



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 D 405/04
C 07 D 409/04

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



⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

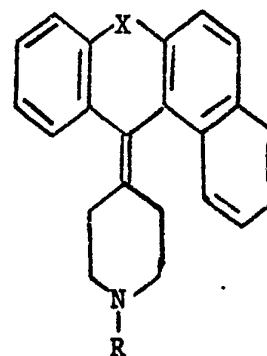
⑪

637 132

⑮① Gesuchsnummer:	12393/77	⑮③ Inhaber:	SmithKline Corporation, Philadelphia/PA (US)
⑮② Anmeldungsdatum:	11.10.1977		
⑮③ Priorität(en):	12.10.1976 US 731254	⑮⑦ Erfinder:	Carl Kaiser, Haddon Heights/NJ (US) John Joseph Lafferty, Levittown/PA (US)
⑮④ Patent erteilt:	15.07.1983		
⑮⑤ Patentschrift veröffentlicht:	15.07.1983	⑮④ Vertreter:	Kirker & Cie SA, Genève

⑤④ **Verfahren zur Herstellung neuer Piperidylidenderivate von Benzoxanthenen, -thioxanthenen und -dibenzoxepinen.**

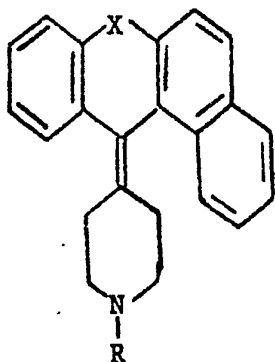
⑤⑦ Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X und R die in den Ansprüchen angegebene Bedeutung haben, zeichnen sich durch eine von extrapyramidalen Symptomen im wesentlichen freie antipsychotische Wirkung aus. Die Verbindungen, in der R eine Methylgruppe ist, werden dadurch hergestellt, dass man ein substituiertes Benzoderivat von Xanthon, Thioxanthon oder Dibenzoxepinon mit einem N-Methylpiperidylmagnesiumhalogenid umsetzt und das entstehende Carbinol-Zwischenprodukt dehydratisiert. Durch Behandeln des Produktes mit Bromcyan und anschliessend mit einer Säure wird die N-Methylgruppe durch ein Wasserstoffatom ersetzt. Die Verbindungen der Formel I, in der R die anderen angegebenen Bedeutungen hat, werden durch anschliessende N-Alkylierung erhalten.



I

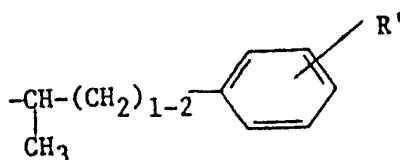
PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung der neuen Piperidylidenderivate von Benzoxanthenen, -thioxanthenen und -dibenzoxepinen der allgemeinen Formel I



in der X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Methylenoxygruppe und R eine Methylgruppe bedeutet, sowie deren pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, dass man ein substituiertes Benzoderivat von Xanthon, Thioxanthon oder Dibenzoxepinon mit einem N-Methylpiperidylmagnesiumhalogenid umsetzt und das entsprechende Carbinol-Zwischenprodukt dehydratisiert und gegebenenfalls die entstehende Base in ein pharmazeutisch verträgliches Säureadditionssalz überführt.

2. Verwendung der neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I in der X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Methylenoxygruppe und R eine Methylgruppe bedeutet zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Methylenoxygruppe bedeutet, R einen geradkettigen oder verzweigten niederen Alkylrest mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen oder Alkenylrest mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, einen Cycloalkylalkylrest mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen, einen Hydroxyalkylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen Acyloxyalkylrest mit 2 bis 16 Kohlenstoffatomen in der Acylgruppe und 2 bis 4 Kohlenstoffatomen in der Alkylgruppe, oder den Rest:



darstellt, und R' ein Wasserstoffatom oder eine Benzyl-, Hydroxy-, Methoxy- oder 3,4-Methylenedioxygruppe ist, sowie deren pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, dass man die erwünschte Verbindung durch Umsetzen des N-Methylpiperidylidenderivats der Formel I mit Bromcyan, Behandeln des N-Cyanamids mit einer Säure und Einführung des Restes R in das entstehende N-unsubstituierte Derivat nach den Methoden der N-Alkylierung, und gegebenenfalls die entstehende Base in ein pharmazeutisch verträgliches Salz überführt.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung mit dem N-Methylpiperidylmagnesiumhalogenid 30 Minuten bis 4 Stunden in einem inerten organischen Lösungsmittel bei Raumtemperatur bis zur Rückflusstemperatur des Lösungsmittels durchführt.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man das Carbinol-Zwischenprodukt unter sauren Bedingungen oder durch Erwärmen dehydratisiert.

5. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 12-(1-Methyl-4-piperidyliden)-12H-benzo[a]xanthen, dadurch gekennzeichnet, dass man 12-Benzo[a]xanthon mit N-Methylpiperidylmagnesiumchlorid umsetzt und das Zwischenprodukt 12-Hydroxy-12-(1-methyl-4-piperidinyl)-benzo[a]xanthon durch Erhitzen mit o-Sulfobenzoesäureanhydrid und Propionsäure dehydratisiert.

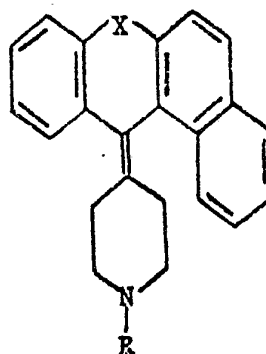
6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass man das Produkt durch Behandeln mit einer Ätherlösung von Chlorwasserstoff in das entsprechende Hydrochlorid überführt.

7. Verwendung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Rest R durch Umsetzung mit einem entsprechenden Alkyl-, Alkenyl- oder Aralkylhalogenid eingeführt wird.

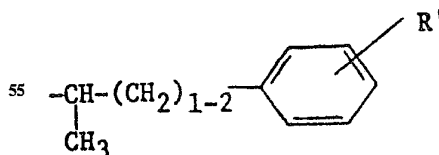
8. Verwendung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass der 2-Hydroxyäthylrest durch Umsetzung mit Äthylenoxid eingeführt wird.

9. Verwendung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Acyloxyalkylrest durch Umsetzung mit einem Acylchlorid oder Anhydrid mit anschließender Reduktion des Amids eingeführt wird.

Die Erfindung betrifft die Herstellung der neuen Piperidylidenderivate von Benzoxanthenen, -thioxanthenen und -dibenzoxepinen der allgemeinen Formel I



in der X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Methylenoxygruppe bedeutet, R eine Methylgruppe oder einen verzweigten oder unverzweigten niederen Alkyl- oder Alkenylrest mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, einen Cycloalkylalkylrest mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen, einen Hydroxyalkylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen Acyloxyalkylrest mit 2 bis 16 Kohlenstoffatomen in der Acylgruppe und 2 bis 4 Kohlenstoffatomen in der Alkylgruppe, oder den Rest:



darstellt, wobei R' ein Wasserstoffatom oder eine Benzyl-, Hydroxy-, Methoxy- oder 3,4-Methylenedioxygruppe ist.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Herstellung von nicht toxischen, pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalzen der Verbindungen (I). Diese Salze können auf übliche Weise hergestellt werden; zum Beispiel setzt man die Base mit der berechneten Menge oder organischen oder anorganischen Säure in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel, wie Aceton oder Äthanol, um und isoliert das Salz

durch Einengen und Abkühlen oder aber man verwendet einen Überschuss der Säure in einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel, wie Diäthyläther oder Chloroform, wobei sich das gewünschte Salz direkt abscheidet. Die organischen Salze leiten sich zum Beispiel von Malein-, Fumar-, Benzoe-, Ascorbin-, Pamo-, Bernstein-, Bismethylsalicyl-, Acetylsalicyl-, Methansulfon-, Äthandisulfon-, Essig-, Propion-, Wein-, Salicyl-, Citronen-, Glucon-, Milch-, Äpfel-, Mandel-, Zimt-, Citracon-, Cyclohexylsulfamin-, Aspartin-, Stearin-, Palmitin-, Itacon-, Glykol-, p-Aminobenzoe-, Glutamin-, Benzolsulfon- oder Theophyllinessigsäure oder von 8-Halogentheophyllinen, wie 8-Bromtheophyllin, ab. Die anorganischen Salze leiten sich zum Beispiel von Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff-, Schwefel-, Phosphor- oder Salpetersäure ab. Die Salze können auch auf übliche Weise durch doppelte Umsetzung der entsprechenden Salze hergestellt werden.

Verbindungen der Formel I, bei denen R eine Methylgruppe ist, werden dadurch hergestellt, dass man ein Benzoderivat von Xanthon, Thioxanthon oder Dibenzoxepinon mit einem N-Methylpiperidinylmagnesiumhalogenid umsetzt. Die Umsetzung verläuft am besten in einem inerten organischen Lösungsmittel, zum Beispiel einem Äther, wie Diäthyläther, Dioxan oder Tetrahydrofuran, während 30 Minuten bis 4 Stunden bei Raumtemperatur bis zur Rückflusstemperatur des Lösungsmittels. Das Carbinol-Zwischenprodukt wird dann, vorzugsweise unter sauren Bedingungen oder durch Erwärmen, zum Olefin dehydratisiert.

Verbindungen der Formel I, bei denen R keine Methylgruppe ist, werden dadurch hergestellt, dass man das N-Methylpiperidylidenderivat mit Bromcyan zu N-Cyanamid umsetzt und dieses dann durch Behandeln mit Säure in die N-unsubstituierten Derivate überführt. Die letzteren werden schliesslich vorzugsweise nach einer der folgenden Methoden N-alkyliert:

- direkte Alkylierung mit einem entsprechenden Alkyl-, Alkenyl- oder Aralkylhalogenid;
- Acylierung mit einem entsprechenden Acylchlorid oder Anhydrid zum entsprechenden Amid und anschließende Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid, oder
- Umsetzung mit Äthylenoxid.

Die erfindungsgemäss erhaltenen Verbindungen zeigen eine von extrapyramidalen Symptomen im wesentlichen freie antipsychotische Wirkung. Extrapyramidale Symptome (EPS) sind unerwünschte Nebeneffekte, die von antipsychotischen oder neuroleptischen Drogen üblicherweise hervorgerufen werden. Die Wirkstoffe der Formel I zeigen dagegen ein neuropharmakologisches Profil, das auf eine starke, im wesentlichen EPS-freie antipsychotische Wirkung hinweist.

Antipsychotische Drogen verursachen vermutlich EPS durch Eingriff in die Neurotransmission auf nigrostriatalem, dopaminergischem Wege. Sie blockieren hierbei vermutlich die Dopamin-Rezeptoren im Neostriatum. Die Fähigkeit von Drogen, gestreifte Dopamin-Rezeptoren zu blockieren, ist daher ein Mass für ihre EPS-Neigung.

Die Fähigkeit von Drogen, gestreifte Dopamin-Rezeptoren zu blockieren, wird nach einem von Ungerstedt entwickelten Verfahren [Ungerstedt und Arbuthnott, Brain Res., Bd. 24, S. 485 (1970); Ungerstedt, Acta physiol. scand., Suppl. Bd. 367, S. 49 (1971)] unter Verwendung von Ratten geprüft, die durch Injektion von 6-Hydroxydopamin induzierte einseitige Läsionen der Substantia nigra aufweisen. Diese Behandlung verursacht eine Degeneration der nigrostriatalen dopaminergischen Wege, begleitet von einer ausgeprägten Abnahme des Dopamingehalts des Neostriatums auf der Läsionsseite. Tiere mit derartigen Läsionen entwickeln moto-

rische und Haltungsasymmetrien, die durch Drogen mit dopaminergischer Aktivität beeinflusst werden. Amphetamin, das aus catecholaminergischen Neuronen Dopamin und Norepinephrin freisetzt, bewirkt bei diesen Ratten eine ipsilaterale Drehbewegung gegen die Läsionsseite. Da durch Amphetamin eine weit grössere Dopaminmenge aus den intakten nigrostriatalen Neuronen auf der nicht verletzten Seite freigesetzt wird als aus den verbleibenden Neuronen auf der Läsionsseite, beruht das Drehverhalten offensichtlich auf der überwiegenden Aktivierung der gestreiften Dopamin-Rezeptoren auf der intakten Seite. Die Fähigkeit eines Arzneistoffs, diesem Drehverhalten entgegenzuwirken, ist daher ein Mass für die Blockierwirkung gegenüber gestreiften Dopamin-Rezeptoren und die potentielle Erzeugung von EPS.

Um die potentielle Fähigkeit eines Arzneistoffs zur Hervorrufung von EPS vorauszusagen, wird das Verhältnis seiner ED₅₀ (i.p.) beim Antagonismus gegen amphetamin-induzierte Drehbewegung zu seiner ED₅₀ (i.p.) bei der Blockade der erlernten Schockvermeidung von Ratten (einem Verfahren zur Bestimmung der antipsychotischen Aktivität) errechnet (R/A-Verhältnis), die ED₅₀-Werte einiger klinisch eingesetzter Psychopharmaca in Schockvermeidungs- und Drehbewegungstests sowie die R/A-Verhältnisse sind in Tabelle I wiedergegeben.

Tabelle I

	A	R	R/A
	Antagonismus gegen erlernte Schockvermeidung von Ratten ED ₅₀ mg/kg (i.p.)	Antagonismus gegen amphetamin-induzierte Drehbewegung von Ratten ED ₅₀ mg/kg (i.p.)	
30			
35	Chlorpromazin 1,5	2,0	1,3
	Trifluoperazin 0,26	0,12	0,46
	Haloperidol 0,16	0,05	0,31
	Pimozid 0,24	0,08	0,30
40	Thioridazin 5,1	13,7	2,7
	Clozapin 6,6	25,4	3,8

Chlorpromazin hat ein R/A-Verhältnis von 1,3. Antipsychotica mit weit stärkerer EPS-Neigung als Chlorpromazin, wie Trifluoperazin, Haloperidol und Pimozid, haben Verhältnisse von 0,3 bis 0,5. Die beiden Antipsychotica mit einer geringeren EPS-Neigung als Chlorpromazin, d.h. Thioridazin und Chlozapin, haben Verhältnisse von 2,7 bzw. 3,8. Ein hohes R/A-Verhältnis gibt somit an, dass der Arzneistoff geringe EPS-Neigung zeigt.

Eine bevorzugte Verbindung der Formel I ist 12-(1-Methyl-4-piperidyliden)-12H-benzo[a]xanthen-hydrochlorid, das bei der Blockade der erlernten Schockvermeidung eine ED₅₀ von 0,64 mg/kg (i.p.) und beim Antagonismus gegen die amphetamin-induzierte Drehbewegung eine ED₅₀ von 6,4 mg/kg (i.p.) aufweist. Das R/A-Verhältnis von 10 zeigt, dass die Verbindung praktisch EPS-frei ist.

Als pharmazeutische Trägerstoffe eignen sich zum Beispiel feste oder flüssige Substanzen, so dass eine Vielzahl von pharmazeutischen Formulierungen hergestellt werden kann. Feste Trägerstoffe sind zum Beispiel Lactose, Magnesiumstearat, Terra alba, Sucrose, Talcum, Stearinsäure, Gelatine, Agar, Pectin und Akaziengummi. Die Arzneimittel können in diesem Fall zum Beispiel zu Tabletten, Pulverpräparaten oder Pastillen verarbeitet werden oder in Hartgelatinekap-seln eingebracht werden. Die Menge des festen Trägerstoffs ist nicht beschränkt, beträgt jedoch vorzugsweise etwa 25 mg

bis 1 g. Bei Verwendung eines flüssigen pharmazeutischen Trägerstoffs, wie Sirup, Erdnussöl, Olivenöl, Sesamöl oder Wasser, kann das Arzneimittel zum Beispiel als Weichgelatinekapsel, Sirup, Emulsion oder flüssige Suspension vorliegen. Dem Trägerstoff oder Verdünnungsmittel können auch Verzögerungsmittel zugegeben werden, zum Beispiel Glycerylmonostearat oder Glyceryldistearat allein oder zusammen mit einem Wachs.

Parenterale Dosierungsformen, zum Beispiel für die intramuskuläre Verabfolgung, werden dadurch erhalten, dass man ein wasserlösliches Salz des erfindungsgemäss erhaltenen Wirkstoffs in Wasser oder Kochsalzlösung auflöst, so dass 1 ml der Lösung etwa 2 bis 50 mg Wirkstoff enthält. Die Lösung kann dann in Einzelampullen oder Behälter mit Mehrfachdosen eingefüllt werden. Die erfindungsgemässen Arzneimittel können auch noch weitere Wirkstoffe enthalten.

Zur Behandlung psychotischer Zustände werden die erfindungsgemässen Wirkstoffe, vorzugsweise zusammen mit einem pharmazeutischen Trägerstoff und vorzugsweise als Dosierungseinheit, oral oder intramuskulär in einer Menge von etwa 1 bis 300 mg verabreicht. Vorzugsweise verabreicht man gleiche Dosen, zum Beispiel 2 oder 3 mal täglich, bis der gewünschte Effekt erzielt ist. Die Tagesdosis beträgt zum Beispiel etwa 2 bis 900 mg, vorzugsweise etwa 10 bis 600 mg, Wirkstoff.

Die Beispiele erläutern die Erfindung.

Beispiel 1

Ein gründlich gerührtes Gemisch von 37,2 g (0,15 Mol) o-Jodbenzoesäure, 21,6 g (0,15 Mol) β -Naphthol und 20,6 g (0,15 Mol) Kaliumcarbonat in 300 ml Pyridin wird 1 Stunde auf 50°C erwärmt, worauf man 5 g Kupfer-(I)-chlorid zugibt und das Gemisch etwa 18 Stunden unter Rückfluss kocht. Hierauf giesst man das Gemisch in 1200 ml Wasser, filtriert, säuert das Filtrat an und extrahiert mit Methylenchlorid. Die Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Durch Kristallisation des Rückstands aus Kohlenstofftetrachlorid erhält man 2-(2-Naphthyloxy)-benzoesäure.

Eine Lösung von 9,3 g (0,035 Mol) 2-(2-Naphthyloxy)-benzoesäure in 30 ml Polyphosphorsäure wird unter Rühren 3 Stunden auf 135°C erhitzt, worauf man abkühlt, Wasser zugibt, das Gemisch basisch macht und mit einem Gemisch aus Äthylacetat und Äther extrahiert. Die Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Durch Umkristallisation des Rückstands aus Äthanol erhält man 12-Benzo[a]xanthon, F. 139–142°C.

Eine gerührte Suspension von 4,3 g (0,175 Grammatom) Magnesiumwendeln in 5 ml Tetrahydrofuran wird unter Stickstoff mit einigen Tropfen Äthylbromid versetzt. Nach Beginn der Reaktion gibt man 29,8 g (0,175 Mol) 4-Chlor-1-methylpiperidin in 50 ml Tetrahydrofuran zu. Nach beendeter Zugabe rührt man das Gemisch, kocht eine Stunde unter Rückfluss und kühlt dann auf 0°C ab.

Zu der abgekühlten Suspension des Grignard-Reagens wird eine Aufschlammung von 7,0 g (0,028 Mol) 12-Benzo[a]xanthon in 200 ml Tetrahydrofuran gegeben. Die Lösung wird 1 Stunde gerührt, dann in eine wässrige Ammoniumchloridlösung gegossen und mit Äther extrahiert. Die Extrakte werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Durch Kristallisation des Rückstands aus Acetonitril erhält man 12-Hydroxy-12-(1-methyl-4-piperidinyl)-benzo[a]-xanthon, F. 206–208°C.

Eine Lösung von 12,5 g (0,036 Mol) 12-Hydroxy-12-(1-methyl-4-piperidinyl)-benzo[a]xanthon und 12,5 g o-Sulfo-benzoesäureanhydrid in 100 ml Propionsäure wird 2 Stunden unter Rückfluss gekocht, worauf man das Lösungsmittel abdampft, den Rückstand mit 2,5 n Natronlauge behandelt und mit Äther extrahiert. Die Extrakte werden getrocknet

und eingedampft. Der Rückstand wird an einer Aluminiumoxidsäule mit Äther als Eluiermittel chromatographiert. Das in der ersten Fraktion aufgefangene Produkt wird mit einer Ätherlösung von Chlorwasserstoff in das Hydrochlorid überführt und aus Äthanol umkristallisiert, wobei 12-(1-Methyl-4-piperidyliden)-12H-benzo[a]xanthen-hydrochlorid erhalten wird, F. 196–200°C.

Beispiel 2

Zu einer gerührten Lösung von 10,6 g (0,1 Mol) Bromcyan in 200 ml Benzol werden 26,2 g (0,08 Mol) 12-(1-Methyl-4-piperidyliden)-12H-benzo[a]xanthen in 150 ml Benzol getropft. Hierauf erhitzt man das Gemisch 5 Stunden auf 50 bis 55°C, filtriert und extrahiert das Filtrat mit 1 n Phosphorsäure. Die Benzollösung wird getrocknet und eingengt. Durch Umkristallisation des festen Rückstands aus Acetonitril erhält man 12-(1-Cyan-4-piperidyliden)-12H-benzo[a]xanthen.

Ein Gemisch aus 16,9 g (0,05 Mol) 12-(1-Cyan-4-piperidyliden)-12H-benzo[a]xanthen, 400 ml Essigsäure und 40 ml 12 n Salzsäure wird gerührt und 20 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die erhaltene Lösung wird unter vermindertem Druck eingedampft, wobei ein fester Rückstand von 12-(4-Piperidyliden)-12H-benzo[a]xanthen-hydrochlorid zurückbleibt. Eine Suspension des Hydrochlorids in Wasser wird mit wässrigem Ammoniak alkalisch gemacht, worauf man die entstehende Base in Äther extrahiert. Beim Einengen der Ätherlösung erhält man kristallines 12-(4-Piperidyliden)-12H-benzo[a]xanthen.

Beispiel 3

Ein Gemisch aus 15,7 g (0,05 Mol) 12-(4-Piperidyliden)-12H-benzo[a]xanthen, 3,1 g (0,025 Mol) Allylbromid und 50 ml Benzol wird 2 Stunden bei 25°C gerührt. Hierauf verdünnt man das Gemisch mit Äther und filtriert das 12-(4-Piperidyliden)-12H-benzo[a]xanthen-hydrobromid ab. Das Filtrat wird eingengt und der Rückstand in Äthanol mit Äther und Chlorwasserstoff behandelt. Durch Umkristallisation des erhaltenen Feststoffs aus Methanol/Äther erhält man farblose Kristalle von 12-(1-Allyl-4-piperidyliden)-12H-benzo[a]-xanthen-hydrochlorid.

Beispiel 4

Ein Gemisch aus 15,7 g (0,05 Mol) 12-(4-Piperidyliden)-12H-benzo[a]xanthen, 11,0 g (0,25 Mol) Äthylenoxid und 300 ml Methanol wird 16 Stunden bei 25°C gerührt. Durch Einengen der erhaltenen Lösung erhält man 12-[1-(2-Hydroxyäthyl)-4-piperidyliden]-12H-benzo[a]xanthen.

Beispiel 5

Ein Gemisch aus 3,13 g (0,01 Mol) 12-(4-Piperidyliden)-12H-benzo[a]xanthen, 0,7 g (0,005 Mol) 3-Brompropanol und 50 ml Benzol wird gerührt und 24 Stunden unter Rückfluss gekocht. Hierauf kühlt man das Gemisch ab, verdünnt mit Äther und filtriert das abgeschiedene 12-(4-Piperidyliden)-12H-benzo[a]xanthen-hydrobromid ab. Durch Einengen des Filtrats erhält man 12-[1-(3-Hydroxypropyl)-4-piperidyliden]-12H-benzo[a]xanthen, das durch fraktionierte Kristallisation gereinigt wird.

Beispiel 6

Eine Lösung von 15,7 g (0,05 Mol) 12-(4-Piperidyliden)-12H-benzo[a]xanthen und 2,61 g (0,025 Mol) Cyclopropan-carbonylchlorid in 50 ml Benzol wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Hierauf versetzt man das Gemisch mit Äther und filtriert das abgeschiedene 12-(4-Piperidyliden)-12H-benzo[a]xanthen-hydrochlorid ab. Das Filtrat wird mit 1 n Phosphorsäure gewaschen, worauf man die organische

Schicht über Magnesiumsulfat trocknet und zu 12-(1-Cyclopropylcarbonyl-4-piperidyliden)-12H-benzo[a]xanthen einengt.

Zu einer gerührten Suspension von 3,8 g (0,1 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 250 ml Äther wird eine Lösung von 7,6 g (0,002 Mol) 12-(1-Cyclopropylcarbonyl-4-piperidyliden)-12H-benzo[a]xanthen in 50 ml Tetrahydrofuran getropft. Das Gemisch wird unter Rühren 4 Stunden unter Rückfluss gekocht und dann vorsichtig tropfenweise nacheinander mit 3,8 ml Wasser, 3,8 ml 2,5 n Natronlauge und 12 ml Wasser versetzt. Anschliessend filtriert man das Gemisch, engt das Filtrat ein, löst den Rückstand in Äthanol und stellt mit einer Ätherlösung von Chlorwasserstoff eine pH von 3 bis 4 ein. Bei der Zugabe von Äther scheidet sich ein Feststoff ab, der abfiltriert und aus Methanol/Äther umkristallisiert wird. Es entstehen farblose Kristalle von 12-(1-Cyclopropylmethyl-4-piperidyliden)-12H-benzo[a]xanthen-hydrochlorid.

Beispiel 7

Eine gerührte Lösung von 16,9 g (0,05 Mol) 12-(4-Piperidyliden)-12H-benzo[a]xanthen in 100 ml Acetanhydrid wird 3 Stunden auf 100°C erhitzt und dann unter vermindertem Druck eingeeengt, um überschüssiges Acetanhydrid und Essigsäure abzutrennen. Der Rückstand wird in Methylenchlorid aufgenommen, worauf man die Lösung mehrmals mit 1 n Salzsäure wäscht, die Methylenchloridlösung über Magnesiumsulfat trocknet und einengt. Der erhaltene feste Rückstand wird aus Äthylacetat/Hexan umkristallisiert, wobei 12-(1-Acetyl-4-piperidyliden)-12H-benzo[a]xanthen erhalten wird, das wie in Beispiel 6 mit Lithiumaluminiumhydrid zu 12-(1-Äthyl-4-piperidyliden)-12H-benzo[a]xanthen reduziert wird.

Beispiel 8

Ein Gemisch aus 3,13 g (0,01 Mol) 12-(4-Piperidyliden)-12H-benzo[a]xanthen, 2,61 g (0,01 Mol) 4-Benzoyloxyphenyl-2-chlorpropan und 50 ml Benzol wird unter Rühren 24 Stunden unter Rückfluss gekocht. Hierauf wird das Gemisch abgekühlt, mit Äther verdünnt und filtriert. Eine Suspension des erhaltenen 12-[4-[(4-Benzoyloxyphenyl-2-propyl)-4-piperidyliden]]-12H-benzo[a]xanthen-hydrochlorids in Wasser wird mit wässrigem Ammoniak alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Durch Trocknen und Einengen der Ätherlösung erhält man die Base.

Durch Alkylierung von 12-(4-Piperidyliden)-12H-benzo[a]xanthen mit 4-Methoxyphenyl-2-chlorpropan oder 3,4-Methylenedioxyphenyl-2-chlorpropan erhält man auf ähnliche Weise 12-[4-[(4-Methoxyphenyl-2-propyl)-4-piperidyliden]]-12H-benzo[a]xanthen bzw. 12-[4-[3,4-Methylenedioxyphenyl-2-Propyl]-4-piperidyliden]]-12H-benzo[a]xanthen.

Beispiel 9

Ein Gemisch aus 5,4 g (0,01 Mol) 12-[4-[(4-Benzoyloxyphenyl-2-propyl)-4-piperidyliden]]-12H-benzo[a]xanthen, 1,0 g eines 10%igen Palladium-auf-Kohlenstoff-Katalysators und 100 ml Äthanol wird in einer Parr-Apparatur bei Raumtemperatur und einem Anfangs-Wasserstoffdruck von 4,22 kg/cm² hydriert. Nachdem die Wasserstoffaufnahme vollständig ist, filtriert man das Gemisch und engt das Filtrat unter vermindertem Druck ein. Eine Lösung des Rückstands in Methanol wird mit Chlorwasserstoff auf pH 3 bis 4 eingestellt und mit Äther versetzt, um das Produkt auszufällen. Durch Umkristallisation aus Methanol/Äther erhält man farblose Kristalle von 12-[4-[(4-Hydroxyphenyl-2-propyl)-4-piperidyliden]]-12H-benzo[a]xanthen-hydrochlorid.

Beispiel 10

Eine Lösung von 7,15 g (0,002 Mol) 12-[1-(2-Hydroxy-

äthyl-4-piperidyliden)]-12H-benzo[a]xanthen in 100 ml Acetanhydrid wird 2 Stunden auf 10°C erhitzt. Hierauf entfernt man überschüssiges Acetanhydrid und Essigsäure durch Einengen unter vermindertem Druck. Der Rückstand wird in einem Gemisch aus Äther und verdünntem wässrigem Ammoniak aufgenommen. Durch Einengen der über Magnesiumsulfat getrockneten Ätherlösung erhält man 12-[1-(2-Acetoxyäthyl-4-piperidyliden)]-12H-benzo[a]xanthen.

Beispiel 11

Eine Lösung von 7,15 g (0,002 Mol) 12-[1-(2-Hydroxyäthyl)-4-piperidyliden]-12H-benzo[a]xanthen und 3,0 g (0,002 Mol) Heptanoylchlorid in 100 ml Methylenchlorid wird 6 Stunden bei 25°C gerührt. Durch Einengen der Lösung unter vermindertem Druck und Umkristallisieren des erhaltenen Feststoffs erhält man 12-(1-Heptanoyloxyäthyl-4-piperidyliden)-12H-benzo[a]xanthen-hydrochlorid.

Beispiel 12

Ein gründlich gerührtes Gemisch aus 37,2 g (0,15 Mol) o-Jodbenzoesäure, 34,0 g (0,15 Mol) 2-Mercaptonaphthalin, 20,6 g (0,15 Mol) Kaliumcarbonat und 300 ml Pyridin wird 1 Stunde auf 50°C erwärmt, worauf man 5 g Kupfer-(I)-chlorid zugibt und das gerührte Gemisch 18 Stunden unter Rückfluss kocht. Hierauf giesst man das Gemisch in 1,2 l Wasser und filtriert. Das Filtrat wird angesäuert und das erhaltene Gemisch mit Methylenchlorid extrahiert. Durch Trocknen und Einengen der Extrakte und Umkristallisieren des festen Rückstands erhält man 2-(2-Naphthylthio)-benzoesäure. Eine gerührte Lösung von 28,0 g (0,1 Mol) der erhaltenen Verbindung in 100 ml Polyphosphorsäure wird 3 Stunden auf 135°C erhitzt. Nach dem Abkühlen versetzt man das Reaktionsprodukt mit Wasser, macht das Gemisch unter Kühlung mit 10 n Natronlauge alkalisch und extrahiert das Produkt in Äthylacetat. Durch Trocknen der Extrakte über Magnesiumsulfat, Abdampfen des Lösungsmittels und Umkristallisieren des Rückstands erhält man 12-Benzo[a]thioxanthon.

Eine gerührte Suspension von 2,43 g (0,1 Grammatom) Magnesiumwandel in 5 ml Tetrahydrofuran wird unter Stickstoff mit einigen Tropfen Äthylbromid versetzt. Nach Beginn der Reaktion gibt man 13,4 g (0,1 Mol) 4-Chlor-1-methylpiperidin in 50 ml Tetrahydrofuran mit einer Geschwindigkeit zu, dass der Rückfluss aufrechterhalten wird. Nach beendeter Zugabe wird das Gemisch unter Rühren 1 Stunde unter Rückfluss gekocht und dann auf 0°C abgekühlt. Die abgekühlte Suspension wird mit 26,2 g (0,1 Mol) 12-Benzo[a]thioxanthon versetzt, worauf man das Gemisch unter Rühren 2 Stunden unter Rückfluss kocht und dann in eine Lösung von 26,5 g (0,5 Mol) Ammoniumchlorid in 500 ml Eiswasser giesst. Durch Extrahieren des Gemischs mit Methylenchlorid, Trocknen und Einengen der Extrakte erhält man 12-Hydroxy-12-(1-methyl-4-piperidyliden)-benzo[a]thioxanthen.

Eine Lösung von 12,9 g (0,036 Mol) der erhaltenen Verbindung und 12,5 g o-Sulfobenzoesäureanhydrid in 100 ml Propionsäure wird 2 Stunden unter Rückfluss gekocht, worauf man das Lösungsmittel abdampft, den Rückstand mit 2,5 n Natronlauge behandelt und mit Äther extrahiert. Die Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an einer Aluminiumoxidsäule mit Äther als Eluiermittel chromatographiert. Das Produkt wird in der ersten Fraktion aufgefangen und aus Äthanol umkristallisiert, wobei 12-(1-Methyl-4-piperidyliden)-12H-benzo[a]thioxanthen erhalten wird.

Beispiel 13

Zu einer gerührten Suspension von 9,6 g (0,2 Mol) einer 50%igen Dispersion von Natriumhydrid in Mineralöl in

60 ml Dimethylformamid wird eine Lösung von 28,8 g (0,2 Mol) 2-Naphthol in 100 ml Dimethylformamid mit einer Geschwindigkeit getropft, dass die Temperatur nicht über 25°C steigt. Nachdem die Wasserstoffentwicklung aufhört, tropft man 26,8 g (0,2 Mol) Phthalid in 100 ml Dimethylformamid zu und kocht das Gemisch unter Rühren 2 Stunden unter Rückfluss. Das Lösungsmittel wird dann abdestilliert und der Rückstand mit Eiswasser verdünnt. Das Gemisch wird mit Äther extrahiert, worauf man den wässrigen Anteil mit 12 n Salzsäure ansäuert und den kristallinen Niederschlag abfiltriert. Durch Umkristallisation aus wässrigem Äthanol unter Verwendung von Entfärbungskohle erhält man 2-(2-Carboxybenzyloxy)-naphthalin.

Ein Gemisch aus 27,8 g (0,1 Mol) der erhaltenen Verbindung, 50 g Super-Cel und 200 mg Xylol wird gerührt und azeotrop unter Rückfluss gekocht. Nachdem alles Wasser abgetrennt ist, gibt man 50 g Phosphorpentoxid zusammen mit einer ausreichenden Menge Xylol zu, um das Rühren zu erleichtern. Das Gemisch wird unter Rühren 24 Stunden unter Rückfluss gekocht, dann abgekühlt und filtriert. Durch Einengen des Filtrats unter vermindertem Druck und Umkristallisieren des festen Rückstands aus 2-Propanol erhält man kristallines 13-Oxo-8,13-dihydrobenzo[e]naphth[2,1-b]oxepin.

Eine gerührte Suspension von 2,43 g (0,1 Grammatom) Magnesiumwendel in 5 ml Tetrahydrofuran wird unter Stickstoff mit einigen Tropfen Äthylbromid versetzt. Nach Beginn der Reaktion gibt man 13,4 g (0,1 Mol) 4-Chlor-1-methylpiperidin in 50 ml Tetrahydrofuran mit einer Geschwindigkeit zu, dass der Rückfluss aufrechterhalten wird. Nach beendeter Zugabe kocht man das Gemisch unter Rühren 1 Stunde unter Rückfluss, kühlt dann auf 0°C ab und versetzt portionsweise mit 26,0 g (0,1 Mol) 13-Oxo-8,13-dihydrobenzo[e]naphth[2,1-b]oxepin. Das Gemisch wird unter Rühren 2 Stunden unter Rückfluss gekocht und dann in eine Lösung von 26,5 g (0,5 Mol) Ammoniumchlorid in 500 ml Eiswasser gegossen. Das Gemisch wird mit Methylenchlorid extrahiert. Durch Trocknen und Einengen der Extrakte erhält man 13-Hydroxy-13-(1-Methyl-4-piperidyliden)-8,13-dihydrobenzo[e]naphth[2,1-b]oxepin als festen Rückstand, der durch Umkristallisieren aus Äthylacetat/Hexan gereinigt wird.

18,0 g (0,05 Mol) der erhaltenen Verbindung werden in 250 ml Propionsäure gelöst und mit 27,6 g (0,15 Mol) o-Sulfofobenzoesäureanhydrid versetzt. Nach 30-minütigem Kochen unter Rückfluss giesst man das Gemisch in einen Überschuss aus Eis/10 n Natronlauge. Hierauf extrahiert man das Gemisch mit Äther, trocknet die Ätherextrakte über Magnesiumsulfat und engt sie ein. Der Rückstand wird in Äther aufgenommen und mit einer Ätherlösung von Chlorwasserstoff auf pH 3 bis 4 eingestellt. Der durch Zugabe von Äther erhaltene Niederschlag wird abfiltriert. Durch Umkristallisieren aus Methanol/Äther erhält man farblose Kristalle

6

von 13-(1-Methyl-4-piperidyliden)-8,13-dihydrobenzo[e]naphth[2,1-b]oxepin-hydrochlorid.

Beispiel 14

Bestandteile	mg/Kapsel
12-(1-Methyl-4-piperidyliden)-12H-benzo[a]xanthen-hydrochlorid	50
Magnesiumstearat	2
10 Lactose	200

Die Bestandteile werden gemischt, durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 420 µ passiert, nochmals gemischt und in Kapseln Nr. 2 eingefüllt.

15

Beispiel 15

Bestandteile	Prozentgehalt (G/V)
12-(1-Methyl-4-piperidyliden)-12H-benzo[a]xanthen	entsprechend 20 mg freie Base pro ml
20 Natriumtartrat	1
Weinsäure	0,7
Wasser für die parenterale Applikation, q.s.	100

25

Die Bestandteile werden in einer Wassermenge gelöst, die etwa 95% des Endvolumens entspricht, gemischt, gegebenenfalls erwärmt, dann auf Raumtemperatur abgekühlt und mit dem restlichen Wasser versetzt. Schliesslich filtriert man die

30

Lösung und füllt sie in Ampullen.

35

Die in den Beispielen 14 und 15 hergestellten Kapseln bzw. Lösungen werden einem Tier in den vorstehend genannten Dosierungsbereichen zur antipsychotischen Behandlung intern verabfolgt. Andere Verbindungen der Formel I können auf ähnliche Weise zu Arzneimitteln formuliert werden.

Beispiel 16

Eine Lösung von 7,43 g (0,02 Mol) 12-[1-(3-Hydroxypropyl)-4-piperidyliden]-12H-benzo[a]xanthen aus Beispiel 5 und 5,5 g (0,02 Mol) Hexadecanoylchlorid in 100 ml Methylenchlorid wird 6 Stunden bei 25°C gerührt. Durch Einengen der Lösung unter vermindertem Druck und Umkristallisieren des festen Rückstands erhält man 12-(1-Hexadecanoylpropyl-4-piperidyliden)-12H-benzo[a]xanthen-hydrochlorid.

45

Beispiel 17

Nach dem Verfahren von Beispiel 11 erhält man unter Verwendung von 12-[1-(2-Hydroxypropyl)-4-piperidyliden]-12H-benzo[a]xanthen aus Beispiel 5 als Ausgangsmaterial 12-(1-Heptanoyloxypentyl-4-piperidyliden)-12H-benzo[a]xanthen.

50