diethylamino)-2-pyridinyl]--1-piperazinyl]-16α-methyl-pregna-1,4,9(11)-trien--3,20-dion og 16α-methyl-21-[4-[4,6-bis-(2-pyridinyl)--1,3,5-triazin-2-yl]-1-piperazinyl]-pregna-1,4,9(11)--trien-3,20-dion.

Det foretrukne aminosubstituerede steroid med formlen XI er 16α-methyl-2-1-[4-[2,6-bis-(pyrrolidino)--4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-pregna-1,4,9(11)-trien--3,20-dion. Mere foretrukket er 16α-methyl-21-[4-[2,6--bis-(pyrrolidino)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-pregna--1,4,9(11)-trien-3,20-dion-monomethansulfonat, 16α--methyl-21-[4-[2-6-bis-(pyrrolidino)-4-pyrimidinyl]--1-piperazinyl]-pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion-bis-methansulfonat og 16α-methyl-21-[4-[2,6-bis-(pyrrolidino)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-pregna-1,4,9(11)--trien-3,20-dion-hydrochlorid. Især foretrukket er 16α-methyl-21-[4-[2,6-bis-(pyrrolidino)-4-pyrimidinyl]--1-piperazinyl]-pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion-monomethansulfonat.

Beskrevet er desuden aromatiske aminosteroider med formel II

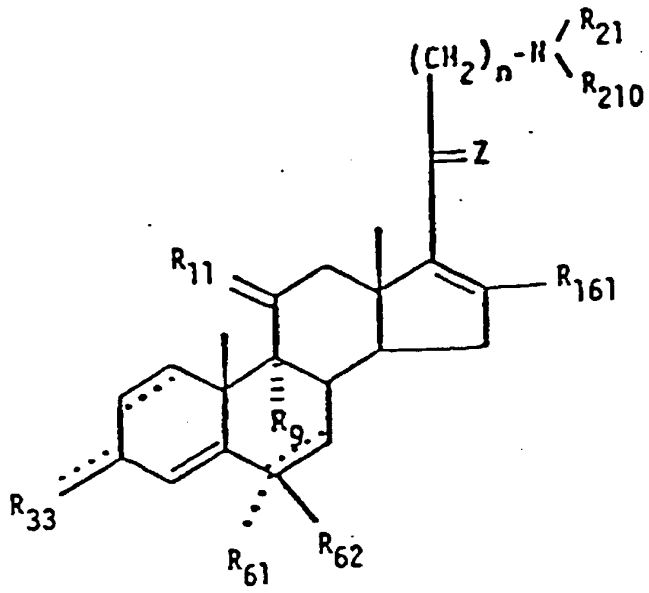


(II)

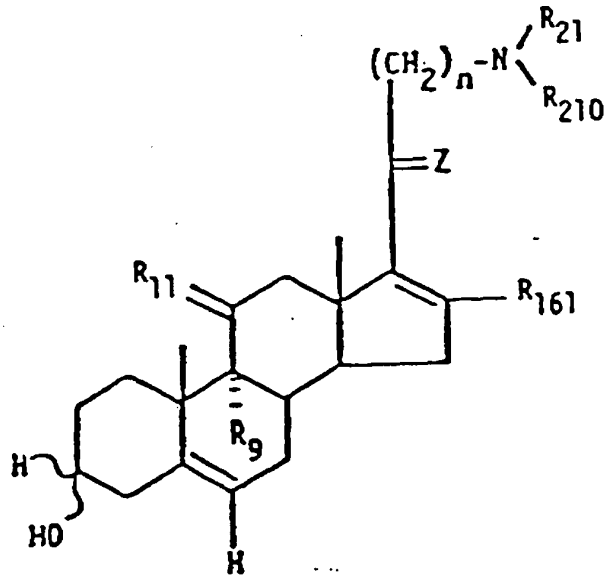
hvor R_{10} og R_5 sammen er =CH-CH=C(OR$_3$)-CH=, hvor R_3 er -H, -P(=O)(OH)$_2$, C_{1-3}-alkyl, -CO-H, C_{2-4}-alkanoyl eller benzyl, R_6 er α-R_{65}:β-R_{66}, hvor den ene af grupperne R_{65} og R_{66} er -H, og den anden er -H, -F eller -C_{1-3}-

-alkyl, R_7 er α-H:β-H, og R_{16} er α-R_{165}:β-R_{166}, og R_{17} er α-R_{175}:β-R_{176}, hvor R_{165} er -H, -OH, -F eller $-CH_3$, og R_{166} er -H, -OH, -F eller $-CH_3$, idet dog mindst den ene af grupperne R_{165} og R_{166} skal være -H, hvor R_{175} er -H, -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, C_{2-7}-alkanoyloxy eller $-O-CO-X_1$, og hvor R_{176} er $-C(=Z)-(CH_2)_n-NR_{21}R_{210}$.

Beskrevet er endvidere Δ^{16}-aminosteorider med formel IIIa og IIIb



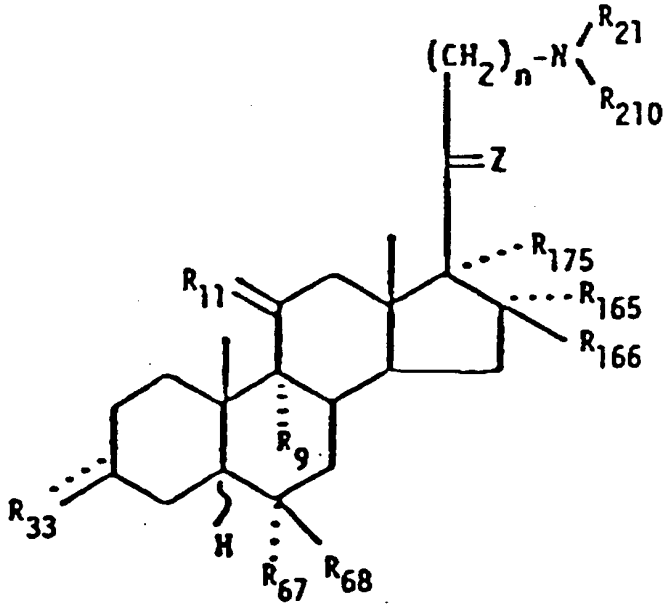
(IIIa)



(IIIb)

hvor R_6 er α-R_{61}:β-R_{62} og R_{10} er α-R_{101}:β.R_{102}, hvor den ene af grupperne R_{61} og R_{62} er -H, og den anden er -H, -OH, -F, C_{1-3}-alkyl eller phenyl, R_{102} er CH_3, R_{101} og R_5 sammen er $-(CH_2)_2-C(=R_{33})-CH=$ eller $-CH=CH-CO-CH=$, hvor R_{33} er =O eller α-H:β-OR_4 eller α-OR_{34}:β-H, hvor R_{34} er -H, $-P(=O)(OH)_2$, $-CO-CH_3$, $-CO-C_2H_5$, $-CO-C_6H_5$, $-CO-O-CH_3$ eller $-CO-O-C_2H_5$ eller R_5 er α-R_{53}:β-R_{54}, R_6 er α-R_{63}:β-R_{64}, og R_{10} er α-R_{103}:β-R_{104}, hvor den ene af grupperne R_{63} og R_{64} er -H, og den anden sammen med den ene af grupperne R_{53} og R_{54} danner en anden binding mellem C_5 og C_6, R_{104} er $-CH_3$, R_{103} og den anden af grupperne R_{53} og R_{54} sammen er $-(CH_2)_2-C(H)(OH)-CH_2-$ eller $-(CH_2)_2-C[H][OP(=O)(OH)_2]-CH_2-$, R_7 er α-H:β-H, og R_{16} er R_{161}:R_{162}, og R_{17} er R_{171}:R_{172}, hvor den ene af grupperne R_{161} og R_{162} er -H eller $-CH_3$, og den anden sammen med den ene af grupperne R_{171} og R_{172} danner en anden binding mellem C_{16} og C_{17}, og den anden af grupperne R_{171} og R_{172} er $-C(=Z)-(CH_2)_n-NR_{21}R_{210}$, hvor .... er en enkelt- eller dobbeltbinding, og hvor N angiver, at der er to mulige orienteringer for den tilknyttede gruppe, nemlig (1) α eller β, når den er knyttet til steroidringen, og (2) cis eller trans, når den er knyttet til et carbonatom i en dobbeltbinding.

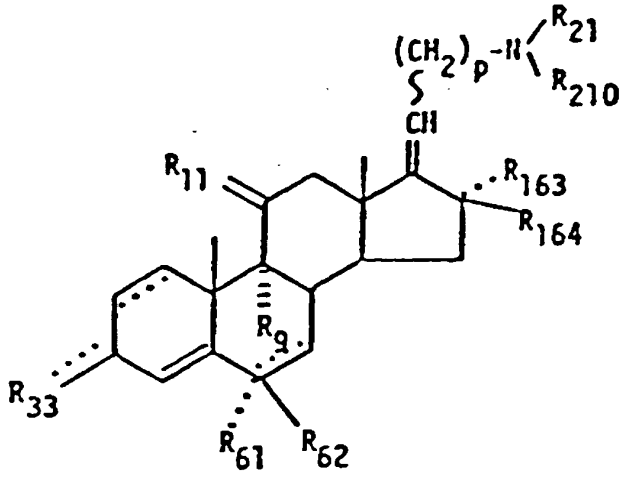
Der er også beskrevet et aminosteroid med reduceret ring og med formel IV



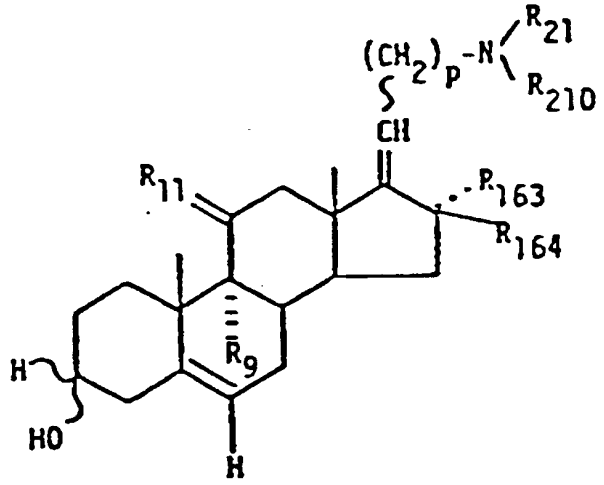
(IV)

hvor R_5 er α-R_{57}:β-R_{58}, R_6 er α-R_{67}:β-R_{68}, og R_{10} er α-R_{107}:β-R_{108}, hvor den ene af grupperne R_{57} og R_{58} er -H, R_{107} og den anden af grupperne R_{57} og R_{58} sammen er $-(CH_2)_2-C-(R_{33})-CH_2$, hvor R_{33} er =O eller α-H:β-OR_{34} eller α-OR_{34}:β-H, hvor R_{34} er -H, $-P(=O)(OH)_2$, $-CO-CH_3$, $-CO-C_2H_5$, $-CO-C_6H_5$, $-CO-O-CH_3$ eller $-CO-O-C_2H_5$, R_{108} er $-CH_3$, hvor den ene af grupperne R_{67} og R_{68} er -H, og den anden er -H, -F eller C_{1-3}-alkyl, R_7 er α-H:β-H, og R_{16} er α-R_{165}:β-R_{166}, og R_{17} er α-R_{175}:β-R_{176}, hvor R_{165} er -H, -OH, -F eller $-CH_3$, og R_{166} er -H, -OH, -F eller $-CH_3$, dog forudsat at mindst den ene af grupperne R_{165} og R_{166} skal være -H, hvor R_{175} er -H, -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, C_{2-7}-alkanoyloxy eller $-O-CO-X_1$, og hvor R_{176} er $-C(=Z)-(CH_2)_n-NR_{21}R_{210}$, hvor .... er en enkelt- eller dobbeltbinding, og hvor ∿ angiver, at der er to mulige orienteringer for den tilknyttede gruppe, nemlig (1) α eller β, når den er knyttet til steroidringen, og (1) cis eller trans, når den er knyttet til et carbonatom i en dobbeltbinding.

Beskrevet er endvidere et Δ^{17} aminosteroid med formel Va og Vb



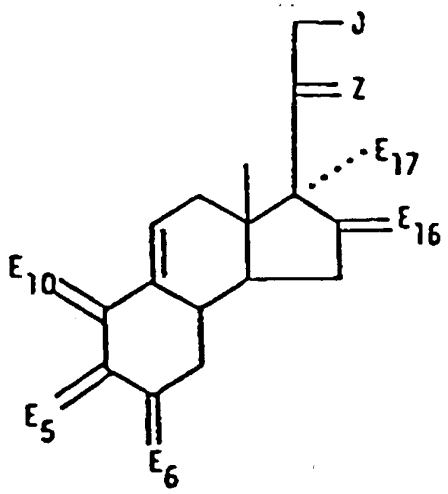
(Va)



(Vb)

hvor R_6 er α-R_{61}:β-R_{62}, og R_{10} er α-R_{101}:β-R_{102}, hvor den ene af grupperne R_{61} og R_{62} er -H, og den anden er -H, -F eller C_{1-3}-alkyl, R_{102} er $-CH_3$, R_{101} og R_5 sammen er $-(CH_2)_2-C(=R_{33})-CH=$ eller -CH=CH-CO-CH=, hvor R_{33}=O eller α-H:β-R_{34} eller α-OR_{34}:β-H, hvor R_{34} er -H, $-P(=O)(OH)_2$, $-CO-CH_3$, $-CO-C_2H_5$, $-CO-C_6H_5$, $-CO-O-CH_3$ eller $-CO-O-C_2H_5$ eller R_5 er α-R_{53}:β-R_{54}, R_6 er α-R_{63}:β-R_{64}, og R_{10} er α-R_{103}:β-R_{104}, hvor den ene af grupperne R_{63} og R_{64} er -H, og den anden sammen med den ene af grupperne R_{53} og R_{54} danner en anden binding mellem C_5 og C_6, R_{104} er $-CH_3$, R_{103} og den anden af grupperne R_{53} og R_{54} sammen er $-(CH_2)_2-C(H)(OH)-CH_2-$ eller $-(CH_2)_2-C[H][OP(=O)(OH)_2]-CH_2-$, R_7 er α-H:β-H, og R_{16} er α-R_{163}:β-R_{164}, hvor den ene af grupperne R_{163} og R_{164} er -H, og den anden er -H, -OH, -F eller $-CH_3$, og R_{17} er $=CH-(CH_2)_p-NR_{21}R_{210}$, hvor p er 1 eller 2, hvor .... er en enkelt- eller dobbeltbinding, og hvor $\mathcal{N}$ angiver, at der er to mulige orienteringer for den tilknyttede gruppe, nemlig (1) α eller β, når den er knyttet til steroidringen, og (2) cis eller trans, når den er knyttet til et carbonatom i en dobbeltbinding.

Der er beskrevet $\Delta^{9(11)}$-steroider med formel VI



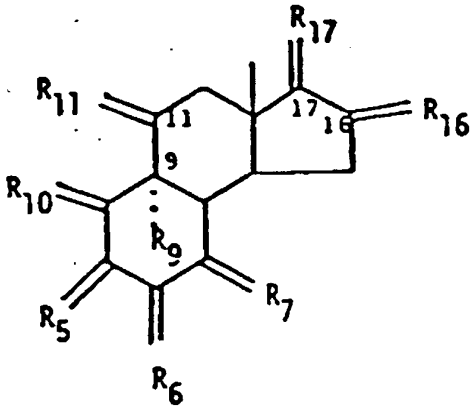
(VI)

som defineret i krav 7.

Beskrevet er endvidere aminerne fra fremstillingerne A-1, A-3, A-9 til A-11, A-13, A-15 til A-24, A-26, A-28, A-29, A-34, A-40, A-42 og A-44 til A-50. De foretrukne aminer er A-22, A-23, A-26, A-45 til A-47 og A-49. Især foretrækkes A-22, A-47 og A-49.

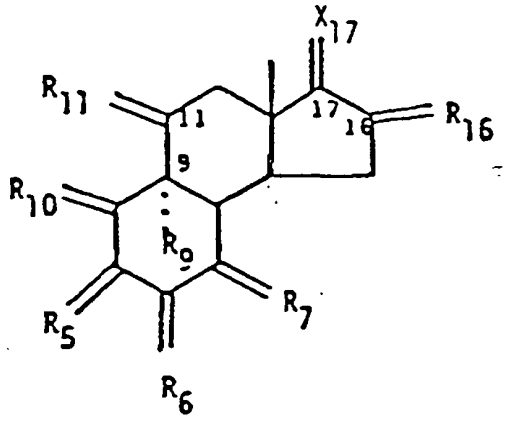
Beskrevet er desuden steroiderne fra fremstillingerne S-10, S-16, S-22 til S-24, S-28, S-29, S-31 til S-35, S-41 og S-42. Især foretrækkes steroiderne S-22 og S-24.

Der er også beskrevet en fremgangsmåde til fremstilling af et aminosubstitueret steroid med formlen XI



(XI)

jf. krav 1, ved hvilken fremgangsmåde en forbindelse med formlen XII



(XII)

hvor X_{17} er $-C(=Z)-(CH_2)_n-X_5$ eller $=CH-(CH_2)_p-X_5$, hvor X_5 er -Cl, -Br, -I, $-SO_2-CH_3$ eller $-SO_2-C_6H_4-CH_3$, og hvor Z, n, p, R_{10}, R_5, R_6, R_7, R_9, R_{11} og R_{16} har den ovenfor anførte betydning, omsættes med en amin med den almene formel $HNR_{21}R_{210}$, hvor R_{21} og R_{210} har den ovenfor anførte betydning, i et aprotisk opløsningsmiddel.

Den foreliggende opfindelse angår aminosubstituerede steroider (formel XI), nemlig aminosteroiderne (formel Ia og Ib), de aromatiske steroider (formel II), Δ^{16}-steroiderne (formel IIIa og IIIb), steroiderne med reduceret A/B-ring (formel IV), $\Delta^{17(20)}$-steroiderne (formel Va og Vb) samt $\Delta^{9(11)}$-steroiderne (formel VI). Opfindelsen angår tilige de hidtil ukendte amin- og steroidreaktanter, som anvendes til fremstilling af de aminosubstituerede steroider (formel XI), se fremstillingerne hhv. "A" (aminer) og "S" (steroider).

Med de aromatiske steroider (formel II) er A-ringfunktionaliteten ved C_3 en hydroxygruppe eller en substitueret hydroxygruppe (ether eller ester). Med aminosteroiderne (formel Ia og Ib), Δ^{16}-steroiderne (formel IIIa og IIIb), steroiderne med reduceret A/B-ring (formel IV), $\Delta^{17(20)}$-steroiderne (formel Va og Vb) og $\Delta^{9(11)}$-steroiderne (formel VI) er A-ringfunktionaliteten ved C_3 enten hydroxy eller keton. Når A-ringfunktionaliteten ved C_3 er hydroxy, kan hydroxygruppen være i enten α- eller β-konfigurationen. Når A-ringfunktionaliteten ved C_3 er hydroxy, vil der være enten en reduceret A/B-ring, Δ^4- eller Δ^5-dobbeltbinding til stede, men ingen dobbeltbinding ved C_1,

for steroiderne med formel Ia, Ib, IIIa, IIIb, Va, Vb og VI. Når A-ringfunktionaliteten ved C_3 er en keton, vil der være en reduceret A/B-ring eller en Δ^4-dobbeltbinding til stede og ingen Δ^5-dobbeltbinding, eller der vil være en $\Delta^{1,4}$-dien-A-ringfunktionalitet. Steroiderne med reduceret A/B-ring med formel IV har ingen dobbeltbinding i nogen af ringene A eller B og har ved C_3 enten en hydroxygruppe eller en keton.

De aminosubstituerede steroider (formel XI) og $\Delta^{9(11)}$-steroider (formel VI) ifølge opfindelsen fremstilles ved fremgangsmåder, som er kendte for fagfolk på området, ud fra steroid- og aminreaktanter, som enten er kendte, eller som let fremstilles ud fra forbindelser, som er kendte, ved fremgangsmåder, som er kendte af fagfolk på området.

Når n er 0, er de aminosubstituerede steroider (formel XI) amider og fremstilles ved en foretrukket fremgangsmåde ved at ud fra syren (-COOH ved C_{17}) ved først at omsætte denne med et kondensationsreagens, såsom carbonyldiimidazol eller DCC, i nærværelse af HOBT efterfulgt af omsætning med den frie amin, som svarer til den ønskede aminsubstituent, således som det er kendt på området, se f.eks. US-patentskrift nr. 4.438.130, se også eksemplerne 56, 57 og 103. Aminudgangsmaterialerne er enten kendte, eller de fremstilles let ud fra forbindelser, som er kendte ved fremgangsmåder, som er kendte af fagfolk på området. Egnede opløsningsmidler omfatter acetonitril, DMF, dioxan, THF, methylenchlorid og blandinger deraf.

Når n er 1-6, fremstilles de aminosubstituerede steroider (formel XI) og $\Delta^{9(11)}$-steroiderne (formel VI) ved en foretrukket fremgangsmåde ved omsætning af et steroid svarende til det ønskede aminosteroid (formel Ia og Ib), det aromatiske steroid (formel II), Δ^{16}-steroidet (formel IIIa og IIIb), steroidet med reduceret A/B-ring (formel IV), $\Delta^{17(20)}$-steroidet (formel Va og Vb) og $\Delta^{9(11)}$--steroidet (formel VI), men med en substituent ved det endestillede carbonatom, ved C_{21} (n = 1) til C_{26} (n = 6), såsom et halogenatom (chlor, brom eller iod), en mesyl-

eller tosylgruppe, med den ønskede amin i et aprotisk opløsningsmiddel (DMF, THF, methylenchlorid, acetonitril, DMA, ether) indeholdende en base (carbonat, bicarbonat, triethylamin, diisopropylethylamin), således som det er kendt for fagfolk på området til dannelse af aminer. Når n er 1, er de C_{21}-halogen-, mesyl- eller tosylsubstituerede steroider kendte, eller de fremstilles let ud fra kendte forbindelser ved fremgangsmåder, som er kendte for fagfolk på området. Det foretrækkes, at halogensubstituenten er et bromatom, men et iod- eller chloratom er anvendeligt. Når n er 2 eller 6, fremstilles det halogen-, mesyl- eller tosylsubstituerede steroid ved omsætning af den tilsvarende 17β-carboxylatester af det ønskede steroid med et organometallisk reagens med formlen $Li(CH_2)_n$-OR til dannelse af et mellemprodukt med den ønskede kædelængde af C_{17}-carbonsidekæden efterfulgt af ombytning af "OR" med den ønskede udtrædende gruppe, se fremstilling S-42.

Derivaterne af 3-(α/β)-hydroxysteroiderne fremstilles ved fremgangsmåder, som er kendte for fagfolk på området. Når 3-hydroxysteroidudgangsmaterialerne indeholder andre frie hydroxy- eller aminofunktionaliteter, skal disse grupper beskyttes, således som det er kendt for fagfolk på området. De frie hydroxygrupper beskyttes f.eks. som THP-derivaterne, og de frie aminogrupper beskyttes som f.eks. tert.butyloxycarbonylderivaterne. 3-O-acylderivaterne (steroid-O-COR) fremstilles ved, at 3-hydroxyforbindelsen først opløses i et opløsningsmiddel, såsom pyridin eller methylenchlorid, med en base til stede, såsom triethylamin. Blandingen afkøles i et isbad og behandles med acyleringsmidlet, f.eks. acetylchlorid, eddikesyreanhydrid, propionylchlorid eller benzoylchlorid. Derefter deles reaktionsblandingen mellem et organisk opløsningsmiddel, såsom methylenchlorid, og vandigt bicarbonat. Den organiske fase skilles fra, tørres, koncentreres og renses, f.eks. ved chromatografi. På lignende måde fremstilles 3-carbonaterne ved omsætning af 3-hydroxysteroidet med et sådant reagens som RO-CO-Cl.

3-Phosphatestrene af de aminosubstituerede 3α- og 3β-hydroxy-^{5}-steroider med formel XI, af de aminosubstituerede, aromatiske 3-hydroxysteroider med formel XI og af de aminosubstituerede 3α- og 3β-hydroxysteroider med reduceret A/B-ring med formel XI fremstilles ud fra 3α/3β-hydroxysteroidet ved fremgangsmåder, som er kendte for fagfolk på området. Fortrinsvis omsættes 3α/3β-hydroxysteroidet med et overskud af phosphoroxychlorid ($POCl_3$) i et ikke-protisk, polært organisk opløsningsmiddel, såsom acetone, indeholdende en hensigtsmæssig amin, såsom pyridin, se eksempel 133. På samme måde fremstilles 3-phosphatestrene af de aminosubstituerede 3α- og 3β-hydroxy-Δ^4-steroider med formel XI ved omsætning af 3α/3β-hydroxy-Δ^4-steroidet med phosphorsyre og trichloracetonitril i nærværelse af et hensigtsmæssigt opløsningsmiddel, såsom acetonitril, og en hensigtsmæssig tertiær amin, såsom triethylamin. De aminosubstituerede 3-phosphatsteroider med formel XI kan omsættes med base til dannelse af et farmaceutisk acceptabelt salt af 3-phosphatet, således som det er kendt for fagfolk på området, til dannelse af det tilsvarende salt, se eksempel 134. Egnede baser omfatter natriumhydroxid, kaliumhydroxid, natriumcarbonat og kaliumbicarbonat.

$\Delta^{4,6}$- og $\Delta^{1,4,6}$-derivaterne fremstilles ved omsætning af det tilsvarende Δ^4-udgangsmateriale med et sådant reagens som f.eks. chloranil og ved at følge den almene metode ifølge Campbell and Babcock, J. Am. Chem. Soc. 81, 4069 (1959). Hvis der ønskes et $\Delta^{1,4,6}$-derivat, tilføjes Δ^1-dobbeltbindingen derefter ved fremgangsmåder, som er velkendte for fagfolk på området, såsom ved fermentering eller med DDQ.

Når substituenten ved $C_{17\alpha}$ er en methyl- eller ethylgruppe, og substituenterne ved C_{16} er hydrogenatomer, fremstilles forbindelserne ved først at behandle det tilsvarende Δ^{16}-steroid med lithium i flydende ammoniak og derefter indfange enolatet med methyl- eller ethyliodid. Under denne methylering skal A-ringen være beskyttet, således som det er kendt for fagfolk på området. Når substituenten ved $C_{16\alpha}$ er en methylgruppe, og den ved $C_{16\beta}$ er

-H, fremstilles forbindelserne ved først at tilsætte methylmagnesiumchlorid i nærværelse af et kobberpropionat og indfange enolatet med methyl- eller ethyliodid.

Alternativt kan en form af steroidet, som ikke nødvendigvis er ønsket som slutproduktet med formel XI, i princippet omsættes i dens C-terminale form, f.eks. 21--halogen-, 21-mesyl- eller 21-tosylformen, når n er 1, med den hensigtsmæssige amin til dannelse af et 21-aminosteroid. Derefter kan selve steroidkernen modificeres. Skønt dette i princippet er en alternativ fremgangsmåde til fremstilling af de aminosubstituerede steroider med formel XI ifølge opfindelsen, er det i praksis en uønskelig fremgangsmåde sammenlignet med den foretrukne fremgangsmåde med omsætning af den C-terminale halogen-, tosyl- eller mesylanaloge, som svarer til steroiddelen i de ønskede, aminosubstituerede steroider med formel XI, med den amin, som svarer til amindelen i de ønskede, aminosubstituerede steroider med formel IX, som det er indlysende for fagfolk på området, med undtagelse af estrene af 11α-hydroxysteroiderne, se eksemplerne 28, 31 og 32.

Ved en anden alternativ fremgangsmåde til i princieppet at fremstille nogle af steroiderne ifølge opfindelsen, som indeholder aminosubstituenter, som kan anses som havende to eller flere komponenter, kan fremstillingen ske ved først at omsætte 21-halogen-, tosyl- eller mesylsteroidet med en del af den ønskede aminsubstituent til dannelse af et steroid, hvor der er en aminsubstituent i 21-stillingen, efterfulgt at yderligere omsætning af amindelen i det aminosubstituerede steroid til fremstilling af den fuldstændige substituent i 21-stillingen. For visse steroider ifølge opfindelsen (eksemplerne 9 og 10) er denne fremgangsmåde at foretrække, men som ovenfor anført for den anden alternative fremgangsmåde er den i praksis, selv om den i princippet er en alternativ fremgangsmåde, sædvanligvis uønskelig sammenlignet med den foretrukne fremgangsmåde.

For det aminosubstituerede steroidet med formel XI foretrækkes det, at steroidet er aminosteroidet (formel Ia og Ib), især aminosteroidet med formel Ia. Det foretrækkes, at A-ringen er Δ^4-3-keto eller $\Delta^{1,4}$-3-keto. Ved C_6 fore-

trækkes det, at R_{61}, R_{65} og R_{67} er -H, og at R_{62}, R_{66} og R_{68} er -H eller $-CH_3$. Det foretrækkes, at R_7 er α-H:β-H. For C-ringen foretrækkes det, at R_9 er -H, eller at C-ringen er $\Delta^{9(11)}$, især $\Delta^{9(11)}$. Det foretrækkes, at substituenten ved C_{16} er -H, hvis der kun er en substituent, eller, hvis der er to substituenter, at de begge er -H, eller at de er -H og $-CH_3$. Hvis CH_3 er til stede, foretrækkes det, at denne gruppe er i α-konfiguration. Det foretrækkes, at R_{175} er -H, -OH, C_2-C_7-alkanoyloxy eller $-O-CO-X_1$, især foretrækkes det, at R_{175} er -H. Hvad angår sidekæden ved C_{17}, fortrækkes det, at den er $-C(=Z)-(CH_2)_nNR_{21}R_{210}$. Det foretrækkes, at Z er =O. Det foretrækkes, at n er 1. Det foretrækkes for R_{21} og R_{210}, at R_{21} og R_{210} sammen med det tilknyttede nitrogenatom danner en cyclisk aminosubstituent udvalgt fra 1-piperazinyl substitueret i 4-stillingen med $X_2-(CH_2)_j-$ (formel E) og 1-piperazinyl substitueret i 4-stillingen med $X_1-(CH_2)_j-$ (formel F). Det foretrækkes, at j er 0. For substituenten med formel E foretrækkes det, at X_2 er udvalgt fra den gruppe, som består af i 2- og/eller 6-stillingen med 2-pyridinyl substitueret 1,3,5-triazin-4-yl, i 2- og/eller 6-stillingen med 1-pyrrolidinyl substitueret pyrimidin-4-yl, i 2- og/eller 6-stillingen med 4-morpholinyl substitueret pyrimidin-4-yl, de 2- og 6-stillingen med 1-pyrrolidinyl substitueret 1,3,5-triazin-4-yl og i 3-stillingen med $-NR_{213}R_{213}$, hvor den ene af grupperne R_{213} er -H, og den anden er C_2-alkyl, substitueret pyridinyl. Det foretrækkes, at forbindelserne ikke er N-oxiderne. For substituenten med formel F foretrækkes det, at X er phenyl, som eventuelt er substitueret med 1, 2 eller 3 methoxygrupper.

Det foretrækkes, at det aminosubstituerede steroid med formel XI er udvalgt fra den gruppe, som består af
17α-hydroxy-21-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-pregna--4,9(11)-dien-3,20-dion,
21-[4-[2-amino-6-(diethylamino)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-17α-hydroxypregna-4,9(11)-dien-3,20-dion,

17α-hydroxy-21-[4-[2,6-bis-(diethylamino)-4-pyrimidinyl]--1-piperazinyl]-pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion,
21-[4-[2,6-bis-(diethylamino)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]--17α-hydroxy-16α-methylpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion,
21-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-pregna-1,4-dien-3,20--dion,
21-[4-[2,6-bis-(diethylamino)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]--11α,17α-dihydroxypregn-4-en-3,20-dion,
17α-hydroxy-16α-methyl-21-[4-[2,6-bis-(1-pyrrolidinyl)-4--pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-pregna-1,4,9(11)-trien-3,20--dion,
17α-hydroxy-21-[4-[2,6-bis-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]--1-piperazinyl]-pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion,
16α-methyl-21-[4-[2,6-bis-(pyrrolidino)-4-pyrimidinyl]-1--piperazinyl]-pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion,
11α-hydroxy-16α-methyl-21-[4-[2,6-bis-(pyrrolidino)-4--pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-pregna-1,4-dien-3,20-dion,
16α-methyl-21-[4-[2,6-bis-(pyrrolidino)-4-pyrimidinyl]--1-piperazinyl]-pregna-1,4-dien-3,20-dion,
16α-methyl-21-[4-[2,6-bis-(morpholino)-4-pyrimidinyl]-1--piperazinyl]-pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion,
11α-hydroxy-16α-methyl-21-[4-[2,6-bis-(morpholino)-4--pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-pregna-1,4-dien-3,20-dion,
16α-methyl-21-[4-[2,6-bis-(morpholino)-4-pyrimidinyl]-1--piperazinyl]-pregna-1,4-dien-3,20-dion,
21-[4-[3,6-bis-(diethylamino)-2-pyridinyl]-1-piperazinyl]--16α-methyl-pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion,
21-[4-[6-(ethylamino)-2-pyridinyl]-piperazinyl]-16α--methyl-pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion,
16α-methyl-21-[4-[4,6-bis-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2--yl]-1-piperazinyl]-pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion samt farmaceutisk acceptable salte, hydrater og solvater deraf.

Det foretrækkes især, at det aminosubstituerede steroid med formel XI er
16α-methyl-21-[4-[2,6-bis-(pyrrolidino)-4-pyrimidinyl]--1-piperazinyl]-pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion,

21-[4-[6-(ethylamino)-2-pyridinyl]-piperazinyl]-16α--methyl-pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion eller 16α-methyl-21-[4-[4,6-bis-(2-pyridyl)-1,3,5-triazin-2--yl]-1-piperazinyl]-pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion.

De aminosubstituerede steroider med formel XI og $\Delta^{9(11)}$-steroiderne med formel VI ifølge opfindelsen omsættes med syrer til dannelse af aminsalte ved fremgangsmåder, som er kendte af fagfolk på området, og de resulterende salte er mere vandopløselige, og det foretrækkes derfor at anvende dem, når der ønskes et vandigt præparat, såsom en opløsning til intravenøs anvendelse. Almindeligvis findes der i de aminosubstituerede steroider med formel XI og $\Delta^{9(11)}$-steroiderne med formel VI et eller flere basiske nitrogenatomer, som skal omdannes til et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt. Når n er 0, og Z er =O (dvs. amider), og forbindelsen ikke indeholder et andet nitrogenatom, vil de imidlertid ikke danne salte, som er egnede som farmaceutika. De farmaceutisk acceptable saltformer af de aminosubstituerede steroider med formlerne XI og VI foretrækkes almindeligvis frem for den frie baseform, da saltene har større vandopløselighed og danner krystaller, som er mere egnede til farmaceutiske formål. Et syreadditionssalt af de aminosubstituerede steroider med formel XI og $\Delta^{9(11)}$-steroiderne med formel VI kan omdannes til den frie base, som kan omdannes til ethvert ønsket, farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt ved kendte fremgangsmåder. Det foretrækkes, at syreadditionssaltet fremstilles ved omsætning af den frie base af de aminosubstituerede steroider med formel XI og $\Delta^{9(11)}$-steroiderne med formel VI med en omtrent støkiometrisk mængde af en syre, såsom saltsyre, hydrogenbromidsyre, hydrogeniodidsyre, svovlsyre, phosphorsyre, eddikesyre, mælkesyre, citronsyre, ravsyre, benzoesyre, salicylsyre, pamoesyre, cyclohexansulfaminsyre, methansulfonsyre, naphthalensulfonsyre, p-toluensulfonsyre, maleinsyre, fumarsyre eller oxalsyre. Det foretrækkes, at syren udvælges i den gruppe, som består af saltsyre,

maleinsyre, methansulfonsyre og fumarsyre.

De aminosubstituerede steroider med formel XI og $\Delta^{9(11)}$-steroiderne med formel VI og syreadditionssaltene kan isoleres som hydrater eller solvater, og sådanne former betragtes som ækvivalente med de tilsvarende aminosubstituerede steroider med fo rmel XI og $\Delta^{9(11)}$-steroiderne med formel VI, som ikke indeholder vand eller opløsningsmiddel.

De aminosubstituerede steroider med formel XI og $\Delta^{9(11)}$-steroiderne med formel VI ifølge opfindelsen er værdifulde farmaceutiske midler til behandling af en række forskellige medicinske tilstande hos mennesker og værdifulde, varmblodede dyr.

Hos mennesker er de aminosubstituerede steroider med formel XI og $\Delta^{9(11)}$-steroiderne med formel VI ifølge opfindelsen anvendelige ved behandling af spinalt trauma, mild og/eller moderat til kraftig hovedpine, subarachnoid glødning og efterfølgende cerebral vasospasme, iskemisk (thromboembolisk) hjerteslag, for stor slimudsondring, asthma, muskel-dystrophy, adriamycin-fremkaldt hjertetoksicitet, Parkinsonisme, Alzheimer's-sygdom, andre degenerative neurologiske sygdomme, multipelt sclerose, organbeskadigelse under reperfusion efter transplantation, afstødning af hudpodning, hemorrhagiske, traumatiske og septiske chok og sådanne tilstande som alvorlige forbrændinger, ARDS, betændelsessygdomme, såsom osteo arthritis eller rheumatoid arthritis, nephrotisk syndrom (immunologisk), systemisk lupus erythematosis, allergiske reaktioner, atherosclerose, betændelse (f.eks. dermatologiske og inflammatoriske tilstande og psoriasis tilstande), emphysema, kræft (begrænsning af metastase, begrænsning af tumorvækst), stressfremkaldte sår, udbredt hovedpine, komplikationer fra hjernetumorer, stråleskader og beskadigelser efter MI. Aminosubstituerede steroider med formel XI og med aminfunktionaliteten 4-[2,6-bis-(4-alkyl-1-piperazinyl)-4-pyrimidinyl]--1-piperazinyl er anvendelige ved behandling af forbræn-

dingsofre til heling af brændsår, anvendelige til fremme af sårheling og til post-MI-hjerterestitution.

Hos mennesker er de aminosubstituerede steroider med formel XI og $\Delta^{9(11)}$-steroiderne med formel VI anvendelige til forhindring af skader efter cardiopulmonar resuscitation, neurologisk eller cardiovaskulær kirurgi og fra hjerteinfarktion.

Almindeligvis er de aminosubstituerede steroider med formel XI og $\Delta^{9(11)}$-steroiderne med formel VI anvendelige på samme måde som glucocorticoide farmaceutika til behandlingen af ovennævnte humane tilstande og de nedenfor angivne animalske tilstande. Selv om de aminosubstituerede steroider med formel XI og $\Delta^{9(11)}$-steroiderne med formel VI er anvendelige til både mennesker og dyr til behandling af mange af de samme tilstande og til forhindring af skader fra samme problemer som glucocorticoiderne, er de aminosubstituerede steroider med formel XI og $\Delta^{9(11)}$-steroiderne med formel VI anvendelige til behandling af en række tilstande og til forhindring af skader fra tilstande, hvor glucocorticoiderne ikke er anvendelige. De aminosubstituerede steroider med formel XI og $\Delta^{9(11)}$-steroiderne med formel VI har nedsat glucocorticoid aktivitet, og de kan derfor, til forskel fra glucocorticoiderne, indgives dagligt i lange tidsrum (anvendes kronisk) uden de bivirkninger, som er forbundet med glucocorticoiderne. Dette er en udpræget fordel.

Det må forstås, at hver enkelt af de aminosubstituerede steroider med formel XI og $\Delta^{9(11)}$-steroiderne med formel VI er anvendelig til en række af ovennævnte tilstande, men ikke alle og enhver forbindelse er anvendelig til alle og enhver tilstand. De falder indenfor evnen hos fagfolk på området let at bestemme de specielle aminosubstituerede steroider med formel XI og $\Delta^{9(11)}$-steroider med formel VI, som er anvendelige til hver enkelt speciel tilstand, uden ovendreven forsøgsvirksomhed. F.eks. er der ved prøven med befrugtet æg eller kyllingefoster af Folkman, Nature

288, 551 (1980), eller Science 221, 719 (1983), beskrevet en prøve til bestemmelse af antiangiogen aktivitet, hvilket indicerer hæmning af tumorvækst og anti-cancer-anvendelighed. På grund af evnen hos de forbindelser, som er aktive ved Folkman's fosterforsøg til hæmning af tumorvækst, er de anvendelige ved behandlingen af forskellige sygdomme og tilstande, især forskellige former for kræft. I overensstemmelse hermed indgives de til dyr og mennesker til forlængelse af overlevelsen eller til nedsættelse af smerte og/eller ulemper, som er sekundær til f.eks. tumorvækst. Desuden identificerer arachidonsyre-LD_{50}-prøven ifølge Kohler, Thrombosis Res., 9, 67 (1976), forbindelser, som er antioxidanter, som hæmmer lipid peroxidering, og/eller som hæmmer prostaglandinkaskaden, og som er anvendelige ved behandling af f.eks. spinal trauma, mild og/eller moderat til kraftig hovedpine og degenerative neurologiske sygdomstilstande. En anden metode, som kan anvendes til bestemmelse af de specielle forbindelser, som hæmmer lipid peroxidering, og som derfor er anvendelige ved behandling af f.eks. spinal trauma, mild og/eller moderat til kraftig hovedpine og degenerative neurologiske sygdomstilstande, er beskrevet af Pryor i Methods of Enzymology 105, 293 (1984). Endvidere beskriver musehovedpineprøven ifølge Hall, J. Neurosurg., 62, 882 (1980), en prøve, ud fra hvilken en fagmand på området let kan bestemme de specielle aminosubstituerede steroider med formel XI og $\Delta^{9(11)}$-steroider med formel VI, som er anvendelig ved akut behandling af spinal trauma eller mild og/eller moderat til kraftig hovedpine. Desuden beskriver katte-48 timer-motornervedegenreringsmodellen ifølge Hall et al., Exp. Neurol., 79, 488 (1983), en rutineprøve, ud fra hvilken en fagmand let kan bestemme de specielle aminosubstituerede steroider med formel XI og $\Delta^{9(11)}$-steroider med formel VI, som er anvendelige ved behandling af kroniske, degenerative neurologiske sygdomstilstande, f.eks. Parkinsonisme eller Alzheimer's sygdom. H. Johnson har i Int. Arch. Allergy

Appl. Immunol., 70, 169 (1983), prøven for antiasthmamedikamenter med ascaria sensibiliserede rhesusaber.

Standardbetingelserne til behandling er at indgive de aminosubstituerede steroider med formel XI og $\Delta^{9(11)}$--steroiderne med formel VI oralt eller parenteralt, f.eks. IV (dvs. ved injektion, infusion eller kontinuerlig tildrypning) eller IM, med en standarddosis på fra ca. 0,05 til ca. 100 mg/kg/døgn, en til fire gange dagligt.

Til behandling af spinal trauma, mild og moderat til kraftig hovedpine, skader efter cardiopulmonar resuscitation, hjerteinfarktion, organskader under reperfusion efter transplantation, hemorrhagisk, traumatisk og septisk chok, kraftige forbrændinger, ARDS, nephrotisk syndrom og til forhindring af afstødning af hudtransplantation anvendes standardbetingelserne. En typisk behandling vil indebære en begyndelsesbelastningsdosis, f.eks. en IV-dosis på fra 0,01 mg til 1 mg/kg efterfulgt af en vedligeholdelsesdosering, f.eks. IV-infusion i fra et døgn til en uge, afhængigt af patientens specielle tilstand og den specielt anvendte forbindelse. Dette kan suppleres med IM eller oral dosering i dage, uger eller måneder til forhindring af forsinket neuronal degenerering ved neurologiske anvendelser, f.eks. spinal trauma og hovedpine.

Ved behandling af subarachnoid blødning og efterfølgende cerebral vasospasme eller iskemisk (thromboembolisk) hjerteslag anvende standardbetingelserne, og patienter i fare forbehandles oralt.

Ved behandling af for stor slimudsondring og asthma indgives de aminosubstituerede steroider med formel XI og $\Delta^{9(11)}$-steroiderne med formel VI oralt, IV og ved inhalering i standarddosen. Ved behandling af for stor slimudsondring er den anvendte dosis af de aminosubstituerede steroider med formel XI og $\Delta^{9(11)}$-steroiderne med formel VI fra ca. 0,05 til ca. 100 mg/kg/døgn. Indgiftshyppigheden er 1-4 gange dagligt. Den orale indgift af de aminosubstituerede steroider med formel XI og $\Delta^{9(11)}$-steroiderne

med formel VI til behandling af for stor slimudsondring kan fortsætte i måneder eller endog i årevis. De modtagelige individer kan forbehandles nogle timer før et forventet problem. IV-dosen er fra ca. 0,05 til ca. 50 mg/kg/døgn. Aerosolpræparatet indeholder fra ca. 0,05 til ca. 1,0% af de aminosubstituerede steroider med formel XI og $\Delta^{9(11)}$--steroiderne med formel VI og indgives eller anvendes ca. 4 gange dagligt efter behov.

Ved behandling af kræft, muskeldystrophy, Parkinsonisme, Alzheimer's-sygdom og andre degenerative neurologiske sygdomstilstande (amyotropf lateral sclerose, multipel sclerose) indgives de aminosubstituerede steroider med formel XI og $\Delta^{9(11)}$-steroiderne med formel VI oralt ved anvendelse af en dosis på fra ca. 0,05 til ca. 100 mg/kg/døgn, indgivet eller anvendt 1-4 gange dagligt. Behandlingen kan fortsætte i årevis.

Ydermere udøves anvendelighed ved kræft og ved andre sygdomme eller fysiologiske fænomener, som er afhængige af angiogenese eller neovascularisation, såsom fosterimplantation (ufrugtbarhed), arthritis og atherosclerose, med de aminosubstituerede steroider med fo rmel XI og $\Delta^{9(11)}$--steroiderne med formel VI med eller uden medindgivet oralt heparin eller systemiske heparinfragmenter, se Science 221, 719 (1983).

Ved behandling af adriamycin fremkaldt hjertetoksicitet indgives de aminosubstituerede steroider med formel XI og $\Delta^{9(11)}$-steroiderne med formel VI oralt eller IV ved anvendelse af en dosis på fra ca. 0,05 til ca. 100 mg/kg/døgn (oralt eller IV). De aminosubstituerede steroider med formel XI og $\Delta^{9(11)}$-steroiderne med formel VI indgives fortrinsvis sammen med IV-adriamycin, eller individet forbehandles med de aminosubstituerede steroider med formel XI og $\Delta^{9(11)}$-steroiderne med formel VI.

Til prophylakse forud for og til forhindring af skader efter neurologisk eller cardiovasculær kirurgi anvendes de aminosubstituerede steroider med formel XI og

$\Delta^{9(11)}$-steroiderne med formel VI ifølge standardbetingelser. Patienten kan forbehandles med en enkelt IV- eller IM--dosis umiddelbart ført kirurgi eller oralt før og efter kirurgi.

Til behandling af osteo arthritis eller rheumatoid arthritis og andre betændelsessygdomme indgives de aminosubstituerede steroider med formel XI og $\Delta^{9(11)}$-steroiderne formel VI oralt eller IM i doser på fra ca. 0,05 til ca. 100 mg/kg/døgn, 1-4 gange dagligt. Oralt vil medikamentet blive indgivet i et tidsrum på måneder eller år alene eller sammen med andre steroidpræparater. Begyndelsesdosen kan ved nogle kraftigt rheumatoide patienter indgives IV og følges op med en IV-tildrypning i op til 24 timer eller mere. Desuden kan intraarticulær indgift anvendes.

Ved behandling af medikamentallergiske reaktioner indgives de aminosubstituerede steroider med formel XI og $\Delta^{9(11)}$-steroiderne med formel VI oralt eller IV i en dosis på fra ca. 0,05 til 100 mg/kg/døgn, indgivet 1-4 gange dagligt oralt og IV. En typisk behandling vil være en begyndelse-IV-belastningsdosis efterfulgt af oral dosering i nogle dage eller mere.

Ved behandling af atherosclerose og emphysemaer indgives de aminosubstituerede steroider med formel XI og $\Delta^{9(11)}$-steroiderne med formel VI i en dosis på fra ca. 0,05 til ca. 100 mg/kg/døgn, 1-4 gange dagligt i måneder eller i årevis.

Ved behandling af dermatologiske betændelsestilstande, herunder psoriasis, indgives de aminosubstituerede steroider med formel XI og $\Delta^{9(11)}$-steroiderne med formel VI oralt i en dosis på fra ca. 0,05 til ca. 100 mg/kg/døgn, 1-4 gange dagligt, eller påføres topisk som en creme, salve eller lotion eller en ækvivalent doseringsform i en koncentration på fra ca. 0,05 til ca. 5% så længe, som det er nødvendigt. Ved behandling af disse tilstande kan de aminosubstituerede steroider med formel XI og $\Delta^{9(11)}$-steroiderne med formel VI anvendes sammen med andre steroidpræparater.

Til fremme af brandsårsheling og sårheling indgives de aminosubstituerede steroider med formel XI og $\Delta^{9(11)}$-steroiderne med formel VI oralt eller IV i en dosis på fra ca. 0,05 til ca. 100 mg/kg/døgn, indgivet 1-4 gange dagligt oralt og IV. En typisk behandling vil være en begyndelses-IV-belastningsdosis på fra 0,01 til 1 mg/kg efterfulgt af oral dosering i nogle dage.

De aminosubstituerede steroider med formel XI og $\Delta^{9(11)}$-steroiderne med formel VI er anvendelige til forhindring og behandling af stresssår og maveintoleranc forårsaget af sådanne medikamenter som ikke-steroide, antiinflammatoriske forbindelser (NOSAC). Stresssår er sår, som udvikles, efter at man har været udsat for strenge betingelser, f.eks. trauma, forbrændinger, sepsis, ekstensiv kirurgi og akut sygdom. Patienter i enheder til intensiv behandling er især udsat for udvikling af stresssår. Stresssår omfatter også læsioner, som kan føre til blødning i den øvre mave-tarm-kanal, og det er sandsynligt, at en sådan blødning forhindres eller standses af de her omhandlede forbindelser. NOSAC omfatter sådanne medikamenter som ibuprofen, aspirin, indomethacin, naproxen og piroxicam, som sædvanligvis indtages mod analgesi, og som ofte er ledsaget af gastrointestinal intoleranc karakteriseret ved smerte og læsioner, som kan føre til blødning. De aminosubstituerede steroider med formel XI og $\Delta^{9(11)}$-steroiderne med formel VI indgives fortrinsvis ad oral vej, enten som tabletter, kapsler eller væsker, i doser, som varierer fra 5-500 mg, 2-4 gange dagligt. Behandlingen er enten præventiv, dvs. den påbegyndes, før der er dannet sår i patienter, som er i fare for udvikling af sådanne læsioner, eller terapeutisk, dvs. når sårene en gang er dannet. I patienter, hvis kliniske tilstand udelukker, at de kan sluge de orale doseringsformer, indgives de aminosubstituerede steroider med formel XI og $\Delta^{9(11)}$-steroiderne med formel VI enten gennem et nasogastrisk rør eller parenteralt, dvs. IV eller IM. De parenterale doser varierer fra ca. 1 til ca.

100 mg og kan indgives 1-4 gange dagligt eller ved IV.

Hos hunde er de aminosubstituerede steroider med formel XI og $\Delta^{9(11)}$-steroiderne med formel VI anvendelige ved behandling af hovedtrauma og spinal trauma, intervertebrale sygdomme (diskusprolaps), traumatisk chok, loppebid og andre allergier.

Hos heste er de aminosubstituerede steroider med formel XI og $\Delta^{9(11)}$-steroiderne med formel VI anvendelige til behandling af indotoksisk eller septisk chok, som følger efter kolik, forbehandling før kirurgi for kolik og behandling af "Founder" (laminitis).

Hos kvæg er de aminosubstituerede steroider med formel XI og $\Delta^{9(11)}$-steroiderne med formel VI anvendelige til behandling af akut coliform mastitis, oksemastitis og akut allergisk reaktion mod vaccination via foderet.

Hos svin eller de aminosubstituerede steroider med formel XI og $\Delta^{9(11)}$-steroiderne med formel VI anvendelige ved behandling af svinestresssyndrom og varmestresssyndrom.

Udtrykket "behandling" anvendes i nærværende beskrivelse bredt og omfatter både behandling af en eksisterende tilstand og forhindring af, at samme tilstand indtræder, hvor dette er muligt, således som det er velkendt for fagfolk på området. F.eks. kan de aminosubstituerede steroider med formel XI og $\Delta^{9(11)}$-steroiderne med formel VI anvendes til behandling af eksisterende asthmatilstande og til forhindring af, at fremtidige tilstande indtræder. F.eks. behandler de aminosubstituerede steroider med formel XI og $\Delta^{9(11)}$-steroiderne med formel VI spinal trauma og forhindrer afstødning af hudtransplantationer.

Den nøjagtige dosering og indgiftshyppigheden afhænger af de specielt anvendte, aminosubstituerede steroider med formel XI og $\Delta^{9(11)}$-steroider med formel VI, den specielle tilstand, som behandles, sværhedsgraden af den tilstand, som behandles, alderen, vægten og den almene fysiske tilstand af den specielle patient, andre medikamenter, som individet eventuelt indtager, således som det

er velkendt for fagfolk på området, og som det kan bestemmes mere nøjagtigt ved måling af blodniveauet eller koncentrationen i patientens blod af aminosteroidet (formel I), det aromatiske steroid (formel II), Δ^{16}-steroidet (formel III), steroidet med reduceret A/B-ring (formel IV), $\Delta^{17(20)}$-steroidet (formel V) og $\Delta^{9(11)}$-steroidet (formel VI) og/eller patientens reaktion på den specielle tilstand, som behandles.

DEFINITIONER OG KONVENTIONER.

De nedenfor angivne definitioner og forklaringer gælder for udtrykkene, således som de anvendes i hele nærværende beskrivelse, herunder patentkravene.

I. KONVENTIONER FOR FORMLER OG DEFINITIONER AF VARIABLE:

De kemiske formler, som repræsenterer forskellige forbindelser eller molekylære fragmenter i beskrivelsen og kravene, kan indeholde variable substituenter ud over direkte definerede, karakteristiske strukturtræk. Disse variable substituenter er identificeret ved hjælp af et bogstav eller et bogstav efterfulgt af et numerisk indeks, f.eks. "Z" eller "R_i", hvor "i" er et helt tal. Disse variable substituenter er enten monovalente eller divalente, dvs. de repræsenterer en gruppe, som er knyttet til formlen ved hjælp af en eller to kemiske bindinger. F.eks. vil en gruppe Z repræsenterer en divalent variabel, hvis den er knyttet til formlen CH_3-C(=Z)H. Grupper R_i og R_j repræsenterer monovalente, variable substituenter, hvis de er knyttet til formlen CH_3-CH_2-C(R_i)(R_j)H_2. Når kemiske formler er angivet på lineær måde, såsom de ovenfor angivne, er variable substituenter, som findes i parenteser, bundet til atomet umiddelbart til venstre for den variable substituent, som står i parentes. Når to eller flere på hinanden følgende variable substituenter står i parentes, er hver enkelt af de efter hinanden følgende variable substituenter bundet til det atom, som står umiddelbart til venstre, og som ikke står i parentes. I ovenstående

formel er således både R_i og R_j bundet til det foranstillede carbonatom. Ligeledes er for ethvert molekyle med et fastlagt system for carbonatomnummerering, såsom steroider, disse carbonatomer betegnet C_i, hvor "i" er det hele tal, som svarer til carbonatomnummeret. F.eks. repræsenterer C_6 6-stillingen eller carbonatom nr. 6 i steroidkernen, således som den traditionelt betegnes af fagfolk på området steroidkemi. På samme måde repræsenterer udtrykket "R_6" en variabel substituent (enten monovalent eller divalent) i C_6-stillingen.

Kemiske formler eller dele deraf, som er vist på lineær måde, repræsenterer atomer i en lineær kæde. Symbolet "-" repræsenterer almindeligvis en binding mellem to atomer i kæden, mere specifikt repræsenterer det en carbon-carbon-binding. Således repræsenterer CH_3-O-CH_2-C(R_i)H--CH_3 en 2-substitueret 1-methoxypropanforbindelse. På samme måde repræsenterer symbolet "=" en dobbeltbinding, f.eks. CH_2=C(R_i)-O-CH_3, og symbolet "≡" repræsenterer en tredobbelt binding, f.eks. HC≡C-CH(R_i)-CH_2-CH_3. Carbonylgrupper er repræsenteret på en vilkårlig af to måder: -CO- eller -C(=O)-, idet den første form foretrækkes for simpelthedens skyld.

Kemiske formler for cycliske forbindelser (ringforbindelser) eller molekylære fragmenter kan gengives på lineær måde. Således kan forbindelsen 4-chlor-2-methylpyridin gengives på lineær måde ved hjælp af N*=C(CH_3)--CH=CCl-CH=C*H, med den konvention, at de atomer, som er markeret med en stjerne (*), er bundet til hinanden, hvilket resulterer i dannelsen af en ring. På samme måde kan det cycliske molekylfragment, 4-(ethyl)-1-piperazinyl gengives ved -N*-$(CH_2)_2$-N(C_2H_5)-CH_2-C*H_2.

En cyclisk struktur (ringstruktur) for enhver forbindelse i nærværende beskrivelse definerer en orientering med hensyn til planet af ringen for substituenter, som er knyttet til hvert enkelt carbonatom i den cycliske forbindelse. I formler, som gengiver sådanne forbindelser,

er en substituent, som er knyttet til et carbonatom under ringens plan, identificeret som værende i α-konfigurationen og er vist ved hjælp af tilknytning til carbonatomet via en brudt, stiplet eller punkteret linie, dvs. ved hjælp af symbolet "- - -" eller "....". Den tilsvarende substituent tilknyttet over ringens plan er identificeret som værende i β-konfigurationen. Når en variabel substituent er divalent, kan valenserne være taget samme eller hver for sig eller begge dele i definitionen af den variable. F.eks. kunne en variabel R_i knyttet til et carbonatom som $-C(=R_i)-$ være bivalent og være defineret som oxo eller keto (således at der dannes en carbonylgruppe (-CO)-) eller som to separat tilknyttede, monovalente variabel substituenter $\alpha-R_{ij}$ og $\beta-R_{ik}$. Når en bivalent variabel, R_i, er defineret som bestående af to monovalente variable substituenter, er den konvention, som er anvendt til definition af den divalente variable, at formen "$\alpha-R_{ij}:\beta-R_{ik}$" eller en variant deraf. I et sådant tilfælde er både $\alpha-R_{ij}$ og $\beta-R_{ik}$ knyttet til carbonatomet til dannelse af $-C(\alpha-R_{ij})(\beta-R_{ik})-$. Når f.eks. den bivalente variable R_6, $-C(=R_6)-$, er defineret som bestående af to monovalente variable substituenter, er to monovalente variable substituenter $\alpha-R_{61}:\beta-R_{62}$, ... $\alpha-R_{69}:\beta-R_{610}$, hvilket giver $-C(\alpha-R_{61})(\beta-R_{62})-$, ... $-C(\alpha-R_{69})(\beta-R_{610})-$. På samme måde er for den bivalente variable R_{11}, $-C(=R_{11})-$, to monovalente variable substituenter $\alpha-R_{111}:\beta-R_{112}$. For en ringsubstituent, for hvilken der ikke eksisterer adskilte α- og β-orienteringer (f.eks. på grund af tilstedeværelsen af en carbon-carbon-dobbeltbinding i ringen), og for en substituent, som er bundet til et carbonatom, som ikke er en del af en ring, anvendes ovenstående konvention også, men betegnelserne α og β er udeladt.

Ligesom en divalent variabel kan være defineret som to separate, monovalente variable substituenter, kan to separate, monovalente variable substituenter være defineret på den måde, at de sammen danner en divalent variabel.

F.eks. kan i formlen $-C_1(R_i)H-C_2(R_j)H-$ (C_1 og C_2 definerer arbitrært hhv. et første og et andet carbonatom) R_i og R_j være defineret på den måde, at de sammen danner (1) en anden binding mellem C_1 eller C_2 eller (2) en divalent gruppe, såsom oxa (-O-), og derved beskriver formlen et epoxid. Når R_i og R_j sammen danner en mere kompleks helhed, såsom gruppen -X-Y-, er orienteringen af helheden en sådan, at C_1 i ovennævnte formel er bundet til X, og C_2 er bundet til Y. Ved konvention betyder således betegnelsen "... R_i og R_j sammen danner $-CH_2-CH_2-O-CO-$..." en lacton, hvori carbonyl er bundet til C_2. Ved betegnelsen "... R_j og R_i sammen danner $-CH_2-CH_2-O-CO-$..." betyder konventionen imidlertid en lacton, hvori carbonyl er bundet til C_1.

Carbonatomindholdet i variable substituenter er angivet på en vilkårlig af to måder. Den første metode anvender et præfix til hele navnet på den variable, såsom "C_1--C_4", hvor både "1" og "4" er hele tal, som repræsenterer det minimale og maksimale antal carbonatomer i den variable. Præfixet er adskilt fra den variable ved hjælp af en tankestreg. F.eks. repræsenterer "C_1-C_4-alkyl" alkyl med 1-4 carbonatomer (herunder isomere former deraf, medmindre det modsatte er udtrykkeligt angivet). Når dette enkelte præfix er anvendt, angiver præfixet hele carbonatomindholdet i den variable, som er defineret. Således beskriver C_2-C_4-alkoxycarbonyl en gruppe $CH_3-(CH_2)_n-O-CO-$, hvor n er 0, 1 eller 2. Ved den anden metode er carbonatomindholdet i kun en del af definitionen angivet separat, ved at "C_i-C_j"-betegnelsen er sat i parentes og anbragt umiddelbart foran den del af definitionen, som er defineret. Ved denne anden konvention har (C_1-C_3)-alkoxycarbonyl samme betydning som C_2-C_4-alkoxycarbonyl, fordi "C_1-C_3" kun refererer til carbonatomindholdet i alkoxygruppen. På samme måde gælder, at de to definitioner C_2-C_6-alkoxyalkyl og (C_1-C_3)-alkoxy-(C_1-C_3)-alkyl er forskellige, selv om de begge definerer alkoxyalkylgrupper med 2-6 carbonatomer, idet den førstnævnte definition tillader, at enten alkoxy-

eller alkyldelen alene indeholder 4 eller 5 carbonatomer, medens den sidstnævnte definition begrænser begge disse grupper til 3 carbonatomer.

II. DEFINITIONER.

TLC refererer til tyndtlagschromatografi.

THF refererer til tetrahydrofuran.

DMF refererer til dimethylformamid.

DMA refererer til dimethylacetamid.

DBU refererer til 1,5-diazabicyclo[5,4,0]undec-5-en.

DBN refererer til 1,5-diazabicyclo[3,4,0]non-5-en.

DCC refererer til dicyclohexylcarbodiimid.

DDQ refererer til 2,3-dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzoquinon.

HOBT refererer til 1-hydroxybenzotriazol.

DMSO refererer til dimethylsulfoxid.

p-TSA refererer til p-toluensulfonsyre.

Saltopløsning refererer til en vandig, mættet natriumchloridopløsning. Fysiologisk (normal) saltopløsning refererer til en 0,9%'s vandig natriumchloridopløsning.

UV refererer til ultraviolet spektroskopi.

IR refererer til infrarød spektroskopi.

NMR refererer til kernemagnetisk resonansspektroskopi (proton), kemiske skift er angivet i ppm (δ) ned ad feltet fra tetramethylsilan.

MS refererer til massespektrometri udtrykt som m/e eller masse/ændring-enhed. $[M + H]^+$ refererer til den positive ion af en stamforbindelse plus et hydrogenatom.

Aminosubstituerede steroider med formel XI refererer til aminosteroider (formel Ia og Ib), aromatiske steroider (formel II), Δ^{16}-steroider (formel IIIa og IIIb), steroider med reduceret A-ring (formel IV) og $\Delta^{17(20)}$-steroider (formel Va og Vb) samt farmaceutisk acceptable salte deraf og hydrater deraf.

Steroiderne i eksemplerne er blevet chromatograferet på 40-60 µm silicagel ved lynchromatografi.

Det i eksemplerne anvendte HPLC-system er et system med parret ion, gradient, C-18. Opløsningsmiddel A er 1 g tert.butylammoniumphosphat i 900 ml puffer (pH-værdi 3) og 100 ml acetonitril. Opløsningsmiddel B er 1 g tert.butylammoniumphosphat i 1000 ml acetonitril. Strømningen er 1,5 ml/minut. Gradienten er 90% A til 80% B i løbet af 25 minutter. Påvisning er ved hjælp af UV-lys ved 254 nm.

Fumarsyre refererer til (E)-2-butandisyre.

Ether refererer til diethylether.

Alkohol refererer til ethylalkohol.

Allyl refererer til 2-propan-1-yl.

ARDS refererer til det akute åndedrætssmertesyndrom hos voksne.

IV refererer til intravenøs, herunder injektion, infusion og kontinuerlig tildrypning.

IM refererer til intramuskulær.

IA refererer til intra arteriel.

Farmaceutisk acceptable refererer til de egenskaber og/eller de stoffer, som er acceptable for patienten ud fra et farmakologisk /toksikologisk synspunkt, herunder biotilgængelighed og patientaccept, eller for den fremstillende kemiker ud fra et fysisk-kemisk synspunkt med hensyn til sammensætning, formulering, stabilitet og isolerbarhed.

Når der er anvendt opløsningsmiddelpar, er mængdeforholdet mellem opløsningsmidlerne volumen/volumen.

$\wedge$ angiver, at der er to mulige orienteringer for den tilknyttede gruppe, nemlig (1) α eller β, når den er knyttet til steroidringen, og (2) cis eller trans, når den er knyttet til et carbonatom i en dobbeltbinding.

Vandig oparbejdning (organisk opløsningsmiddel, tørringsmiddel) refererer til, at reaktionsblandingen kvæles med vand, fortyndes med det angivne organiske opløsningsmiddel, det organiske lag skilles fra, det vandige lag

ekstraheres nogle gange med det organiske opløsningsmiddel, de forenede organiske lag tørres med det angivne tørringsmiddel, og det organiske opløsningsmiddel fjernes ved anvendelse af en rotationsinddamper ved formindsket tryk.

Basisk oparbejdning (organisk opløsningsmiddel, vandig base, tørringsmiddel) refererer til en oparbejdningsmetode, som er mage til den vandige oparbejdning, bortset fra at der anvendes den angivne vandige base i stedet for vand.

Sur oparbejdning (organisk opløsningsmiddel, organisk opløsningsmiddel, tørringsmiddel) refererer til, at reaktionsblandingen fortyndes med det først angivne organiske opløsningsmiddel, den organiske blanding ekstraheres nogle gange med 1N saltsyre, de forenede sure lag gøres basiske med fast natrium- eller kaliumhydroxid, den basiske blanding ekstraheres nogle gange med det andet angivne organiske opløsningsmiddel, de organiske faser tørres med det angivne tørringsmiddel, og opløsningsmidlet fjernes med en rotationsinddamper med formindsket tryk.

[NNNNNN-NN-N] refererer til registreringsnumre hos Chemical Abstracts Service (CAS, Columbus, Ohio), hvor hvert enkelt N er et helt tal fra 0 til 9, men under udeladelse af indledende nuller i den 6-cifrede del af nummeret. Registreringsnumre tildeles kun en speciel kemisk forbindelse af CAS, når der ifølge CAS-kriterier er tilstrækkeligt bevis for, at forbindelsen har vist sig at eksistere, og at den er blevet karakteriseret på en eller anden måde. Forbindelser offentliggjort fra ca. 1967 og indtil nu er offentligt registrerede, og registreringsnummeret er nøglen til at finde referencer i CAS-databasen for en sådan registreret forbindelse. CAS-databasen er offentlig tilgængelig fra adskillige databaser, såsom STN International, System Development Corporation (SDC) Orbit Search Service, Lockheed Dialog, Bibliographic Retrieval Systems, Questel, osv. CAS-registreringsnumre er medtaget i eksemplerne for nogle af de forbindelser, som er blevet registreret.

Aldrich-vare refererer til en vare, som er anført som værende til salg af Aldrich Chemical Co., P.O. Box 355, Milwaukee, Wisconsin, 53201, USA, i deres katalog 1984--1985.

EKSEMPLER

Det antages, at en fagmand på området uden yderligere detaljer ved anvendelse af ovenstående beskrivelse kan udøve den foreliggende opfindelse i fuld udstrækning. De efterfølgende detaljerede eksempler beskriver, hvorledes de forskellige forbindelser fremstilles, og/eller hvorledes de forskellige fremgangsmåder ifølge opfindelsen gennemføres, og de skal kun betragtes som illustrative og ikke som begrænsninger på nogen som helst måde af ovenstående beskrivelse. Fagfolk på området vil omgående erkende hensigtsmæssige variationer i metoderne, både med hensyn til reaktanterne og med hensyn til reaktionsbetingelser og -teknik.

FREMSTILLING A-1. Methyl-[2-(methyl-2-pyridinylamino)--ethyl]-amin.

En blanding af 25 g N,N'-dimethylethylendiamin og 1,3 g 2-chlorpyridin opvarmes til 85°C under omrøring i 18 timer. Overskydende dimethylethylendiamin fjernes ved destillation ved formindsket tryk. Destillationsremanensen deles mellem 150 ml ethylacetat og 100 ml vand. Den organiske fase skilles fra, tørres over natriumsulfat, og det organiske opløsningsmiddel fjernes ved formindsket tryk til opnåelse af forbindelsen i overskriften.

FREMSTILLING A-2. 2-Carboxy-1-piperidin.

[535-75-1], se Aldrich-vare P4,585-0.

FREMSTILLING A-3. 4-(2-Furonylcarbonyl)-piperazin.

Se eksempel 6B.

FREMSTILLING A-6. 4-(2-Pyridinyl)-piperazin.

[34803-66-2], se FR-patentskrift nr. 7253 M.

FREMSTILLING A-7. 4-(2-Pyridinylmethyl)-piperazin.

[55579-01-6], se EP-patentskrift nr. 49.683.

FREMSTILLING A-8. 4-(6-Methoxy-2-pyridinyl)-piperazin.

[51047-54-2], se CA-patentskrift nr. 979.894.

FREMSTILLING A-9. 4-[(3-Hydroxy-2-pyridinyl)-methyl]--piperazin.

En blanding af 2,3 g tert.butyloxycarbonylpiperazin, 0,98 g 3-hydroxypyridin, 2,0 ml formaldehyd (37%) og 25 ml absolut alkohol opvarmes til 78°C i 44 timer. Ethanolen fjernes ved formindsket tryk, og remanensen deles mellem 150 ml chloroform og 100 ml 0,1N natriumcarbonat. Den vandige fase ekstraheres med 100 ml chloroform. De organiske faser forenes og vaskes med saltopløsning, tørres over natriumsulfat og koncentreres til et fast stof. Det faste stof opløses i chloroform og chromatograferes på en lynkolonne ved anvendelse af 150 g silicagel og eluering med ethylacetat/methanol/ammoniumhydroxid (9,9/0,8/0,2). De rigtige fraktioner slås sammen og koncentreres til opnåelse af 4-[(3-hydroxy-2-pyridinyl)-methyl]-1-piperazincarboxylsyre-tert.butyloxyester. Dette materiale opløses i 10 ml methylenchlorid og afkøles til 0°C i et is/vand--bad. 10 ml trifluoreddikesyre tilsættes i løbet af 3 minutter. Blandingen omrøres ved 0°C i 30 minutter og får derefter lov at varme op til 20-25°C i 1 time. Opløsningsmidlerne fjernes ved formindsket tryk, og remanensen deles mellem 100 ml chloroform og 100 ml mættet natriumbicarbonat. Den vandige fase ekstraheres to gange med 75 ml chloroform. De organiske faser forenes, tørres over natriumsulfat og koncentreres til en olie. Den vandige bicarbonatfase ekstraheres med ethylacetat i 48 timer. Ethylacetatet fjernes ved formindsket tryk og efterlader en olie. Disse olier forenes til opnåelse af titelforbindelsen, smp. 254°C, MS 193 (elektronbombardement) m/e.

FREMSTILLING A-10 4-[6-(1-Pyrrolidinyl)-2-pyridinyl]--piperazin.

En opløsning af 10 g 2,6-dichlorpyridin og 25 g piperazin i 30 ml pyridin omrøres ved 65°C i 3 timer og ved 20-25°C natten over. Reaktionsblandingen koncentreres,

og remanensen deles mellem ether og vandigt kaliumcarbonat. Den organiske fase skilles fra, vaskes med saltopløsning, tørres over natriumsulfat og koncentreres. Remanensen sættes til 15 g pyrrolidin og 100 ml pyridin og opvarmes til 100°C i 6 døgn. Reaktionsblandingen koncentreres. Remanensen deles mellem methylenchlorid og vandigt natriumbicarbonat. Den organiske fase skilles fra, tørres og koncentreres. Remanensen chromatograferes på silicagel under eluering med methanol/ammoniumhydroxid/methylenchlorid (15/1/84). De rigtige fraktioner slås sammen og koncentreres til opnåelse af titelforbindelsen, NMR ($CDCl_3$) 1,9, 2,9, 3,4, 5,75, 6,5, 7,3 δ .

FREMSTILLING A-11. 4-[3-Amino-6-(diethylamino)-2-pyridinyl]-piperazin.

3,29 ml diethylamin sættes dråbevis i løbet af 1 time til en blanding af 6,13 g 2,6-dichlor-3-nitropyridin, 100 ml acetonitril og 5,2 g kaliumcarbonat, som i forvejen er afkølet til 0°C. Den resulterende blanding får lov til langsomt at opvarmes til 20-25°C og omrøres i 16 timer. Blandingen filtreres, filtratet forenes med 12,2 g piperazin og 6,0 g kaliumcarbonat. Den resulterende blanding opvarmes under tilbagesvaling i 24 timer og får lov at køle af til 20-25°C. Vandig oparbejdning (methylenchlorid, vask af organiske lag med vand og kaliumcarbonat) og rensning ved lynchromatografi over silicagel under eluering med methylenchlorid/methanol (20/1 til 5/1), forening og koncentrering af de rigtige fraktioner giver 6-N,N-diethylamino-3--nitro-2-(1-piperazinyl)-piperidin.

En blanding af 21,8 g 6-N,N-diethylamino-3-nitro--2-(1-piperazinyl)-piperidin, 275 ml ethanol, 27 ml 1,2 N saltsyre og 5,25 g palladium på trækul (10%) udsættes for hydrogen ved 3,5 kg/cm^2 i en Parr-kolbe.

Efter 16 timer filtreres remanensen gennem celite, koncentreres og deles mellem chloroform og 5%'s natriumhydroxid. Den organiske fase skilles fra, tørres over kaliumcarbonat, koncentreres, og remanensen ledes gennem en prop af silicagel under eluering med chloroform/methanol/ammoniumhydroxid (4/1/0,25). De rigtige fraktioner slås sammen og koncentreres til opnåelse af titelforbindelsen, IR (nujol) 3309, 2967, 2828, 1581, 1474, 1451, 1258 og 80 cm^{-1}, NMR ($CDCl_3$) 1,05, 2,9-3,1, 3,2, 3,2-3,4, 6,25 og 6,94 ; MS (elektronbombardement) 2,49, 2,20, 207, 193, 177 og 163.

FREMSTILLING A-13 4-[6-(Diethylamino)-3-(dimethylamino)--2-pyridinyl]-piperazin.

0,5 g natriumcyanoborhydrid sættes til en blanding af 1,1 g 3-amino-6-N,N-diethylamino-2-((4-tert.butylcarbamat)-piperazin-1-yl)-piperidin, 11 ml formalin (37%'s) og 33 ml acetonitril. Blandingen omrøres i 24 timer ved 20-25°C, og basisk oparbejdning (chloroform, natriumcarbonat, natriumsulfat) og lynchromatografi over silicagel under eluering med hexan/ethylacetat (4/1) giver den beskyttede form af titelforbindelsen. 967 ml beskyttet amin, 20 ml ethylacetat og 50 ml 3,0 N saltsyre omrøres i 3 timer ved 20-25°C. Basisk oparbejdning (chloroform, 10%'s natriumhydroxid, natriumcarbonat) giver titelforbindelsen IR (nujol) 3289, 2935, 2820, 1589, 1566, 1479, 1445, 1429, 1373, 1263, 1236 og 940 cm^{-1}; NMR ($CDCl_3$) 2,9-3,1, 3,3-3,5, 3,51, 6,06 og 7,10 δ .

FREMSTILLING A-14 4-[4,6-Bis-(2-propenylamino)-1,3,5--triazin-2-yl]-piperazin.

En opløsning af 10,44 g 2-chlor-4,6-bis-(2--propenylamino)-1,3,5-triazin og 15,95 g piperazin i 150 ml DMF opvarmes under tilbagesvaling i ca. 18 timer. Reaktionsblandingen afkøles og opbevares ved 5°C, og krystaller udfældes. Den opløselige fraktion koncentreres, og remanensen ekstraheres med ethylacetat. Ekstrakterne vaskes med vandigt kaliumcarbonat, 50% saltopløsning og tørres over magnesiumsulfat og koncentreres til opnåelse af en gummi. Chromatografi på 400 g silicagel og eluering (fraktioner på 200 ml) med 20%'s acetone/methylenchlorid giver formamidet. 9,2 g af formamidet i 200 ml methanol opvarmes til tilbagesvaling, afkøles derefter under nitrogen og blandes med 4 ml 45%'s kaliumhydroxidopløsning. Blandingen opvarmes under tilbagesvaling i ca. 20 timer, afkøles derefter og koncentreres. Remanensen deles mellem ethylacetat og vand. De organiske ekstrakter vaskes med vand og saltopløsning, tørres over magnesiumsulfat og koncentreres til opnåelse af en gummi. Krystallisation fra 50 ml carbontetrachlorid giver titelforbindelsen, smp. 93-94,5°C.

FREMSTILLING A-15 4-[2,6-Bis-(diethylamino)-4-pyrimidinyl]-piperazin.

Se eksempel 0.

FREMSTILLING A-16 4-[6-Amino-4-(diethylamino)-2-pyrimidinyl]-piperazin.

3,59 g tørt piperazin og 1,55 g 2-amino-4-diethylamino-6-chlorpyrimidin opvarmes til 100°C i 20 ml ethylenglycol i 4 timer. Blandingen deles mellem methylenchlorid og vandigt natriumbicarbonat. Faserne adskilles,

den organiske fase tørres med natriumsulfat og koncentreres. Remanensen chromatograferes på silicagel under eluering med ethylacetat til 1% methanol/ethylacetat til 20% methanol/1% ammoniak/ethylacetat. De rigtige fraktioner slås sammen og koncentreres til opnåelse af titelforbindelsen, TLC (ethylacetat/0,5% ammoniumhydroxid) R_f = 0,7.

FREMSTILLING A-17. 4-[2,6-Bis-(dimethylamino)-4-pyrimidinyl]-piperazin.

En blanding af 16,6 g dimethylamin (25% i vand), 20 g triethylamin og 8,3 g 1,3,5-trichlorpyrimidin i 100 ml ethanol omrøres ved 20-25°C i 2 timer. Blandingen opbevares ved 0°C natten over. Yderligere dimethylaminopløsning (2 g) tilsættes, og reaktionsblandingen omrøres ved 20-25°C i 2 timer. Blandingen deles mellem methylenchlorid og vandigt natriumbicarbonat. Den organiske fase tørres over natriumsulfat og koncentreres. Remanensen chromatograferes over silicagel under eluering med 10% ethylacetat/hexan til opnåelse af rent 2,4-bis-[dimethylamino]-6-chlorpyrimidin. Dette bis-additionsprodukt opvarmes med 2,6 g piperazin i 100 ml ethanol i 1 time. Blandingen deles mellem methylenchlorid og vandigt natriumbicarbonat. Faserne adskilles, den organiske fase tørres over natriumsulfat og koncentreres. Remanensen krystalliseres fra ether og hexan til opnåelse af titelforbindelsen, NMR ($CDCl_3$) 2,05, 3,0, 3,75 og 5,7 δ.

FREMSTILLING A-18. 4-[2-(Diethylamino)-6-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]-piperazin.

En opløsning af 4,10 g 2-diethylamino-4-piperazino-6-chlorpyrimidin i 4,10 g pyrrolidin opvarmes til

100°C i 12 timer. Blandingen koncentreres, og remanensen deles mellem vandigt natriumbicarbonat og methylenchlorid. Faserne adskilles, og den organiske fase tørres og koncentreres til opnåelse af titelforbindelsen, NMR ($CDCl_3$) 1,15, 1,90, 2,90, 3,45, 3,70 og 4,75 .

FREMSTILLING A-19. 4-[2,6-Bis-(4-methyl-1-piperazinyl)--4-pyrimidinyl]-piperazin.

Trichlorpyrimidin sættes i portioner til en iskold opløsning af 40 g N-methylpiperazin i 200 ml ethanol. Derefter opvarmes blandingen til 60°C i 2 timer. Blandingen koncentreres og chromatograferes på silicagel med 2-5% methanol og methylenchlorid til opnåelse af 2,4-[4-methylpiperazino]-6-chlorpyrimidin. Dette materiale opvarmes ved 130°C i 30 ml vand med 32 g piperazin i en Parr-bombe i 20 timer. Produktet deles mellem methylenchlorid og vandigt natriumcarbonat. Faserne adskilles, og den organiske fase tørres over natriumsulfat og koncentreres til opnåelse af titelforbindelsen, TLC (methylenchlorid/methanol/ammoniumhydroxid, 91,5/8/0,5) R_f = 0,3.

FREMSTILLING A-20. 4-[2-(Diethylamino)-6-(4-methyl--1-piperazinyl)-4-pyrimidinyl]--piperazin.

10 g 2-diethylamino-4,6-dichlorpyrimidin omsættes med 14,45 g piperazin i 200 ml ethanol og tilbagesvales i 2 timer. Blandingen koncentreres, og produktet isoleres ved silicagelchromatografi, hvilket giver 2-diethylamino-4-piperazino-6-chlorpyrimidin. 8 g 2-diethylamino-4-piperazino-6-chlorpyrimidin og 8 g N-methylpiperazin opvarmes tørt til 70°C i 16 timer.

Derefter tilsættes 2,5 ml vand, og blandingen opvarmes til 100°C i 50 timer. Blandingen chromatograferes på silicagel, og de rigtige fraktioner slås sammen og koncentreres til opnåelse af titelforbindelsen NMR ($CDCl_3$) 1,15, 2,80, 2,85, 2,90, 3,30, 3,70 og 4,95 δ.

FREMSTILLING A-21. 4-[2-(Diethylamino)-6-(1-piperidinyl)-4-pyrimidinyl]-piperazin.

En opløsning af 4 g 2-diethylamino-4,6-dichlorpyrimidin i 6 g piperidin opvarmes til 80°C i 20 minutter. Blandingen omrøres ved 20-25°C i 15 timer og deles derefter mellem methylenchlorid og vandigt natriumcarbonat. Faserne adskilles, den organiske fase tørres over natriumsulfat og koncentreres. Remanensen og 8 g piperazin tilbagesvales i 100 ml pyridin i 6 timer. Reaktionsblandingen deles mellem methylenchlorid og vandigt kaliumcarbonat. Den organiske fase tørres over natriumsulfat, koncentreres til en remanens, som chromatograferes på silicagel under eluering med methylenchlorid til 6% methanol/1% ammoniumhydroxid/methylenchlorid. De rigtige fraktioner slås sammen og koncentreres til opnåelse af titelforbindelsen NMR ($CDCl_3$) 1,15, 1,53, 2,90, 3,45 og 4,95 δ.

FREMSTILLING A-22. 4-[2,6-Bis-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]-piperazin.

En opløsning af 80 g pyrrolidin i 500 ml THF afkøles i et is-vand-bad og omrøres mekanisk under nitrogen. Med en sprøjtepumpe tilsættes 50 g 2,4,6-trichlorpyrimidin i løbet af 35 minutter. Reaktionsblandingen omrøres i isbadet i 1 time og opvarmes derefter

til 20-25°C i løbet af 4 timer. 100 ml pyridin sættes til reaktionsblandingen, og blandingen omrøres ved 20-25°C natten over. Reaktionsblandingen koncentreres. Remanensen deles mellem methylenchlorid og vandigt natriumbicarbonat. Den organiske fase koncentreres, og remanensen chromatograferes på silicagel (10% ethylacetat/hexan) til opnåelse af 51 g krystallinsk 2,4--bis-[pyrrolidino]-6-chlorpyrimidin. Umiddelbart efter den indledende tilsætning af reagenser ses to pletter med 25% ethylacetat på en silicagelplade. Dette er 2- og 4-additionsprodukterne. Bis-produktet dannes i tidens løb. De flytter sig mellem disse to første pletter. 51 g produkt omsættes med 40 g piperazin i 40 ml tørt pyridin ved 100°C i 50 timer. Reaktionsblandingen koncentreres, remanensen deles mellem methylenchlorid og natriumbicarbonatopløsning. Den organiske fase tørres og koncentreres. Remanensen chromatograferes på silicagel under eluering med methylenchlorid til 10% methanol/1% ammoniak/methylenchlorid til opnåelse af titelforbindelsen, NMR ($CDCl_3$) 1,90, 2,9, 3,35 og 4,80 δ.

FREMSTILLING A-23. 4-[2,6-Bis-(morpholino)-4-pyrimidinyl]-piperazin

En opløsning af 160 g morpholin i 1000 ml methylenchlorid behandles dråbevis med 100 g 2,4,6-trichlorpyrimidin. Reaktionskolben neddyppes i et is-vand-bad. Efter 1 times forløb tilsættes 300 ml pyridin. Reaktionsblandingen omrøres i 2 døgn og koncentreres. Remanensen deles mellem methylenchlorid og vandigt natriumbicarbonat. Remanensen chromatograferes på silicagel (10% ethylacetat/hexan til 25% til methylenchlorid) til opnåelse af 2,4-[bis-morpholino]-6-chlorpyrimidin.
En opløsning af 40 g 2,4-[bis-morpholino]-6-chlorpyrimidin og 34 g piperazin i 60 g pyridin opvarmes til

100°C i 24 timer. Blandingen deles mellem methylenchlorid og vandigt kaliumcarbonat. Den organiske fase filtreres gennem natriumsulfat og koncentreres. Remanensen chromatograferes (methylenchlorid til 4% methanol/-1% ammoniumhydroxid/methylenchlorid) til opnåelse af titelforbindelsen, NMR ($CDCl_3$) 2,90, 3,50, 3,75, 3,80 og 5,10 .

FREMSTILLING A-24. 4-[2,6-Bis-(allylamino)-4-pyrimidinyl]-piperazin.

Ved at følge den almene fremgangsmåde for fremstilling A-22 og foretage ikke-kritiske variationer, men anvende allylamin i stedet for pyrrolidin fås titelforbindelsen.

FREMSTILLING A-25. 4-(2-Pyrimidinyl)-piperazin [20980-22-7]

Se US-patentskrift nr. 4.409.223.

FREMSTILLING A-26. 4-[4,6-Bis-(diethylamino)-2-pyrimidinyl)-piperazin.

80 g diethylamin omsættes med 50 g trichlorpyrimidin i THF. Omsætningen efter chromatografi giver en blanding af mono- og di-additionsproduktet. Dette materiale opløses i 58 g pyridin og omsættes med 35 g diethylamin ved 50°C i 3 timer. Reaktionsblandingen koncentreres til en remanens. Remanensen deles mellem methylenchlorid og vandigt natriumbicarbonat. Den organiske fase skilles fra og koncentreres. Remanensen chromatograferes på silicagel under eluering med ethylacetat/-hexan (10/90). De rigtige fraktioner slås sammen og koncentreres til opnåelse af 2,4-bis-[diethylamino]-6-chlorpyrimidin. Dette materiale opløses i 100 g pyridin og

omsættes med 40 g piperazin ved 100°C i 50 timer. Ved at følge ovenstående oparbejdningsproces opnås titelforbindelsen NMR ($CDCl_3$) 1,15, 2,90, 3,45 og 4,9 δ.

FREMSTILLING A-27. 4-(3,6-Dimethylpyrazinyl)-piperazin [59215-42-8]

Se CA-patentskrift nr. 979.894.

FREMSTILLING A-28. 4-[(5-Methyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-piperazin.

En blanding af 4,16 g 3-brom-5-methyl-4-phenyl--4H-1,2,4-triazol, 15,07 g piperazin og 20 ml pyridin omrøres ved 100°C under nitrogen i 22 timer. Reaktionen overvåges ved TLC (8% methanol/methylenchlorid), og efter dette tidsrum sker der ingen ændring. Derefter anbringes blandingen i en Parr-bombe og opvarmes i et oliebad til 180°C i 24 timer. Trykket i bomben stiger med 2,8 kg/cm^2. Blandingen oparbejdes ved at deles mellem chloroform og vand. Den organiske fase vaskes to gange med mættet vandigt natriumbicarbonat og 2 gange med saltopløsning, tørres over natriumsulfat og koncentreres til et fast stof. Produktet omkrystalliseres i ethylacetat, MS $[M + H]^+$ 243,1484.

FREMSTILLING A-29. 4-(Benzo[b]-thien-2-yl)-piperazin.

5 g 2-chlorbenzothiazol opvarmes i 75 ml ethanol med 3,05 g piperazin i 20 timer. Blandingen deles mellem methylenchlorid/ether og vandigt natriumbicarbonat. Den organiske fase skilles fra, tørres med natriumsulfat og koncentreres til opnåelse af titelforbindelsen.

FREMSTILLING A-30. 4-(2-Methoxyphenyl)-piperazin.
[35386-24-4], se Aldrich-vare M2,260-1.

FREMSTILLING A-31. 4-(4-Methoxyphenyl)-piperazin.
[70849-64-8], se Aldrich-vare M2,300-4.

FREMSTILLING A-32. 4-[(3,4-Dimethoxyphenyl)-methyl]-piperazin.
Se FR patentskrift nr. 7031 M.

FREMSTILLING A-33. 4-(4-Fluorphenyl)-piperazin.
[2252-63-3], se Aldrich-vare 19.133-7.

FREMSTILLING A-34. 4-[2-Amino-5-(1-pyrrolidinyl)-phenyl]-piperazin.

2,0 ml pyrrolidin sættes til en blanding af 4,50 g 2,4-dichlornitrobenzen, 25 ml acetonitril og 4,90 g kaliumcarbonat. Efter omrøring i 48 timer ved 20-25°C giver basisk oparbejdning 1-nitro-2-piperazinyl-4-pyrrolidinylbenzen.

En blanding af 4,57 g 1-nitro-2-piperazinyl-4-pyrrolidinylbenzen.

En blanding af 4,57 g 1-nitro-2-piperazinyl-4-pyrrolidinylbenzen, 110 ml ethanol, 6 ml 1,2 N saltsyre og 1 g palladium på kul (10%) udsættes for hydrogen med et tryk på 3,6 kg/cm^2 ved 20-25°C i en Parr-kolbe. Efter 16 timers forløb (total optagelse 3,4 kg/cm^2) filtreres blandingen. Basisk oparbejdning (chloroform, kaliumcarbonat) og kolonnechromatografi på 50 g silicagel under eluering med chloroform/methanol (4/1) giver titelforbindelsen som en olie, IR (nujol) 3315, 2947, 2816, 1512, 1258, 1001 og 753 cm^{-1}, NMR ($CDCl_3$) 1,8-2,0, 2,9-3,2, 6,52 og

6,6-6,8 , MS (elektronbombardement) 246, 204 og 189.

FREMSTILLING A-35. 4-[[4-(dimethylamino)-phenyl]-methyl]-piperazin.

Se US-patentskrift nr. 4.421.753.

FREMSTILLING A-36. 4-Hydroxy-4-[4-(trifluormethyl)-phenyl]-piperazin.

[39757-71-6], se US-patentskrift nr. 3.936.464.

FREMSTILLING A-37. (2-Diethylaminoethyl)-amin.

[111-74-0], se Aldrich-vare 12,694-2.

FREMSTILLING A-38. [2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethyl]-amin.

[120-20-7], se Aldrich-vare D13,620-4.

FREMSTILLING A-39. [2-(2,4-Dimethoxyphenyl)-1-methyl-ethyl]-amin.

Se J. Pharm. Sci. 60, 1232 (1971).

FREMSTILLING A-40. [2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethyl]-[3,4,5-trimethoxyphenyl)-methyl]-amin.

En blanding af 2,87 g 3,4-dimethoxyphenylamin, 3,15 g 3,4,5-trimethoxybenzaldehyd, 100 ml benzen og 276 ml p-TSA opvarmes under tilbagesvaling i et Dean-Stark-apparat. Efter 16 timers forløb får blandingen lov at køle af til 20-25°C. Basisk opvarbejdning (methylenchlorid, natriumbicarbonat, magnesiumsulfat) giver en imin. 1,2 g natriumborhydrid tilsættes i nogle portioner i løbet af 2 timer til iminen i 65 ml

methanol og 7,4 ml 1,2 N saltsyre. Efter 3 timers forløb giver sur oparbejdning (ether, chloroform, natriumcarbonat) titelforbindelsen som en olie IR (nujol) 2939, 1591, 1516, 1463, 1420, 1236 og 1128 cm^{-1}, NMR ($CDCl_3$) 2,7-3,0, 3,7-4,0 og 6,5-6,9 , MS (kemisk ionisation) $[M + H]^+$ 360, 199, 182, 181.

FREMSTILLING A-41. [2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethyl]-[4-(dimethylamino)-phenyl]-methyl]-amin.

[13159-97-2], se Chem. Abst. 65:7001f.

FREMSTILLING A-42. [(3,4-Dihydroxyphenyl)-methyl]-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]-amin.

En blanding af 1,25 g 3,4-dihydroxybenzaldehyd, 3,5 g tetrabutyldimethylcelylchlorid, 10 ml dimethylformamid og 1,54 g imidazol omrøres i 18 timer ved 20-25°C. Blandingen fortyndes med ether og vaskes successivt med fortyndet saltsyre og fortyndet natriumbicarbonat. Den organiske fase skilles fra og tørres over magnesiumsulfat og koncentreres til opnåelse af en olie som er homogen ved TLC. 3,3 g af olien, 1,77 g 3,4-dimethoxyethylamin, 50 ml toluen og 150 ml p-TSA opvarmes under tilbagesvaling i et Dean-Start-apparat i 24 timer. Derefter får opløsningen lov at køle af til 20-25°C, 35 ml methanol, 4,2 ml 1,2 N saltsyre og 1 g natriumborhydrid tilsættes. Efter 2 timers forløb koncentreres blandingen, basisk oparbejdning (chloroform, natriumcarbonat, natriumsulfat), giver en forbindelse, som renses ved lynchromatografi over silicagel under eluering med chloroform/methanol (30/1). De rigtige fraktioner slås sammen og koncentreres til opnåelse af titelforbindelsen som en olie, IR (nujol)

2931, 2858, 1511, 1297, 1259, 909, 840 og 782 cm^{-1}, NMR ($CDCl_3$) 0,19, 0,99, 2,7-2,9, 3,68, 3,87 og 6,6--6,9 , MS (kemisk ionisation) $[M + H]^+$ 532, 386, 351.

FREMSTILLING A-43. (2-Pyridinyl)-methyl.
[3731-51-9], se Aldrich-vare A6,520-4.

FREMSTILLING A-44. 4-[2-[4-[2,6-Bis-(1-pyrrolidinyl)--4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]--ethyl]-piperazin.

Adskillige portioner di-tert.butyl-dicarbonat (17,7 g) sættes til en omrørt blanding af 10,6 g 2-hydroxyethylpiperazin i 300 ml ether. Blandingen omrøres ved 20-25°C i 1,5 timer og vaskes derefter med 200 ml 5%'s natriumhydroxid, 200 ml saltopløsning, tørres over natriumsulfat og filtreres. Det organiske opløsningsmiddel fjernes ved formindsket tryk til opnåelse af en olie. Olien lynchromatograferes på 100 g silicagel under eluering med ethylacetat/methanol/ammoniumhydroxid (9,5/0,4/0,1). De rigtige fraktioner slås sammen og koncentreres til opnåelse af det N-beskyttede 2-hydroxyethylpiperazin.

3,0 g N-beskyttet 2-hydroxyethylpiperazin, 1,42 g triethylamin og 30 ml methylenchlorid afkøles til 0°C i et isbad under nitrogen. En blanding af 1,64 g methansulfonylchlorid og 30 ml methylenchlorid tilsættes dråbevis i løbet af 10 minutter. Kølebadet fjernes, og blandingen får lov at varme op til 20-25°C i 30 minutter. Derefter vaskes blandingen med 60 ml vand, tørres over natriumsulfat, og opløsningsmidlet fjernes til opnåelse af råt mesylat. 4,23 g 4-[2,6-bis-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]--piperazin, 1,93 g kaliumcarbonat og 150 ml acetonitril sættes til det rå mesylat. Blandingen opvarmes under tilbagesvaling i 18 timer. Acetonitrilet fjernes ved formindsket tryk, og remanensen fordeles mellem 200 ml chloroform og 200 ml vand. Faserne adskilles, den organiske fase vaskes med saltopløsning, tørres over natriumsulfat, og opløsningsmidlet fjernes ved formindsket tryk til opnåelse af en olie. Olien lynchromatograferes på 200 g silicagel med ethylacetat/methanol/ammoniumhydroxid (9,5/0,4/0,1). De rigtige fraktioner slåes sammen og koncentreres til opnåelse af den N-beskyttede form af titelforbindelsen som et fast stof, smp. 148-149°C.

0,75 g af dette faste stof i 10 ml methylenchlorid omrøres og afkøles til 0°C i et is/vand-bad. 10 ml trifluoreddikesyre tilsættes dråbevis i løbet af 5 minutter. Kølebadet fjernes, og blandingen omrøres ved 20-25°C i 1 time. Det organiske opløsningsmiddel fjernes ved formindsket tryk, og remanensen fordeles mellem 50 ml methylenchlorid og 50 ml 10%'s natriumhydroxid. Den organiske fase skilles fra og tørres over natriumsulfat. Opløsningsmidlet fjernes til opnåelse af titelforbindelsen.

Fremstilling A-45. 4-[4,6-Bis-(1-pyrrolidinyl)-1,3,5--triazin-2-yl]-1-piperazin.

28,5 g pyrrolidin afkøles på et isbad. 18,4 g 1,3,5-trichlortriazin tilsættes under kraftig omrøring.

Efter 1-1,5 times forløb får blandingen lov at opvarmes til 20-25°C. Det faste stof frafiltreres og skylles nogle gange med vand og tørres ved formindsket tryk til opnåelse af monochlor-bis-(1-pyrrolidinyl)-triazin.

23,18 g af dette materiale i 31,55 g piperazin og 295 ml DMF tilbagesvales under nitrogen. Når reaktionen er afsluttet (TLC), fjernes opløsningsmidlet ved formindsket tryk. Blandingen overføres til en skilletragt indeholdende 100 ml ethylacetat og 100 ml kaliumcarbonat. Lagene adskilles, det organiske lag vaskes med 100 ml saltopløsning og tilbagevaskes med 2 x 100 ml ethylacetat. De organiske lag forenes, tørres over magnesiumsulfat ved stuetemperatur, filtreres og koncentreres ved formindsket tryk. Dette materiale chromatograferes på en 500 g silicagelkolonne under eluering med acetone/methylenchlorid (5/95). De rigtige fraktioner (500 ml) slåes sammen og koncentreres til opnåelse af et fast stof.

Det faste stof (10,13 g) tilbagesvales i 200 ml methanol og afkøles under nitrogen. 4 ml 45%'s vandigt kaliumhydroxid tilsættes, blandingen afgasses med nitrogen og opvarmes til tilbagesvaling. Efter 8 timer afkøles blandingen til stuetemperatur og koncentreres ved formindsket tryk. Det faste stof overføres til en skilletragt indeholdende 200 ml ethylacetat og 100 ml vand. Faserne adskilles, det organiske lag vaskes med 2 x 100 ml vand og 100 ml 50%'s saltopløsning efterfulgt af 2 x 100 saltopløsning. De vandige vaskevæsker tilbagevaskes med 200 ml ethylacetat, de organiske faser forenes, tørres over magnesiumsulfat, filtreres og koncentreres ved formindsket tryk til opnåelse af titelforbindelsen, smp. 162,5-166°C.

Fremstilling A-46. 4-[3,6-bis-(diethylamino)-2-pyridinyl]--piperazin.

3,29 ml diethylamin sættes dråbevis i løbet af 1 time til en blanding af 6,13 g 2,6-dichlor-3-nitropyiridin, 100 ml acetonitril og 5,2 g kaliumcarbonat, som i forvejen er afkølet til 0°C. Blandingen får lov til langsomt at varme op til 20-25°C og omrøres i 16 timer. Blandingen filtreres, og filtratet forenes med 12,2 g piperazin og 6 g kaliumcarbonat. Den resulterende blanding opvarmes under tilbagesvaling i 24 timer og får derefter lov at køle af til 20-25°C. Vandig oparbejdning (methylenchlorid, vand vasket over organiske lag, kaliumcarbonat) og rensning ved lynchromatografi (silicagel) under eluering med chloroform/methanol) 20:1, 25:1) giver 6-N,N-diethylamino-3--nitro-2-(1-piperazinyl)-pyridin.

21,8 g af dette materiale, 275 ml ethanol, 27 ml 1,2 N saltsyre og 5,25 g 10%'s palladium på trækul udsættes for hydrogen ved 3,5 kg/cm^2 i en Parr-kolbe. Efter 16 timers forløb filtreres remanensen gennem celite, koncentreres og deles mellem chloroform og natriumhydroxid (5%). De organiske lag skilles fra, tørres under anvendelse af kaliumcarbonat og koncentreres. Koncentratet ledes gennem en prop af silicagel under eluering med chloroform/methanol/ammoniumhydroxid (4/1/0,25) til opnåelse af 3-amino-6-N,N-diethylamino-2-(1-piperazinyl)--pyridin.

En opløsning af 11,8 g di-tert.butyldicarbonat og 25 ml methylenchlorid sættes dråbevis i løbet af 30 minutter til en blanding af 13,5 g 3-amino-6-N,N--diethylamino-2-(1-piperazinyl)-pyridin, 8,33 ml triethylamin og 400 ml methylenchlorid, som i forvejen er afkølet til 0°C. Den resulterende blanding får lov til langsomt at varme op til 20-25°C. Efter 16 timers forløb fås ved anvendelse af basisk oparbejdning (methylenchlorid, natriumbicarbonat, kaliumcarbonat) 10-butylcarbonatet som

et fast stof.

4 g af det beskyttede piperazinylpiperidin, som et aldehyd (12,8 ml), 80 ml acetonitril blandes. 1,73 g natriumcyanoborhydrid sættes til pyridinblandingen. Den resulterende opløsning omrøres i 48 timer ved 20-25°C. Efter 24 timers forløb tilsættes yderligere 500 ml natriumcyanoborhydrid og 5 ml syrealdehyd. Baisk oparbejdning (chloroform/kaliumcarbonat, kaliumcarbonat) og rensning ved lynchromatografi under anvendelse af silicagel og elu-
10 ering med hexan/ethylacetat (5/1) giver en olie. Olien (2,36 g), 50 ml ethylacetat og 37,5 ml 3,0 N saltsyre omrøres i 16 timer ved 20-25°C. Basisk oparbejdning (chloroform, 10%'s natriumhydroxid, kaliumcarbonat) giver titelforbindelsen, MS (elektronbombardement) 305.

15

Fremstilling A-47. 4-[3-(ethylamino)-2-pyridinyl]-piperazin.

24,50 g 2-(1-piperazinyl)-3-nitropyridin, 445 ml ethanol og 44 ml 1,2 N saltsyre forenes og hydrogeneres
20 natten over ved 2,8 kg/cm^2, under genopfyldning efter behov. Blandingen filtreres gennem celite, vaskes med ethanol, chloroform, ethanol og vand. De organiske opløsningsmidler fjernes med varme og ved formindsket tryk. Det resterende materiale deles mellem 3 x 250 ml methylenchlo-
25 rid og natriumbicarbonat. De organiske lag forenes, tørres over kaliumcarbonat, filtreres og koncentreres ved formindsket tryk til opnåelse af en olie, som langsomt størkner ved henstand til dannelse af 3-amino-2-(1-piperazinyl)-pyridin.

30 19,58 g 3-amino-2-(1-piperazinyl)-pyridin, 600 ml methylenchlorid og 17,2 ml triethylamin forenes og afkøles til 6°C. 24,34 g di-tert.butyldicarbonat i 50 ml methylenchlorid sættes til pyridinblandingen i løbet af 30 minutter og får lov at henstå ved 0°C i 1 time og der-
35 efter lov at varme op til 20-25°C. Efter 30 minutters for-

løb viser TLC, at der intet udgangsmateriale er tilbage. Reaktionsblandingen deles mellem 500 ml natriumbicarbonat og 3 x 250 ml methylenchlorid. De organiske faser forenes, tørres over kaliumcarbonat, filtreres og koncentreres ved formindsket tryk og varme til opnåelse af et faststof, som omkrystalliseres fra ethylacetat til opnåelse af 3-amino-2-[(4-tert.butyldicarbonat)-1-piperazinyl]-piperidin.

2,361 g 3-amino-2-[(4-tert.butyldicarbonat)-1-piperazinyl]-piperidin, 23,6 ml methanol og 2,1 ml acetaldehyd forenes ved 20-25°C til dannelse af en opløsning. 586 mg natriumcyanoborhydrid tilsættes, og blandingen omrøres natten over. Det organiske opløsningsmiddel fjernes ved formindsket tryk og med varme, og den resterende blanding deles mellem 50 ml natriumbicarbonat og 3 x 50 ml chloroform. Chloroformekstrakterne forenes, tørres over kaliumcarbonat og filtreres. Filtratet koncentreres med varme og ved formindsket tryk. Koncentratet kolonnechromatograferes på silicagel 60 (40 63 µm) under eluering med hxan/ethylacetat (2/1) indeholdende 1% triethylamin. De rigtige fraktioner slåes sammen og koncentreres til opnåelse af 3-ethylamino-2-[(4-tert.butyldicarbonat)-1-piperazinyl]-piperidin.

2,47 g 3-ethylamino-2-[(4-tert.butyldicarbonat)-1-piperazinyl]-piperidin, 67 ml ethylacetat og 49 ml 3 N saltsyre forenes og omrøres i 2 timer ved 20-25°C. TLC viser intet udgangsmateriale. 14 g kaliumhydroxid og 80 ml vand tilsættes. Det organiske lag fjernes og ekstraheres med 3 x 60 ml chloroform. De organiske lag forenes, tørres over kaliumcarbonat, filtreres, og filtratet koncentreres til opnåelse af titelforbindelsen, NMR ($CDCl_3$) 1,25, 1,50, 3,1, 3,5, 6,90 og 7,55 .

Fremstilling A-48. 4-[3-diethylamino)-2-pyridinyl]--piperazin.

Ved at følge den almene metode ifølge fremstilling A-47 og foretage ikke-kritiske variationer, men omsætte den beskyttede ethylaminforbindelse med yderligere acetaldehyd og på ny reducere fås titelforbindelsen, NMR ($CDCl_3$) 0,95, 3,25, 6,80, 7,20 og 7,90 .

Fremstilling A-49. 4-[4,6-bis-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-piperazin.

En blanding af 4-formylpiperazincarboximidamid--hydroiodid (fremstillet ifølge US-patentskrift nr. 4.351.832) i 4 ml ethanol og 6,8 ml 1,4 N ethanolisk natriumethoxid omrøres i 15 minutter, og derefter tilsættes 2,08 g 2-cyanopyridin. Blandingen koncentreres ved atmosfæretryk og opvarmes til ca. 200°C i 5 timer, afkøles derpå og chromatograferes på silicagel under eluering med methanol/methylenchlorid (30/70). De rigtige fraktioner slåes sammen og koncentreres til opnåelse af 1-formyl-4-[4,6-bis-(2-pyridinyl)-1,3,5--triazin-2-yl]-piperazin. Hydrolyse af formamidet på gængs måde (fremstilling A-14) giver titelforbindelsen.

Fremstilling A-50. 4-[4,6-bis-(2-pyridinyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-piperazin.

En blanding af 4-formylpiperazincarboxamidimid--hydroiodid (fremstillet ifølge US-patentskrift nr. 4.351.832) i 4 ml ethanol og 6,8 ml 1,4 N ethanolisk natriumethoxid omrøres i 15 minutter, hvorefter 0,32 g vandfrit hydrazin i 3 ml ethanol tilsættes. Blandingen omrøres i yderligere 15 minutter, og derefter tilsættes 2,12 g 2,2'-pyridil. Blandingen omrøres i 12 timer ved 25°C og koncentreres. Remanensen chromatograferes på silicagel under eluering med en methylenchlorid/metha-

nol-blanding. De rigtige fraktioner slåes sammen og koncentreres til opnåelse af 1-formyl-4-[5,6-bis-(2-pyridinyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-piperazin. Hydrolyse af formamidet på gængs måde (fremstilling A-14) giver titelforbindelsen.

Fremstilling S-1. 21 Brom-17α-hydroxypregna-4,9-dien--3,20-dion. Se US-patentskrift nr. 4.041.055 (eks. 59).

Fremstilling S-2. 21-Brom-17α-hydroxypregn-4-en--3,11,20-trion. [26987-70-2], se J.Chem. Soc. B., 4, 748 (1970).

Fremstilling S-3. 11α,17α,21-Trihydroxypregn-4-en-3,20--dion-21-tosylat.

3,48 g frisk omkrystalliseret tosylchlorid i 10 ml pyridin sættes dråbevis i løbet af 15 minutter til en opløsning af 6 g 11α,17α,21-trihydroxypregn-4-en-3,20--dion (GB patentskrift nr. 1.100.505) i 90 ml pyridin, som i forvejen er afkølet til 0°C. Den resulterende blanding omrøres i 1,5 timer ved 0°C og 1 time ved 20-25°C. Blandingen kvældes med vandigt natriumbicarbonat og ethylacetat. Vandig oparbejdning (chloroform, magnesiumsulfat) tilvejebringer det rå tosylat. Tosylatet kan renses ved lynchromatografi på silicagel under eluering med chloroform/methanol (15/1).

Fremstilling S-4. 11α,21-Dihydroxypregn-4-en-3,20-dion. [600-67-9], se US-patentskrift nr. 4.013.688.

Fremstilling S-5. 21-Brom-17α-hydroxypregn-4-en-3,20--dion. [20380-17-0], se US-patentskrift nr. 4.500.461.

Fremstilling S-6. 21-Brompregn-4-en-3,11,20-trion. [51297-00-8], se US-patentskrift nr. 3.983.111.

Fremstilling S-7. 21-Hydroxypregna-4,9(11),16-trien--3,20-dion. [24510-86-9], se Tetrahedron Lett. 25, 2581 (1984).

Fremstilling S-8. 21-Iodpregna-4,9(11)-dien-3,20-dion. [95288-91-8].

Fremstilling S-9. 21-Brompregn-4-en-3,20-dion. [26987-66,6], se J. Org. Chem., 50, 81 (1985).

Fremstilling S-10. 17β-Carboxy-17α-hydroxyandrost-4--en-3-on.

7,41 g 17α-21-dihydroxypregna-4-en-3,20-dion.

I 150 ml methanol ved 0°C sættes i løbet af 5 minutter til en opløsning af 6,02 g natriummethaperiodat i 50 ml vand. pH-værdien indstilles på ca. 6,3 ved anvendelse af fortyndet svovlsyre. Blandingen omrøres ved ca. 45°C i 3 timer. Derefter fortyndes blandingen med 110 ml vand, omrøres i et isbad i 30 minutter og filtreres. Faststofferne vaskes med 200 ml iskoldt vand og lufttørres. Faststofferne opløses i 200 ml acetone og opvarmes på et dampbad i 15 minutter og filtreres. Filtratet koncentreres og opløses i 100 ml vand indeholdende 1,4 ml 50%'s natriumhydroxid (pH-værdi over 11). Blandingen vaskes med 2 x 300 ml toluen, og toluenet tilbagevaskes med 100 ml vand. De vandige ekstrakter forenes og filtreres. Filtratet jævnes med 10 ml 20%'s eddikesyre til dannelse af en opslæmning. Opslæmningen omrøres ved 20-25°C natten over og filtreres til opnåelse af titelforbindelsen NMR ($CDCl_3$) 1,85, 3,20 MS 332 (M^+ ved m/e); UV (ethanol) λ_{max} = 241 mμ (= 15.800).

Fremstilling S-12. 11β,17α-Dihydroxy-21-iod-6α-methylpregna-1,4-dien-3,20-dion. [85847-53-6], se J. Pharm. Soc., 74, 365 (1985).

Fremstilling S-13. 21-Brom-11β,17α-dihydroxypregna-1,4--dien-3,20-dion. [55706-94-0], se US-patentskrift nr. 3.856.956.

Fremstilling S-14. 17α-Hydroxy-21-iod-16α-methylpregna--1,4,9(11)-trien-3,20-dion. [23776-76-3], se US-patentskrift nr. 3.455.968.

Fremstilling S-15. 17α,21-dihydroxy-6α-methylpregna--1,4,9(11)-trien-3,20-dion. [93269-35-3], se De-patentskrift nr. 3.322.120.

Fremstilling S-16. 17α,21-Dihydroxypregna-1,4,9(11)--trien-3,20-dion-21-tosylat.

En blanding af 100 g prednisolon, 38,8 ml triethylamin, 26,3 ml eddikesyreanhydrid, 1200 ml methylenchlorid og 4-(dimethylamino)-pyridin omrøres under nitrogen ved 20-25°C i 3 døgn. Reaktionsblandingen fortyndes med ether og filtreres gennem celite 521. Faststoffet opløses med THF og koncentreres. Yderligere 21-acetat fås fra modervæsken.

63,25 g 21-acetat, 70 ml pyridin og 200 ml DMF afkøles i et is/acetone-bad til under 0°C. I en separat kolbe bobles svovldioxidgas 7 minutter ind i 77,99 g pyridin i et isbad. Svovldioxidopløsningen hældes i steroidblandingen. Blandingen omrøres ved 0-5°C, og 30,93 g N-bromsuccinimid tilsættes langsomt, idet temperaturen holdes under 5°C. Reaktionsblandingen henstår ved under 0°C i 2 timer under nitrogen. Blandingen fortyndes med vand og deles med methylenchlorid. Faserne adskilles, og den organiske fase vaskes med fortyndet vandig saltsyre, vand, fortyndet vandigt natriumbicarbonat og igen med vand. Den organiske fase tørres over natriumsulfat og koncentreres. Råmaterialet tritureres med ether og filtreres til opnåelse af $^{9(11)}$-21-acetatet. 1,7 ml natriummethoxid (4,1 N i methanol) sættes til en

omrørt blanding af 17,03 g $^{9(11)}$-21-acetat i 550 ml methanol under nitrogen ved 20-25°C. Efter ca. 15 minutters forløb dannes der et bundfald. Reaktionsblandingen henstår i 3 timer og fortyndes derefter med koldt vand og filtreres til opnåelse af $^{9(11)}$-21--hydroxyforbindelsen, som kan renses ved HPLC om ønsket.

0,58 g $^{9(11)}$-21-hydroxysteroid, 0,42 g p-toluensulfonylchlorid og 25 ml pyridin omrøres under nitrogen ved 20-25°C i 24 timer. Efter 24 timer tilsættes yderligere 0,42 g tosylchlorid. Blandingen deles mellem methylenchlorid og vand, den organiske fase skilles fra, vaskes med mættet vandigt natriumbicarbonat, to gange med saltopløsning og tørres over natriumsulfat. Blandingen koncentreres uden varme til opnåelse af titelforbindelsen.

Fremstilling S-17. 17α-Hydroxy-21-iodpregna-1,4-dien--3,11,20-trion. [55786-16-8], se J. Med. Chem. 28, 171 (1985).

Fremstilling S-18. 21-Brompregna-1,4-dien-3,20-dion. [97453-07-1], se Bull. Chem. Soc. Jpn. 58, 981 (1985).

Fremstilling S-19. 11α,17α,21-Trihydroxypregna-1,4--dien-3,20-dion-21-tosylat.

En opløsning af 1,16 g tosylchlorid og 3 ml pyridin sættes dråbevis i løbet af 10 minutter til en opløsning af 2,0 g 11α,17α,21-trihydroxypregna-1,4--dien-3,20-dion (600-90-8, DE-patentskrift nr. 2.715.854) og 30 ml pyridin ved 0°C. Den resulterende blanding omrøres i 1,5 timer ved 0°C og 1,5 timer ved 20-25°C. Blandingen kvældes med 8 ml ethylacetat og 20 ml vandigt natriumbicarbonat. Vandig oparbejdning (chloroform, magnesiumsulfat) giver titelforbindelsen.

Fremstilling S-21. 17α,21-Dihydroxypregna-1,4,9(11)--trien-3,20-dion. [10184-69-7], se DE-patentskrift nr. 3.322.120.

Fremstilling S-22. 21-Iod-16α-methylpregna-1,4,9(11)--trien-3,20-dion.

En opløsning af 150 g (0,41 mol) 21-hydroxypregna--1,4,9(11),16-tetraen-3,20-dion-21-acetat (US-patentskrift nr. 2.864.834) og 90 ml 1,9 M kobberpropionat i THF afkøles i et is-acetone-bad. 240 ml methylmagnesiumchlorid (1,96 M i THF) tilsættes dråbevis i løbet af 30 minutter. Reaktionen kontrolleres ved TLC (1:1 ethylacetat/hexan på silicagel). Yderligere Grignard--reagens kan tilsættes, hvis reaktionen ikke er afsluttet. Efter 1 times forløb kvældes reaktionen med 375 ml 25%'s koncentreret saltsyre i methanol. Reaktionsblandingen deles mellem vand og toluen. Den organiske fase vaskes med vand, filtreres gennem natriumsulfat og koncentreres. Remanensen krystalliseres fra ether og hexan. Krystallerne tritureres med ether til opnåelse af det ønskede (16α-methyl)-michael-additionsprodukt.

Dette produkt omrøres i 1500 ml methanol og behandles med 5,0 ml 25%'s natriummethoxid i methanol i 30 minutter. Blandingen deles mellem methylenchlorid og natriumbicarbonat. Den organiske fase vaskes med natriumbicarbonat, filtreres gennem natriumsulfat og koncentreres. Remanensen krystalliseres fra ether til opnåelse af et 21-hydroxysteroid.

72,45 g af dette materiale opløses i 145 g pyridin og behandles med 86,94 g tosylchlorid. Reaktionstemperaturen er 0°C. Efter 15 minutters forløb opvarmes reaktionsblandingen til 20-25°C. Efter 1 times forløb afkøles reaktionsblandingen i et isbad, og 30 g mælkesyre tilsættes til ødelæggelse af overskydende tosylchlorid. Blandingen deles mellem methylenchlorid og van-

digt natriumbicarbonat. Den organiske fase vaskes med bicarbonat, filtreres gennem natriumsulfat og koncentreres. Remanensen chromatograferes på silicagel (1:1 ethylacetat/hexan) til opnåelse af et blegt fast stof, som opløses i 500 ml acetone. 40 g natriumiodid tilsættes, og blandingen omrøres i 4,25 timer. Blandingen deles mellem methylenchlorid og vand. Den organiske fase vaskes med vand, filtreres gennem natriumsulfat og koncentreres. Remanensen chromatograferes (1:1 ethylacetat/hexan) til opnåelse af et materiale med en enkelt plet, som krystalliseres fra ether til opnåelse af titelforbindelsen, NMR ($CDCL_3$) 0,67, 1,05, 1,4, 0,8-3, 2,75, 5,25, 5,55, 6,05, 6,20, 6,35 og 7,2 .

Fremstilling S-23. 11α-Hydroxy-21-iod-16α-methylpregna--1,4-dien-3,20-dion.

En blanding af 3,44 g 11α-hydroxy-16α-methylprogesteron og 1,1 ækvivalenter DDQ i 250 ml benzen opvarmes under tilbagesvaling i ca. 20 timer. Derefter vaskes det organiske lag (2 x 100 ml 1 N natriumhydroxid, 2 x 100 ml vand og 1 x 100 ml saltopløsning), og de vandige lag tilbagevaskes (2 x 100 ml ether). Ekstrakterne tørres og koncentreres til opnåelse af et skum, som chromatograferes på 300 g silicagel under eluering med 8 liter 10%'s acetone/methylenchlorid og 20% acetone/methylenchlorid. De rigtige fraktioner (200 ml) slåes sammen og koncentreres til opnåelse af ^{1,4}-steroidet.

1,7 g ^{1,4}-steroid i 5 ml methanol og 10 ml carbontetrachlorid blandes med 0,17 ml 10%'s calciumchlorid i methanol og omrøres i 0,25 timer. 1,73 g calciumoxid tilsættes efterfulgt af langsom tilsætning (4 timer) af en suspension af 2,44 g iod i 3,9 ml 10%'s calciumchlorid i methanol. Blandingen omrøres i yderligere 0,5 timer

og filtreres derefter gennem celite (fugtet med methanol). Filtratet koncentreres til opnåelse af en gummi. Chromatografi på 600 g silicagel og eluering med 8 liter 10% og 4 liter 20% acetone/methylenchlorid giver titelforbindelsen som et skum, som krystalliseres fra acetone/-hexan, smp. 153°C.

Fremstilling S-24. 21-Iod-16α-methylpregna-1,4-dien--3,20-dion.

En blanding af 792 mg 16α-methylprogesteron, 575 mg DDQ og benzen opvarmes under tilbagesvaling i 28 timer, og efter 20 timer tilsættes yderligere 70 mg DDQ. Efter tilbagesvaling afkøles blandingen til 20-25°C, filtreres efterfulgt af basisk opvarbejdning (ether, kaliumcarbonat, magnesiumsulfat) til opnåelse af 16α-methylpregna-1,4-dien-3,20-dion.

2,26 g 16α-methylpregna-1,4-dien-3,20-dion, 15 ml carbontetrachlorid, 7,3 ml methanol og 0,24 ml 10%'s calciumchlorid i methanol forenes og omrøres i 15 minutter ved 20-25°C. 2,50 g calciumoxid tilsættes, og blandingen omrøres i yderligere 5 minutter. En blanding af 3,54 g iod, 5,4 ml 10%'s calciumchlorid og 2,4 ml methanol tilsættes dråbevis i løbet af 1 time til steroidblandingen. Efter yderligere 30 minutter fortyndes blandingen med 100 ml methylenchlorid, filtreres gennem celite og koncentreres. Remanensen deles mellem methylenchlorid og vand, faserne adskilles, den organiske fase vaskes med natriumsulfit, tørres over magnesiumsulfat og koncentreres derefter til opnåelse af titelforbindelsen, NMR ($CDCl_3$), 0,7, 0,9, 1,2, 5,25, 5,35, 6,0, 6,2 og 7,0 .

Fremstilling S-25. 17α,21-Dihydroxy-16β-methyl-5α-pregn--9(11)-en-3,20-dion. [80163-64-0], se US-patentskrift nr. 4.336.200.

Fremstilling S-26. 21-Brom-3α,17α-dihydroxy-5β-pregna--11,20-dion. [95044-38-5].

Fremstilling S-28. 11β-Hydroxy-5-en-21-al-3-ethylenglycolketal.

Efter den almene metode ifølge fremstillings S-29 og med ikke-kritiske variationer, men ud fra 21-carboxy--11β-hydroxypregna-5,17(20)-dien-3-ethylenglycolketal--21-methylester fås titelforbindelsen, MS (elektronbombardement) 374, 273 og 99, smp. 162-166°C.

Fremstilling S-29. Pregna-5,9(11)-dien-21-al-3-ethylenglycolketal.

4,0 g (21-carboxypregna-5,9(11),17(20)-trien--3-ethylenglycolketal-21-methylester i 60 ml tørt THF sættes til en omrørt suspension af 1,58 g lithiumaluminiumhydrid i 50 ml vandfri ether afkølet i et is/vand--bad. Efter at tilsætningen er afsluttet, fjernes kølebadet, og blandingen omrøres ved 20-25°C i 18 timer. Blandingen afkøles i et is/vand-bad og behandles derefter dråbevis med 10 ml ethylacetat, 1,6 ml vand, 1,6 ml 15%'s natriumhydroxid og 4,8 ml vand. Yderligere 50 ml ether tilsættes. Blandingen filtreres, og de faste stoffer vaskes med ethylacetat. Den forenede vaskevæske og filtratet koncentreres ved formindsket tryk til ca. 25 ml. Dette materiale lynchromatograferes i 150 g silicagel med hexan/ethylacetat (1/1) som elueringsmiddel. De rigtige fraktioner slåes sammen og koncentreres til opnåelse af titelforbindelsen, smp. 161-162°C, MS (elektronbombardement) 356 og 99.

Fremstilling S-30. 17α,21-Dihydroxypregn-4-en-3,11,20--trion-21-mesylat.

En blanding af 10 g cortisone, 100 ml pyridin og 3,2 g methansulfonylchlorid omrøres ved 20-25°C i 1 time. Størsteparten af pyridinet fjernes ved formindsket tryk, og remanensen opløses i 300 ml methylenchlorid. Blandingen vaskes med 200 ml kold 10%'s saltsyre og tørres over natriumsulfat. Opløsningsmidlet fjernes ved formindsket tryk til opnåelse af titelforbindelsen, NMR ($CDCl_3$) 0,74, 1,09, 1,18, 0,8-2,5, 2,99, 4,2 og 6,73 .

Fremstilling S-31. 21-Hydroxy-20-methylpregn-4-en-3-on--21-mesylat.

En opløsning af 40 ml iseddikesyre behandles med portioner af natriumborhydrid (0,83 g) under 20°C. Efter at sidste portion er tilsat, omrøres blandingen ved 20°C i 5 minutter. 3,28 g 3-oxo-bis-nor-4-cholen-22-al tilsættes i løbet af 5 minutter. Blandingen omrøres ved 20-25°C i 2 timer. Overskud af eddikesyre fjernes ved 45°C og efterlader en remenens. Remanensen fortyndes med en 50/50-blanding af vand og 10%'s vandigt natriumhydroxid. Denne vandige blanding ekstraheres med methylenchlorid, som vaskes med 10%'s vandigt natriumhydroxid efterfulgt af vand og saltopløsning, tørres derefter over natriumsulfat og koncentreres til opnåelse af 21-hydroxy--20-methylpregn-4-1-3-on.

En opløsning af 0,37 ml methansulfonylchlorid i 10 ml methylenchlorid sættes dråbevis til en iskold opløsning af 1,44 g 20-hydroxysteroid og 0,7 ml triethylamin i 40 ml methylenchlorid. Blandingen omrøres i 30 minutter og hældes derefter ud i iskoldt fortyndet natriumbicarbonat. Lagene adskilles, den organiske fase vaskes med vand, tørres over natriumsulfat og koncentreres til opnåelse af titelforbindelsen.

Fremstilling S-32. ^{1}-Bisnoraldehyd.

En opløsning af 15,5 g bisnoraldehyd i 500 ml benzen og 17 g DDQ tilbagesvales under nitrogen i 16 timer. Blandingen afkøles til 20-25°C, og de faste stoffer frafiltreres under anvendelse af en celitepakket tragt. Filtratet koncentreres til en skummende rest, som opløses i chloroform og lynchromatograferes på silicagel under eluering med ethylacetat/chloroform (30/70). De rigtige fraktioner slåes sammen og koncentreres til opnåelse af titelforbindelsen NMR ($CDCl_3$) 0,79, 1,12, 1,23, 0,8-2,5, 6,0, 6,21, 7,05 og 9,56 .

Fremstilling S-33. 21-Hydroxypregna-1,4,9(11),16-tetraen-3,20-dion-21-mesylat.

En blanding af 9 g 21-hydroxypregna-1,4,9(11),16--tetraen-3,20-dion og 3,35 g triethylamin i 200 ml methylenchlorid ved 0°C under nitrogen behandles dråbevis med en blanding af 3,5 g methansulfonylchlorid i 50 ml methylenchlorid i løbet af 30 minutter. Blandingen omrøres på is i 1-1,2 timer og får derefter lov at varme op til 20-25°C i løbet af 2 timer. Yderligere 1,75 g methansulfonylchlorid og 2,3 ml triethylamin tilsættes, og blandingen omrøres i 30 minutter ved 20-25°C. Blandingen opbevares ved under 0°C natten over. Blandingen vaskes med koldt fortyndet natriumbicarbonat, vand, 2%'s saltsyre, saltopløsning og tørres over natriumsulfat og koncentreres til opnåelse af titelforbindelsen NMR ($CDCl_3$) 0,93, 1,43, 1,5-2,75, 3,21, 5,10, 5,6, 6,05, 6,25, 6,8 og 7,20 .

Fremstilling S-34. 6α-Fluor-17α,21-dihydroxy-16β-methylpregna-4,9(11)-dien-3,20-dion-21-tosylat.

21-Tosylatet fremstilles ud fra det tilsvarende 21-hydroxysteroid (US-patentskrift nr. 4.088.537, fremstilling 3) ved fremgangsmåden ifølge fremstilling S-19.

Fremstilling S-35. 21-Iod-16α,17α-dimethylpregna-1,4,9(11)--trien-3,20-dion.

En blanding af 150 g 21-hydroxypregna-1,4,9(11),16--tetraen-3,20-dion-21-acetat og 90 ml kobberpropionat (1,9 M i THF) afkøles i et is/acetone-bad. 240 ml methylmagnesiumchlorid (1,96 M i THF) tilsættes dråbevis i 30 minutter. Reaktionen overvåges ved TLC (ethylacetat/-hexan, 1,1). Yderligere Grignard-reagens tilsættes om nødvendigt. Efter 1 time kvældes reaktionen med 100 g methyliodid i 200 ml THF. Reaktionsblandingen deles mellem vand og toluen. Faserne adskilles, den organiske fase vaskes med vand, filtreres gennem natriumsulfat og koncentreres. Remanensen krystalliseres fra ether og hexan. Krystallerne tritureres med ether til opnåelse af Michael-additionsproduktet med en 17α-methylgruppe.

144,3 g af dette materiale omrøres i 1500 ml methanol og behandles med 5 ml 25%'s natriummethoxid i 30 minutter. Derefter deles blandingen mellem methylenchlorid og natriumbicarbonat. Den organiske fase skilles fra, vaskes med natriumbicarbonat, filtreres gennem natriumsulfat og koncentreres. Remanensen krystalliseres fra ether. Dette materiale opløses i 145 g pyridin og behandles med 86,94 g tosylchlorid. Reaktionstemperaturen er 0°C. Efter 15 minutters forløb opvarmes reaktionen til 20-25°C. Efter 1 times forløb afkøles reaktionsblandingen i et isbad, og 30 g mælkesyre tilsættes. Blandingen deles mellem methylenchlorid og vandigt natriumbicarbonat. Den organiske fase vaskes med bicarbonat, filtreres gennem natriumsulfat og koncentreres. Remanensen chromatograferes på en silicagelkolonne under eluering med ethylacetat/hexan (1/1). De rigtige fraktioner slåes sammen og koncentreres til et faststof, som opløses i 500 ml acetone. 40 g natriumiodid tilsættes, og blandingen omrøres i 4,25 timer. Blandingen deles mellem methylenchlorid og vand. Den organiske fase

vaskes med vand, filtreres gennem natriumsulfat og koncentreres. Remanensen chromatograferes under eluering med ethylacetat/hexan (1/1). De rigtige fraktioner slåes sammen og koncentreres til opnåelse af et materiale med én plet, som krystalliseres fra ether til opnåelse af titelforbindelsen.

Fremstilling S-37. 21-Brom-3,17α-dihydroxy-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-on-3-methylether.

Se JACS 80, 2226 (1958), for 21-acetatet.

Fremstilling S-38. 3β-Hydroxy-21-iod-16α-methylpregn-5-en-20-on.

Se Helv. Chim. Acta 42, 2043 (1959), og Rev Romaine Chim 9, 147 (1964).

Fremstilling S-39. 3α-Hydroxy-21-iod-16α-methyl-5α-pregnan-20-on.

En blanding af 21 g 3α-hydroxy-16α-methyl-5α-pregnan-20-on, 80 ml methanol, 40 ml carbontetrachlorid, 120 ml THF, 25 g calciumoxid og 3 ml 10%'s calciumchlorid i methanol omrøres ved 25-30°C. En opløsning af 20 g iod i 70 ml 10%'s calciumchlorid sættes til steroidblandingen i løbet af 1 time. Blandingen omrøres i yderligere 2 timer ved 30°C, filtreres gennem en pude af filterhjælp, og filtratet koncentreres ved formindsket tryk til en olie. Olien opløses i methylenchlorid og lynchromatograferes over 100 g silicagel under eluering med methylenchlorid/ethylacetat (4/1). De rigtige fraktioner slåes sammen og koncentreres, og remanensen tritureres med ether til opnåelse af titelforbindelsen.

Fremstilling S-40. 3β-Hydroxy-21-iod-16α-methyl-5α-pregnan-20-on.

Ved at følge den almene fremgangsmåde ifølge fremstilling S-39 og foretage ikke-kritiske variationer, men

går ud fra 3β-hydroxyisomeren fås titelforbindelsen.

Fremstilling S-41. 21-Hydroxy-16α-methylpregna-1,4,6,9(11)-tetraen-3,20-dion.

Idet den almene metode ifølge Campbell og Vabcock, JACS 81, 4069 (1959) følges, tilbagesvales en blanding af 21,05 g 21-hydroxy-16α-methylpregna-4,9(11)-dien-3,20-dion og 15,0 g chloranil i 800 ml tert.butanol i 2 timer under nitrogen. Blandingen afkøles og koncentreres ved formindsket tryk ved 35°C. Remanensen opløses i en minimal mængde methylenchlorid og chromatograferes over 100 g neutralt aluminiumoxid (32-63 µm) under eluering med methylenchlorid. De rigtige fraktioner slåes sammen og koncentreres. Remanensen opløses i ethylacetat/hexan (4/1) og vaskes gentagne gange med 5%'s vandigt natriumhydroxid, derefter med vand, tørres over natriumsulfat og koncentreres ved formindsket tryk til et faststof. Faststoffet krystalliseres fra acetone/hexan til opnåelse af ^{4,6}-steroidet, smp. 125°C.

3,81 g ^{4,6}-steroid og 2,84 g DDQ i benzen tilbagesvales i 17 timer i en nitrogenatmosfære. Blandingen afkøles, filtreres, og bundfaldet vaskes med methylenchlorid. De forenede filtrater koncentreres ved formindsket tryk. Remanensen opløses i ethylacetat/hexan (4/1) og vaskes gentagne gange med 5%'s vandigt natriumhydroxid, derefter med vand, tørres over natriumsulfat og koncentreres ved formindsket tryk til opnåelse af ^{1}-steroidet.

1,93 g ^{1}-steroid i 20 ml methanol ved 20-25°C i en nitrogenatmosfære behandles med 0,75 ml 25%'s natriummethoxid i methanolopløsning i 10 minutter. Derefter fortyndes reaktionsblandingen med 60 ml iskoldt vand og ekstraheres med methylenchlorid. Saltopløsning sættes til den vandige fase, og der ekstraheres igen med methylenchlorid. De forenede methylenchloridekstrakter

vaskes med vand, tørres over natriumsulfat og koncentreres ved formindsket tryk til opnåelse af titelforbindelsen.

Fremstilling S-42. 16α-Methyl-17β-(1-oxo-[4-mesyl-oxy]-butyl)-androsta-4,9(11)-dien-3-on.

Trin (A). 16α-Methylandrosta-4,9(11)-dien-3-on--17β-carboxylat.

14,73 g periodsyre opløses i 162 ml vand og sættes derefter langsomt til en omrørt opløsning af 10,34 g 21-hydroxy-16α-methylpregna-4,9(11)-dien-3,20-dion i 675 ml methanol ved 26-28°C. Reaktionsblandingen omrøres i yderligere 1 time ved 20-25°C og koncentreres dernæst ved formindsket tryk under samtidig tilsætning af 1675 ml vand. Blandingen afkøles og filtreres til opnåelse af 9,94 g 16α-methylandrosta-4,9(11)-dien-3-on-17β-carboxylat.

Trin (B). 16α-Methylandrosta-4,9(11)-dien-3-on--17β-carboxylat-methylester.

7,9 ml methyliodid sættes til en opløsning af 7,9 g 16α-methylandrosta-4,9(11)-dien-3-on-17β-carboxylat og 17,5 ml diisopropylethylamin i 175 ml acetonitril. Blandingen får lov at henstå ved 20-25°C i 2 timer, og derpå foretages en anden tilsætning af 9 ml amin og 4 ml iodid. Blandingen får lov at henstå natten over ved 20-25°C og koncentreres derefter ved formindsket tryk. Remanensen deles (vand og methylenchlorid), og ekstrakten koncentreres og chromatograferes på 750 g silicagel. Eluering gennemføres med acetone/methylenchlorid (2-5%/--98-95%). De rigtige fraktioner slåes sammen og koncentreres til opnåelse af titelforbindelsen, smp. 127,5°C (acetone/hexan).

Trin (C). 16α-Methylandrosta-5,9(11)-dien-3-on-17β--carbomethoxy-3-ethylen-ketal.

En blanding af 1,47 g af methylesteren fra trin (B), 2,9 ml ethylenglycol og 29 mg p-TSA-hydrat i 60 ml benzen opvarmes under tilbagesvaling (vandudskiller) i 4,5 timer. Derefter afkøles blandingen og vaskes med vandigt bicarbonat, vand og saltopløsning. De tørrede ekstrakter koncentreres, og remanensen chromatograferes på silicagel. Eluering gennemføres med acetone/methylenchlorid (1/99, indeholdende 0,1% triethylamin). De rigtige fraktioner slåes sammen og koncentreres til opnåelse af 3-ketalen.

Trin (D) 16α-Methyl-17β-(1-oxo-[4-tetrahydropyranyloxy]--butyl)-androsta-5,9(11)-dien-3-on-3-ethylen-ketal.

En blanding af 3,86 g af 3-ketalen fra trin (C) i 75 ml THF omrøres ved -78°C, og der tilsættes 10 ml 1,25 M organolithiumreagens (fremstillet ved tilsætning af en opløsning af 11,6 g 2-(3-chlorpropoxy)-tetrahydro-2H-pyran i 100 ml ether langsomt (3,5 timer) til 11 g (0,6% natrium) lithium i 150 ml ether ved -10°C). Blandingen får lov at opvarmes langsomt til 25°C, omrøres natten over og hældes derefter ud i is og vandigt ammoniumchlorid. Blandingen ekstraheres med ethylacetat og koncentreres til opnåelse af 16α-methyl-17β-(1-oxo--[4-tetrahydropyranyloxy]-butyl)-androsta-5,9(11)-dien--3-on-3-ethylen-ketal.

Trin (E). 16α-Methyl-17β-(1-oxo-[4-hydroxy]-butyl)--androsta-4,9(11)-dien-3-on.

16α-Methyl-17β-(1-oxo-[4-tetrahydropyranyloxy]-butyl)-androsta-5,9(11)-dien-3-on-3-ethylen-ketal, fra trin (D) opløses i 90 ml acetone og 10 ml 1 N saltsyre og får lov at henstå ved 20-25°C i nogle timer.

Efter tilsætning af 25 ml 1 N kaliumbicarbonat koncentreres blandingen og ekstraheres med ethylacetat. Koncentratet chromatograferes på silicagel under eluering med acetone/methylenchlorid. De rigtige fraktioner slåes sammen og koncenteres til opnåelse af 16α-methyl-17β--(1-oxo-[4-hydroxy]-butyl)-androsta-4,9(11)-dien-3-on.

Trin (F). 16α-Methyl-17β-(1-oxo-[4-mesyloxy]--butyl)-androsta-4,9(11)-dien-3-on.

En opløsning af 5,0 g 16α-methyl-17β-(1-oxo--[4-hydroxy]-butyl)-androsta-4,9(11)-dien-3-on i 38 ml pyridin afkøles til -5°C, og 1,7 ml methansulfonylchlorid tilsættes langsomt. Efter 2 timer ved -5°C hældes reaktionsblandingen ud på is og 12 N saltsyre. Blandingen ekstraheres med chloroform og koncentreres. Koncentratet chromatograferes på silicagel under eluering med acetone/methylenchlorid, de rigtige fraktioner slåes sammen og koncentreres til opnåelse af 16α-methyl-17β--(1-oxo-[4-mesyloxy]-butyl)-androsta-4,9(11)-dien-3-on.

Eksempel 0

2,4-Bis-(diethylamino)-6-piperazinopyrimidin og 2-diethylamino-4,6-dichlorpyrimidin.

En opløsning af 34,0 g 2,4,6-trichlorpyrimidin i 400 ml methylenchlorid omrøres ved 0°C. Til denne opløsning sættes dråbevis en blanding af 73 g diethylamin og 50 g triethylamin. Blandingen opvarmes til 20--25°C og tilbagesvales derefter i 1 time. Blandingen deles mellem methylenchlorid og vandigt natriumbicarbonat. Faserne adskilles, og den organiske fase tørres over natriumsulfat og koncentreres. Koncentratet chromatograferes på 400 g silicagel under eluering med 10% ethylacetat/hexan, hvilket giver de hurtigere bevægende 2,4-bis--(diethylamino)-6-chlorpyrimidin og det langsommere be-

vægende 2-diethylamino-4,6-dichlorpyrimidin. Dichlorproduktet omdannes til bis-(diethylamino)-6-chlorpyrimidin ved opvarmning i pyridin med diethylamin.

En opløsning af 32,25 g 2,4-[bis-(diethylamino)]-6-chlorpyrimidin og 65 g piperazin i 250 ml pyridin tilbagesvales i 24 timer og opvarmes derefter i en Parr-bombe til 170°C i 20 timer. Blandingen deles mellem ether og vandigt kaliumcarbonat. Faserne adskilles, og den organiske fase vaskes med saltopløsning, tørres over natriumsulfat og koncentreres. Koncentratet chromatograferes på silicagel (methylenchlorid til 4% methanol/methylenchlorid) til opnåelse af 2,4-[bis-(diethylamino)]-6-piperazino-pyrimidin, NMR ($CDCl_3$) 1,0-1,3, 2,75-3,0, 3,25-3,65 og 4,95 .

Eksempel 1

17α-Hydroxy-21-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion (I).

4,53 g 17α-hydroxy-21-iodpregna-4,9(11)-dien-3,20-dion omrøres i 50 ml acetonitril med 1,63 g 1-(2-pyridinyl)-piperazin og 1,34 g kaliumcarbonat ved 60°C i 5 timer og ved 20-25°C i 17 timer. Reaktionsblandingen deles mellem ether og vandigt natriumbicarbonat. Den organiske fase vaskes med saltopløsning, tørres over natriumsulfat og koncentreres. Remanensen chromatograferes på silicagel med methanol/methylenchlorid (4/96) til opnåelse af titelforbindelsen.

Eksempel 2

17α-Hydroxy-21-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion-methansulfonat.

17α-Hydroxy-21-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion (eksempel 1) opløses i methanol og behandles med 0,224 g methansulfonsyre. Op-

løsningen koncentreres, og remanensen krystalliseres fra varmt methanol og ethylacetat til opnåelse af et første udbytte af titelforbindelsen. Et andet udbytte af mesylatet isoleres.

Eksempel 3

17α-Hydroxy-21-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion-hydrochloridsalt (I).

26,0 g 21-brom-17α-hydroxypregna-4,9(11)-dien-3,20-dion omrøres i 800 ml acetonitril med 13 g 1-(2-pyridinyl)-piperazin og 9 g kaliumcarbonat. Reaktionsblandingen omrøres ved 20-25°C. Efter 20 timers forløb tilsættes yderligere 4 g af aminen. Efter 5 timers forløb koncentreres reaktionsblandingen, og remanensen deles mellem methylenchlorid og vandigt natriumbicarbonat. Faserne adskilles, den organiske fase tørres over natriumsulfat og koncentreres. Remanensen chromatograferes på silicagel (methylenchlorid til 2% methanol/-methylenchlorid) til opnåelse af et produkt, som krystalliseres fra varmt ethylacetat til et faststof. Faststoffet opløses i ethylacetat og methanol og behandles med overskud af saltsyre/ether. Krystallerne frafiltreres og tritureres derefter med varmt ethylacetat til opnåelse af titelforbindelsen.

Eksempel 4

21-[4-[2-Amino-6-(diethylamino)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-17α-hydroxypregna-4,9(11)-dien-3,20-dion (I).

1,55 g 2-amino-4-diethylamino-6-chlorpyrimidin og 3,5 g tørt piperazin opvarmes til 100°C i 20 ml ethylenglycol i 4 timer. Blandingen deles mellem methylenchlorid og vandigt natriumbicarbonat, fasernes adskilles, og den organiske fase tørres med natriumsulfat og koncentreres. Remanensen chromatograferes på silicagel

(ethylacetat til 1% methanol/ethylacetat til 20% methanol/1% ammoniak/ethylacetat) til opnåelse af 1,29 g af det rene aminprodukt. Dette materiale omrøres under tilbagesvaling i 60 ml acetonitril med 21-brom-17α-hydroxypregna-4,9(11)-dien-3,20-dion og 0,8 g kaliumcarbonat i 7 timer og derefter ved 20-25°C natten over. Reaktionsblandingen deles mellem methylenchlorid og vandigt natriumbicarbonat. Faserne adskilles, og den organiske fase tørres med natriumsulfat og koncentreres. Remanensen chromatograferes på silicagel under eluering med methanol i methylenchlorid (4/96) til opnåelse af en olie med et NMR, som er i overensstemmelse med det ønskede produkt. Produktet opløses i ethylacetat og behandles med 325 mg methansulfonsyre. Det resulterende faste stof tritureres med ether til opnåelse af titelforbindelsen.

Eksempel 5

17α-Hydroxy-21-[4-hydroxy-4-(4-trifluormethyl)-phenyl--1-piperidinyl]-pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion (I).

6,81 g 4-hydroxy-4-([4-trifluormethyl]-phenyl)--piperidin omrøres under tilbagesvaling i 200 ml acetonitril med 11,39 g 21-brom-17α-hydroxypregna-4,9(11)--dien-3,20-dion og med 3,83 g kaliumcarbonat i 8 timer. Reaktionsblandingen koncentreres, blandingen deles mellem methylenchlorid og vandigt natriumbicarbonat, faserne adskilles, og den organiske fase tørres med natriumsulfat og koncentreres. Koncentratet chromatograferes på silicagel under eluering med methanol/methylenchlorid (2/98) til opnåelse af titelforbindelsen, som krystalliseres fra varmt ethylacetat.

Eksempel 6

17α-hydroxy-21-[4-(2-furanylcarbonyl)-1-piperazinyl]--pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion (I).

Trin A. 17α-Hydroxy-21-(1-piperazinyl)-pregna--4,9(11)-dien-3,20-dion.

En blanding af 40,0 g 21-brom-17α-hydroxypregna--4,9(11)-dien-3,20-dion, 16,80 g piperazin og 13,2 g kaliumcarbonat opvarmes til 70°C i 800 ml acetonitril i 2,5 timer. Blandingen deles mellem methylenchlorid og vandigt natriumbicarbonat, faserne adskilles, og den organiske fase tørres med natriumsulfat og koncentreres. Remanensen omkrystalliseres fra varmt ethylacetat til opnåelse af 17α-hydroxy-21-(1-piperazinyl)--pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion.

Trin B. 17α-Hydroxy-21-[4-(2-furonylcarbonyl)-1-piperazinyl]-pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion (I).

3,91 g 17α-hydroxy-21-(1-piperazinyl)-pregna--4,9(11)-dien-3,20-dion (eksempel 6A), 1,5 g triethylamin i 120 ml tørt tetrahydrofuran omsættes ved 0°C med 1,24 g 2-furoylchlorid. Efter tilsætningen omrøres reaktionsblandingen under nitrogen i 2 døgn ved 20-25°C. Blandingen deles mellem methylenchlorid og vandigt natriumbicarbonat, fasernes adskilles, og den organiske fase tørres med natriumsulfat og koncentreres. Koncentratet chromatograferes på silicagel under eluering med methanol/methylenchlorid (3/97) til opnåelse af titelforbindelsen, som omkrystalliseres fra varmt ethylacetat.

Eksempel 7

17α-Hydroxy-21-(4-benzo[b]thien-2-yl)-1-piperazinyl)--pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion (I).

5,00 g 2-chlorbenzothiazol opvarmes i 75 ml alkohol med 3,05 g piperazin i 20 timer. Blandingen deles

mellem methylenchlorid/ether og vandigt natriumbicarbonat, faserne adskilles, den organiske fase tørres med natriumsulfat og koncentreres til opnåelse af 2-piperazinobenzothiazol, som omsættes ved 70°C i 200 ml acetonitril med 7,4 g 21-brom-17α-hydroxypregna-4,9(11)-dien-3,20-dion og 2,44 g kaliumcarbonat i 6 timer og ved 20-25°C i 3 døgn. Blandingen deles mellem methylenchlorid og vandigt natriumbicarbonat, fasernes adskilles, og den organiske fase tørres med natriumsulfat og koncentreres. Koncentratet chromatograferes på silicagel under eluering med methanol/methylenchlorid (6/94) til opnåelse af titelforbindelsen, som omkrystalliseres fra ethylacetat.

Eksempel 8

17α-Hydroxy-21[4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]-pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion (I).

En blanding af 10,0 g 2-chlorpyrimidin og 16 g piperazin i 120 ml alkohol omrøres i 21 timer. Blandingen deles mellem methylenchlorid og vandigt natriumbicarbonat, faserne adskilles, og den organiske fase tørres med natriumsulfat og koncentreres til opnåelse af 2-pyrimidinylpiperazin. 4,64 g 2-pyrimidinylpiperazin omrøres ved 70°C i 200 ml acetonitril med 11,52 g 21-brom-17α-hydroxypregna-4,9(11)-dien-3,20-dion og 3,75 g kaliumcarbonat i 1,5 timer og ved 20-25°C i 2 døgn. Blandingen deles mellem methylenchlorid og vandigt natriumbicarbonat, faserne adskilles, og den organiske fase tørres med natriumsulfat og koncentreres. Koncentratet chromatograferes på silicagel under eluering med 4-6% methanol/methylenchlorid. De rigtige fraktioner slåes sammen og koncentreres til opnåelse af titelforbindelsen, som krystalliseres fra ethylacetat.

Eksempel 9

17α-Hydroxy-21-[4-(2-carboxybenzoyl)-1-piperazinyl]--pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion (I), også kendt som 2-[[4-(17-hydroxy-3,20-dioxopregna-4,9(11)-dien-21--yl)-1-piperazinyl]-carbonyl]-benzoesyre.

5,11 g 17α-hydroxy-21-(1-piperazinyl)-pregna--4,9(11)-dien-3,20-dion (eksempel 6A) og 1,84 g phthalsyreanhydrid omrøres i 100 ml acetonitril og 100 ml methylenchlorid i 4 timer. Blandingen koncentreres, og remanensen omkrystalliseres fra ethylacetat og ether til opnåelse af et produkt, som chromatograferes på silicagel (4% methanol/methylenchlorid til 8%/1% eddikesyre/methylenchlorid) til opnåelse af titelforbindelsen.

Eksempel 10

17α-Hydroxy-21-[4-[[(3-chlorphenyl)-amino]-carbonyl]--1-piperazinyl]-pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion (I).

5,00 g 17α-hydroxy-21-(1-piperazinyl)-pregna--4,9(11)-dien-3,20-dion (eksempel 6A) behandles i 20 ml DMF med 1,84 g m-chlorphenylisocyanat i 3 døgn. Blandingen hældes ud i 200 ml vand. Efter 1 times forløb dekanteres væsken. Faststoffet opløses i methylenchlorid og ekstraheres med vandigt natriumbicarbonat. Faserne adskilles, og den organiske fase tørres over natriumsulfat og koncentreres. Koncentratet chromatograferes på silicagel (3% methanol i methylenchlorid til 4%) til opnåelse af titelforbindelsen, som krystalliseres fra varmt ethylacetat.

Eksempel 11

17α-Hydroxy-21-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]--pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion (I).

En blanding af 20 g 2-chlor-6-methoxypyridin og 32,9 g piperazin med 20,1 g kaliumcarbonat i 50 ml vand

omrøres ved 100°C i 24 timer. Blandingen deles mellem methylenchlorid og vandigt natriumbicarbonat, faserne adskilles, og den organiske fase tørres over natriumsulfat og koncentreres. Koncentratet opløses i ether. Den organiske fase ekstraheres med 10%'s saltsyre. Den vandige fase vaskes med ether, neutraliseres med 10%'s natriumhydroxid og ekstraheres med methylenchlorid. Den organiske fase tørres over natriumsulfat og koncentreres til opnåelse af 2-piperazino-6-methoxypyridin. Dette materiale omrøres i 100 ml acetonitril med 3,01 g 21-brom-17α-hydroxypregna-4,9(11)-dien-3,20-dion og 1,3 g kaliumcarbonat ved 20-25°C i 16 timer. Blandingen deles mellem methylenchlorid og vandigt natriumbicarbonat. Faserne adskilles, og den organiske fase tørres over natriumsulfat og koncentreres. Koncentratet chromatograferes over silicagel (2% methanol i methylenchlorid til 4%) til opnåelse af den frie base af titelforbindelsen, som er 92% ren ved HPLC. Dette materiale opløses i ethylacetat og behandles med 0,606 methansulfonsyre. Saltet frafilteres og omkrystalliseres fra methanol og ethylacetat til opnåelse af titelforbindelsen.

Eksempel 12

17α-Hydroxy-21-[4-[2,6-bis-(dimethylamino)-4-pyrimidin-yl]-1-piperazinyl]-pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion-hydrochloridsalt (I).

En opløsning af 16,6 g dimethylamin i 66,4 ml vand, 20 g triethylamin og 8,30 g 1,3,5-trichlorpyrimidin i 100 ml alkohol omrøres ved 20-25°C i 2 timer. Blandingen opbevares ved 0°C natten over. Yderligere 2 g 25%'s dimethylopløsning tilsættes, og reaktionsblandingen omrøres ved 20-25°C i yderligere 2 timer. Blandingen deles mellem methylenchlorid og vandigt natriumbicarbonat. Faserne adskilles, den organiske fase tørres over natriumsulfat og

koncentreres. Koncentratet chromatograferes over silicagel med ethylacetat/hexan (10/90) til opnåelse af 2,4-bis-[dimethylamino]-6-chlorpyrimidin. Dette bis-additionsprodukt opvarmes med 2,60 g piperazin i 100 ml alkohol i 1 time. Blandingen deles mellem methylenchlorid og vandigt natriumbicarbonat. Faserne adskilles, og den organiske fase tørres over natriumsulfat og koncentreres. Remanensen krystalliseres fra ether og hexan til opnåelse af den ønskede C_{21}-substituent. 3,00 g af dette materiale omrøres i 250 ml acetonitril med 5,97 g 21-brom-17α-hydroxypregna-4,9(11)-dien-3,20-dion og 1,98 g kaliumcarbonat i 20 timer. Blandingen deles mellem methylenchlorid og vandigt natriumbicarbonat. Faserne adskilles, og den organiske fase tørres over natriumsulfat og koncentreres. Koncentratet chromatograferes over silicagel (methylenchlorid til 4% methanol/methylenchlorid) til opnåelse af den tilsvarende frie aminbase af titelforbindelsen. Denne forbindelse opløses i ethylacetat og behandles med et overskud af hydrogenchlorid/ether. Produktet frafiltreres, vaskes med ether og tritureres med varmt ethylacetat til opnåelse af titelforbindelsen.

Eksempel 13

17α-Hydroxy-21-[4-(3,6-dimethylpyrazinyl)-1-piperazinyl]-pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion-monomethansulfonat-hydrat (I).

En opløsning af 5,00 g 3-chlor-2,5-dimethylpyrazin, 6,20 g 1-benzylpiperazin og 3,5 g triethylamin i 25 ml ethylenglycol opvarmes til 100°C i 10 timer. Yderligere 3 g af benzylpiperazinet tilsættes, og blandingen omrøres ved 100°C i yderligere 20 timer. Blandingen deles mellem methylenchlorid og vandigt natriumbicarbonat. Faserne adskilles, og den organiske fase tørres over natriumsulfat og koncentreres. Koncentratet chromatograferes på

silicagel (10% til 30% ethylacetat i hexan) til opnåelse af den frie base af 21-aminosubstituenten. Dette materiale opløses i 100 ml ethanol og 2 ml methanol, som mættes med hydrogenchloridgas. Denne blanding hydrogeneres i 17 timer over 900 mg 10%'s palladium på kul ved 3,5 kg/-cm^2. Blandingen filtreres gennem celite, og faststofferne vaskes med methanol. Den organiske fase koncentreres til opnåelse af 21-aminosubstituenten. Dette materiale omsættes i 200 ml tørt acetonitril med 3,60 g 21-brom-17α-hydroxypregna-4,9(11)-dien-3,20-dion og 1,18 g kaliumcarbonat ved 60°C i 3 timer. Reaktionsblandingen deles mellem methylenchlorid og vandigt natriumbicarbonat. Faserne adskilles, og den organiske fase tørres over natriumsulfat og koncentreres. Koncentratet chromatograferes på silicagel (2% methanol i methylenchlorid) til opnåelse af den frie base af det ønskede produkt. Denne forbindelse omdannes til monomethansulfonsyresaltet med 0,56 g methansulfonsyre i alkohol. Saltet krystalliseres fra methanol/-ethylacetat til opnåelse af titelforbindelsen.

Eksempel 14

21-[4-[2-(Diethylamino)-6-(1-pyrrolidin-yl)-4-pyrimidinyl]--1-piperazinyl]-17α-hydroxypregna-4,9(11)-dien-3,20-dion--dihydrochlorid-hydrat (I).

En opløsning af 4,10 g 2-diethylamino-4-piperazino-6-chlor-pyrimidin i 4,10 g pyrrolidin opvarmes i 12 timer til 100°C og koncentreres derpå. Koncentratet deles mellem vandigt natriumbicarbonat og methylenchlorid. Faserne adskilles, og den organiske fase tørres og koncentreres til opnåelse af 2-diethylamino-4-piperazino-6--pyrrolidino-pyrimidin. En opløsning af 4,01 g af denne amin, 5,41 g 21-brom-17α-hydroxypregna-4,9(11)-dien-3,20--dion og 1,75 g kaliumcarbonat omrøres i 200 ml acetonitril i 19 timer. Reaktionsblandingen deles mellem methy-

lenchlorid og vandigt natriumbicarbonat. Faserne adskilles, og den organiske fase tørres over natriumsulfat og koncentreres. Koncentratet chromatograferes på silicagel (methylenchlorid til 4% methanol/methylenchlorid) til opnåelse af den frie base svarende til titelforbindelsen. En ethylacetatopløsning af denne forbindelse omdannes til hydrochloridsaltet med ether/saltsyre til opnåelse af titelforbindelsen.

Eksempel 15

17α-Hydroxy-21-[4-[2-(diethylamino)-6-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-pregna-4,9(11)--dien-3,20-dion-hydrochlorid-hydrat (I).

En opløsning af 4,14 g 2-diethylamino-4-[4-methylpiperazino]-6-piperazinopyrimidin (fremstillet ud fra 2-diethylamino-4,6-dichlorpyrimidin ifølge eksempel 0) 4,85 g 21-brom-17α-hydroxypregna-4,9(11)-dien-3,20-dion og 1,58 g kaliumcarbonat i 200 ml acetonitril omrøres ved 20-25°C i 24 timer. Blandingen deles mellem methylenchlorid og vandigt natriumbicarbonat. Faserne adskilles, og den organiske fase koncentreres og chromatograferes på silicagel (methylen til 2% methanol/methylenchlorid) til opnåelse af den frie base af titelforbindelsen, som omdannes til hydrochloridsaltet.

Eksempel 16

17α-Hydroxy-21[4-[2,6-bis-(diethylamino)-4-pyrimidinyl]--1-piperazinyl]-pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion-dihydrochlorid-hydrat (I).

En opløsning af 6,47 g 2,4-bis[diethylamino]-6--piperazinopyrimidin (eksempel o), 11,48 g 21-brom-17α--hydroxypregna-4,9(11)-dien-3,20-dion og 3,75 g kaliumcarbonat i 500 ml acetonitril omrøres ved 20-25°C i 24 timer. Blandingen deles mellem methylenchlorid og vandigt natriumbicarbonat. Faserne adskilles, og den orga-

niske fase koncentreres og chromatograferes på silicagel (methylenchlorid til 4% methanol/methylenchlorid) til opnåelse af den frie base svarende til titelforbindelsen, som omdannes til hydrochloridsaltet.

Eksempel 17

17α-Hydroxy-21-[4-[2-(diethylamino)-6-(1-piperidinyl)--4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-pregna-4,9(11)-dien--3,20-dion-hydrochlorid-hydrat (I).

En opløsning af 4,00 g 2-diethylamino-4,6-dichlorpyrimidin (eksempel 0) i 6,00 g piperidin opvarmes til 80°C i 20 minutter. Blandingen omrøres ved 20-25°C i 15 timer og deles derefter mellem methylenchlorid og vandigt natriumbicarbonat. Faserne adskilles, og den organiske fase tørres over natriumsulfat og koncentreres. NMR er i overensstemmelse med monopiperidinadditionsproduktet. Remanensen og 8 g piperazin tilbagesvales i 100 ml pyridin i 6 timer. Reaktionsblandingen deles mellem methylenchlorid og vandigt kaliumcarbonat. Faserne adskilles, og den organiske fase tørres over natriumsulfat, koncentreres og chromatograferes på silicagel (methylenchlorid til 6% methanol/1% ammoniumhydroxid/methylenchlorid) til opnåelse af 2-diethylamino--4-piperidino-6-piperazinopyrimidin.

2,04 g af denne amin behandles med 2,5 g 21-brom--17α-hydroxypregna-4,9(11)-dien-3,20-dion og 0,87 g kaliumcarbonat i 150 ml acetonitril ved 20-25°C i 67 timer. Reaktionsblandingen deles mellem methylenchlorid og vandigt natriumbicarbonat. Faserne adskilles, og den organiske fase tørres over natriumsulfat, koncentreres og chromatograferes på silicagel (50/50 ethylacetat/-hexan til 82/20) til opnåelse af den frie base svarende til produktet. Denne forbindelse opløses i ethylacetat og omdannes til hydrochloridsaltet, som tritureres med ether og tørres til opnåelse af titelforbindelsen.

Eksempel 18

21-[4-[2,6-Bis-(diethylamino)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-17α-hydroxy-16α-methylpregna-1,4,9(11)-trien--3,20-dion-hydrochlorid-hydrat (I).

2,60 g 17α-hydroxy-21-iod-16α-methylpregna--1,4,9(11)-trien-3,20-dion omsættes med 1,39 g 2,4-(bis-diethylamino)-6-piperazinopyrimidin og 0,75 g kaliumcarbonat i 50 ml acetonitril ved 20-25°C i 42 timer. Reaktionsblandingen deles mellem methylenchlorid og vandigt kaliumcarbonat. Faserne adskilles, og den organiske fase tørres over natriumsulfat, koncentreres og chromatograferes på silicagel (methylenchlorid til 2% methanol) til opnåelse af den frie base svarende til produktet. Denne forbindelse omdannes til hydrochloridsaltet ved anvendelse af ethylacetat/ether/saltsyre.

Eksempel 19

17α-Hydroxy-21-[4-[2,6-bis-(4-methyl-1-piperazinyl)--4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-pregna-4,9(11)-dien--3,20-dion-methansulfonat-hydrat (I).

Trichlorpyrimidin sættes i portioner til en isafkølet opløsning af 40 g N-methylpiperazin i 200 ml alkohol. Blandingen opvarmes derefter til 60°C i 2 timer. Blandingen koncentreres og chromatograferes på silicagel med 2-5% methanol i methylenchlorid til opnåelse af 2,4-bis-(4-methylpiperazino)-6-chlorpyrimidin. Dette materiale opvarmes til 130°C i 30 ml vand med 32 g piperazin i en Parr-bombe i 20 timer. Produktet deles mellem methylenchlorid og vandigt natriumcarbonat. Faserne adskilles, og den organiske fase tørres over natriumsulfat og koncentreres til opnåelse af 2,4-bis--[1-(4-methylpiperazino)]-6-piperazinopyrimidin. Denne triamin omrøres i 200 ml acetonitril med 7,18 g 21-brom--17α-hydroxypregna-4,9(11)-dien-3,20-dion og 2 g kaliumcarbonat i 20 timer. Blandingen deles mellem methy-

lenchlorid og vandigt natriumbicarbonat. Faserne adskilles, og den organiske fase koncentreres og chromatograferes på silicagel (methylenchlorid til 5% methanol og 0,5% ammoniumhydroxid/methylenchlorid) til opnåelse af den frie base svarende til titelforbindelsen. Den frie base opløses i ethylacetat og behandles med 2,2 g methansulfonsyre. Produktet tritureres med ether til opnåelse af titelforbindelsen, som blærer op ved 110°C uden indlysende sønderdeling.

Ved at følge den almene fremgangsmåde ifølge eksemplerne 1-6A, 7, 8, 11-19, 83 og 126 og foretage ikke-kritiske variationer, men går ud fra (a) det tilsvarende, C_{17}-terminalt substituerede halogen-(chlor-, brom- eller iod-), methansulfonat-(mesylat)- eller toluensulfonatsteroid (tosylatsteroid) af det ønskede, aminosubstituerede steroid med formel XI og (b) den tilsvarende frie amin til aminosubstituenten på det ønskede, aminosubstituerede steroid med formel XI fås de aminosubstituerede steroider med formel XI ifølge eksemplerne 20-27, 29, 30, 33-55, 58-101, 105, 109-111 og 113-132.

Ved at følge den almene fremgangsmåde ifølge eksempel 31 (11-estere) og foretage ikke-kritiske variationer fås de aminosubstituerede steroider med formel XI ifølge eksempel 28 og 32.

Ved at følge den almene fremgangsmåde ifølge eksempel 103 (hvor n = 0) og foretage ikke-kritiske variationer, men går ud fra (a) den tilsvarende 17-syre af det ønskede, aminosubstituerede steroid med formel XI og (b) den tilsvarende frie amin til aminosubstituenten ved C_{20} i det ønskede, aminosubstituerede steroid med formel XI fås de aminosubstituerede steroider med formel XI ifølge eksempel 56 og 57.

Ved at følge den almene fremgangsmåde ifølge eksempel 104 (Z er ikke = O) og foretage ikke-kritiske

variationer, men går ud fra (a) de tilsvarende 21-aldehyd eller et ækvivalent dertil i det ønskede, aminosubstituerede steroid med formel XI og (b) den tilsvarende frie amin til aminosubstituenten i det ønskede, aminosubstituerede steroid med formel XI fås de aminosubstituerede steroider med formel XI ifølge eksempel 106--108 og 112.

Eksempel	Aminosubstitueret steroidprodukt (XI)
20	17α-Hydroxy-21-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl-pregn-4-en-3,11,20-trion.
21	11β,17α-Dihydroxy-6α-methyl-21-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-pregna-1,4-dien-3,20-dion.
22	17α-Hydroxy-21-[4-(6-methoxy-2-pyridinyl)-1--piperazinyl]-pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion--monomethansulfonat.
23	11α,17α-Dihydroxy-21-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-pregn-4-en-3,20-dion.
24	17α-Hydroxy-21-[methyl-[2-(methyl-2-pyridinyl-amino)-ethyl]-amino]-pregna-4,9(11)-dien--3,20-dion-dihydrochlorid.
25	11β,17α-Dihydroxy-21-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-pregna-1,4-dien-3,20-dion-dihydrochlorid.
26	11β,17α-Dihydroxy-21-[4-(4-fluorphenyl)-1--piperazinyl]-pregna-1,4-dien-3,20-dion-dihydrochlorid.
27	11β,17α-Dihydroxy-21-[4-(4-methoxyphenyl)-1--piperazinyl]-pregna-1,4-dien-3,20-dion--dihydrochlorid.

Eksempel 28

11α,17α-Dihydroxy-21-]4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]--pregn-4-en-3,20-dion-11-(3,3-dimethyl-1-butyrat-dihydrochlorid.

Ved at følge den almene fremgangsmåde ifølge eksempel 31 og foretage ikke-kritiske variationer og går ud fra steroidet ifølge eksempel 23, men anvende det rigtige syrechlorid fås titelforbindelsen.

Eksempel	Aminosubstitueret steroidprodukt (XI)
29	21-[4-(4-Fluorphenyl)-1-piperazinyl]-11α,17α--dihydroxypregn-4-en-3,20-dion-dihydrochlorid.
30	11α,17α-Dihydroxy-21-[4-(4-methoxyphenyl)-1--piperazinyl]-pregn-4-2n-3,20-dion-dihydrochlorid.

Eksempel 31

11α,17α-Dihydroxy-21-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]--pregn-4-en-3,20-dion-11-(2-furanylcarbonyl)-dihydrochlorid.

312 mg 11α,17α-dihydroxy-21-[4-(2-pyridinyl)--1-piperazinyl]-pregn-4-en-3,20-dion (eksempel 23) og 0,144 ml triethylamin sættes til en blanding af 126 mg dimethylaminopyridin, 0,7 ml furoylchlorid og 3,0 ml chloroform. Blandingen omrøres i 6 døgn ved 20-25°C. Basisk oparbejdning (chloroform - 5% natriumhydroxid, kaliumcarbonat) og rensning ved lynchromatografi på silicagel under eluering med chloroform/-methanol (15/1), forening og koncentration af de rigtige fraktioner giver titelforbindelsen.

Eksempel 32

11α,17α-Dihydroxy-21-[4-(4-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-pregn-4-en-3,20-dion-11-(3,3-dimethyl-1-butyrat)--dihydrochlorid.

Ved at følge den almene fremgangsmåde ifølge eksempel 31 og foretage ikke-kritiske variationer, men går ud fra steroidet ifølge eksempel 30 og anvende syrechloridet ifølge eksempel 28 fås titelforbindelsen.

Eksempel	Aminosubstitueret steroidprodukt (XI)
33	11β,17α.Dihydroxy-21-[4-(4-methoxyphenyl)-1--piperazinyl]-6α-methylpregna-1,4-dien-3,20--dion-dihydrochlorid.
34	11β,17α-Dihydroxy-21-[[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-yl]-amino]-6α-methylpregna-1,4-dien-3,20-dion--hydroxhlorid.
35	17α-Hydroxy-16α-methyl-21-[4-(2-pyridinyl)--1-piperazinyl]-pregna-1,4,9(11)-trien--3,20-dion.
36	11α-Hydroxy-21-[4-(pyridinyl)-1-piperazinyl]--pregn-4-en-3,20-dion-dihydrochlorid.
37	17α-Hydroxy-21-[[2-(3,4-dimethoxyphenyl)--ethyl]-[3,4,5-trimethoxyphenyl)-methyl]--amino]-pregna-4,9(11)dien-3,20-dion-hydrochlorid.
38	17α-Hydroxy-21-[[2-(2,4-dimethoxyphenyl)-1--methylethyl]-amino]-pregna-4,9(11)-dien-3,20--dion-hydrochlorid.
39	21-[1-(2-Carboxy)-piperidinyl]-17α-hydroxy-pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion.
40	21-[4-(2-Pyridinyl)-1-piperazinyl]-pregn-4--en-3,20-dion-dihydrochlorid-hydrat.
41	17α-Hydroxy-21-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-pregn-4-en-3,20-dion-dihydrochlorid--hydrat.

Eksempel	Aminosubstitueret steroidprodukt (XI)
42	17α-Hydroxy-21-[4-[3,4-dimethoxyphenyl)--methyl]-1-piperazinylpregna-4,9(11)-dien--3,20-dion-dihydrochlorid-hydrat.
43	17α-Hydroxy-21-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-pregn-4-en-3,20-dion-dihydrochlorid--hydrat.
44	17α-Hydroxy-16β-methyl-21-[4-(2-pyridinyl)--1-piperazinyl]-5α-pregn-9(11)-en-3,20-dion--dihydrochlorid-hydrat.
45	21-[4-(2-Pyridinyl)-1-piperazinyl]-pregn-4--en-3,11,20-trion-hydrochlorid-hydrat.
46	17α-Hydroxy-6α-methyl-21-[4-(2-pyridinyl)--1-piperazinyl]-pregna-1,4,9(11)-trien-3,20--dion-(E)-2-butendioatsalt.
47	17α-Hydroxy-6α-methyl-21-[4-2,6-di-1-pyrrolidinyl-4-pyrimidinyl-1-piperazinyl]-pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion-(E)-2-butendioatsalt.
48	17α-Hydroxy-21-[4-[(5-methyl)-4-phenyl-4H--1,2,4-triazol-3-yl]-1-piperazinyl]-pregna--4,9(11)-dien-3,20-dion-dihydrochlorid-hydrat.
49	21-[4-(2-Pyridinyl)-1-piperazinyl]-pregna--1,4,9(11)-trien-3,20-dion-hydrochlorid-hydrat.
50	21-[4-[2,6-Bis-(diethylamino)-4-pyrimidinyl]--1-piperazinyl]-11α,17α-dihydroxypregn-4-en--3,20-dion-hydrochlorid.
51	17α-Hydroxy-21-[[2-(3,4-dimethoxyphenyl)--ethyl]-4-(dimethylamino)-phenyl]-methyl]--amino]-pregna-4,9(11)-3,20-dion-hydrochlorid.
52	21-[4-[2-Amino-5-(1-pyrrolidinyl)-phenyl]--1-piperazinyl]-17α-hydroxypregna-4,9(11)--dien-3,20-dion-hydrochlorid.
53	21-[4-[2,6-Bis-(diethylamino)-4-pyrimidinyl]--1-piperazinyl]-17α-hydroxypregn-4-en-3,20--dion.

Eksempel	Aminosubstitueret steroidprodukt (XI)
54	17α-Hydroxy-21-[4-(2-pyridinylmethyl)-1-piperazinyl]-pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion-(E)-2-butendioat-1:1-salt.
55	17α-Hydroxy-21-[4-[[4-(dimethylamino)-phenyl]-methyl]-1-piperazinyl]-pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion-(E)-2-butendioat-1:1-salt.
56	17β-Carboxy-17α-hydroxyandrost-4-en-3-on-4-(2-pyridinyl)-1-piperazinylamid.
57	17β-Carboxy-17α-hydroxyandrost-4-en-3-on-1-[2,6-bis-(diethylamino)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-amid.
58	21-[4-(2-Pyridinyl)-1-piperazinyl]-pregna-4,9(11),16-trien-3,20-dion-hydrochlorid-med trichlormethan-hydrat (4.(:3:4).
59	17α-Hydroxy-21-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-pregna-1,4-dien-3,11,20-trion-hydrochlorid-hydrat-(2:1:3).
60	17α-Hydroxy-21-[4-[4,6-bis-(2-propenylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]-1-piperazinyl]-pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion-dihydrochlorid-hydrat.
61	17α-Hydroxy-21-[4-[(3-hydroxy-2-pyridinyl)-methyl]-1-piperazinylpregna-4,9(11)-dien-3,20-dion-(E)-2-butendioat-(1:1)-salt.
62	17α-Hydroxy-21-[4-[6-(1-pyrrolidinyl)-2-pyridinyl]-1-piperazinyl]-pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion-(E)-2-butendioat-(1:1)-salt.
63	21-[4-[2,6-Bis-(diethylamino)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-17α-hydroxy-6α-methylpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion-(E)-2-butendioat-(1:1)-salt.
64	17α-Hydroxy-21-[4-[2,6-di-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion-(E)-2-butendioat-(1:1)-salt.

Eksempel	Aminosubstitueret steroidprodukt (XI)
65	21-[4-(2-Pyridinyl)-1-piperazinyl]-pregna-1,4-dien-3,20-dion-(E)-2-butendioat-(1:1)-salt.
66	11α,17α-Dihydroxy-21-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-pregna-1,4-dien-3,20-dion-(E)-2-butendioat-(1:1)-salt.
67	17α-Hydroxy-21-[[(3,4-dihydroxyphenyl)-methyl]-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]-amino]-pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion-(E)-2-butendiat-(1:1)-salt.
68	21-[4-[3-Amino-6-(diethylamino)-2-pyridinyl]-1-piperazinyl]-17α-hydroxypregna-4,9(11)-dien-3,20-dion-dihydrochlorid.
69	21-[4-[2,6-Bis-(diethylamino)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-11α-hydroxypregn-4-en-3,20-dion-dihydrochlorid.
70	21-[4-[2,6-Bis-(diethylamino)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-11α,17α-dihydroxypregn-4-en-3,20-dion-dihydrochlorid.
72	21-[4-[4,6-Bis-(2-propenylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]-1-piperazinyl]-pregn-4-en-3,11,20-trion-dihydrochlorid.
73	17α-Hydroxy-16α-methyl-21-[4-[2,6-bis-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]-pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion-(E)-2-butendioat-(1:1)-salt.
74	17α-Hydroxy-21-[4-[2,6-di-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion-dihydrochlorid-hydrat.
75	21-[4-[2,6-Bis-(diethylamino)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-17α-hydroxypregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion-dihydrochlorid-hydrat.

Eksempel	Aminosubstitueret steroidprodukt (XI)
76	21-[4-[4,6-Bis-(diethylamino)-2-pyrimidinyl]--1-piperazinyl]-17α-hydroxypregna-1,4,9(11)--trien-3,20-dion-dihydrochlorid-hydrat.
77	16α-Methyl-21-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]--pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion.
78	11α-Hydroxy-16α-methyl-21-[4-(2-pyridinyl)--1-piperazinyl]-pregna-1,4-dien-3,20-dion.
79	16α-Methyl-21-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]--pregna-1,4-dien-3,20-dion.
80	21-[4-[2,6-Bis-(diethylamino)-4-pyrimidinyl]--1-piperazinyl]-16α-methylpregna-1,4,9(11)--trien-3,20-dion.
81	21-[4-[2,6-Bis-(diethylamino)-4-pyrimidinyl]--1-piperazinyl]-11α-hydroxy-16α-methylpregna--1,4-dien-3,20-dion.
82	21-[4-[2,6-Bis-(diethylamino)-4-pyrimidinyl]--1-piperazinyl]-16α-methylpregna-1,4-dien--3,20-dion.

Eksempel 83

16α-Methyl-21-[4-[2,6-bis-(pyrrolidino)-4-pyrimidinyl]--1-piperazinyl]-pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion-dimethan-sulfonat.

En blanding af 8,90 g 4-(2,6-di-1-pyrrolidinyl--4-pyrimidinyl)-1-piperazin (fremstilling A-22), 12,79 g 21-iod-16α-methylpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion og 3,90 g tørt kaliumcarbonat i 200 ml acetonitril omrøres ved 60°C i 4 timer. Blandingen deles mellem vandigt kaliumcarbonat og methylenchlorid. Den organiske fase filtreres gennem natriumsulfat og koncentreres. Remanensen chromatograferes på silicagel (methylenchlorid til 2% methanol/methylenchlorid) til opnåelse af et skum. Dette skum krystalliseres fra ethylacetat, opløses i ethyl-

acetat og behandles med 5,16 g methansulfonsyre. Saltet tritureres med ethylacetat til opnåelse af titelforbindelsen.

Eksempel	Aminosubstitueret steroidprodukt (XI)
84	11α-Hydroxy-16α-methyl-21-[4-[2,6-bis-(pyrrolidino)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-pregna-1,4-dien-3,20-dion.
85	16α-Methyl-21-[4-[2,6-bis-(pyrrolidino)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-pregna-1,4-dien-3,20-dion.
86	16α-Methyl-21-[4-[2,6-bis-(morpholino)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion.
87	11α-Hydroxy-16α-methyl-21-[4-[2,6-bis-(morpholino)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-pregna-1,4-dien-3,20-dion.
88	16α-Methyl-21-[4-[2,6-bis-(morpholino)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-pregna-1,4-dien-3,20-dion.
89	21-[4-[2,6-Bis-(allylamino)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-16α-methylpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion.
90	21-[4-[2,6-Bis-(allylamino)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-11α-hydroxy-16α-methylpregna-1,4-dien-3,20-dion.
91	21-[4-[2,6-Bis-(allylamino)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-16α-methylpregna-1,4-dien-3,20-dion.
92	21-[(2-Diethylamino)-ethyl)-amino]-9α-fluor-11β,17α-dihydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion-trihydrochlorid-trihydrat.
93	17α-Hydroxy-21-(4-morpholinyl)-pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion-(E)-2-butendioat-(1:1)-salt.

Eksempel	Aminosubstitueret steroidprodukt (XI)
94	21-[4-[2,6-Di-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]--1-piperazinyl]-pregn-4-en-3,11,20-trion-dihydrochlorid.
95	21-[4-[2,6-Di-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]--1-piperazinyl]-pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion--dihydrochlorid.
96	21-[4-[6-(Diethylamino)-3-(dimethylamino)-2--pyridinyl]-1-piperazinyl]-17α-hydroxypregna--4,9(11)-dien-3,20-dion-dihydrochlorid.
97	21-[4-[2,6-Di-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]--1-piperazinyl]-pregna-1,4-dien-3,20-dion-dihydrochlorid.
98	21-[4-[2-Pyridinyl)-1-piperazinyl]-pregna--4,9(11)-dien-3,20-dion-dihydrochlorid.
99	3α,17α-Dihydroxy-21-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-5β-pregnan-11,20-dion-dihydrochlorid--hydrat.
100	21-(4-Acetyl-1-piperazinyl)-17α-hydroxypregna--4,9(11)-dien-3,20-dion.
101	17α-Hydroxy-21-(4-methyl-1-piperazinyl)-pregna--4,9(11)-dien-3,20-dion.

Eksempel 102

2,4-Bis-(dipyrrolidino)-6-piperazinopyrimidin.

Ved at følge fremgangsmåden ifølge eksempel 0 og foretage ikke-kritiske variationer, men erstatte dimethylaminen med pyrrolidin fås 2,4-bis-(dipyrrolidino)--6-piperazinopyrimidin, NMR ($CDCl_3$) 1,05-1,3, 2,75-3,0, 3,25-3,65 og 4,95 .

Eksempel 103

17α-Hydroxy-17β-[[[(2-pyridinyl)-methyl]-amino]--carbonyl]-androst-4-en-3-on (I).

17α-Hydroxy-17β-carboxyandrost-4-en-3-on i tørt methylenchlorid omsættes med DCC og HOBT ved 20-25°C i 48 timer. (2-Pyridinyl)-methylamin tilsættes, og blandingen omrøres ved 20-25°C i 8 timer. Blandingen vaskes med natriumbicarbonat, vand og saltopløsning, tørres og koncentreres. Koncentratet lynchromatograferes på silicagel under eluering med ethylacetat. De rigtige fraktioner slås sammen og koncentreres til opnåelse af titelforbindelsen, massespektroskopi med høj opløsning 422,2585.

Eksempel 104

21-[4-(2,6-Bis-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl)-1--piperazinyl]pregna-4,9(11)-dien-3-on-hydrochlorid (I).

En blanding af 0,6 g pregna-5,9(11)-dien-21--al-3-ethylenglycol-ketal (fremstilling S-29), 0,5 g 4-(2,6-di-1-pyrrolidinyl-4-pyrimidinyl)-1--piperazin (fremstilling A-22) og 50 ml methanol omrøres ved 20-25°C i 1 time. 0,12 g natriumcyanborhydrid sættes til blandingen, og den resulterende blanding omrøres ved 20-25°C i 18 timer. Methanol fjernes ved formindsket tryk, og faststofferne vaskes to gange med koldt vand og lufttørres. Dette materiale tritureres med ether til opnåelse af et faststof. Dette faststof omrøres med 20 ml acetone og 2 ml 6 N saltsyre i 1 time ved 20-25°C. Acetonen fjernes ved formindsket tryk, og remanensen fordeles mellem 50 ml chloroform og 50 ml 10%'s natriumhydroxid. Faserne adskilles, og den vandige fase ekstraheres med 50 ml chloroform. De organiske faser forenes og tørres over

natriumsulfat, og det organiske opløsningsmiddel fjernes ved formindsket tryk til opnåelse af en olie. Olien lynchromatograferes på 100 g silicagel under eluering med chloroform/ethylacetat (3/2), de rigtige fraktioner slås sammen og koncentreres til opnåelse af den frie base af titelforbindelsen. Den frie base omsættes med etherisk saltsyre, faststofferne opsamles, tritureres to gange med ether og tørres under en strøm af nitrogen til opnåelse af titelforbindelsen.

Eksempel 105

21-[4-(2,6-Bis-(4-morpholinyl)-4-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]-17α-hydroxypregna-4,9(11)-dien-3,20-dion--dihydrochlorid-hydrat (I).

Ved at følge den almene fremgangsmåde ifølge eksempel 1-6A, 7, 8, 9-11 og 83 og foretage ikke-kritiske variationer, men går ud fra aminen fra fremstilling A-23 og steroidet fra fremstilling S-1 fås titelforbindelsen.

Eksempel 106

11β-Hydroxy-21-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinylpregn-4--en-3-on-dihydrochlorid (I).

Ved at følge den almene fremgangsmåde ifølge eksempel 104 og foretage ikke-kritiske variationer, men går ud fra aminen fra fremstilling A-6 og steroidet fra fremstilling S-28 fås titelforbindelsen.

Eksempel	Aminosubstitueret steroidprodukt (XI)
107	21-[4-(2,6-Bis-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl)-1-piperazin-1]-pregna-4-en-3-on-hydrochlorid.
108	20-Methyl-21-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]--pregn-4-en-3-on.

Eksempel	Aminosubstitueret steroidprodukt (XI)
109	16α-Methyl-21-[4-[2,6-bis(pyrrolidino)--4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-pregna--1,4,9(11)-trien-3,20-dion-monomethansulfonat-monohydrat.
110	21-[4-(2,6-Bis-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]-1α-cyanopregna-4,9(11)--dien-3-on-trihydrochlorid-hydrat.
111	21-[4-(2,6-Bis-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]-pregna-1,4,9(11)-trien--3,20-dion-dihydrochlorid.
112	21-[4-(2,6-Bis-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]-20-methylpregna-1,4--dien-3-on-methansulfonat-hydrat.
113	21-[4-(2,6-Bis-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]-pregna-1,4,9(11),16-tetetraen-3,20-dion-methansulfonat-hydrat.
114	21-[4-(4,6-Bis-(1-pyrrolidinyl)-1,3,5-triazin-2-yl)-1-piperazinyl]-16α-methylpregna-
115	21-[4-[2-[4-[2,6-Bis-(1-pyrrolidinyl)-4--pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-ethyl]-1-piperazinyl]-17α-hydroxypregna-4,9(11)-dien--3,20-dion-hydrochlorid.
116	21-[4-[2,6-Bis-(4-morpholino)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-pregna-1,4-dien-3,20--dion-dihydrochlorid.
117	21-[4-[2,6-Bis-(diethylamino)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-6α-fluor-17α-hydroxy--16β-methylpregna-4,9(11)-dien-3,20-dion--dihydrochlorid.
118	6α-Fluor-17α-hydroxy-16β-methyl-21-[4--[2,6-bis-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]--1-piperazinyl]-pregna-4,9(11)-dien-3,20--dion-dihydrochlorid.

Eksempel	Aminosubstitueret steroidprodukt (XI)
119	6α-Fluor-17α-hydroxy-16β-methyl-21-[4-(2--pyridinyl)-1-piperazinyl]-pregna-4,9(11)--dien-3,20-dion-dihydrochlorid.
120	21-[4-[4,6-Bis-(diethylamino)-2-pyridinyl]--1-piperazinyl]-pregna-1,4-dien-3,20-dion--dihydrochlorid.
121	16α-Methyl-21-[4-[2,6-bis-(1-pyrrolidinyl)--4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-pregna-1,4--dien-3,20-dion-dihydrochlorid.
122	21-[4-[3,6-Bis-(diethylamino)-2-pyridinyl]--1-piperazinyl]-16α-methylpregna-1,4,9(11)--trien-3,20-dion-hydrochlorid.
123	21-[4-(2,6-Bis-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl)--1-piperazinyl]-16α,17α-dimethylpregna--1,4,9(11)-trien-3,20-dion-hydrochlorid.
124	21-[4-[3,6-Bis-(diethylamino)-2-pyridinyl]--1-piperazinyl]-16α,17α-dimethylpregna--1,4,9(11)-trien-3,20-dion-hydrochlorid.
125	3,17α-Dihydroxy-21-[4-[2,6-bis-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-19--norpregna-1,3,5-(10)-trien-20-on-3-methyl-ether-(E)-2-butendioat-1:1-salt.

Eksempel 126

3β-Hydroxy-16α-methyl-21-[4-[2,6-bis-(1-pyrrolidinyl)--4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-pregn-5-en-20-on.

10 g 3β-hydroxy-21-iod-16α-methylpregn-5-en--20-on sættes i en portion til 16 g 4-[2,6-bis-(1--pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]-piperazin i 400 ml DMF ved 65°C og koncentreres derefter til 50 ml ved formindsket tryk. Koncentratet sættes til 400 ml 0,3 M natriumdihydrogenphosphat og 500 ml ethylacetat. pH-værdien indstilles på 6,5 med 0,3 M phosphorsyre.

Ethylacetatlaget skilles fra og ekstraheres med 2 x 200 ml 0,3 M natriumdihydrogenphosphat. Ethylacetatekstrakten vaskes derefter med 400 ml 0,3 M phosphorsyre. Syreekstrakten omrøres, og pH-værdien indstilles på 3,5 med 10%'s natriumhydroxid. Det resulterende bundfald frafiltreres, vaskes med 200 ml vand og tørres til opnåelse af titelforbindelsen.

Eksempel	Aminosubstitueret steroidprodukt (XI)
127	21-[4-[6-(ethylamino)-2-pyridinyl]-piperazinyl]-16α-methylpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion-hydrochlorid.
128	21-[4-[6-Diethylamino)-2-pyridinyl]-piperazinyl]-16α-methylpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion-hydrochlorid.
129	3,17α-Dihydroxy-21-[4-[2,6-bis-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-19-norpregna-1,3,5-(10)-trien-20-on-(E)-2-butendioat-1:1-salt.
130	3β-Hydroxy-16α-methyl-21-[4-[2,6-bis-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-5α-pregnan-20-on.
131	3α-Hydroxy-16α-methyl-21-[4-[2,6-bis-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-5a-pregnan-20-on.
132	16α-Methyl-21-[4-[2,6-bis-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl&-1-piperazinyl]-pregna-1,4,6,9(11)-tetraen-3,20-dion.

Eksempel 133

3β-Hydroxy-16α-methyl-21-[4-[2,6-bis-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-5α-pregnan-20-on-3-phosphat.

En blanding af 3β-hydroxy-16α-methyl-21-[4-[2,6-bis-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazi-

nyl]-5α-pregnan-20-on i 15 ml acetone sættes dråbevis til en blanding af 1,6 g phosphoroxychlorid i 15 ml pyridin og 20 ml acetone og omrøres ved -5°C. Den resulterende blanding omrøres ved 0°C i 1 time og sættes til 150 ml acetone/vand (66%) ved -10°C. Blandingen omrøres i 15 minutter ved 5-10°C og koncentreres derefter ved formindsket tryk til 60 ml. Det resulterende faststof frafiltreres, vaskes med 50 ml vand og tørres. Det tørrede produkt opløses i 50 ml methylenchlorid/-ethanol (4/1), yderligere 50 ml ethanol tilsættes, og blandingen koncentreres til opnåelse af titelforbindelsen.

Eksempel 134

3β-Hydroxy-16α-methyl-21-[4-[2,6-bis-(1-pyrrolidinyl)--4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-5α-pregnan-20-on-3--phosphat-dikaliumsalt.

3β-Hydroxy-16α-methyl-21-[4-[2,6-bis-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-5α-pregnan--20-on-3-phosphat(eksempel 133) opløses i 50 ml methylenchlorid/ethanol (4/1), og 4,6 ml 1 N kaliumhydroxid tilsættes. Blandingen koncentreres til 50 ml ved formindsket tryk, og det resulterende faststof frafiltreres, vaskes med 25 ml ethanol og tørres til opnåelse af titelforbindelsen.

Eksempel 135

3β-Hydroxy-16α-methyl-21-[4-[2,6-bis-(1-pyrrolidinyl)--4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-pregn-5-en-20-on-3--phosphat.

Ved at følge den almene fremgangsmåde ifølge eksempel 133 og foretage ikke-kritiske variationer, men går ud fra 3β-hydroxy-16α-methyl-21-[4-[2,6-bis-(1--pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-pregn-5--en-20-on (eksempel 126) fås titelforbindelsen.

Eksempel 136

3α-Hydroxy-16α-methyl-21-[4-[2,6-bis-(1-pyrrolidinyl)--4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-5α-pregnan-20-on-3--phosphat.

Ved at følge den almene fremgangsmåde ifølge eksempel 133 og foretage ikke-kritiske variationer, men går ud fra 3α-hydroxy-16α-methyl-21-[4-[2,6-bis--(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-5α--pregnan-20-on (eksempel 131) fås titelforbindelsen.

Eksempel 137

16α-Methyl-21-[4-[4,6-bis-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-1-piperazinyl]-pregna-1,4,9(11)-trien-3,20--dion.

Ved at følge den almene fremgangsmåde ifølge eksempel 1-6A, 7, 8, 11-19, 83 og 126 og foretage ikke--kritiske variationer, men går ud fra 21-iod-16α-methylpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion (fremstilling S--22) og 4-[4,6-bis-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]--piperazin fås titelforbindelsen.

Eksempel 138

16α-Methyl-21-[4-[5,6-bis-(2-pyridinyl)-1,2,4-triazin--3-yl]-1-piperazinyl]-pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion.

Ved at følge den almene fremgangsmåde ifølge eksempel 1-6A, 7, 8, 11-19, 83 og 126 og foretage ikke--kritiske variationer, men går ud fra 21-iod-16α-methylpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion (fremstilling S-22) og 4-[5,6-bis-(2-pyridinyl)-1,2,4-triazin-3-yl]--1-piperazin fås titelforbindelsen.

Eksempel 139

16α-Methyl-17β-(1-oxo-4-[4-[2,6-bis-(pyrrolidino)--4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-butyl)-androsta--4,9(11)-dien-3-on-methansulfonat.

En blanding af 3,77 g 16α-methyl-17β-(1--oxo-[4-mesyloxy]-butyl)-androsta-4,9(11)-dien-3-on (fremstilling 1), 3,02 g 4-[2,6-bis-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]-piperazin (fremstilling A-22), 0,58 g kaliumcarbonat, 0,12 g natriumiodid og 170 ml acetonitril omrøres og opvarmes under tilbagesvaling i ca. 7 timer. Blandingen får lov at køle af og koncentreres. Remanensen deles mellem methylenchlorid og vandigt kaliumbicarbonat, og ekstrakten koncentreres. Koncentratet chromatograferes på silicagel under eluering med acetone/methylenchlorid. De rigtige fraktioner slås sammen til opnåelse af den frie amin af titelforbindelsen. En opløsning af 1,44 g methansulfonsyre i 80 ml ether sættes langsomt til en opløsning af det frie aminosteroid (15 mmol) i 80 ml methylenchlorid. Blandingen koncentreres til en remanens, som krystalliseres fra methanol/ether til opnåelse af titelforbindelsen.

Eksempel 140

16α-Methyl-17β-(1-oxo-4-[4-[4,6-bis-(2-pyridinyl)--1,3,5-triazin-2-yl]-1-piperazinyl]-butyl)-androsta--4,9(11)-dien-3-on.

Ved at følge den almene fremgangsmåde ifølge eksempel 139 og foretage ikke-kritiske variationer, men går ud fra 16α-methyl-17β-(1-oxo-[4-mesyloxy]--butyl)-androsta-4,9(11)-dien-3-on (fremstilling 1) og 4-[4,6-bis-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-piperazin (fremstilling A-49) fås titelforbindelsen.

Eksempel 141

16α-Methyl-17β-(1-oxo-4-[4-[6-(ethylamino)-2-pyridinyl]--1-piperazinyl]-butyl)-androsta-4,9(11)-dien-3-on.

Ved at følge den almene fremgangsmåde ifølge eksempel 139 og foretage ikke-kritiske variationer, men gå ud fra 16α-methyl-17β-(1-oxo-[4-mesyloxy]-butyl)-androsta--4,9(11)-dien-3-on (fremstilling 1) og 4-[6-(ethylamino)--2-pyridinyl]-piperazin (fremstilling A-47) fås titelforbindelsen.

Fysiske data for ifølge eksemplerne fremstillede forbindelser er angivet i nedenstående tabel.

Tabel

Forbindelse ifølge eksempel	Fysiske data	
	Smp., °C	MS M + H $^{+}$
0	Se beskrivelse	
1	Ingen	
2	213-215	
3	189-194 (sønderdeling)	
4	170-174 (sønderdeling)	577
5	203-205	572
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

Tabel (fortsat)

32		635
33		549
34		538
35	233 (sønderdeling)	
36		491
37		688
38		503
39	273-275 (sønderdeling)	
40	201 "	
41	210 "	535
42	219 "	563
43	219 "	492
44	204 "	
45	202 "	
46	192	
47	193-196 "	641
48	243-250 "	
49	197-208 "	
50		651
51		641
52		572
53	218 (sønderdeling)	635
54	143-146	503
55	139-142	
56		478
57		620
58	169 (sønderdeling)	
59	181 "	
60	184 "	
61	142 "	
62	190-195	
63	195-196	
64	156-158	

Tabel (fortsat)

65		473
66		505
67		630
68		575
69		634
70		648
71	185 (sønderdeling)	
72	182	
73	220-230 (sønderdeling)	
74	215 "	
75	165-175 "	
76	160-165 "	
83		625
84	215 "	
86	127 "	
92	220-225 "	
93	134-135	
94	221 "	
95	217 "	
96	182 "	
97	217 "	
98	173 "	
99	195 "	
100	152-155	
101	139-140	426
102	Se beskrivelsen	
103	Se beskrivelsen	
104	212-214 (sønderdeling)	599
105	205-208 "	661
106	243-245 "	479
107		615
108		476
109	181-185 (sønderdeling)	

Tabel (fortsat)

110	74,388E 19129-FJVD-22	
111	210 (sønderdeling	
112		613
113		609
114	219 (sønderdeling)	
115	215-222 (sønderdeling)	741 (M^+)
116		644 (M^+)
117		664 (M^+)
118		660 (M^+)
119		522 (M^+)
120		615 (M^+)
121		626 (M^+)
122		627 (M^+)
125	164 (sønderdeling)	629 (M^+)
126	152-154	630
127	194 (sønderdeling)	
129	179-185 (sønderdeling)	615 (M^+)
130	151-154	
131	159-162	
132		623 (M^+)
133	212-215	
135	260-265	

Eksempel A Prøve for konjugeret diendannelse.

Dannelsen af konjugerede diener som afprøvet ifølge J. Braughler, Neurochem., 44, 1282 (1985), Bucher, Fund. Applied Tox., 3, 222 (1983), og Tein, Arch. Biochem. Biophy., 216, 142 (1982), er en farmakologisk laboratoriestandardmetode, som er anvendelig til identifikation af forbindelser, som inhiberer lipidperoxidation. Da lipidperoxidation er involveret i centralnervesystempathophysiologien trauma, om forbindelser, som inhiberer dannelse af konjugerede diener, anvendelige ved behandling af de nedenfor anførte tilstande.

Inhibering af konjugeret diendannelse som målt ved en vilkårlig af ovenstående metoder eller nedenstående, modificerede metode viser anvendelighed ved behandling af spinal trauma, mild og/eller moderat til kraftig hovedpine, subarachnoid blødning og efterfølgende cerebral vasospasm, ischemisk (thromboembolisk) hjerteslag, muskeldystrophy, adriamycin hjertetoksicitet, parkinsonism, Alzheimer's sygdom, andre degenerative neurologiske forstyrrelser, multiple sclerose, organbeskadigelse under reprefusion efter transplantation, afstødning af hudtransplantationen, hemorrhagisk, traumatisk eller septisk shock, svære forbrændinger, ARDS, allergiske reaktioner, emphysemer og pulmonar komplikation efter forbrænding. Endvidere viser en inhibering af konjugeret diendannelse også anvendelighed ved forhindring af skader efter cardiopulmonarresuscitation, neurologisk eller cardiovasculær kirurgi og hjerteinfarction.

Selv om det ikke er nødvendigt til påvisning af konjugeret dieninhibering, er ovenstående metoder blevet modificeret som følger: rottehjernesynaptosomer præpareres ifølge den metode, som er beskrevet i J. Neuro-

chem. 44, 1282 (1985). De/ul synaptosomal suspension sættes til 1 ml fysiologisk (normal) saltopløsning indeholdende 1% "Lubrol PX" (Sigma Chemical Co., St. Louis, Mo.), 100/uM hydrogenperoxid og 100/uM (eller derunder) af det medikament, som skal afprøves, præpareret i enten absolut ethanol eller vand afhængigt af opløselighed. Reaktionen startes ved hurtig tilsætning af 200/uM ferroammoniumsulfat præpareret i argonrenset vand. Prøven blandes hurtigt, og ændringen i absorption ved 239 nanometer følges i et Gilford Response Spectrophotometer forsynet med en hurtig prøveudtager. På grund af reaktionens hurtighed er hurtig tilsætning af jernet, hurtig blanding og prøveudtagning obligatorisk for prøvens nøjagtighed. Til de bedste resultater må absorptionsaflæsninger meden pr. sekund startes i løbet af 5 sekunder efter jerntilsætningen. Den indledende, lineære hastighed for absorptionsændring i løbet af de første 30 sekunders reaktion sammenlignes med hastigheden af en reaktion, som indeholder alle reagenser undtagen synaptosomer. Forskellen i hastigheder er hastigheden for konjugeret diendannelse. Hastigheder med medikament sammenlignes med hastigheder opnået i fraværelse af medikament, og den procentvise inhibering beregnes. En forbindelse, som inhiberer konjugeret diendannelse med 50% eller derover, anses for at være "aktiv".

Forbindelserne ifølge eksempel 2, 4, 5, 6B-8, 10-22, 24-28, 30-34, 36-41, 43-45, 47, 50-54, 58-76, 83, 84, 86, 93-99, 103-107, 111, 112 og 114-122 udviser en sådan aktivitet ved inhibering af konjugerede diener.

Ovenstående forsøgsmetode in vitro er en farmakologisk laboratoriestandardmetode til påvisning af forbindelser, som er anvendelige ved behandling af de ovenfor anførte tilstande. Ved at følge metoden med musehovedskader in vivo ifølge Hall, J. Neurosurg., 62, 882 (1985),

anses forbindelser, som statistisk signifikant (p 0,05) forøger den neurologiske 1 times restitution efter hovedskader for foretrukne forbindelser til behandling af ovenstående betingelser, og disse er:

% Forøgelse i 1 time efter skade Grip-test-score efter 3 mg/kg	Forbindelse fra eksempel
200,8	127
199,7	69
184,4	109
148,3	70
134,5	83
112,6	18

Eksempel B Prøve for Arachidonsyreantagonisme (AAAA)

Prøven for arachidonsyreantagonisme (AAAA) som beskrevet i Thrombosis Res., 9, 67 (1976) er en laboratoriestandardmetode til påvisning af antagonisme over for virkningerne af arachidonsyremetabolitter. Da disse metabolitter bidrager til de pathologiske problemer, som er forbundet med hjerteslag, spinal trauma og hovedskader, er forbindelser, som antagoniserer arachidonsyre, anvendelige ved behandling af hjerteslag, spinal trauma og hovedskader. Forbindelser, som signifikant forøger LD_{50} for arachidonsyre hos dyr, anses for at være anvendelige til behandling af disse tilstande.

Selv om det ikke er nødvendigt til påvisning af arachidonsyreantagonisme, er ovenstående metode blevet modificeret som følger: Charles River CF-1 hanmus, som vejer 18-22 g, behandles IV med forsøgsforbindelsen opløst i 1,0% "Tween-80" og 0,1% saltsyre i destilleret vand, totalt volumen 0,2 ml. 15 minutter senere injiceres natriumarachidonat (90% rent) i fysiologisk (normal)

saltopløsning i halevenen. LD_{50} måles under anvendelse af Spearman-Karber-metoden med et log-dosis-interval på 0,05 (N=6). Forbindelser, som forøger LD_{50} ud over 95% konfidencintervallet for kontrol LD_{50}, anses for at være "aktive".

Forbindelserne ifølge eksempel 2, 4, 11-17, 19, 21, 22m 24m 25m 29, 41, 45, 47, 51, 53, 54, 57, 60, 62, 74, 75, 93 og 99-101 udviser arachidonsyreantagonisme.

I det følgende er gengivet resultater ved prøven for arachidonsyreantagonisme for de identificerede forbindelser:

% af kontrol-LD_{50}

100 mg/kg	Forbindelse fra eksempel nr.
150	17
141	19
138	62
124	57

Eksempel C Prøve for malonyldialdehyddannelse (MDA-dannelse).

MDA-prøverne ifølge Buege og Aust, Methods in Enzymology, Fleischer og Packer, udgivere, Academic Press, 1978, New York, bind LII, side 302-310, og Kohn og Liversedge, J. Pharmacol. Exp. Ther. 82, 292 (1944), er farmakologiske laboratoriestandardmetoder til påvisning af forekomsten af lipidperoxidation ved dannelsen af MDA. Da lipidperoxidation er involveret i centralnervesystempathophysiologien trauma, er forbindelser, som hæmmer MDA-dannelse, anvendelige ved behandling af de nedenfor anførte tilstande.

MDA-dannelse som målt ved en vilkårlig af ovenstående metoder eller den nedenfor angivne, modificerede metode viser anvendelighed ved behandling af spinal trauma, mild og/eller moderat til kraftig hovedbe-

skadigelse, subarachnoid blødning og efterfølgende cerebral vasospasme, ischemisk (thromboembolisk) hjerteslag, muskeldystrophy, adriamycinhjertetoksicitet, Parkinsonisme, Alzheimer's sygdom, andre degenerative neurologiske forstyrrelser, multiple sclerose, organskader under reprefusion efter transplantation, afstødning af hudtransplantationer, hemorrhagisk, traumatisk og septisk shock, svære forbrændinger, ARDS, allergiske reaktioner, emphysemer og pulmonare komplikationer efter forbrænding. Endvidere påviser MDA-dannelse anvendelighed ved forhindring af skader efter cardiopulmonaresuscitation, neurologisk eller cardiovasculær kirurgi og hjerteinfarction.

Selv om det ikke er nødvendigt til påvisning af MDA-dannelse, er ovenstående prøver blevet modificeret som følger: rottehjernesynaptosomer præpareres som beskrevet i eksemplet med konjugeret dienprøve, bortset fra at den sidste vask af synaptosomerne og den sidste suspension sker i fysiologisk (normal) saltopløsning, hvori pH-værdien er blevet indstillet på 7,0. Synaptosomerne inkuberes i 10 minutter ved 37°C i fysiologisk (normal) saltopløsning med pH-værdi 7,0 (total volumen = 100 µl) indeholdende 10 µl synaptosomesuspension, 10% DMSO plus eller minus medikament, 150 µM Fe^{+++} og 50 µM Fe^{++}. Inkubationen startes ved hurtig tilsætning af jern til den ellers komplette reaktion. Jernopløsningerne fremstilles friske som ferrichlorid og ferroammoniumsulfat i argonrenset vand. Efter 10 minutters inkubations standses reaktionen ved tilsætning af 500 µl iskold 12%'s trichloreddikesyre præpareret i 0,5 N saltsyre. 300 µl vand tilsættes derefter sammen med 100 µl frisk fremstillet thiobarbitursyre (3,3% i 0,5 N natriumhydroxid) og 10 µl 5 mM desferrioxamin. Derefter opvarmes prøven i et kogende vandbad i 20 minutter. Prøverne afkøles og centrifugeres i

15 minutter ved 1500 xg, og absorptionen af den ovenstående fraktion aflæses ved 532 nm. Den procentvise inhibering af MDA-dannelse beregnes ved at dividere absorptionen af prøven indeholdende medikament med absorptionen af prøver, som er inkuberet uden medikament. Reaktionsblindprøver er prøver, som er inkuberet i fraværelse af jern. En forbindelse, som inhiberer MDA-dannelse med 50% eller derover ved en koncentration på 200 µm eller derunder, anses for at være "aktiv".

Forbindelserne ifølge eksempel 17, 47, 49-52, 62, 67-71, 73-75, 83, 86, 95-97, 104, 107, 110, 111--113, 118, 120, 121, 125, 127 og 129 udviser en sådan aktivitet ved inhibering af MDA-dannelse.

Ovenstående forsøgsprøve in vitro er en farmakologisk laboratoriestandardmetode til påvisning af forbindelser, som er anvendelige ved behandling af de ovenfor anførte tilstande. Efter musehovedskademetoden in vivo ifølge Hall, J. Neurosurg., 62, 882 (1985) anses forbindelser, som statistisk signifikant (p 0,05) forøger den neurologiske 1 times restitution efter hovedskader, for foretrukne forbindelser til behandling af ovenstående tilstande, og disse er:

% forøgelse i 1 time efter skade Grip-test-score efter 3 mg/kg	Forbindelse fra eksempel
200,8	127
199,7	69
184,4	109
148,3	70
134,5	83
112,6	18

Eksempel D

Prøve for inhibering af acylCoA:cholesterolacyltransferase (ACAT).

ACAT esterificerer arteriecholesterol, hvilket er en nøglereaktion ved udviklingen af atherosclerose. Metoden ifølge Bell, Can. J. Biochem. 60, 967 (1982), tilvejebringer en standardmetode til påvisning af de forbindelser, som inhiberer ACAT, og derfor inhiberer dannelsen af esterificeret arteriecholesterol, hvilket forhindrer atherosclerose. Ved ACAT-prøven foretrækkes det at anvende Fu5AH-celler, se Lipids 9, 526 (1974). Efter denne metode anses forbindelser, som inhiberer ACAT-aktiviteten lige så meget som eller mere end chlorpromazin, for "aktive".

Forbindelserne ifølge eksempel 3, 17 og 18 er aktive ved inhibering af ACAT.

I det følgende er vist forsøgsresultater ved ACAT-prøven for de identificerede forbindelser:

% inhibering af ACAT (5 µg/ml)	Forbindelse fra eksempel
63,9	3
48,4	18
32,2	17

Eksempel E

Antiatheroscleroseprøve i japanske vagtler, som er følsomme for eksperimentel atherosclerose (SEA).

Påvisning af antiathrerosclerotisk aktivitet af en forbindelse i japansk vagtel-SEA foretages ved at vise, at forbindelsen nedsætter serum- og arteriecholesterol i vagtler, som fodres med en atherogen diæt. Denne laboratoriestandardmetode til påvisning af en formindskelse i arterie- og serumcholesterol ved

japansk vagtel-SEA er beskrevet af Stevens i atherosclerosis '56, 313 (1985). Selv om det ikke er nødvendigt, er der foretaget visse mindre modifikationer til ekstraktion af cholesterol fra arterien. Disse er følgende: frosne arterier homogeniseres i hexan/-isopropanol (3/2), og volumen indstilles med "Triton 100"-opløsning (1,5% i hexan/isopropanol) på 7 ml. Efter henstand i 12 timer ved 20-25°C inddampes den ovenstående væske, som er opnået ved centrifugering ved lav hastighed, indtil tørhed, og derefter suspenderes remanensen i 0,5 ml 5%'s "Triton 100" i isopropanol. Denne suspension inkuberes i 10 minutter ved 45°C til opløsning af materialet. Denne opløsning og de fortyndede serumprøver analyseres for cholesterol ved klinisk-kemiske standardanalysemetoder. Ved ovenstående metode anses forbindelser, som nedsætter serum- eller arteriecholesterol med mere end 30%, for at være "aktive".

Forbindelser, som nedsætter serum- og arteriecholesterol, er anvendelige ved behandling af atherosclerose og dens komplikationer, f.eks. nedsætter formindskelse af serumcholesterol ved hjælp af medikamenter hyppigheden af coronarhjertesygdom, JAMA 251, 351 (1984), og JAMA 251, 365 (1984).

Forbindelsen ifølge eksempel 3 udviser formindskelse af serum- og arteriecholesterol.

Eksempel F Inhibering af interleukin-1.

Prøven med hæmning af interleukin-1-fremkaldt T--celleformering, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 78, 1133 (1981), er en standardlaboratoriemetode til påvisning af inhibering af interleukin-1-bioaktiviteter. Da mennesker med arthritis producerer for meget interleukin-1, er forbindelser, som hæmmer aktiviteten af interleukin--1, anvendelige ved behandlingen af arthritis. Ifølge

denne metode anses forbindelser, som inhiberer aktiviteten af interleukin-1 med mere end 30% ved 10^{-6}M, for at være "aktive".

Forbindelserne ifølge eksempel 21, 37, 47, 83, 84, 86, 94, 96, 97, 101, 105 og 120 udviser en inhibering af interleukin-1.

% inhibering ved 10^{-6}M	Forbindelse fra eksempel
84	86
77	96
76	105
62	83
56	120

Eksempel G Inhibering af slimsekretion

Prøven for inhibering af slimsekretion ifølge Johnson, Int. Arch. of Allergy and Applied Immunology 75, 97 (1984), er en farmakologisk laboratoriestandardmetode til påvisning af inhibering af slimsekretioner og derfor anvendelighed ved forhindring og/eller behandling af slimsekretioner, astma, inflammatoriske lungesygdomme, bronchitis, allergiske reaktioner og ARDS. Efter denne metode anses forbindelser, som inhiberer eller blokerer en forøgelse i fremkaldte slimsekretioner, når de afprøves, for at være "aktive".

Forbindelserne for eksempel 2, 4, 16, 18, 83 og 105 udviser en sådan aktivitet.

Forsøgsresultaterne viser, at forbindelserne fra eksempel 2, 83 og 105 er de foretrukne sliminhibitorer.

Eksempel H

Astmaforsøg i ovalbuminsensibiliserede marsvin.

Forsøget med ovalbuminsensibiliserede marsvin, Brit. J. Pharm, 78, 67 (1983), er en laboratoriestandardmetode til påvisning af inhibering af bronchokonstriktion og derfor anvendelse ved behandling/forhindring af astma. Selv om det ikke er nødvendigt, er ovenstående forsøg blevet modificeret som følger. Hanmarsvin (500-700 g på tidspunktet med antigeninfektion) sensibiliseres ved IM-injektion af 0,35 ml 5%'s ovalbumin i begge baglemmer, hvilket gentages 6 dage senere. 4 uger efter den indledende injektion af ovalbumin bedøves dyrene med 1,5 g/kg uretan intraperitonealt, trachea cannuleres, og lungerne ventileres med konstant volumen ved anvendelse af en Harvard Apparatus Rodent Respirator. Trachealtrykket måles fra en sidegren på trachealkanylen via en "Statham P23AC"-tryktransducer på et "furness"-kontrolmikromanometer. Brystet åbnes langs midterlinien. Bronchokonstriktion måles som den absolutte stigning i transpulmonart tryk i cm vand i forhold til atmosfæren. Blodtrykket optegnes ved anvendelse af en "Statham P23Db"-tryktransducer via et kateder indsat i en carotidarterie. Hjertefrekvensen afledes af blodtrykssignalet ved anvendelse af en "Grass 7P4F"-tachograph. Et kateder indsættes i en halsvene til injektion af medikamenter og antigen. Dyrene forbehandles med følgende: indomethacin (10 mg/kg, 15 min. før antigen), pyrilaminmaleat (2 mg/kg 10/11 min. før antigen og propranolol (0,25 mg/kg, 5 min. før antigen). Antigeninjektionen består af 0,3 mg/kg ovalbumin indgivet IV.

De forbindelser, som skal afprøves, indgives enten IV (forbindelsen 4 min. før antigeninjektionen),

oralt (faste ved dyr doseres enten 2 eller 4 timer før injektionen) eller md aerosol (forbindelsen forstøves gennem Harvard-respiratoren og direkte ind i trachealkanylen 180 sekunder eller 4 minutter før IV-antigeninjektion). Grundmasser omfatter IV (saltopløsning), orale (emulphor eller 0,1% "Tween 80%) eller til aerosol (DMSO).

Antigenprovokationen frembringer en bronchokonstriktion, som udvikler sig langsomt, og som varer mindst 15 minutter. Den procentvise inhibering på forskellige tidspunkter efter antigeninjektion sammenligner forsøgsforbindelsen med kontroldyr (kun grundmasse). Ved denne metode anses forbindelser, som giver en inhibering på 50% eller derover ved 10 mg/kg, for at være "aktive".

Eksempel I Inhibering af tumorvækst.

Prøven med befrugtede æg eller kyllingefostre ifølge Folkman, Science 221, 719 (1983), er den farmakologiske laboratoriestandardmetode til påvisning af inhibering af angiogenese og derfor af tumorvækst [Folkman, Advances in Cancer Research, G. Klein og S. Weinhouse, udgivere, 43, 175 (1985)]. Ved denne metode giver forbindelser, som anses for at være "aktive", dvs. antiangiogene, en avasculær zone på 4 mm eller derover i nogle fostre, når de afprøves ved 50 µg/10 µl heparin.

Forbindelserne fra eksempel 2-5, 6B, 8-10, 12-18, 20, 21, 24, 26-30, 32, 33, 34, 36, 37, 39-41, 43-48, 51-55, 63,64, 83, 86, 97, 99, 104 og 105 udviser inhibering af angiogenese.

Nedenfor er vist forsøgsresultater ved Folkman-prøven for de identificerede forbindelser:

% fostre med avasculær zone på 4 mm eller derover	Forbindelse fra eksempel nr.
91	21, 16
85	2
80	41
75	44
73	28
72	20

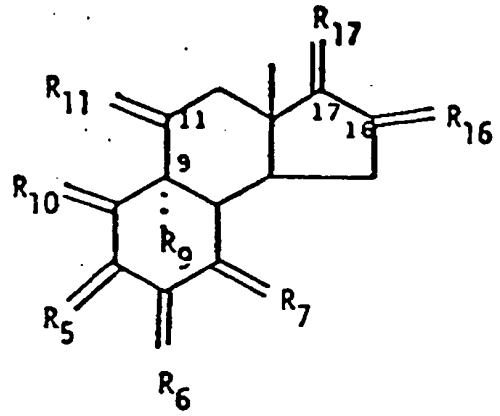
Eksempel J Forsøg med aspirin fremkaldt sår.

Prøven med aspirin/koldfremkaldt sår ifølge Rainsford, Agents and Actions 5, 553 (1975), er en farmakologisk laboratoriestandardmetode til påvisning af antisåraktivitet. Ved denne metode anses forbindelser, som giver en formindskelse i sårindeks på 50% eller derover, for at være "aktive".

Forbindelsen fra eksempel 16 udviser antisåraktivitet.

Patentkrav.

1. Aminosubstitueret steroid, kendetegnet ved, at det har formlen XI



(XI)

hvor

(A-I) R_6 er α-R_{61}:β-R_{62}, R_{10} er α-R_{101}:β-R_{102}, og R_7 er α-H:β-H, hvor den ene af grupperne R_{61} og R_{62} er -H, og den anden er -H, -F eller C_1-C_3-alkyl, R_{102} er $-CH_3$, R_{101} og R_5 sammen er $-(CH_2)_2-C(=R_{33})-CH=$ eller -CH=CH--CO-CH=, hvor R_{33} er =O eller α-H:β-OR_{34} eller α-OR_{34}:-β-H, hvor R_{34} er -H, $-P(=O)(OH)_2$, $-CO-CH_3$, $-CO-C_2H_5$, $-CO-C_6H_5$, $-CO-O-CH_3$ eller $-CO-O-C_2H_5$,

(A-II) R_5 er α-R_{53}:β-R_{54}, R_6 er α-R_{63}:β-R_{64}, R_{10} er α-R_{103}:β-R_{104}, og R_7 er α-H:β-H, hvor den ene af grupperne R_{63} og R_{64} er -H, og den anden sammen med den ene af grupperne R_{53} og R_{54} danner en anden binding mellem C_5 og C_6, R_{104} er $-CH_3$, R_{103} og den anden af grupperne R_{53} og R_{54} sammen er $-(CH_2)_2-C(H)(OH)-CH_2-$ eller $-(CH_2)_2-C[H][OP(=O)-(OH)_2]-CH_2-$,

(A-III) R_{10} og R_5 sammen er $=CH-CH=C(OR_3)-CH=$, hvor R_3 er -H, $-P(=O)(OH)_2$, C_1-C_3-alkyl, -CO-H, C_2-C_4-alkanoyl eller benzyl, R_6 er α-R_{65}:β-R_{66}, hvor den ene af grupperne R_{65} og R_{66} er -H, og den anden er -H, -F eller C_1-C_3-alkyl, og R_7 er α-H:β-H,

(A-IV) R_5 er α-R_{57}:β-R_{58}, R_6 er α-R_{67}:β-R_{68}, R_7 er α-H:β-H, og R_{10} er α-R_{107}:β-R_{108}, hvor den ene af grupperne R_{57} og R_{58} er -H, R_{107} og den anden af grupperne R_{57} og R_{58} sammen er $-(CH_2)_2-C(=R_{33})-CH_2$, hvor R_{33} har den ovenfor anførte betydning, R_{108} er $-CH_3$, hvor den ene af grupperne R_{67} og R_{68} er -H, og den anden er -H, -F eller C_1-C_3-alkyl, eller

(A-V) R_6 er R_{69}:R_{610}, R_7 er R_{79}:R_{710}, R_{10} er α-R_{109}:-R_{1010}, hvor den ene af grupperne R_{69} og R_{610} er -H, og den anden sammen med den ene af grupperne R_{79} og R_{710} danner en anden binding mellem C_6 og C_7, og den anden af grupperne R_{79} og R_{710} er -H, R_{1010} er $-CH_3$, R_{109} og R_5 sammen er $-(CH_2)_2-C(=R_{33})-CH=$ eller -CH=CH-CO--CH=, hvor R_{33} har den ovenfor angivne betydning,

hvor

(C-I) R_{11} er α-R_{111}:β-R_{112}, hvor den ene af grupperne R_{111} og R_{112} sammen med R_9 danner en anden binding mellem C_9 og C_{11}, og den anden af grupperne R_{111} og R_{112} er -H,

(C-II) R_9 er -Cl, og R_{11} er =O eller α-H:β-R_{114}, hvor R_{114} er -Cl eller -OH,

(C-III) R_9 er -H eller -F, og R_{11} er =O eller α-R_{115}:-β-R_{116}, hvor den ene af grupperne R_{115} og R_{116} er -H, og den anden af grupperne R_{115} og R_{116} er -H, -OH eller C_1-C_{12}-alkoxy, eller

(C-IV) R_9 er -H eller -F, og R_{11} er α-O-CO-R_{117}:β-H, hvor R_{117} er

(A) C_1-C_3-alkyl,

(B) C_1-C_{12}-alkoxy,

(C) furanyl,

(D) $-NR_{122}R_{123}$, hvor den ene af grupperne R_{122} og R_{123} er -H, methyl eller ethyl, og den anden er -H, C_1-C_4-alkyl eller phenyl,

(E) $-X_3-X_1$, hvor X_3 er -O- eller en valensbinding, hvor X_1 er eventuelt en eller to gange med -Cl, -Br, C_1-C_3-alkoxy, -COOH, $-NH_2$, C_1-C_3--alkylamino, di(C_1-C_3)-alkylamino, hvor alkylgrupperne er ens eller forskellige, 1-pyrrolidinyl-, 1-piperidinyl, 1-hexamethylenimino, 1-heptamethylenimino, C_2-C_4-acylamino eller -NH-CHO eller én gang med F eller $-CF_3$ substitueret phenylgruppe, og hvor

(D-I) R_{16} er R_{161}:R_{162}, og R_{17} er R_{171}:R_{172}, hvor den ene af grupperne R_{161} og R_{162} er -H eller $-CH_3$, og den anden sammen med en af grupperne R_{171} og R_{172} danner en anden binding mellem C_{16} og C_{17}, og den anden af grupperne R_{171} og R_{172} er $-C(=Z)-(CH_2)_n-NR_{21}R_{210}$, hvor Z er =O, $=CH_2$ eller R_{179}:-H, hvor R_{179} er -H eller $-CH_3$, hvor n er 0-6, hvor enten

(A) R_{21} er

(1) $-(CH_2)_m-NR_{211}-X_2$, hvor m er 2, 3 eller 4, hvor R_{211} er -H eller C_1-C_3-alkyl, hvor X_2 er

(a) pyridin-2-, -3- eller -4-yl eller N-oxidet deraf, eventuelt substitueret en eller to gange med R_{212}, som er ens eller forskellige, hvor R_{212} er

(i) -F,

(ii) -Cl,

(iii) -Br,

(iv) C_1-C_5-alkyl,

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

(vi) $-X_1$, hvor X_1 har den ovenfor anførte betydning,

(vii) $-NR_{213}R_{213}$, hvor grupperne R_{213} er ens eller forskellige og er -H, C_1-C_3-alkyl eller $-CH_2-CH=CH_2$,

(viiia) $^{*}CH_2-(CH_2)q-CH_2-N^{*}-$, hvor de atomer, som er mærket med en stjerne (*), er bundet til hinanden, hvilket resulterer i dannelsen af en ring, hvor q er 1-5,

(viiiβ) $^{*}CH_2-CH_2-(CH_2)_c-G-(CH_2)_d-CH_2-$
$-CH_2-N^{*}-$,

hvor de atomer, som er mærket med en stjerne (*), er bundet til hinanden, hvilket resulterer i dannelsen af en ring, hvor G er -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ eller $-NHR_{214}$, hvor R_{214} er -H, C_1-C_3-alkyl eller X_1, hvor X_1 har den ovenfor anførte betydning, hvor c og d er ens eller forskellige og er 0-2, idet dog det totale antal ringcarbonatomer er 4, 5 eller 6,

(ix) 3-pyrrolin-1-yl,

(x) pyrrol-1-yl eventuelt substitueret med C_1-C_3-alkyl,

(xi) piperidin-1-yl eventuelt substitueret en eller to gange med C_1-C_3-alkyl,

(xii) 1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl,

(xiii) 1-hexamethylenimino indeholdende en 3- eller 4-dobbeltbinding eller 3- og 5-dobbeltbindinger,

(xiv) 1,4-dihydro-1-pyridinyl substitueret i 4-stillingen med to C_1-C_3-alkylgrupper, som er ens eller forskellige,

(xv) -OH,

(xvi) C_1-C_3-alkoxy,

(xvii) $-NR_{217}-(CH_2)_e-Q$, hvor Q er 2-pyridinyl, hvor R_{217} er -H eller C_1-C_3-alkyl, og e er 0-3,

(xviii) pyridin-2-, -3- eller -4-yl,

(b) 1,3,5-triazin-4-yl eller N-oxidet deraf eventuelt substitueret i 2- og/eller 6-stillingen med R_{212}, hvor R_{212} har den ovenfor anførte betydning,

(c) pyrimidin-4-yl eller -N-oxidet deraf eventuelt substitueret i 2- og/eller 6-stillingen med R_{212}, hvor R_{212} har den ovenfor anførte betydning,

(d) pyrimidin-2-yl eventuelt substitueret i 4- og/eller 6-stillingen 1 eller 2 gange med R_{212}, hvor R_{212} har den ovenfor anførte betydning,

(e) pyrazin-2-yl eventuelt substitueret 1 eller 2 gange med R_{212}, hvor R_{212} har den ovenfor anførte betydning,

(f) imidazol-2-yl eventuelt substitueret i 1-stillingen med C_1-C_3-alkyl eller $-X_1$, hvor X_1 har den ovenfor anførte betydning, og eventuelt yderligere substitueret 1 eller 2 gange med R_{212}, hvor R_{212} har den ovenfor anførte betydning,

(g) 1,3,4-triazol-2-yl eventuelt substitueret i 1-stillingen med C_1-C_3-alkyl eller $-X_1$, hvor X_1 har den ovenfor anførte betydning, og eventuelt yderligere substitueret med R_{212}, hvor R_{212} har den ovenfor anførte betydning,

(h) imidazol-4- eller -5-yl eventuelt substitueret i 1-stillingen med C_1-C_3-alkyl eller $-X_1$, hvor X_1 har den ovenfor anførte betydning, og eventuelt yderligere substitueret 1 eller 2 gange med R_{212}, hvor R_{212} har den ovenfor anførte betydning,

(i) benzo[b]thien-2-yl,

(j) indol-2-yl,

(k) benzo[b]thiazol-2-yl,

(l) benzimidazol-2-yl,

(m) 4-[2-[4-[2,6-bis-(1-pyrrolidinyl)-4--pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-ethyl]-piperazinyl,

(n) 1,2,4-triazin-3-yl eventuelt substitueret i 5- og/eller 6-stillingen med R_{212}, hvor R_{212} har den ovenfor anførte betydning,

(2) (1-piperazinyl)-(C_2-C_4)-alkyl eventuelt substitueret i 4-stillingen med $-X_1$ eller $-X_2$, hvor X_1 og X_2 har den ovenfor anførte betydning,

(3) $-X_2$, hvor X_2 har den ovenfor anførte betydning,

(4) $-(CH_2)_m-X_4$, hvor m har den ovenfor anførte betydning, og hvor X_4 er

(a) $-O-CH_2CH_2-Y$, hvor Y er C_1-C_3-alkylamino,

di-(C_1-C_3)-alkylamino, hvor alkylgrupperne er ens eller forskellige, eller C_3-C_6-alkylenimino, eventuelt substitueret 1 eller 2 gange med C_1-C_3-alkyl,

(b) $-NR_{220}CH_2CH_2-Y$, hvor R_{220} er -H eller C_1-C_3-alkyl, og Y har den ovenfor anførte betydning,

(c) $-(CH_2)_g-N(R_{220})-X_2$, hvor g er 2, 3 eller 4, og hvor R_{220} og X_2 har den ovenfor anførte betydning,

(5) $-(CHCH_3)_b-(CH_2)_f-R_{224}$, hvor b er 0, og f er 1-3, eller b er 1,og f er 0-3, hvor R_{224} er phenyl substitueret 1-3 gange med -OH, C_1-C_3-alkoxy eller $-NR_{225}R_{226}$, hvor R_{225} og R_{226} er ens eller forskellige og er -H eller C_1-C_3-alkyl eller sammen med det tilknyttede nitrogenatom danner en C_4-C_7-cyclisk aminoring,

(6) $-(CH_2)_i-X_2$, hvor i er 1-4, og X_2 har den ovenfor anførte betydning,

(7) (1-piperazinyl)-acetyl substitueret i 4-stillingen med X_2, hvor X_2 har den ovenfor anførte betydning,

(8) (1-piperazinyl)-carbonylmethyl substitueret i 4-stillingen med $-X_2$, hvor X_2 har den ovenfor anførte betydning, og

(B) R_{210} er

(1) -H,

(2) C_1-C_3-alkyl,

(3) C_5-C_7-cycloalkyl,

(4) $-(CH_2)_m-NR_{211}-X_2$, hvor m, R_{211} og X_2 har den ovenfor anførte betydning,

(5) (1-piperazinyl)-(C_2-C_4)-alkyl eventuelt substitueret i 4-stillingen med $-X_1$ eller $-X_2$, hvor X_1 og X_2 har den ovenfor anførte betydning,

(6) $-(CH_2)_m-X_4$, hvor m og X_4 har den ovenfor anførte betydning,

(7) $-(CH_2)_m-NR_{222}R_{223}$, hvor m er som ovenfor defineret, R_{222} er H eller C_1-C_3-alkyl, og R_{223} er X_1 eller

X_2 som ovenfor defineret, eller $NR_{222}R_{223}$ er en mættet mono-nitrogen C_3-C_6-heterocyclisk ring, eller

(8) $-(CHCH_3)_b-(CH_2)_f-R_{224}$, hvor b, f og R_{224} har den ovenfor anførte betydning, eller

(C) $NR_{21}R_{210}$ er en heterocyclisk ring udvalgt fra den gruppe, som består af

(1) 1-piperazinyl substitueret i 4-stillingen med R_{228}-CO-$(CH_2)_j$-, hvor R_{228} er $-X_1$, $-NR_{229}X_1$ eller 2-furanyl, hvor R_{229} er -H eller C_1-C_3-alkyl, hvor j er 0-3, og X_1 har den ovenfor anførte betydning,

(2) 1-piperazinyl substitueret i 4-stillingen med $X_2-(CH_2)_j$-, hvor X_2 og j har den ovenfor anførte betydning,

(3) 1-piperazinyl substitueret i 4-stillingen med $X_1-(CH_2)_j$-, hvor X_1 og j har den ovenfor anførte betydning,

(4) 4-hydroxy-1-piperidinyl substitueret i 4--stillingen med X_1, hvor X_1 har den ovenfor anførte betydning, eller

(5) 1-piperazinyl substitueret i 4-stillingen med X_2-NR_{229}-CO-$(CH_2)_i$-, hvor X_2, R_{229} og i har den ovenfor anførte betydning,

(D-II) R_{16} er α-R_{163}:β-R_{164}, hvor den ene af grupperne R_{163} og R_{164} er -H, og den anden er -H, -F, $-CH_3$ eller -OH, og R_{17} er $=CH-(CH_2)_p-NR_{21}R_{210}$, hvor p er 1 eller 2, og hvor R_{21} og R_{210} har den ovenfor anførte betydning,

(D-III) R_{16} er α-R_{165}:β-R_{166}, og R_{17} er α-R_{175}:β-R_{176}, hvor R_{165} er -H, -OH, -F eller $-CH_3$, og R_{166} er -H, -OH, -F eller $-CH_3$, idet dog mindst den ene af grupperne R_{165} og R_{166} er -H, hvor R_{175} er -H, -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, C_2-C_7-alkanoyloxy eller -O-CO-X_1, hvor X_1 har den ovenfor anførte betydning, og hvor R_{176} er $-C(=Z)-(CH_2)_n-NR_{21}R_{210}$, hvor Z, n, R_{21} og R_{210} har den ovenfor anførte betydning, eller

(D-IV) 16,17-acetonidet af en forbindelse, hvor R_{165} er -OH, R_{166} er -H, R_{175} er -OH, og R_{176} er $-C(=Z)-(CH_2)_n-NR_{21}R_{210}$, hvor Z, n, R_{21} og R_{210} har den ovenfor anførte betydning,

eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf eller et hydrat eller solvat deraf, med følgende generelle forudsætninger, nemlig at

(I) den ene af grupperne R_{161} eller R_{162} danner sammen med den ene af grupperne R_{171} eller R_{172} kun en anden binding mellem C_{16} og C_{17}, når R_{10} er α-R_{101}:β-R_{102}, α-R_{103}:β-R_{104}, α-R_{107}:β-R_{108} eller α-R_{109}:β-R_{1010},

(II) R_{17} er kun $=CH-(CH_2)_p-NR_{21}R_{210}$, når R_{10} er α-R_{101}:β-R_{102}, α-R_{103}:β-R_{104}, α-R_{107}:β-R_{108} eller α-R_{109}:β-R_{1010},

(III) R_5 og R_{10} er sammen kun $=CH-CH=C(OR_3)-CH=$, når R_{17} er α-R_{175}:β-R_{176} eller 16,17-acetonidet af en forbindelse, hvor R_{16} er α-OH:β-H, og R_{17} er α-OH:β-$C(=Z)-(CH_2)_n-NR_{21}R_{210}$, og

(IV) R_5 er kun α-R_{57}:β-R_{58}, når R_{17} er α-R_{175}:β-R_{176} eller α-OH:β-$C-(=Z)-(CH_2)_n-NR_{21}R_{210}$ eller 16,17-acetonidet deraf.

2. Aminosubstitueret steroid ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at

(A-I) R_6 er α-R_{61}:β-R_{62}, R_{10} er α-R_{101}:β-R_{102}, og R_7 er α-H:β-H, hvor den ene af grupperne R_{61} og R_{62} er -H, og den anden er -H, -F eller C_1-C_3-alkyl, R_{102} er $-CH_3$, R_{101} og R_5 er sammen $-(CH_2)_2-C(=R_{33})-CH=$ eller $-CH=CH-CO-CH=$, hvor R_{33} er =O eller α-H:β-OR_{34} eller α-OR_{34}:β-H, hvor R_{34} er -H, $-P(=O)(OH)_2$, $-CO-CH_3$, $-CO-C_2H_5$, $-CO-C_6H_5$, $-CO-O-CH_3$ eller $-CO-O-C_2H_5$,

(A-II) R_5 er α-R_{53}:β-R_{53}, R_6 er α-R_{63}:β-R_{64}, R_{10} er α-R_{103}:β-R_{104}, og R_7 er α-H:β-H, hvor den ene af grupperne R_{63} og R_{64} er -H, og den anden sammen med en af grupperne R_{53} og R_{54} danner en anden binding mellem C_5 og C_6, R_{104} er $-CH_3$, R_{103} og den anden af grupperne R_{53} og R_{54} sammen er $-(CH_2)_2-C(H)(OH)-CH_2-$ eller $-(CH_2)_2-C[H][OP(=O)(OH)_2]-CH_2-$,

(A-III) R_{10} og R_5 sammen er =CH-CH=C(OR_3)-CH=, hvor R_3 er -H, -P(=O)$(OH)_2$, C_1-C_3-alkyl, -CO-H, C_2-C_4-alkanoyl eller benzyl, R_6 er α-R_{65}:β-R_{66}, hvor den ene af grupperne R_{65} og R_{66} er -H, og den anden er -H, -F eller C_1-C_3-alkyl, og R_7 er α-H:β-H,

(A-IV) R_5 er α-R_{57}:β-R_{58}, R_6 er α-R_{67}:β-R_{68}, R_7 er α-H:β-H, og R_{10} er α-R_{107}:β-R_{108}, hvor den ene af grupperne R_{57} og R_{58} er -H, R_{107} og den anden af grupperne R_{57} og R_{58} sammen er -$(CH_2)_2$-C(=R_{33})-CH_2, hvor R_{33} har den ovenfor anførte betydning, R_{108} er $-CH_3$, hvor den ene af grupperne R_{67} og R_{68} er -H, og den anden er -H, -F eller C_1-C_3-alkyl, eller

(A-V) R_6 er R_{69}:R_{610}, R_7 er R_{79}:R_{710}, R_{10} er α-R_{109}:-R_{1010}, hvor den ene af grupperne R_{69} og R_{610} er -H, og den anden sammen med den ene af grupperne R_{79} og R_{710} danner en anden binding mellem C_6 og C_7, og den anden af grupperne R_{79} og R_{710} er -H, R_{1010} er $-CH_3$, R_{109} og R_5 sammen er -$(CH_2)_2$-C(=R_{33})-CH= eller -CH=CH-CO-CH=, hvor R_{33} har den ovenfor anførte betydning, hvor

(C-I) R_{11} er α-R_{111}:β-R_{112}, hvor den ene af grupperne R_{111} og R_{112} sammen med R_9 danner en anden binding mellem C_9 og C_{11}, og den anden af grupperne R_{111} og R_{112} er -H,

(C-II) R_9 er -Cl, og R_{11} er =O eller α-H:β-R_{114}, hvor R_{114} er -Cl eller -OH,

(C-III) R_9 er -H eller -F, og R_{11} er =O eller α-R_{115}:β-R_{116}, hvor den ene af grupperne R_{115} og R_{116} er -H, og den anden af grupperne R_{115} og R_{116} er -H, -OH eller C_1-C_{12}-alkoxy, eller

(C-IV) R_9 er -H eller -F, og R_{11} er α-O-CO-R_{117}:β-H, hvor R_{117} er

(A) C_1-C_3-alkyl,

(B) C_1-C_{12}-alkoxy,

(C) furanyl,

(D) $-NR_{122}R_{123}$, hvor den ene af grupperne R_{122} og R_{123} er -H, methyl eller ethyl, og den anden er -H, C_1-C_4-alkyl eller phenyl, eller

(E) $-X_3-X_1$, hvor X_3 er -O- eller en valensbinding, hvor X_1 er phenyl eventuelt substitueret 1 eller 2 gange med -Cl, C_1-C_3-alkoxy, $-NH_2$, C_1-C_3-alkylamino, di-(C_1-C_3)-alkylamino, hvor alkylgrupperne er ens eller forskellige, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, C_2-C_4-acylamino eller -NH-CHO, og hvor

(D-III) R_{16} er α-R_{165}:β-R_{166}, og R_{17} er α-R_{175}:β-R_{176}, hvor R_{165} er -H, -OH, -F eller $-CH_3$, og R_{166} er -H, -OH, -F eller $-CH_3$, idet dog mindst den ene af grupperne R_{165} og R_{166} er -H, hvor R_{175} er -H, -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, C_2-C_7-alkanoyloxy eller $-O-CO-X_1$, hvor X_1 har den ovenfor anførte betydning, og hvor R_{176} er $-C(=Z)-(CH_2)_n-NR_{21}R_{210}$, hvor Z er =O, $=CH_2$ eller R_{179}:-H, hvor R_{179} er -H eller $-CH_3$, hvor n er 1, og $NR_{21}R_{210}$ er

(2) 1-piperazinyl substitueret i 4-stillingen med X_2, hvor X_2 er

(a) pyridin-2-, -3- eller -4-yl eller N-oxidet deraf eventuelt substitueret 1 eller 2 gange med R_{212}, hvor grupperne R_{212} er ens eller forskellige og er

(iv) C_1-C_3-alkyl,

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

(vi) $-X_1$, hvor X_1 har den ovenfor anførte betydning,

(vii) $-NR_{213}R_{213}$, hvor grupperne R_{213} er ens eller forskellige og er -H, C_1-C_3-alkyl eller $-CH_2-CH=CH_2$,

(viiia) $^{*}CH_2-(CH_2)_q-CH_2-N^{*}-$, hvor de atomer, som er mærket med en stjerne (*), er bundet til hinanden, hvilket resulterer i dannelsen af en ring, hvor q er 1-3,

(viiiβ) $^{*}CH_2-CH_2-(CH_2)_c-G-(CH_2)_d-$
$-CH_2-CH_2-N^{*}-$

hvor de atomer, som er mærket med en stjerne (*), er bundet til hinanden, hvilket resulterer i dannelsen af en ring, hvor G er -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ eller $-NHR_{214}$, hvor R_{214} er -H, $-C_1-C_3$-alkyl eller X_1, hvor X_1 har den ovenfor anførte betydning, hvor c og d er ens eller forskellige og er 0-2, idet det totale antal ringcarbonatomer er 4 eller 5,

(ix) 3-pyrrolin-1-yl,

(x) pyrrol-1-yl eventuelt substitueret med C_1-C_3-alkyl,

(xi) piperidin-1-yl eventuelt substitueret 1 eller 2 gange med C_1-C_3-alkyl,

(xii) 1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl,

(xiv) 1,4-dihydro-1-pyridinyl substitueret i 4-stillingen med to C_1-C_3-alkylgrupper, som er ens eller forskellige,

(xvi) C_1-C_3-alkoxy,

(xviii) pyridin-2-, -3- eller -4-yl,

(b) 1,3,5-triazin-4-yl eller -N-oxidet deraf eventuelt substitueret i 2- og/eller 6-stillingen med R_{212}, hvor R_{212} har den ovenfor anførte betydning,

(c) pyrimidin-4-yl eller N-oxidet deraf eventuelt substitueret i 2- og/eller 6-stillingen med R_{212}, hvor R_{212} har den ovenfor anførte betydning,

(d) pyrimidin-2-yl eventuelt substitueret i 4- og/eller 6-stilling en eller to gange med R_{212}, hvor R_{212} har den ovenfor anførte betydning,

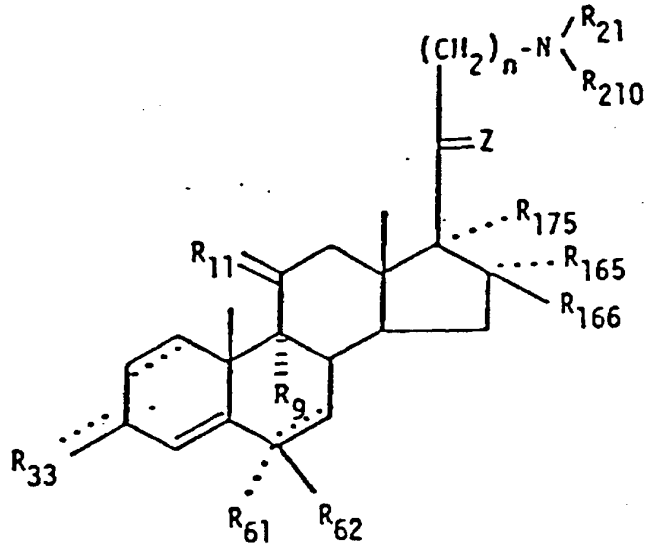
(n) 1,2,4-triazin-3-yl eventuelt substitueret i 5- og/eller 6-stilling med R_{212}, hvor R_{212} har den ovenfor anførte betydning,

(3) 1-piperazinyl substitueret i 4-stillingen med X_1-$(CH_2)_j$-, hvor X_1 og j har den ovenfor anførte betydning,

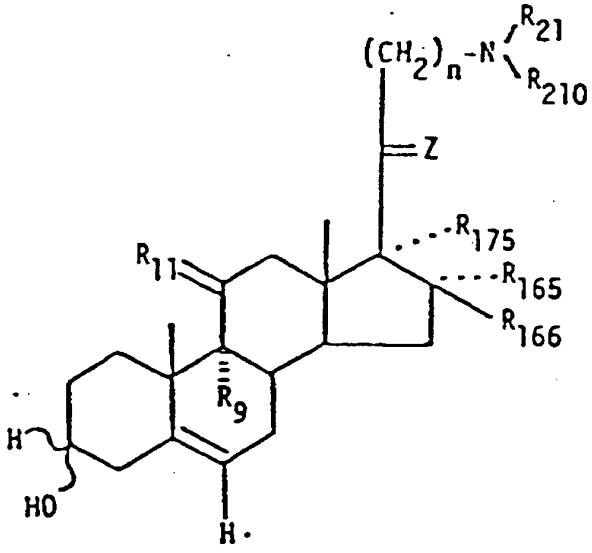
(4) 4-hydroxy-1-piperidinyl substitueret i 4--stillingen med X_1, hvor X_1 har den ovenfor anførte betydning,

eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf eller et hydrat eller solvater deraf.

3. Aminosubstitueret steroid ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det har formlen Ia eller Ib



(Ia)



(Ib)

hvor .....

er en enkelt- eller dobbeltbinding, og ∿ angiver, at der er 2 mulige orienteringer for den tilknyttede gruppe, nemlig (1) α- eller β-, når den er knyttet til steroidringen, og (2) cis- eller trans-, når den er knyttet til et carbonatom i en dobbeltbinding, og R_9 R_{11}, R_{21}, R_{33}, R_{61}, R_{165}, R_{166}, R_{175} og R_{210} er som defineret i krav 1.

4. Aminosubstitueret steroid ifølge ethvert af de foregående krav, k e n d e t e g n e t ved, at Z er =0.

5. Aminosubstitueret steroid ifølge ethvert af de foregående krav, k e n d e t e g n e t ved, at n = 1.

6. Aminosteroid ifølge krav 3, k e n d e t e g n e t ved, at det er udvalgt fra den gruppe som består af

17α-hydroxy-21-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-pregna--4,9(11)-dien-3,20-dion,
21-[4-[2-amino-6-(diethylamino)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-17α-hydroxypregna-4,9(11)-dien-3,20-dion,
17α-hydroxy-21-[4-hydroxy-4-(4-trifluormethyl)-phenyl--1-piperidinyl]-pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion,
17α-hydroxy-21-[4-(2-furanylcarbonyl)-1-piperazinyl]--pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion,
17α-hydroxy-21-(4-benzo[b]thien-2-yl)-1-piperazinyl)--pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion,
17α-hydroxy-21-[4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]-pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion,
17α-hydroxy-21-[4-[[(3-chlorphenyl)-amino]-carbonyl]--1-piperazinyl]-pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion,
17α-hydroxy-21-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]--pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion,
17α-hydroxy-21-[4-[2,6-bis-(dimethylamino)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion,
17α-hydroxy-21-[4-(3,6-dimethylpyrazinyl)-1-piperazinyl]-pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion,
21-[4-[2-(diethylamino)-6-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-17α-hydroxypregna-4,9(11)--dien-3,20-dion,

17α-hydroxy-21-[4-[2-(diethylamino)-6-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion,

17α-hydroxy-21-[4-[2,6-bis-(diethylamino)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion,

17α-hydroxy-21-[4-[2-(diethylamino)-6-(1-piperidinyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion,

21-[4-[2,6-bis-(diethylamino)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-17α-hydroxy-16α-methylpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion,

17α-hydroxy-21-[4-[2,6-bis-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion,

17α-hydroxy-21-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinylpregn-4-en-3,11,20-trion,

11β,17α-dihydroxy-6α-methyl-21-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-pregna-1,4-dien-3,20-dion,

17α-hydroxy-21-[4-(6-methoxy-2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion,

11α,17α-dihydroxy-21-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-pregn-4-en-3,20-dion,

17α-hydroxy-21-[methyl-[2-(methyl-2-pyridinylamino)-ethyl]-amino]-pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion,

11β,17α-dihydroxy-21-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-pregna-1,4-dien-3,20-dion,

11β,17α-dihydroxy-21-[4-(4-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-pregna-1,4-dien-3,20-dion,

11β,17α-dihydroxy-21-[4-(4-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-pregna-1,4-dien-3,20-dion,

11α,17α-dihydroxy-21-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-pregn-4-en-3,20-dion-11-(3,3-dimethyl-1-butyrat)-dihydrochlorid.

21-[4-(4-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-11α,17α-dihydroxypregn-4-en-3,20-dion,

11α,17α-dihydroxy-21-[4-(4-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-pregn-4-en-3,20-dion-dihydrochlorid,
11α,17α-dihydroxy-21-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]--pregn-4-en-3,20-dion-11-(2-furanylcarbonyl),
11α,17α-dihydroxy-21-[4-(4-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-pregn-4-en-3,20-dion-11-(3,3-dimethyl-1-butyrat),
11β,17α-dihydroxy-21-[4-(4-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-6α-methylpregna-1,4-dien-3,20-dion,
11β,17α-dihydroxy-21-[[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]--amino]-6α-methylpregna-1,4-dien-3,20-dion,
17α-hydroxy-16α-methyl-21-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion,
11α-hydroxy-21-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-pregn--4-en-3,20-dion,
17α-hydroxy-21-[[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]--[3,4,5-trimethoxyphenyl)-methyl]-amino]-pregna--4,9(11)-dien-3,20-dion,
17α-hydroxy-21-[[2-(2,4-dimethoxyphenyl)-1-methylethyl]-amino]-pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion,
21-[1-(2-carboxy)-piperidinyl]-17α-hydroxypregna--4,9(11)-dien-3,20-dion,
21-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-pregn-4-en-3,20--dion,
17α-hydroxy-21-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]--pregn-4-en-3,20-dion,
17α-hydroxy-21-[4-[3,4-dimethoxyphenyl)-methyl]-1--piperazinyl-pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion,
17α-hydroxy-21-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]--pregn-4-en-3,20-dion,
21-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-pregn-4-en--3,11,20-trion,
17α-hydroxy-6α-methyl-21-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion,
17α-hydroxy-6α-methyl-21-[4-[2,6-bis-(1-pyrrolidinyl)--4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-pregna-1,4,9(11)--trien-3,20-dion,

17α-hydroxy-21-[4-(5-methyl-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-piperazinyl]-pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion,
21-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion,
21-[4-[2,6-bis-(diethylamino)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-11α,17α-dihydroxypregn-4-en-3,20-dion,
17α-hydroxy-21-[[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]-4-(dimethylamino)-phenyl]-methyl]-amino]-pregna-4,9(11)-3,20-dion,
21-[4-[2-amino-5-(1-pyrrolidinyl)-phenyl]-1-piperazinyl]-17α-hydroxy-pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion,
21-[4-[2,6-bis-(diethylamino)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-17α-hydroxypregn-4-en-3,20-dion,
17α-hydroxy-21-[4-(2-pyridinylmethyl)-1-piperazinyl]-pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion,
17α-hydroxy-21-[4-[[4-(dimethylamino)-phenyl]-methyl]-1-piperazinyl]-pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion,
17β-carboxy-17α-hydroxyandrost-4-en-3-on-4-(2-pyridinyl)-1-piperazinylamid,
17β-carboxy-17α-hydroxyandrost-4-en-3-on-1-[2,6-bis-(diethylamino)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-amid,
17α-hydroxy-21-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-pregna-1,4-dien-3,11,20-trion,
17α-hydroxy-21-[4-[4,6-bis-(2-propenylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]-1-piperazinyl]-pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion,
17α-hydroxy-21-[4-[(3-hydroxy-2-pyridinyl)-methyl]-1-piperazinyl-pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion,
17α-hydroxy-21-[4-[6-(1-pyrrolidinyl)-2-pyridinyl]-1-piperazinyl]-pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion,
21-[4-[2,6-bis-(diethylamino)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-17α-hydroxy-6α-methylpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion,

17α-hydroxy-21-[4-[2,6-bis-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-pregna-4,9(11)-dien-3,20--dion,
21-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-pregna-1,4-dien--3,20-dion,
11α,17α-dihydroxy-21-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]--pregna-1,4-dien-3,20-dion,
17α-hydroxy-21-[[(3,4-dihydroxyphenyl)-methyl]-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]-amino]-pregna--4,9(11)-dien-3,20-dion,
21-[4-[3-amino-6-(diethylamino)-2-pyridinyl]-1--piperazinyl]-17α-hydroxypregna-4,9(11)-dien-3,20--dion,
21-[4-[2,6-bis-(diethylamino)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-11α-hydroxypregn-4-en-3,20-dion,
21-[4-[2,6-bis-(diethylamino)-4-pyrimidinyl]-1--piperazinyl]-11α,17α-dihydroxypregn-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,
17α-hydroxy-16α-methyl-21-[4-[2,6-bis-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-pregna-1,4,9(11)--trien-3,20-dion,
17α-hydroxy-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]-17α-hydroxypregna-1,4,9(11)-trien--3,20-dion,
21-[4-[4,6-bis-(diethylamino)-2-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-17α-hydroxypregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion,
16α-methyl-21-[4-[2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-pregna--1,4,9(11)-trien-3,20-dion,
11α-hydroxy-16α-methyl-21-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-pregna-1,4-dien-3,20-dion,

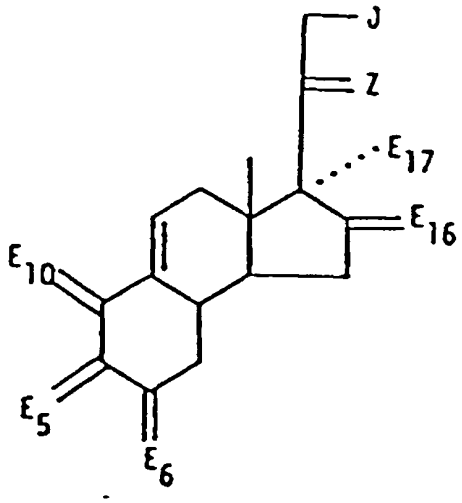
16α-methyl-21-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-pregna-
-1,4-dien-3,20-dion,
21-[4-[2,6-bis-(diethylamino)-4-pyrimidinyl]-1-pi-
perazinyl]-16α-methylpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion,
21-[4-[2,6-bis-(diethylamino)-4-pyrimidinyl]-1-
-piperazinyl]-11α-hydroxy-16α-methylpregna-1,4-dien-
-3,20-dion,
21-[4-[2,6-bis-(diethylamino)-4-pyrimidinyl]-1-pipe-
razinyl]-16α-methylpregna-1,4-dien-3,20-dion,
16α-methyl-21-[4-[2,6-bis-(pyrrolidino)-4-pyri-
midinyl]-1-piperazinyl]-pregna-1,4,9(11)-trien-
-3,20-dion,
11α-hydroxy-16α-methyl-21-[4-[2,6-bis-(pyrrolidino)-
-4-pyrimidinyl]-piperazinyl]-pregna-1,4-dien-3,20-
-dion,
16α-methyl-21-[4-[2,6-bis-(pyrrolidino)-4-pyrimi-
dinyl]-1-piperazinyl]-pregna-1,4-en-3,20-dion,
16α-methyl-21-[4-[2,6-bis-(morpholino)-4-pyrimidi-
nyl]-1-piperazinyl]-pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion,
11α-hydroxy-16α-methyl-21-[4-[2,6-bis-(morpholino)-
-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-pregna-1,4-dien-
-3,20-dion,
16α-methyl-21-[4-[2,6-bis-(morpholino)-4-pyrimidi-
nyl]-1-piperazinyl]-pregna-1,4-en-3,20-dion,
21-[4-[2,6-bis-(allylamino)-4-pyrimidinyl]-1-pipe-
razinyl]-16α-methylpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion,
21-[4-[2,6-bis-(allylamino)-4-pyrimidinyl]-1-pipe-
razinyl]-11α-hydroxy-16α-methylpregna-1,4-en-3,20-
-dion,
21-[4-[2,6-bis-(allylamino)-4-pyrimidinyl]-1-pipe-
razinyl]-16α-methylpregna-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-bis-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]-
-1-piperazinyl]-pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion,
21-[4-[6-(diethylamino)-3-(dimethylamino)-2-pyri-
dinyl]-1-piperazinyl]-17α-hydroxypregna-4,9(11)-
-dien-3,20-dion,
21-[4-[2,6-bis-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]-
-1-piperazinyl]-pregna-1,4-dien-3,20-dion,
21-[4-[2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-pregna-4,9(11)-
-dien-3,20-dion,
17α-hydroxy-17β-[[[(2-pyridinyl)-methyl]-amino]-
-carbonyl]-androst-4-en-3-on,
21-[4-(2,6-di-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl)-1-
-piperazinyl]-pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion,
21-[4-(2,6-bis-(4-morpholinyl)-4-pyrimidinyl)-1-
-piperazinyl]-17α-hydroxypregna-4,9(11)-dien-
-3,20-dion,
11β-hydroxy-21-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-
-pregn-4-en-3-on,
21-[4-(2,6-bis-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl)-
-1-piperazinyl]-pregna-4-en-3-on,
20-methyl-21-[4-(2-pyridinyl)-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-methylpregna-1,4-dien-3-on,
21-[4-(4,6-bis-(1-pyrrolidinyl)-1,3,5-triazin-2-yl)-
-1-piperazinyl]-16α-methylpregna-1,4,9(11)-trien-
-3,20-dion,
21-[4-[2-[4-[2,6-bis-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]-
-1-piperazinyl]-ethyl]-1-piperazinyl]-17α-hydroxy-
pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion,
21-[4-[2,6-bis-(4-morpholino)-4-pyrimidinyl]-1-
-piperazinyl]-pregna-1,4-dien-3,20-dion,

21-[4-[2,6-bis-(diethylamino)-4-pyrimidinyl]-1-
-piperazinyl]-6α-fluor-17α-hydroxy-16β-methylpreg-
na-4,9(11)-dien-3,20-dion,
6α-fluor-17α-hydroxy-16β-methyl-21-[4-[2,6-bis-
-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-
-pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion,
6α-fluor-17α-hydroxy-16β-methyl-21-[4-(2-pyri-
dinyl)-1-piperazinyl]-pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion,
21-[4-[5,6-bis-(diethylamino)-2-pyridinyl]-1-pi-
perazinyl]-pregna-1,4-dien-3,20-dion,
16α-methyl-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-pyridinyl]-1-pipe-
razinyl]-16α-methylpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion,
21-[4-]2,6-bis-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl)-1-
-piperazinyl]-16α,17α-dimethylpregna-1,4,9(11)-trien-
-3,20-dion,
21-[4-[5,6-bis-(diethylamino)-2-pyridinyl]-1-pipe-
razinyl]-16α,17α-dimethylpregna-1,4,9(11)-trien-
-3,20-dion,
3β-hydroxy-16α-methyl-21-[4-[2,6-bis-(1-pyrrolidi-
nyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-pregn-5-en-20-on,
21-[4-[5-(ethylamino)-2-pyridinyl]-piperazinyl]-
-16α-methyl-pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion,
21-[4-[6-(diethylamino)-2-pyridinyl]-piperazinyl]-
-16α-methylpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion,
16α-methyl-21-[4-[2,6-bis-(1-pyrrolidinyl)-4-py-
rimidinyl]-1-piperazinyl]-pregna-1,4,6,9(11)-
-tetraen-3,20-dion,
3β-hydroxy-16α-methyl-21-[4-[2,6-bis-(1-pyrrolidi-
nyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-5α-pregnan-20-
-on-3-phosphat,
3β-hydroxy-16α-methyl-21-[4-[2,6-bis-(1-pyrroli-
dinyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-pregn-5-en-
-20-on-3-phosphat,

3α-hydroxy-16α-methyl-21-[4-[2,6-bis-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-5α-pregnan-20-on-3-phosphat,
16α-methyl-21-[4-[4,6-bis-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-1-piperazinyl]-pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion,
16α-methyl-21-[4-[5,6-bis-(2-pyridinyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-1-piperazinyl]-pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion,
16α-methyl-17β-(1-oxo-4-[4-[2,6-bis-(pyrrolidino)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-butyl)-androsta-4,9(11)-dien-3-on,
16α-methyl-17β-(1-oxo-4-[4,6-bis-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-1-piperazinyl]-butyl)-androsta-4,9(11)-dien-3-on og
16α-methyl-17β-(1-oxo-4-[4-[6-(ethylamino)-2-pyridinyl]-1-piperazinyl]-butyl)-androsta-4,9(11)-dien-3-on.

7. $\Delta^{9(11)}$-steroid, kendetegnet ved, at det har formlen



(VI)

hvor
(A-I) E_6 er α-E_{61}:ß-E_{62}, og E_{10} er α-E_{101}:ß-E_{102}, hvor den ene af grupperne E_{61} og E_{62} er -H, og den anden er -H, -F, -Cl, -Br eller C_1-C_3-alkyl, og E_{101} og E_5 sammen er -$(CH_2)_2$-C(=E_{33})-CH= eller -CH=CH-CO-CH=, hvor E_{33} er =O eller α-H:ß-OE_{34} eller α-OE_{34}:ß-H, hvor E_{34} er -H, -CO-CH_3, -CO-C_2H_5, -CO-C_6-H_5, -CO-O-CH_3 eller -CO-O-C_2H_5,
(A-II) E_5 er α-E_{53}:ß-E_{54}, E_6 er α-E_{63}:ß-E_{64}, og E_{10} er α-E_{103}:ß-CH_3, hvor den ene af grupperne E_{53} og E_{54} danner en anden binding mellem C_5 og C_6, og E_{103} og den anden af grupperne E_{53} og E_{54} sammen er -$(CH_2)_2$-CHOH-CH_2-, eller
(A-IV) E_5 er α-E_{57}:ß-E_{58}, E_6 er α-E_{67}:ß-E_{68}, og E_{10} er α-E_{107}:ß-CH_3, hvor den ene af grupperne E_{57} og E_{58} er -H, E_{107} og den anden af grupperne E_{57} og E_{58} sammen er -$(CH_2)_2$-C(=E_{33})-CH_2, hvor E_{33} har den ovenfor anførte betydning, den ene af grupperne E_{67} og E_{68} er -H, og den anden er -H, -F eller C_1-C_3-alkyl,
E_{16} er α-E_{161}:ß-E_{162}, hvor den ene af grupperne E_{161} og E_{162} er -H, og den anden er -H, -F, -CH_3 eller -OH,
E_{17} er -H, -CH_3, -C_2H_5, -OH eller -O-CO-E_{171}, hvor E_{171} er C_1-C_6-alkyl, phenyl, fluorphenyl, trifluorphenyl eller phenyl substitueret 1 eller 2 gange med -Cl, -BR, C_1-C_3--alkoxy, -COOH, -NH_2, C_1-C_3-alkylamino, di-(C_1-C_3)-alkylamino, hvor alkylgrupperne er ens eller forskellige, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 1-hexamethylenimino, 1-heptamethylenimino, C_2-C_4-acylamino eller -NH-CHO,
Z er =0, =CH_2, H:-H eller H:CH_3, og
J er 4-methyl-1-piperazinyl, 4-acetyl-1-piperazinyl, 4-hydroxy-1-piperazinyl, 1-piperidinyl eventuelt substitueret med 2-hydroxyethyl eller 4-morpholinyl,
og 16,17-acetonidet deraf, når E_{161} og E_{17} begge er -OH, samt farmaceutisk acceptable salte deraf og hydrater og solvater deraf.

8. Amin, k e n d e t e g n e t ved, at den er valgt blandt methyl-[2-[methyl-2-(pyridinyl)-amino]-ethyl]-amin, 1-[(3-hydroxy-2-pyridyl)-methyl]-piperazin,

1-[6-(1-pyrrolidinyl)-2-pyridinyl]-piperazin, 1-[3-amino--6-(diethylamino)-2-pyridinyl]-piperazin, 1-[6-(diethylamino)-3-(dimethylamino)-2-pyridinyl]-piperazin, 1-[2,6--bis-(diethylamino)-4-pyrimidinyl]-piperazin, 1-[6-amino-4-(diethylamino)-2-pyrimidinyl]-piperazin, 1-[2,6-bis--(dimethylamino)-4-pyrimidinyl]-piperazin, 1-[2-(diethylamino)-6-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]-piperazin, 1-[2,6-bis-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-pyrimidinyl]-piperazin, 2-[2-(diethylamino)-6-(4-methyl-1-piperazinyl)-4--pyrimidinyl]-piperazin, 1-[2-(diethylamino)-6-(1-piperidinyl)-4-pyrimidinyl]-piperazin, 1-(2,6-di-1-pyrrolidinyl-4-pyrimidinyl)-piperazin, 1-[2,6-bis-(morpholino)--4-pyrimidinyl]-piperazin, 1-[2,6-bis-(allylamino)-4-pyrimidinyl]-piperazin, 1-[4,6-bis-(diethylamino)-2-pyrimidinyl]-piperazin, 1-[(5-methyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-piperazin, 1-(benzo[b]thien-2-yl)-piperazin, 1-[2-amino-5-(1-pyrrolidinyl)-phenyl]-piperazin, [2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]-[3,4,5-trimethoxyphenyl)-methyl]-amin, [(3,4-dihydroxyphenyl)-methyl]-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]-amin, 1-[2-[2,6-bis-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-ethyl]-piperazin, 1-[4,6-bis-(1-pyrrolidinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-1-piperazin, 1-[3,6-diethylamino)-2-pyridinyl]-piperazin, 1-[6-(ethylamino)-2-pyridinyl]-piperazin, 1-[6-(diethylamino)-2-pyridinyl]-piperazin, 1-[4,6-bis-(2-pyridinyl)--1,3,5-triazin-2-yl]-piperazin og 1-[5,6-bis-(2-pyridinyl)-1,2,4-triazin-3-yl]-piperazin samt salte og hydrater deraf.

9. Amin ifølge krav 8, k e n d e t e g n e t ved, at den er valgt blandt 1-[2,6-bis-(1-pyrrolidinyl)--4-pyrimidinyl]-1-piperazin, 1-[2,6-bis-(morpholino)--4-pyrimidinyl]-1-piperazin, 1-[4,6-bis-(diethylamino)--2-pyrimidinyl]-1-piperazin, 1-[4,6-bis-(1-pyrrolidinyl)--1,3,5-triazin-2-yl]-1-piperazin, 1-[3,6-bis-(diethylamino)-2-pyridinyl]-piperazin, 1-[6-(ethylamino)-2-pyridinyl]-piperazin og 1-[4,6-bis-(2-pyridinyl)-1,3,5-tri-

azin-2-yl]-piperazin.

10. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g - n e t ved, at den er 16α-methyl-21-[4-[2,6-bis-(pyrrolidino)-4-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]pregna-1,4,9(11)--trien-3,20-dion eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf.

11. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g - n e t ved, at den er 21-[4-[3-(ethylamino)-2-pyridinyl]--piperazinyl]-16α-methylpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf.