



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑪ **CH 651 303 A5**

⑤① Int. Cl.⁴: C 07 D 321/10
C 07 D 327/02
C 07 D 339/00
C 07 D 411/02

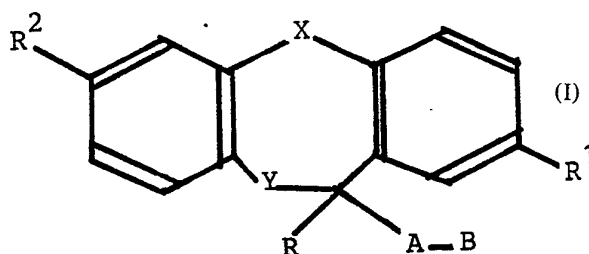
// A 61 K 31/335, 31/38, 31/435

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑳ Gesuchsnummer:	1508/82	㉗ Inhaber:	SPOFA Spojené Podniky pro Zdravotnickou Vyrobu, Prag 3 (CS)
㉑ Anmeldungsdatum:	11.03.1982		
㉓ Priorität(en):	13.03.1981 CS 1841-81	㉘ Erfinder:	Protiva, Miroslav, Dr., Prag 10 (CS) Sindelar, Karel, Prag 2 (CS) Dlabac, Antonin, Prag 10 (CS) Metysova, Jirina, Prag 9 (CS)
㉔ Patent erteilt:	13.09.1985		
㉕ Patentschrift veröffentlicht:	13.09.1985	㉙ Vertreter:	Patentanwalts-Bureau Isler AG, Zürich

⑤④ **Basische Derivate von tricyclischen Verbindungen und Verfahren zu ihrer Herstellung.**

⑤⑦ Neue cyclische Verbindungen entsprechen der Formel I:

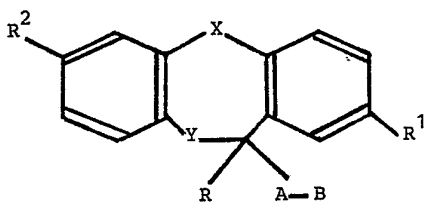


in welcher X, Y, R, R¹, R², A und B die in Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen.

Es werden verschiedene Verfahren zu ihrer Herstellung beschrieben. Die neuen Verbindungen eignen sich als Arzneimittel mit psychotroper Wirkung.

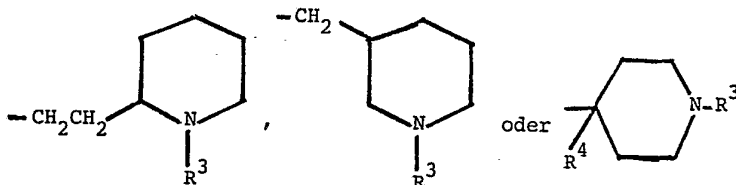
PATENTANSPRÜCHE

1. Basische Derivate von tricyclischen Verbindungen der allgemeinen Formel I



in welcher

X und Y gleich oder verschieden sind und Sauerstoffatom

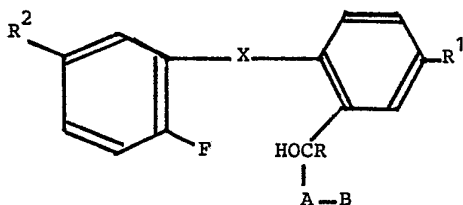


bedeutet, worin

R³ ein Wasserstoffatom, Methyl, Hydroxyalkyl mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen oder Acyloxyalkyl mit der Gesamtzahl von maximal 15 Kohlenstoffatomen, und

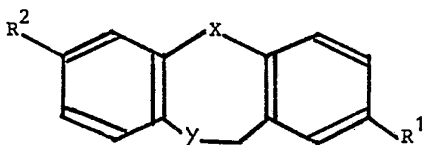
R⁴ ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxylgruppe bedeuten, sowie die von Ihnen abgeleiteten N-Oxide und Salze mit pharmazeutisch einwandfreien anorganischen oder organischen Säuren.

2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Patentanspruch 1, in welcher X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ist, Y ein Sauerstoffatom ist, das Bindeglied A eine gerade Kette mit 3 Kohlenstoffatomen und die Aminogruppe B tertiär ist, wobei die übrigen allgemeinen Symbole R, R¹ und R² dasselbe wie in Formel I bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass fluoriierte Aminoalkohole der allgemeinen Formel VI:



in welcher X, R, R¹, R², A und B dasselbe wie oben bedeuten, mit der Einschränkung, dass die Aminogruppe B als N-Substituenten keine Grignardreaktiven Funktionsgruppen enthält, durch intramolekulare Substitutionsreaktion durch Einwirkung von Natriumhydrid in Dimethylformamid bei Temperaturen von 50 bis 100 °C in einer inerten Atmosphäre cyclisiert werden.

3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der allgemeinen Formel IX:



in welcher X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ist, Y ein Schwefelatom oder die SO₂-Gruppe ist und R¹ und R² das-

2

-O-, ein Schwefelatom -S-, eine Sulfoxidgruppe -SO oder eine Sulfongruppe -SO₂- bedeuten,

R ein Wasserstoffatom oder Methyl bedeutet,

R¹ ein Wasserstoffatom, Halogenatom, Alkyl, Alkoxy oder eine Alkylthiogruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl- oder Trifluormethylthiogruppe bedeutet,

R² ein Wasserstoffatom oder Fluoratom bedeutet,

(I) A eine gesättigte Kohlenwasserstoffkette mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen ist, und

10 B in diesem Fall ein Rest von Dimethylamin N(CH₃)₂, Methylamin NHCH₃ oder 1-Piperidyl ist, oder das ganze Fragment A-B

selbe wie in Formel I bedeuten, mit Aminoalkylhalogeniden der allgemeinen Formel X:

25 Z-A-B

(X)

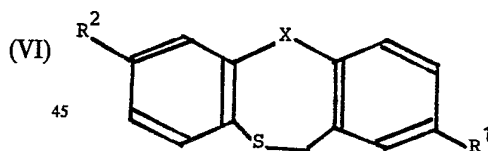
alkyliert, worin Z ein Chlor- oder Bromatom ist und A-B dasselbe wie in Formel I bedeutet mit der Einschränkung,

30 dass das Bindeglied -A- eine Kohlenwasserstoffgruppe mit wenigstens 2 Kohlenstoffatomen und B eine tertiäre Aminogruppe ist, die als N-Substituent nur unreaktive Kohlenwasserstoffreste enthält, wobei zur Bildung des benötigten Carbanions im Falle, dass Y = S ist, Butyllithium verwendet wird

35 und im Falle, dass Y = SO₂ ist, Natriumhydrid verwendet wird und die Umsetzungen in Ester oder Dimethylformamid durchgeführt werden.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

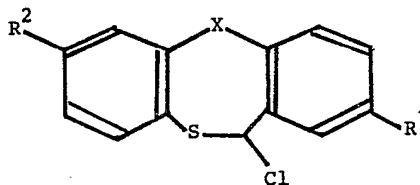
40 die Verbindungen der allgemeinen Formel XI:



(XI)

in welcher X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ist und R¹

50 und R² dasselbe wie in Formel I bedeuten, mit Sulfurylchlorid oder N-Chlorsuccinimid chloriert werden und die erhaltenen Derivate der Formel XII:



(XII)

(IX) in welcher die allgemeinen Symbole dieselbe Bedeutung wie in Formel XI haben, der Einwirkung von Grignard-Reagenzien der Formel VIII unterworfen werden:

65 ZMg-A-B

(VIII)

worin Z ein Chlor- oder Bromatom ist und A-B dasselbe wie in Formel VI bedeutet.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Patentanspruch 1, in welcher B eine sekundäre Aminogruppe, nämlich $B = \text{NHCH}_3$, oder in welcher $R^3 = \text{H}$ bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass die tertiären N,N-Dimethyl- oder N-Methylbasen der Formel I, worin $B = \text{N}(\text{CH}_3)_2$ oder $R^3 = \text{CH}_3$ bedeutet, der Einwirkung von Äthylchlorformiat im siedenden Benzol unterworfen werden und die erhaltenen rohen Carbamate alkalisch hydrolysiert werden.

6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Patentanspruch 1, in welchen R^3 ein Hydroxyalkyl ist, dadurch gekennzeichnet, dass die entsprechenden sekundären Amine der Formel I, worin $R^3 = \text{H}$ bedeutet, mit Halogenalkanolen in Anwesenheit von alkalischen Reagenzien im siedenden Aceton alkyliert werden.

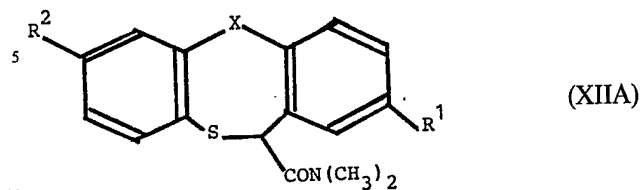
7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Patentanspruch 1, in welchen R^3 ein Hydroxyalkyl ist, dadurch gekennzeichnet, dass die entsprechenden sekundären Amine der Formel I, worin $R^3 = \text{H}$ bedeutet, mit den entsprechenden Halogenaldehyden oder Halogenketonen alkyliert werden und die erhaltenen Carbonyl-Zwischenprodukte reduziert werden.

8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Patentanspruch 1, in welchen R^3 ein Acyloxyalkyl mit maximal 15 Kohlenstoffatomen ist, dadurch gekennzeichnet, dass die Aminoalkohole der Formel I, worin $R^3 = \text{Hydroxyalkyl}$ ist, mit den entsprechenden Fettsäuren oder ihren funktionellen reaktiven Derivaten acyliert werden, nämlich mit Halogeniden, Anhydriden oder Estern.

9. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Patentanspruch 1, in welchen R^3 ein Methyl und R^4 eine Hydroxylgruppe sind, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindungen der allgemeinen Formel XI mit Butyllithium in Äther behandelt werden und die entstandene Organometallverbindung mit 1-Methyl-4-piperidon umgesetzt wird.

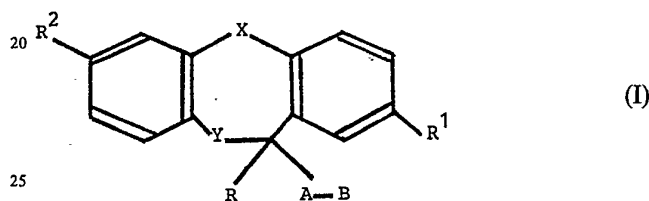
10. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Patentanspruch 1, in welchen X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ist, Y ein Schwefelatom ist, $R = \text{H}$ ist, R^1 und R^2 dasselbe wie in Formel I bedeuten, A eine Methylene- oder Methylene-Gruppe CH_2 und B eine Dimethylaminogruppe sind, dadurch

gekennzeichnet, dass die Dimethylamide der allgemeinen Formel XIIIa:



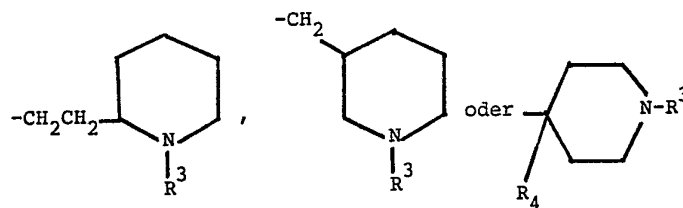
mit komplexen Hydriden oder Diboran reduziert werden.

Diese Erfindung betrifft neue basische Derivate von tricyclischen Verbindungen der allgemeinen Formel I:



in welcher

- X und Y gleich oder verschieden sind und ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom, eine Sulfoxidgruppe $-\text{SO}$ oder eine Sulfongruppe $-\text{SO}_2$ bedeuten,
- R ein Wasserstoffatom oder Methyl bedeutet,
- R^1 ein Wasserstoffatom, Halogen, Alkyl, Alkoxy oder eine Alkylthiogruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl oder Trifluormethylthiogruppe bedeutet,
- R^2 ein Wasserstoffatom oder ein Fluoratom bedeutet,
- A eine gesättigte Kohlenwasserstoffkette mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeutet und
- B eine Dimethylaminogruppe $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, Methylaminogruppe NHCH_3 oder 1-Piperidyl ist, oder in der das ganze Fragment A-B



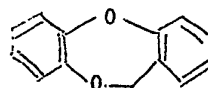
bedeutet, wobei

R^3 ein Wasserstoffatom, Methyl, Hydroxyalkyl mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen oder Acyloxyalkyl mit der Gesamtzahl von maximal 15 Kohlenstoffatomen ist und

R^4 ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxylgruppe bedeutet, sowie die von ihnen abgeleiteten N-Oxide und Salze mit pharmazeutisch einwandfreien Säuren, und Verfahren zu ihrer Herstellung.

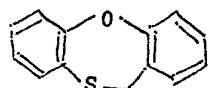
Die Verbindungen der Erfindung sind also von den folgenden vier tricyclischen Systemen abgeleitet, deren Chemie wenig bekannt oder fast unbekannt ist, wobei die basischen Derivate bisher gar nicht beschrieben wurden. Die erwähnten vier Systeme wurden bisher nicht als Tragsysteme von Molekülen der psychotrop wirksamen Substanzen verwendet. In dieser Richtung öffnet die Erfindung ein ganz neues Gebiet. Es handelt sich um die folgenden Systeme:

(a) 11H-Dibenzo (b,e)-1,4-dioxepin der Formel II



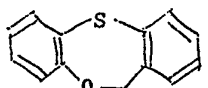
(II)

(b) 11H-Dibenz (b, f)-1,4-oxathiepin der Formel III



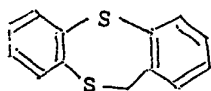
(III)

(c) 6H-Dibenz (b, e)-1,4-oxathiepin der Formel IV



(IV)

(d) 11H-Dibenzo (b, e)-1,4-dithiepin der Formel V



(V)

Die Synthese der Verbindung der Formel II, die als Depsidon bezeichnet wird, wurde von japanischen Autoren in zwei Publikationen beschrieben (Y. Inubushi, J. Pharm. Soc. Japan 72, 1223, 1952; M. Tomita et al., Yakugaku Zasshi 80, 358, 1960; Chem. Abstr. 47, 12 408, 1953; 54, 18 432, 1960). Die entsprechende 11-Oxoverbindung, dh. das Lacton Depsidon, ist die Grundsubstanz einer grossen Gruppe von Flechten-Metaboliten, die allgemein als Depsidone bezeichnet werden. Das einfachste Depsidon wurde von einigen Gruppen synthetisiert (M. Tomita et al., J. Pharm. Soc. Japan 64, 173, 1944; Chem. Abstr. 45, 6173, 1951; D.S. Noyce und J.W. Weldon, J. Amer. Chem. Soc. 74, 401, 1952; S. Neelakantan et al., Curr. Sci. 33, 365, 1964) und in einer Reihe von Mitteilungen wurde die Synthese von komplizierteren Flechten-Depsidonen beschrieben (T.M. Cresp et al., Aust. J. Chem. 28, 2417, 1975; P. Djura et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans. I 1976, 147 und weitere Mitteilungen der Reihe). Synthese von Verbindungen der Formeln III und IV wurde nur in vorläufiger Weise ohne experimentelle Daten beschrieben (K. Šindelář, J. Holubek und M. Protiva, 6th Symp. Chem. Heterocycl. Compounds, Brno 1978; Zusammenfassungen, S. 95; Heterocycles 9, 1498, 1978). Weiter wurde die Synthese eines substituierten 6-Oxoderivats der Verbindung IV beschrieben, konkret von 2-Methyl-8-nitro-6-oxodibenz (b,e)-1,4-oxathiepin (F. Galbraith und S. Smiles, J. Chem. Soc. 1935, 1234; Chem. Zentralbl. 1935, II, 3498). Schliesslich das System der Formel V ist nur in Form des 1, 2, 3, 4, 4a, 11a-Hexahydroderivats bekannt, das als ein Minoritätsprodukt der Photolyse von 2,3-Benzo-1,5-dithiaspiro (5.5) undecan in Cyclohexan erhalten wurde (R.E. Kohrman und G.A. Berchtold, J. Org. Chem. 36, 3971, 1971). Keine von den erwähnten Substanzen kollidiert mit dem Gegenstand der vorliegenden Erfindung, und mit Ausnahme der Substanz III, derer Synthese vorläufig von Autoren dieser Erfindung beschrieben wurde, ist keine der erwähnten Substanzen als Ausgangsprodukt für die Herstellung von Verbindungen dieser Erfindung geeignet.

Die Verbindungen dieser Erfindung zeichnen sich durch therapeutisch verwendbare psychotrope Wirksamkeit bei annehmbarer bis sehr mässiger Giftigkeit aus. Je nach der Konstruktion des Moleküls – und besonders je nach dem Charakter des Substituenten R^1 und teilweise auch R^2 und weiter je nach dem Charakter der Kohlenwasserstoff-Gruppe – A –, das das Skelett mit der Aminogruppe verbindet, sind die Verbindungen der Formel I Antidepressiva, Tranquillantia oder Neuroleptica. In dem Fall, wo $R^1 = R^2 = H$, A eine gesättigte Kohlenwasserstoffkette mit 1–3 Kohlenstoffatomen und B die Dimethylamino- oder Methylamino-Gruppe ist, weisen die Verbindungen eine Antireserpin-Wirksamkeit auf und können als Antidepressiva betrachtet werden. In einigen Fällen ist die Intensität ihrer Antireserpin-Wirkung höher als die der Standard-Präparate der tricyclischen Antidepressiva-Gruppe, dh. des Imipramins und Amitriptylins. In dem Fall, wo R^1 eine der erwähnten Substituenten, dh. verschieden von H ist und der Rest $A-B$ 1-Methyl-4-piperidyl; gegebenenfalls 1-(Hydroxyalkyl)-4-piperidyl bedeutet, sind die entsprechenden Verbindungen Neuroleptica mit einem hohen Grad der zentral dämpfenden, kataleptischen und Antiapomorphin-Wirksamkeit. In dem Fall, wo $R^2 = F$, wird die neuroleptische Wirkung noch gesteigert und zeigt Anzeichen einer Prolongation der Dauer bei oraler Verabreichung. Bei den Übergangstypen erscheint eine mässige bis signifikante zentral-dämpfende Wirkung, und die entsprechenden Verbindungen können als Tranquillantia bezeichnet werden. Bei allen Ver-

bindungen von den bereits beschriebenen Typen kommt die orale Verabreichung in erster Reihe in Betracht. Bei den Estern von neuroleptisch wirksamen Aminoalkoholen der Erfindung, besonders bei Estern mit höheren Fettsäuren, kommt die intramuskuläre Verabreichung von Injektionslösungen dieser Stoffe in vegetabilen Ölen in Betracht. In diesen Fällen handelt es sich um Depot-Neuroleptica und der therapeutische Effekt der einmaligen Verabreichung von 10–25 mg der Substanz dauert eine bis mehrere Wochen aus. Wie ersichtlich deutet die pharmakologische Wirkung die Verwendbarkeit der Verbindungen der Erfindung bei der Behandlung psychodepressiver Zustände, Psychosen des schizophränen Kreises und schliesslich auch neurotische Zustände an.

Als Beweise der pharmakologischen Wirkungen der Verbindungen der Erfindung werden konkret die Eigenschaften einer Anzahl von typischen Vertretern beschrieben. Soweit nicht anders angeführt, wurden alle Substanzen oral verabreicht und die angegebenen Dosen wurden auf die Basen umgerechnet. Bei der Bewertung wurden besonders die weiter unten angeführten pharmakologischen Methoden verwendet, die durchwegs in der Literatur beschrieben sind:

Akute Toxizität wurde an Mäusen (Weibchen) bestimmt, in Gruppen von 10. Der Verfall wurde 7 Tage nach der oralen Verabreichung verfolgt. Die Ergebnisse sind als die mittleren letalen Dosen LD_{50} in mg/kg angegeben.

Die inkoordinierende Wirkung als ein Kriterium der zentral dämpfenden Wirkung wurde an Mäusen im Test des rotierenden Stabs bestimmt (J. Metyšová et al., Arzneim.-Forsch. 13, 1039, 1963). Die mittleren effektiven Dosen, die die Ataxie hervorrufen (ED_{50}) in der Zeit der optimalen Wirkung der getesteten Substanzen, wurden ermittelt.

Die inhibierende Wirkung auf die lokomotorische Aktivität der Mäuse – ebenfalls als ein Kriterium der zentral-dämpfenden Wirkung – wurde mit Hilfe der Lichtstrahlmethode ermittelt (P.B. Dews, Brit. J. Pharmacol. 8, 46, 1953). Die Dosis, die den durchschnittlichen Kontrollwert der spontanen lokomotorischen Aktivität um 50% herabsetzt (D_{50}) wurde bestimmt.

Die inhibierende Wirkung auf die Motilität der Mäuse wurde weiter in dem Observationstest nach Ther (L. Ther, Deut. Apoth.-Ztg. 93, 292, 1953) verfolgt. Die Dosen (D_{50}), die eine Wirkung entsprechend 50% des durchschnittlichen Kontrollwertes auslösen, werden angegeben.

Die Potenzierung der hypnotischen Wirkung von Thiopental bei Mäusen war ein weiteres unspezifisches Kriterium der zentral-dämpfenden Wirkung der Substanzen (J. Metyšová und J. Metyš, Int. J. Neuropharmacol. 4, 111, 1965). Dosen werden angegeben, die die Dauer des Schlafes nach einer Standard-Dosis von Thiopental auf das Zweifache verlängern.

Die hypothermische Wirkung bei Mäusen ist ebenfalls für Substanzen mit den zentral-dämpfenden Wirkungen und für Neuroleptica typisch (J. Metyšová und J. Metyš, Zitat angegeben).

Antagonismus der Ptose bei Mäusen, die durch Reserpin hervorgerufen wird, ist ein Zeichen der möglichen antidepressiven Wirkung (J. Metyšová und J. Metyš, Zitat angegeben). Dosen werden angegeben, die statistisch signifikant die Reserpin-Ptose antagonisieren.

Antagonisieren der hypothermischen Wirkung von Reserpin bei Mäusen stellt eine weitere Indikation der antidepressiven Wirkung dar (J. Metyšová und J. Metyš, Zitat angegeben). Die Dosen und die Zahl der °C werden angegeben, um welche sich die Körpertemperatur im Vergleich mit der Reserpin-Kontrollgruppe erhöht.

Antagonisieren des ulzerogenen Effektes von Reserpin bei Ratten wurde ebenfalls zur Identifikation der möglichen anti-

depressiven Wirkung verwendet (J. Metyšová und J. Metyš, Zitat angegeben). Dosen werden angegeben, die signifikant die ulzerogenen Wirkungen von Reserpin antagonisieren.

Die kataleptische Wirkung wurde bei Ratten, Weibchen, ermittelt und zwar bei Verwendung der Methode von Boissier und Simon (Thérapie 18, 1257, 1963). Die mittleren wirksamen Dosen ED_{50} , die die Katalepsie bei der Hälfte der Tiere im Versuch hervorrufen, werden angegeben.

Die Antiapomorphin-Wirkung – als eine weitere Indikation der neuroleptischen Wirksamkeit – wurde bei Ratten, Männchen, im Test nach Janssen und Mitarb. (Arzneim.-Forsch. 10, 1003, 1960; 17, 841, 1967) studiert. Die Dosen D_{50} werden angegeben, die das durch Apomorphin hervorgerufene «Zwangsnagen» (Stereotypien) und die «Agitation» auf 50% der Werte der Apomorphin-Kontrollgruppe herabsetzen.

Bei den Depot-Neuroleptica wurde die Antiapomorphinwirkung an Hunden bewertet und zwar bei der Verwendung der Methode von Janssen und Niemegeers (Arzneim.-Forsch. 9, 765, 1959), wobei in Wochenintervallen festgestellt wurde, ob die Blockade des Erbrechens, das durch eine subkutane Verabreichung von Apomorphin-Hydrochlorid hervorgerufen wurde, noch anhält.

Einige weitere Wirkungen, die erwähnt werden (z.B. hypotensive, adrenolytische, spasmolytische, antihistamine, lokal anästhetische), wurden unter Verwendung von allgemein bekannten Methoden bestimmt.

Zum Zweck des Vergleichs werden zuerst die Resultate angeführt, die mit einigen Standardsubstanzen in den bedeutendsten Testen erhalten wurden:

Akute Toxizität, die LD_{50} -Werte in mg/kg: Chlorpromazin, 198; Chlorothepin, 78; Imipramin, 370; Amitriptylin, 225; Dosulepin, 320.

Inkoordinierende Wirkung (Ataxie), die ED_{50} -Werte in mg/kg: Chlorpromazin, 8.2; Chlorothepin, 2.2.

Inhibierung der lokomotorischen Aktivität nach Dews, die D_{50} -Werte in mg/kg: Chlorpromazin, 4.8; Chlorothepin, 1.1.

Inhibierung der Motilität nach Ther, die D_{50} -Werte in mg/kg: Chlorpromazin, 4.8.

Potenzierung der hypnotischen Wirkung von Thiopental, die Schwellendosis (in mg/kg), die eine statistisch signifikante Wirkung aufwies: Chlorpromazin, 2.5.

Hypothermische Wirkung; die Schwellendosis in mg/kg, die die Körpertemperatur herabsetzt: Chlorpromazin, 5.0.

Antagonismus der hypothermischen Wirkung von Reserpin: eine orale Dosis von 10 mg/kg von Imipramin erhöht die Körpertemperatur um 2.97 °C im Vergleich mit der Reserpin-Kontrollgruppe; eine Dosis von 10 mg/kg Amitriptylin erhöht die Körpertemperatur um 2.51 °C.

Antagonisieren des ulzerogenen Effekts von Reserpin, die ED -Werte in mg/kg, die einen signifikanten Effekt auslösen: Imipramin, 25; Dosulepin, 50.

Kataleptische Wirkung, die ED_{50} -Werte in mg/kg: Chlorpromazin, 16.0; Chlorothepin, 4.3.

Antiapomorphinwirkung bei Ratten, die D_{50} -Werte in mg/kg (a) für das Zwangsnagen und (b) für die Agitation: Chlorpromazin, (a) 69, (b) 38; Chlorothepin, (a) 10.8.

Was die Neuroleptica betrifft, die als Standard dienen (Chlorpromazin, Chlorothepin), ist es nötig zu erwähnen, dass ihre Wirkungen keine Prolongierung aufweisen, d.h. in allen durchgeführten Testen klingen sie bis 24 h ab.

Es folgen einige pharmakologische Daten für die einzelnen Verbindungen der Erfindung:

11- (3-Dimethylaminopropyl) -11H-dibenzo (b,e) -1,4-dioxepin (getestet als Hydrogenmaleinat, Verbindung 14062): Toxizität, LD_{50} = 500 mg/kg; inkoordinierende Wirkung, ED_{50} = 21 mg/kg. Die Substanz ist ein milder Tranquillizer.

6- (3-Dimethylaminopropyl) -6H-dibenz (b, e) -1,4-oxathiepin (getestet als Hydrogenmaleinat, Substanz 14017): Toxizität, LD_{50} zwischen 200 und 500 mg/kg (die Dosis von 200 mg/kg ist ungiftig, die Dosis von 500 mg/kg führt das Absterben von 80% Tiere herbei). Bei intravenöser Verabreichung ist die LD_{50} 40 mg/kg. Die inkoordinierende Wirkung, ED_{50} = 46.8 mg/kg. Inhibierung der Motilität, D_{50} = 4 mg/kg. Antireserpinwirkung gegen Hypothermie, Dosis von 10 mg/kg erhöht die Temperatur um 2.42 °C im Vergleich zur Reserpin-Kontrollgruppe, was eine Wirkung ähnlicher Intensität wie bei Amitriptylin darstellt. Potenzierung von Thiopental, die Dosis von 5 mg/kg i.v. verlängert die Schlafdauer um 100% im Vergleich mit der Kontrollgruppe. Hypotenive Wirkung bei normotensiven Ratten, die Dosis von 0.5 mg/kg i.v. vermindert kurzfristig den Blutdruck um 10%. α -Adrenolytische Wirkung, die Dosis von 2 mg/kg i.v. vermindert die pressorische Adrenalin-Reaktion bei Ratten um 50%. Spasmolytische (parasympatholytische) Wirkung in vitro, in der Konzentration von 5 μ g/ml reduziert die Substanz die mit Acetylcholin ausgelösten Kontraktionen des isolierten Ratten-Duodenum um 50%. Spasmolytische (muskulotrope) Wirkung in vitro, in der Konzentration von 5 μ g/ml reduziert die Substanz die mit Bariumchlorid ausgelösten Kontraktionen des isolierten Ratten-Duodenum um 50%. Antihistamin-Wirkung, die Dosen von 0.5–1.0 mg/kg s.c. schützen 50% der Meerschweinchen gegen den letalen Effekt einer Dosis von 5 mg/kg Histamin, intrajugular verabreicht. Die Substanz ist ein Antidepressivum mit milder dämpfender Wirkung und einer Reihe von üblichen neurovegetativen Effekten mit milder Intensität.

6- (3-Piperidinopropyl) -6H-dibenz (b, e) -1,4-oxathiepin (getestet als Hydrogenmaleinat, Substanz 14061): Toxizität, LD_{50} = 320 mg/kg. Bei i.v. Verabreichung ist die LD_{50} 22.5 mg/kg. Inkoordinierende Wirkung, ED_{50} = 25 mg/kg. Inhibierung der lokomotorischen Aktivität (Dews), D_{50} = 10–30 mg/kg. Antireserpin-Wirkung, Ptose, ED = 10 mg/kg. Die Substanz ist ein milder Tranquillizer mit Anzeichen der Möglichkeit des antidepressiven Effektes.

6- (1-Methyl -3- piperidylmethyl) -6H-dibenz (b, e) -1,4-oxathiepin (getestet als Hydrogenoxalat, Substanz 14060): Toxizität, LD_{50} ist höher als 500 mg/kg (diese Dosis führt das Absterben von 30% Mäuse herbei). Inkoordinierende Wirkung, ED_{50} = 32 mg/kg. In einer Dosis von 100 mg/kg zeigt die Substanz eine schwache inhibierende Wirkung gegen den ulzerogenen Effekt von Reserpin. Die Substanz ist ein milder Tranquillizer mit Anzeichen der Möglichkeit des antidepressiven Effektes.

6- (1-Methyl -4- piperidyl) -6H-dibenz (b, e) -1,4-oxathiepin (getestet als Hydrogenmaleinat, Substanz 14018): Toxizität, LD_{50} zwischen 200 (ungiftige Dosis) und 500 mg/kg (100% Absterben der Mäuse). Die inkoordinierende Wirkung, ED_{50} = 4.2 mg/kg. Inhibierung der Motilität (Ther), D_{50} = 3.5 mg/kg. Hypothermische Wirkung, eine Dosis von 5 mg/kg setzt die Temperatur um 2.31 °C herab; dieselbe Dosis von Chlorpromazin, resp. Perphenazin, reduziert um 1.92, resp. 2.86 °C. Eine Dosis von 10 mg/kg reduziert um 3.75 °C (dieselbe Dosis von Chlorpromazin, resp. Perphenazin, reduziert um 3.86, resp. 3.85 °C). Katalepsie, ED_{50} zwischen 50 (Katalepsie bei 15% der Tiere) und 100 mg/kg (Katalepsie bei 60% der Tiere); der Effekt wird stark von tiefer zentraler Dämpfung verdeckt. In einer Dosis von 50 mg/kg potenziert die Substanz die kataleptische Wirkung von Perphenazin. Die Substanz muss man als einen sehr wirksamen Tranquillizer mit minimaler kataleptischer Komponente der Wirkung charakterisieren.

8-Chlor-6- (1-methyl -4- piperidyl) -6H-dibenz (b, e) -1,4-oxathiepin (getestet als Hydrogenmaleinat, Substanz 14107): Toxizität, LD_{50} = 108 mg/kg. Die inkoordinierende Wir-

kung, $ED_{50} = 2.0$ mg/kg. Kataleptische Wirkung, $ED_{50} = 4.2$ mg/kg. Die Verbindung ist ein Neurolepticum, das signifikant wirksamer als das Chlorpromazin ist; durch Intensität der Wirkungen und Toxizität ähnelt es sehr dem Clorothepin.

8-Chlor-6-methyl-6-(3-dimethylaminopropyl)-6H-dibenz (b, e)-1,4-oxathiepin (getestet als Hydrogenmaleinat, Substanz 14059): Toxizität, $LD_{50} = 556$ mg/kg. Inkoordinierende Wirkung, $ED_{50} = 39$ mg/kg. Inhibierung der lokomotorischen Aktivität (Dews), $D_{50} = 100$ mg/kg. Die Substanz ist ein milder Tranquillizer.

8-Chlor-6-methyl-6-(1-methyl-4-piperidyl)-6H-dibenz (b, e)-1,4-oxathiepin (getestet als Hydrogenoxalat, Substanz 14085): Inkoordinierende Wirkung, $ED_{50} = 75$ mg/kg. Katalepsie, eine Dosis von 100 mg/kg führt zur Katalepsie bei 20% der Tiere. Die Substanz ist ein milder Tranquillizer, fast frei von kataleptischer Wirkung.

8-Methoxy-6-(1-methyl-4-piperidyl)-6H-dibenz (b, e)-1,4-oxathiepin (getestet als Hydrogenmaleinat, Substanz 14087): Toxizität, $LD_{50} = 98$ mg/kg. Inkoordinierende Wirkung, $ED_{50} = 0.92$ mg/kg. Kataleptische Wirkung, $ED_{50} = 3.6$ mg/kg. Die Substanz ist ein hoch aktives Neurolepticum mit höherer Intensität der Wirkungen als Chlorpromazin oder Clorothepin.

8-Trifluormethyl-6-(1-methyl-4-piperidyl)-6H-dibenz (b, e)-1,4-oxathiepin (getestet als Hydrogenoxalat, Substanz 14088): Toxizität, $LD_{50} = 115$ mg/kg. Inkoordinierende Wirkung, $ED_{50} = 2.6$ mg/kg. Kataleptische Wirkung, $ED_{50} = 1.8$ mg/kg. Die Substanz ist ein hoch aktives Neurolepticum, das durch seine Wirkungen diejenigen von Chlorpromazin und Clorothepin übertrifft.

2-Fluor-8-chlor-6-(1-methyl-4-piperidyl)-6H-dibenz (b, e)-1,4-oxathiepin (getestet als Hydrogenmaleinat, Substanz 14135): Toxizität, $LD_{50} = 184$ mg/kg. Die inkoordinierende Wirkung tritt mit gewisser Verspätung ein und ist stark protrahiert; in der 2. Stunde nach Verabreichung ist die ED_{50} 0.9 mg/kg, in der 3. Stunde ist die Wirkung maximal, $ED_{50} = 0.3$ mg/kg. Nach 24 h ist die ED_{50} immer noch 1.4 mg/kg, nach 48 h 3.2 mg/kg, nach 72 h 5.0 mg/kg. Noch nach 96 h erscheint die Ataxie bei 20% der Tiere. Kataleptische Wirkung, $ED_{50} = 1.7$ mg/kg. Antiapomorphin-Wirkung bei Ratten, $D_{50} = 1.14$ mg/kg (Dämpfung des Zwangsnagens) und 1.06 mg/kg (Dämpfung der Agitation). Die Substanz ist ein extrem wirksames Neurolepticum, das im Antiapomorphin-Test das Chlorpromazin um fast 2 Zehnerpotenzen übertrifft; die dämpfenden Wirkungen erweisen einen hohen Grad der Prolongierung.

2-Fluor-8-methoxy-6-(1-methyl-4-piperidyl)-6H-dibenz (b, e)-1,4-oxathiepin (getestet als Hydrogenmaleinat, Substanz 14105): Toxizität, $LD_{50} = 164$ mg/kg. Bei i.v. Verabreichung ist die LD_{50} 60 mg/kg. Die inkoordinierende Wirkung tritt mit Verspätung ein und ist bedeutend protrahiert; nach 2 h nach der Verabreichung ist die ED_{50} 0.77 mg/kg; die optimale Wirkung resultiert in der 4. Stunde, $ED_{50} = 0.46$ mg/kg; nach 24 h $ED_{50} = 2.3$ mg/kg, nach 48 h 3.6 mg/kg. Die kataleptische Wirkung, $ED_{50} = 3.0$ mg/kg. Die Antiapomorphin-Wirkung bei Ratten, $D_{50} = 2.9$ mg/kg (Inhibierung des Zwangsnagens), 3.5 mg/kg (Inhibierung der Agitation). Die Substanz besitzt eine analgetische Wirkung im Haffner-Test in Dosen von 1–5 mg/kg i.v., in Konzentrationen von 0.1–0.5% hat sie einen lokal-anästhetischen Effekt im Test der cornealen Anästhesie, sie ist stark α -adrenolytisch wirksam (eine Dosis von 0.01 mg/kg i.v. reduziert die pressorische Adrenalinreaktion bei Ratten auf 50%), in einer Konzentration von 1 μ g/ml inhibiert sie die Acetylcholin- Kontraktion des isolierten Ratten-Duodens um 50%, ähnlich inhibiert sie auch die Bariumchlorid-Kontraktion in Konzentrationen von 1–10 μ g/ml. In Dosen von 1–5 mg/kg reduziert sie die rektal gemessene Körper-Temperatur von Ratten um 1 °C

(hypothermische Wirkung). In Dosen von 0.1–1.0 mg/kg s.c. schützt sie 50% der Meerschweinchen vor einer letalen Dosis von Histamin (Antihistamin-Wirkung). In Dosen von 0.1–1.0 mg/kg i.v. verlängert sie die Dauer des Thiopental-schlafs bei Mäusen um 100% im Vergleich mit der Thiopental-Kontrollgruppe. Sie hat eine ausgeprägte Antiamphetamin-Wirkung; die Dosen von 0.01–0.1 mg/kg schützen 100% der Mäuse vor der letalen Wirkung einer Standard-Dosis von Amphetamin. Die Substanz ist ein hoch aktives Neurolepticum mit höherer Intensität der Wirkungen als Chlorpromazin oder Clorothepin, mit besonders hoher Antiapomorphin-Wirkung und mit starker Verlängerung des dämpfenden Effektes.

2-Fluor-8-(trifluormethylthio)-6-(1-methyl-4-piperidyl)-6H-dibenz (b, e)-1,4-oxathiepin (getestet als Hydrogenmaleinat, Substanz 14716): Toxizität, $LD_{50} = 338$ mg/kg. Die inkoordinierende Wirkung tritt mit Verspätung ein wie in den vorangehenden Fällen und ist stark prolongiert; nach 2 h nach der Verabreichung ist die ED_{50} 3.0 mg/kg; das Optimum der Wirkung tritt nach 5 h nach der Verabreichung ein – $ED_{50} = 1.8$ mg/kg, nach 24 h $ED_{50} = 6.0$ mg/kg, nach 48 h ruft eine Dosis von 10 mg/kg die Inkoordination bei 30% der Tiere hervor, nach 72 h bei 10% der Tiere. Ähnlich wie die vorangehenden Substanzen ist auch diese ein hoch aktives Neurolepticum mit stark protrahierten dämpfenden Effekten.

11-(2-Dimethylaminoethyl)-11H-dibenz (b, e)-1,4-dithiepin (getestet als Hydrogenoxalat, Substanz 14019): Toxizität, LD_{50} zwischen 200 (untoxische Dosis) und 500 mg/kg (verursacht das Absterben von 60% der Tiere). Inkoordinierende Wirkung, $ED_{50} = 143$ mg/kg. Inhibierung der lokomotorischen Aktivität (Ther), $D_{50} = 17$ mg/kg. Antagonisiert intensiv die hypothermische Wirkung von Reserpin, die Dosis von 10 mg/kg erhöht die Temperatur um 4.22 °C im Vergleich mit der Reserpin-Kontrollgruppe. Es ist ein bedeutend höherer Effekt als bei Imipramin oder Amitriptylin. Die Substanz kann als ein Antidepressivum mit milder zentral-dämpfender Wirkung bezeichnet werden.

11-(3-Dimethylaminopropyl)-11H-dibenz (b, e)-1,4-dithiepin (getestet als Hydrogenoxalat, Substanz 14020): Toxizität, LD_{50} zwischen 200 (untoxische Dosis) und 500 mg/kg (verursacht das Absterben von 60% der Tiere). Inkoordinierende Wirkung, $ED_{50} = 134$ mg/kg. Inhibierung der Motilität (Ther), $D_{50} = 20$ mg/kg. Antagonisiert intensiv die hypothermische Wirkung von Reserpin, eine Dosis von 10 mg/kg erhöht die Temperatur um 3.80 °C im Vergleich mit der Reserpin-Kontrollgruppe, was eine höhere Wirkung als die von Imipramin und Amitriptylin ist. Die Substanz ist ein Antidepressivum mit niedriger zentral-dämpfender Wirkung.

11-(2-Dimethylaminoethyl)-11H-dibenz (b, f)-1,4-oxathiepin (getestet als Hydrogenoxalat, Substanz 14091): Toxizität, $LD_{50} = 227$ mg/kg. Inkoordinierende Wirkung, $ED_{50} = 57.5$ mg/kg. Die Substanz ist ein milder Tranquillizer.

11-(3-Dimethylaminopropyl)-11H-dibenz (b, f)-1,4-oxathiepin (getestet als Hydrogenoxalat, Substanz 14090): Toxizität, $LD_{50} = 373$ mg/kg. Inkoordinierende Wirkung, $ED_{50} = 61.9$ mg/kg. Inhibierung der lokomotorischen Aktivität (Dews) kommt oberhalb der Dosis von 50 mg/kg zur Geltung. Die Substanz ist ein milder Tranquillizer.

2-Chlor-11-(3-dimethylaminopropyl)-11H-dibenz (b, f)-1,4-oxathiepin (getestet als Hydrogenoxalat, Substanz 14016): Toxizität, LD_{50} zwischen 200 (untoxische Dosis) und 500 mg/kg (verursacht das Absterben von 80% der Tiere). Inkoordinierende Wirkung, $ED_{50} = 84.9$ mg/kg. Inhibiert die Motilität (Ther), $D_{50} = 10$ mg/kg. Antireserpinwirkung gegen Hypothermie, die Dosis von 10 mg/kg steigert die Temperatur um 1.42 °C im Vergleich zu der Reserpin-Kontrollgruppe. Die Substanz ist ein Antidepressivum mit milder zentral-dämpfender Wirkung.

2-Chlor-11- (2-dimethylaminoethyl) -11H-dibenz (b, f) -1,4-oxathiepin-10,10-dioxid (getestet als Hydrochlorid, Substanz 14111): Inkoordinierende Wirkung, die Dosis von 100 mg/kg führt zur Ataxie bei 60% der Mäuse im Intervall von 2 h nach der Verabreichung. Die Substanz ist ein sehr milder Tranquillizer.

2-Chlor-11- (3-piperidinopropyl) -11H-dibenz (b, f) -1,4-oxathiepin-10,10-dioxid (getestet als Hydrochlorid, Substanz 14120): Inkoordinierende Wirkung, $ED_{50} = 75$ mg/kg. In einer Dosis von 100 mg/kg weist es einen milden Antagonismus gegen die Reserpin-Ptose bei Mäusen auf. Die Substanz ist ein milder Tranquillizer mit Andeutung der antidepressiven Wirkung.

2-Chlor-11- (1-methyl-4- piperidyl) -11H-dibenz (b, f) -1,4-oxathiepin (getestet als Hydrogenmaleinat, Substanz 14103): Toxizität, $LD_{50} = 299$ mg/kg. Die inkoordinierende Wirkung ist deutlich protrahiert, ED_{50} im Intervall von 2 h nach der Verabreichung ist 14 mg/kg, nach 24 h bewirkt eine Dosis von 25 mg/kg Ataxie bei 30% der Mäuse. Kataleptische Wirkung, $ED_{50} = 41$ mg/kg. Die Substanz ist ein mildes Neurolepticum mit verminderter kataleptischer Komponente der Wirkung.

2-Trifluormethyl-11- (1-methyl-4- piperidyl) -11H-dibenz (b, f) -1,4-oxathiepin (getestet als Hydrogenoxalat-Monohydrat, Substanz 14086): Toxizität, $LD_{50} = 384$ mg/kg. Inkoordinierende Wirkung, $ED_{50} = 12$ mg/kg. Inhibierung der lokomotorischen Aktivität (Dews), $D_{50} = 5.7$ mg/kg. Kataleptische Wirkung, $ED_{50} = 4.7$ mg/kg. Antiapomorphin-Wirkung bei Ratten, $D_{50} = 1.7$ mg/kg (für Inhibierung des Apomorphin-Zwangsnagens), 1.4 mg/kg (für Inhibierung der Apomorphin-Agitation). Die Substanz ist ein sehr wirksames Neurolepticum mit relativ niedriger zentral-dämpfender Wirkung.

11- (2-Methylaminoethyl) -11H-dibenz (b, f) -1,4-oxathiepin (getestet als Hydrogenoxalat, Substanz 14092): Toxizität, $LD_{50} = 250$ mg/kg. Inkoordinierende Wirkung, $ED_{50} = 60.2$ mg/kg. Inhibierung der Motilität (Ther), $D_{50} = 50$ mg/kg. Antireserpinwirkung gegen die Ptose, $ED = 10$ mg/kg. Antireserpinwirkung gegen den ulzerogenen Effekt, $ED = 50$ mg/kg. Die Substanz ist ein Antidepressivum von beträchtlicher Intensität der Wirkungen und mit milder zentraldämpfender Komponente.

11- (3-Methylaminopropyl) -11H-dibenz (b, f) -1,4-oxathiepin (getestet als Hydrogenoxalat, Substanz 14093): Toxizität, $LD_{50} = 284$ mg/kg. Bei intravenöser Verabreichung, $LD_{50} = 30$ mg/kg. Inkoordinierende Wirkung, $ED_{50} = 79.5$ mg/kg. Antireserpinwirkung gegen die Ptose, $ED = 150$ mg/kg; bei der i.v. Verabreichung, $ED = 6$ mg/kg. Die Substanz ist ein Antidepressivum mit milder zentral-dämpfender Komponente der Wirkung.

8-Methoxy-6- [1- (2-hydroxyethyl) -4-piperidyl] -6H-dibenz (b, e) -1,4-oxathiepin (getestet als Hydrogenfumarat, Substanz 14106): Inkoordinierende Wirkung, $ED_{50} = 2.8$ mg/kg, nach 24 h 10 mg/kg. Kataleptische Wirkung, $ED_{50} = 8.0$ mg/kg. Die Substanz ist ein Neurolepticum, das wirksamer als Chlorpromazin ist.

8-Methoxy-6- [1- (4-hydroxypentyl) -4-piperidyl] -6H-dibenz (b, e) -1,4-oxathiepin (getestet als Hydrogenfumarat, Substanz 14108): Inkoordinierende Wirkung, $ED_{50} = 10$ mg/kg (im Intervall von 2 h nach der Verabreichung), nach 24 h 19.5 mg/kg. Kataleptische Wirkung, $ED_{50} = 5.6$ mg/kg. Antiapomorphin-Wirkung bei Ratten, $D_{50} = 3.1$ mg/kg (für die Inhibierung des Zwangsnagens) und 2.5 mg/kg (für die Inhibierung der Agitation). Die Substanz ist ein beträchtlich wirksames Neurolepticum mit relativ niedriger zentral-dämpfender Komponente der Wirkung.

2-Fluor-8- chlor-6- [1- (2-decanoyloxyethyl) -4-piperidyl] -6H-dibenz (b, e) -1,4-oxathiepin (getestet einerseits als Base-

Substanz 14717, andererseits als Hydrogenmaleinat-Substanz 14719): Toxizität, $LD_{50} = 425$ mg/kg (oral). Antiapomorphin-Wirkung bei Ratten bei i.m. Verabreichung der Lösung in Miglyol; die einmalige Verabreichung der Dosis von 25 mg/kg ruft eine Antiapomorphin-Wirkung hervor, die 3 Tage dauert. Die Dosis von 50 mg/kg hat einen Effekt, der 8 Tage dauert. Im Test der Antiapomorphin-Wirkung bei Hunden blockiert eine i.m. Dosis von 5 mg/kg die Apomorphin-Emesis für 2 Wochen nach der Verabreichung, in der 3. Woche klingt die Wirkung ab. Die Substanz hat die Eigenschaften eines Depot-Neurolepticums vom Fluphenazindecanoat-Typus.

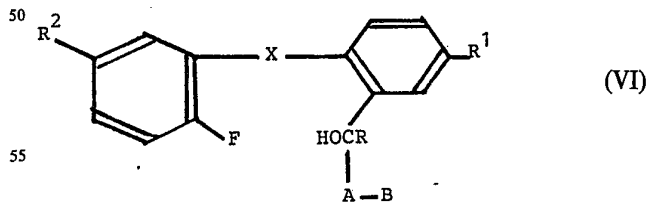
2-Chlor-11- (1-methyl-4- hydroxy -4- piperidyl) -11H-dibenz (b, f) -1,4-oxathiepin (getestet als Hydrogenmaleinat, Substanz 14104): inkoordinierende Wirkung, $ED_{50} = 56$ mg/kg. Die Substanz ist ein sehr milder Tranquillizer, frei von kataleptischer Wirkung.

11- (Dimethylaminomethyl) -11H-dibenz- (b, f) -1,4-oxathiepin (getestet als Hydrogenoxalat, Substanz 14089): inkoordinierende Wirkung, $ED_{50} = 23.8$ mg/kg. Antireserpinwirkung gegen die Ptose, $ED = 10$ mg/kg. Die Substanz ist ein Antidepressivum mit milder zentral-dämpfender Wirkung.

Wie bereits erwähnt, umfasst die Erfindung auch die Salze der Verbindungen der Formel I mit pharmazeutisch annehmbaren anorganischen oder organischen Säuren. Besonders erwähnenswert sind die Hydrochloride und die sauren Salze mit aliphatischen Dicarbonsäuren (Oxalsäure, Maleinsäure, Fumarsäure), die mässig wasserlöslich und zur Herstellung von Arzneiformen für orale Verwendung geeignet sind. Sie sind auch zum Durchführen der pharmakologischen Tests geeigneter als die freien Basen. Die freien Basen – im Falle von hochlipophilen Estern – eignen sich zur intramuskulären Verabreichung in Form von Öllösungen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Methoden zur Herstellung von Verbindungen der Formel I und ihren Salzen, bzw. Oxidationsprodukten (N-Oxide), die in den Patentansprüchen 2 bis 10 definiert sind:

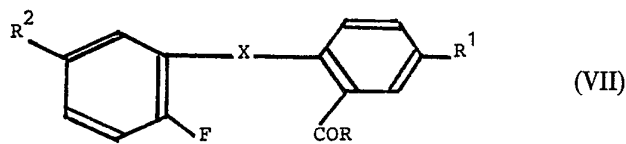
(a) Ein bedeutender Teil von Verbindungen der Erfindung der Formel I, in welcher X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, Y ein Sauerstoffatom ist, das Bindeglied A zwischen dem Skelett und der Aminogruppe B eine gerade Kette ist und 3 Kohlenstoffatome aufweist und die Aminogruppe B tertiär ist und keine Grignard-reaktiven N-Substituenten enthält, wobei die übrigen Symbole R, R¹ und R² dasselbe wie in Formel I bedeuten, wird durch intramolekulare Substitutionsreaktion von fluorierten Aminoalkoholen der allgemeinen Formel VI gewonnen:



in welcher R, R¹ und R² dasselbe wie in Formel I bedeuten, X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ist und A-B dasselbe wie in Formel I bedeutet, mit der Einschränkung, die bereits erwähnt wurde (A muss ein Kohlenwasserstoffrest mit 3 Kohlenstoffatomen sein und die Aminogruppe B muss tertiär sein und darf nicht als N-Substituenten Grignardreaktive Funktionsgruppen enthalten). Diese intramolekulare Substitutionsreaktion wird durch Einwirkung von Natriumhydrid im geeigneten inerten Lösungsmittel durchgeführt, vorzugsweise in Dimethylformamid, bei Temperaturen von 50 bis 100 °C,

vorzugsweise bei 70 °C, in inerter Atmosphäre, vorzugsweise im Stickstoff.

Die Ausgangsaminoalkohole der Formel VI werden zum Beispiel durch Umsetzung von Carbonylverbindungen (Aldehyden oder Ketonen) der allgemeinen Formel VII erhalten:

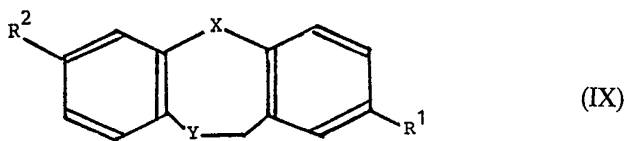


in welcher R, R¹, R² und X dasselbe wie in Formel VI bedeuten, mit Grignard-Reagenzien der allgemeinen Formel VIII:

ZMg-A-B

in welcher Z ein Chlor- oder Bromatom ist und A-B dasselbe wie in Formel VI bedeutet. Dies Grignard-Reaktionen werden vorteilhaft in wasserfreiem siedendem Tetrahydrofuran durchgeführt. Die Ausgangscarbonylverbindungen der Formel VII sind meistens neu und die Verfahren zu ihrer Herstellung werden in den Beispielen beschrieben.

(b) Ein weiterer Teil von Verbindungen der Erfindung der Formel I, in welcher X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ist, Y ein Schwefelatom oder die Gruppe SO₂ ist, R Wasserstoff ist, R¹ und R² dasselbe wie in Formel I bedeuten und A-B ebenfalls dasselbe wie in Formel I bedeuten, mit der Einschränkung, dass das Bindeglied -A- eine Kohlenwasserstoffgruppe mit mindestens 2 Kohlenstoffatomen sein muss und B eine tertiäre Aminogruppe ist, die als N-Substituenten ausschliesslich unreaktive Kohlenwasserstoffreste enthält, wird durch Alkylierung von Verbindungen der allgemeinen Formel IX erhalten:



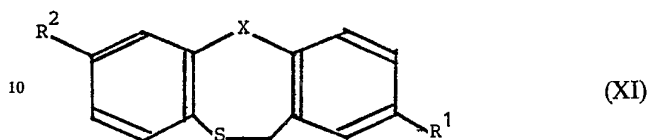
in welcher X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ist, Y ist ein Schwefelatom oder die Gruppe -SO₂- und R¹ und R² dasselbe wie in Formel I bedeutet und zwar mit Aminoalkylhalogeniden der allgemeinen Formel X:

Z-A-B

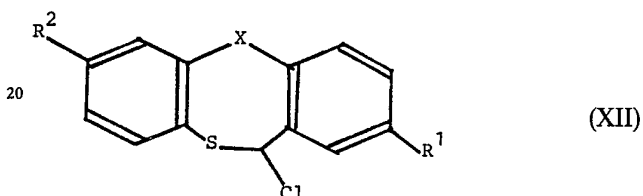
in welcher Z ein Chlor- oder Bromatom ist und A-B dasselbe wie in Formel I bedeutet mit der Einschränkung, dass das Bindeglied -A- eine Kohlenwasserstoffgruppe mit mindestens 2 Kohlenstoffatomen und B eine tertiäre Aminogruppe ist, die als N-Substituenten nur unreaktive Kohlenwasserstoffreste enthält. Im Fall der Alkylierung von Verbindungen der Formel IX, in welcher Y = S ist, ist es zur Bildung des notwendigen Carbanions nötig, Butyllithium zu verwenden und die Reaktion in Äther durchzuführen. Im Falle der Alkylierung von Verbindungen der Formel IX, in welcher Y = SO₂ ist, sind zur Bildung des Carbanions auch weniger harte Basen verwendbar; vorzugsweise wird das Natriumhydrid verwendet und man arbeitet in Dimethylformamid. Die Ausgangsverbindungen der Formel IX sind meistens neu und sie können durch Verfahren hergestellt werden, die in den Beispielen beschrieben sind. Die Sulfone der Formel IX (Y = SO₂) werden durch Oxidation der entsprechenden Sulfide (in diesem Fall X bedeutet ausschliesslich -O-) erhalten, am besten mit Wasserstoffsuperoxid in siedender Essigsäure. Die Ausgangs-Aminoalkylhalogenide der Formel X sind durchwegs bekannte Verbindungen.

8

(c) Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ist, Y ein Schwefelatom ist, R = H bedeutet, R¹ und R² dasselbe bedeuten wie in Formel I und der Rest A-B dasselbe wie in Formel VI bedeutet, welche in der Weise hergestellt, dass man zuerst durch Chlorieren der Verbindungen der allgemeinen Formel XI:



in welcher X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ist und R¹ und R² dasselbe wie in Formel I bedeuten, die Chlorderivate der Formel XII erhält:



in welcher die allgemeinen Symbole dieselbe Bedeutung wie in Formel XI haben, die im Rohzustand (nicht im Reinzustand isoliert), der Einwirkung von Grignard-Reagenzien der allgemeinen Formel VIII unterzogen werden. Das Chlorieren wird bevorzugt mit Reagenzien, wie Sulfurylchlorid oder N-Chlor-succinimid in inerten Lösungsmitteln durchgeführt, vorzugsweise in Tetrachlormethan, Benzol, usw. Die Umsetzung mit den Grignard-Reagenzien verlaufen bestens in Tetrahydrofuran. Die Ausgangsverbindungen der Formel XI gehören zu Substanzen der bereits erwähnten Formel IX und über ihre Zugänglichkeit gilt dasselbe, wie über die Substanzen der Formel IX angegeben wurde.

(d) Verbindungen der Formel I, in welcher B eine sekundäre Aminogruppe, d.h. B = NHCH₃ oder R³ = H, bedeutet, können aus den entsprechenden N-Methylderivaten, die durch eine von den vorherigen Methoden zugänglich sind, hergestellt werden und zwar durch ein zweistufiges Verfahren, das in erster Phase in Einwirkung von Äthylchlorformiat in siedendem Benzol besteht und in der zweiten Phase in der alkalischen Hydrolyse der erhaltenen N-Desmethyl-N-(äthoxycarbonyl)-derivate der Formel I, worin B = N(CH₃)COOC₂H₅ oder worin R³ = COOC₂H₅ bedeutet. Diese Carbamate muss man nicht im Reinzustand, sondern nur als neutrale Produkte der ersten Phase der Reaktionssequenz isolieren. Zur alkalischen Hydrolyse verwendet man vorzugsweise das Kaliumhydroxid in Form einer hochkonzentrierten Lösung in Äthanol. Die Hydrolyse wird bei Siedetemperatur dieser Lösung durchgeführt.

(e) Verbindungen der Formel I, in welcher R³ Hydroxyalkyl bedeutet, erhält man durch Alkylieren der entsprechenden sekundären Amin (I, R³ = H) mit Halogenalkanolen, z.B. 2-Bromäthanol. Die Reaktion wird in Anwesenheit von alkalischen Mitteln durchgeführt, die den Halogenwasserstoff binden, vorzugsweise vom wasserfreien Kaliumcarbonat, vorteilhaft im siedenden Aceton.

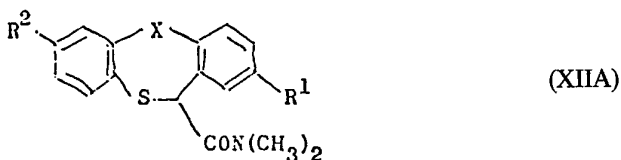
(f) Verbindungen der Formel I, in der R³ Hydroxyalkyl bedeutet, erhält man auch durch Alkylierung der entsprechenden sekundären Amine (I, R³ = H) mit den entsprechenden Halogenaldehyden oder Halogenketonen und durch darauffolgende Reduktion der erhaltenen Carbonyl-Zwischenprodukte. Bei der Alkylierung verwendet man ähnliche Bedingungen wie bei der Methode (e) und die Reduktion wird unter Verwendung einer der allgemeinen Methoden zur Her-

stellung von Alkoholen aus Aldehyden oder Ketonen durchgeführt, vorzugsweise mit Natriumborhydrid.

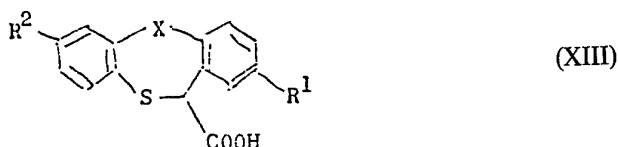
(g) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R^3 = Acyloxyalkyl, eignet sich die Acylierung von Verbindungen nach (e) und (f), dh. von Verbindungen der Formel I, in der R^3 Hydroxyalkyl bedeutet, mit den entsprechenden Fettsäuren oder ihren funktionellen reaktiven Derivaten (Halogeniden, Anhydriden, Reesterifizierung mit Estern). Besonders vorteilhaft ist die Acylierung mit freien Fettsäuren bei Bedingungen der «azeotropen» Esterifizierung, die in der Destillation eines Gemisches des Ausgangs-Aminoalkohols, der Fettsäure und Xylol besteht, wobei das destillierende Xylol das durch die Reaktion entstandene Wasser in Form des azeotropen Gemisches entfernt.

(h) Verbindungen der Formel I, in der R^3 Methyl und R^4 Hydroxylgruppe ist, stellt man durch Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel XI mit Butyllithium in Ether und durch darauffolgende Einwirkung von 1-Methyl-4-piperidon her.

(i) Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ist, Y ist ein Schwefelatom, $R = H$, R^1 und R^2 bedeuten dasselbe wie in der Formel I, A ist eine Methylengruppe CH_2 und B ist eine Dimethylamino-gruppe, stellt man durch Reduktion der Dimethylamide der allgemeinen Formel XIIA,



in der X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ist und R^1 und R^2 dasselbe, wie in der Formel I bedeuten her. Zur Reduktion werden die komplexen Hydride verwendet, vorzugsweise Lithiumaluminiumhydrid, oder Diboran, das aus Natriumborhydrid und Bortrifluorid-Etherat generiert wird. Die Ausgangsamide der Formel XIIA sind aus Säuren der Formel XIII zugänglich,



in der X, R^1 und R^2 dasselbe wie in Formel XIIA bedeuten, durch ein zweistufiges Verfahren, wobei in der ersten Phase die Säuren durch Einwirkung von Thionylchlorid in rohe Säurechloride überführt werden, die durch Einwirkung von Dimethylamin im inerten Lösungsmittel, vorzugsweise in Benzol, die benötigten Dimethylamide ergeben. Die Säuren der Formel XIII sind teilweise neu, teilweise bekannt und ihre Darstellung wird im entsprechenden Beispiel zitiert.

(j) Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X eine Sulfoxidgruppe SO oder Sulfongruppe SO_2 ist und Y ein Sauerstoffatom ist, erhält man durch Oxidierung der entsprechenden Verbindungen der Formel I, worin X ein Schwefelatom ist. Zur Oxidierung in die Sulfoxidstufe kann ein mässiger Überschuss von Wasserstoffsuperoxid in Essigsäure oder in wässriger Lösung der Methansulfonsäure bei Zimmertemperatur verwendet werden. Es können auch weitere Oxidierungsmittel, die für diese Reaktion üblich sind (m-Chlorperbenzoesäure, Perjodsäure), verwendet werden. Zur Oxidierung in die Sulfonstufe ist die Verwendung eines Überschusses von Wasserstoffsuperoxid nötig und die Reaktion wird vorzugsweise in siedender Essigsäure durchgeführt.

(k) N-Oxide, die von Verbindungen der Formel I abgelei-

tet sind, die ebenfalls zum Gegenstand dieser Erfindung gehören, werden durch Oxidierung von Lösungen der Basen der Formel I in Ethanol mit einem mässigen Überschuss von Wasserstoffsuperoxid bei Zimmertemperatur hergestellt.

Das Verfahren zur Herstellung von Salzen, die ebenfalls zum Gegenstand der Erfindung gehören, besteht in der Neutralisation von Basen der Formel I mit entsprechenden anorganischen oder organischen Säuren in geeigneten Lösungsmitteln, besonder in Ethanol oder in einem Gemisch von Ethanol und Ether. Die erhaltenen Salze sind kristallin und eignen sich auch zur Charakterisierung von Basen der Formel I. Die Identität von allen kritischen Verbindungen, die in der Erfindung beschrieben werden, dh. von Endprodukten als auch von neuen Zwischenprodukten, wurde einerseits durch Analysen, andererseits durch alle üblicherweise verwendeten spektralen Methoden (UV, IR, 1H -NMR und Massenspektren) bestätigt.

Weitere Einzelheiten über die Realisierung der Erfindung findet man in den folgenden Beispielen, die allerdings nur eine Illustration der Möglichkeiten der Erfindung darstellen und es ist nicht ihr Zweck alle diese Möglichkeiten in erschöpfender Weise zu beschreiben.

Beispiele

1. 11- (3-Dimethylaminopropyl) -11H-dibenzo (b, e) -1,4-dioxepin

Zu einem gerührten Gemisch von 3,4 g Natriumhydrid und 100 ml Dimethylformamid werden innerhalb von 6 h bei 70 °C und in inerter Stickstoffatmosphäre 15,1 g 1-[2-(2-Fluorphenoxy) phenyl]-4-dimethylaminobutanol zugefügt, das Gemisch wird noch 6 h auf 70 °C erwärmt und nach Stehen über die Nacht in 2,5 l eiskaltes Wasser gegossen. Das Produkt wird mit Ether extrahiert, der Extrakt mit Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft. Das zurückgebliebene Öl (14,3 g) wird auf einer Säule von 500 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II) chromatographiert. Die Elution mit Benzol ergibt 3,28 g eines homogenen öligen Produktes, das durch Neutralisieren mit Maleinsäure in einem Gemisch von Ethanol und Ether 3,22 g des reinen Hydrogenmaleinats liefert, das aus einem Gemisch von Aceton und Ether kristallisiert und bei 82–84 °C schmilzt.

Das Ausgangs-1-[2-(2-Fluorphenoxy) phenyl]-4-dimethylaminobutanol ist eine neue Verbindung, die in folgender Weise hergestellt wird:

Zu einer Lösung von 44,2 g 2-(2-Fluorphenoxy) benzoesäure (F.L. Allen et al., Tetrahedron 6, 315, 1959) in 65 ml Tetrahydrofuran werden langsam unter Rühren bei 10–25 °C 7,22 g Natriumborhydrid zugegeben und nach weiteren 30 min Rühren wird eine Lösung von 36 g Bortrifluoridetherat in 17 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Das Gemisch wird 3 h bei 15–20 °C gerührt, nach dem Stehen über Nacht wird es bei 8 °C durch Zutropfen von 20 ml 5% Salzsäure zersetzt, mit 200 ml Wasser verdünnt und mit Benzol extrahiert. Der Extrakt wird mit 5% Natriumhydroxid-Lösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und verdampft. Die Destillation des Rückstands ergibt 31,7 g (76%) 2-(2-Fluorphenoxy) benzylalkohol, der bei 127–129 °C/30 Pa siedet.

Zu einer Lösung von 31,5 g des vorangehenden Alkohols in 30 ml Essigsäure wird unter Rühren innerhalb von 30 min eine Lösung von 160 g Cerium(IV)ammoniumnitrat in 600 ml 50% Essigsäure zugetropft, das Gemisch wird 1 h bei Zimmertemperatur gerührt und dann 2 h auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach Abkühlen wird es mit Benzol ausgeschüttelt, der Extrakt wird mit 5% Natriumcarbonat-Lösung gewaschen, mit Kaliumcarbonat getrocknet und verdampft. Die Destillation des Rückstands ergibt 27,6 g reinen 2-(2-Fluorphenoxy) benzaldehyd, der bei 120–123 °C/105 Pa siedet.

Durch Kochen von einem Gemisch von 1,7 g Magnesium, 8,5 g 3-Dimethylaminopropylchlorid und 30 ml Tetrahydrofuran (Initiation der Reaktion mit einem Tropfen Ethylendibromid und einem Körnchen Jod) wird innerhalb von 2 h die Lösung des Grignard-Reagens bereitet. Diese wird langsam mit einer Lösung von 10,8 g des vorangehenden Aldehyds in 20 ml Tetrahydrofuran versetzt und das Gemisch wird 4 h unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen zersetzt man mit einer 20% Ammoniumchlorid-Lösung und das Produkt wird durch Ether-Extraktion isoliert. Verdampfen des Extrakts ergibt 15,1 g rohes 1-[2-(2-Fluorphenylthio) phenyl]-4-dimethylaminobutanol, das in diesem Zustand weiter verarbeitet wird. Zum Zweck der Charakterisierung wird durch Neutralisation einer Probe mit 2,4,6-Trinitrobenzoesäure das kristalline 2,4,6-Trinitrobenzoat hergestellt, das aus einem Gemisch von Ethanol und Ether kristallisiert und unter Zersetzung bei 96–98 °C schmilzt.

2. 6- (3-Dimethylaminopropyl) -6H-dibenz (b, e) -1,4-oxathiepin

Eine Suspension von 2,0 g Natriumhydrid in 120 ml Dimethylformamid wird gerührt und bei 70 °C in einer Stickstoffatmosphäre tropfenweise mit einer Lösung von 15,75 g rohem 1-[2-(2-Fluorphenylthio) phenyl]-4-dimethylaminobutanol in 80 ml Dimethylformamid innerhalb von 6 h versetzt. Das Erhitzen auf 70 °C wird noch über 8 h fortgesetzt, das Gemisch wird dann in 2,5 l Wasser gegossen, die ausgeschiedene halb feste Substanz wird in Ether gelöst, die Lösung wird mit Kaliumcarbonat getrocknet und verdampft. Das zurückgebliebene Öl (15,1 g) wird auf einer Säule von 500 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II) chromatographiert. Benzol eluiert 7,94 g der gewünschten Substanz, die durch Neutralisieren mit Maleinsäure in Aceton 9,5 g Hydrogenmaleinat liefert, das aus einem Gemisch von Aceton und Ether kristallisiert und bei 117–118 °C schmilzt.

Das Ausgangs-1-[2-(2-Fluorphenylthio) phenyl]-4-dimethylaminobutanol ist eine neue Substanz und wird durch folgendes Verfahren hergestellt:

Eine Lösung von 43,8 g 2-Fluorphenol (I. Červená et al., Collect. Czech. Chem. Commun. 44, 2139, 1979) in 85 ml Hexamethylphosphoramid wird in Stickstoffatmosphäre zuerst mit einer Lösung von 13,6 g Natriumhydrid in 26 ml Wasser und dann mit 45,0 g 2-Chlorbenzaldehyd versetzt und das Gemisch wird 3,5 h auf 100 °C erhitzt. Es wird dann in 500 ml Wasser gegossen und das Produkt wird mit Benzol extrahiert. Der Extrakt wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und verdampft. Der Rückstand kristallisiert nach Vermischen mit 120 ml Petrolether. Man erhält 57,1 g (77%) 2-(2-Fluorphenylthio) benzaldehyd, das aus Benzol kristallisiert und im Reinzustand bei 56–57 °C schmilzt.

Durch Kochen von einem Gemisch von 1,7 g Magnesium, 8,5 g 3-Dimethylaminopropylchlorid und 30 ml Tetrahydrofuran wird innerhalb von 3 h die Lösung des Grignard-Reagens bereitet. Diese wird unter Rühren innerhalb von 30 min mit einer Lösung von 11,6 g des vorangehenden Aldehyds in 20 ml Tetrahydrofuran versetzt, das Gemisch wird 3 h unter Rückfluss gekocht und nach Stehen über Nacht mit einer 20% Ammoniumchlorid-Lösung zersetzt. Das Produkt wird durch Ether-Extraktion isoliert, der Extrakt wird mit Kaliumcarbonat getrocknet und verdampft. In theoretischer Menge (16,0 g) wird das rohe 1-[2-(2-Fluorphenylthio) phenyl]-4-dimethylaminobutanol erhalten, das in diesem Zustand weiter verarbeitet wird. Neutralisation einer Probe mit 2,4,6-Trinitrobenzoesäure ergibt das kristalline 2,4,6-Trinitrobenzoat, das aus einem Gemisch von Ethanol und Ether kristallisiert und unter Zersetzung bei 103–103,5 °C schmilzt.

3. 6- (3-Piperidinopropyl) -6H-dibenz (b, e) -1,4-oxathiepin

Eine gerührte Suspension von 3,0 g Natriumhydrid in 100 ml Dimethylformamid wird bei 70 °C in einer Stickstoffatmosphäre innerhalb von 4,5 h mit einer Lösung von 14,0 g 1-[2-(2-Fluorphenylthio) phenyl]-4-piperidinobutanol in 80 ml Dimethylformamid tropfenweise versetzt. Das Gemisch wird noch 7 h bei 70 °C gerührt, durch Eingießen ins Wasser zersetzt und das Produkt wird mit Ether extrahiert. Der Extrakt wird mit Kaliumcarbonat getrocknet und verdampft. Das homogene ölige Produkt wird in einer Ausbeute von 12,25 g (93%) erhalten. Die Neutralisation mit Maleinsäure liefert das Hydrogenmaleinat, das aus einem Gemisch von Ethanol und Ether kristallisiert und bei 145–147 °C schmilzt.

Das Ausgangs-1-[2-(2-Fluorphenylthio) phenyl]-4-piperidinobutanol ist eine neue Substanz, die folgendermassen hergestellt wird:

Durch Kochen von einem Gemisch von 1,46 g Magnesium, 9,7 g 3-Piperidinopropylchlorid (P. Ofner und E. Walton, J. Chem. Soc. 1950, 2158) und 25 ml Tetrahydrofuran (Initiation mit einem Körnchen Jod) wird eine Lösung des Grignard-Reagens bereitet; das Gemisch wird 3 h unter Rückfluss gekocht. Eine Lösung von 9,3 g 2-(2-Fluorphenylthio) benzaldehyd (siehe Beispiel 2) in 15 ml Tetrahydrofuran wird dann tropfenweise zugegeben und das Gemisch wird 3 h unter Rückfluss gekocht. Nach Stehen über Nacht verdünnt man mit 15 ml Ether, zersetzt durch langsames Versetzen mit 50 ml einer 20% Ammoniumchlorid-Lösung und extrahiert mit Ether. Der Extrakt wird mit Kaliumcarbonat getrocknet und verdampft. In theoretischer Ausbeute (14,3 g) wird das rohe 1-[2-(2-Fluorphenylthio) phenyl]-4-piperidinobutanol erhalten, das beim Stehen langsam kristallisiert. Die Reinsubstanz wird durch Rekristallisieren aus Cyclohexan gewonnen; Smp. 93–94 °C.

4. 6- (1-Methyl-3-piperidylmethyl) -6H-dibenz (b, e) -1,4-oxathiepin

Die Lösung von 13,8 g 1-[2-(2-Fluorphenylthio) phenyl]-2-(1-methyl-3-piperidyl) ethanol in 80 ml Dimethylformamid wird innerhalb von 7 h zu einer gerührten Suspension von 3,0 g Natriumhydrid in 100 ml Dimethylformamid bei 70 °C in einer Stickstoffatmosphäre zugetropft. Das Gemisch wird noch 8 h bei 70 °C gerührt und durch Eingießen in Wasser zersetzt. Das Produkt wird mit Ether extrahiert, der Extrakt wird mit Kaliumcarbonat getrocknet und verdampft. Das zurückgebliebene Öl wird auf einer Säule von 500 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II) chromatographiert. Mit Benzol und dann Chloroform werden 10,84 g von stereoisomeren Basen eluiert, von denen die überwiegende (Base A) aus einem Gemisch von Cyclohexan und Petrolether kristallisiert und bei 102–103,5 °C schmilzt. Der Grossteil des Basengemisches wird durch Neutralisieren mit Oxalsäure in das Hydrogenoxalat überführt, das aus Ethanol kristallisiert und im Reinzustand bei 192–193 °C schmilzt. Es ist das Oxalat der überwiegenden Base A. Aus den Mutterlaugen kristallisiert ein verschiedenes Hydrogenoxalat in Nadeln, die durch Kristallisation aus einem Gemisch von Aceton und Ethanol und dann lediglich aus Ethanol gereinigt werden: Hydrogenoxalat der Base B, das im Reinzustand bei 174–175,5 °C schmilzt.

Das Ausgangs-1-[2-(2-Fluorphenylthio) phenyl]-2-(1-methyl-3-piperidyl) ethanol ist eine neue Substanz und wird durch das folgende Verfahren hergestellt:

Durch Umsetzung von 1,46 g Magnesium mit 8,86 g 1-Methyl-3-chlormethylpiperidin (L. Novák et al., Česk. Farm. 6, 365, 1957) in 25 ml Tetrahydrofuran (Initiation mit einem Jod-Körnchen) wird die Lösung des Grignard-Reagens (3 h Kochen unter Rückfluss) hergestellt. Sie wird mit einer

Lösung von 9,30 g 2- (2-Fluorphenylthio) benzaldehyd (siehe Beispiel 2) in 15 ml Tetrahydrofuran tropfenweise versetzt und das Gemisch wird 3 h unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen wird mit 50 ml Ether verdünnt, mit 50 ml einer 20% Ammoniumchlorid-Lösung zersetzt und mit Ether extrahiert. Der Extrakt wird mit Kaliumcarbonat getrocknet und verdampft. In theoretischer Ausbeute (13,8 g) erhält man das ölige Produkt, das ohne es zu charakterisieren weiter verarbeitet wird.

5. 6- (1-Methyl-4- piperidyl) -6H-dibenz (b, e) -1,4-oxathiepin

Eine gerührte Suspension von 2,5 g Natriumhydrid in 100 ml Dimethylformamid in Stickstoffatmosphäre wird innerhalb von 9 h mit einer Lösung von 13,25 g α - (1-Methyl-4- piperidyl) -2- (2-fluorphenylthio) benzylalkohol in 80 ml Dimethylformamid bei 70 °C tropfenweise versetzt und das Gemisch wird bei dieser Temperatur noch weitere 5 h gerührt. Es wird dann durch Eingießen in 2,5 l Wasser zersetzt, mit Ether extrahiert, der Extrakt wird mit Kaliumcarbonat getrocknet und verdampft. Der Rückstand (12,1 g) wird auf einer Säule von 500 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II) chromatographiert. Durch Eluieren mit Benzol und einem Gemisch von Benzol und Chloroform werden insgesamt 7,33 g der gewünschten Base erhalten, die aus einem Gemisch von Cyclohexan und Petroether kristallisiert und im Reinzustand bei 77–79 °C schmilzt. Die Neutralisation mit Maleinsäure liefert das kristalline Hydrogenmaleinat, das im Reinzustand bei 152–153 °C (Aceton-Ether) schmilzt.

Der Ausgangs- α - (1-Methyl-4- piperidyl) -2- (2-fluorphenylthio) -benzylalkohol ist eine neue Substanz und wird auf die folgende Weise hergestellt:

Durch Umsetzung von 1,46 g Magnesium mit 8,0 g 1-Methyl-4- chlorpiperidin (S.M. McElvain und K. Rorig, J. Amer. Chem. Soc. 70, 1826, 1948) in 25 ml Tetrahydrofuran wird die Lösung des Grignard-Reagens hergestellt, die unter Rühren innerhalb von 30 min mit einer Lösung von 9,3 g 2- (2-Fluorphenylthio) benzaldehyd (siehe Beispiel 2) in 15 ml Tetrahydrofuran tropfenweise versetzt wird und das Gemisch wird 3 h unter Rückfluss gekocht. Nach Stehen über Nacht wird es durch Zugabe von 50 ml einer 20% Ammoniumchlorid-Lösung zersetzt und das Produkt wird mit Ether extrahiert. Der Extrakt wird mit Kaliumcarbonat getrocknet und verdampft. Der Rückstand – 13,25 g (100%) – ist der rohe ölige α - (1-Methyl-4- piperidyl) -2- (2-fluorphenylthio) benzylalkohol, der aus Cyclohexan kristallisiert und im Reinzustand bei 111–114 °C schmilzt.

6. 8-Chlor-6- (1-methyl-4- piperidyl) -6H-dibenz (b, e) -1,4-oxathiepin

Eine Suspension von 5,7 g Natriumhydrid in 180 ml Dimethylformamid wird unter Rühren in Stickstoffatmosphäre langsam mit einer Lösung von 26,8 g α - (1-Methyl-4- piperidyl) -2- (2-fluorphenylthio) -5-chlorbenzylalkohol in 130 ml Dimethylformamid versetzt, das Gemisch wird 14 h bei 70 °C gerührt, dann durch Eingießen ins Wasser zersetzt und mit Ether extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, mit Kaliumcarbonat getrocknet und verdampft. Der Rückstand (20 g Öl) wird auf einer Säule von 1 kg Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II) chromatographiert. Eluieren mit Benzol beseitigt in erster Reihe ein weniger polares Produkt und ergibt dann 6,57 g der homogenen gewünschten Base. Dann werden 3,52 g eines Gemisches dieser Base mit einer mehr polaren Komponente erhalten. Dieses Gemisch wird auf einer Säule von 220 g Silicagel rechromatographiert. Elution mit Chloroform liefert weitere 2,18 g der gewünschten Substanz, derer Ausbeute in dieser Weise auf 8,75 g erhöht wird. Neutralisation dieser öligen Base mit Maleinsäure ergibt das kri-

stalline Hydrogenmaleinat, Smp. 188,5–190 °C (Aceton-Ether-Ethanol).

Der Ausgangs- α - (1-Methyl-4- piperidyl) -2- (2-fluorphenylthio) -5-chlorbenzylalkohol ist eine neue Substanz, die in folgender Weise erhalten wird:

Eine Lösung von 10,8 g 2-Fluorphenol (Lit. zitiert) in 20 ml Hexamethylphosphoramid wird mit einer Lösung von 3,4 g Natriumhydroxid in 6 ml Wasser und nachher mit 14 g 2,5-Dichlorbenzaldehyd (H. Erdmann, Justus Liebigs Ann. Chem. 272, 155, 1893) versetzt und das Gemisch wird 5,5 h auf 100 °C erhitzt. Nach Abkühlen wird es mit 150 ml Wasser verdünnt und mit Benzol extrahiert. Der Extrakt wird mit einer 5% Natriumhydroxid-Lösung und mit Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und verdampft. Man erhält das rohe 2- (2-Fluorphenylthio) -5- chlorbenzaldehyd, das aus 20 ml Ethanol umkristallisiert wird; 16,0 g, Smp. 85,5–88 °C. Eine weitere Kristallisation ergibt das analysenreine Produkt mit einem Smp. von 87–88 °C.

Die Umsetzung von 2,7 g Magnesium mit 13,7 g 1-Methyl-4- chlorpiperidin (Lit. zitiert) in 80 ml Tetrahydrofuran liefert die Lösung vom Grignard-Reagens, zu dem innerhalb von 10 min eine Lösung von 20 g 2- (2-Fluorphenylthio) -5- chlorbenzaldehyd in 40 ml Tetrahydrofuran zugetropft wird. Das Gemisch wird 4,5 h unter Rückfluss gekocht, nach Stehen über die Nacht wird es durch Zugabe einer 20% Ammoniumchlorid-Lösung zersetzt und mit Benzol extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, mit Kaliumcarbonat getrocknet und verdampft. Man erhält 27,4 g (100%) des rohen öligen α - (1-Methyl-4- piperidyl) -2- (2-fluorphenylthio) -5- chlorbenzylalkohols, dessen Probe durch Überführen in das kristalline 2,4,6-Trinitrobenzoat charakterisiert werden kann, Smp. 100–101,5 °C unter Zersetzung (Ethanol-Ether).

7. 8-Chlor-6- methyl-6- (3-dimethylaminopropyl) -6H-dibenz (b, e) -1,4-oxathiepin

Eine Suspension von 3,0 g Natriumhydrid in 100 ml Dimethylformamid in Stickstoffatmosphäre wird innerhalb von 7 h bei 70 °C mit einer Lösung von 13,4 g 2- [2- (2-Fluorphenylthio) -5- chlorphenyl] -5-dimethylaminopentan-2-ol in 80 ml Dimethylformamid tropfenweise versetzt und das Gemisch wird weitere 7 h bei derselben Temperatur gerührt. Nach Abkühlen wird es durch Eingießen ins Wasser zersetzt, das Produkt wird mit Ether extrahiert, der Extrakt mit Kaliumcarbonat getrocknet und der Ether wird verdampft. Der Rückstand wird auf einer Säule von 450 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II) chromatographiert. Die Elution mit Benzol beseitigt in erster Reihe die weniger polaren Verunreinigungen und ergibt dann 2,03 g der homogenen öligen Base, die durch Neutralisieren mit Oxalsäure das kristalline Hydrogenoxalat liefert, Smp. 78–80 °C (Aceton-Ether).

Das Ausgangs-2- [2- (2-Fluorphenylthio) -5-chlorphenyl] -5-dimethylaminopentan-2-ol ist eine neue Substanz, die in folgender Weise hergestellt wird:

Durch Umsetzung von 1,46 g Magnesium mit 7,3 g 3-Dimethylaminopropylchlorid in 25 ml Tetrahydrofuran bereitet man die Lösung des Grignard-Reagens, die mit einer Lösung von 11,2 g 2- (2-Fluorphenylthio) -5-chloracetophenon (I. Červená et al., Collect. Czech. Chem. Commun. 44, 2139, 1979) in 20 ml Tetrahydrofuran versetzt wird. Das Gemisch wird 4 h unter Rückfluss gekocht, nach Abkühlen wird es durch Versetzen mit 50 ml einer 20% Ammoniumchlorid-Lösung zersetzt und mit Ether extrahiert. Der Extrakt wird mit Kaliumcarbonat getrocknet und verdampft. Man erhält 13,2 g (90%) des öligen 2- [2- (2-Fluorphenylthio) -5-chlorphenyl] -5-dimethylaminopentan-2-ols. Zu seinem Charakterisieren eignet sich das Hydrogenoxalat, das durch Neutralisation mit Oxalsäure entsteht; Smp. 127–131 °C (Aceton-Ether).

8. 8-Chlor-6-methyl-6- (1-methyl-4-piperidyl) -6H-dibenz (b, e) -1,4-oxathiepin

Eine gerührte Suspension von 4,5 g Natriumhydrid in 150 ml Dimethylformamid wird innerhalb von 6 h mit einer Lösung von 20 g rohem 1-[2-(2-Fluorphenylthio)-5-chlorphenyl]-1-(1-methyl-4-piperidyl) ethanol in 120 ml Dimethylformamid bei 70 °C in Stickstoffatmosphäre tropfenweise versetzt. Das Gemisch wird noch 8 h bei dieser Temperatur gerührt, nach Abkühlen wird durch Eingiessen ins Wasser zersetzt und das Produkt wird mit Benzol extrahiert. Der Extrakt wird mit Kaliumcarbonat getrocknet und verdampft. Der Rückstand (20 g) wird auf einer Säule von 500 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II) chromatographiert. Eluieren mit Benzol beseitigt zuerst 2,25 g von weniger polaren Anteilen und liefert nachher 4,45 g von rohem Produkt, dessen Rechromatographie auf Silicagel (90 g) zu einem homogenen Produkt führt. Neutralisation mit Oxalsäure ergibt das kristalline Hydrogenoxalat, Smp. 167–169 °C (Aceton-Ether).

Das Ausgangs-1-[2-(2-Fluorphenylthio)-5-chlorphenyl]-1-(1-methyl-4-piperidyl) ethanol ist eine neue Substanz, die folgendermassen hergestellt wird:

Durch Reaktion von 2,92 g Magnesium mit 16,03 g 1-Methyl-4-chlorpiperidin (Lit. zitiert) in 50 ml Tetrahydrofuran (Initiation mit einem Jod-Körnchen) bereitet man in üblicher Weise die Lösung des Grignard-Reagens. Das wird mit einer Lösung von 22,5 g 2-(2-Fluorphenylthio)-5-chloracetophenon (Lit. zitiert) in 40 ml Tetrahydrofuran versetzt und das Gemisch wird 3 h unter Rückfluss gekocht. Nach Stehen über die Nacht wird es mit 100 ml einer 20% Ammoniumchlorid-Lösung zersetzt und mit Ether extrahiert. Der Extrakt wird mit Kaliumcarbonat getrocknet und verdampft. Man erhält 24,8 g (82%) vom rohen öligen 1-[2-(2-Fluorphenylthio)-5-chlorphenyl]-1-(1-methyl-4-piperidyl) ethanol, das ohne weitere Reinigung unmittelbar verarbeitet wird.

9.8-Methoxy-6-(1-methyl-4-piperidyl)-6H-dibenz (b, e) -1,4-oxathiepin.

Eine gerührte Suspension von 5,4 g Natriumhydrid in 170 ml Dimethylformamid wird bei 70 °C innerhalb von 4 h in einer Stickstoffatmosphäre mit einer Lösung von 23,7 g α -(1-Methyl-4-piperidyl)-2-(2-fluorphenylthio)-5-methoxybenzylalkohol in 120 ml Dimethylformamid tropfenweise versetzt und das Gemisch wird bei dieser Temperatur noch 11 h gerührt. Es wird dann durch Eingiessen ins Wasser zersetzt und mit Ether extrahiert. Der Extrakt wird mit Kaliumcarbonat getrocknet und verdampft. Der Rückstand wird durch Kombination von Kristallisation aus einem Gemisch von Cyclohexan und Petrolether und Chromatographie der Mutterlaugen auf einer Säule von 500 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II) verarbeitet; die gewünschte Substanz wird mit einem Gemisch von Benzol und Chloroform eluiert. Insgesamt werden 17,1 g der gewünschten Base erhalten, die aus einem Gemisch von Cyclohexan und Petrolether kristallisiert und im Reinzustand bei 103–105 °C schmilzt. Neutralisieren mit Maleinsäure ergibt das kristalline Hydrogenmaleinat, Smp. 182,5–183,5 °C (Aceton-Ethanol).

Der Ausgangs- α -(1-Methyl-4-piperidyl)-2-(2-fluorphenylthio)-5-methoxybenzylalkohol ist eine neue Substanz, die durch folgendes Verfahren hergestellt werden kann:

Ein Gemisch von 27,1 g 2-Brom-5-methoxybenzaldehyd (T. Kametani et al., Chem. Pharm. Bull. 23, 2634, 1975), 17,0 g 2-Fluorphenol (Lit. zitiert), 19,3 g wasserfreiem Kaliumcarbonat, 100 ml Dimethylformamid und 3 g Kupfer wird gerührt und 6 h in einem Bad auf 150 °C erhitzt. Nach teilweisem Abkühlen wird mit Wasser und Benzol verdünnt, das Gemisch wird filtriert, vom Filtrat wird die organische Phase abgetrennt, die wässrige wird mit Benzol extrahiert

und die Benzol-Lösungen werden vereinigt. Sie werden mit Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und verdampft. Das erhaltene ölige Produkt wird auf einer Säule von 500 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II) chromatographiert. Mit Benzol eluiert man 18,9 g (57%) homogenes 2-(2-Fluorphenylthio)-5-methoxybenzaldehyd, das bei 153 °C/40 Pa siedet und aus einem Gemisch von Cyclohexan und Petrolether kristallisiert, Smp. 58–59 °C.

Durch Umsetzung von 2,5 g Magnesium mit 13,35 g 1-Methyl-4-chlorpiperidin (Lit. zitiert) in 80 ml Tetrahydrofuran bereitet man in üblicher Weise die Lösung des Grignard-Reagens. Innerhalb von 15 min wird unter Rühren eine Lösung von 18,2 g 2-(2-Fluorphenylthio)-5-methoxybenzaldehyd in 40 ml Tetrahydrofuran tropfenweise zugegeben und das Gemisch wird 4 h unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen wird es mit einer 20% Ammoniumchlorid-Lösung zersetzt und mit Benzol extrahiert. Der Extrakt wird mit Kaliumcarbonat getrocknet und verdampft. Man erhält 23,7 g (100%) rohen öligen α -(1-Methyl-4-piperidyl)-2-(2-fluorphenylthio)-5-methoxybenzylalkohol, der ohne Reinigung für weitere Operation verwendet wird.

10. 8-Trifluormethyl-6-(1-methyl-4-piperidyl) -6H-dibenz- (b, e) -1,4-oxathiepin

Eine Suspension von 4,5 g Natriumhydrid in 140 ml Dimethylformamid wird gerührt und innerhalb von 6 h bei 70 °C in einer Stickstoffatmosphäre mit einer Lösung von 23,2 g rohem α -(1-Methyl-4-piperidyl)-2-(2-fluorphenylthio)-5-trifluormethylbenzylalkohol in 100 ml Dimethylformamid versetzt und das Gemisch wird bei dieser Temperatur noch 16 h gerührt. Es wird durch Eingiessen in Wasser zersetzt und mit einem Gemisch von Benzol und Ether extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, mit Kaliumcarbonat getrocknet und verdampft. Der Rückstand wird auf einer Säule von 500 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II) chromatographiert. Eluieren mit Benzol beseitigt die weniger polaren Anteile und Eluieren mit einem Gemisch von Benzol und Chloroform liefert dann 1,48 g der homogenen gewünschten Substanz. Neutralisation mit Oxalsäure führt zum kristallinen Hydrogenoxalat, das unter Zersetzung bei 215,5–216,5 °C schmilzt (Aceton-Ethanol).

Der Ausgangs- α -(1-Methyl-4-piperidyl)-2-(2-fluorphenylthio)-5-trifluormethylbenzylalkohol ist eine neue Substanz, die auf folgendem Wege erhalten wird:

Zu einer Lösung von 260 ml Salzsäure in 230 ml Wasser werden langsam unter Rühren 222 g 3-Amino-4-chlorbenzotrifluorid (A.E. Porai-Košic et al., Zh. Prikl. Khim. 28, 969, 1955; Chem. Abstr. 50, 4880, 1956) zugegeben, die erhaltene Suspension des Hydrochlorids wird abgekühlt, mit 450 g Eis versetzt und bei 0–5 °C durch Zutropfen einer Lösung von 80 g Natriumnitrit in 110 ml Wasser diazotiert. Das Gemisch wird noch 1 h bei dieser Temperatur gerührt und mit einer kalten Lösung von 100 g Natriumacetat-Trihydrat in 150 ml Wasser versetzt. Die ausgeschiedene unlösliche Substanz wird abgetrennt (durch Destillation regeneriert man 70,8 g des Ausgangs-3-Amino-4-chlorbenzotrifluorids) und die Diazoniumsalz-Lösung wird unter Rühren bei 10–20 °C zu einer Formaldoxim-Lösung zugegeben (die Lösung wird durch 15 min Kochen von 57,5 g Paraformaldehyd mit 131,5 g Hydroxylamin-Hydrochlorid in 850 ml Wasser unter Zugabe von 255 g Natriumacetat-Trihydrat bereit) und weiter einer Lösung von 32,5 g Kupfer (II)-sulfat-Pentahydrat, 5 g Natriumsulfit und 800 g Natriumacetat-Trihydrat in 300 ml Wasser unter Zugabe von 300 ml Toluol. Das Gemisch wird 2 h gerührt, mit 1100 ml Salzsäure versetzt und 2 h unter Rückfluss gekocht. Man destilliert dann mit Wasserdampf und extrahiert das Destillat mit Benzol. Der Extrakt wird mit einer 5% Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewa-

schen und verdampft. Der Rückstand wird in 200 ml Ether gelöst und die Lösung mit 450 ml einer 40% Natriumhydrogensulfat-Lösung 2 h gerührt, nach Stehen über die Nacht wird das ausgeschiedene Anlagerungsprodukt abgesaugt, mit Ether gewaschen, in 1 l Wasser suspendiert, 200 g Salzsäure werden zugegeben und das Gemisch wird 2 h unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen wird mit Benzol extrahiert, der Extrakt wird mit Magnesiumsulfat getrocknet, verdampft und der Rückstand wird durch Destillation verarbeitet. Man erhält 49,1 g (31% berechnet auf die Konversion) 2-Chlor-5-trifluormethylbenzaldehyd, Kp. 93–96 °C/2,1 kPa.

Eine Lösung von 12,2 g 2-Fluorothiophenol (siehe Beispiel 2, Lit. zitiert) in 25 ml Hexamethylphosphoramid wird mit einer Lösung von 4,0 g Natriumhydroxid in 7 ml Wasser und weiter mit 16,8 g 2-Chlor-5-trifluormethylbenzaldehyd versetzt. Das Gemisch wird 6 h bei 100 °C gerührt, ins Wasser gegossen und das Produkt wird mit Benzol extrahiert. Verdampfen des Extrakts ergibt 25,5 g (97%) rohes 2-(2-Fluorphenylthio)-5-trifluormethylbenzaldehyd, das bei 130–132 °C schmilzt. Kristallisation aus einem Gemisch von Benzol und Petrolether führt zur analytisch reinen Substanz, die bei derselben Temperatur schmilzt.

Durch Umsetzung von 12,0 g 1-Methyl-4-chlorpiperidin mit 2,3 g Magnesium in 70 ml Tetrahydrofuran bereitet man die Lösung des Grignard-Reagens, die man innerhalb von 10 min mit einer Lösung von 17,4 g 2-(2-Fluorphenylthio)-5-trifluormethylbenzaldehyd in 40 ml Tetrahydrofuran tropfenweise versetzt. Das Gemisch wird 4 h unter Rückfluss gekocht, nach Abkühlen mit einer 20% Ammoniumchlorid-Lösung zersetzt und mit Benzol extrahiert. Der Extrakt wird mit Kaliumcarbonat getrocknet und verdampft. Man erhält 23,2 g (100%) rohen öligen α -(1-Methyl-4-piperidyl)-2-(2-fluorphenylthio)-5-trifluormethylbenzylalkohol, der in diesem Zustand verarbeitet wird.

11. 2-Fluor-8-chlor-6-(1-methyl-4-piperidyl)-6H-dibenz-(b,e)-1,4-oxathiepin

Eine Suspension von 3,9 g Natriumhydrid in 140 ml Dimethylformamid wird unter Rühren in Stickstoffatmosphäre bei 70 °C mit einer Lösung von 21,2 g rohem α -(1-Methyl-4-piperidyl)-2-(2,5-difluorphenylthio)-5-chlorbenzylalkohol in 100 ml Dimethylformamid versetzt und das Gemisch wird unter den angegebenen Bedingungen 14 h gerührt. Es wird dann durch Eingießen ins Wasser zersetzt und mit Ether extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, mit Kaliumcarbonat getrocknet und verdampft. Das erhaltene Öl wird auf einer Säule von 500 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II) chromatographiert. Durch Eluieren mit Benzol werden zuerst 2,13 g eines weniger polaren Anteils ausgewaschen und dann werden 7,1 g der gewünschten Base erhalten, die aus Cyclohexan kristallisiert und im Reinzustand bei 127–129 °C schmilzt. Neutralisation mit Maleinsäure liefert das Hydrogenmaleinat, das aus einem Gemisch von Aceton und Ether oder aus Ethanol kristallisiert und im Reinzustand bei 190–192 °C schmilzt.

Der Ausgangs- α -(1-Methyl-4-piperidyl)-2-(2,5-difluorphenylthio)-5-chlorbenzylalkohol ist eine neue Substanz und wird durch folgendes Verfahren hergestellt:

Eine Lösung von 13,1 g 2,5-Difluorothiophenol (I. Červená et al., Collect. Czech. Chem. Commun. 45, 2688, 1980) in 20 ml Hexamethylphosphortriamid wird mit einer Lösung von 3,6 g Natriumhydroxid in 6 ml Wasser und weiter mit 13,65 g 2,5-Dichlorbenzaldehyd (Beispiel 6, Lit. zitiert) versetzt und das Gemisch wird unter Rühren 5,5 h auf 100 °C erhitzt. Man verdünnt dann mit 150 ml Wasser und extrahiert mit Benzol. Der Extrakt wird mit 5%er Natriumhydroxid-Lösung und Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und verdampft. Der Rückstand wird aus einem Ge-

misch von Benzol und Petrolether kristallisiert. Man erhält 16,4 g (74%) 2-(2,5-Difluorphenylthio)-5-chlorbenzaldehyd, das im Reinzustand bei 88–90 °C schmilzt.

Durch Umsetzung von 11,35 g 4-Chlor-1-methylpiperidin mit 2,3 g Magnesium in 70 ml Tetrahydrofuran bereitet man die Lösung des Grignard-Reagens, die innerhalb von 10 min mit einer Lösung von 16,1 g 2-(2,5-Difluorphenylthio)-5-chlorbenzaldehyd in 40 ml Tetrahydrofuran tropfenweise versetzt wird. Das Gemisch wird 4 h unter Rückfluss gekocht, nach Abkühlen wird es mit einer 20% Ammoniumchlorid-Lösung zersetzt und mit Benzol extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, mit Kaliumcarbonat getrocknet und verdampft. Man erhält 21,7 g (100%) rohen öligen α -(1-Methyl-4-piperidyl)-2-(2,5-difluorphenylthio)-5-chlorbenzylalkohol, der in diesem Zustand für die letzte Stufe verwendet wird.

12. 2-Fluor-8-methoxy-6-(1-methyl-4-piperidyl)-6H-dibenz-(b,e)-1,4-oxathiepin

Die Suspension von 2,5 g Natriumhydrid in 80 ml Dimethylformamid wird mit einer Lösung von 12,5 g α -(1-Methyl-4-piperidyl)-2-(2,5-difluorphenylthio)-5-methoxybenzylalkohol in 60 ml Dimethylformamid unter Rühren in einer Stickstoffatmosphäre versetzt. Das Gemisch wird 11 h bei 70 °C gerührt, dann ins Wasser gegossen und mit Ether extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, mit Kaliumcarbonat getrocknet und verdampft. Der Rückstand wird auf einer Säule von 500 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II) chromatographiert. Eluieren mit Benzol beseitigt die weniger polaren Anteile und danach werden mit einem Gemisch von Benzol und Chloroform 7,17 g der gewünschten Base gewonnen, die ölig ist und durch Neutralisation mit Maleinsäure 8,0 g Hydrogenmaleinat liefert. Dieses Salz kristallisiert aus einem Gemisch von Aceton und Ether und im Reinzustand bei 180–181,5 °C schmilzt.

Der Ausgangs- α -(1-Methyl-4-piperidyl)-2-(2,5-difluorphenylthio)-5-methoxybenzylalkohol ist eine neue Substanz, die durch folgendes Verfahren hergestellt wird:

Ein Gemisch von 19,7 g 2-Brom-5-methoxybenzaldehyd (Beispiel 9, Lit. zitiert), 14,1 g 2,5-Difluorothiophenol (Beispiel 11, Lit. zitiert), 14,0 g Kaliumcarbonat, 75 ml Dimethylformamid und 2,1 g Kupfer-Katalysator wird gerührt und 6 h in einem Bad auf 150 °C erhitzt. Es wird dann mit 150 ml Wasser verdünnt und mit Benzol extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und verdampft. Der Rückstand wird durch Destillation aufgearbeitet. Man erhält 13,3 g (52%) 2-(2,5-Difluorphenylthio)-5-methoxybenzaldehyd, das bei 163–165 °C/40 Pa siedet. Das Produkt kristallisiert aus Cyclohexan und im Reinzustand schmilzt bei 67–68 °C.

Durch Umsetzung von 6,7 g 4-Chlor-1-methylpiperidin mit 1,25 g Magnesium in 40 ml Tetrahydrofuran bereitet man die Lösung vom Grignard-Reagens, die unter Rühren innerhalb von 10 min mit einer Lösung von 9,35 g 2-(2,5-Difluorphenylthio)-5-methoxybenzaldehyd in 20 ml Tetrahydrofuran tropfenweise versetzt wird. Das Gemisch wird 3 h unter Rückfluss gekocht, nach Abkühlen mit einer 20% Ammoniumchlorid-Lösung zersetzt und mit Benzol extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, mit Kaliumcarbonat getrocknet und verdampft. Man erhält 12,6 g (100%) vom rohen öligen α -(1-Methyl-4-piperidyl)-2-(2,5-difluorphenylthio)-5-methoxybenzylalkohol, der in diesem Zustand für weitere Reaktion verwendet wird. Für die Charakterisierung wird durch Neutralisation einer Probe mit Oxalsäure das kristalline Hydrogenoxalat hergestellt, das aus Aceton kristallisiert und im Reinzustand bei 160–163 °C schmilzt.

13. 2-Fluor-8- (trifluormethylthio) -6- (1-methyl-4- piperidyl) -6H-dibenz (b, e) -1,4-oxathiepin

Die Suspension von 4,3 g Natriumhydrid in 150 ml Dimethylformamid wird mit einer Lösung von 26,9 g rohem α - (1-Methyl-4- piperidyl) -2- (2,5-difluorphenylthio) -5- (trifluormethylthio) benzylalkohol in 100 ml Dimethylformamid unter Rühren in einer Stickstoffatmosphäre versetzt. Das Gemisch wird 15 h bei 70 °C gerührt, danach durch Eingießen ins Wasser zersetzt und mit Ether extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, mit Kaliumcarbonat getrocknet und verdampft. Der Rückstand wird auf einer Säule von 1 kg Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II) chromatographiert. Nach Auswaschen von weniger polaren Anteilen mit Benzol eluiert man mit Chloroform 5,3 g der gewünschten Base, die aus Petrolether kristallisiert und bei 77–81 °C schmilzt. Neutralisation mit Maleinsäure liefert das Hydrogenmaleinat, das aus einem Gemisch von Aceton und Ether kristallisiert und im Reinzustand bei 151–153 °C schmilzt.

Der Ausgangs- α - (1-Methyl-4- piperidyl) -2- (2,5-difluorphenylthio) -5- (trifluormethylthio) benzylalkohol ist eine neue Substanz, die durch das folgende Verfahren hergestellt wird:

Ein Gemisch von 106,3 g 4- (Trifluormethylthio) chlorbenzol (L.M. Jegupolskij und M.S. Marenc, Zh. Obsch. Khim. 29, 278, 1959) und 20 g Paraformaldehyd wird unter Rühren bei –5 °C mit 61 g Chlorsulfonsäure tropfenweise versetzt, das Gemisch wird 3 h bei einer Maximaltemperatur von 0 °C gerührt, dann noch 12 h bei +5 °C und durch Eingießen auf Eis zersetzt. Das Produkt wird durch Extraktion mit einem Gemisch von Benzol und Chloroform isoliert, der Extrakt wird mit Magnesiumsulfat getrocknet, verdampft und der Rückstand destilliert. Als die erste Fraktion mit einem Kp. um 70 °C/1.6 kPa regeneriert man 58 g der unveränderten Ausgangssubstanz. Dann fängt man 26,8 g einer Fraktion auf, die bei 115–140 °C/2 kPa siedet und die ein Gemisch der Monochlormethyl derivative darstellt. Nach Bewertung mit Gaschromatographie und ¹H-NMR-Spektroskopie besteht es aus 80% des gewünschten 2-Chlormethyl-4- (trifluormethylthio) chlorbenzol und der Rest ist der unerwünschte Isomer. Eine redestillierte Probe siedet bei 118–120 °C/1.6 kPa. Die Substanz ist im Rohzustand für die weitere Verarbeitung geeignet.

Ein Gemisch von 55,7 g rohem 2-Chlormethyl-4- (trifluormethylthio) chlorbenzol, 23 g Kaliumacetat, 150 ml Dimethylsulfoxid und 10 g Triethylbenzylammoniumchlorid wird 5 h bei 60 °C gerührt. Es wird durch Eingießen ins Wasser zersetzt, mit Benzol ausgeschüttelt und Benzol wird verdampft. Der ölige Rückstand wird in 200 ml Ethanol gelöst, 100 ml Wasser und 20 ml Salzsäure werden zugegeben und das Gemisch wird unter Rühren 7 h unter Rückfluss gekocht. Ethanol wird dann abdestilliert, der Rückstand wird mit Wasser gemischt und mit Benzol extrahiert. Das durch Verdampfen des getrockneten Extrakts erhaltene Öl wird im Vakuum destilliert. Man erhält 40,2 g des rohen 2-Chlor-5- (trifluormethylthio) benzylalkohols, der bei 140–150 °C/2 kPa siedet. Dem ¹H-NMR Spektrum nach enthält das Produkt ungefähr 80% der genannten Verbindung und der Rest ist das Stellungsisomere. In diesem Zustand ist die Substanz zu weiterer Arbeit geeignet.

Zu einer Lösung von 39,9 g rohem 2-Chlor-5- (trifluormethylthio) benzylalkohol in 400 ml Dichlormethan werden 3,6 g Triethylbenzylammoniumchlorid zugegeben und bei einer Temperatur von 15–20 °C wird unter Rühren eine Lösung von 20,6 g Kaliumdichromat in 270 ml Wasser und 135 ml Schwefelsäure zugegossen. Das Gemisch wird 4 h bei Raumtemperatur gerührt, über Nacht stehen gelassen, die wässrige Schicht wird abgetrennt, die organische Phase wird mit Wasser und mit einer 5% Natriumhydroxid-Lösung gewaschen,

mit Magnesiumsulfat getrocknet und verdampft. Der Rückstand wird im Vakuum destilliert. Man erhält 34,1 g rohes 2-Chlor-5- (trifluormethylthio) benzaldehyd, das bei 120–130 °C/2 kPa siedet. Dem ¹H-NMR Spektrum nach enthält das Produkt ungefähr 80% der genannten Substanz und der Rest ist das Stellungsisomer. In diesem Zustand ist die Substanz zu weiterer Verarbeitung geeignet.

Eine Lösung von 27,6 g von rohem 2-Chlor-5- (trifluormethylthio) benzaldehyd in 30 ml Hexamethylphosphortriamid wird mit 13,4 g 2,5-Difluorthiophenol (Beispiel 11, Lit. zitiert) und mit einer Lösung von 4,0 g Natriumhydroxid in 7 ml Wasser versetzt. Nach Abklingen der spontanen Reaktion wird das Gemisch 5,5 h bei 100 °C gerührt, durch Eingießen in Wasser wird es zersetzt, die ausgeschiedene kristalline Substanz wird nach einigen Stunden Stehen abgesaugt, im Vakuum getrocknet und aus Cyclohexan umkristallisiert. Man erhält 24,0 g rohes 2- (2,5-Difluorphenylthio) -5- (trifluormethylthio) benzaldehyd, das unscharf bei 92–102 °C schmilzt. Reine Substanz wird durch weitere Kristallisation aus Cyclohexan erhalten, Smp. 103–104,5 °C.

Durch Umsetzung von 12,0 g 4-Chlor-1- methylpiperidin mit 2,4 g Magnesium in 70 ml Tetrahydrofuran bereitet man die Lösung des Grignard-Reagens, die innerhalb von 10 min mit einer Lösung von 21,2 g 2- (2,5-Difluorphenylthio) -5- (trifluormethylthio) benzaldehyd in 40 ml Tetrahydrofuran tropfenweise versetzt wird. Das Gemisch wird 5 h unter Rückfluss gekocht, nach Abkühlen wird es mit einer 20% Ammoniumchlorid-Lösung zersetzt und mit Benzol extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, mit Kaliumcarbonat getrocknet und verdampft. Man erhält 26,9 g rohen öligen α - (1-Methyl-4- piperidyl) -2- (2,5-difluorphenylthio) -5- (trifluormethylthio) benzylalkohol, der in diesem Zustand für die weitere Reaktion verwendet wird.

14. 11- (2-Dimethylaminoethyl) -11H-dibenzo (b, e) -1,4-dithiepin

Eine Lösung von 3,40 g 11H-Dibenzo (b, e) -1,4-dithiepin (K. Šindelář, M. Protiva und M. Hrubantová, Tschechoslov. Patent 202 239) in 50 ml Ether wird innerhalb von 20 min unter Rühren in einer Stickstoffatmosphäre mit 10 ml einer 15% n-Butyllithium-Lösung in Hexan tropfenweise versetzt. Das Gemisch wird noch 30 min bei Zimmertemperatur gerührt, dann wird von Aussen mit Eis und Wasser gekühlt und 10 ml 2-Dimethylaminoethylchlorid werden zugegossen und das Gemisch wird noch 2 h bei Zimmertemperatur gerührt. Es wird dann mit Wasser gewaschen und das basische Produkt wird mit einem mässigen Überschuss von verdünnter Salzsäure (1:1) extrahiert. Die saure wässrige Schicht wird abgetrennt, mit wässrigem Ammoniak alkalisiert und die Base wird mit Ether extrahiert. Der Extrakt wird mit Kaliumcarbonat getrocknet und verdampft. Die zurückbleibende ölige Base wird in 7 ml Aceton aufgelöst und die Lösung wird mit einer Lösung von 1,81 g Oxalsäure in 5 ml Aceton versetzt. Das kristalline Hydrogenoxalat (5,31 g) scheidet sich aus, wird abgesaugt und aus wässrigem Ethanol umkristallisiert. Im Reinzustand schmilzt es bei 195–197 °C.

15. 11- (Dimethylaminopropyl) -11H-dibenzo (b, e) -1,4-dithiepin

Eine Lösung von 3,10 g 11H-Dibenzo (b, e) -1,4-dithiepin (Beispiel 14, Lit. zitiert) in 50 ml Ether wird unter Rühren in Stickstoffatmosphäre innerhalb von 15 min mit 10 ml einer 15% Lösung von n-Butyllithium in Hexan versetzt. Das Gemisch wird noch 30 min bei Zimmertemperatur gerührt. Es werden dann 10 ml 3-Dimethylaminopropylchlorid zugegossen, man rührt weitere 4 h und wäscht mit Wasser. Das basische Produkt wird mit verdünnter Salzsäure extrahiert, die saure Schicht wird mit wässrigem Ammoniak alkalisiert

und die Base wird mit Ether extrahiert. Verarbeitung des Extrakts liefert 3,7 g ölicher Base, die auf einer Säule von 200 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II) chromatographiert wird. Mit Benzol wird zuerst eine kleine Menge an weniger polaren Verunreinigungen eluiert und dann werden 2,89 g homogener ölicher Base erhalten, die durch Neutralisieren mit Oxalsäure in das Hydrogenoxalat überführt wird, Smp. 181–182 °C (Ethanol).

16. 11- (2-Dimethylaminoethyl) -11H-dibenz (b, f) -1,4-oxathiepin

Eine Lösung von 10,1 g 11H-Dibenz (b, f) -1,4-oxathiepin (K. Šindelář, M. Protiva und M. Hrubantová, Tschech. Pat. 202 238) in 120 ml Ether wird unter Rühren in der Stickstoffatmosphäre innerhalb von 30 min mit 30 ml einer 15% Lösung von n-Butyllithium in Hexan tropfenweise versetzt. Das Gemisch wird noch 30 min bei Zimmertemperatur gerührt, dann werden 30 ml 2-Dimethylaminoethylchlorid zugegeben und das Rühren wird noch über 5 h fortgesetzt. Nach 24 h Stehen wäscht man mit Wasser und das basische Produkt wird mit verdünnter Salzsäure extrahiert. Die saure wässrige Lösung wird abgetrennt, mit wässrigem Ammoniak alkalisiert und die Base wird mit Benzol extrahiert. Der Extrakt wird mit Kaliumcarbonat getrocknet und verdampft. Man erhält 11,5 g (86%) rohes öliges Produkt (Base), das mit 5,4 g Oxalsäure in Aceton neutralisiert wird. Man erhält 15,2 g rohes Hydrogenoxalat, das bei 186–186,5 °C schmilzt und aus einem Gemisch von wässrigem Ethanol und Ether umkristallisiert wird, Smp. 187,5–189,5 °C.

17. 11- (3-Dimethylaminopropyl) -11H-dibenz (b, f) -1,4-oxathiepin

Eine Lösung von 10,1 g 11H-Dibenz (b, f) -1,4-oxathiepin (Beispiel 16, Lit. zitiert) in 120 ml Ether wird unter Rühren in der Stickstoffatmosphäre bei 5 °C innerhalb von 15 min mit 30 ml einer 15% Lösung von n-Butyllithium in Hexan versetzt. Das Gemisch wird noch 30 min gerührt, es werden dann 30 ml 3-Dimethylaminopropylchlorid zugegeben und man rührt noch 5 h bei Zimmertemperatur. Nach Stehen über Nacht wird mit Wasser gewaschen und das basische Produkt wird mit verdünnter Salzsäure extrahiert. Der saure wässrige Extrakt wird mit wässrigem Ammoniak alkalisiert und die Base wird mit Ether extrahiert. Der Extrakt wird mit Kaliumcarbonat getrocknet und verdampft. Man erhält 12,6 g (89%) an roher ölicher Base, die mit 5,3 g Oxalsäure in Aceton neutralisiert wird. Versetzen mit Ether führt zum Ausscheiden von 16,1 g rohem Hydrogenoxalat, Smp. 118–122 °C. Kristallisation aus einem Gemisch von Aceton, 95% Ethanol und Ether liefert das reine Hydrogenoxalat-Hemihydrat mit einem Smp. von 118–121 °C.

18. 2-Chlor-11- (3-dimethylaminopropyl) -11H-dibenz (b, f) -1,4-oxathiepin

Eine Lösung von 6,0 g 2-Chlor-11H-dibenz (b, f) -1,4-oxathiepin in 100 ml Ether wird unter Rühren in der Stickstoffatmosphäre innerhalb von 15 min mit 18 ml einer 15% Lösung von n-Butyllithium in Hexan tropfenweise versetzt. Das Gemisch wird 45 min bei Zimmertemperatur gerührt, mit 20 ml 3-Dimethylaminopropylchlorid versetzt und noch 7 h gerührt. Nach Stehen über die Nacht wird mit Wasser gewaschen und die Base wird mit verdünnter Salzsäure extrahiert. Der saure Extrakt wird abgetrennt, mit einer 20% Natriumhydroxid-Lösung alkalisiert und die Base wird mit Ether extrahiert. Der Extrakt wird mit Kaliumcarbonat getrocknet und verdampft. Man erhält 6,43 g eines unhomogenen Öls, das auf einer Säule von 450 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II) chromatographiert wird. Eluieren mit Benzol und dann mit Chloroform ergibt 4,8 g der homogenen öligen

Base, die durch Neutralisieren mit Oxalsäure in Aceton das Hydrogenoxalat liefert, das nach Umkristallisieren aus einem Gemisch von Aceton und Ethanol bei 167–168 °C schmilzt.

Das Ausgangs-2-Chlor-11H-dibenz (b, f) -1,4-oxathiepin ist eine neue Substanz, die durch folgendes Verfahren hergestellt wird:

Eine Lösung von 120 g 5-Chlor-2-jodbenzoesäure (K. Pelz et al., Collect. Czech. Chem. Commun. 33, 1852, 1968) in 145 ml Tetrahydrofuran wird unter Rühren bei 10–20 °C innerhalb von 45 min mit 16,1 g Natriumborhydrid versetzt. Das Gemisch wird bei der angegebenen Temperatur 30 min gerührt, wonach eine Lösung von 80,3 g (71,4 ml) Bortrifluorid-Etherat in 40 ml Tetrahydrofuran zugetropft wird. Man rührt noch 3 h und zersetzt unter Kühlung mit eiskaltem Wasser bei einer Temperatur von maximal 8 °C durch Zutropfen von 50 ml 5% Salzsäure. Es wird mit Wasser verdünnt und mit Benzol extrahiert. Der Extrakt wird mit 5% Natriumhydroxid-Lösung und Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und verdampft. Man erhält 110 g (96%) des rohen 5-Chlor-2-jodbenzylalkohols mit einem Smp. von 115–117 °C. Die analysenreine Substanz wird durch Kristallisation aus Ethanol erhalten, Smp. 116–117 °C.

Unter Kühlen wird ein Gemisch von 41,6 g Phosphortribromid 25 ml Benzol und 8,2 ml Pyridin bereitet, unter Rühren bei einer Maximaltemperatur von 10 °C wird innerhalb von 1,5 h mit 108,3 g 5-Chlor-2-jodbenzylalkohol tropfenweise versetzt, es wird mit 40 ml Benzol verdünnt, 4 h bei Zimmertemperatur und 1 h bei 50 °C gerührt. Nach Abkühlen wird mit 120 ml Chloroform verdünnt, das Gemisch wird mit 25 ml 5% Salzsäure, einer 5% Natriumhydroxid-Lösung und Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und verdampft. Man erhält 126 g (95%) des rohen 5-Chlor-2-jodbenzylbromids, das bei 75–79 °C schmilzt. Das reine Produkt wird durch Kristallisation aus einem Gemisch von Benzol und Petrolether gewonnen, Smp. 77–79 °C.

Ein Gemisch von 640 ml Dimethylformamid, 52,4 g Kaliumcarbonat und 47,8 g 2-Hydroxythiophenol (R. Leuckart, J. Prakt. Chem. 2/ 41, 192, 1890) wird mit einer Lösung von 125,6 g 5-Chlor-2-jodbenzylbromid in 500 ml Dimethylformamid versetzt, das Gemisch wird 1 h bei Zimmertemperatur gerührt, dann wird mit 57 g Kaliumcarbonat und 4,5 g Kupfer versetzt und es wird 6 h unter Rückfluss gekocht. Das Dimethylformamid wird bei vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand wird mit Wasser verdünnt und es wird mit Benzol durchgeschüttelt. Nach Absaugen wird die Benzolschicht abgetrennt, mit Wasser gewaschen, mit Kaliumcarbonat getrocknet und verdampft. Destillation des Rückstands liefert 42,5 g (45%) 2-Chlor-11H-dibenz (b, f) -1,4-oxathiepin mit einem Kp. von 148–168 °C/65 Pa und einem Smp. von 66–76 °C. Das Reinprodukt wird durch Kristallisieren aus Methanol erhalten und schmilzt bei 78–79 °C.

19. 2-Chlor-11- (2-dimethylaminoethyl) -11H-dibenz (b, f) -1,4-oxathiepin -10,10-dioxid

Eine Lösung von 4,0 g 2-Chlor-11H-dibenz (b, f) -1,4-oxathiepin -10,10-dioxid in 40 ml Dimethylformamid wird mit 0,63 g Natriumhydrid versetzt und das Gemisch wird bei 70 °C 30 min gerührt. Dann werden 11 ml 2-Dimethylaminoethylchlorid zugegeben und das Gemisch wird weitere 3,5 h bei 70 °C gerührt. Dann wird mit 4 ml Ethanol tropfenweise versetzt, 500 ml Wasser werden zugegeben und es wird mit Ether extrahiert. Aus der Benzol-Lösung wird die Base mit 100 ml 3M-HCl extrahiert, die saure Lösung wird abgetrennt und mit wässrigem Ammoniak alkalisiert. Die freigesetzte Base wird mit Chloroform extrahiert, der Extrakt wird mit Kaliumcarbonat getrocknet und verdampft. Man erhält 2,65 g ölicher Base. Neutralisieren mit etherischer Lösung von

Chlorwasserstoff liefert das Hydrochlorid, das aus Ethanol kristallisiert und im Reinzustand bei 235–237 °C schmilzt.

Das Ausgangs-2-Chlor-11H-dibenz (b, f) -1,4-oxathiepin -10,10-dioxid ist eine neue Substanz, die folgenderweise hergestellt wird:

Eine Lösung von 10,0 g 2-Chlor-11H-dibenz (b, f) -1,4-oxathiepin (siehe Beispiel 18) in 100 ml Essigsäure wird unter Rühren mit 12 ml 30% Wasserstoffsuperoxid versetzt und das Gemisch wird 30 min unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen wird in 500 ml Wasser gegossen und mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und verdampft. Man erhält 11,1 g (98%) rohes 2-Chlor-11H-dibenz (b, f) -1,4-oxathiepin -10,10-dioxid, das bei 159–166 °C schmilzt. Kristallisation aus Ethanol liefert die reine Substanz, die bei 166,5–167,5 °C schmilzt.

20. 2-Chlor-11-(3-piperidinopropyl)-11H-dibenz (b, f) -1,4-oxathiepin -10,10-dioxid

Eine Lösung von 4,18 g 2-Chlor-11H-dibenz (b, f) -1,4-oxathiepin -10,10-dioxid in 40 ml Dimethylformamid wird mit 0,65 g Natriumhydrid versetzt und das Gemisch wird 4,5 h bei 70 °C gerührt. Dann werden 10 ml 3-Piperidinopropylchlorid zugegeben und es wird weitere 3,5 h bei 70 °C gerührt. Dann werden 4 ml Ethanol zugegeben, es wird mit 700 ml Wasser verdünnt und mit Benzol extrahiert. Aus der Benzollösung wird die Base mit 100 ml 3M-HCl extrahiert. Die abgetrennte wässrige Lösung wird mit wässrigem Ammoniak alkalisiert und die Base mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wird mit Kaliumcarbonat getrocknet und verdampft. Der Rückstand wird auf einer Säule von 400 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II) chromatographiert. Mit Benzol werden die weniger polaren Verunreinigungen eluiert und mit Chloroform werden 4,37 g der homogenen öligen Base ausgewaschen, die durch Neutralisieren mit Chlorwasserstoff in einem Gemisch von Ethanol und Ether das Hydrochlorid liefert. Kristallisation aus einem Gemisch von Ethanol und Ether ergibt die Reinsubstanz mit einem Smp. von 177–179 °C.

21. 2-Chlor-11-(1-methyl-4-piperidyl)-11H-dibenz (b, f) -1,4-oxathiepin

Eine Lösung von 6,45 g 2-Chlor-11H-dibenz (b, f) -1,4-oxathiepin (siehe Beispiel 18) in 100 ml Tetrachlormethan wird unter Rühren bei 60 °C innerhalb von 4,5 h mit einer Lösung von 3,54 g Sulfurylchlorid in 100 ml Tetrachlormethan tropfenweise versetzt. Das Gemisch wird noch 1 h bei 60 °C gerührt, dann wird Tetrachlormethan verdampft, der Rückstand wird in 20 ml Benzol aufgelöst und die Lösung wird innerhalb von 5 min zu einer gerührten Lösung vom Grignard-Reagens zugegeben, das durch Umsetzung von 7,0 g 4-Chlor-1-methylpiperidin mit 1,3 g Magnesium in 45 ml Tetrahydrofuran hergestellt wurde. Das Gemisch wird 3,5 h unter Rückfluss gekocht, nach Abkühlen wird es mit einer 20% Lösung von Ammoniumchlorid zersetzt und mit Benzol extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen und die basische Verbindung wird daraus durch Ausschütteln mit überschüssiger verdünnter Salzsäure extrahiert. Die saure Lösung wird mit wässrigem Ammoniak alkalisiert und die Base wird durch Extraktion mit Ether isoliert. Nach Trocknen des Extrakts mit Kaliumcarbonat wird Benzol verdampft. Der Rückstand (3,7 g) wird auf einer Säule von 400 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II) chromatographiert. Durch Eluieren mit Benzol wird eine weniger polare Substanz abgetrennt und dann werden durch Eluieren mit einem Gemisch von Benzol und Chloroform von der Säule 1,47 g der gewünschten Base ausgewaschen, die ölig ist und durch Neutralisation mit Maleinsäure in einem Gemisch von Aceton und Ether 1,73 g des Hydrogenmaleins ergibt. Durch Kristalli-

sation aus dem erwähnten Gemisch von Lösungsmitteln wird die Reinsubstanz vom Smp. 184–186,5 °C erhalten.

22. 2-Chlor-11-(1-methyl-4-piperidyl)-11H-dibenz (b, f) -1,4-oxathiepin

Eine Lösung von 7,05 g 2-Chlor-11H-dibenz (b, f) -1,4-oxathiepin (siehe Beispiel 18) in 30 ml Benzol wird mit 3,85 g N-Chlorsuccinimid versetzt. Das Gemisch wird 5 h gerührt, wobei es nötig ist zuerst durch Kühlen die Temperatur von maximal 25 °C aufzuerhalten. Nach Stehen über Nacht wird das Gemisch unter Rühren zur Lösung des Grignard-Reagens zugegeben, das durch Umsetzung von 7,0 g 4-Chlor-1-methylpiperidin mit 1,3 g Magnesium in 40 ml Tetrahydrofuran bei 20–25 °C hergestellt wurde. Das Gemisch wird noch 5 h bei Zimmertemperatur gerührt, wird 48 h in Ruhe gelassen und dann mit einer 20% Ammoniumchlorid-Lösung zersetzt. Es wird mit Benzol extrahiert, der Extrakt wird mit Wasser gewaschen und das basische Produkt wird daraus durch Ausschütteln mit überschüssiger verdünnter Salzsäure extrahiert. Die saure wässrige Lösung wird mit wässrigem Ammoniak alkalisiert und die Base wird durch Benzolextraktion isoliert. Nach Trocknen mit Kaliumcarbonat wird der Extrakt verdampft und das zurückgebliebene Öl (6,4 g) wird auf einer Säule von 400 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II) chromatographiert. Durch Eluieren mit Benzol wird eine kleine Menge einer weniger polaren Verunreinigung abgetrennt und dann werden 4,16 g der gewünschten homogenen Base mit einem Gemisch von Benzol und Chloroform eluiert. Durch Neutralisieren mit Maleinsäure liefert sie das Hydrogenmaleinat mit einem Smp. von 183,5–186,5 °C, das mit dem nach dem vorangehenden Beispiel hergestellten Produkt identisch ist.

23. 2-Trifluormethyl-11-(1-methyl-4-piperidyl)-11H-dibenz (b, f) -1,4-oxathiepin

Eine Lösung von 7,4 g 2-Trifluormethyl-11H-dibenz (b, f) -1,4-oxathiepin in 100 ml Tetrachlormethan wird unter Rühren innerhalb von 4 h bei 60 °C mit einer Lösung von 3,54 g Sulfurylchlorid in 100 ml Tetrachlormethan tropfenweise versetzt. Das Gemisch wird noch 1,5 h bei 60 °C gerührt, über die Nacht stehen gelassen und Tetrachlormethan wird unter vermindertem Druck verdampft. Der Rückstand wird in 20 ml Tetrahydrofuran aufgelöst und die Lösung wird innerhalb von 15 min zu einer Lösung des Grignard-Reagens zugegeben, das durch Umsetzung von 7,0 g 4-Chlor-1-methylpiperidin mit 1,3 g Magnesium in 30 ml Tetrahydrofuran hergestellt wurde. Das Gemisch wird 8 h unter Rückfluss gekocht und nach Stehen über Nacht wird mit einer 20% Ammoniumchlorid-Lösung zersetzt. Es wird mit Ether extrahiert, der Extrakt wird mit Wasser gewaschen und das basische Produkt wird daraus mit verdünnter Salzsäure reextrahiert. Die saure wässrige Lösung wird mit wässrigem Ammoniak alkalisiert und die Base wird mit Benzol extrahiert. Der Extrakt wird mit Kaliumcarbonat getrocknet und verdampft. Der Rückstand (5,0 g) wird auf einer Säule von 500 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II) chromatographiert. Mit Benzol wird eine kleine Menge von weniger polarer Komponente eluiert und mit einem Gemisch von Benzol und Chloroform werden von der Säule 1,8 g der homogenen gewünschten Base ausgewaschen. Durch Neutralisation mit Oxalsäure in Aceton wird das Hydrogenoxalat erhalten, das als Hemihydrat kristallisiert, Smp. 193–197 °C unter Zersetzung (feuchtes Aceton).

Das Ausgangs-2-Trifluormethyl-11H-dibenz (b, f) -1,4-oxathiepin ist eine neue Substanz, die durch das folgende Verfahren erhalten wird:

Eine Lösung von 45 g 2-Chlor-5-trifluormethylbenzylchlorid (B. Pecherer, U.S. Patent 3 465 051; Chem. Abstr. 71,

123 885, 1969) und 27,6 g 2-Hydroxythiophenol (Beispiel 18, Lit. zitiert) in 800 ml Dimethylformamid wird mit 27,2 g Kaliumcarbonat versetzt und das Gemisch wird bei Zimmertemperatur in Stickstoffatmosphäre 3 h gerührt. Dann werden weitere 30 g Kaliumcarbonat und 3 g Kupfer zugegeben und das Gemisch wird 12 h unter Rückfluss gekocht. Das Dimethylformamid wird nachher im Vakuum abdestilliert und der Rückstand wird zwischen Wasser und Benzol aufgetrennt. Es wird abgesaugt, die Benzolschicht des Filtrats wird abgetrennt, mit Kaliumcarbonat getrocknet und durch Destillation verarbeitet. Man erhält 40,2 g (73%) 2-Trifluormethyl-11H-dibenz (b, f) -1,4-oxathiepin, das bei 135–137 °C/0,1 kPa siedet. Das Destillat kristallisiert aus Petrolether und die Reinsubstanz schmilzt bei 70–71 °C.

24. 11- (2-Methylaminoethyl) -11H-dibenz (b, f) -1,4-oxathiepin

Eine siedende Lösung von 3,9 g Ethylchlorformiat in 15 ml Benzol wird innerhalb von 1 h mit einer Lösung von 7,65 g 11- (2-Dimethylaminoethyl) -11H-dibenz (b, f) -1,4-oxathiepin (Beispiel 16) in 30 ml Benzol tropfenweise versetzt. Das Gemisch wird noch 1,5 h unter Rückfluss gekocht, nach Abkühlen wird es mit Wasser, 10% Schwefelsäure und erneut mit Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und verdampft. Der Rückstand (das rohe Carbamat) wird in 10 ml Ethanol aufgelöst, 9,0 g Kaliumhydroxid werden zugegeben und das Gemisch wird 2 h unter Rückfluss in einem Bad bei 130 °C gekocht. Es wird mit Wasser verdünnt und mit Benzol extrahiert. Aus der Benzol-Lösung wird das basische Produkt durch Ausschütteln mit überschüssiger 10% Salzsäure reextrahiert, die wässrige Schicht wird zusammen mit der öligen Schicht von Hydrochlorid abgetrennt, mit wässrigem Ammoniak alkalisiert und die freigesetzte Base wird mit Benzol extrahiert. Der Extrakt wird mit Kaliumcarbonat getrocknet und verdampft. Man erhält 4,0 g der öligen Base, die mit 1,9 g Oxalsäure in Aceton neutralisiert wird. Es kristallisieren 5,15 g vom Hydrogenoxalat aus, das aus wässrigem Ethanol umkristallisiert wird und im Reinzustand bei 210–211 °C schmilzt.

25. 11- (3-Methylaminopropyl) -11H-dibenz (b, f) -1,4-oxathiepin

Eine siedende Lösung von 3,86 g Ethylchlorformiat in 15 ml Benzol wird innerhalb von 1 h mit einer Lösung von 8,2 g 11- (3-Dimethylaminopropyl) -11H-dibenz (b, f) -1,4-oxathiepin (Beispiel 17) in 30 ml Benzol tropfenweise versetzt. Das Gemisch wird 1,5 h unter Rückfluss gekocht, nach Abkühlen wird es mit Wasser, 10% Schwefelsäure und erneut mit Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und verdampft. Der Rückstand (das Carbamat) wird in 10 ml Ethanol aufgelöst, es wird mit 9,0 g Kaliumhydroxid versetzt und das Gemisch wird 2 h unter Rückfluss gekocht (in einem Bad bei 140 °C). Danach wird es mit Wasser verdünnt und mit Benzol extrahiert. Aus der Benzollösung wird die Base durch Ausschütteln mit überschüssiger 10% Salzsäure reextrahiert. Die saure wässrige Schicht wird zusammen mit der öligen Schicht des Hydrochlorids abgetrennt, wird mit wässrigem Ammoniak alkalisiert und die freigesetzte Base wird mit Benzol extrahiert. Der Extrakt wird mit Kaliumcarbonat getrocknet und verdampft. Man erhält 6,1 g (79%) der öligen Base. Sie wird in Aceton aufgelöst und die Lösung wird mit 2,8 g Oxalsäure in Aceton neutralisiert. Durch Stehen kristallisieren 7,7 g des Hydrogenoxalats aus, das aus Ethanol umkristallisiert wird und im Reinzustand bei 161–162 °C schmilzt.

26. 8-Methoxy-6- (4-piperidyl) -6H-dibenz (b, e) -1,4-oxathiepin

Eine Lösung von 13,1 g 8-Methoxy-6- (1-methyl-4-piperidyl) -6H-dibenz (b, e) -1,4-oxathiepin (Beispiel 9) in 50 ml Benzol wird unter Rühren innerhalb von 1,5 h mit einer Lösung von 6,5 g Ethylchlorformiat in 30 ml Benzol tropfenweise versetzt und das Gemisch wird 1,5 h unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen wird es mit Wasser, 10% Schwefelsäure und 5% Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und verdampft. Der Rückstand (das Carbamat) wird in 17 ml Ethanol aufgelöst, 15 g Kaliumhydroxid werden zugegeben und das Gemisch wird 2 h unter Rückfluss in einem Bad bei 140 °C gekocht. Es wird dann mit Wasser verdünnt und mit Benzol extrahiert. Aus der Benzollösung wird die Base mit überschüssiger 10% Salzsäure extrahiert, der saure Extrakt wird mit wässrigem Ammoniak alkalisiert und die freigesetzte Base wird mit Benzol extrahiert. Der Extrakt wird mit Kaliumcarbonat getrocknet und verdampft. Man erhält 11,1 g (88%) der öligen Base, die durch Neutralisieren mit Oxalsäure in Aceton das Hemioxalat liefert, dh. das neutrale Oxalat, das als Hemihydrat kristallisiert, Smp. 234–235,5 °C (95% Ethanol).

27. 2-Fluor-8-chlor-6- (4-piperidyl) -6H-dibenz (b, e) -1,4-oxathiepin

Eine siedende Lösung von 11,0 g 2-Fluor-8-chlor-6- (1-methyl-4-piperidyl) -6H-dibenz (b, e) -1,4-oxathiepin (Beispiel 11) in 50 ml Benzol wird innerhalb von 30 Min mit einer Lösung von 5,7 g Ethylchlorformiat in 30 ml Benzol tropfenweise versetzt und das Gemisch wird 1,5 h unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen wird eine kleine Menge des Hydrochlorids (Monohydrat) der Ausgangssubstanz abgesaugt, das Filtrat wird mit Wasser, 10% Schwefelsäure und 5% Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und verdampft. Der Rückstand (das Carbamat) wird in 15 ml Ethanol aufgelöst, 13 g Kaliumhydroxid werden zugegeben und das Gemisch wird 2 h unter Rückfluss gekocht (Bad von 125 °C). Nach Abkühlen wird es mit Wasser verdünnt und mit Benzol extrahiert. Aus der Benzollösung wird die Base mit überschüssiger 10% Salzsäure extrahiert, das ausgeschiedene Hydrochlorid wird abgesaugt, es wird in der sauren wässrigen Schicht des Filtrats suspendiert und die Suspension wird mit wässrigem Ammoniak alkalisiert. Die freie Base wird mit Benzol extrahiert, der Extrakt wird mit Kaliumcarbonat getrocknet und verdampft. Man erhält 9,0 g der kristallinen Base, die aus Cyclohexan kristallisiert und im Reinzustand bei 120–122 °C schmilzt. Durch Neutralisieren mit Chlorwasserstoff liefert sie das Hydrochlorid, das aus wässrigem Ethanol kristallisiert und im Reinzustand bei 313–317 °C unter Zersetzung schmilzt.

28. 8-Methoxy-6- [1- (2-hydroxyethyl) -4-piperidyl] -6H-dibenz (b, e) -1,4-oxathiepin

Ein Gemisch von 5,05 g 8-Methoxy-6- (4-piperidyl) -6H-dibenz (b, e) -1,4-oxathiepin (Beispiel 27), 5,8 g 2-Bromethanol, 5,0 g Kaliumcarbonat und 100 ml Aceton wird 8 h unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen werden die ungelösten Anteile abfiltriert und das Filtrat wird verdampft. Der Rückstand wird auf einer Säule von 400 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II) chromatographiert. Durch Eluieren mit einem Gemisch von Benzol und Chloroform werden die weniger polaren Anteile beseitigt und danach werden mit Chloroform 2,16 g der homogenen öligen Base ausgewaschen, die durch Neutralisation mit Fumarsäure in Ether das Hydrogenfumarat vom Smp. 101–104 °C liefert.

29. 2-Fluor-8-chlor-6-[1-(2-hydroxyethyl)-4-piperidyl]-6H-dibenz (b, e) -1,4-oxathiepin

Ein Gemisch von 7,0 g 2-Fluor-8-chlor-6-(4-piperidyl)-6H-dibenz (b, e) -1,4-oxathiepin (Beispiel 27), 3,75 g 2-Bromethanol, 5,0 g Kaliumcarbonat und 100 ml Aceton wird 6 h unter Rühren unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen wird die feste Substanz abfiltriert und mit Aceton gewaschen und das Filtrat wird verdampft. Der Rückstand wird in Ether aufgelöst, eine kleine Menge unlöslicher Substanz wird abfiltriert und das Filtrat wird mit 2,0 g Oxalsäure in Aceton neutralisiert. Es kristallisieren 5,55 g des Hydrogenoxalats aus, das durch Kristallisation aus Aceton gereinigt wird, Smp. 141–143 °C.

30. 8-Methoxy-6-[1-(4-hydroxypentyl)-4-piperidyl]-6H-dibenz (b, e) -1,4-oxathiepin

Eine Lösung von 5,90 g 8-Methoxy-6-[1-(4-oxopentyl)-4-piperidyl]-6H-dibenz (b, e) -1,4-oxathiepin in 100 ml Ethanol wird mit 1,0 g Natriumborhydrid in 5 ml Wasser und 1 Tropfen 20% Natriumhydroxid-Lösung versetzt und das Gemisch wird 3 h unter Rühren unter Rückfluss gekocht. Es wird danach mit 10 ml Aceton verdünnt, 30 min gerührt, bei vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wird zwischen eine verdünnte Natriumhydroxid-Lösung und Benzol aufgetrennt. Die Benzollösung wird verdampft und mit 2,0 g Maleinsäure in einem Gemisch von Aceton und Ether neutralisiert. Das ausgeschiedene ölige Maleinat wird durch Dekantation isoliert, mit Ether gewaschen, dann mit wässrigem Ammoniak zersetzt und durch Ether-Extraktion wird in einer Ausbeute von 5,6 g die ölige Base gewonnen. Durch Neutralisation mit einer etherischen Lösung der Fumarsäure wird das kristalline Hydrogenfumarat erhalten, das bei 95–99 °C schmilzt.

Das verwendete Ausgangs-8-Methoxy-6-[1-(4-oxopentyl)-4-piperidyl]-6H-dibenz (b, e) -1,4-oxathiepin ist eine neue Substanz, die durch folgendes Verfahren erhalten wird:

Eine Lösung von 5,65 g 8-Methoxy-6-(4-piperidyl)-6H-dibenz (b, e) -1,4-oxathiepin (Beispiel 26) und 3,9 g 5-Brompentan-2-on (A. Lipp, Ber. Deut. Chem. Ges. 22, 1196, 1889) in 100 ml Aceton wird mit 5,0 g Kaliumcarbonat versetzt und das Gemisch wird gerührt und unter Rückfluss 7 h gekocht. Nach Abkühlen wird es filtriert und das Filtrat wird verdampft. Der Rückstand wird in Aceton aufgelöst, mit Maleinsäure neutralisiert; Versetzen mit Ether führt zum Ausscheiden des öligen Maleinats. Es wird durch Dekantation isoliert und mit Ether gewaschen. Durch Zersetzung mit verdünnter Natronlauge wird die Base erneut freigesetzt und durch Ether-Extraktion isoliert. Durch Verarbeiten des Extrakts erhält man 7,0 g ölgiger Base von 8-Methoxy-6-[1-(4-oxopentyl)-4-piperidyl]-6H-dibenz (b, e) -1,4-oxathiepin, die durch Neutralisation mit Oxalsäure in einem Gemisch von Aceton und Ether das kristalline Hydrogenoxalat liefert, das im Reinzustand bei 87–89 °C schmilzt (Aceton-Ethanol).

31. 2-Fluor-8-chlor-6-[1-(2-decanoyloxyethyl)-4-piperidyl]-6H-dibenz (b, e) -1,4-oxathiepin

Aus einem Gemisch von 4,35 g 2-Fluor-8-chlor-6-[1-(2-hydroxyethyl)-4-piperidyl]-6H-dibenz (b, e) -1,4-oxathiepin (Beispiel 29), 6,0 g Decansäure und 50 ml Xylol wird das feuchte Xylol langsam abdestilliert und mit wasserfreiem Xylol ersetzt. Innerhalb von 6 h werden auf diese Weise 350 ml feuchtes Xylol abdestilliert und das Gemisch wird mit derselben Menge wasserfreiem Xylol tropfenweise versetzt. Der Rückstand wird mit Benzol verdünnt, die Lösung mit einer 5% Natriumhydroxid-Lösung und Wasser gewaschen, mit Kaliumcarbonat getrocknet und verdampft. Der Rückstand wird auf einer Säule von 150 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II) chromatographiert. Durch Eluieren mit Benzol

wird zuerst eine kleine Menge einer weniger polaren Verunreinigung beseitigt und dann werden mit demselben Lösungsmittel 3,35 g der homogenen Ester-Base eluiert. Aus einer Probe kann man zum Zweck der Charakterisierung durch Neutralisation mit Maleinsäure in einem Gemisch von Aceton und Ether das kristalline Hydrogenmaleinat herstellen, das im Reinzustand bei 135–136,5 °C (Aceton-Ether) schmilzt.

32. 2-Chlor-11-(1-methyl-4-hydroxy-4-piperidyl)-11H-dibenz (b, f) -1,4-oxathiepin

Eine Lösung von 9,9 g 2-Chlor-11H-dibenz (b, f) -1,4-oxathiepin (Beispiel 18) in 130 ml Ether wird unter Rühren in der Stickstoffatmosphäre innerhalb von 10 min bei 10 °C mit 30 ml einer 15% n-Butyllithium-Lösung in Hexan tropfenweise versetzt. Das Gemisch wird 1 h gerührt und dann mit einer Lösung von 7,2 g 1-Methyl-4-piperidon in 20 ml Ether innerhalb von 10 min tropfenweise versetzt. Das Gemisch wird 5 h bei Zimmertemperatur gerührt, über die Nacht in Ruhe gelassen, mit Wasser gewaschen, mit Kaliumcarbonat getrocknet und verdampft. Die zurückgebliebene ölige Base wird in Ether aufgelöst und die Lösung wird mit einer Lösung von 4,5 g Maleinsäure in Ethanol neutralisiert. Man erhält 10,8 g des kristallinen Hydrogenmaleinats, das im Reinzustand bei 195,5–197 °C (Ethanol) schmilzt.

33. 11-(Dimethylaminomethyl)-11H-dibenz (b, f) -1,4-oxathiepin

Eine Lösung von 2,60 g Dimethylamids der 11H-Dibenz (b, f) -1,4-oxathiepin-11-carbonsäure in 40 ml Tetrahydrofuran wird unter Rühren mit 1,9 g Natriumborhydrid versetzt und dann werden innerhalb von 45 Min in der Stickstoffatmosphäre unter äußerer Kühlung mit Eis 6 ml Bortrifluorid-Etherat zugegeben. Das Gemisch wird 3 h unter Rückfluss gekocht und verdampft. Der Rückstand wird in 50 ml Ethanol aufgelöst, 25 ml einer 20% Natriumhydroxid-Lösung werden zugegeben und das Gemisch wird 6 h unter Rückfluss gekocht. Ethanol wird dann verdampft, der Rückstand wird mit Wasser verdünnt und mit Benzol extrahiert. Die erhaltene ölige Base wird in Ethanol aufgelöst und die Lösung wird mit 1,3 g Oxalsäure neutralisiert. Durch Stehen kristallisieren 2,45 g des Hydrogenoxalats aus, das aus einem Gemisch von Aceton, Ethanol und Ether kristallisiert und im Reinzustand bei 179,5–180,5 °C schmilzt.

Das Ausgangs-11H-Dibenz (b, f) -1,4-oxathiepin-11-carbonsäuredimethylamid ist eine neue Substanz, die durch folgendes Verfahren erhalten wird:

Ein Gemisch von 2,5 g 11H-Dibenz (b, f) -1,4-oxathiepin-11-carbonsäure (K. Šindelář und M. Protiva, Tschech. Pat. 202 241), 10 ml Benzol und 5 ml Thionylchlorid wird 2,5 h unter Rückfluss gekocht. Flüchtige Anteile werden dann verdampft, das zurückgebliebene rohe Säurechlorid wird in 20 ml Benzol aufgelöst und die erhaltene Lösung wird innerhalb von 5 Min unter Rühren zu einer vom Aussen mit Eis gekühlten Lösung von 15 g Dimethylamin in 50 ml Benzol zugegeben. Das Gemisch wird 4 h gerührt, dann wird es über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen, mit Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und verdampft. Man erhält 2,65 g (96%) des kristallinen 11H-Dibenz (b, f) -1,4-oxathiepin-11-carbonsäuredimethylamid, das aus einem Gemisch von Benzol und Petrolether kristallisiert und im Reinzustand bei 144,5–146 °C schmilzt.

34. 8-Chlor-6-(1-methyl-4-piperidyl)-6H-dibenz (b, e) -1,4-oxathiepin-11-oxid

In einer Lösung von 0,8 g Methansulfonsäure in 25 ml Wasser werden 2,18 g 8-Chlor-6-(1-methyl-4-piperidyl)-6H-dibenz (b, e) -1,4-oxathiepin (Beispiel 6) aufgelöst, 36 ml

einer 30% Wasserstoffsuperoxid-Lösung werden zugegeben und das Gemisch wird 36 h bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Danach wird es mit wässrigem Ammoniak alkalisiert und mit Benzol extrahiert. Der Extrakt wird mit Kaliumcarbonat getrocknet und verdampft. Neutralisation der erhaltenen rohen Base (2,23 g) mit Oxalsäure in einem Gemisch von Aceton und Ether ergibt 2,6 g des Hemioxalats (neutralen Oxalats), das aus einem Gemisch vom wässrigen Ethanol und Ether als Solvat mit einem Molekül Ethanol kristallisiert, Smp. 150–154 °C (der Rückstand 160 °C).

35. 8-Chlor-6-(1-methyl-4-piperidyl)-6H-dibenz (b, e) - 1,4-oxathiepin-N-oxid

Eine Lösung von 2,24 g 8-Chlor-6-(1-methyl-4-piperidyl)-6H-dibenz (b, e)-1,4-oxathiepin (Beispiel 6) in 15 ml Ethanol wird mit 1,5 ml 28% Wasserstoffsuperoxid versetzt, das Gemisch wird 4 h bei 0 °C gerührt und dann 3 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach weiteren 12 h Stehen bei 0 °C wird das ausgeschiedene Produkt abgesaugt; 1,5 g, Smp. 126–129 °C (Rückstand bei 140 °C) (Ethanol).

10