



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 D 223/32
C 07 D 487/04
C 07 D 491/04
C 07 D 495/00



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

⑫ PATENTSCHRIFT A5

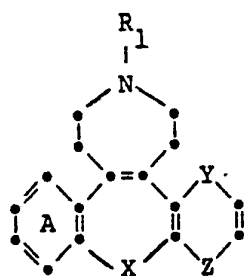
⑪

624 106

<p>⑳ Gesuchsnummer: 833/80</p> <p>㉔ Teilgesuch von: 6650/76</p> <p>㉚ Anmeldungsdatum: 26.05.1976</p> <p>㉜ Patent erteilt: 15.07.1981</p> <p>④⑤ Patentschrift veröffentlicht: 15.07.1981</p>	<p>⑦③ Inhaber: CIBA-GEIGY AG, Basel</p> <p>⑦② Erfinder: Hans Blattner, Riehen Dr. Angelo Storni, Rheinfelden</p>
---	--

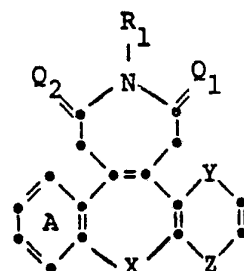
⑤④ Verfahren zur Herstellung von neuen Azatetracyclen.

⑤⑦ Azatetracyclen der Formel



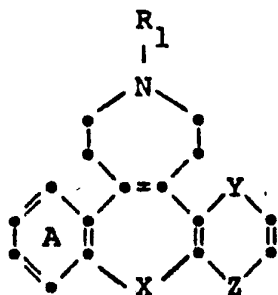
worin eines der beiden Symbole Q₁ und Q₂ ein Sauerstoffatom und das andere ein Sauerstoffatom oder 2 Wasserstoffatome darstellt, reduziert. Die Bedeutung der einzelnen Symbole ergibt sich aus Anspruch 1. Die neuen Verbindungen können als tranquillisierende, antipsychotische und erregungshemmende Verbindungen zur Behandlung von Erregungszuständen verwendet werden.

werden dadurch erhalten, dass man eine Verbindung der Formel



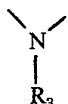
PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von neuen Azatetracyclen der Formel

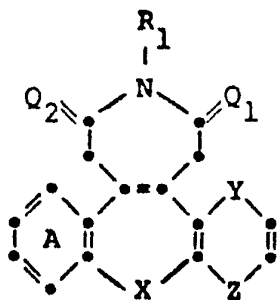


in welcher

R₁ Wasserstoff, Niederalkyl, Cycloalkylniederalkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Diniederalkylaminoniederalkyl, freies, veräthertes oder verestertes Hydroxyniederalkyl, veräthertes Mercaptoniederalkyl, oder gegebenenfalls substituiertes Phenylniederalkyl bedeutet, wobei ein gegebenenfalls vorhandenes Heteroatom durch mindestens 2 Kohlenstoffatome vom Ringstickstoffatom getrennt ist, und der Ring A unsubstituiert oder durch Halogen bis Atomnummer 35, Niederalkyl, Niederalkoxy, Niederalkylthio, Trifluormethyl oder Cyan substituiert ist, X Sauerstoff, Schwefel, Methylen oder einen zweiwertigen Rest der Teilformel



bedeutet, in der R₃ Wasserstoff oder Niederalkyl darstellt, und einer der Reste Y und Z Vinylen oder Schwefel und der andere eine direkte Bindung bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



worin

eines der beiden Symbole Q₁ und Q₂ ein Sauerstoffatom und das andere ein Sauerstoffatom oder 2 Wasserstoffatome darstellt, reduziert, und wenn erwünscht, eine erhaltliche freie Verbindung in ein Salz überführt, und/oder, wenn erwünscht, ein erhaltliches Salz in die freie Verbindung oder in ein anderes Salz überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung der Formel I, worin R₁ Wasserstoff darstellt, durch Umsetzung mit einem reaktionsfähigen Ester eines entsprechenden Alkohols der Formel R₁^{IV} - OH, worin R₁^{IV} die in Anspruch 1 für R₁ angegebene Bedeutung hat mit Ausnahme von Wasserstoff in eine Verbindung der Formel I umwandelt, worin R₁ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat mit Ausnahme von Wasserstoff.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung der Formel I, worin R₁

Wasserstoff darstellt, durch Umsetzung mit entsprechenden Aldehyden oder Ketonen unter reduzierenden Bedingungen zu Verbindungen der Formel I umwandelt, worin R₁ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat mit Ausnahme von Wasserstoff.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung der Formel I, worin R₁ eine Hydroxyniederalkylgruppe darstellt, mittels Acylierung in eine Verbindung der Formel I umwandelt, worin R₁ eine Alkanoyloxyniederalkylgruppe bedeutet.

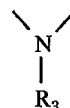
5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung der Formel I, worin R₁ eine Phenylniederalkylgruppe darstellt, durch Hydrogenolyse in eine Verbindung der Formel I umwandelt, worin R₁ Wasserstoff bedeutet.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung der Formel I, worin R₃ Wasserstoff darstellt, durch Umsetzung mit einem reaktionsfähigen Niederalkylester in eine Verbindung der Formel I umwandelt, worin R₃ Niederalkyl darstellt.

7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung der Formel I, worin R₃ Wasserstoff darstellt, zuerst acyliert, und dann die gebildete Carbonylgruppe reduziert um eine Verbindung der Formel I zu erhalten, in welcher R₃ Niederalkyl darstellt.

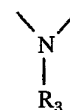
8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man ein erhaltenes Isomerengemisch in die Isomeren auf trennt.

9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel I herstellt, worin R₁ Wasserstoff, Niederalkyl, Cycloalkylniederalkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Diniederalkylaminoniederalkyl, Hydroxyniederalkyl, Niederalkoxyniederalkyl, Alkanoyloxyniederalkyl, Niederalkylthioniederalkyl oder Phenylniederalkyl bedeutet, und der Ring A unsubstituiert oder durch Halogen bis Atomnummer 35, Niederalkyl, Niederalkoxy, Niederalkylthio, Trifluormethyl oder Cyan monosubstituiert ist, X Sauerstoff, Schwefel, Methylen oder den zweiwertigen Rest der Teilformel Ia



bedeutet, in der R₃ Wasserstoff oder Niederalkyl darstellt, und einer der Reste Y und Z Vinylen oder Schwefel und der andere eine direkte Bindung bedeutet.

10. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel I herstellt, worin R₁ Wasserstoff, Niederalkyl, Cycloalkylniederalkyl mit 4-8 Kohlenstoffatomen, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Diniederalkylaminoniederalkyl, Hydroxyniederalkyl, Niederalkoxyniederalkyl, Niederalkylthioniederalkyl oder Phenylniederalkyl bedeutet, der Ring A unsubstituiert oder durch Halogen bis Atomnummer 35, Niederalkyl, Niederalkoxy, Niederalkylthio, Trifluormethyl oder Cyan substituiert ist, X Sauerstoff, Schwefel, Methylen oder den zweiwertigen Rest der Teilformel Ia bedeutet,



in welcher R₃ für Wasserstoff oder Niederalkyl steht und einer der Reste Y und Z Vinylen oder Schwefel und der andere eine direkte Bindung bedeutet.

11. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel I herstellt, worin R_1 Wasserstoff, Niederalkyl, Cycloalkylniederalkyl mit 4-8 Kohlenstoffatomen, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Diniederalkylaminoniederalkyl, Hydroxyniederalkyl, Niederalkoxyniederalkyl, Niederalkylthioniederalkyl oder Phenylniederalkyl bedeutet, der Ring A unsubstituiert oder durch Chlor substituiert ist, X Schwefel oder Methylene bedeutet und Y für eine direkte Bindung und Z für Vinylen oder Schwefel steht.

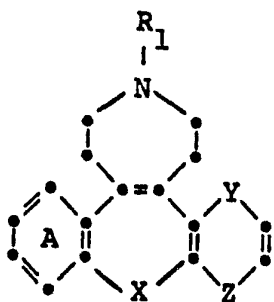
12. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel I herstellt, worin R_1 Wasserstoff oder Niederalkyl und der Ring A unsubstituiert ist, X Schwefel oder Methylene bedeutet und Y für eine direkte Bindung und Z für Vinylen oder Schwefel steht.

13. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 3-Methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-dibenzo[2,3:6,7]thiepin[4,5-a]zepin herstellt.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Azatetracyclen und ihrer Säureadditionssalze mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften.

Polycyclische Verbindungen mit solchen Eigenschaften sind bereits bekannt, z.B. aus US-PS 3 636 045, 3 636 046, 3 749 790, 3 786 045, 3 682 959, 3 798 237, 3 777 032, 3 772 348, 3 783 161, 3 726 897, 3 773 940, 3 755 357, 3 859 439, 3 996 373, 4 002 632, BE-PS 835 523 und DT-OS 2 509 617.

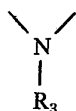
Die erfindungsgemäss erhältlichen Azatetracyclen entsprechen der Formel



in welcher

R_1 Wasserstoff, Niederalkyl, Cycloalkylniederalkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Diniederalkylaminoniederalkyl, freies, veräthertes oder verestertes Hydroxyniederalkyl, veräthertes Mercaptoniederalkyl, oder gegebenenfalls substituiertes Phenylniederalkyl bedeutet, wobei ein gegebenenfalls vorhandenes Heteroatom durch mindestens 2 Kohlenstoffatome vom Ringstickstoffatom getrennt ist, und der Ring A unsubstituiert oder durch Halogen bis Atomnummer 35, Niederalkyl, Niederalkoxy, Niederalkylthio, Trifluormethyl oder Cyan substituiert ist,

X Sauerstoff, Schwefel, Methylene oder einen zweiwertigen Rest der Teilformel



bedeutet, in der R_3 Wasserstoff oder Niederalkyl darstellt, und einer der Reste

Y und Z Vinylen oder Schwefel und der andere eine direkte Bindung bedeutet.

Ebenfalls Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Säureadditionssalze der Verbindungen der

Formel I, insbesondere der pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze.

In der obigen Definition der Formel I wie auch nachstehend werden unter niederen Resten solche mit höchstens 8 und vorzugsweise höchstens 4 Kohlenstoffatomen verstanden.

R_1 enthält als Niederalkyl vorzugsweise 1 bis 6 Kohlenstoffatome. Diese Niederalkylgruppen, die geradkettig oder verzweigt sein können, sind z.B. Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl oder Tertiärbutyl.

Als Cycloalkylniederalkyl enthält der Rest R_1 vorzugsweise 4 bis 8 Kohlenstoffatome. Cycloalkylniederalkyl ist also z.B. Cyclopropylmethyl, Cyclobutylmethyl und insbesondere Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, weiter z.B. Cyclopropyläthyl, Cyclobutyläthyl, Cyclopentyläthyl, Cyclohexyläthyl.

Als Niederalkenyl enthält der Rest R_1 vorzugsweise 3 bis 4 Kohlenstoffatome und insbesondere 3 Kohlenstoffatome. Niederalkenyl liegt z.B. als Allyl oder 2-Methylallyl vor.

Als Niederalkinyl ist der Rest R_1 insbesondere Propargyl.

Im Diniederalkylaminoniederalkyl als Rest R_1 ist das Stickstoffatom durch mindestens 2 Kohlenstoffatome vom Ringstickstoffatom getrennt. Dieser Rest enthält vorzugsweise bis zu 10 Kohlenstoffatome, insbesondere 4-6 Kohlenstoffatome. Die Niederalkylreste in diesem Substituenten sind bevorzugt geradkettig. Der ganze Rest ist z.B. Diäthylamino-

-butyl-, -propyl oder -äthyl, Dimethylamino-butyl-, -äthyl und insbesondere Dimethylamino-propyl. Im Hydroxyniederalkyl als Rest R_1 ist die Hydroxylgruppe durch mindestens 2 Kohlenstoffatome vom Ringstickstoffatom getrennt. Dieser Rest enthält 2 bis 8 und bevorzugt 2 bis 6 Kohlenstoffatome. Das Hydroxyniederalkyl, das geradkettig oder verzweigt sein kann, ist z.B. das 1-Methyl-2-hydroxy-äthyl, 2- oder 3-Hydroxypropyl, 1- oder 2-Methyl-2-hydroxypropyl, und insbesondere das 2-Hydroxy-äthyl.

Im Niederalkoxyniederalkyl als Rest R_1 ist das Sauerstoffatom durch mindestens 2 Kohlenstoffatome vom Ringstickstoffatom getrennt. Dieser Rest enthält z.B. 3 bis 10 und bevorzugt 3 bis 6 Kohlenstoffatome. Dieses Niederalkoxyniederalkyl ist z.B. das 2- oder 3-Methoxy-propyl, 2- oder 3-Äthoxypropyl, 2- oder 3-Propoxy-propyl, 3-Isopropoxy-propyl und insbesondere das 2-Methoxy oder 2-Äthoxy-äthyl.

Im Alkanoyloxyniederalkyl als Rest R_1 ist des Sauerstoffatom durch mindestens 2 Kohlenstoffatome vom Ringstickstoffatom getrennt. Dieser Rest enthält z.B. 3 bis 10 und bevorzugt 3 bis 7 Kohlenstoffatome. Dieser Rest ist z.B. 2-Formyloxy-äthyl, 2-Acetyloxy-äthyl, 2-Propionyloxy-äthyl, 2- oder 3-Acetyloxy-propyl, 2-Methyl-3-acetyloxy-propyl oder 2- oder 3-Propionyloxy-propyl.

Im Niederalkylthioniederalkyl als Rest R_1 ist das Schwefelatom durch mindestens 2 Kohlenstoffatome vom Ringstickstoffatom getrennt. Dieser Rest enthält z.B. 3 bis 10 und bevorzugt 3 bis 6 Kohlenstoffatome. Dieses Niederalkylthioniederalkyl ist insbesondere das 2-Methylthio- oder 2-Äthylthioäthyl.

R_1 enthält als gegebenenfalls substituiertes Phenylniederalkyl im Phenylring beispielsweise Halogen bis Atomnummer 35, Niederalkyl und Niederalkoxy, Methylendioxy und das Trifluormethyl, insbesondere Chlor, Methyl oder Methoxy.

Der Ring A kann einfach oder mehrfach substituiert sein. Doch ist er vorzugsweise monosubstituiert durch Halogen bis Atomnummer 35, vor allem Chlor, Niederalkyl mit höchstens 4 Kohlenstoffatomen, wie Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Tertiärbutyl und vor allem Methyl, Niederalkoxy mit höchstens 4 Kohlenstoffatomen, wie Äthoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy und vor allem Methoxy, Niederalkylthio mit höchstens 4 Kohlenstoffatomen, wie Äthylthio, Propylthio, Isopropylthio, Butylthio, Isopropylthio und vor allem Methylthio, sowie auch durch Trifluormethyl oder Cyan.

Wenn X den zweiwertigen Rest der Teilformel Ia



darstellt, so ist R_3 vorzugsweise Wasserstoff oder Niederalkyl mit höchstens 4 Kohlenstoffatomen, wie Propyl, Butyl, Isobutyl und vor allem Methyl oder Äthyl.

Vorzugsweise steht Y für eine direkte Bindung und Z für Vinylen oder Schwefel.

Salze von Verbindungen der Formel I sind in erster Linie Säureadditionssalze, insbesondere pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze, z.B. mit anorganischen Säuren, wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, oder mit organischen Säuren, wie organischen Carbon- und Sulfonsäuren, wie Methansulfonsäure, Äthansulfonsäure, 2-Hydroxyäthansulfonsäure, Essigsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Milchsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, Phenyllessigsäure, Mandelsäure oder Embonsäure.

Die neuen Azatetracyclen der allgemeinen Formel I und ihre Säureadditionssalze weisen wertvolle pharmakologische, z.B. auf das Zentralnervensystem wirkende, Eigenschaften auf. Sie zeichnen sich in erster Linie durch zentraldämpfende, erregungshemmende (Amphetamin-antagonistische) Wirkungen aus, was anhand von pharmakologischen Versuchen nachgewiesen werden kann. So zeigen sie an der Ratte im Amphetamin-Antagonismus-Test [Niemegeers und Janssen, Arzneimittelforsch., Bd. 24, S. 45 (1974)] in einem Dosisbereich von 0,5 bis 50 mg/kg i.p. eine erregungshemmende Wirkung. Die kataleptische Wirkung ist gegenüber der Amphetamin-antagonistischen Wirkung verhältnismässig gering. Die neuen Azatetracyclen der allgemeinen Formel I und ihre pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze können deshalb als tranqullisierende, antipsychotische und erregungshemmende Verbindungen zur Behandlung von Erregungszuständen verwendet werden.

Die Erfindung betrifft insbesondere ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R_1 Wasserstoff, Niederalkyl, Cycloalkylniederalkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Diniederalkylaminoniederalkyl, Hydroxyniederalkyl, Niederalkoxyniederalkyl, Alkanoyloxyniederalkyl, Niederalkylthioniederalkyl oder Phenylniederalkyl bedeutet, und der Ring A unsubstituiert oder durch Halogen bis Atomnummer 35, Niederalkyl, Niederalkoxy, Niederalkylthio, Trifluormethyl oder Cyan monosubstituiert ist, X Sauerstoff, Schwefel, Methylen oder den zweiwertigen Rest der Teilformel Ia



bedeutet, in der R_3 Wasserstoff oder Niederalkyl darstellt, und einer der Reste Y und Z Vinylen oder Schwefel und der andere eine direkte Bindung bedeutet, und Salze, insbesondere Säureadditionssalze, in erster Linie pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze davon.

Die Erfindung betrifft in erster Linie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R_1 Wasserstoff, Niederalkyl, z.B. Methyl oder Äthyl, Cycloalkylniederalkyl mit 4-8 Kohlenstoffatomen, z.B. Cyclopentylmethyl und Cyclohexylmethyl, Niederalkenyl, z.B. Allyl, Niederalkinyl, z.B. Propargyl, Diniederalkylaminoniederalkyl, z.B. Dimethylaminoäthyl und 3-Dimethylaminopropyl, Hydroxyniederalkyl, z.B. 2-Hydroxyäthyl und 3-Hydroxypropyl, Nieder-

alkoxyniederalkyl, z.B. 3-Methoxy- und 3-Äthoxypropyl, Niederalkylthioniederalkyl, z.B. 2-Methylthio- und 2-Äthylthio-äthyl, 3-Methylthio- und 3-Äthylthio-propyl oder Phenylniederalkyl, z.B. Benzyl bedeutet, der Ring A unsubstituiert oder durch Halogen bis Atomnummer 35, Niederalkyl, Niederalkoxy, Niederalkylthio, Trifluormethyl oder Cyan substituiert ist, X Sauerstoff, Schwefel, Methylen oder den zweiwertigen Rest der Teilformel Ia bedeutet,

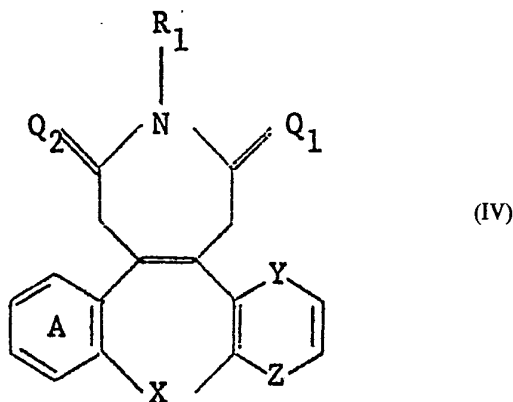


in welcher R_3 für Wasserstoff oder Niederalkyl, vorzugsweise Methyl oder Äthyl steht und einer der Reste Y und Z Vinylen oder Schwefel und der andere eine direkte Bindung bedeutet, und Salze, insbesondere Säureadditionssalze, in erster Linie pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze davon.

Die Erfindung betrifft insbesondere ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R_1 Wasserstoff, Niederalkyl, z.B. Methyl oder Äthyl, Cycloalkylniederalkyl mit 4-8 Kohlenstoffatomen, z.B. Cyclopentylmethyl und Cyclohexylmethyl, Niederalkenyl, z.B. Allyl, Niederalkinyl, z.B. Propargyl, Diniederalkylaminoniederalkyl, z.B. Dimethylaminoäthyl und 3-Dimethylaminopropyl, Hydroxyniederalkyl, z.B. 2-Hydroxyäthyl und 3-Hydroxypropyl, Niederalkoxyniederalkyl, z.B. 3-Methoxy- und 3-Äthoxypropyl, Niederalkylthioniederalkyl, z.B. 2-Methylthio- und 2-Äthylthio-äthyl, 3-Methylthio- und 3-Äthylthio-propyl, oder Phenylniederalkyl, z.B. Benzyl bedeutet, der Ring A unsubstituiert oder durch Chlor substituiert ist, X Schwefel oder Methylen bedeutet und Y für eine direkte Bindung und Z für Vinylen oder Schwefel steht, und Salze, insbesondere Säureadditionssalze, in erster Linie pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze davon.

Die Erfindung betrifft vor allem ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R_1 Wasserstoff oder Niederalkyl, z.B. Methyl oder Äthyl und der Ring A unsubstituiert ist, X Schwefel oder Methylen bedeutet und Y für eine direkte Bindung und Z für Vinylen oder Schwefel steht, wie das 3-Methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-dibenzo[2,3:6,7]-thiepin[4,5-a]azepin und Salze davon, insbesondere Säureadditionssalze, in erster Linie pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze davon.

Die Verbindungen der Formel I werden erfindungsgemäss hergestellt indem man eine Verbindung der Formel



worin eines der beiden Symbole Q_1 und Q_2 ein Sauerstoffatom und das andere ein Sauerstoffatom oder 2 Wasserstoffatome darstellt, reduziert.

Die Reduktion wird vorteilhafterweise mittels eines komplexen Hydrides, wie Lithiumaluminiumhydrid oder Diboran oder Aluminiumhydrid durchgeführt. Als Lösungsmittel verwendet man vorzugsweise eine ätherartige Flüssigkeit, wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran, Dioxan, Äthylenglykoldimethyläther oder Diäthylenglykoldimethyläther. Die Reaktionstemperatur liegt vorzugsweise zwischen ca. 0° und 100°, bzw. Siedetemperatur des verwendeten Reaktionsmediums. Das Diboran kann entweder separat hergestellt und eingeleitet oder in situ aus Natriumborhydrid und Bortrifluoridätherat gebildet werden. Für die Reaktion mit Lithiumaluminiumhydrid kann noch ein Aktivator, wie Aluminiumchlorid verwendet werden.

Die N-substituierten Lactam- und Imidverbindungen als Ausgangsstoffe der Formel IV können durch Substitution der entsprechenden Verbindungen der Formel IV hergestellt werden, welche nicht N-substituiert sind. Diese N-Substitution kann nach bekannten Methoden vorgenommen werden, z.B. mit einem reaktionsfähigen Ester einer entsprechenden Hydroxyverbindung der Formel $R_1' - OH$, worin R_1' die obige Bedeutung mit Ausnahme von Wasserstoff hat.

Die Imide der Formel IV, welche nicht N-substituiert sind, können aus den entsprechenden Diazetonitrilen gewonnen werden, und zwar durch Bildung des Azepinringes mit Bromwasserstoff und anschließende Behandlung mit Wasser und Dimethylformamid. Aus diesen Imiden können durch partielle Reduktion mittels eines komplexen Hydrides in einem ätherartigen Lösungsmittel wie Diäthyläther oder Tetrahydrofuran die entsprechenden Lactame hergestellt werden.

Anschließend an die erfindungsgemässen Umsetzungen kann gegebenenfalls eine Reihe von Umwandlungen vorgenommen werden, die Verbindungen der Formel I in andere Verbindungen der Formel I überführen.

Gegebenenfalls kann eine Verbindung der Formel I, deren Rest R_1 Wasserstoff darstellt, in ein Verfahrensprodukt übergeführt werden, dessen Rest R_1 eine der anderen Bedeutungen hat.

So kann z.B. eine N-Substitution erfolgen, entweder mit einem reaktionsfähigen Ester eines entsprechenden Alkohols der Formel $R_1^{IV} - OH$, worin R_1^{IV} die gleiche Bedeutung wie R_1 in Formel I hat mit Ausnahme von Wasserstoff, oder durch eine Umsetzung mit entsprechenden Aldehyden oder Ketonen unter reduzierenden Bedingungen.

Die Umsetzung von Verbindungen der Formel I, in der R_1 Wasserstoff bedeutet, mit einem reaktionsfähigen Ester einer Hydroxyverbindung der Formel $R_1^{IV} - OH$ wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel bei einer Reaktionstemperatur von 20 bis 130°C, insbesondere bei der Siedetemperatur des Lösungsmittels, vorgenommen.

Als reaktionsfähige Ester können z.B. Halogenide, wie Chloride oder Bromide, ferner Sulfonsäureester, wie der o- oder p-Toluolsulfonsäure-methylester oder -äthylester, oder Schwefelsäureester, wie z.B. das Dimethyl- oder Diäthylsulfat, verwendet werden. Als säurebindende Mittel eignen sich Alkalimetallcarbonate, wie z.B. Kaliumcarbonat, oder Alkalihydroxide, wie z.B. Natriumhydroxid, oder tertiäre organische Basen, wie z.B. Pyridin oder das N-Äthyl-diisopropylamin. Geeignete Lösungsmittel sind solche Lösungsmittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind, beispielsweise Kohlenwasserstoffe, wie Benzol oder Toluol, ferner Alkanole, wie z.B. Methanol oder Äthanol, oder Alkanone, wie Aceton oder Methyläthylketon.

Aldehyde und Ketone, die den Alkoholen der Formel $R_1^{IV} - OH$ entsprechen, sind z.B. niedere aliphatische Aldehyde oder Ketone, niedere freie, veresterte oder verätherte Hydroxyalkane oder veresterte Oxoalkancarbonsäuren. Das erhaltene Reaktionsprodukt bei der Umsetzung dieser Aldehyde oder Ketone mit den genannten Verbindungen der For-

mel I kann im gleichen Arbeitsgang oder anschliessend reduziert werden.

Die Aldehyde, z.B. Formaldehyd oder Acetaldehyd, oder die Ketone, z.B. Aceton, werden beispielsweise mit den genannten Verbindungen der Formel I in einem inerten Lösungsmittel auf ca. 30° bis 100°C erwärmt, und gleichzeitig oder anschliessend wird das Reaktionsgemisch mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators hydriert. Geeignete Lösungsmittel sind z.B. Alkanole, wie Methanol oder Äthanol, und geeignete Katalysatoren Edelmetallkatalysatoren, wie Palladium auf Kohle oder Legierungsskelettkatalysatoren, wie Raney-Nickel.

Anstelle von Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators können aber auch andere Reduktionsmittel, z.B. Ameisensäure, für die reduktive Alkylierung verwendet werden. Nach dieser Variante des Verfahrens werden die genannten Verbindungen der Formel I mit Ameisensäure und den genannten Typen von Aldehyden oder Ketonen, insbesondere Formaldehyd, vorzugsweise ohne Lösungsmittel, erwärmt.

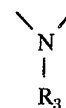
Ferner kann gegebenenfalls eine Verbindung der Formel I, dessen Rest R_1 eine Hydroxyniederalkylgruppe darstellt, zu einer Verbindung acyliert werden, deren Rest R_1 eine veresterte Hydroxyniederalkylgruppe bedeutet.

Die Acylierung kann z.B. mit einem Carbonsäureanhydrid oder mit einem entsprechenden Carbonylhalogenid bei einer Reaktionstemperatur zwischen ca. 20 und 100°C vorgenommen werden. Da die Kondensation unter Abspaltung von Säure vor sich geht, ist es zweckmässig, dem Reaktionsgemisch ein säurebindendes Mittel, z.B. eine tertiäre organische Base, wie Pyridin, beizufügen. Überschüssige tertiäre organische Base kann auch als Lösungsmittel verwendet werden. Ferner kann man als Lösungsmittel Kohlenwasserstoffe, z.B. Benzol oder Toluol, oder Halogenkohlenwasserstoffe, z.B. Chloroform, einsetzen.

Weiter kann gegebenenfalls eine Verbindung der Formel I, deren Rest R_1 eine Phenylniederalkylgruppe darstellt, zu einem Verfahrensprodukt hydrogenolysiert werden, dessen Rest R_1 Wasserstoff bedeutet.

Die Hydrogenolyse kann unter Verwendung von üblichen Hydrierungskatalysatoren, beispielsweise von Edelmetallkatalysatoren wie Palladium auf Kohle oder Platinoxid von Rhodiumkatalysatoren, wie Rhodium auf Kohle oder auf Aluminiumoxid, oder von Legierungsskelett-Katalysatoren, wie Raney-Nickel, in einem inerten organischen Lösungsmittel wie Methanol, Äthanol oder Dioxan, bei Raumtemperatur und Normaldruck oder mässig erhöhten Temperaturen bis ca. 100°C und/oder erhöhten Drücken bis ca. 100 bar durchgeführt werden.

Ferner kann gegebenenfalls eine Verbindung der Formel I, in welcher X einen zweiwertigen Rest der Teilformel



(Ia)

bedeutet, und worin R_3 Wasserstoff darstellt, in ein anderes Verfahrensprodukt übergeführt werden, dessen Rest R_3 Niederalkyl darstellt.

Diese Umwandlung wird vorzugsweise so vorgenommen, dass man das obengenannte Verfahrenprodukt in Gegenwart von Lösungs- und basischen Kondensationsmitteln mit einem reaktionsfähigen Niederalkylester umsetzt.

Als reaktionsfähige Ester können z.B. Halogenide, wie Chloride oder Bromide, ferner Sulfonsäureester, wie der o- oder p-Toluolsulfonsäure-methylester oder -äthylester, oder Schwefelsäureester, wie z.B. das Dimethyl- oder Diäthylsulfat, verwendet werden. Als basische Kondensationsmittel eignen

sich Alkalimetallalkanolate, wie Kalium-tert.-butylat, oder entsprechende Amide, wie Natriumamid, oder Metallhydride, wie Natrium- oder Lithiumhydrid. Geeignete Lösungsmittel sind solche Lösungsmittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind, beispielsweise Kohlenwasserstoffe, wie Benzol oder Toluol, ferner ätherartige Flüssigkeiten, z.B. Tetrahydrofuran, Dioxan, Äthylenglykoldimethyläther, oder Amide, wie Phosphorsäure-hexamethyltriamid oder Dimethylformamid.

Weiter kann gegebenenfalls eine Verbindung der Formel I, in welcher X einen zweiwertigen Rest der Teilformel



bedeutet, und worin R_3 Niederalkanoyl oder Niederalkoxy-carbonyl darstellt, zu einem Verfahrensprodukt reduziert werden, dessen Rest R_3 Niederalkyl darstellt. Diese Reduktion wird vorzugsweise mittels eines Hydrids vorgenommen. Als Hydrid verwendet man vorzugsweise Diboran in einem ätherartigen Reaktionsmedium, wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Äthylenglykoldimethyläther oder Diäthylenglykoldimethyläther. Die Reaktionstemperatur liegt beispielsweise bei -20°C bis $+80^\circ\text{C}$, vorzugsweise zwischen 0°C und Raumtemperatur. Das benötigte Diboran wird beispielsweise aus Bortrifluorid-ätherat und Natriumborhydrid entweder separat, z.B. in dem zur Reduktion verwendeten Lösungsmittel, gebildet und als Lösung eingesetzt, oder beispielsweise in Diäthylenglykoldimethyläther gebildet und als Gas in das Reaktionsgemisch eingeführt, oder aber in situ gebildet.

Je nach den Verfahrensbedingungen und Ausgangsstoffen erhält man die Endstoffe gegebenenfalls in freier Form oder in Form ihrer Salze, die sich in üblicher Weise ineinander oder in andere Salze umwandeln lassen. So bildet man freie Verbindungen der Formel I aus erhaltenen Säureadditionssalzen, z.B. durch Behandeln mit Basen oder basischen Ionenaustauschern, während man freie Basen der Formel I z.B. durch Umsetzen mit organischen oder anorganischen Säuren, insbesondere solchen, die zur Bildung pharmazeutisch verwendbarer Salze geeignet sind, wie den obgenannten, in Säureadditionssalze überführt.

Salze der neuen Verbindungen können auch zu Reinigungszwecken verwendet werden, z.B. indem man die freien Verbindungen in ihre Salze überführt, diese isoliert und gegebenenfalls reinigt, und wieder in die freien Verbindungen überführt. Infolge der engen Beziehungen zwischen den neuen Verbindungen in freier Form und in Form ihrer Salze sind im Vorausgegangenen und nachfolgend unter den freien Verbindungen sinn- und zweckmässig gegebenenfalls auch die entsprechenden Salze zu verstehen.

Zweckmässig verwendet man für die Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens solche Ausgangsstoffe, die zu den eingangs besonders erwähnten Gruppen von Endstoffen und besonders zu den speziell beschriebenen oder hervorgehobenen Endstoffen führen.

Die neuen Verbindungen können z.B. in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden, welche eine wirksame Menge der Aktivsubstanz, gegebenenfalls zusammen mit anorganischen oder organischen, festen oder flüssigen, pharmazeutisch verwendbaren Trägerstoffen enthalten, die sich zur enteralen, z.B. oralen, oder parenteralen Verabreichung eignen. So verwendet man Tabletten oder Gelatinekapseln, welche den Wirkstoff zusammen mit Verdünnungsmitteln, z.B. Laktose, Dextrose, Sukrose, Mannitol, Sorbitol, Cellulose und/oder Glycin, und Schmiermitteln, z.B. Kieselerde, Talk, Stearinsäure oder Salze davon, wie Magnesium- oder Calciumstearat, und/oder Polyäthylenglykol, aufweisen; Tablet-

ten enthalten ebenfalls Bindemittel, z.B. Magnesiumaluminiumsilikat, Stärken, wie Mais-, Weizen-, Reis- oder Pfeilwurzstärke, Gelatine, Tragant, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon, und, wenn erwünscht, Sprengmittel, z.B. Stärken, Agar, Alginsäure oder ein Salz davon, wie Natriumalginat, und/oder Brausemischungen, oder Adsorptionsmittel, Farbstoffe, Geschmacksstoffe und Süßmittel. Ferner kann man die neuen pharmakologisch wirksamen Verbindungen in Form von injizierbaren, z.B. intravenös, verabreichbaren Präparaten od. von Infusionslösungen verwenden. Solche Lösungen sind vorzugsweise isotonische wässrige Lösungen oder Suspensionen, wobei diese z.B. aus lyophilisierten Präparaten, welche die Wirksubstanz allein oder zusammen mit einem Trägermaterial, z.B. Mannit, enthalten, vor Gebrauch hergestellt werden können. Die pharmazeutischen Präparate können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe, z.B. Konservier-, Stabilisier-, Netz- und/oder Emulgiermittel, Löslichkeitsvermittler, Salze zur Regulierung des osmotischen Druckes und/oder Puffer enthalten. Die vorliegenden pharmazeutischen Präparate, die, wenn erwünscht, weitere pharmakologisch wertvolle Stoffe enthalten können, werden in an sich bekannter Weise, z.B. mittels konventioneller Misch-, Granulier-, Dragier-, Lösungs- oder Lyophilisierungsverfahren, hergestellt und enthalten von etwa 0,1% bis 100%, insbesondere von etwa 1% bis etwa 50%, Lyophilisate bis zu 100% des Aktivstoffes. Dosierung hängt von der Applikationsweise, der Spezies, dem Alter und von dem individuellen Zustand ab. Die täglichen Dosen der freien Basen oder von pharmazeutisch annehmbaren Salzen derselben bewegen sich zwischen etwa 0,01 g und etwa 1,0 g für Warmblüter mit einem Gewicht von etwa 70 kg.

Die folgenden Beispiele dienen zur Illustration der Erfindung; Temperaturen werden in Celsiusgraden angegeben.

Beispiel 1

Zu einer Suspension von 14,6 g (0,38 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 1 Liter absolutem Diäthyläther wird unter Rühren in einer Stickstoffatmosphäre innerhalb 20 Minuten eine Suspension von 32,1 g (0,1 Mol) 3-Methyl-1,5-dihydro-2H-dibenzo[2,3:6,7]thiepin[4,5-d]azepin-2,4(3H)-dion in 500 ml absolutem Diäthyläther zugegeben, wobei die Temperatur bei $20-30^\circ$ gehalten wird. Anschliessend lässt man das Reaktionsgemisch noch 15 Stunden unter Rückfluss kochen und kühlt es dann auf $0-5^\circ$ ab. Durch vorsichtiges Zutropfen von 75 ml Essigsäurediäthylester und nachfolgend von 150 ml Wasser wird das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid zersetzt. Die organische Phase wird anschliessend abgetrennt und mit 5%iger Methansulfonsäure mehrmals extrahiert. Die sauren Extrakte stellt man mit konz. Ammoniak phenolphthaleinalkalisches, wobei sich das rohe 3-Methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-dibenzo[2,3:6,7]thiepin[4,5-d]azepin als Öl abscheidet. Man extrahiert die Rohbase mit Äther, trennt die organische Phase ab, wäscht sie mit Wasser und dampft sie nach dem Trocknen über Natriumsulfat vollständig ein. Der Rückstand wird in 50 ml Petroläther gelöst und auf 0° abgekühlt, worauf die reine Base vom Smp. $83-86^\circ$ auskristallisiert. Smp. des Methansulfonates: $256-258^\circ$.

Der Ausgangsstoff, das 3-Methyl-1,5-dihydro-2H-dibenzo[2,3:6,7]thiepin[4,5-d]azepin-2,4(3H)-dion kann wie folgt hergestellt werden:

Zu einer Lösung von 30,7 g (0,1 Mol) 1,5-Dihydro-2H-dibenzo[2,3:6,7]thiepin[4,5-d]azepin-2,4(3H)-dion (hergestellt nach den Angaben in Beispiel 2) und 16,6 g (0,12 Mol) Methyljodid in 1 Liter Methylenchlorid wird unter Rühren in einer Stickstoffatmosphäre innerhalb 30 Minuten eine Lösung von 28,5 g (0,11 Mol) Tetrabutylammoniumhydroxid in 45 ml Wasser zugetropft, wobei die Temperatur von 20° auf 25° ansteigt. Anschliessend lässt man das Reaktionsgemisch noch

5 Stunden bei Raumtemperatur weiterrühren und versetzt es dann mit 250 ml Wasser. Die organische Phase wird nun abgetrennt, mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen über Natriumsulfat vollständig eingedampft. Der kristalline Rückstand wird mit 50 ml absolutem Äthanol angerührt, dann abgenutscht und mit abs. Äthanol nachgewaschen. Das Produkt, das 3-Methyl-1,5-dihydro-2H-dibenzo[2,3:6,7]thiepin[4,5-d]azepin-2,4(3H)-dion, schmilzt nach dem Trocknen bei 216 bis 222°.

Beispiel 2

In eine eisgekühlte Lösung von 4 g (0,03 Mol) Aluminiumchlorid in 100 ml absolutem Diäthyläther lässt man unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluss in einer Stickstoffatmosphäre langsam eine Suspension von 1,14 g (0,03 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 75 ml absolutem Diäthyläther derart zulaufen, dass die Reaktionstemperatur nicht über 5° steigt. Anschliessend wird eine Suspension von 2,93 g (0,01 Mol) 1,3,4,5-Tetrahydro-2H-dibenzo[2,3:6,7]thiepin[4,5-d]azepin-2-on in 50 ml absolutem Diäthyläther zugegeben und das Gemisch 24 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen auf 0-5° wird das überschüssige Aluminiumhydrid vorsichtig durch tropfenweise Zugabe von 10 ml Wasser zersetzt. Hierauf wird die organische Phase abgetrennt, zweimal mit je 30 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Als Rückstand bleibt das 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-dibenzo[2,3:6,7]thiepin[4,5-d]azepin zurück, welches nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 142-143° schmilzt. Smp. des Methansulfonates: 305-307°.

Der Ausgangsstoff, das 1,3,4,5-Tetrahydro-2H-dibenzo[2,3:6,7]thiepin[4,5-d]azepin-2-on, kann wie folgt hergestellt werden:

198 g (0,5 Mol) 10,11-Bis-(brommethyl)-dibenzo[b,f]thiepin werden unter Rühren in einer Stickstoffatmosphäre bei 50° in 2,5 Liter Acetonitril gelöst. Zu dieser Lösung wird innerhalb 10 Minuten eine Lösung von 59 g Natriumcyanid in 180 ml destilliertem Wasser getropft, wobei durch schwaches Kühlen die Innentemperatur bei 50° gehalten wird. Anschliessend lässt man das Reaktionsgemisch noch 30 Minuten bei dieser Temperatur weiterrühren und lässt hierauf 1,5 Liter Eiswasser zulaufen, worauf das Dibenzo[b,f]thiepin-10,11-diacetonitril auskristallisiert. Die grauen Kristalle werden abgenutscht, mit Wasser, dann mit Acetonitril gewaschen und anschliessend im Vakuum bei 60° getrocknet, Smp. 205-207°.

145 g (0,5 Mol) Dibenzo[b,f]thiepin-10,11-diacetonitril werden unter Rühren in 2,75 Liter Methylenchlorid gelöst. In diese Lösung wird unter Eiskühlung bei 5-7° während 30 Minuten trockener Bromwasserstoff eingeleitet, wobei sich nach einiger Zeit aus dem Reaktionsgemisch gelbe Kristalle abscheiden. Anschliessend wird die Bromwasserstoffeinleitung gestoppt und noch 30 Minuten bei 5-7° nachgerührt. Hierauf destilliert man aus dem Reaktionsgemisch ca. die Hälfte des Lösungsmittels im Vakuum ab, nützt den zurückbleibenden Kristallbrei ab, wäscht mit Methylenchlorid gut nach und trocknet die schwachgelben Kristalle unter vermindertem Druck bei 60°. Das so erhaltene 2-Amino-4-brom-1H-dibenzo[2,3:6,7]thiepin[4,5-d]azepin-hydrobromid wird als Rohprodukt weiterverarbeitet.

90 g (0,2 Mol) 2-Amino-4-brom-1H-dibenzo[2,3:6,7]thiepin[4,5-d]azepin-hydrobromid, 1,5 Liter Dimethylformamid und 1,3 Liter Wasser werden unter Rühren in einer Stickstoffatmosphäre 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch bei 90-100° mit 800 ml Wasser verdünnt und dann durch Eiskühlung auf 5° abgekühlt, wobei das 1,5-Dihydro-2H-dibenzo[2,3:6,7]thiepin[4,5-d]azepin-2,4(3H)-dion auskristallisiert, welches abgenutscht und mit Wasser und Aceton gut nachgewaschen wird. Nach dem Trocknen bei 100° unter vermindertem Druck schmilzt das Rohprodukt bei 253-256°.

Zu einer Suspension von 22,8 g (0,6 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 3,5 Liter absolutem Diäthyläther und 350 ml absolutem Tetrahydrofuran wird unter Rühren in einer Stickstoffatmosphäre innerhalb 30 Minuten eine Suspension von 61,4 g (0,2 Mol) 1,5-Dihydro-2H-dibenzo[2,3:6,7]thiepin[4,5-d]azepin-2,4(3H)-dion in 200 ml absolutem Diäthyläther zugegeben, wobei die Temperatur bei 20-30° gehalten wird. Anschliessend lässt man das Reaktionsgemisch noch 25 Stunden unter Rückfluss kochen und kühlt es dann auf 0-5° ab. Durch vorsichtiges Zutropfen von 150 ml Essigsäureäthylester und nachfolgend von 300 ml Wasser wird das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid zersetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, zuerst mit 2-n. Salzsäure und dann mit Wasser mehrmals gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und hierauf vollständig eingedampft. Als Rückstand bleibt das 1,3,4,5-Tetrahydro-2H-dibenzo[2,3:6,7]thiepin[4,5-d]azepin-2-on vom Smp. 195-198° zurück.

Beispiel 3

8,38 g (0,03 Mol) 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-dibenzo[2,3:6,7]thiepin[4,5-d]azepin werden unter Rühren in 6 ml 85%iger Ameisensäure bei 40-50° gelöst. Diese Lösung wird nun mit 2,4 ml 35%iger Formaldehydlösung versetzt und anschliessend 12 Stunden bei einer Innentemperatur von 95-100° weitergerührt. Hierauf kühlt man das Reaktionsgemisch auf 20° ab, verdünnt es mit 100 ml Wasser und stellt diese Lösung mit konz. Ammoniak phenolphthalein-alkalisch, wobei sich das rohe 3-Methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-dibenzo[2,3:6,7]thiepin[4,5-d]azepin als Öl abscheidet. Man extrahiert die Rohbase mit Äther, trennt die organische Phase ab, wäscht sie zweimal mit Wasser und dampft sie nach dem Trocknen über Natriumsulfat vollständig ein. Die Base wird nun wie folgt in das Methansulfonat übergeführt.

8,4 g Rohbase werden in 40 ml Aceton gelöst und vorsichtig mit 2,6 g Methansulfonsäure versetzt, worauf das 3-Methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-dibenzo[2,3:6,7]thiepin[4,5-d]azepin-methansulfonat auskristallisiert, welches nach dem Umkristallisieren aus absolutem Äthanol bei 256-258° schmilzt.

Beispiel 4

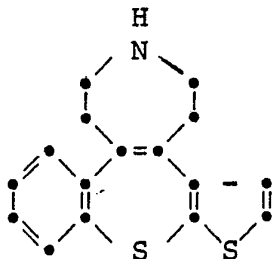
8,38 g (0,03 Mol) 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-dibenzo[2,3:6,7]thiepin[4,5-d]azepin werden unter Rühren in 80 ml 50%iger Essigsäure gelöst. Diese Lösung wird nun auf einmal mit 8,16 g (0,08 Mol) Essigsäureanhydrid versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer ganz eingedampft, der Rückstand in Äther gelöst, die Ätherlösung einmal mit Salzsäure, einmal mit 2-n. Natronlauge und zweimal mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird die Ätherlösung vollständig eingedampft, wobei das 3-Acetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-dibenzo[2,3:6,7]thiepin[4,5-d]azepin als gelbes Öl zurückbleibt.

Die 9,4 g rohe Acetylverbindung löst man in 150 ml absolutem Diäthyläther und tropft diese Lösung innerhalb einer Stunde zu einer Suspension von 1,6 g (0,042 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 50 ml absolutem Diäthyläther, wobei das Reaktionsgemisch zum Sieden kommt. Anschliessend wird noch 6 Stunden am Rückfluss weitergekocht. Nach dem Abkühlen auf 0-5° wird das Reaktionsgemisch tropfenweise mit 40 ml Wasser versetzt und die organische Phase abgetrennt; man wäscht sie mit Wasser und dampft sie nach dem Trocknen über Natriumsulfat vollständig ein. Der ölige Rückstand wird in 10 ml Aceton gelöst und auf -10° abgekühlt, worauf das 3-Äthyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-dibenzo[2,3:6,7]thiepin[4,5-d]azepin vom Smp. 106-107° auskristallisiert. Das Methansulfonat wird nach dem Verfahren gemäß Beispiel 17 hergestellt; Smp. 212-214° (aus abs. Äthanol).

Beispiel 5

Analog Beispiel 2 stellt man folgendes Endprodukt her:

Aus 30 g (0,1 Mol) eines Gemisches von 1,3,4,5-Tetrahydro-2H-thieno[2',3':2,3][1]benzothiepin[4,5-d]azepin-2-on und 1,2,3,5-Tetrahydro-4H-thieno[2',3':2,3][1]benzothiepin[4,5-d]azepin-4-on das 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-thieno[2',3':2,3][1]benzothiepin[4,5-d]azepin, Smp. 119-120° (aus Diäthyläther).



Der Ausgangsstoff, das Gemisch von 1,3,4,5-Tetrahydro-2H-thieno[2',3':2,3][1]benzothiepin[4,5-d]azepin-2-on und 1,2,3,5-Tetrahydro-4H-thieno[2',3':2,3][1]thiepin[4,5-d]azepin-4-on kann analog der Ausgangsstoffherstellung von Beispiel 12 wie folgt hergestellt werden:

aus 201 g (0,5 Mol) 4,5-Bis-(brommethyl)-thieno[2,3-b]-[1]benzothiepin das Thieno[2,3-b][1]benzothiepin-4,5-diacetonitril, Smp. 170-172° (aus Acetonitril);

aus 147 g (0,5 Mol) Thieno[2,3-b][1]benzothiepin-4,5-diacetonitril ein Gemisch von 2-Amino-4-brom-1H-thieno[2',3':2,3][1]benzothiepin[4,5-d]azepin-hydrobromid und 4-Amino-2-brom-5H-thieno[2',3':2,3][1]benzothiepin[4,5-d]azepin-hydrobromid als Rohprodukt;

aus einem Gemisch von 92 g (0,2 Mol) 2-Amino-4-brom-1H-thieno[2',3':2,3][1]benzothiepin[4,5-d]azepin-hydrobromid und 4-Amino-2-brom-5H-thieno[2',3':2,3][1]benzothiepin[4,5-d]azepin-hydrobromid das 1,5-Dihydro-2H-thieno[2',3':2,3][1]benzothiepin[4,5-d]azepin-2,4(3H)-dion, Smp. 215-218° (aus Methanol); und

aus 62,6 g (0,2 Mol) 1,5-Dihydro-2H-thieno[2',3':2,3][1]benzothiepin[4,5-d]azepin-2,4(3H)-dion ein Gemisch von 1,3,4,5-Tetrahydro-2H-thieno[2',3':2,3][1]benzothiepin[4,5-d]azepin-2-on und 1,2,3,5-Tetrahydro-4H-thieno[2',3':2,3][1]benzothiepin[4,5-d]azepin-4-on, Rohprodukt.

Beispiel 6

Analog Beispiel 3 stellt man folgendes Endprodukt her:

aus 14,3 g (0,05 Mol) 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-thieno[2',3':2,3][1]benzothiepin[4,5-d]azepin das 3-Methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-thieno[2',3':2,3][1]benzothiepin[4,5-d]azepin als Rohprodukt; Methansulfonat Smp. 208-209° (aus abs. Äthanol).

Beispiel 7

Analog Beispiel 4 stellt man folgendes Endprodukt her:

aus 14,3 g (0,05 Mol) 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-thieno[2',3':2,3][1]benzothiepin[4,5-d]azepin das 3-Äthyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-thieno[2',3':2,3][1]benzothiepin[4,5-d]azepin, Smp. 127-129° (aus Aceton); Methansulfonat smp. 209-211° (aus abs. Äthanol).

Beispiel 8

Analog Beispiel 1 können unter Verwendung der geeigneten Ausgangsstoffe folgende Verbindungen hergestellt werden:

aus 39,3 g (0,1 Mol) 3-[3-(Dimethylamino)-propyl]-1,5-dihydro-2H-dibenzo[2,3:6,7]thiepin[4,5-d]azepin-2,4(3H)-dion und 14,6 g (0,38 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in absolutem Diäthyläther das 3-[3-(Dimethylamino)-propyl]-2,3,4,5-tetra-

hydro-1H-dibenzo[2,3:6,7]thiepin[4,5-d]azepin als Rohprodukt; Dihydrochlorid Smp. 285-289° unter Zersetzung;

aus 39,9 g (0,1 Mol) 3-[3-(Dimethylamino)-propyl]-1,5-dihydro-2H-thieno[2',3':2,3][1]benzothiepin[4,5-d]azepin-2,4(3H)-dion und 14,6 g (0,38 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in absolutem Diäthyläther das 3-[3-(Dimethylamino)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-thieno[2',3':2,3][1]benzothiepin[4,5-d]azepin als Rohprodukt; Dihydrochlorid Smp. 265-270° unter Zersetzung;

aus 37,4 g (0,1 Mol) 3-[3-(Dimethylamino)-propyl]-5,10-dihydro-dibenzo[3,4:6,7]cyclohepta[1,2-d]azepin-2,4(1H,3H)-dion und 14,6 g (0,38 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in absolutem Diäthyläther das 3-[3-(Dimethylamino)-propyl]-1,2,3,4,5,10-hexahydro-dibenzo[3,4:6,7]cyclohepta[1,2-d]azepin, Smp. 80-82° (aus Pentan); Dihydrochlorid Smp. ca. 315° unter Zersetzung.

Das Ausgangsmaterial kann auf folgende Weise hergestellt werden:

aa) Zu einer Suspension von 30,7 g (0,1 Mol) 1,5-Dihydro-2H-dibenzo[2,3:6,7]thiepin[4,5-d]azepin-2,4(3H)-dion in 14,6 (0,12 Mol) frisch destilliertem 3-(Dimethylamino)-propylchlorid und 600 ml absolutem Toluol wird unter Rühren und Kochen in einer Stickstoffatmosphäre innerhalb zwei Stunden eine Suspension von 2,3 g (0,1 Mol) Lithiumamid in 6,9 ml absolutem Toluol zugetropft. Das Reaktionsgemisch lässt man anschliessend 20 Stunden unter Rückfluss weiter kochen und kühlt es hierauf auf Raumtemperatur ab. Nach Zugabe von 100 ml Wasser trennt man die organische Phase ab und extrahiert sie dreimal mit je 50 ml 10%iger Methansulfonsäure. Die sauren Extrakte stellt man mit konz. Ammoniak phenolphthalein-alkalisch, wobei sich das 3-[3-(Dimethylamino)-propyl]-1,5-dihydro-2H-dibenzo[2,3:6,7]thiepin[4,5-d]azepin-2,4(3H)-dion kristallin abscheidet, welches nach dem Umkristallisieren aus Äther/Pentan bei 102-103° schmilzt.

Das Methansulfonat wird wie folgt hergestellt: 30 g Base (0,076 Mol) werden in 75 ml Aceton gelöst und vorsichtig mit 7,3 g Methansulfonsäure (0,076 Mol) versetzt, worauf das 3-[3-(Dimethylamino)-propyl]-1,5-dihydro-2H-dibenzo[2,3:6,7]thiepin[4,5-d]azepin-2,4(3H)-dion-methansulfonat auskristallisiert, welches nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 270-275° unter Zersetzung schmilzt.

Analog können folgende Verbindungen hergestellt werden:

bb) aus 31,2 g (0,1 Mol) 1,5-Dihydro-2H-thieno[2',3':2,3][1]benzothiepin[4,5-d]azepin-2,4(3H)-dion, 14,6 g (0,12 Mol) 3-(Dimethylamino)-propylchlorid und 2,3 g (0,1 Mol) Lithiumamid das 3-[3-(Dimethylamino)-propyl]-1,5-dihydro-2H-thieno[2',3':2,3][1]benzothiepin[4,5-d]azepin-2,4(3H)-dion, Smp. 117-119° (aus Aceton); Hydrochlorid Smp. 224 bis 227° (aus abs. Äthanol) und

cc) aus 28,9 g (0,1 Mol) 5,10-Dihydro-dibenzo[3,4:6,7]cyclohepta[1,2-d]azepin-2,4(1H,3H)-dion, 14,6 g (0,12 Mol) 3-(Dimethylamino)-propylchlorid und 2,3 g (0,1 Mol) Lithiumamid das 3-[3-(Dimethylamino)-propyl]-5,10-dihydro-dibenzo[3,4:6,7]cyclohepta[1,2-d]azepin-2,4(1H,3H)-dion, Smp. 113-115° (aus Hexan); Hydrochlorid Smp. 265-268° (aus Äthanol).

Das 5,10-Dihydro-dibenzo[3,4:6,7]cyclohepta[1,2-d]azepin-2,4(1H,3H)-dion wird analog zu den Ausgangsstoffen von Beispiel 4 hergestellt:

aus 189 g (0,5 Mol) 10,11-Bis-(brommethyl)-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten (DOS 2 125 654) in 2,5 Liter Acetonitril und 59 g (1,2 Mol) Natriumcyanid das 5H-Dibenzo[a,d]cyclohepten-10,11-diacetonitril, Smp. 217-220° (aus Acetonitril);

aus 135 g (0,5 Mol) 5H-Dibenzo[a,b]cyclohepten-10,11-diacetonitril in 2,75 Liter Methylenchlorid mit trockenem

Bromwasserstoff das 2-Amino-4-brom-1,10-dihydro-dibenzo[3,4:6,7]cyclohepta[1,2-d]azepin-hydrobromid, Rohprodukt; aus 86,5 g (0,2 Mol) 2-Amino-4-brom-1,10-dihydro-dibenzo[3,4:6,7]cyclohepta[1,2-d]azepin-hydrobromid, 1,5 Liter Dimethylformamid und 1,3 Liter Wasser das 5,10-Dihydro-dibenzo[3,4:6,7]cyclohepta[1,2-d]azepin-2,4(1H,3H)-dion, Smp. 265-268° (aus Aceton).

Beispiel 9

Analog Beispiel 1 können unter Verwendung der entsprechenden Ausgangsstoffe folgende Verbindungen hergestellt werden:

3-Butyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-dibenzo[2,3:6,7]thiepin[4,5-d]azepin, Smp. 107-108° (aus Aceton); Methansulfonat Smp. 218-220° (abs. Äthanol);

3-Allyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-dibenzo[2,3:6,7]thiepin[4,5-d]azepin als Rohprodukt; Methansulfonat Smp. 225-227° (aus abs. Äthanol);

das 3-Propinyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-dibenzo[2,3:6,7]thiepin[4,5-d]azepin als Rohprodukt; Methansulfonat Smp. 218-221° (aus abs. Äthanol);

3-(Cyclopentylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-dibenzo[2,3:6,7]thiepin[4,5-d]azepin, Smp. 113-115° (aus abs. Äthanol); Methansulfonat Smp. 248-252° (aus abs. Äthanol);

3-(Cyclohexylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-dibenzo[2,3:6,7]thiepin[4,5-d]azepin, Smp. 113-115° (aus Aceton); Methansulfonat Smp. 256-258° (aus abs. Äthanol);

1,2,4,5-Tetrahydro-3H-dibenzo[2,3:6,7]thiepin[4,5-d]azepin-3-äthanol, Smp. 157-159° (aus Aceton); Methansulfonat Smp. 194-198° (aus abs. Äthanol);

1,2,4,5-Tetrahydro-3H-dibenzo[2,3:6,7]thiepin[4,5-d]azepin-3-propanol, Smp. 120-132° (aus Aceton); Methansulfonat Smp. 181-183° (aus abs. Äthanol);

3-(3-Methoxypropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-dibenzo[2,3:6,7]thiepin[4,5-d]azepin als Rohprodukt; Methansulfonat Smp. 213-216° (aus abs. Äthanol);

3-[3-(Methylthio)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-dibenzo[2,3:6,7]thiepin[4,5-d]azepin als Rohprodukt; Methansulfonat Smp. 212-214° (aus abs. Äthanol);

3-[2-(Methylthio)-äthyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-dibenzo[2,3:6,7]thiepin[4,5-d]azepin, Smp. 91-92° (aus Pentan); Methansulfonat Smp. 218-220° (aus abs. Äthanol);

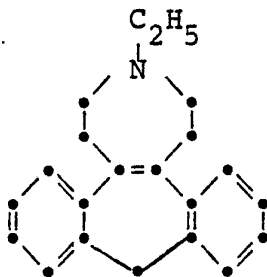
7-Chlor-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-dibenzo[2,3:6,7]thiepin[4,5-d]azepin als Rohprodukt; Hydrochlorid Smp. 266-268° (aus Abs. Äthanol);

7-Chlor-3-(cyclopentylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-dibenzo[2,3:6,7]thiepin[4,5-d]azepin, Smp. 123-126° (aus Aceton); Methansulfonat Smp. 195-198° (aus abs. Äthanol).

Beispiel 10

Analog Beispiel 1 kann unter Verwendung der entsprechenden Ausgangsstoffe folgende Verbindung hergestellt werden:

3-Äthyl-1,2,3,4,5,10-hexahydro-dibenzo[3,4:6,7]cyclohepta[1,2-d]azepin-hydrochlorid, Smp. 296-299°;



Smp. des Methansulfonates: 220-221°.

Beispiel 11

Eine Suspension von 19,4 g (0,05 Mol) 3-Benzyl-1,2,3,4,5,10-hexahydro-dibenzo[3,4:6,7]cyclohepta[1,2-d]azepin-hydrochlorid und 2 g 5%iger Pd-Kohle in 900 ml Methanol wird bei Normaldruck und 40-50° bis zur Aufnahme von 770 ml Wasserstoff hydriert. Anschliessend wird vom Katalysator abgenutscht und das Filtrat im Wasserstrahlvakuum eingedampft.

Das als Rückstand zurückbleibende rohe 1,2,3,4,5,10-Hexahydro-dibenzo[3,4:6,7]cyclohepta[1,2-d]azepin-hydrochlorid wird aus Äthanol umkristallisiert. Smp. 295-300°.

Zur Freisetzung der Base wird das Hydrochlorid in 250 ml Methylenchlorid suspendiert und mit 100 ml konz. Ammoniaklösung geschüttelt. Die Methylenchloridlösung wird abgetrennt und bis zur beginnenden Kristallisation eingeeengt. Dann versetzt man mit Hexan, wobei das 1,2,3,4,5,10-Hexahydro-dibenzo[3,4:6,7]cyclohepta[1,2-d]azepin vom Smp. 190 bis 191° auskristallisiert.

Zur Überführung ins Methansulfonat wird die freie Base in Methylenchlorid gelöst, mit der theoretischen Menge Methansulfonsäure versetzt und das 1,2,3,4,5,10-Hexahydro-dibenzo[3,4:6,7]cyclohepta[1,2-d]azepin-methansulfonat mit Äther ausgefällt, Smp. 269-271°.

Beispiel 12

Analog Beispiel 1 kann unter Verwendung der entsprechenden Ausgangsstoffe folgende Verbindung hergestellt werden:

3-(Cyclopentylmethyl)-1,2,3,4,5,10-hexahydro-dibenzo[3,4:6,7]cyclohepta[1,2-d]azepin vom Smp. 141-142°. Zur Überführung ins Methansulfonat wird die Base in Methylenchlorid gelöst, mit der theoretischen Menge Methansulfonsäure versetzt und das 3-(Cyclopentylmethyl)-1,2,3,4,5,10-hexahydro-dibenzo[3,4:6,7]cyclohepta[1,2-d]azepin-methansulfonat mit Äther ausgefällt, Smp. 248-249°.

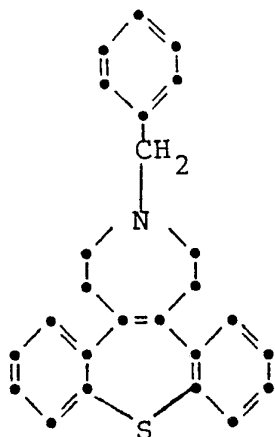
Beispiel 13

26,1 g (0,1 Mol) 1,2,3,4,5,10-Hexahydro-dibenzo[3,4:6,7]cyclohepta[1,2-d]azepin (hergestellt nach Beispiel 11) werden unter Eiskühlung mit 92 g (2 Mol) Ameisensäure und 20 g (0,2 Mol) 30%igem Formaldehyd versetzt und 1 Stunde bei 95 bis 100° gerührt. Anschliessend wird auf Eis-Wasser gegossen und mit 10-n. Natronlauge alkalisch gestellt. Die ausgeschiedene Base wird in Methylenchlorid aufgenommen und die Methylenchloridlösung bis zur beginnenden Kristallisation eingeeengt. Dann versetzt man mit Hexan, wobei das 3-Methyl-1,2,3,4,5,10-hexahydro-dibenzo[3,4:6,7]cyclohepta[1,2-d]azepin vom Smp. 144-146° auskristallisiert. Zur Überführung ins Methansulfonat wird die Base in Methylenchlorid gelöst, mit der theoretischen Menge Methansulfonsäure versetzt und das 3-Methyl-1,2,3,4,5,10-hexahydro-dibenzo[3,4:6,7]cyclohepta[1,2-d]azepinmethansulfonat mit Äther ausgefällt, Smp. 189-191°.

Beispiel 14

Analog Beispiel 1 kann unter Verwendung der entsprechenden Ausgangsstoffe die folgende Verbindung hergestellt werden:

3-Benzyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-dibenzo[2,3:6,7]thiepin[4,5-d]azepin vom Smp. 149-150° dar.



Zur Überführung ins Hydrochlorid löst man 3,0 g der Base in 100 ml Aceton und versetzt unter Rühren mit 2,2 ml einer 4-n. Chlorwasserstofflösung in Äther und gibt soviel Äther hinzu, bis die Lösung leicht trüb wird. Man lässt das 3-Benzyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-dibenzo[2,3:6,7]thiepinehydrochlorid auskristallisieren; Smp. 241-242°.

Beispiel 15

Analog Beispiel 1 können unter Verwendung der entsprechenden Ausgangsstoffe folgende Verbindungen hergestellt werden:

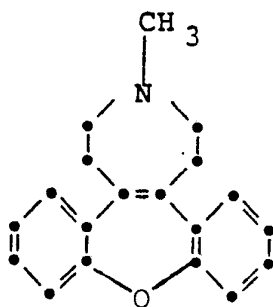
3-(2-Phenyl-äthyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-dibenzo[2,3:6,7]thiepine[4,5-d]azepin, Smp. 96-99° (aus Acetonitril); Methansulfonat Smp. 161-164° (aus abs. Äthanol);

7-Methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-dibenzo[2,3:6,7]thiepine[4,5-d]azepin, Smp. 108-112° (aus Aceton); Hydrochlorid Smp. 220-224° (aus abs. Äthanol);

7-Methylthio-3-(cyclopentylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-dibenzo[2,3:6,7]thiepine[4,5-d]azepin, Rohprodukt; Methansulfonat Smp. 206-209° (aus abs. Äthanol);

3,7-Dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-dibenzo[2,3:6,7]thiepine[4,5-d]azepin, Rohprodukt; Hydrochlorid Smp. 265 bis 268° (aus abs. Äthanol);

7-Brom-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-dibenzo[2,3:6,7]thiepine[4,5-d]azepin, Rohprodukt; Hydrochlorid Smp. 280° (unter Zersetzung) (aus abs. Äthanol);



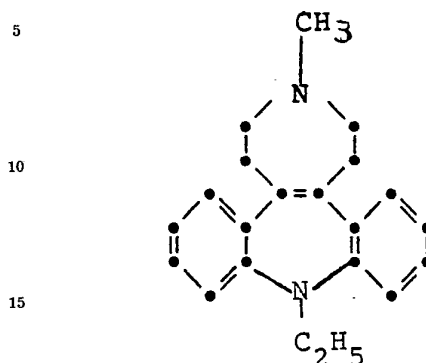
3-Isopropyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-d]azepin, Smp. 125-128° (aus Acetonitril); Maleat Smp. 175-177° (aus Aceton);

3-(Cyclopentylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-d]azepin vom Smp. 99-101° dar. Smp. des Methansulfonates 280° unter Zersetzung;

1,2,4,5-Tetrahydro-3H-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-d]azepin-3-propanol, Smp. 59-61° (aus Pentan); Methansulfonat Smp. 188-192° (aus abs. Äthanol);

7-Chlor-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-d]azepin, Smp. 174-176° (aus Toluol), Hydrochlorid Smp. 279-281° (aus abs. Äthanol);

3-Methyl-10-äthyl-1,2,3,4,5,10-hexahydro-dibenzo[b,f]azepino[4,5-d]azepin, Smp. 99-100° (aus Toluol); Oxalat Smp. 180-183° (aus abs. Äthanol);



3-Allyl-10-äthyl-1,2,3,4,5,10-hexahydro-dibenzo[b,f]azepino[4,5-d]azepin, Smp. 100-101° (aus Hexan); Hydrochlorid Smp. 245-248° (aus abs. Äthanol/Aceton);

3-Methyl-1,2,3,4,5,10-hexahydro-dibenzo[b,f]azepino[4,5-d]azepin, Smp. 121-124° (aus Methanol); Methansulfonat Smp. 263-266° (aus abs. Äthanol/Aceton); und

3-(Cyclopentylmethyl)-1,2,3,4,5,10-hexahydro-dibenzo[b,f]azepino[4,5-d]azepin, Smp. 72-75° (aus Pentan); Methansulfonat Smp. 271-274° (aus Methanol).

Beispiel 16

Ein Gemisch von 18,6 g (0,05 Mol) 7-Brom-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-dibenzo[2,3:6,7]thiepine[4,5-d]azepin, (hergestellt nach Beispiel 15) 10,7 g (0,12 Mol) Kupfer-I-cyanid in 20 ml Dimethylformamid wird in einer Stickstoffatmosphäre 22 Stunden unter Rühren auf 180° erwärmt. Hierauf wird auf 30° abgekühlt, mit 100 ml Methylchlorid verdünnt und mit 50 ml einer 50%igen wässrigen Äthylendiaminlösung versetzt. Die organische Phase wird anschliessend abgetrennt, mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen über Natriumsulfat eingedampft. Der kristalline Rückstand, das 7-Cyano-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-dibenzo[2,3:6,7]thiepine[4,5-d]azepin schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Hexan/Essigsäureäthylester bei 154-157°.

Zur Überführung ins Methansulfonat löst man 9,6 g (0,03 Mol) Base in 50 ml Aceton und versetzt diese Lösung unter Rühren mit 2,88 g (0,03 Mol) Methansulfonsäure, worauf das 7-Cyano-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-dibenzo[2,3:6,7]thiepine[4,5-d]azepin-methansulfonat vom Smp. 247-250° auskristallisiert.

Beispiel 17

Analog Beispiel 1 kann unter Verwendung der entsprechenden Ausgangsstoffe die folgende Verbindung hergestellt werden:

3-Äthyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-dibenzo[2,3:6,7]thiepine[4,5-d]azepin-hydrochlorid; Smp. des Methansulfonates: 212-214°.

Beispiel 18

27,6 g (0,1 Mol) 3-Methyl-1,2,3,4,5,10-hexahydro-dibenzo[b,f]azepino[4,5-d]azepin werden in einer Mischung von 130 ml Hexametapal und 130 ml absolutem Toluol unter Rühren gelöst. Zu dieser Lösung tropft man innerhalb 15 Minuten eine Suspension von 7,8 g (0,2 Mol) Natriumamid in 24 ml abs. Toluol, wobei die Temperatur durch leichtes Kühlen bei 18-20° gehalten wird; gleichzeitig wird ein trockener Stickstoffstrom durch die Reaktionslösung geleitet, um das entstandene Ammoniak auszutreiben. Nach Beendigung des Zutropfens lässt man noch 30 Minuten nachrühren und tropft

anschliessend eine Lösung von 14,2 g (0,1 Mol) Methyljodid in 100 ml abs. Toluol innerhalb 15 Minuten zu, wobei durch Eiskühlung die Temperatur weiterhin bei 18-20° gehalten wird. Hierauf lässt man das Reaktionsgemisch noch 15 Minuten nachrühren und giesst es dann langsam auf ein Gemisch von 2 Liter Wasser und 400 ml Toluol. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit Toluol extrahiert. Die vereinigten organischen Lösungen wäscht man mit Wasser und dampft sie nach dem Trocknen über Kaliumcarbonat im Vakuum vollständig ein. Der kristallisierte Rückstand, das 3,10-Dimethyl-1,2,3,4,5,10-hexahydro-dibenzo[b,f]azepino[4,5-d]azepin, wird aus Äthanol umkristallisiert und schmilzt bei 197-199°; Methansulfonat Smp. 231-233° (aus abs. Äthanol).

Das Ausgangsmaterial kann auf folgende Weise hergestellt werden:

aus 42,1 g (0,1 Mol) 5-Acetyl-10,11-bis-(brommethyl)-5H-dibenzo[b,f]azepin und 11,8 g (0,24 Mol) Natriumcyanid in 500 ml Acetonitril das 5-Acetyl-5H-dibenzo[b,f]azepin-10,11-diacetonitril, Smp. 183-185° (aus Benzol);

Aus 31,3 g (0,1 Mol) 5-Acetyl-5H-dibenzo[b,f]azepin-10,11-diacetonitril, 400 ml Methanol, 3,8 ml Wasser und trockenem Chlorwasserstoff der 5-Acetyl-5H-dibenzo[b,f]azepin-10,11-diessigsäure-dimethylester, Smp. 123-124° (aus Toluol);

aus 37,9 g (0,1 Mol) 5-Acetyl-5H-dibenzo[b,f]azepin-10,11-diessigsäure-dimethylester und 7,6 g Lithiumaluminiumhydrid in 150 ml abs. Tetrahydrofuran das 5-Äthyl-5H-dibenzo[b,f]azepin-10,11-diäthanol, Smp. 102-105° (aus Äther);

aus 30,9 g (0,1 Mol) 5-Äthyl-5H-dibenzo[b,f]azepin-10,11-diäthanol und 25,2 g (0,22 Mol) Methansulfonsäurechlorid in 120 ml Pyridin das 10,11-Bis-[2-(methylsulfonyloxy)-äthyl]-5H-dibenzo[b,f]azepin, Smp. 140-143° (aus Toluol);

aus 37,9 g (0,1 Mol) 5-Acetyl-5H-dibenzo[b,f]azepin-10,11-diessigsäure-dimethylester und 7,6 g Lithiumaluminiumhydrid in 1 Liter abs. Diäthyläther das 5H-Dibenzo[b,f]azepin-10,11-diäthanol, Smp. 180-182° (aus Aceton);

aus 28,1 g (0,1 Mol) 5H-Dibenzo[b,f]azepin-10,11-diäthanol und 25,2 g (0,22 Mol) Methansulfonsäurechlorid in 120 ml Pyridin das 10,11-Bis-[2-(methylsulfonyloxy)-äthyl]-5H-dibenzo[b,f]azepin, Smp. 140-142° (aus Toluol);

aus 21,9 g (0,05 Mol) 10,11-Bis-[2-(methylsulfonyloxy)-äthyl]-5H-dibenzo[b,f]azepin, 1,85 g (0,06 Mol) Methylamin und 16,25 g (0,125 Mol) Diisopropyl-äthylamin das 3-Methyl-

-1,2,3,4,5,10-hexahydro-dibenzo[b,f]azepino[4,5-d]azepin, Smp. 121-124° (aus Methanol); Methansulfonat Smp. 263 bis 266° (aus abs. Äthanol/Aceton).

Beispiel 19

Analog zu Beispiel 1 können unter Verwendung der entsprechenden Ausgangsstoffe folgende Verbindungen hergestellt werden:

3-Propyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-dibenzo[2,3:6,7]thiepin-[4,6-d]azepin, Smp. 128-130° (aus Aceton); Methansulfonat Smp. 181-183° (aus abs. Äthanol);

7-Brom-3-(cyclopentylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-dibenzo[2,3:6,7]thiepin[4,5-d]azepin, Smp. 120-123° (aus Äthanol);

7-Brom-3-äthyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-dibenzo[2,3:6,7]thiepin[4,5-d]azepin, Rohprodukt.

Beispiel 20

Ein Gemisch von 19,3 g (0,05 Mol) 7-Brom-3-äthyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-dibenzo[2,3:6,7]thiepin[4,5-d]azepin, 10,7 g (0,12 Mol) Kupfer-I-cyanid in 20 ml Dimethylformamid wird in einer Stickstoffatmosphäre 22 Stunden unter Rühren auf 180° erwärmt. Hierauf wird auf 30° abgekühlt, mit 100 ml

Methylenchlorid verdünnt und mit 50 ml einer 50%igen wässrigen Äthylendiaminlösung versetzt. Die organische Phase wird anschliessend abgetrennt, mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen über Natriumsulfat eingedampft. Der kristalline Rückstand, das 7-Cyano-3-äthyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-dibenzo[2,3:6,7]thiepin[4,5-d]azepin schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Hexan/Essigsäureäthylester bei 154 bis 156°.

Zur Überführung ins Methansulfonat löst man 10 g (0,03 Mol) Base in 50 ml Aceton und versetzt diese Lösung unter Rühren mit 2,88 g (0,03 Mol) Methansulfonsäure, worauf das 7-Cyano-3-äthyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-dibenzo[2,3:6,7]thiepin[4,5-d]azepin-methansulfonat vom Smp. 220-223° auskristallisiert.

Auf analoge Weise kann hergestellt werden:

aus 22 g (0,05 Mol) 7-Brom-3-(cyclopentylmethyl)-2,3,4,6-tetrahydro-1H-dibenzo[2,3:6,7]thiepin[4,5-d]azepin, 10,7 g (0,12 Mol) Kupfer-I-cyanid in 20 ml Dimethylformamid, das 7-Cyano-3-(cyclopentylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-dibenzo[2,3:6,7]thiepin[4,5-d]azepin, Smp. 170-172° (aus Methanol); Methansulfonat Smp. 203-206° (aus abs. Äthanol).