

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 833292 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **833292**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **15.09.1983**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **15.09.1983**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **26.03.1984**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

25.09.1982 DE P_3235565.3

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Boehringer Ingelheim KG, Postfach 200, 55216 Ingelheim, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Mentrup, Anton, BRD, SAKSA, (DE)

2 •Renth, Ernst-Otto, Ingelheim, SAKSA, (DE)

3 •Schromm, Kurt, Ingelheim, SAKSA, (DE)

4 •Hoefke, Wolfgang, BRD, SAKSA, (DE)

5 •Gaida, Wolfram, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarekatu 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

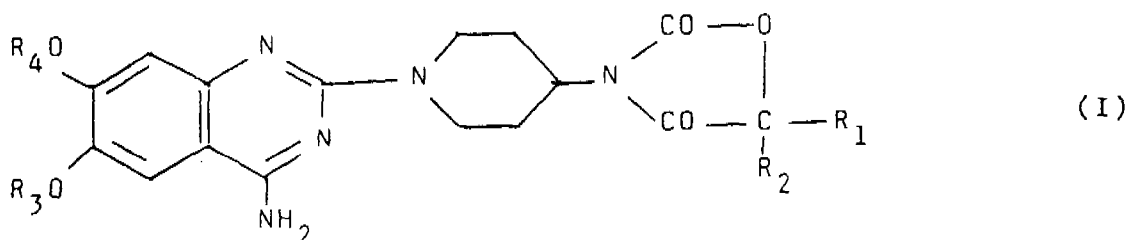
Piperidiini johdokset, niiden valmistus ja käyttö.

Piperidinderivat, deras framställning och användning.

Piperidiinijohdokset, niiden valmistus ja käyttö. - Piperidin-derivat deras framställning och användning.

Keksinnön kohteena ovat uudet piperidiinijohdokset, niiden valmistus sinänsä tunnetuilla menetelmillä ja niiden käyttö sydän/verenkiertosaikauksien hoidossa.

Uudet yhdisteet vastaavat kaavaa I



jossa (kuten myös jäljempänäkin)

R_1 ja R_2 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, tarkoittavat vetyä, C_1 - C_8 -alkyyliä tai aryyliimetyyliä, ja R_1 ja R_2 voivat yhdessä olla myös $-(CH_2)_4-$ tai $-(CH_2)_5-$,

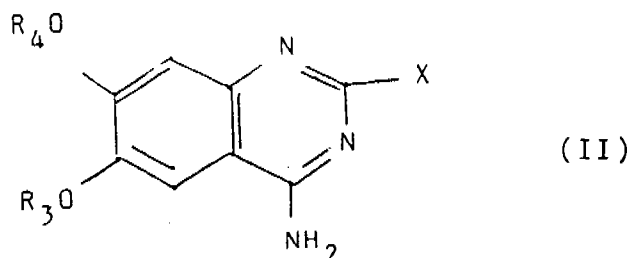
R_3 ja R_4 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, tarkoittavat vetyä, C_1 - C_4 -alkyyliä tai aryyliimetyyliä ja R_3 ja R_4 ovat yhdessä myös $-CH_2-$ tai $-CH_2-CH_2-$.

Ryhmät R_1 ja R_2 ovat parhaiten vetyjä tai C_1 - C_4 -alkyyliä ja R_3 ja R_4 ovat parhaiten metyyliä. Alkyyliiryhmä voi olla suoraketjuinen tai haarautunut. "Aryyliimetyyllillä" tarkoitetaan ennen kaikkea bentsyyliä tai substituotua bentsyyliä.

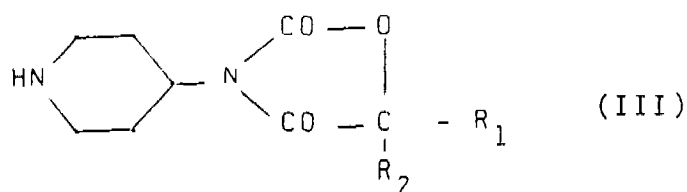
Kaavan I mukaiset yhdisteet voivat olla vapaassa muodossa tai suoloina happojen kanssa, jolloin ne voivat esiintyä substituutiosta (R_1 ja R_2 voivat olla samanlaisia tai erilaisia) riippuen mahdollisesti myös rasemaatteina tai stereoisomeeriseoksina tai puhtaina enantiomeereinä.

Uusien yhdisteiden valmistamiseen käytetään sinänsä tunnettuja menetelmiä.

1. Kaavan II mukainen 4-aminokinoksaliini



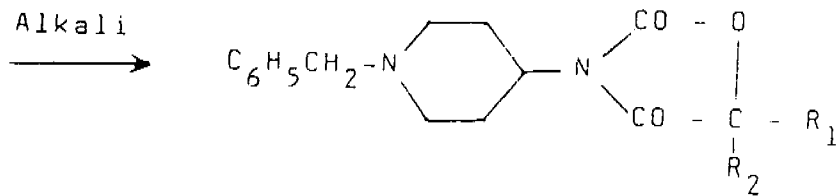
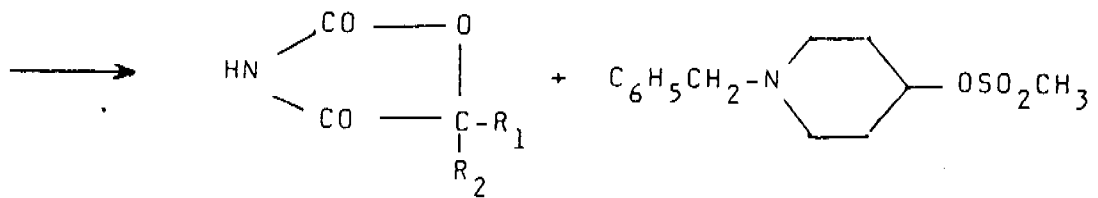
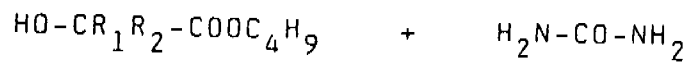
jossa X on kloori, bromi tai C_1-C_4 -alkyyli, saatetaan reagoimaan kaavan III mukaisen piperidiinijohdoksen kanssa



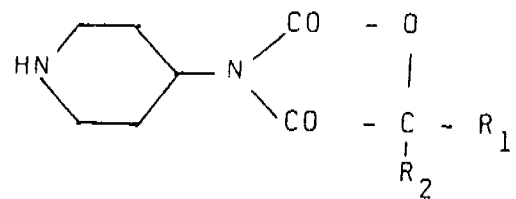
Reaktio suoritetaan happoa sitovien aineiden, kuten natrium-karbonaatin, kaliumkarbonaatin tai amiinien, kuten tripro-pyyliamiinin läsnäollessa tai yhdistettä III käytetään kaksi ekvivalenttia tai ylimäärä.

Reaktio tapahtuu parhaiten lämmössä, tarkoituksenmukaisesti inertissä liuottimessa refluksointilämpötilassa.

Kaavan II mukaiset lähtöaineet ovat tunnettuja tai ne voidaan saada tavanomaisilla menetelmillä. Kaavan III mukaiset lähtöaineet voidaan saada esimerkiksi seuraavan reaktiokaavion mukaisesti:

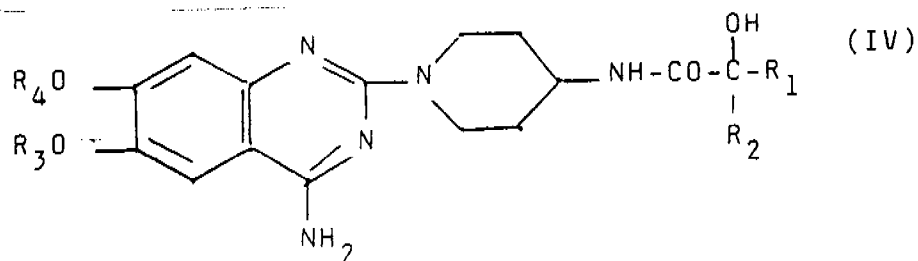


H_2 /Hydrauskatalyytti



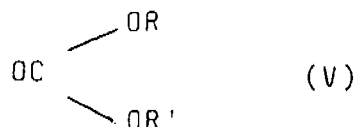
(III)

2. Kaavan IV mukainen yhdiste



jossa

R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan kaavan V mukaisen dialkyylikarbonaatin kanssa

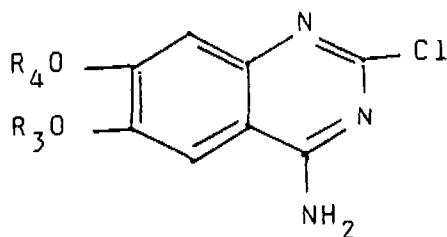


jossa R ja R', jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, tarkoittavat mahdollisesti haarautuneita C_1 - C_6 -alkyyyliryhmiä.

Reaktio tapahtuu korotetussa lämpötilassa lisäämällä vähäinen määrä natriumhydridiä ja alempaa alkoholia, kuten etanolia. Dialkyylikarbonaattia käytetään tarkoituksenmukaisesti ylimäärä ja se toimii samanaikaisesti liuottimena, joten inerttiä liuotinta ei yleensä tarvitse lisätä.

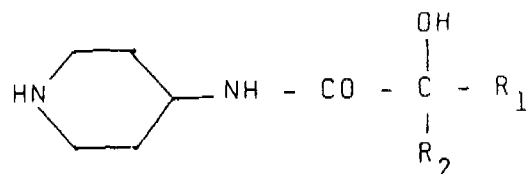
Lähtöaineet ovat tunnettuja tai ne voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla.

Kaavan IV mukaiset yhdisteet voidaan saada esimerkiksi siten, että kaavan

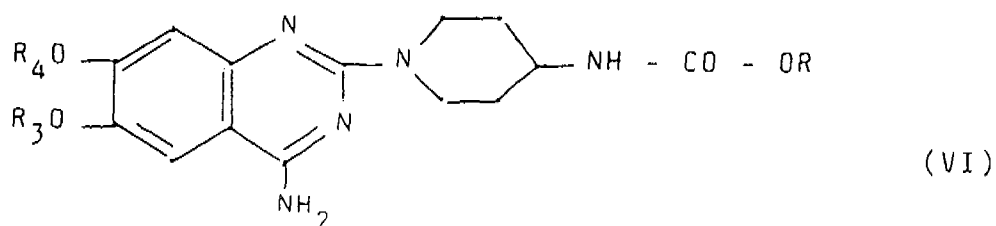


(R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä)

saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on



3. Kaavan VI mukainen karbamaatti



jossa R , R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan kaavan VII mukaisen hydroksikarboksihappoesterin kanssa

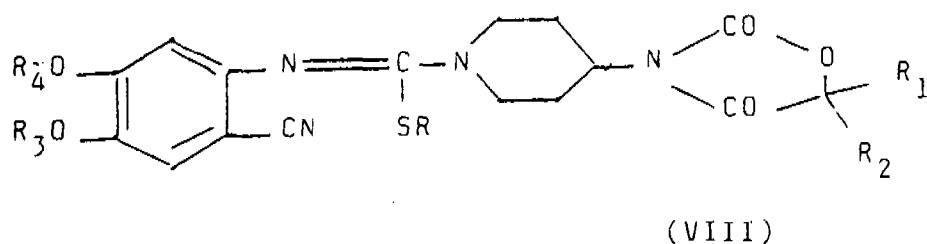


jossa R' , R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä.

Reaktio suoritetaan lämmössä riittävän korkealla kiehuvaan inertissä liuottimessa, esimerkiksi etyleeniglykolidime-tyylieetterissä, kun mukana on pieni määrä natriumhydridiä.

Lähtöaineet ovat tunnettuja tai ne voidaan valmistaa sinänsä tunnetuilla menetelmillä.

4. Kaavan VIII mukainen yhdiste

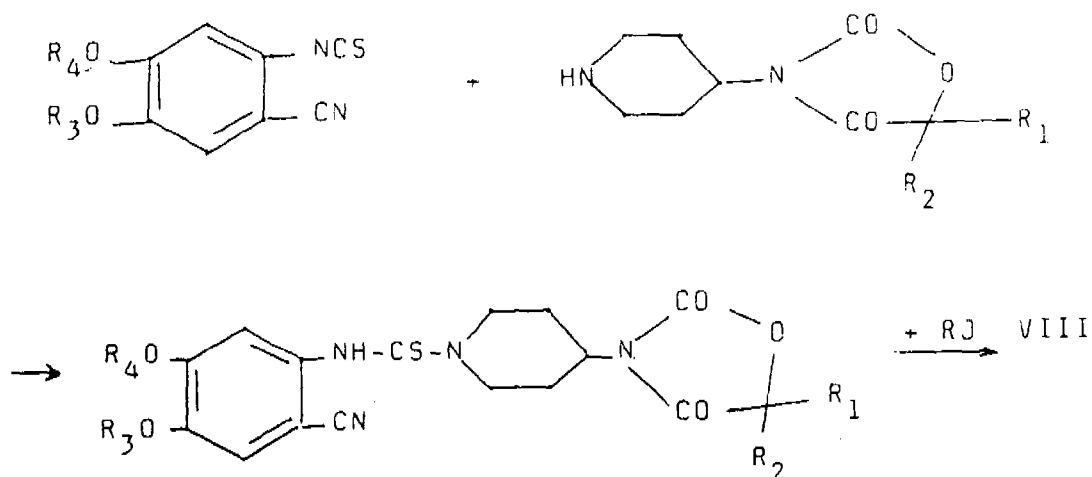


jossa R , R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan lämmössä ammoniumkloridin ja formamidin kanssa.

Reaktio tapahtuu parhaiten formamidin ylimäärässä, joten

inerttiä liuotinta ei tarvitse lisätä.

Kaavan VIII mukaiset lähtöaineet voidaan saada sinänsä tunnetulla tavalla, esimerkiksi kaavion



mukaisesti.

Mikäli kaavan I mukaisissa yhdisteissä R_1 ja R_2 ovat erilaisia, voidaan aluksi saatu enantiomeeriseos erottaa tavanomaisilla menetelmillä. Voidaan kuitenkin käyttää myös lähtöaineina kaavan III mukaisia optisesti aktiivisia yhdisteitä.

Uusia yhdisteitä voidaan käyttää lääkeaineina. Niillä on selvä verisuonia laajentava vaikutus ja ne ovat siten arvokkaita aineita sydän/verisuonisairauksien terapiassa. Aivan erityisen hyvin ne sopivat korkean verenpaineen hoitoon.

Yllättävän voimakas ja kauan kestävä verenpainetta alentava vaikutus tulee esiin esimerkiksi valveilla olevilla SH-rotilla suoritetuissa eläinkokeissa oraalisen antamisen jälkeen tai narkotisoituilla kaniineilla intravenöösin antamisen jälkeen. Selvä α -adrenolyttinen vaikutus voidaan osoittaa rottien siemenrakkuloiden avulla. Reagitiiniin ja prosatsoniin, jotka ovat tunnettuja α -adrenolyyttejä, verrattuna keksinnön mukaisilla yhdisteillä on parempi teho.

Kauan kestävä verenpainetta alentava vaikutus tutkittiin esimerkiksi rotilla. Esimerkiksi, kun yhdisteitä n:o 3, 4, 6 ja 7 (taulukko I) annettiin oraalisesti 10 mg/kg, verenpaineen alenema oli 20 mm Hg viitenä peräkkäisenä päivänä, kulloinkin 6 tunnin kuluttua.

Terapeuttista käyttöä varten kaavan I mukaiset yhdisteet tai niiden sopivat suolat tavanomaisten apu- ja/tai kanto-aineiden kanssa työstetään tavanomaisiksi galeenisiksi valmisteiksi, esimerkiksi tableteiksi, lääkerakeiksi, kapseleiksi, liuoksiksi, lääkepuikoiksi. Sopivia suoloja ovat esimerkiksi kloridi, metaanisulfonaatti, bromidi, sulfaatti, formiaatti, asetaatti, sukkinaatti, glykolaatti, sitraatti, maleinaatti, nikotinaatti, pamoatti, fenyyliasetaatti, bentsoaatti, sykloheksyyliisulfaminaatti ja tosyliaatti. Tabletit, lääkerakeet ja kapselit sisältävät kulloinkin 0,1 - 50 mg, parhaiten 0,5 - 10 mg tehoainetta.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää myös yhdistelmänä yhden tai useamman muun lääkeaineen kanssa. Erityisesti tulevat kysymykseen yhdistelmät sydämeen/verenkiertoon vaikuttavien tai verenpainetta alentavien aineiden kanssa. Maininnanarvoisia ovat ennen kaikkea diureetit, β -salpaajat, vasodilaattorit, sympatikolyytit ja Converting-entsyymisalpaajat. Esimerkkejä mainittujen ryhmien tehoaineista ovat:

Asebutololi	Labetaloli
Allopurinoli	Metolatsoni
α -metyyliidopa	Metopropoli
Alprenololi	Minoksidili
Atenololi	Nadololi
Bumentanidi	Natriumnitroprussidi
Kapopriili	Oksprenololi
Klooritalidoni	Fentolamiini
Klonidiini	Pindololi
Debrisokiini	Pratsosiini

Diatsoksidi	Propanololi
Dihydratsiini	Reserpiini
Etakriinihappo	Ro 12-4713 Larovasiini
Furosemidi	Sotaloli
Guanfasiini	Tieniilihappo
Hydroklorotiatsidi	Timololi
Indapamidi	Verapamiili

Formulointiesimerkit:

A. Tabletit

Koostumus:

Kaavan I tehoaine	1 mg
Kolloidaalinen piihappo	10 mg
Perunatärkkelys	60 mg
Maitosokeri	117 mg
Polyvinyylipyrrolidoni	6 mg
Natrium-selluloosaglykolaatti	4 mg
Magnesiumstearaatti	<u>2 mg</u>
	200 mg

Ainesosat työstetään tavalliseen tapaan tableteiksi.

B. Kapselit

Koostumus:

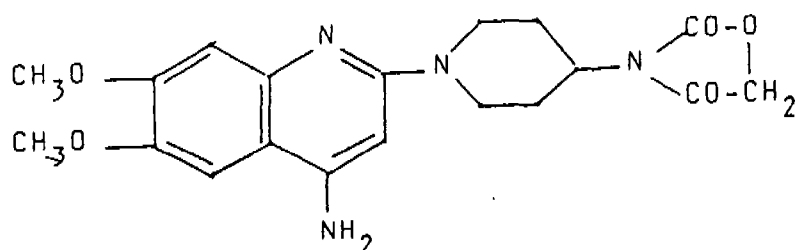
N-/1-(4-amino-6,7-dimetoksi- 2-kinatsolinyyli)-4-piperi- dyyli/-5-isopropyli-oksatso- lidin-2-4-dioni-metaanisul- fonaatti	5 mg
Maissitärkkelys	<u>295 mg</u>
	300 mg

Hienojakeiset ainesosat sekoitetaan vastaavissa suhteissa ja täytetään 300 mg erinä gelatiini-pistokapseleihin.

Seuraavat esimerkit selventävät lähemmin keksinnön mukaisia valmistusmenetelmiä.

Esimerkki 1

N-/1-(4-amino-6,7-dimetoksi-2-kinatsolinyyli)-4-piperidyyli/-
oksatsolidiini-2,4-dioni



2,4 g 2-kloori-4-amino-6,7-dimetoksinatsoliinia ja 2,32 g N-(4-piperidyyli)-oksatsolidin-2,4-dioni-hydrokloridia sekä 3 g tri-n-propyyliamiinia keitetään 2 tuntia refluksoiden 50 ml:ssa etyyliiglykolia. Kylmässä eronnut tuote voidaan eristää 50 ml eetterilisäyksen jälkeen hydrokloridina 4 g saannolla. Emäkseksi muuntamista varten hydrokloridi suspensoidaan 25 ml:aan ja lisätään 15 ml vesipitoista ammoniakkia. Emäksen, joka eristettiin 95,5 % saannolla, sulamispiste metanolista uudelleenkiteyttämisen jälkeen on 230°C.

Metanoliin kuumana liuotetusta emäksestä kiteytyy lasketun metaanisulfonihappomäärän lisäämisen jälkeen metaanisulfo-naattia (sp. 307°C).

Lähtöaineena käytetty N-(4-piperidyyli)-oksatsolidin-2,4-dioni valmistetaan hydraamalla 12 g N-/4-(1-bentsyyli-piperidyyli/-oksatsolidin-2,4-dionia 400 ml:ssa metanolia sen jälkeen, kun on lisätty 12 ml 13,6-prosenttista metanolipitoista suolahappoliuosta. Hydraus suoritetaan käyttämällä katalyyttinä palladiumhiiltä. Hydrokloridina eristetyn yhdisteen saanto on 72 % (sp. 187°C).

Lähtöaineena käytetty N-/4-(1-bentsyylipiperidyyli/-oksatsolidin-2,4-dioni saadaan lisäämällä 30 g 4-metaanisulfonyylioksi-1-bentsyylipiperidiiniä liuokseen, joka sisältää 10,1 g oksatsolidin-2,4-dionia ja 4,2 g natriumhydridiä 120 ml:ssa heksametapolia. 3-tuntisen reaktion jälkeen tuote eristetään maleinaattina (sp. 206⁰C) 45 % saannolla.

Analogisesti esimerkin 1 kanssa saadaan seuraavat kaavan I mukaiset aineet:

Taulukko I

N:o	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Sp. [° C]	
					Emäs	Suola
1	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	223	293 (CH ₃ SO ₃ -H)
2	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃		280 (HCl)
3	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	135	288 (CH ₃ SO ₃ H)
4	n-C ₄ H ₉	H	CH ₃	CH ₃	80	230 (CH ₃ SO ₃ H)
5	-(CH ₂) ₄ -		CH ₃	CH ₃	140	295 (CH ₃ SO ₃ H)
6	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃	CH ₃		272 (CH ₃ SO ₃ H)
7	C ₂ H ₅	H	CH ₃	CH ₃		298 (CH ₃ SO ₃ H)
8	n-C ₃ H ₇	H	CH ₃	CH ₃		243 (CH ₃ SO ₃ H)
9	C ₆ H ₅ -CH ₂	H	CH ₃	CH ₃		284 (HCl)

Esimerkki 2a) 2-/4-(3-metyyli-2-hydroksi)-butyramido/-piperid-1-yyli-4-amino-6,7-dimetoksi-kinatsoliini

Seosta, joka sisältää 2,9 g (0,012 moolia) 2-kloori-4-amino-6,7-dimetoksi-kinatsoliinia(1), 2,4 g (0,012 moolia) 4-(2-hydroksi-3-metyyli-butyramido)-piperidiiniä, 2,3 ml (0,012 moolia) tri-n-propyyli-amiinia ja 40 ml etyyliglykolia, keitetään 2 tuntia refluksoiden. Haihdutetaan ja öljymäinen jäännös otetaan puoliväkevään ammoniakkiveteen ja etikkahappoesteriin. Etikkahappoesterifaasi kuivataan ja haihdutetaan. Eristetään 4,6 g otsikkoyhdistettä.

b) 1-/1-(4-amino-6,7-dimetoksi-2-kinatsolinyyli)-4-piperidyli/-5-isopropyyli-2,4-oksasolidiinidioni-metaanisulfonaatti

Suppensioon, joka sisältää 2,0 g (0,005 moolia) yhdistettä (a), 4 ml (0,033 moolia) dietylikarbonaattia, 40 mg (0,001 moolia) natriumhydridi-dispersiota (57,5-prosenttinen) ja 0,5 ml etanolia, reagoitetaan 5 tuntia 170°C ulkolämpötilassa. Etanoli tislautuu tällöin hitaasti pois. Seos jäädytetään huoneen lämpötilaan ja lisätään jäävettä. Etikkahappoesterin kanssa ravistelemisen jälkeen pestään vielä kerran vedellä, kuivataan ja haihdutetaan. Öljymäiseen jäännökseen lisätään metaanisulfonihappoa. Uudelleenkiteyttämisen jälkeen suolan sulamispiste on 272°C.

Analogisesti esimerkin 2 kanssa saadaan seuraavat kaavan I mukaiset aineet:

Taulukko II

N:o	R_1	R_2	R_3	R_4	Sp. [° C]	
					Emäs	Suola
1	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	223	293 ($\text{CH}_3\text{SO}_3\text{-H}$)
2	CH_3	H	CH_3	CH_3		280 (HCl)
3	CH_3	C_2H_5	CH_3	CH_3	135	288 ($\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$)
4	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	H	CH_3	CH_3	80	230 ($\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$)
5	$\text{-(CH}_2)_4\text{-}$		CH_3	CH_3	140	295 ($\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$)
6	H	H	CH_3	CH_3		307 ($\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$)
7	C_2H_5	H	CH_3	CH_3		298 ($\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$)
8	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	H	CH_3	CH_3		243 ($\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$)
9	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2$	H	CH_3	CH_3		284 (HCl)

Esimerkki 31-/1(4-amino-6,7-dimetoksi-2-kinatsolinyyli)-4-piperidyyli/-
5-isopropyyli-2,4-oksatsolidindioni-metaanisulfonaatti

Seos, joka sisältää 0,38 g (0,001 moolia) 2-(4-etyylikarbami-dopiperidyyli)-4-amino-6,7-dimetoksi-kinatsoliinia, 0,13 g (0,001 moolia) 2-hydroksi-3-metyyli-voihappo-metyyliesteriä, 2 ml diglyymiä ja 0,04 g (0,001 moolia) natriumhydridi-dispersiota (57-prosenttinen), pidetään 1 tunti 120°C sisälämpötilassa. Jäähdyttämisen jälkeen lisätään jäävettä ja ravistellaan etikkahappoesterin kanssa. Etikkahappoesterifaasi pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan. Öljymäisestä jäännöksestä, jonka määrä on 0,6 g, valmistetaan metaanisulfonaatti, jonka sulamispiste on 272°C uudelleenkiteyttämisen jälkeen.

Analogisesti esimerkin 3 kanssa saadaan seuraavat kaavan I yhdisteet:

Taulukko III

N:o	R_1	R_2	R_3	R_4	Sp. [$^{\circ}$ C]	
					Emäs	Suola
1	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	223	293 ($\text{CH}_3\text{SO}_3\text{-H}$)
2	CH_3	H	CH_3	CH_3		280 (HCl)
3	CH_3	C_2H_5	CH_3	CH_3	135	288 ($\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$)
4	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	H	CH_3	CH_3	80	230 ($\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$)
5	$-(\text{CH}_2)_4-$		CH_3	CH_3	140	295 ($\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$)
6	H	H	CH_3	CH_3		307 ($\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$)
7	C_2H_5	H	CH_3	CH_3		298 ($\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$)
8	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	H	CH_3	CH_3		243 ($\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$)
9	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2$	H	CH_3	CH_3		284 (HCl)

Esimerkki 4a) 3-/1-(2-nitrilo-4,5-dimetoksi-fenyyli-tiokarbamido)-4-piperidyyli/-5-isopropyyli-2,4-oksatsolidindioni

Liuokseen, joka sisältää 5,8 g (0,0256 moolia) 4-(5-isopropyyli-2,4-oksatsolidindion-3-yyli)-piperidiiniä 33 ml:ssa etikkahappoesteriä, lisätään tipottain 20 minuutin aikana 0 - 5^oC:ssa liuos, joka sisältää 5,6 g (0,0254 moolia) 3,4-dimetoksi-6-isotiosyanato-bentsonitriiliä 32 ml:ssa etikkahappoesteriä. Seoksen annetaan reagoida 3 tuntia 0^oC:ssa ja 13 tuntia huoneen lämpötilassa ja sen jälkeen erotetaan imulla.

Saanto 10,0 g (88,2 % teoreettisesta), vaaleanruskeita kiteitä, sp. 201^oC.

b) 3-/1-(2-nitrilo-4,5-dimetokso-fenyyli-metyyli-tioformamido)-4-piperidyyli/-5-isopropyyli-2,4-oksatsolidindioni

2,8 ml (0,0448 moolia) metyylijodidia lisätään sekoitettuun seokseen, joka sisältää 10,0 g (0,0224 moolia) kohdan a) mukaisesti saatua yhdistettä 90 ml:ssa etikkahappoesteriä. Sekoitetaan 5 tuntia 60^oC:ssa ja sen jälkeen seoksen annetaan seistä yön yli. Ravistellaan 2 N natriumhydroksidin kanssa ja tämän jälkeen etikkahappoesterifaasi pestään kaksi kertaa vedellä, kuivataan ja haihdutetaan.

Saanto 7,9 g (76,6 % teoreettisesta); tummanpunainen öljy.

c) 1-/1-(4-amino-6,7-dimetoksi-2-kinatsolinyyli)-4-piperidyyli/-5-isopropyyli-2,4-oksatsolidindioni-metaanisulfonaatti

3,5 g (0,0076 moolia) kohdan b) mukaisesti saatua yhdistettä, 8,0 g (0,15 moolia) ammoniumkloridia ja 35 ml formamidia sekoitetaan 2 tuntia 120^oC:ssa typen alla. Jääveden lisäämisen jälkeen tuote voidaan erottaa imulla. Puhdistamista varten kiteet liuotetaan etikkahappoesteriin ja ravistellaan liuos

peräkkäin väkevän ammoniakiveden ja kahdesti veden kanssa, kuivataan ja haihdutetaan. Kiteet (sp. 125°C) liuotetaan etanoliin, lisätään metaanisulfonihappoa ja erotetaan imulla. Saanto 1,8 g, kiteitä, sp. 272°C .

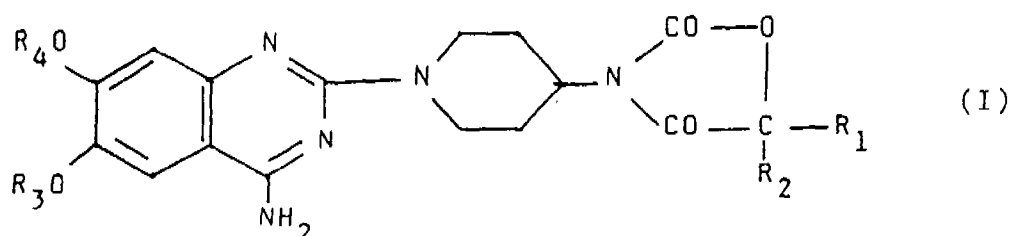
Analogisesti esimerkin 4 kanssa saadaan seuraavat kaavan
I aineet:

Taulukko IV

N:o	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Sp. [° C]	
					Emäs	Suola
1	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	223	293 (CH ₃ SO ₃ -H)
2	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃		280 (HCl)
3	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	135	288 (CH ₃ SO ₃ H)
4	n-C ₄ H ₉	H	CH ₃	CH ₃	80	230 (CH ₃ SO ₃ H)
5		-(CH ₂) ₄ -	CH ₃	CH ₃	140	295 (CH ₃ SO ₃ H)
6	H	H	CH ₃	CH ₃		307 (CH ₃ SO ₃ H)
7	C ₂ H ₅	H	CH ₃	CH ₃		298 (CH ₃ SO ₃ H)
8	n-C ₃ H ₇	H	CH ₃	CH ₃		243 (CH ₃ SO ₃ H)
9	C ₆ H ₅ -CH ₂	H	CH ₃	CH ₃		284 (HCl)

Patenttivaatimukset

1. Kaavan I mukaiset yhdisteet

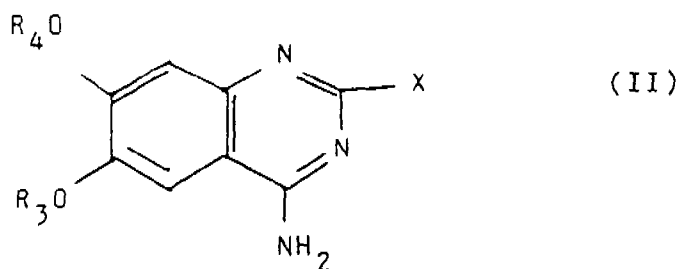


jossa

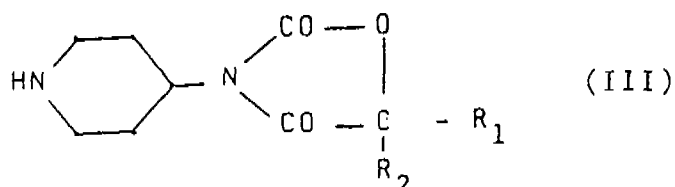
R_1 ja R_2 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, tarkoittavat vetyä, C_1 - C_8 -alkyyliä tai aryylimetyyliä, ja R_1 ja R_2 ovat myös yhdessä $-(CH_2)_4-$ tai $-(CH_2)_5-$, R_3 ja R_4 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, tarkoittavat vetyä, C_1 - C_4 -alkyyliä tai aryylimetyyliä, ja R_3 ja R_4 voivat olla yhdessä myös $-CH_2-$ tai $-CH_2-CH_2-$, mahdollisesti rasemaatteina tai stereoisomeeriseoksina tai puhtaina enantiomeereinä, vapaina emäksinä ja happoadditio-suoloina.

2. Kaavan I mukaiset yhdisteet, t u n n e t t u siitä, että R_1 ja R_2 tarkoittavat vetyä tai C_1 - C_4 -alkyyliä, R_3 ja R_4 tarkoittavat metyyliä.

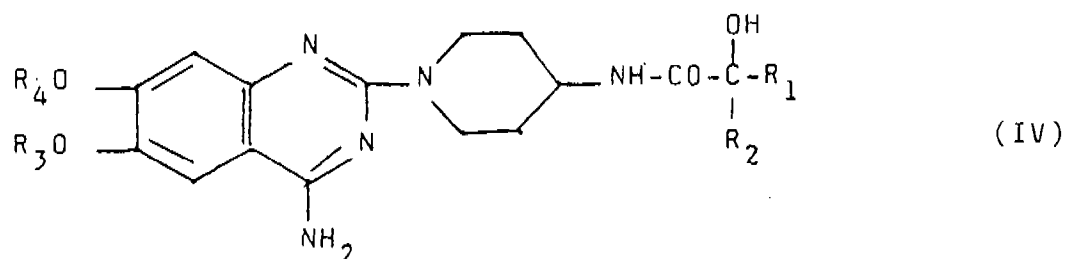
3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukaisten yhdisteiden valmistusmenetelmä, t u n n e t t u siitä, että
a) kaavan II mukainen 4-aminokinoksaliini



jossa X on kloori, bromi tai C_1-C_4 -alkyyylitio ja R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan kaavan III mukaisen piperidiinijohdoksen kanssa



jossa R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä, tai että
b) kaavan IV mukainen yhdiste

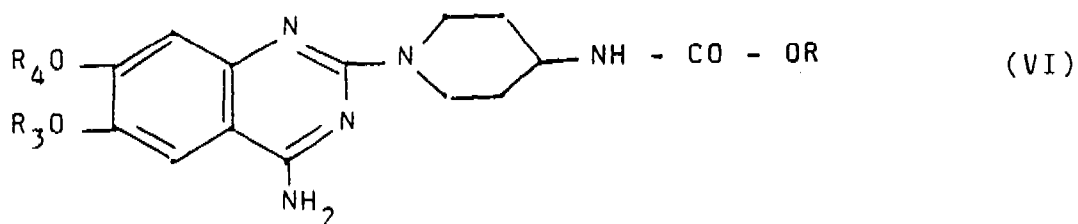


jossa R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan kaavan V mukaisen dialkyylikarbonaatin kanssa



jossa R ja R', jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, tarkoittavat mahdollisesti haarautuneita C_1-C_6 -alkyyyliryhmiä, tai että

c) kaavan VI mukainen yhdiste

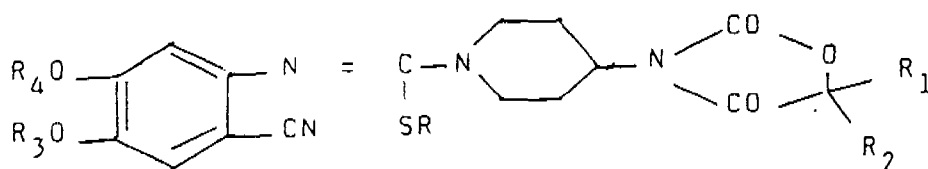


jossa R , R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan kaavan VII mukaisen hydroksikarboksyylihappoesterin kanssa



jossa R' , R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä, tai että

d) kaavan VIII mukainen yhdiste



(VIII)

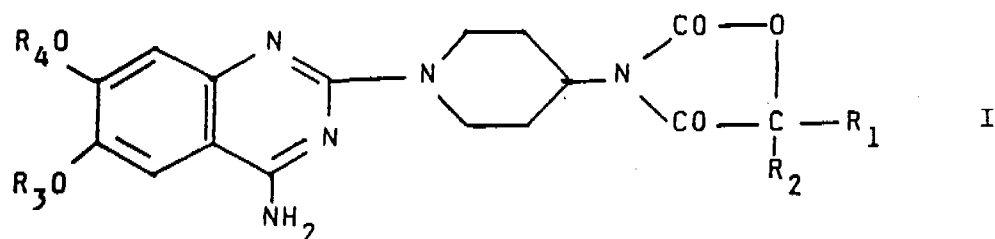
jossa R , R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan ammoniumkloridin ja formamidin kanssa ja kohtien a) - d) mukaisesti saadut yhdisteet eristetään emäksinä tai happoadditiosuoloina.

4. Farmaseuttiset valmisteet, t u n n e t t u siitä, että ne sisältävät tavanomaisten apu- ja/tai kantoaineiden lisäksi tehoaineena patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukaista yhdistettä.

5. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukaisten yhdisteiden käyttö sydän/verisuonisairauksien hoidossa.

Patentkrav

1. Föreningar med formeln I

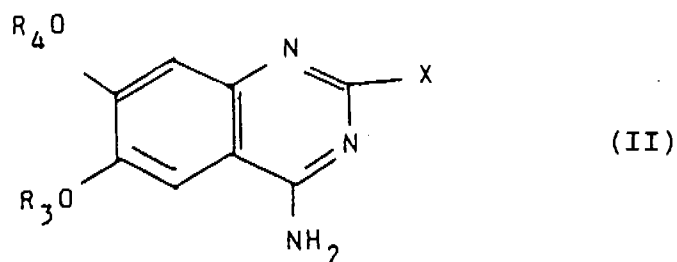


där

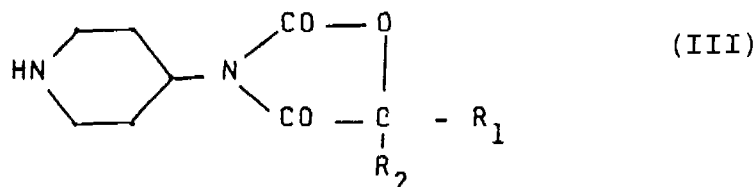
R_1 och R_2 , som kan vara likadana eller olika, avser väte, C_1 - C_8 -alkyl eller arylmetyl, och R_1 och R_2 tillsammans även kan vara $-(CH_2)_4-$ eller $-(CH_2)_5-$,
 R_3 och R_4 , som kan vara likadana eller olika, avser väte, C_1 - C_4 -alkyl eller arylmetyl,
 och R_3 och R_4 tillsammans även kan vara $-(CH_2)-$ eller $-CH_2-CH_2-$,
 eventuellt som racemater eller stereoisomerblandningar eller som rena enantiomerer, fria baser och syraadditionssalter.

2. Föreningar med formeln I, k ä n n e t e c k n a d e
 därav, att R_1 och R_2 avser väte eller C_1 - C_4 -alkyl, R_3
 och R_4 avser metyl.

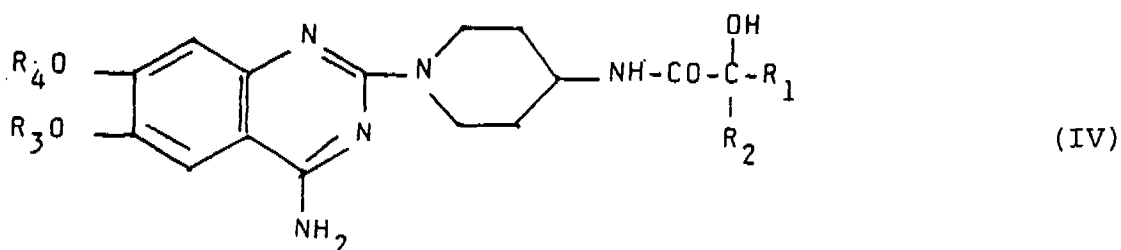
3. Förfarande för framställning av föreningar enligt patent-
 krav 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att
 a) 4-aminokinoxalin med formeln II



där X är klor, brom eller C₁-C₄-alkyltio och R₃ och R₄ avser samma som ovan, bringas att reagera med ett piperidinderivat med formeln III



där R₁ och R₂ avser samma som ovan, eller att
b) en förening med formeln IV

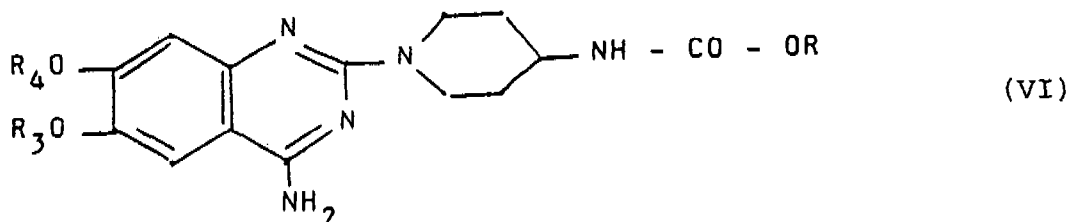


där R₁, R₂, R₃ och R₄ avser samma som ovan,
bringas att reagera med dialkylkarbonat med formeln V

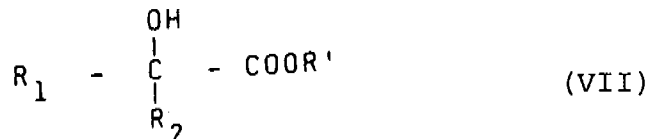


där R och R', som kan vara likadana eller olika
eventuellt avser förgrenade C₁-C₆-alkylgrupper,
eller att

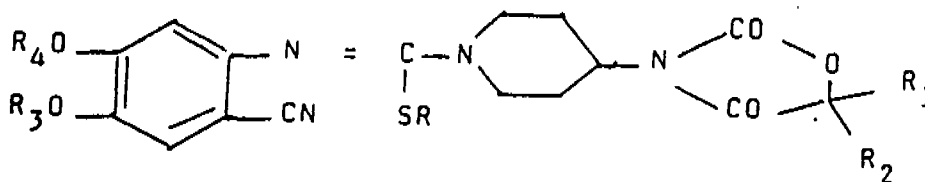
c) en förening med formeln VI



där R , R_3 och R_4 avser samma som ovan, bringas att reagera med hydroxikarboxylsyraester med formeln VII



där R' , R_1 och R_2 avser samma som ovan, eller att
d) en förening med formeln VIII



(VIII)

där R , R_1 , R_2 , R_3 och R_4 avser samma som ovan, bringas att reagera med ammoniumklorid och formamid och de enligt punkterna a) - d) erhållna föreningarna isoleras som baser eller syraadditionssalter.

4. Farmaceutiska preparat, k ä n n e t e c k n a d e därav, att de innehåller som effektivämne förutom sedvanliga hjälp- och/eller bärämnen en förening enligt patentkrav 1 eller 2.

5. Användning av föreningar enligt patentkrav 1 eller 2 vid skötseln av hjärt/blodkärllssjukdomar.