

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 831550 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **831550**

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **05.05.1983**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **05.05.1983**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **07.11.1983**

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

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

06.05.1982 US 375,507_Kolster 06.05.1982 US 375,526

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • American Cyanamid Company, One Cyanamid Plaza, Wayne, NJ 07470-8426, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Du, Mila Ti, TOWN UNKNOWN, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Shepherd, Robert Gordon, TOWN UNKNOWN, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

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

Antiaterosklerootisia 1-piperatsiini- johdannaisia.

Antiaterosklerotiska 1- piperazinderivat.

Antiateroskleroottisia l-piperatsiini-johdannaisia

Keksinnön kohteena on orgaanisia yhdisteitä, jotka ovat käyttökelpoisia farmaseuttisina aineina. Tämän keksinnön yhdisteet ovat piperatsiineja, jotka
5 pystyvät parantamaan ateroskleroosia (valtimon hauraus-
kovetustautia) nisäkkäillä. Edelleen tämän keksinnön kohteena on uusia piperatsiineja ja menetelmiä näiden yhdisteiden kemiallista synteesiä varten. Keksinnön kohteena on myös farmaseuttisia yhdistelmiä näiden
10 yhdisteiden hyödyntämiseksi taudin hoidossa nisäkkäillä. Keksintö käsittää menetelmiä ateriskleroosin hoitamiseksi nisäkkäällä tavalla, jonka tarkoituksena on estää, pysäyttää tai kääntää taudin kulku.

Tämän keksinnön spesifisiä yhdisteitä ovat 4-hetero-
15 aryyli-l-piperatsiinikarbonyyli, 4-aryyli-l-pieratsiinikarbonyyli ja 4-heteroaryylimetyyli-l-piperatsiinikarbonyyliyhdisteet ja tässä keksinnössä pidetään sinänsä uusina yhdisteinä ainostaan tietyntyyppisiä l-piperatsiinikarbonyyli-yhdisteitä, jotka eivät ole tekniikan tasolla tun-
20 nettuja. Seuraavissa kirjallisuusviitteissä esitetään yhdisteitä, jotka ovat rakenteellisesti samansukuisia tämän keksinnön uusien yhdisteiden kanssa, mutta jotka ovat kemialliselta rakenteeltaan riittävän erilaisia pidettäviksi patentoitavasti erilaisina: Chemical Abstract
25 28:13481; 31:19482; 32:5705; 33:28975; 42:1942f; 48:13694; 56:10143e; 68: 87274t; ja 84:4904e. Minkään näissä viitteissä esitetyistä yhdisteistä ei ole esitetty tai vaa-
dittu olevan käyttökelpoinen anteroskleroosin hoitoon nisäkkäillä.

30 Muita tämän keksinnön spesifisiä yhdisteitä ovat 4-heteroaryyli-l-piperatsiinitiokarboksiamidit ja tässä keksinnössä pidetään uusina yhdisteinä sinänsä ainoastaan tiettyjä 4-heteroaryyli-l-piperatsiinitiokarboksiamidien
35 tyyppisiä, jotka eivät ole alalla tunnettuja. Neljä 4-(2-pyratsinyyli)-l-piperatsiinitiokarboksiamidia on kuvattu (Chem.Abstr. 49:384d ja 11666b); mitään tunnettua esi-
tystä ei kuitenkaan ole näiden yhdisteiden antiateroskle-
roottisesta vaikutuksesta.

Ateroskleroosi on erään arterioskleroosin (valtimon-
 kovetustaudin) muoto, jolle on ominaista lipoidin kasautu-
 minen sekä keskisuurten että suurikokoisten valtimoiden
 valtimoseinämiin ja näiden paksuntuminen. Valtimoseinämät
 5 heikkenevät tämän johdosta ja valtimon taipuisuus ja te-
 hokas sisä koko pienenevät. Ateroskleroosi on tavallisin
 syy sepelvaltimotautiin ja sillä on suuri lääketieteel-
 linen merkitys, koska keskisuurten ja suurikokoisten
 valtimoiden tukkeutuminen pienentää verensyöttöä elin-
 10 tärkeisiin elimiin, kuten sydänlihaksiin ja aivoihin.
 Ateroskleroosin jäkitiloja ovat verettömyyssydäntauti,
 sydämen toiminnanvajavuus, hengenvaaralliset rytmihäiriöt,
 vanhentuminen ja halvaus.

Se tosiasia, että kolesteroli on ateroskleroottisten
 15 vammojen tai tautien pääkomponentti, on ollut tunnettua
 yli 100 vuotta. Eri tutkijat ovat tutkineet kolesteroli-
 nin osuutta vamman muodostumisessa ja kehittämisessä ja
 myös sitä, mikä on vieläkin tärkeämpää, voidaanko vamman
 muodostuminen estää tai vamman kehittymistä pysäyttää
 20 tai kääntää. Haurastumisvammojen on nyt osoitettu [Adams,
 et al., Atherosclerosis, 13, 429 (1974)] sisältävän suu-
 remman määrän esteröityä, vastakohtana esteröimättö-
 mälle, kolesterolia kuin ympäröivä vammautumaton valtimo-
 seinämä. Kolesterolin solunsisäistä esteröitymistä rasva-
 25 happojen kanssa katalysoi entsyymi "Rasva-asyyli CoA:kole-
 steroli-asyylitransferaasi" eli ACAT, ja kolesteroli-
 esterien kasautuminen ja varstoituminen valtimon seinään
 liittyy tämän entsyymin lisääntyneeseen aktiivisuuteen
 [Hashimoto ja Dayton, Atherosclerosis, 28, 447 (1977)].
 30 Lisäksi kolesteroliesterit poistuvat soluista hitaammalla
 nopeudella kuin esteröimätön kolesteroli [Bondjers ja
 Bjorkerud, Atherosclerosis, 15, 273 (1972) ja 22, 379
 (1975)]. Siten ACAT-entsyymin inhibointi vähentäisi
 kolesterolin esteröitymisnopeutta, vähentäisi kolesteroli-
 35 estereiden kasautumista ja varastoitumista valtimon
 seinään ja estäisi tai inhiboisi haurastumisvammojen muo-
 dostumisen ja kehittymisen. Tämän keksinnön yhdisteet
 ovat hyvin tehokkaita ACAT-entsyymin inhibiittoreita.

Siten nämä yhdisteet ovat käyttökelpoisia nisäkkään valtimoseinien kolesteroliesterisisällön hillitsemiseen ja vähentämiseen ja vähentämään kolesterolin kasautumista ja varastoitumista nisäkkäiden valtimoseinämiin. Lisäksi tämän keksinnön yhdisteet estävät ateroskleroottisten vammojen muodostumisen ja kehittymisen nisäkkäissä.

Todiste siitä, että hyperlipidemia on yksi tekijöistä, jotka liittyvät sepelvaltimosydäntautiin, on hyvin vaikuttava. Erittäin tärkeä tutkimus, joka suoritettiin Framingham'-issa, Mass. (Gordon ja Verter, 1969) yli 5000 henkilöllä yli 12 vuoden aikana, vahvisti vastaavuussuhteen olemassaolon veren korkeiden kolesterolipitoisuuksien ja lisääntyneen sydänkohtausvaaran välillä. Vaikka syyt sepelvaltimotautiin ovat moninaiset, eräs kaikkein muuttumattomimmista tekijöistä on ollut lipoidien kohonnut pitoisuus veriplasmassa. Kolesterolin ja triglyseridien yhdistetyn kohoamisen on osoitettu (Carlson ja Bottiger, 1972) olevan suurin vaara sepelvaltimosydäntautiin. Pääosalla potilaista, joilla oli verettömyssydäntauti tai ääreisverisuonitauti, havaittiin olevan hyperlipoproteinemia, mihin liittyy lipoproteiineja, joilla on hyvin pieni tiheys ja/tai pieni tiheys (Lewis, et al., 1974).

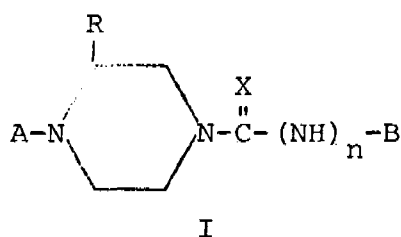
Nyt on keksitty, että eräät tämän luokan yhdisteistä voivat turvallisesti ja tehokkaasti alentaa seerumilipoidia lämmiinverisissä eläimissä. Tällaisen vaikutuksen seerumilipoideihin katsotaan olevan hyvin hyödyllinen käsiteltäessä ateroskleroosia. Jonkun aikaa on pidetty toivottavana alentaa seerumilipoidi-tasoa ja korjata lipoproteiiniepätasapaino nisäkkäillä ehkäisevänä toimenpiteenä ateroskleroosia vastaan. Tämän keksinnön yhdisteet eivät toimi estämällä kolesterolibiosynteesin myöhäisiä vaiheita ja eivät siten aiheuta välituotteiden, kuten desmosterolin, joka on yhtä epätoivottava kuin itse kolesteroli, kasautumista. Yhdisteitä, joilla on tämän keksinnön yhdisteiden omaavien terapeuttisesti edullisten ominaisuuksien

yhdistelmä, voidaan turvallisesti antaa lämmينverisille ni-
säkkäille hyperlipideemisten ja ateroskleroottisten ti-
lojen hoitoon, joita tiloja on potilailla, joilla esiintyy
tai jotka ovat alttiita sydänkohtauksille, ääreis- tai
5 aivo-verisuonitaudille ja halvaukselle.

Tämän keksinnön yhdisteillä on antiateroskleroottinen
vaikutus ja ei tulisi tulkita keksinnön rajoitettuvan jo-
honkin antiateroskleroottisen vaikutuksen erityiseen
mekanismiin.

10 Tämän keksinnön kohteena on uusia orgaanisia yhdis-
teitä, niiden valmistus, niitä sisältäviä farmaseuttisia
yhdistelmiä ja niiden käyttö ateroskleroosin hoidossa.
Erityisesti sen kohteena on uusia yhdisteitä, joita edustaa
yleinen kaava:

15

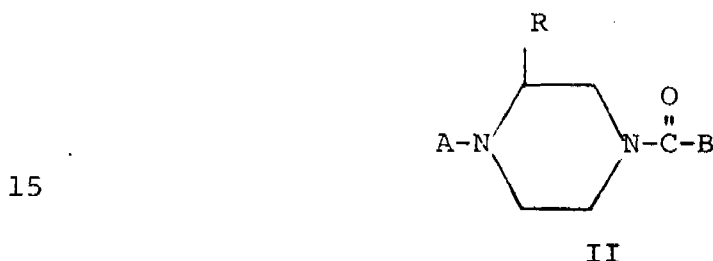


20

jossa X on happi tai rikki; ja kun X on happi: valitaan A
ryhmästä 2-pyratsinyyli, 2-kinoksalinyyli, 2-kinolyyli,
p-kloorifenyyli, 3-pyridyylimetyyli, 2-tiatsolyyli ja
25 6-metoksi-2-pyratsinyyli; B valitaan ryhmästä fenyyli, mono-
ja polysubstituoitu fenyyli/jolloin substituentit voivat
olla fluori, alkyyl (C₁-C₄) tai trifluorimetyyli, bentsyyli,
mono- ja disubstituoitu bentsyyli/jolloin substituentit
voivat olla kloori, nitro tai alkyyl (C₁-C₃), alkyyl
30 (C₁-C₇), sykloalkyyl (C₃-C₆), pyridyyli, 2-fenoksi-
propionyyli, alkyyl (C₁-C₄) amino, polyfluori (F₇-F₁₄) al-
kyyl (C₃-C₇), mono- ja disubstituoitu fenyyliamino (jol-
loin substituentit voivat olla kloori-, karboksyylihappo
tai etyylikarboksylaatti), 6-p-kloorifenyyliheksyyli,
35 5-(p-klooribentsoyyli)butyyli, 2-p-kloorifeboksi-2-iso-

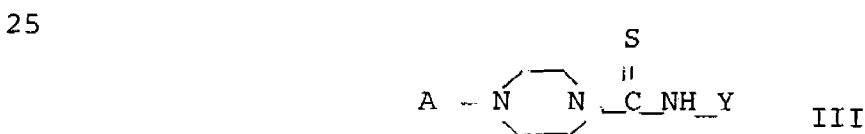
propyyli ja 1-metyyllibentsyyli; R valitaan ryhmästä vety ja alkyyli (C_1-C_3); ja n on nolla. Kun X on rikki: valitaan A ryhmästä pyratsinyyli, kinolyyli ja metoksi-
 5 pyratsinyyli; B valitaan ryhmästä sykloalkyyli, bentsyyli, fenetyyli ja fenyyli, joka on susbtituoitu ainakin yhdellä substituentilla, joka on valittu ryhmästä C_1-C_4 karboalkoksi, karboksi ja syaani; R on vety; ja n on 1.

Tämän keksinnön kohteena on edelleen menetelmiä ateroskleroosin hoitamiseksi nisäkkäällä l-piperatsiini-
 10 karbonyyli-yhdisteillä, joita edustaa kaava:



jossa R ja B tarkoittavat samaa kuin edellä tapauksessa, jossa X on happi ja n on nolla; ja A, sen lisäksi, että
 20 se tarkoittaa samaa kuin edellä, voi olla substituoimaton fenyyli.

Edelleen tämän keksinnön kohteena on menetelmiä ateroskleroosin hoitamiseksi nisäkkäällä l-piperatsiini-
 tiokarboksiamideilla, joita edustaa kaava:



jossa A valitaan ryhmästä pyratsinyyli, kinolyyli ja metoksi-
 30 metoksi-pyratsinyyli; ja Y valitaan ryhmästä C_1-C_4 alkyyli, sykloalkyyli, bentsyyli, fenetyyli, fenyyli ja fenyyli, joka on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla, joka on valittu ryhmästä C_1-C_4 alkyyli, C_1-C_4 alkoksi, halogeeni, C_1-C_4 karboalkoksi, karboksi ja syaani.

35 Tämän keksinnön kohteena on myös menetelmä kolesteroli-

sisällön pienentämiseksi nisäkkäiden valtimon seinissä, joka menetelmä käsittää tehokkaan määrän edellä esitetyn kaavan II tai III yhdistettä antamisen tälle nisäkkäälle.

Keksinnön kohteena on myös menetelmä hyperlipidemian hoitamiseksi nisäkkäällä, jonka menetelmän mukaisesti tälle nisäkkäälle annetaan tehokas määrä edellä esitetyn kaavan II ja III yhdistettä.

Keksinnön kohteena on myös menetelmä ateroskleroottisen vamman kehittymisen estämiseksi nisäkkäällä, jonka menetelmän mukaisesti tälle nisäkkäälle annetaan tehokas määrä edellä esitetyn kaavan II ja III yhdistettä.

Edelleen tämän keksinnön kohteena on vielä farmaseuttinen yhdistelmä, joka sisältää tehokkaan antiateroskleroottisen määrän edellä esitetyn kaavan II tai III yhdistettä yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän kantimen kanssa.

Lopuksi tämän keksinnön kohteena on kemiallisia menetelmiä edellä esitetyn kaavan I uusien yhdisteiden valmistamiseksi. Nämä menetelmät esitetään täydellisemmin keksinnön seuraavassa yksityiskohtaisessa selostuksessa.

Keksinnön edullisia suoritusmuotoja ovat kaavan I, jossa X on happi, n on nolla ja A on 2-pyratsinyyli, 2-kinolyyli tai 4-kloorifenyyli, yhdisteet. Vielä edullisempia tämän tyyppin suoritusmuotoja ovat kaavan I, jossa A on 2-pyratsinyyli, 2-kinolyyli tai 4-kloorifenyyli ja R on vety tai metyyli, yhdisteet. Edullisimmat tämäntyyppiset yhdisteet käsittävät kaavan I, jossa A on 2-pyratsinyyli, 2-kinolyyli tai 4-kloorifenyyli; R on vety tai metyyli ja B on mono- tai disubstituoitu bentsyyli, yhdisteet.

Keksinnön spesifisiä edullisia suoritusmuotoja ovat yhdisteet: 1-(p-kloorifenyyli)-4-fenyyliasetyylipiperatsiini, 1-(p-kloorifenyyli)-2-metyyli-4-fenyyliasetyylipiperatsiini, 1-(2-kinolyyli)-4-fenyyliasetyylipiperatsiini, 1- $\sqrt{6}$ -(p-kloorifenyyli)heksanoyyli-4-(2-pyratsinyyli)piperatsiini, 1-(pentadekafluorioktanoyyli)-4-(2-pyratsinyyli)piperat-

siini, 1-o-metyylifenyyliaesityyli)-4-(2-pyratsi-
 nyyli)piperatsiini, 1-(o-metyylifenyyliaesityyli)-4-2-py-
 ratsinyyli)piperatsiini, 1-(2-pyratsinyyli)-4-(p-tolyyli-
 aesityyli)piperatsiini, 1-(3,4-dikloorifenyyliaesityyli)
 5 -4-(2-pyratsinyyli)piperatsiini, 1-(2-pyratsinyyli-4-
 (κ,κ,κ -trifluori-o-toluoyyli)pipetarsiini ja 1-(p-nitro-
 fenyyliaesityyli)-4-(2-pyratsinyyli)piperatsiini.

Toisen ryhmän edullisia keksinnön suoritusmuotoja
 muodostavat kaavan I, jossa A on 2-pyratsinyyli-ryhmä,
 10 yhdisteet. Edullisempia tämäntyyppisiä suoritusmuotoja
 ovat kaavan I, jossa A on 2-pyratsinyyli-ryhmä ja B on
 substituoitu fenyyli-ryhmä, yhdisteet.
 Edullisimpia tämäntyyppisiä suoritusmuotoja ovat kaavan I,
 jossa A on 2-pyratsinyyli ja B on fenyyli, joka on substi-
 15 tuoitu yhdellä syaaniryhmällä yhdisteet. Spesifiset edul-
 liset keksinnön suoritusmuodot, käsittävät yhdisteen
 4'-syaani-4-(2-pyratsinyyli)-1-pipetarsiinitiokerboksi-
 anilidi.

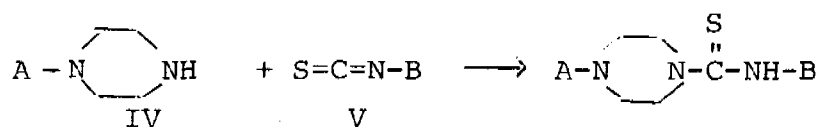
Kaavan I, jossa X on happi, yhdisteitä, voidaan
 20 valmistaa jollakin seuraavista menetelmistä:

A) Sopivasti substituoitua fenyyliasetyyli-johdan-
 naista ja tionyylikloridia keitetään palautusjäähdyttäen
 metyleenikloridissa 1-2 tuntia, minkä jälkeen liuotin
 25 haihdutetaan. Jäännös liuotetaan bentseenin ja lisätään
 tiputtaen liuokseen, jossa on 1-(2-pyratsinyyli)piperat-
 siinia ja trietyyliamiinia bentseenissä. Tätä seosta kuumenne-
 taan palautusjäähdyttäen 1-2 tuntia, suodatetaan kuumana,
 uutetaan laimealla alkalilla ja haihdutetaan antamaan
 30 esimerkkien 1-11, 35 ja 36 tuotteet.

B) 2-(1-piperatsinyyli)aryyli-johdannaista ja tri-
 etyyliamiinia bentseenissä lisätään tiputtaen liuokseen,
 jossa on fenyyliasetyylikloridia bentseenissä, ja kuumen-
 netaan palautusjäähdyttäen 1-2 tuntia. Haihduttaminen ja
 35 uudelleenkiteyttäminen bentseenistä antavat esimerkkien
 12- 26 ja 37 tuotteet.

C) Sopivasti substituoitu fenyyli-isosyanaatti eetteriliuoksessa lisätään tiputtaen liuokseen, jossa on 1-(2-pyratsinyyli)piperatsiinia eetterissä, ja sekoitetaan 1-2 tuntia antamaan esimerkkien 27-32 tuotteet.

Kaavan I, jossa X on rikki, yhdisteitä voidaan valmistaa kaavan (IV, jossa A tarkoittaa samaa kuin edellä, piperatsiininien reaktioilla isotiosyanaattien kanssa, joilla on kaava V, jossa B tarkoittaa samaa kuin edellä.



Nämä reaktiot voidaan saattaa tapahtumaan orgaanisissa liuottimissa, kuten eetterissä, tetrahydrofuraanissa ja metyleenikloridissa lämpötiloissa huoneen lämpötilasta tai sen alapuolelta käytetyn liuottimen kiehumispisteesen asti ja reaktioajoissa 24 tuntiin asti tai pitempään.

Syntyneet 1-piperatsiinitiokarboksiamidit eristetään sitten joko suodattamalla tai haihduttamalla ja puhdistetaan tislamalla alennetussa paineessa ja kiteyttämällä uudelleen orgaanisista liuottimista, kuten etanolista, asetonista tai bentseenistä. Eräs esimerkki tästä menetelmästä on 1-(2-pyratsinyyli)piperatsiinin reaktio 4-(syaanifenyyli)isotiosyanaatin kanssa antamaan 4'-syaani-4-(2-pyratsinyyli)-1-piperatsiinitiokarboksianilidi.

Tämän keksinnön piperatsiinit saadaan kiteisinä kiinteinä aineina tai tislattavina nesteinä. Niitä luonnehtivat tarkat sulamis- tai kiehumapisteet ja ainutlaatuiset kirjut. Ne ovat selvästi liukoisia orgaanisiin liuottimiin, mutta yleensä vähemmän liukoisia veteen. Tämän keksinnön yhdisteiden valmistusta ja ominaisuuksia kuvataan yksityiskohtaisemmin seuraavien esimerkkien yhteydessä.

Tämän keksinnön yhdisteet analysoitiin kolmentyyppisen biologisen aktiivisuuden suhteen niiden tehokkaan käytön kannalta antiateroskleroottisina aineina.

Tämän keksinnön yhdisteet testattiin kykynsä suhteen estää kolesterolin entsymaattinen esteröityminen Hashimoto'n, et al., Life Sci., 12 (osa II), 1-12 (1973), menetelmän mukaisesti.

Rotan lisämunuaisia homogenoitiin 0,2 M yksiemäksisessä kaliumfosfaattipuskurissa, pH, 7,4, ja lingotettiin 1000 kertaisella painovoimalla 15 minuuttia 5°C:ssa. Sakan päällä oleva neste, joka sisälsi mikrosormi-jakeen, toimi kolesterolia esteröivän entsyymin, rasva-asyyli CoA:kolesteroliasyyli-transferaasin (ACAT) lähteenä. Seosta, joka sisälsi 50 osaa lisämunuaisen päällä olevaa nestettä, 10 osaa naudan seerumialbumiinia (50 mg/ml), 3 osaa testiyhdistettä (lopullinen pitoisuus 5,2 µg/ml) ja 500 osaa puskuria, esi-inkuboitiin 37°C:ssa 30 minuuttia. Valmistettiin vertailuseos jättäen testiyhdiste pois ja sitä käsiteltiin samalla tavalla. Lipoidit uutettiin inkubointiseoksesta orgaaniseen liuottimeen ja erotettiin ohutlevykromatografialla. Kolesteroliesteri-jae laskettiin tuikelaskimessa. Tilastollisesti merkitsevä ACAT-entsyymin inhibointi on arvosteluperuste aktiivisuudelle.

Tulokset tästä testistä edustavilla tämän keksinnön yhdisteillä on esitetty taulukossa I.

Taulukko I

	Yhdiste	Inhibointi-%
30	1-(2-fenoksiopropionyli)-4-(2-pyratsinyyli)piperatsiini	30,5
	1-fenyyliaesityyli-4-(2-kinoksalinyyli)piperatsiini	40,1
	1-(p-tert-butyylibentsoyyli)-4-(2-pyratsinyyli)piperatsiini	39,7
	1-oktanoyyli-4-(2-pyratsinyyli)piperatsiini	33,6
35	1-(2,4-dikloorifenyyliaesityyli)-4-(2-pyratsinyyli)piperatsiini	32,2

Taulukko I (jatkuu)

	Yhdiste	Inhibointi-%
	1-(p-kloorifenyyli)-4-fenyyliasetyyripiperatsiini	73,3
	1-(3,4-dikloorifenyyliasetyyli)-4-(2-pyratsinyyli)piperatsiini	38,3
5	1-fenyyli-4-fenyyliasetyyripiperatsiini	34,6
	1-(p-nitrofenyyliasetyyli)-4-(2-pyratsinyyli)piperatsiini	36,4
	1-(p-kloorifenyyli)-2-metyyli-4-fenyyliasetyyli-piperatsiini	88,1
	1-pentafluoribentsooyli-4-(2-pyratsinyyli)piperatsiini	31,2
	N-tert-butyyli-4-(2-pyratsinyyli)-l-piperatsiini-karboksiamidi	35,4
10	etyyli-p/4-(2-pyratsinyyli)-l-piperatsiinikarboksiamidi/bentso- aatti	42,2
	1-(2-tiatsolyyli)-4-o-tolyliasetyyripiperatsiini	32,6
	1-fenyyliasetyyli-4-(2-kinolyyli)piperatsiini	89,7
15	1- $\sqrt{5}$ -(p-klooribentsooyli)valeryyli/ $\sqrt{4}$ -(2-pyratsinyyli)piper- atsiini	47,4
	1- $\sqrt{2}$ -(p-kloorifenoksi)-2-metyylipropionyyli/ $\sqrt{4}$ -(2-pyratsi- nyyli)piperatsiini	54,1
	p/ $\sqrt{4}$ -(2-pyratsinyyli)-l-piperatsiinikarboksiamidi/bentsoehappo	30,6
20	1-(pentadekafluorioktanoyyli)-4-(2-pyratsinyyli)piperatsiini	39,0
	1-(6-metoksi-2-pyratsinyyli)-4-fenyyliasetyyripiperatsiini	38,1
	1- $\sqrt{6}$ -(p-kloorifenyyli)heksanoyyli/ $\sqrt{4}$ -(2-pyratsinyyli)piper- atsiini	68,9
	N-fenetyyli-4-(2-pyratsinyyli)-l-piperatsiinitio-karboksiamidi	33,0
25	4'-isopropyyli-4-(2-pyratsinyyli)-l-piperatsiinitio-karboksi- anilidi	56,0
	N-sykloheksyyli-4-(2-pyratsinyyli)-l-piperatsiinitio-karboksi- amidi	31,0
	4'-kloori-4-(2-pyratsinyyli)-l-piperatsiinitio-karboksianilidi	31,0
30	N-etyyli-4-(2-kinolyyli)-l-piperatsiinitio-karboksiamidi	48,0
	N-etyyli-4-(6-metoksi-2-pyratsinyyli)-l-piperatsiinikarboksiami- di	40,0

Yhdisteitä testattiin kykynsä suhteen alentaa lipidi-määriä nisäkkäillä. Yhdisteitä annettiin suun kautta ravintoon sekoitettuina neljän urospuolisen rotan, jotka olivat COBS-, CD-, SD-kantaa firmasta Carles River Breeding Laboratories, Inc., Wilmington, Massachusetts, ryhmille 8 rotan vertailuryhmä pidettiin pelkällä ruokinnalla; testiryhmille annettiin ruokina plus 0,1 % testiyhdistettä painosta laskettuna. Viiden päivän käsittelyn jälkeen seerumikolesteroli- ja triglyseridi-pitoisuudet määritettiin suorilla entsyymaattisilla menetelmillä käyttäen Centrifichem[®] System 400-autoanalysaattoria (Union Carbide Co.). Kolesteroli-pitoisuudet määritettiin Roeschlau'n et al., Zeit.Klinq. Chem. Clin. Biochem., 12, 226 (1974) yhdistetyllä kolesteroliesteraasi-kolesterolioksidaasi-menetelmällä.

Triglyseridit määritettiin yhdistetyllä menetelmällä, jossa triglyseridit hydrolysoidaan glyseroliksi ja vapaiksi rasvahapoiksi käyttäen lipaasia katalyyttinä [Bucolo, G. ja David, H., Clin. Chem., 19, 476 (1973) ja Wahlefeld, A.W., julkaisussa "Methods of Enzymatic Analysis", Vol. 4, Bergmeyer, H.D., toimittaja, Academic Press, New York, NY (1974), sivut 1831-1835] ja glyseroli hapetetaan entsyymaattisesti, mikä johtaa värillisen formatsanin muodostumiseen [Stavropoulos. W.S. ja Crouch, R.D., Clin. Chem., 20, No. 7, 857 (1974)]. Muutokset seerumilipoidissa ilmaistaan alentumisprosenttina arvoista vertailueläimillä, jotka eivät saaneet lääkekäsittelyä. Yhdisteiden, jotka saivat aikaan tilastollisesti merkitsevän alentumisen joko sterolissa tai triglyserideissä, katsotaan olevan aktiivisia. Testitulokset edustavilla eläimillä on esitetty taulukossa II.

Taulukko II

Yhdiste	Alentumis-%, steroli	seerumi- trigly- seridit
1-(m-kloorifenyyliasetyyli)-4-(2-pyratsinyyli) piperatsiini		46
1-(pentadekafluorioktanoyyli)-4-(2-pyratsinyyli) piperatsiini	47	74
1-(2-fenoksiopropionyyli)-4-(2-pyratsinyyli) piperatsiini		62

Taulukko II (jatkuu)

		Alennus-% seerumi steroli trigly- seridit
	1-(2-pyratsinyyli)-4-(3-pyridyylikarbonyyli) piperatsiini	44
	1-(2-pyratsinyyli)-4-(p-tolyyliasetyyli)piperatsiini	49
5	1-(2-pyratsinyyli)-4-(m-tolyyliasetyyli)piperatsiini	40
	1-(2-metyylifenyyliasetyyli)-4-(2-pyratsinyyli)piperatsiini	55
	1-(p-kloorifenyyli)-2-metyyli-4-fenyyliasetyyripiperatsiini	61
	1-(p-kloorifenyyliasetyyli)-4-(2-pyratsinyyli)piperatsiini	51
	1-fenyyliasetyyli-4-(3-pyridyylimetyyli)piperatsiini	34
10	N-etyyli-4-(2-pyratsinyyli)-1-piperatsiinikarboksiamidi	43
	N-metyyli-4-(2-pyratsinyyli)-1-piperatsiinikarboksiamidi	38
	4'-kloori-4-(2-pyratsinyyli)-1-piperatsiinikarboksianilidi	33
	1-bentsoyyli-4-(2-pyratsinyyli)piperatsiini	30
	1-heptafluoributyroyyli-4-(2-pyratsinyyli)piperatsiini	51
15	1-syklopropyylikarbonyyli-4-(2-pyratsinyyli)piperatsiini	37
	1-fenyyliasetyyli-4-(2-kinolyyli)pipaeratsiini	69
	1- $\sqrt{5}$ -(p-klooribentsoyyli)valeryyli $\sqrt{7}$ -4-(2-pyratsinyyli)pipe- ratsiini	45
20	1- $\sqrt{2}$ -(p-kloorifenoksi)-2-metyylipropionyyli $\sqrt{7}$ -4-(2-pyratsi- nyyli)-piperatsiini	42
	1-(6-metoksi-2-pyratsinyyli)-4-fenyyliasetyyripiperatsiini	56
	1- $\sqrt{6}$ -(p-kloorifenyyli)heksanoyyli $\sqrt{7}$ -4-(2-pyratsinyyli)piperat- siini	30
	N-metyyli-4-(2-pyratsinyyli)-1-piperatsiinitioikarboksiamidi	31
25	4'-syaani-4-(2-pyratsinyyli)-1-piperatsiinitioikarboksianilidi	55
	N-fenetyyli-4-(2-pyratsinyyli)-1-piperatsiinitioikarboksiamidi	16
	N-fenyyli-4-(2-pyratsinyyli)-1-piperatsiinitioikarboksiamidi	52
	2',6'-dikloori-4-(2-pyratsinyyli)-1-piperatsiinitioikarboksi- anilidi	37
30	2'-kloori-4-(2-pyratsinyyli)-1-piperatsiinitioikarboksianilidi	49
	2'-fluori-4-(2-pyratsinyyli)-1-piperatsiinikarboksianlidi	21
	N-sykloheksyyli-4-(2-pyartsinyyli)-1-piperatsiinitioikarboksi- amidi	43
	4'-kloori-4-(2-pyratsinyyli)-1-piperatsiinitioikarboksianilidi	49
35	4-fluori-4-(2-pyratsinyyli)-1-piperatsiinitioikarboksianilidi	37
	N-etyyli-4-(6-metoksi-2-pyratsinyyli)-1-piperatsiinikarboksi- amidi	38

Yhdisteitä testattiin edelleen kykynsä suhteen pienentää valtimosteroli-pitoisuutta vaikuttamatta seerumisteroliin.

- Päivän ikäisissä kukonpoikia pantiin ruokavaliolle, jotka käsittävät nuorelle kanalle tarkoitettua siemensilppua, johon oli lisätty joko 20 g kolesterolia (vertailuryhmä) tai 20 g kolesterolia ja 525 mg testiyhdistettä (lääkkeellä käsitelty ryhmä)/kg ravintoa.

- Vertailuravintoa varten liuotettiin 20 g kolesterolia 200 ml:aan kloroformia, sekoitettiin 1 kg:n nuorille kanoille tarkoitettua siemensilppua ja kloroformi poistettiin sitten haihduttamalla.

- Lääkkeellä käsiteltyä ryhmää varten liuotettiin 525 mg testiyhdistettä 100 ml:aan kloroformia, sekoitettiin edellä kuvatulla tavalla valmistettuun ravintoon ja sitten kloroformi haihdutettiin.

- Kukonpoikia pidettiin 3 kpl häkkiä kohti ja niille annettiin vettä ja niiden vastaavaa ravintoa mielinmäärin 14 päivää. Veri otettiin talteen sydänpistolla ja seerumi saippuoitiin [Trinder, P., Analyst, 77, 321 (1952)] ja uutettiin ja kolesterolipitoisuus määritettiin [Zlatkis, A., et al., J. Lab. Clin. Med., 41, 486 (1953)]. Aortat poistettiin, puhdistettiin lisäkalvokudoksesta ja steroli-pitoisuus määritettiin edellä esitettyjen menetelmien mukaisesti.
- Yhdisteet, jotka tilastollisesti vähentävät aortta-sterolipitoisuutta vaikuttamatta seerumisteroliin, katsotaan aktiivisiksi. Tämän testin tulokset tämän keksinnön edustavilla yhdisteillä on esitetty taulukossa III.

Taulukko III

30	Yhdiste	Tulos
	1-(<u>o</u> -metyylifenyyliasetyyli)-4-(2-pyratsinyyli)piperatsiini	aktiivinen
	1-(2-pyratsinyyli)-4-(<u>p</u> -tolyyliasetyyli)piperatsiini	aktiivinen
	1-(3,4-dikloorifenyyliasetyyli)-4-(2-pyratsinyyli)piperatsiini	aktiivinen
	1-(2-pyratsinyyli)-4-(<u>2,4,6</u> -trifluori- <u>o</u> -toluoyyli)piperatsiini	aktiivinen
35	1-fenyyli-4-fenyyliasetyylipiperatsiini	aktiivinen

- 1-(p-nitrofenyyliasetyyli)-4-(2-pyratsinyyli)piperatsiini aktiivinen
 2',6'-dikloori-4-(2-pyratsinyyli)-l-piperatsiinikarboksiani-
 lidi aktiivinen
 N-metyyli-4-(2-pyratsinyyli)-l-piperatsiinitiokarboksiamidi aktiivinen
 4'-syaani-4-(2-pyratsinyyli)-l-piperatsiinitiokarboksiani-
 5 lidi aktiivinen
 N-fenyyli-4-(2-pyratsinyyli)-l-piperatsiinitiokarboksiami-
 di aktiivinen
 N-etyyli-4-(2-pyratsinyyli)-l-piperatsiinitiokarboksiami-
 di aktiivinen

- 10 Kun näitä yhdisteitä edellä esitettyyn käyttö-
 tarkoitukseen, ne voidaan yhdistää yhden tai useampien
 farmaseuttisesti hyväksyttävien kantimien, esim. liuot-
 timien, laimennusaineiden jne. kanssa ja voidaan antaa
 15 suun kautta eri muodoissa, kuten tabletteina, kapseleina,
 dispergoituvina, jauheina, rakeina, suspensioina, jotka
 sisältävät esimerkiksi n. 0,5-5% suspendoitumisainetta,
 siirappeina, jotka sisältävät esimerkiksi n. 10-50 %
 sokeria, ja eliksiireinä, jotka sisältävät esimerkiksi n.
 20 20 % - 50 % etanolia jne., tai ruoansulatuskanavan ulko-
 puolisesti steriilien injektoitavien liuosten tai sus-
 pensioiden muodossa, jotka sisältävät n. 0,5-5% suspen-
 doimisainetta isotoonisessa väliaineessa. Nämä farma-
 seuttiset valmisteet voivat sisältää esimerkiksi n. 0,5 %:sta
 25 n. 90 %:iin asti vaikuttavaa aineosaa yhdessä kantimen
 kanssa, tavallisemmin 5 %:n ja 60 paino-%:in välillä.

- Vaikuttavan aineosan antiateroskleroottisesti tehokas
 annos, jota käytetään kolesteroliesteri-pitoisuuden pienen-
 tämiseen nisäkkään valtimoseinämissä vaihtelee riipuen
 30 käytetystä nimenomaisesta yhdisteestä, antotavasta ja
 käsiteltävän tilan vakavuudesta. Yleensä saavutetaan kui-
 tenkin tyydyttäviä tuloksia, kun keksinnön yhdisteitä
 annetaan päivittäisenä annoksena väliltä n. 2 mg - n.
 400 mg/kg eläimen kehon painoa, annettuna edullisesti
 35 jaettuina annoksina 2-4 kertaa päivässä, tai hidastetussa

vapautumismuodossa. Useimpia suuria nisäkkäitä varten päivittäinen kokonaisannos on väliltä n. 100 mg - n. 5.000 mg, edullisesti n. 100 mg - 2.000 mg. Annosmuodot, jotka ovat sopivia sisäistä käyttöä varten, sisältävät

5 n.25 - 500 mg aktiivista yhdistettä sekoitettuna perusteellisesti kiinteään tai nestemäisen farmaseuttisesti hyväksyttävän kantimen kanssa. Tämä annosalue voidaan asettaa antamaan optimaalinen terapeutti-
 10 väite. Esi-merkiksi, useita jaettuja annoksia voidaan antaa päivittäin, tai annosta voidaan suhteellisesti pienentää, kuten terapeuttisen tilanteen pakottava tarve osoittaa. Eräs huomattava käytännön etu on, että näitä vaikuttavia yhdisteitä voidaan antaa suun kautta yhtä hyvin kuin laskimonsisäistä, lihaksensisäistä tai ihonalaista tietä,

15 jos on tarpeen. Kiinteitä kantimia ovat tärkkelys, maitosokeri, dikalsiumfosfaatti, hienokiteinen selluloosa, sakkaroosi ja kaoliini, kun taas nestemäisiä kantimia ovat steriili vesi, polyetyleeniglykolit, ei-ioniset pinta-aktiiviset aineet ja syötävät öljyt, kuten maissi-,
 20 maapähkinä- ja sesamiöljyt, jotka ovat sopivia vaikuttavan aineosan luonteelle ja halutulle nimenomaiselle antomuodolle. Apuaineita, joita tavallisesti käytetään farmaseuttisten yhdistelmien valmistuksessa, voidaan edullisesti lisätä, kuten mausteaineita, väriaineita, säilöntäaineita
 25 ja hapettumisen estoaineita, esim. E-vitamiinia, askorbiinihappoa, BHT:tä ja BHA:ta.

Edullisia farmaseuttisia yhdistelmiä valmistuksen ja antamisen helppouden kannalta ovat kiinteät yhdistelmät, erityisesti tabletit ja kovattäytteiset tai nestetäytteiset
 30 kapselit. Yhdisteiden antaminen suun kautta on edullista.

Näitä aktiivisia yhdisteitä voidaan antaa myös ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti tai vastsaontelon sisäisesti. Näiden aktiivisten yhdisteiden, vapaana emäksenä tai farmakologisesti hyväksyttävänä suolana, liuoksia tai suspensioita
 35 voidaan valmistaa veteen, sopivasti sekoitettuna pinta-ak-

tiivisen aineen, kuten hydroksipropyyliselluloosan kanssa. Dispersioita voidaan myös valmistaa glyseroliin, neste-
mäisiin polyetyleeniglykoleihin ja niiden seoksia öljy-
hin. Tavallisissa varastointi- ja käyttöolosuhteissa nämä
5 valmistheet sisältävät säilöntäaineen estämään mikro-orga-
nismien kasvun.

Ruiskeena käytettäväksi sopivia farmaseuttisia muoto-
ja ovat steriilit vesipitoiset liuokset tai dispersiot
sekä steriilit jauheet steriilien injektoitavien liuosten
10 tai dispersioiden pikavalmistusta varten. Kaikissa tapa-
uksissa muodon täytyy olla steriili ja sen täytyy olla
siinä määrin juokseva, että se voidaan helposti ruiskuttaa.
Sen täytyy olla stabiili valmistus- ja varastoimisolo-
suhteissa ja sen täytyy olla suojattu mikro-organismien,
15 kuten bakteerien ja sienien, saastuttavaa vaikutusta vas-
taan. Kannin voi olla liuotin tai dispergoimisväliaine,
joka sisältää esimerkiksi vettä, etanolia, polyolia,
esim. glyserolia, propyleeniglykolia ja mestemäistä poly-
etyleeniglykolia), niiden sopivia seoksia ja kasviöljyä.

20 Keksintöä selostetaan täydellisemmin seuraavien
spesifisten esimerkkien yhteydessä, joita ei tule tulkita
keksinnön piiriä rajoittaviksi.

Esimerkki 1

25 1-(2,4-dikloorifenyyliasetyyli)-4-(2-pyratsinyyli)piperatsiini

Liuosta, jossa oli 6,15 g 2,4-dikloorifenyylietikkahappoa
ja 22,0 ml tionyylikloridia 20 ml:ssa metyleenikloridia, kuu-
mennettiin palautusjäähdyttään 1 tunti. Liuotin haihdu-
tettiin ja 30 ml:aan bentseeniä liuotetun jäännöksen liuos
30 lisättiin tiputtaen ja sekoittaen liuokseen, jossa oli
4,92 g 1-(2-pyratsinyyli)piperatsiinia ja 3,80g trietyyli-
amiinia 60 ml:ssa bentseeniä. Seosta kuumennettiin palutus-
jäähdyttään 1 tunti ja suodatettiin sitten kuumana. Suodos
uutettiin laimealla natriumhydroksidilla, pestiin vedellä,
35 kuivattiin, haihdutettiin ja kiteytettiin uudelleen eta-
nolista antamaan 7,43 g haluttua tuotetta, sp. 124-125°C.

Taulukossa IV esimerkkeinä 2-11 luetellut tuotteet valmistettiin esimerkin 1 menetelmällä käyttäen sopivia lähtöaineita.

Taulukko IV

5

	Esi- merkki	Nimi	Kiteyttämis- liuotin	Sp. °C
10	2	1-(m-kloorifenyyliasetyyli)-4-(2-pyratsi- nyyli)-piperatsiini	metanoli	84-86
	3	1-(o-metyylifenyyliasetyyli)-4-(2-pyratsi- nyyli)piperatsiini	etyyliase- taatti: hek- saani	92-94
15	4	1-(2-pyratsinyyli)-4-(p-tolyyliasetyyli)- piperatsiini	etanoli:vesi	82-83
	5	1-(3,4-dikloorifenyyliasetyyli)-4-(2- pyratsinyyli)piperatsiini	asetonitriili	125-126
20	6	1-(2-pyratsinyyli)-4-(m-tolyyliasetyyli)- piperatsiini	metyleeniklo- ridi:heksaani	88-89
	7	1-(p-nitrofenyyliasetyyli)-4-(2-pyratsi- nyyli)piperatsiini	etyyliase- taatti	124-126
	8	1-(2-metyylifenyyliasetyyli)-4-(2-pyrat- sinyyli)piperatsiini	etyyliasetaat- ti:heksaani	95-96
25	9	1-(p-kloorifenyyliasetyyli)-4-(2-pyrat- sinyyli)piperatsiini	etyyliasetaat- ti	130-132
	10	1-heptafluoributyroyyli-4-(2-pyratsi- nyyli)piperatsiini		öly
30	11	1- $\sqrt{2}$ -(p-kloorifenoksi)-2-metyylipro- pionyli $\sqrt{7}$ -4-(2-pyratsinyyli)piperatsiini	etyyliasetaat- ti	99-100

Esimerkki 121-Fenyyliasetyyli-4-(2-kinoksalinyyli)piperatsiini

35 Liuokseen, jossa oli 6,42 g 2-(1-piperatsinyyli)
kinoksaliinia ja 3,65 g trietyyliamiinia 60 ml:ssa bent-

seeniä, lisättiin tiputtaen ja sekoittaen liuos, jossa oli 4,64 g fenyyliasetyylikloridia 30 ml:ssa bentseeniä. Seosta kuumennettiin palautusjähdyttään 1 tunti ja suodattettiin sitten kuumana. Suodoksen haihduttaminen ja uudelleenkiteyttäminen bentseenistä antoi 5,2 g haluttua tuotetta, sp. 156-158°C.

Taulukossa V esimerkkeinä 13-16 luetellut tuotteet valmistettiin esimerkin 12 menetelmällä käyttäen sopivia lähtöaineita.

Taulukko V		Kiteyttämisliuotin	Sp. °C
Esimerkki	Nimi		
13	1-(2-fenoksi- <i>propionyyli</i>)-4-(2-pyratsinyyli)-piperatsiini	metanoli	114-115
14	1-(<i>p</i> -tert-butyylibentsoyyli)-4-(2-pyratsinyyli)piperatsiini	metanoli: vesi	140-141
15	1-oktanoyyli-4-(2-pyratsinyyli)piperatsiini	etanoli: vesi	72-73
16	1-(2-pyratsinyyli)-4-(3-pyridyylikarbonyyli)piperatsiini	metyleeni- klodi:hek- saani	87-89
17	1-(2-pyratsinyyli)-4-(α,α,α -trifluori- <i>o</i> -toluoyyli)piperatsiini	etanoli	123-124
18	1-fenyyli-4-fenyyliasetyyli-piperatsiini	etyyliase- taatti:hek- saani	93-94
19	1-(<i>p</i> -kloorifenyyli)-2-metyyli-4-fenyyli-asetyyli-piperatsiini	etanoli	122-123
20	1-fenyyliasetyyli-4-(3-pyridyylimetyyli)-piperatsiini		öljy
21	1-bentsoyyli-4-(2-pyratsinyyli)piperatsiini	etanoli: vesi	109-111
22	1-syklopropyylikarbonyyli-4-(2-pyratsinyyli)piperatsiini	etyyliase- taatti:hek- saani	94-95
23	1-pentafluoribentsoyyli-4-(2-pyratsinyyli)piperatsiini	etanoli: vesi	120-121

24	1-fenyyliasetyyli-4-(2-kinolyyli)piperatsiini	asetonitriili	135-138
25	1-(pentadekafluorioktanoyyli)-4-(2-pyratsinyyli)piperatsiini	80-%:nen etanoli	82-84
26	1-6-metoksi-2-pyratsinyyli)-4-fenyyli-asetyyli-piperatsiini	etyyli-asettaatti	133-135

5

Esimerkki 272',6'-dikloori-4-(2-pyratsinyyli)-1-piperatsiini-karboksianilidi

10 Liuos, jossa oli 1,88 g 2,6-dikloorifenyyli-isosyanaattia 25 ml:ssa vedetöntä eetteriä, lisättiin tiputtaen sekoituksenlaiseen liuokseen, jossa oli 1,64 g 1-(2-pyratsinyyli)piperatsiinia 250 ml:ssa vedetöntä eetteriä. Seosta sekoitettiin 30 minuuttia ja sakka koottiin ja kiteytettiin uudelleen etanolista antamaan

15 3,12 g haluttua tuotetta, sp. 177-179 °C.

Taulukossa VI esimerkeinnä 28-32 luetellut tuotteet valmistettiin esimerkin 27 menetelmällä käyttäen sopivia lähtöaineita.

20

Taulukko VI

<u>Esimerkki</u>	<u>Nimi</u>		
28	N-etyyli-4-(2-pyratsinyyli)-1-piperatsiini-karboksiamidi	etanoli	169,5-171,5
29	N-metyyli-4-(2-pyratsinyyli)-1-piperatsiinikarboksiamidi	etanoli	120-122
30	4'-kloori-4-(2-pyratsinyyli)-1-piperatsiinikarboksianilidi	etanoli	155-157
31	N-tert-butyli-4-(2-pyratsinyyli)-1-piperatsiinikarboksiamidi	etanoli	201-203
32	etyyli-p-4-(2-pyratsinyyli)-1-piperatsiinikarboksiamidi/bentsoaatti	bentseeni	163-165

30

Esimerkki 331-(p-Kloorifenyyli)-4-fenyyliasetyylipiperatsiini

Kylmään liuokseen, jossa oli 8,09 p-kloorifenyyli-piperatsiini-dihydrokloridia ja 40 ml 10-%sta natriumhydroksidia 60 ml:ssa vettä, lisättiin tiputtaen ja sekoittaen

35

4,64 g fenyyliasetyylikloridia. Seosta sekoitettiin 1 tunti ja neutraloitiin sitten 2N kloorivetyhapolla. Sakka koottiin ja kiteytettiin uudelleen etanoli-vedestä antamaan 4,2 g haluttua tuotetta, sp. 93-94°C.

5 Esimerkki 34

p-4-(2-pyratsinyyli)-1-piperatsiinikarboksiamidi/bentso-
ehappo

10 Liuoksta, jossa oli 6,69 g etyyli-p-4-(2-pyratsi-
nyyli)-1-piperatsiinikarboksiamidi/bentsoaattia ja 1,32 g
kaliumhydroksidia 90 ml:ssa 80:80:sta etanolia, kuumennet-
tiin palautusjäähdyttään 18 tuntia. Seos jäähdytettiin
ja laimennettiin 90 ml:lla vettä ja tehtiin sitten happa-
meksi väkevällä kloorivetyhapolla. Sakka koottiin ja
15 kiteytettiin uudelleen isopropanolista antamaan 3,5 g
haluttua tuotetta, sp. 243-245°C.

Esimerkki 35

1-(2-tiatsolyyli)-4-o-tolyliasetyyli-piperatsiini

20 Seosta, jossa oli 20,5 g 2-bromitiatsolia, 15,0 g
vedetöntä piperatsiinia, 15,0 g natriumkarbonaattia ja
30 ml amyylialkoholia, kuumennettiin palautusjäähdyttään
4 tuntia, annettiin sitten seistä ympäristön lämpötilassa
48 tuntia ja suodatettiin. Suodosta uutettiin neljällä
10 ml:n annoksella 3N kloorivetyhappoa. Uutteet yhdistet-
tiin ja vesipitoinen kerros tehtiin emäksiseksi 10N
25 natriumhydroksidilla pH-arvoon 12-13. Seos suodatettiin
ja suodosta uutettiin kolmasti 50 ml:n annoksilla kloro-
formia. Nämä uutteet yhdistettiin, kuivattiin ja haihdu-
tettiin tyhjöissä keltaiseksi öljyksi. Öljy tislattiin
Kugelrohr-kuulaputkilaitteella 90°C/20 mm:ssä antamaan
30 16,79 g 1-(2-tiatsolyyli)piperatsiinia värittömänä öljynä.

1, (2-tiatsolyyli)piperatsiini muutettiin halutuksi
tuotteeksi 57 %:n saaliilla esimerkin 1 menetelmällä käyt-
tään sopivaa lähtöainetta, uudelleenkiteyttämisen jälkeen
35 etanolista sulamispiste oli 110-111°C.

Esimerkki 36

1-/5-(p-Klooribentsoyyli)valeryyli/7-4-(2-pyratsinyyli)
piperatsiini

- 5 5-p-klooribentsoyylivaleriaanahappoa L.F.Fieser,
et al., J.Am. Chem.Soc., 70,3197 (1948) saatettiin rea-
goimaan kuten esimerkissä 1 selostettiin antamaan ha-
luttu tuote 74 %:n saaliilla, kun se kiteytettiin uudel-
leen etanolista sen sp. oli 138-140°C.

Esimerkki 37

- 10 1-/6-(p-Kloorifenyyli)heksanoyyli/7-4-(2-pyratsinyyli)
piperatsiini

- Liuokseen, jossa oli 10l g etyyliadipaattia 50 ml:ssa
bentseeniä, lisättiin hitaasti 120 ml tionyylikloridia.
Seosta keitettiin palautusjäähdyttään 4,5 tuntia, jäähdy-
tettiin ja haihdutettiin. Jäännös haihdutettiin kolme
15 kertaa 500 ml:sta bentseeniä antamaan 113 g keltaista nes-
tettä.

- Seos, jossa oli 155 g aluminiumkloridia, 200 ml
dikloorimetaania ja 77 ml p-kloorifenolia, jäähdytettiin
3°C:seen jäävesihauteessa. Edellä saadut 113 g keltaista
20 nestettä lisättiin hitaasti ja sekoittaen 3 tunnin aikana
pitäen lämpötila alle 5°C. Seosta pidettiin jääkääpissa
yli yön, lämmitettiin sitten 50°C:seen, sekoitettiin yksi
tunti ja kaadettiin hitaasti 1,5 l:aan jäävettä, joka
sisälsi 200 ml 37-%:sta kloorivetyhappoa. Syntynyt öljy
25 koottiin ja haihdutettiin antamaan 159,1 g nauhanväristä
sakkaa. Tämän sakan liuokseen 40 ml:ssa etanolia lisät-
tiin hitaasti 80 g 85-%:sta kaliumhydroksidia. 0,5 tun-
nin seisomisen jälkeen lisättiin 100 ml vettä, liuosta
sekoitettiin ja keitettiin palautusjäähdyttään 2 tuntia,
30 jäähdytettiin sitten ja haihdutettiin. Jäännös liuotettiin
1 litraan vettä, asetettiin pH 1:een 37-%sella kloori-
vetyhapolla ja sakka koottiin ja kiteytettiin kahdesti
uudelleen etanolista antamaan 69,5 g oranssinväristä
35 kiinteätä ainetta.

55 g:n erä sinkkiä yhdistettiin 5,4 g:n kanssa merkurikloridia, 90 ml:n kanssa vettä ja 3 ml:n kanssa väkevää kloorivetyhappoa. Tähän lisättiin peräkkäin 35 ml vettä, 80 ml 37-%:sta kloorivetyhappoa, 45 ml tolueenia ja 35 g edellä saatua oranssinväristä kiinteätä ainetta. Reaktio-
 5 seosta keitettiin palautusjäähdyttään 24 tuntia lisäten 25 ml:n annoksia 37-%:sta kloorivetyhappoa 6 tunnin väliajoin. Reaktioseos jäähdytettiin, laimennettiin vedellä ja orgaaninen kerros erotettiin ja tislattiin Kugelrohr-laitteella antamaan (138-142°C/50 mm) 26,3 g väritöntä
 10 nestettä. Tätä nestettä hydrattiin palladium/hiili-katalyytin kanssa antamaan 25,2 g väritöntä nestettä. 15 g tätä nestettä ja 14 ml sulfonyylikloridia 200 ml:ssa bentseeniä keitettiin palautusjäähdyttään 6 tuntia, jäähdytettiin, haihdutettiin jauutettiin kolmella 200 ml:n annoksella bentseeniä antamaan 16,7 g 6-(p-kloorifenyyli)heksanoyylikloridia oranssinvärisenä öljynä.

6-(p-Kloorifenyyli)heksanoyylikloridi saatettiin reagoimaan, kuten esimerkissä 12 selostettiin, antamaan haluttu tuote 70 %:n saalilla, kun se kiteytettiin uudelleen
 20 etyyliasetaatista, sen sp, oli 88-89°C.

Esimerkki 38

N-Metyyli-4-(2-pyratsinyyli)-1-piperatsiinitiotokarboksiamidi

Liuokseen, jossa oli 6,56 g 1-(2-pyratsinyyli)piperatsiinia (U.S. patentti 2606 906) 40 ml:ssa vedetöntä
 25 eetteriä, lisätään liuos, jossa on 2,292 g metyyli-isotiosyanaattia 40 ml:ssa vedetöntä eetteriä, tiputtaen 10 minuutin aikana. Tätä suspensiota sekoitetaan 1 tuntia ja sakka kootaan ja pestään. Sakka liuotetaan seokseen, jossa on 200 ml bentseeniä ja 50 ml etanolia, lämmittäen ja jäähdytetään
 30 sitten huoneen lämpötilaan 48 tunniksi. Syntynyt kiinteä aine liuotettiin 400 ml:aan etanoli/etyyliasetaattia (1:3), haihdutetaan 200 ml:ksi ja jäähdytetään. Syntynyt kiinteä aine kootaan antamaan 4,34 g haluttua tuotetta valkoisina kiteinä,
 35 sp. 197-200°C.

Esimerkki 394'-syaani-4-(2-pyratsinyyli)-1-piperatsiinitiokarboksi-anilidi

5 Liuokseen, jossa on 4,92 g 1-(2-pyratsinyyli)piperatsiinia 45 ml:ssa vedetöntä eetteriä, lisätään liete, jossa on 4,8 g p-syaanifenyyli-isotiosyanaattia 45 ml:ssa vedetöntä eetteriä, tiputtaen 10 minuutin aikana. Seosta sekoitettiin 30 minuuttia ja syntynyt sakka kootaan. Tämä sakka liuotetaan seokseen, jossa on 200 ml bentseeniä
10 ja 200 ml etanoli, ja jäähdytetään sitten. Syntynyt kiinte aine kootaan antamaan 6,95g haluttua tuotetta, sp. 208-210°C.

Esimerkki 40

15 N-Fenetyyli-4-(2-pyratsinyyli)-1-piperatsiinitiokarboksi-amidi

 Liuokseen, jossa on 4,92 g 1-(2-pyratsinyyli)piperatsiinia 30 ml:ssa vedetöntä eetteriä, lisätään tiputtaen liuos, jossa on 4,89 g fenetyyli-isotiosyanaattia 30 ml:ssa vedetöntä eetteriä, 10 minuutin aikana. Lisätään vielä 30 ml vedetöntä eetteriä ja sekoitetaan 30 minuuttia. Syntynyt kiinteä aine kootaan, liuotetaan, 100 ml:aan bentseeniä ja 25 ml:aan etanolia ja jäähdytetään. Syntynyt kiinteä aine kootaan antamaan 5,68 g haluttua tuotetta valkoisena kiinteänä aineena, sp. 162-163°C.

25 Esimerkki 41

2',6'-Dikloori-4-(2-pyratsinyyli)-1-piperatsiinitiokarboksi-anilidi

 Liuokseen, jossa on 4,92 g 1-(2-pyratsinyyli)piperatsiinia 50 ml:ssa vedetöntä eetteriä, lisätään tiputtaen
30 liuos, jossa on 6,12 g 2,6-dikloorifenyyli-isotiosyanaattia 50 ml:ssa vedetöntä eetteriä, 10 minuutin aikana. Seosta sekoitetaan 15 minuuttia ja syntynyt kiinteä aine kootaan. Tämä kiinteä aine liuotetaan lämmittäen seokseen, jossa on 200 ml asetonia ja 150 ml metanolia, ja jäähdytetään sitten.
35 Syntynyt kiinteä aine kootaan antamaan 5,29 g haluttua

tuotetta valkoisina kiteinä. Sp. 225-227°C.

Esimerkki 42

2'-Kloori-4-(2-pyratsinyyli)-1-piperatsiinitiokarboksiani-
lidi

- 5 Liuokseen, jossa on 4,92 g 1-(2-pyratsinyyli)pipe-
ratsiinia 50 ml:ssa vedetöntä eetteriä, lisätään tiputtaen
liuos, jossa on 5,08 g 2-kloorifenyli-isotiosyanaattia
50 ml:ssa vedetöntä eetteriä, 5 minuutin aikana. Seosta se-
koitetaan 30 minuuttia ja syntynyt kiinteä aine kootaan.
- 10 Tämä kiinteä aine kiteytetään uudelleen 430 ml:sta eta-
nolia antamaan 7,41 g haluttua tuotetta, sp. 167-169°C.

Esimerkki 43

4'-Isopropyli-4-(2-pyratsinyyli)-1-piperatsiinitiokarboksi-
anilidi

- 15 Liuokseen, jossa on 4,92 g 1-(2-pyratsinyyli)pipe-
ratsiinia 50 ml:ssa vedetöntä eetteriä, lisätään tiputtaen
liuos, jossa on 5,31 g 4-isopropyylifenyli-isotiosyanaattia
50 ml:ssa vedetöntä eetteriä, 5 minuutin aikana.
Seosta sekoitettiin 30 minuuttia ja syntynyt sakka kootaan
- 20 ja kiteytetään uudelleen 150 ml:sta etanolia antamaan
9,31 g haluttua tuotetta valkoisina kiteinä sp. 167-171°C.

Esimerkki 44

N-Sykloheksyyli-4-(2-pyratsinyyli)-1-piperatsiinitiokar-
boksiamidi

- 25 Liuokseen, jossa on 4,92 g 1-(2-pyratsinyyli)piperat-
siinia 50 ml:ssa vedetöntä eetteriä, lisätään tiputtaen
liuos, jossa on 4,2 g sykloheksyyli-isotiosyanaattia
50 ml:ssa vedetöntä eetteriä, 5 minuutin aikana. Seosta
sekoitetaan 35 minuuttia ja syntynyt sakka kootaan ja ki-
teytetään uudelleen 50 ml:sta etanolia antamaan 7,58 g
- 30 haluttua tuotetta, sp. 176-178°C.

Esimerkki 45

4'-Kloori-4-(2-pyratsinyyli)-1-piperatsiinitiokarboksiani-
lidi

- 35 Liuokseen, jossa on 4,92 g 1-(2-pyratsinyyli)piperat-

- siinia 50 ml:ssa vedetöntä eetteriä, lisätään tiputtaen liuos, jossa on 5,08 g 4-kloorifenyyli-isotiosyanaattia 50 ml:ssa vedetöntä eetteriä, 5 minuutin aikana. Seosta sekoitetaan 30 minuuttia ja syntynyt sakka kootaan ja ki-
teytetään uudelleen 550 ml:sta etanolia antamaan 7,92 g
5 haluttua tuotetta valkoisina kiteinä, sp. 208-210°C.

Esimerkki 46

4'-Fluori-4-(2-pyratsinyyli)-1-piperatsiinitiokarboksiani-
lidi

- Liuokseen, jossa on 4,92 g 1-(2-pyratsinyyli)pipe-
10 ratsiinia 50 ml:ssa vedetöntä eetteriä, lisätään tiput-
taen liuos, jossa on 4,59 g 4-fluorifenyyli-isotiosya-
naattia 50 ml:ssa vedetöntä eetteriä, sekoittaen. Sekoit-
tamista jatketaan 30 minuuttia ja syntynyt sakka kootaan.
Tämä sakka liuotetaan seokseen, jossa on 200 ml etanolia
15 ja 75 ml asetonia, lämmittäen ja haihdutetaan sitten
200 ml:ksi ja jäädytetään antamaan 7,43 g haluttua tuo-
tetta valkoisena kiinteänä aineena, sp. 195-197°C.

Esimerkki 47

N-Etyyli-4-(2-kinolyyli)-1-piperatsiinitiokarboksiamidi

- 20 Seosta, jossa on 20,7 g 2-kloorikinoliinia, 15 g
vedetöntä piperatsiinia, 15 g jauhemaista natriumkarbo-
naattia ja 30 ml vedetöntä etanolia, sekoitettiin ja kei-
tetään palautusjäähdyttämällä 8 tuntia pullossa, joka on va-
rustettu Sean-Stark-loukkujäähdyttimellä.
- 25 Seos laimennetaan 100 ml:aa kloroformia ja suodatetaan.
Suodosta uutetaan kahdesti vedellä, kuivataan magnesium-
sulfaatilla, suodatetaan ja suodos haihdutetaan tyhjiössä
ruskeaksi puolinesteeksi. Lisätään 200 ml:n annos kloro-
formia ja seos suodatetaan. Suodosta uutetaan neljällä
30 10 ml:n annoksella 3N kloorivetyhappoa. Uutteet yhdiste-
tään ja kloroformi-kerros säästetään. Vesipitoinen kerros
tehdään emäksiseksi 10N natriumhydroksidilla pH-arvoon 13
ja uutetaan sitten kolmella 50 ml:n annoksella klorofo-
mia. Klorofomiutteet yhdistetään, pestään kahdella
35 5 ml:n annoksella vettä, kuivataan ja haihdutetaan tyhjiössä
kiinteäksi aineeksi. Tämä sakka liuotetaan 30 ml:aan me-

tanolia ja suodatetaan. Suodokseen lisätään 60 ml vettä. Syntynyt sakka kootaan ja kuivataan antamaan 16,69 g 1-(2-kinolinyyli)piperatsiinia.

Lietteeseen, jossa on 4,26 g 1-(2-kinolinyyli)piperatsiinia 30 ml:ssa vedetöntä eetteriä, lisätään tiputtaen liuos, jossa on 1,74 g etyyli-isotiosyanaattia 30 ml:ssa vedetöntä eetteriä. Seosta sekoitetaan 1 tunti ja syntynyt sakka kootaan ja kiteytetään uudelleen 150 ml:sta etanolia antamaan 4,43 g haluttua tuotetta valkoisena kiteisenä kiinteänä aineena, sp. 193-195°C.

10 Esimerkki 48

N-Etyyli-4-(6-metoksi-2-pyratsinyyli)-1-piperatsiini-tiokarboksiamidi

Seosta, jossa on 29,8 g 2,6-diklooripyratsiinia, 17,2 g piperatsiinia ja 200 ml asetonia, keitetään 15 palautusjäähdyttäen höyryhauteella 2 tuntia, jäähdytetään sitten ja syntynyt sakka kootaan, kuivataan ja kiteytetään uudelleen 80-%:sesta etanolista antamaan 26,0 g 1- $\frac{1}{2}$ -(6-klooripyratsinyyli)-piperatsiini-hydrokloridia.

Seosta, jossa on 9,4 g 1- $\frac{1}{2}$ -(6-klooripyratsinyyli)-piperatsiini-hydrokloridia, 4,4 g natriummetoksidia ja 120 ml metanolia, keitetään palautusjäähdyttäen 19 tuntia, jäähdytetään ja laimennetaan 120 ml:lla vettä. Seosta uutetaan neljällä 25 ml:n annoksella kloroformia, jotka yhdistetään, kuivataan ja haihdutetaan tyhjössä 25 jäännökseksi. Tämä jäännös liuotetaan 50 ml:aan metanolia, lisätään 2,2 g natriummetoksidia ja seosta keitetään palautusjäähdyttäen yli yön, jäähdytetään ja lisätään 50 ml vettä. Tätä seosta uutetaan neljällä 20 ml:n annoksella kloroformia, kuivataan ja haihdutetaan keltaiseksi öljyksi. Tämä öljy liuotetaan uudelleen 50 ml:aan 30 metanolia ja lisätään liuos, jossa on 2,2 g natriummetoksidia 20 ml:ssa metanolia. Tätä seosta keitetään palautusjäähdyttäen 40 tuntia, laimennetaan 50 ml:lla vettä ja uutetaan kahdella 30 ml:n annoksella kloroformia. Uutteet 35 yhdistetään, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin antamaan 6,78 g 1-(6-metoksipyratsinyyli)piperatsiinia keltaisena öljynä.

- 5 Liuokseen, jossa on 1,94 g 1-(6-metoksipyratsinyyli) piperatsiinia 25 ml:aa vedetöntä eetteriä, lisätään tiput-
tään liuos, jossa on 0,87 g etyyli-isotiosyanaattia
25 ml:ssa vedetöntä eetteriä. Seosta sekoitetaan 30 mi-
nuuttia ja sakka kootaan ja kiteytetään uudelleen 80-%:sesta
etanolista antamaan 2,27 haluttua tuotetta valkoisina
kiteinä, sp. 120-122°C.

Esimerkki 49

- 10 2'-Fluori-4-(2-pyratsinyyli)-1-piperatsiinitiokarboksiani-
lidi

- 15 Liuokseen, jossa on 4,92 g 1-(2-pyratsinyyli)pipe-
ratsiinia 50 ml:ssa vedetöntä eetteriä, lisätään liuos,
jossa on 4,59 g 2-fluorifenyyli-isotiosyanaattia 50 ml:ssa
vedetöntä eetteriä, 10 minuutin aikana. Seosta sekoite-
taan 30 minuuttia ja syntynyt sakka kootaan ja kiteytetään
uudelleen 200 ml:sta etanolia antamaan 7,04 g haluttua
tuotetta, sp. 151-153°C.

Esimerkki 50

- 20 N-Butyyli-4-(2-pyratsinyyli)-1-piperatsiinitiokarboksi-
amidi

- 25 Liuokseen, jossa on 4,92 g 1-(2-pyratsinyyli)pi-
peratsiinia 80 ml:ssa vedetöntä eetteriä, lisätään liuos,
jossa on 3,45 g n-butyyli-isotiosyanaattia 50 ml:ssa vede-
töntä eetteriä, tiputtaen 5 minuutin aikana. Seosta se-
koitetaan 30 minuuttia ja syntynyt sakka kootaan ja liuo-
tetaan 50 ml:aan etanolia. Jäähdyttäminen ja 2 ml:n vettä
lisääminen antaa 4,96 g haluttua tuotetta valkoisina
kinteinä, sp. 97,5-98,5°C.

Esimerkki 51

- 30 N-Tert-butyyli-4-(2-pyratsinyyli)-1-piperatsiinitiokar-
boksiamidi

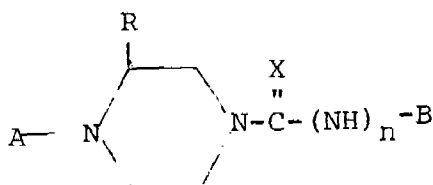
Liuokseen, jossa on 4,92 g 1-(2-pyratsinyyli)piperat-
siinia 50 ml:ssa vedetöntä eetteriä, lisätään liuos, jossa

on 3,45 g tert-butyyli-isotiosyanaattia 50 ml:ssa vedetöntä eetteriä. Seosta sekoitetaan 30 minuuttia ja syntynyt sakka kootaan ja kiteytetään uudelleen 50 ml:sta etanolia antamaan 5,85 g haluttua tuotetta valkoisina kiteitä, sp. 153-156°C.

Patenttiyaatimukset

1. Yhdiste, jolla on kaava:

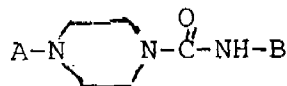
5



- 10 jossa X on happi tai rikki, ja kun X on happi; on A
 2-pyratsinyyli, 2-kinoksalinyyli, 2-kinolyyli, p-kloori-
 fenyyli, 3-pyridyylimetyyli, 2-tiatsolyyli tai 6-me-
 toksi-2-pyratsinyyli; B on fenyyli, mono- tai polysubsti-
 tuoitu fenyyli [jossa substituentit voivat olla fluori,
 15 alkyyli (C₁-C₄) tai trifluorimetyyli], bentsyyli, mono-
 tai disubstituoitu bentsyyli [jossa substituentit voivat
 olla kloori, nitro, tai alkyyli (C₁-C₃), alkyyli,
 (C₁-C₇), sykloalkyyli (C₃-C₆), pyridyyli, 2-fenoksi-
 pionyyli, alkyyli(C₁-C₄)amino, polyfluori (F₇-F₁₄)poly-
 20 alkyyli(C₃-C₇), mono- tai disubstituoitu fenyyliamino (jos-
 sa substituentit voivat olla kloori, karboksi tai karbo-
 etoksi], 6-p-kloorifenyyliheksyyli, 5-(p-klooribentso-
 yyli)butyyli, 2-p-kloorifenoksi-2-isopropyyli tai 1-me-
 tyylibentsyyli; R on vety tai alkyyli (C₁-C₃); ja n on
 25 nolla; ja kun X on rikki; on A pyratsinyyli, kinolyyli
 tai metoksi-pyratsinyyli; B on sykloalkyyli, bentsyyli,
 fenetyyli tai fenyyli, joka on substituoitu vähintään
 yhdellä substituentilla [jolloin substituentit voivat
 olla karboalkoksi (C₁-C₄), karboksi tai syaani]; R on vety;
 30 ja n on yksi.

2. Yhdiste, jolla on kaava:

35

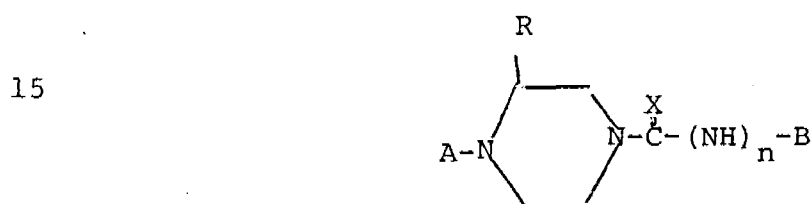


jossa A on 2-pyratsinyyli tai 2-tiatsolyyli ja B on fenyyli tai substituoitu fenyyli/jolloin substituentit voivat olla alkyyli (C_1-C_4), alkoksi (C_1-C_4) tai halogeeni⁷.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, 4'-kloori-4-(2-pyratsinyyli)-1-piperatsiinikarboksianilidi.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, joka on 4'-syaani-4-(2-pyratsinyyli)-1-piperatsiinitiokarboksianilidi.

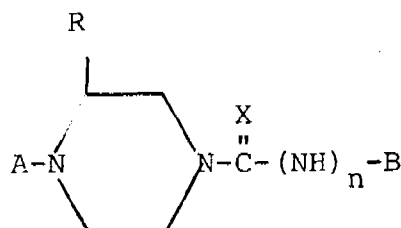
5. Menetelmä ateroskleroosin hoitamiseksi nisäkkäällä, joka on tällaisen hoidon tarpeessa, t u n n e t t u siitä, että tälle nisäkkäälle annetaan antiateroskleroottisesti vaikuttava määrä yhdistettä, jolla on kaava:



jossa X on happi tai rikki, ja kun X on happi: on A fenyyli, 2-pyratsinyyli, 2-kinoksalinyyli, 2-kinolyyli, p-kloori-fenyyli, 3-pyridyylimetyyli, 2-tiatsolyyli tai 6-metoksi-2-pyratsinyyli; B on fenyyli, mono- tai polysubstituoitu fenyyli/jolloin substituentit voivat olla fluori, alkyyli (C_1-C_4) tai trifluorimetyyli⁷, bentsyyli, mono- tai disubstituoitu bentsyyli /jolloin susbtituentit voivat olla kloori, nitro tai alkyyli (C_1-C_3)⁷ alkyyli (C_1-C_7), sykloalkyyli (C_3-C_6), pyridyyli, 2-fenoksi-⁷propionyli, alkyyli (C_1-C_4) amino, polyfluori (F_7-F_{14}) polyalkyyli (C_3-C_7), mono- tai disubstituoitu fenyyliamino (jolloin substituentit voivat olla kloori, karboksi tai karboetoksi), 6-p-kloorifenoksi 2-isopropyli tai 1-metyylibentsyyli; R on vety tai alkyyli (C_1-C_3); ja n on nolla; ja, kun X on rikki: on A pyratsinyyli, kinolyyli tai metoksi-⁷pyratsinyyli; B on alkyyli (C_1-C_4), sykloalkyyli, bentsyyli, fenetyyli, fenyyli tai fenyyli, joka on susbtituoitu ainakin yhdellä substituentilla /jolloin substituentit voivat olla alkyyli (C_1-C_4), alkoksi

(C_1-C_4), halogeeni, karboalkoksi (C_1-C_4), karboksi tai syaani⁷; R on vety; ja n on yksi.

6. Farmaseuttinen yhdistelmä annosyksikkömuodossa, t u n n e t t u siitä, että se sisältää 5-60 paino-% yhdistettä, jolla on kaava:



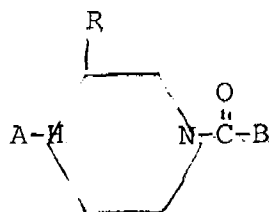
10

jossa X on happi tai rikki, ja kun X on happi: on A fenyyli, 2-pyratsinyyli, 2-kinoksalinyyli, 2-kinolyyli, p-kloorifenyyli, 3-pyridyylimetyyli, 2-tioatsolyyli tai 6-metoksi-2-pyratsinyyli; B on fenyyli, mono- tai polysubstituoitu fenyyli [jolloin substituentit voivat olla fluori, alkyyli (C_1-C_4) tai trifluorimetyyli⁷, bentsyyli, mono- tai disubstituoitu bentsyyli [jolloin substituentit voivat olla kloori, nitro tai alkyyli (C_1-C_3)⁷, alkyyli (C_1-C_7), sykloalkyyli (C_3-C_6), pyridyyli, 2-fenoksi-*propionyyli*, alkyyli(C_1-C_4)-amino, polyfluori(F_7-F_{14})polyalkyyli (C_3-C_7), mono- tai disubstituoitu fenyyliamino(jolloin substituentit voivat olla kloori, karboksi tai karboetoksi), 6-p-kloorifenyyli-heksyyli, 5-(p-klooribentsoyyli)butyyli, 2-p-kloorifenoksi-2-isopropyyli tai 1-metyylibentsyyli; R on vety tai alkyyli (C_1-C_3); ja n on nolla; ja, kun X on rikki: on A pyratsinyyli, kinolyyli tai metoksi-*pyratsinyyli*; B on alkyyli (C_1-C_4), sykloalkyyli, bentsyyli, fenetyyli, fenyyli tai fenyyli, joka on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla [jolloin substituentit voivat olla alkyyli (C_1-C_4), alkoksi (C_1-C_4), halogeeni, karboalkoksi (C_1-C_4), karboksi tai syaani⁷; R on vety; ja n on yksi; yhdessä farmasettisesti hyväksyttävän kantimen kanssa.

25

30

7. Menetelmä yhdisteen, joka on valittu yhdisteistä, joilla on kaava:

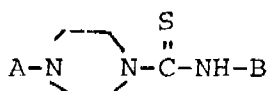


5

jossa A on fenyyli, 2-pyratsinyyli, 2-kinoksalinyyli, 2-kinolyyli, p-kloorifenyyli, 3-pyridyylimetyyli, 2-tiatso-
 10 lyyli tai 6-metoksi-2-pyratsinyyli; B on fenyyli, mono- tai polysubstituoitu fenyyli, jossa substituutit voivat olla fluori, alkyyl (C₁-C₄), tai trifluorimetyyli, bentsyyli, mono tai disubstituoitu bentsyyli, jossa substi-
 15 tuentit voivat olla kloori, nitro tai alkyyl (C₁-C₃), alkyyl (C₁-C₇), sykloalkyyl (C₃-C₆), pyridyyli, 2-fenoksi-
 propionyyli, alkyyl (C₁-C₄) amino, polyfluori (F₇-F₁₄) polyalkyyl (C₃-C₇), mono- tai disubstituoitu fe-
 20 nyyliamino (jossa substituentit voivat olla kloori, karboksi tai karboetoksi), 6-p-kloorifenyyliheksyyli, 5-(p-klooribentsoyyl)butyyli, 2-p-kloorifenoksi-2-iso-
 25 propyyli tai 1-metyylibentsyyli; ja R on vety tai alkyyl (C₁-C₃), valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että substituoitu fenyyliasetyyli-johdannainen saatetaan rea-
 goimaan tionyylikloridin kanssa ja näin saatu reaktiotuote saatetaan reagoimaan 1-(2-pyratsinyyli)piperatsiinin kanssa; tai saatetaan 2-(1-piperatsinyyli)aryyli-johdannainen reagoi-
 25 maan fenyyliasetyylikloridin kanssa tai saatetaan substi-
 tuoitu fenyyli-isosyanaatti reagoimaan 1-(2-pyratsinyyli)pi-
 peratsiinin kanssa.

8. Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava:

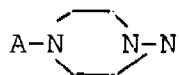
30



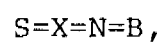
jossa A on pyratsinyyli, kinolyyli tai metoksi-pyratsinyyli ja B on sykloalkyyl, bentsyyli, fenetyyli tai substituoitu

fenyyli [jossa substituentit voivat olla alkoksi (C_1-C_4),
 karboksi tai syaani]; t u n n e t t u siitä, että saate-
 taan piperatsiini, jolla on kaava:

5

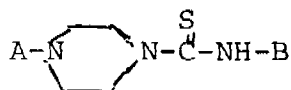


jossa A tarkoittaa samaa kuin edellä, reagoimaan isotiosya-
 naatin kanssa, jolla on kaava:



10

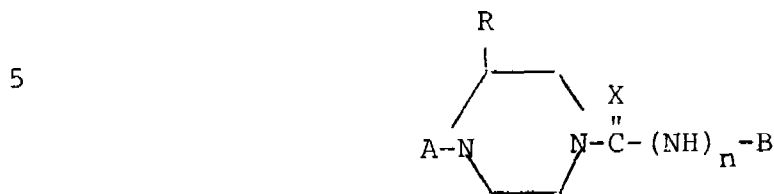
jossa B tarkoittaa samaa kuin edellä, antamaan yhdiste,
 jolla on kaava:



jossa A ja B tarkoittavat samaa kuin edellä.

Patentktav:

1. Förening med formeln:



- där X är syre eller svavel och, då X är syre: är A
- 10 2-pyrazinyl, 2-kinoxalinyll, 2-kinolyl, p-klorfenyl,
3-pyridylmetyl, 2-tiazolyl eller 6-metoxi-2-pyrazinyl;
B är fenyl, mono- eller polysubstituerad fenyl [varvid
substituenterna är fluor, alkyl (C₁-C₄) eller trifluormetyl],
bensyl, mono- eller sisubstituerad bensyl [varvid substi-
15 tuenterna är klor, nitro eller alkyl (C₁-C₃)], alkyl
(C₁-C₇), cykloalkyl (C₃-C₆), pyridyl, e-fenoxipropionyl,
alkyl (C₁-C₄)amino, polyfluor (F₇-F₁₄)polyalkyl (C₃-C₇),
mono- eller disubstituerad fenylamino (varvid substituenterna
är klor, karboxi eller karboetoxi), 7-p-klorfenylhexyl,
20 5-(p-klorbensoyl)butyl, 2-p-klorfenoxi-2-isopropyl eller
1-metylbensyl; R är väte eller alkyl (C₁-C₃); och n är
noll; och då X är svavel: är A pyrazinyl, kinolyl eller
metoxipyrazinyl; B är cykloalkyl, bensyl, fenetyl eller
fenyl som är substituerad med minst en substituent
25 [varvid substituenterna är karboalkoxi (C₁-C₄), karboxi
eller cyan]; R är väte; och n är ett.

2. Förening med formeln:

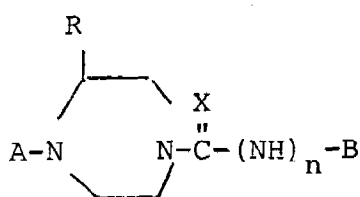


där A är 2-pyrazinyl eller 2-tiazolyl och B är fenyl eller
substituerad fenyl [varvid substituenterna är alkyl (C₁-C₄),
alkoxi (C₁-C₄) eller halogen].

3. Förening enligt patentkravet 1 som är 4'-klor-4-(2-pyrazinyl)-1-piperazinkarboxanild.

4. Förening enligt patentkravet 1 som är 4'-cyan-4-(2-pyrazinyl)-1-piperazintiokarboxanild.

5 5. Förfarande för behandling av atherosclerosis i ett däggdjur som är i behov av sådan behandling, k ä n n e - t e c k n a t därav, att däggdjuret inges en anti-atherosklerotiskt effektiv mängd av en förening med formeln:



15

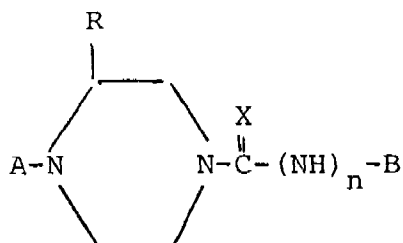
där X är syre eller svavel och, då X är syre: är A fenyl, 2-pyrazinyl, 2-kinoxaliny, 2-kinolyl, p-klorfenyl, 3-pyridylmetyl, 2-tiazolyl eller 6-metoksi-2-pyrazinyl;

B är fenyl, mono- eller polysubstituerad fenyl [varvid substituenterna är fluor, alkyl (C_1-C_4) eller trifluorimetyl], bensyl, mono- eller disubstituerad bensyl [varvid substituenterna är klor, nitro eller alkyl (C_1-C_3)], alkyl (C_1-C_7), cykloalkyl (C_3-C_6), pyridyl, 2-fenoxipropionyl, alkyl (C_1-C_4) amino, polyfluor (F_7-F_{14}) polyalkyl (C_3-C_7), mono- eller disubstituerad fenylamino (där substituenterna är klor, karboxi eller karboetoxi), 6-p-klorfenoxi-2-isopropyl eller 1-metylbensyl; R är väte eller alkyl (C_1-C_3); och n är noll; och då X är svavel: är A pyrazinyl, kinolyl eller metoxypyrazinyl; B är alkyl (C_1-C_4), cykloalkyl, bensyl, fenetyl, fenyl eller fenyl som är substituerad med minst en substituent [varvid substituenterna är alkyl (C_1-C_4), alkoxi (C_1-C_4), halogen karboalkoxi (C_1-C_4), karboxi eller cyan/; R är väte; och n är ett.

6. Farmaceutisk komposition i form av en dosenhet,
35 k ä n n e t e c k n a d d ä r a v , a t t d e n i n n e h å l l e r f r å n 5 %

till 60 vikt-% av en förening med formeln:

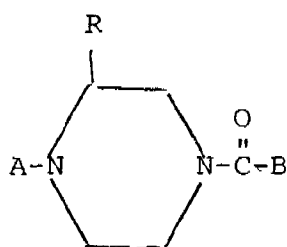
5



dät X är syre eller svavel och, då X är syre: är A fenyl,
 2-pyrazinyl, 2-kinoxalinyll, 2-kinolyl, p-klorfenyl,
 10 3-pyridylmetyl, 2-tiazolyl eller 6-metoksi-2-pyrazinyl;
 B är fenyl, mono- eller polysubstituerad fenyl [varvid
 substituenterna är fluor, alkyl (C₁-C₄) eller trifluormetyl],
 bensyl, mono- eller disubstituerad bensyl [varvid subs-
 tituenterna är klor, nitro eller alkyl (C₁-C₃)], alkyl
 15 (C₁-C₇), cykloalkyl (C₃-C₆), pyridyl, 2-fenoxipropionyl,
 alkyl(C₁-C₄)amino, polyfluor(F₇-F₁₄)polyalkyl(C₃-C₇),
 mono- eller disubstituerad fenylamino (varvid substituen-
 terna är klor, karboxi eller karboetoxi), 6-p-klorfenyl-
 hexyl, 5-(p-klorbensoyl)butyl, 2-p-klorfenoxi-2-isopropyl,
 20 eller 1-metylbensyl; R är väte eller alkyl (C₁-C₃); och n
 är noll; och då X är svavel: är A pyrazinyl, kinolyl
 eller metoxipyrazinyl; B är alkyl (C₁-C₄), cykloalkyl,
 bensyl, fenetyl, fenyl eller fenyl som är substituerad
 med minst en substituent [varvid substituenterna är alkyl
 25 (C₁-C₄), alkoxi (C₁-C₄), halogen, karboalkoxi (C₁-C₄),
 karboxi eller cyan]; R är väte; och n är ett; tillsammans
 med en farmaceutisk godtagbar bärare.

30

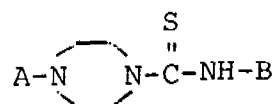
35



7. Förfarande för framställning av en förening som
 valts bland föreningarna som har formeln:

där A är fenyl, 2-pyrazinyl, 2-kinoxalinyll, 2-kinolyl, p-klorfenyl, 3-pyridylmetyl, 2-tiazolyl eller 6-metoxi-2-pyrazinyl; B är fenyl, mono- eller polysbstituerad fenyl
 5 [varvid substituenterna är fluor, alkyl (C_1-C_4) eller trifluorimetyl], bensyl, mono- eller disubstituerad bensyl [varvid substituenterna är klor, nitro eller alkyl (C_1-C_3)], alkyl (C_1-C_7), cykloalkyl (C_3-C_6), pyridyl, 2-fenoxipropionyl, alkyl (C_1-C_4) amino, polyfluor (F_7-F_{14}) polyalkyl (C_3-C_7), mono-eller disubstituerad fenylamino
 10 (där substituenterna är klor, karboxi eller karboetoxi), 6-p-klorfenylhexyl 5-(p-klorbensoyl)butyl, 2-p-klorfenoxi-2-isopropyl eller l-metylbensyl; R är väte eller alkyl (C_1-C_3), k ä n n e t e c k n a t därav, att substituerat fenylacetylderivat reageras med tionylklorid och den så
 15 erhållna reaktionsprodukten reageras med l-(2-pyrazinyl) piperazin; eller ett 2-(l-piperazinyl)arylderivat reageras med med fenylacetylklorid eller ett substituerat fenylisocyanat reageras med l-(2-pyrazinyl)piperazin.

8. Förfarande för framställning av en förening med
 20 formeln:



25 där A är pyrazinyl, kinolyl eller metoxipyrazinyl och B är cykloalkyl, bensyl, fenetyl eller substituerad fenyl [varvid substituenterna är alkoxi (C_1-C_4), karboxi eller cyan]; k ä n n e t e c k n a t därav, att en piperazin med
 30 formeln:

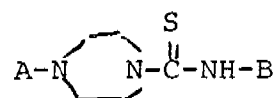


är A har den ovan definierade betydelsen, reageras med ett isotiocyanat med formeln:

35 $\text{S}=\text{CN}-\text{B},$

där B har den ovan definierade betydelsen, att ge en förening med formeln:

5



där A och B har de ovan definierade betydelserna.