

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁGORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

B

(11) 190 989

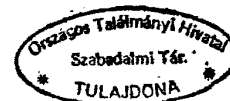
A bejelentés napja: (22) 82. 06. 18.

(21) 1992/82

A bejelentés elsőbbsége: (33) DE: (32) 81. 06. 20. (31) (P 31 24 366.5)

A közzététel napja: (41) (42) 1984. 03. 28.

Megjelent: (45) 1988. VIII. 31.

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO,C 07 D 405/14
A 61 K 31/445

Feltaláló(k): (72)

Dr. HENNING Rainer, Frankfurt/Main, dr. LATTRELL Rudolf,
Königstein/Taunus, dr. GERHARDS Hermann, Hofheim am Taunus,
DE

Szabadalmaz: (73)

Hoechst AG., Frankfurt/Main, DE

(54)

ELJÁRÁS DIOXANIL-METIL-PIPERIDIN-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás a neuroleptikus hatású (Ia) általános képletű N-metil-piperidin-származékok és e vegyületek savaddíciós sóinak előállítására – a képletben

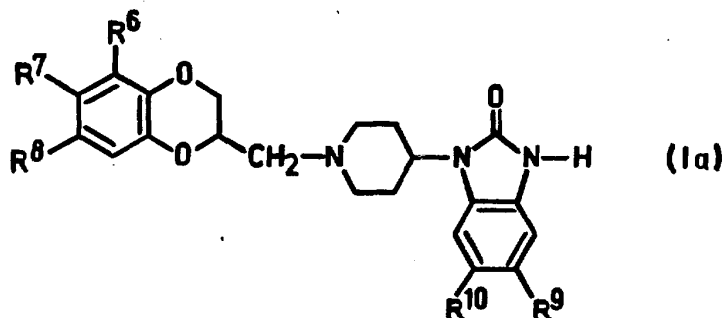
R⁶ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,
R⁷ és R⁸ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, fluoratom, klóratom vagy metilcsoport,
R⁹ jelentése fluoratom, klóratom, metil- vagy metoxicsoport,

R¹⁰ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport.

A találmány szerinti eljárást úgy végzik, hogy
a) valamely (II) általános képletű vegyületet – a képletben R⁶, R⁷ és R⁸ jelentése a fentiekben megadott, Z jelentése halogénatom vagy egy reakcióké-

pes észtercsoport – valamely (III) általános képletű vegyülettel – a képletben R⁹ és R¹⁰ jelentése a fentiekben megadott – reagáltatnak, vagy

b) valamely (IV) általános képletű vegyületet – a képletben R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ és R¹⁰ jelentése a fentiekben megadott – valamely reakcióképes szénsav-származékkal, előnyösen ammónium-cianáttal, fémcianáttal, így kálium-cianáttal, továbbá szénsav-halogeniddel, klór-szénsav-észterrel, szénsav-diészterrel, karbamiddal, izokarbamiddal vagy 1,1-karbonil-diimidazollal reagáltatnak, majd a kapott (Ia) általános képletű vegyületet kívánt esetben savaddíciós sóvá alakítják.



A találmány tárgya eljárás az új (Ia) általános képletű metil-piperidin-vegyületek és e vegyületek fiziológiásan megfelelő savaddíciós sóinak előállítására. E vegyületek neuroleptikus hatással rendelkeznek. Az (Ia) általános képletben

R^6 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,

R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, fluoratom, klóratom vagy metilcsoport,

R^9 jelentése fluoratom, klóratom, metil- vagy metoxicsoport,

R^{10} jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport.

A találmány szerinti vegyületekhez hasonló szerkezetű vegyületeket írnak le a 4 329 348 számú egyesült államokbeli szabadalmi leírásban. Az ismert vegyületek stimuláló hatást mutatnak szemben a találmány szerinti vegyületek neuroleptikus hatásával.

A találmány szerinti vegyületeket oly módon állítjuk elő, hogy

a) valamely (II) általános képletű vegyületet, a képletben R^6 , R^7 és R^8 jelentése a fentiekben megadott, Z jelentése halogénatom vagy egy reakcióképes észtercsoport, valamely (III) általános képletű vegyülettel, a képletben R^9 és R^{10} jelentése a fentiekben megadott, reagáltatunk, vagy

b) valamely (IV) általános képletű vegyületet, a képletben R^6 , R^7 , R^8 , R^9 és R^{10} jelentése a fentiekben megadott, valamely reakcióképes szénsavszármazékkal, előnyösen ammónium-cianáttal, fémcianáttal, így kálium-cianáttal, továbbá szénsav-halogeniddel, klór-szénsav-észterrel, szénsav-diészterrel, karbamiddal, izokarbamiddal vagy 1,1-karbonil-diimidazollal reagáltatunk, majd a kapott (Ia) általános képletű vegyületet kívánt esetben savaddíciós sóvá alakítjuk.

Az (Ia) általános képletű vegyületek savaddíciós sóinak előállításához az alábbi savak jönnek figyelembe: ásványi savak, mint sósav, hidrogénbromid, kénsav, foszforsav, salétromsav, perklórsav, vagy szerves savak, mint hangyasav, ecetsav, propionsav, borkősav, borostyánkősav, glikolsav, tejsav, almasav, citromsav, maleinsav, fumársav, fenil-ecetsav, benzoészav, metán-szulfonsav, toluol-szulfonsav, oxálsav, 4-aminobenzoészav vagy aszkorbinsav.

Különösen kedvezőek azok a (Ia) általános képletű vegyületek, ahol a képletben R^6 , R^7 és R^{10} jelentése hidrogénatom, R^8 jelentése hidrogénatom vagy fluoratom, R^9 jelentése fluor- vagy klóratom, metil- vagy metoxicsoport.

A reakcióképes szénsavszármazékok közül megemlítjük az ammónium-cianátot, a fémcianátokat, halogén-cianátokat, szénsav-halogenideket, klór-szénsav-alkil-, -benzil- vagy -fenil-észtereket, a szénsav-dialkil-, dibenzil- vagy difenilésztereket, karbamidot, 1,1-karbonil-diimidazolt, 0-alkil-izokarbamidokat.

Az (a) eljárás szerinti kondenzációt valamely szerves oldószerben végezzük. Oldószerként szóba jöhet a metanol, etanol, toluol, dioxán, tetrahydrofurán, piridin, dimetilszulfid, dimetilformamid. A műveletet célszerűen valamely bázikus kondenzációs szer jelenlétében végezzük. Kondenzálószerként alkáli- vagy alkáli-földfém-hidroxidot, -karbonátot, továbbá hidrogénkarbonátot használha-

tunk, ezen kívül alkalmazhatunk alkáli-fém-hidrideket, alkoxidokat, és alkanoátokat, valamint szerves tercier nitrogénbázisokat, mint trietilamin, tripropilamin, N-metil-morfolin vagy lutidin. A reakció hőmérséklete általános 0 és 180 °C, célszerűen 20 és 100 °C között van.

A b) eljárást ismert módon oldószer nélkül vagy pedig valamely szerves oldószerben vagy víz és egy szerves oldószer elegyében végezhetjük. Abban az esetben, ha reakcióképes szénsavszármazékként ammónium- vagy fém-cianátot használunk, oldószerként poláros, vízzel elegyedő oldószereket használhatunk. Ezek közül említjük meg a metanolt, etanolt, acetont, tetrahydrofuránt, dioxánt, dimetilformamidot, dimetil-szulfoxidot, továbbá ezek vízzel való elegyét.

Minden egyéb esetben vízmentes oldószert, így toluolt, xilolt, glikol-dimetil-étert, diglikol-dimetil-étert, triglikol-dimetil-étert, piridint, továbbá szulfolánt használhatunk. A felszabaduló savak megkötésére bázikus kondenzálószer használhatunk. Ezek közül az (a) eljárásnál felsoroltak jöhetnek figyelembe.

A kiinduláshoz használt vegyületek az irodalomban ismertetett módon állíthatók elő. A (II) általános képletű vegyületek az irodalomból ismert eljárás segítségével állíthatók elő [J. Med. Chem. 8, 446 (1965)].

A (III) általános képletű vegyületek a 2 526 393 vagy a 2 400 094 német szövetségi köztársaságbeli közrebocsátási irat leírása szerint állíthatók elő. Kiindulásai anyagként az 1 helyzetben etoxikarbo-nil- vagy benzilcsoporttal védett aminopiperidint, továbbá megfelelően szubsztituált o-klór-nitrobenzolt használnak; a kapott vegyületben a nitro-csoportot katalitikusan hidrogénezik, amikor is aminocsoportot kapnak. E művelethez katalizátorként pl. Raney-nikkelt használnak; a ciklizáláshoz a (b) eljárásnál leírt szénsavszármazék használható; ezt követően az egyes helyzetben lévő aminocsoporton található védőcsoportot leszakítják.

A (IV) általános képletű vegyületek oly módon állíthatók elő, hogy valamely (II) általános képletű vegyületet egy (VII) általános képletű vegyülettel reagáltatnak, e vegyületek a (III) általános képletű vegyületek előállításánál közbelső termékként keletkeznek. A reakció körülményei az (a) eljárásnál ismertetett körülményekkel azonosak.

A példákban a %-os értékek tömeg%-ra vonatkoznak.

A találmány szerinti (Ia) általános képletű vegyületek kedvező farmakológiai hatást, elsősorban antipszichotikus, neuroleptikus hatást mutatnak. E vegyületek a dózisértéktől függően az amfetamin aggregációs toxicitást antagonizálják egereknél. A vizsgálatokhoz 10-10 állatból álló csoportokat használunk; az állatok 25 cm²/egér felületű ketrecben vannak elhelyezve. 1 órával az (I) általános képletű vegyület beadása után 20 mg/kg D-amfetamin adunk az állatoknak szubkután 0,2%-os vizes oldat formájában. A kísérletekkel megállapítjuk az (I) általános képletű vegyületnek azt a dózisértékét, amely az állatok 50%-át az amfetamin mérgezés által előidézendő pusztulástól megvédi. Az (I) általános képletű vegyületek ED₅₀ értéke 0,01 és

14 mg/kg között van (lásd az 1. táblázatot). A találmány szerinti vegyületek inhibeálják, ezenkívül az amfetamin és az apomorfín által patkányoknál előidézett sztereotipikus magatartást. A hatást ismert statisztikus módszerrel értékeljük; az ED₅₀ értékét mérési eredmények alapján számítjuk ki. Az (I) általános képletű vegyületek esetében az ED₅₀ értéke 0,1–20 mg/kg, főleg 5 mg/kg az amfetamin inhibeációja esetében; az apomorfín által indukált sztereotip reakció inhibeálásánál 0,01–20 mg/kg, főleg 5 mg/kg az ED₅₀-érték.

A további vizsgálatok során patkányoknál egyoldalú agyléziót idéztünk elő, amikor is az állatok amfetamin hozzáadása után a lézió irányába tengelyük körül forognak. A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek ezt a magatartást inhibeálják, (ED₅₀ értéke: 0,05–20 mg/kg, főleg 0,05–5 mg/kg.)

Ezen túlmenően a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek jelentős mértékben inhibeálják a patkányok intrakraniális ösztimulálását. (ED₅₀ értéke 0,01–10 mg/kg, főleg 0,01–5 mg/kg.) Ennél a vizsgálatnál a patkányok, amelyek agyában elektroda van beültetve, emelő lenyomásával önmaguk képesek inger előidézésére. A vizsgálatok során meghatároztuk azt a dózisértéket, amely beadása mellett az emelőlenyomások számát 50%-kal csökkenteni lehetett.

A találmány szerinti vegyületek nem mutatnak, vagy csak igen kis mértékben mutatnak kataléptogén hatást, vagyis csak igen magas dózisérték beadása után (30 mg/kg felett) idéznek elő a patkányoknál kataléptikus merevedést. Ezen túlmenően még magas dózisértékek beadása után (10 mg/kg intraperitoneális dózis felett egereknél) sem észlelhető vagy csak igen csekély mértékben alfa vagy béta adrenerg receptor blokkoló hatás, vagyis a vegyületek nem fejtenek ki szimpatolitikus hatást.

A találmány szerinti vegyületek farmakológiai hatása kedvezőbb az ismert neuroleptikumokénál, így például a vizsgálati eredményekből megállapítható volt, hogy a hatásos dózishoz viszonyított aránya 1 : 20 és 1 : 180 között van, függően a vizsgálattól. Ezzel szemben az ismert butirofenon-származékok, mint a Haloperidol és a fentiazinok, mint klórpromazin esetében ez az arány 1 : 4 és 1 : 8 között van. [Janssen P. A. J. és Van Bever W. F. M. G. Stille, H. Hoffmeister (kiadó) Psychotropic Agents, I. kötetében Springer 1980.] A kataléptogén hatás a gyakorlatban nem kívánatos extrapiramidális zavarokat idéz elő. Emellett az ismert neuroleptikumok gyakran mutatnak alfa szimpatolitikus mellékhatást is, ami többek között nem kívánatos vérnyomás-csökkentő hatást eredményezhet.

A találmány szerinti vegyületek neuroleptikus hatást mutatnak, ellentétben a szerkezetileg közel álló vegyületek stimuláló és antidepresszív hatásával.

Az összehasonlító vizsgálatoknál az alábbi módszereket alkalmaztuk:

Mászás vizsgálata egereknél

CD-1 típusú 23–27 g-os him egereket szokásos laboratóriumi körülmények között tartjuk. 2-2 egeret kb. 12–20 cm-es méretű drótketrecben helyezünk el. Egy óra eltelte után az állatoknak 1,5 mg/kg dózisú apomorfint adunk subcutan. Ez a dózis minden állatot mászásra készítet 30 percig. A neuroleptikus hatásra vizsgált vegyületeket 1 órával az apomorfín injekció beadása előtt orálisan adjuk be az állatoknak.

10, 20 és 30 perccel az apomorfín beadása után ellenőrizzük a hatást, amit az alábbiak szerint értékelünk:

Mászás	Értékelés
az egerek 4 talppal állnak a ketrecben (nincs mászás)	0
az egerek 2 talppal a falra kapaszkodnak (felemelkedés)	1
az egerek 4 talppal a ketrec falára kapaszkodnak (teljes mászás)	2

Azokat az állatokat, amelyek az apomorfín injekció beadása előtt már a falra másztak, eltávolítjuk.

Az apomorfín hatására az egerek mozdulatlanul a ketrec falára kapaszkodnak hosszabb időn keresztül. A csak motorikus stimulálás hatására jelentkező mászás ezzel szemben csak másodpercekig tart.

A három leolvasás értékét összeadjuk (maximális érték: 6/egerenként). A kontroll állatoknál mért értéket (a vivóanyagot intraperitoneálisan, az apomorfint subcutan adva) 100-nak vesszük. Az ED₅₀ értéket lineáris regressziós analízissel (log-dózis viszonylatban) számítjuk ki.

D-amfetamin mérgezés kivédése

SPF-71; KF: NMRI típusú 25–30 g-os egereket 10-es csoportokban alkalmazunk. A vizsgálandó vegyületeket 1%-os hidroxietil-cellulóz-oldatban feloldjuk vagy szuszpendáljuk. A vizsgálati anyagot orálisan adjuk be 1 órával a 20 mg/kg dózisú d-amfetamin subcutan injekció beadása előtt. Az amfetamin injekció beadása után az egereket 10-es csoportokban 15 cm átmérőjű 25 cm magasságú üvegedénybe helyezzük. 10-10 edényt 132 × 50 × 32 cm méretű faketrecbe helyezünk. A ketrec plexi üveg ablakán keresztül 30 W-os fluoreszkáló lámpával világítjuk meg az állatokat; a ketrecben 22 °C-os hőmérsékletet biztosítunk termosztált levegő befűtésével. Az állatokat a következő 6 órában 30 percenként ellenőrizzük. A csak d-amfetaminnal kezelt kontroll állatok 90–100%-a elpusztul. Az ED₅₀ értékeket Spearman-Kärber-féle módszerrel becsüljük meg.

Norepinefrin letális hatás vizsgálata egereken

NMRI típusú 18–22 g tömegű egerek (Kf-SPF) tízes csoportjait a vizsgálati vegyületeket tartalma-

zó oldattal kezeljük. A vizsgálati vegyületeket előzőleg izotóniás sóoldatban vagy 1%-os tilóz-oldatban oldjuk fel. A vizsgálati oldatot intraperitoneálisan vagy orálisan adjuk be az állatoknak. 30 perccel az intraperitoneális vagy 60 perccel az orálisan kezelt állatoknak 1,5 mg/kg norepinefrint adunk intravénásan az egerek farok-vénájába.

Ezt követően az állatokat 10-es csoportokban B méretű Perspex ketrecbe helyezjük; az elpusztult állatok számát 24 órával a norepinefrin injekció beadása után ellenőrizzük.

15 mg/kg dózisu, intravénásan beadott norepinefrin injekció (amely dózis az LD₅₀ érték háromszorosa) 15 percen belül elpusztítja az összes kontroll állatot. A vizsgálati vegyülettel is kezelt állatok közül az életben maradtakat 24 óra eltelté után számoljuk meg.

Az ED₅₀ értéket Spearman-Kärber módszerrel állapítjuk meg.

Kataleptikus hatás vizsgálata patkányokon

Wistar típusú 150–180 g súlyú patkányokat 4-es csoportokba osztunk. A vizsgálati anyagot az állatoknak orálisan adjuk be, a beadást követően 1, 2, 3, 4, 6 és 24 óra elteltével az állatokat 7 cm-rel a ketrec alja felett lévő korlátra helyezzük. A korlát 22 × 38 × 16 cm méretű ketrecben van elhelyezve. A kataleptikus hatást az alábbiak szerint értékeljük:

a korláton eltöltött idő	kataleptikus érték
< 10 sec	0
10–20 sec	1
20–30 sec	2
> 30 sec	3

Az ellenőrzést 1, 2, 3, 4 és 6 óra eltelté után végezzük, és minden állatnál 2 perces időközben megismételjük. A 6 óra alatt mért értékeket összegezzük (a maximális érték, ami neuroleptikumok adagolása után mérhető $3 \times 3 \times 5 = 45$). 4–6 órával a dózis beadása után is észlelhető a kataleptikus hatás.

Az eredményt a maximálisan mért érték 1%-ában adjuk meg. Az ED₅₀ értéket lineáris regressziós analízis segítségével számítjuk ki.

3H-spiroperidol-kötés vizsgálata

Burt és társai által leírt eljárással (Mol. Pharmacol 12, 800, 1976) borjú sejt-membrán frakciót preparálunk és –40 °C hőmérsékleten tárolunk. Ebből a készletből egy részt szobahőmérsékletre felolvasztunk, 5 percig 37 °C hőmérsékleten inkubálunk, majd 10 percig 50 000 · g fordulatszámmal 10 percig centrifugálunk. A csapadékot puffer-oldattal szuszpendáljuk (1 : 1000 hígításban). A szuszpenziót 1 nM (39 Ci/mmól) spiroperidollal inkubáljuk, majd 5 ml-es frakciókra osztjuk. Az 5 ml-es részleteket az alábbiak szerint inkubáljuk:

3 mintát 10⁻⁵ mól butaclamollal kezelünk, a nem-specifikus kötések meghatározására,

3 mintát adalék hozzáadása nélkül az összes kötésre vonatkozóan vizsgálunk,

1-1 mintát a növekvő koncentrációjú, a vizsgálati anyagot tartalmazó oldattal kezelünk.

Ezután a mintákat 3,0 ml jéghideg puffer-oldattal elegyítjük, szűrjük, mossuk (Skatron sejtiszűrő és GF/F üvegszál alkalmazásával, a Life Sci. 24, 2293 1979-ben leírtak szerint). A szűrőt levegőn szárítjuk, majd 5 ml scintillátor koktéllal elegyítjük. A mintákat 10 percig rázzuk, majd mérjük a minták kemolumineszcenciáját. A növekvő koncentrációjú oldatokban mért értékekből grafikus extrapolációval megállapítjuk az IC₅₀ értékét az alábbi számítás alapján:

$$K_I = IC_{50} : 1 + \frac{K_D}{1 \text{ nM}}$$

A K_D disszociációs konstans értékét 0,37–2,28 nM 3H-spiroperidol koncentráció értékeknél állapítjuk meg.

Az összehasonlító vizsgálatok eredményét az 1. táblázat foglalja össze. Összehasonlító anyagként az (A) és (B) képletű ismert vegyületeket alkalmaztuk.

1. táblázat

(1a) általános képletű vegyület biológiai vizsgálati eredménye)

Példa száma	R ⁹ , R ⁷ , R ⁸	R ⁹ , R ¹⁰	Apomorfín-hatás vizsgálata (egéren) ED ₅₀ i.p.	Amfetamin-toxicitás vizsgálata (egéren) ED ₅₀ i.p.	Norepinefrin-toxicitás vizsgálata (egéren) ED ₅₀ i.p.	Kataleptikus hatás vizsgálata MED p.o. (patkányon) (6 óra)	³ H-Spiroperidol vizsgálat (patkányon) KI μ
(A) képletű ismert vegyület			4,5	5,5	10,2	* 40	0,9
(B) képletű ismert vegyület			2,0	20	7,6	40	0,08
1.	H	5=Cl	0,09	0,8	> 20	~ 30	0,03
30.	7=F	5=Cl	0,14 p.o.	2,0 p.o.	> 25	~ 40	0,05
29.	6=F	5=Cl	0,20	3,0	> 20	~ 10	–
16.	H	5=F	0,017	0,27	> 10	–	–
17.	H	5=OCH ₃	0,001	0,17 p.o.	> 10	~ 1,0	0,15

1. tábla (folytatás)

Példa száma	R ⁶ , R ⁷ , R ⁸	R ⁹ , R ¹⁰	Apomorfín-hatás vizsgálata (egéren) ED ₅₀ i.p.	Amfetamin-toxicitás vizsgálata (egéren) ED ₅₀ i.p.	Norepinefrin-toxicitás vizsgálata (egéren) ED ₅₀ i.p.	Kataleptikus hatás vizsgálata MED p.o. (patkányon) (6 óra)	³ H-Spiroperidol vizsgálat (patkányon) KI μ
34.	7—F	5—CH ₃	0,015	0,009	> 20	~ 2,5	0,15
32.	7—F	5—F	0,09	0,46	> 25	~ 20	—
6.	7—Cl	5—Cl	0,75	1,3	~ 50	~ 10	0,06
8.	6,7—Cl	5—Cl	5,95	14,0	> 50	~ 20	0,15
3.	6—CH ₃	5—Cl	0,13	0,40	> 50	~ 20	0,06
28.	6,7—Cl	5—F	5,5	1,5	> 20	~ 20	0,10
22.	6—CH ₃	5—F	0,38	0,5	> 20	~ 10	0,03
31.	6—F	5—F	0,63	0,72	> 20	~ 5	0,07
7.	7—Cl	5—CH ₃	0,08	0,28	> 20	~ 1,25	0,03
2.	5—CH ₃	5—Cl	1,30	1,0	> 20	~ 30	0,15
18.	5—CH ₃	5—F	0,04	0,20	> 20	~ 10	0,08
5.	6,7—CH ₃	5—Cl	0,80	1,6	> 50	~ 10	0,10
9.	6,7—Cl	5—CH ₃	3,6	10,0	> 50	~ 10	0,09
23.	6,7—CH ₃	5—F	0,06	0,50	> 25	~ 10	0,025
20.	6—CH ₃	5—CH ₃	0,03	0,10	> 25	~ 10	0,04
33.	6—F	5—CH ₃	0,50	0,65	> 50	~ 20	0,06
15.	6,7—CH ₃	5—CH ₃	0,08	0,80	> 50	~ 10	0,045

A vizsgálati eredményekből kitűnik, hogy az ismert vegyületeknek csak gyenge dopamin antagonist hatása van (lásd az apomorfín-mászási és az amfetamin-toxicitási vizsgálatokat). A találmány szerinti vegyületek egy része 4000-szer hatásosabb a mászási vizsgálat szerint és 60-szor hatásosabbak az amfetamin-toxicitási vizsgálat szerint, mint az ismert vegyületek.

Ezen túlmenően a találmány szerinti vegyületek mentesek az α-adrenolitikus hatástól – ezt igazolja a norepinefrin-toxicitási vizsgálat, amelynek a találmány szerinti vegyületek nem mutatnak antagonist hatást. Ezzel szemben az ismert vegyületek egyaránt antagonist hatást fejtenek ki az apomorfín és az amfetamin, valamint a norepinefrin-toxicitási vizsgálatnál. Ez a körülmény a találmány szerinti antipszichotikus vegyületek fokozottabb specifikus tulajdonságaira utal.

Kedvező az is, hogy a találmány szerinti vegyületek csekély kataleptikus hatást mutatnak (MED: 1–40 mg/kg), ami a nem kívánatos mellékhatások csökkenését jelenti.

A találmány szerinti vegyületek a membrán kötéspontjain (receptorhelyek) kiszorítják a spiroperidol molekulát; ez a tulajdonság fokozottabb mértékben észlelhető a találmány szerinti vegyületeknél, mint az ismert vegyületek esetében.

Az összehasonlító vizsgálatok azt igazolják, hogy a találmány szerinti vegyületek fokozottabb antipszichotikus hatással és jobb szelektivitással rendelkeznek, mint az ismert vegyületek. A kedvezőbb hatás azonban nincs összekötve a mellékhatások növekedésével. Ezen eredmények a találmány szerinti vegyületek haladó jellegét támasztják alá.

A találmány szerinti vegyületeket és e vegyületek gyógyszerilag megfelelő sóit széles dózishatárok között alkalmazhatjuk. A beadott dózis értéke függ a kívánt kezelés módjától, a beadás módjától, a

kezelt állapotától, a kezelt emlőállat fajtájától és nagyságától. Orális beadás esetében már a testtömegre számított 0,01–100 mg dózis, célszerűen 0,01–10 mg dózis esetében kedvező eredményeket kapunk. Humán kezelésnél a napi dózis értéke 10 mg–800 mg, célszerűen 20 és 500 mg között van. Az egyes dózis értéke 5–200 mg, 1–3-szori napi beadást figyelembe véve. Intravénás és intramuszkuláris alkalmazás esetén a napi dózis értéke 1–300 mg, célszerűen 5 mg–150 mg között van.

A találmány szerinti vegyületeket és e vegyületek sóit gyógyászati készítmények előállításához használhatjuk fel; a készítményekhez hatásos mennyiségű hatóanyagot és hordozóanyagokat adunk. A készítményeket enterális vagy parenterális beadásra alkalmasan állítjuk elő. Célszerűen tablettákat vagy zselatin kapszulákat készítünk; ez esetben a hatóanyag mellett hígítóanyagokat, például laktózt, dextrózt, nádcukrot, mannitolt, szorbitolt, cellulózt és/vagy glicint; továbbá csúsztató anyagokat, így például kovaföldet, talkumot, sztearinsavat vagy egyéb sókat, mint magnézium vagy kalcium-sztearát és/vagy polietilén-glikolt adunk. A tabletták tartalmazhatnak ezenkívül kötőanyagokat, mint például magnézium-alumínium-szilikátokat, keményítő-pasztát, zselatint, tragakantot, metilcellulózt, nátrium-karboxi-metilcellulózt és/vagy polivinil-pirrolidont, kívánt esetben színezékeket, ízanyagot vagy édesítőanyagot. Az injekciós oldatokhoz célszerűen izotóniás vizes oldatot vagy szuszpenziót használunk, ezeket sterilizálhatjuk; az injekciós célra szánt készítmények tartalmazhatnak segédanyagokat, így például konzerváló-, stabilizálószerkeket, felületaktív anyagokat és/vagy emulgeátorokat, oldást elősegítő anyagokat az ozmotikus nyomás szabályozására; sókat és/vagy puffer anyagokat. A találmány szerinti gyógyászati készítmények kívánt esetben egyéb ismert farmakológiai

hatásos anyagokat is tartalmazhatnak; a készítményeket ismert módon, például keveréssel, granulázással, drázsírozással állíthatjuk elő. A találmány szerinti készítmények hatóanyag-tartalma 0,01–75%, célszerűen 1–50 súly% között van.

A példákban említett %-értékek súly/-ra vonatkoznak.

1. példa

1-[(Benzo-1,4-dioxán-2-il)-metil]-4-(5-klór-benzimidazol-2-on-1-il)-piperidin-hidrogénklorid

1.1 1-etoxi-karbonil-4-(2-nitro-4-klór-anilino)-piperidin

0,25 mól 4-amino-1-piperidin-karbonsav-etilészter, 0,3 mól 1,4-diklór-2-nitrobenzol, 0,3 mól nátrium-karbonát, 0,2 g kálium-jodid és 160 ml ciklohexanol elegyét 40 óra hosszat 150 °C hőmérsékleten keverjük. Lehűtés után az elegyhez toluol és vizet adunk; a szerves fázist elkülönítjük, vízzel háromszor mossuk, szárítjuk, majd bepároljuk. Az olajos maradékot forró diizopropil-éterben oldjuk, az oldatot aktívszénrel visszafolyatató hűtő alkalmazása mellett keverés közben forraljuk, ezután szűrjük, majd kikristályosítjuk. Op.: 116 °C.

1.2 1-etoxi-karbonil-4-(2-amino-4-klór-anilino)-piperidin

59 g 1-etoxi-karbonil-4-(2-nitro-4-klór-anilino)-piperidinnek 270 ml elegyét tetrahidrofuránnal és 96 ml abszolút etanollal készült elegyét normál nyomás alatt szobahőmérsékleten 15 g Raney-nikkel katalizátor segítségével hidrogénezzük. A hidrogén felvétele után az elegyét leszűrjük, bepároljuk; a kapott anyag olvadáspontja: 150 °C.

1.3 1-etoxi-karbonil-4-(5-klór-benzimidazol-2-on-1-il)-piperidin

24,7 g 1-etoxi-karbonil-4-(2-amino-4-klór-anilino)-piperidint és 7,2 g karbamidot 3,5 óra hosszat 160–180 °C-on hőkezelünk. Az olvadékot 250 ml toluollal felvesszük, majd keverés közben addig melegítjük, amíg az összes anyag oldatba nem megy. Az oldatot aktívszénrel derítjük, szűrjük, majd 50 ml-re bepároljuk. A terméket diizopropil-éterrel kicsapjuk. Op.: 160 °C.

1.4 4-(5-klór-benzimidazol-2-on-1-il)-piperidin

22,3 g 1-etoxi-karbonil-4-(5-klór-benzimidazol-2-on-1-il)-piperidin, 13 g 50%-os nátrium-hidroxid és 90 ml víz elegyét 24 óra hosszat visszafolyatató hűtő alkalmazásával forraljuk. Lehűtés után az oldatot 30 percig 8,5 g ammónium-kloriddal keverjük, kloroformmal extraháljuk, az oldhatatlan anyagot leszűrjük, majd eldobjuk. A kloroformos oldatot szárítjuk, bepároljuk. A kapott terméket átkristályosítjuk. Op.: 220 °C.

Az 1.1–1.4 példák előírásai szerint eljárva a megfelelő o-klór-nitrobenzol-származékokból kiindulva az alábbi kiindulási vegyületeket állíthatjuk elő:

- 5 4-(5-metil-benzimidazol-2-on-1-il)-piperidin.
Op.: 196–197 °C.
- 4-(5-metoxi-benzimidazol-2-on-1-il)-piperidin.
Op.: 117 °C (bomlás).
- 4-(5,6-dimetil-benzimidazol-2-on-1-il)-piperidin.
- 10 4-(5-fluor-benzimidazol-2-on-1-il)-piperidin.
Op.: 159 °C

1.5 2-Hidroximetil-1,4-benzodioxán

- 15 0,5 mól brenzkatechint (o-dihidroxi-benzol) 100 °C hőmérsékleten 1,5 mól epiklórhidrinrel és 1 mól 10%-os vizes kálium-hidroxid-oldattal erőteljesen keverünk. Lehűtés után az elegyet étterrel
- 20 extraháljuk, az extraktumot híg vizes kálium-hidroxid-oldattal, majd vízzel mossuk; a szerves fázist szárítjuk, a kapott terméket a bepárlás után etanolból átkristályosítjuk. Op.: 87–90 °C.

2.5 1.6 2-(p-toluol-szulfoniloximetil)-1,4-benzodioxán

- 0,35 mól 2-hidroximetil-1,4-benzodioxánt 200 ml vízmentes pirimidinben oldunk, majd 0,38 mól p-toluol-szulfonil-kloriddal elegyítjük. 16 óra eltelté után a szobahőmérsékleten tartott elegyet jéghideg híg sósavoldattal megsavanyítjuk, majd étterrel extraháljuk. A szerves fázist megszáritjuk, majd betöményítjük; végül a kapott anyagot átkristályosítjuk. Op.: 79 °C.
- 35 A fenti előírás szerint eljárva az alábbi vegyületeket állíthatjuk elő:
- 2-(p-toluolszulfonil-oximetil)-5-metil-1,4-benzodioxán. Op.: 80–81 °C.
- 40 2-(p-toluol-szulfoniloximetil)-6-fluor-1,4-benzodioxán; olajos termék.
- 2-(p-toluol-szulfoniloximetil)-7-fluor-1,4-benzodioxán. Op.: 87–89 °C.
- 2-(p-toluol-szulfoniloximetil)-6,7-dimetil-1,4-benzodioxán. Op.: 93,5–95 °C.

45

1.7 2-klór-metil-1,4-benzodioxán

- 0,42 mól 2-hidroximetil-1,4-benzodioxánt 0,42 mól tionil-kloriddal 600 ml vízmentes piridinben 3 óra hosszat 100 °C-on forralunk. Lehűtés után az elegyet jéghideg híg sósavval elegyítjük, majd étterrel extraháljuk. Az oldószert vízmentesítjük, majd ledesztilláljuk; a maradékot vákuumban desztilláljuk. Forráspont: 80 °C/0,9 mbar.
- 55 Fenti előírások szerint az alábbi vegyületeket szintetizálhatjuk:
- 2-klór-metil-6-metil-1,4-benzodioxán;
forráspont: 86–100 °C (0,2 mbar);
- 60 2-klór-metil-7-metil-1,4-benzodioxán;
forráspont: 96–102 °C (0,5 mbar);
- 2-klór-metil-7-klór-1,4-benzodioxán;
forráspont: 95–96 °C (0,4 mbar)

1.8 2-bróm-metil-1,4-benzodioxán

0,3 mól 2-hidroximetil-1,4-benzodioxánt lassan 0,11 mól foszfor-tribromiddal és 500 ml tetraklór-étánnal elegyítünk, majd az elegyet 2 óra hosszat 80–90 °C hőmérsékleten tartjuk. Lehűtés után az elegyet vízre öntjük, a szerves fázist elválasztjuk, híg nátrium-hidroxid-oldattal, majd vízzel mossuk, szárítjuk, bepároljuk, a maradékot desztilláljuk. Forráspont: 102–103 °C (1,3 mbar).

Fentiek szerint eljárva az alábbi vegyületet állítunk elő:

2-bróm-metil-6,7-diklór-1,4-benzodioxán, forráspont: 124–127 °C (0,3 mbar).

1.9 1-[(benzo-1,4-dioxán-2-il)-metil]-4-(5-klór-benzimidazol-2-on-1-il)-piperidin és hidrogénkloridja

2,3 g 2-bróm-metil-1,4-benzodioxán, 2,2 g 4-(5-klór-benzimidazol-2-on-1-il)-piperidin, 1,4 ml trietilamin és 0,3 g nátrium-jodid elegyét 25 ml vízmentes dimetil-formamidban 60 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük, majd vízhez öntjük. Diizopropil-étert adunk az elegyhez, majd 2 óra hosszat erőteljesen keverjük. A kicsapódó vegyületet leszűrjük, vízzel, majd diizopropil-éterrel mossuk, ezután szárítjuk. Az így kapott szabad bázis olvadáspontja 226–228 °C.

NMR spektrum: 11,0 s (1H); 7,3–6,6 m (7H); 4,5–3,6 m (4H); 3,3–1,5 m (10H).

IR spektrum: 1685 cm⁻¹.

Sósavas só: A fentiek szerint kapott bázist metilénklorid/metanol-ban oldjuk. 3 ml 2,5 n etanolos sósavoldatot adunk hozzá. Az elegyet beszáritjuk, a maradékot acetonnal kétszer felvesszük, majd ismételtelen beszáritjuk. Színtelen port kapunk. Op.: 196–200 °C (bomlás).

Analízis:

Számított: C% = 57,8 H% = 5,3.

Talált: C% = 57,7 H% = 5,7.

Az 1. példa szerint eljárva, a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazva az alábbi vegyületeket állítottuk elő:

2. példa

1-[(5-metil-benzo-1,4-dioxán-2-il)-metil]-4-(5-klór-benzimidazol-2-on-1-il)-piperidin

NMR spektrum: 10,4 s (1H); 7,3–6,8 m (6H); 4,6–4,0 m (4H); 3,3–1,5 m + s (13H).

IR spektrum: 1685 cm⁻¹.

3. példa

1-[(6-metil-benzo-1,4-dioxán-2-il)-metil]-4-(5-klór-benzimidazol-2-on-1-il)-piperidin

Szabad bázis: op.: 164–166 °C.

NMR spektrum: 10,8 s (1H); 7,4–6,6 m (6H); 4,6–3,9 m (4H); 3,3–1,5 m + s (13H).

IR spektrum: 1691 cm⁻¹.

Hidrogénklorid: op.: 224–226 °C (bomlás).

4. példa

1-[(7-metil-benzo-1,4-dioxán-2-il)-metil]-4-(5-klór-benzimidazol-2-on-1-il)-piperidin

NMR spektrum: 10,6 s (1H); 7,4–6,6 m (6H); 4,5–3,9 m (4H); 3,3–1,5 m + s (13H).

IR spektrum: 1685 cm⁻¹.

5. példa

1-[(6,7-dimetil-benzo-1,4-dioxán-2-il)-metil]-4-(5-klór-benzimidazol-2-on-1-il)-piperidin

NMR spektrum: 10,8 s (1H); 7,4–6,6 m (5H); 4,5–3,9 m (4H); 3,3–1,4 m + 2s (16H).

IR spektrum: 1683 cm⁻¹.

6. példa

1-[(7-klór-benzo-1,4-dioxán-2-il)-metil]-4-(5-klór-benzimidazol-2-on-1-il)-piperidin

Szabad bázis: op.: 184–189 °C.

NMR spektrum: 11,0 s (1H); 7,4–6,6 m (6H); 4,5–3,9 m (4H); 3,5–1,5 m (10H).

IR spektrum: 1683 cm⁻¹.

Hidrogénklorid: op.: > 180 °C (bomlás).

7. példa

1-[(7-klór-benzo-1,4-dioxán-2-il)-metil]-4-(5-metil-benzimidazol-2-on-1-il)-piperidin

Szabad bázis: op.: 187 °C.

NMR spektrum: 10,9 s (1H); 7,4–6,7 m (6H); 4,5–3,9 m (4H); 3,5–1,5 m + s (13H).

IR spektrum: 1686 cm⁻¹.

Hidrogénklorid: op.: 245 °C (bomlás).

8. példa

1-[(6,7-diklór-benzo-1,4-dioxán-2-il)-metil]-4-(5-klór-benzimidazol-2-on-1-il)-piperidin

Szabad bázis: op.: 238–240 °C.

NMR spektrum: 10,7 s (1H); 7,4–6,7 m (5H); 4,5–3,9 m (4H); 3,5–1,5 m (10H).

IR spektrum: 1682 cm⁻¹.

Hidrogénklorid: op.: 289–290 °C.

9. példa

1-[(6,7-diklór-benzo-1,4-dioxán-2-il)-metil]-4-(5-metil-benzimidazol-2-on-1-il)-piperidin

NMR spektrum: 11,1 s (1H); 7,4–6,7 m (5H); 4,5–3,9 m (4H); 3,6–1,4 m + s (13H).

IR spektrum: 1690 cm⁻¹.

10. példa

1-[(benzo-1,4-dioxán-2-il)-metil]-4-(5-metil-benzimidazol-2-on-1-il)-piperidin

10.1 4-(4-metil-2-nitro-anilino)-piperidin-hidrogén-bromid

30 g 1-etoxi-karbonil-4-(4-metil-2-nitro-anilino)-piperidint 400 ml 48%-os hidrogénbromidhoz adunk, az elegyet 4 óra hosszat visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. Lehűlés után a keletkezett csapadékot leszűrjük, vízzel, majd petroléterrel mossuk. Világos, bészszínű port kapunk.

10.2 1-[(benzo-1,4-dioxán-2-il)-metil]-4-(4-metil-2-nitroanilino)-piperidin

11,5 g 2-bróm-metil-1,4-benzodioxánt, 20,4 g 4-(4-metil-2-nitro-anilino)-piperidin-hidrogén-bromidot, 20 g kálium-karbonátot és 0,5 g kálium-jodidot 120 ml metil-izopropilketonban oldunk, majd 24 óra hosszat visszafolyató hűtő alkalmazásával forralunk. Lehűtés után az elegyhez vizet adunk, a szerves fázist elkülönítjük, szárítjuk, majd betöményítjük.

10.3 1-[(benzo-1,4-dioxán-2-il)-metil]-4-(4-metil-2-amino-anilino)-piperidin

20 g 1-[(benzo-1,4-dioxán-2-il)-metil]-4-(4-metil-2-nitro-anilino)-piperidint 200 ml etanolhoz adunk. Katalizátorként 4 g Raney-nikkelt alkalmazva az oldatot atmoszferikus nyomáson, szobahőmérsékleten hidrogénezzük. A hidrogénfelvételt megszüntetjük, az elegyet szűrjük, etanollal a szűrletet átöblítjük, az oldatot betöményítjük. Színtelen porszerű anyagot kapunk;

NMR spektrum (CDCl_3): 7,1–6,5 (m, 7H); 4,7–4,0 (m, 4H); 3,3–1,4 (m + s) ppm.

10.4 1-[(benzo-1,4-dioxán-2-il)-metil]-4-(5-metil-benzimidazol-2-on-1-il)-piperidin

14,5 g 1-[(benzo-1,4-dioxán-2-il)-metil]-4-(4-metil-2-amino-anilino)-piperidint 5 ml 10%-os sósav és 40 ml víz elegyében oldunk, hűtés és keverés közben az oldathoz 4,8 g kálium-cianátnak 10 ml vízzel készült oldatát adagoljuk keverés és hűtés közben. Ezután az oldatot 1 óra hosszat szobahőmérsékleten, majd visszafolyató hűtő alkalmazásával 24 óra hosszat a forrás hőmérsékletén kevertetjük. Lehűlés után az elegyet kloroformmal extraháljuk. Az extraktumot 5%-os sósavval mossuk, szárítjuk, szűrjük, majd betöményítjük.

Szabad bázis: op.: 209–215 °C.

NMR spektrum: 10,3 s (1H); 7,4–6,8 m (7H); 4,6–4,0 m (4H); 3,3–1,4 m + s (13H).

IR spektrum: 1691 cm^{-1} .

Hidrogénklorid: op.: 212–214 °C.

A fentiek szerint eljárva, de reagensként kálium-cianát helyett ekvimoláris mennyiségű ammónium-cianátot, szén-savhalogenidet, így kloridot, klórszén-savésztert, szén-sav-diésztert, karbamidot, izo-

karbamidot vagy 1,1-karbonil-diimidazolt alkalmazva szintén a cím szerinti vegyülethez jutunk.

A fentiek szerint eljárva állíthatjuk elő az alábbi vegyületeket:

11. példa

1-[(benzo-1,4-dioxán-2-il)-metil]-4-(5,6-dimetil-benzimidazol-2-on-1-il)-piperidin

NMR spektrum: 10,4 s (1H); 7,1–6,5 m (6H); 4,6–4,0 m (4H); 3,5–1,5 m + s (16H).

IR spektrum: 1678 cm^{-1} .

12. példa

1-[(benzo-1,4-dioxán-2-il)-metil]-5-(6-metil-benzimidazol-2-on-1-il)-piperidin

NMR spektrum: 10,8 s (1H); 7,2–6,6 m (7H); 4,7–4,0 m (4H); 3,4–1,3 m + s (13H).

IR spektrum: 1682 cm^{-1}

(A vegyület nem tartozik az oltalmi körbe; R⁹ jelentése itt hidrogénatom.)

13. példa

1-[(5-metil-benzo-1,4-dioxán-2-il)-metil]-4-(5-metil-benzimidazol-2-on-1-il)-piperidin

NMR spektrum: 10,9 s (1H); 7,2–6,5 m (6H); 4,7–4,0 m (4H); 3,4–1,3 m + s (16H).

14. példa

1-[(6-metil-benzo-1,4-dioxán-2-il)-metil]-4-(6-metil-benzimidazol-2-on-1-il)-piperidin

NMR spektrum: 10,8 s (1H); 7,2–6,5 m (6H); 4,6–4,0 m (4H); 3,5–1,4 m + 2s (16H).

IR spektrum: 1688 cm^{-1}

(A vegyület nem tartozik az oltalmi körbe; R⁹ jelentése itt hidrogénatom.)

15. példa

1-[(6,7-dimetil-benzo-1,4-dioxán-2-il)-metil]-4-(5-metil-benzimidazol-2-on-1-il)-piperidin

NMR spektrum: 10,8 s (1H); 7,3–6,6 m (5H); 4,6–4,0 m (4H); 3,5–1,4 m + 3s (19H).

IR spektrum: 1688 cm^{-1} .

Az 1. példa 1.9. lépésében leírtak szerint, a megfelelő mennyiségű kiindulási anyagokat alkalmazva az alábbi vegyületeket állíthatjuk elő:

16. példa

1-[(benzo-1,4-dioxán-2-il)-metil]-4-(5-fluor-benzimidazol-2-on-1-il)-piperidin

Szabad bázis: op.: 174–178 °C.

NMR spektrum: 11,0 s (1H); 7,3–6,5 m (7H); 4,5–3,6 m (4H); 3,3–1,5 m (10H).

IR spektrum: 1688 cm^{-1} .
Hidrogénklorid, szintelen por, op.: 169 °C (bomlás)

17. példa

1-[(6-metil-benzo-1,4-dioxán-2-il)-metil]-4-(5-metoxi-benzimidazol-2-on-1-il)-piperidin

Szabad bázis: op.: 177–181 °C.

NMR spektrum: 11,0 s (1H); 7,3–6,2 m (7H); 4,5–3,6 m + s (7H); 3,3–1,5 m (10H).

IR spektrum: 1680 cm^{-1} .

Hidrogénklorid, op.: 220–223 °C (bomlás)

18. példa

1-[(5-metil-benzo-1,4-dioxán-2-il)-metil]-4-(5-fluor-benzimidazol-2-on-1-il)-piperidin

NMR spektrum: 10,8 s (1H); 7,3–6,8 m (6H); 4,6–4,0 m (4H); 3,3–1,5 m + s (13H).

IR spektrum: 1684 cm^{-1} .

19. példa

1-[(5-metil-benzo-1,4-dioxán-2-il)-metil]-4-(5-metoxi-benzimidazol-2-on-1-il)-piperidin

NMR spektrum: 10,9 s (1H); 7,3–6,4 m (6H); 4,6–4,0 m + s (7H); 3,3–1,5 m + s (13H).

IR spektrum: 1690 cm^{-1} .

20. példa

1-[(6-metil-benzo-1,4-dioxán-2-il)-metil]-4-(5-metil-benzimidazol-2-on-1-il)-piperidin

NMR spektrum: 10,8 s (1H); 7,3–6,4 m (6H); 4,6–4,0 m (4H); 3,3–1,5 m + 2s (16H).

IR spektrum: 1685 cm^{-1} .

21. példa

1-[(6-metil-benzo-1,4-dioxán-2-il)-metil]-4-(5-metoxi-benzimidazol-2-on-1-il)-piperidin

NMR spektrum: 10,9 s (1H); 7,3–6,2 m (6H); 4,6–4,0 m + s (7H); 3,3–1,5 m + s (13H).

IR spektrum: 1685 cm^{-1} .

22. példa

1-[(6-metil-benzo-1,4-dioxán-2-il)-metil]-4-(5-fluor-benzimidazol-2-on-1-il)-piperidin

Szabad bázis: op.: 178–180 °C.

NMR spektrum: 10,8 s (1H); 7,4–6,8 m (6H); 4,4–3,8 m (4H); 3,3–1,5 m + s (13H).

IR spektrum: 1685 cm^{-1} .

Hidrogénklorid, op.: > 170 °C (bomlás)

23. példa

1-[(6,7-dimetil-benzo-1,4-dioxán-2-il)-metil]-4-(5-fluor-benzimidazol-2-on-1-il)-piperidin

NMR spektrum: 10,9 s (1H); 7,4–6,8 m (5H); 4,4–3,9 m (4H); 3,3–1,4 m + s (16H).

IR spektrum: 1685 cm^{-1} .

24. példa

1-[(6,7-dimetil-benzo-1,4-dioxán-2-il)-metil]-4-(5-metoxi-benzimidazol-2-on-1-il)-piperidin

NMR spektrum: 10,9 s (1H); 6,9–6,0 m (5H); 4,6–3,9 m + s (7H); 3,3–1,4 m + 2s (16H).

IR spektrum: 1690 cm^{-1} .

25. példa

1-[(7-klór-benzo-1,4-dioxán-2-il)-metil]-4-(5-fluor-benzimidazol-2-on-1-il)-piperidin

Szabad bázis: op.: 152–154 °C.

NMR spektrum: 10,9 s (1H); 7,3–6,6 m (6H); 4,6–4,0 m (4H); 3,5–1,5 m (10H).

IR spektrum: 1685 cm^{-1} .

Hidrogénklorid: op.: 233–236 °C (bomlás).

26. példa

1-[(7-klór-benzo-1,4-dioxán-2-il)-metil]-4-(5-metoxi-benzimidazol-2-on-1-il)-piperidin

NMR spektrum: 10,9 s (1H); 7,1–6,5 m (6H); 4,6–4,0 m + s (7H); 3,5–1,5 m (10H).

IR spektrum: 1690 cm^{-1} .

27. példa

1-[(6,7-diklór-benzo-1,4-dioxán-2-il)-metil]-4-(5-metoxi-benzimidazol-2-on-1-il)-piperidin

NMR spektrum: 11,0 s (1H); 7,3–6,3 m (5H); 4,6–4,0 m + s (7H); 3,5–1,5 m (10H).

IR spektrum: 1690 cm^{-1} .

28. példa

1-[(6,7-diklór-benzo-1,4-dioxán-2-il)-metil]-4-(5-fluor-benzimidazol-2-on-1-il)-piperidin

Szabad bázis: op.: 199–201 °C.

NMR spektrum: 11,0 s (1H); 7,3–6,9 m (5H); 4,6–4,0 m (4H); 3,5–1,5 m (10H).

IR spektrum: 1688 cm^{-1} .

Hidrogénklorid: op.: > 240 °C (bomlás)

29. példa

1-[(6-fluor-benzo-1,4-dioxán-2-il)-metil]-4-(5-klór-benzimidazol-2-on-1-il)-piperidin

Szabad bázis: op.: 213–217 °C.

NMR spektrum: 10,6 s (1H); 7,3–6,7 m (6H); 4,6–4,0 m (4H); 3,5–1,5 m (10H).

IR spektrum: 1690 cm⁻¹.
Hidrogénklorid: op.: 262–265 °C.

30. példa

1-[(7-fluor-benzo-1,4-dioxán-2-il)-metil]-4-(5-klór-benzimidazol-2-on-1-il)-piperidin

Szabad bázis: op.: 232–234 °C.
NMR spektrum: 10,9 s (1H); 7,3–6,7 m (6H); 4,6–4,0 m (4H); 3,5–1,5 m (10H).
IR spektrum: 1690 cm⁻¹.
Hidrogénklorid: op.: 192–194 °C.

31. példa

1-[(6-fluor-benzo-1,4-dioxán-2-il)-metil]-4-(5-fluor-benzimidazol-2-on-1-il)-piperidin

Szabad bázis: op.: 209 °C.
NMR spektrum: 11,0 s (1H); 7,4–6,7 m (6H); 4,6–4,0 m (4H); 3,5–1,5 m (10H).
IR spektrum: 1690 cm⁻¹.
Hidrogénklorid: op.: 237 °C.

32. példa

1-[(7-fluor-benzo-1,4-dioxán-2-il)-metil]-4-(5-fluor-benzimidazol-2-on-1-il)-piperidin

Szabad bázis: op.: 140 °C (bomlás).
NMR spektrum: 11,0 s (1H); 7,4–6,7 m (6H); 4,6–4,0 m (4H); 3,5–1,5 m (10H).
IR spektrum: 1685 cm⁻¹.
Hidrogénklorid: op.: 247–250 °C (bomlás).

33. példa

1-[(6-fluor-benzo-1,4-dioxán-2-il)-metil]-4-(5-metil-benzimidazol-2-on-1-il)-piperidin

NMR spektrum: 11,0 s (1H); 7,4–6,6 m (6H); 4,6–4,0 m (4H); 3,5–1,5 m + s (13H).
IR spektrum: 1685 cm⁻¹.

34. példa

1-[(7-fluor-benzo-1,4-dioxán-2-il)-metil]-4-(5-metil-benzimidazol-2-on-1-il)-piperidin

Szabad bázis: op.: 231 °C.
NMR spektrum: 11,0 s (1H); 7,4–6,6 m (6H); 4,6–4,0 m (4H); 3,5–1,5 m + s (13H).
IR spektrum: 1685 cm⁻¹.
Hidrogénklorid: op.: 292–295 °C.

35. példa

1-[(6-fluor-benzo-1,4-dioxán-2-il)-metil]-4-(5-metoxi-benzimidazol-2-on-1-il)-piperidin

NMR spektrum: 10,9 s (1H); 7,1–6,2 m (6H); 4,6–4,0 m + s (7H); 3,5–1,5 m (10H).
IR spektrum: 1685 cm⁻¹.

36. példa

1-[(7-fluor-benzo-1,4-dioxán-2-il)-metil]-4-(5-metoxi-benzimidazol-2-on-1-il)-piperidin

NMR spektrum: 11,0 s (1H); 7,1–6,2 m (6H); 4,6–4,0 m + s (7H); 3,5–1,5 m (10H).
IR spektrum: 1685 cm⁻¹.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (Ia) általános képletű N-metil-piperidin-származékok és e vegyületek savaddíciós sóinak előállítására, a képletben
- R⁶ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,
- R⁷ és R⁸ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, fluoratom, klóratom vagy metilcsoport,
- R⁹ jelentése fluoratom, klóratom, metil- vagy metoxycsoport,
- R¹⁰ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,
- azzal jellemezve, hogy
- a) valamely (II) általános képletű vegyületet, a képletben R⁶, R⁷ és R⁸ jelentése a fentiekben megadott, Z jelentése halogénatom vagy egy reakcióképes észtercsoport, valamely (III) általános képletű vegyülettel, a képletben R⁹ és R¹⁰ jelentése a fentiekben megadott, reagáltatunk, vagy
- b) valamely (IV) általános képletű vegyületet, a képletben R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ és R¹⁰ jelentése a fentiekben megadott, valamely reakcióképes szénsavszármazékkal, előnyösen ammónium-cianáttal, fémcianáttal, így kálium-cianáttal, továbbá szénsav-halogeniddel, klór-szénsav-észterrel, szénsav-diészterrel, karbamiddal, izokarbamiddal vagy 1,1-karbonil-diimidazollal reagáltatunk, majd a kapott (Ia) általános képletű vegyületet kívánt esetben savaddíciós sóvá alakítjuk.
2. Eljárás neuroleptikus hatású gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely, az 1. igénypont szerint előállított (Ia) általános képletű vegyületet – a képletben R⁶, R⁷, R⁸ és R¹⁰ jelentése az 1. igénypontban megadott – ismert hordozóanyaggal és egyéb segédanyaggal elegyítve gyógyászati készítménnyé alakítunk.

